

624

3ème cycle
d'Enseignement Supérieur

N° d'ordre : 68

THESE

présentée

À L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

MENTION CHIMIE STRUCTURALE

par

Jean-Paul PAUGAM

" SUR LA PREPARATION ET LA REACTIVITE D'ESTERS ET D'AMIDES
PROPARGYLIQUES DERIVES DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE "

Soutenue le 7 juillet 1976, devant la commission d'examen

Président	M. G. STURTZ	Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale
Examineurs	M. P. CADIOT	Sous-Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Professeur à l'Université de Paris VI
	M. L. BELLON	Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale
	M. J. LAURANSAN	Maître de Conférences à l'Université de Bretagne Occidentale

1976

3ème cycle
d'Enseignement Supérieur

N° d'ordre : 68

THESE

présentée

À L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

MENTION CHIMIE STRUCTURALE

par

STURZ/3775

Jean-Paul PAUGAM

" SUR LA PREPARATION ET LA REACTIVITE D'ESTERS ET D'AMIDES
PROPARGYLIQUES DERIVES DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE "

Soutenue le 7 juillet 1976, devant la commission d'examen

Président	M. G. STURTZ	Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale
Examineurs	M. P. CADIOT	Sous-Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Professeur à l'Université de Paris VI
	M. L. BELLON	Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale
	M. J. LAURANSAN	Maître de Conférences à l'Université de Bretagne Occidentale

1976

A RENEE
A mes Parents

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Hétéro-Organique de l'U.E.R. des Sciences de la Matière et de la Mer de l'Université de Bretagne Occidentale, sous la direction de Monsieur le Professeur G. STURTZ. Je tiens à lui exprimer ma respectueuse reconnaissance pour son accueil, pour les conseils qu'il m'a toujours prodigués avec la plus grande bienveillance au cours de cette recherche et pour l'honneur qu'il me fait en présidant la commission d'examen.

Je remercie Monsieur P. CADIOT, Directeur adjoint de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris et Professeur à l'Université de Paris VI, pour avoir accepté de juger ce mémoire.

Mes remerciements vont également à Monsieur L. BELLON, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale et à Monsieur J. LAURANSAN, Maître de Conférences à l'Université de Bretagne Occidentale, qui ont accepté de participer au jury.

Ce travail a pu être mené à bien grâce à l'appui de la Direction des Recherches et Moyens d'Essais. Que son directeur, Monsieur le Professeur J.E. DUBOIS, veuille bien agréer l'expression de ma profonde gratitude.

Il m'est agréable d'adresser à Monsieur B. CORBEL, Maître-Assistant, mes remerciements pour son soutien et ses conseils constants ainsi que pour la formation qu'il m'a donnée.

Je remercie mes camarades de laboratoire pour leur aide et leurs témoignages de sympathie. Mes remerciements vont enfin à tous ceux dont l'aide technique a permis la réalisation de ce mémoire et plus particulièrement Madame PAPE, Madame ABIVEN, Madame LE RU et le personnel du service reprographie.

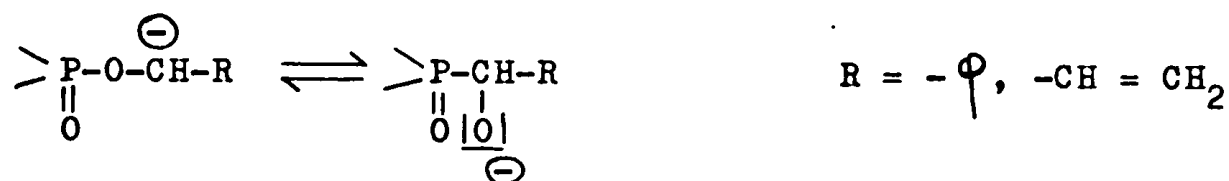
S O M M A I R E

	Pages	
INTRODUCTION	1	
 CHAPITRE I		
GENERALITES SUR LES ESTERS ET AMIDES PROPARGYLIQUES DERIVES DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE.....	3	
 I - Synthèse		
A - Synthèse de phosphates propargyliques.....	4	
B - Synthèse de phosphoramidates propargyliques.....	5	
C - Synthèse de thiophosphoramidates propargyliques.....	8	
D - Synthèse de phosphoramides propargyliques.....	10	
 II - Etude infrarouge de l'"acidité" du proton acétylénique dans quel- ques esters et amides propargyliques dérivés de l'acide ortho- phosphorique		13
III - Partie expérimentale.....	23	
 CHAPITRE II		
PROPRIETES CHIMIQUES DES ESTERS ET DES AMIDES PROPARGYLIQUES DERIVES DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE		
I - Réactivité vis-à-vis de l'hydrure de sodium ; intérêt des composés obtenus en synthèse organique.....	48	

	Pages
A - Sodation - Alkylation.....	50
B - Utilisation en synthèse des composés obtenus	
1 - Préparation de bromo-1 alcynes-2 et de dialkylphosphates d'alcyne-2 yle.....	57
2 - Synthèse de N-alkylamino-1 alcynes-2.....	62
 II - Réactivité vis-à-vis du n-butyllithium ; intérêt des composés obtenus en synthèse organique	
A - Métallation par le n-butyllithium, condensation de quelques cétones sur ces acétylures.....	64
B - Utilisation en synthèse organique des composés obtenus	
1 - Cas des esters dérivés de l'acide orthophosphorique....	68
2 - Cas des amides dérivés de l'acide orthophosphorique....	69
 III - Réactivité vis-à-vis de la réaction de Mannich, voie d'accès aux N-alkylamino-1 N'N' dialkylamino-4 butynes-2.....	71
 IV - Partie expérimentale.....	76
 CHAPITRE III	
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES ESTERS ET DES AMIDES PROPARGYLIQUES DERIVES DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE	
I - Propriétés radioprotectrices.....	139
II - Propriétés cardiovasculaires.....	151
III - Partie expérimentale.....	162
 CONCLUSION.....	168
 BIBLIOGRAPHIE.....	170

I N T R O D U C T I O N .

Dans le but de poursuivre en série acétylénique l'étude concernant la mise en évidence par G. STURTZ et B. CORBEL (1)(2)(3) d'une nouvelle transposition carbanion phosphate-oxanion phosphonate,



il nous était nécessaire d'accéder à des phosphates et à des phosphoramidates d'alcyne-2 yle. Ces derniers composés, par leurs structures, se rapprochant de l'hexaméthylphosphorotriamide (H.M.P.T) étaient susceptibles de présenter une réactivité chimique particulière. H. NORMANT et coll. (4) ont montré, en effet, que le H.M.P.T. favorise l'ionisation de composés AH et permet la préparation des "sels" $A^{\ominus} M^{\oplus}$ où les ions sont séparés en raison du caractère fortement polaire de ce solvant.

Nous avons donc étudié, dans un premier chapitre, l'accès aux phosphates, phosphoramidates, thiophosphoramidates et phosphoramides propargyliques, ainsi que les phénomènes qu'ils présentent en spectrométrie infra-rouge.

En accord avec les particularités relevées au cours de l'étude infra-rouge, certaines de ces molécules phosphorées propargyliques, les phosphoramidates et les phosphoramides notamment, ont présenté des propriétés réactionnelles intéressantes vis-à-vis d'agents basiques (hydrure de sodium et n-butyllithium) et vis-à-vis de la réaction de MANNICH. Cet aspect de la réactivité de certains esters et amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique sera abordé au cours du deuxième chapitre et l'intérêt, en synthèse

organique, des produits obtenus sera développé.

Enfin, dans un troisième chapitre, nous nous sommes intéressés aux propriétés pharmacologiques de ces nouvelles séries de composés qui sont essentiellement caractérisées par une activité radioprotectrice.

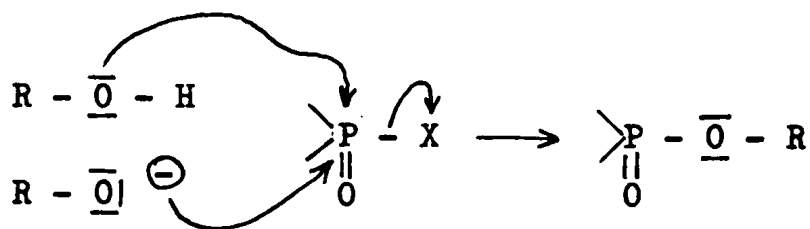
CHAPITRE I.

GENERALITES SUR LES ESTERS ET AMIDES PROPARGYLIQUES DERIVES
DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE.

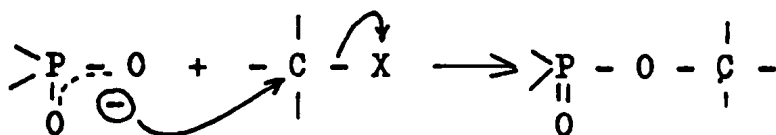
L'important développement qu'a connu la chimie du phosphore durant ces trente dernières années est lié à l'intérêt de ces molécules sur le plan biologique et industriel. La littérature fait état de nombreux travaux permettant d'accéder aux esters de l'acide orthophosphorique.

L'introduction d'une fonction ester phosphorique (phosphates, phosphoramidates) repose en effet sur deux voies d'accès différentes :

- l'une tient compte de la réactivité du groupement phosphoryle $\text{>P}(=\text{O})-$ vis-à-vis d'agents nucléophiles (méthode A).



- l'autre utilise le pouvoir nucléophile d'anions phosphoriques vis-à-vis de réactifs électrophiles (méthode B).



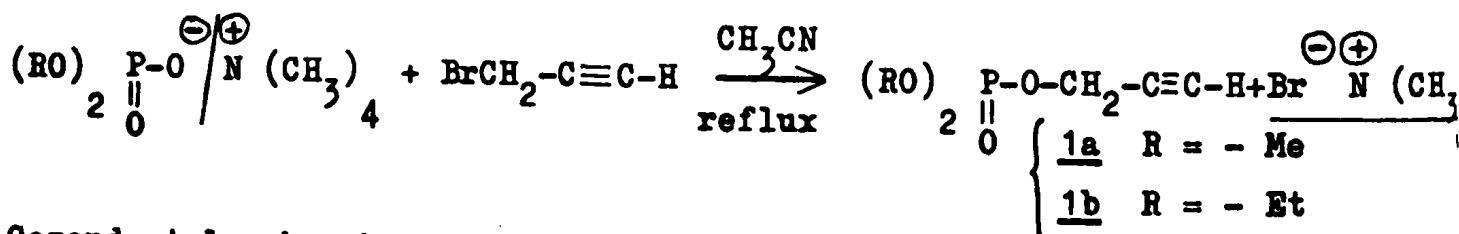
Nous avons cherché à adapter ces réactions générales à la réactivité quelquefois particulière des dérivés propargyliques.

La présence dans ces molécules de deux sites actifs l'un donneur de proton ($\equiv \text{C} - \text{H}$), l'autre accepteur ($\overset{\ominus}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}$) nous a incités à réaliser une étude infra-rouge de ces composés pour évaluer la réactivité du proton acétylénique en prenant comme référence un composé de structure simple comme l'hexyne.

I - Synthèse d'esters et d'amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique.

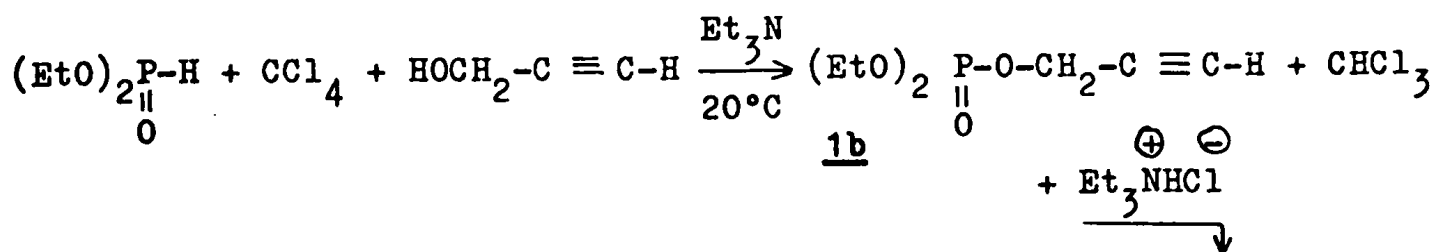
A. Synthèse de phosphates propargyliques.

Nous nous sommes volontairement limités à la synthèse du diméthylphosphate de propargyle 1a et du diéthylphosphate de propargyle 1b. Ces deux composés sont connus depuis de nombreuses années en tant qu'agents anticholinestérasiques (5) et insecticides puissants (6)(7) (8). La condensation, à reflux d'acétonitrile, du bromure de propargyle sur le phosphate de dialkyle et de tétraméthylammonium correspondant nous a permis d'accéder aux deux phosphates recherchés. Ce mode de synthèse a été utilisé pour la première fois par P. CHABRIER et coll. (9) :

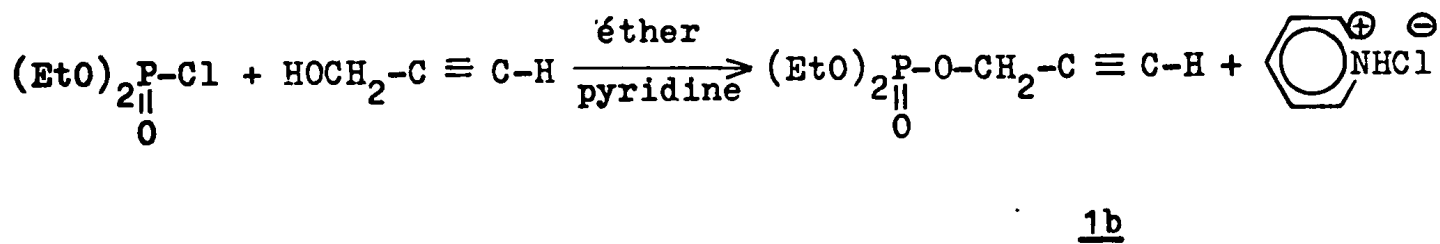


Cependant le phosphate de diéthyle et de tétraméthylammonium est relativement long à synthétiser à la pression atmosphérique (8 jours).

Aussi, pour obtenir plus facilement le composé 1b, nous avons eu recours à la méthode de G.W. KENNER et coll. (10), modifiée par B.H. ALEXANDER et coll. (6), qui permet une préparation in situ du chlorure de l'acide diéthylphosphorique en faisant réagir la triéthylamine sur un mélange hydrogène phosphate de diéthyle-trétra-chlorure de carbone-alcool propargylique à température ordinaire suivant le schéma :



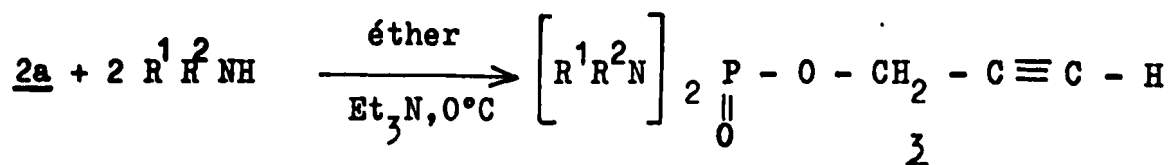
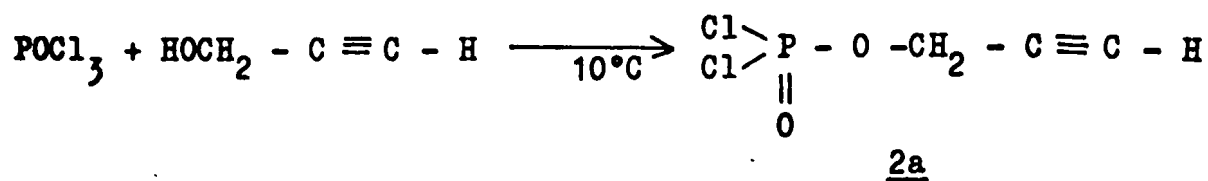
La méthode utilisée par Y. ARBISMAN et coll. (11) consiste, quant à elle, à condenser directement le chlorure de l'acide diéthylphosphorique sur l'alcool propargylique dans l'éther en présence de pyridine :



B. Synthèse de phosphoramidates propargyliques.

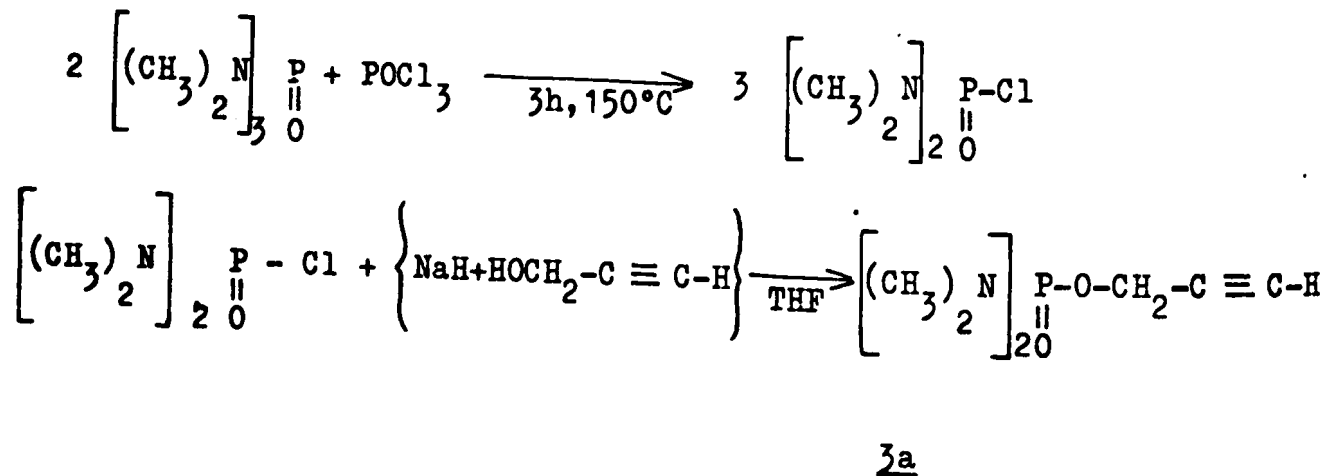
Bien que les oxydes d'alcynyl-amino-phosphines soient connus depuis 1967 (12) les phosphoramidates correspondants n'ont jamais été synthétisés jusqu'à ce jour, seuls quelques phosphoramidates d'alkyle ont été décrits par B. LOEV et J.T. MASSENGALE (13-a-). C'est d'ailleurs en étendant à l'alcool propargylique leur méthode de phosphorylation par l'oxytrichlorure de phosphore que nous avons obtenu le dichlorophosphate de propargyle, qui, par

condensation, à 0°C, sur des amires secondaires, en présence d triéthylamine, a permis d'accéder aux phosphoramidates propargy- liques recherchés.



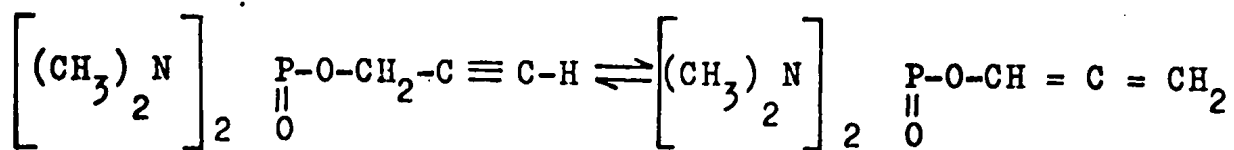
La préparation du composé 2a nécessite l'utilisation d'un excès d'oxytrichlorure de phosphore pour défavoriser la formation du chlorophosphate de dipropargyle 2b très facilement séparable de 2a par distillation.

La diméthylamine étant d'un emploi peu pratique nous avons préféré utiliser une séquence réactionnelle différente pour accéder au bis-diméthylphosphoramidate de propargyle 3a. Ce composé a été obtenu par condensation à - 10°C de l'alcoolate propargylique sur le chlorure de l'acide bis-diméthylamidophosphorique préparé par réaction de redistribution entre le HMPT et l'oxytrichlorure de phosphore (13-b-).



Cette réaction est celle qui donne les meilleurs rendements. Nous avons en effet remarqué que, par condensation directe de l'alcool en présence de pyridine, nous obtenions des résultats nettement moins bons.

Notons cependant qu'il est nécessaire d'utiliser un excès d'alcool pour éviter toute possibilité de formation du dérivé allénique par réarrangement propargylique.



L'étude de ce réarrangement sera développée dans le deuxième chapitre.

Les phosphates et les phosphoramidates obtenus sont répertoriés dans le tableau I.

TABLEAU I.

n°	$\begin{array}{c} \text{A}_2\text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \\ \text{O} \end{array}$	Rdt %	Eb °C 0,01	littérature
<u>1a</u>	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \\ \text{O} \end{array}$	64	85	(5)(6)(7)
<u>1b</u>	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \\ \text{O} \end{array}$	53*	87	(8)(9)
<u>2a</u>	$\begin{array}{c} \text{Cl} > \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \\ \text{Cl} \\ \\ \text{O} \end{array}$	71	61	
<u>3a</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	89	91	
<u>3b</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	78	113	
<u>3c</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	54	152	
<u>3d</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	81**	125	
<u>3e</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	83	153	
<u>3f</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	73	F=63°C	
<u>3g</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	71	F=65°C	

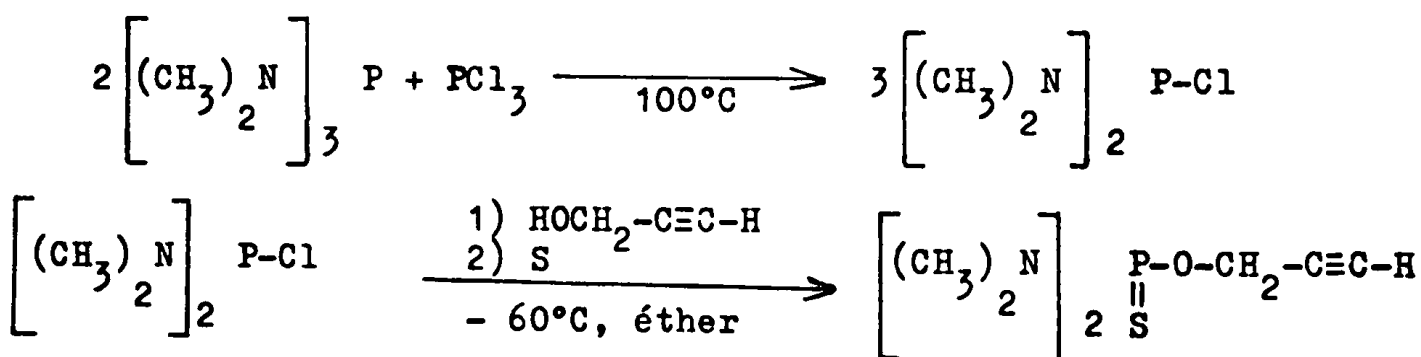
* Rendement calculé à partir du diéthylphosphite.

** Rendement calculé sur le produit brut, le composé 3d se décompose très violemment aux 2/3 de la distillation.

C. Synthèse de thiophosphoramidates propargyliques.

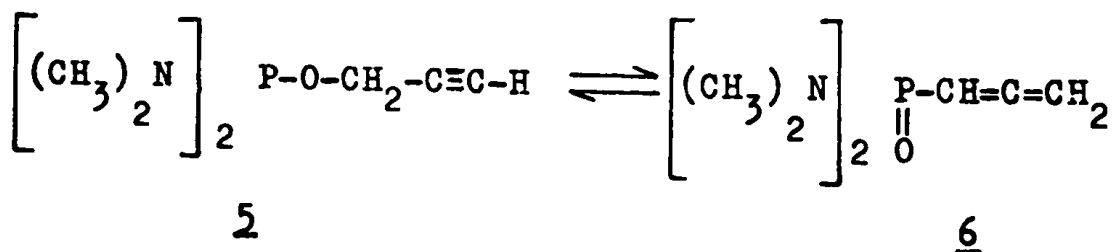
a - Synthèse du bis-diméthylthiophosphoramidate de O-propargyle 4.

Le composé 4 n'a pu être obtenu en utilisant le chlorure de l'acide bis-diméthylamidothiophosphorique comme intermédiaire de synthèse. En effet ce dérivé halogéné est très peu réactif même vis-à-vis des alcoolates, il réagit uniquement avec le méthylate (14). Nous avons alors abordé la synthèse par une autre voie en traitant la tris-diméthylaminophosphine par le trichlorure de phosphore à 100°C, nous obtenons par réaction de redistribution la bis-diméthylamino-chlorophosphine (15). Ce composé réagit sur l'alcool propargylique et le produit obtenu est oxydé par le soufre en bis-diméthylthiophosphoramidate de O- propargyle.



4

L'alcool propargylique et le soufre ont été successivement additionnés à basse température (-60°C) pour éviter un réarrangement du type phosphite-phosphonate (16) :



La formation du composé 6 est aisément contrôlable par infra-rouge, en effet il présente une bande allénique très intense à 1923 cm⁻¹ et une bande √P=O à 1180 cm⁻¹.

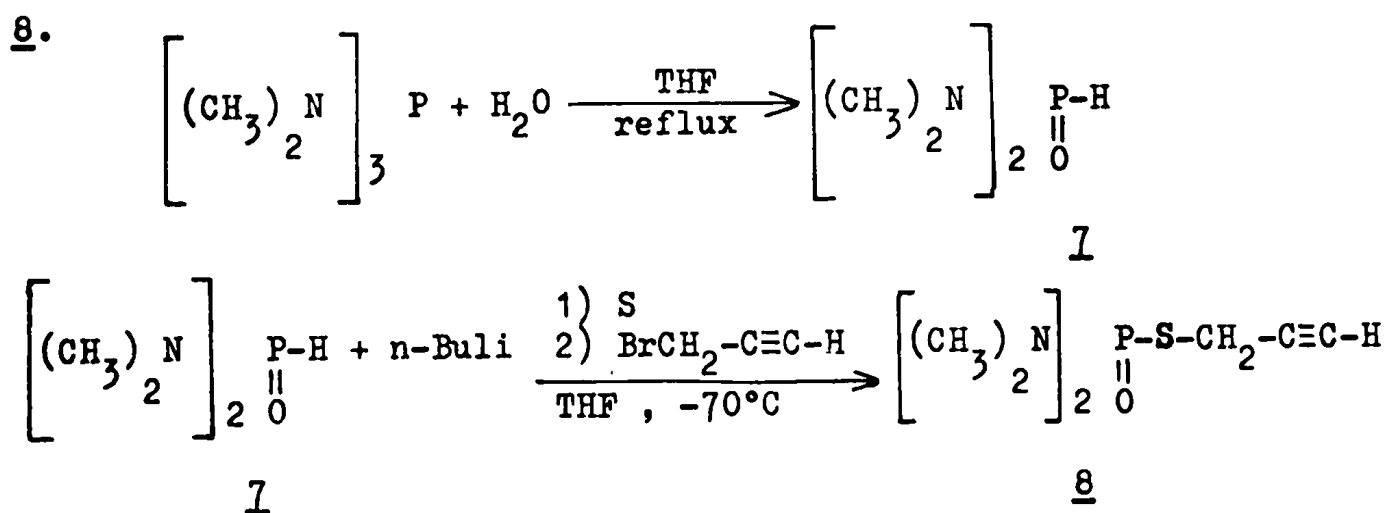
Il est à noter que ce réarrangement est bien plus aisé dans le cas du bis-diméthylaminophosphite de propargyle 5 que dans le cas du diéthylphosphite correspondant. En effet, A.N. PUDOVIK et coll. (17)

ont utilisé le même schéma réactionnel pour accéder au O-O diéthylthiophosphate de O- propargyle mais en réalisant la condensation du soufre à 40°-45°C.

b - Synthèse du bis-diméthylthiophosphoramidate de S-propargyle, 8.

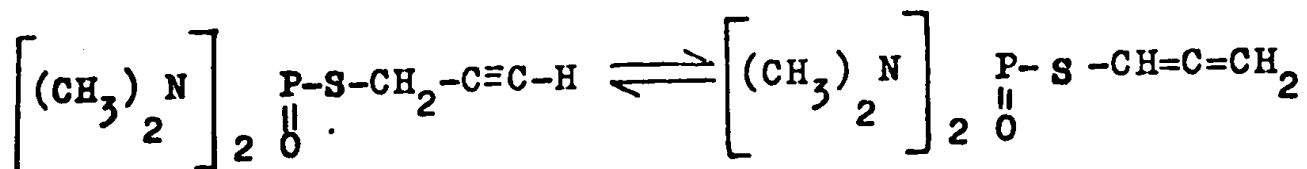
Le composé 8 a été obtenu en apportant quelques modifications à la synthèse du O-O diéthylthiophosphate de S-propargyle décrite par J.W. BAKER et coll. (18).

Par hydrolyse de la tris-diméthylaminophosphine nous avons isolé le bis-diméthylamidophosphite, 7, (19) qui, successivement traité à -70°C par le n-butyllithium, le soufre et le bromure de propargyle permet d'accéder au bis-diméthylthiophosphoramidate de S-propargyle,



L'utilisation du n-butyllithium est nécessaire à cause de la faible réactivité du phosphite 7. En effet par rapport au diéthylphosphite l'arrachement du proton est rendu plus difficile par la présence, autour du phosphore, d'un nuage électronique plus important, ce qui est dû au recouvrement partiel des orbitales p de l'azote et des orbitales d du phosphore (recouvrement pπ - d π) .

N.B. il est important d'éviter tout excès de n-butyllithium qui, en fin de réaction favoriserait la formation du dérivé allénique :



caractérisé en infra-rouge par une bande à 1945 cm^{-1} .

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau II.

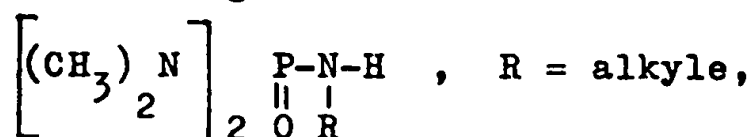
Tableau II.

n°	thiophosphoramidates	Rdt %	Eb°C / mmHg
<u>4</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \right]_2$	77	88/0,05*
<u>8</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-S-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	64	116°/0,01

* cristallise à température ambiante, ($F \simeq 35^\circ\text{C}$).

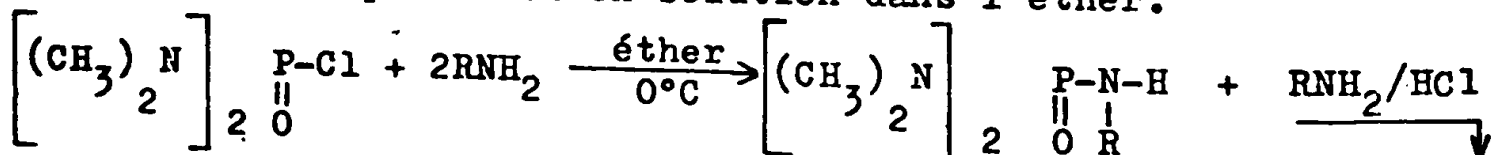
D. Synthèse de phosphoramides propargyliques.

La synthèse des bis-diméthylphosphoramides de N-alkyle, composés de formule générale :



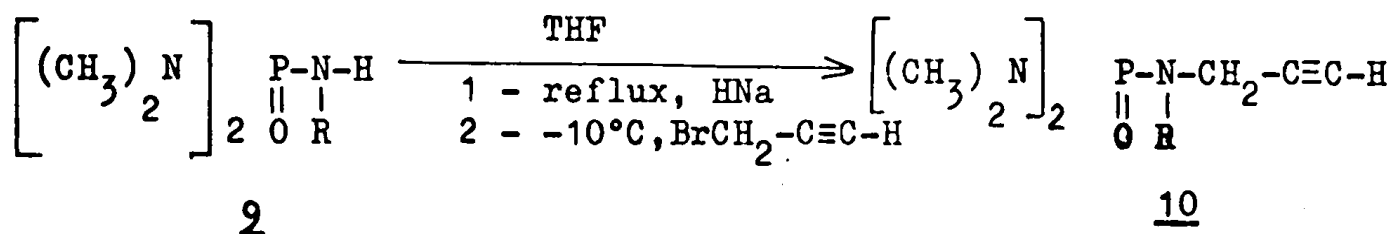
a été largement étudiée en raison de leur utilisation comme insecticides (20)(21)(22)(23)(24). Nous avons choisi ce type d'intermédiaire pour aboutir à une méthode générale de préparation des bis-diméthylphosphoramides de N-alkyle et de N-propargyle.

Les bis-diméthylphosphoramides de N-alkyle sont obtenus par condensation, à 0°C , du chlorure de l'acide bis-diméthylamidophosphorique sur des amines primaires en solution dans l'éther.

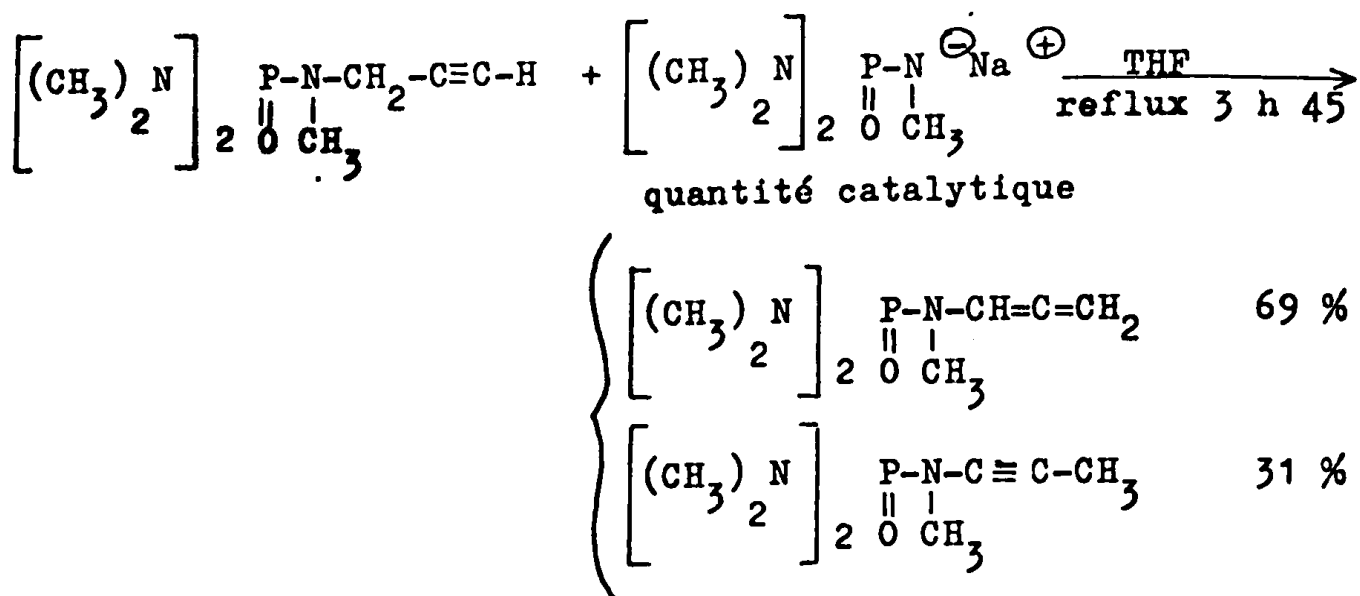


Le composé symétrique $\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{P} \\ \parallel \quad | \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{R} \quad \text{O} \end{array} \right]_2 \left[\begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \right]_2$ est susceptible de se former, il est donc important d'utiliser un large excès d'amine. Cette remarque ne concerne pas les amines primaires où R est un groupement relativement volumineux $\text{R} = -(\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$, le facteur stérique gênant considérablement cette réaction secondaire.

Les amidures correspondant aux bis-diméthylphosphoramides de N-alkyle **9** sont ensuite préparés à reflux de THF en présence d'hydrure de sodium. Les phosphoramides de N-alkyle et de N-propargyle sont finalement obtenus par condensation à -10°C du bromure de propargyle :



Au cours de cette dernière étape, pour éviter la formation du dérivé allénique, il est indispensable d'utiliser l'hydrure de sodium en léger défaut lorsque l'amidure obtenu est insoluble $\text{R} = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{CH}_3$ dans le cas contraire l'excès d'hydrure de sodium sera éliminé par décantation avant l'addition du bromure de propargyle qui sera toujours effectuée à -10°C . En effet, en l'absence d'hydrure de sodium, la réactivité des amidures intermédiaires est suffisante pour permettre, à température ambiante, le réarrangement propargylique du phosphoramide. C'est ainsi qu'en traitant le bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N-propargyle par une quantité catalytique d'amidure correspondant nous avons obtenu le résultat suivant, après 3 h 45 de reflux en milieu THF :



Remarque : l'amidure a été préparé à partir du bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle en utilisant un très large défaut d'hydrure de sodium.

Les composés obtenus sont répertoriés dans les tableaux III et IV.

Tableau III.

n°	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{R} \end{array} \right]_2$	Rdt %	Eb ^{°C} _{0,01}	Littérature
<u>9a</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	63	114	(20)(21)(22)(23)
<u>9b</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array} \right]_2$	75	115*	(21)(24)
<u>9c</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array} \right]_2$	71	131	
<u>9d</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-}\varphi \end{array} \right]_2$	61	F=93°C	
<u>9e</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{array} \right]_2$	67	128	
<u>9f</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P-N-H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O} \end{array} \right]_2$	54	Fond bas	

* 9b cristallise à température ambiante, fond bas $\approx 35^\circ\text{C}$.

Tableau IV.

n°	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{R} \end{array} \right]_2$	Rdt %	Eb / °C mmHg
10a	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	82	109 / 0,01
10b	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	72	108 / 0,001
10c	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	74	124 / 0,01
10d	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2-\varphi \end{array} \right]_2$	67	F=120°C
10e	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \right]_2$	78	F=68°C
10f	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{C}_6\text{H}_{10} \text{---} \\ \text{O} \end{array} \end{array} \right]_2$	64	172 / 0,01

II - Etude* infra-rouge de "l'acidité" du proton acétylénique dans quelques esters et amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique.

La spectrométrie infra-rouge nous a permis de comparer l'acidité de l'hexyne à celle du proton acétylénique dans chaque type de dérivés phosphorés propargyliques synthétisés précédemment.

Il nous a également paru intéressant de déterminer la basicité du groupement phosphoryle de ces composés. En effet la présence dans ces molécules de deux sites actifs : l'un donneur de proton ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), l'autre accepteur ($\text{>P}=\text{O}$) doit permettre une autoassociation susceptible de favoriser

* Je tiens à remercier Mr. J. LAURANSAN, Maître de Conférences à la faculté des Sciences de Brest, qui a bien voulu effectuer les mesures physico-chimiques indispensables à cette étude. Ce travail est en cours de publication au Bulletin des Sociétés Chimiques Belges.

l'arrachement du proton acétylénique en solutions concentrées.

Les résultats obtenus nous ont amenés à déterminer la constante d'auto-association des composés 1b et 3a notamment.

A. Généralités.

On considère le complexe 1-1 (C) formé par pont d'hydrogène entre une molécule de donneur de proton (D) et une molécule d'accepteur (A)

On a la constante d'équilibre : $D + A \rightleftharpoons C$

$$K = \frac{C_C}{C_D \times C_A} = \frac{C_D^{\circ} - C_D}{C_D (C_A^{\circ} - C_D + C_D)} \quad \left\{ \begin{array}{l} C_D^{\circ}, C_A^{\circ} = \text{concentrations initiales} \\ C_D, C_A, C_C = \text{concentrations à l'équilibre.} \end{array} \right.$$

La spectrométrie infra-rouge permet d'évaluer, après étalonnage, la concentration C_D du donneur libre à l'équilibre.

Les conditions d'étude sont telles que le donneur n'est pas autoassocié et que les bandes d'absorption correspondant aux molécules libres et aux complexes ne se recouvrent pas. La loi de Beer est alors applicable et la constante K est déterminée par moyenne de plusieurs mesures.

B. "Acidité".

Pour évaluer l'acidité relative des divers composés propargyliques nous avons étudié l'association avec le DMSO à partir de l'absorbance correspondant à la vibration d'élongation $\nu_{\equiv C-H}$ à 3310 cm^{-1} des molécules libres. Cette étude a été menée dans les conditions suivantes :


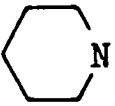


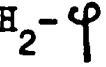
épaisseur de la cellule de mesure : 1 mm

$C_D^{\circ} = 0,03 \text{ mole.l}^{-1}$, $C_A^{\circ} < 1,5 \text{ mole.l}^{-1}$

solvant : CCl_4

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau V.

Tableau V.

n°	Composés	K _A l.mole ⁻¹
<u>1b</u>	$\begin{array}{c} \text{(EtO)}_2\text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1,20
<u>3a</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	0,60
<u>3b</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	0,48
<u>3c</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	0,60
<u>4</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	0,59
<u>8</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-S-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	0,87
<u>3d</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ 	0,80
<u>3f</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ 	0,49
<u>3g</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ 	0,85
<u>10a</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ 	0,41
<u>10d</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ 	0,41
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$	0,27

Il apparait donc que les composés phosphorés propargyliques sont d'acidité très proche et ne sont que très légèrement plus acides que des acétyléniques vrais du type hexyne.

C - "Basicité" - autoassociation.

Tous les K_A précédemment déterminés étant du même ordre de grandeur, il apparait que l'intensité du phénomène d'autoassociation sera directement liée au pouvoir attracteur du groupement phosphoryle. Aussi pour nous permettre d'établir une comparaison entre les "acidités", en solution concentrée, des divers types de proton acétylénique nous avons déterminé la "basicité" des composés propargyliques en étudiant leur association avec le p-chlorophénol à partir de l'absorbance correspondant à la vibration d'élongation ν -OH des molécules libres de p-chlorophénol (3613 cm^{-1}).

Cette étude a été menée dans les conditions suivantes :

épaisseur de la cellule de mesure : 10 mm.

$C_D^\circ = 0,003 \text{ mole.l}^{-1}$, $C_A^\circ < 0,005 \text{ mole.l}^{-1}$

solvant : CCl_4

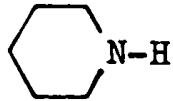
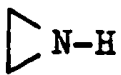
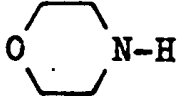
Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau VI.

Il apparait que le K_B du groupement phosphoryle est étroitement lié à la structure du composé phosphoré étudié :

- pour une structure voisine du HMPT (3N, phosphoramides) le K_B est très important (effet $p\pi - d\pi$ maximum).

- dans les phosphoramidates le K_B est déjà plus faible (2N au lieu de 3N) et est assez nettement dépendant de l'effet inductif donneur des groupements portés par les azotes : en effet, plus le pK_A des amines secondaires correspondantes est fort, plus

Tableau VI.

n°	Composés	$K_B^{1.mol} \cdot l^{-1}$	R^1R^2NH	pK_A de l'amine secondair
	$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \end{array} \right]_3 \quad P=O$	6100		
<u>10a</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-N-CH_2-C\equiv C-H \\ \quad \\ O \quad CH_3 \end{array}$	4000		
<u>10d</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-N-CH_2-C\equiv C-H \\ \quad \\ O \quad CH_2-\varphi \end{array}$	3100		
<u>3f</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{Cyclohexane ring} \\ \phantom{\text{Cyclohexane ring}} \end{array} N \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	2800		11,123
<u>3b</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3CH_2)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	1800	$(CH_3CH_2)_2N-H$	10,94
<u>3a</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	1600	$(CH_3)_2NH$	10,72
<u>3c</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	1330	$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2NH$	11,25
<u>3d</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{Cyclopropane ring} \\ \phantom{\text{Cyclopropane ring}} \end{array} N \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	840		8,01
<u>3g</u>	$\left[\begin{array}{c} \text{Cyclohexane ring} \\ \phantom{\text{Cyclohexane ring}} \end{array} N \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	800		8,33
<u>8</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-S-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	730		
<u>1b</u>	$(EtO)_2 \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ O \end{array}$	380		
<u>4</u>	$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \end{array} \right]_2 \quad \begin{array}{c} P-O-CH_2-C\equiv C-H \\ \\ S \end{array}$	12		
	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-C\equiv C-H$	1,2		

leur basicité est forte, plus l'effet inductif donneur des substituants est important et plus le K_B du phosphoramidate est élevé. Cependant l'introduction d'un groupement $-nBu$ ne suit pas cette règle, le K_B est dans ce cas anormalement faible. Ceci est sans doute dû à un encombrement stérique plus important qui gêne l'approche du réactif. C'est ce qui doit également expliquer que le K_B de 3d soit légèrement supérieur à celui de 3g.

- le K_B du thiophosphoramidate de S -propargyle 8 est normalement plus faible que celui du phosphoramidate correspondant 3a, $-SR$ est moins donneur que $-OR$.

