



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

S/MZ

98/10

THESE

présentée à l'Université de METZ
en vue de l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ
MENTION CHIMIE**

par

Barbara STEPHAN

**SYNTHESE DE PHOSPHONATES
FORMULE D'EVALUATION DU DEPLACEMENT
CHIMIQUE EN RMN ^{31}P**

Soutenue le 13 Octobre 1998
devant la Commission d'examen

Membres du jury :

M. Y. FORT

Professeur à la Faculté des Sciences de Vandoeuvre-les-Nancy
(Rapporteur)

M. A. MARSURA

Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Nancy
(Rapporteur)

Mme M. CERF

Ingénieur de recherche (ELF-ATOCHEM, Serquigny)

M. J. L. N

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ

de Metz (Directeur de thèse)

M. D. PA

de Metz (Directeur de thèse)



022 420699 6

THESE

présentée à l'Université de METZ
en vue de l'obtention du grade de

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19980225
Cote	SM3 98/10
Loc	Magasin

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ
MENTION CHIMIE**

par

Barbara STEPHAN

**SYNTHESE DE PHOSPHONATES
FORMULE D'EVALUATION DU DEPLACEMENT
CHIMIQUE EN RMN ^{31}P**

**Soutenue le 13 Octobre 1998
devant la Commission d'examen**

Membres du jury :

M. Y. FORT	Professeur à la Faculté des Sciences de Vandoeuvre-les-Nancy (Rapporteur)
M. A. MARSURA	Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Nancy (Rapporteur)
Mme M. CERF	Ingénieur de recherche (ELF-ATOCHEM, Serquigny)
M. J. L. MIELOSZYNSKI	Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)
M. D. PAQUER	Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)

REMERCIEMENTS

Après trois années de recherche effectuées au Laboratoire de Chimie Organique de Metz (L.C.O.) dans le cadre du Doctorat, je pense avoir acquis une première expérience dans le domaine de la Recherche et cela grâce aux nombreuses personnes avec lesquelles j'ai passé ces trois années d'étude.

J'aimerais remercier Messieurs les Professeurs D. Paquer et J. L. Mieloszynski qui m'ont permis de mener à bien ce travail de recherche dans leur laboratoire.

Un remerciement particulier à Monsieur M. Schneider, Maître de Conférences, avec lequel j'ai pu approfondir mes connaissances en informatique dans le cadre de l'application relative à mon thème de recherche.

Je prie Monsieur Y. FORT, Professeur à la Faculté des Sciences de Vandoeuvre-les-Nancy et Monsieur A. MARSURA, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Nancy, de croire à ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse.

J'adresse également tous mes remerciements à Mme M. CERF pour avoir bien voulu faire partie du jury de thèse.

A mes collègues chercheurs avec lesquels j'ai partagé paillasse, affres de la recherche, fous rires... j'adresse ici un grand Merci : notamment à Babeth avec qui j'ai partagé ma paillasse de D.E.A. et celle de thèse et à Pascal mon meilleur Ami.

Je n'oublie pas bien sûr d'adresser tous mes remerciements aux encadrants de recherche, aux techniciennes du laboratoire sans qui ce travail n'aurait pu être mené à son terme.

TABLE DES MATIERES

Abréviations utilisées	
Introduction	1
Stratégie de synthèse	3

PARTIE I - SYNTHESE DE PHOSPHONATES

A. Etude bibliographique	13
B. Préparation des composés de départ	24
I. Synthèse des composés bromés	24
I.1. Préparation des β -thioalcools	24
I.2. Réaction de bromation des β -thioalcools par le tribromure de phosphore PBr_3	25
I.3. Synthèse du N-(2-bromoéthyl)phtalimide	26
I.4. Préparation du (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle	27
II. Synthèse des composés chlorés	28
II.1. Préparation de composés thiochlorométhylés	28
II.2. Synthèse de la méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone	29
C. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-R$	31
I. Synthèse de phosphonates soufrés : le motif méthylénique est relié à un atome de soufre	31
I.1. Introduction - Généralités	31
I.2. Préparation des (aryltio)méthylphosphonates de diéthyle : réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des composés thiochlorométhylés	32
I.3. Synthèse des sulfoxydes et sulfones	34
II. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome de carbone	36
II.1. Préparation de composés possédant une liaison double dans la chaîne liée à l'atome de phosphore	36
II.1.1. Méthode utilisant un réactif bromé	36
II.1.2. Méthode utilisant un réactif chloré	38
II.2. Préparation de composés dans lesquels le motif méthylénique est relié au groupe carbonyle	40
II.2.1. Obtention d'une fonction ester	40
II.2.2. Obtention d'un amide	40
II.2.3. Obtention de la fonction aldéhyde	42
II.2.3.1. Synthèse de l'acétal précurseur	42
II.2.3.2. Etape de déprotection de l'acétal : formation de l'aldéhyde	43

II.2.4. Obtention de la fonction cétone	44
II.2.4.1. Introduction - Généralités	44
II.2.4.2. Synthèse d'une énamine	46
II.2.4.3. Réaction d'hydrolyse : obtention de la cétone	47
II.3. Préparation de composés possédant une fonction particulière	47
II.3.1. Obtention de l'époxyde	47
II.3.2. Obtention d'une hydrazone	48
III. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène	49
III.1. Préparation du 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle	49
III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur la fonction alcool	50
III.3. Réaction d'addition du chloroformate d'allyle sur la fonction alcool	50
III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool	51
III.5. Réaction de chloration	52
IV. Synthèse de phosphonates azotés : le motif méthylénique est relié à un atome d'azote	52
IV.1. Préparation de 1-(N,N-diéthylamino)méthylphosphonate de diéthyle	52
D. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-CH_2-R$	54
I. Synthèse de phosphonates soufrés : le double motif méthylénique est relié à un atome de soufre	54
I.1. Synthèse de phosphonates par réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des β -bromothioéthers	54
I.1.1. Principe de la réaction et résultats	54
I.1.2. Discussion	55
I.2. Synthèse des sulfoxydes	57
I.3. Synthèse des sulfones	57
II. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome de carbone	58
II.1. Préparation de composés dans lesquels le double motif méthylénique est relié au groupe carbonyle	58
II.1.1. Obtention de la fonction ester	58
II.1.2. Obtention d'un amide	59
II.1.3. Obtention de la fonction cétonique	60
III. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène	61
III.1. Synthèse du 2-hydroxyéthylphosphonate de diéthyle	61
III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur la fonction alcool	62
III.3. Réaction d'addition du chloroformate d'allyle sur la fonction alcool	62
III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool	63
IV. Synthèse de phosphonates halogénés	63
IV.1. Préparation du 2-chloroéthylphosphonate de diéthyle	64
IV.2. Synthèse du 2-bromoéthylphosphonate de diéthyle	64
IV.3. Synthèse du 2-iodoéthylphosphonate de diéthyle	65

V. Synthèse de phosphonates azotés : le double motif méthylénique est relié à un atome d'azote	66
V.1. Préparation du 2-phthalimidoéthylphosphonate de diéthyle	66
V.2. Essai de synthèse du 2-aminoéthylphosphonate de diéthyle	66
E. Etude de quelques phosphonates particuliers	67
I. Synthèse de phosphonates à fonctions variées du type $(C_2H_5O)_2P(O)(C)(R)(R')(R'')$	67
I.1. Synthèse du 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle	68
I.2. Synthèse du 1-hydroxy-1-méthyl-2-nitroéthylphosphonate de diéthyle	68
I.3. Synthèse du 1-méthyl-1,2-époxyéthylphosphonate de diéthyle	69
I.4. Synthèse du 1,1-diéthoxyméthylphosphonate de diéthyle	71
I.5. Synthèse du 2-bromo-3-éthoxy-3-oxoprop-1-énylphosphonate de diéthyle	72
I.6. Synthèse du prop-1-énylphosphonate de diéthyle	73
I.7. Synthèse de l'éthynylphosphonate de diéthyle	74
II. Synthèse d'α-(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle et de diaryle	75
II.1. Procédé utilisant l'addition d'un phosphite de dialkyle ou de diaryle sur le benzylcarbamate et le benzaldéhyde (ou un benzaldéhyde fonctionnalisé)	75
II.1.1. Mise en oeuvre de la réaction	75
II.2. Choix des réactifs de départ	75
II.2.1. Choix du radical	75
II.2.2. Choix du substituant sur le cycle ainsi que sa position (para, méta et ortho)	75
II.3. Résultats et discussion	76
II.4. Conclusion	81

PARTIE II - LE DEPLACEMENT CHIMIQUE ($\delta^{31}P$) EN RMN ^{31}P

A. Etude bibliographique	82
I. Introduction	82
II. Facteurs principaux influant sur le déplacement chimique du phosphore	83
II.1. La théorie de base	83
II.2. Influence de l'angle de liaison	84
II.3. Influence des effets électroniques	85
II.4. Influence des effets stériques	87
II.5. Influence d'une combinaison de plusieurs facteurs sur le $\delta^{31}P$	89
II.6. Effets de solvant, de température sur le $\delta^{31}P$	90

B. Mise au point d'une méthode empirique de calcul du $\delta^{31}\text{P}$ pour les phosphonates	91
I. Méthode utilisée pour l'estimation du $\delta^{31}\text{P}$	91
I.1. Les produits de base du modèle	91
I.2. Les produits test	100
I.3. Test de reproductibilité des produits de base du modèle	103
I.4. Méthode utilisée pour la prédiction du $\delta^{31}\text{P}$	104
II. Estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à partir du calcul des incréments par atome	105
II.1. Codage des produits	105
II.2. Détermination des incréments	107
II.3. Test de validité du modèle	113
III. Estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à partir du calcul des incréments par fonction	117
III.1. Codage des produits	117
III.2. Calculs des incréments	119
III.2.1. Modèle intermédiaire (R = Et, 84 produits)	119
III.2.2. Calcul des incréments par fonction pour le modèle général (R = Me, Et, Bu, Ph ; 100 produits)	122
III.2.3. Remarques sur les valeurs des incréments du modèle général	129
III.2.4. Test de validité du modèle général	129
IV. Conclusion	133
CONCLUSION GENERALE	134

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales	136
------------------------------	------------

SYNTHESE DES COMPOSES DE DEPART

I. Synthèse des composés bromés	137
I.1. Préparation de β -thioalcools et de β -bromothioéthers	137
I.2. Synthèse du N-(2-bromoéthyl)phtalimide	140
I.3. Synthèse du (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle	141
II. Synthèse des composés chlorés	141
II.1. Réaction de thiochlorométhylation	141
II.2. Synthèse de la méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone	143

SYNTHESE DE PHOSPHONATES

A. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-R$	144
--	------------

I. Synthèse de phosphonates soufrés : le motif méthylénique est relié à un atome de soufre	144
I.1. Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des composés thiochlorométhylés	144
I.2. Synthèse des sulfoxydes	146
I.3. Synthèse des sulfones	147

II. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome de carbone	149
II.1. Préparation de composés possédant une liaison double dans la chaîne liée au phosphore	149
II.1.1. Méthode utilisant un réactif bromé	149
II.1.2. Méthode utilisant un réactif chloré	151
II.2. Préparation de composés possédant la fonction carbonyle dans la chaîne alkylante	153
II.2.1. Synthèse d'esters	153
II.2.2. Synthèse de l'amide	155
II.2.3. Synthèse de l'aldéhyde	155
II.2.4. Synthèse de la cétone	156
II.3. Préparation de phosphonates particuliers	158
II.3.1. Synthèse d'un époxyde	158
II.3.2. Synthèse d'une hydrazone	158

III. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène	159
III.1. Préparation du 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle	159
III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur l'alcool	160
III.3. Réaction d'addition du chloroformate d'allyle sur l'alcool	160
III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool	161
III.5. Réaction de chloration de l'alcool	162

IV. Synthèse de phosphonates azotés : le motif méthylénique est relié à un atome d'azote	162
IV.1. Synthèse de 1-(N,N-diéthylamino)méthylphosphonate de diéthyle	162
B. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-CH_2-R$	163
I. Synthèse de phosphonates soufrés : le double motif méthylénique est relié à un atome de soufre	163
I.1. Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des β -bromothioéthers	163
I.2. Synthèse des sulfoxydes	164
I.3. Synthèse des sulfones	166
II. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome de carbone	167
II.1. Préparation de composés dans lesquels le double motif méthylénique est relié au groupe carbonyle	167
II.1.1. Synthèse d'ester	167
II.1.2. Synthèse de l'amide	168
II.1.3. Synthèse de la cétone	168
III. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène	169
III.1. Synthèse du 2-hydroxyéthylphosphonate de diéthyle	169
III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur l'alcool	170
III.3. Réaction d'addition de chloroformate d'allyle sur l'alcool	170
III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool	171
IV. Synthèse de phosphonates halogénés	171
IV.1. Synthèse du 2-chloroéthylphosphonate de diéthyle	171
IV.2. Synthèse du 2-bromoéthylphosphonate de diéthyle	172
IV.3. Synthèse du 2-iodoéthylphosphonate de diéthyle	173
V. Synthèse de phosphonates azotés : le double motif méthylénique est relié à un atome d'azote	173
V.1. Préparation de 2-phthalimidoéthylphosphonate de diéthyle	173
C. Synthèse de quelques phosphonates particuliers	174
I. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)(C)(R)(R')(R'')$	174
I.1. Synthèse du 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle	174
I.2. Synthèse du 1-hydroxy-1-méthyl-2-nitroéthylphosphonate de diéthyle	174
I.3. Synthèse du 1-méthyl-1,2-époxyéthylphosphonate de diéthyle	175
I.4. Synthèse du 1,1-diéthoxyméthylphosphonate de diéthyle	176
I.5. Synthèse du 2-bromo-3-éthoxy-3-oxoprop-1-énylphosphonate de diéthyle	176
I.6. Synthèse du prop-1-énylphosphonate de diéthyle	177
I.7. Synthèse de l'éthynylphosphonate de diéthyle	178

II. Synthèse d'α-(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle et de diaryle	179
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	192
<u>ANNEXE</u> :	206
Histogrammes comparatifs du $\delta^{31}\text{P}$ pour différentes familles de phosphonates (phosphonates soufrés, phosphonates comportant une fonction carbonyle...)	

ABREVIATIONS UTILISEES

abs.	absolu
aq.	aqueux
Bu	butyle
cal.	calculé
CCM	chromatographie sur couche mince
CNDO	complete neglect differential overlap
$\delta^{31}\text{P}$	déplacement chimique du phosphore
Eb	point d'ébullition
ϵ	trace du produit en GC/MS
éq	équivalent
Et	éthyle
exp.	expérimental
F	point de fusion
FT	transformée de Fourier
GC/MS	spectrométrie de masse couplée à une chromatographie gazeuse
h	heure
L.C.O.	Laboratoire de Chimie Organique
MCPBA	acide méta-chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
min	minute
mol	molaire
Ph	phényle
Py	pyridine
r	coefficient de corrélation r
Rdt	rendement
RLM	régression linéaire multiple
RMN	résonance magnétique nucléaire
SN2	substitution nucléophile de type 2
Sd	Soufre divalent
Sh	Soufre hexavalent
St	Soufre tétravalent
T°amb	température ambiante
THF	tétrahydrofurane
TMS	tétraméthylsilane
Tr	temps de rétention

INTRODUCTION

Avec le développement dans les années soixante-dix des spectromètres à haut champ, en résonance magnétique nucléaire du phosphore et des spectromètres à transformée de Fourier (FT), la RMN ^{31}P est devenue indispensable pour la caractérisation de la structure et de la dynamique des composés phosphorés en général. En effet, son impact est considérable en particulier dans les domaines biochimiques et médicaux.

De nombreuses théories relatives à la RMN ^{31}P ont vu le jour depuis sa découverte en 1951. Deux théories ont connu un essor considérable : celle relative à l'estimation des constantes de couplage entre l'atome de phosphore et le proton ou le carbone et enfin celle permettant une évaluation du déplacement chimique en phosphore ($\delta^{31}\text{P}$). C'est sur cette seconde grande théorie que se sont orientés nos travaux de recherche.

Parallèlement la prévision des déplacements chimiques en RMN ^{13}C a toujours été une préoccupation constante des chimistes organiciens. En effet ces prévisions sont relativement fiables et permettent souvent de comprendre les résultats d'une synthèse et d'identifier totalement une structure. Depuis dix ans, le L.C.O. étudie les déplacements chimiques en RMN ^{13}C de composés soufrés et phospho-soufrés¹⁻⁹ : ces travaux ont permis de déterminer des incréments des fonctions soufrées et phosphorées afin de pouvoir prévoir le déplacement chimique des composés.

Notre étude concernant la RMN ^{31}P s'inscrit donc dans une suite logique de travaux de recherche déjà dévolus à la RMN.

La littérature relative à l'évaluation du déplacement chimique en phosphore fait état de nombreuses théories. Cependant soit la formule de prédiction du déplacement chimique du phosphore fait appel à de trop complexes connaissances dans le domaine de la chimie-physique plutôt que la chimie organique ; soit les formules élaborées ne s'appliquent qu'à un nombre restreint d'organophosphorés.

De ce fait, nous avons essayé d'élaborer une méthode empirique de calcul du déplacement chimique du phosphore par incrémentation de cet atome pour un grand nombre de produits phosphorés.

Pour mener à bien cette étude, nous avons travaillé sur une catégorie de produits bien précise : les phosphonates de diéthyle.

Notre choix a été délimité par différents paramètres :

- nous avons inventorié tous les composés organophosphorés préparés antérieurement au L.C.O. et nous avons constaté l'absence de valeurs en RMN ^{31}P dans une zone vierge comprise entre -10 et +35 ppm,
- d'autre part au L.C.O., les chercheurs du laboratoire travaillant sur un thème relatif au phosphore, développent essentiellement la synthèse de produits porteurs du radical éthyle (bonne stabilité des produits) ; ceci nous permettant d'opérer des comparaisons au niveau du déplacement chimique du phosphore avec nos produits,
- notre but était d'étudier l'influence de groupements donneurs ou attracteurs par rapport à la position de l'atome de phosphore tout en jouant sur la longueur de chaîne liée à l'atome de phosphore ; celui-ci ne subissant plus aucune influence au delà de la position $\delta(4)$ de la fonction.

Notre travail de recherche se décompose en deux parties distinctes, précédées chacune d'une étude bibliographique :

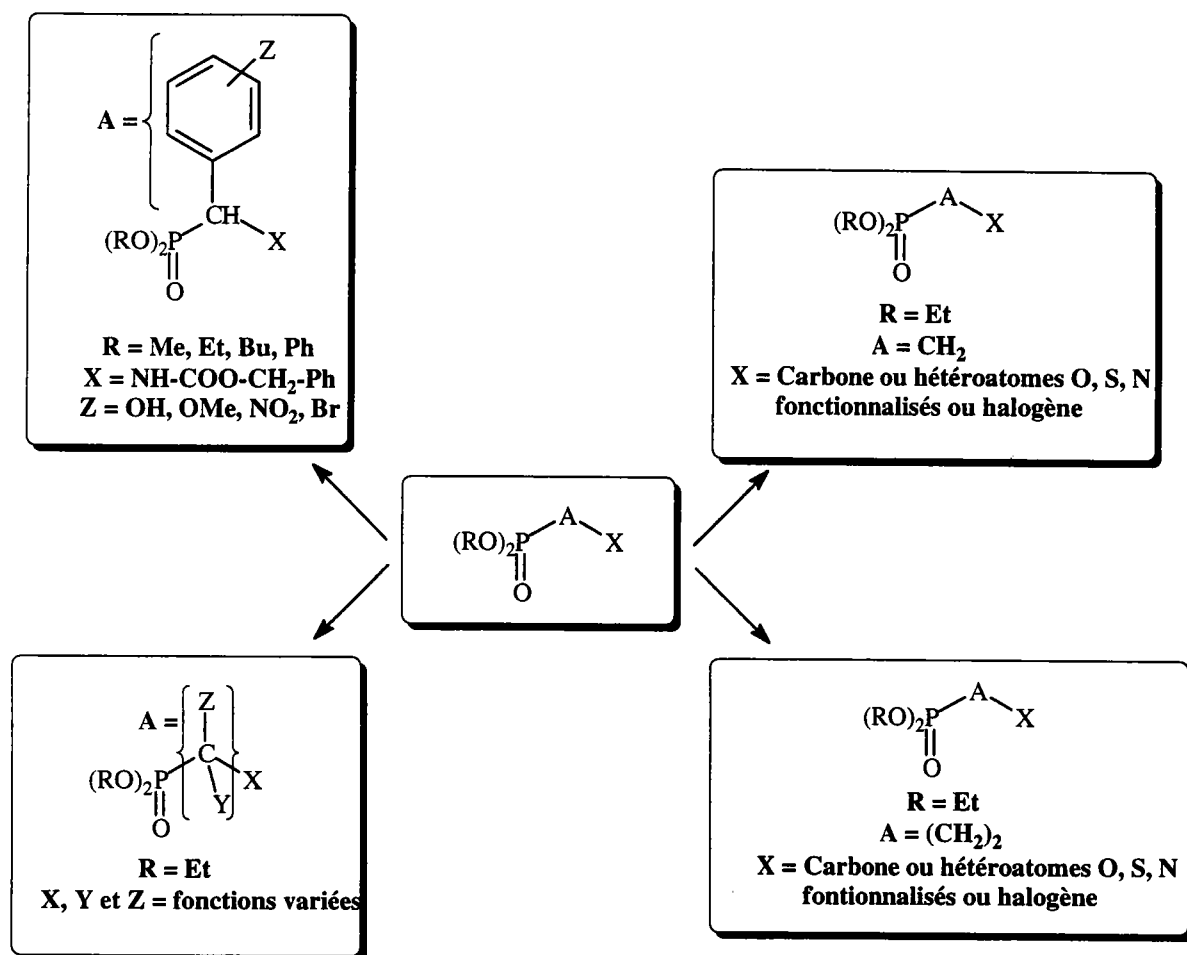
⇒ la synthèse de phosphonates de diéthyle diversement fonctionnalisés, avec une extension à une série d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle (R = Me, Et, Bu) et de diaryle (R = Ph) permettant de généraliser notre méthode de prédiction du déplacement chimique du phosphore à tous les phosphonates quels qu'ils soient ;

⇒ la mise au point de la méthode pour prédire le déplacement chimique du phosphore des composés synthétisés, avec une démarche en cinq étapes :

- un modèle préliminaire établi uniquement à partir des composés porteurs du radical éthyle,
- un codage des produits pour la modélisation,
- la formule d'évaluation du $\delta^{31}\text{P}$ établie à l'aide d'un logiciel de calculs statistiques,
- un test de validité de la méthode,
- une généralisation du modèle de prédiction du $\delta^{31}\text{P}$ à tous les phosphonates.

STRATEGIE DE SYNTHÈSE

Nous avons essayé à travers différents schémas récapitulatifs de notre travail de synthèse, de résumer au mieux les diverses étapes qui nous ont permis d'accéder à des phosphonates. Le schéma qui suit, montre la structure générale des phosphonates synthétisés dans ce mémoire :



R : radical variable

A : représente la variation de longueur de chaîne liée à l'atome de phosphore

X : représente soit un atome (C) soit un hétéroatome (O, S, N) fonctionnalisé présent dans la chaîne liée au phosphore ou encore un halogène

Enfin au travers des huit schémas synthétiques suivants, nous avons exposé les différentes voies de synthèse utilisées afin de préparer des phosphonates de diéthyle diversement fonctionnalisés :

Les schémas proposés sont les suivants :

Schéma I $\Rightarrow$ Préparation des réactifs halogénés de départ

Schéma II $\Rightarrow$ Synthèse de phosphonates de diéthyle soufrés : sulfoxydes et sulfones correspondants

Schéma III $\Rightarrow$ Synthèse de phosphonates de diéthyle comportant des fonctions diversifiées

- synthèse de la cétone
- synthèse de l'aldéhyde...

Schéma IV $\Rightarrow$ Synthèse de phosphonates de diéthyle comportant un atome d'oxygène

Schéma V $\Rightarrow$ Synthèse de phosphonates de diéthyle halogénés

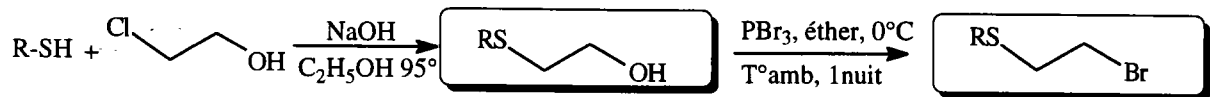
Schéma VI $\Rightarrow$ Synthèse de phosphonates de diéthyle à partir d'oléfines activées

Schéma VII $\Rightarrow$ Synthèse de phosphonates de diéthyle azotés

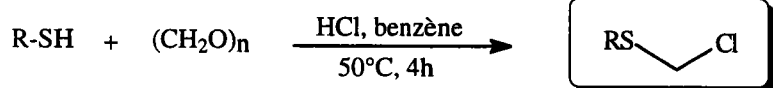
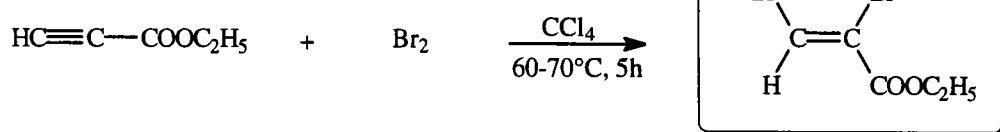
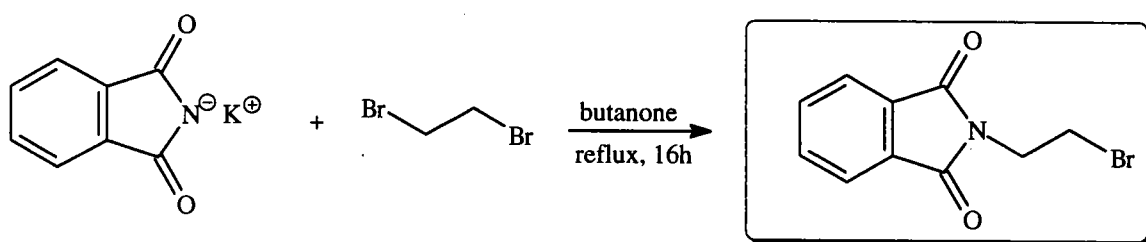
Schéma VIII $\Rightarrow$ Synthèse de quelques phosphonates de diéthyle particuliers

Schéma IX $\Rightarrow$ Synthèse d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle (R = Me, Et, Bu) et de diaryle (R = Ph)

Préparation des réactifs halogénés : bromés ou chlorés



R = Ph, Ph-CH₂, p-CH₃-Ph, p-Cl-Ph, cyclohexyle



R = Ph, Ph-CH₂, p-CH₃-Ph, p-Cl-Ph

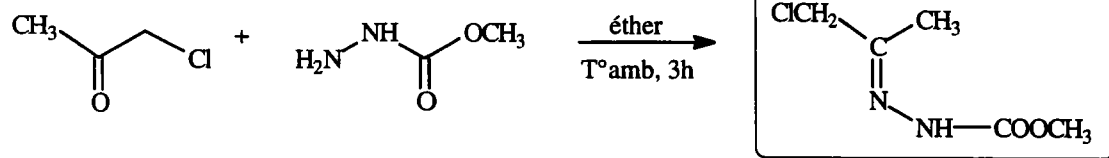


Schéma I

Synthèse de phosphonates de diéthyle soufrés

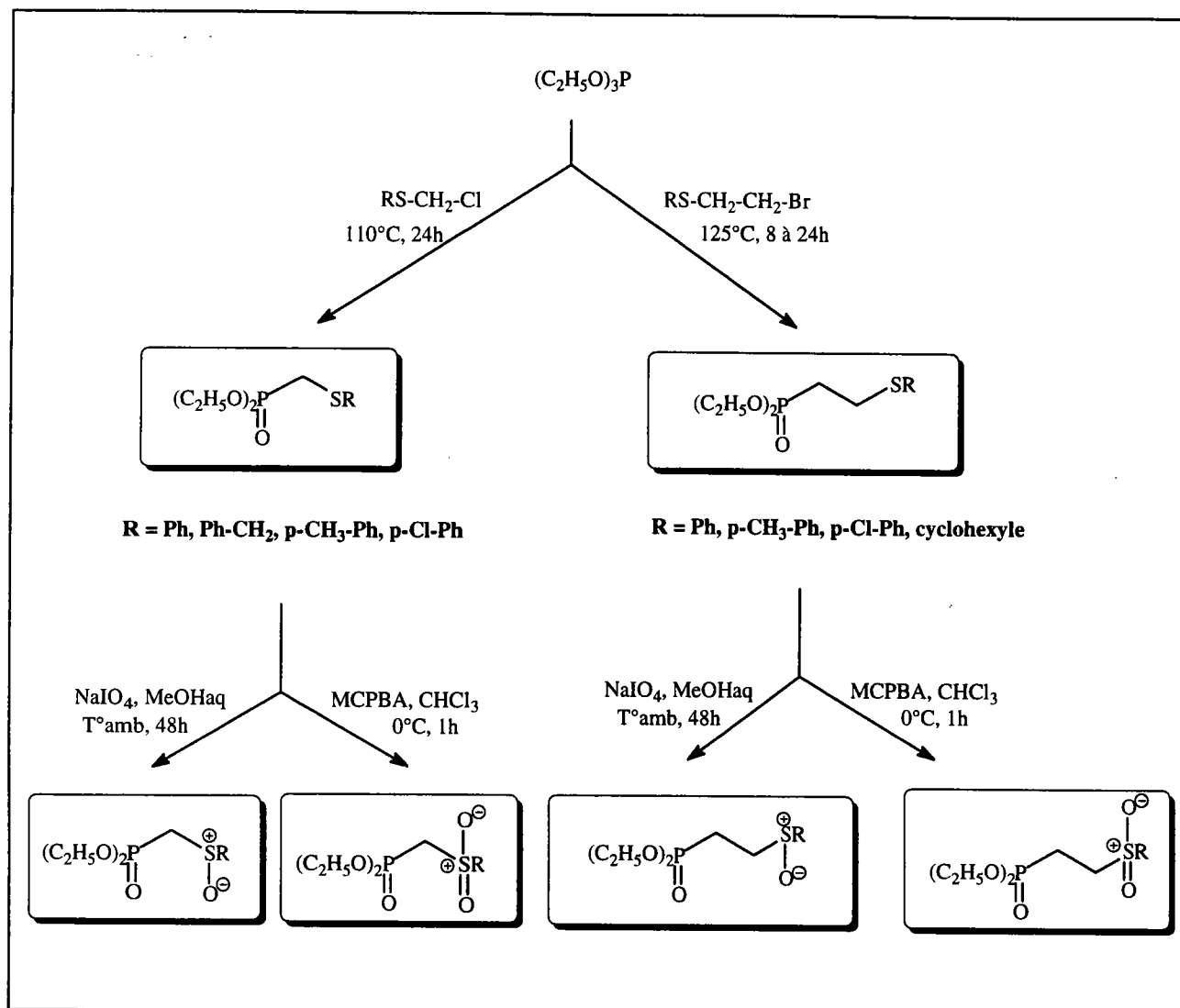
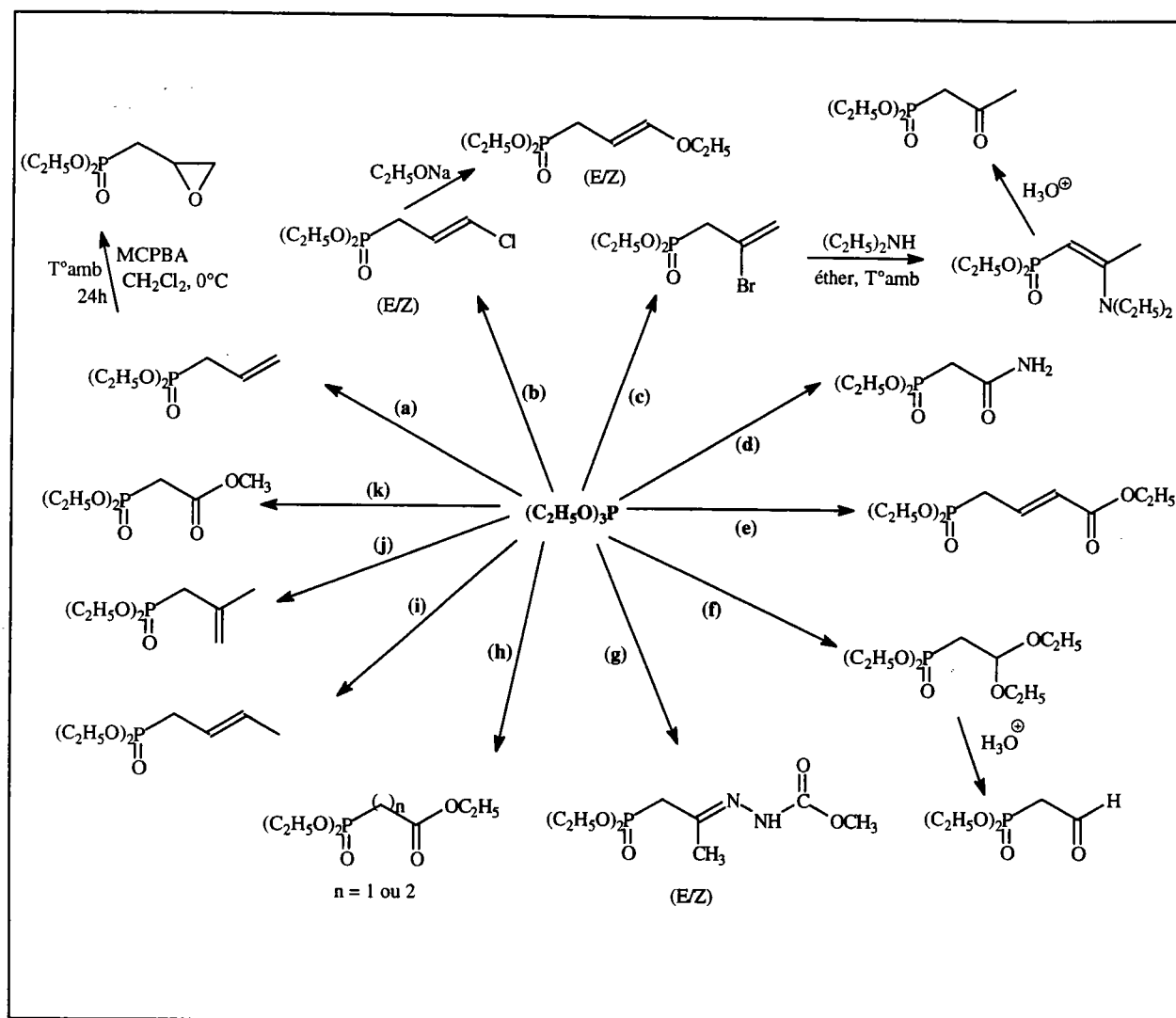


Schéma II

Synthèse de phosphonates de diéthyle comportant des fonctions diversifiées



- (a) : $\text{Br-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 130-140°C, 4h
 (b) : $\text{Cl-CH}_2\text{-CH=CH-Cl}$, 120-140°C, 8h
 (c) : $\text{Br-CH}_2(\text{Br})=\text{CH}_2$, 130-140°C, 3h
 (d) : $\text{Cl-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$, o-xylène, 140°C, 4h
 (e) : $\text{Br-CH}_2\text{-CH=CH-COOC}_2\text{H}_5$, 140-150°C, 1h
 (f) : $\text{Br-CH}_2\text{-CH(OC}_2\text{H}_5)_2$, N_2 , 150°C, 4h
 (g) : $\text{Cl-CH}_2\text{-C(CH}_3)=\text{N-NH-COOCH}_3$, toluène, reflux, 3h
 (h) : $\text{Br-(CH}_2)_n\text{-COOC}_2\text{H}_5$, 130-140°C, 4h
 (i) : $\text{Cl-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3$, NaI 10% mol., 110-120°C, 48h
 (j) : $\text{Cl-CH}_2\text{-C(CH}_3)=\text{CH}_2$, NaI 10% mol., 110-120°C, 48h
 (k) : $\text{Cl-CH}_2\text{-COOCH}_3$, NaI 10% mol., 110-120°C, 30h