- pour le thiophosphoramidate de O -propargyle 4 la basicité de la molécule est très faible. Cet effet rappelle, quoique très amplifié, celui observé lorsque l'on passe du groupement carbonyle (camphre, $K=21,8 \text{ l.mole}^{-1}$) (25) au groupement thiocarbonyle (thio-camphre, $K=1,5 \text{ l.mole}^{-1}$).

- enfin, si l'on remplace les 3 atomes d'azote entourant le groupement phosphoryle par 3 atomes d'oxygène (phosphates), le K_B devient très faible (suppression de l'effet $p\pi-d\pi$), cependant il reste encore très nettement supérieur à celui de l'hexyne.

Il apparaît donc bien clairement que l'activité particulière, si elle existe, d'un proton acétylénique d'une molécule phosphorée ne sera due qu'à la possibilité d'autoassociation de ce type de composés; il s'agirait, en quelque sorte, d'introduire un concept de "réactif-solvant".

Ces résultats nous ont conduits à suivre l'autoassociation de 3a et de 1b, qui sont à considérer comme les têtes de files des deux séries importantes de composés dont nous étudierons la réactivité au cours du deuxième chapitre, en mesurant l'absorbance correspondant

à la vibration $\nu_{\equiv\text{C-H}_{\text{libre}}}$ (3310 cm^{-1}) en fonction de la concentration dans le tétrachlorure de carbone (cf. courbes p. 20,21).

Ces études ont été effectuées dans les conditions suivantes :

épaisseur de la cellule de mesure, $e = 0,5 \text{ mm}$.

concentration maximale pour 3a : $1,1 \text{ mole.l}^{-1}$

concentration maximale pour 1b : $1,2 \text{ mole.l}^{-1}$

Solvant : CCl_4

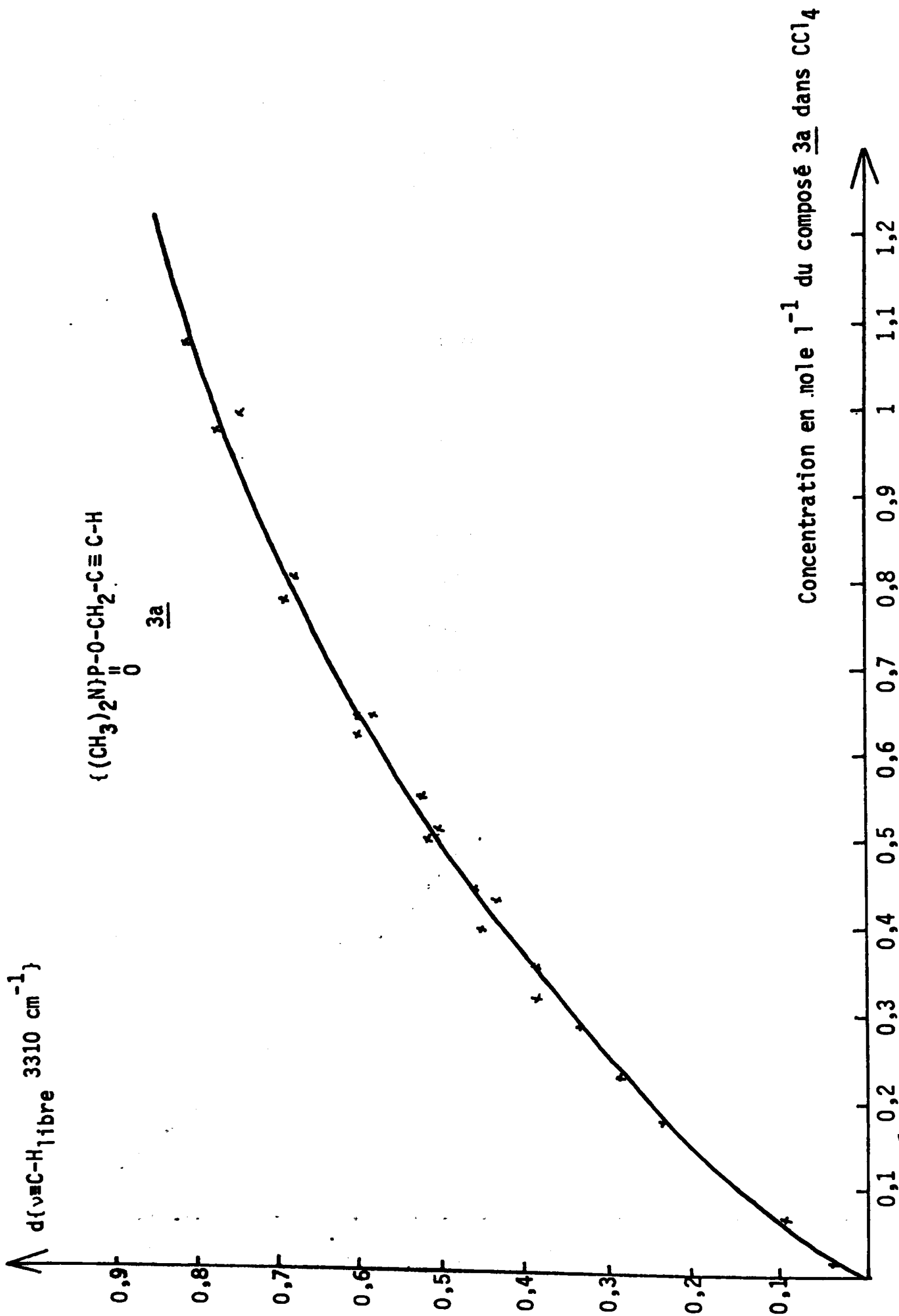
La constante d'autoassociation peut être déterminée dans le cas d'un modèle préalablement choisi.

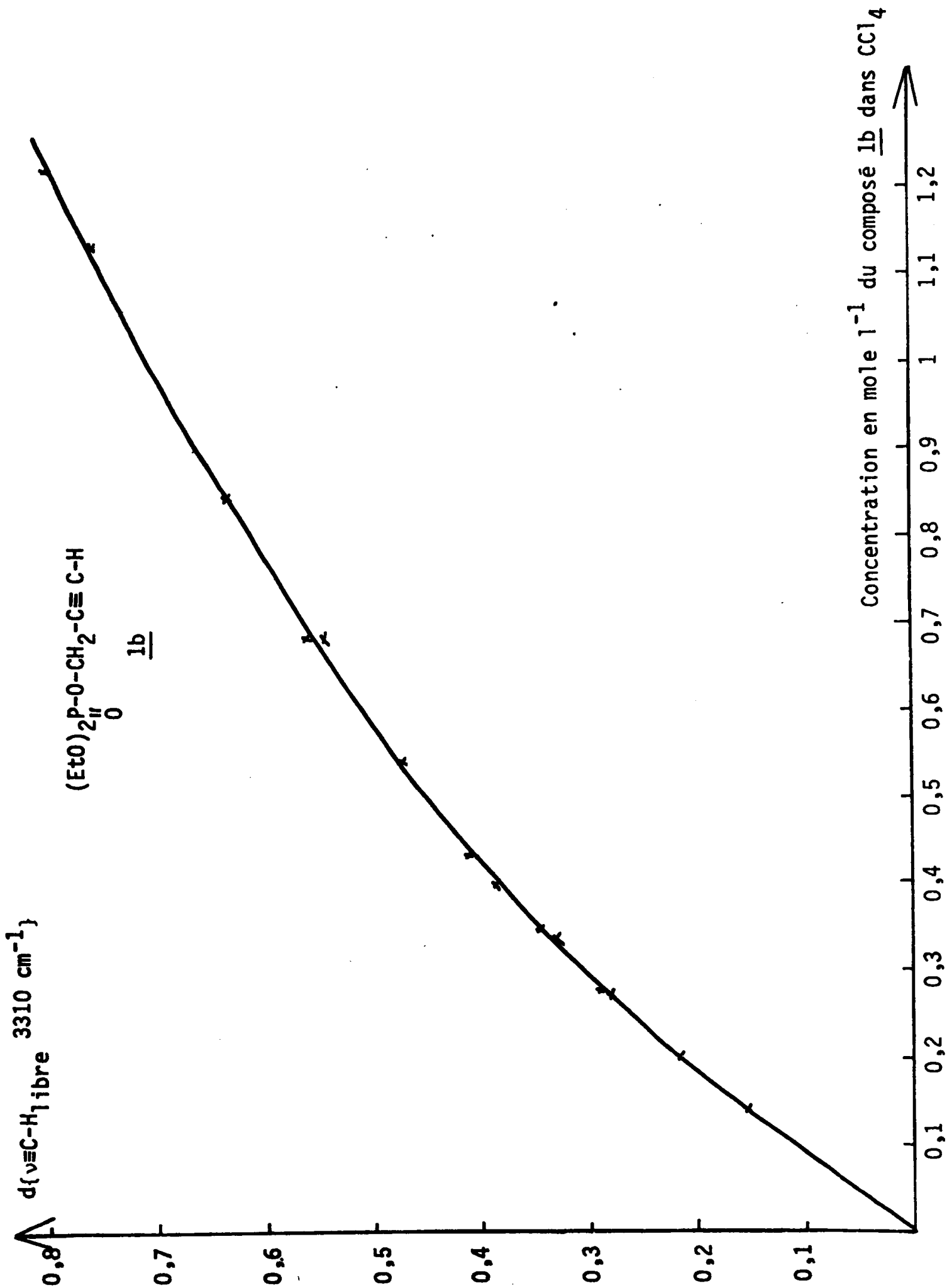
Ici le modèle monomère-dimère ouvert ne convient pas (la "constante" $K_{\underline{3a}}$ passant de 0,58 à 1056 suivant le couple de points utilisés). Par contre les modèles monomère-dimère fermé et monomère-polymère infini (qui dans l'hypothèse de MECKE se traduisent par la même expression mathématique) rendent compte des courbes expérimentales avec

$$\begin{cases} K_{\underline{3a}} = 4,8 \text{ l.mole}^{-1} \\ K_{\underline{1b}} = 3,0 \text{ l.mole}^{-1} \end{cases}$$

Il nous semble cependant que le modèle polymère en chaîne infinie conviendrait mieux compte tenu de la géométrie des molécules.

Le bis-diméthylphosphoramidate de propargyle 3a est donc un composé faiblement autoassocié ($K_{\underline{3a}} = 4,8 \text{ l.mole}^{-1}$). Cependant cette constante d'autoassociation est plus forte que celle relative au phosphate de diéthyle et de propargyle 1b ($K_{\underline{1b}} = 3,0 \text{ l.mole}^{-1}$) et est bien plus élevée que celle attribuée à l'hexyne ($K = 0,26 \text{ l.mole}^{-1}$).





Conclusion.

Si les séquences réactionnelles décrites sont, à quelques adaptations près, des méthodes classiques de phosphorylation, les composés obtenus sont pour la plupart originaux et l'étude infra-rouge des dérivés propargyliques de l'acide orthophosphorique a mis en évidence l'existence d'une autoassociation entre le groupement phosphoryle et le proton acétylénique. Par analogie avec les propriétés de l'hexaméthylphosphorotriamide, ces composés sont donc désormais à considérer, lors de réaction avec un agent basique, comme des réactifs-solvants. Il nous reste à déterminer, expérimentalement, dans quels cas l'intensité de ce phénomène d'autoassociation, essentiellement caractérisée pour chaque composé par la basicité du groupement phosphoryle, sera suffisante pour aboutir à une réactivité intéressante du proton acétylénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

La structure des composés synthétisés a été confirmée

- par résonance magnétique nucléaire (RMN), en solution dans CDCl_3 ou D_2O , à l'aide d'un appareil JEOL C 60HL en prenant comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS) $\delta = 0$. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hertz.

La résonance magnétique du phosphore ^{31}P est étudiée sur le même appareil. La fréquence de l'oscillateur est voisine de 24,3 MHz. L'acide phosphorique à 85 % est pris comme référence externe. Les produits liquides sont étudiés purs, les produits cristallisés en solution dans le chloroforme.

- par spectrométrie infrarouge (IR) à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer modèle 257, en film mince entre deux lames de NaCl pour les liquides, en dispersion dans KBr (1 %) pour les solides.

On note pour l'absorption F = forte intensité

m = moyenne intensité

f = faible intensité

Les études IR ont été réalisées à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer modèle 225.

- par spectrographie de masse sur l'appareil Varian Mat-311 du centre de mesures physiques de l'Université de Rennes. Un seul composé a, en général, été étudié par série de produits.

- par analyses centésimales effectuées par le Service Central de microanalyse du CNRS. Le dosage du phosphore et de l'azote dans une même molécule a souvent donné des résultats peu reproductibles. La pureté des divers composés obtenus a été contrôlée par chromatographie en phase gazeuse dans les conditions suivantes :

- . Appareil Girdel série 3000 avec détecteur à ionisation de flamme.
- . Colonnes : longueur 1,5 m en inox, diamètre 1/8 pouce.
phase fixe : chromosorb W-AW-DMCS 80-100 mesh.
phase stationnaire : polymère de méthylsilicone SE 30 10 Z
gaz vecteur : azote, débit : 25-35 cm³/min.

Les points de fusion sont pris par projection sur un banc Köfler.

SYNTHÈSE D'ESTERS ET D'AMIDES PROPARGyliques DERIVES DE L'ACIDE ORTHO-PHOSPHORIQUE

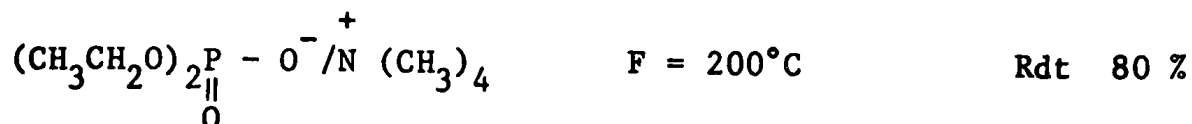
A) Synthèse de phosphates propargyliques

1 - Méthode générale : Par action des phosphates de dialkyle et de tétraméthylammonium sur le bromure de propargyle ; méthode de P. CHABRIER et coll. (9).

- Le phosphate de triméthyle est commercial. La réaction de quaternisation conduit au sel de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium



- Le phosphate de diéthyle et de méthyle est préparé selon G.M. STEINBERG (26). La réaction de quaternisation conduit au sel de diéthyle et de tétraméthylammonium



Dans un tricol muni d'une agitation efficace et d'un réfrigérant ascendant surmonté d'un tube à CaCl_2 , on introduit 0,1 mole de sel de phosphate de dialkyle et de tétraméthylammonium préparé précédemment que l'on couvre par 100 cm^3 d'acétonitrile fraîchement distillé (P_2O_5). On additionne en une seule fois le bromure de propargyle et on chauffe à reflux pendant 3 heures environ. On laisse revenir à température ambiante, filtre le précipité d'halogénure de tétraméthylammonium sur büchner, lave le précipité à l'éther sec. Le filtrat est distillé sous vide à l'évaporateur rotatif, repris par 100 cm^3 d'eau et extrait au chloroforme.

Après séchage de la couche organique sur sulfate de sodium, le chloroforme est chassé à l'évaporateur, l'huile résiduelle est distillée sous le vide de la pompe. Nous avons ainsi obtenu les composés 1a et 1b :

Phosphate de diméthyle et de propargyle, 1a

$$E_{b_{0,01}} = 85^{\circ}\text{C}$$

$$n_D^{20} = 1,4259$$

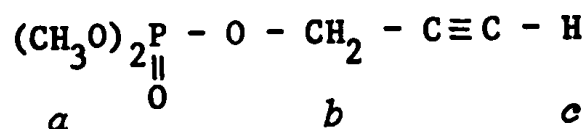
$$\text{Rdt } 64 \%$$

Littérature : (5) (6) (7) (8) (9)

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}^{\text{libre}}$ 3290 cm^{-1} m, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{ass.}}$ 3230 cm^{-1} m,

$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2130 cm^{-1} f, $\nu_{\text{P=O}}$ 1270 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-O-C}}$ 1035 cm^{-1} F,
1180 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 3,77 \text{ ppm doublet } 6\text{H}$$

$$J_{\text{PH}_a} = 11,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 4,70 \text{ ppm doublet dédoublé } 2\text{H}$$

$$J_{\text{PH}_b} = 10,8 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 3,06 \text{ ppm triplet } 1\text{H}$$

$$J_{\text{H}_b\text{H}_c} = 2,25 \text{ Hz}$$

$$\delta^{31}\text{P} = -1,31 \text{ ppm}$$

Phosphate de diéthyle et de propargyle, 1b

$$E_{b_{0,01}} = 87^{\circ}\text{C}$$

$$n_D^{19,5} = 1,4296$$

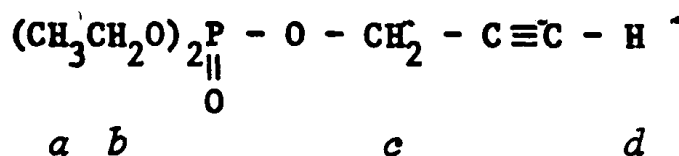
$$\text{Rdt} = 75 \%$$

Littérature : (5) (6) (7) (8) (9)

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}^{\text{libre}}$ 3290 cm^{-1} m, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{ass.}}$ 3210 cm^{-1} m,

$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2130 cm^{-1} m, $\nu_{\text{P=O}}$ 1265 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-O-C}}$ 1165 cm^{-1} m,
1025 cm^{-1} F, 975 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,34$ ppm triplet 6H

$JPH_b = 7,30$ Hz = $JH_a H_b$

$\delta H_b = 4,10$ ppm quadruplet dédoublé
à allure de quintuplet 4H

$JPH_c = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 4,61$ ppm doublet dédoublé 2H

$JH_a H_b = 7,30$ Hz = JPH_b

$\delta H_d = 2,82$ ppm triplet 1H

$JH_c H_d = 2,25$ Hz

$\delta^{31}P = 0,97$ ppm

2 - Préparation du phosphate de diéthyle et de propargyle 1b par action de l'alcool propargylique sur le chlorure de l'acide diéthylphosphorique préparé in situ.

Dans un tricol de 1l muni d'une agitation, d'un thermomètre à alcool et d'une ampoule isobare surmontée d'un tube de garde au $CaCl_2$, on place : 56g (1 mole) d'alcool propargylique, 138 g (1 mole) de phosphite de diéthyle et 300 cm^3 de CCl_4 distillé sur P_2O_5 .

Par l'ampoule isobare sont ajoutés goutte à goutte 101 g (139 cm^3) de triéthylamine distillée sur sodium.

La température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser $20^\circ C$. Le précipité de chlorhydrate de triéthylamine apparaît avant le quart de l'addition (attention : réaction exothermique). Cette addition s'effectue en 1 heure. Puis on laisse sous agitation à température ambiante pendant 8 à 10 heures afin de terminer la réaction.

On filtre le précipité de chlorhydrate de triéthylamine, lave le filtrat à l'eau et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, on évapore les solvants et on distille.

Le diéthylphosphate de propargyle 1b est isolé avec un rendement de 53 %.

B) Synthèse de phosphoramidates de propargyle

1 - Préparation du dichlorophosphate de propargyle, 2a

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on place 460 g d'oxytrichlorure de phosphore (3 moles). Après régulation de la température à $10^\circ C$, on additionne goutte à goutte 112 g d'alcool propargylique (2 moles). Après la fin de l'addition

on laisse le milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on l'agite pendant cinq heures . L'acide chlorhydrique formé est chassé sous le vide de la trompe et le liquide noir restant est distillé à la pompe.

$$E_{b_{0,01}} = 61^{\circ}\text{C}$$

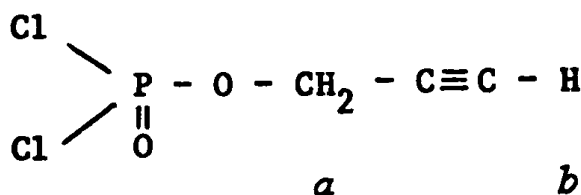
$$n_D^{25} = 1,4625$$

$$\text{Rdt } 71 \%$$

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}^{\text{libre}}$ 3295 cm^{-1} F, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{ass.}}$ 3255 cm^{-1} F,

$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2135 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P=O}}$ 1295 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-O-C}}$ 1030 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 4,75 \text{ ppm doublet dédoublé } 2\text{H}$$

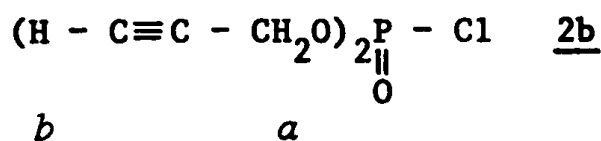
$$JPH_a = 14 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 2,86 \text{ ppm triplet } 1\text{H}$$

$$JH_a H_b = 2,50 \text{ Hz}$$

$$\delta^{31}\text{P} = - 6,58 \text{ ppm}$$

Caractéristiques RMN du produit secondaire de la réaction :



$$\delta H_a = 4,62 \text{ ppm doublet dédoublé } 4\text{H}$$

$$JH_a H_b = 2,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 2,76 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$JPH_b = 11 \text{ Hz}$$

Ce composé ayant un point d'ébullition supérieur au dérivé 2a est très facilement séparable de ce dernier par distillation.

2 - Préparation des phosphoramidates de propargyle 3

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on place 0,9 mole d'amine secondaire en solution dans l'éther. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C avant

d'ajouter goutte à goutte 34,6 g de dichlorophosphate de propyne-2-yle (0,2 mole). Ces additions se sont avérées en général très exothermiques. Le chlorhydrate précipite et l'agitation est encore maintenue douze heures à température ambiante après la fin de l'addition. Le chlorhydrate est filtré sur büchner et lavé au chloroforme. On hydrolyse et extrait au chloroforme. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et chasse les solvants sous le vide de la trompe. Les phosphoramidates de propyne-2-yle sont distillés à la pompe ou recristallisés dans un mélange éther de pétrole-cyclohexane. La condensation de l'aziridine et de la pipéridine a été effectuée en présence de triméthylamine avec de bons rendements. (Utilisation de 0,8 mole de triméthylamine, 0,2 mole d'amine secondaire et 0,2 mole de dichlorophosphate de propyne-2-yle).

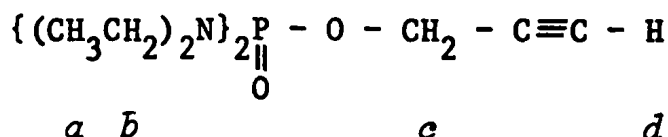
Nous avons ainsi obtenu les produits suivants :

Bis-diéthylphosphoramidate de propargyle, 3b

$E_{b_{0,01}} = 113^{\circ}C$ $n_D^{20} = 1,4613$ Rdt 78 %

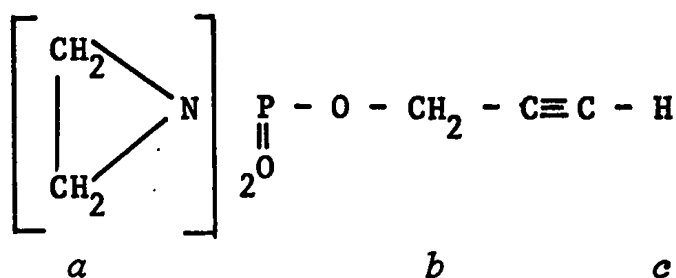
Spectre IR : $\nu_{\equiv C-H_{libre}} 3300 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{\equiv C-H_{ass.}} 3180 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$,
 $\nu_{C\equiv C} 2120 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{P=O} 1230 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{P-N} 720 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,14 \text{ ppm triplet } 12H$	$JPH_b = 7,20 \text{ Hz} = JH_a H_b$
$\delta H_b = 3,10 \text{ ppm multiplet } 8H$	$JPH_c = 8,70 \text{ Hz}$
$\delta H_c = 4,52 \text{ ppm doublet dédoublé } 2H$	$JH_a H_b = 7,20 \text{ Hz} = JPH_b$
$\delta H_d = 2,91 \text{ ppm triplet } 1H$	$JH_c H_d = 2,45 \text{ Hz}$
$\delta^{31}P = -18,91 \text{ ppm}$	

Spectre RMN



$$\delta H_a = 2,24 \text{ ppm doublet } 8H$$

$$JPH_a = 15 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 4,69 \text{ ppm doublet dédoublé } 2H$$

$$JPH_b = 9,45 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 2,64 \text{ ppm triplet } 1H$$

$$JH_b H_c = 2,40 \text{ Hz}$$

$$\delta^{31}P = -32,0 \text{ ppm}$$

Dipyrrolidinophosphoramidate de propargyle 3e

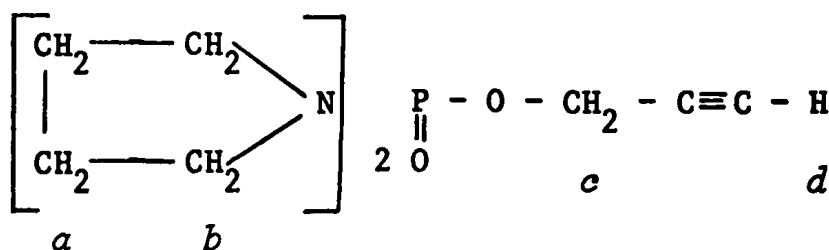
$$Eb_{0,01} = 153^\circ C$$

$$n_D^{20} = 1,5000$$

$$Rdt \ 83 \%$$

Spectre IR $\nu_{C-H_{libre}} \ 3280 \text{ cm}^{-1} \ f, \ \nu_{C-H_{ass.}} \ 3175 \text{ cm}^{-1} \ F,$
 $\nu_{C\equiv C} \ 2110 \text{ cm}^{-1} \ m, \ \nu_{P=O} \ 1230 \text{ cm}^{-1} \ F$

Spectre RMN



$$\delta H_a = 1,87 \text{ ppm multiplet } 8H$$

$$JPH_c = 10,20 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,20 \text{ ppm multiplet } 8H$$

$$JH_c H_d = 2,40 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 4,59 \text{ ppm doublet dédoublé } 2H$$

$$\delta H_d = 2,75 \text{ ppm triplet } 1H$$

$$\delta^{31}P = -14,20 \text{ ppm}$$

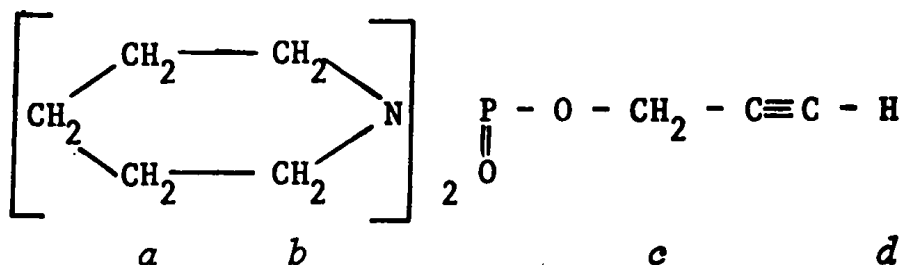
Dipipéridinophosphoramidate de propargyle 3f

F = 63°C

Rdt 73 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}_{\text{ass.}}$ 3170 cm^{-1} F, $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2115 cm^{-1} m,
 $\nu_{\text{P=O}}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-N}}$ 730 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,56$ ppm massif mal résolu 12H

$JPH_c = 9,0$ Hz

$\delta H_b = 3,10$ ppm massif mal résolu 8H

$JH_c H_d = 2,40$ Hz

$\delta H_c = 4,57$ ppm doublet dédoublé 2H

$\delta H_d = 2,57$ ppm triplet 1H

$\delta^{31}\text{P} = -16,38$ ppm

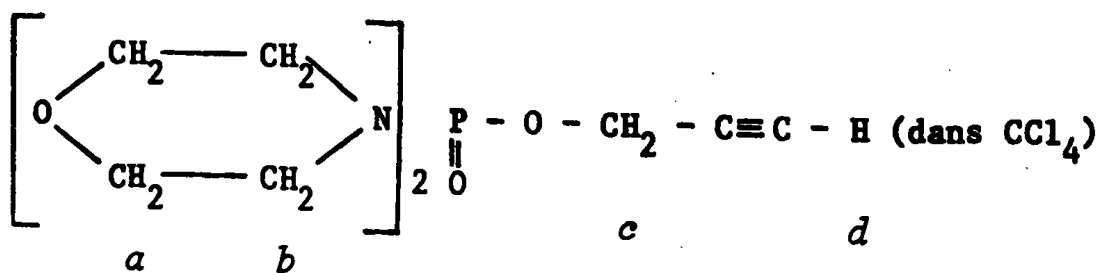
Dimorpholinophosphoramidate de propargyle 3g

F = 65°C

Rdt 71 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}_{\text{ass.}}$ 3180 cm^{-1} F, $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2110 cm^{-1} m, $\nu_{\text{P=O}}$ 1215 cm^{-1} F,
 $\nu_{\text{P-N}}$ 740 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,56$ ppm massif mal résolu 8H

$JPH_c = 10,1$ Hz

$\delta H_b = 3,06$ ppm massif mal résolu 8H

$JH_c H_d = 2,25$ Hz

$\delta H_c = 4,55$ ppm doublet dédoublé 2H

$\delta H_d = 2,65$ ppm triplet 1H

$\delta^{31}P = -14,0$ ppm

3 - Variante de préparation pour le bis-diméthylphosphoramidate de propargyle, 3a

a - Préparation du chlorure de l'acide bis-diméthylamidophosphorique

Ce composé a été obtenu par réaction de redistribution entre l'oxytrichlorure de phosphore et le H.M.P.T. (13-b).

$Eb_{15} = 114-116^\circ C$

Rdt 94 %

b - Préparation du bis-diméthylphosphoramidate de propargyle 3a

Dans un tricol de 1 l muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare et d'un réfrigérant ascendant relié avec l'atmosphère extérieure par l'intermédiaire d'un bulleur, on place une suspension de 1 mole d'hydrure de sodium dans 250 cm³ de THF anhydre (l'hydrure de sodium commercial étant en suspension à 50 % dans l'huile, on le débarrasse de cette huile par lavages successifs à l'éther anhydre). On y additionne goutte à goutte 61,6 g d'alcool propargylique en solution dans le THF, l'addition est réglée de façon à obtenir un léger reflux du THF. L'addition terminée, le milieu réactionnel est chauffé au reflux du THF jusqu'à cessation complète du dégagement d'hydrogène détecté au bulleur (une à deux heures).

Après avoir refroidi le milieu réactionnel à $-10^\circ C$, on additionne alors goutte à goutte 170,5 g de chlorure de l'acide bis-diméthylamido phosphorique (1 mole). L'addition terminée, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. On hydrolyse, extrait au chloroforme et sèche les phases organiques sur sulfate de sodium. Les solvants sont ensuite chassés sous le vide de la trompe et le bis-diméthylphosphoramidate de propyne-2-yle est distillé à la pompe.

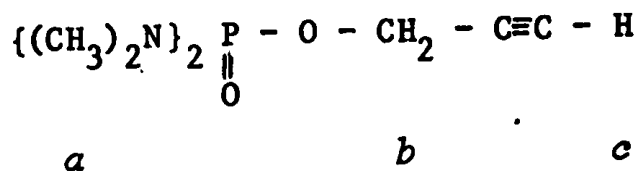
$Eb_{0,01} = 91^\circ C$

$n_D^{20} = 1,4609$

Rdt 89 %

Spectre IR : $\nu_{\equiv\text{C-H}}_{\text{libre}}$ 3285 cm^{-1} m, $\nu_{\equiv\text{C-H}}_{\text{ass.}}$ 3185 cm^{-1} F,
 $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2120 cm^{-1} m, $\nu_{\text{P=O}}$ 1215 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-N}}$ 755 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta_{\text{H}_a} = 2,63$ ppm doublet 12H

$\text{JPH}_a = 9,75$ Hz

$\delta_{\text{H}_b} = 4,54$ ppm triplet dédoublé 2H

$\text{JPH}_b = 10,35$ Hz

$\delta_{\text{H}_c} = 3,00$ ppm triplet 1H

$\text{JH}_b\text{H}_c = 2,55$ Hz

$\delta^{31}\text{P} = -20,16$ ppm

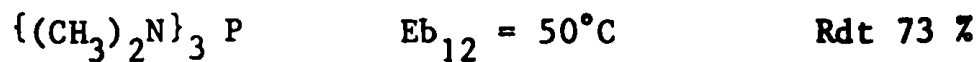
Le produit secondaire de la réaction $\text{((CH}_3\text{)}_2\text{N)}_2\text{P} - \text{O} - \text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$
 \parallel
 O
 est caractérisé par une bande infrarouge à 1980 cm^{-1} .

C) Synthèse de thiophosphoramidates propargyliques

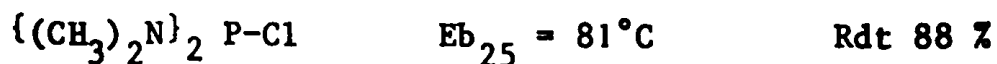
1 - Synthèse du bis-diméthylthiophosphoramidate de O-propargyle, 4

a - Synthèses préliminaires

La tris-diméthylamino phosphine a été obtenue par condensation de la diméthylamine sur le trichlorure de phosphore selon (27)



Le dérivé amino halogéné correspondant a été synthétisé par réaction d'échange avec le trichlorure de phosphore selon (15)



b - Synthèse proprement dite du composé 4

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'un agitateur, d'un thermomètre à alcool et d'une ampoule isobare, on place

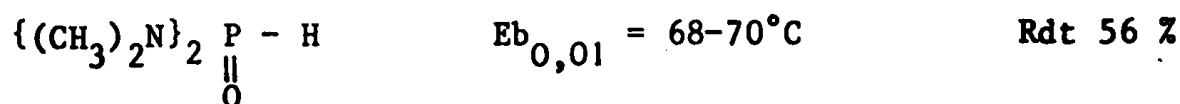
Si l'alcool propargylique et le soufre ne sont pas additionnés à une température suffisamment basse, il se forme $\{(\text{CH}_3)_2\text{N}\}_2 \text{P}-\text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$.

Ce réarrangement est détecté en IR, bande allénique caractéristique à 1923 cm^{-1} et une bande $\nu\text{P} = 0$ à 1180 cm^{-1} .

2 - Synthèse du bis-diméthylthiophosphoramidate de S-propargyle 8

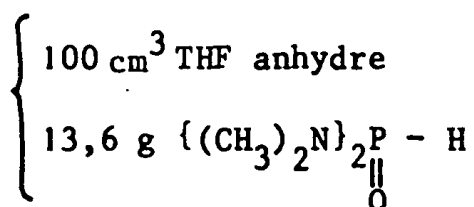
a - Synthèse préliminaire du bis-diméthylamidophosphite

Ce composé a été obtenu par hydrolyse de la tris-diméthylamino phosphine (19)



b - Synthèse du composé 9

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'un agitateur, d'un thermomètre à alcool et d'une ampoule isobare, on place



Le milieu réactionnel est placé sous courant d'azote et refroidi à 0°C . On additionne alors goutte à goutte 54 cm^3 de n-butyllithium en solution dans l'hexane (0,095 mole). La solution est agitée 15 min. à cette température puis on additionne lentement 3,2 g de soufre par l'intermédiaire d'une ampoule à solide. Le tricol est ensuite refroidi à -20°C et 11,9 g de bromure de propargyle sont additionnés goutte à goutte. La solution prend alors une teinte rouge clair. Agiter 3 heures à -20°C et laisser revenir à température ambiante. On hydrolyse et extrait au chloroforme. Les solutions organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés à l'évaporateur rotatif et le résidu huileux est distillé à la pompe.

$$\text{Eb}_{0,01} = 116^\circ\text{C}$$

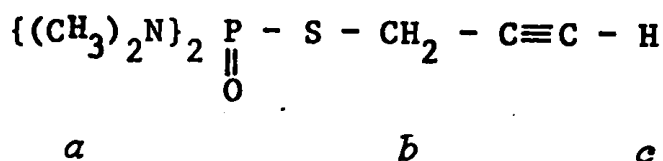
$$n_D^{19} = 1,5208$$

$$\text{Rdt } 64 \%$$

Spectre IR :

$\nu_{\text{C-H}}^{\text{libre}}$ 3295 cm^{-1} F, $\nu_{\text{C-H}}^{\text{ass.}}$ 3205 cm^{-1} F,
 $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2120 cm^{-1} f, $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ 1200 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-S(C)}}$ 645 cm^{-1} F,
 $\nu_{\text{P-N}}$ 730 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta_{\text{H}_a} = 2,76$ ppm doublet 12H $\text{JPH}_a = 11,25$ Hz
 $\delta_{\text{H}_b} = 3,56$ ppm doublet dédoublé 2H $\text{JPH}_b = 12,75$ Hz
 $\delta_{\text{H}_c} = 2,47$ ppm triplet 1H $\text{JH}_b\text{H}_c = 2,25$ Hz
 $\delta^{31}\text{P} = -39,37$ ppm

Spectre de masse :

masse calculée 206,064269 } $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OPS}$
masse trouvée 206,0640 }

Un excès de n-BuLi permet en fin de réaction un réarrangement propargylique et la formation de $\text{((CH}_3\text{)}_2\text{N)}_2\text{P-S-CH=C=CH}_2$ caractérisé en IR par une bande allénique intense à 1945 cm^{-1}

D) Synthèse de phosphoramides propargyliques

1 - Synthèse intermédiaire des composés $\text{((CH}_3\text{)}_2\text{N)}_2\text{P} \begin{array}{l} - \text{N} - \text{H} \\ | \\ \text{R} \end{array}$, 9

Nous avons dans ce cas repris, à quelques variantes près, la méthode décrite par R.L.ARCENEUX et collaborateurs (20).

Dans un tricol de 1 l muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare, d'un thermomètre à alcool et si nécessaire d'un réfrigérant à air liquide ($\text{R} = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3$) on introduit 3 moles d'amine primaire RNH_2 en solution dans 400 cm^3 d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est alors

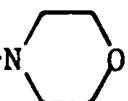
refroidi à 0°C pour R = -CH₃, -CH₂CH₃

à 15°C dans les autres cas.

On additionne goutte à goutte (très lentement) 1 mole de $\{(CH_3)_2N\}_2 \overset{P}{\parallel} O - Cl$ en solution dans 150 cm³ d'éther anhydre. Après la fin

de l'addition on laisse la température monter jusqu'à l'ambiante et l'agitation est maintenue 12 h. La manipulation est ensuite hydrolysée par 200 cm³ d'eau. On extrait au chloroforme. Les phases organiques sont lavées en milieu basique (NaOH) pour enlever toute trace de chlorhydrate RNH₂/HCl puis séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous le vide de la trompe et les composés 9 sont distillés à la pompe ou recristallisés dans un mélange chloroforme-éther de pétrole.

Remarque

Pour R = -(CH₂)₃-N  nous avons utilisé le même mode opératoire mais en employant une quantité stoechiométrique d'amine primaire en présence de triéthylamine. Le rendement obtenu est du même ordre que les précédents.

Nous avons ainsi synthétisé les produits suivants :

Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle, 9a

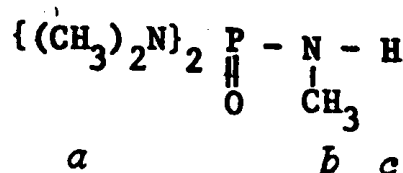
Eb_{0,01} = 114°C n_D²³ = 1,4622 Rdt 63 %

Littérature (20) (21) (22) (23)

Spectre IR :

νN-H 3200 cm⁻¹ F, νP = O 1200 cm⁻¹ F, ν(P)-N-C 985 cm⁻¹ F,
νP-N 740 cm⁻¹ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,66$ ppm doublet

$JPH_a = 9,75$ Hz

δH_b et δH_c confondus dans le doublet précédent

$\delta^{31}P = - 23,2$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-éthyle, 9b

$Eb_{0,05} = 115^\circ C$

cristallisé à température ambiante

Rdt 75 %

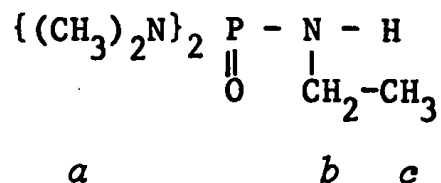
$F \approx 35^\circ C$

Littérature (21) (24)

Spectre IR : $\nu N-H$ 3190 cm^{-1} F, $\nu P=O$ 1200 cm^{-1} F,

$\nu(P)-N-C$ 985 cm^{-1} F, $\nu P-N$ 740 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,67$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 3,01$ ppm multiplet 2H

$JH_b H_c = 7,50$ Hz

$\delta H_c = 1,16$ ppm triplet 3H

$\delta H_d = 2,34$ ppm singulet mal résolu 1H

$\delta^{31}P = - 22,05$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N n-butyle 9c

$Eb_{10^{-2}} = 131^\circ C$

$n_D^{18,5} = 1,4589$

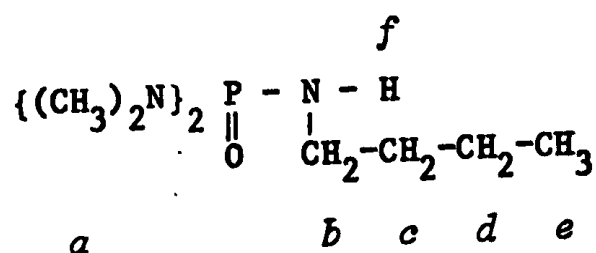
Rdt = 71 %

Spectre IR :

$\nu N-H$ 3200 cm^{-1} F, $\nu P=O$ 1190 cm^{-1} F,

$\nu(P)-N-C$ 990 cm^{-1} F, $\nu P-N$ 740 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,70$ ppm doublet 12H

$\text{JPH}_a = 9,75$ Hz

$\delta\text{H}_b = 2,92$ ppm multiplet 2H

$\text{JH}_d\text{H}_e = 7,50$ Hz

$\delta\text{H}_c = \delta\text{H}_d = 1,44$ ppm multiplet 4H

$\delta\text{H}_e = 0,94$ ppm triplet déformé 3H

$\delta\text{H}_f = 2,40$ ppm singulet mal résolu 1H

$\delta^{31}\text{P} = - 22,05$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-benzyle 9d

F = 93°C

Rdt 61 %

Spectre IR :

$\nu\text{N-H}$ 3200 cm^{-1} F, $\nu\text{P=O}$ 1180 cm^{-1} F, $\nu(\text{P})-\text{N}-\text{C}$ 980 cm^{-1} F,

ν phényle : $\nu\text{C-H}$ 3020 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} m,

$\nu\text{C=C}$ 1605 cm^{-1} f.

Spectre RMN :

$\delta\text{H}_a = 260$ ppm doublet 12H

$\text{JPH}_a = 9,75$ Hz

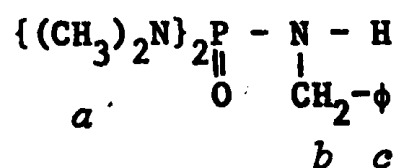
$\delta\text{H}_b = 4,02$ ppm multiplet (deux doublets) 2H

$\text{JPH}_b = \text{JH}_b\text{H}_d = 9,75$ Hz

$\delta\text{H}_c = 7,25$ ppm multiplet 5H

$\delta\text{H}_d = 3,42$ ppm multiplet 1H

+ D₂O $\delta\text{H}_b = 4,02$ ppm doublet 2H



$\delta^{31}\text{P} = - 22,05$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-allyle 9e

Eb₁₀₋₂ = 128°C

n_D^{18,5} = 1,4719

Rdt 67 %

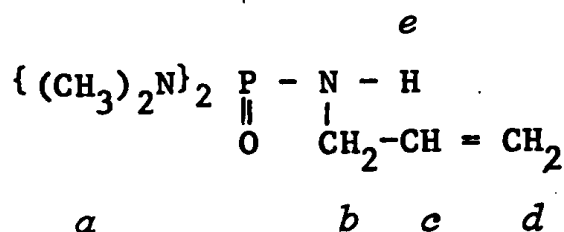
Spectre IR :

νN-H 3190 cm⁻¹ F, νC-H 3080 cm⁻¹ f,

νC=C 1645 cm⁻¹ m, νP=O 1195 cm⁻¹ F.

ν(P)-N-C 990 cm⁻¹ F, νP-N 745 cm⁻¹ F.

Spectre RMN :



δH_a = 2,72 ppm doublet 12H

JPH_a = 10,35 Hz

δH_b = 3,59 ppm multiplet 2H

δH_c = 6,00 ppm multiplet 1H

δH_d = 5,20 ppm multiplet 2H

δH_e = 2,42 ppm singulet étalé 1H

δ³¹P = - 21,68 ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-morpholino-3 propyle, 9f

F = fond bas

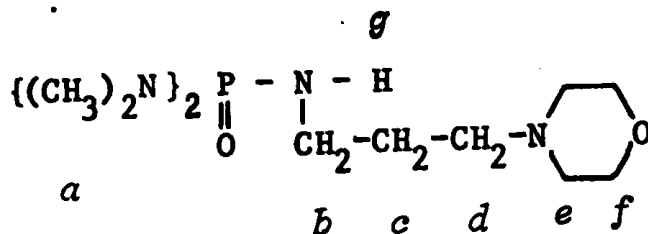
Rdt 54 %

Spectre IR :

νN-H 3180 cm⁻¹ F, νP=O 1185 cm⁻¹ F, ν(P)N-C 980 cm⁻¹ F,

νP-N 738 cm⁻¹ F

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,72$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 3,00$ ppm multiplet 3H ($\delta H_b + \delta H_g$)

$JH_a H_c = JH_c H_d = 6,50$ Hz

$\delta H_c = 1,72$ ppm multiplet 2H

$\delta H_d = \delta H_e = 2,54$ ppm multiplet 6H

$\delta H_f = 3,77$ ppm multiplet 4H

δH_g dans la région 2,9 ppm - 3,1 ppm (singulet étalé) 3H ($\delta H_g + \delta H_b$)

$\delta^{31}P = - 22,05$ ppm

Spectre de masse :

$$\left. \begin{array}{l}
 \text{masse calculée} = 279,194978 \\
 \text{masse trouvée} = 279,195
 \end{array} \right\} C_{11}H_{28}N_4O_2P(M^+ + H)$$

2 - Synthèse de phosphoramides propargyliques 10

Dans un tricol de 1 l muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare et d'un réfrigérant ascendant relié à l'atmosphère extérieur par l'intermédiaire d'un bulleur, on place une suspension de 1 mole de HNa dans 250 cm³ de THF anhydre. On additionne ensuite goutte à goutte 1 mole du composé $\text{((CH}_3\text{)}_2\text{N)}_2\text{P} - \text{N} - \text{H}$, $\frac{9}{R}$

Il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à reflux du THF pour amorcer la réaction. Un réglage judicieux du goutte à goutte permet ensuite de maintenir le reflux du THF. La réaction est achevée par un léger chauffage (1h).

Dans le cas où l'amidure formé est complètement solubilisé dans le THF

$R = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\varphi, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2, -(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$, on laisse décanter l'hydruure de sodium en excès qui favoriserait par la suite un réarrangement propargylique. On filtre sur coton de verre et sous

azote. Le milieu réactionnel est alors refroidi à -10°C et on additionne goutte à goutte 1,1 mole de bromure de propargyle en solution dans 100 cm^3 de THF anhydre. Il y a formation immédiate d'un précipité de NaBr. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante, l'agitation est maintenue 1 h et après hydrolyse ($200\text{ cm}^3\text{ H}_2\text{O}$) on extrait au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous le vide de la trompe et les phosphoramides propargyliques sont distillés à la pompe ou recristallisés dans l'éther sec.

Dans les autres cas, c'est-à-dire quand les amidures formés sont peu solubles dans le THF, le milieu réactionnel est refroidi à -20°C pour éviter tout réarrangement propargylique dû au léger excès de HNa. Puis on additionne goutte à goutte 1,1 mole de bromure de propargyle en solution dans 100 cm^3 de THF anhydre. La température est alors laissée remonter à 0°C et l'agitation est maintenue 1h30 avant hydrolyse à cette température par $200\text{ cm}^3\text{ H}_2\text{O}$. La suite de la manipulation est identique à ce qui précède.

Nous avons ainsi isolé les composés suivants :

Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N-propargyle 10a

$\text{Eb}_{10^{-2}} = 109^{\circ}\text{C}$

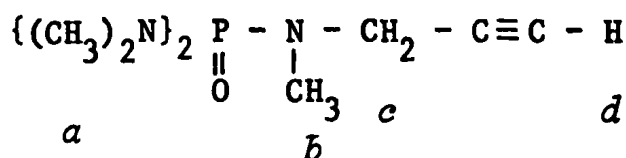
$\text{F} = 62^{\circ}\text{C}$

Rdt 82 %

Spectre IR :

$\nu_{\text{C-H}} = 3170\text{ cm}^{-1}\text{ F}$, $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}} = 2100\text{ cm}^{-1}\text{ m}$, $\nu_{\text{P=O}} = 1195\text{ cm}^{-1}\text{ F}$,
 $\nu_{\text{(P)N-C}} = 980\text{ cm}^{-1}\text{ F}$, $\nu_{\text{P-N}} = 755\text{ cm}^{-1}\text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,66\text{ ppm}$
 $\delta\text{H}_b = 2,70\text{ ppm}$

$\text{JPH}_a = 9,75\text{ Hz} = \text{JPH}_c$

$\text{JPH}_b = 9,00\text{ Hz}$

$\delta\text{H}_c = 3,74\text{ ppm}$ doublet dédoublé 2H

$\text{JH}_c\text{H}_d = 2,40\text{ Hz}$

2 doublets 15 H

$\delta H_d = 2,29$ ppm triplet 1H

$\delta^{31}P = -24,52$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-éthyl et de N-propargyle 10b

$Eb_{10^{-3}} = 108^\circ C$

F = fond bas

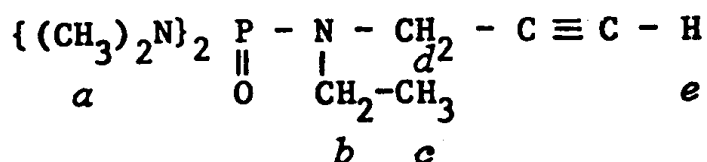
Rdt 72 %

Spectre IR :

$\nu_{\equiv C-H} \ 3160 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{C\equiv C} \ 2100 \text{ cm}^{-1} \text{ f}$, $\nu_{P=O} \ 1195 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$,

$\nu_{(P)N-C} \ 985 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{P-N} \ 748 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,68$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 3,17$ ppm quintuplet (quadruplet dédoublé) 2H $JH_b H_c = JPH_b = 7,50$ Hz

$\delta H_c = 1,15$ ppm triplet 3H

$JPH_d = 10,50$ Hz

$\delta H_d = 3,87$ ppm doublet dédoublé 2H

$JH_d H_e = 2,25$ Hz

$\delta H_e = 2,31$ ppm triplet 1H

$\delta^{31}P = -24,04$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-n-butyle et de N-propargyle 10c

$Eb_{10^{-2}} = 124^\circ C$

$n_D^{21} = 1,4740$

Rdt 74 %

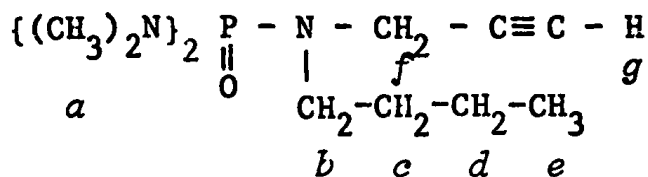
Spectre IR :

$\nu_{\equiv C-H_{\text{libre}}} \ 3200 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{\equiv C-H_{\text{ass.}}} \ 3170 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$,

$\nu_{C\equiv C} \ 2105 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{P=O} \ 1205 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{(P)-N-C} \ 985 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$,

$\nu_{P-N} \ 745 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,67$ ppm doublet 12H	$\text{JPH}_a = 9,75$ Hz
$\delta\text{H}_b = 3,02$ ppm multiplet 2H	$\text{JPH}_f = 9,75$ Hz
$\delta\text{H}_{c,d} = 1,44$ ppm multiplet 4H	$\text{JH}_f\text{H}_g = 2,25$ Hz
$\delta\text{H}_e = 0,95$ ppm triplet 3H	$\text{JH}_d\text{H}_e = 5,25$ Hz
$\delta\text{H}_f = 3,85$ ppm doublet dédoublé 2H	
$\delta\text{H}_g = 2,35$ ppm triplet 1H	
$\delta^{31}\text{P} = - 22,57$ ppm	

Bis-diméthylphosphoramide de N-benzyle et de N-propargyle 10d

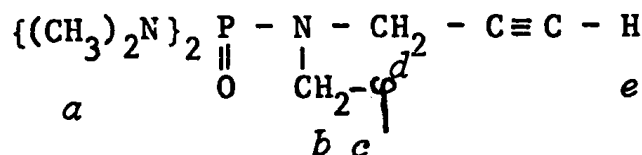
F = 120°C

Rdt = 66,7 %

Spectre IR :

$\nu\equiv\text{C-H}$ 3180 cm^{-1} F, $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2100 cm^{-1} m, $\nu\text{P=O}$ 1190 cm^{-1} F,
 $\nu(\text{P})\text{N-C}$ 990 cm^{-1} F, $\nu_{\text{phényle}}$: $\nu\text{C-H}$ 3025 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} f,
 $\nu\text{C=C}$ 1600 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,72$ ppm doublet 12H	$\text{JPH}_a = 9,75$ Hz
$\delta\text{H}_b = 4,35$ ppm doublet 2H	$\text{JPH}_b = 7,50$ Hz
$\delta\text{H}_c = 7,37$ ppm multiplet 5H	$\text{JPH}_d = 10,12$ Hz

$\delta H_d = 3,70$ ppm doublet dédoublé 2H

$JH_d H_e = 2,25$ Hz

$\delta H_e = 2,32$ ppm triplet 1H

$\delta^{31}P = -24,04$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-allyle et de N-propargyle 10e

F = 68°C

Rdt 78,6 %

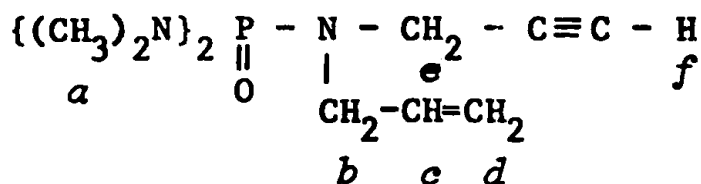
Spectre IR :

$\nu_{\equiv C-H}$ 3180 cm^{-1} F, ν_{C-H} 3080 cm^{-1} f,

$\nu_{C\equiv C}$ 2105 cm^{-1} m, $\nu_{C=C}$ 1642 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1190 cm^{-1} F,

$\nu(P)N-C$ 990 cm^{-1} F, $\nu_{P-N(C)}$ 750 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,72$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 10,20$ Hz

$\delta H_b = 3,84$ ppm multiplet 4H ($\delta H_b + \delta H_e$)

$JPH_e = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 5,81$ ppm multiplet 1H

$JH_e H_f = 2,25$ Hz

$\delta H_d = 5,31$ ppm multiplet 2H

$\delta H_e = 3,84$ ppm doublet dédoublé 4H ($\delta H_b + \delta H_e$)

$\delta H_f = 2,32$ ppm triplet 1H

$\delta^{31}P = -23,89$ ppm

Spectre de masse :

masse calculée 229,134402

masse trouvée 229,1345

} $C_{10}H_{20}N_3OP$

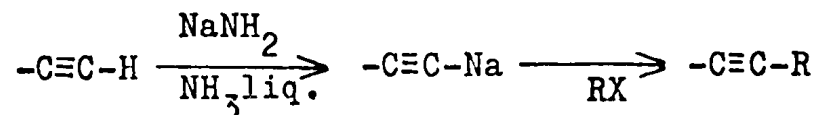
CHAPITRE II.

PROPRIETES CHIMIQUES DES ESTERS ET DES AMIDES PROPARGYLIQUES
DERIVES DE L'ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE.

I - Réactivité vis-à-vis de l'hydrure de sodium et alkylation.

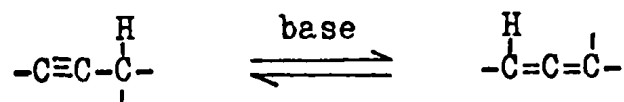
Intérêts des composés obtenus en synthèse organique.

L'alkylation d'un acétylénique vrai s'obtient habituellement par condensation d'un halogénure d'alkyle sur l'acétylure préparé en milieu ammoniac liquide par action de l'amidure de sodium (28).



Le caractère fortement polaire de l'ammoniac liquide favorise l'arrachement du proton acétylénique, et par ionisation de l'acétylure formé, la réaction ultérieure d'alkylation.

De plus, comme cette séquence réactionnelle est réalisée à basse température, (- 35°C) la formation de l'acétylure est rarement accompagnée d'un réarrangement propargylique (29) :



En effet, cette prototropie devient possible dès qu'il existe au moins un hydrogène fixé sur un atome de carbone voisin de la triple liaison, elle est catalysée par des bases telles que l'amidure ou l'hydrure de sodium, la potasse ou même l'acétylure formé, mais elle s'effectue essentiellement à des températures comprises entre 25°C et 200°C.

Cependant l'ammoniac liquide présente de nombreux inconvénients d'ordre expérimental, aussi des milieux aprotiques polaires sont de plus en plus utilisés pour obtenir les mêmes effets. Les principaux solvants de ce type sont le diméthylformamide, la tétraméthylurée (30), le diméthylsulfoxyde et l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) (4) (31).

C'est ainsi que T. CUVIGNY et H. NORMANT (4-d-) ont montré que la sodation des alcynes pouvait être réalisée à 10°C en utilisant comme agent métallant l'amidure de sodium dans un mélange THF-HMPT, la condensation ultérieure de l'halogénure est complète après un chauffage de 1 h à 50°C.

L'étude infra-rouge d'esters et d'amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique a mis en évidence l'existence dans ces molécules d'un effet du type HMPT par autoassociation entre le phosphoryle et le proton acétylénique. Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'alkylation de tels composés en solutions concentrées dans le THF. En effet si ce phénomène d'autoassociation est d'une intensité suffisante le groupement phosphoryle serait à considérer non seulement comme agent de solvatation, mais aussi comme groupement protecteur d'une fonction alcool (phosphates, phosphoramidates) ou d'une fonction amine secondaire. En effet, par hydrolyse acide, les phosphoramides libèrent l'amine secondaire correspondante. Ce mode de protection d'une fonction amine a été utilisé dès 1961 par L. ZERVAS et coll. pour accéder à des peptides (32), plus récemment M. DREUX et P. SAVIGNAC ont développé cette nouvelle voie de synthèse pour obtenir notamment des diamines aliphatiques (33).

A . Sodation - Alkylation

Le bis-diméthylphosphoramidate de propargyle 3a nous a paru être le composé le plus intéressant pour effectuer cette étude : le groupement phosphoryle est caractérisé dans ce cas par une "basicité" moyenne par rapport aux autres dérivés propargyliques de l'acide orthophosphorique. (cf. chapitre I, tableau VI, $K_B = 1600 \text{ l.mole}^{-1}$).

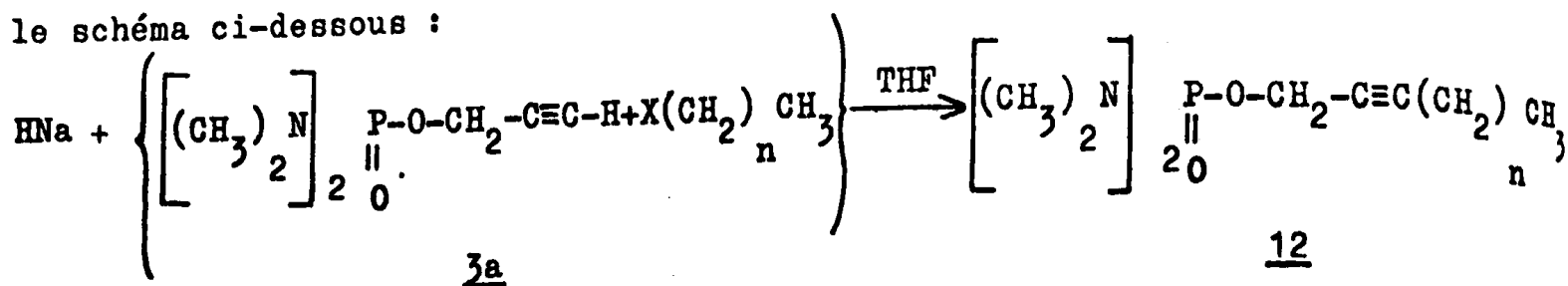
En opposant dans le THF, le composé 3a et une quantité catalytique d'hydrure de sodium nous avons tout d'abord mis en évidence l'instabilité de l'acétylure sodé. Les résultats obtenus après hydrolyse sont répertoriés dans le tableau I (concentration utilisée en composé 3a $\simeq 2M$).

Tableau I.

n°		3 heures temp.amb.	12 heures temp.amb.	6 heures reflux	12 heures reflux
<u>3a</u>	% $\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \end{array} \right] \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	90	50	35	30
<u>11</u>	% $\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \end{array} \right] \text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	10	50	65	70

Il apparait donc immédiatement qu'une alkylation classique en deux temps (1.HNa, 2.RX) sera impossible ; aussi, pour minimiser la formation du dérivé allénique 11, nous avons ajouté simultanément le bis-diméthylphosphoramidate de propargyle 3a et l'halogénure d'alkyle à une suspension d'hydrure de sodium dans le THF suivant

le schéma ci-dessous :



X = I ou Br

n = 0, 1, 2, 3, 4

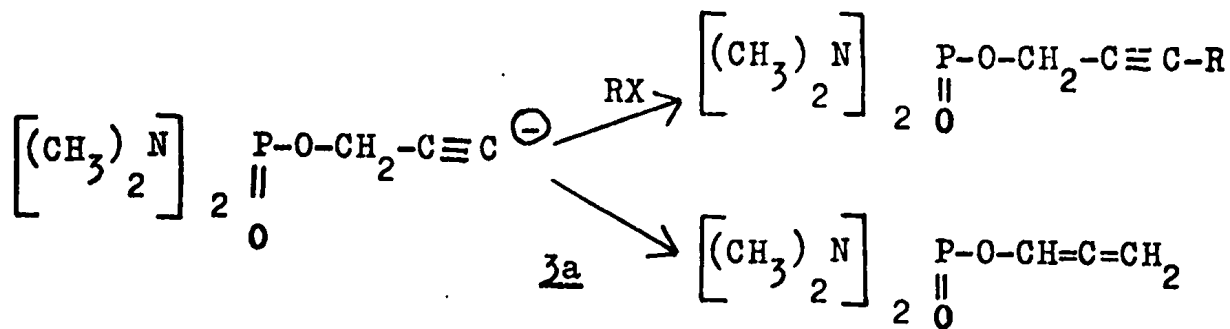
Pour amorcer ce type d'alkylation il est en général nécessaire de chauffer légèrement, la réaction devient ensuite très exothermique et il convient de la réguler à l'aide d'un bain d'eau glacée. La réaction est achevée en chauffant à reflux du THF.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau II.

Tableau II.

n°	X(CH ₂) _n CH ₃	n = 0	n = 1	n = 2		n = 3	n = 4	
		X = I	X = I	X = I	X = Br	X = I	X = I	
	Concentration en <u>3a</u>	2M	2M	2M		2M	2M	1M
<u>11</u>	% $\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	0	1	8	65	10	14	26
<u>12</u>	% $\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	100	99	92	35	90	86	74

Nous constatons que le dérivé allénique se forme dans des proportions plus ou moins importantes, ceci en raison de la compétition entre la substitution électrophile et la substitution nucléophile:



11

Le pourcentage de composé allénique formé dépend donc de la réactivité de l'agent alkylant et de l'intensité de l'effet HMPT qui favorise la substitution électrophile en solvatant le cation alcalin ; ceci est mis en évidence par effet de dilution du milieu réactionnel et en comparant les résultats obtenus avec différents phosphoramidates (cf. tableau II et III).

Remarques. Pour obtenir des comparaisons entre différentes conditions d'alkylation il est indispensable d'utiliser le même lot d'hydrure de sodium, le vieillissement de ce composé entraîne en effet une augmentation assez importante du pourcentage d'allénique formé.

Le rôle de solvant joué par le groupement phosphoryle est ainsi nettement mis en évidence, toutes les alkylations de ce type seront désormais effectuées en utilisant des solutions 4-5 M de dérivés propargyliques dans le THF (limite de solubilité des composés solides).

Le tableau III permet d'affirmer qu'en utilisant ces conditions opératoires il sera facile d'obtenir l'alkylation des phosphoramidates ($K_B > 3000/\text{l.mole}^{-1}$), par contre, il apparaît que cet effet sera certainement insuffisant dans le cas des phosphates ($K_B = 380 \text{ l.mole}^{-1}$).

Les produits obtenus sont répertoriés dans le tableau IV.

Remarques.

1. Tous ces composés se décomposent partiellement lors de leur distillation ; ce qui a pour effet de diminuer certains rendements.

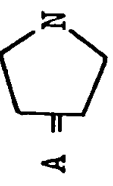
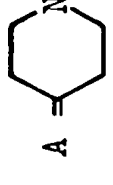
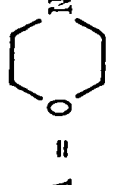
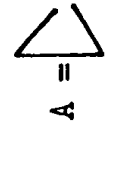
$X(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$		X = I, n = 4										
		A = 	A = 	A = Et ₂ N	A = (CH ₃) ₃ N ²	A = Bu ₂ N	A = 	A = 	K _B · mole ⁻¹		concentration utilisée en dérivé propargylique	
$\text{A}_2\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	-	2800	1800	1600	1330	800	840					
	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	aucune réaction	
% $\text{A}_2\text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	6	0	6	0,5	8	0	14	5	15	5	50	aucune réaction
	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	aucune réaction	
% $\text{A}_2\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	94	100	94	99,5	92	100	86	95	85	95	50	aucune réaction
	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	2M	4-5M	aucune réaction	

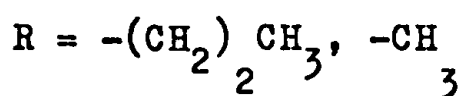
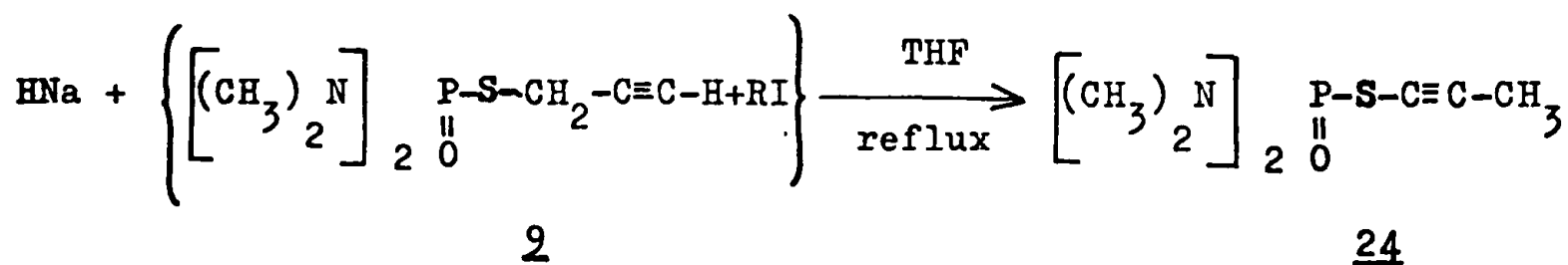
Tableau III.

N°	Composés obtenus	Rdt %	°C Eb/mm Hg
12a	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	95	94/0,01
12b	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	77	99/0,01
12c	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	59	106/0,01
12d	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	59	112/0,01
12e	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	34	124/0,01
13a	$\left[\begin{array}{c} \text{Et}_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	61	115/0,001
13b	$\left[\begin{array}{c} \text{Et}_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	69	134/0,01
14a	$\left[\begin{array}{c} \text{Bu}_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	66	158/0,01
14b	$\left[\begin{array}{c} \text{Bu}_2\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	52	181/0,01
15a	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	60	160/0,01
15b	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	60	183/0,01
16a	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_9\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	65	142/0,01
16b	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_9\text{N} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	70	173/0,01
17a	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO} \\ \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	75	F = 48°C
18a	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	95	106/0,001
18b	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	75	115/0,01
18c	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	77	128/0,01
18d	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	68	135/0,01
19	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	67	107/0,01
20	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{Bu} \end{array} \right]_2$	86	122/0,01
21	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2^{\text{?}} \end{array} \right]_2$	73	161/0,01
22	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2 \end{array} \right]_2$	79	111/0,01
23	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \end{array} \right]_2$	58	193/0,01

2. Lors de l'alkylation des phosphoramides propargyliques la formation des dérivés alléniques est toujours négligeable (< 1 %) ; ceci est dû à la grande basicité des groupements phosphoryles (cf. chapitre I, tableau VI), qui par solvatation des cations alcalins favorise la réaction de substitution électrophile au détriment de la réaction de substitution nucléophile. Cependant, essentiellement lors de l'alkylation du phosphoramide de N-méthyle et de N-propargyle 10a, il est important de ne pas utiliser un excès d'hydrure de sodium qui entraînerait la formation de composés éthyléniques de structure non déterminée (bandes IR à 1605 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} et 1640 cm^{-1}).

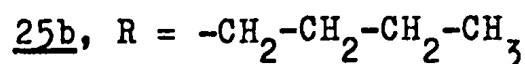
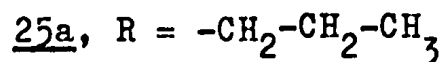
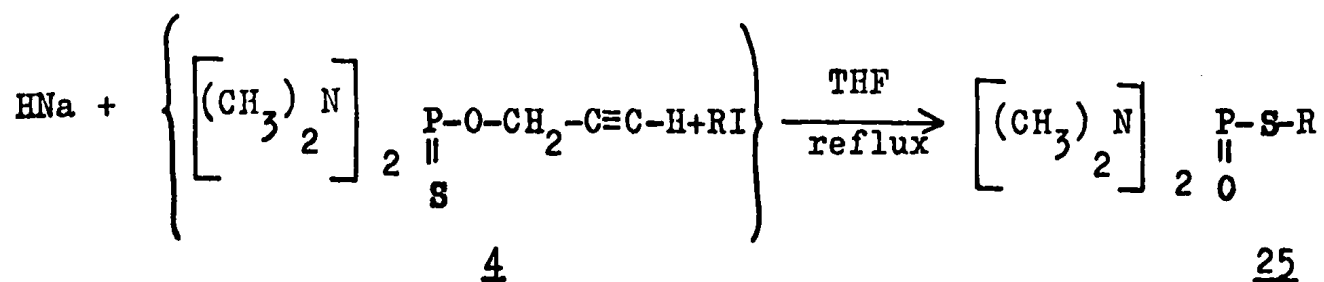
Au cours de ces réactions d'alkylation les thiophosphoramidates de propargyle se sont comportés de façon très particulière.

Le thiophosphoramidate de S-propargyle 8 s'est toujours réarrangé essentiellement en thiophosphoramidate de S-propyne-1 yle 24 quel que soit l'agent alkylant utilisé :

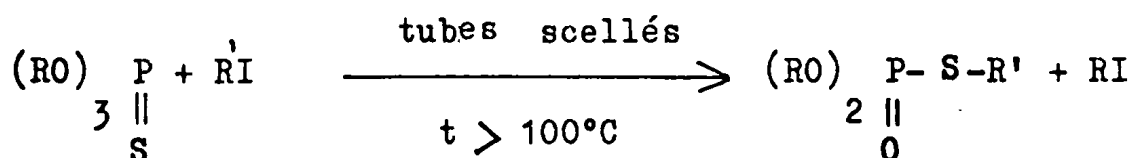


Cette réaction est sans aucun doute liée à l'acidité particulière des protons voisins du soufre et à la faible "basicité" du phosphoryle ($K_B = 730\text{ l.mole}^{-1}$).

Les essais d'alkylation du thiophosphoramidate de O-propargyle 4 ont abouti à des mélanges assez complexes où le produit majoritaire est toujours le thiophosphoramidate de S-alkyle, 25.



Ce type de réarrangement thiono-thiolo est à rapprocher de celui décrit par PISHCHIMUKA et concernant les thiophosphates(34) :

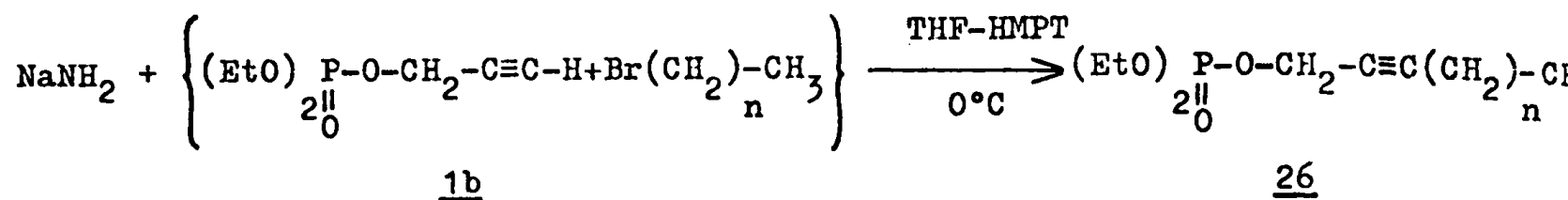


Il est cependant remarquable que les conditions opératoires sont nettement moins drastiques dans le cas des thiophosphoramidates. Enfin nous avons essayé d'obtenir l'alkylation des phosphates propargyliques en employant les méthodes classiques.

Dans l'ammoniac liquide, en utilisant l'amidure de sodium comme agent métallant, nous n'avons jamais obtenu l'alkylation totale par condensation ultérieure d'un halogénure d'alkyle, dans le cas de l'iodure de méthyle il reste encore 30 % d'acétylénique vrai. De plus cette réaction est accompagnée d'une polymérisation importante, nous avons donc toujours obtenu des rendements très faibles en produit distillé (< 10 %).

La méthode décrite par H. NORMANT et T. CUVIGNY (4-d) [agent métallant NaNH₂ dans un mélange THF-HMPT ; agent alkylant Br(CH₂)_nCH₃] a donné de meilleurs résultats pour l'alkylation du phosphate de diéthyle et de propargyle 1b, mais cette réaction est encore accompagnée de nombreux effets secondaires qui entraînent une polymérisation importante, ceci

est minimisé en opérant en une seule étape à 0°C :



Cependant les rendements obtenus en produits distillés restent très moyens : de 25 % à 40 % suivant la longueur de la chaîne carbonée de l'agent alkylant. La pureté des phosphates de diéthyle et d'alcyne-2 yle obtenus est inférieure à 85 %, la structure des composés secondaires formés n'a pas été déterminée. L'utilisation d'un iodure d'alkyle n'a pas permis d'améliorer nettement les rendements précédents.

En utilisant les mêmes conditions opératoires le phosphate de diméthyle et de propargyle 1a s'est totalement décomposé en goudrons indistillables, sans doute en raison du caractère électrophile des groupements méthyle vis-à-vis de l'amidure de sodium. Au cours de ces divers essais d'alkylation de phosphates propargyliques nous n'avons jamais constaté l'existence de composés alléniques du type $(\text{RO}) \text{P} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{-O-CH=C=CH}_2$.

En conclusion il apparaît que l'autoassociation (groupement phosphoryle - proton acétylénique) qui caractérise les dérivés propargyliques de l'acide orthophosphorique, est suffisamment forte, dans le cas des phosphoramidates et des phosphoramides, pour permettre l'alkylation de ces composés en milieu THF, par contre, dans le cas des phosphates, elle est moins importante et n'influe pas sur la réactivité de la fonction acétylénique.

B . Utilisation en synthèse des produits obtenus.

1 - Préparation de bromo-1 alcynes-2* et de dialkylphosphates d'alcyne-2 yle.

* Ce travail a fait l'objet des publications suivantes :

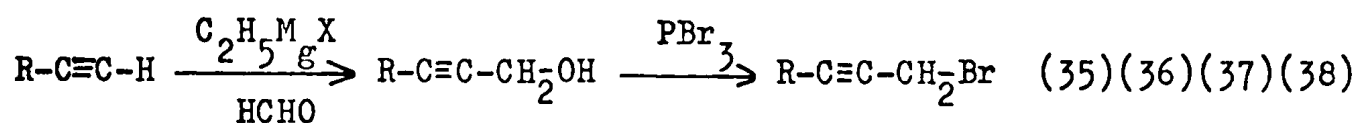
- G. STURTZ, J.P. PAUGAM, B. CORBEL, P. VUILLEFROY DE SILLY, Brevet

ANVAR 73 25 634 (12 juillet 1973).

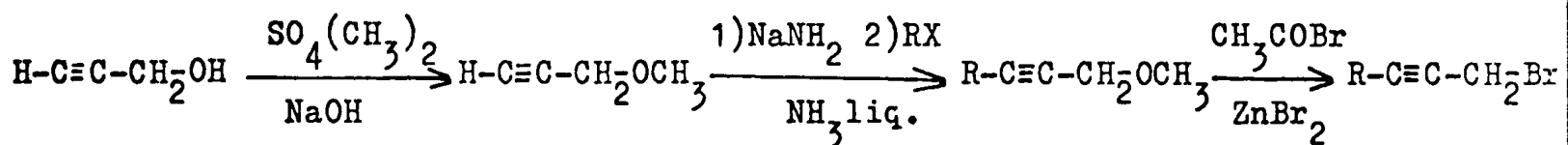
- G. STURTZ, J.P. PAUGAM, B. CORBEL, Synthesis, 1974, p. 730.

Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes de préparation des bromo-1 alcynes-2. Toutefois, ces méthodes sont longues et délicates à mettre en oeuvre. En effet elles dépendent :

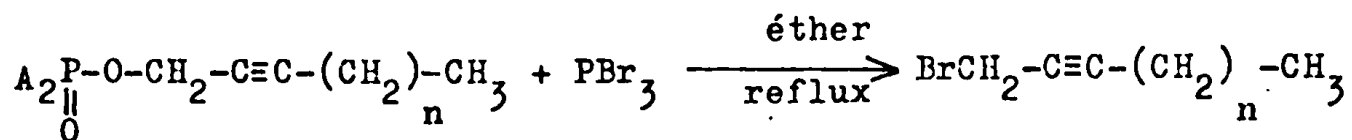
- Soit de la préparation de dérivés acétyléniques vrais, gazeux jusqu'au pentyne-1, à partir de l'acétylène ; cette méthode utilise ensuite la condensation du magnésien acétylénique avec le formol pour obtenir l'alcool propargylique substitué, lequel est ensuite estérifié de façon classique par le tribromure de phosphore en présence de pyridine :



- soit de l'alkylation de l'alcool propargylique en milieu ammoniac liquide selon le schéma réactionnel suivant : (38)(39)(40).



La fonction alcool peut également être protégée par le dihydropyranne. Nous avons constaté que l'hydrolyse acide, en milieu acide bromhydrique des phosphoramidates alkylés permet d'obtenir directement ces bromo-1 alcynes-2. Les rendements sont cependant assez moyens (50 %) et les acétyléniques obtenus sont parfois souillés de composés éthyléniques provenant de l'addition de cet acide sur la triple liaison. Nous avons alors remplacé l'acide bromhydrique par du tribromure de phosphore fraîchement distillé. Nous avons ainsi amélioré les rendements (70 - 80 %) et nous avons isolé des produits rigoureusement purs.



27

Pour des raisons de facilité de synthèse et de prix de revient nous avons de préférence utilisé $A = (\text{CH}_3)_2\text{N}$ bien que ce groupement ne permette pas d'obtenir les meilleurs résultats lors de l'étape d'alkylation ; le dérivé bromé correspondant aux phosphoramidates alléniques n'a jamais été détecté.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

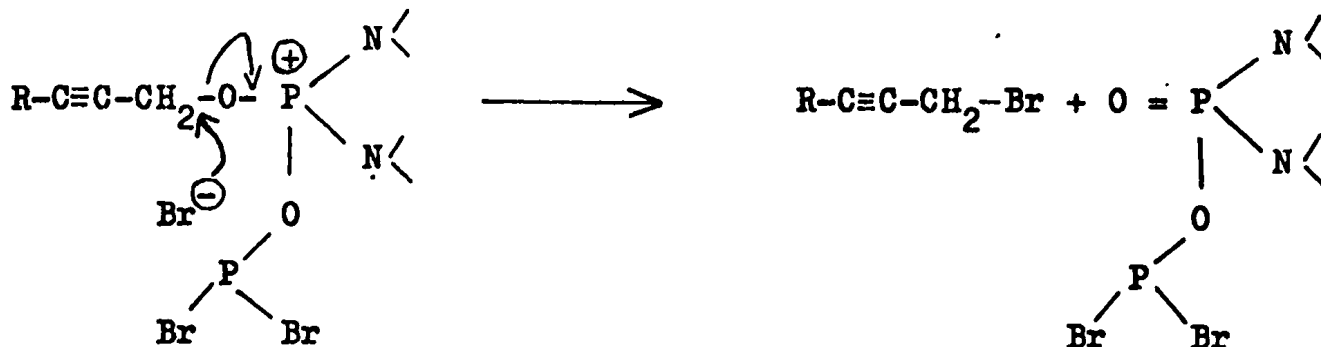
Tableau V.

n°	$\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$	Eb° ₁₅ ^C	Rdt		η_D^{21}
			HBr	PBr ₃	
<u>27a</u>	$\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	36°	55	72	1,5062
<u>27b</u>	$\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	44°	53	72	1,4971
<u>27c</u>	$\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	54°	56	80	1,4922
<u>27d</u>	$\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	76°	57	73	1,4889
<u>27e</u>	$\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	92°	46	78	1,4871

En traitant les phosphoramidates d'alcyne-2 yle à l'état brut (après avoir chassé à la trompe l'excès d'iodure d'alkyle) les bromo-1 alcynes-2 sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 60 % en se basant sur l'alcool propargylique de départ.

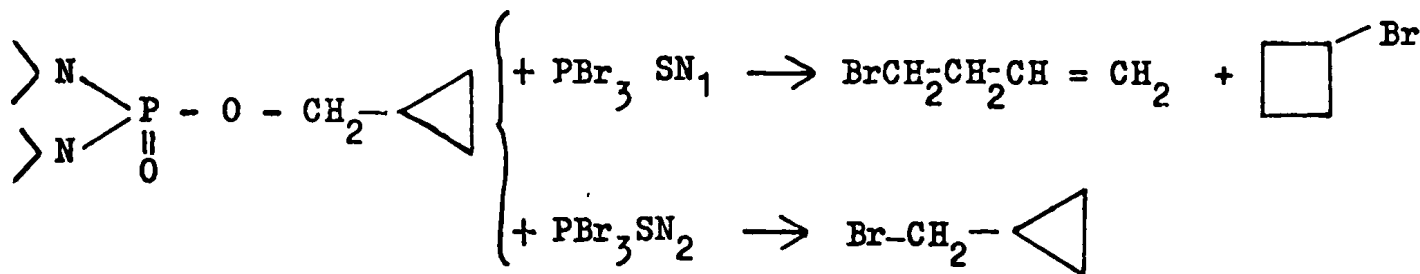
Nous n'avons pas encore étudié le mécanisme de la coupure de ces phosphoramidates par le tribromure de phosphore. Nous pensons cependant qu'il pourrait s'agir d'une substitution nucléophile utilisant un inter-

médiaire du type :



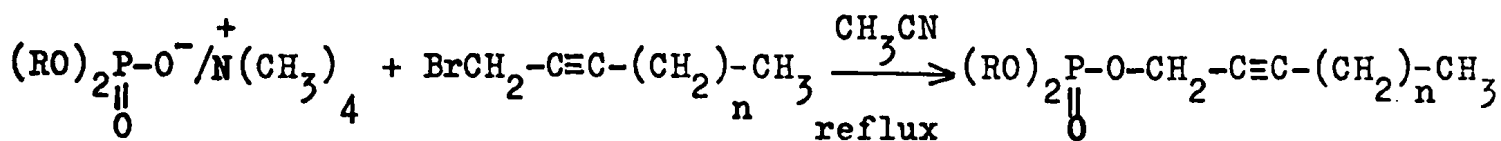
En effet pour que cette réaction soit complète il est toujours nécessaire de faire réagir mole à mole le tribromure de phosphore et le phosphoramidate.

Le composé résultant du traitement par le tribromure de phosphore d'un phosphoramidate de cyclopropylcarbinyle devrait nous permettre de déterminer le type de la réaction de substitution nucléophile. En effet le cation cyclopropylcarbinyle étant instable une réaction SN_1 entraînerait l'ouverture du cycle avec formation d'un mélange de bromocyclobutane et de bromo-1 butène-3, une réaction SN_2 serait caractérisée par la formation bromoéthylcyclopropane.

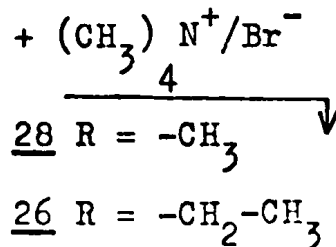


Ces différents travaux sont en projet.

Par condensation avec les dialkylphosphates de tétraméthylammonium (9) les bromo-1 alcynes-2 nous ont permis d'accéder dans de très bonnes conditions aux dialkylphosphates d'alcyne-2 yle difficilement accessibles à partir des dérivés propargyliques.



27



Les composés obtenus sont regroupés dans le tableau VI

Tableau VI.

n°	$(RO)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - (CH_2)_n - CH_3$	Eb°C/mmHg	Rdt %
<u>28a</u>	$(CH_3O)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_3$	93/0,05	80
<u>28b</u>	$(CH_3O)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_2 - CH_3$	94/0,01	77
<u>28c</u>	$(CH_3O)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_2 - CH_2 - CH_3$	95/0,01	77
<u>28d</u>	$(CH_3O)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3$	99/0,01	91
<u>26c</u>	$(CH_3O)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3$	111/0,01	62
<u>26a</u>	$(EtO)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_3$	84/0,01	71
<u>26c</u>	$(EtO)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_2 - CH_2 - CH_3$	95/0,01	77
<u>26e</u>	$(EtO)_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{P} - O - CH_2 - C \equiv C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3$	119/0,01	81

Par réaction d'ARBUZOV les bromo-1 alcynes-2 ont conduit aux phosphonates correspondants qui se sont révélés des intermédiaires de synthèse intéressants pour divers énynes (41).



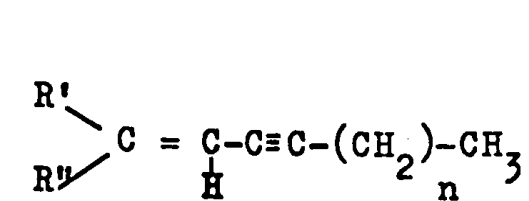
Avec R = -C₂H₅

R' = -H, -CH₃

R'' = -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -C₆H₅

n = 0, 1, 2, 3, 4

1) NaH
2) R'R''C = O



Pour R' = -H nous avons toujours obtenu de mauvais rendements, cette méthode n'est donc intéressante que dans le cas d'acétyléniques substitués. Les chlorhydrates obtenus sont purifiés par distillation préalable de l'amine, le passage en milieu basique permettant d'éliminer le chlorhydrate de diméthylamine formé au cours de la réaction. Les amines obtenues sont répertoriées dans le tableau VII.

Tableau VII.

n°	HCl / $\text{H}-\underset{\text{R}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$	Rdt %	F chlorhydrate °C
<u>29a</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	45	100
<u>29b</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	50	136
<u>29c</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	52	90
<u>29d</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	40	Fond bas ≈ 40
<u>30</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	47	141
<u>31</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	69	140
<u>32</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_2-\varphi}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	48	154
<u>33</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	55	86
<u>34</u>	HCl / $\text{H}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	67	246

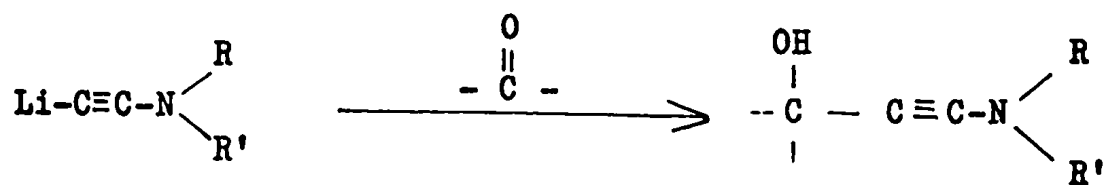
Certains de ces composés peuvent être assimilés à des dérivés de la pargyline, ce produit est bien connu en tant qu'inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO). (46). En raison de la grande pureté des composés obtenus cette nouvelle voie de synthèse est actuellement prospectée en vue d'accéder aux dérivés propargyliques. (R' = -H)

II - Réactivité vis-à-vis du n-butyllithium. Intérêts en synthèse
des composés obtenus.

A . Métallation par le n-butyllithium. Condensation de quelques cétones sur ces acétylures.

La formation d'un carbanion par échange acide-base entre un acétylénique vrai et un magnésien ou lithien aliphatique est une réaction bien connue et utilisée depuis fort longtemps pour l'obtention d'alcool α -acétylénique notamment.