Schéma III

Synthèse de phosphonates de diéthyle comportant un atome d'oxygène

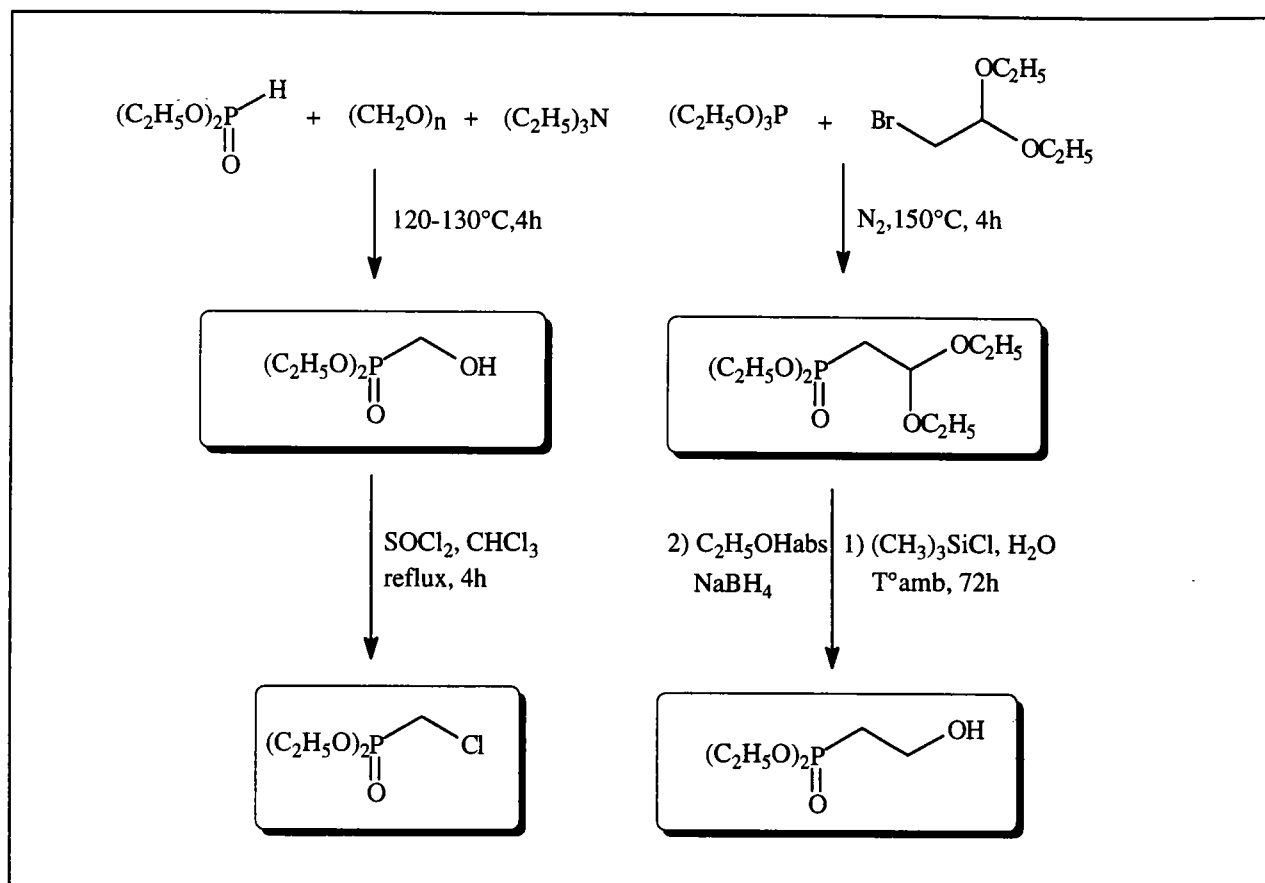


Schéma IVa

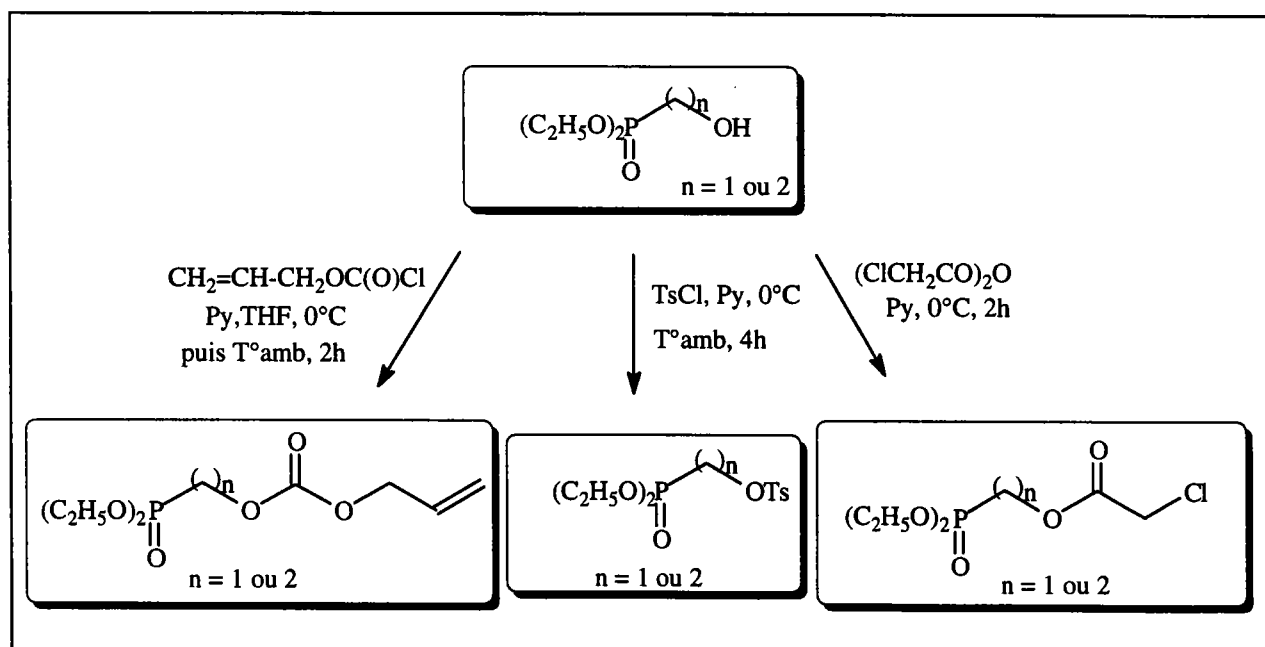


Schéma IVb

Synthèse de phosphonates de diéthyle halogénés

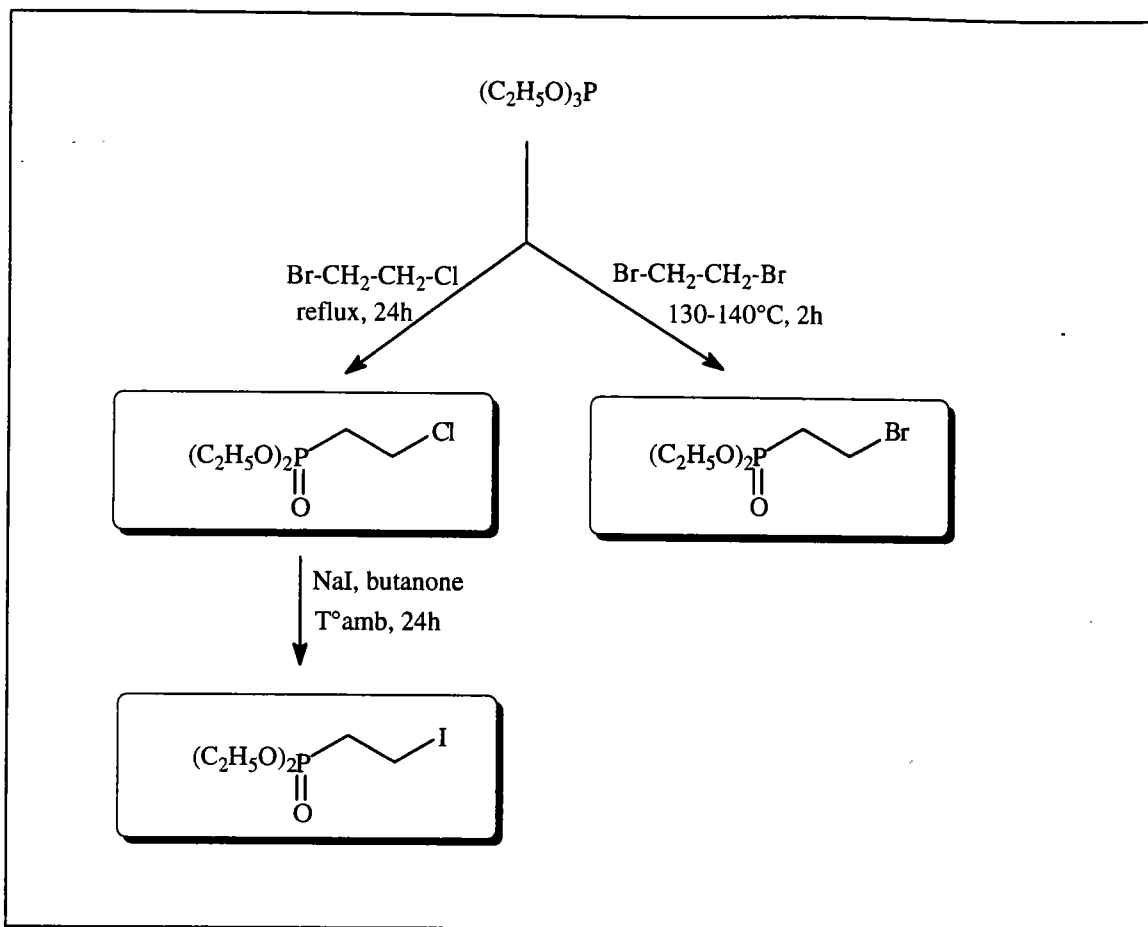


Schéma V

Synthèse de phosphonates de diéthyle à partir d'oléfines activées

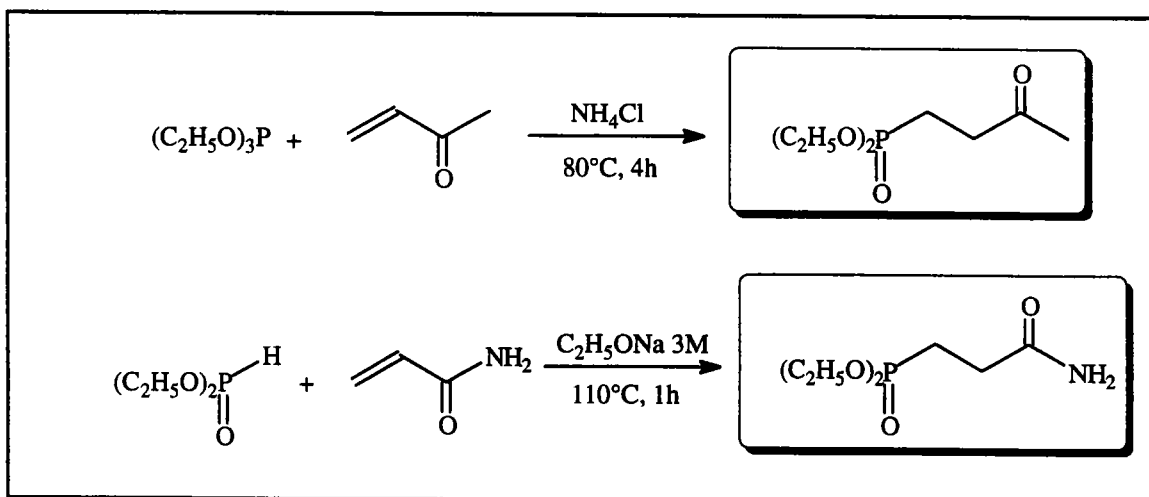


Schéma VI

Synthèse de phosphonates de diéthyle azotés

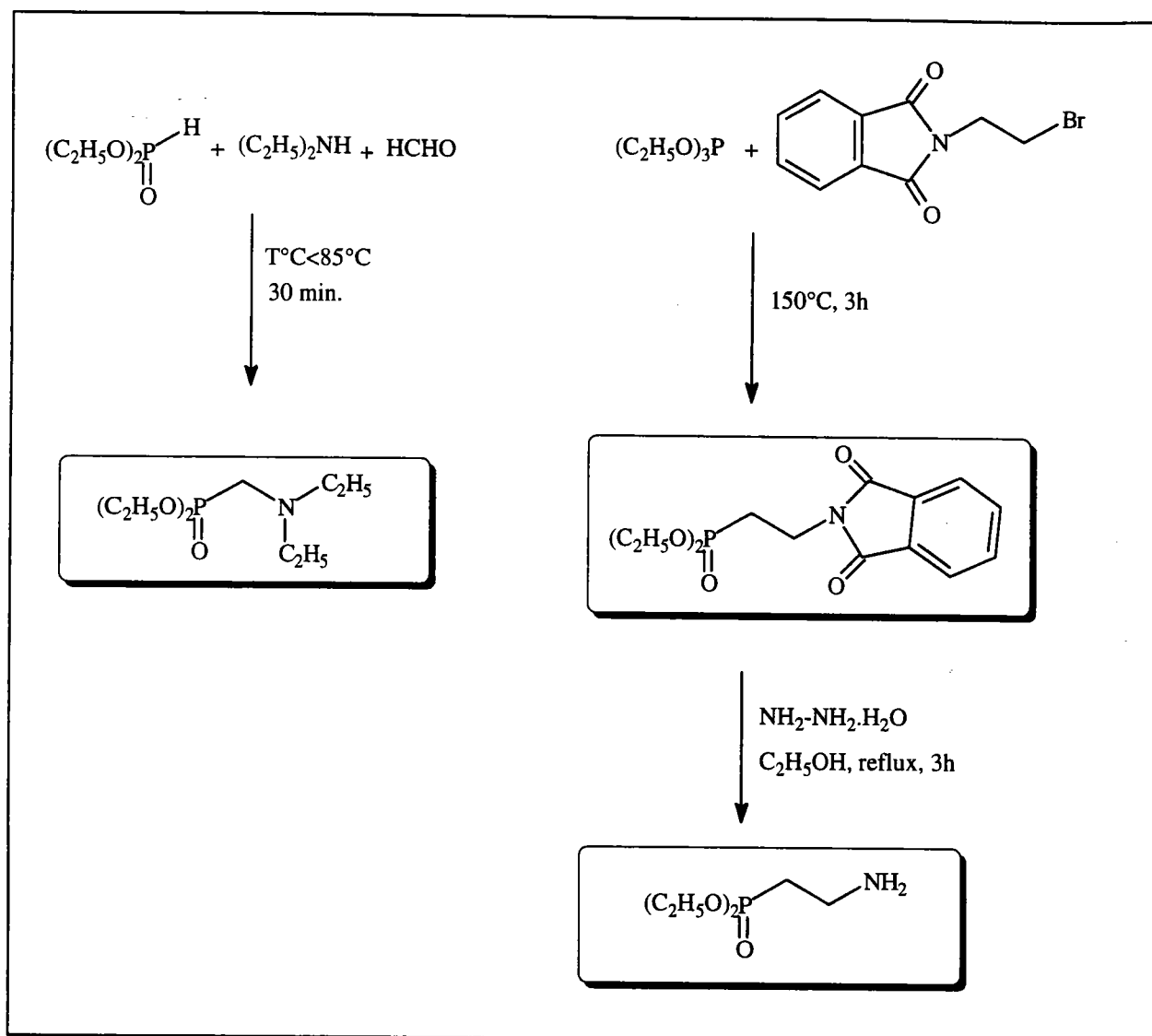


Schéma VII

Synthèse de quelques phosphonates de diéthyle particuliers

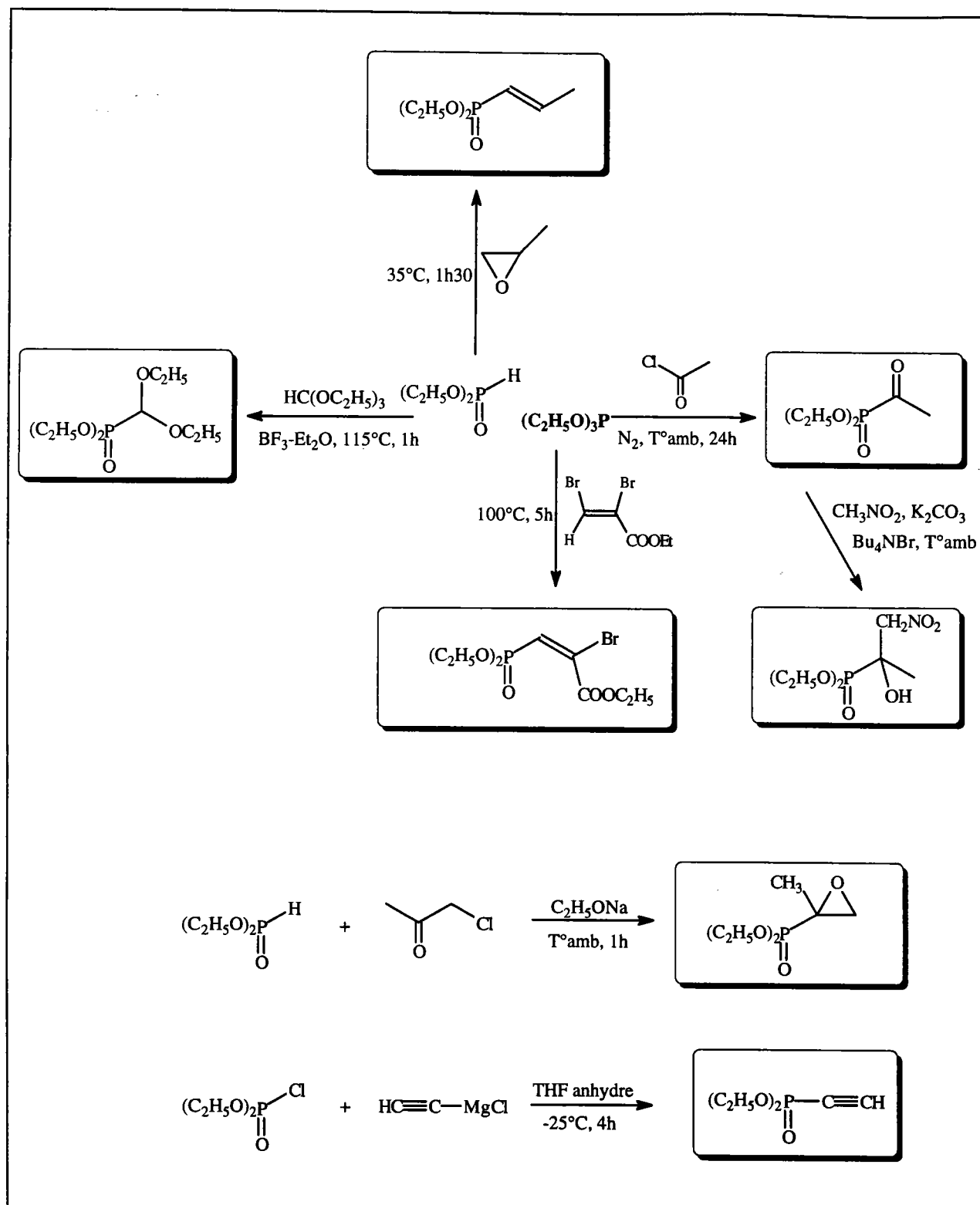


Schéma VIII

Synthèse d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialcyle et de diaryle

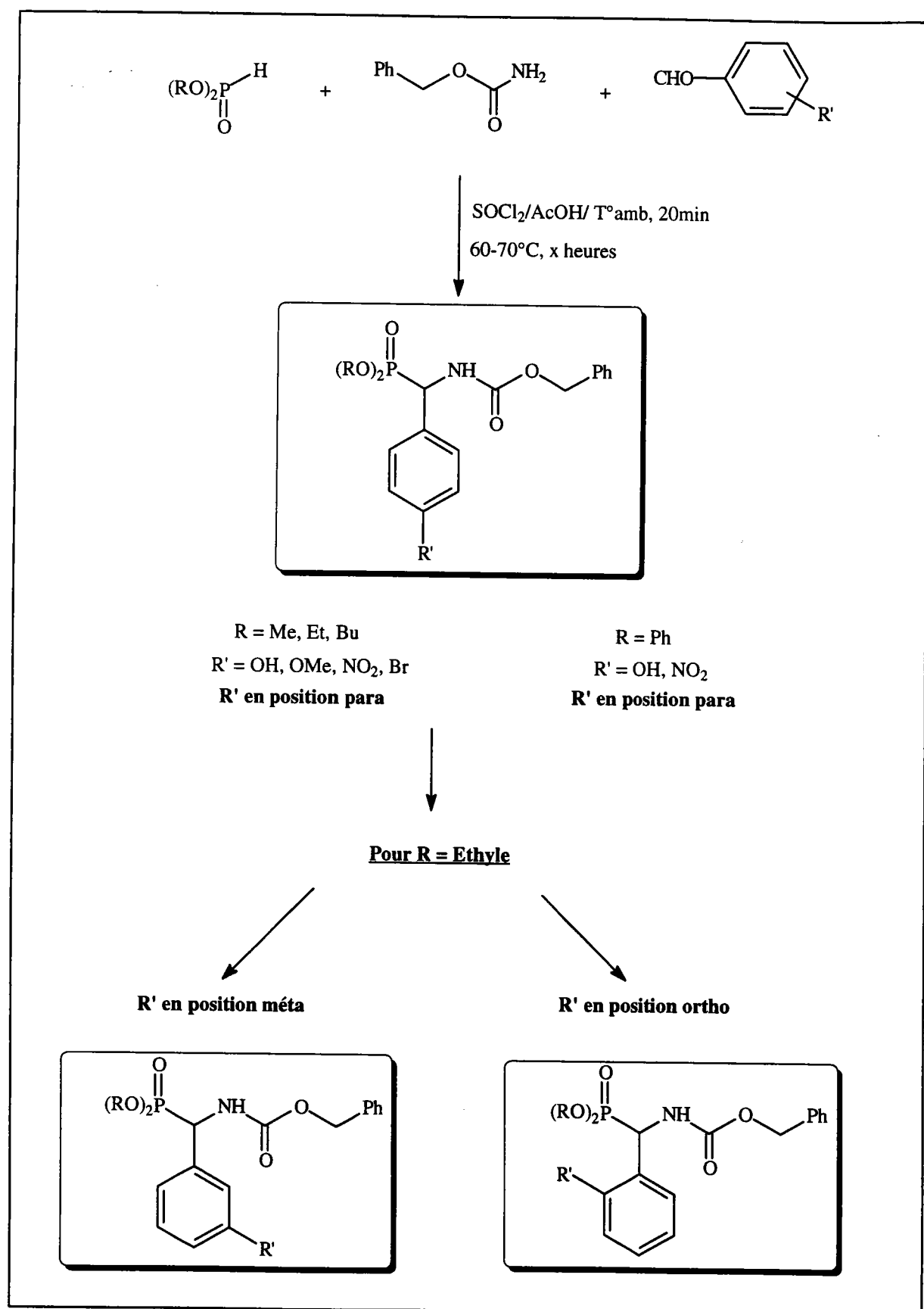


Schéma IX

A. Etude bibliographique

Les phosphonates, sont des molécules comprenant un atome de phosphore tétracoordiné, possédant une liaison carbone-phosphore. Dans cet exposé, nous nous sommes fixés pour but de mettre en exergue les différentes voies de synthèse qui permettent d'accéder à ce type de composés.

Les méthodes synthétiques les plus intéressantes et les plus employées pour préparer les phosphonates, consistent à utiliser des composés présentant un atome de phosphore tricoordiné. Dans cette optique, divers axes de synthèses peuvent être proposés :

- la transposition et isomérisation des phosphites tertiaires encore appelée réaction d'Arbuzov ou Michaélis-Arbuzov¹⁰⁻¹⁴ est l'application la plus courante et la plus ancienne,
- la réaction opérant à partir de phosphites secondaires sodés ou réaction de Michaélis-Becker^{10,11,14},
- l'addition de phosphites secondaires ou de phosphites tertiaires sur des composés insaturés¹¹,
- la réaction de type Friedel-Crafts^{10,11} avec le trichlorure de phosphore PCl_3 .

Mais outre les différentes méthodes de synthèse citées ci-dessus, les phosphonates peuvent également être obtenus à partir de composés organophosphorés possédant un atome de phosphore tétra ou pentacoordiné. Dans ce cas, les réactions utilisées ne permettent généralement pas d'obtenir des rendements élevés ni des produits assez purs.

Nous ne citerons que deux voies de synthèses permettant d'obtenir des phosphonates par cette voie :

- l'action de POCl_3 sur des organomagnésiens¹¹,
- l'addition de PCl_5 sur les composés de type insaturés^{10,11}.

Il nous faut enfin signaler que ce sont surtout les premières méthodes de synthèse citées que nous avons utilisées afin d'accéder au mieux aux composés phosphorés ciblés.

Méthodes de synthèse issues d'un atome de phosphore tricoordiné

La réaction de Michaélis-Arbuzov¹⁰⁻¹⁴

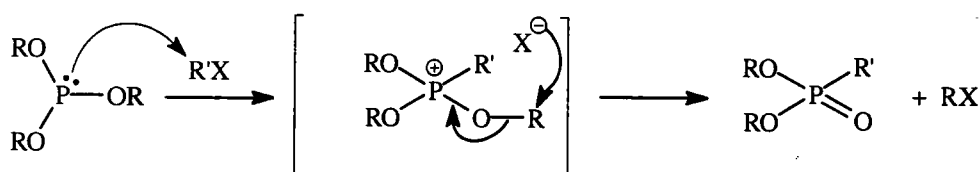
La réaction d'Arbuzov¹⁰⁻¹⁴ est la voie la plus simple pour obtenir la liaison carbone-phosphore. Elle a été découverte et décrite à l'origine par Michaélis et Kaehne¹⁵ en 1898.

Cette réaction implique l'action d'un phosphite de trialkyle avec un halogénure d'alkyle ou d'aryle et ce dans des conditions opératoires facilement accessibles : le plus souvent un simple chauffage des réactifs, en absence de solvant et une purification des produits par distillation sous pression réduite, suffisent amplement pour obtenir les produits correspondants.

Cette réaction apparaît comme l'une des plus utilisées et étudiées en ce qui concerne la synthèse des composés organophosphorés et permet l'accès principalement aux phosphonates (produits que nous avons synthétisés) mais aussi aux esters d'acides phosphiniques et aux oxydes de phosphines.

Cette voie de synthèse comprend deux étapes principales¹³:

- ⇒ une quaternisation initiale du phosphite de trialkyle par attaque nucléophile sur l'halogénure d'alkyle,
- ⇒ une déalkylation du cation alkoxyphosphonium par l'anion libéré.

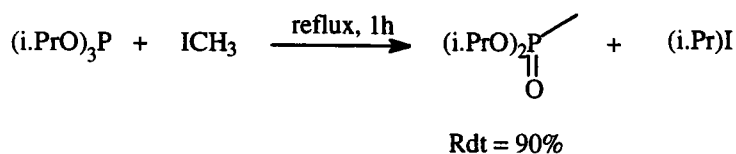


Il y a isomérisation lorsque $R = R'$ et l'on emploie dans ce cas le réactif $R'X$ en quantité catalytique. Par contre si $R \neq R'$, on obtient le phosphonate de transposition en utilisant le réactif $R'X$ en quantité stoechiométrique. Cette réaction est conditionnée par la formation de l'ion phosphonium intermédiaire et consiste en une attaque nucléophile du phosphite sur le dérivé halogéné.

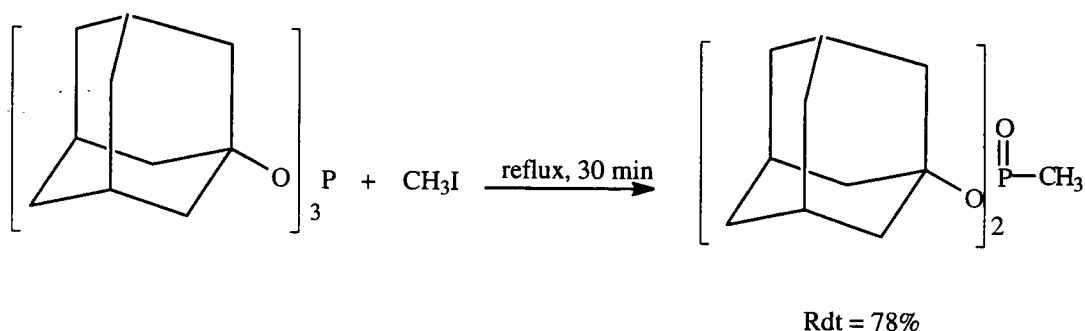
Cependant la réaction peut être perturbée si l'halogène libéré (RX) est plus réactif que le produit de départ ($R'X$). Dans ce cas on obtient des mélanges.

La transposition ne se déroule vraiment de manière satisfaisante, que si le dérivé est de type benzylique, allylique ou alkyle primaire. C'est donc là une limitation à l'emploi de la réaction de Michaelis-Arbuzov.

L'exemple suivant ayant pour but la synthèse du méthylphosphonate d'isopropyle¹⁶ en est l'illustration :

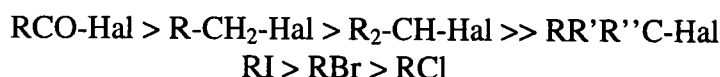


Un exemple beaucoup plus récent utilise le phosphite de triadamanthyle¹⁷ en présence d'iodure de méthyle.



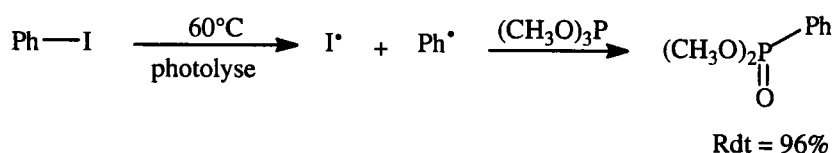
La réaction d'Arbuzov permet donc l'accès à un large choix de phosphites, de même que pour les halogénures : le réarrangement d'Arbuzov est donc un outil de synthèse très souple.

Dans certains cas cependant, l'utilisation d'un catalyseur de réaction est nécessaire. De ce fait, le domaine d'application de cette réaction semble limitée uniquement par le choix de deux paramètres : les phosphites et les halogénures d'une part, l'emploi ou non d'un catalyseur d'autre part. En ce qui concerne la réactivité des groupements choisis, elle s'effectue selon la séquence¹⁸ suivante :



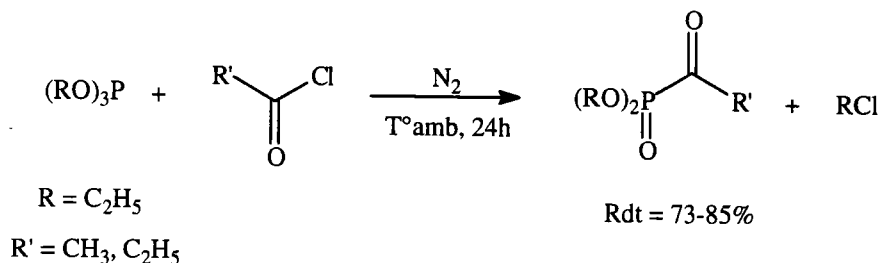
Citons pour conclure quelques exemples relevés dans la littérature : en effet, normalement la réaction d'Arbuzov s'effectue sans catalyseur mais dans certains cas celui-ci est nécessaire au bon déroulement de la réaction.

La réaction du iodobenzène avec un phosphite de trialkyle ne peut se faire en condition normale mais doit être photocatalysée^{19,20}. Cette photolyse se fait à la température de 60°C avec le phosphite de triméthyle et fournit le phosphonate issu de la réaction d'Arbuzov d'après un mécanisme de type radicalaire¹⁹ avec un très bon rendement.



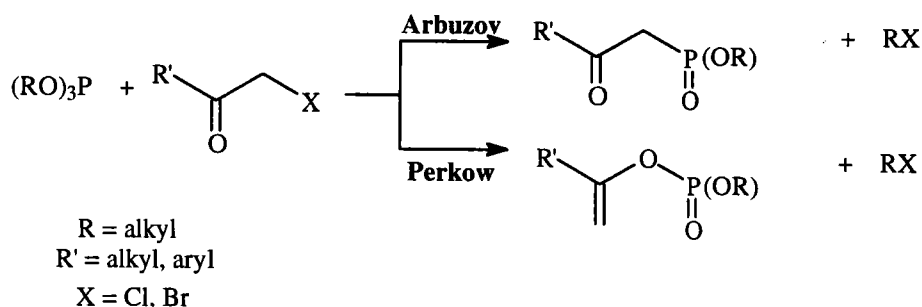
Certains halogénures de métaux de transition servent également de catalyseurs. Ainsi la réaction de phosphite de triéthyle ou d'isopropyle avec un certain nombre d'halogénures d'alkyles insaturés ou d'halogénures aromatiques, peut être accélérée par des halogénures de nickel^{21,22} ou du cuivre en poudre. Mais un catalyseur encore plus réactif est le dichlorure de palladium²³ PdCl_2 . Des sels de nickel voire de cobalt²⁴ tels que $\text{Ni}(\text{CO})_4$ et CoCl_2 peuvent être aussi utilisés. Enfin plus récemment, l'hydroquinone²⁴, la phénothiazine²⁵ ont été utilisées en tant que catalyseurs.

La réaction d'Arbuzov s'effectue également avec des chlorures d'acide^{26,27} ou des anhydrides d'acides, donnant lieu à des composés du type :



Ces composés sont cependant relativement fragiles.

Par contre dans le cas d'une addition de phosphites de trialkyle sur des cétones α -halogénées par exemple, on peut obtenir un mélange de deux produits issus de la réaction par attaque du phosphore sur la fonction carbonyle : le phosphonate et le phosphate d'énol. Il s'agit d'une réaction antagoniste à celle d'Arbuzov : la réaction de Perkow²⁸⁻³¹.

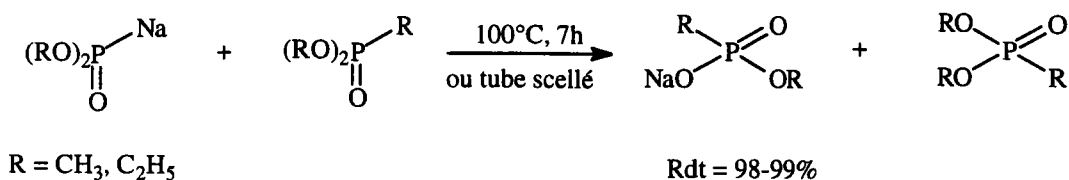


La réaction de Michaélis-Becker^{10,11,14}

Les phosphites de type secondaire, après sodation par l'hydruure de sodium en milieu carbure aromatique par exemple³², réagissent sur les dérivés halogénés, en conduisant aux phosphonates.

Comme dans le cas de la réaction de Michaélis-Arbuzov, la réaction ne produit de bons rendements qu'avec $\text{Ar-CH}_2\text{-X}$ et $\text{R}'\text{X}$ où R' est un radical primaire.

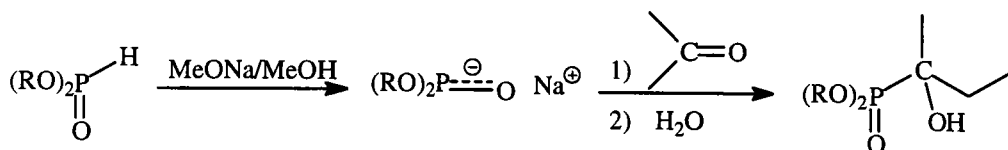
Il est à noter qu'une variante non moins intéressante de cette réaction a été étudiée par Petrov *et ses collaborateurs*³³ :



Dans cette réaction, il y a régénération perpétuelle du phosphonate. Ainsi de petites quantités initiales de réactifs sont suffisantes pour la transformation du phosphite en phosphonate monosodé et cela avec un rendement quantitatif. Mais il faut préciser que ce genre de réaction ne se produit qu'avec des phosphonates portant des radicaux R primaires.

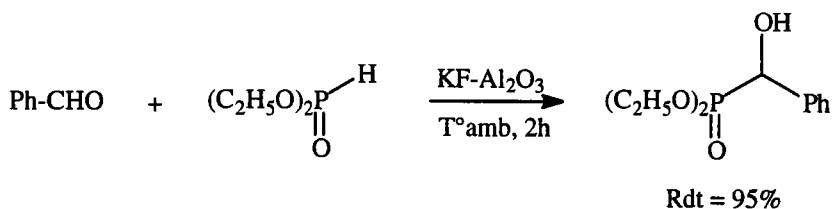
Addition de phosphites secondaires sur des composés insaturés¹¹

L'addition des phosphites secondaires catalysée par une base de type alcoolate, sur des composés tels que les aldéhydes ou les cétones, conduit directement aux α -hydroxyalkyl phosphonates³⁴. La réaction générale est la suivante :

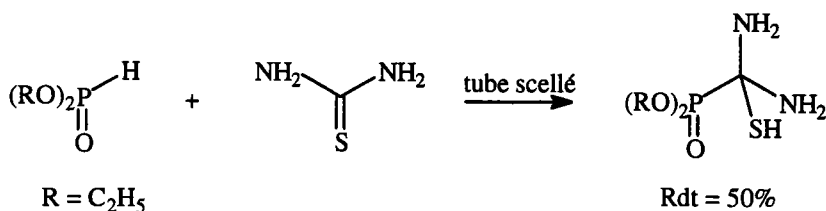


Cette réaction conduit à des phosphonates comportant une liaison carbone-phosphore relativement fragile (car sensible à l'action d'acides minéraux). Cependant elle n'est pas généralisable : les esters, amides et acides dans ces mêmes conditions ne réagissent pas.

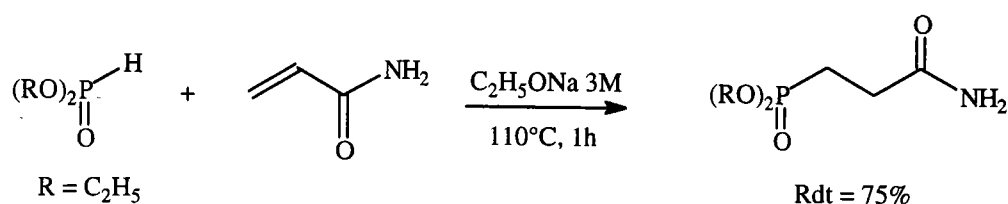
Afin de faire référence à une littérature beaucoup plus récente, la synthèse des α -hydroxyalkylphosphonates peut se faire également par le biais de l'activation anionique de phosphite de diéthyle, grâce au fluorure de potassium³⁵ déposé sur alumine. En effet, le phosphite de diéthyle réagit facilement avec les aldéhydes en présence d'alumine^{36a}, de fluorure de potassium, voire même de césium^{36b} et forme ainsi des α -hydroxyalkylphosphonates. Le phosphite de diéthyle ayant un pKa égal à 13, peut ainsi avec des bases faibles telle que l'alumine, former l'anion phosphite et le faire réagir avec le dérivé carbonylé, comme le montre l'exemple ci-dessous :



Les phosphites secondaires s'additionnent de même avec des composés comportant des groupements thio, ainsi avec la thiourée³⁷, on obtient directement le composé suivant :



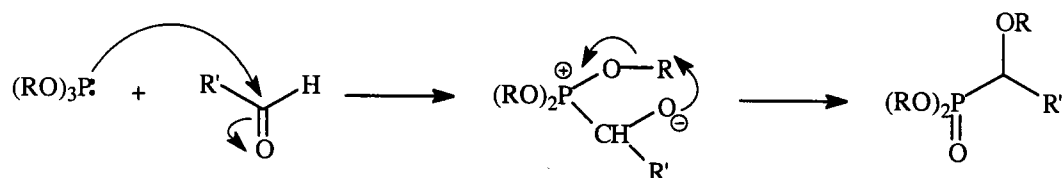
Enfin les phosphites secondaires, en présence d'un catalyseur basique, réagissent avec les composés à liaison éthylénique activée³⁸, en donnant une addition de type Michaël :



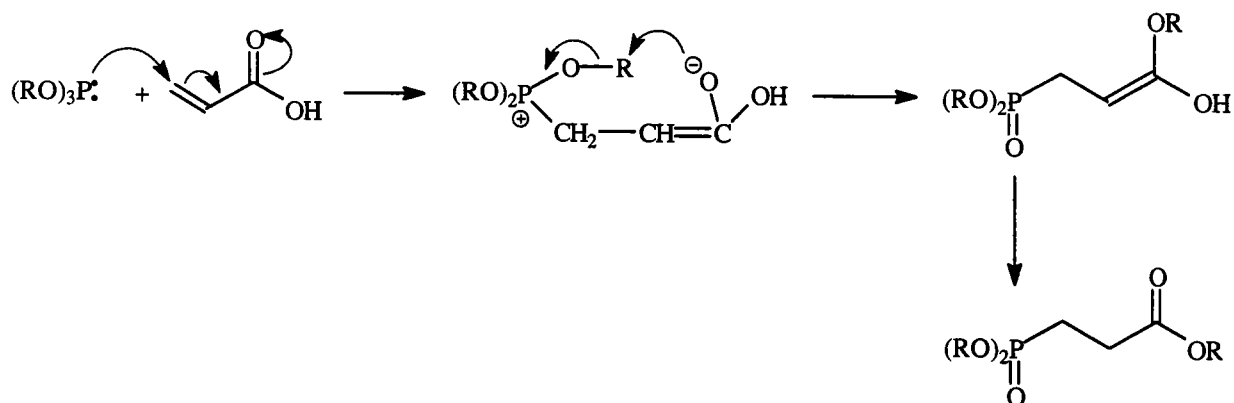
Addition des phosphites tertiaires sur des composés insaturés¹¹

Les phosphites tertiaires possédant un atome de phosphore porteur d'un doublet libre, jouent normalement le rôle de nucléophile. Ils réagissent ainsi avec les aldéhydes, en particulier ceux possédant un groupement carbonyle activé³⁹.

L'addition conduit à la formation d'un ion phosphonium intermédiaire instable qui se stabilise ensuite en phosphonate :

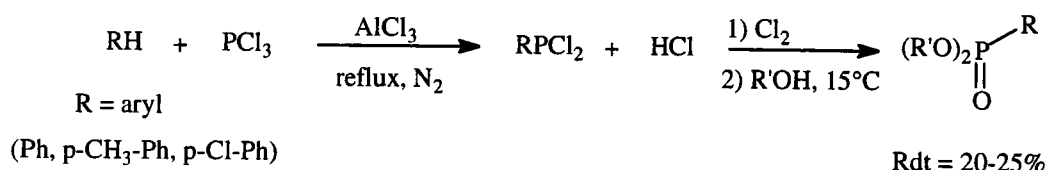


De même les phosphites tertiaires réagissent avec les composés éthyléniques activés par les groupes carboxyliques¹¹, sulfonyles... :



Pour conclure sur cette partie concernant l'action des phosphites secondaires ou tertiaires, mettons en évidence une dernière voie de synthèse permettant l'accès aux phosphonates à partir de phosphore tricoordiné : **la réaction de Friedel-Crafts**^{10,11}.

Celle-ci utilise le chlorure d'aluminium comme catalyseur de réaction : la réaction des composés aromatiques avec le trichlorure de phosphore en présence de AlCl_3 est un exemple d'application de ce type de réaction. Elle conduit d'abord aux dihalophosphines ArPCl_2 , complexées avec le catalyseur, celui-ci oxydé par Cl_2 ⁴⁰ par exemple, permet d'aboutir après estérification au phosphonate de type :



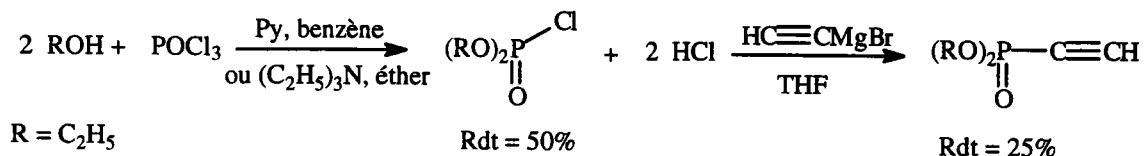
Cependant du point de vue synthétique, la réaction de Friedel-Crafts est assez limitée : elle ne s'applique qu'à certains composés aromatiques (hydrocarbures, éthers...) et donne surtout le composé paraphosphonylé.

Méthodes de synthèse issues d'un atome de phosphore tétra ou pentacoordiné

Dans le cas où nous partons d'un composé phosphoré tétra ou pentacoordiné, les voies de synthèse diffèrent quelque peu.

Action de POCl_3 sur des organomagnésiens¹¹

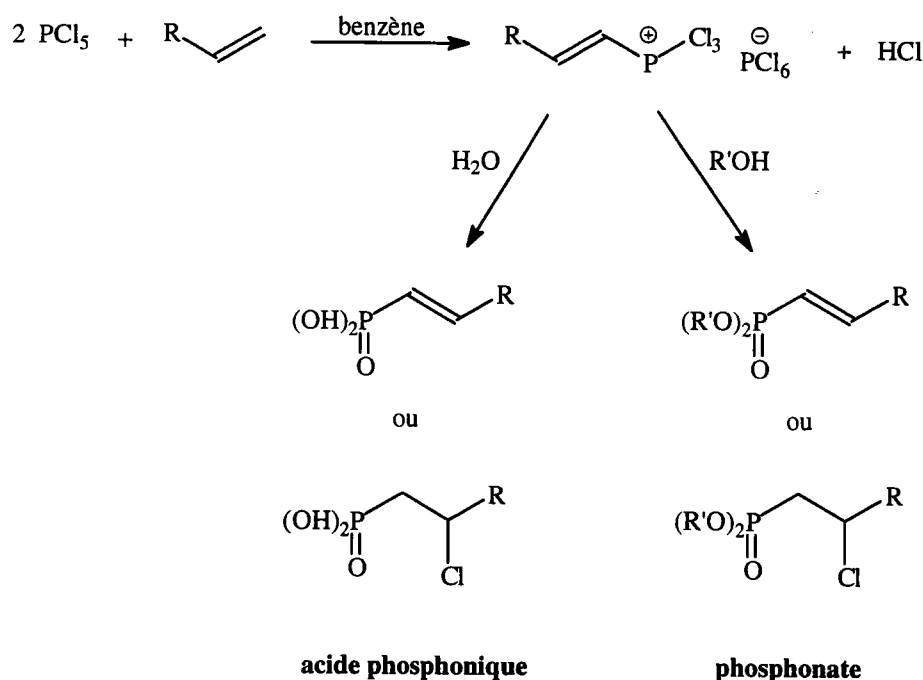
Cette méthode de synthèse permet l'accès aux oxydes de phosphines. Cependant, cette voie très ancienne, permet également l'accès à d'autres composés organophosphorés tels que les acides phosphoniques. Nous citerons comme exemple, en ce qui concerne la préparation des phosphonates, l'action de POCl_3 sur les organomagnésiens tertiaires dans des conditions douces : le dérivé monoalkylé est obtenu. Par contre, à partir des organomagnésiens utilisés, il est nécessaire de former intermédiairement le chlorophosphate de dialkyle⁴¹. Une voie de synthèse proposée dans la littérature s'effectue selon le schéma suivant :



Ce cas n'est valable que si l'organomagnésien est assez peu réactif comme dans le cas d'acétyléniques⁴², pour éviter l'attaque des groupements alkoxyes.

Addition de PCl_5 sur les composés de type insaturés^{10,11}

Une deuxième approche possible pour préparer des composés phosphonylés, consiste en l'addition de pentachlorure de phosphore sur des composés insaturés. Facile à mettre en œuvre cette voie de synthèse, n'est cependant pas généralisable. Si l'on considère par exemple, l'ajout d'un composé éthylénique^{10,11} à une suspension refroidie de PCl_5 dans le benzène, le composé formé lors de la réaction peut se présenter sous différentes formes. Le dérivé peut être soit hydrolysé en acide phosphonique ou solvolysé par un alcool en phosphonate :



Toutefois selon les conditions opératoires et la structure du composé insaturé de départ, on obtient le composé phosphonylé éthylénique ou chloré.

Enfin après avoir évoqué les méthodes de synthèse les plus anciennes mais toujours d'actualité pour la synthèse de phosphonates, nous mettrons en avant deux réactions¹⁴ plutôt adaptées quant à la préparation des composés phosphonylés : **les réactions d'Abramov et de Pudovik.**

En effet, durant ces vingt dernières années un intérêt certain s'est développé pour ce type de réactions. Cette attention toute particulière vient du fait que les réactifs intervenant dans de telles synthèses sont d'un grand intérêt en tant qu'agents possédant un dipôle^{43,44} (« umpolung »).

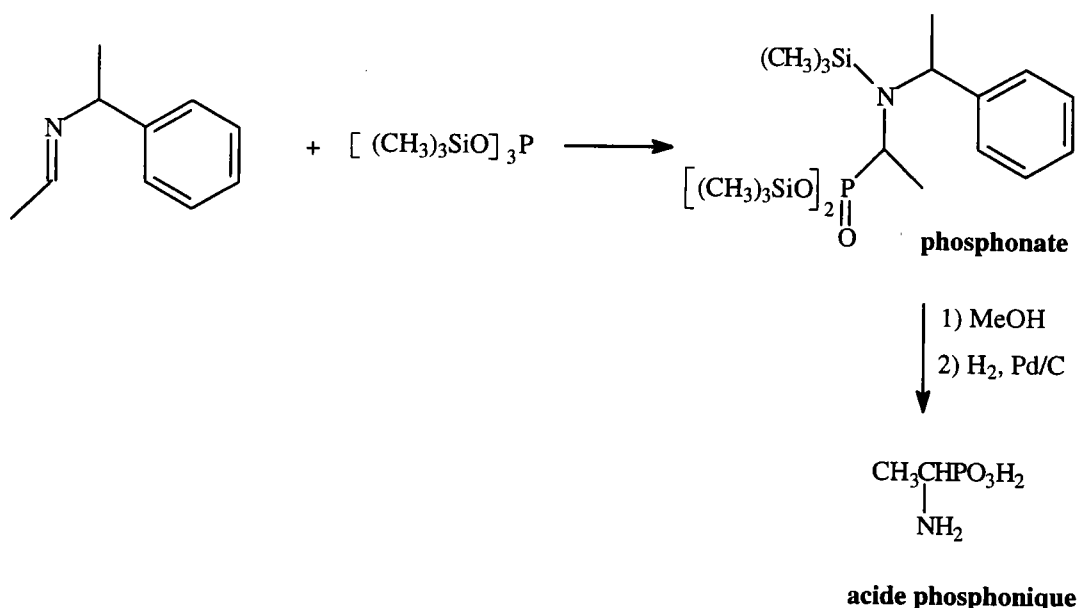
L'addition de phosphore trivalent sur un groupement carbonyle (ou tout groupement de structure voisine) mène à la formation de composés phosphorés pentavalents porteurs d'un groupement hydroxyle, situé sur le carbone lié au phosphore.

Cette structure chimique particulière permet ainsi la fonctionnalisation de l'atome de carbone porteur de la fonction hydroxyle mais favorise aussi la rupture de la liaison carbone-phosphore.

Dans ce type de synthèse la fonction carbonyle ainsi masquée, peut réagir avec une polarité inverse et permettre la régénération du groupement carbonyle.

Ce type de composés, dans un autre domaine de recherche, qui est la biologie, présente également l'intérêt d'apparaître comme des analogues de métabolites intervenant dans la régulation de systèmes biologiques.

Citons comme exemple, l'addition d'un composé phosphoré trivalent sur un carbone porteur de la fonction imine : le produit¹⁴, issu de la synthèse, est utilisé en tant qu'analogue d'acides aminés naturels.



D'autres composés α -fonctionnalisés interviennent également dans des processus métaboliques⁴⁵, comme agents antibactériens^{46,47}, herbicides⁴⁸⁻⁵⁰, agents pharmaceutiques⁵¹, insecticides⁵², fongicides⁵³, voire encore comme analogues de vitamines⁵⁴.