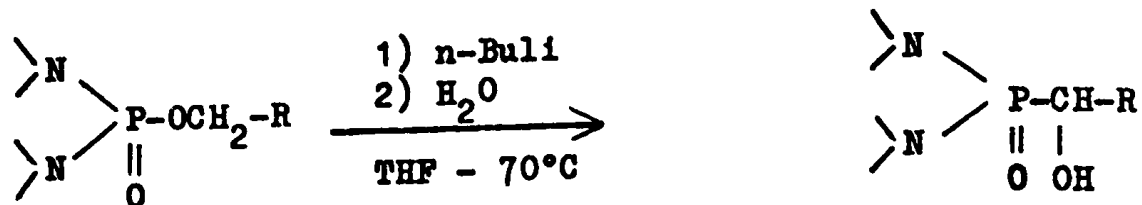
On peut citer par exemple les travaux plus récents de J. FICINI et coll (47) qui permettent à partir des ynamines d'atteindre la série d'aminoéthynyl carbinols :



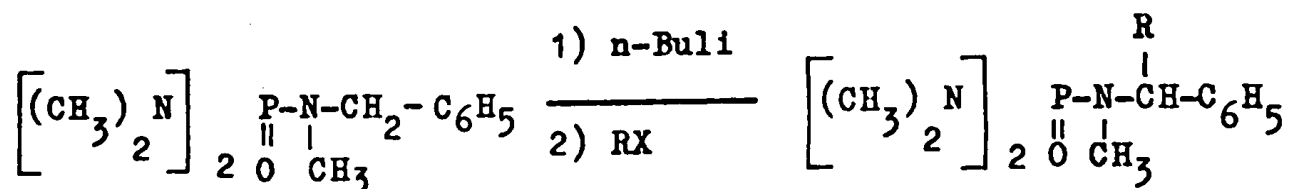
De même J.A. GAUTIER et M. MIOCQUE (48 a, b) à partir de motivations d'aspect pharmacologique utilisent également cette voie.

En ce qui nous concerne les esters et des amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique pourraient par l'accroissement des sites électrophiles sur ces molécules présenter une réactivité différente.

Les travaux de G. STURTZ et B. CORBEL (1)(2)(3) ont montré en effet que les protons en α du phosphore étaient suffisamment acides dans le cas des phosphates et des phosphoramidates allyliques et benzyliques pour que l'addition de n-butyllithium permette d'obtenir un carbanion phosphate qui se réarrange immédiatement en oxanion phosphonate.



Y. LE ROUX et P. SAVIGNAC (48-C-) ont étudié quelques temps après ce type de réaction en série phosphoramide, dans ce cas il y a stabilisation du carbanion :



Dans notre cas on pourrait donc se trouver sous la dépendance des vitesses de ces réactions différentes : substitutions électrophiles, transposition éventuelle.

Expérimentalement nous nous sommes rendu compte que dès -55°C le milieu réactionnel devient marron foncé et conduit à une polymérisation partielle et la présence des dérivés alléniques correspondants



est mise en évidence.

Pour obtenir spécifiquement les acétylures de lithium il est nécessaire de réaliser l'addition du butyllithium à -70°C . La condensation de la benzophénone sur les acétylures stabilisés à -70°C nous a permis d'accéder à des phosphates, des phosphoramidates, des thiophosphoramidates et des phosphoramides d'hydroxy-4 diphenyl-4,4 butyne-2 yle.

La synthèse de ces composés a été largement développée en vue d'une étude pharmacologique qui sera décrite au cours du troisième chapitre. Les produits obtenus sont répertoriés dans le tableau VIII.

Tableau VIII.

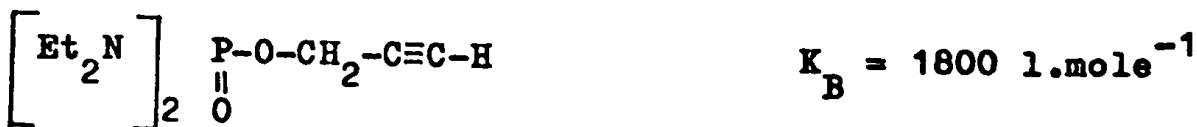
n°	Composés obtenus	Rdt %	F°C
35	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{O})_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	52	114
36	$\left[\begin{array}{c} (\text{EtO})_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	44	56
37	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	87	105
38	$\left[\begin{array}{c} \text{Et}_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	89	108
39	$\left[\begin{array}{c} \text{Bu}_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	50	63
40	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	37	108
41	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	64	175
42	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	74	126
43	$\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	78	138
44	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	85	91
45	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	31	105
46	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	63	105
47	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{N}(\text{Et})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	81	105
48	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{N}(\text{Bu})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	67	98
49	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	80	150
50	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	64	98
51	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_2 \text{P}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Ph} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$	80	113

La condensation de cétones énolisables sur l'acétylure lithié dérivé du bis-diméthylphosphoramidate de propargyle 3a, ($K_B = 1600 \text{ l.mole}^{-1}$) n'a pas fait apparaître de problème particulier. Nous avons obtenu les composés rassemblés dans le tableau IX.

Tableau IX.

n°	Composés obtenus	Rdt %	F°C
52	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P} \end{array} \right]_2 \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{OH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	67	84
53	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P} \end{array} \right]_2 \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Cyclopentane} \\ \text{OH} \end{array}$	58	75
54	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P} \end{array} \right]_2 \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Cyclohexane} \\ \text{OH} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	65	75
55	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P} \end{array} \right]_2 \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{Bicyclo[2.2.1]heptane} \\ \text{OH} \end{array}$	51	121

Cependant des condensations équivalentes n'ont pu aboutir avec les composés suivants :



Nous avons à chaque fois récupéré le dérivé propargylique de départ sans trace de dérivé allénique. Nous en concluons que l'acétylure

formé a été protoné à basse température, ceci n'étant possible que par l'existence de la forme énole des cétones utilisées.

Par contre, dans le cas des thiophosphoramidates de O-propargyle et de S-propargyle (K_B respectifs : 12 et 730 l.mole^{-1}) la condensation de l'acétone a été effective ainsi que dans le cas du diéthylphosphate de propargyle ($K_B = 380 \text{ l.mole}^{-1}$).

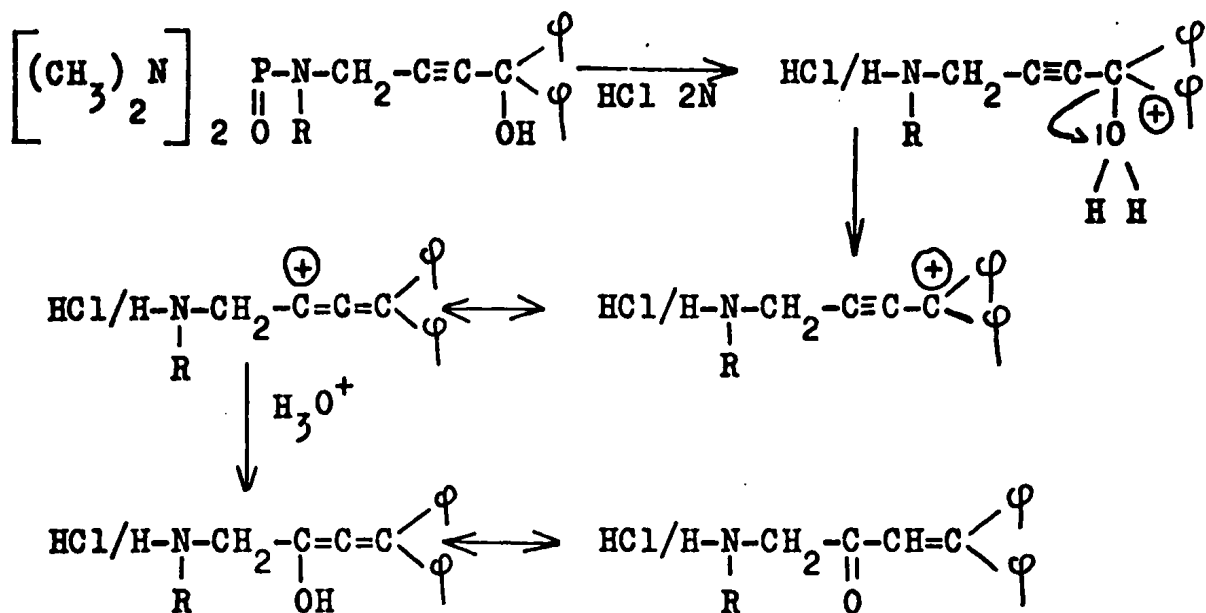
Donc, dans une première approche de ce problème, il semblerait que la "basicité" du groupement phosphoryle intervienne pour favoriser l'énolisation des cétones. Pour contrôler cette hypothèse nous envisageons après formation de l'acétylure lithié, de complexer les groupements phosphorylés par addition de bromure de lithium ; l'acétylure devrait s'en trouver stabilisé et cette complexation devrait permettre d'additionner les cétones à une température plus élevée. Ceci améliorera les rendements des condensations recherchées puisqu'il est connu que l'énolisation est favorisée aux basses températures.

Ces travaux sont en cours.

B . Intérêt de ces composés en synthèse organique.

1 - Cas des esters dérivés de l'acide orthophosphorique (phosphates, phosphoramidates.)

P. CADIOT et coll. (49) ont utilisé le schéma réactionnel suivant pour réaliser la synthèse de cumulènes symétriquement et dissymétriquement substitués :



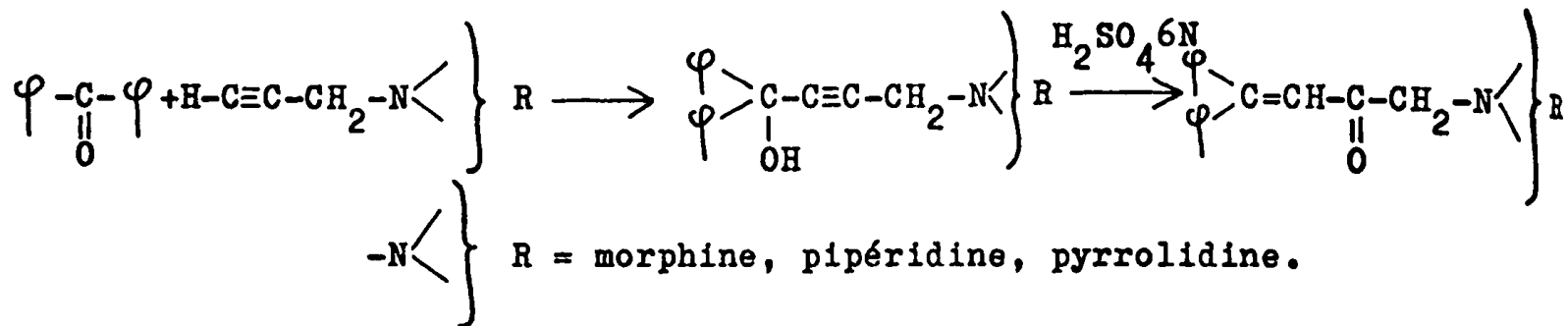
Les composés obtenus sont caractérisés dans le tableau X.

Tableau X.

n°	$ \text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{R} \\ \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	Rdt %	F°C
<u>56</u>	$ \text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	61	223
<u>57</u>	$ \text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{-CH}_3 \\ \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	63	242
<u>58</u>	$ \text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-CH}_3 \\ \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	56	130
<u>59</u>	$ \text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{-}\phi \\ \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	57	206
<u>60</u>	$ \text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{-CH} = \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	72	223
<u>61</u>	$ 2\text{HCl} / \text{H} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array} \text{-C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{-CH} = \text{C} \begin{array}{c} \phi \\ / \\ \text{C} \\ \\ \phi \end{array} $	32	228

Remarque : les amines correspondant à ces chlorhydrates sont instables et n'ont pu être isolées.

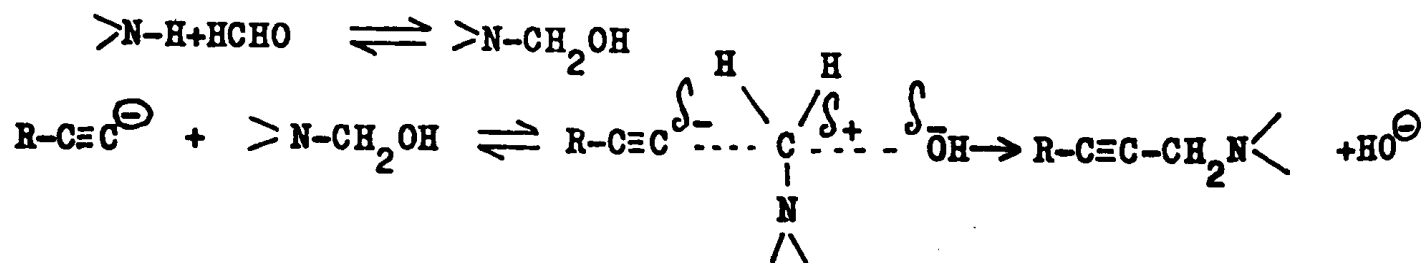
Les chlorhydrates obtenus sont originaux, cependant les amines tertiaires homologues de ces composés ont été décrites en 1963 par J.A. GAUTIER et C. COMBET-FARNOUX (50) :



Ces composés et leurs dérivés ont été très largement étudiés sur le plan pharmacologique en raison de leurs propriétés anesthésiques (50).

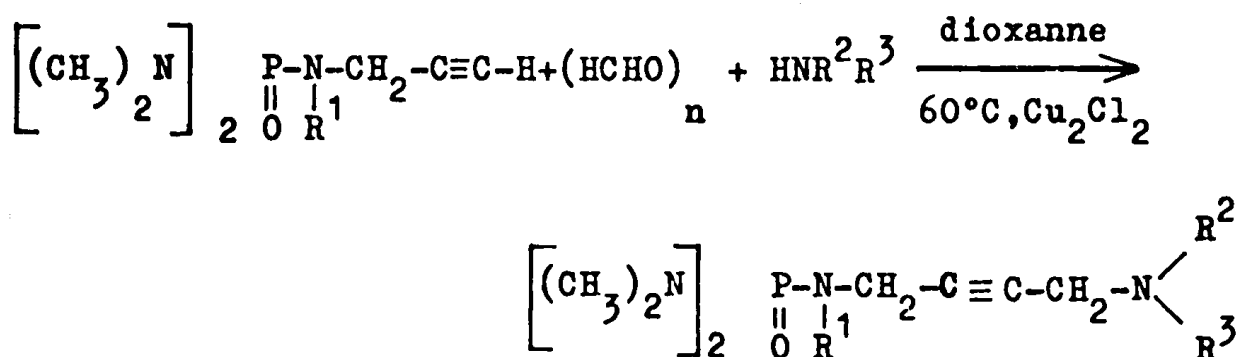
III - Réactivité vis-à-vis de la réaction de MANNICH. Voie d'accès aux N-alkylamino-1 N'N'dialkylamino-4 butynes-2.

La réaction de MANNICH a été largement utilisée dans la chimie des acétyléniques au cours de ces dernières années. C'est ainsi que E.V. SEREBRENNIKOVA et coll. (51) ont signalé que la réactivité des composés R-C≡C-H vis-à-vis de la réaction de MANNICH augmentait suivant R dans l'ordre : H < Me₃Si < Me₃Si - C≡C- . Ils en ont déduit qu'un groupement attracteur d'électrons favorisait l'acidité du proton acétylénique et donc la formation du carbanion R-C≡C[⊖] qui est supposé intervenir dans la réaction suivant le schéma suivant :



Les phosphoramidates et les phosphoramides propargyliques nous ont donc semblé être des réactifs intéressants en raison de l'effet HMPT obtenu par autoassociation.

A ce jour seule la réactivité des phosphoramides a été étudiée, ceci a été réalisé en condensant une amine secondaire sur le mélange trioxy-méthylène-chlorure cuivreux-phosphoramide propargylique-dioxane chauffé à 60°C :



Cette séquence réactionnelle est du même type que celle décrite par R. MORNET et L. GOUIN (52) pour obtenir l'aminométhylation d'éthers propargyliques :

Nous avons ainsi isolé les composés répertoriés dans le tableau XI.

Tableau XI.

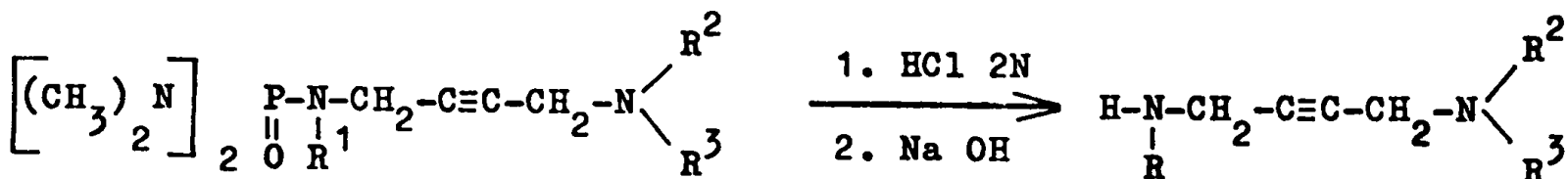
n°	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{2} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{R}^1 \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{array}$	Eb°C / mmHg 10 ⁻²	Rdt %
<u>62</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{2} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	133	91
<u>63</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{2} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	140	52
<u>64</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{2} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	152	70
<u>65</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{2} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array}$	186	60
<u>66</u>	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{2} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{P-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-}\varphi \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	179	64

Les diverses réactions ont été suivies par chromatographie en phase gazeuse. Il apparait que l'aminométhylation est la réaction unique (il ne se forme absolument pas de dérivé allénique comme dans les réactions d'alkylation) et qu'elle est pratiquement immédiate à 60°C contrairement à ce qu'avaient observé R. MORNET et L. GOUIN (52) ; la différence de vitesse de réaction apparaissant surtout lors de la condensation de la morpholine. Ceci est sans nul doute attribuable à l'effet HMPT lié à la structure de la molécule phosphorée.

Il est à noter cependant que les diverses condensations ont été effectuées en utilisant des solutions relativement diluées de phosphoramides ($\approx 0,6$ M). En solution plus concentrée (4 - 5M) l'effet HMPT sera nettement plus important, dans ces conditions il conviendra de déterminer si la réaction peut se faire à température ambiante et si l'utilisation du chlorure cuivreux est toujours nécessaire à la formation de l'acétylure intermédiaire. Ces travaux sont en cours.

Remarque : Bien que la réaction soit quantitative les rendements obtenus en produits distillés sont moyens, ceci est dû à une décomposition partielle par chauffage.

Dans un deuxième temps, par hydrolyse en milieu acide (HCl 2N) des composés du tableau XI nous avons isolé les amines correspondantes :



Les amines obtenues sont répertoriées dans le tableau XII.

Tableau XIII.

n°	Composés obtenus	Eb°C/mm Hg	n ^t _D	Rdt %
72	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{P} \end{array} \text{-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	produit non distillé		95 (brut)
73	$\text{H-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	129/0,01	1,4960 t = 18,5	50 calculés sur <u>3a</u>

Cette réaction est en cours de généralisation.

Conclusion.

Au cours de ce deuxième chapitre nous avons donc mis en évidence le rôle important que peuvent jouer les phosphoramidates et les phosphoramides propargyliques comme intermédiaires de synthèse en chimie organique, nous avons en effet montré que dans ces entités phosphorées le groupement phosphoryle était susceptible d'assumer deux fonctions : d'une part celle d'agent de solvatation du type HMPT, d'autre part celle de groupement protecteur. En utilisant ces propriétés particulières nous avons accédé dans de très bonnes conditions aux bromo-1 alcynes-2 et aux N-alkylamino-1 alcynes-2 difficilement accessibles par les méthodes de synthèse antérieures. Enfin nous avons synthétisé des dérivés aminés inconnus à ce jour ; il s'agit de chlorhydrates de N-alkylamino-1 diphenyl-4,4 butène-3 ones-2 et de N-alkylamino-1 N'N'-dialkylamino-4 butynes-2.

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des composés synthétisés a été confirmée par les différentes méthodes décrites en tête de la partie expérimentale du chapitre I.

Le n-butyllithium en solution dans l'hexane est fourni par la firme Alfa inorganic Inc. et dosé avant usage selon H. GILMAN et coll. (53).

I - A) Alkylation des phosphoramidates et de phosphoramides propargyliques

Mode opératoire générale

Dans un tricol d'un litre muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare et d'un réfrigérant ascendant relié à l'atmosphère extérieure par l'intermédiaire d'un bulleur, on place 1 mole d'hydrure de sodium en suspension dans 150 cm³ de THF anhydre. On ajoute lentement à température ambiante une solution d'une mole de phosphoramidate ou de phosphoramide de propyne-2-yle et de 1,1 mole d'iodure d'alkyle dans 100 cm³ de THF anhydre en contrôlant le dégagement gazeux. L'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au reflux du THF. La réaction s'accélère brutalement et doit être contrôlée au moyen d'un dewar contenant de l'air liquide. Le reflux est ensuite maintenu jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène.

Après hydrolyse et extraction au chloroforme, les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous le vide de la trompe et les phosphoramidates ou phosphoramides d'alcyne-2-yle sont distillés à la pompe.

La formation éventuelle du dérivé allénique est caractérisée en infrarouge par une bande de faible intensité à 1980 cm^{-1} . Les dosages ont été réalisés soit par chromatographie en phase gazeuse, soit par R.M.N. (massifs caractéristiques aux environs de 6 ppm).

Quand les manipulations sont effectuées sur des quantités moindres de produit, nous utilisons de préférence le mode opératoire suivant :

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant ascendant et relié à l'atmosphère extérieure par un bulleur, nous avons placé sous agitation magnétique le mélange réactionnel suivant :

- 0,2mole HNa en suspension dans 20 cm^3 de THF anhydre
- 0,2 mole de phosphoramidate ou de phosphoramide propargylique en solution dans 30 cm^3 de THF anhydre.
- 0,25 mole d'iodure d'alkyle

Si le dégagement d'hydrogène n'est pas immédiat, le milieu réactionnel est chauffé pour amorcer la réaction qui est ensuite contrôlée à l'aide d'un bain d'eau glacée. L'alkylation est achevée en portant à reflux du THF jusqu'à cessation totale du dégagement d'hydrogène. Après hydrolyse et extraction au chloroforme, les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont ensuite chassés sous le vide de la trompe et les dérivés alkylés sont distillés à la pompe.

Nous avons ainsi obtenu les composés suivants :

bis-diméthylphosphoramidate de butyne-2 yle, 12a

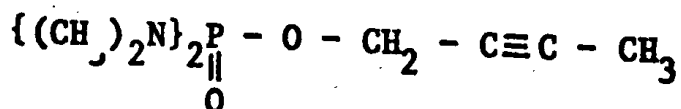
$Eb_{0,01} = 94^\circ\text{C}$

$n_D^{20} = 1,4660$

Rdt 95 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2236\text{ cm}^{-1}$ m, $\nu_{P=O} 1220\text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{P-N} 755\text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



a

b

c

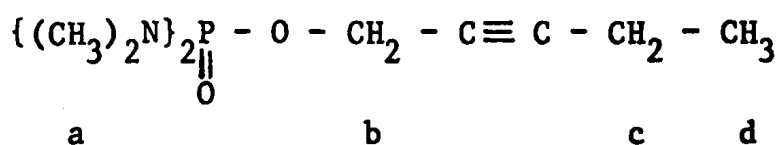
$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H	$JPH_a = 9,75$ Hz
$\delta H_b = 4,52$ ppm quadruplet dédoublé 2H	$JPH_b = 9,90$ Hz
$\delta H_c = 1,88$ ppm triplet 3H	$JH_b H_c = 2,40$ Hz
$\delta^{31}P = - 19,85$ ppm	

Bis-diméthylphosphoramidate de pentyne-2 yle 12b

$Eb_{0,01} = 99^\circ C$	$n_D^{20} = 1,4638$	Rdt 77 %
--------------------------	---------------------	----------

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2236 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1220 cm^{-1} F, ν_{P-N} 755 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



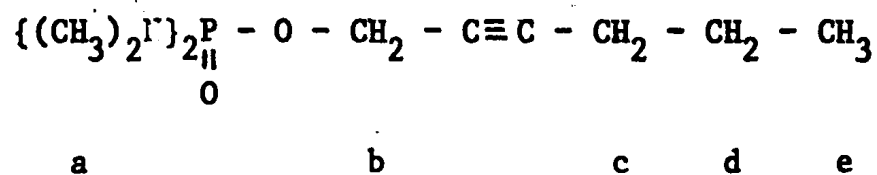
$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H	$JPH_a = 9,75$ Hz
$\delta H_b = 4,52$ ppm triplet dédoublé 2H	$JPH_b = 9,90$ Hz
$\delta H_c = 2,25$ ppm multiplet 2H	$JH_b H_c = 2,15$ Hz
$\delta H_d = 1,13$ ppm triplet 3H	$JH_c H_d = 7,50$ Hz
$\delta^{31}P = - 20,16$ ppm	

Bis-diméthylphosphoramidate d'hexyne-2 yle, 12c

$Eb_{0,01} = 106^\circ C$	$n_D^{23} = 1,4629$	Rdt 59 %
---------------------------	---------------------	----------

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2236 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1220 cm^{-1} F, ν_{P-N} 755 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H $JPH_a = 9,75$ Hz
 $\delta H_b = 4,52$ ppm triplet dédoublé 2H $JPH_b = 9,90$ Hz
 $\delta H_c = 2,15$ ppm multiplet 2H $JH_b H_c = 2,15$ Hz
 $\delta H_d = 1,47$ ppm multiplet 2H
 $\delta H_e = 1,00$ ppm triplet déformé 3H
 $\delta^{31}P = -20,0$ ppm

Microanalyse : $C_{10}H_{21}N_2O_2P$

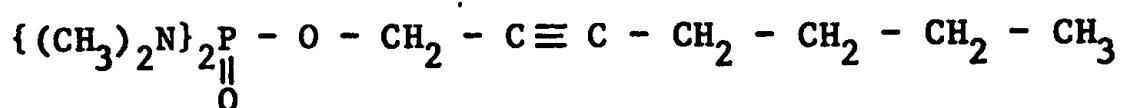
Calc. %	C 51,71	H 9,11	N 12,06	P 13,34
Tr. %	51,97	9,21	$\left\{ \begin{array}{l} 12,36 \\ 12,64 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 13,07 \\ 12,57 \\ 12,27 \end{array} \right.$

Bis-diméthylphosphoramidate d'heptyne-2 yle 12d

$Eb_{0,01} = 112^\circ C$ $n_D^{20} = 1,4651$ Rdt 59 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2236$ cm^{-1} m, $\nu_{P=O} 1220$ cm^{-1} F, $\nu_{P-N} 755$ cm^{-1} F.

Spectre RMN :



a b c d e f

$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H $JPH_a = 9,75$ Hz
 $\delta H_b = 4,52$ ppm triplet dédoublé 2H $JPH_b = 9,90$ Hz
 $\delta H_c = 2,15$ ppm multiplet 2H $JH_b H_c = 2,15$ Hz
 $\delta H_{d,e} = 1,45$ ppm multiplet 4H
 $\delta H_f = 0,92$ ppm triplet déformé 3H
 $\delta^{31}P = -20,0$ ppm

Bis-diméthylphosphoramidate d'octyne-2 yle, 12e

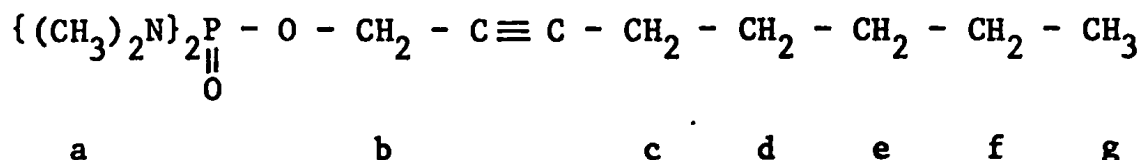
$Eb_{0,01} = 124^{\circ}C$

$n_D^{23} = 1,4629$

Rdt 34 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2236 \text{ cm}^{-1}$ =, $\nu_{P=O} 1220 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{P-N} 755 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,65 \text{ ppm}$ doublet 12H

$JPH_a = 9,75 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 4,52 \text{ ppm}$ triplet dédoublé 2H

$JPH_b = 9,90 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 2,25 \text{ ppm}$ multiplet 2H

$JH_b H_c = 2,15 \text{ Hz}$

$\delta H_{d,e,f} = 1,49 \text{ ppm}$ massif 6H

$\delta H_g = 0,92 \text{ ppm}$ triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = - 20,0 \text{ ppm}$

Bis-diéthylphosphoramidate d'hexyne-2 yle 13a

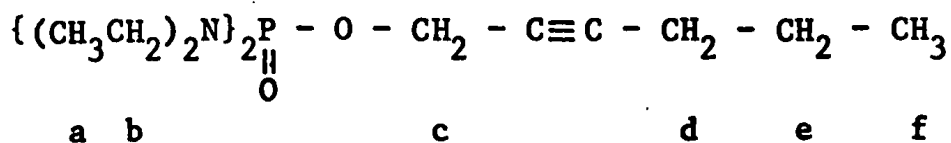
$Eb_{0,001} = 115^{\circ}C$

$n_D^{23} = 1,4611$

Rdt 61 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2235 \text{ cm}^{-1}$ f, $\nu_{P=O} 1235 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{P-N} 720 \text{ cm}^{-1}$ F

Spectre RMN :



$\delta H_{a,f} = 1,14 \text{ ppm}$ triplet 15H

$JPH_b = 10,50 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 3,06 \text{ ppm}$ multiplet 8H

$JPH_c = 8,70 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 4,52 \text{ ppm}$ triplet dédoublé 2H

$JH_a H_b = JH_e H_f = 7,12 \text{ Hz}$

$\delta H_d = 2,16 \text{ ppm}$ massif mal résolu 2H

$JH_c H_d = 2,15 \text{ Hz}$

$$\delta H_e = 1,54 \text{ ppm multiplet } 2H$$

$$\delta H_f = \delta H_a = 1,14 \text{ ppm triplet } 15H$$

$$\delta^{31}P = - 17,55 \text{ ppm}$$

Bis-diéthylphosphoramidate d'octyne-2 yle, 13b

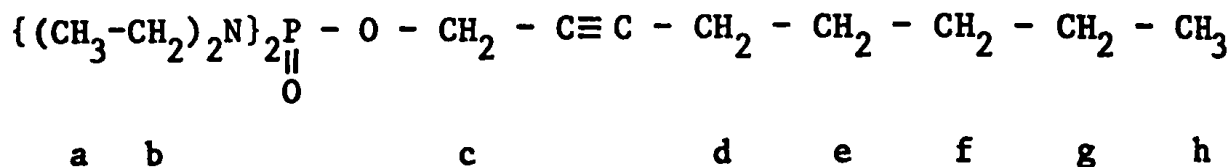
$$Eb_{0,01} = 134^\circ C$$

$$n_D^{21} = 1,4627$$

$$Rdt \ 69 \%$$

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} \ 2235 \text{ cm}^{-1} \text{ f, } \nu_{P=O} \ 1235 \text{ cm}^{-1} \text{ F, } \nu_{P-N} \ 720 \text{ cm}^{-1} \text{ F.}$

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 1,13 \text{ ppm triplet } 12H$$

$$JPH_c = 8,70 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,08 \text{ ppm multiplet } 8H$$

$$JH_c H_d = 2,10 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 4,53 \text{ ppm triplet dédoublé } 2H$$

$$JH_a H_b = 7,12 \text{ Hz}$$

$$\delta H_d = 2,31 \text{ ppm massif mal résolu } 2H$$

$$\delta H_{e,f,g} = 1,41 \text{ ppm massif mal résolu } 6H$$

$$\delta H_h = 0,92 \text{ ppm triplet déformé } 3H$$

$$\delta^{31}P = - 17,55 \text{ ppm}$$

Bis-dibutylphosphoramidate d'hexyne-2 yle, 14a

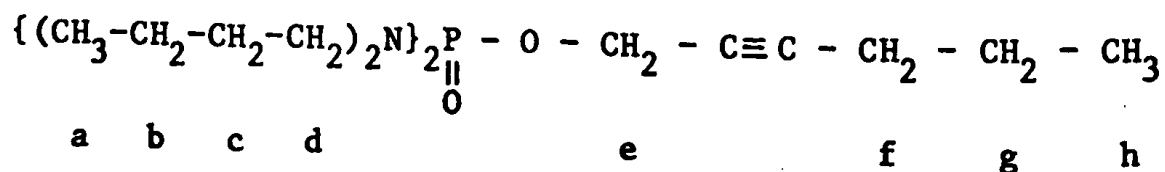
$$Eb_{0,01} = 158^\circ C$$

$$n_D^{23} = 1,4613$$

$$Rdt \ 66 \%$$

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} \ 2235 \text{ cm}^{-1} \text{ f, } \nu_{P=O} \ 1220 \text{ cm}^{-1} \text{ F, } \nu_{P-N} \ 730 \text{ cm}^{-1} \text{ m.}$

Spectre RMN :



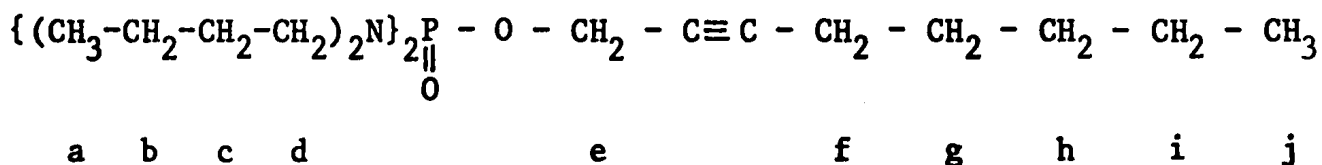
$\delta H_{a,h} = 0,95$ ppm triplet déformé 15H $JPH_e = 8,25$ Hz
 $\delta H_{b,c,g} = 1,44$ ppm massif mal résolu 18H $JH_e H_f = 2,10$ Hz
 $\delta H_d = 2,96$ ppm massif mal résolu 8H
 $\delta H_f = 2,16$ ppm massif mal résolu 2H
 $\delta^{31}P = - 18,0$ ppm

Bis-dibutylphosphoramidate d'octyne-2 yle, 14b

$Eb_{0,01} = 181^\circ C$ $n_D^{21} = 1,4628$ Rdt 52 %

Spectre IR : $\nu C\equiv C$ 2235 cm^{-1} f, $\nu P=O$ 1220 cm^{-1} F, $\nu P-N$ 730 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



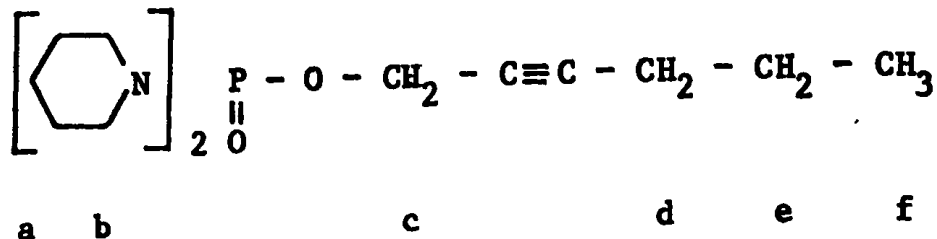
$\delta H_{a,j} = 0,87$ ppm triplets déformés 15H $JPH_e = 7,95$ Hz
 $\delta H_{b,c,g,h,i} = 1,42$ ppm massif mal résolu 22H $JH_e H_f = 2,10$ Hz
 $\delta H_d = 2,94$ ppm massif mal résolu 8H
 $\delta H_e = 4,54$ ppm triplet dédoublé 2H
 $\delta H_f = 2,23$ ppm massif mal résolu 2H
 $\delta^{31}P = - 18,0$ ppm

Dipipéridinophosphoramidate d'hexyne-2 yle, 15a

$Eb_{0,01} = 160^\circ C$ $n_D^{23} = 1,4949$ Rdt 60 %

Spectre IR : $\nu C\equiv C$ 2235 cm^{-1} m, $\nu P=O$ 1230 cm^{-1} F, $\nu P-N$ 730 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_{a,e} = 1,57$ ppm massif mal résolu 14H.

$JPH_c = 9,0$ Hz

$\delta H_b = 3,06$ ppm massif mal résolu 8H

$JH_c H_d = 2,25$ Hz

$\delta H_c = 4,50$ ppm triplet dédoublé 2H

$JH_e H_f = 6,75$ Hz

$\delta H_d = 2,17$ ppm multiplet 2H

$\delta H_f = 0,98$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -15,30$ ppm

Dipipéridinophosphoramidate d'octyne-2 yle, 15b

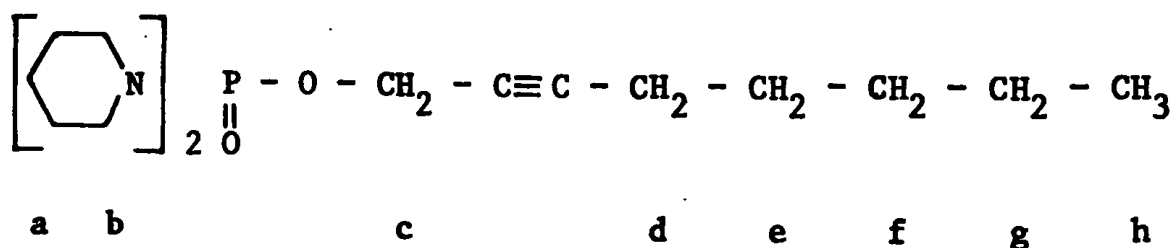
$Eb_{0,01} = 183^\circ C$

$n_D^{21} = 1,4928$

Rdt 60 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2235\text{ cm}^{-1}$ f, $\nu_{P=O} 1225\text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{P-N} 730\text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,58$ ppm massif mal résolu 12H

$JPH_c = 9,15$ Hz

$\delta H_b = 3,10$ ppm massif mal résolu 8H

$JH_c H_d = 2,10$ Hz

$\delta H_c = 4,56$ ppm triplet dédoublé 2H

$\delta H_d = 2,24$ ppm massif mal résolu 2H

$\delta H_{e,f,g} = 1,31$ ppm massif mal résolu 6H

$\delta H_h = 0,92$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -15,30$ ppm

Dipyrrolidinophosphoramidate d'hexyne-2 yle, 16a

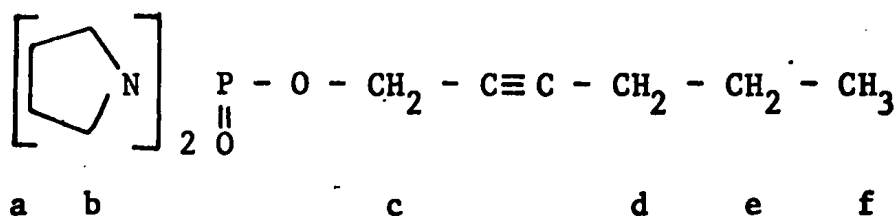
$Eb_{0,01} = 142^{\circ}C$

$n_D^{23} = 1,4951$

Rdt 65 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2230 \text{ cm}^{-1}$ m, $\nu_{P=O} 1240 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,85 \text{ ppm}$ multiplet 8H

$JPH_c = 9,75 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 3,19 \text{ ppm}$ multiplet 8H

$JH_c H_d = 2,10 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 4,56 \text{ ppm}$ triplet dédoublé 2H

$JH_e H_f = 6,75 \text{ Hz}$

$\delta H_d = 2,17 \text{ ppm}$ massif mal résolu 2H

$\delta H_e = 1,55 \text{ ppm}$ multiplet 2H

$\delta H_f = 0,99 \text{ ppm}$ triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -13,50 \text{ ppm}$

Dipyrrolidinophosphoramidate d'octyne-2 yle, 16e

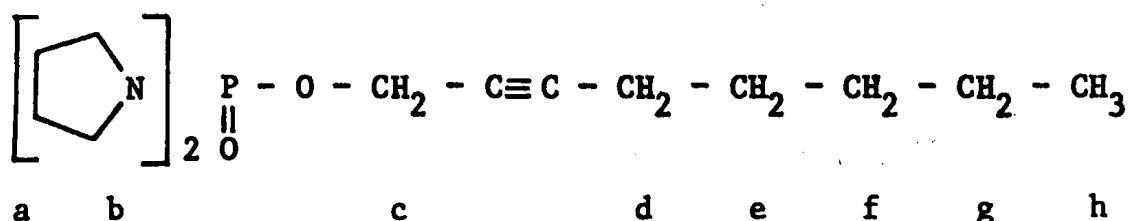
$Eb_{0,01} = 173^{\circ}C$

$n_D^{21} = 1,4945$

Rdt 70 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2230 \text{ cm}^{-1}$ f, $\nu_{P=O} 1240 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



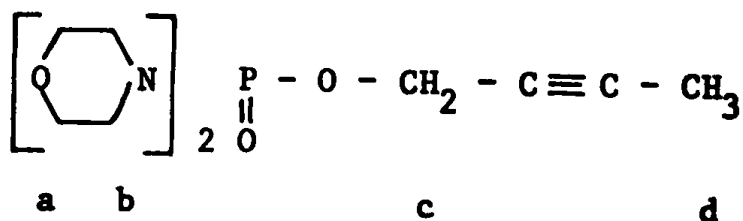
$\delta H_a = 1,86$ ppm multiplet 8H $JPH_c = 9,75$ Hz
 $\delta H_b = 3,22$ ppm multiplet 8H $JH_c H_d = 2,10$ Hz
 $\delta H_c = 4,61$ ppm triplet dédoublé 2H
 $\delta H_d = 2,23$ ppm massif mal résolu 2H
 $\delta H_{e,f,g} = 1,42$ ppm massif mal résolu 6H
 $\delta H_h = 0,92$ ppm triplet déformé 3H
 $\delta^{31}P = - 13,50$ ppm

Dimorpholinophosphoramidate de butyne-2 yle, 17a

$Eb_{0,01} = 171^\circ C$ $F = 48^\circ C$ $Rdt\ 75\ \%$

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2235 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1230 cm^{-1} F, ν_{P-N} 735 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



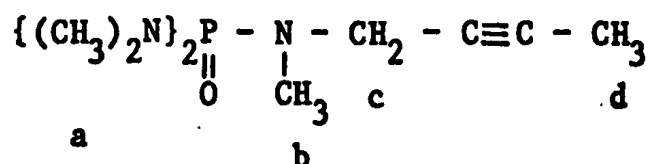
$\delta H_a = 3,66$ ppm massif mal résolu 8H $JPH_c = 9,90$ Hz
 $\delta H_b = 3,17$ ppm massif mal résolu 8H $JH_c H_d = 2,30$ Hz
 $\delta H_c = 4,58$ ppm quadruplet dédoublé 2H
 $\delta H_d = 1,90$ ppm triplet 3H
 $\delta^{31}P = - 14,10$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N-butyne-2 yle, 18a

$Eb_{10^{-3}} = 106^\circ C$ $n_D^{21} = 1,4803$ $Rdt\ 95\ \%$

Spectre IR : $\nu_{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C}$ 985 cm^{-1} F, ν_{P-N} 740 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\left. \begin{array}{l} \delta\text{H}_a \\ \delta\text{H}_b \end{array} \right\} = 2,65 \text{ ppm doublet } 15\text{H}$$

$$\delta\text{H}_c = 3,65 \text{ ppm quadruplet dédoublé } 2\text{H}$$

$$\delta\text{H}_d = 1,81 \text{ ppm triplet } 3\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = - 22,80 \text{ ppm}$$

$$\text{JPH}_a = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\text{JPH}_c = 9,45 \text{ Hz}$$

$$\text{JH}_c\text{H}_d = 2,40 \text{ Hz}$$

Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N-pentyne-2 yle, 18b

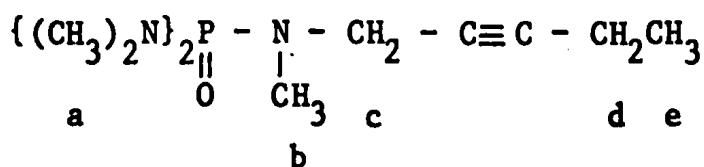
$$\text{Eb}_{10^{-2}} = 115^\circ\text{C}$$

$$n_D^{21} = 1,4765$$

$$\text{Rdt } 75 \%$$

Spectre IR : $\nu\text{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu(\text{P-})\text{N-C}$ 985 cm^{-1} F, $\nu\text{P-N}$ 742 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\left. \begin{array}{l} \delta\text{H}_a = 2,65 \text{ ppm doublet} \\ \delta\text{H}_b = 2,68 \text{ ppm doublet} \end{array} \right\} 15\text{H}$$

$$\delta\text{H}_c = 3,69 \text{ ppm triplet dédoublé } 2\text{H}$$

$$\delta\text{H}_d = 2,17 \text{ ppm multiplet } 2\text{H}$$

$$\delta\text{H}_e = 1,12 \text{ ppm triplet } 3\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = - 22,80 \text{ ppm}$$

$$\text{JPH}_a = 9,60 \text{ Hz}$$

$$\text{JPH}_b = 8,85 \text{ Hz}$$

$$\text{JPH}_c = 9,60 \text{ Hz}$$

$$\text{JH}_c\text{H}_d = 2,25 \text{ Hz}$$

$$\text{JH}_d\text{H}_e = 7,12 \text{ Hz}$$

Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N-hexyne-2 yle, 18c

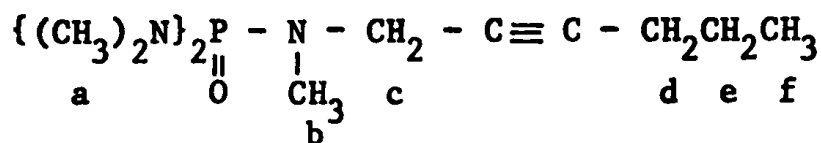
$$\text{Eb}_{10^{-2}} = 128^\circ\text{C}$$

$$n_D^{21} = 1,4735$$

$$\text{Rdt } 77 \%$$

Spectre IR : $\nu_{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C}$ 985 cm^{-1} F, ν_{P-N} 742 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