Concernant des applications non biologiques, ces produits sont utilisés dans le domaine de l'ignifugation⁵⁵, comme résines échangeuses d'ions⁵⁶, ou comme détartrants⁵⁷.

La réaction d'Abramov¹⁴

Le travail original d'Abramov⁵⁸ consiste à chauffer un aldéhyde en présence de phosphite de trialkyle à une température de 70° à 100°C pendant plusieurs heures dans un tube scellé. Un α -alkoxyalkylphosphonate de dialkyle est alors isolé.

D'autres investigations plus tardives ont montré que ce type de réaction entre du phosphite de trialkyle et un composé carbonylé peut être également menée à terme dans des conditions plus douces et à température ambiante^{59,60}.

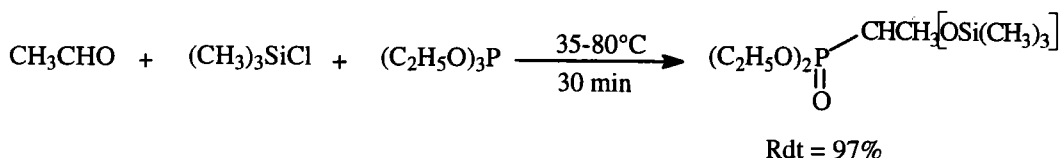
Cependant, il est à noter que la réaction d'Abramov présente deux aspects synthétiques particuliers :

- la formation de la liaison P=O par un phénomène de « déalkylation »,
- la neutralisation de la charge portée sur le site α-oxygéné lors de la formation d'une nouvelle liaison covalente avec l'oxygène.

Concernant le deuxième aspect évoqué pour la réaction d'Abramov, nous ferons référence à l'addition d'un agent piègeur (« trapping agent ») au milieu réactionnel. L'exemple cité fait état de l'utilisation d'un agent silylé, en 1963, par Birum et Richardson⁶¹.

L'agent silylé utilisé sert de substrat pour favoriser la nucléophilie de l'oxyanion en α, généré à basse température.

L'exemple suivant montre que l'obtention de composés tels que les α-siloxyposphonates^{62,63} avec un minimum de difficulté, est favorisé :

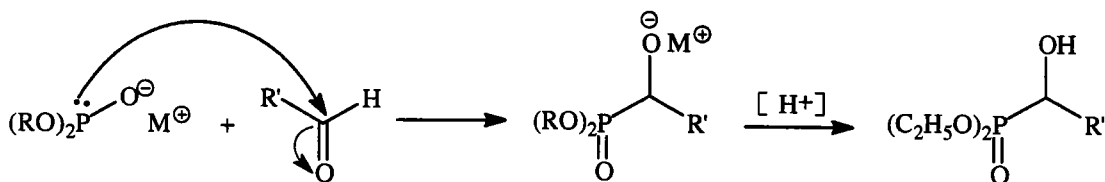


Signalons que la réaction d'Abramov s'applique également à d'autres dérivés, pour donner différents composés phosphonylés.

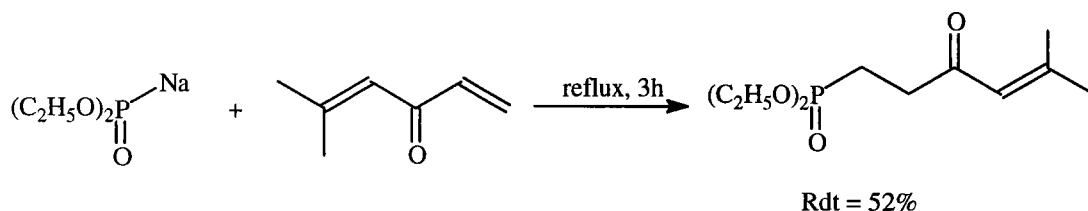
La réaction de Pudovik¹⁴

Celle-ci consiste en l'addition d'un composé phosphoré trivalent anionique, dans des conditions basiques sur une fonction carbonyle. Cette réaction apparaît donc comme une variante de celle d'Abramov.

Le schéma général en est le suivant :



Rappelons que dans les premiers travaux de Pudovik et Arbuzov, qui utilisaient des sels de sodium de phosphites de dialkyle en présence de cétones α,β -insaturées⁶⁴, une addition conjuguée (hydrophosphinylation) a été constatée :



D'autre part, bien que l'addition de sels de phosphites de dialkyle générés directement par traitement sodé dans un solvant inerte soit très souvent utilisé ; c'est surtout l'addition d'une solution d'alcoolate en milieu alcoolique sur un phosphite de dialkyle, en présence d'un composé carbonylé, qui semble apparaître comme la méthode la plus communément utilisée par Pudovik. Cette voie de synthèse permet ainsi l'accès à des agents antiviraux^{65,66}, mais aussi à des phosphonates bicycliques rigides qui interviennent dans la détermination des interactions⁶⁷ au niveau des couplages en RMN. Enfin, elle permet également d'accéder à la synthèse d'analogues de phosphates carbohydrates⁴⁵.

Pour conclure quant à l'utilisation de ces deux méthodes de synthèse, elles semblent faciliter l'alkylation de réactifs phosphorés trivalents en permettant la synthèse de phosphonates porteurs de fonctions substituées en position α par rapport à l'atome de phosphore. Enfin la mise en œuvre semble-t-il simple de ces réactions, apparaît également comme un avantage.

B. Préparation des composés de départ

I. Synthèse des composés bromés

I.1. Préparation des β -thioalcools

Les voies d'accès à ces dérivés sont nombreuses et bien décrites dans la littérature⁶⁸⁻⁷⁰. En ce qui concerne l'accès aux alcools monosulfurés que nous voulions préparer, notre choix s'est porté sur une voie de synthèse utilisée avec succès au sein du L.C.O., qui est la méthode de Reids⁷¹.

Celle-ci consiste à faire réagir un halogénoalcool sur un mercaptate alcalin en milieu éthanolique :

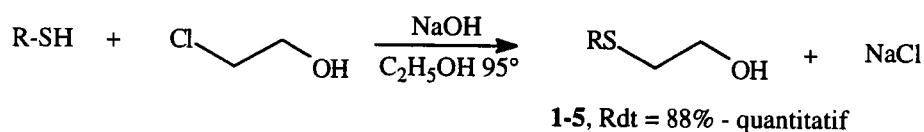


Tableau 1 : Synthèse des β -thioalcools

Produit	R	Rdt (%) ^(a)
1	Ph	88
2	Ph-CH ₂	90
3	p-CH ₃ -Ph	95
4	p-Cl-Ph	99
5	cyclohexyle	quantitatif

(a) : Rendements bruts

Cette première étape de synthèse a donc fourni d'excellents rendements pour toute la série de produits. De plus, il est bon de préciser que les produits bruts étant très purs, nous n'avons pas jugé utile de les purifier pour la suite de la synthèse et les avons utilisés comme tels.

I.2. Réaction de bromation des β -thioalcools par le tribromure de phosphore PBr_3

Les alcools primaires et secondaires réagissent très bien avec le tribromure de phosphore, produit commercial, pour donner des bromoalcane ainsi que de l'acide phosphoreux.

Cette méthode de synthèse représente un moyen général d'obtention des bromoalcane à partir d'alcools : c'est la méthode de Noller⁷².

Nous avons donc préparé toute une série de β -bromothioéthers.

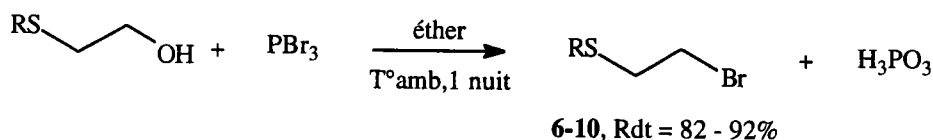


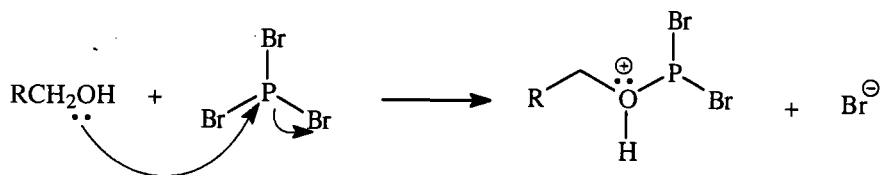
Tableau 2 : Synthèse de β -bromothioéthers

Produit	R	Rdt (%) ^(a)
6	Ph	90
7	Ph-CH ₂	92
8	p-CH ₃ -Ph	82
9	p-Cl-Ph	85
10	cyclohexyle	82

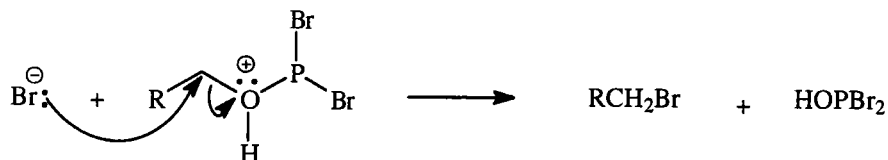
(a) : Rendements bruts

Du point de vue mécanistique⁷³, cette réaction s'effectue en plusieurs étapes (schéma 1) :

⇒ dans une première étape, l'alcool réagit avec le tribromure de phosphore en engendrant une espèce qui peut être considérée comme un ester inorganique protoné dérivant de l'acide phosphoreux.



⇒ HOPBr₂ qui est un bon groupement partant, est substitué par l'ion bromure, créé lors de la première étape ; ceci permet la production de l'halogénoalcane.



⇒ cette méthode de synthèse d'un halogénoalcane est tout particulièrement efficace parce que HOPBr₂ continue à réagir successivement avec deux autres molécules d'alcool, transformant à nouveau ceux-ci en halogénoalcanes.

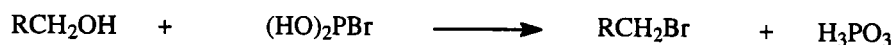
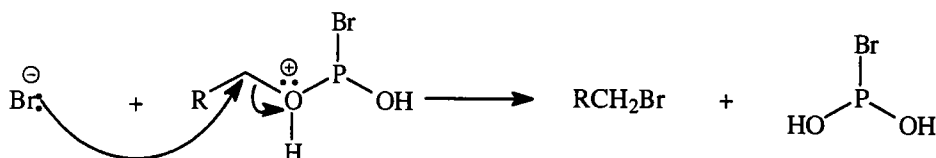


schéma 1

I.3. Synthèse du N-(2-bromoéthyl)phtalimide

L'acidité relative des liaisons N-H d'amides non tertiaires autorise leur réaction avec des bases pour conduire à des sels. La force de la base nécessaire est alors fonction de l'environnement de l'atome d'azote.

Les sels obtenus peuvent ensuite réagir comme nucléophiles et en particulier être alkylés.

Dans notre cas, nous sommes partis directement du sel de potassium du phthalimide, produit commercial, qui a été alkylé (schéma 2) :

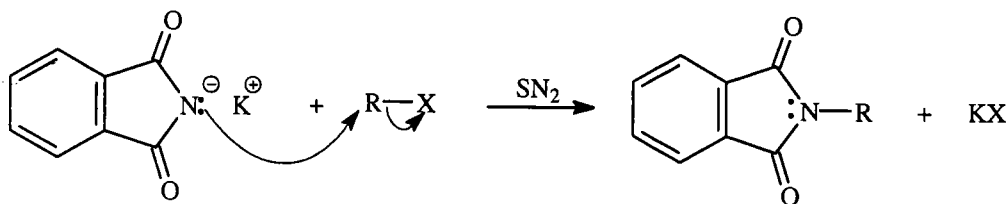
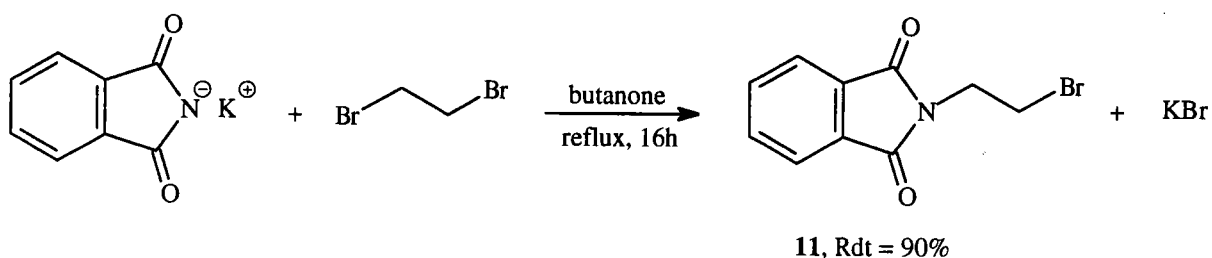


schéma 2

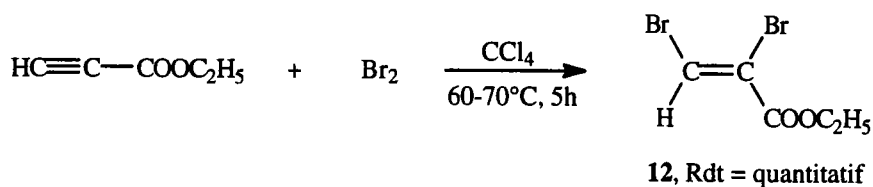
En ce qui concerne la synthèse du N-(2-bromoéthyl)phthalimide⁷⁴, il est obtenu par action de 1,2-dibromoéthane sur le phthalimide de potassium, dans la butanone à reflux.



La méthode de synthèse utilisée pour préparer le composé **11** s'apparente à la première étape de la synthèse de Gabriel⁷⁵ pour la préparation d'amines primaires.

I.4. Préparation du (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle

Ce composé est obtenu par action du brome sur le propiolate d'éthyle⁷⁶, dans le tétrachlorure de carbone à 60-70°C avec un rendement quantitatif.



La dihalogénéation de la triple liaison est stéréosélective et nous permet d'obtenir l'alcène Z sans aucune trace d'isomère E.

II. Synthèse des composés chlorés

Dans ce paragraphe, nous exposerons deux voies de synthèse totalement différentes pour obtenir des composés chlorés :

- dans un premier temps, nous avons opté pour la réaction de chlorométhylation de divers thiols,
- dans un deuxième temps, nous avons synthétisé un produit de nature très différente : la méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone.

Les produits formés, ont tous été utilisés dans la suite de notre travail de synthèse, et additionnés avec un réactif phosphoré en vue de l'obtention de phosphonates variés.

II.1. Préparation de composés thiochlorométhylés

La réaction de thiochlorométhylation⁷⁷ consiste à faire réagir un mercaptan avec du paraformaldéhyde, en présence d'acide chlorhydrique concentré. Cette méthode est très classique dans le cas du benzénethiol par exemple et conduit à un rendement de 80% , malgré la formation de di(phénylthio)méthane en faible quantité. De même, nous avons testé cette réaction sur d'autres mercaptans en appliquant directement les mêmes conditions opératoires. Il est à noter que dans le cas où R = cyclohexyle, le produit n'a pu être obtenu : on isole majoritairement le di(cyclohexylthio)méthane.

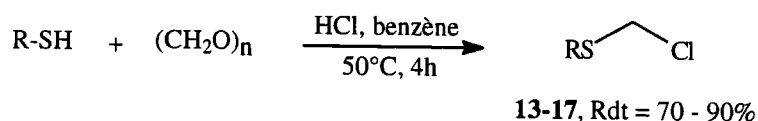
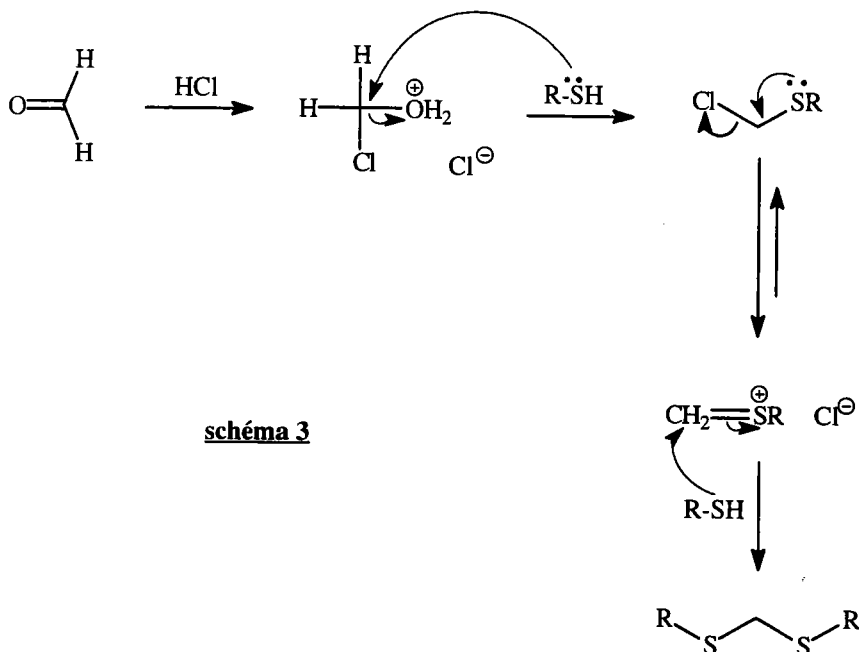


Tableau 3: Synthèse de composés thiochlorométhylés RS-CH₂-Cl

Produit	R	Rdt (%) ^(a)
13	Ph	80
14	Ph-CH ₂	70
15	p-CH ₃ -Ph	90
16	p-Cl-Ph	85
17	cyclohexyle	traces

(a) : Rendements bruts

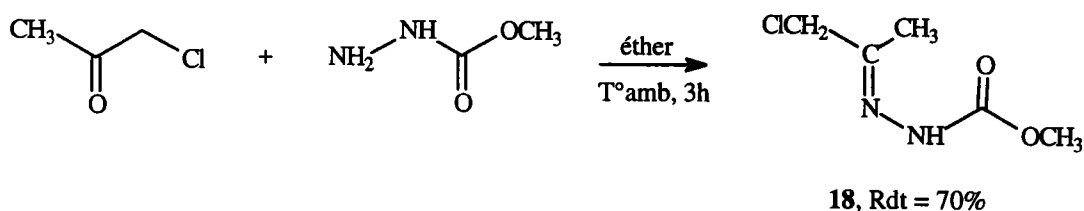
Le mécanisme de la réaction⁷⁷⁻⁷⁹ permet d'expliquer la formation du produit secondaire ; en effet dans le cas du benzénethiol, on a affaire à une double thioalkylation. On assiste alors au départ du chlore pour donner lieu à la formation d'un ion intermédiaire carbénium-sulfonium. Cet ion intermédiaire peut alors subir l'attaque nucléophile d'une deuxième molécule de mercaptan (schéma 3).



Dans le cas du benzénethiol par exemple, l'ion carbénium-sulfonium se forme en très faible quantité, car les doublets du soufre sont engagés dans le système électronique du noyau aromatique. Par contre ce mécanisme permet aussi d'expliquer le rendement quasi nul dans le cas du cyclohexylmercaptan (produit 17) : dans ce cas le doublet du soufre n'est pas engagé dans un phénomène de délocalisation comme dans le cas du cycle aromatique.

II.2. Synthèse de la méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone

Cette hydrazone substituée a été obtenue par réaction d'hydrazinocarboxylate de méthyle sur la chloroacétone dans l'éther⁸⁰ à température ambiante durant 3 heures.



Le mécanisme⁸¹ décrit pour cette réaction est le suivant (schéma 4) :

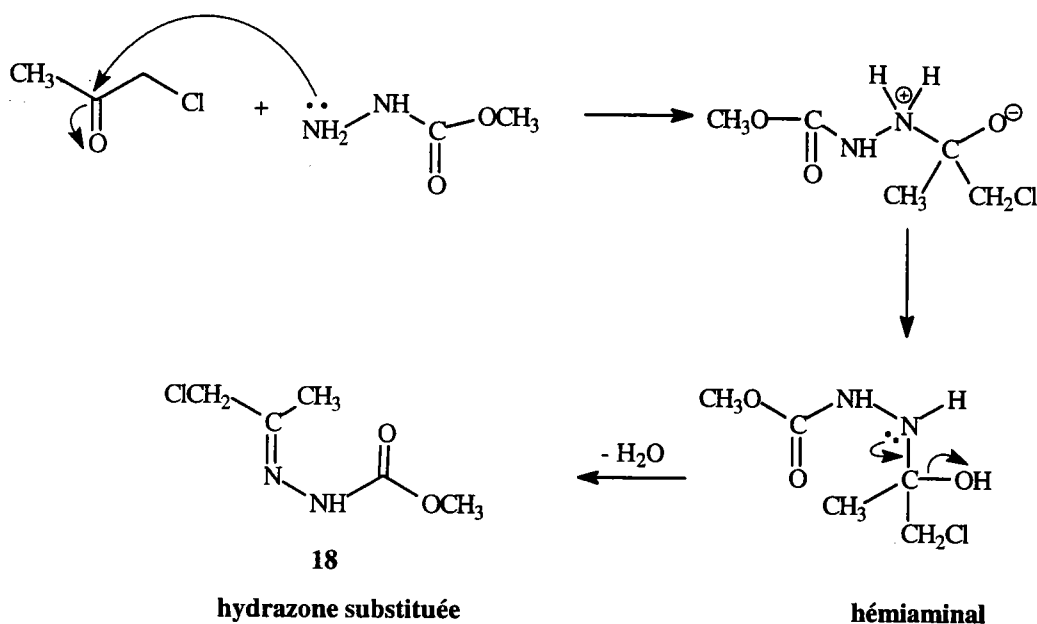


schéma 4

Après avoir synthétisé divers dérivés bromés ou chlorés, nous avons voulu préparer à partir de ces réactifs leurs homologues phosphonylés.

La synthèse de ces différentes familles de composés s'est principalement orientée selon une voie de synthèse : la réaction d'Arbuzov ou Michaélis-Arbuzov.

Nous avons donc développé dans la partie qui suit, cette voie de synthèse avec ses avantages, voire parfois ses inconvénients. Enfin, pour certains produits, nous avons aussi évoqué leurs applications synthétiques possibles.

C. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-R$

I. Synthèse de phosphonates soufrés : le motif méthylénique est relié à un atome de soufre

I.1. Introduction - Généralités

La préparation des (alkylthio)alkylphosphonates et des (arythio)alkylphosphonates fait appel, en général, à des méthodes de synthèse bien connues et décrites dans la littérature. Ainsi ces phosphonates peuvent être préparés selon trois modes de synthèse différents :

- la réaction d'Arbuzov⁸² entre un phosphite de trialkyle et un réactif initial α -halogénosoufré (voie A),
- la condensation⁸³ d'un chlorométhylphosphonate de dialkyle sur un sel de mercaptan (voie B),
- la réaction⁸⁴ d'un chlorophosphate de dialkyle sur un carbanion issu de la métallation de composés soufrés alkylés, arylés (voie C) (schéma 5).

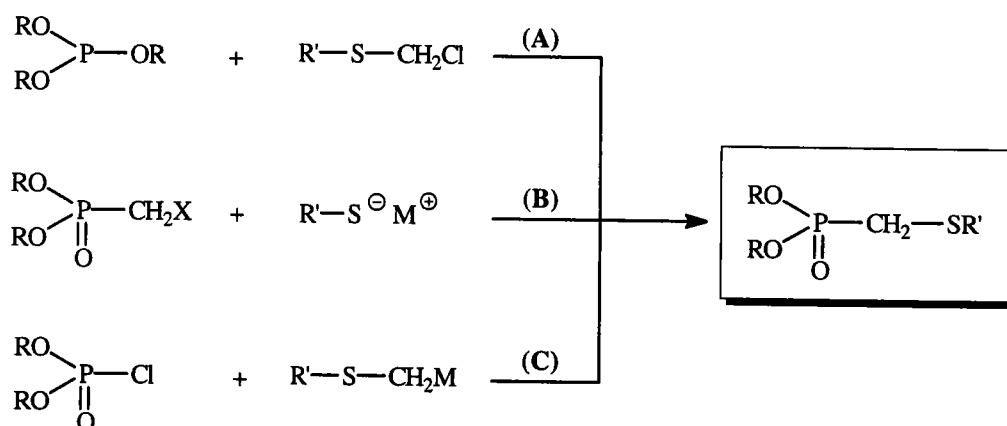
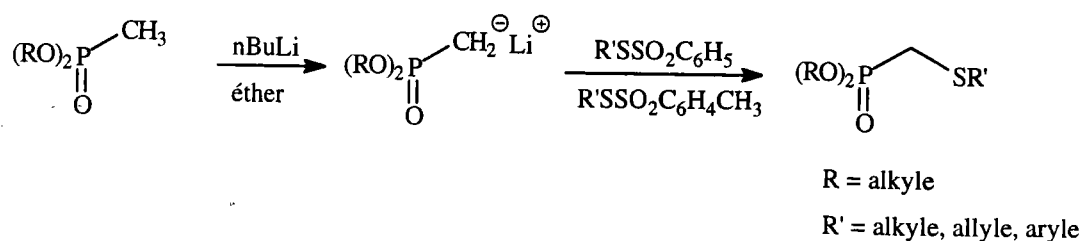


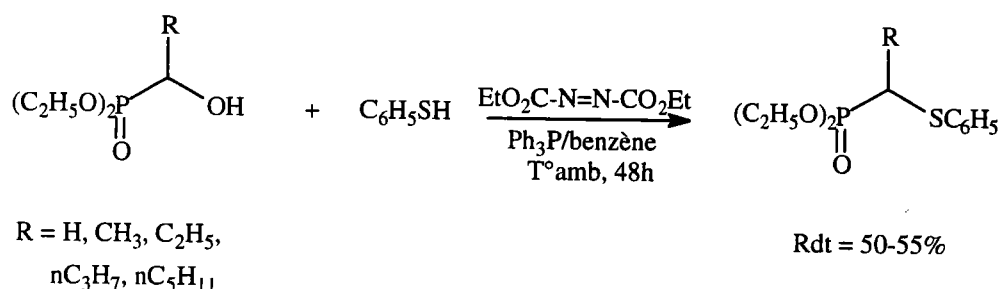
schéma 5

Bien que ces trois méthodes de synthèse aient fait leur preuve pour obtenir des phosphonates soufrés, d'autres nouvelles voies de synthèse ont été explorées et fournissent de plus ou moins bons résultats. Si l'on considère le cas des (arythio)méthylphosphonates de diéthyle, produits que nous avons préparés, une approche possible de synthèse passe par la sulfonylation⁸⁵ d' α -lithiométhylphosphonate de dialkyle à l'aide de réactifs tels que des alkyles ou aryles benzénethiosulfonates ou encore des alkyles para-toluènesulfonates.

Le procédé de synthèse est le suivant :



Une autre voie d'accès permettant d'obtenir des 1-(phénylthio)alkylphosphonates de diéthyle⁸⁶, facile à mettre en œuvre, se devait d'être citée :



Cette synthèse s'effectue à partir de thiophénol et de 1-hydroxyalkylphosphonate de diéthyle. Elle met en pratique l'utilisation du système phosphine de triphényle/azodicarboxylate de diéthyle^{87,88}.

I.2. Préparation des (aryltio)méthylphosphonates de diéthyle : réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des composés thiochlorométhylés

Ces composés sont préparés en une seule étape. La synthèse des réactifs chlorés, nécessaires pour préparer nos phosphonates et décrite dans la partie B, nous a fait opter pour la synthèse d'Arbuzov.

En effet, cette voie de synthèse, quoique ancienne, donne de bons résultats en ce qui concerne les rendements réactionnels et d'autre part est facile à mettre en œuvre et peu coûteuse.

La réaction consiste en l'addition de phosphite de triéthyle sur un composé thiochlorométhylé⁸², en absence de tout solvant. Celle-ci s'effectue à la température de 110°C durant 24 heures. Tous les produits obtenus ont été purifiés par distillation sous pression réduite : ils sont rassemblés dans le tableau 4.

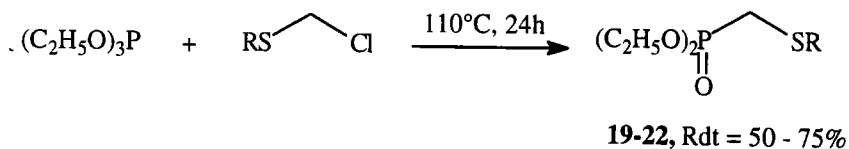


Tableau 4 : Synthèse des (aryltio)méthylphosphonates de diéthyle

Produit	R	Rdt (%) ^(a)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
19	Ph	75	<u>22.6</u>
20	Ph-CH ₂	60	<u>24.3</u>
21	p-CH ₃ -Ph	55	<u>22.8</u>
22	p-Cl-Ph	50	<u>22.25</u>

(a) : Rendements calculés après distillation sous pression réduite

Nous mettrons bien en évidence dans tous les tableaux présentant la synthèse de phosphonates, le déplacement chimique relevé en RMN ^{31}P afin de visualiser l'influence qu'implique un changement de substituant vis à vis de l'atome de phosphore. En effet cela sera d'une grande importance en ce qui concerne l'application méthodologique de notre travail.

Ces dérivés sont très utilisés en tant que réactifs précurseurs dans la synthèse de Wittig-Horner. A titre d'exemple la synthèse de Wittig-Horner^{86,89-92} permet l'accès à des 1-(alkylthio)- ou 1-(aryltio)méthylphosphonates pour donner un vinylique sulfuré, qui après hydrolyse donne une fonction cétone (schéma 6).

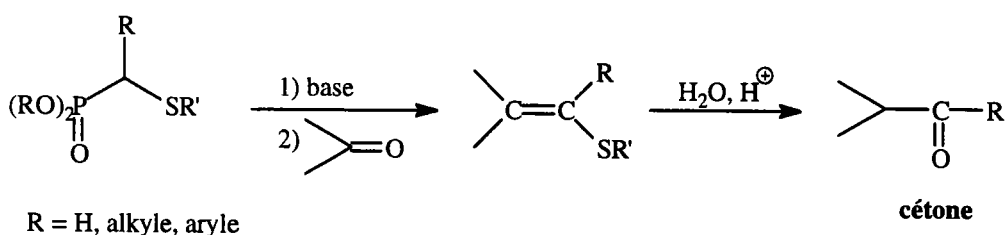


schéma 6

Notre objectif n'étant pas l'étude de la réactivité de ces produits, nous n'avons pas jugé utile de pousser nos recherches dans ce domaine.

I.3. Synthèse des sulfoxydes et sulfones

Après avoir obtenu notre gamme de produits phospho-soufrés, il nous a semblé indispensable d'oxyder l'atome de soufre afin d'obtenir le sulfoxyde et la sulfone.

Les sulfoxydes

La littérature fait état de nombreuses méthodes permettant l'obtention de sulfoxydes à partir de dérivés soufrés. Les réactifs employés sont nombreux et divers : H_2O_2 ⁹³, NaIO_4 ⁹⁴, MCPBA⁹⁵, oxone⁹⁶...

Le risque encouru en privilégiant certains agents oxydants plutôt que d'autres, pour ce type de synthèse, était la possible obtention d'un mélange⁹⁷ sulfoxyde/sulfone. C'est pourquoi notre choix s'est porté tout naturellement sur le métapériodate de sodium⁹⁴ qui agit avec une sélectivité totale en ne délivrant que le sulfoxyde dans des conditions opératoires bien définies. C'est donc une méthode d'oxydation très facile à mettre en œuvre : le métapériodate de sodium est utilisé dans le méthanol aqueux à température ambiante et le mélange est laissé 48h sous vive agitation.

Rappelons ci-dessous le mécanisme réactionnel de cette réaction d'oxydation (schéma 7) :

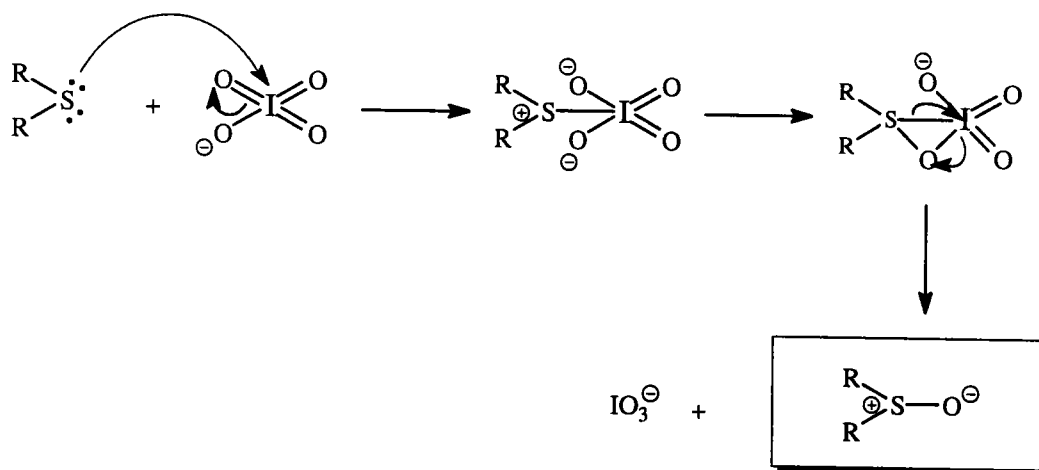


schéma 7

Cette réaction réalisée sur la série de composés **19-22** a donné lieu à la formation de leurs homologues oxydés en sulfoxydes **23-26** rassemblés dans le tableau 5.

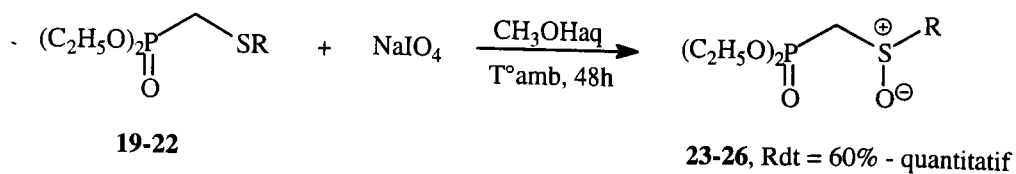


Tableau 5 : Synthèse des sulfoxydes

Produit	R	Rdt (%) ^(a)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
23	Ph	quantitatif	<u>16.0</u>
24	Ph-CH ₂	60	<u>16.4</u>
25	p-CH ₃ -Ph	74	<u>16.1</u>
26	p-Cl-Ph	81	<u>15.4</u>

(a) : Rendements bruts

Les rendements des produits **23-26** sont corrects dans l'ensemble.

Les sulfones

Il existe de nombreuses méthodes permettant l'oxydation directe du sulfure en sulfone. Parmi celles-ci, nous avons choisi d'utiliser l'acide méta-chloroperoxybenzoïque⁹⁸ (MCPBA).

Le traitement du dérivé soufré par 2.5 équivalents de MCPBA dans le chloroforme à 0°C, pendant une heure, suivi d'une nuit à température ambiante, a permis l'obtention des sulfones recherchées avec de bons rendements (tableau 6).

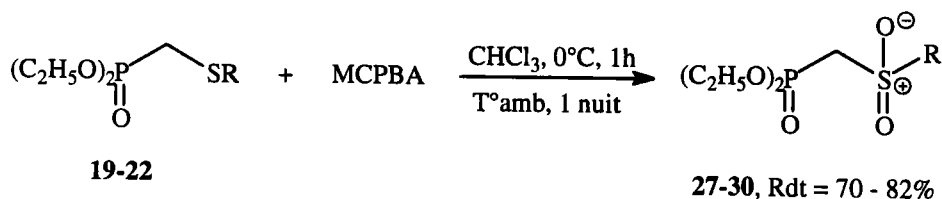


Tableau 6 : Synthèse des sulfones

Produit	R	Rdt (%) ^(a)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
27	Ph	82	<u>11.1</u>
28	Ph-CH ₂	78	<u>11.5</u>
29	p-CH ₃ -Ph	70	<u>11.05</u>
30	p-Cl-Ph	80	<u>10.6</u>

(a) : Rendements bruts

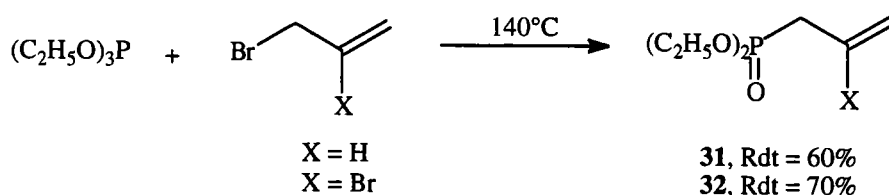
II. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome de carbone

Après avoir préparé une série de phosphonates soufrés, nous avons voulu exploiter une autre fonctionnalisation possible des composés phosphonylés : nous avons choisi de jouer sur la liaison éthylénique diversement substituée, de préparer des dérivés de la fonction carbonyle et enfin nous avons préparé quelques phosphonates porteur d'une fonction particulière comme l'époxyde...

II.1. Préparation de composés possédant une liaison double dans la chaîne liée à l'atome de phosphore

II.1.1. Méthode utilisant un réactif bromé

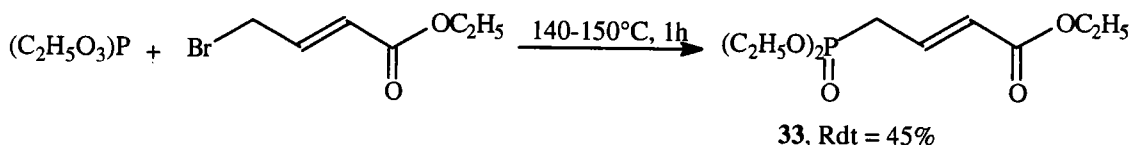
Nous avons utilisé pour la synthèse de nos produits la méthode d'Arbuzov, en additionnant du phosphite de triéthyle sur un composé bromé commercial. Cette synthèse facile à mettre en œuvre, ne nécessite qu'une étape pour accéder aux composés phosphonylés. Une première voie de synthèse⁹⁹ nous a permis de partir de deux réactifs quasiment identiques : le bromure d'allyle d'une part, et le 2,3-dibromopropène d'autre part. Ces deux réactifs bromés ne se différencient que par la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de brome.



La voie de synthèse^{100,101} suivante diffère par le réactif de départ .

Les produits résultant de cette synthèse, sont un mélange de deux isomères (l'un majoritaire, l'autre minoritaire), caractérisés en RMN ¹H et RMN ¹³C mais par contre non discernables (1 pic en RMN ³¹P) en RMN ³¹P. Nous entendons par là qu'en RMN du proton, deux doublets sont observés pour le couplage ¹H-³¹P ; de même en RMN du carbone, nous avons observé deux dédoublements pour le couplage ¹³C-³¹P.

Les deux produits ont le même $\delta^{31}\text{P}$ ce qui ne nous permet pas d'attribuer de façon certaine les configurations Z et E.



Ce type de réaction réalisée sur trois réactifs bromés différents, porteur d'une liaison double dans la chaîne alkylante, a fourni des résultats corrects dans l'ensemble, récapitulés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Synthèse de phosphonates de diéthyle porteurs d'une liaison double

Produit	Rdt (%) ^(a)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
31	60	<u>26.8</u>
32	70	<u>22.5</u>
33	45	<u>24.0</u>

(a) : Rendements calculés après distillation sous pression réduite

Remarque :

Nous pouvons observer suite à ces résultats que selon le substituant au voisinage de la double liaison, cela influence légèrement le déplacement chimique du phosphore : un halogène à la place d'un hydrogène blinde le $\delta^{31}\text{P}$.

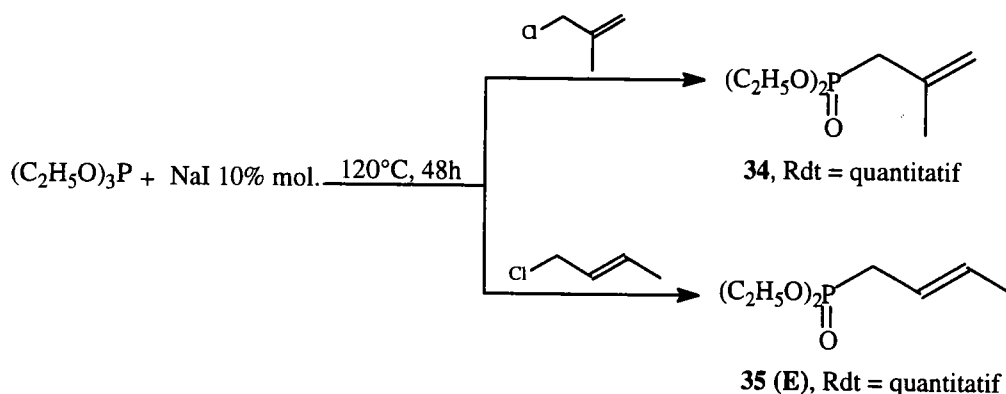
II.1.2. Méthode utilisant un réactif chloré

Nous avons choisi pour la préparation de nos produits deux voies de synthèse totalement différentes. En effet, comme déjà vu précédemment dans la réaction d'Arbuzov, tous les composés halogénés ne réagissent pas de la même manière.

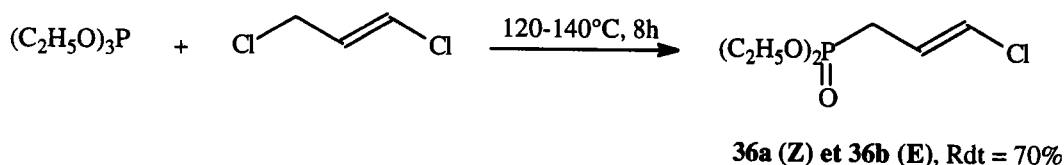
Dans un premier temps nous avons testé l'addition de phosphite de triéthyle sur le dérivé chloré en général : soit nous avions une réactivité insuffisante ou des rendements trop faibles. Nous avons donc jugé utile d'utiliser un catalyseur.

De ce fait nous avons condensé le réactif chloré de départ sur le phosphite de triéthyle et l'avons activé in situ par de l'iodure de sodium 10% molaire utilisé lors de l'activation des chloroacétates¹⁰². Cette voie de synthèse nous a permis en jouant sur 2 facteurs, à savoir le temps de réaction et la température, d'obtenir les produits désirés.

La réaction utilisée est la suivante :



En ce qui concerne le second type de réaction, nous avons utilisé un dihalogéno-alcène, le 1,3-dichloropropène, dans le but d'obtenir un phosphonate γ -halogéno- β -éthylénique. Cette voie de synthèse décrite par Sturzt¹⁰³ donne de bons résultats. En effet, selon les conditions opératoires fixées, seul le chlore allylique suffisamment activé réagit avec du phosphite de triéthyle : ceci exclut toute réaction avec des chloropropanes présents dans le mélange.



Nous avons obtenu un mélange de deux isomères Z et E dans les proportions suivantes : 57% pour l'isomère Z et 43% pour le composé E. Tous les résultats sont rassemblés dans le tableau 8.

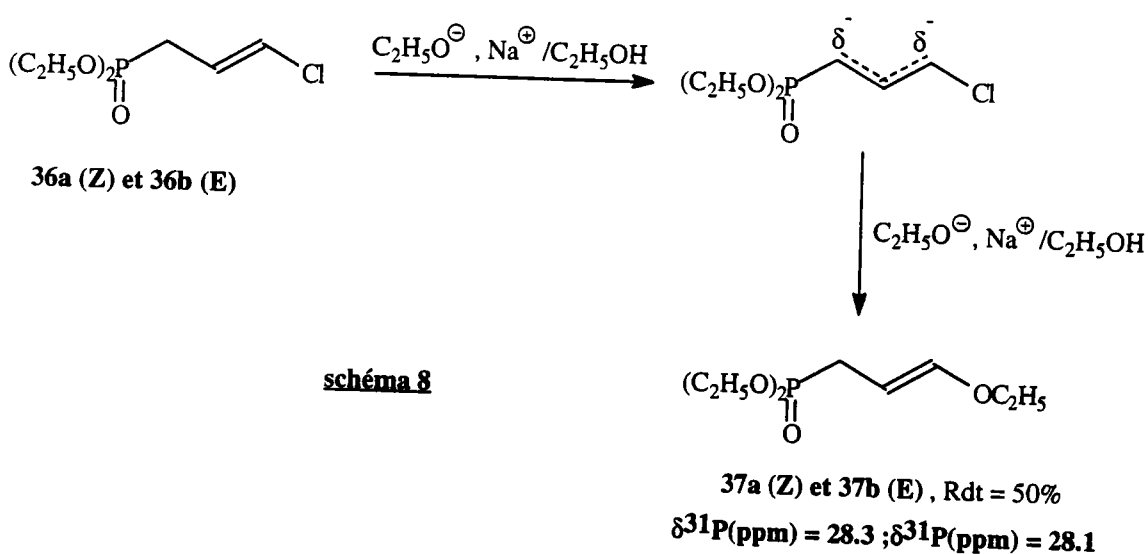
Tableau 8 : Synthèse de phosphonates porteurs d'une liaison double

Produit	Condition opératoire	Rdt (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
34	NaI 10%mol., 48h, 110-120°C	quantitatif ^(a)	<u>26.8</u>
35	NaI 10%mol., 48h, 110-120°C	quantitatif ^(a)	<u>27.3</u>
36a 36b	8h, 120-140°C	70 ^(b)	Z : <u>25.1</u> E : <u>24.7</u>

(a) : Rendements bruts

(b) : Rendement calculé après distillation sous pression réduite

A partir du mélange des deux isomères **36a** et **36b**, nous avons substitué l'atome de chlore par le groupement éthylate. Le mélange des deux composés a été lentement ajouté à température ambiante, à un excès du réactif nucléophile soit l'alcoolate, en milieu éthanolique anhydre¹⁰³. Le schéma réactionnel est le suivant (schéma 8) :

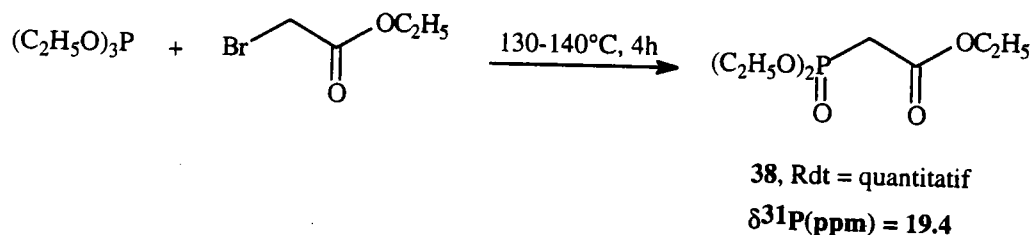


Les auteurs¹⁰³ proposent le passage par un intermédiaire carbanionique délocalisé qui fait perdre à l'halogène son caractère vinylique. De ce fait, ce dernier peut être aisément substitué par des alcoolates (notre cas) ou des thiolates selon le schéma réactionnel ci -dessus (schéma 8).

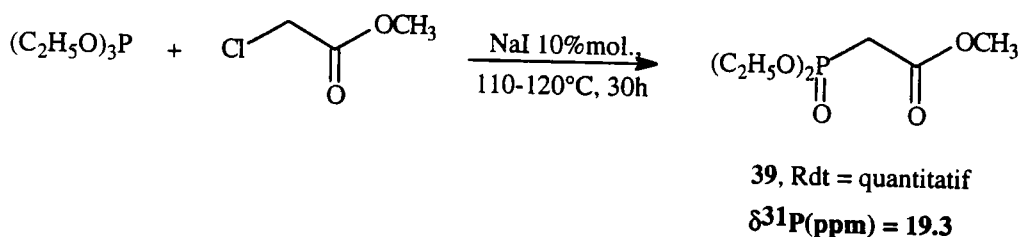
II.2. Préparation de composés dans lesquels le motif méthylénique est relié au groupe carbonyle

II.2.1. Obtention d'une fonction ester

Nous avons préparé le 2-éthoxy-2-oxoéthylphosphonate de diéthyle par addition de 1.1 équivalent de phosphite de triéthyle sur le bromoacétate d'éthyle¹⁰⁴, à très fort reflux (130-140°C) durant 4 heures. Le rendement de la réaction est quantitatif et le produit recueilli n'a pas nécessité de purification.

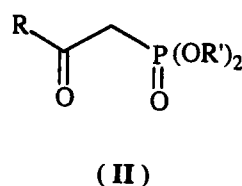
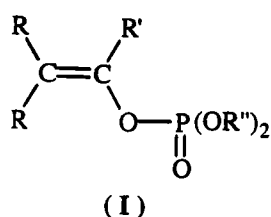


D'une manière similaire, nous avons préparé le 2-méthoxy-2-oxoéthylphosphonate de diéthyle **39** par addition de phosphite de triéthyle sur le chloroacétate de méthyle. Il faut noter cependant que dans ce cas nous avons dû utiliser l'iodure de sodium¹⁰² comme activant.

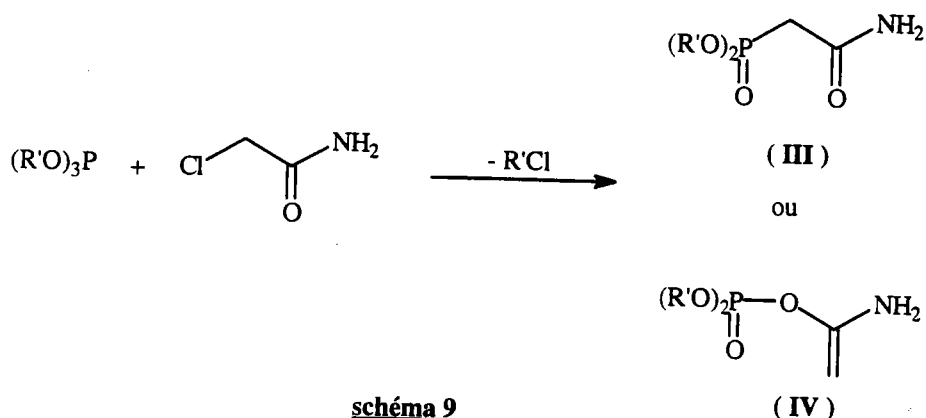


II.2.2. Obtention d'un amide

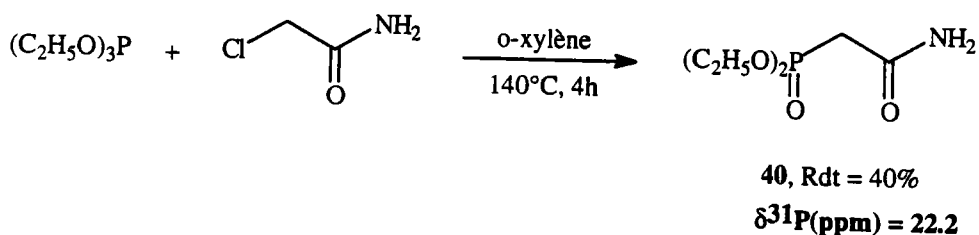
La littérature rapporte de nombreux travaux relatifs à la réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des composés carbonylés porteur d'une fonction halogénée en position 2. Les produits résultants de cette addition, sont en général des phosphates vinyliques (I) et/ou des phosphonates (II).



En général, les mono, di et trihalogénoaldéhydes, les di et trihalogénocétone, ainsi que les trihalogénoesters fournissent le dérivé phosphate¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Par contre les monohalogénoesters¹⁰⁸ délivrent le dérivé phosphonate. Dans le cas enfin de monohalogénocétone, un mélange des deux composés est obtenu (réaction d'Arbuzov et de Perkow en compétition). La littérature, dans le cas de la bromoacétone¹⁰⁹ par exemple, fait état du mélange phosphate et phosphonate. Ainsi en 1958, Speziale et Freeman¹¹⁰ ont porté leur intérêt sur la réaction d'amides α -halogénés avec du phosphite de triéthyle. Dans le but d'étudier l'évolution de cette réaction, ils ont voulu comprendre pourquoi celle-ci fournissait préférentiellement des phosphonates (III) ou des phosphates (IV) (schéma 9).



Nous avons exploité cette voie de synthèse et préparé le 1-carbamoylméthylphosphonate de diéthyle **40**.



Le produit obtenu par simple réaction d'Arbuzov, est un solide blanc qui a été purifié par recristallisation dans un mélange 50/50 d'éther de pétrole/acétate d'éthyle, avec un rendement moyen.

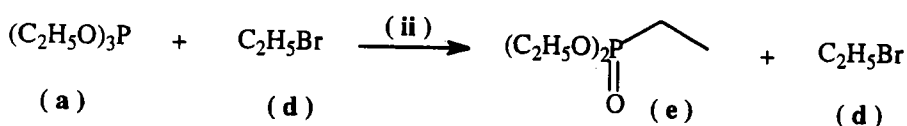
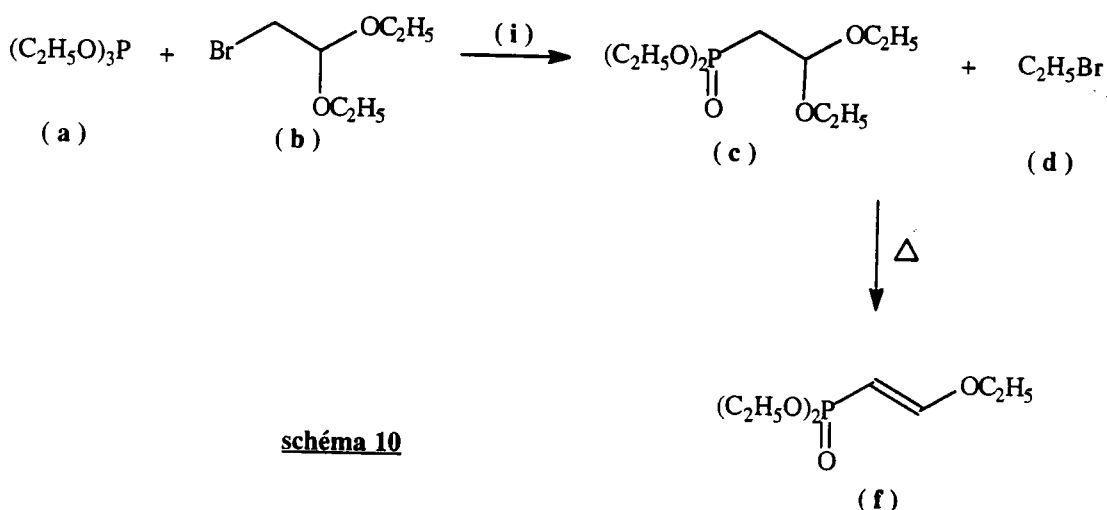
Il est bon de préciser que d'autres auteurs¹¹¹ ont également réalisé la synthèse de ce produit en modifiant les conditions opératoires (solvant...).

II.2.3. Obtention de la fonction aldéhyde

II.2.3.1. Synthèse de l'acétal précurseur

La méthode fondamentale d'accès aux aldéhydes phosphoniques repose sur le principe de phosphorylation d'un intermédiaire à fonction aldéhydique bloquée, suivie de la libération de cette fonction. Dans le cas le plus fréquemment utilisé, le blocage de l'aldéhyde se fait sous forme d'acétal¹¹².

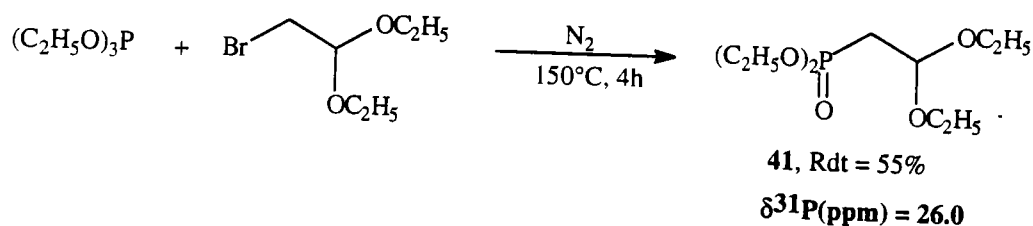
La formation du 2,2-diéthoxyéthylphosphonate de diéthyle à partir du phosphite de triéthyle et de bromoacétaldéhyde donne lieu, selon les données de la littérature, à deux réactions parallèles reconnues comme étant de type SN2^{113,114} (schéma 10) :



L'équipe de Varlet *et ses collaborateurs*¹¹⁴ rapporte que d'après Dawson et Burger¹¹⁵, la réaction de (a) avec (b) en mélange équimoléculaire, conduit à 53% de (c) ; en réalité (f) comme il a été montré ultérieurement¹¹⁶. Ce comportement assez général dans les réactions de Michaelis-Arbuzov, peut être interprété en considérant que le composé (c) est formé dans une réaction compétitive (i) de l'isomérisation du phosphite de triéthyle (ii). Le blocage sous forme d'acétal de l'aldéhyde bromé en position α , détermine pour l'halogène un manque de réactivité, qui permet à la seconde réaction (ii) de s'établir. D'autre part, l'inertie du composé (b) détermine également un temps de réaction particulièrement long, favorable à la pyrolyse partielle du composé (c) en éther vinylique (f).

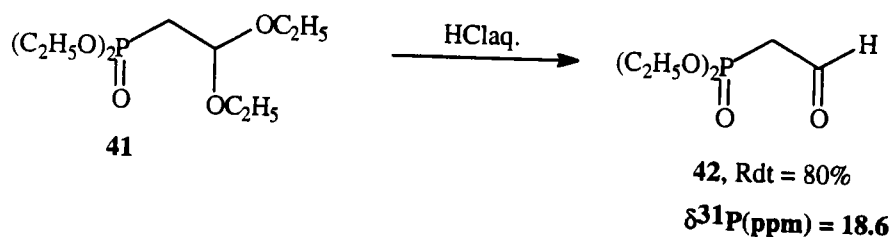
Compte tenu de tous ces faits, nous avons opéré avec un excès de bromoacétaldéhyde diéthylacétal^{114,117} (1.1 à 1.2 équivalents). La réaction s'effectue sous atmosphère d'azote et le mélange après ajout de phosphite de triéthyle (1 équivalent) est porté à fort reflux (150°C) durant 4 heures.

Dans ce cas, seul l'acétal phosphonylé est recueilli après purification par distillation sous pression réduite.



II.2.3.2. Etape de déprotection de l'acétal : formation de l'aldéhyde

L'hydrolyse acide de l'acétal **41** est une opération délicate¹¹⁷ qui doit se dérouler dans des conditions douces afin d'éviter l'hydrolyse parallèle des esters phosphoniques. Nous avons choisi dans ce but l'hydrolyse acide par l'acide chlorhydrique à 2%. L'aldéhyde résultant n'a pas nécessité de purification et le rendement de la réaction est de 80%.



Le mécanisme réactionnel¹¹⁸ (schéma 11) se détaille comme suit en deux étapes :

- ⇒ la première étape implique la production d'un hémiacétal,
- ⇒ puis secondairement on a formation de l'aldéhyde par hydrolyse.

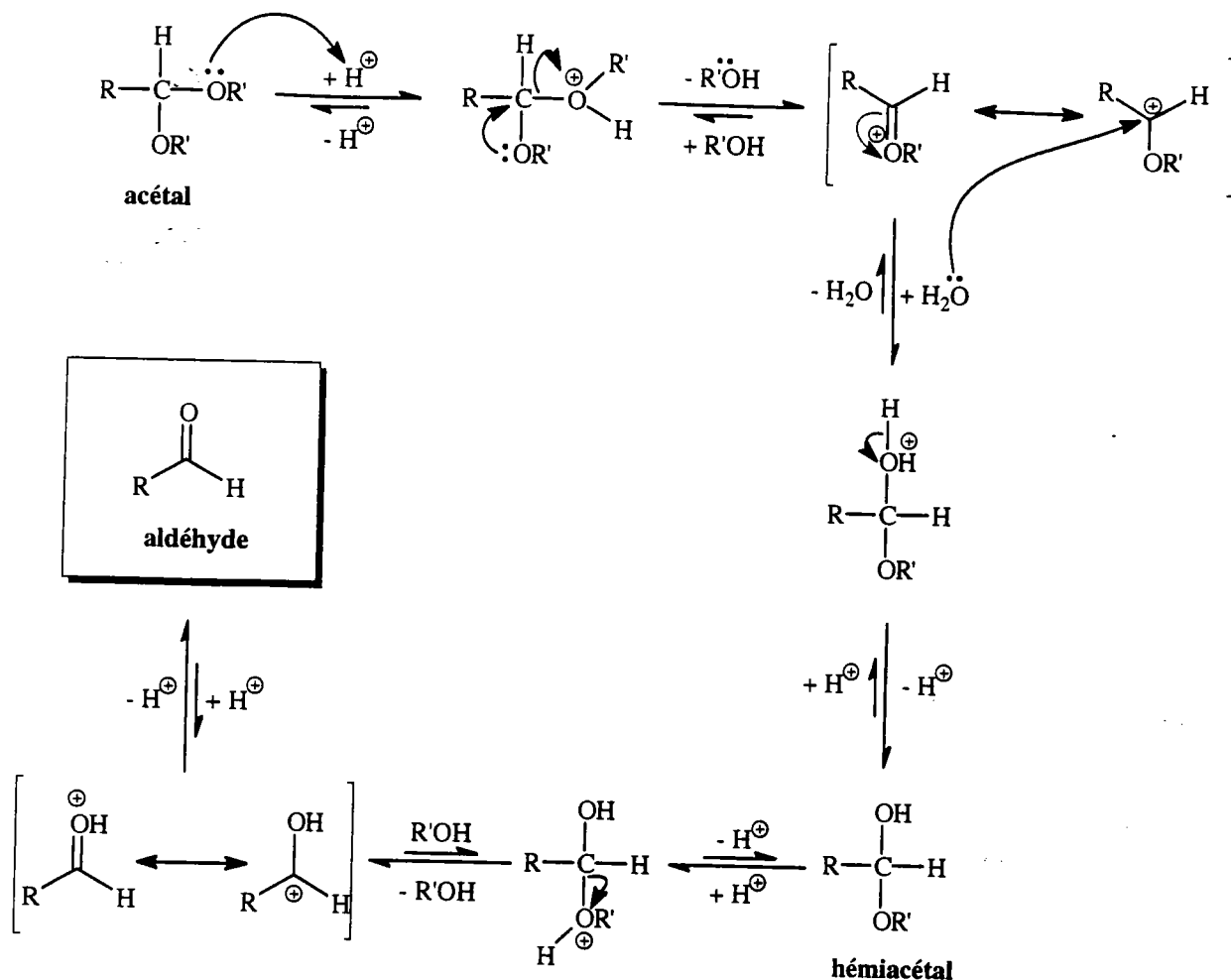


schéma 11

Chaque étape est réversible de sorte que toute la séquence depuis le composé carbonylé jusqu'à l'acétal final est un processus normalement équilibré. La position de l'équilibre global, comme ici, est déplacé vers l'aldéhyde en employant un excès d'eau.

II.2.4. Obtention de la fonction cétone

II.2.4.1. Introduction - Généralités

Les β -cétophosphonates sont d'importants agents d'oléfination fréquemment utilisés en synthèse organique dans le domaine des produits naturels¹¹⁹. Cependant de tous les phosphonates fonctionnels, ils sont certainement les plus difficiles d'accès. La réaction d'un phosphite de trialkyle avec une α -halogénocétone délivre entre autre le β -cétophosphonate attendu (réaction d'Arbuzov) et un phosphate d'énol (réaction de Perkow) en proportions très variables suivant les conditions opératoires³⁰ et les réactifs : nous avons affaire à une réaction parasite. De nombreux auteurs^{28-31,120} ont étudié la synthèse de ces produits pour tenter d'expliquer la formation des phosphates. L'étude cinétique entreprise par Borowitz *et ses collaborateurs*³¹ en 1972, met en exergue les différents mécanismes possibles quant à la formation de phosphate d'énol.

Les différents voies mécanistiques proposées sont les suivantes (schéma 12) :

⇒ **voie A** : une addition de phosphite sur la fonction carbonyle suivie d'un réarrangement de l'intermédiaire phosphoré (I) avec l'atome d'oxygène, pour donner un sel de phosphonium de l'énol attendu,

⇒ **voie B** : une addition concertée du phosphite sur la fonction carbonyle pour donner le composé (III) directement,

⇒ **voie C** : une addition non concertée du phosphite sur la fonction carbonyle, pour donner un carbanion dipolaire de nature oxyphosphonium (V) qui se retransforme en composé (III),

⇒ **voie D** : une addition du phosphite au travers du carbonyle, qui fournit alors un composé phosphoré pentavalent (II) pour au final délivrer l'isomère de type E (IVa) majoritaire et l'isomère Z (IVb) minoritaire.

A la vue du schéma réactionnel (schéma 12), Borowitz *et ses collaborateurs*³¹ ont statué suite à leurs travaux relatifs à l'étude cinétique de ce composé, que l'obtention de l'isomère E était prédominant.

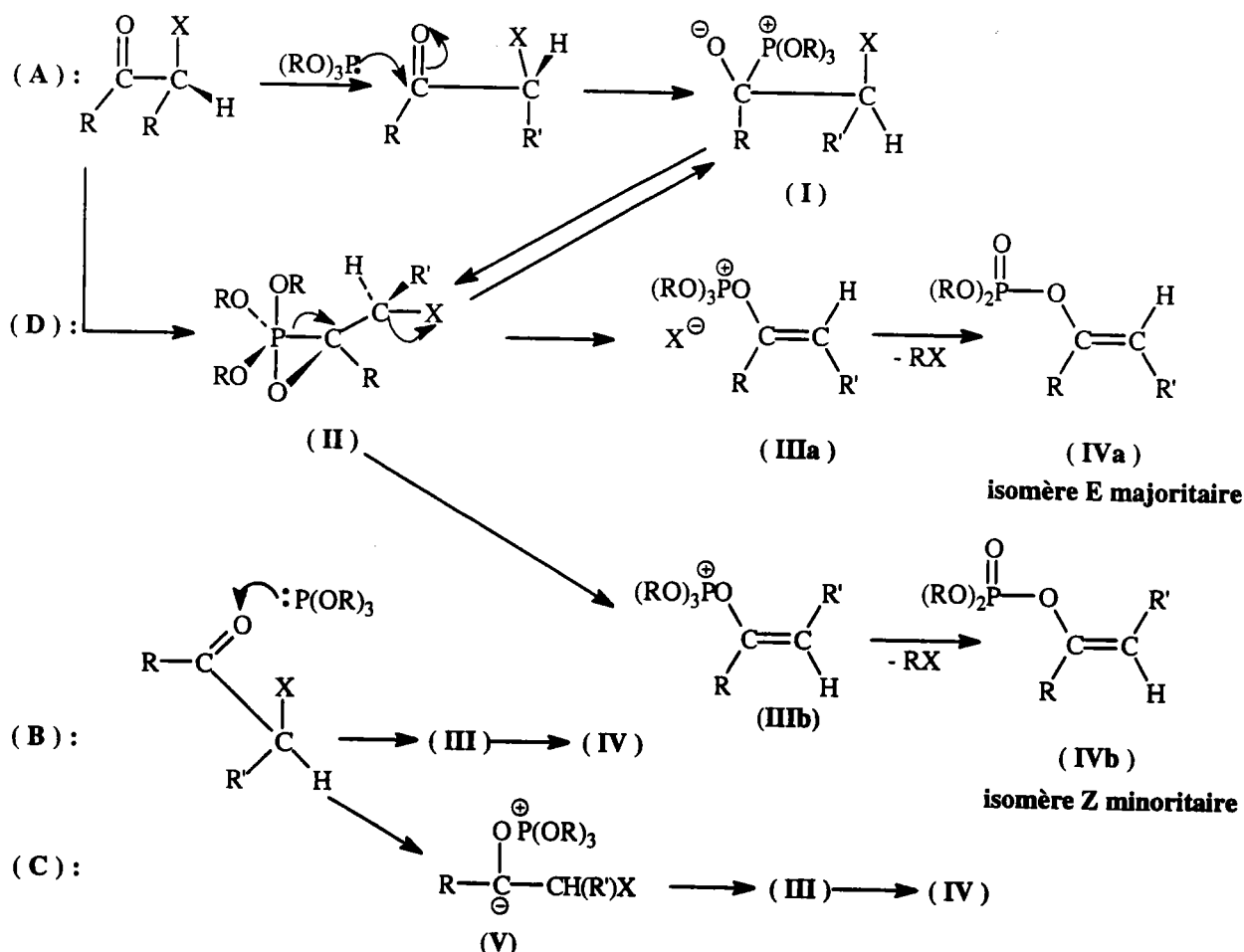


schéma 12

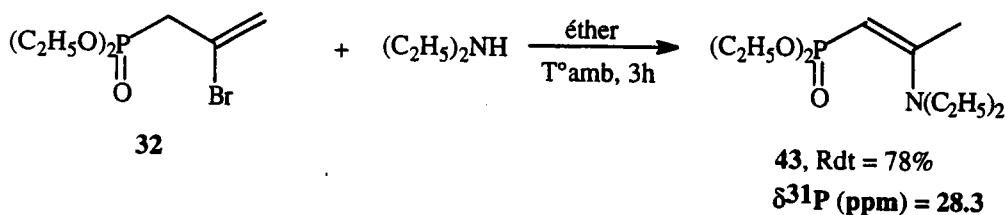
Cette réaction étant gênante, d'autres procédés de préparation des β -cétophosphonates ont été proposés. La littérature fait état de nombreuses méthodes relatives à cette synthèse :

- l'action d'un phosphite de dialkyle sodé sur une α -halogénocétone bloquée¹²¹,
- la formation d'une énamine phosphonate suivie de son hydrolyse acide⁹⁹,
- l'hydratation d'un phosphonate acétylénique¹²²,
- l'homologation des β -cétophosphonates les plus simples pour obtenir les termes supérieurs¹²³,
- la condensation d'un ester carboxylique avec un α -lithiophosphonate¹²⁴,
- la réaction de conversion des α -lithiophosphonates en α -cuprophosphonates, par réaction de l'organolithien avec les halogénures cuivreux¹²⁵, suivi d'une étude de la réactivité de l'organocuivreux avec des chlorures d'acide,
- une réaction d'oxydation de β -hydroxyalkylphosphonates^{126,127},
- la réaction du chlorure d'acide du 2-diéthoxyphosphinyl avec des agents organométalliques¹²⁸,
- plus récemment en 1996, deux équipes de chercheurs^{129,130} ont utilisé une réaction d'acylation du phosphonoacétate de triéthyle en présence de chlorure de magnésium/ triéthylamine.

II.2.4.2. Synthèse d'une énamine

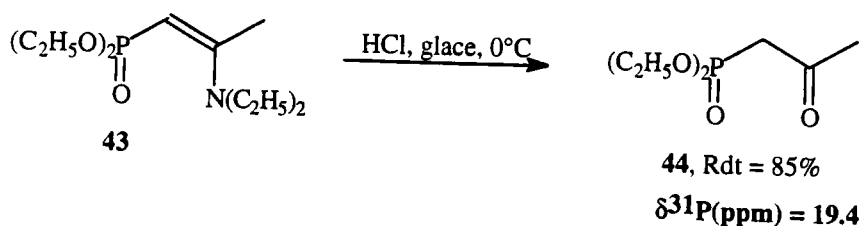
Parmi toutes les voies de synthèse citées précédemment, notre choix s'est porté sur la formation d'une énamine⁹⁹ phosphonate suivie de son hydrolyse acide. Nous avons ainsi obtenu la formation du 2-oxopropylphosphonate de diéthyle. Le fait de partir d'un des procédés parmi les plus anciens, s'explique de la manière suivante : nous passons par la préparation de deux intermédiaires phosphonylés intéressants pour nous quant à leur déplacement chimique en ^{31}P pour la suite de notre étude sur la RMN ^{31}P .

Cette voie de synthèse consiste à partir du composé bromé **32**. L'étape de protection par la diéthylamine s'effectue dans l'éther anhydre, à la température de 10°C durant l'addition de l'amine. Le mélange est ensuite laissé à température ambiante pendant 3 heures. Ce produit n'a pas été purifié.



II.2.4.3. Réaction d'hydrolyse : obtention de la cétone

C'est l'étape finale de déprotection⁹⁹ de la fonction aminée, qui permet d'accéder au 2-oxopropylphosphonate de diéthyle. L'énamine **43** obtenue est additionnée de glace pilée et tout en maintenant la température du mélange réactionnel à 0°C, on y rajoute lentement de l'acide chlorhydrique concentré afin d'avoir le pH de la solution égal à 1. La cétone résultante est obtenue sans purification nécessaire avec un excellent rendement de 85%.



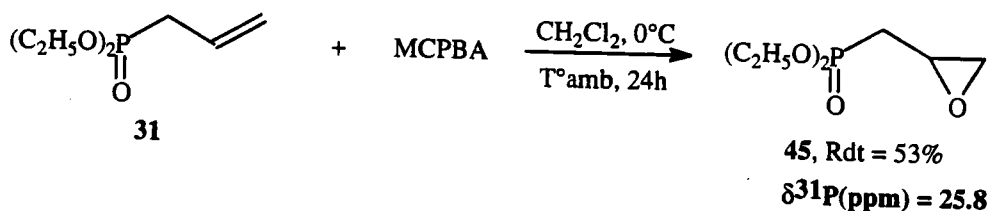
II.3. Préparation de composés possédant une fonction particulière

Dans ce paragraphe, nous avons voulu mettre en avant deux structures un peu particulières en regard des phosphonates déjà synthétisés : les fonctions époxydes et hydrazones.

II.3.1. Obtention de l'époxyde

Nous avons à notre disposition le précurseur nécessaire à cette voie de synthèse : le prop-2-énylphosphonate de diéthyle **31**.

En effet, si l'on oxyde la double liaison éthylénique par l'acide méta-chloroperoxybenzoïque¹³¹ dans le dichlorométhane à 0°C dans un premier temps, la solution est laissée ensuite 24 heures à température ambiante : on obtient l'époxyde correspondant.



Le rendement obtenu est relativement correct et le produit n'a pas nécessité de purification.

Le mécanisme¹³² réactionnel général qui permet l'oxydation de la double liaison est le suivant (schéma13) :

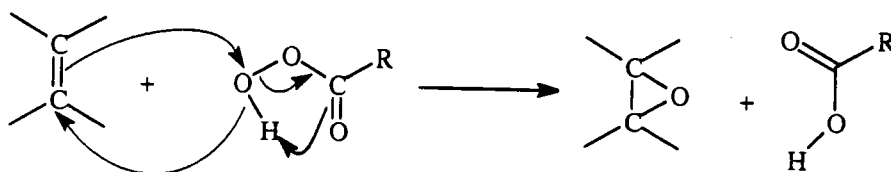
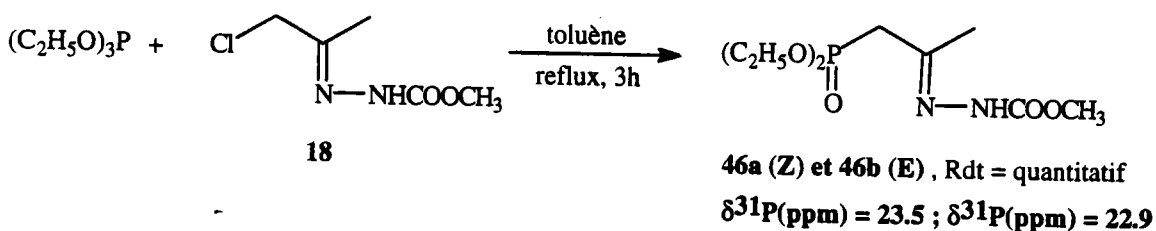


schéma 13

Le groupement hydroxyle des acides peroxycarboxyliques contient un oxygène électrophile. Ces composés réagissent avec les alcènes en additionnant cet oxygène à la double liaison de manière à former des oxacyclopropanes. L'autre produit de la réaction est un acide carboxylique. La réaction s'effectue à température ambiante dans un solvant inerte (comme CH_2Cl_2 dans notre cas).

II.3.2. Obtention d'une hydrazone

Dans une première étape, nous avons préparé le composé chloré **18** devant servir à la seconde étape de synthèse, qui est la réaction d'Arbuzov. En effet, par condensation⁸⁰ de la méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone **18** sur le phosphite de triéthyle, dans le toluène à reflux, durant 3 heures, nous avons obtenu le phosphonate correspondant porteur de la fonction hydrazone : la méthoxycarbonylhydrazone de 2-oxopropylphosphonate de diéthyle. Ce produit est obtenu sous la forme de ses deux isomères Z et E avec un rendement global quantitatif.



Il est important de préciser que nous avons pu différencier les deux isomères notamment par la RMN ^1H et les déterminer quantitativement par la RMN ^{31}P .

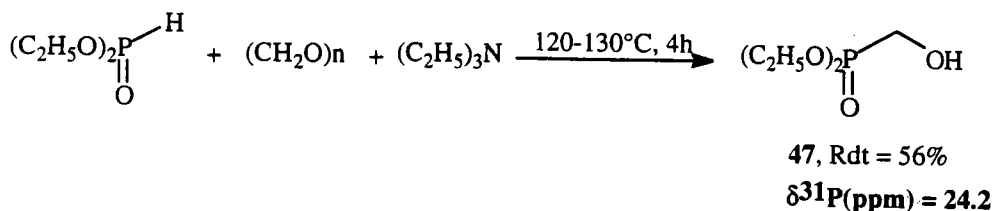
On peut également signaler que les produits **46a** et **46b** sont des précurseurs des β -cétophosphonates : ces produits mis en présence d'une solution d'acide chlorhydrique 3N et d'acétone en excès⁸⁰, permettent la régénération de la fonction carbonyle.

III. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène

Nous avons préparé dans un premier temps la fonction alcool correspondante à la série de composés phosphonylés exposés : le 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle (réaction de Michaélis-Becker). Puis à partir de la fonction alcool, nous avons cherché à substituer celle-ci avec plus ou moins de succès.

III.1. Préparation du 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle

Le traitement de paraformaldéhyde par un équivalent de phosphite de diéthyle en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine, à la température de 120-130°C pendant 4 heures, permet la formation de l'alcool¹³³ qui est purifié par distillation sous pression réduite.



Le mécanisme réactionnel que nous proposons est le suivant (schéma 14) :

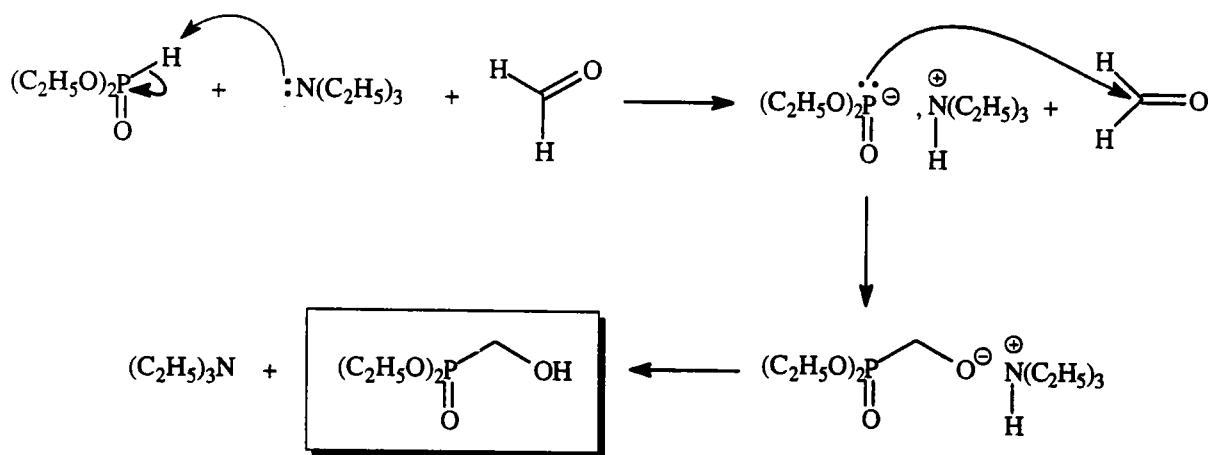


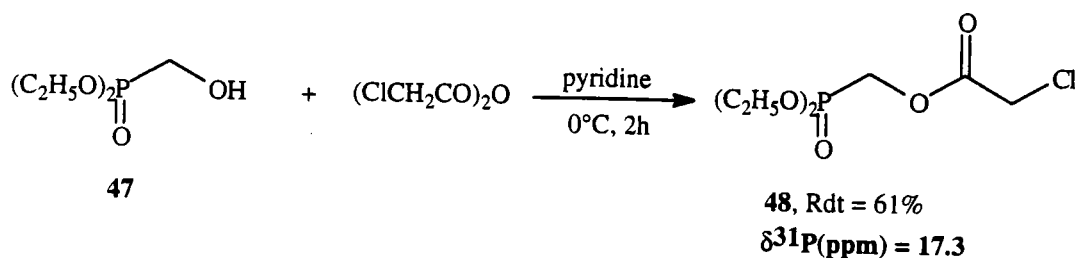
schéma 14

Les amines tertiaires apparaissent comme des bases relativement correctes pour la réaction de Michaélis-Becker, et cela plus particulièrement dans le cas où le substrat est bien activé comme ici le paraformaldéhyde.

III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur la fonction alcool

L'utilisation du groupement chloroacétyle en tant que groupement protecteur pour les fonctions amines et hydroxyles a été démontré¹³⁴ et les dérivés chloroacétylés correspondants sont bien obtenus. Cook et Maichuk¹³⁵, en 1970, ont utilisé l'anhydride chloroacétique comme réactif.

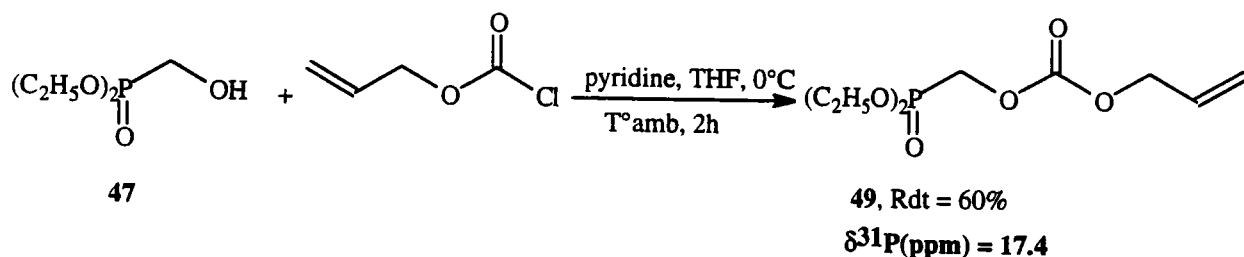
Nous avons appliqué leur méthode de synthèse au produit phosphonylé **47**, nous basant sur des conditions opératoires identiques pour préparer le composé **48**. En effet, le composé **47** mis en présence d'un fort excès d'anhydride chloroacétique (3 équivalents) dans la pyridine anhydre, à 0°C durant deux heures, nous a permis d'obtenir le phosphonate substitué correspondant avec un rendement de 61%.



III.3. Réaction d'addition du chloroformate d'allyle sur la fonction alcool

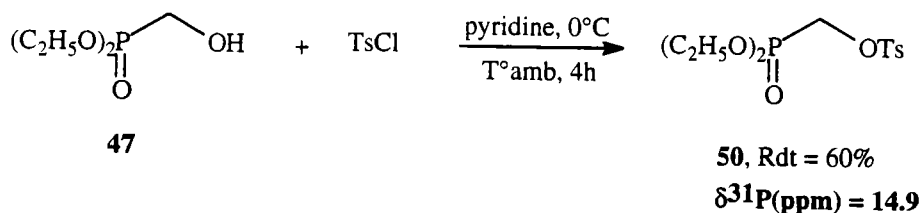
Dans la même optique que le paragraphe précédent, nous avons protégé le groupement hydroxyle par le chloroformate d'allyle.

Le traitement du composé **47** par le chloroformate d'allyle¹³⁶, en présence d'un excès de pyridine, dans le tétrahydrofurane à 0°C dans un premier temps puis à température ambiante, nous a permis d'accéder au composé phosphonylé correspondant **49** avec un rendement correct de 60% et sans purification.



III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool

Nous avons utilisé la méthode classique de tosylation d'une fonction hydroxyle. En effet, le traitement de la fonction alcool du produit **47** par un léger excès de chlorure de tosylo¹³⁷ soit 1.1 équivalent, dans la pyridine à 0°C, puis durant 4 heures à température ambiante a permis l'obtention du composé tosylé.



Nous avons tenté dans la foulée, divers essais de détosylation du composé **50** par le biais de trois nucléophiles différents ; le groupement tosylo étant reconnu en général comme bon groupement partant.

Ces essais quoique infructueux sont regroupés dans le tableau 9 qui suit.

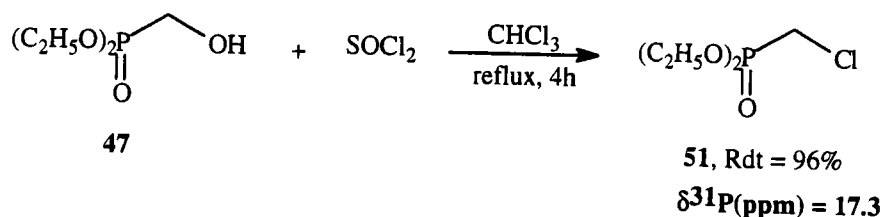
Tableau 9 : Essais de détosylation

Essai N°	Condition opératoire	Produit recueilli
1	2éq. LiBr, butanone, 24h, T°amb	Tosylate de départ
2	2éq. Morpholine, éther, 2h, T°amb	Tosylate de départ
3	2éq. NaCN, DMSO, 4h, 80-90°C	Tosylate de départ

Nous avons appliqué dans les trois types d'essais effectués^{138,139} des méthodes de détosylation relevées dans la littérature, relatives à des composés généraux donc non phosphorés. Dans les trois cas, nous avons récupéré le produit de départ quel que soit la nature du nucléophile utilisé. Il faut noter cependant que les conditions de réaction n'ont pas été optimisées.

III.5. Réaction de chloration

De nombreux composés minéraux (SOCl_2 , PCl_5 , HCl ...) permettent le passage de l'alcool à l'halogénure. Suite aux travaux effectués au L.C.O., il est apparu que la méthode de Kirner¹⁴⁰, qui utilise le chlorure de thionyle comme agent de chloration, donne des résultats tout à fait satisfaisants. Cette réaction consiste à additionner l'agent chlorant en deux temps, d'abord à température ambiante puis à reflux du chloroforme, afin d'avoir la réaction la plus complète possible. Le produit recueilli n'a pas été purifié.



IV. Synthèse de phosphonates azotés : le motif méthylénique est relié à un atome d'azote

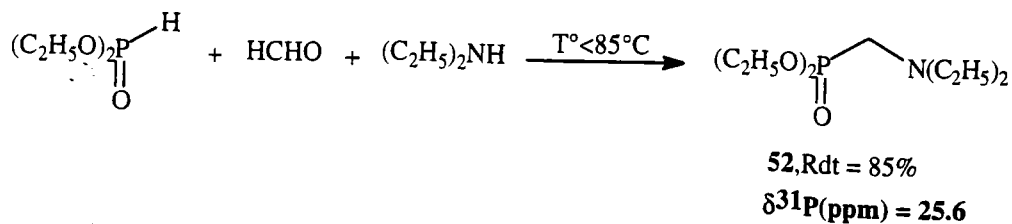
Ce paragraphe termine la synthèse consacrée aux phosphonates possédant un motif méthylénique. Nous avons voulu clore celui-ci en donnant une préparation de composés azotés phosphonylés.

Il est vrai qu'en ce qui concerne l'atome d'azote, nous n'avons pas exploité cette synthèse en comparaison des hétéroatomes étudiés précédemment tels que le soufre ou l'oxygène. Ce choix personnel, vient du fait que le L.C.O. au départ est un laboratoire de recherche dont l'un des axes principaux est dévolu aux dérivés phospho-soufrés. De plus, nous n'avons pas initialement axé notre étude sur l'atome d'azote en particulier, comme cela fut fait pour le soufre et l'oxygène.

IV.1. Préparation de 1-(N,N-diéthylamino)méthylphosphonate de diéthyle

Ce type de composé est préparé à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone, qui réagit avec un phosphite de dialkyle en présence d'une amine primaire voire secondaire, pour donner un diester substitué de l'acide aminométhylphosphonique. Le produit que nous avons synthétisé, a été obtenu après addition du formaldéhyde¹⁴¹ (35%) à une quantité équimoléculaire de phosphite de diéthyle et de diéthylamine.