δH_a	} = 2,66 ppm doublet 15H	$\text{JPH}_a = 9,75 \text{ Hz}$
δH_b		$\text{JPH}_c = 9,60 \text{ Hz}$
δH_c	= 3,71 ppm triplet dédoublé 2H	$\text{JH}_c \text{H}_d = 2,10 \text{ Hz}$
δH_d	= 2,15 ppm multiplet 2H	$\text{JH}_e \text{H}_f = 6,40 \text{ Hz}$
δH_e	= 1,44 ppm multiplet 2H	
δH_f	= 1,00 ppm triplet 3H	
$\delta^{31}\text{P}$	= - 22,80 ppm	

Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N-heptyne-2 yle, 18d

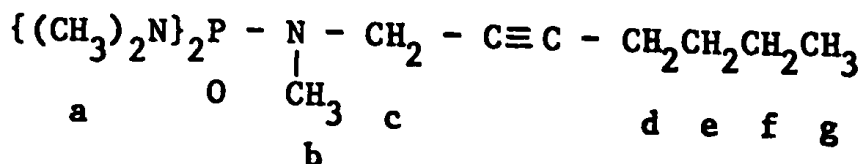
$\text{Eb}_{10^{-2}} = 135^\circ\text{C}$

$n_D^{20} = 1,4729$

Rdt 68 %

Spectre IR : $\nu_{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C}$ 985 cm^{-1} F, ν_{P-N} 750 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



δH_a	} = 2,65 ppm doublet 15H	$\text{JPH}_a = 9,75 \text{ Hz}$
δH_b		$\text{JPH}_c = 9,40 \text{ Hz}$
δH_c	= 3,69 ppm triplet dédoublé 2H	$\text{JH}_c \text{H}_d = 2,25 \text{ Hz}$
δH_d	= 2,15 ppm multiplet 2H	
$\delta\text{H}_{e,f}$	= 1,37 ppm multiplet 4H	
δH_g	= 0,91 ppm multiplet 3H	
$\delta^{31}\text{P}$	= - 22,80 ppm	

Bis-diméthylphosphoramide de N-éthyle et de N-pentyne-2 yle, 19

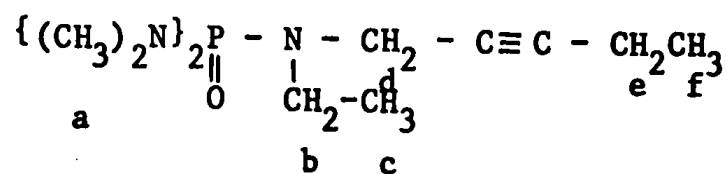
$Eb_{10^{-2}} = 107^{\circ}C$

$n_D^{19} = 1,4738$

Rdt 67 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2220 \text{ cm}^{-1}$ f, $\nu_{P=O} 1210 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{(P-)N-C} 985 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu_{P-N} 742 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,67 \text{ ppm}$ doublet 12H

$JPH_a = 9,75 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 3,15 \text{ ppm}$ quadruplet dédoublé 2H

$JPH_b = JH_b H_c = JH_e H_f =$

$\delta H_c = 1,13 \text{ ppm}$ triplet 6H ($\delta_c + \delta_f$)

$JPH_d = 10,50 \text{ Hz}$ 7,50 Hz

$\delta H_d = 3,79 \text{ ppm}$ triplet dédoublé 2H

$JH_d H_e = 2,25 \text{ Hz}$

$\delta H_e = 2,21 \text{ ppm}$ multiplet 2H

$\delta H_f = 1,13 \text{ ppm}$ triplet 6H ($\delta_f + \delta_c$)

$\delta^{31}P = - 22,42 \text{ ppm}$

Bis-diméthylphosphoramide de N n-butyle et de N-pentyne-2 yle, 20

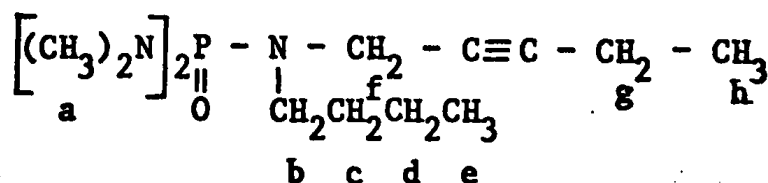
$Eb_{10^{-2}} = 122^{\circ}C$

$n_D^{20} = 1,4730$

Rdt 86 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2225 \text{ cm}^{-1}$ f, $\nu_{P=O} 1215 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{(P-)N-C} 985 \text{ cm}^{-1}$ F,
 $\nu_{P-N} 745 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,69$ ppm doublet 12H	$JPH_a = 9,40$ Hz
$\delta H_b = 3,05$ ppm multiplet 2H	$JPH_f = 10,50$ Hz
$\delta H_{c,d} = 1,45$ ppm multiplet 4H	$JH_f H_g = 2,25$ Hz
$\delta H_e = 0,95$ ppm triplet déformé 3H	
$\delta H_f = 3,82$ ppm triplet dédoublé 2H	$JH_g H_h = 6,75$ Hz
$\delta H_g = 2,22$ ppm multiplet 2H	
$\delta H_h = 1,14$ ppm triplet 3H	
$\delta^{31}P = - 22,57$ ppm	

Bis-diméthylphosphoramide de N-benzyle et de N-pentyne-2 yle, 21

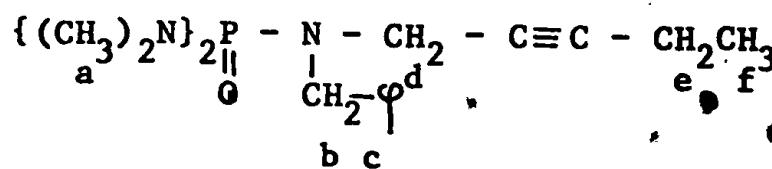
$$Eb_{10^{-2}} = 161^{\circ}C$$

$$n_D^{20} = 1,5185$$

$$Rdt = 73 \%$$

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2220 cm^{-1} f, $\nu_{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C}$ 985 cm^{-1} F,
 vphényle ν_{C-H} 3020 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} f,
 $\nu_{C=C}$ 1605 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,72$ ppm doublet 12H	$JPH_a = 9,75$ Hz
$\delta H_b = 4,35$ ppm doublet 2H	$JPH_b = 7,90$ Hz
$\delta H_c = 7,37$ ppm multiplet 5H	$JPH_d = 10,20$ Hz
$\delta H_d = 3,66$ ppm triplet dédoublé 2H	$JH_d H_e = 2,25$ Hz
$\delta H_e = 2,25$ ppm multiplet 2H	$JH_e H_f = 7,42$ Hz
$\delta H_f = 1,16$ ppm triplet 3H	
$\delta^{31}P = - 23,01$ ppm	

Bis-diméthylphosphoramide de N-allyle et de N-pentyne-2 yle, 22

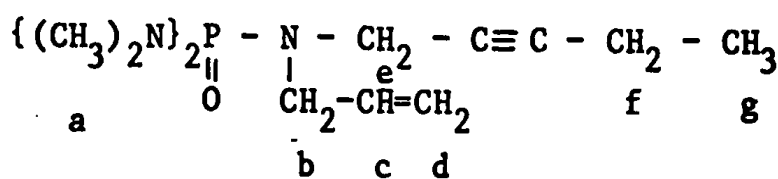
Eb₁₀₋₂ = 111°C

n_D¹⁸ = 1,4850

Rdt 79 %

Spectre IR : ν=C-H 3075 cm⁻¹ m, νC≡C 2225 cm⁻¹ f, νC=C 1640 cm⁻¹ m,
νP=O 1215 cm⁻¹ F, ν(P-)N-C 985 cm⁻¹ F, νP-N 745 cm⁻¹ F.

Spectre RMN :



δH_a = 2,67 ppm doublet 12H

JPH_a = 9,75 Hz

δH_b } = 3,70 ppm multiplet 4H
δH_e }

JH_fH_g = 7,50 Hz

δH_c = 5,60 ppm multiplet 1H

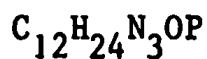
δH_d = 5,17 ppm multiplet 2H

δH_f = 2,21 ppm multiplet 2H

δH_g = 1,14 ppm triplet 3H

δ³¹P = - 22,49 ppm

Spectre de masse :



masse moléculaire trouvée 257,1652

masse moléculaire calculée 257,165702

Bis-diméthylphosphoramide de N-(N'-morpholino-3 propyle) et de N-pentyne-2 yle, 23

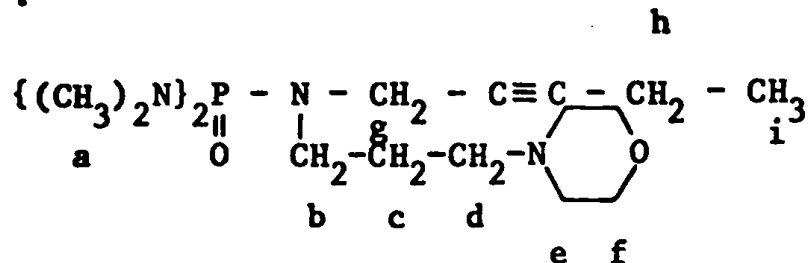
Eb₁₀₋₂ = 192-194°C

n_D²⁰ = 1,4923

Rdt 58 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2225 cm^{-1} f, $\nu_{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C}$ 985 cm^{-1} F,
 ν_{P-N} 745 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



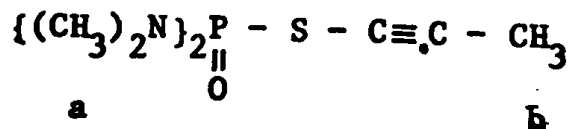
$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H $JPH_a = 9,75$ Hz
 $\delta H_b = 3,11$ ppm (triplet dédoublé) 2H $JPH_b = JH_b H_c = JH_c H_d = 7,50$ Hz
 $\delta H_c = 1,71$ ppm quintuplet 2H $JH_h H_i = 7,50$ Hz
 $\delta H_{d,e,h} = 2,40$ ppm multiplet 8H
 $\delta H_f = 3,65$ ppm multiplet 4H $JH_g H_h = 2,25$ Hz
 $\delta H_g = 3,78$ ppm triplet dédoublé 2H
 $\delta H_i = 1,11$ ppm triplet 3H
 $\delta^{31}P = - 22,57$ ppm

Bis-diméthylthiophosphoramidate de S-propyne-1 yle, 24

$Eb_{0,01} = 112^\circ\text{C}$ $n_D^{19} = 1,5155$ Rdt 55 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2205 cm^{-1} f, $\nu_{P=O}$ 1230 cm^{-1} F, ν_{P-N} 750 cm^{-1} F,
 ν_{P-S} 675 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,77$ ppm doublet 12H $JPH_a = 11,25$ Hz
 $\delta H_b = 1,94$ ppm doublet 3H $JPH_b = 4,85$ Hz
 $\delta^{31}P = - 35,47$ ppm

Bis-diméthylthiophosphoramidate de S-propyle, 25a

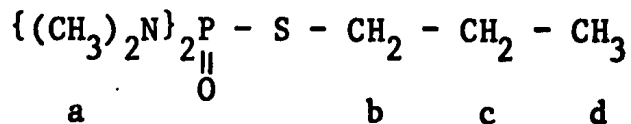
$Eb_{10^{-2}} = 80^{\circ}C$

$n_D^{18} = 1,4953$

Rdt 55 %

Spectre IR : $\nu_{P=O} 1210 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{P-N} 740 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{P-S} 680 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,71 \text{ ppm}$ doublet 12H

$JPH_a = 11,25 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 2,92 \text{ ppm}$ multiplet 2H

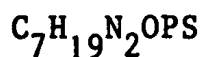
$JH_b H_c = JH_c H_d = 7,20 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 1,71 \text{ ppm}$ multiplet 2H

$\delta H_d = 1,00 \text{ ppm}$ triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -40,20 \text{ ppm}$

Spectre de masse :



masse moléculaire calculée : 210,095566

masse moléculaire trouvée 210,0957

Bis-diméthylthiophosphoramidate de S-butyle, 25b

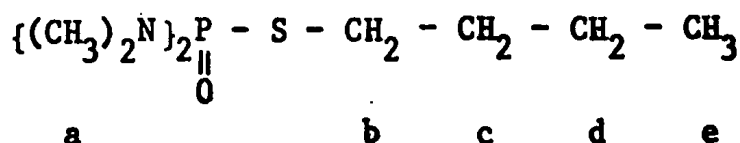
$Eb_{0,01} = 86^{\circ}C$

$n_D^{18} = 1,4887$

Rdt 51 %

Spectre IR : $\nu_{P=O} 1210 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{P-N} 740 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{P-S} 680 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,74 \text{ ppm}$ doublet 12H

$JPH_a = 11,25 \text{ Hz}$

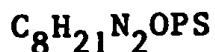
$\delta H_b = 2,86 \text{ ppm}$ multiplet 2H

$\delta H_{c,d} = 1,59$ ppm massif mal résolu 4H

$\delta H_e = 0,94$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -40,20$ ppm

Spectre de masse :



masse moléculaire calculée 224,111215

masse moléculaire trouvée 221,1110

I - B) - 1) Préparation de bromo-1 alcynes-2 27 ; et de dialkylphosphates d'alcyne-2 yle, 26 et 28

a - Hydrolyse par HBr des bis-diméthylphosphoramidates d'alcyne-2 yle, 12

Le mode opératoire est le suivant :

On additionne, en maintenant la température à 15°C, 60 cm³ d'une solution d'acide bromhydrique à 48 % sur 0,1 mole de bis-diméthylphosphoramidate d'alcyne-2-yle placée dans un tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule isobare. La réaction est très exothermique. Après deux heures d'agitation, les bromo-1 alcynes-2 sont extraits à l'éther. Les phases étherées sont rassemblées et lavées sur une solution de bicarbonate de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés et les dérivés bromés sont distillés sous le vide de la trompe.

b - Coupure par PBr₃ des bis-diméthylphosphoramidates d'alcyne-2 yle, 12

Dans un tricol de 250 cm³ muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule isobare, on place 0,1 mole de bis-diméthylphosphoramidate d'alcyne-2-yle en solution dans 75 cm³ d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte à température ambiante 10 cm³ de tribromure de phosphore fraîchement distillé. La solution est ensuite portée à reflux d'éther pendant quatre heures. Après retour à température ambiante, on hydrolyse et extrait à l'éther. Les phases étherées sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont évaporés et les bromo-1 alcynes-2 sont distillés sous le vide de la trompe.

Nous avons ainsi obtenu les composés suivants :

Bromo-1 butyne-2, 27a

$Eb_{15} = 36^{\circ}C$

$n_D^{21} = 1,5062$

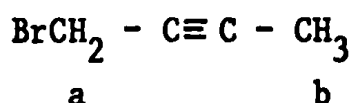
Rdt $\left\{ \begin{array}{l} \text{méthode A} \quad 55 \% \\ \text{méthode B} \quad 72 \% \end{array} \right.$

littérature :

$n_D^{25} = 1,504$ (40a)

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} \quad 2240 \text{ cm}^{-1} \text{ F,} \quad \nu_{C-Br} \quad 1215 \text{ cm}^{-1} \text{ F.}$

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,92 \text{ ppm quadruplet } 2H$

$JH_a H_b = 2,65 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 1,91 \text{ ppm triplet } 3H$

Bromo-1 pentyne-2, 27b

$Eb_{15} = 44^{\circ}C$

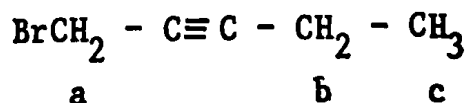
$n_D^{21} = 1,4971$

Rdt $\left\{ \begin{array}{l} \text{méthode A } 53 \% \\ \text{méthode B } 72 \% \end{array} \right.$

littérature : $\left\{ \begin{array}{l} n_D^{25} = 1,484 \text{ (40a)} \\ n_D^{20} = 1,498 \text{ (38)} \\ n_D^{24} = 1,4983 \text{ (40b)} \end{array} \right.$

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} \quad 2240 \text{ cm}^{-1} \text{ F,} \quad \nu_{C-Br} \quad 1205 \text{ cm}^{-1} \text{ F.}$

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,95 \text{ ppm triplet } 2H$

$JH_a H_b = 2,40 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 2,35 \text{ ppm multiplet } 2H$

$JH_b H_c = 7,50 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 1,13 \text{ ppm triplet } 3H$

Bromo-1 heptyne-2, 27c

$E_b_{15} = 54^\circ C$

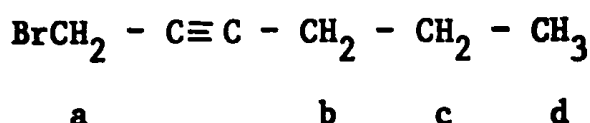
$n_D^{21} = 1,4922$

Rdt { méthode A 56 %
méthode B 80 %

littérature : $n_D^{25} = 1,490$ (40-a-)

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2235 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{C-Br} 1205 \text{ cm}^{-1}$ F

Spectre RMN :



$\delta H_a = 4,00$ ppm triplet 2H

$JH_a H_b = 2,40$ Hz

$\delta H_b = 2,27$ ppm multiplet 2H

$\delta H_c = 1,58$ ppm multiplet 2H

$\delta H_d = 1,03$ ppm triplet déformé 3H

Bromo-1 heptyne-2, 27d

$E_b_{15} = 76^\circ C$

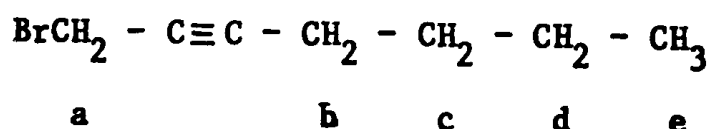
$n_D^{21} = 1,4889$

Rdt { méthode A 57 %
méthode B 73 %

littérature : $n_D^{25} = 1,489$ (40 -a-)

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2235 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{C-Br} 1205 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,96$ ppm triplet 2H

$JH_a H_b = 2,40$ Hz

$\delta H_b = 2,27$ ppm multiplet 2H

$\delta H_{c,d} = 1,46$ ppm multiplet 4H

$\delta H_e = 0,95$ ppm triplet déformé 3H

Bromo-1 octyne-2, 27e

Eb₁₅ = 92°C

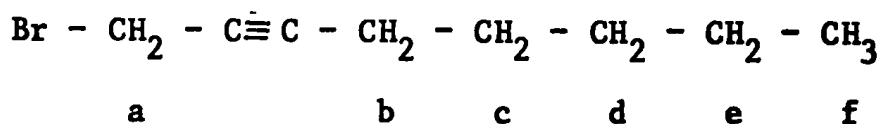
n_D²¹ = 1,4871

Rdt { méthode A 46 %
méthode B 78 %

littérature : { n_D²⁵ = 1,486 (40-a)
n_D²⁰ = 1,487 (38)
n_D¹⁶ = 1,4927 (40-b)

Spectre IR : νC≡C 2235 cm⁻¹ F, νC-Br 1205 cm⁻¹ F.

Spectre RMN :



δH_a = 3,87 ppm triplet 2H

JH_aH_b = 2,40 Hz

δH_b = 2,25 ppm multiplet 2H

δH_{c,d,e} = 1,47 ppm multiplet 6H

δH_f = 0,94 ppm triplet déformé 3H

C) Préparation de dialkylphosphates d'alcyne-2 yle 27 et 28

Méthode générale :

Dans un tricol de 500 cm³ muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit :

- 150 cm³ d'acétonitrile distillé sur P₂O₅
- 0,2 mole de dialkylphosphate de tétraméthylammonium
- 0,15 mole de bromo-1 alcyne-2.

Le milieu réactionnel est porté 1h30 à reflux de CH₃CN. Le bromure de tétraméthylammonium est filtré sur Büchner. Le filtrat est hydrolysé et extrait au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et les solvants sont chassés sous le vide de la trompe. Les huiles obtenues sont distillées à la pompe.

Nous avons ainsi obtenu les composés suivants :

Diméthylphosphate de butyne-2 yle, 28a

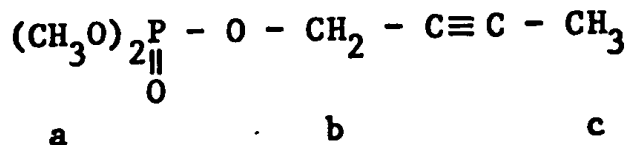
$E_b_{0,05} = 93^\circ\text{C}$

$n_D^{20} = 14386$

Rdt 80 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}} 2240 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{\text{P}=\text{O}} 1280 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}} 1185 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$,
1035 $\text{cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,77 \text{ ppm}$ doublet 6H

$JPH_a = 11,25 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 4,62 \text{ ppm}$ quadruplet dédoublé 2H

$JPH_b = 10,50 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 1,86 \text{ ppm}$ triplet 3H

$JH_b H_c = 2,40 \text{ Hz}$

$\delta^{31}\text{P} = -1,46 \text{ ppm}$

Diméthylphosphate de pentyne-2 yle, 28b

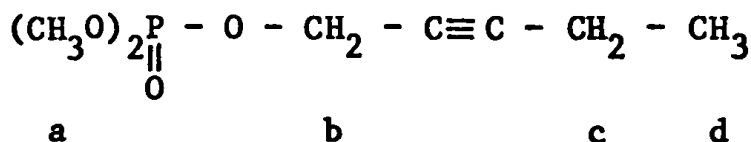
$E_b_{0,01} = 94^\circ\text{C}$

$n_D^{20} = 1,4378$

Rdt 77 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}} 2240 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$, $\nu_{\text{P}=\text{O}} 1280 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}} 1185 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$,
1035 $\text{cm}^{-1} \text{ F}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,80 \text{ ppm}$ doublet 6H

$JPH_a = 11,25 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 4,64 \text{ ppm}$ triplet dédoublé 2H

$JPH_b = 10,50 \text{ Hz}$

$\delta H_c = 2,27 \text{ ppm}$ multiplet 2H

$JH_b H_c = 2,25 \text{ Hz}$

$\delta H_d = 1,16 \text{ ppm}$ triplet 3H

$JH_e H_d = 7,30 \text{ Hz}$

$\delta^{31}\text{P} = -1,49 \text{ ppm}$

Diméthylphosphate d'hexyne-2 yle, 28c

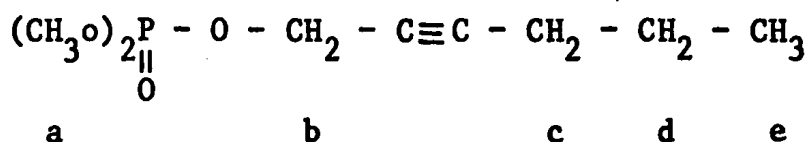
$E_b_{0,01} = 95^\circ C$

$n_D^{20} = 1,4416$

Rdt 77 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2235 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1280 cm^{-1} F, ν_{P-O-C} 1180 cm^{-1} m,
1035 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,77$ ppm doublet 6H

$JPH_a = 11,25$ Hz

$\delta H_b = 4,67$ ppm triplet dédoublé 2H

$JPH_b = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 2,23$ ppm multiplet 2H

$JH_b H_c = 2,25$ Hz

$\delta H_d = 1,55$ ppm multiplet 2H

$\delta H_e = 1,00$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -1,44$ ppm

Diméthylphosphate d'heptyne-2 yle, 28d

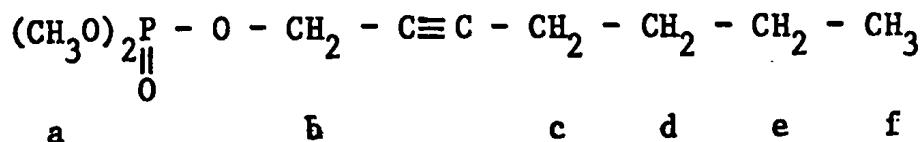
$E_b_{0,01} = 99^\circ C$

$n_D^{20} = 1,4439$

Rdt 91 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2235 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1280 cm^{-1} F, ν_{P-O-C} 1185 cm^{-1} m,
1035 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,86$ ppm doublet 6H

$JPH_a = 11,25$ Hz

$\delta H_b = 4,70$ ppm triplet dédoublé 2H

$JPH_b = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 2,30$ ppm massif mal résolu 2H

$JH_b H_c = 2,25$ Hz

$\delta H_{d,e} = 1,51$ ppm multiplet 4H

$\delta H_x = 0,95$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -1,57$ ppm

Diméthylphosphate d'octyne-2 yle, 28e

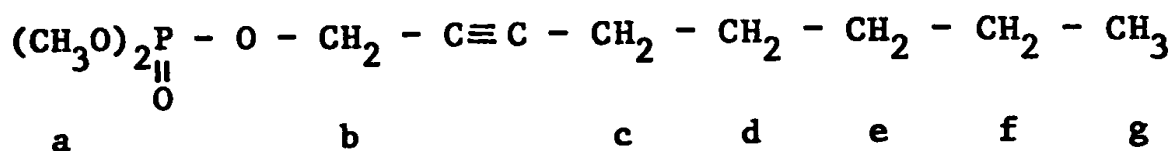
$Eb_{0,01} = 111^\circ C$

$n_D^{20} = 1,4431$

Rdt 62 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2235 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1280 cm^{-1} F, ν_{P-O-C} 1185 cm^{-1} m,
1035 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,85$ ppm doublet 6H

$JPH_a = 11,25$ Hz

$\delta H_b = 4,68$ ppm triplet dédoublé 2H

$JPH_b = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 2,25$ ppm massif mal résolu 2H

$JH_b H_c = 2,10$ Hz

$\delta H_{d,e,f} = 1,40$ ppm massif mal résolu 6H

$\delta H_g = 0,91$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -1,58$ ppm

Diéthylphosphate de butyne-2 yle, 26a

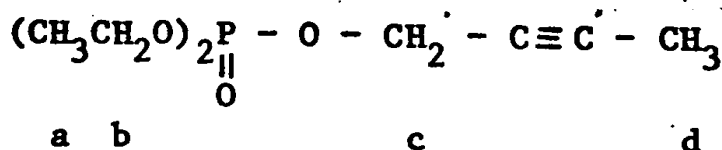
$Eb_{0,01} = 84^\circ C$

$n_D^{20} = 1,4402$

Rdt 71 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2240 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1270 cm^{-1} F, ν_{P-O-C} 1165 cm^{-1} m,
1025 cm^{-1} F, 975 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



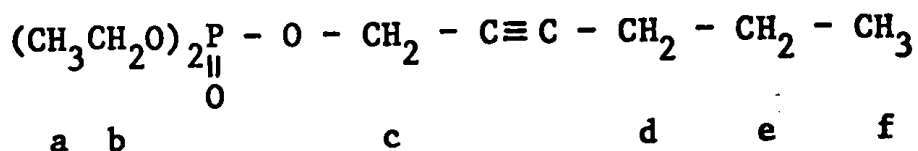
$\delta H_a = 1,35$ ppm triplet 6H $JPH_b = JH_a H_b = 7,20$ Hz
 $\delta H_b = 4,05$ ppm multiplet 4H $JPH_c = 10,10$ Hz
 $\delta H_c = 4,55$ ppm quadruplet dédoublé 2H $JH_c H_d = 2,25$ Hz
 $\delta H_d = 1,85$ ppm triplet 3H
 $\delta^{31}P = + 0,77$ ppm

Diéthylphosphate d'hexyne-2 yle, 26c

$Eb_{0,01} = 95^\circ C$ $n_D^{20} = 1,4400$ Rdt 77 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C} 2235$ cm^{-1} m, $\nu_{P=O} 1270$ cm^{-1} F, $\nu_{P-O-C} 1165$ cm^{-1} m,
 1025 cm^{-1} F, 975 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,35$ ppm triplet 6H $JPH_b = JH_a H_b = 7,20$ Hz
 $\delta H_b = 4,15$ ppm multiplet 4H $JPH_c = 10,10$ Hz
 $\delta H_c = 4,67$ ppm triplet dédoublé 2H $JH_c H_d = 2,25$ Hz
 $\delta H_d = 2,20$ ppm multiplet 2H
 $\delta H_e = 1,35$ ppm multiplet 2H (masqué par H_a)
 $\delta H_f = 1,00$ ppm triplet déformé 3H
 $\delta^{31}P = + 0,79$ ppm

Analyse : $C_{10}H_{19}O_4P$

Calculé %	C 51,28	H 8,18	P 13,22
Trouvé %	C 51,38	H 8,32	P 13,07

Diéthylphosphate d'octyne-2 yle, 26e

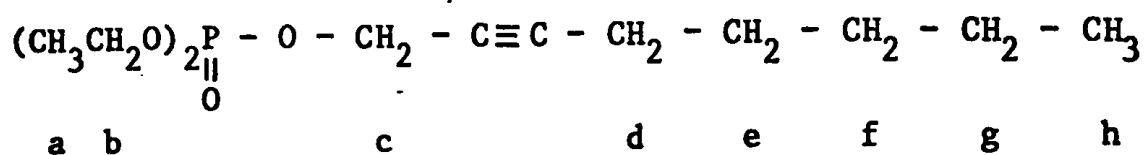
$E_b_{0,01} = 119^\circ C$

$n_D^{20} = 1,4424$

Rdt 81 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2235 cm^{-1} m, $\nu_{P=O}$ 1270 cm^{-1} , ν_{P-O-C} 1165 cm^{-1} m,
1025 cm^{-1} F, 975 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,35$ ppm triplet 6H_a + 6H_{e,f,g}

$JPH_b = JH_a H_b = 7,20$ Hz

$\delta H_b = 4,15$ ppm multiplet 4H

$JPH_c = 10,10$ Hz

$\delta H_c = 4,65$ ppm triplet dédoublé 2H

$JH_c H_d = 2,25$ Hz

$\delta H_d = 2,25$ ppm multiplet 2H

$\delta H_{e,f,g} = 1,40$ ppm massif masqué partiellement par H_a, 12H

$\delta H_h = 0,92$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = + 0,76$ ppm

I - B) - 2) Préparation de N-alkylamino-1 alcynes-2

Méthode générale

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit sous agitation magnétique

150 cm³ HCl 2N

0,05 mole des composés de formule générale :



On chauffe 12h à reflux H₂O. Le milieu réactionnel est ensuite alcalinisé (pH = 12) par une solution NaOH et l'amine formée est extraite, soit à l'éther pour les dérivés ayant un point d'ébullition assez bas, soit

au chloroforme dans les autres cas (nette amélioration des rendements). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous le vide de la trompe ou à pression atmosphérique et l'amine est distillée et mise en solution étherée pour obtenir le chlorhydrate correspondant en faisant barboter un courant de HCl gazeux. Le chlorhydrate est filtré sur büchner et séché au dessiccateur.

Nous avons ainsi obtenu les chlorhydrates suivants :

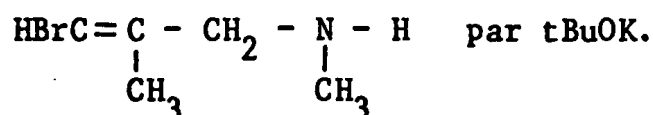
Chlorhydrate de N-méthylamino-1 butyne-2, 29a

F = 99°C

Rdt 45 %

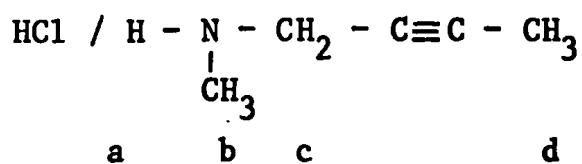
Littérature : (45) caractéristiques de l'amine $\left\{ \begin{array}{l} \text{Eb}_{680} = 115^\circ - 118^\circ\text{C} \\ n_D^{20} = 1,4505 \\ \nu_{\text{C}\equiv\text{C}} = 2267 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$

(54) l'amine a également été signalée à l'état de trace en traitant



Spectre IR : $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}} = 2225 \text{ cm}^{-1}$ f, bandes chlorhydrates $2500-2700 \text{ cm}^{-1}$ F, 2400 cm^{-1} m, 1570 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 4,77 \text{ ppm}$ singulet 2H

$JH_c H_d = 2,40 \text{ Hz}$

$\delta H_b = 2,87 \text{ ppm}$ singulet 3H

$\delta H_c = 3,93 \text{ ppm}$ quadruplet mal résolu 2H

$\delta H_d = 2,00 \text{ ppm}$ triplet 3H

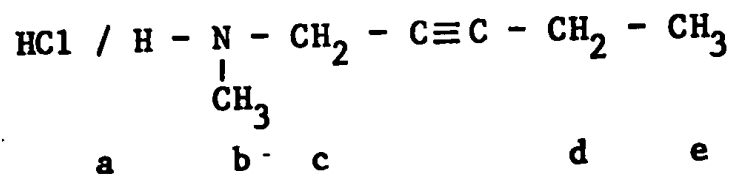
Chlorhydrate de N-méthylamino-1 pentyne-2, 29b

F = 136°C

Rdt 50 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2240 cm^{-1} m, bandes chlorhydrates 2400 cm^{-1} F, 2550 cm^{-1} m,
2700 cm^{-1} F, 2770 cm^{-1} F, 1580 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 4,72 \text{ ppm singulet } 2\text{H}$$

$$J_{H_c H_d} = 2,40 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 2,76 \text{ ppm singulet } 3\text{H}$$

$$J_{H_d H_e} = 7,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 3,81 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_d = 2,20 \text{ ppm multiplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_e = 1,12 \text{ ppm triplet } 3\text{H}$$

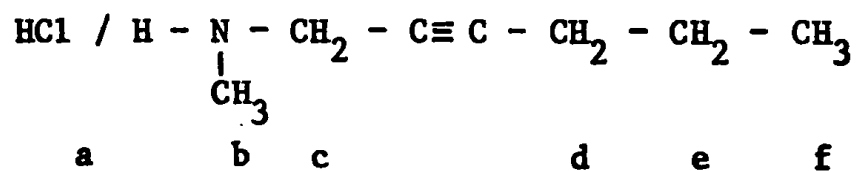
Chlorhydrate de N-méthylamino-1 hexyne-2, 29c

F = 90°C

Rdt 52 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2240 cm^{-1} m, bandes chlorhydrates 2405 cm^{-1} F,
2550 cm^{-1} m, 2700 cm^{-1} F, 2770 cm^{-1} F, 1580 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 4,75 \text{ ppm singulet } 2\text{H}$$

$$J_{H_c H_d} = 2,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 2,77 \text{ ppm singulet } 3\text{H}$$

$$J_{H_e H_f} = 6,40 \text{ Hz}$$

- $\delta H_c = 3,84$ ppm triplet 2H
- $\delta H_d = 2,24$ ppm multiplet 2H
- $\delta H_e = 1,22$ ppm multiplet 2H
- $\delta H_f = 1,00$ ppm triplet 3H

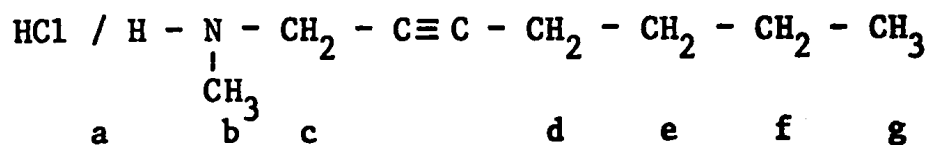
Chlorhydrate de N-méthylamino-1 heptyne-2, 29d

F = fond bas $\approx 40^\circ\text{C}$

Rdt 40 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2225 cm^{-1} f, bandes chlorhydrates 2500-2700 cm^{-1} F, 2400 cm^{-1} m, 1575 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



- $\delta H_a = 4,70$ ppm singulet 2H
 - $\delta H_b = 2,79$ ppm singulet 3H
 - $\delta H_c = 3,85$ ppm triplet 2H
 - $\delta H_d = 2,25$ ppm multiplet 2H
 - $\delta H_{e,f} = 1,45$ ppm multiplet 4H
 - $\delta H_g = 0,90$ ppm triplet 3H
- $J_{H_c H_d} = 2,10$ Hz

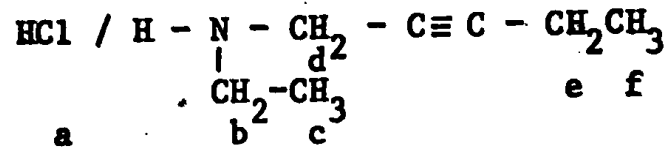
Chlorhydrate de N-éthylamino-1 pentyne-2, 30

F = 141°C

Rdt 47 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2240 cm^{-1} m, bandes chlorhydrates 2370 cm^{-1} m, 2425 cm^{-1} F, 2560 cm^{-1} F, 2730 cm^{-1} F, 2800 cm^{-1} F, 1575 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 4,85 \text{ ppm singulet } 2\text{H}$$

$$JH_d H_e = 2,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,21 \text{ ppm quadruplet } 2\text{H}$$

$$JH_b H_c = JH_e H_f = 7,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 1,31 \text{ ppm triplet } 6\text{H } (\delta H_c + \delta H_f)$$

$$\delta H_d = 3,88 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_e = 2,30 \text{ ppm multiplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_f = 1,12 \text{ ppm triplet } 6\text{H } (\delta H_f + \delta H_c)$$

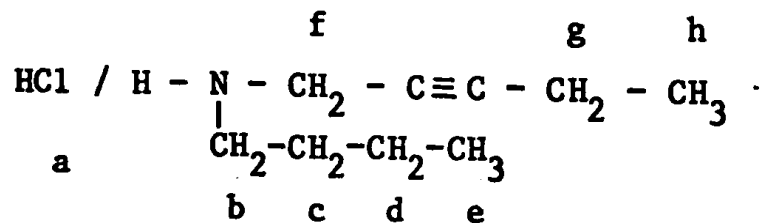
Chlorhydrate de N n-butylamino-1 pentyne-2, 31

F = 140°C

Rdt 68,4 %

Spectre IR : $\nu_{C \equiv C}$ 2240 cm^{-1} f, bandes chlorhydrates 2370 cm^{-1} m, 2410 cm^{-1} F, 2580 cm^{-1} F, 2760 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 4,77 \text{ ppm singulet } 2\text{H}$$

$$JH_b H_c = 6,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,16 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$JH_f H_g = 2,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_{c,d} = 1,57 \text{ ppm multiplet } 4\text{H}$$

$$JH_g H_h = 7,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_e = 0,95 \text{ ppm triplet déformé } 6\text{H } (\delta H_e + \delta H_h)$$

$$\delta H_f = 3,89 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_g = 2,27 \text{ ppm multiplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_h = 1,14 \text{ ppm triplet } 6\text{H } (\delta H_h + \delta H_e)$$

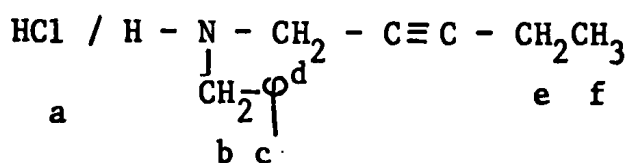
Chlorhydrate de N-benzylamino-1 pentyne-2, 32

F = 154°C

Rdt 48 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2245 cm^{-1} f, bandes chlorhydrates 2370 cm^{-1} m,
 2600 cm^{-1} F, 2730 cm^{-1} F, 2780 cm^{-1} F, 1560 cm^{-1} F.
 bandes phényle ν_{C-H} 3060 cm^{-1} ,
 3080 cm^{-1} f ; γ_{C-H} 755 cm^{-1} F, 705 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 4,84$ ppm singulet 2H

$J_{H_d H_e} = 2,25$ Hz

$\delta H_b = 4,37$ ppm singulet 2H

$\delta H_c = 7,55$ ppm multiplet 5H

$J_{H_e H_f} = 7,50$ Hz

$\delta H_d = 3,87$ ppm triplet 2H

$\delta H_e = 2,36$ ppm multiplet 2H

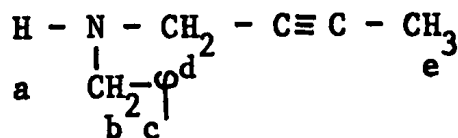
$\delta H_f = 1,21$ ppm triplet 3H

Spectre de masse : $C_{12}H_{15}N$

masse calculée : 173,120449

masse trouvée : 173,1201

Littérature : (43a)



$E_{b,0,5} = 89-90^\circ\text{C}$

Rdt 27 %

$\delta H_b = 3,8$ ppm singulet 1H

$\delta H_a = 1,4$ ppm singulet 1H

$\delta H_c = 7,2-7,4$ ppm, 5H

$\delta H_d = 3,31$ ppm quintuplet 2H

$JH_d H_e = 2$ Hz

$\delta H_e = 1,77$ ppm triplet 3H

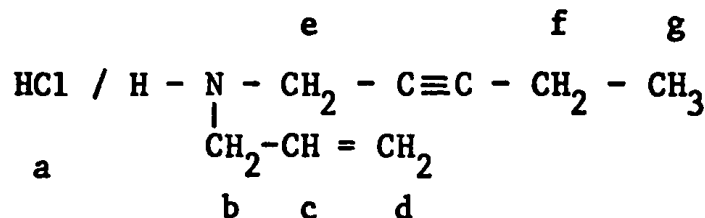
Chlorhydrate de N-allylamino-1 pentyne-2 33

F = 86°C

Rdt = 55 %

Spectre IR : $\nu C\equiv C$ 2240 cm^{-1} m, bandes chlorhydrates 2400 cm^{-1} F, 2600 cm^{-1} m, 2700 cm^{-1} F, 2780 cm^{-1} F, 1565 cm^{-1} f, $\nu C=C$ 1645 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 4,81$ ppm singulet 2H

$JH_f H_g = 7,50$ Hz

$\delta H_{b,e} = 3,82$ ppm multiplet 4H

$\delta H_{c,d} = 5,30$ ppm - 6,20 ppm multiplet 3H

$\delta H_f = 2,25$ ppm multiplet 2H

$\delta H_g = 1,15$ ppm triplet 3H

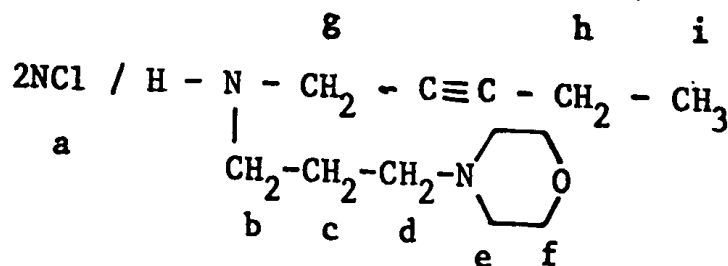
Chlorhydrate de N{N'-morpholino-3 propylamino}-1 pentyne-2, 34

F = 246°C

Rdt 67 %

Spectre IR : $\nu C\equiv C$ 2240 cm^{-1} , bandes chlorhydrates 2470 cm^{-1} m, 2500 cm^{-1} - 2800 cm^{-1} F, 1575 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 4,77$ ppm singulet 3H

$J_{H_b H_i} = 7,50$ Hz

$\delta H_{b,d,e} = 3,39$ ppm multiplet 8H

$\delta H_{c,h} = 2,25$ ppm, multiplet 4H

$\delta H_i = 1,12$ ppm triplet 3H

$\delta H_{g,f} = 4,00$ ppm multiplet 6H

Spectre de masse : $C_{12}H_{22}N_2O$

masse calculée : 210,173213

masse trouvée : 210,1736

II - A) Réactivité des esters et des amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique vis-à-vis du n-butyllithium

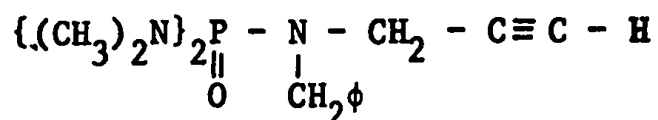
1) Obtention de phosphates, de phosphoramidates et de phosphoramides de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2}yle

Mode opératoire

Dans un tricol de 500 cm³ muni d'un agitateur, d'un thermomètre au pentane et d'une ampoule isobare, on introduit 0,1 mole de phosphate ou de phosphoramidate ou de phosphoramide propargylique en solution dans 100 cm³ de THF anhydre. La solution est alors dégazée par un courant d'azote. Après refroidissement du milieu réactionnel à -70°C, on additionne goutte à goutte 0,1 mole de butyllithium en solution dans l'hexane.