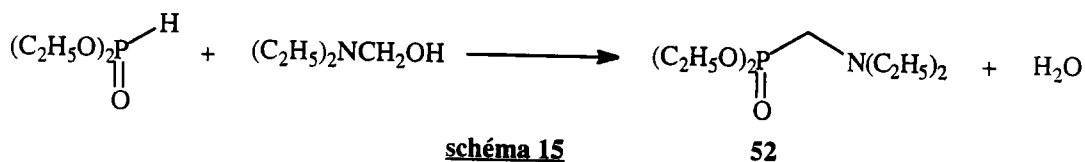
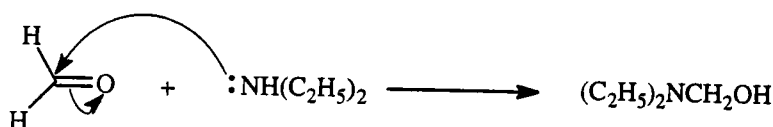
La réaction est très rapide et s'effectue en trente minutes environ à une température inférieure à 85°C et ne nécessite aucune purification ultérieure.



Cette réaction¹⁴¹ (réaction de Mannich) exothermique est décrite par le mécanisme réactionnel suivant (schéma 15) :

⇒ dans une première étape, il y a formation de diéthylaminométhanol,

⇒ puis celui-ci réagit avec du phosphite de diéthyle pour former le composé **52** avec perte d'une molécule d'eau.



Il est à noter que l'ordre d'addition des composés est très important : si l'amine est ajoutée en dernier lieu au mélange phosphite plus aldéhyde, on obtient alors un mélange de divers composés et non le produit attendu **52**.

D. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-CH_2-R$

Dans la partie précédente, nous avons exposé les différentes synthèses qui nous ont permis l'accès aux phosphonates possédant un seul motif méthylénique dans la chaîne liée à l'atome de phosphore.

Dans une suite logique nous avons effectué une démarche similaire avec leurs homologues phosphonylés : les phosphonates possédant deux motifs méthyléniques dans la chaîne liée à l'atome de phosphore. Nous avons synthétisé par analogie des composés porteurs de l'atome de soufre, d'oxygène, d'azote ou soit directement relié à un autre atome de carbone.

Enfin, nous avons voulu préparer une catégorie particulière de phosphonates : des phosphonates dont l'atome de carbone lié au phosphore est quasi ou totalement fonctionnalisé. Ceux-ci nous ont permis de constater l'influence directe d'une fonction par rapport à l'atome de phosphore juste à côté ; cela étant d'autant plus important pour l'application méthodologique de notre travail de recherche.

I. Synthèse de phosphonates soufrés : le double motif méthylénique est relié à un atome de soufre

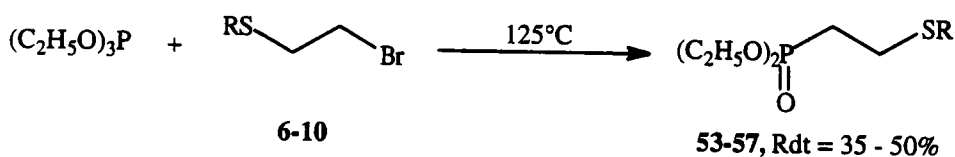
I.1. Synthèse de phosphonates par réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des β -bromothioéthers

I.1.1 Principe de la réaction et résultats

Nous avons cherché à préparer les homologues phosphonylés phospho-soufrés des produits **19-22**. En ce qui concerne leur synthèse, nous sommes partis de la réaction d'Arbuzov mais en additionnant ici 1.1 équivalent de phosphite de triéthyle à un composé bromé et non plus à un composé thiochlorométhylé.

En nous référant à nouveau à la méthode de Green⁸², nous avons modifié quelque peu les paramètres réactionnels : la température est passée de 110°C à 125°C, de même que le temps de réaction varie selon le réactif bromé initial utilisé.

La réaction est la suivante :



Tous les résultats relatifs à la synthèse de ces composés et les temps de réaction sont rassemblés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Synthèse de phosphonates soufrés

Produit	R	Rdt (%) ^(a)	Temps (heures)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
53	Ph	50	24	<u>28.0</u>
54	Ph-CH ₂	non isolé	divers essais	–
55	p-CH ₃ -Ph	35	7-8	<u>28.1</u>
56	p-Cl-Ph	40	7-8	<u>27.6</u>
57	cyclohexyle	50	9	<u>28.4</u>

(a) : Rendements calculés après purification par chromatographie sur gel de silice

I.1.2. Discussion

Le principe de cette synthèse a consisté à suivre le déroulement de la réaction à l'aide de prélèvements réguliers effectués en RMN³¹P (environ une fois toutes les deux heures). D'autre part, en ce qui concerne la température fixée à 125°C, comme nous avons travaillé au préalable sur l'addition de composés thiochlorométhylés à 110°C, nous avons déjà une base sur laquelle effectuer nos premiers essais.

A 110°C nos essais n'ont pas été concluants (trop de produits secondaires). De plus en général la réaction d'Arbuzov, sur des composés bromés, se fait à très fort reflux comme nous l'avons démontré dans la plupart des synthèses décrites précédemment. C'est pourquoi notre choix s'est naturellement porté sur une température intermédiaire de 125°C qui nous a permis d'obtenir la série de produits **53-57**.

Il est à noter que nous avons eu un problème avec le radical benzyle : suite à différents essais effectués à des températures < 125°C (essais à 90°C, 100°C et 110°C et toujours suivi en RMN³¹P), nous n'avons pas réussi à isoler le composé souhaité. L'hypothèse pouvant expliquer cet échec pourrait être la suivante : la chaîne alkylante augmentée d'un motif méthylénique, il est possible que la nucléophilie très forte de l'atome de soufre permette que son doublet électronique vienne attaquer le carbone porteur de l'halogène pour former un ion thiiranium¹⁴²⁻¹⁴⁴.



De plus dans le cas où R = benzyle, le doublet du soufre ne participe plus à la délocalisation du cycle aromatique ; ce qui permet d'autant plus d'étayer notre hypothèse. Nous avons formation d'un ion épisulfonium ou thiiranium par substitution intramoléculaire selon le mécanisme réactionnel suivant (schéma 16) :

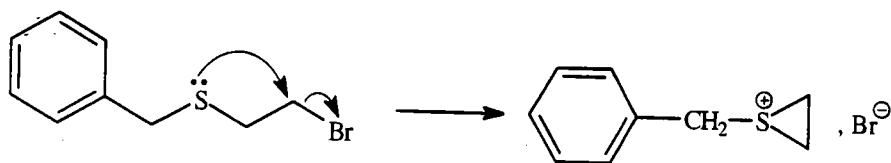
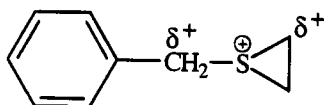
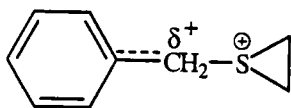


schéma 16

La présence d'une charge possible sur l'atome de soufre induit la possibilité d'avoir deux charges partielles positives réparties comme suit :



Or dans le cas du CH₂ benzylique, la charge partielle peut être stabilisée par le noyau aromatique :



De ce fait, on peut considérer que l'attaque nucléophile de l'ion sulfonium par l'ion bromure peut s'effectuer de la façon suivante (schéma 17) : le bromobenzyle intermédiaire obtenu se recondense sur le phosphite de triéthyle pour donner le phosphonate ci-dessous localisé en GC/MS.

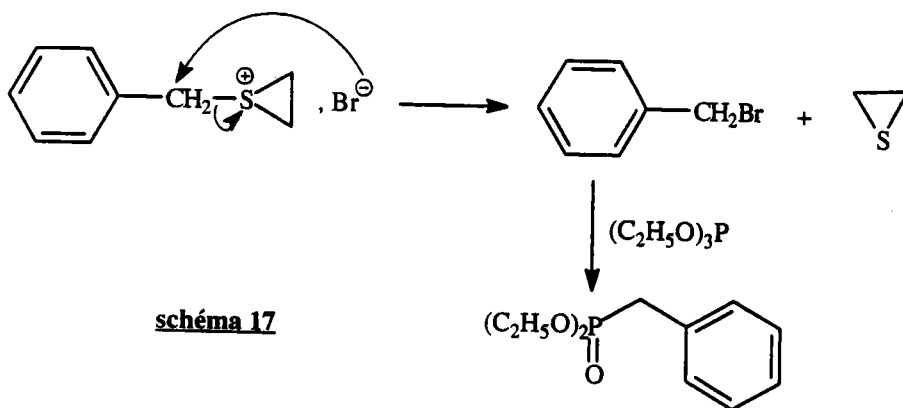


schéma 17

I.2. Synthèse des sulfoxydes

Comme précédemment pour la série de produits **19-22**, nous avons préparé les sulfoxydes correspondants à notre gamme de phosphonates **53-57** (hormis le **54**). Nous avons procédé pour la synthèse de la même manière c'est à dire en utilisant le métapériodate de sodium⁹⁴, dans le méthanol aqueux à température ambiante durant 48 heures. Tous les résultats sont rassemblés dans le tableau 11.

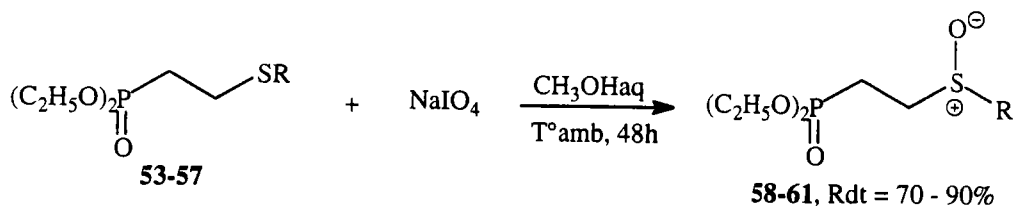


Tableau 11 : Synthèse des sulfoxydes

Produit	R	Rdt (%) ^(a)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
58	Ph	70	<u>28.2</u>
59	p-CH ₃ -Ph	90	<u>28.3</u>
60	p-Cl-Ph	75	<u>27.9</u>
61	cyclohexyle	85	<u>28.3</u>

(a) : Rendements bruts

I.3. Synthèse des sulfones

Pour les sulfones correspondantes aux produits **53-57**, nous avons réutilisé la méthode classique avec l'acide méta-chloroperoxybenzoïque⁹⁸ qui consiste à ajouter 2.5 équivalents de ce réactif au dérivé soufré, dans le chloroforme à 0°C pendant une heure, puis le mélange est laissé à température ambiante durant une nuit. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 12.

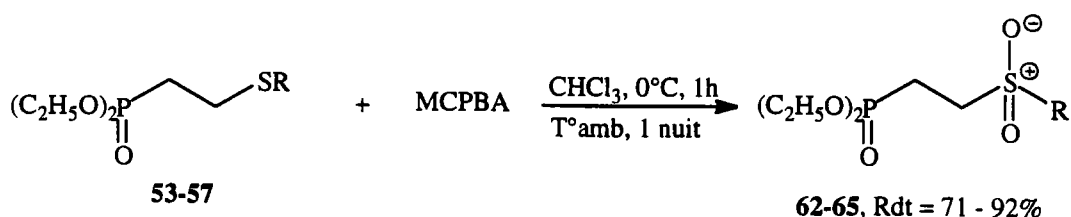


Tableau 12 : Synthèse des sulfones

Produit	R	Rdt (%) ^(a)	$\delta^{31}\text{P}(\text{ppm})$
62	Ph	92	<u>26.0</u>
63	p-CH ₃ -Ph	71	<u>26.15</u>
64	p-Cl-Ph	76	<u>25.9</u>
65	cyclohexyle	86	<u>26.9</u>

(a) : Rendements bruts

Remarque :

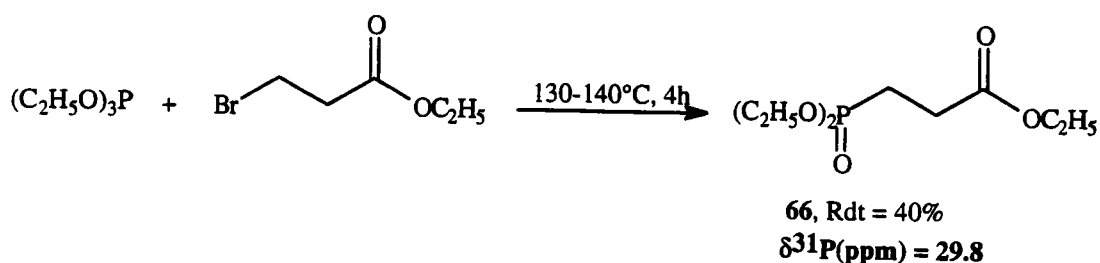
Il est à noter que dans le cas des sulfones, pour le radical aromatique, quel qu'il soit, le $\delta^{31}\text{P}$ varie peu. Par contre dans le cas où R = cyclohexyle (non aromatique), le substituant déblinde beaucoup plus (jusqu'à 1 ppm d'écart) par rapport au phosphore.

II. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome de carbone

II.1. Préparation de composés dans lesquels le double motif méthylénique est relié au groupe carbonyle

II.1.1. Obtention de la fonction ester

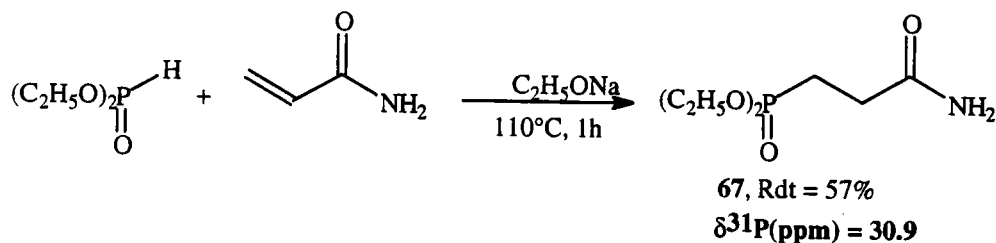
Nous avons préparé le pendant du composé 38 (partie C.II.2.1.) par addition de phosphite de triéthyle sur le 3-bromopropionate d'éthyle¹⁰⁴. La réaction se fait à très fort reflux (130-140°C) durant 4 heures et le produit recueilli est purifié par distillation sous pression réduite.



II.1.2. Obtention d'un amide

Nous avons pu constater que la synthèse du 1-carbamoylméthylphosphonate de diéthyle **40** pouvait poser quelques problèmes quant à l'obtention du produit final (phosphonate et/ou phosphate). En ce qui concerne la préparation ici du 2-carbamoyléthylphosphonate de diéthyle, pendant du composé **40**, la synthèse a été aisée et facile à mettre en œuvre.

Cette réaction consiste en l'addition de phosphite de diéthyle en présence d'un catalyseur basique³⁸, sur un composé « à liaison éthylénique activée » : l'acrylamide. Il s'agit ici d'une addition 1,4 de type Michaël. Le produit a été purifié par recristallisation dans le benzène.



Le mécanisme¹⁴⁵ réactionnel proposé pour la formation du composé **67** est le suivant (schéma 18) :

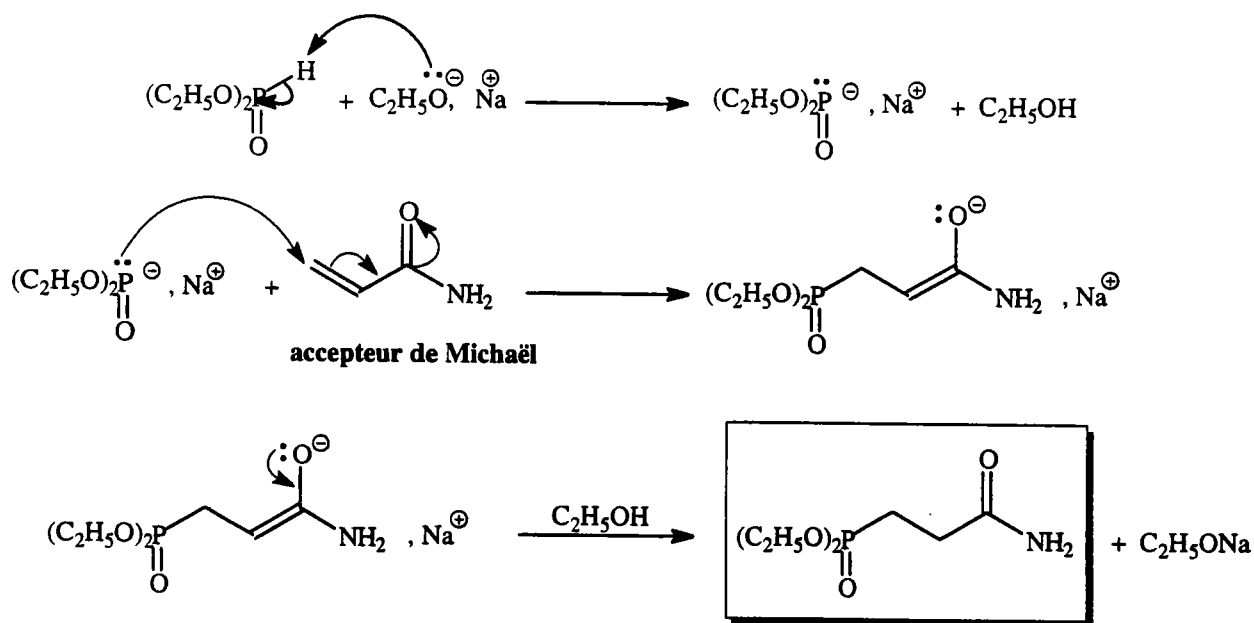
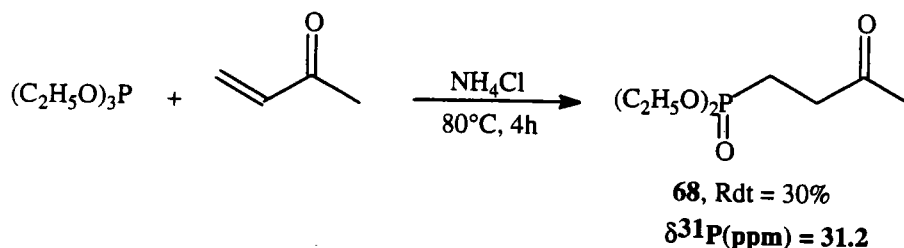


schéma 18

II.1.3. Obtention de la fonction cétonique

Dans notre quête concernant les β -cétophosphonates, la synthèse de ce type de composés s'est révélée ardue. Concernant les γ -cétophosphonates, leur préparation s'effectue en une seule étape et est simple à mettre en œuvre. Nous avons utilisé la méthode de synthèse de Pande¹⁴⁶, qui consiste en l'addition d'un équivalent de phosphite de triéthyle sur 1.1 équivalent d'oléfine activée à 80°C et pendant 4 heures, en présence d'une quantité stoechiométrique de chlorure d'ammonium. Le produit obtenu a été purifié par distillation sous pression réduite.



Le rendement obtenu est relativement faible mais dans la fourchette de valeur attendue selon la littérature.

Le sel de chlorure d'ammonium joue ici, semble-t-il, le rôle d'une source de proton dans une réaction de type « hydrophosphinylation ».

Le mécanisme¹⁴⁶ réactionnel décrit pour cette réaction est le suivant (schéma 19) :

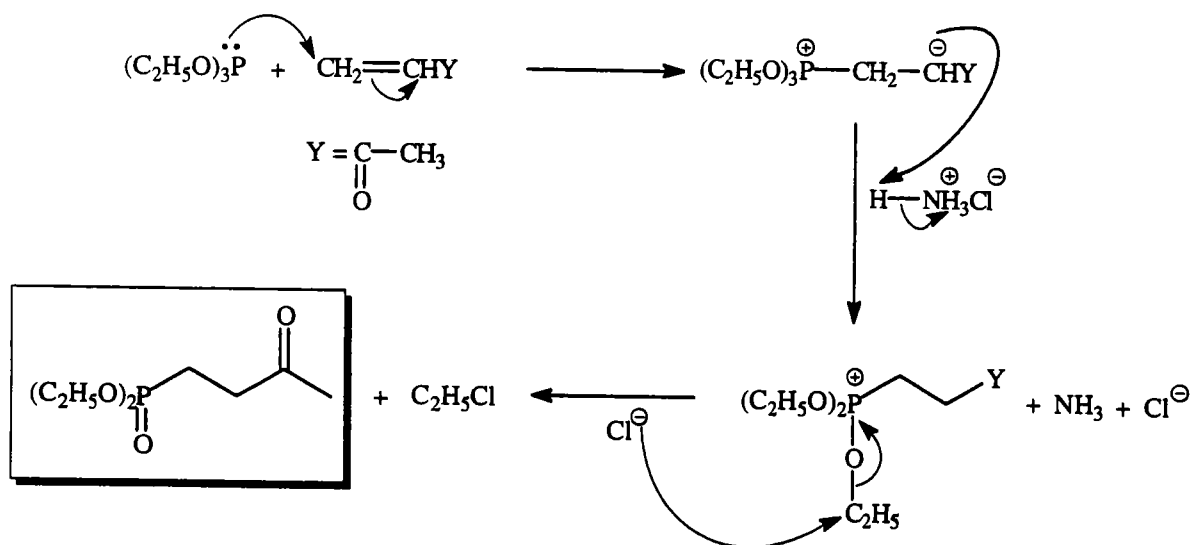


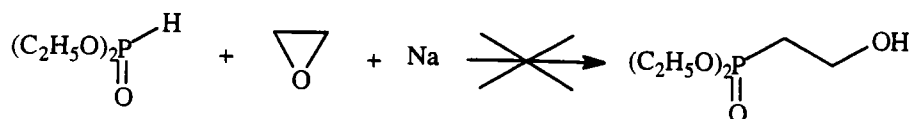
schéma 19

III. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène

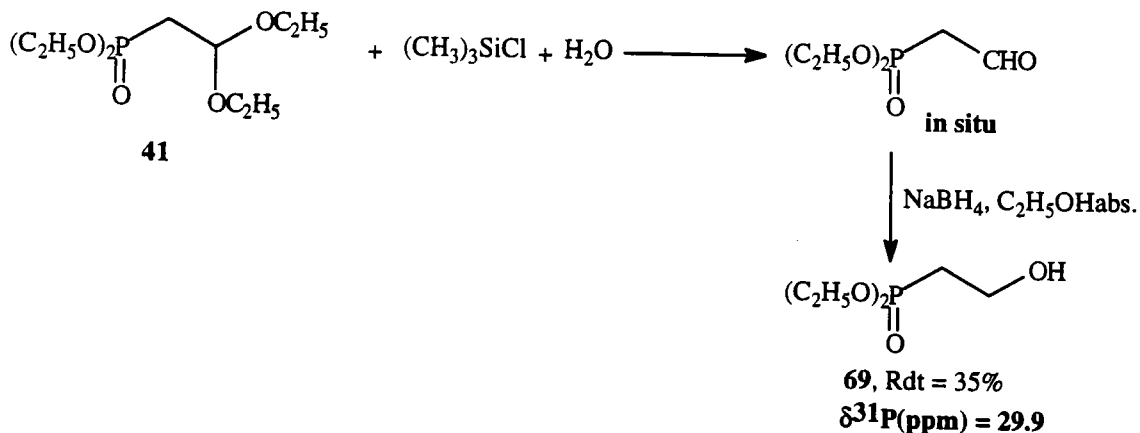
III.1. Synthèse du 2-hydroxyéthylphosphonate de diéthyle

Pour préparer ce composé, nous sommes partis de deux voies de synthèse totalement différentes. Notre premier essai s'est porté sur la préparation de l'alcool en une étape. Celle-ci consistait en l'addition de phosphite de diéthyle sodé, dans l'éther anhydre, à l'oxyde d'éthylène¹⁰ à température ambiante.

Nous n'avons pas réussi à isoler l'alcool.



Nous avons opéré alors de manière très différente en partant d'un acétal protégé qui est le 2,2-diéthoxyméthylphosphonate de diéthyle **41**, préalablement synthétisé pour une autre synthèse. Cet acétal phosphonylé a été déprotégé par hydrolyse acide par le mélange chlorure de triméthylsilane/eau, à température ambiante, fournissant in situ l'aldéhyde. Celui-ci a été ensuite réduit en alcool par le tétraborohydrure de sodium¹⁴⁷ dans l'éthanol absolu. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice.



Le mécanisme¹⁴⁸ de réduction par NaBH_4 se déroule de la manière suivante (schéma 20) :

⇒ l'ion hydruure est une base puissante qui est immédiatement protonée par les solvants protiques ; le fait qu'il soit fixé au bore dans BH_4^- modère considérablement sa réactivité, ce qui permet d'employer comme ici NaBH_4 dans l'éthanol ;

⇒ quand l'aldéhyde formé in situ est soumis à l'action du borohydrure, ce dernier fixe un ion hydruure sur le carbone de la fonction carbonyle et il y a protonation concomitante de l'oxygène carbonyle par le solvant ;

⇒ le produit secondaire, en l'occurrence l'éthoxyde, se combine avec le fragment contenant le bore et il se forme de l'éthoxyborohydrure.

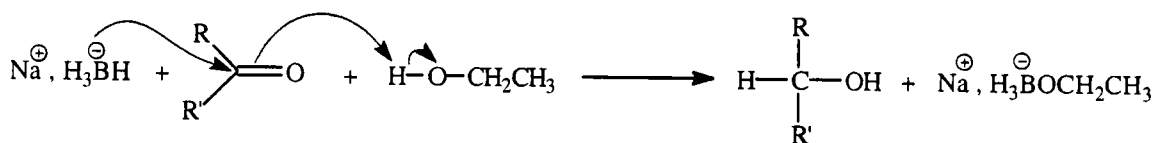


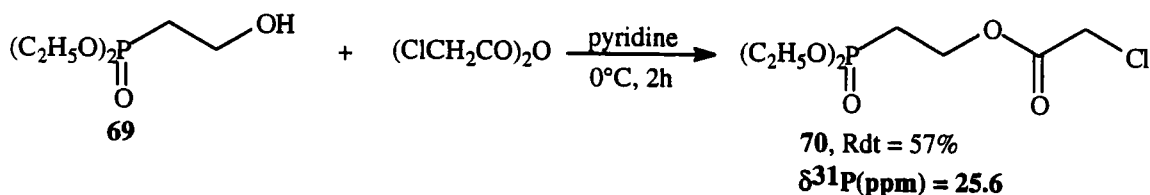
schéma 20

Remarque :

L'éthoxyborohydrure qui apparaît, est capable d'attaquer trois fois de suite des substrats carbonylés jusqu'à ce que tous les hydruures aient été utilisés. De ce fait, un équivalent de NaBH_4 est capable de réduire 4 équivalents d'aldéhyde en alcool. Le bore se retrouve finalement sous forme de tétraéthoxyborate.

III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur la fonction alcool

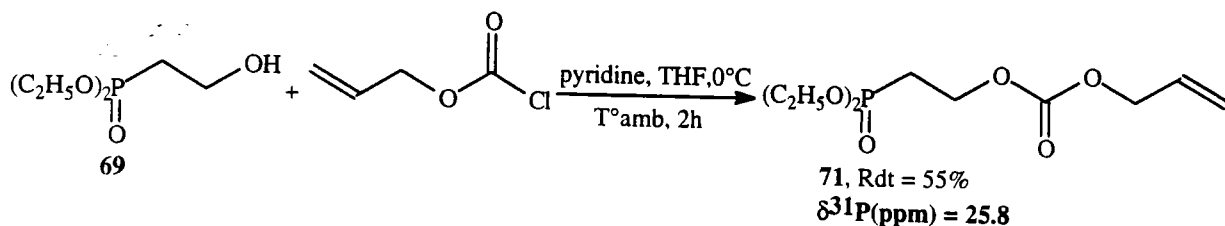
Nous avons déjà appliqué précédemment cette méthode de synthèse au composé phosphonylé **47** : le 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle. Il s'agit ici de mettre en présence de l'alcool **69** un fort excès d'anhydride chloroacétique¹³⁵ dans la pyridine anhydre, à 0°C pendant 2 heures ; ce qui nous a permis d'obtenir le phosphonate substitué correspondant avec un rendement de 57%. Le produit n'a pas nécessité de purification.



III.3. Réaction d'addition du chloroformate d'allyle sur la fonction alcool

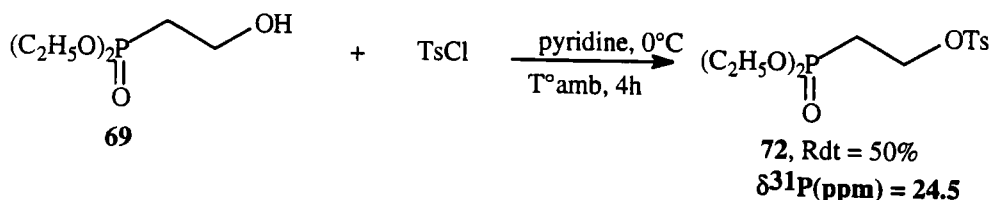
Dans la même optique que précédemment, nous avons substitué le groupement hydroxyle du composé **69** par le chloroformate d'allyle. Le traitement du composé **69** par le chloroformate

d'allyle¹³⁶ en présence d'un excès de pyridine, dans le tétrahydrofurane à 0°C dans un premier temps puis à température ambiante, nous a permis l'accès au composé phosphonylé **71** avec un rendement de 55%. Le produit n'a pas été purifié.



III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool

En ce qui concerne la tosylation du composé **69**, nous avons utilisé une méthode¹³⁷ classique et facile à mettre en œuvre. Le traitement de la fonction alcool par un léger excès de chlorure de tosyloxy (1.1 équivalent) dans la pyridine à 0°C, puis durant 4 heures à température ambiante, nous a permis d'accéder au composé tosylé correspondant. La réaction est la suivante :



Remarque :

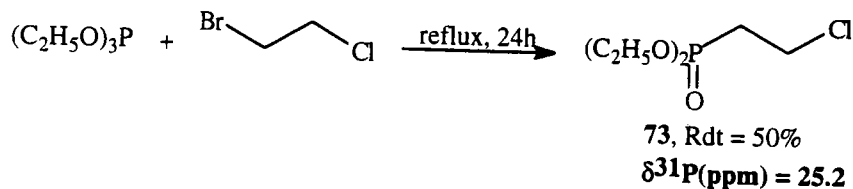
Le tosylate obtenu sera utilisé dans un essai de détosylation dans une étape ultérieure dans le but d'obtenir le 2-iodoéthylphosphonate de diéthyle.

IV. Synthèse de phosphonates halogénés

Dans ce paragraphe, nous avons tenté de préparer par différentes voies de synthèse toute la famille de composés β-halogénophosphonylés c'est à dire porteur de l'atome de chlore ou de brome ou d'iode le plus difficile à obtenir.

IV.1. Préparation du 2-chloroéthylphosphonate de diéthyle

La préparation de ce composé consiste en une simple réaction d'Arbuzov avec addition de phosphite de triéthyle sur le 1-bromo-2-chloroéthane¹⁴⁹ à très fort reflux (120°C) pendant 24 heures. Le produit obtenu a été purifié par distillation sous pression réduite.

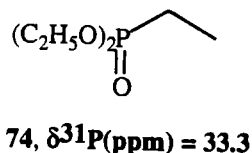


Remarques :

Comme il a été fait état dans la partie C.II.2.3.1., le réarrangement d'Arbuzov s'accompagne en général d'une réaction parallèle d'isomérisation du phosphite de triéthyle libérant des produits secondaires notamment l'éthylphosphonate de diéthyle. Nous avons pu isoler ce sous-produit d'Arbuzov lors de l'étape de purification par distillation.

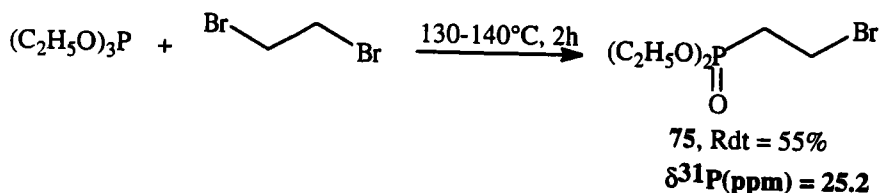
Cela s'est avéré d'une grande importance pour nous car ce produit par son $\delta^{31}P$ nous servira de « base » dans l'établissement d'un modèle de prédiction du déplacement chimique du phosphore. De plus dans la plupart des réactions d'Arbuzov traitées, nous avons retrouvé ce produit secondaire lors de nos analyses RMN en faible quantité. Il était important de pouvoir l'identifier en l'isolant.

Nous le dénommons de ce fait comme composé et nous donnons son déplacement chimique en RMN ^{31}P :



IV.2. Synthèse du 2-bromoéthylphosphonate de diéthyle

La synthèse de ce composé décrite en 1947 par Ford-Moore et Williams¹⁵⁰, consiste en l'addition d'un équivalent de phosphite de triéthyle à 1.5 équivalents de 1,2-dibromoéthane. La réaction s'effectue en 2 heures à très fort reflux (130-140°C). Le produit recueilli est purifié par distillation sous pression réduite avec un rendement de 55%.



IV.3. Synthèse du 2-iodoéthylphosphonate de diéthyle

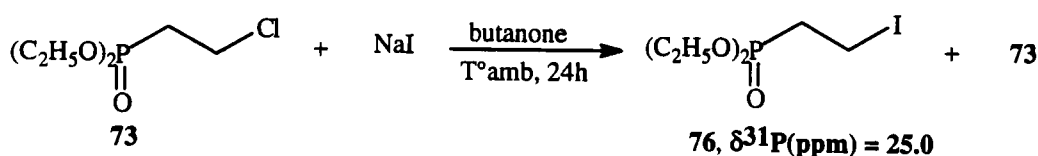
Pour clore la famille des phosphonates halogénés, nous avons tenté de préparer le composé iodé. Cette synthèse plutôt difficile, nous a contraint à essayer différentes voies de synthèse. Les divers essais¹⁵¹⁻¹⁵³ réalisés sont répertoriés avec les conditions opératoires utilisées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Essais d'obtention du composé iodé

Essai N°	Produit initial N°	Conditions opératoires	Produit obtenu
1 ⁽¹⁵¹⁾	72	NaI, butanone, T° amb, 72h	Tosylate de départ
2 ^(152,153)	73	NaI, butanone, 90°C, 24h	Traces produit iodé + composé vinylique majoritaire
3 ^(152,153)	73	NaI, butanone, T° amb, 24h	Mélange composés chlorés + iodés

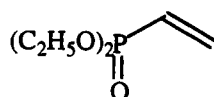
A la vue des résultats obtenus, la méthode la plus adéquate pour obtenir le composé iodé est celle correspondant à l'essai N° 3. Nous avons donc opté pour la réaction de substitution nucléophile du chlore par l'iode dans la butanone à température ambiante.

La réaction est la suivante :



Nous n'avons pu isoler le composé iodé du mélange final mais le fait que le composé **73** ait été préalablement synthétisé, isolé par purification puis distingué par analyses en RMN ¹H, RMN ³¹P, RMN ¹³C et GC/MS, nous avons pu mettre en évidence et prouver la formation du produit iodé **76**.

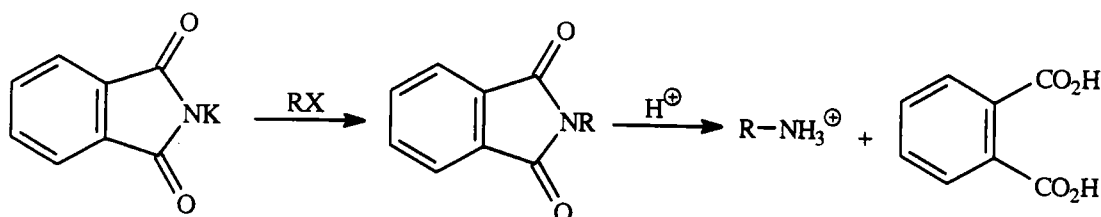
En ce qui concerne l'essai N° 2, le fait de chauffer le mélange au reflux de la butanone a entraîné majoritairement la déhydrohalogénéation du composé initial **73** en délivrant le phosphonate de type vinylique :



V. Synthèse de phosphonates azotés : le double motif méthylénique est relié à un atome d'azote

V.1. Préparation du 2-phthalimidoéthylphosphonate de diéthyle

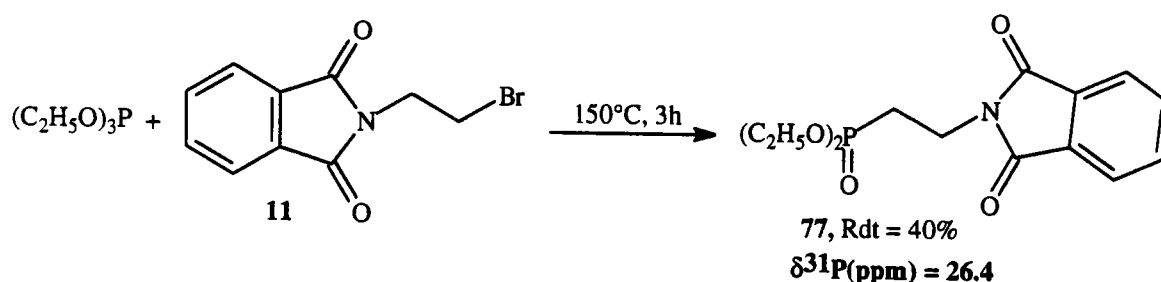
La synthèse de Gabriel⁷⁵ permet de convertir un composé alkylé en amine primaire selon la réaction générale suivante :



L'alkyle RX de départ est traité par du phthalimide potassique puis le composé obtenu subit une hydrolyse, libérant l'amine.

En ce qui concerne la synthèse du phosphonate porteur de cette fonction, nous avons utilisé une voie de synthèse analogue à la procédure dite de Ing-Manske^{75,154} qui sera développée ultérieurement.

La préparation du 2-phthalimidoéthylphosphonate de diéthyle⁷⁴ consiste à additionner le N-(2-bromoéthyl)phthalimide **11** au phosphite de triéthyle à très fort reflux, et la solution est laissée ainsi durant 3 heures. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice et on recueille une huile recristallisée dans le mélange éther/éther de pétrole.

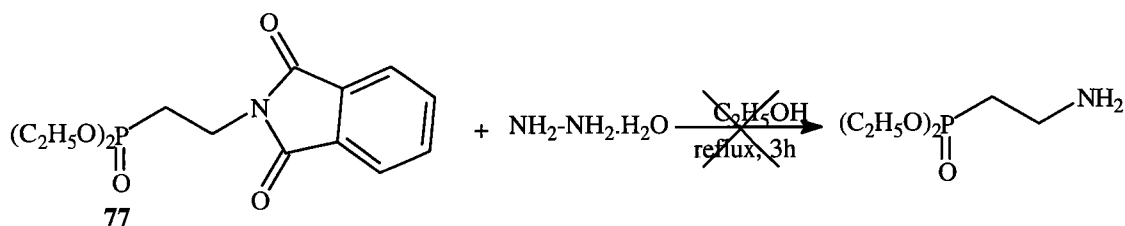


V.2. Essai de synthèse du 2-aminoéthylphosphonate de diéthyle

C'est l'étape finale pour obtenir l'amine primaire et dite synthèse de Ing-Manske^{75,154}. Cette procédure consiste à chauffer le phthalimide en présence d'hydrazine hydratée⁷⁴ dans une réaction d'échange entre les deux réactifs : c'est une hydrazinolyse.

Cette hydrazinolyse a été mise au point par Ing et Manske¹⁵⁴ en 1926 et remplacée par analogie la seconde étape de la synthèse de Gabriel.

La réaction mise en œuvre est la suivante :



Malheureusement nous ne pouvons affirmer que le produit isolé est l'amine. En effet nous avons un mélange de deux produits (2 pics en RMN ³¹P) dont celui de départ (produit 77) majoritaire à 55%. Nous avons supposé que le second composé était l'amine : résultat confirmé par la présence d'un singulet large du groupement aminé repéré nettement en RMN du proton mais la RMN ¹³C était inexploitable.

Nous ne tiendrons donc pas compte de ce produit dans la suite de notre travail attendant à la mise au point d'une méthode de prédiction du $\delta^{31}\text{P}$.

E. Etude de quelques phosphonates particuliers

I. Synthèse de phosphonates à fonctions variées du type $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})(\text{C})(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$

Nous avons choisi de traiter cette catégorie de phosphonates, ce qui peut paraître incongru, après les deux grandes familles de phosphonates préparés précédemment.

En effet, ces phosphonates directement substitués sur le carbone lié à l'atome de phosphore, se devaient d'être traités en dernier lieu afin de :

- pouvoir déjà faire un parallèle entre les deux catégories de phosphonates ne se différenciant que par la chaîne alkylante précédant la fonctionnalisation ;
- pouvoir observer de visu, grâce aux $\delta^{31}\text{P}$ des composés préparés, l'influence créée par une augmentation de la longueur de la chaîne liée au phosphore pour des composés similaires ;

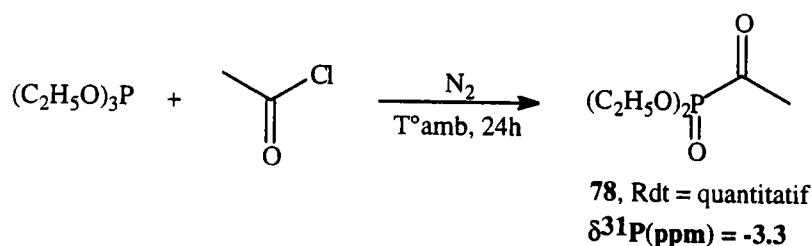
Enfin ces phosphonates représentent une catégorie particulière de composés puisque l'influence du substituant greffé en position α du phosphore, se fait directement ressentir sur le déplacement chimique du phosphore.

Nous avons donc préparé des composés à fonctions très diverses avec parfois des homologues des phosphonates précédemment synthétisés dans les parties C et D.

I.1. Synthèse du 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle

Nous avons choisi la méthode classique rapportée dans la littérature par Berlin et Hellwege²⁶ en 1965 pour préparer cet α -cétophosphonate. Des travaux antérieurs réalisés par Kabachnik¹⁵⁵ ont démontré que les chlorures acétylés tels que le chlorure d'acétyle ou le chloroformate d'éthyle réagissent très bien avec les phosphites de trialkyle en délivrant des phosphonates par réarrangement de Michaélis-Arbuzov.

En effet le traitement du chlorure d'acétyle par du phosphite de triéthyle, sous courant d'azote, à température ambiante durant 24 heures, donne le 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle : le produit ne nécessite pas de purification et est obtenu avec un rendement quantitatif.

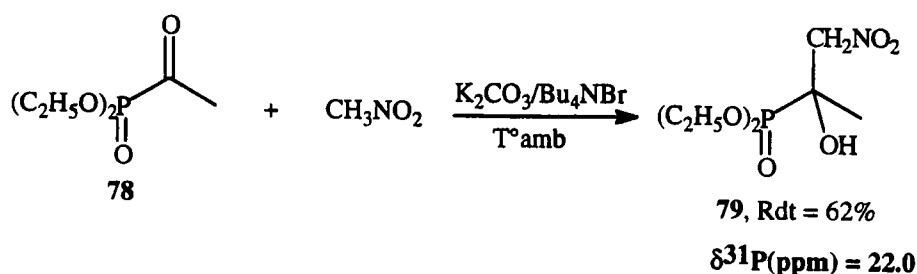


Remarque :

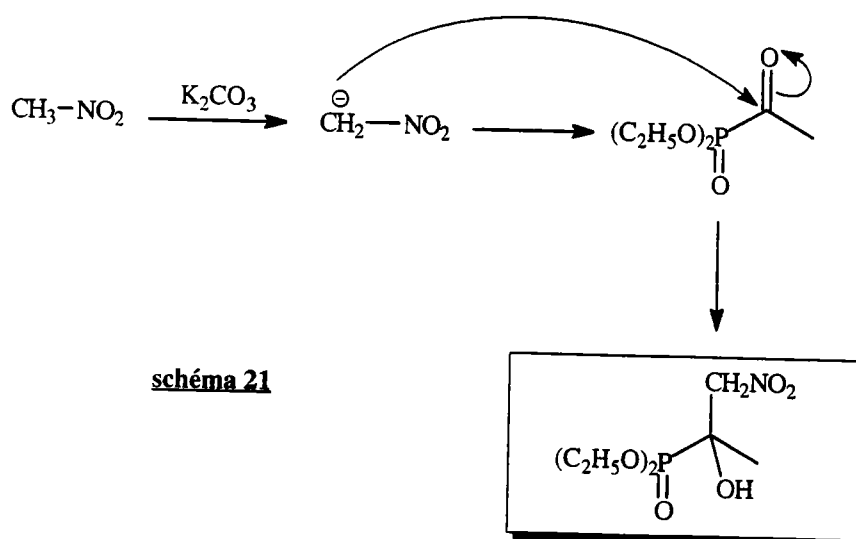
Le déplacement chimique en RMN ^{31}P du composé **78** est négatif et présente un écart énorme en ppm par rapport aux phosphonates antérieurs déjà préparés ; les plus faibles valeurs notées jusqu'alors correspondant à la catégorie des sulfones des phosphonates possédant un motif méthylénique dans la chaîne liée au phosphore (avec un $\delta^{31}\text{P}$ de l'ordre de +10-11 ppm).

I.2. Synthèse du 1-hydroxy-1-méthyl-2-nitroéthylphosphonate de diéthyle

Cette synthèse consiste en une réaction d'addition de nitrométhane à un phosphonate acylé, précurseur préparé à l'étape précédente : le composé **78**. Il s'agit d'une réaction qui s'effectue par catalyse par transfert de phase¹⁵⁶ mettant en œuvre le couple de réactifs carbonate de potassium/bromure de tétrabutylammonium, à température ambiante. Le produit est purifié par recristallisation dans le benzène.



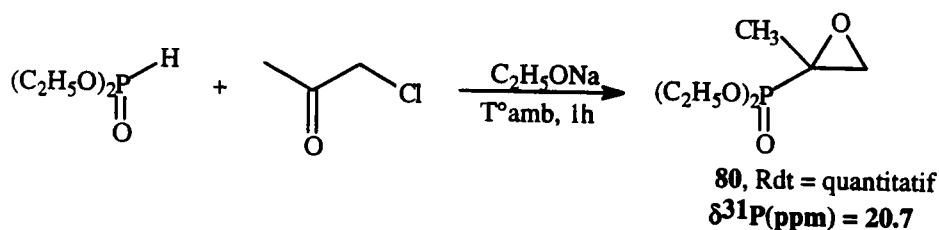
Il s'agit d'une simple addition du nitrométhane sur le composé acylé **78**. Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant (schéma 21) :



I.3. Synthèse du 1-méthyl-1,2-époxyéthylphosphonate de diéthyle

L'intérêt voué aux époxyphosphonates fut généré notamment par la découverte d'un nouvel antibiotique, la phosphonomycine, dans le courant des années soixante. En effet, la structure nouvelle de cet antibiotique du type acide [1,(-)-(1R,2S)-1,2-époxypropyl] phosphonique a déclenché un intérêt général pour la synthèse des époxyphosphonates^{157,158}. Une étude antérieure de quelques années menée par Sturzt¹⁵⁹, concernait déjà leur possible potentialité en tant qu'intermédiaire dans le mécanisme réactionnel de phosphites de dialkyle avec des α -halogénocétone.

La synthèse de ces composés est facile à mettre en œuvre et réside en une addition d'un sel d'alcoolate¹⁶⁰ sur du phosphite de diéthyle et une α -halogénocétone, ici la chloroacétone, à température ambiante pendant une heure.



En ce qui concerne la préparation de composés de ce type, la littérature recense différentes voies^{160,161} d'accès possibles, bien que certaines, d'après la littérature, soient sujettes à discussion.

Nous les résumons à l'aide d'un schéma¹⁶⁰ récapitulatif (schéma 22) :

- la réaction d'un phosphonate de dialkyle porteur de la fonction halohydrine, avec une base (voie A) ;
- la réaction d'un phosphonate de dialkyle sodé avec une α -halogénocétone (voie B) ;
- la réaction de Darzen's entre un chlorométhylphosphonate de dialkyle et un composé carbonylé qu'il s'agisse d'un aldéhyde ou d'une cétone (voie C) ;
- une réaction d'époxydation directe de phosphonates insaturés en présence d'un catalyseur tel qu'un peroxyde ou un péroxyde (voie D).

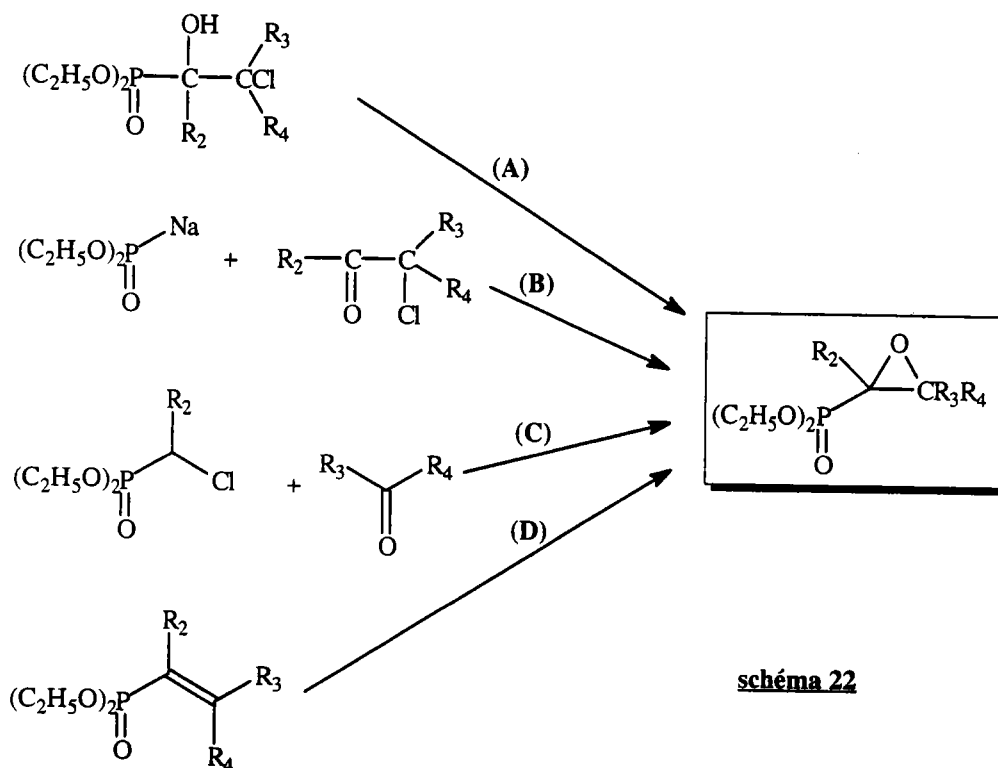


schéma 22

Cependant ces quatre voies de synthèse présentent des limitations importantes quant à leur utilisation et les produits obtenus :

- la voie B, selon la littérature¹⁶², délivre le phosphate vinylique ainsi que le β -cétophosphonate ;
- la voie C avec la réaction de Darzen's est limitée aux cétones et aux aldéhydes arylés ;
- la voie D avec l'époxydation directe de phosphonates insaturés par l'acide trifluoroacétique comme oxydant, peut provoquer la réouverture de l'époxyde après sa formation¹⁶³.

Nous proposons le mécanisme réactionnel (schéma 23) suivant :

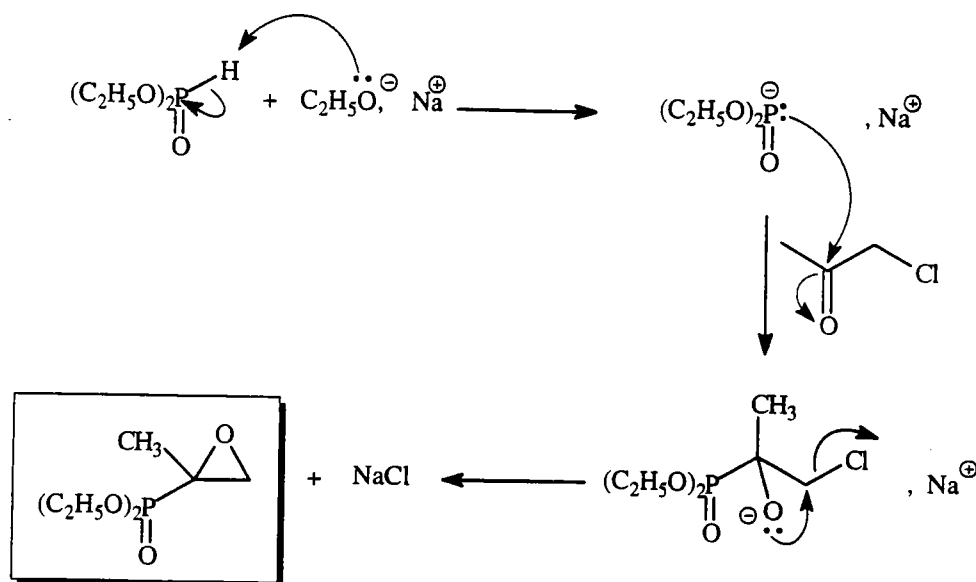


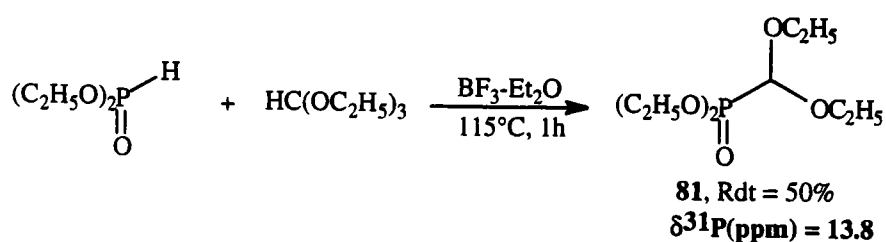
schéma 23

I.4. Synthèse du 1,1-diéthoxyméthylphosphonate de diéthyle

La littérature rapporte de nombreuses méthodes de synthèse relatives à la préparation de ce produit. Dès 1964, des équipes russes telles que celle de Razumov et Moskva^{164,165} ont mis au point la synthèse de ce produit par réaction d'addition de phosphite de diéthyle (entre autre alkyle testé) sur l'orthoformate de triéthyle à la température de 180°C avec perte d'une molécule d'éthanol. Cependant le rendement obtenu est faible, 30%.

En 1968, Dietsche¹⁶⁶ par contre, utilise le chlorophosphonite de diéthyle additionné à l'orthoformate de triéthyle durant 3 heures à 135°C avec un rendement nettement amélioré de 70%. Enfin en 1969 puis 1974, Gross et Costisella¹⁶⁷ proposent deux autres voies d'accès supplémentaires toujours en partant de l'orthoformate de triéthyle.

Nous nous sommes intéressés cependant à une procédure de synthèse un peu plus récente, datant de 1984, qui par sa simplicité de mise en œuvre, son temps de réaction fort court (1 heure) et l'utilisation d'un catalyseur, le trifluorure de bore-éthérate¹⁶⁸, nous a permis de préparer rapidement le phosphonate correspondant. Le produit a été purifié par distillation sous pression réduite.



L'utilisation de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, acide de Lewis, permet ici d'accélérer l'addition de phosphite de diéthyle sur l'orthoformate de triéthyle, ce qui explique le temps de réaction très court d'une heure.

Cette constatation a été faite également dans d'autres réactions délivrant des phosphonates telles que lors de l'obtention d'anilinobenzylphosphonates de diéthyle¹⁶⁹ décrite récemment encore dans la littérature.

Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant (schéma 24) :

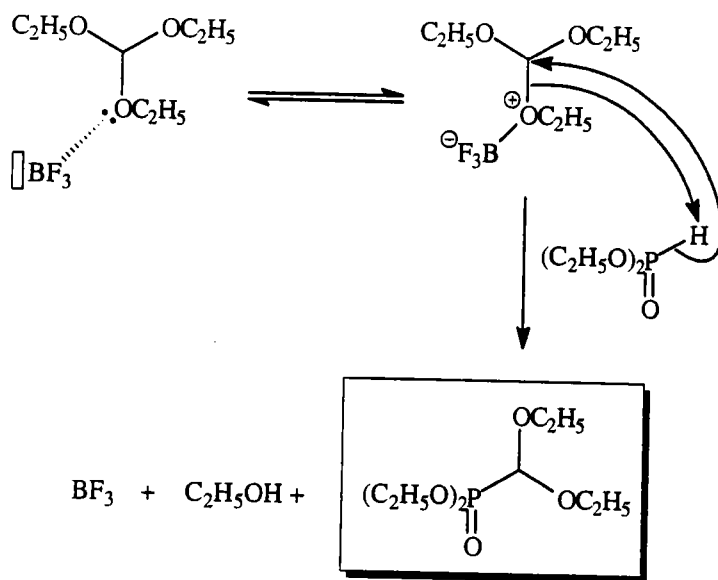
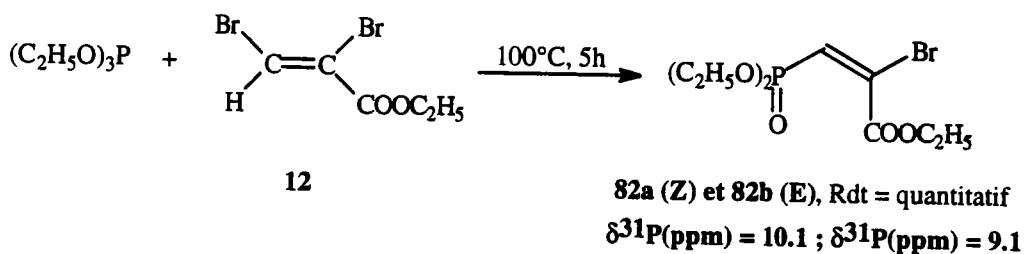


schéma 24

I.5. Synthèse du 2-bromo-3-éthoxy-3-oxoprop-1-énylphosphonate de diéthyle

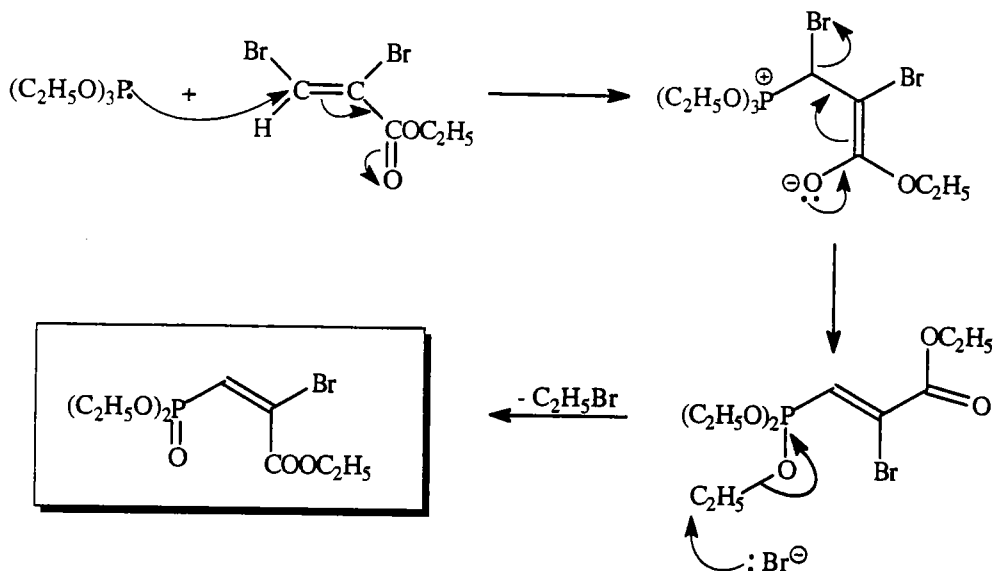
Le composé halogéné précurseur est le (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle **12**. Le phosphonate est obtenu par simple addition⁷⁶ de phosphite de triéthyle sur le composé **12** à la température de 100°C durant 5 heures.

Le produit résultant n'a pas nécessité de purification.



Nous obtenons un mélange de 2 isomères Z et E différenciés notamment par RMN du proton. L'isomère Z est nettement majoritaire et représente 77% du mélange par rapport à 13% pour l'isomère E ; enfin nous obtenons également 10% d'un sous-produit (à savoir le composé N° 74 : l'éthylphosphonate de diéthyle).

Le mécanisme proposé pour expliquer la formation de ces composés est le suivant (schéma 25) :



Remarque :

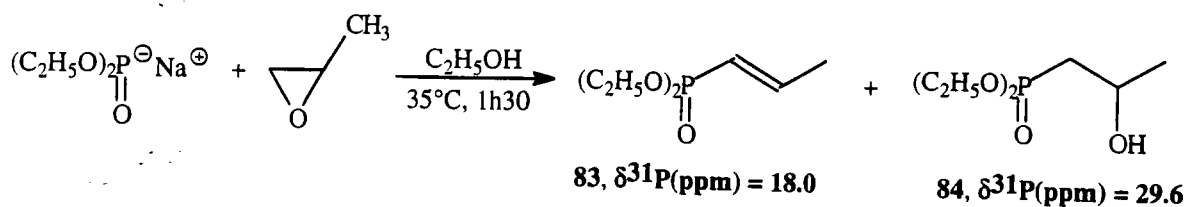
Une étape ultérieure possible quant à l'utilisation du composé 82 était de pouvoir obtenir la triple liaison par réaction de déhydrohalogénéation grâce à la triéthylamine⁷⁶ dans l'éther à reflux. Nous avons tenté cette réaction mais le produit final obtenu, bien que porteur de la liaison triple, identifiée en RMN ¹³C, n'a pu être retenu pour son déplacement chimique en RMN ³¹P (produit pas assez pur : mélange de produits de départ + composé porteur de la liaison triple). Le $\delta^{31}\text{P}$ étant le moteur de toute notre étude, nous devons être absolument certaine des valeurs en RMN du phosphore.

I.6. Synthèse du prop-1-énylphosphonate de diéthyle

L'action de phosphite de diéthyle sodé¹⁷⁰ en milieu éthanolique sur l'oxyde de propylène conduit dans un premier temps à la formation du 2-hydroxypropylphosphonate de diéthyle. Le prolongement du temps de contact des réactifs en présence fait apparaître le phosphonate éthylénique correspondant, par suite d'une déshydratation de l'alcool dans les conditions opératoires utilisées.

L'équipe de Baboulène et Sturzt¹⁷⁰ en 1979 a essayé en utilisant divers alcools en tant que solvant de réaction, de mieux comprendre le mécanisme d'addition, de manière à tenter de mieux contrôler la sélectivité des différentes étapes.

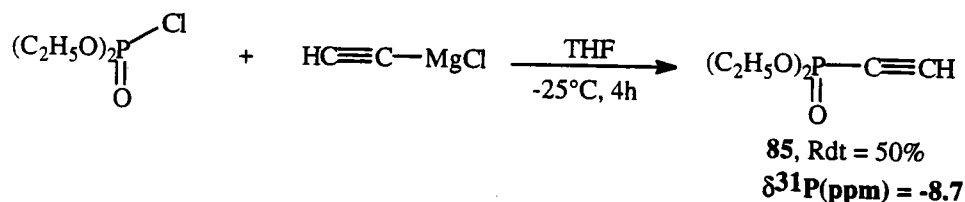
La réaction étudiée est la suivante :



Bien qu'ayant appliqué les conditions opératoires décrites par la littérature¹⁷⁰ concernant l'obtention des phosphonates éthyléniques, nous n'avons pas réussi à nous départir totalement de l'alcool intermédiaire. Cette réaction nous a donc permis d'obtenir un mélange des deux produits avec un rendement global après purification par distillation sous pression réduite de 50%. Le composé éthylénique est majoritaire dans le mélange. Nous n'avons rencontré aucune difficulté quant à leur distinction lors des analyses que ce soit en RMN ¹H, RMN ¹³C ou RMN ³¹P.

I.7. Synthèse de l'éthynylphosphonate de diéthyle

Par comparaison avec l'impact que possède une liaison double accolée au phosphore, nous désirions préparer un phosphonate porteur d'une liaison triple et la plus simple possible. C'est pourquoi nous avons préparé l'éthynylphosphonate de diéthyle en une étape par réaction du chlorophosphate de diéthyle et un magnésien acétylénique¹⁷¹, dans le tétrahydrofur anhydre à -25°C. Nous avons adapté les conditions opératoires décrites par Balthazor et Florès¹⁷¹ à notre synthèse ; ceux-ci ayant préparé plutôt des organophosphinates. La réaction est la suivante :



Nous avons procédé à quelques variantes par rapport aux données de la littérature notamment en ce qui concerne la température. D'autre part la solution est ramenée, après réaction totale au bout de 4 heures à -25°C, à température ambiante durant une nuit sous vive agitation puis hydrolysée par une solution aqueuse saturée en NH₄Cl.

D'autres variantes de cette synthèse sont rapportées dans la littérature et nous en citerons quelques unes :

- la procédure de Chattha et Aguiar¹⁷² qui opèrent dans l'éther à 0°C,
- plus récemment en 1986, Acheson *et ses collaborateurs*¹⁷³ ont fait état de toute une série de synthèses et réactions utilisant l'éthynylphosphonate de diéthyle.

Il est à noter que la synthèse des phosphonates acétyléniques est relativement bien développée dans la littérature. Cependant nous avons pour but de préparer la liaison acétylénique la plus simple possible avec le moins d'étapes intermédiaires.

II. Synthèse d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle et de diaryle

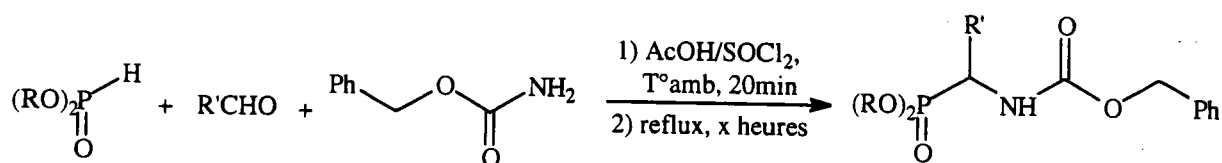
II.1. Procédé utilisant l'addition d'un phosphite de dialkyle ou de diaryle sur le benzylcarbamate et le benzaldéhyde (ou un benzaldéhyde fonctionnalisé)

II.1.1. Mise en œuvre de la réaction

Nous nous sommes intéressés à l'influence que pouvait avoir, par rapport au phosphore, un cycle aromatique en position α et le fait qu'il soit porteur d'un substituant donneur ou accepteur.

Dans cette optique, nous avons utilisé le procédé de synthèse mis au point par une équipe chinoise¹⁷⁴ en 1990 et l'avons adapté selon les besoins aux différents réactifs mis en jeu.

Il s'agit d'une addition de phosphite de dialkyle ou de diaryle sur un mélange benzaldéhyde (ou ses dérivés) et benzylcarbamate à 60-70°C, en présence d'acide acétique glacial et de chlorure de thionyle.



II.2. Choix des réactifs de départ

II.2.1. Choix du radical

Dès le départ, nous nous sommes fixés l'étude des phosphonates de diéthyle quels qu'ils soient en ce qui concerne le déplacement chimique du phosphore. Pourtant à ce stade et compte tenu des possibilités offertes par ce type de réaction, il nous a semblé intéressant de jouer sur le radical même des composés pour objectivement constater l'influence de ce dernier au regard de l'atome de phosphore. C'est pourquoi nous avons préparé toute une gamme de produits porteurs du radical éthyle mais aussi certains des homologues porteurs du radical méthyle, butyle et phényle.

Un tableau récapitulatif des résultats obtenus permettra de constater de visu les variations apportées au niveau du $\delta^{31}P$.

II.2.2. Choix du substituant sur le cycle ainsi que sa position (para, méta et ortho)

Notre premier objectif était de préparer toute une gamme de phosphonates porteurs du radical éthyle et dont le cycle aromatique en α du phosphore, se décline comme suit :

$\Rightarrow$ R = éthyle, les substituants OH, OMe, NO₂ et Br sont positionnés en para,

⇒ R = éthyle, les substituants OH, OMe, NO₂ et Br sont positionnés en méta,

⇒ R = éthyle, les substituants OH, OMe, NO₂ et Br sont positionnés en ortho,

Dans un deuxième temps, concernant uniquement la première série avec les substituants positionnés en para, nous avons modifié le radical R = éthyle en méthyle, butyle et phényle comme suit :

⇒ R = méthyle, les substituants OH, OMe, NO₂ et Br sont positionnés en para,

⇒ R = butyle, les substituants OH, OMe, NO₂ et Br sont positionnés en para,

⇒ R = phényle, les substituants OH, NO₂ sont positionnés en para.

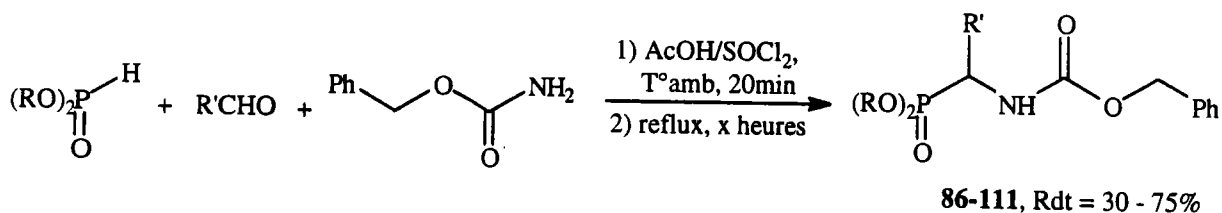
Remarque :

Il est bon de préciser que pour chacun des radicaux, nous avons également préparé le composé issu du benzaldéhyde non fonctionnalisé.

D'autre part, pour le cas où R = phényle, nous n'avons pas jugé utile de compléter notre série de produits et n'avons de ce fait préparé que deux composés : un possédant un substituant donneur (OH) l'autre attracteur (NO₂).

II.3. Résultats et discussion

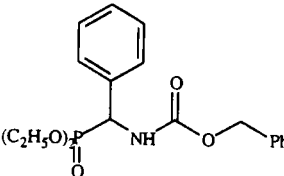
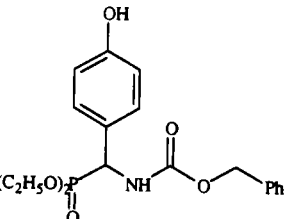
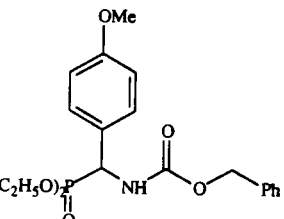
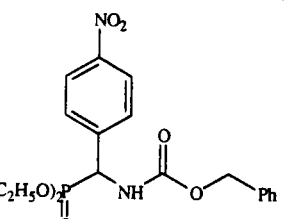
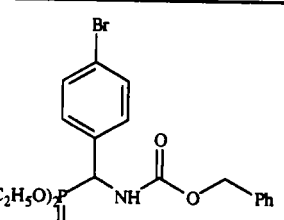
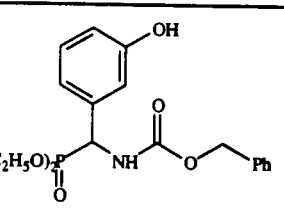
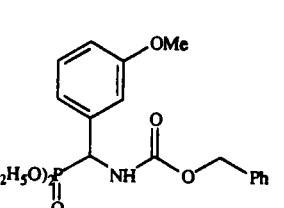
Nous rappelons pour mémoire la réaction générale, sujet de notre étude :

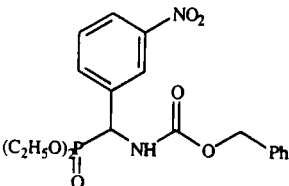
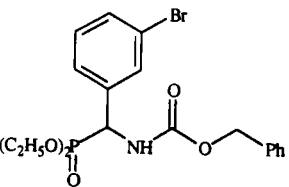
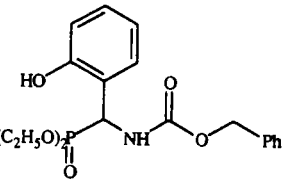
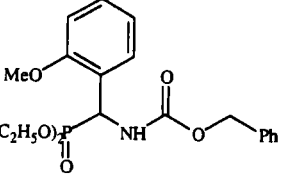
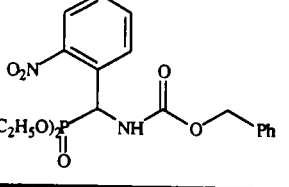
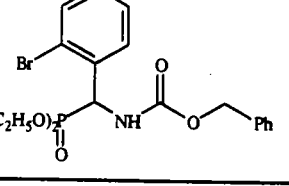
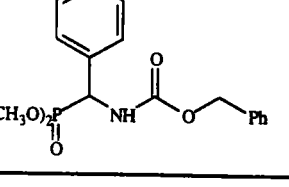
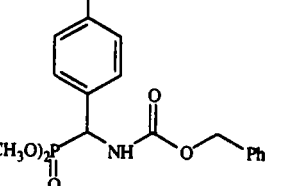


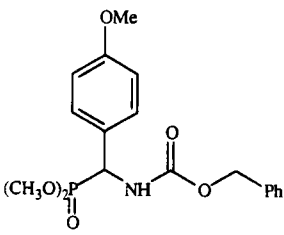
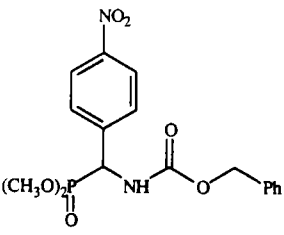
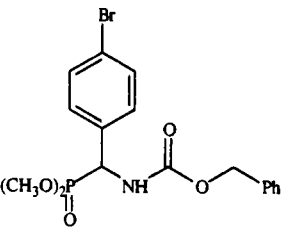
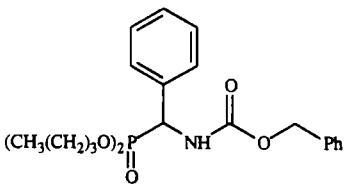
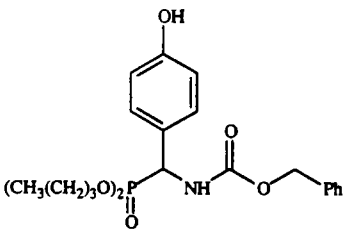
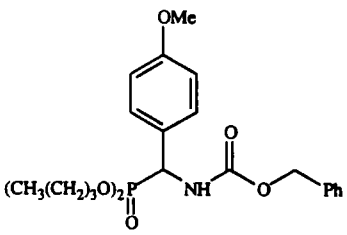
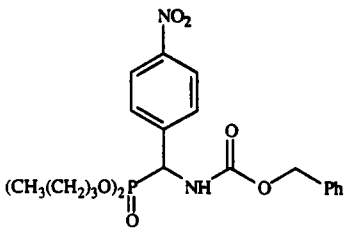
Tous les résultats relatifs à la réaction précédente sont rassemblés dans le tableau 14 répertoriant notamment le temps réactionnel correspondant à chaque produit, le rendement, le déplacement chimique en RMN ³¹P...

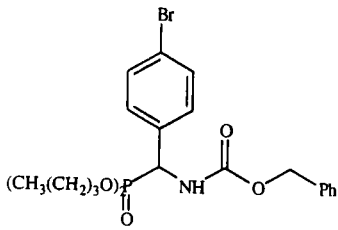
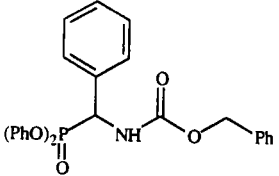
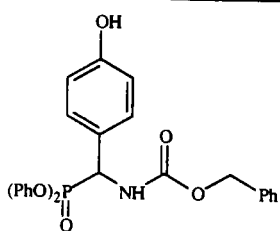
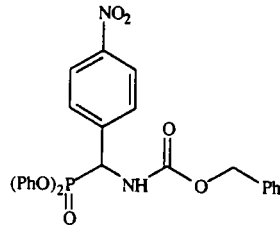
Il s'agit d'une série comprenant 26 produits.

Tableau 14 : Synthèse d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle, de diaryle

R	R'	N°	Formule	Temps (h)	Rdt (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
Et	Ph	86		6	72	<u>21.1</u>
Et	4-HOC ₆ H ₄	87		6	52	<u>21.3</u>
Et	4-MeOC ₆ H ₄	88		11-12	75	<u>20.7</u>
Et	4-NO ₂ C ₆ H ₄	89		6	35	<u>19.3</u>
Et	4-BrC ₆ H ₄	90		9-10	55	<u>20.3</u>
Et	3-HOC ₆ H ₄	91		6-7	65	<u>20.5</u>
Et	3-MeOC ₆ H ₄	92		11	43	<u>20.9</u>

R	R'	N°	Formule	Temps (h)	Rdt (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
Et	3-NO ₂ C ₆ H ₄	93		7	52	<u>19.5</u>
Et	3-BrC ₆ H ₄	94		8-9	55	<u>20.3</u>
Et	2-HOC ₆ H ₄	95		6-7	36	<u>20.8</u>
Et	2-MeOC ₆ H ₄	96		11-12	35	<u>21.5</u>
Et	2-NO ₂ C ₆ H ₄	97		4	36	<u>19.4</u>
Et	2-BrC ₆ H ₄	98		9	46	<u>20.9</u>
Me	Ph	99		7	35	<u>23.5</u>
Me	4-OHC ₆ H ₄	100		8	30	<u>23.1</u>

R	R'	N°	Formule	Temps (h)	Rdt (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
Me	4-MeOC ₆ H ₄	101		6	30	<u>23.7</u>
Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	102		6	35	<u>21.8</u>
Me	4-BrC ₆ H ₄	103		6-7	35	<u>22.8</u>
Bu	Ph	104		6	51	<u>21</u>
Bu	4-HOC ₆ H ₄	105		8	45	<u>20.7</u>
Bu	4-MeOC ₆ H ₄	106		8	65	<u>21.3</u>
Bu	4-NO ₂ C ₆ H ₄	107		8	50	<u>19.3</u>

R	R'	N°	Formule	Temps (h)	Rdt (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
Bu	4-BrC ₆ H ₄	108		8	53	<u>20.3</u>
Ph	Ph	109		3	70	<u>13.5</u>
Ph	4-HOC ₆ H ₄	110		3-4	57	<u>13.2</u>
Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	111		3-4	58	<u>11.7</u>

Les rendements ont été calculés dans la plupart des cas après purification par recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (50/50) sauf pour les produits N° 92, 95, 97, 98, 103 et 108 qui sont des liquides (non purifiés, donc rendements bruts).

A la vue des résultats de ce tableau, nous pouvons émettre plusieurs conclusions concernant tout d'abord la série des composés para :

- si l'on compare tous les produits dont le substituant, qu'il soit donneur ou attracteur, est positionné en para, on constate que lorsque R = phényle (N° 110 et 111), on a une baisse conséquente du déplacement chimique du phosphore (de l'ordre d'environ 8 ppm) par rapport aux 3 autres radicaux alkyles : séries de produits N° 87 à 90, N° 100 à 103, N° 105 à 108 ;

- au contraire, dans le cas où l'on reste dans la famille des radicaux alkyles (R = Me, Et et Bu), on constate peu de disparité au niveau du déplacement chimique du phosphore.
La séquence est la suivante :

$$\delta\text{Me} > \delta\text{Et} \geq \delta\text{Bu}$$

- en se focalisant par contre sur les substituants eux-mêmes, donneurs comme OH, OMe ou attracteurs comme NO₂, Br ; il en ressort que quel que soit le radical R= Me, Et ou Bu,

la présence d'un substituant donneur (produits N° 87, 88, 100, 101, 105 et 106) déblinde davantage le $\delta^{31}\text{P}$ qu'un substituant attracteur (produits N° 89, 90, 102, 103, 107 et 108).

En ce qui concerne uniquement la gamme de composés 86-98 (R = Et en para, méta, ortho), plusieurs conclusions s'imposent :

- quelle que soit la position du groupement nitro (NO_2), sur le cycle aromatique, il est celui qui blinde le plus (a la plus faible influence vis à vis du déplacement chimique du phosphore) ; de plus sa valeur en ppm est constante (19.3 ppm - 19.5 ppm - 19.4 ppm) ;

- ce sont toujours les substituants donneurs qui déblindent le plus qu'ils soient positionnés en para, méta ou ortho ;

- enfin quel que soit la position des substituants sur le cycle, il y a peu de différence en ppm d'un $\delta^{31}\text{P}$ à un autre pour un même substituant.

Si l'on se réfère au dérivé méthoxy par exemple, en para (N° 88) $\delta^{31}\text{P} = 20.7$ ppm, en méta (N° 92) $\delta^{31}\text{P} = 20.9$ ppm, en ortho (N° 96) $\delta^{31}\text{P} = 21.5$ ppm ; la variation totale en ppm est de seulement 0.8 ppm.

II.4.Conclusion

Nous pouvons donc conclure en disant que le déplacement chimique du phosphore subit ici l'influence de deux paramètres que sont :

- ⇒ les effets stériques (comme dans le cas d'un changement de radical R = Me, Et ,Bu),
- ⇒ les effets électroniques (effet mésomère, effet inductif).

Ces constatations rejoignent en somme celles déjà exploitées et étudiées par nombre de théoriciens ayant travaillé sur le déplacement chimique du phosphore et notamment sur l'établissement de formules mathématiques le traduisant.

Cela nous permet de faire le parallèle avec l'étude bibliographique relative à l'exploitation théorique de la RMN ^{31}P et de ses applications possibles.

D'autre part ceci nous permet également d'introduire la dernière partie de notre travail de recherche qui consiste en l'application des produits synthétisés, avec la mise au point d'une méthode de calcul ou formule permettant de prédire le déplacement chimique d'un composé phosphoré. Cette application est relative au départ à la série des phosphonates (avec R = éthyle) mais nous avons pu l'étendre grâce à 13 composés (N° 99 à 111) à une plus grande variété de produits.

A. Etude bibliographique

I. Introduction

Le premier signal en RMN fut détecté en 1945 par Bloch, Hansen et Packard¹⁷⁵ à Stanford ainsi que par Purcell, Torrey et Pound¹⁷⁶ à Harvard cette même année. En RMN ^{31}P , les premiers signaux concernant des composés phosphorés, ont été reportés par Dickinson¹⁷⁷ en 1951 ainsi que Gutowsky *et ses collaborateurs*^{178,179} la même année. Ainsi les premières études entreprises par cette équipe sur des composés phosphorés tels que PF_3 et HPF_4 ont grandement contribué au développement de théories permettant une estimation des constantes de couplage ou du déplacement chimique en phosphore.

Le développement commercial des spectromètres en 1955 a permis de mettre en évidence l'important apport de la RMN ^{31}P dans la résolution de certaines structures moléculaires. Ainsi en 1956, Muller et Goldenson¹⁸⁰, Van Wazer *et ses collaborateurs*¹⁸¹ ont mis à jour des listings de centaines de produits phosphorés. De ce fait, Parks¹⁸² en 1957 et Callis *et ses collaborateurs*¹⁸³ ont pu avec succès corréler la structure des molécules avec leur déplacement chimique en RMN ^{31}P .

En 1962, Jones et Katritzky¹⁸⁴ ont établi une sorte de compilation de toutes les valeurs de RMN ^{31}P connues rassemblant 59 références. Crutchfield *et ses collaborateurs*¹⁸⁵ en 1967, ont publié les premiers travaux entièrement consacrés à la RMN du phosphore. Van Wazer¹⁸⁵ y présente en effet un traité complet sur la théorie concernant les déplacements chimiques en RMN ^{31}P ainsi que les constantes de couplage proton-phosphore pour environ 3000 produits. Cette publication ainsi que deux autres rédigées par Mavel¹⁸⁶ en 1966 et 1973 décrit les débuts de la RMN du phosphore à partir des années cinquante jusqu'à décembre 1969.

Avec l'introduction en 1970 de la transformée de Fourier (FT), ainsi que des spectromètres de RMN à haut champ et aimant supraconducteur, la RMN ^{31}P a permis alors l'étude de composés phosphorés organiques, inorganiques ainsi que biologiques. D'autre part, de nombreuses applications biologiques et médicales en RMN ^{31}P ont vu le jour durant les années soixante dix : cet aspect des choses a été mis en évidence par Burt, Glonek et Barany¹⁸⁷ en 1977, Gadian *et ses collaborateurs*¹⁸⁸ en 1979, Hollis¹⁸⁹ en 1979, Ugurbil, Schulman et Brown¹⁹⁰ en 1979, Gorenstein¹⁹¹ en 1978, enfin Gorenstein et Goldfield¹⁹² en 1982. Outre ces deux domaines, la RMN ^{31}P trouve également de nombreuses applications dans le domaine de la biochimie^{193,194}.

Il est bien sûr impossible de couvrir toute la littérature ayant trait à l'étude de l'évolution des déplacements chimiques en RMN ^{31}P selon l'influence des groupements donneurs ou attracteurs vis à vis de l'atome de phosphore même. Nous évoquerons les auteurs¹⁹⁵ qui ont élaboré une théorie sur le déplacement chimique du phosphore, théorie basée sur l'influence que certains facteurs exercent sur le phosphore tout en référant les formules traduisant le $\delta^{31}\text{P}$. Rappelons cependant que récemment¹⁹⁶, des progrès relatifs à l'interprétation du déplacement chimique en RMN ^{31}P ont été rapportés dans la littérature¹⁹⁶ : ces résultats ont été obtenus grâce à l'utilisation de programmes informatiques très complexes. Ceux-ci comme dans la plupart des théories évoquées ci-après font appel à la mécanique quantique et à la chimie-physique. Nous ne détaillerons donc pas cette théorie mais la citons en tant que référence récente.

II. Facteurs principaux influant sur le déplacement chimique du phosphore

II.1. La théorie de base

Divers auteurs ont essayé de mettre au point une formule relative au déplacement chimique du phosphore de différents composés phosphorés, mais la théorie fondamentale relative à ce sujet fut développée par l'équipe de Van Wazer *et ses collaborateurs*^{197,198} à la fin des années soixante. Cette théorie est basée sur les principes de la mécanique quantique et met en avant le fait que trois facteurs principaux semblent influencer sur le déplacement chimique du phosphore :

- la variation d'angle $\Delta\theta$ de la liaison σ dans la structure X-P-X (X étant un hétéroatome quelconque),
- un changement au niveau de la couche de recouvrement des électrons π ,
- la différence d'électronégativité existant entre l'atome de phosphore et l'hétéroatome situé en position α .

Mais d'autres facteurs peuvent également intervenir tels que :

- les effets électroniques : les orbitales du phosphore (3p, 3d), les effets mésomères ou inductifs,
- les effets stériques,
- la combinaison de plusieurs facteurs,
- enfin les effets de solvant, de température plus négligeables.

La théorie de Letcher et Van Wazer^{197,198} apparaît comme l'une des meilleures théories développées sur notre sujet : en effet par des calculs de mécanique quantique, ses auteurs ont mis au point une formule permettant de prédire le déplacement chimique du phosphore. Cette formule se traduit donc numériquement en termes suivants :

$$\delta = - 11828.5 + 7940 \cdot \zeta_1 + 149 \cdot n_d$$

ζ_1 représente une fonction qui caractérise les variations du $\delta^{31}\text{P}$ dues aux interactions σ ; n_d représente le nombre total d'électrons qui peuplent la couche électronique 3d pour l'atome de phosphore.

Cette théorie apparaît comme très complexe et nous ne développerons donc pas les calculs de mécanique quantique. Nous pouvons ajouter que cette formule trouve son application pour de nombreuses familles de composés phosphorés :

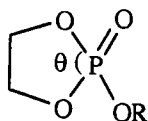
- des phosphines substituées,
- des composés thiophosphorylés,
- des dérivés sélénophosphorylés,
- des sels de phosphonium.