Après addition du butyllithium, on agite le milieu réactionnel pendant vingt à trente minutes à -70°C avant d'ajouter à cette température 0,11 mole de benzophénone en solution dans 20 cm³ de THF anhydre. L'agitation est maintenue pendant une heure à -70°C, puis le milieu réactionnel est lentement ramené à température ambiante. On hydrolyse extrait au chloroforme et sèche les phases organiques sur sulfate de sodium. Après avoir chassé les solvants sous le vide de la trompe, les alcools recherchés cristallisent et sont ensuite recristallisés dans un mélange éther de pétrole-cyclohexane.

Remarque : Pour obtenir l'acétylure du composé 10d



il a été nécessaire d'activer le n-butyllithium par une quantité stoechiométrique de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA).

Nous avons ainsi obtenu les composés suivants :

Diméthylphosphate de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 35

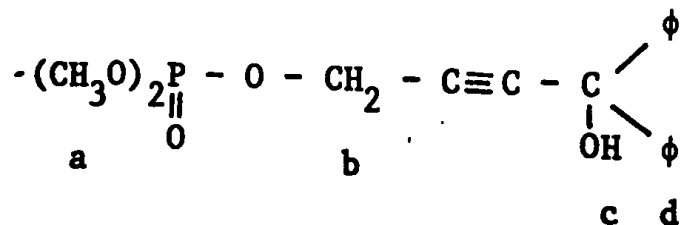
F = 114°C

Rdt 52 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3280 cm^{-1} F, $\nu\text{phényle}$ $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H} \quad 3080 \text{ cm}^{-1}, 3060 \text{ cm}^{-1}, \\ \hspace{10em} 3020 \text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C} \quad 1595 \text{ cm}^{-1}, 1485 \text{ cm}^{-1} \text{ m.} \\ \nu\text{C-H} \quad 770 \text{ cm}^{-1}, 750 \text{ cm}^{-1}, \\ \hspace{10em} 700 \text{ cm}^{-1} \text{ F.} \end{array} \right.$

$\nu\text{P=O}$ 1260 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 3,62$ ppm doublet 6H

$\text{JPH}_a = 10,90$ Hz

$\delta\text{H}_b = 4,68$ ppm doublet 2H

$\text{JPH}_b = 10,95$ Hz

$\delta\text{H}_c = 4,42$ ppm singulet étalé 1H

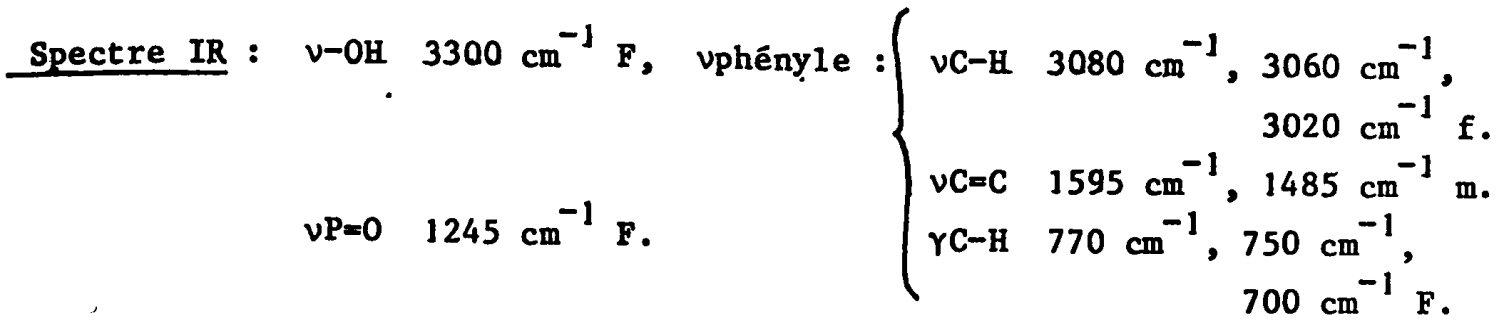
$\delta\text{H}_d = 7,00$ ppm - 7,50 ppm multiplet 10H

$\delta^{31}\text{P} = -1,17$ ppm

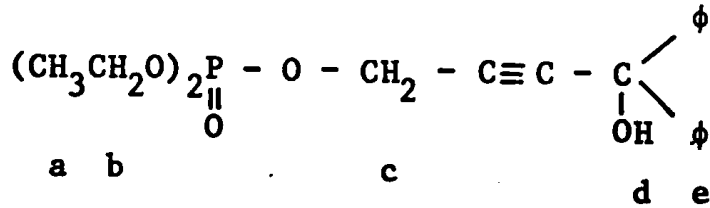
Diéthylphosphate de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 36

F = 56°C

Rdt 44 %



Spectre RMN :

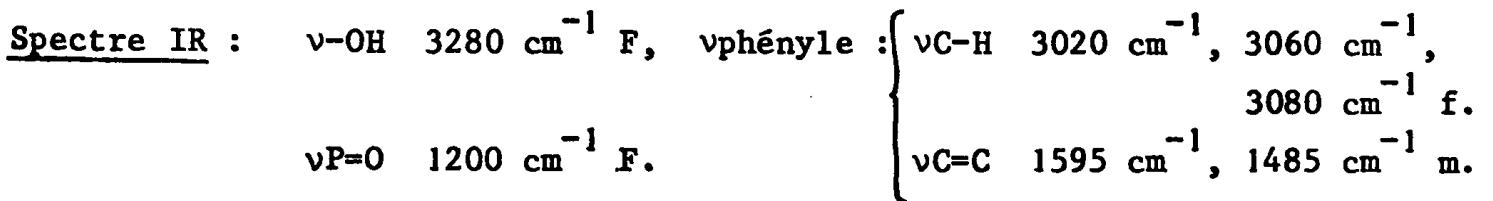


- $\delta\text{H}_a = 1,92\text{ ppm}$ triplet 6H $\text{JPH}_b = \text{JH}_a\text{H}_b = 7,10\text{ Hz}$
- $\delta\text{H}_b = 3,94\text{ ppm}$ multiplet 4H $\text{JPH}_c = 10,50\text{ Hz}$
- $\delta\text{H}_c = 4,64\text{ ppm}$ doublet 2H
- $\delta\text{H}_d = 4,89\text{ ppm}$ singulet étalé 1H
- $\delta\text{H}_e = 7,00\text{ ppm} - 7,70\text{ ppm}$ multiplet 10H
- $\delta^{31}\text{P} = + 1,07\text{ ppm}$

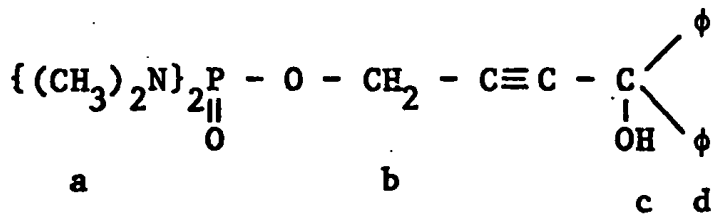
Bis-diméthylphosphoramidate de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 37

F = 105°C

Rdt 87 %



Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,55$ ppm doublet 12H

$\delta H_b = 4,65$ ppm doublet 2H

$\delta H_c = 4,54$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_d = 7,40$ ppm massif 10H

$\delta^{31}P = -19,95$ ppm

$JPH_a = 9,75$ Hz

$JPH_b = 10,50$ Hz

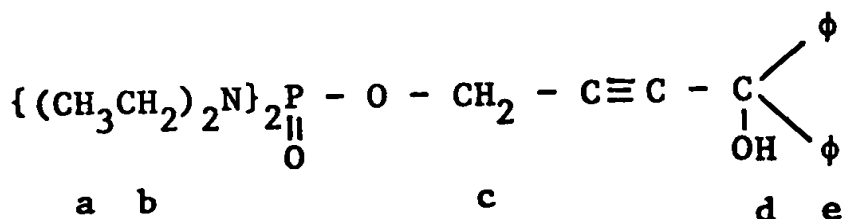
*Bis-diéthylphosphoramidate de {hydroxy-4 diphenyl-4,4 butyne-2
yle} 38*

F = 108°C

Rdt 89 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3235 cm^{-1} F, $\nu\text{phényle}$: $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H} \quad 3070 \text{ cm}^{-1}, 3020 \text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C} \quad 1590 \text{ cm}^{-1}, 1480 \text{ cm}^{-1} \text{ m.} \end{array} \right.$
 $\nu\text{P=O}$ 1210 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,06$ ppm triplet 12H

$\delta H_b = 2,96$ ppm multiplet 8H

$\delta H_c = 4,61$ ppm doublet 2H

$\delta H_d = 4,90$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_e = 7,00$ ppm - 7,70 ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = -18,15$ ppm

$JPH_b = 10,50$ Hz

$JPH_c = 8,60$ Hz

$JH_a H_b = 6,75$ Hz

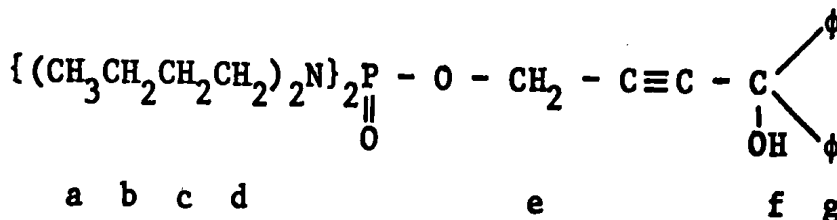
*Bis-dibutylphosphoramidate de {hydroxy-4 diphenyl-4,4 butyne-2
yle} 39*

F = 63°C

Rdt 50 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3200 cm^{-1} F, $\nu\text{phényle}$: $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H} \quad 3075 \text{ cm}^{-1}, 3020 \text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C} \quad 1595 \text{ cm}^{-1}, 1490 \text{ cm}^{-1} \text{ m.} \end{array} \right.$
 $\nu\text{P=O}$ 1200 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 0,90$ ppm triplet déformé 12H

$\text{JPH}_e = 8,25$ Hz

$\delta\text{H}_{b,c} = 1,34$ ppm massif mal résolu 16H

$\delta\text{H}_d = 2,85$ ppm massif mal résolu 8H

$\delta\text{H}_e = 4,61$ ppm doublet 2H

$\delta\text{H}_f = 5,05$ ppm singulet étalé 1H

$\delta\text{H}_g = 7,00$ ppm - 7,70 ppm multiplet 10H

$\delta^{31}\text{P} = - 19,20$ ppm

Diaziridinophosphoramidate de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 40

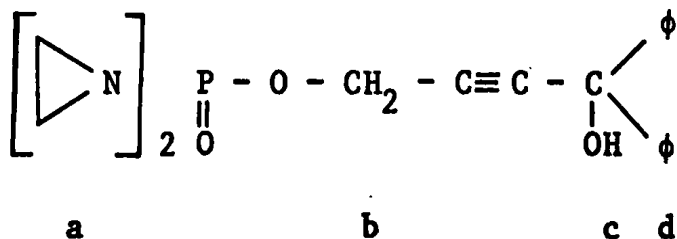
F = 108°C

Rdt 37 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3235 cm^{-1} F, $\nu\text{phényle}$: $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H} \quad 3080 \text{ cm}^{-1}, 3050 \text{ cm}^{-1}, \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad 3020 \text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C} \quad 1595 \text{ cm}^{-1}, 1485 \text{ cm}^{-1} \text{ m.} \end{array} \right.$

$\nu\text{P=O}$ 1210 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,05$ ppm doublet 8H

$\text{JPH}_a = 15,0$ Hz

$\delta\text{H}_b = 4,74$ ppm doublet 2H

$\text{JPH}_b = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 4,82$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_d = 7,00$ ppm - $7,70$ ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = -30,45$ ppm

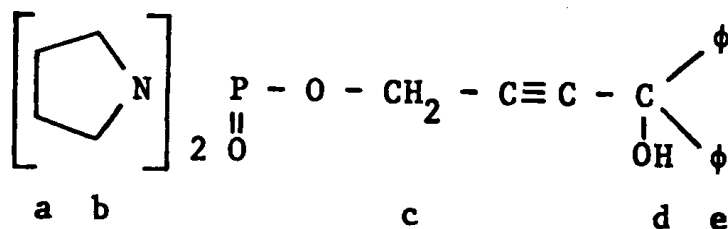
Dipyrrolidinophosphoramidate de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 41

F = 175°C

Rdt 64 %

Spectre IR : ν -OH 3150 cm^{-1} F, ν phényle : $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H } 3050\text{ cm}^{-1}, 3020\text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C } 1595\text{ cm}^{-1}, 1485\text{ cm}^{-1} \text{ m.} \end{array} \right.$
 $\nu\text{P=O } 1215\text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,69$ ppm massif mal résolu 8H

$JPH_c = 10,10$ Hz

$\delta H_b = 3,04$ ppm massif mal résolu 8H

$\delta H_c = 4,64$ ppm doublet 2H

$\delta H_d = 5,17$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_e = 7,00$ ppm - $7,70$ ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = -13,50$ ppm

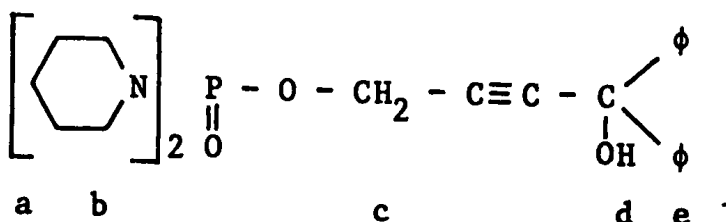
Dipipéridinophosphoramidate de {hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 42

F = 126°C

Rdt 74 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3180 cm^{-1} F, $\nu\text{phényle}$: $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H} = 3080\text{ cm}^{-1}, 3050\text{ cm}^{-1}, \\ \phantom{\nu\text{C-H}} 3020\text{ cm}^{-1}. \\ \nu\text{C=C} 1595\text{ cm}^{-1}, 1480\text{ cm}^{-1}\text{ m.} \end{array} \right.$
 $\nu\text{P=O}$ 1200 cm^{-1} .

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 1,44\text{ ppm}$ massif mal résolu 12H

$\text{JPH}_c = 9,60\text{ Hz}$

$\delta\text{H}_b = 2,97\text{ ppm}$ massif mal résolu 8H

$\delta\text{H}_c = 4,64\text{ ppm}$ doublet 2H

$\delta\text{H}_d = 5,00\text{ ppm}$ singulet étalé 1H

$\delta\text{H}_e = 7,00\text{ ppm} - 7,70\text{ ppm}$ multiplet 10H

$\delta^{31}\text{P} = -16,05\text{ ppm}$

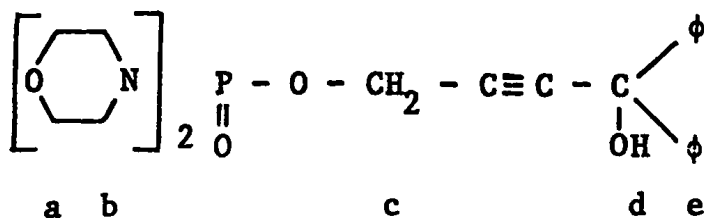
Dimorpholinophosphoramidate de {hydroxy-4 diphenyl -4,4 butyne-2 yle} 43

F = 138°C

Rdt 78 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3230 cm^{-1} F, $\nu\text{phényle}$: $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H} 3070\text{ cm}^{-1}, 3050\text{ cm}^{-1}, \\ \phantom{\nu\text{C-H}} 3020\text{ cm}^{-1}\text{ f.} \\ \nu\text{C=C} 1595\text{ cm}^{-1}, 1485\text{ cm}^{-1}\text{ m.} \end{array} \right.$
 $\nu\text{P=O}$ 1205 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 3,50$ ppm massif mal résolu 8H

$JPH_c = 10,10$ Hz

$\delta H_b = 3,02$ ppm massif mal résolu 8H

$\delta H_c = 4,69$ ppm doublet 2H

$\delta H_d = 4,90$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_e = 7,00$ ppm - $7,70$ ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = - 14,70$ ppm

Bis-diméthylthiophosphoramidate de O{-hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 44

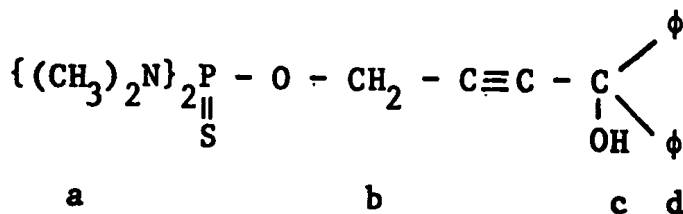
F = 91°C

Rdt 85 %

Spectre IR : ν -OH 3390 cm^{-1} F, ν phényle : $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H } 3080\text{ cm}^{-1}, 3060\text{ cm}^{-1}, \\ \phantom{\nu\text{C-H}} 3020\text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C } 1600\text{ cm}^{-1}, 1495\text{ cm}^{-1} \text{ m.} \end{array} \right.$

$\nu\text{P=S } 750\text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,57$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 12,35$ Hz

$\delta H_b = 4,81$ ppm doublet 2H

$JPH_b = 14,25$ Hz

$\delta H_c = 3,19$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_d = 7,15$ ppm - $7,90$ ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = - 84,82$ ppm

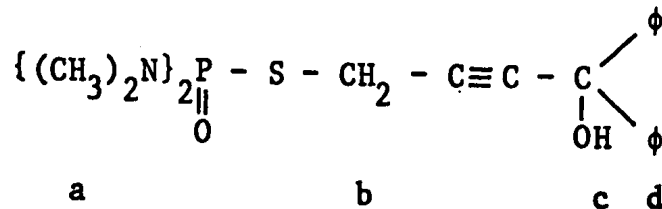
Bis-diméthylthiophosphoramidate de S{-hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 45

F = 105°C

Rdt 31 %

Spectre IR : ν -OH 3300 cm^{-1} F, ν phényle : $\left\{ \begin{array}{l} \nu\text{C-H } 3080 \text{ cm}^{-1}, 3060 \text{ cm}^{-1}, \\ \phantom{\nu\text{C-H }} \phantom{\text{cm}^{-1}}, 3020 \text{ cm}^{-1} \text{ f.} \\ \nu\text{C=C } 1600 \text{ cm}^{-1}, 1495 \text{ cm}^{-1} \text{ m.} \end{array} \right.$
 $\nu\text{P=O } 1190 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu\text{P-S } 685 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$$\delta\text{H}_a = 2,47 \text{ ppm doublet } 12\text{H}$$

$$\text{JPH}_a = 12,0 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_b = 3,19 \text{ ppm doublet } 2\text{H}$$

$$\text{JPH}_b = 4,50 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_c = 4,59 \text{ ppm singulet étalé } 1\text{H}$$

$$\delta\text{H}_d = 6,90 \text{ ppm} - 7,55 \text{ ppm multiplet } 10\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = - 38,70 \text{ ppm}$$

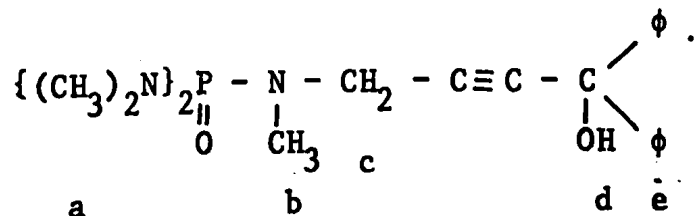
*Bis-diméthylphosphoramide de N-méthyle et de N{hydroxy-4 diphé-
nyl-4,4 butyne-2 yle} 46*

F = 105°C

Rdt 63 %

Spectre IR : ν -OH 3200 cm^{-1} F, $\nu\text{P=O } 1200 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu(\text{P-})\text{N-C } 985 \text{ cm}^{-1}$ F,
 ν phényle : $\nu\text{C-H } 3030 \text{ cm}^{-1}, 3055 \text{ cm}^{-1}$ f, $\nu\text{C=C } 1595 \text{ cm}^{-1}$ f.

Spectre RMN :



$$\left. \begin{array}{l} \text{H}_a = 2,52 \text{ ppm doublet} \\ \text{H}_b = 2,62 \text{ ppm doublet} \end{array} \right\} 15\text{H}$$

$$\text{JPH}_a = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\text{JPH}_b = 9,00 \text{ Hz}$$

$$\text{H}_c = 3,84 \text{ ppm doublet } 2\text{H}$$

$$\text{JPH}_c = 9,20 \text{ Hz}$$

$\delta H_d = 5,11$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_e = 7$ ppm - 7,60 ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = - 24,00$ ppm.

*Bis-diméthylphosphoramide de N-éthyle et de N(hydroxy-4
diphényl-4,4 butyne-2 yle) 47*

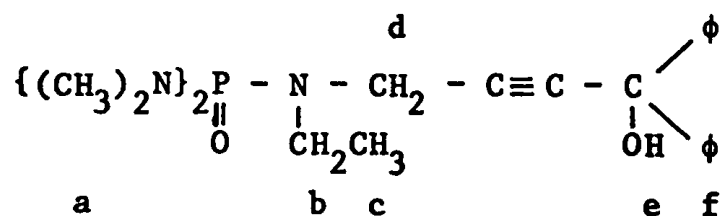
F = 105°C

Rdt 81 %

Spectre IR : ν -OH 3170 cm^{-1} F, ν P=O 1205 cm^{-1} F, ν (P-)N-C 980 cm^{-1} F.

vphényle : ν =C-H 3020 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} f, ν C=C 1600 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,51$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 3,06$ ppm quintuplet (quadruplet dédoublé) 2H

$JPH_b = JH_b H_c = 7,50$ Hz

$\delta H_c = 1,07$ ppm triplet 3H

$JPH_d = 10,50$ Hz

$\delta H_d = 3,90$ ppm doublet 2H

$\delta H_e = 4,97$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_f = 6,90 - 7,70$ ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = - 24,04$ ppm

*Bis-diméthylphosphoramide de N n-butyle et de N(hydroxy-4 diphé-
nyl-4,4 butyne-2 yle) 48*

F = 98°C

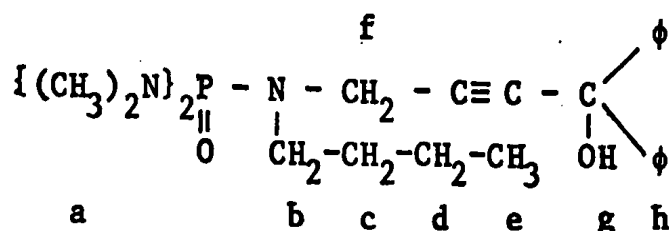
Rdt 67 %

Spectre IR : ν -OH 3160 cm^{-1} F, ν P=O 1195 cm^{-1} F, ν (P-)N-C 990 cm^{-1} F.

vphényle : ν =C-H 3020 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} f,

ν C=C 1600 cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 2,51 \text{ ppm doublet } 12\text{H}$$

$$\text{JPH}_a = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 2,90 \text{ ppm multiplet } 2\text{H}$$

$$\text{JPH}_f = 10,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_{c,d} = 1,34 \text{ ppm multiplet } 4\text{H}$$

$$\delta H_e = 0,90 \text{ ppm triplet } 3\text{H}$$

$$\delta H_f = 3,91 \text{ ppm doublet } 2\text{H}$$

$$\delta H_g = 5,02 \text{ ppm singlet } 1\text{H}$$

$$\delta H_h = 6,90 \text{ ppm} - 7,70 \text{ ppm multiplet } 10\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = - 23,89 \text{ ppm}$$

Bis-diméthylphosphoramide de N-benzyle et de N{hydroxy-4 di-phényl-4,4 butyne-2 yle} 49

$$T = 150^\circ\text{C}$$

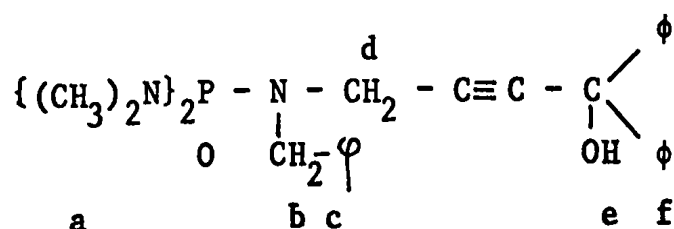
$$\text{Rdt } 80 \%$$

Spectre IR : $\nu\text{-OH } 3175 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu\text{P=O } 1190 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu(\text{P-})\text{N-C } 990 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$.

$\nu\text{phényle} : \nu\text{C-H } 3025 \text{ cm}^{-1}, 3055 \text{ cm}^{-1}, 3085 \text{ cm}^{-1} \text{ f}$,

$\nu\text{C=C } 1600 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 2,54 \text{ ppm doublet } 12\text{H}$$

$$\text{JPH}_a = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 4,20 \text{ ppm doublet } 2\text{H}$$

$$\text{JPH}_b = 7,90 \text{ Hz}$$

$$\delta H_{c,f} = 7,00 \text{ ppm} - 7,80 \text{ ppm multiplet } 15\text{H}$$

$$\text{JPH}_d = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_d = 4,74 \text{ ppm doublet } 2H$$

$$\delta H_e = 4,95 \text{ ppm singulet étalé } 1H$$

$$\delta^{31}P = - 24,48 \text{ ppm}$$

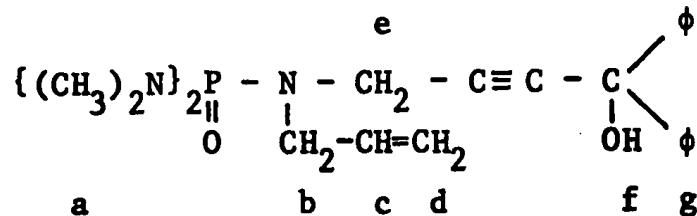
*Bis-diméthylphosphoramide de N-allyle et de N{hydroxy-4 diphé-
nyl-4,4 butyne-2 yle} 50*

$$F = 98^\circ C$$

$$Rdt = 64 \%$$

Spectre IR : $\nu\text{-OH } 3210 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu\text{C=C } 1640 \text{ cm}^{-1} \text{ f}$, $\nu\text{P=O } 1205 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$,
 $\nu(\text{P-})\text{N-C } 975 \text{ cm}^{-1}$, $990 \text{ cm}^{-1} \text{ F}$, $\nu\text{phényle : } \nu\text{C-H } 3060 \text{ cm}^{-1}$,
 $3080 \text{ cm}^{-1} \text{ f}$, $\nu\text{C=C } 1600 \text{ cm}^{-1} \text{ f}$.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 2,52 \text{ ppm doublet } 12H$$

$$JPH_a = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,65 \text{ ppm multiplet } 2H$$

$$JPH_e = 10,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 5,71 \text{ ppm multiplet } 1H$$

$$\delta H_d = 5,24 \text{ ppm multiplet } 3H (\delta_d + \delta_f)$$

$$\delta H_e = 3,91 \text{ ppm doublet } 2H$$

$$\delta H_f = 5,30 \text{ ppm singulet } 3H (\delta_f + \delta_d)$$

$$\delta H_g = 7,00 \text{ ppm} - 7,80 \text{ ppm multiplet } 10H$$

$$\delta^{31}P = - 23,60 \text{ ppm}$$

Spectre de masse : $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$

masse trouvée 411,2078

masse calculée 411,207553

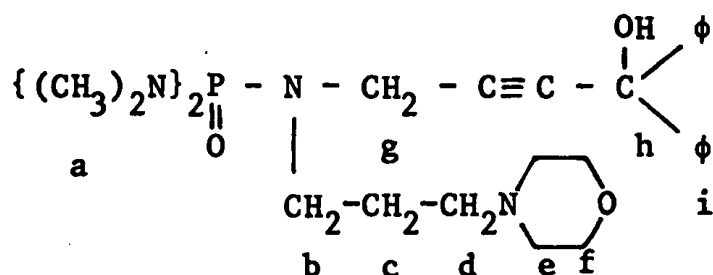
Bis-diméthylphosphoramide de N{N'-morpholino-3 propyle} et de N{hydroxy-4 diphényl-4,4 butyne-2 yle} 51

F = 113°C

Rdt 80 %

Spectre IR : ν -OH 3370 cm^{-1} f, ν P=O 1210 cm^{-1} F, ν (P-)N-C 1005 cm^{-1} ,
975 cm^{-1} F, ν phényle : ν =C-H 3035 cm^{-1} , 3050 cm^{-1} f,
 ν C=C 1595 cm^{-1} f

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,63$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 3,14$ ppm quadruplet (triplet dédoublé) 2H

$JPH_b = JH_b H_c = 6,50$ Hz

$\delta H_c = 1,87$ ppm multiplet 2H

$JPH_g = 9,75$ Hz

$\delta H_{d,e} = 2,27$ ppm multiplet 6H

$\delta H_f = 3,60$ ppm multiplet 4H

$\delta H_g = 3,91$ ppm doublet 2H

$\delta H_h = 6,49$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_i = 7,00 - 7,80$ ppm multiplet 10H

$\delta^{31}P = - 24,19$ ppm

2) Condensation de cétones énolisables

Nous avons utilisé le même mode opératoire que précédemment pour la condensation de la benzophénone.

Nous avons ainsi obtenu les composés suivants :

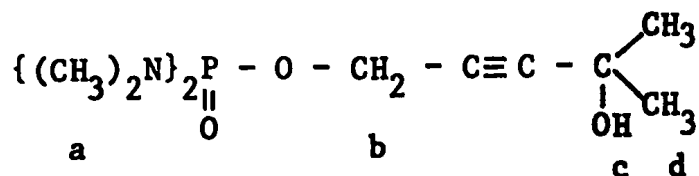
Bis-diméthylphosphoramidate de {hydroxy-4 diméthyl-4,4 butyne-2 yle} 52

F = 84°C

Rdt 67 %

Spectre IR : ν -OH 3290 cm^{-1} F, ν C \equiv C 2230 cm^{-1} f, ν P=O 1200 cm^{-1} F,
 ν P-N 760 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,65$ ppm doublet 12H

$\text{JPH}_a = 9,75$ Hz

$\delta\text{H}_b = 4,60$ ppm doublet 2H

$\text{JPH}_b = 10,50$ Hz

$\delta\text{H}_c = 4,40$ ppm singulet étalé 1H

$\delta\text{H}_d = 1,51$ ppm singulet 6H

$\delta^{31}\text{P} = -20,0$ ppm

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$

% calculé	C 48,38	H 8,53	N 11,28	P 12,48
% trouvé	C 48,44	H 8,59	N $\left\{ \begin{array}{l} 10,44 \\ 10,91 \end{array} \right.$	12,45

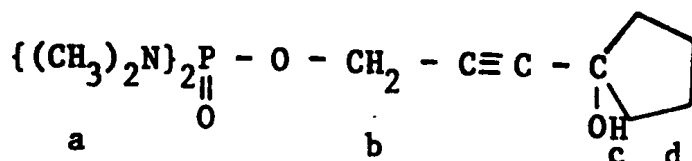
Bis-diméthylphosphoramidate de {cyclopentanol-3 butyne-2 yle} 53

F = 75°C

Rdt 58 %

Spectre IR : ν -OH 3290 cm^{-1} F, ν C \equiv C 2230 cm^{-1} f, ν P=O 1200 cm^{-1} F,
 ν P-N 758 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 4,61$ ppm doublet 2H

$JPH_b = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 4,03$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_d = 1,88$ ppm massif 8H

$\delta^{31}P = - 20,25$ ppm

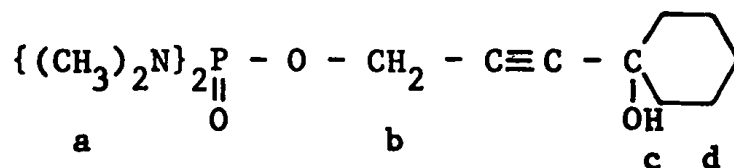
Bis-diméthylphosphoramidate de {cyclohexanol-3 butyne-2 yle} 54

F = 75°C

Rdt 65 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3280 cm^{-1} F, $\nu\text{P=O}$ 1200 cm^{-1} F, $\nu\text{P-N}$ 762 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 4,61$ ppm doublet 2H

$JPH_b = 10,50$ Hz

$\delta H_c = 2,95$ ppm singulet étalé 1H

$\delta H_d = 1,58$ ppm massif 10H

$\delta^{31}P = - 20,25$ ppm

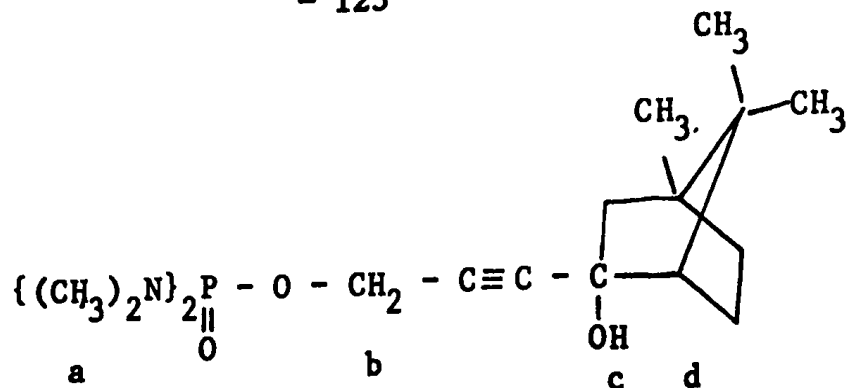
Bis-diméthylphosphoramidate de {(hydroxy-5 triméthyl-1,7,7 bicyclo[2,2,1] heptyl-5)-3 propyne-2 yle} 55

F = 121°C

Rdt 51 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3270 cm^{-1} F, $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2230 cm^{-1} f, $\nu\text{P=O}$ 1200 cm^{-1} F,
 $\nu\text{P-N}$ 765 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 2,65 \text{ ppm doublet } 12H$$

$$JPH_a = 9,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 4,60 \text{ ppm doublet } 2H$$

$$JPH_b = 10,50 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 2,40 \text{ ppm singulet étalé } 1H$$

$$\delta H_d = 2,5 \text{ ppm} - 0,9\text{ppm massifs complexes } 16H$$

$$\delta^{31}P = - 20,0 \text{ ppm}$$

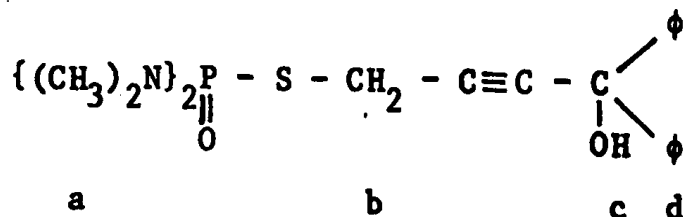
Bis-diméthylthiophosphoramidate de S {hydroxy-4 diméthyl-4,4 butyne-2 yle }

F = 69°C

Rdt 28 %

Spectre IR : ν -OH 3300 cm⁻¹ F, ν P=O 1170 cm⁻¹ F, ν P-N 750 cm⁻¹ F,
 ν P-S 685 cm⁻¹ F.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 2,74 \text{ ppm doublet } 12H$$

$$JPH_a = 11,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,56 \text{ ppm doublet } 2H$$

$$JPH_b = 12,75 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 3,86 \text{ ppm singulet étalé } 1H$$

$$\delta H_d = 1,52 \text{ ppm singulet } 6H$$

$$\delta^{31}P = - 40,57 \text{ ppm}$$

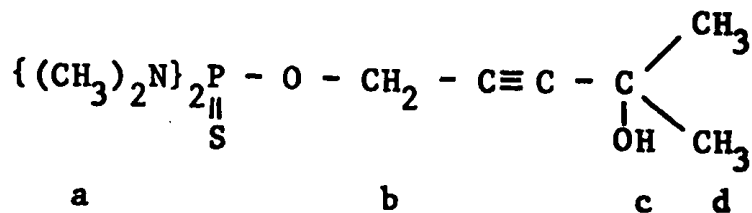
Bis-diméthylthiophosphoramidate de O {hydroxy-4 diméthyl-4,4 butyne-2 yle}

produit non cristallisé

Rdt non déterminé (produit brut)

Spectre IR : ν -OH 3400 cm^{-1} F, ν P=S 755 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta\text{H}_a = 2,66 \text{ ppm doublet } 12\text{H}$$

$$\text{JPH}_a = 12,40 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_b = 4,62 \text{ ppm doublet } 2\text{H}$$

$$\text{JPH}_b = 14,25 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_c = 3,86 \text{ ppm singulet étalé } 1\text{H}$$

$$\delta\text{H}_d = 1,51 \text{ ppm singulet } 6\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = - 85,0 \text{ ppm}$$

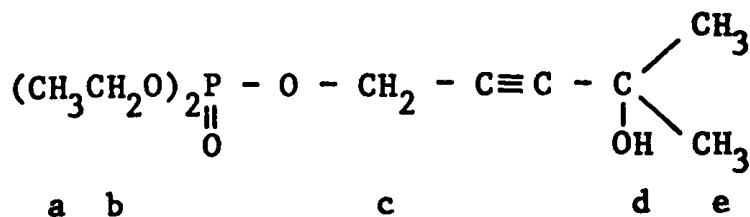
Diéthylphosphate de {hydroxy-4 diméthyl-4,4 butyne-2 yle}

Produit non cristallisé

Rdt non déterminé (produit brut)

Spectre IR : ν -OH 3370 cm^{-1} F, ν C \equiv C 2240 cm^{-1} f, ν P=O 1255 cm^{-1} F,
 ν P-O-C 1165 cm^{-1} m, 1025 cm^{-1} F, 975 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta\text{H}_a = 1,38 \text{ ppm triplet } 6\text{H}$$

$$\text{JPH}_b = \text{JH}_a\text{H}_b = 7,15 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_b = 4,12 \text{ ppm multiplet } 4\text{H}$$

$$\text{JPH}_c = 10,80 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_c = 4,65 \text{ ppm doublet } 2\text{H}$$

$$\delta\text{H}_d = 4,58 \text{ ppm singulet étalé } 1\text{H}$$

$$\delta\text{H}_e = 1,51 \text{ ppm singulet } 6\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = + 1,0 \text{ ppm}$$

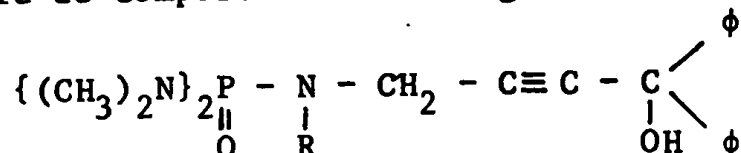
II - B) Préparation de chlorhydrate de N-alkylamino-1 diphényl-4,4 butène-3 one-2

Mode opératoire

Dans un tricol de 500 cm³ muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit :

150 cm³ HCl2N

0,05 mole de composé de formule générale

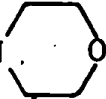


Le milieu réactionnel est porté à reflux de H₂O pendant 1 heure puis est laissé revenir à température ambiante.

Si le chlorhydrate précipite, il est filtré sur büchner et séché au dessiccateur. La recristallisation se fait dans un mélange méthanol-acétonitrile.

Si le chlorhydrate reste en solution aqueuse, il est extrait au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous le vide de la trompe et les chlorhydrates cristallisent.

Remarque :

Pour R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$  , le chlorhydrate reste en solution aqueuse. Dans ce cas il est nécessaire de chasser l'eau au maximum et le produit pâteux obtenu est cristallisé dans un mélange éther sec - acétonitrile - méthanol. Il est nécessaire de procéder à plusieurs recristallisations pour éliminer complètement le chlorhydrate de diméthylamine formé in situ.

Nous avons ainsi obtenu les chlorhydrates suivants :

Chlorhydrate de N-méthylamino-1 diphényl-4,4 butène-3 one-2 56

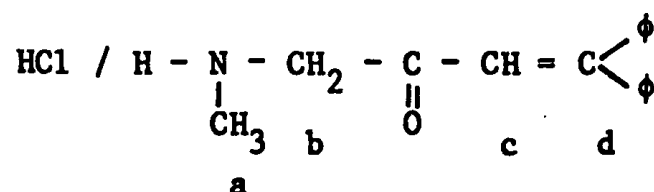
F = 223°C

Rdt 61 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700 cm⁻¹ F, $\nu_{\text{C=C}}$ 1615 cm⁻¹ F, bandes chlorhydrates 2410 cm⁻¹ m, 2450 cm⁻¹ m, 2685 cm⁻¹ F, 2770 cm⁻¹ F.

bandes phényle $\nu_{\text{C-H}}$ 3030 cm⁻¹, 3050 cm⁻¹, 3080 cm⁻¹ f, $\nu_{\text{C=C}}$ 1600 cm⁻¹ F, $\gamma_{\text{C-H}}$ 702 cm⁻¹ F, 768 cm⁻¹, 780 cm⁻¹ F.

Spectre RMN : (dans CF₃COOH)



$$\delta H_a = 2,90 \text{ ppm triplet } 3\text{H}$$

$$\delta H_b = 3,96 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_c = 7,00 \text{ ppm singulet } 1\text{H}$$

$$\delta H_d = 7,52 \text{ ppm multiplet } 10\text{H}$$

$$JH_a^{\oplus} - NH_2 = JH_b^{\oplus} - NH_2 = 5,62 \text{ Hz}$$

Spectre de masse : C₁₇H₁₇NO (amine)

masse trouvée 251,1308

masse calculée 251,131007

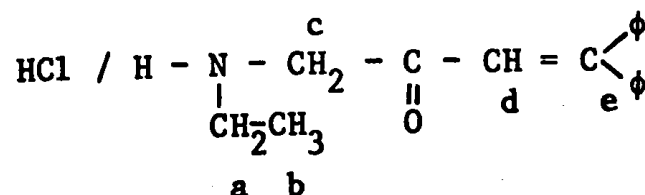
Chlorhydrate de N-éthylamino-1 diphényl-4,4 butène-3 one-2 57

F = 242°C

Rdt 63 %

Spectre IR : ν_{C=O} 1695 cm⁻¹ F, ν_{C=C} 1610 cm⁻¹ F, bandes chlorhydrates
2420 cm⁻¹ f, 2480 cm⁻¹ f, 2570 cm⁻¹ f, 2680 cm⁻¹ F, 2780 cm⁻¹ F.
bandes phényle ν_{C-H} 3020 cm⁻¹, 3060cm⁻¹, 3080 cm⁻¹ f,
ν_{C=C} 1595 cm⁻¹ F, γ_{C-H} 700 cm⁻¹ F et 768 cm⁻¹, 770 cm⁻¹,
778 cm⁻¹ F.

Spectre RMN : (dans CF₃COOH)



$$\delta H_a = 3,24 \text{ ppm multiplet } 2\text{H}$$

$$\delta H_b = 1,37 \text{ ppm triplet } 3\text{H}$$

$$\delta H_c = 3,92 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$JH_c^{\oplus} - NH_2 = 5,25 \text{ Hz}$$

$$JH_a H_b = 7,50 \text{ Hz}$$

$\delta H_d = 6,97$ ppm singulet 1H

$\delta H_e = 7,47$ ppm multiplet 10H

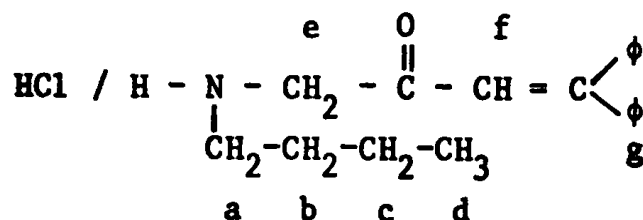
Chlorhydrate de N n-butylamino-1 diphényl-4,4 butène-3 one-2 58

F = 130°C

Rdt 56 %

Spectre IR : $\nu C=O$ 1700 cm^{-1} F, $\nu C=C$ 1610 cm^{-1} F, bandes chlorhydrates
 2420 cm^{-1} f, 2445 cm^{-1} m, 2590 cm^{-1} m, 2715 cm^{-1} F, 2800 cm^{-1} F.
 bandes phényle $\nu C-H$ 3070 cm^{-1} f, $\nu C=C$ 1600 cm^{-1} F,
 $\gamma C-H$ 700 cm^{-1} F et 770 cm^{-1} , 780 cm^{-1} F.

Spectre RMN : (CF₃COOH)



$\delta H_a = 3,06$ ppm multiplet 2H

$JH_c^{\oplus} - NH_2 = 4,50$ Hz

$\delta H_{b,c} = 1,59$ ppm multiplet 4H

$\delta H_d = 0,99$ ppm, triplet déformé, 3H

$\delta H_e = 3,94$ ppm triplet 2H

$\delta H_f = 6,97$ ppm singulet 1H

$\delta H_g = 7,49$ ppm multiplet 10H

Chlorhydrate de N-benzylamino-1 diphényl-4,4 butène-3 one-2 59

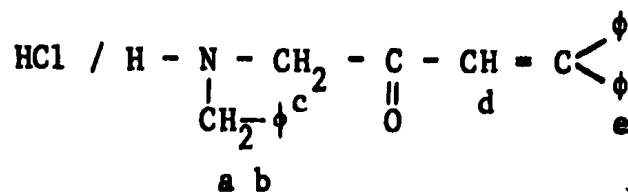
F = 206°C

Rdt 57 %

Spectre IR : $\nu C=O$ 1705 cm^{-1} F, $\nu C=C$ 1610 cm^{-1} F bandes chlorhydrates
 2410 cm^{-1} f, 2460 cm^{-1} f, 2600 cm^{-1} F, 2750 cm^{-1} F.

bandes phényle $\nu=C-H$ 3020 cm^{-1} , 3050 cm^{-1} , 3070 cm^{-1} f,
 $\nu=C=C$ 1595 cm^{-1} F, $\gamma=C-H$ 700 cm^{-1} F et 755 cm^{-1} , 770 cm^{-1} ,
 780 cm^{-1} F.