II.2. Influence de l'angle de liaison

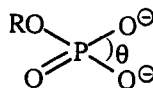
• Gorenstein et Kar^{199,200} ont proposé une corrélation empirique entre le $\delta^{31}\text{P}$ et les angles θ de liaison O-P-O dans les phosphates :

- cet angle de liaison O-P-O représente l'angle en degrés existant entre 2 atomes d'oxygène de préférence protonés ou estérifiés,

- dans le cas de phosphates triesters ou de phosphates monoesters dianioniques, il s'agit soit de l'angle de liaison décrit par le cycle, soit du plus petit angle O-P-O existant dans la molécule.

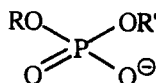


phosphate de triester



phosphate de monoester dianionique

Pour une grande variété d'alkylphosphates (mono, di et triesters cycliques ou acycliques ; neutres, monoanioniques ou dianioniques), une diminution de l'angle de liaison O-P-O (mesuré par analyse aux rayons X) dans la molécule entraîne elle-même une chute du $\delta^{31}\text{P}$ pour le noyau phosphoré ; de même les charges, seules, ne sont pas responsables du déblindage.



phosphate de diester monoanionique

Une fois de plus, cette théorie implique une méthode de calculs utilisant la mécanique quantique : la méthode utilisée est celle des calculs effectués à partir des orbitales moléculaires des atomes soit la méthode CNDO/2 SGF. En effet, le $\delta^{31}\text{P}$ dans le cas de phosphates de diesters monoanioniques est corrélé avec le paramètre « densité électronique » de l'atome de phosphore. Les paramètres moléculaires utilisés dans le cas de l'étude de phosphates de diesters monoanioniques qui ont été calculés, ont été obtenus par analyse des structures aux rayons X. Les calculs ont été définis par la méthode semi-empirique CNDO/2, dérivant d'un programme de mécanique quantique nommé CNINDO/2. Il est à préciser que seuls les électrons de valence ont été considérés, de même que pour le phosphore, seules les orbitales 3d ont été considérées. Les densités électroniques nommées P_{AA} ont été calculées pour quatre monoanions en utilisant le programme CNDO/2. Ce programme a permis d'établir la relation suivante :

$$\delta (\text{ppm}) = 1703,1 \cdot P_{AA} - 7882,9$$

Il faut préciser que cette formule est applicable uniquement pour calculer le $\delta^{31}\text{P}$ de ce type de phosphates de diesters monoanioniques.

☛ Il est à préciser que déjà d'autres auteurs, parmi lesquels Purdela²⁰¹ avaient établi une corrélation entre le déplacement chimique du phosphore et les angles de liaison existant dans une structure du type X-P-X pour un grand nombre de composés phosphorés bien que celle-ci soit relativement mauvaise.

☛ De même Kumamoto *et ses collaborateurs*²⁰² ainsi que Blackburn, Cohen et Weatherhall²⁰³ avaient déjà émis l'hypothèse d'une telle théorie mais sans conclure par une formule.

II.3. Influence des effets électroniques

☛ Rajzmann et Simon²⁰⁴ ont appliqué la méthode des perturbations aux fonctions d'onde^{205,206} CNDO/S afin de calculer les déplacements chimiques du phosphore de quelques phosphines, phosphites, phosphonates et phosphates. Ils montrent ici la nécessité d'introduire les orbitales 3d du phosphore et de considérer également $Z_{\text{eff}3d}$ comme un paramètre à déterminer pour chacune des familles de composés. Les valeurs calculées sont alors en bon accord avec l'expérience.

Le déplacement chimique d'un atome A s'exprime comme une différence :

$$\delta = \sigma^A - \sigma^R$$

où σ^A et σ^R sont respectivement les tenseurs d'écran de l'atome A étudié et de l'atome R de référence. Les calculs sont facilités en décomposant les tenseurs d'écran en trois contributions qui sont :

$$\sigma^A = \sigma_d^A + \sigma_p^A + \sigma^{AB}$$

σ_d^A et σ_p^A sont les contributions diamagnétiques et paramagnétiques des électrons de l'atome A, σ^{AB} la contribution des autres atomes. Pour toutes les orbitales atomiques de la couche de valence intervenant dans les calculs, il est indispensable d'utiliser une méthode introduisant les électrons σ et π . Dans ces conditions, Rajzmann et Simon²⁰⁴ aboutissent à une expression mathématique pour chacune de ces trois contributions (nous ne rentrerons pas dans le détail calculatoire de ces différentes expressions).

Le phosphore étant un élément de la troisième ligne de la classification des éléments, il est important d'évaluer l'influence des orbitales d sur les calculs. En effet, si elles sont indispensables pour les dérivés pentavalents du phosphore, rien ne permet d'affirmer *a priori* qu'elles sont nécessaires pour calculer les dérivés tri et tétravalents.

Pour expliquer le rôle des orbitales d, on admet généralement l'hypothèse suivante : les électrons de certains doublets libres de l'oxygène remplissent en partie les orbitales d non occupées du phosphore et donnent naissance à une liaison p-d entre ces deux atomes. Il en résulte que, dans les composés oxygénés du phosphore, la population électronique totale du phosphore doit augmenter lorsqu'on tient compte des orbitales d dans les calculs.

Rajzmann et Simon²⁰⁴ ont rassemblé pour tous les composés étudiés,

- PH_3 , PH_2Me , PHMe_2 ,
- PMe_3 ,
- P(OMe)_3 ,
- 2-méthoxy-1,2,3-dioxaphospholane,
- 4-méthyl-2,6,7-trioxa-1-phospha-(2,2,2)tricyclooctane,
- OPMe_3 , OPMe(OMe)_2 et OP(OMe)_3 ,

les valeurs calculées et expérimentales des déplacements chimiques du phosphore de quelques composés par rapport au phosphore de PH_3 . Les résultats expérimentaux et calculés sans orbitale d sont nettement différents et même peu corrélés. Par contre, l'introduction des orbitales d du phosphore dans la base de calcul donne après un choix convenable du paramètre $Z_{\text{eff}3d}$, un bon accord entre les résultats calculés et expérimentaux.

Cette étude montre donc la possibilité d'obtenir une description convenable de l'évolution des déplacements chimiques du phosphore en appliquant la méthode des perturbations aux fonctions d'onde CNDO/S. L'introduction des orbitales 3d du phosphore dans la base des orbitales atomiques est indispensable.

Rezvukhin, Dolenko et Krupoder²⁰⁷ ont établi des équations linéaires à 2 paramètres, relatifs au $\delta^{31}\text{P}$ dans des séries de composés phosphorés tels que XYZP=O (X,Y,Z = substituants organiques variés ou halogènes) obtenues à l'aide de la somme des constantes des groupements inductifs (σ_I) et des constantes des groupements mésomères (résonance) (σ_R^0) de ces composés. L'influence de ces groupements inductifs et mésomères au niveau électronique ainsi que leur relative contribution concernant la valeur du déplacement chimique en RMN ^{31}P ont été évalués. La nature de l'effet mésomère est discuté sur le fait qu'il y a dépendance entre les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$ et les charges caractéristiques de l'atome de phosphore (relatif à l'émission par rayonnement X de la raie $\text{K}\alpha$ du phosphore soit $\Delta\text{P K}\alpha$).

Les composés phosphorés de type XYZP=O ont été choisis pour investigation : les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$ et les $\Delta\text{P K}\alpha$ de même que les constantes σ sont issues de programmes informatiques permettant de déterminer ces diverses composantes.

Une corrélation linéaire comportant 2 paramètres traduisant la dépendance de $\delta^{31}\text{P}$ vis à vis des constantes σ_I et σ_R a été définie comme suit :

$$\delta^{31}\text{P} = a \cdot \sum \sigma_I + b \cdot \sum \sigma_R^0 + c$$

Malheureusement cette équation ne se prête pas à toutes les expériences réalisées par ses auteurs. Une corrélation satisfaisante a été observée après élimination d'un certain nombre de données. De même, les composés étudiés ont été scindés en 2 groupes bien distincts.

Le groupe I contient des composés du type $XYZP=O$ avec P-O, P-N et P-Halogène ; le groupe II comportant des composés dont l'atome de phosphore est relié à des atomes de carbone telles les oxydes de phosphine.

Pour ces deux cas, les équations obtenues sont :

Groupe I : $\delta^{31}P = (-45.9 \pm 3.1)\Sigma\sigma_I + (54.3 \pm 4.8)\Sigma\sigma_R^0 + (107.8 \pm 5.8)$

Groupe II : $\delta^{31}P = (-70.0 \pm 6.5)\Sigma\sigma_I + (48.7 \pm 10.3)\Sigma\sigma_R^0 + (66.4 \pm 11.3)$

Ces 2 équations montrent que les valeurs de $\delta^{31}P$ des composés étudiés sont déterminées à la fois par les effets inducteurs et mésomères des différents substituants.

Ces équations mettent en évidence le fait que pour les composés phosphorés étudiés, l'augmentation du $\delta^{31}P$ peut être causée par un accroissement de la demande électronique en substituants σ accepteurs ou π donneurs. De même, la contribution de l'effet de résonance vis à vis du $\delta^{31}P$ s'accroît simultanément avec l'augmentation de la population électronique 3d du phosphore.

II.4. Influence des effets stériques

☛ L'étude faite par Quin et Breen²⁰⁸ sur des composés phosphorés aliphatiques a montré que plus les chaînes ramifiées sur l'atome de phosphore sont longues, plus l'effet ressenti en RMN ^{31}P est conforme à celui observé pour le ^{13}C ou ^{15}N .

Cette étude réalisée sur six familles de composés phosphorés du type RPH_2 , R_2PH , R_3P , R_3PH^+ , R_4P^+ , R_3PO montre que lorsqu'un carbone est substitué en position β on a un déblindage du signal.

Dans une même classe de composés, se différenciant par la longueur de la chaîne ramifiée sur l'atome de phosphore, les variations d'angle de liaison peuvent être prédominants.

Par contre, dans le cas de phosphines tertiaires, il a été montré que ces variations d'angle de liaison seules ne peuvent expliquer les tendances observées.

Bien que l'atome de phosphore appartienne à la troisième ligne du tableau périodique, il n'y a pas de raison pour qu'il soit exempt d'effet stérique. En effet, de **nombreux effets stériques** au niveau du $\delta^{31}P$ ont été trouvés surtout dans le cas des phosphines cycliques.

Quin et Breen²⁰⁸ ont de ce fait examiné de nombreuses données de RMN ^{31}P pour diverses classes de composés organophosphorés et établi que dans une même famille contenant un groupement phosphoré fonctionnel, les données se corrélaient entre elles en assignant aux atomes de carbone une certaine contribution par rapport au phosphore de la même manière que cela a été fait en RMN ^{13}C et ^{15}N .

Leur contribution fut de démontrer sur une famille de composés phosphorés tri ou tétracoordinés, un phénomène d'additivité des substituants en β (déblindage du signal) de même qu'en α (blindage du signal). Les **effets stériques** sont donc bien présents vis à vis de l'atome de phosphore comme pour l'atome de carbone ou d'azote.

Quin et Breen²⁰⁸ ont donc établi une formule estimant le $\delta^{31}\text{P}$ par un calcul d'incrémentes pour différents groupements fonctionnels en position β ainsi qu'en γ : ces constantes ont été déterminées en examinant l'effet de substitution sur un système de base, ici CH_3P , et cela dans les six séries de composés étudiés (par conséquent pas de constante α calculée). De même, il est à considérer qu'il n'y a aucun effet sur le $\delta^{31}\text{P}$ au delà de la substitution en position γ . De ce fait, le déplacement en RMN ^{31}P pour un composé (relatif à la référence standard de base H_3PO_4 85%) est calculé à partir de la formule suivante :

$$\delta^{31}\text{P} = \delta_{\text{parent}} + m \cdot \beta + n \cdot \gamma$$

où δ_{parent} représente le δ de base pris comme référence et ce avant substitution d'un atome voisin par un autre groupement fonctionnel,

m représente le nombre d'atomes de carbone en position β ,

n représente le nombre d'atomes de carbones en position γ .

Les calculs du déplacement chimique en RMN ^{31}P ont été effectués pour trois types de phosphines, deux de sels de phosphonium et une d'oxydes de phosphine tertiaires.

Il est cependant à noter que la plupart des divergences entre ces différentes familles se présentent dans le cas de dérivés du groupement tertio-butyle ; des différences du même ordre sont observées au niveau des calculs en RMN ^{13}C dans le cas de systèmes ramifiés. Hormis ce cas particulier, il y a une bonne concordance entre résultats expérimentaux et théoriques.

☛ Des corrélations entre **effets stériques** et $\delta^{31}\text{P}$ dans le cas de phosphines, phosphonates et phosphates ont déjà été reportés^{208,209-211} dans la littérature. Des résultats similaires ont été étendus au cas présent des phosphoroamidates par Chen et Zhao²¹².

Dans cette étude, seules les substitutions par des groupements O-alkyles ou N-alkyles sont pris en compte. Il a été démontré que pour un type de composés phosphorés, tels que les phosphoroamidates, l'effet stérique causé par une O-alkylation est plus important que dans le cas d'une N-alkylation. Les deux effets sont additifs.

Pour un composé du type O,O-dialkyl-N-alkyl-phosphoroamidate $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{-N}(\text{R}')_2$, le déplacement chimique du phosphore par rapport au standard phosphoré de référence H_3PO_4 85%, est calculé par l'expression suivante :

$$^{31}\text{P} = \delta_{\text{parent}} + [n_{\beta}\beta + n_{\gamma}\gamma + n_{\delta}\delta + n_{\epsilon}\epsilon]^{\text{Oxygène}} + [n_{\beta}\beta + n_{\gamma}\gamma + n_{\delta}\delta + n_{\epsilon}\epsilon]^{\text{Azote}}$$

Cependant, cette équation pourrait s'appliquer également à d'autres types de composés phosphorés tels que les phosphites de dialkyle, les phosphites de trialkyle, les O,O-dialkyl-N-dialkyl-phosphoroamidates, et enfin les O,O-dialkyl-N-phosphoryl aminoacides.

Pour chacune des classes de composés, les effets stériques sont répartis selon deux termes : le terme se référant à l'oxygène d'une part, d'autre part le terme se référant à l'atome d'azote où n représente le nombre d'atomes de carbone dans chaque position (β , γ ...) par rapport au phosphore. Les constantes β , γ , δ et ϵ représentent l'extension des effets stériques sur chaque position.

Il s'agit d'une méthode de calcul procédant par incrémentation.

II.5. Influence d'une combinaison de plusieurs facteurs sur le $\delta^{31}\text{P}$

☛ Grim et ses collaborateurs²¹³ ont défini pour des phosphines tertiaires des contributions à ajouter au $\delta^{31}\text{P}$ selon les groupements alkyles fixés sur l'atome de phosphore. Ces contributions dites «de groupe» sont relatives au nombre d'atomes de carbone substitués en positions α ou β par rapport aux groupements alkyles rattachés au phosphore.

Les paramètres qui interviennent dans la formule de prédiction du $\delta^{31}\text{P}$ sont : la contribution apportée par une base prise comme référence dans les phosphines tertiaires Me_3P et σ^{P} déterminé pour chacun des groupements alkyles de l'étude. Ces valeurs de σ^{P} ont déjà notamment été définies auparavant par Maier²¹⁴ en 1966 dans le cas de phosphines primaires.

Pour les phosphines tertiaires, la formule est la suivante :

$$\delta \text{ (ppm)} = -62 + {}^3\Sigma_1 \sigma^{\text{P}}$$

Certaines de ces constantes additives, en particulier l'électronégativité (incluant les effets en α , β , γ), ainsi que le recouvrement des électrons π , sont parfois indissociables quant à leur influence vis à vis du $\delta^{31}\text{P}$.

☛ Koslov et Gaidamaka²¹⁵ ainsi que Maier²¹⁶ ont noté que la théorie de Letcher et Van Wazer^{197,198} se basait sur le fait qu'une variation des couches électroniques (couche de recouvrement des électrons π) au niveau de l'atome de phosphore, semble induire un déblindage du signal. En effet, Letcher et Van Wazer^{197,198} présument que les orbitales s et p sont nécessaires dans la structure de la liaison σ alors que les orbitales d , elles, interviennent dans la liaison $d\pi-p\pi$.

Précisons brièvement que ceux-ci avaient formulé leur théorie par l'écriture mathématique simplifiée suivante :

$$\delta = \delta_o + \delta_p + \delta_d$$

Cette expression traduit le fait que le déplacement chimique du phosphore dans une molécule résulte de la somme d'un terme représentatif des orbitales p (δ_p) et d'un terme pour les orbitales d (δ_d) ; δ_o étant une constante prise comme base.

Par exemple, pour des molécules structurales de type MPZ_3 , ($M = O, S, \dots$), on peut faire le parallèle avec l'équation dérivée de la fameuse théorie de Letcher et Van Wazer^{197,198}.

☛ Il est à préciser que Jameson et Gutowsky²¹⁷, déjà en 1964, s'appuyaient sur une théorie très proche concernant l'influence des orbitales d et p mais sans établir une expression mathématique comme ci-dessus.

II.6. Effets de solvant, de température sur le $\delta^{31}P$

☛ Gordon et Quin²¹⁸ ont constaté que les composés organophosphorés tels que les phosphines, les phosphites, les phosphonates, peuvent présenter un $\delta^{31}P$ qui varie selon les conditions de température.

☛ Costello *et ses collaborateurs*²¹⁹ ont constaté des phénomènes similaires par rapport au déplacement chimique du phosphore et cela pour des molécules de type orthophosphate, phosphate de diéthyle et orthophosphate de monoéthyle sous forme de sels.

☛ Lerner et Kearns²²⁰ ont montré que le $\delta^{31}P$ d'esters phosphatés (des polynucléotides) était modérément sensible aux effets de solvant. En effet, par exemple un solvant protique semblerait accroître le déplacement chimique ; de même selon le solvant utilisé, on peut observer la formation de paires d'ions. Cependant, il est à noter qu'aucune corrélation significative entre la constante diélectrique du solvant utilisé et l'ampleur du déplacement chimique n'a été relevée.

☛ Gorenstein *et ses collaborateurs*²²¹ ont observé que le $\delta^{31}P$ est sensible à la température bien que cette étude soit fondée sur la considération des effets stéréoelectroniques par rapport au déplacement chimique du phosphore. Par exemple, le $\delta^{31}P$ d'un phosphate pentacyclique du type 2',3' cytidine monophosphate (cCMP) implique une légère variation de celui-ci avec la température. Bien sûr, ces facteurs sont tout de même de moindre influence que ceux cités précédemment.

Il est cependant à retenir de toutes ces théories exposées que celle de Letcher et Van Wazer^{197,198} apparaît comme être la pierre angulaire de toutes les autres. En effet, elle se traduit par une expression linéaire simple d'apparence mais complexe par son étude théorique. Elle permet cependant de calculer le déplacement chimique du phosphore pour un très grand nombre de composés phosphorés de différentes familles.

B. Mise au point d'une méthode empirique de calcul du $\delta^{31}\text{P}$ pour les phosphonates

Dans la partie précédente, nous avons préparé différentes séries de phosphonates porteurs de fonctions attractrices ou donneuses d'électrons. Nous avons également fait varier la longueur de la chaîne alkylante liée à l'atome de phosphore. Ceci nous a permis d'observer une variation importante du déplacement chimique en RMN ^{31}P : compris entre -8.7 ppm (composé acétylénique) et +33.3 ppm (éthylphosphonate de diéthyle).

Nous avons de ce fait voulu étudier l'influence d'une fonction vis à vis de l'atome de phosphore en tentant de prédire à l'aide d'une nouvelle formule empirique, le $\delta^{31}\text{P}$ des phosphonates en général.

Nous avons appliqué la stratégie suivante pour mettre au point une méthode de calcul du déplacement chimique du phosphore ($\delta^{31}\text{P}$) :

- ⇒ compléter la liste des phosphonates synthétisés dans ce mémoire par quelques produits commerciaux pour obtenir une base cohérente pour la modélisation,
- ⇒ calculer par régression linéaire multiple (RLM) les incréments dans un premier temps par atome puis dans un deuxième temps par fonction,
- ⇒ valider le modèle sur des produits test, au nombre de 28, synthétisés au L.C.O par un autre chercheur du laboratoire. Ces composés feront l'objet d'une thèse²²² dont le thème est celui de l'ignifugation.

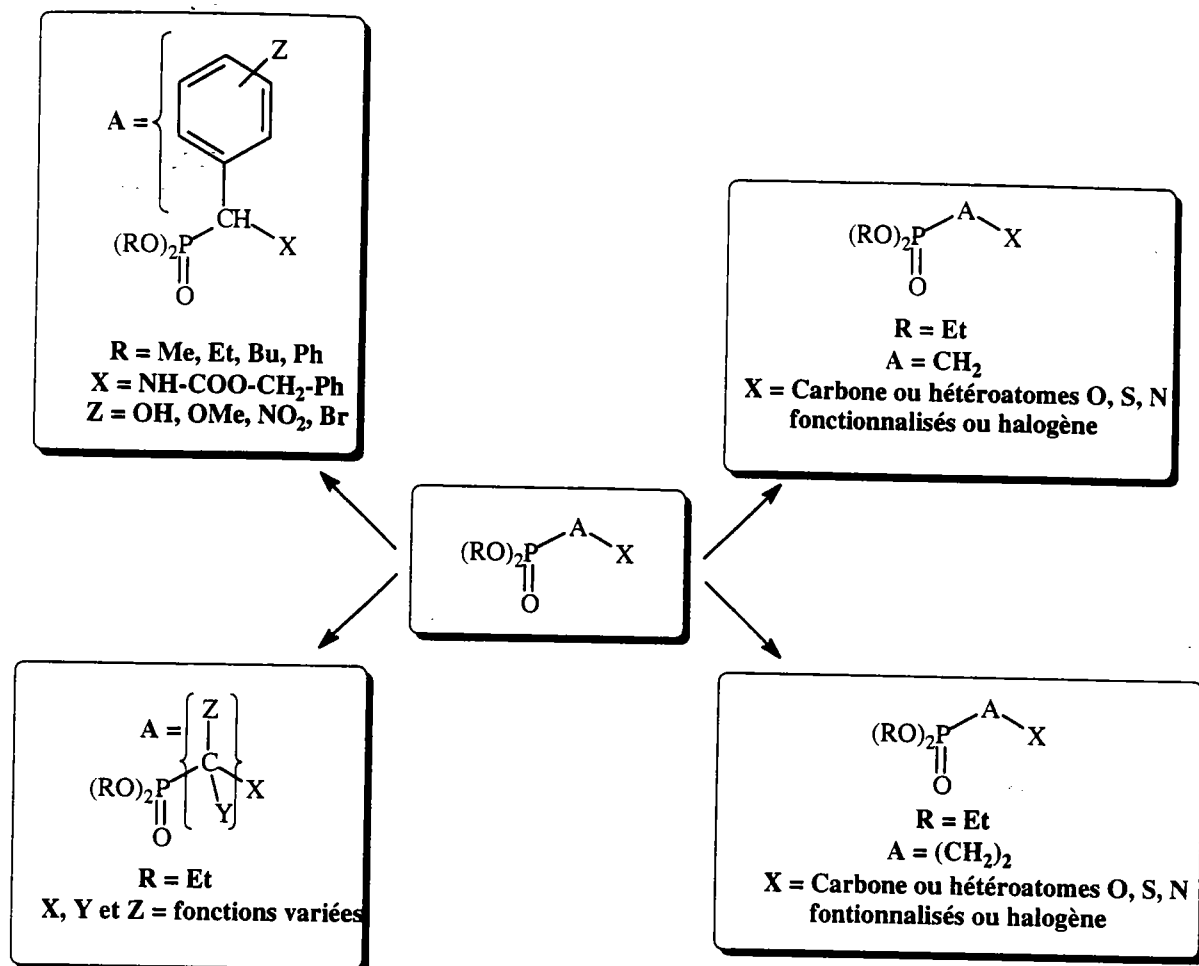
I. Méthode utilisée pour l'estimation du $\delta^{31}\text{P}$

I.1. Les produits de base du modèle

Concernant notre étude préalable sur la RMN du phosphore, nous avons choisi de travailler sur une famille de 80 phosphonates porteurs plus spécifiquement du radical R = éthyle puis en cas de succès de généraliser le modèle en introduisant une série de 13 phosphonates supplémentaires (des α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle et de diaryle) porteurs de radicaux R = Me, Bu, Ph (tous ces composés sont répertoriés dans le tableau 15) .

Il était nécessaire d'utiliser également quelques produits commerciaux (notés sous la référence N° ALD 1 à 6) tels que quatre phosphites, deux phosphonates soufrés et enfin un composé préparé par un chercheur²²² du laboratoire (composé noté PC1).

Rappelons pour mémoire les formules des différentes structures des phosphonates que nous avons préparés et utilisés pour bâtir notre modèle (schéma 26).



R : radical variable

A : représente la variation de longueur de chaîne liée à l'atome de phosphore

X : représente soit un atome (C) soit un hétéroatome (O, S, N) fonctionnalisé présent dans la chaîne liée au phosphore ou encore un halogène

schéma 26

Tableau 15 : Produits de base utilisés pour le modèle

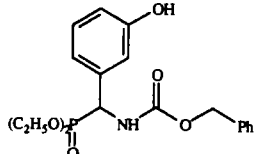
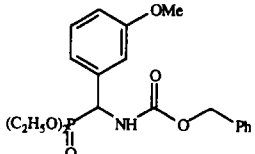
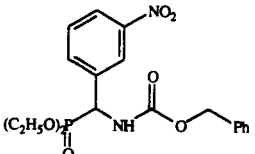
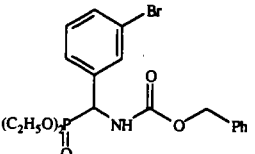
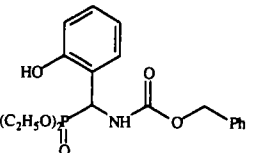
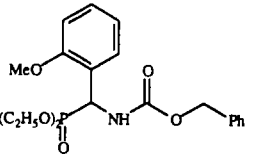
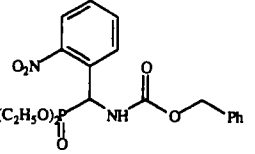
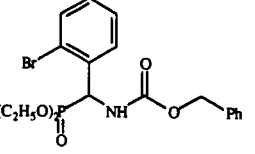
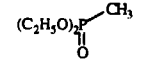
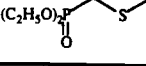
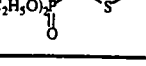
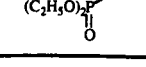
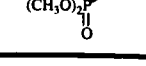
Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
19		<u>22.6</u>
20		<u>24.3</u>
21		<u>22.8</u>
22		<u>22.25</u>
23		<u>16.0</u>
24		<u>16.4</u>
25		<u>16.1</u>
26		<u>15.4</u>
27		<u>11.1</u>
28		<u>11.5</u>
29		<u>11.05</u>
30		<u>10.6</u>
31		<u>26.8</u>
32		<u>22.5</u>

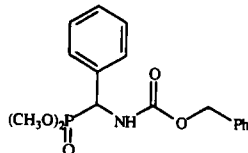
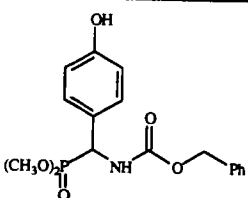
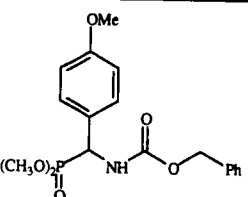
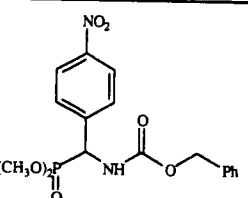
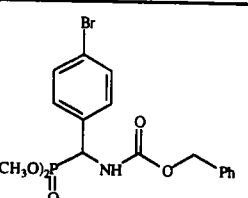
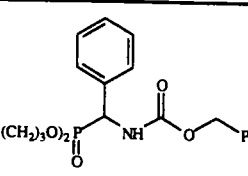
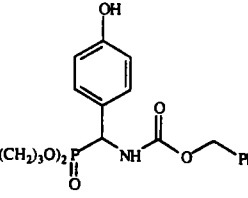
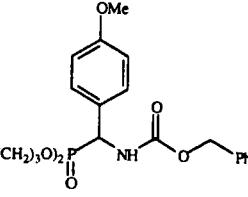
Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
33		<u>24.0</u>
34		<u>26.8</u>
35		<u>27.3</u>
36a (Z)		<u>25.1</u>
36b (E)		<u>24.7</u>
37a (Z)		<u>28.3</u>
37b (E)		<u>28.1</u>
38		<u>19.4</u>
39		<u>19.3</u>
40		<u>22.2</u>
41		<u>26.0</u>
42		<u>18.6</u>
43		<u>28.3</u>

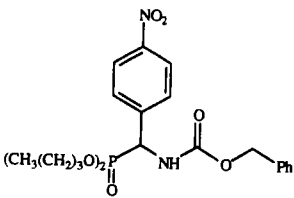
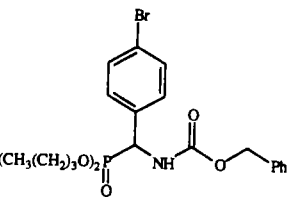
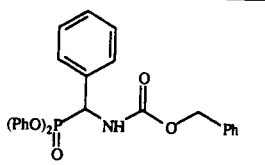
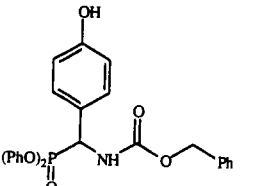
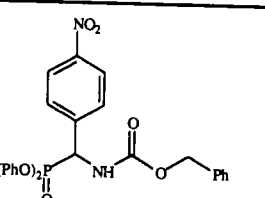
Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
44		<u>19.4</u>
45		<u>25.8</u>
46a (Z)		<u>23.5</u>
46b (E)		<u>22.9</u>
47		<u>24.2</u>
48		<u>17.3</u>
49		<u>17.4</u>
50		<u>14.9</u>
51		<u>17.3</u>
52		<u>25.6</u>
53		<u>28.0</u>
55		<u>28.1</u>
56		<u>27.6</u>
57		<u>28.4</u>
58		<u>28.2</u>
59		<u>28.3</u>
60		<u>27.9</u>

Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
61		<u>28.3</u>
62		<u>26.0</u>
63		<u>26.15</u>
64		<u>25.9</u>
65		<u>26.9</u>
66		<u>29.8</u>
67		<u>30.9</u>
68		<u>31.2</u>
69		<u>29.9</u>
70		<u>25.6</u>
71		<u>25.8</u>
72		<u>24.5</u>
73		<u>25.2</u>
74		<u>33.3</u>
75		<u>25.2</u>

Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
78		<u>-3.3</u>
79		<u>22.0</u>
80		<u>20.7</u>
81		<u>13.8</u>
82a (Z)		<u>10.1</u>
82b (E)		<u>9.1</u>
83		<u>18.0</u>
85		<u>-8.7</u>
86		<u>21.1</u>
87		<u>21.3</u>
88		<u>20.7</u>
89		<u>19.3</u>
90		<u>20.3</u>

Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
91		<u>20.5</u>
92		<u>20.9</u>
93		<u>19.5</u>
94		<u>20.3</u>
95		<u>20.8</u>
96		<u>21.5</u>
97		<u>19.4</u>
98		<u>20.9</u>
PC1		<u>30.0</u>
ALD1		<u>24.15</u>
ALD2		<u>24.2</u>
ALD3		<u>7.0</u>
ALD4		<u>10.1</u>

Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
ALD5	$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$	<u>7.4</u>
ALD6	$(\text{PhO})_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$	<u>0</u>
99		<u>23.5</u>
100		<u>23.1</u>
101		<u>23.7</u>
102		<u>21.8</u>
103		<u>22.8</u>
104		<u>21.0</u>
105		<u>20.7</u>
106		<u>21.3</u>

Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
107		<u>19.3</u>
108		<u>20.3</u>
109		<u>13.5</u>
110		<u>13.2</u>
111		<u>11.7</u>

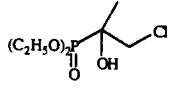
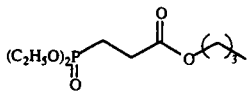
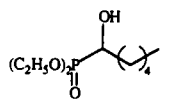
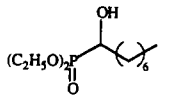
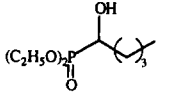
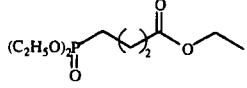
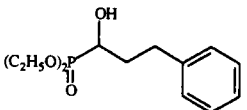
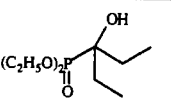
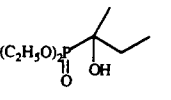
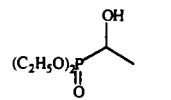
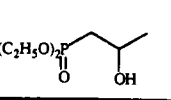
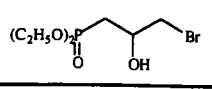
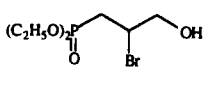
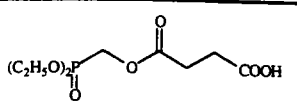
I.2. Les produits test

Pour établir la validité du modèle, nous avons utilisé une gamme de produits test : ce sont des produits analogues aux produits de base ayant servi à établir notre modèle. Les produits test servent à vérifier la validité du modèle établi à l'aide de nos produits.

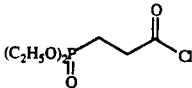
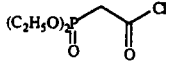
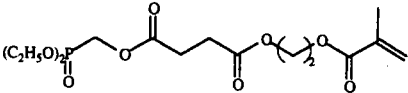
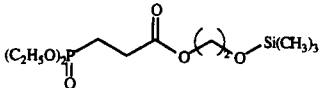
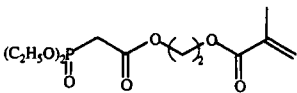
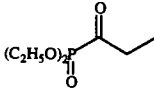
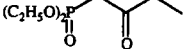
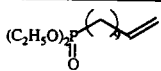
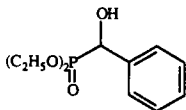
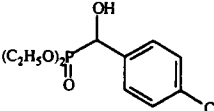
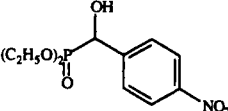
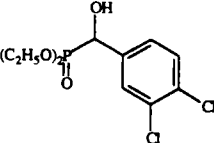
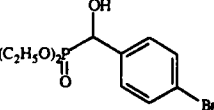
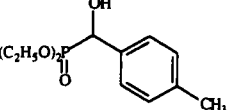
Ce sont donc des phosphonates à fonctions variées et tous porteurs du radical R = éthyle. Les déplacements chimiques en RMN ^{31}P de ces produits ont été relevés au L.C.O. sur le même appareil de RMN et dans les mêmes conditions de température et de solvant que les nôtres.

Cette gamme de 28 produits test est répertoriée dans le tableau 16 ci-après.

Tableau 16 : Produits test utilisés pour valider le modèle

Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
T1		<u>22.9</u>
T2		<u>29.7</u>
T3		<u>25.4</u>
T4		<u>25.5</u>
T5		<u>25.35</u>
T6		<u>30.8</u>
T7		<u>25.15</u>
T8		<u>27.4</u>
T9		<u>27.4</u>
T10		<u>25.5</u>
T11		<u>29.3</u>
T12		<u>28.45</u>
T13		<u>26.0</u>
T14		<u>19.0</u>



Produit	Formule	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)
T15		<u>27.1</u>
T16		<u>14.1</u>
T17		<u>18.4</u>
T18		<u>29.65</u>
T19		<u>18.9</u>
T20		<u>-3.1</u>
T21		<u>18.9</u>
T22		<u>32.1</u>
T23		<u>21.0</u>
T24		<u>20.5</u>
T25		<u>19.35</u>
T26		<u>21.7</u>
T27		<u>20.4</u>
T28		<u>21.3</u>

I.3. Test de reproductibilité des produits de base du modèle

Toutes les valeurs de déplacement chimique en RMN ^{31}P de tous nos produits ont été relevées sur le même appareil de RMN dans des conditions identiques :

- température ambiante : $T \approx 23\text{-}24^\circ\text{C}$,
- référence interne de solvant : $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$,
- référence externe de solvant : H_3PO_4 85%.

Pour vérifier la reproductibilité de nos résultats, nous avons répété les mesures pour plusieurs de nos produits (tableau 17).

Tableau 17 : Test de reproductibilité

Produit	Formule	Nombre de mesures	$\delta^{31}\text{P}$ expérimental (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ moyen (ppm)	écart-type (ppm)
28		3	11.13 ; 11.11 ; 11.1	<u>11.11</u>	$1.53 \cdot 10^{-2}$
41		3	26.03 ; 26.0 ; 26.0	<u>26.01</u>	$1.73 \cdot 10^{-2}$
47		4	24.19 ; 24.21 ; 24.21 ; 24.20	<u>24.2</u>	$9.57 \cdot 10^{-3}$
67		3	30.90 ; 30.93 ; 30.95	<u>30.92</u>	$2.52 \cdot 10^{-2}$
99		3	23.48 ; 23.46 ; 23.48	<u>23.47</u>	$1.15 \cdot 10^{-2}$
100		3	23.13 ; 23.12 ; 23.09	<u>23.11</u>	$2 \cdot 10^{-2}$

La reproductibilité est excellente, l'écart-type moyen étant de l'ordre de 0.02 ppm.

I.4. Méthode utilisée pour la prédiction du $\delta^{31}\text{P}$

La démarche générale entreprise quant à la mise au point d'une méthode empirique de prédiction du $\delta^{31}\text{P}$ pour des phosphonates est la suivante :

⇒ modèle préliminaire : dans une première ébauche, nous avons d'abord choisi de travailler uniquement sur les phosphonates de diéthyle au nombre de 83 et un phosphite commercial (le phosphite de diéthyle), afin d'établir un modèle préliminaire et d'étudier sa validité,

⇒ codage : comme cela a été défini lors notre étude bibliographique sur la RMN ^{31}P , nous nous limitons à 4 atomes autour du phosphore et l'environnement de celui-ci est découpé en éléments (atomes ou fonctions) qui sont codés par un chiffre 1, 2, 3 ou 4 (soit α , β , γ , δ) pour la position de l'atome ou de la fonction par rapport au phosphore ainsi que par un code mnémonique pour l'atome ou une lettre de l'alphabet pour la fonction ;

⇒ méthode de calcul : à l'aide d'un logiciel de calculs statistiques²²³ (SYSTAT®) nous avons déterminé par régression linéaire multiple (RLM) les valeurs des incréments relatifs à chacun des atomes ou fonctions utilisés dans notre modèle. Nous obtenons une relation linéaire de la forme :

$$\delta^{31}\text{P}(\text{ppm}) = \text{constante} + a1.X1 + a2.X2... + ai.Xi$$

$\delta^{31}\text{P}$: déplacement chimique du phosphore en ppm,

constante : constante calculée pour le modèle,

$a_i...$: valeurs de l'incrément pour l'élément a_i ,

$X_i...$: nombre d'éléments a_i présents dans la molécule.

Cette relation nous permet de prédire le $\delta^{31}\text{P}$ d'un phosphonate quelconque, possédant l'une ou l'autre des fonctionnalités introduites dans le modèle originel.

⇒ test de validité : pour tester la validité de notre méthode, nous avons utilisé une gamme de produits test (28), pour lesquels nous avons calculé à l'aide du modèle précédent le $\delta^{31}\text{P}$ estimé.

⇒ généralisation du modèle : nous avons travaillé sur une base de données de 100 produits, composée de 80 phosphonates de diéthyle synthétisés, de 6 composés phosphorés commerciaux dont 4 phosphites et 2 phosphonates soufrés (N° ALD 1 à 6), d'un phosphonate préparé par un autre chercheur (N° PC1) et 13 α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle et de diaryle avec R = Me, Bu et Ph.

II. Estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à partir du calcul des incréments par atome

Dans cette première approche, nous avons choisi de travailler uniquement sur les 83 produits du tableau 15 : N° 19 à N° ALD3 (hormis le N° 85) soit 82 phosphonates de diéthyle et 1 phosphite commercial porteur du radical éthyle (le phosphite de diéthyle).

Nous avons essayé d'élaborer un modèle de prédiction du $\delta^{31}\text{P}$ à partir de ces produits. La méthode employée nécessite ici la détermination de l'environnement de chacun des atomes constitutifs des molécules choisies ci-dessus selon une méthode analogue à celle de Gillespie²²⁴.

II.1. Codage des produits

Comme nous l'avons expliqué dans le paragraphe I.4., il s'avère nécessaire de coder nos produits pour pouvoir déterminer la valeur des différents incréments relatifs aux atomes constitutifs des phosphonates étudiés.

Le codage utilisé (tableau 18) est le suivant : (code atome) position de 1 à 4 ; de plus on ne prend pas en compte l'atome d'hydrogène.

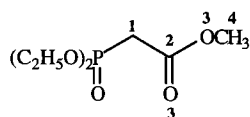
Tableau 18 : Codage par atome

Atome	Codage des atomes	Nombre de composés contenant l'atome
C	(Csp ₃)1	77
	(Csp ₃)2	29
	(Csp ₃)3	16
	(Csp ₃)4	18
C=	(Csp ₂)1	5
	(Csp ₂)2	20
	(Csp ₂)3	29
	(Csp ₂)4	3
C aromatique	(Carsp ₂)2	13
	(Carsp ₂)3	35
	(Carsp ₂)4	54
O	(Osp ₃)2	8
	(Osp ₃)3	8
	(Osp ₃)4	20
O=	(Osp ₂)2	1
	(Osp ₂)3	5
	(Osp ₂)4	20
S	(Sd)2	6
	(Sd)3	4
S dans SO	(St)2	4
	(St)3	4

Atome	Codage des atomes	Nombre de composés contenant l'atome
S dans SO₂	(Sh)2	4
	(Sh)3	5
	(Sh)4	1
N	(Nsp ₃)2	14
	(Nsp ₃)3	2
	(Nsp ₃)4	3
N=	(Nsp ₂)3	3
	(Nsp ₂)4	1
Cl	(Cl)2	1
	(Cl)3	1
	(Cl)4	2
Br	(Br)3	4
	(Br)4	1

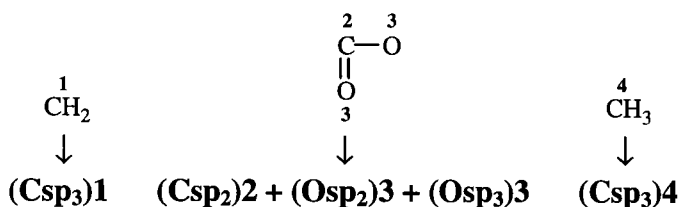
Pour que cela soit plus concret, explicitons le codage spécifique de deux produits synthétisés. Précisons également que le radical R = éthyle étant commun à la série de composés étudiés dans ce modèle, celui-ci n'est pas codé : son influence est incluse dans le terme constant du modèle.

Exemple 1 : N° 39



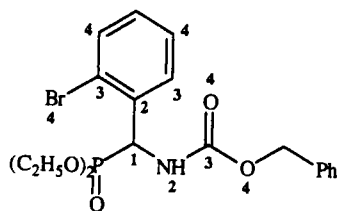
- nous notons la position de chacun des atomes à partir de l'atome de phosphore. Nous considérons dans notre modèle, les 4 positions α , β , γ , δ notées 1, 2, 3 et 4 ;

- la relation littérale permettant de prévoir le $\delta^{31}\text{P}$ s'écrit de la façon suivante :



$$\delta^{31}\text{P}_{\text{N}^\circ 39} (\text{ppm}) = \text{constante} + 1 \cdot (\text{Csp}_3)_1 + 1 \cdot (\text{Csp}_2)_2 + 1 \cdot (\text{Osp}_2)_3 + 1 \cdot (\text{Osp}_3)_3 + 1 \cdot (\text{Csp}_3)_4$$

Exemple 2 : N° 98



$$\delta^{31}\text{P}_{\text{N}^\circ 98} (\text{ppm}) = \text{constante} + 1*(\text{Csp}_3)1 + 1*(\text{Carsp}_2)2 + 2*(\text{Carsp}_2)3 + 2*(\text{Carsp}_2)4 + 1*(\text{Br})4 + 1*(\text{Nsp}_3)2 + 1*(\text{Csp}_2)3 + 1*(\text{Osp}_2)4 + 1*(\text{Osp}_3)4$$

II.2. Détermination des incréments

Nous avons utilisé une régression linéaire multiple (logiciel SYSTAT®)²²³ pour déterminer les incréments des différents atomes.