Spectre RMN : (CF₃COOH)



$\delta H_a = 4,35$ ppm triplet 2H

$$JH_a-NH_2^{\oplus} = JH_c-NH_2^{\oplus} = 4,87 \text{ Hz}$$

$\delta H_{b,e} = 7,50$ ppm multiplet 15H

$\delta H_c = 3,84$ ppm triplet 2H

$\delta H_d = 6,93$ ppm singulet 1H

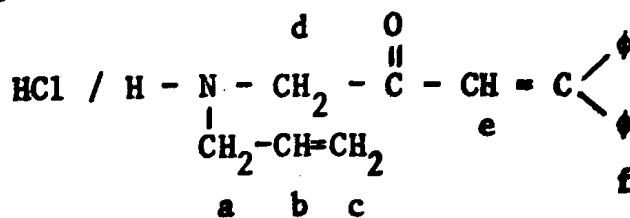
Chlorhydrate de N-allylamino-1 diphenyl-4,4 butène-3 one-2 60

F = 223°C

Rdt = 72 %

Spectre IR : $\nu C=O$ 1690 cm^{-1} F, $\nu C=C$ 1605 cm^{-1} F, bandes chlorhydrates
 2395 cm^{-1} f, 2470 cm^{-1} f, 2580 cm^{-1} m, 2690 cm^{-1} F, 2750 cm^{-1} F.
 bandes phényle $\nu=C-H$ 3020 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} f,
 $\nu=C=C$ 1592 cm^{-1} F, $\gamma=C-H$ 695 cm^{-1} , 708 cm^{-1} F et 770 cm^{-1} ,
 780 cm^{-1} F.

Spectre RMN : (CF₃COOH)



$\delta H_{a,d} = 3,87$ ppm multiplet 4H

$\delta H_{b,c} = 5,30$ ppm - $6,20$ ppm multiplet 3H

$\delta H_e = 7,00$ ppm singulet 1H

$\delta H_f = 7,47$ ppm multiplet 10H

Spectre de masse : $C_{19}H_{19}NO$ (amine)

masse calculée 277,146664
masse trouvée 277,1470

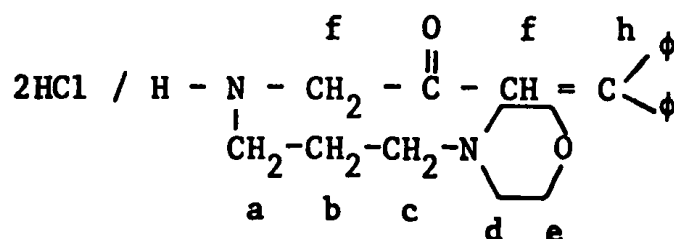
Dichlorhydrate de N'(morpholino-3 propylamino)-1 diphenyl-4,4 butène-3 one-2 61

F = 228°C

Rdt 32 %

Spectre IR : $\nu_{C=O}$ 1702 cm^{-1} F, $\nu_{C=C}$ 1608 cm^{-1} F,
bandes chlorhydrates : 2410 cm^{-1} m, 2465 cm^{-1} F, 2560 cm^{-1} F,
2660 cm^{-1} F, 2720 cm^{-1} F, 2780 cm^{-1} F.
bandes phényle ν_{C-H} 3020 cm^{-1} , 3060 cm^{-1} f, $\nu_{C=C}$ 1600 cm^{-1} F,
 γ_{C-H} 700 cm^{-1} F et 770 cm^{-1} , 780 cm^{-1} F.

Spectre RMN : (CF₃COOH)



$\delta H_a = 3,87$ ppm massif mal résolu 2H
 $\delta H_b = 2,71$ ppm massif mal résolu 2H
 $\delta H_{c,d} = 3,46$ ppm massif mal résolu 6H
 $\delta H_e = 4,38$ ppm massif mal résolu 4H
 $\delta H_f = 4,06$ ppm massif mal résolu 2H
 $\delta H_g = 6,97$ ppm singulet 1H
 $\delta H_h = 7,49$ ppm multiplet 10H.

$\delta H_a = 2,68$ ppm doublet 12H	} 15H	$JPH_a = 9,37$ Hz	$JH_c H_d = 1,70$ Hz
$\delta H_b = 2,73$ ppm doublet 3H		$JPH_b = 8,62$ Hz	
$\delta H_c = 3,84$ ppm triplet dédoublé 2H		$JPH_c = 9,20$ Hz	
$\delta H_d = 3,26$ ppm triplet 2H			
$\delta H_e = 2,29$ ppm singulet 6H			
$\delta^{31}P = - 22,64$ ppm			

Bis-diméthylphosphoramide de N n-butyle et de N{N'N'-diéthylamino-4 butyne-2 yle }63

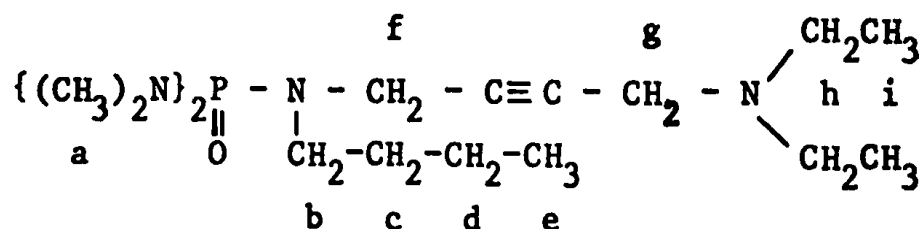
$Eb_{10^{-2}} = 140^{\circ}C$

$n_D^{18} = 1,4800$

Rdt = 52 %

Spectre IR : $\nu_{P=O} 1215 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{(P-)N-C} 985 \text{ cm}^{-1}$ F, $\nu_{P-N} 745 \text{ cm}^{-1}$ F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,66$ ppm doublet 12H	$JPH_a = 9,75$ Hz = JPH_f
$\delta H_b = 3,08$ ppm multiplet 2H	
$\delta H_{c,d} = 1,44$ ppm multiplet 4H	$JH_f H_g = 1,60$ Hz
$\delta H_{e,i} = 1,07$ ppm triplet 9H	
$\delta H_f = 3,85$ ppm triplet dédoublé 2H	$JH_h H_i = 7,12$ Hz
$\delta H_g = 3,43$ ppm triplet 2H	
$\delta H_h = 2,59$ ppm quadruplet 4H	
$\delta^{31}P = - 22,49$ ppm	

Bis-diméthylphosphoramide de N-allyle et de N{N'N'-diéthylamino-4 butyne-2 yle } 64

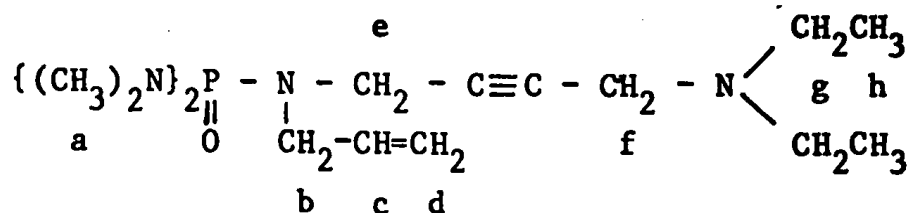
$Eb_{10^{-2}} = 152^{\circ}C$

$n_D^{16} = 1,4885$

Rdt 70 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}$ 3070 cm^{-1} f, $\nu_{\text{C=C}}$ 1640 cm^{-1} m, $\nu_{\text{P=O}}$ 1210 cm^{-1} F,
 $\nu_{\text{(P-)N-C}}$ 985 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-N}}$ 745 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta\text{H}_a = 2,67 \text{ ppm doublet } 12\text{H}$$

$$\text{JPH}_a = 9,40 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_{b,e} = 3,50 \text{ ppm} - 4,00 \text{ ppm multiplet } 4\text{H}$$

$$\delta\text{H}_{c,d} = 5,00 \text{ ppm} - 6,10 \text{ ppm multiplet } 3\text{H} \quad \text{JH}_e\text{H}_f = 1,70 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_f = 3,42 \text{ ppm triplet } 2\text{H}$$

$$\delta\text{H}_g = 2,59 \text{ ppm quadruplet } 4\text{H}$$

$$\text{JH}_g\text{H}_h = 7,12 \text{ Hz}$$

$$\delta\text{H}_h = 1,07 \text{ ppm triplet } 6\text{H}$$

$$\delta^{31}\text{P} = -22,12 \text{ ppm}$$

Spectre de masse : $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{OP}$

masse trouvée 314,2235

masse calculée 314,223538

Bis-diméthylphosphoramide de N-allyle et de N(N' morpholino-4 butyne-2 yle) 65

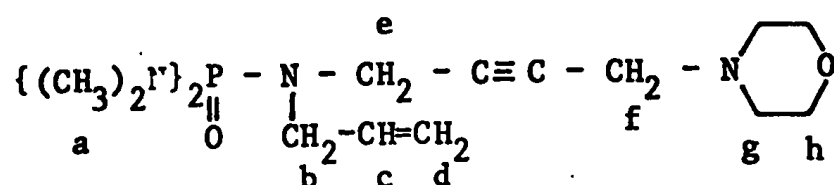
$$\text{Eb}_{10-2} = 186^\circ\text{C}$$

$$n_D^{17,5} = 1,5062$$

Rdt 60 %

Spectre IR : $\nu_{\text{C-H}}$ 3070 cm^{-1} f, $\nu_{\text{C=C}}$ 1640 cm^{-1} m, $\nu_{\text{P=O}}$ 1210 cm^{-1} F,
 $\nu_{\text{(P-)N-C}}$ 985 cm^{-1} F, $\nu_{\text{P-N}}$ 745 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,69$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_{b,e,h} = 3,55$ ppm - 4,02 ppm multiplet 8H

$\delta H_{c,d} = 5,02$ ppm - 5,91 ppm multiplet 3H

$JH_e H_f = 1,70$ Hz

$\delta H_f = 3,32$ ppm triplet 2H

$\delta H_g = 2,55$ ppm multiplet 4H

$\delta^{31}P = - 22,20$ ppm

Bis-diméthylphosphoramide de N-benzyle et de N(N'-diméthyl-amino-4 butyne-2 yle) 66

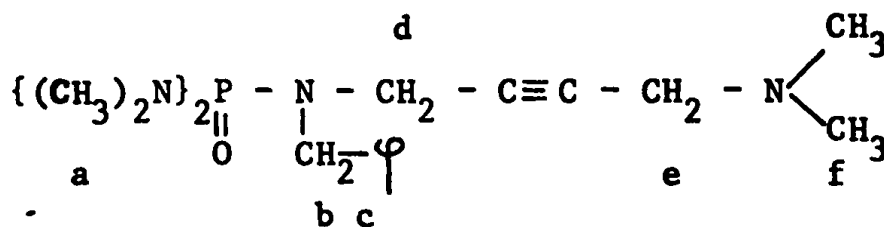
$Eb_{10-2} = 179^\circ C$

$n_D^{18,5} = 1,5258$

Rdt 64 %

Spectre IR : $\nu_{P=O} 1210$ cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C} 985$ cm^{-1} F, $\nu_{P-N} 745$ cm^{-1} F,
bandes phényle $\left\{ \begin{array}{l} \nu_{C-H} 3030$ cm^{-1} , 3060 cm^{-1} , 3090 cm^{-1} f.
 $\nu_{C=C} 1605$ cm^{-1} f.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,71$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz = JPH_d

$\delta H_b = 4,32$ ppm doublet 2H

$JPH_b = 8,62$ Hz

$\delta H_c = 7,33$ ppm multiplet 5H

$\delta H_d = 3,71$ ppm triplet dédoublé 2H

$JH_d H_e = 1,70$ Hz

$\delta H_e = 3,29$ ppm triplet 2H

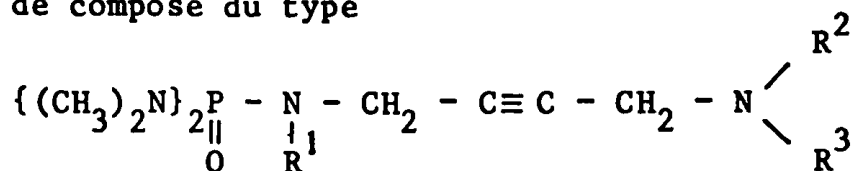
$\delta H_f = 2,31$ ppm singulet 6H

$\delta^{31}P = - 22,35$ ppm

B - Préparation de N-alkylamino-1 N'N'-dialkylamino-4 butyne-2

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'une réfrigérant ascendant, on introduit sous agitation magnétique

0,05 mole de composé du type



300 cm³ HCl 2N

Le mélange réactionnel est chauffé 12h à reflux H₂O (bain d'huile) puis alcalinisé (ph = 12) par la soude du commerce. On extrait au chloroforme (à l'éther pour R¹=R²=R³--CH₃).

Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous le vide de la trompe et l'amine est distillée sous un vide convenable.

Nous avons ainsi obtenu les composés suivants :

N-méthylamino-1 N'N'-diméthylamino-4 butyne-2 67

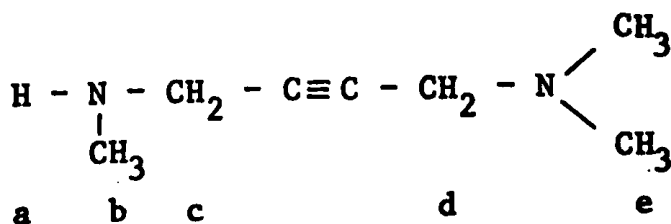
Eb₁₅ = 78°C

Rdt = 36 %

Chlorhydrate F = 227°C

Spectre IR : ν_{N-H} 3270 cm⁻¹ F.

Spectre RMN :



δH_a = 2,22 ppm singulet 1H

JH_{c d} = 1,90 Hz

δH_b = 2,48 ppm singulet 3H

δH_{c,d} = 3,23 ppm et 3,41 ppm deux triplets 4H

δH_e = 2,31 ppm singulet 6H

Spectre de masse : $C_7H_{14}N_2$

masse trouvée 126,1157

masse calculée 126,115693

N n-butylamino-1 N'N'-diéthylamino-4 butyne-2 68

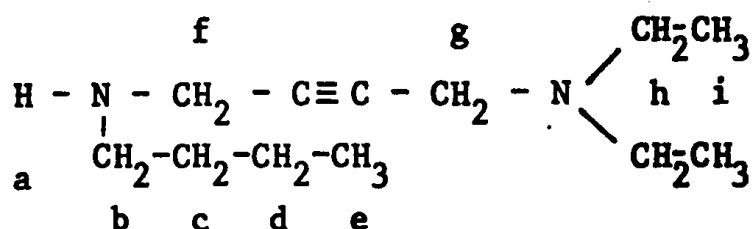
$Eb_{10-2} = 90^\circ C$

Rdt 85 %

Chlorhydrate F = 133°C

Spectre IR : $\nu_{N-H} \ 3265 \text{ cm}^{-1} \text{ m.}$

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,12 \text{ ppm}$ singulet 1H

$\delta H_{b,h} = 2,24 \text{ ppm} - 2,84 \text{ ppm}$ multiplet 6H

$J_{H_h H_i} = 7,12 \text{ Hz}$

$\delta H_{c,d} = 1,41 \text{ ppm}$ multiplet 4H

$\delta H_{e,i} = 1,06 \text{ ppm}$ triplet 9H

$\delta H_{f,g} = 3,40 \text{ ppm}$ singulet 4H

N-allylamino-1 N'N'-diéthylamino-4 butyne-2 69

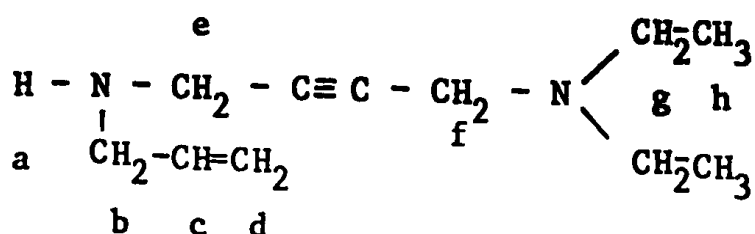
$Eb_{10} = 120^\circ C$

Rdt 81 %

Chlorhydrate F = 158°C

Spectre IR : $\nu_{N-H} \ 3260 \text{ cm}^{-1} \text{ F, } \nu_{C-H} \ 3075 \text{ cm}^{-1} \text{ m, } \nu_{C=C} \ 1645 \text{ cm}^{-1} \text{ m.}$

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,32$ ppm singulet 1H

$\delta H_{b,e,f} = 3,44$ ppm - $3,56$ ppm multiplet 6H

$J_{gh} = 7,12$ Hz

$\delta H_{c,d} = 4,95$ ppm - $6,26$ ppm multiplet 3H

$\delta H_g = 2,55$ ppm quadruplet 4H

$\delta H_h = 1,07$ ppm triplet 6H

N-allylamino-1 N'-morpholino-4 butyne-2 70

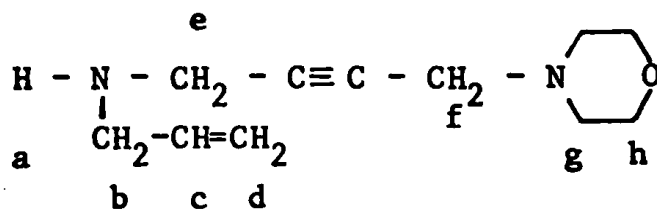
$Eb_{10-2} = 110^\circ C$

Rdt 82 %

Chlorhydrate F = $210^\circ C$

Spectre IR : ν_{N-H} libre 3310 cm^{-1} m, ν_{N-H} ass. 3260 cm^{-1} m,
 ν_{C-H} 3075 cm^{-1} m, $\nu_{C=C}$ 1645 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,32$ ppm singulet 1H

$\delta H_{b,e,f} = 3,19$ ppm - $3,55$ ppm multiplet 6H

$\delta H_{c,d} = 4,95$ ppm - $6,24$ ppm multiplet 3H

$\delta H_g = 2,57$ ppm multiplet 4H

$\delta H_h = 3,72$ ppm multiplet 4H

Spectre de masse : $C_{11}H_{17}N_2O$

masse trouvée 193,1339	}	$M^+ + H$
masse calculée 193,134081		

N-benzylamino-1 *N'**N'*-diméthylamino-4 butyne-2 71

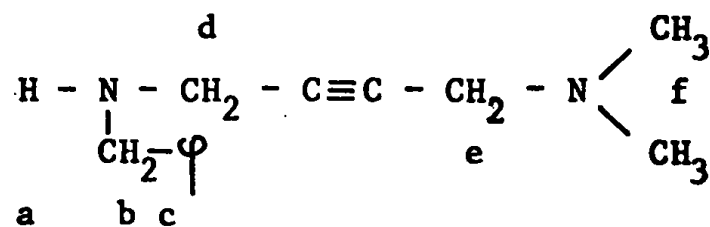
$Eb_{10-3} = 114^{\circ}C$

Rdt = 90 %

Chlorhydrate F = $218^{\circ}C$

Spectre IR : ν_{N-H} 3260 cm^{-1} m, bandes phényle : ν_{C-H} 3030 cm^{-1} ,
 3060 cm^{-1} , 3085 cm^{-1} m. $\nu_{C=C}$ 1608 cm^{-1} m. γ_{C-H}
 705 cm^{-1} F, 740 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,53$ ppm singulet 1H

$\delta H_b = 3,86$ ppm singulet 2H

$\delta H_c = 7,26$ ppm multiplet 5H

$\delta H_{d,e} = 3,25$ ppm et $3,43$ ppm deux triplets 4H

$\delta H_f = 2,31$ ppm singulet 6H

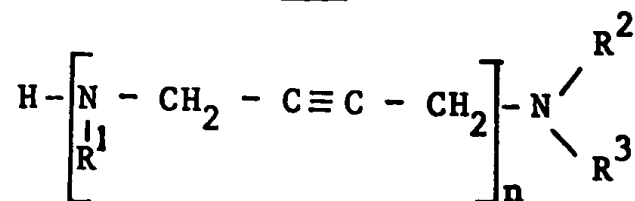
$JH_d H_e = 1,70$ Hz

Spectre de masse : $M^+ + H$ $C_{13}H_{19}N_2$

masse trouvée 203,1547

masse calculée 203,154816

C) Préparation d'amines de formule générale :

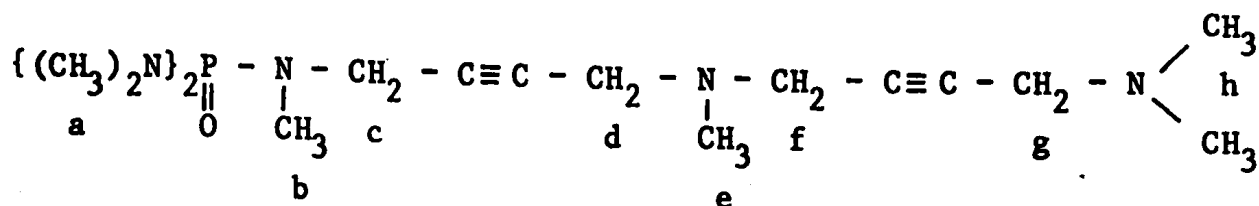


Bis-diméthylphosphoramide de *N*-méthyle et de *N*{*N'*-méthyle *N'*
(*N''N''* diméthylamino-4 butyne-2 yl)} amino-4 butyne-2 yle 72

produit non distillé (diacétylénique)

Spectre IR : $\nu_{P=O}$ 1215 cm^{-1} F, $\nu_{(P-)N-C}$ 990 cm^{-1} F, ν_{P-N} 745 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,67$ ppm doublet 12H } 15H $J_{PH_a} = 9,75$ Hz = J_{PH_c}
 $\delta H_b = 2,71$ ppm doublet 3H } $J_{PH_b} = 9,00$ Hz
 $\delta H_c = 3,81$ ppm triplet dédoublé 2H
 $\delta H_{d,f,g} = 3,19$ ppm - 3,47 ppm multiplet 6H $J_{H_c H_d} = 1,90$ Hz
 $\delta H_e = 2,36$ ppm singulet 3H
 $\delta H_h = 2,29$ ppm singulet 6H

{N-méthyl N(N'-méthylamino-4 butyne-2 yl)} amino-1 N'N' diméthyl-amino-4 butyne-2 73

$E_{b_{10-2}} = 129^\circ\text{C}$

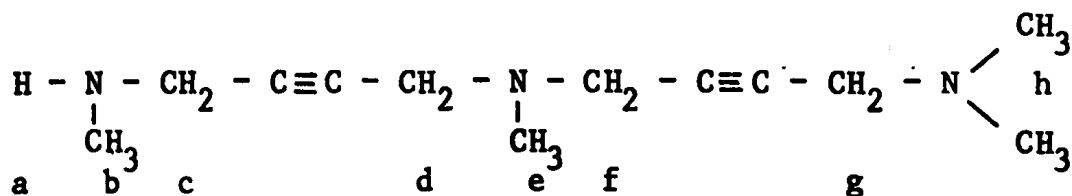
$n_D^{18,5} = 1,4960$

Rdt = 50 %

(à partir du phosphoramide propargylique)

Spectre IR : ν_{N-H} 3275 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 1,30$ ppm singulet 1H
 $\delta H_b = 2,45$ ppm singulet 3H
 $\delta H_{c,d,f,g} = 3,14$ ppm - 3,49 ppm multiplet 8H
 $\delta H_e = 2,36$ ppm singulet 3H
 $\delta H_h = 2,29$ ppm singulet 6H

Spectre de masse : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3$

masse trouvée 207,1740

masse calculée 207,173539

CHAPITRE III.

ETUDE DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE QUELQUES PHOSPHATES, PHOSPHORAMIDATES, THIOPHOSPHORAMIDATES ET PHOSPHORAMIDES ACETYLENIQUES.

I - Propriétés radioprotectrices.

A. Généralités (55)

L'ère atomique pose de façon aigüe le problème de la protection des êtres vivants, en effet il est bien connu que la radiosensibilité est très variable d'une espèce à l'autre (56) : certains protozoaires résistent à l'exposition de rayonnement à la dose de $3 \cdot 10^4$ roentgens et la croissance de certains champignons est inhibée par une dose de 0,01 roentgen ; l'homme est affecté d'une DL 50/30 jours (*) d'approximativement 600-700 roentgens.

Il est donc important que la thérapeutique puisse disposer dans un avenir prochain de radioprotecteurs ou d'associations de substances capables d'éliminer ou tout au moins de minimiser les effets nocifs des radiations. Depuis 1945, les chercheurs se sont attachés à mettre au point les meilleurs moyens de protection à partir d'écran (béton, plomb...) et de dispositifs assurant un véritable blindage antiradiations, ils ont également

(*) La DL 50/30 jours est la dose d'irradiation qui tue 50 % d'individu dans un délai de 30 jours (DL = dose létale).

essayé de trouver des substances chimiques capables d'éviter la maladie des rayons. En 1948, R. LATARJET et E. EPHRATI (57) ont montré qu'il était possible de protéger un bactériophage contre les radiations par des substances chimiques telles que l'acide thioglycolique, le glutathion, le tryptophane, la cystéine et la cystine. En 1949, il est apparu qu'il était possible de minimiser l'effet nocif des radiations chez la souris en utilisant le cyanure (58), la cystéine (59) et la thiourée (60).

Mais c'est Z.M. BACQ et coll qui, en 1951, en mettant en évidence l'action remarquable de la cystéamine (61), ont montré que la radioprotection chimique n'était pas une utopie chez les mammifères ($FRD^* \simeq 1,55$ chez la souris).

Pendant plusieurs années les recherches se sont multipliées dans cette voie, mais sans trouver une substance possédant individuellement une efficacité supérieure à la cystéamine. Cependant la découverte de nombreuses molécules aux effets importants a ouvert de nouveaux horizons dans la recherche des radioprotecteurs; signalons essentiellement :

des diamines présentant l'enchaînement N-C-C-N.

des composés sulfurés : DMSO, dithiolanes (62).

des aminothiols de structure $S-(C)_n-N(n=2 \text{ ou } 3)$.

des dérivés du thiazole.

des acides dithiocarbamiques

des composés séléniés

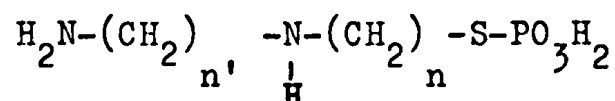
des thioamides (63).

quelques macromolécules : la mellitine du venin d'abeille,

des polymères sulfurés.

* FRD = facteur de réduction de dose ; c'est le rapport entre les doses d'irradiations d'effet identique, avec et sans emploi de substances radioprotectrices.

Enfin en 1969, les chercheurs du "Walter Reed Army Institute of Research" après une étude portant sur environ 4000 composés différents (64) ont obtenu des FRD de l'ordre de 2,3 avec des (ω -aminoalkylamine alkyl)-S phosphorothioates (65)(66), ces composés répondent à la structure générale suivante :



L'activité radioprotectrice de ces dérivés phosphorés nous a incités à étudier en collaboration avec la DRME^{**}, l'efficacité radioprotectrice des phosphates, des phosphoramidates, des thio-phosphoramidates et des phosphoramides précédemment synthétisés.

B. Protocole radiopharmacologique.

Les méthodes de mesure de la radioprotection peuvent être divisées en tests "in vitro" et in vivo", les premiers doivent être différenciés à leur tour en tests chimiques et en tests biologiques.

Les tests "in vitro" sont d'un grand intérêt lorsqu'il s'agit de suivre les réactions, vis-à-vis du rayonnement, des cellules isolées en présence d'un radioprotecteur, mais les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à l'animal.

**** Ces recherches ont été effectuées grâce au concours de la Direction des Recherches et Moyens d'Essai, à laquelle nous exprimons nos vifs remerciements, et en particulier à Monsieur M. FATOME, médecin de 1ère classe au CRSSA de CLAMART.**

Parmi les tests "in vivo" la mesure du taux de survie est la méthode la plus employée, c'est celle qui a été utilisée au cours de ce travail. Ce test consiste à administrer le produit à étudier par voie intrapéritonéale 10 minutes avant irradiation et à compter le nombre d'animaux survivants le 30ème jour suivant l'exposition. Ce test est établi comparativement avec 2 lots d'animaux témoins :

- un lot est irradié à la DL 100 et ne reçoit pas de produit (témoin d'irradiation).

- un autre lot reçoit le produit et n'est pas irradié (témoin de toxicologie).

Les animaux utilisés sont des souris de souche XVII (ligne pure) ou de souche OFI.

Les irradiations sont effectuées avec une source au cobalt 50 (50 roentgens/minute). La quantité de produit administrée est soit la dose maximale tolérée (DMT) qui est la moitié de la DL 50 toxicité, soit la dose thérapeutique (DT) qui est le quart de la DL 50 toxicité.

Dans ce mémoire nous n'indiquerons, pour chaque composé étudié, que la dose de produit correspondant au meilleur pouvoir radio-protecteur enregistré.

Résumé des principales abréviations utilisées en radioprotection.

DL 50 approximative : dose létale approximative pour 50 %
des animaux, exprimée en mg par kg.

DL 100 : dose létale d'irradiation pour 100 % des animaux
exprimée en roentgen.

R : roentgen

DMT : dose maxima tolérée = la moitié de DL 50

DT : dose thérapeutique chez la souris = le quart de DL 50

TMS 30 : Temps moyen de survie en 30 jours, exprimé en jours.

TS 50 : Temps, exprimé en jours, au bout duquel il ne reste plus que 50 % des animaux vivants.

FRD : Facteur de réduction de dose :

rapport entre les doses d'irradiation dont l'effet est identique avec et sans emploi de substances radioprotectrices.

PRP = pouvoir radioprotecteur.

C. Résultats obtenus.

Les phosphates, les phosphoramidates, les thiophosphoramidates et les phosphoramides propargyliques (16 composés) sont en général de mauvais radioprotecteurs, cependant deux composés ont fait exception : le di n-butylphosphoramidate de propargyle 3c et le di-pipéridinophosphoramidate de propargyle 3f (cf. Tableau I).

Tableau I.

Composés	$\left[\text{Bu}_2\text{N} \right]_2 \text{P}(=\text{O})\text{-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ <u>3c</u>	$\left[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N} \right]_2 \text{P}(=\text{O})\text{-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ <u>3d</u>		
DL 50 Approx.	> 1000	900		
Dose irradiation	DL 100 = 700 R	DL 100 = 850 R		
Dose produit	DMT	DT	DMT	DT
lot	8	8	10	10
survie au 30ème j.	8	6	5	7
TMS 30	30	26,1	18,8	26,6
TS 50	> 30	> 30	13	> 30
Observations	Bon pouvoir radio-protecteur		Intéressante activité radioprotectrice	

En conséquence nous nous sommes attachés à la recherche de l'influence sur le pouvoir radioprotecteur des modifications de structure réalisables sur la fonction acétylénique vraie.

a - L'alkylation des dérivés phosphorés propargyliques

est en général liée à une augmentation du pouvoir radioprotecteur qui passe par un maximum pour une chaîne de 6 atomes de carbone. Cette étude a porté sur 26 composés. Les résultats les plus remarquables sont répertoriés dans le tableau II.

Pour ce type de composé il apparaît que le pouvoir radioprotecteur est en général plus important dans le cas de phosphoramidates. Le bis-diméthylphosphoramidate d'hexyne-2 yle, 12c, a été affecté d'un FRD de 1,23. Ce résultat intéressant nous a conduit à poursuivre notre étude sur des composés de structure analogue en vue d'obtenir une correspondance structure-activité. Le Tableau III rend compte du travail effectué.

Remarques.

Les composés 74, 75, 76 ont été obtenus par condensation des alcoolates correspondants sur le chlorure de l'acide bis-diméthylamido phosphorique (74, 75) et sur la bis-diméthylaminochlorophosphine (76).

Le trans-hexène-2 ol-1 et le n-hexanol sont des produits commerciaux. L'hexyne-2 ol-1 a été synthétisé à partir de l'hexyne-2 par condensation de trioxyméthylène sur l'acétylure lithié.

La synthèse du composé 77 est identique à celle du bis-diméthylphosphoramidate de S-propargyle 8, le bromo-1 hexyne-2 ayant été substitué au bromure de propargyle.

Composés	DL 50 Approx.	Dose irradiation	Dose produit	lot	Survie 30 ^e jour	TMS 30	TS 50	Observations
$(EtO)_2P(O)CH_2-C\equiv C(CH_2)_nCH_3$ n = 0	800	DL 100 = 950 R	DT	10	0	12,7	12	Pouvoir radioprotecteur nul
n = 1	200	DL 100 = 900 R	DMT	10	1	14,7	13	PRP nul
n = 2	400	DL 100 = 850 R	DMT	10	5	22,6	24	Faible réactivité radioprotectrice
n = 3	900	DL 100 = 900 R	DMT	10	3	16,8	12	Très faible PRP
n = 4	1000	DL 100 = 900 R	DMT	10	3	16,6	11	Très faible PRP
$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \\ P-O-CH_2-C\equiv C(CH_2)_nCH_3 \\ \\ O \\ n=0 \end{array} \right]_2$	> 1000	DL 100 = 900 R	DMT	10	6	21,7	> 30	Léger pouvoir radioprotecteur
n = 1	700	DL 100 = 850 R	DMT	10	4	19,7	12	Très léger PRP
n = 2	500	DL 100 = 900 R	DMT	10	10	> 30	> 30	Excellents résultats
n = 3	500	DL 100 = 700 R	DMT	8	6	25,6	30	Assez bon PRP.
n = 4	500	DL 100 = 850 R	DMT	10	3	18	13	Très léger PRP
$\left[\begin{array}{c} N \\ \\ P-O-CH_2-C\equiv C(CH_2)_nCH_3 \\ \\ O \\ n=0 \end{array} \right]_2$	900	DL 100 = 950 R	DMT	10	6	22,8	> 30	Léger PRP
n = 2	800	DL 100 = 850 R	DMT	10	9	28,4	> 30	Bon PRP
n = 3	250	DL 100 = 950 R	DMT	10	2	14,3	10	Très faible PRP
n = 4	500	DL 100 = 950 R	DT	10	0	5	3	PR nul
$\left[\begin{array}{c} (CH_3)_2N \\ \\ P-N-CH_2-C\equiv C(CH_2)_nCH_3 \\ \\ O \\ n=0 \end{array} \right]_2$	900	DL 100 = 900 R	DMT	10	5	19,9	16	Léger PRP
n = 1	900	DL 100 = 900 R	DMT	10	5	21,4	14	Léger PRP
n = 2	900	DL 100 = 900 R	DMT	10	8	25,5	> 30	Assez bon PRP

Tableau II.

n°	Composés	DL 50 Approx.	Dose Irradiation	Dose produit	lot	Survie 30è. jour	TMS 30	TS 50	Observations
12c	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 - \text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_2 \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	500	DL 100 = 900 R	DMT	10	10	> 30	> 30	Excellent résultat
14	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \end{array} \end{array} \right]_2$	900	DL 100 = 850 R	DT	10	5	25,7	25	Faible activité radio-protectrice
15	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	500	DL 100 = 850 R	DT	10	8	27,5	> 30	Activité radioprotectrice intéressante
	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \end{array} \right]_3$	>1000	DL 100 = 900 R	DT	10	1	13,9	12	Pouvoir radioprotecteur nul
	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} - \text{Cl} \\ \text{O} \end{array} \right]_2$	< 50	x	x	x	x	x	x	Produit trop toxique
16	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \\ \text{S} \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 - \text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	1400	DL 100 = 950 R	DT	10	7	25,20	> 30	Pouvoir radioprotecteur intéressant
17	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \text{N} \\ \text{P} \\ \text{O} \\ \text{S} \\ \text{CH}_2 - \text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$	350	DL 100 = 900 R	DT	20	1	14,65	13	Pouvoir radioprotecteur nul.
18	$\text{HOCH}_2 - \text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$	500	DL 100 = 850 R	DT	10	0	16	12	Pouvoir radioprotecteur nul.
27c	$\text{BrCH}_2 - \text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$	300	DL 100 = 850 R	DT	10	3	24,7	25	Très faible activité radioprotectrice

Tableau III •

L'accès à ces divers composés est décrit dans la partie expérimentale de ce chapitre.

En étudiant le tableau III il apparaît tout d'abord que la triple liaison joue un rôle important dans l'activité radioprotectrice du bis-diméthylphosphoramidate d'hexyne-2 yle 12c. En effet le même composé, mais comportant une liaison éthylénique 74 ne possède qu'un léger pouvoir radioprotecteur et le dérivé saturé 75 est également affecté d'un caractère radioprotecteur plus faible.

De plus les composés phosphorés simples (HMPT et chlorure de l'acide bis-diméthylamidophosphorique) qui sont les produits de base de la synthèse de 12c, sont d'une activité nulle en radioprotection.

Notons également que l'introduction d'un atome de soufre dans la molécule a pour effet de diminuer le pouvoir radioprotecteur, les thiophosphoramidates 76 et 77 sont moins actifs que le phosphoramidate 12c.

Enfin il apparaît que l'activité du composé 12c dépend également du groupement phosphoramidate, en effet l'hexyne-2 ol-1 78 et le bromo-1 hexyne-2 27c n'ont aucun caractère radioprotecteur.

Il faut cependant faire remarquer qu'une phosphorylation n'est pas toujours liée à une augmentation du pouvoir radioprotecteur de la molécule considérée, c'est ainsi que les phosphoramides sont en général moins actifs en radioprotection que les chlorhydrates d'amines correspondants (cf. Tableau IV).

Tableau IV.

Composés	DL 50	Approx.	Dose irradiation	Dose produit	lot	survie 30è. jour	TMS 30	TS 50	Observations
$\text{DL/H-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3$ CH_3		200	DL 100 = 900 R	DT	10	7	25,7	> 30	Assez bon PRP
CH_3) N 2] P-N-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₃ O CH ₃ 29b		900	DL 100 = 900 R	DMT	10	5	21,4	14	Léger PRP
$\text{DL/H-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ 32		175	DL 100 = 950 R	DMT	10	8	27,1	> 30	Assez bon PRP
CH_3) N 2] P-N-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₃ O CH ₂ -CH=CH ₂ 22		175	DL 100 = 950 R	DT	10	0	10,4	10	PRP nul
$\text{DL/H-N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3$ CH-CH_3 30		200	DL 100 = 950 R	DMT	10	0	11,3	12	PRP nul
CH_3) N 2] P-N-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₃ O CH ₂ -CH ₃ 19		350	DL 100 = 950 R	DMT	10	0	10,6	10	PRP nul

Nous pouvons donc penser qu'il s'attache un certain effet radioprotecteur aux composés présentant une fonction acétylénique insérée dans une chaîne en C₆ ayant à une de ses extrémités un groupement bis-diméthylphosphoramidate. Il serait intéressant de greffer divers substituants sur ce squelette et d'étudier le rôle joué par la position de la liaison acétylénique.

b - L'allongement de la chaîne propargylique par condensation de cétones sur l'acétylure nous a donné peu de renseignements intéressants ; en effet la plupart des composés ainsi synthétisés sont insolubles dans les solvants utilisés en radioprotection. Cependant il convient de signaler l'activité radioprotectrice du bis-diméthylphosphoramidate obtenu par condensation du camphre 55 et du diéthylphosphate de [hydroxy-4 diphenyl-4,4 butyne-2 yle] 36 (cf. tableau V).

Dans l'état actuel de nos travaux les problèmes de synthèse signalés au cours du chapitre précédent ont fait que nous n'avons pu accéder à une série de composés analogues à 55.

Il est quand même intéressant de constater que tous les phosphoramidates et que tous les phosphoramides de [hydroxy-4 diphenyl-4,4 butyne-2 yle] étudiés (6 composés) sont inactifs en radioprotection. Il apparaît donc que dans ce cas la structure phosphate est préférable aux structures azotées du même type.

c - L'étude de l'activité radioprotectrice des chlorhydrates de N-alkylamino-1 diphenyl-4,4 butène-3 ones-2 s'est également heurtée à l'insolubilité de ces composés dans les solvants du protocole. Les résultats concernant les divers composés obtenus selon la réaction de MANNICH ne nous sont pas encore parvenus.

Tableau V.

Composés	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-C}\left(\begin{array}{c} \text{OH} \\ \end{array}\right)\text{-C}\left(\begin{array}{c} \varphi \\ \end{array}\right) \end{array} \right]_2 \text{O} \quad \underline{55}$	$\text{P-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-C}\left(\begin{array}{c} \text{OH} \\ \end{array}\right)\text{-C}\left(\begin{array}{c} \varphi \\ \end{array}\right) \end{array} \quad \underline{36}$	
DL 50 Approx.	700	1000	
Dose irradiation	DL 100 = 900 R	DL 100 = 900 R	
Dose produit	DMT	DMT	DT
lot	10	10	10
Survie 30 ^{ème} jour	0	6	7
TMS 30	17,1	25,1	24,8
TS 50	15	>30	>30
Observations	Bon pouvoir radioprotecteur à PRD = 1,17	Assez bon pouvoir radioprotecteur.	

Finalemment, il apparaît que plusieurs composés étudiés (3c, 12c, 16c, 36, 35) sont caractérisés, aux doses létales d'irradiation par une activité radioprotectrice intéressante, cependant les effets enregistrés aux doses supralétales restent faibles (FRD < 1,25). La diversité des résultats obtenus ne nous permet pas de déterminer à priori une structure idéale pour une radioprotection maximum, il serait peut être intéressant d'établir une étude d'optimisation basée sur la méthode de FREE et WILSON (67).

II - Etude des propriétés cardiovasculaires.

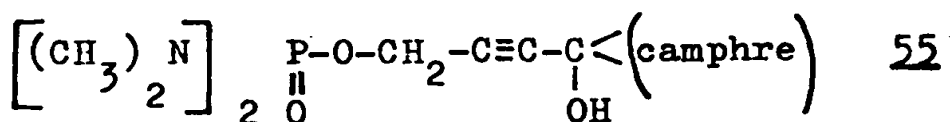
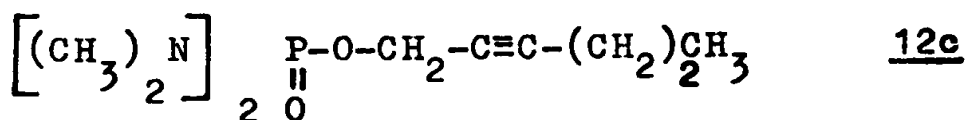
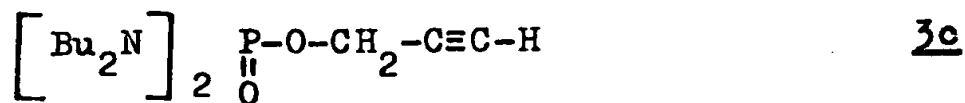
La majorité des spécialistes s'accorde pour admettre que l'action des radioprotecteurs chimiques doit se situer au niveau des phénomènes physicochimiques prenant naissance lors de l'irradiation. Plusieurs hypothèses ont été formulées à ce sujet ; c'est ainsi qu'il serait possible que la radioprotection résulte d'une anoxie : l'intensité des effets des radiations X ou γ étant d'autant plus grande que la pression partielle d'oxygène dans le système irradié est élevée.

D'autre part, J.A. GAUTIER et C. COMBET-FARNOUX ont démontré que les aminocétones et aminoalcools aromatiques à chaîne butylique insaturée (respectivement de formules générales $R^1R^2N-CH_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-CH=C\begin{matrix} \varphi \\ \varphi \end{matrix}$ et $R^1R^2N-CH_2-C\equiv C-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\begin{matrix} \varphi \\ \varphi \end{matrix}$ avec $R^1R^2N =$ amine tertiaire) possédaient des propriétés pharmacologiques intéressantes notamment en tant qu'anesthésiques (50).

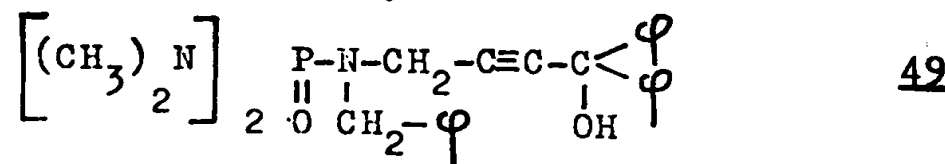
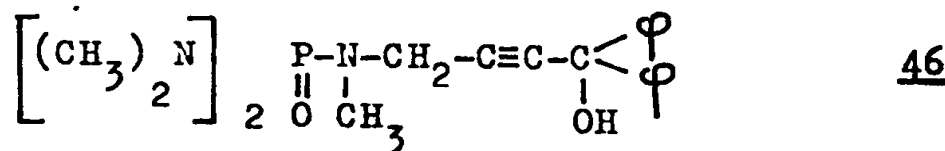
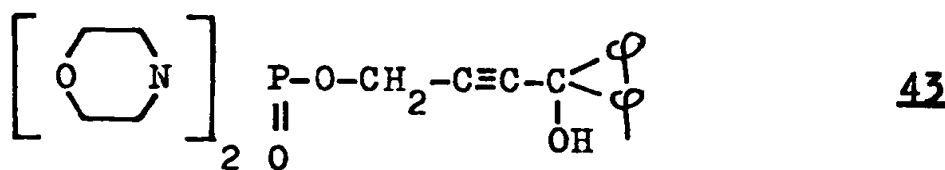
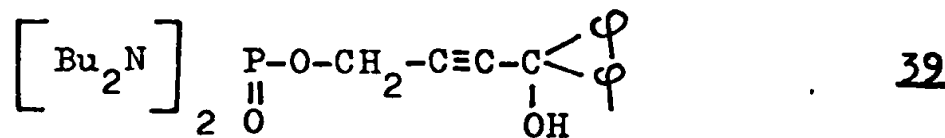
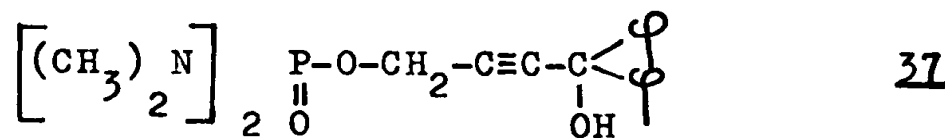
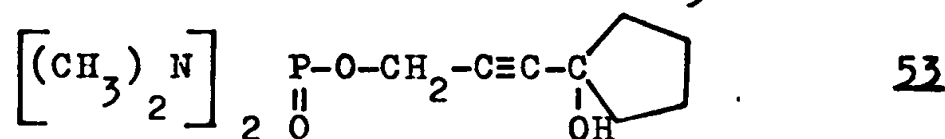
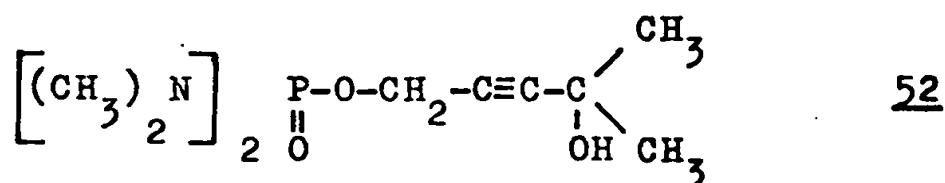
Ces différentes remarques nous ont conduits à soumettre à un screening pharmacologique les deux séries de composés suivants :

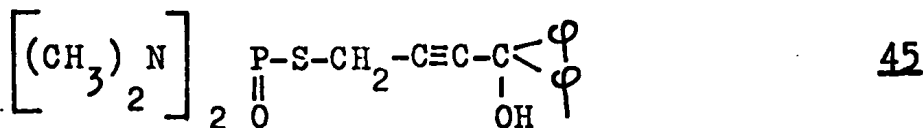
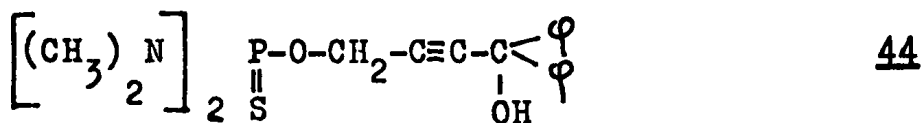
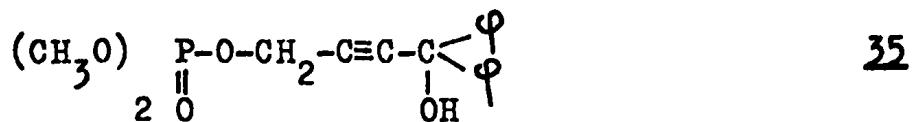
Série - A -

Nous pensons nous limiter dans un premier temps aux composés actifs en radioprotection (3c, 12c, 55)



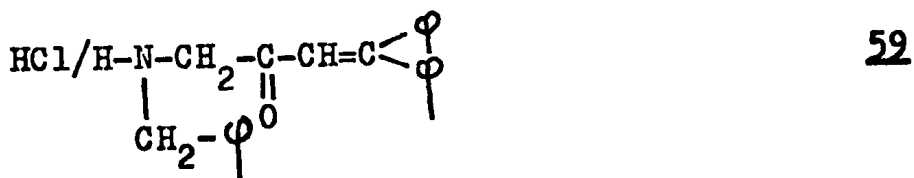
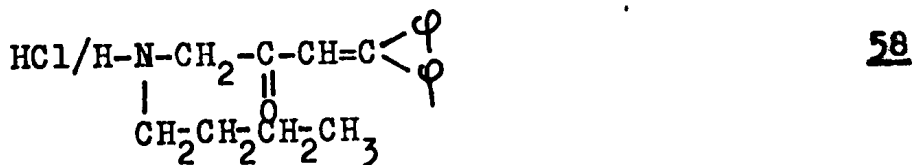
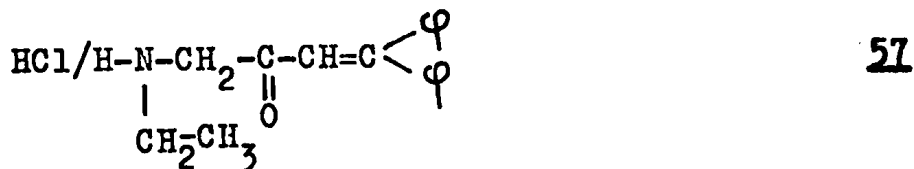
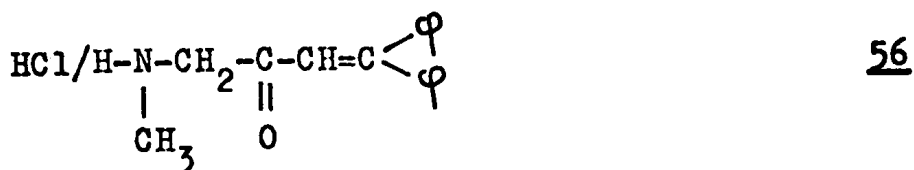
Cependant en fonction des résultats obtenus la série a finalement été étendue aux produits suivants :

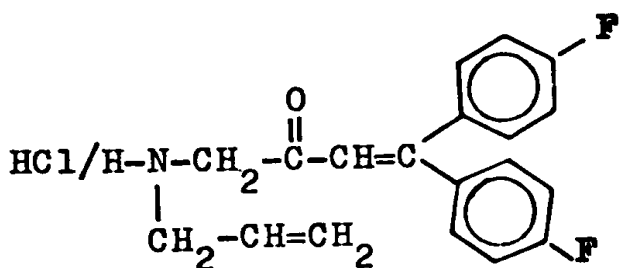
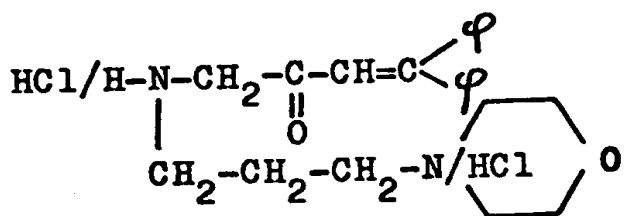




Série - B -

Cette deuxième série comprend les chlorhydrates de N-alkylamino-1
diphényl-4,4 butène-2 ones-3.





1 - Etude * des composés de la série - A -

Ces composés ont été essentiellement soumis à un screening cardiovasculaire.

L'étude a été réalisée chez le chien chloralosé et à thorax ouvert, chez lequel sont enregistrés, en continu, les paramètres suivants :

- débit coronaire sinusal,
- PVO₂ coronaire sinusale,
- amplitude des contractions ventriculaires droites,
- pression artérielle,
- fréquence cardiaque,
- vitesse maximale de la contraction ventriculaire gauche
dP/dt max.

Enfin, les moyennes des pourcentages de variation pour chaque paramètre ainsi que les écarts types sont calculés à chaque instant de mesure.

En général, il n'a pas été constaté d'effet majeur, on note cependant quelques résultats intéressants :

* Ce travail a été effectué par le Centre Européen de Recherche Mauverna
Nous tenons à exprimer nos remerciements à Monsieur BUSCH, Directeur
des Recherches, qui a permis la réalisation de ces études.

- 55 A 5 mg/kg I.V. Bradycardisant . Il augmente la PVO_2 et le débit coronaire sinusale, mais déprime la contraction ventriculaire.
- A 2,5 mg/kg I.V. Même propriété sur le débit coronaire et la PVO_2 sinusale qu'à 5 mg/kg mais avec une intensité plus faible et une durée plus brève, alors que la dépression de la contraction myocardique n'est pas modifiée (cf. Tableau VI).
- 37 Il accroît la PVO_2 alors que le débit coronaire n'est pas augmenté sans déprimer la contraction. Cependant ces effets ne sont pas assez durables pour mériter une étude plus poussée (cf. Tableau VI).
- 49 Il apparaît une très légère hypotension de durée brève, mais aucune modification nette des contractions ventriculaires droites. Une bradycardie faible mais statistiquement significative [$p < 0,05$] apparaît (cf. Tableau VII).

En résumé il semble que les paramètres étudiés n'ont jamais subi de modification nette, cette étude nous permet cependant de remarquer que l'hypothèse d'une anoxie est à rejeter pour expliquer la radio-protection liée aux composés 3c, 12c, et 55, ce dernier composé entraînant même une légère augmentation de la pression partielle d'oxygène coronaire sinusale.

L'activité de certains composés de la première série a également été étudiée sur d'autres fonctions :

49 fonction respiratoire, réactivité végétative, système nerveux central, action anti-inflammatoire, activité diurétique.

55, 52, 37, 53 système nerveux central.

Aucune activité réellement significative n'a été enregistrée au cours de ces divers tests.

Tableau VI.

- D.C.S. = Débit coronarien aortique
- P_{VO2} = Pression partielle d'oxygène veineux sinusal
- P.A. = Pression artérielle
- F.C. = Fréquence cardiaque
- A.C.V. = Amplitude de la contraction ventriculaire droite

PRODUITS	DOSES	N° EXP.	D.C.S.		P _{VO2}		P.A.		F.C.		A.C.V.		dP/dt		
			%	D.A.	%	D.A.	%	D.A.	%	D.A.	%	D.A.	%	D.A.	
II	2,5 mg/kg I.V.	GW-61-73	+ 30	2mn (1)	+ 30,5	2mn (1)	- 27	14mn	- 28,5	+de 30mn	- 39	18	- 30	19mn	
			- 40	2mn (2)	- 50	5mn (2)	- 50	+de 40mn	- 45,5	+de 40mn	- 60	+de 40mn			
		GW-66-73	- 13,5	4mn	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			- 20	23mn	+ 115,5	5mn	- 28	+de 40mn	0	-	-	+ 13,5	1	- 24	17mn
		GW-68-73	+ 20	2mn	+ 75	3mn (1)	- 25	1mn	- 8	- 8	1mn	- 14,5	4mn (1)	- 25	1mn
			+ 6	7,7	+ 76,3	3	- 32,5	+de 23	- 23,2	- 23,2	-	+ 13,4	14	- 34,7	19
		GW-19-72	+ 13,8		+ 22,2		+ 16,2		+ 12,6	+ 12,6					
			+ 100	+de 40mn	+ 112	+de 40mn	- 29,5	2mn (1)	- 37	- 37	3mn (1)	- 58,5	4mn (1)	- 38,5	3mn (1)
		GW-4-73	+ 71,5	5mn (1)	+ 113	6mn	- 35	+de 30(2)	+ 5,5	+ 5,5	3mn (2)	+ 25	+de 33(2)	+ 15,5	+de 37(2)
			- 7	+de 25(2)											
GW-15-73	+ 16	9mn	+ 63,5	+de 30mn	- 47,5	14mn	- 49	- 49	+de 30mn	- 15	3mn	- 44	3mn		
	+ 62,5	20	+ 96,2	+de 25mn	- 37,3	13	- 44	- 44	+ 21	(1) (2)	(1) (2)	- 36,7	± 2,3		
GW-18-72	+ 17,5	2 (1)	+ 58,5	+de 27	0		- 19,5	- 19,5	+de 27	- 15	2	- 20	2		
	- 6	11 (2)													
GW-4-73	+ 80	3	+ 100	2	+ 26,5	3	+ 21	+ 21	5 (1)	+ 35	+de 30	+ 54	2		
	+ 11,5	3 (1)			- 10,5	1	- 3	- 3	5 (2)			- 23	2		
GW-15-73	+ 7,5	+de 25(2)	+ 83,5	20	+ 5,5	5	- 15,5	- 15,5	+de 28	+ 9,5	4	- 21,5	7		
	- 7,5														

D.A. = durée d'action en minutes
 (1) = première phase
 (2) = deuxième phase
 * = pris en compte dans le calcul de la moyenne.

42 Dose : 5 mg/kg I.V.
Solvant : DME 100 %

PARAMETRES	N° EXPERIMENTATION	POIDS ET SEXE	VALEUR TEMOIN	Maxi en cours d'ini.	+ 5 mn	+ 10 mn	+ 15 mn	+ 20 mn	+ 25 mn	+ 30 mn	+ 45 mn
PRESSION ARTERIELLE	EW 133-75	♀ 17 kg	130	- 15	- 4	0	+ 4	0	+ 4	+ 4	+ 4
	EW 134-75	♀ 12 kg	155	- 3	0	+ 3	0	0	0	+ 3	+ 6
	EW 135-75	♀ 16 kg	160	- 9	- 6	- 6	- 6	- 9	- 6	- 6	- 9
	\bar{x}			- 9,0	- 3,3	- 1,0	- 0,7	- 3,0	- 0,7	+ 0,3	+ 0,3
	$S\bar{x}$			3,4	1,7	2,6	2,9	3,0	2,9	3,2	4,7
	P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FREQUENCE CARDIAQUE	EW 133-75	♀ 17 kg	120	- 12,5	- 0	- 8	- 8	- 4	- 8	- 4	0
	EW 134-75	♀ 12 kg	170	- 3	- 9	- 6	- 6	- 6	- 3	- 3	+ 3
	EW 135-75	♀ 16 kg	140	- 4	- 4	- 4	- 4	- 4	0	+ 4	+ 4
	\bar{x}			- 6,5	- 7,0	- 6,0	- 6,0	- 4,7	- 3,7	- 1,0	+ 2,3
	$S\bar{x}$			3,0	1,5	1,1	1,1	0,7	2,3	2,5	1,2
	P			NS	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	NS	NS	NS
AMPLITUDE CONTRACTIONS VENTRICULAIRES DROITES	EW 133-75	♀ 17 kg	17	- 7	+ 13	+ 20	+ 7	+ 13	+ 7	0	+ 7
	EW 134-75	♀ 12 kg	24	+ 12,5	+ 4	+ 4	+ 8	+ 4	+ 12,5	+ 12,5	+ 17
	EW 135-75	♀ 16 kg	18	+ 6	- 6	- 11	- 11	- 6	+ 6	0	+ 6
	\bar{x}			+ 3,8	+ 3,7	+ 4,3	+ 1,3	+ 3,7	+ 8,5	+ 4,2	+ 10,0
	$S\bar{x}$			5,7	5,5	6,9	6,2	5,5	2,0	4,2	3,5
	P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

P déterminé à partir du "t" de STUDENT FISHER en séries appariées
NS = non significatif

2 - Etude* des composés de la série - B -

Ces composés ont été soumis à un screening cardiovasculaire et à un screening psychopharmacologique portant sur la motricité, l'action anticonvulsivante, l'anxiolyse et l'anticatalepsie.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux VIII et IX.

Les 7 produits étudiés ne se sont pas avérés particulièrement actifs au cours des diverses études réalisées.

On note toutefois un certain effet tranquilisant (effet anti-convulsivant vis-à-vis du cardiazol et de l'électrochoc) pour le composé 57 qui se montre néanmoins cardiotoxique à forte dose. Le composé 56 est encore moins actif que le précédent puisqu'il n'agit que sur les seules convulsions au cardiazol, de plus il est hypotenseur à forte dose.

Conclusion.

L'étude pharmacologique de quelques phosphates, phosphoramidates, thiophosphoramidates et phosphoramides acétyléniques a permis de mettre en évidence l'activité radioprotectrice de quelques composés notamment du bis-diméthylphosphoramidate d'hexyne-2 yle, 12c.

D'autre part, les produits présentant des fonctions cétoniques ou alcooliques greffées sur une chaîne en C₄, respectivement éthylénique ou acétylénique, possédant à une de ses extrémités, 2 noyaux aromatiques et à l'autre soit une amine secondaire sous forme de chlorhydrate soit un groupement phosphoré, se sont avérés d'un intérêt

* Ce travail a été effectué par le Centre de Recherche Clin-Midy. Nous tenons à exprimer nos remerciements à Monsieur SUQUET qui a permis la réalisation de ces études.

ACTION SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE DU CHIEN ANESTHESIE (doses administrées 1 à 10 mg/kg I.V.)							
N° PRODUIT	ACTION SUR LA PRESSION ARTERIELLE GENERALE	ACTION SUR LE RYTHME CARDIAQUE	ACTION SUR LES EFFETS DE			EXCIT. X	
			ADRENALINE	NORADRENALINE	HISTAMINE		ACETYLCHOLINE
56	Hypotension nette à 10 mg/kg Durée > 17 mn	Tendance à ↑ au cours de la Journée Produit : ± 0	Peu modifiée	Peu modifiée	↓ de 30 % à 1 mg/kg	Peu modifiée jusqu'à 10mg/kg ou ↓ 30 %	Après 1 mg/kg pas plus aux doses supérieures
57	Hypotension très fugace à l'injection de 3mg/kg plus durable à 10mg/kg (> 25mn) et accompagnée de troubles de l'E.C.G.: tachycardie ventriculaire fugace (7 mn) réversible.	Diminué après 10mg/kg (-17 %) stable	Paraissent atténués après 3 et 10mg/kg (50 % environ)		↓ de 50 % à 10mg/kg	paraît fortement atténuée	nette ↓ en fonction de la dose à partir de 1mg/kg (-64% à 10mg/kg)
58	Hypotension fugace à 3mg/kg plus importante et durable (> 24 mn) après 10 mg/kg	Inchangé	Augmentées après 1 - 3 et 10mg/kg (même intensité)		Inchangée	Inchangée	Inchangée
60	Inchangée jusqu'à 3mg/kg inclus. Hypotension importante à 10mg/kg, suivie par tachycardie ventriculaire et fibrillation en 3 mn.	Inchangé jusqu'à 3mg/kg inclus	Inchangées jusqu'à 3mg/kg		Inchangée	Inchangée	Inchangée
52	Hypotension nette mais fugace à l'injection de 3 et 10mg/kg	Peu modifiée	Tendance à ↑ après 1 - 3 et 10 mg/kg (léger)		Inchangée	Inchangée	↓ de 30 % après 10mg/kg
61	Peu modifiée	Inchangé	Légère ↑ après 0,3 et 1mg/kg Inchangées aux doses supérieures		Atténuée après 3 et 10mg/kg (léger)	Inchangée	Inchangée
72	Peu modifiée	Peu modifiée	Inchangée	↑ de 30 % 10mg/kg	↓ de 27 % à 10mg/kg	↓ de 18 à 36 % après 3 et 10mg/kg	Inchangée

N° PRODUIT	SYMPTOMES OBSERVES	MOTRICITE			ACTION ANTICONVULSIVANTE		ANXIOLYSE	ANTICATALEPSIE			OBSERVATIONS
		ACTOGRAPHIE % témoins	TRACTION % incoordination	EQUILIBRAT. % de protection	ELECTROCHOC % de protection	CARDIAZOL		4 PLAQUES % témoins	Indice	% antagonisme	
<u>56</u>	Tox > 300 30 et 100 : R.A.S. 300 : légère sédation	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	100 cc : 0% ct : 70% M : 0%	75 } inactif 15 } 30 }	100	inactif	supprime la phase tonique du cardiazo1 à forte dose	
<u>57</u>	Tox > 300 30 : excitation légère 100: démarche ébrieuse 300: excitation puis sédation	DA > 100	DA > 100	DA > 100	100 58% 100	100 cc : 0% ct : 70% M : 0%	7,5 + 15% 15 + 15% 30 + 15%	100	inactif	anti-convulsivant à forte dose, Activité anxiolytique non statistiquement significative.	
<u>58</u>	Tox > 300 30: R.A.S. 100: excitation 300: démarche ébrieuse sédation	100 -15%	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	7,5 } inactif 15 } 30 }	100	inactif	légèrement sédatif à forte dose	
<u>60</u>	Tox > 300 30: R.A.S. 100: légère sédation 300: forte sédation	100 -24%	DA > 100	DA > 100	DA > 100	100 cc : 0% ct : 30% M : 0%	7,5 } inactif 15 } 30 }	100	inactif	légèrement sédatif supprime la phase tonique au cardiazo1 à forte dose	
<u>59</u>	Tox > 300 30 } réactivité 100 } 300 }	100 -28%	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	7,5 } inactif 15 } 30 }	100	inactif	légèrement sédatif à forte dose	
<u>61</u>	Tox > 300 30 } réactivité 100 } 300 }	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	7,5 + 11% 15 + 14% 30 + 8%	100	inactif	légère activité anxiolytique non statistiquement significative	
<u>72</u>	Tox > 300 30 et 100: R.A.S. 300: sédation	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	DA > 100	7,5 } inactif 15 } 30 }	100	inactif	molécule inactive	

pharmacologique très faible par rapport aux amines tertiaires du même type ($R^1R^2N-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH=C<\begin{matrix} \varphi \\ \varphi \end{matrix}$, $R^1R^2N-CH_2-C\equiv C-\overset{\overset{OH}{\mid}}{C}<\begin{matrix} \varphi \\ \varphi \end{matrix}$) étudiées par J.A. GAUTIER et C. COMBET-FARNOUX (50).

$\delta H_a = 2,65$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,45$ Hz

$\delta H_b = 4,34$ ppm multiplet 2H

$\delta H_{c,d} = 5,63$ ppm multiplet 2H

$JPH_b = 8,25$ Hz

$\delta H_e = 2,04$ ppm multiplet 2H

$\delta H_f = 1,43$ ppm multiplet 2H

$JH_b H_c = JH_c H_d = JH_d H_e = 4,5$ Hz

$\delta H_g = 0,96$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -18,30$ ppm

Bis-diméthylphosphoramidate d'hexyle 75

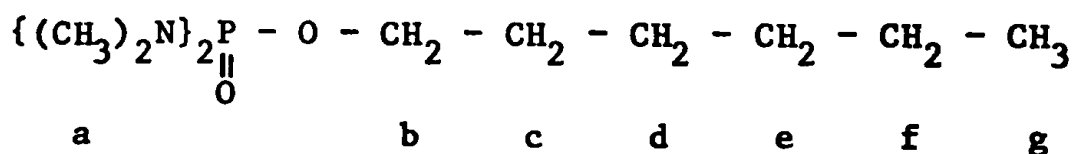
$Eb_{0,01} = 85^\circ C$

$n_D^{24} = 1,4399$

Rdt 86 %

Spectre IR : $\nu_{P=O} 1225 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{P-N} 750 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,66$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,45$ Hz

$\delta H_b = 3,88$ ppm multiplet 2H

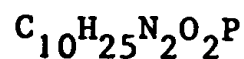
$JPH_b = JH_b H_c = 6,30$ Hz

$\delta H_{c,d,e,f} = 1,35$ ppm massif mal résolu 8H

$\delta H_g = 0,90$ ppm triplet déformé 3H

$\delta^{31}P = -18,0$ ppm

Analyse :



	C	H	N	P
% calculé	50,83	10,66	11,85	13,11
% trouvé	51,12	10,57	12,05	12,98

Préparation du *bis-diméthylthiophosphoramidate de S (hexyne-2 yle)* 77

Le mode opératoire utilisé est le même que celui qui a déjà été décrit pour accéder au dérivé propargylique 8, le bromo-1 hexyne-2 ayant été substitué au bromure de propargyle. (cf. chapitre I, partie expérimentale).

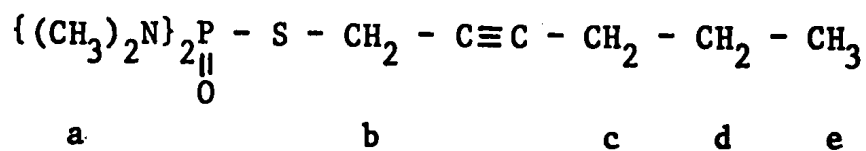
$$Eb_{10^{-2}} = 134^{\circ}C$$

$$n_D^{19} = 1,5131$$

Rdt 65 %

Spectre IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2235 cm^{-1} f, $\nu_{P=O}$ 1210 cm^{-1} F, ν_{P-N} 745 cm^{-1} F,
 ν_{P-S} 680 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$$\delta H_a = 2,74 \text{ ppm doublet } 12H$$

$$JPH_a = 11,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_b = 3,54 \text{ ppm triplet d\text{e}doubl\text{e} 2H}$$

$$JPH_b = 12,0 \text{ Hz}$$

$$\delta H_c = 2,16 \text{ ppm multiplet } 2H$$

$$JH_b H_c = 2,25 \text{ Hz}$$

$$\delta H_d = 1,54 \text{ ppm multiplet } 2H$$

$$JH_d H_e = 6,60 \text{ Hz}$$

$$\delta H_e = 0,99 \text{ ppm triplet d\text{e}form\text{e} 3H}$$

$$\delta^{31}P = - 39,3 \text{ ppm}$$

Pr\text{e}paration de l'hexyne-2 ol-1 78

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur m\text{e}canique, d'un thermom\text{e}tre \text{a} alcool et d'une ampoule isobare surmont\text{e}e d'une garde au chlorure de calcium, on introduit 0,1 mole (6,8g) de pentyne en solution dans 100 cm^3 de THF anhydre.

Le milieu r\text{e}actionnel est refroidi \text{a} $-40^{\circ}C$ et le montage est soumis pendant une minute \text{a} un courant d'azote. On additionne ensuite goutte \text{a} goutte 0,1 mole de n-butyllithium en solution dans l'hexane. Apr\text{e}s une agitation d'une heure \text{a} $-40^{\circ}C$, on introduit dans le tricol 6g de trioxym\text{e}thyl\text{e}ne. On laisse revenir \text{a} temp\text{e}rature ambiante et on chauffe 1h \text{a} reflux du THF. Apr\text{e}s retour \text{a} la temp\text{e}rature ambiante, le milieu r\text{e}actionnel est hydrolys\text{e}. On extrait \text{a} l'\text{e}ther. Les phases organiques sont s\text{e}ch\text{e}es sur sulfate de sodium. L'\text{e}ther est ensuite \text{e}vapor\text{e} et l'alcool est distill\text{e} sous le vide de la trompe.

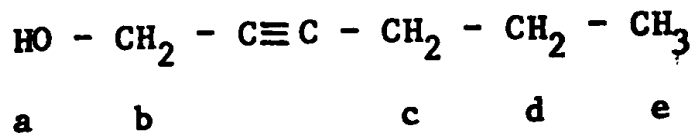
$$Eb_{20} = 80^{\circ}C$$

$$n_D^{22} = 1,4511$$

Rdt 63 %

Spectre IR : $\nu\text{-OH}$ 3330 cm^{-1} F, $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2230 cm^{-1} m.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 3,18$ ppm singulet étalé 1H

$\text{JH}_b\text{H}_c = 2,06$ Hz

$\delta\text{H}_b = 4,24$ ppm triplet 2H

$\delta\text{H}_c = 2,22$ ppm multiplet 2H

$\text{JH}_d\text{H}_e = 6,75$ Hz

$\delta\text{H}_d = 1,54$ ppm multiplet 2H

$\delta\text{H}_e = 1,01$ ppm triplet déformé 3H

Préparation du *bis-diméthylthiophosphoramidate de O-(hexyne-2 yle)* 76

Dans ce cas nous avons utilisé la synthèse déjà décrite pour accéder au bis-diméthylthiophosphoramidate de O-propargyle 7 en substituant l'hexyne-2 ol-1 à l'alcool Propargylique. (cf. chapitre I, partie expérimentale).

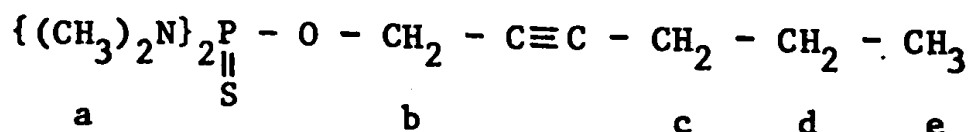
$\text{Eb}_{0,001} = 117^\circ\text{C}$

$n_D^{16} = 1,5031$

Rdt 60 %

Spectre IR : $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2235 cm^{-1} m, $\nu\text{P}=\text{S}$ 755 cm^{-1} F, $\nu\text{P}-\text{N}$ 740 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta\text{H}_a = 2,65$ ppm doublet 12H

$\text{JPH}_a = 12,75$ Hz

$\delta\text{H}_b = 4,60$ ppm triplet dédoublé 2H

$\text{JPH}_b = 13,5$ Hz

$\delta\text{H}_c = 2,21$ ppm multiplet 2H

$\text{JH}_b\text{H}_c = 2,25$ Hz

$\delta\text{H}_d = 1,55$ ppm multiplet 2H

$\delta\text{H}_e = 1,00$ ppm triplet déformé 3H

$\text{JH}_d\text{H}_e = 6,75$ Hz

$\delta^{31}\text{P} = -85,2$ ppm

Préparation du *chlorhydrate de N-allylamino-1 di p-fluorophényl-4,4 butène-3 one-2* 79

La séquence réactionnelle utilisée pour accéder à ce composé est identique à celle que nous avons déjà mise en oeuvre pour obtenir les chlorhydrates de N-alkylamino-1 diphényl-4,4 butène-3 one-2 (cf. chapitre II, partie expérimentale).

Dans un premier temps, nous avons donc isolé

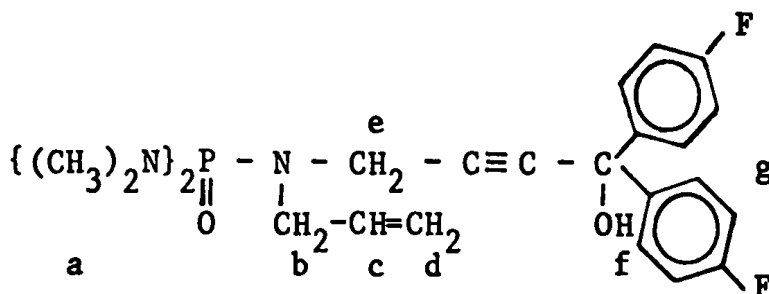
Le *bis-diméthylphosphoramide de N-allyle et de N-(hydroxy-4 di p-fluorophényl-4,4 butène-3 one-2 yle)*

F = 111°C

Rdt 58 %

Spectre IR : ν -OH 3150 cm^{-1} F, ν C=C 1642 cm^{-1} f, ν P=O 1215 cm^{-1} F, ν (P-)N-C 990 cm^{-1} F, ν phényle : ν C=C 1605 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta H_a = 2,52$ ppm doublet 12H

$JPH_a = 9,75$ Hz

$\delta H_b = 3,57$ ppm multiplet 2H

$JPH_e = 10,50$ Hz

$\delta H_{c,d,f} = 4,90$ ppm - 6,04 ppm multiplet 4H

$\delta H_e = 3,86$ ppm doublet 2H

$\delta H_g = 6,90$ ppm - 7,50 ppm multiplet 8H

$\delta^{31}P = -23,6$ ppm

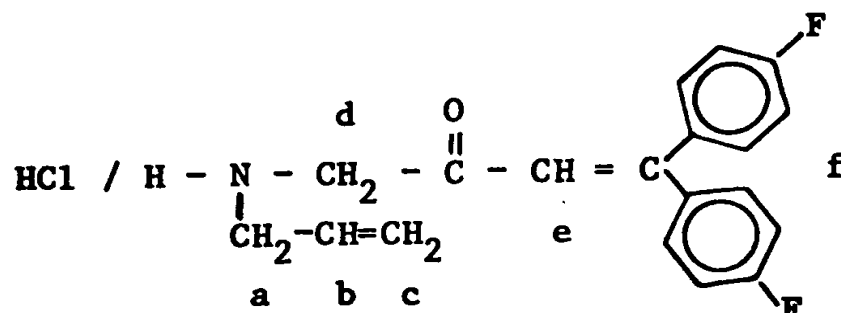
Chlorhydrate de N-allylamino-1 di p-fluorophényl-4,4 butène-3 one-2 79

F = 230°C

Rdt 75 %

Spectre IR : $\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1} F, ν_{C-F} 1155 cm^{-1}
 bandes chlorhydrates 2420 cm^{-1} , 2580 cm^{-1} , 2770 cm^{-1} F.
 bandes phényle $\left\{ \begin{array}{l} \nu_{C-H} \text{ 3020 } \text{cm}^{-1}, \text{ 3080 } \text{cm}^{-1} \text{ f.} \\ \gamma_{C-H} \text{ 840 } \text{cm}^{-1} \text{ F.} \end{array} \right.$

Spectre RMN :



$\delta H_{a,d} = 3,94$ ppm multiplet 4H

$\delta H_{b,c} = 5,64$ ppm multiplet 3H

$\delta H_e = 6,87$ ppm singulet 1H

$\delta H_f = 7,30$ ppm multiplet 8H

Spectre de masse : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$ (amine)

masse calculée 313,127811

masse trouvée 313,1278

CONCLUSION

En fonction des multiples utilisations du HMPT résultant de ses propriétés solvatantes, nous nous sommes attachés à synthétiser des phosphates, des phosphoramidates, des thiophosphoramidates et des phosphoramides propargyliques, composés susceptibles de faire jouer à un groupement phosphoryle le double rôle d'agent de solvataion (par autoassociation) et de groupement protecteur du type dihydropyranne (phosphates, phosphoramidates) ou uréthane (phosphoramides).

Dans une première partie en apportant quelques modifications aux méthodes classiques de phosphorylation, notamment en déterminant les conditions requises pour minimiser la formation de composés secondaires du type allénique, nous avons accédé aux esters et amides propargyliques dérivés de l'acide orthophosphorique. Une étude infra-rouge a montré que l'intensité de l'autoassociation, groupement phosphoryle - proton acétylénique, était essentiellement liée à la basicité du groupement phosphoryle ; nous en avons déduit une classification de "l'acidité" de ces dérivés phosphorés propargyliques.

Dans une deuxième partie nous avons commencé à exploiter le potentiel synthétique lié à ces nouvelles molécules phosphorées à fonction acétylénique vraie :

- en milieu THF, en présence d'hydrure de sodium et d'iodure d'alkyle nous avons obtenu l'alkylation des phosphoramidates et des phosphoramides propargyliques, après élimination du groupement phosphoré, nous avons accédé aux bromo-1 alcynes-2 et aux N-alkylamino-1 alcynes-2.

- la métallation par le n-butyllithium à -70°C a permis de stabiliser les acétylures et d'obtenir, par condensation ultérieure de diverses cétones, une série de composés phosphorés caractérisés par une fonction alcool greffée sur une chaîne carbonée insaturée en C_4 , structure souvent associée à des propriétés pharmacologiques intéressantes. D'autre part l'hydrolyse acide des phosphoramides ainsi synthétisés permet d'isoler les chlorhydrates de N-alkylamino-1 diphényl-4,4 butène-2 ones-3.

- en réalisant la réaction de MANNICH à 60°C dans le dioxanne nous avons instantanément obtenu l'aminométhylation des bis-diméthyl-phosphoramides de N-alkyle et de N-propargyle, dans un deuxième temps, par hydrolyse acide, il a été possible d'accéder aux N-alkylamino-1 N'N'-dialkylamino-4 butynes-2 correspondants.

Enfin dans une troisième partie nous avons soumis ces nouvelles séries de composés phosphorés acétyléniques à divers tests pharmacologiques. C'est ainsi que nous avons mis en évidence le caractère radioprotecteur des phosphoramidates d'hexyne-2 yle. Cependant le screening cardio-vasculaire et psychopharmacologique n'a débouché sur aucune activité méritant une étude plus approfondie.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - B. CORBEL, Thèse, Brest, 1974, n° CNRS : A.O. 10027
- 2 - G. STURTZ, B. CORBEL, C.R. Acad. Sci., C, 1973, 276, 1807.
- 3 - G. STURTZ, B. CORBEL, C.R. Acad. Sci., C, 1973, 277, 395.
- 4a - H. NORMANT, T. CUVIGNY, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1866.
- 4b - T. CUVIGNY, H. NORMANT, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2000.
- 4c - H. NORMANT, Angew. Chem., Internat. Ed., 1967, 6, 1052.
- 4d - T. CUVIGNY, H. NORMANT, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1872.
- 5 - J. CHEYMOL, P. CHABRIER, J. MURAD, M. SELIM, Thérapie, 1960, 15, 237.
- 6 - B.H. ALEXANDER, S.I. GERTLER, T.A. ODA, R.T. BROWN, R.W. IHNDRIS, M. BEROZA, J. org. Chem., 1960, 25, 626.
- 7 - H. POHLEMANN, H. SCHROEDER, H. STUMMEYER, H. ADOLPHI, Ger. 1058045, 1959, Chem. Abstr., 1962, 56, 11445 f.
- 8 - H. MATSUI, Y. NISHIZAWA, Japan 9295-9299, 1959, Chem. Abstr., 1960, 54, 9195a.
- 9 - J. CHEYMOL, P. CHABRIER, M. SELIM, P. LEDUC, C.R. Acad. Sci., C, 1959, 249, 2573.
P. CHABRIER, T. NGUYEN THANH, Composés organiques du phosphore, Ed. C.N.R.S., 1966, p. 243. - Chimie organique du phosphore, Colloque n° 182, Ed. C.N.R.S. 1969, p. 155.

- 10 - G.W. KENNER, N.R. WILLIAMS, J. chem. Soc., 1955, 522.
- 11 - Y.S. ARBISMAN, N.S. RYLYAKOVA, V.V. TARASOV, Y.A. KONDRAT'EV, S.Z. IVIN, Zhur. obshch. Khim., 1967, 37, 1850.
- 12 - C. CHABRIER, M.P. SIMONIN, C.R. Acad. Sci., C, 1967, 264, 995.
- 13a - B. LOEV, J.T. MASSENGALE, J. org. Chem., 1957, 22, 1186.
- 13b - P. LESTER, Pest. Control Ltd., A.P. 2678335, 1953. Chem. Abstr., 1958, 49, 6300g.
- 14 - Methoden der Organischen Chemie, HOUBEN-WEYL, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Band XII/2, p. 775.
- 15 - idem, Band XII/2, p. 105.
- 16 - H.G. VIEHE, Chemistry of acetylenes, M. Dekker, Inc. New-York, 1969, p. 383 et p. 961.
A.N. PUDOVIK, I.M. ALADZHEVA, L.N. YAKOVENKO, Zhur. obshch. Khim., 1967, 37, 1691.
- 17 - A.N. PUDOVIK, J.M. ALADZHEVA, L.N. YAKOVENKO, Zhur. obshch. Khim., 1965, 35, 1210.
- 18 - J.W. BAKER, G.A. SAUL, A.P. 2865801, 1956, Chem. Abstr., 1959, 53, 9057c.
- 19 - A. ZWIERZAK, Bulletin de l'académie polonaise des sciences, série des sciences chimiques, 1965, 13, 609.
- 20 - R.L. ARCENEUX, J.G. FRICK, E.K. LEONARD, J.D. REID, J. org. Chem., 1959, 24, 1419.
- 21 - H. RUDY, A. DEBO, Ger. 1042582, 1958, Chem. Abstr., 1961, 55, 1441i.
- 22 - A.R. JONES, H. JACKSON, Biochem. Pharmacol., 1968, 17, 2247.
- 23 - I. IRVINE, R. KEAT, J. chem. Soc., Dalton Trans, 1972, 1, 17.
- 24 - P.H. TERRY, A.B. BORKOVEC, J. Med. Chem., 1967, 10, 118.
- 25 - B. ANTOINE, J. LAURANSAN, P. SAUMAGNE, J. Chim. Phys., 1969, 66, 645.
- 26 - G.M. STEINBERG, J. org. Chem., 1950, 15, 637.
- 27 - Houben-Weyl XII/2, p. 108, (cf. référence 14).
- 28 - H. SMITH, Organic Reactions in liquid ammonia, Interscience Publishers, J. Wiley and Sons, New-York, 1963.
M. MIOCQUE, M. DUCHON d'ENGENIERES, Ann. Chim., 1964, 9, 123.

- 29 - H.G. VIEHE, Chemistry of acetylenes, M. Dekker, Inc. New-York, 1969, p. 371.
- 30 - H. NORMANT, Bull. Soc. chim., 1963, p. 1434.
A. LUTTRINGHAUS, H.W. DIRKSEN, Angew. Chem., Internat. Edit., 1964, 3, 260.
- 31 - J.F. NORMANT, Bull. Soc. chim., 1965, p. 859.
- 32 - J.F.W. Mc OMIE, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, London and New-York, 1973, p. 71.
références citées n° 229 et 230.
A. COSMATOS, J. PHOTAKI, L. ZERVAS, Chem. Ber., 1961, 94, 2644.
L. ZERVAS, I. PHOTAKI, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3660.
- 33 - M. DREUX, Thèse, Orléans, 1974, C.N.R.S. n° A.O. 9886.
P. SAVIGNAC, M. DREUX, J. CHENAULT, G. PLE, Tetrahedron Lett., 1971, 19, 1557.
M. DREUX, P. SAVIGNAC, J. CHENAULT, Tetrahedron Lett., 1971, 44, 4109.
P. SAVIGNAC, M. DREUX, J. CHENAULT, C.R. Acad. Sci., C, 1972, 274, 1099.
P. SAVIGNAC, M. DREUX, G. PLE, J. Organometall. Chem., 1973, 60, 103.
- 34 - G.M. KOSOLAPOFF, Organophosphorus Compounds, Wiley, New-York, 1950, p. 234.
références citées n° 400 et 402.
PISHCHIMUKA, Ber., 1908, 41, 3854.
PISHCHIMUKA, J. Russ. Phys. Chem. Soc., 1912, 44, 1406.
- 35 - G. SMETS, Mem. Acad. Belg. {8} , 1947, 21, 51 ; Chem. Abstr., 1950, 44, 8315.
- 36 - C. MICHEL, S. TCHELITCHEFF, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2230.
- 37 - A. SCHAAP, L. BRANDSMA, J.F. ARENS, Rec. Trav. Chim., 1965, 84, 1200.
- 38 - W.H. KUNAU, Chem. Phys. Lipids, 1971, 7, 101.
- 39 - J.M. CONIA, Bull. Soc. chim., 1955, p. 1449.
- 40a - R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, P. PERRIOT, Bull. Soc. chim., 1967, p. 3909.
- 40b - TCHAO YIN LAI, Bull. Soc. chim., 1933, p. 1533.
- 41 - P. VUILLEFROY de SILLY, Thèse 3ème cycle, BREST, 1973.
- 42 - L.R. PETERS, G.F. HENNION, J. Med. Chem., 1964, 7, 390.
- 43a - J.B. JONES, D.W. HYSERT, Can. J. Chem., 1971, 49, 325.
- 43b - A. CLAESSION, L.I. OLSSON, J. amer. chem. Soc., 1975, 97, 2919.
- 44 - B. CASTRO, C. SELVE, Bull. Soc. chim., 1971, p. 4368.

- 63 - J. BITOUN, M. FATOME, M. FLAUDER, H. FROSSARD, R. GRANGER, P. JOYEUX, H. ORZALES, R. PERLES, Y. ROBBE, A. TEROL, Trav. Soc. Pharm., Montpellier, 1973, 33, n°2, 165.
- 64 - P.S. LOIZEAUX, A summary report of the Sixth Meeting to the NATO Exploratory Group of Experts on Chromophylaxis, AC/225 (Panel VII, EGEC) 2 october 1973.
- 65 - J.R. PIPER, C.R. STRINGFELLOW, T.P. JOHNSTON, J. Med. Chem., 1969, 12, 236.
- 66 - J.R. PIPER, C.R. STRINGFELLOW, T.P. JOHNSTON, J. Med. Chem., 1969, 12, 244.
- 67 - J.M. FREE, I.W. WILSON, J. Med. Chem., 1964, 7, 395.
G. GRASSY, A. TEROL, A. BELLY, Y. ROBBE, J.P. CHAPAT, R. GRANGER, M. FATOME, L. ANDRIEU, Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica -, 1975, 10, 14.