Les résultats obtenus avec ce logiciel sont regroupés dans le tableau 19 ci-après.

Tableau 19 : Valeurs des incréments par atome

Incrément	Valeur (ppm)	Erreur standard (ppm)
constante	7.000	1.322
(Csp ₃)1	24.362	1.592
(Csp ₃)2	0.180	0.667
(Csp ₃)3	-0.145	0.636
(Csp ₃)4	1.041	0.445
(Csp ₂)1	23.768	3.356
(Csp ₂)2	-11.503	2.964
(Csp ₂)3	7.257	2.676
(Csp ₂)4	-2.610	0.948
(Carsp ₂)2	1.876	2.512
(Carsp ₂)3	-1.417	1.309
(Carsp ₂)4	0.243	0.643
(Osp ₃)2	-10.009	0.730
(Osp ₃)3	-3.485	0.850
(Osp ₃)4	0.904	0.674
(Osp ₂)2	-34.249	3.042
(Osp ₂)3	-0.018	2.732
(Osp ₂)4	-11.098	2.873

Incrément	Valeur (ppm)	Erreur standard (ppm)
(Sd)2	-7.614	1.220
(Sd)3	-3.960	1.064
(St)2	-14.653	1.365
(St)3	-3.810	1.064
(Sh)2	-19.565	1.365
(Sh)3	-5.937	0.992
(Sh)4	-3.558	1.503
(Nsp ₃)2	-7.554	2.056
(Nsp ₃)3	4.728	1.218
(Nsp ₃)4	3.200	1.552
(Nsp ₂)3	0.287	1.792
(Nsp ₂)4	-0.999	1.387
(Cl)2	-14.062	1.592
(Cl)3	-6.342	1.458
(Cl)4	-2.216	1.113
(Br)3	-6.103	0.879
(Br)4	0.501	1.387
<u>coefficient de corrélation : r = 0.987</u>		

Ces valeurs d'incrément nous permettent d'estimer le $\delta^{31}\text{P}$ pour chacun des composés de base, ainsi pour le composé N° 39 nous obtenons :

$$\delta^{31}\text{P}_{\text{N}^\circ 39} (\text{ppm}) = 7 + 1 \cdot 24.362 + 1 \cdot (-11.503) + 1 \cdot (-0.018) + 1 \cdot (-3.485) + 1 \cdot 1.041 = \underline{17.397}$$

Pour rappel et à titre comparatif : $\delta^{31}\text{P}_{\text{exp. N}^\circ 39} (\text{ppm}) = 19.3$

Les résultats obtenus après calcul par cette relation sont rassemblés dans le tableau 20. Ce tableau indique les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$ expérimental ($\delta^{31}\text{P}_{\text{exp.}}$), de $\delta^{31}\text{P}$ calculé ($\delta^{31}\text{P}_{\text{cal.}}$), de l'écart e_i entre ces deux valeurs.

Différentes grandeurs statistiques ont été calculées : l'écart e_i moyen (qui doit être égale à 0 dans le cas d'une régression selon le critère des moindres carrés), l'écart-type des e_i et l'écart absolu moyen.

Nous avons représenté sur le graphe 1 les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$ calculé en fonction de $\delta^{31}\text{P}$ expérimental : la corrélation entre valeurs calculées et expérimentales est bonne, le coefficient de corrélation est de 0.987. L'équation de la droite de régression est indiquée sur le graphe.

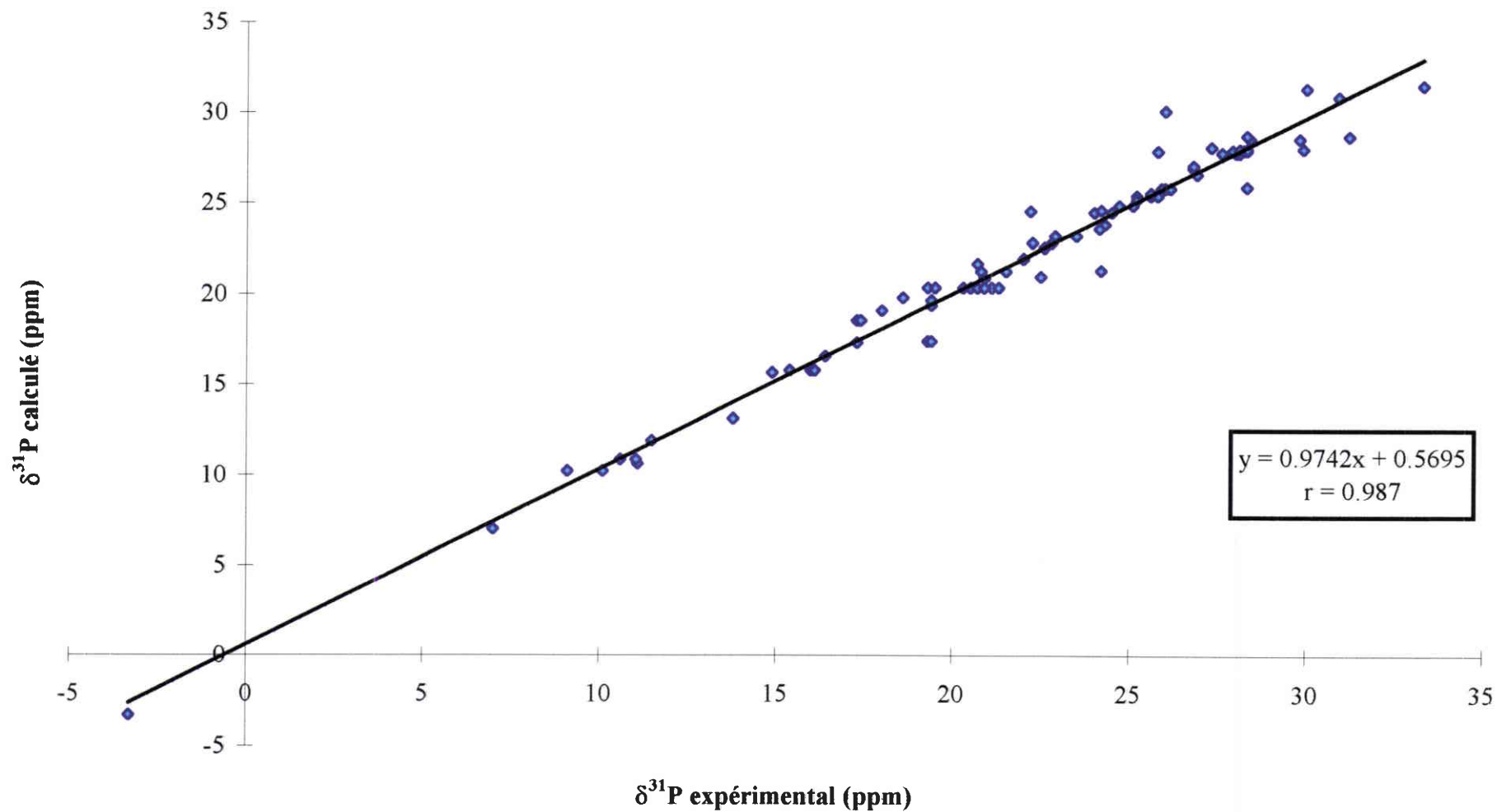
Le graphe 2 représente les écarts e_i calculés en fonction du $\delta^{31}\text{P}$ expérimental : l'écart absolu moyen est égal à 0.64 ppm. Cette valeur est acceptable mais malheureusement nous pouvons constater des valeurs élevées pour les écarts e_i avec notamment un e_i maximal de -4.139 ppm pour le composé N° 41.

Tableau 20 : Résultats du modèle pour les incréments par atome

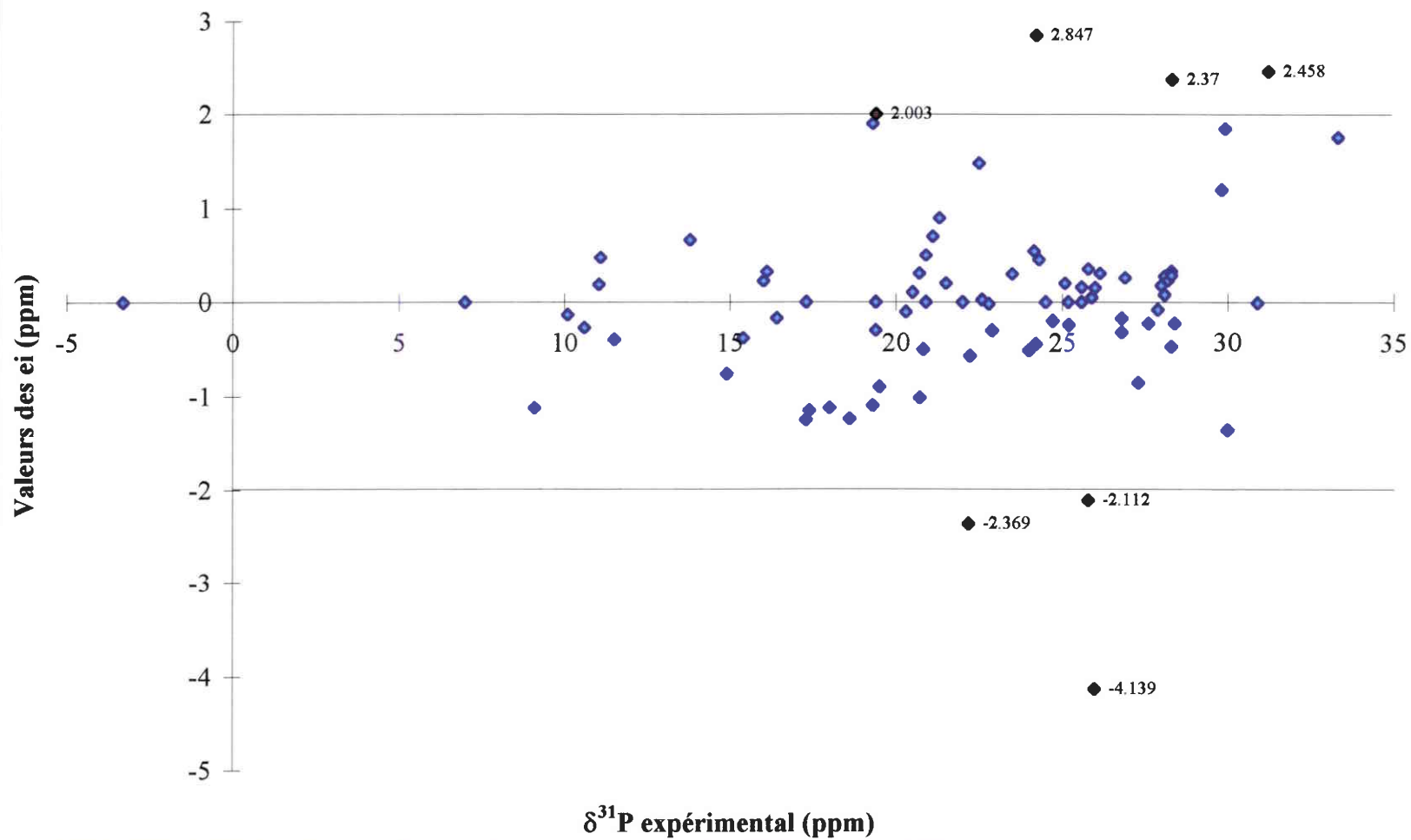
Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	$\text{ei} = \delta^{31}\text{P exp.} - \delta^{31}\text{P cal.}$ (ppm)
19	22.6	22.574	0.026
20	24.3	23.846	0.454
21	22.8	22.817	-0.017
22	22.25	22.817	-0.567
23	16.0	15.778	0.222
24	16.4	16.564	-0.164
25	16.1	15.778	0.322
26	15.4	15.778	-0.378
27	11.1	10.623	0.477
28	11.5	11.895	-0.395
29	11.05	10.866	0.184
30	10.6	10.866	-0.266
31	26.8	27.116	-0.316
32	22.5	21.013	1.487
33	24.0	24.506	-0.506
34	26.8	26.971	-0.171
35	27.3	28.157	-0.857
36a	25.1	24.900	0.200
36b	24.7	24.900	-0.200
37a	28.3	28.020	0.280
37b	28.1	28.020	0.080
38	19.4	17.397	2.003
39	19.3	17.397	1.903
40	22.2	24.569	-2.369
41	26.0	30.139	-4.139
42	18.6	19.841	-1.241
43	28.3	25.930	2.370
44	19.4	19.696	-0.296
45	25.8	27.912	-2.112
46a	23.5	23.201	0.299
46b	22.9	23.201	-0.301
47	24.2	21.353	2.847
48	17.3	18.553	-1.253
49	17.4	18.553	-1.153
50	14.9	15.659	-0.759
51	17.3	17.300	0
52	25.6	25.600	0
53	28.0	27.825	0.175
55	28.1	27.825	0.275
56	27.6	27.825	-0.225
57	28.4	28.623	-0.223
58	28.2	27.975	0.225

Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	$\text{ei} = \delta^{31}\text{P exp.} - \delta^{31}\text{P cal.}$ (ppm)
59	28.3	27.975	0.325
60	27.9	27.975	-0.075
61	28.3	28.773	-0.473
62	26.0	25.848	0.152
63	26.15	25.848	0.302
64	25.9	25.848	0.052
65	26.9	26.646	0.254
66	29.8	28.605	1.195
67	30.9	30.901	-0.001
68	31.2	28.742	2.458
69	29.9	28.057	1.843
70	25.6	25.447	0.153
71	25.8	25.447	0.353
72	24.5	24.499	0.001
73	25.2	25.200	0
74	33.3	31.542	1.758
75	25.2	25.439	-0.239
78	-3.3	-3.301	0.001
79	22.0	22.000	0
80	20.7	21.713	-1.013
81	13.8	13.136	0.664
82a	10.1	10.225	-0.125
82b	9.1	10.225	-1.125
83	18.0	19.120	-1.120
86	21.1	20.399	0.701
87	21.3	20.399	0.901
88	20.7	20.399	0.301
89	19.3	20.399	-1.099
90	20.3	20.399	-0.099
91	20.5	20.399	0.101
92	20.9	20.399	0.501
93	19.5	20.399	-0.899
94	20.3	20.399	-0.099
95	20.8	21.303	-0.503
96	21.5	21.303	0.197
97	19.4	19.400	0
98	20.9	20.900	0
PC1	30.0	31.362	-1.362
ALD1	24.15	23.603	0.547
ALD2	24.2	24.644	-0.444
ALD3	7.0	7.000	0
<u>ei moyen (ppm) :</u> 0 <u>écart-type des ei</u> (ppm) : 1.011 <u>écart absolu moyen</u> (ppm) : 0.640			

Graphe 1 : estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide des incréments par atome



Graphe 2 : méthode des incréments par atome, $e_i = f(\delta^{31}\text{P expérimental})$



Nous pouvons également observer sur le graphe 2 que :

- 77% des produits ont un écart e_i en valeur absolue ≤ 1 ppm,
- 15% des produits ont un écart e_i en valeur absolue compris entre 1 ppm et 2 ppm,
- 8% des produits ont un écart e_i en valeur absolue ≥ 2 ppm (en brun sur le graphe).

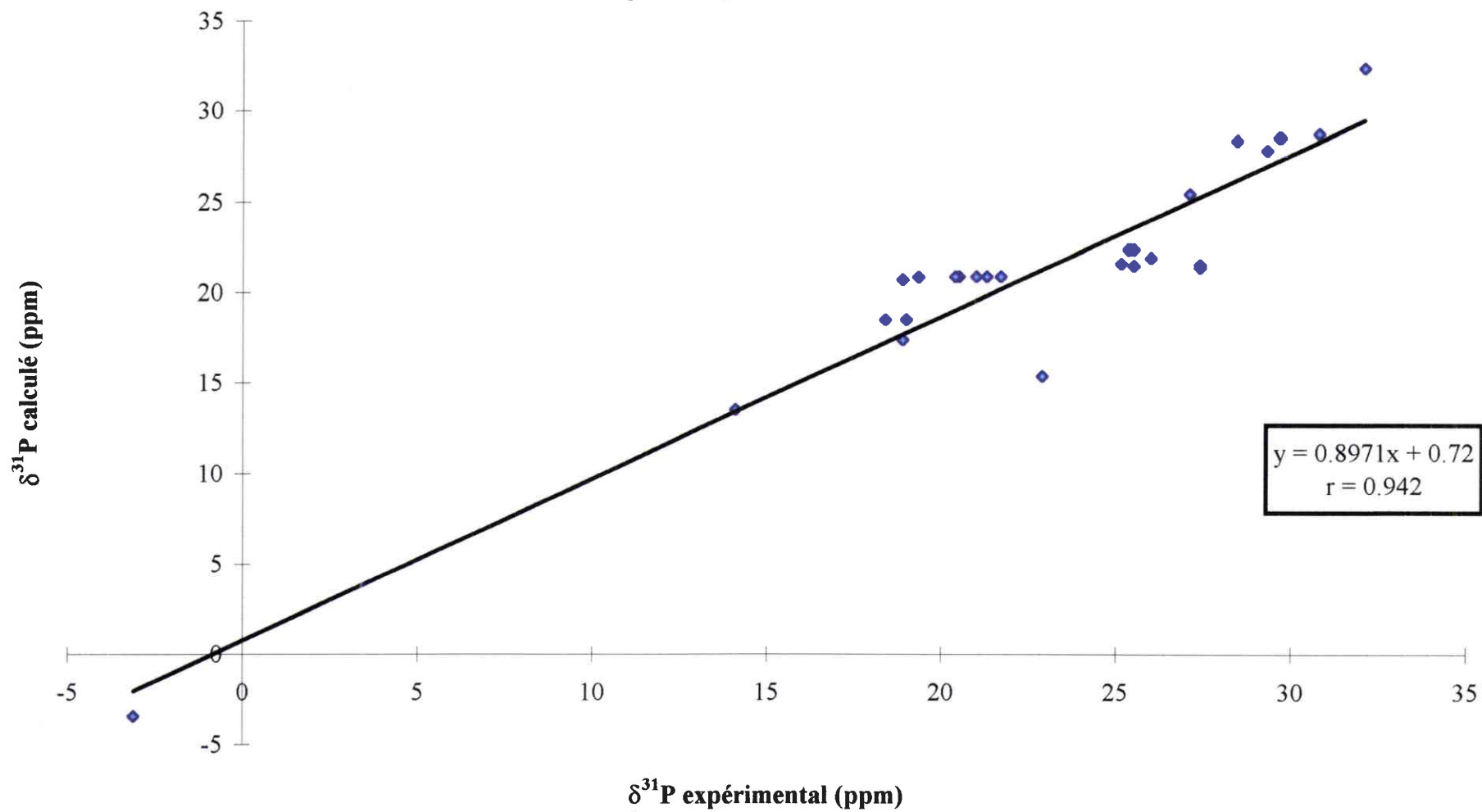
II.3. Test de validité du modèle

Afin de tester la validité du modèle, nous l’avons appliqué aux 28 produits test **T1** à **T28**. Nous présentons dans le tableau 21, un comparatif des valeurs pour le $\delta^{31}\text{P}$ exp. et le $\delta^{31}\text{P}$ cal. à l’aide de la relation précédente. Nous avons représenté sur le graphe 3 les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$ calculés en fonction de $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux et sur le graphe 4 les écarts e_i entre ces deux valeurs.

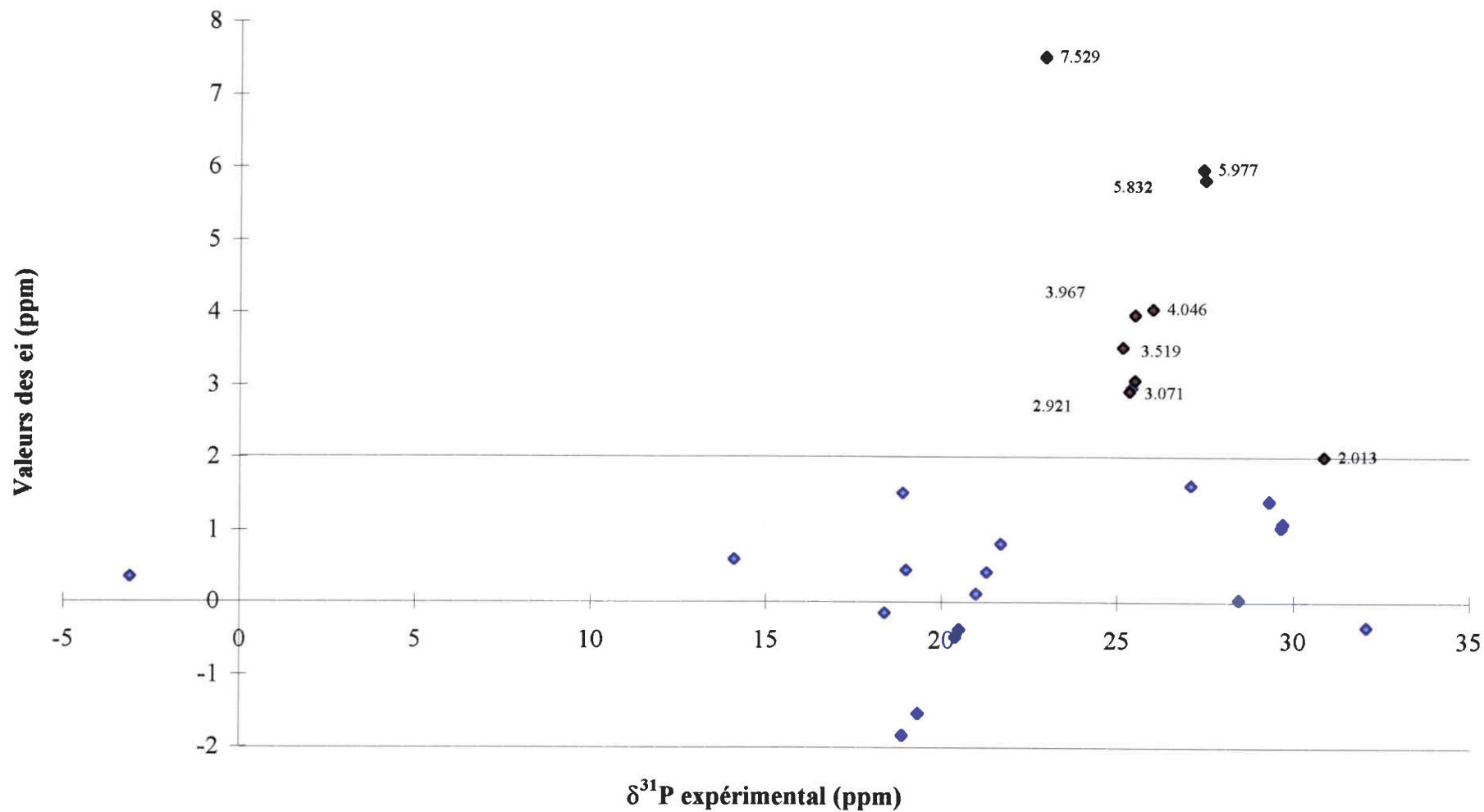
Tableau 21 : Résultats pour les produits test

Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	$e_i = \delta^{31}\text{P}$ exp. - $\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)
T1	22.9	15.371	7.529
T2	29.7	28.605	1.095
T3	25.4	22.429	2.971
T4	25.5	22.429	3.071
T5	25.35	22.429	2.921
T6	30.8	28.787	2.013
T7	25.15	21.631	3.519
T8	27.4	21.423	5.977
T9	27.4	21.568	5.832
T10	25.5	21.533	3.967
T11	29.3	27.912	1.388
T12	28.45	28.413	0.037
T13	26.0	21.954	4.046
T14	19.0	18.553	0.447
T15	27.1	25.485	1.615
T16	14.1	13.499	0.601
T17	18.4	18.553	-0.153
T18	29.65	28.605	1.045
T19	18.9	17.397	1.503
T20	-3.1	-3.446	0.346
T21	18.9	20.737	-1.837
T22	32.1	32.438	-0.338
T23	21.0	20.881	0.119
T24	20.5	20.881	-0.381
T25	19.35	20.881	-1.531
T26	21.7	20.881	0.819
T27	20.4	20.881	-0.481
T28	21.3	20.881	0.419
<u>e_i moyen (ppm) :</u>		1.662	<u>écart absolu moyen (ppm) :</u>
<u>écart-type des e_i (ppm) :</u>		2.287	2.000

**Graphe 3 : estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide des incréments par atome
pour les produits test**



**Graphe 4 : méthode des incréments par atome pour les produits test,
 $e_i = f(\delta^{31}\text{P expérimental})$**



Pour les graphes 3 et 4 relatifs aux produits test l'écart ϵ_i moyen est de 1.662 ppm et l'écart absolu moyen de 2.00 ppm. Ce dernier est assez mauvais, de plus les écarts ϵ_i entre $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux et calculés sont élevés avec un ϵ_i maximal de 7.529 ppm pour le composé **T1**. Il est à noter que les écarts sont importants également pour les composés **T3, T4, T5, T7, T8, T9, T10** et **T13**. On peut remarquer que 7 composés (**T3, T4, T5, T7, T8, T9** et **T10**) sont porteurs d'une fonction hydroxyle en position 2 et que le composé **T13** possède un atome de brome en position 3 et un groupement hydroxyle en 4.

D'autre part nous pouvons observer pour les produits test (graphe 4) que :

- 39% des produits ont un écart ϵ_i en valeur absolue ≤ 1 ppm,
- 25% des produits ont un écart ϵ_i en valeur absolue compris entre 1 ppm et 2 ppm,
- 36% des produits ont un écart ϵ_i en valeur absolue ≥ 2 ppm (en brun sur le graphe 4).

L'estimation des produits de base est satisfaisante (écart absolu moyen = **0.64 ppm**), malheureusement les résultats obtenus pour les composés test sont beaucoup plus médiocres (écart absolu moyen = **2.00 ppm**) avec 36% des produits estimés avec une erreur supérieure à 2 ppm.

Il ne nous a pas semblé utile de poursuivre cette méthode de calcul.

III. Estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à partir du calcul des incréments par fonction

Dans cette seconde approche du problème, nous avons d’abord travaillé sur un modèle comportant uniquement les phosphonates de diéthyle et le phosphite de diéthyle comme précédemment : 84 produits de base (tableau 15 : composés N° 19 à N° ALD 3). Puis nous avons généralisé le modèle obtenu en introduisant des phosphonates à radicaux divers ainsi que 3 phosphites commerciaux N° ALD 4 à N° 111 (R = Me, Bu et Ph : 16 produits), soit un modèle comportant 100 produits de base.

La démarche globale reste toujours la même, les incréments utilisés sont relatifs à des fonctions (groupe d’atomes) et non plus à des atomes individuels.

III.1. Codage des produits

On considère l’ensemble des atomes au voisinage du phosphore (pour les positions α , β , γ , δ). C’est un codage simple utilisant les lettres de l’alphabet pour représenter une fonction et un chiffre de 1 à 4 correspondant respectivement à la position α , β , γ , δ du premier atome de la fonction, celui le plus proche du phosphore.
Nous avons dressé un tableau récapitulatif (tableau 22) du codage utilisé pour bâtir le modèle général (100 produits).

Tableau 22 : Codage par fonction

Fonction	Code fonction	Fréquence d’apparition de la fonction selon sa position			
		1 (α)	2 (β)	3 (γ)	4 (δ)
C aliphatique	a	89	218	197	29
Ph	b	0	34	9	12
C=C	c	4	9	0	0
Cl	d	0	1	1	2
Br	e	0	0	4	1
C=O	f	1	1	1	0
CHO	g	0	1	0	0
$\begin{array}{c} \text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array}$	h	0	2	3	1
$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$	i	0	1	1	0
$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array}$	j	0	1	1	0

Fonction	Code fonction	Fréquence d'apparition de la fonction selon sa position			
		1 (α)	2 (β)	3 (γ)	4 (δ)
$\begin{array}{c} \text{C}-\text{NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	k	0	1	1	0
$\triangle$ O	l	1	1	0	0
S	m	0	6	4	0
SO	n	0	4	4	0
SO ₂	o	0	4	4	0
OTs	p	0	1	1	0
C≡C	q	1	0	0	0
O	r	200	4	3	4
NH-COO	s	0	26	0	0
NO ₂	t	0	0	1	1
C=N-NH	u	0	2	0	0
N	v	0	1	1	0

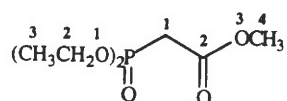
Remarques :

Pour les phosphonates, il y a toujours 2 oxygènes en α du phosphore (d'où la valeur de **200** apparaissant en gras dans la case **r1** du tableau). En pratique, on n'utilise pas d'incrément spécifique r1, il est inclus dans le terme constant.

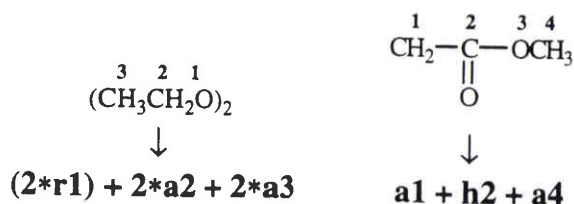
Il est important dans le modèle général de ne pas oublier de coder également le radical (RO)₂ (car dans ce cas R = Me, Et, Bu et Ph) en plus de la chaîne liée au phosphore.

Nous indiquons ci-dessous deux exemples de formule permettant d'estimer le $\delta^{31}\text{P}$ avec les notations du tableau 22.

Exemple 1 : N° 39

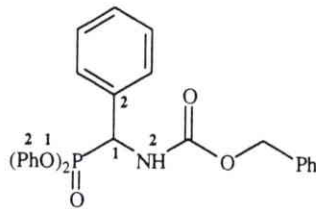


Le codage correspondant est le suivant : avec (2*r1) inclus dans le terme constant.



$$\delta^{31}\text{P}_{\text{N}^\circ 39} \text{ (ppm)} = \text{constante} + 1*a1 + 2*a2 + 2*a3 + 1*a4 + 1*h2$$

Exemple 2 : N° 109



$$\delta^{31}\text{P}_{\text{N}^\circ 109} \text{ (ppm)} = \text{constante} + 1 \cdot a_1 + 3 \cdot b_2 + 1 \cdot s_2$$

III.2. Calculs des incréments

III.2.1. Modèle intermédiaire (R = Et, 84 produits)

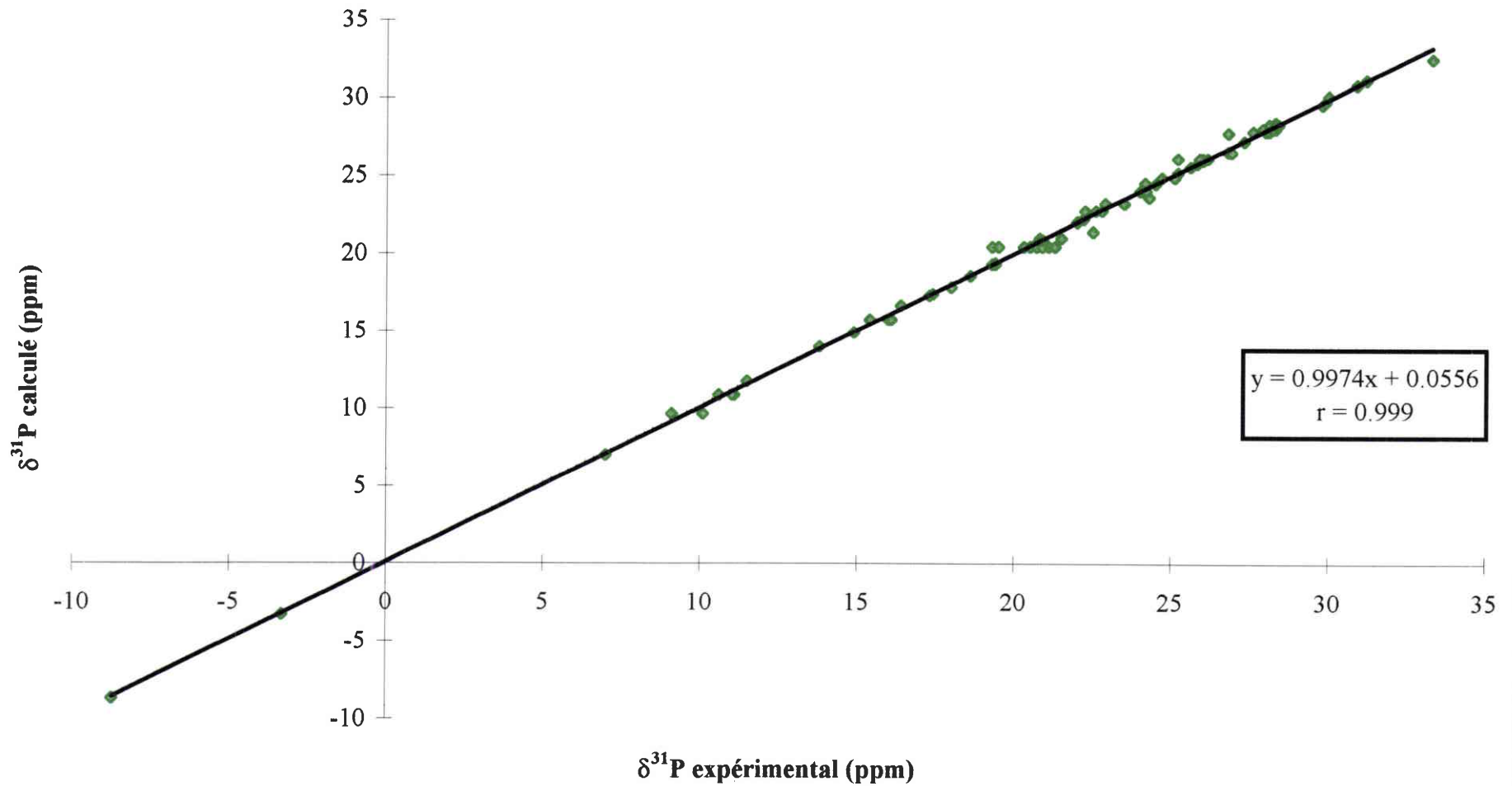
Avant la mise au point définitive du modèle général, l'étape intermédiaire nécessaire est celle testant le modèle uniquement basé sur les phosphonates de diéthyle. Pour ne pas alourdir le texte avec des résultats de peu d'utilité, nous ne donnerons pas les valeurs des incréments pour le modèle intermédiaire. Nous avons par contre regroupé dans le tableau 23 les résultats des deux modèles établis, par atome et par fonction respectivement pour 83 et 84 produits, pour les produits de base et les produits test. Afin de tester le modèle intermédiaire, nous avons utilisé les 22 produits test **T1** à **T22**. En effet le jeu initial limité à 84 produits de base ne permet pas d'estimer l'influence d'une fonction phényle en position β (2).

Tableau 23 : Tableau comparatif des modèles

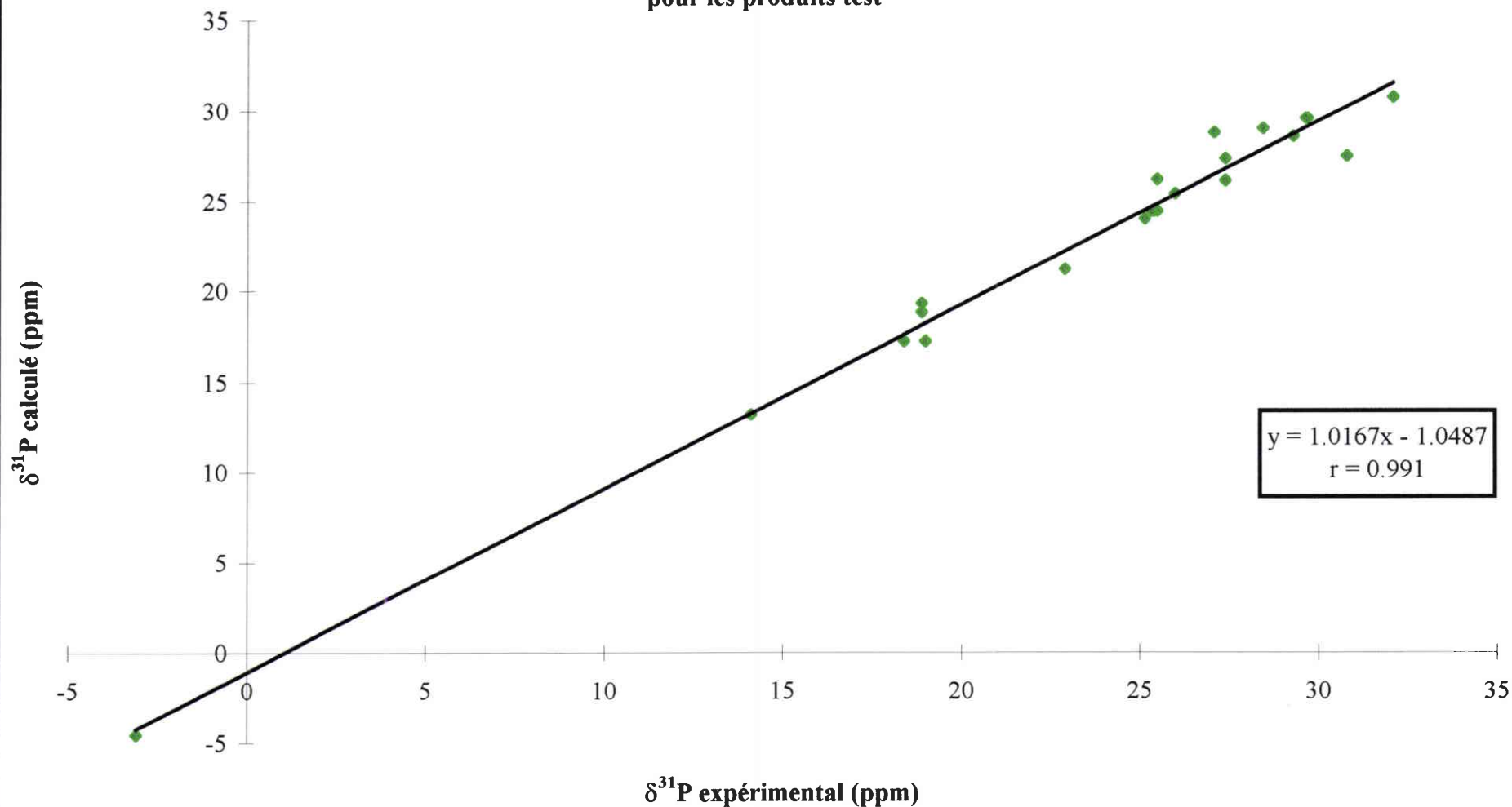
Modèle	Incrément par atome (R= Et, 83 produits)		Incrément par fonction (R = Et, 84 produits)	
Produit	Produits de base	Produits test	Produits de base	Produits test
Coefficient de corrélation r	0.987	0.942	0.999	0.991
ei moyen (ppm)	0	1.662	0	0.652
écart-type des ei (ppm)	1.011	2.287	0.360	<i>1.043</i>
écart absolu moyen (ppm)	0.640	<u>2.000</u>	0.227	<u>0.969</u>
écart ei maximal (ppm) (en valeur absolue)	4.1	7.5	1.2	3.3

Le modèle calculé avec les incréments par fonction donne de bien meilleurs résultats que celui par atome tant pour les produits de base que pour les produits test. Pour ces derniers, le coefficient de corrélation a augmenté $r = 0.991$ et l'écart absolu moyen est réduit de 50% en passant de 2.000 à 0.969. Les résultats de ce modèle sont représentés sur les graphes 5 et 6 montrant une très bonne corrélation entre $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux et calculés correspondant respectivement aux produits de base du modèle et aux produits test.

Graph 5 : estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide des incréments par fonction



**Graphe 6 : estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide des incréments par fonction
pour les produits test**



Les résultats obtenus tant pour les produits de base que pour les produits test étant satisfaisants, il nous a semblé intéressant d'essayer de généraliser à tous les phosphonates synthétisés.

III.2.2. Calcul des incréments par fonction pour le modèle général (R = Me, Et, Bu, Ph ; 100 produits)

Nous avons utilisé tous les produits du tableau 15 ce qui correspond à un ajout de 16 composés de base supplémentaires : 3 phosphites commerciaux N° **ALD4**, **ALD5**, **ALD6** et 13 produits synthétisés N° **99** à **111**.

Les valeurs des incréments calculés par RLM (SYSTAT®)²²³ pour chacune des fonctions étudiées, sont répertoriées dans le tableau 24 qui suit :

Tableau 24 : Valeurs des incréments par fonction

Fonction	Incrément	Valeur (ppm)	Erreur standard (ppm)
-	constante	5.319	1.360
C aliphatique	a1	22.915	0.642
	a2	2.320	0.666
	a3	-1.272	0.143
	a4	-0.043	0.140
Ph	b2	-2.759	0.682
	b3	-2.758	0.432
	b4	-0.536	0.350
C=C	c1	11.698	0.657
	c2	-2.595	0.617
Cl	d2	-13.028	0.805
	d3	-7.448	0.706
	d4	-2.833	0.506
Br	e3	-6.421	0.415
	e4	0.421	0.619
C=O	f1	-11.760	0.967
	f2	-9.656	0.824
	f3	-1.405	0.726
CHO	g2	-11.728	0.805
$\begin{array}{c} \text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array}$	h2	-10.936	0.708
	h3	-3.009	0.526
	h4	-3.733	0.657

Fonction	Incrément	Valeur (ppm)	Erreur standard (ppm)
$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$	i2	-12.986	0.823
	i3	-7.048	0.706
$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array}$	j2	-12.928	0.805
	j3	-6.848	0.706
$\begin{array}{c} \text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	k2	-8.128	0.805
	k3	-1.748	0.706
	l1	10.967	0.949
	l2	-4.528	0.805
S	m2	-4.834	0.668
	m3	-4.21	0.564
SO	n2	-11.833	0.741
	n3	-4.06	0.564
SO ₂	o2	-16.746	0.741
	o3	-5.998	0.564
OTs	p2	-15.428	0.805
	p3	-8.148	0.706
C≡C	q1	-16.113	0.685
O	r1	-	-
	r2	-6.785	0.450
	r3	-3.175	0.374
	r4	0.569	0.345
NH-COO	s2	-7.09	0.466
NO ₂	t3	-2.59	0.828
	t4	-1.079	0.619
C=N-NH	u2	-5.856	0.709
N	v2	-2.099	0.889
	v3	10.546	0.838
Coefficient de corrélation r : 0.998			

Il est à noter que pour 6 incréments de faible valeur **a4**, **b4**, **e4**, **f3**, **r4** et **t4**, l'incertitude sur la valeur de l'incrément étant trop élevée, ceux-ci sont non significatifs. Ceux-ci (notés en italique) correspondent pour la plupart à la position δ . Il semble que les fonctions en position 4 aient peu d'influence sur le $\delta^{31}\text{P}$ à l'exception notable de **d4** (Cl) et de **h4** (COO). Il est à noter que la littérature²⁰⁸ confirme cette observation quant à l'influence de groupements au delà d'une certaine position vis à vis du phosphore.

Ces valeurs d'incrémentes permettent d'estimer le $\delta^{31}\text{P}$ pour chacun des composés de base, ainsi pour le composé N° 39 nous obtenons :

$$\delta^{31}\text{P}_{\text{N}^{\circ} 39}(\text{ppm}) = 5.319 + 1 \cdot 22.915 + 2 \cdot 2.320 + 2 \cdot (-1.272) + 1 \cdot (-0.043) + 1 \cdot (-10.936) = \underline{19.351}$$

Pour rappel et à titre comparatif : $\delta^{31}\text{P}_{\text{exp. N}^{\circ} 39}(\text{ppm}) = \underline{19.3}$

Les résultats obtenus avec notre modèle sont répertoriés dans le tableau 25. Le graphe 7 représente la corrélation entre $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux et calculés, le graphe 8 met en évidence les écarts ei observés par rapport aux $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux.

Tableau 25 : Résultats du modèle pour les incrémentes par fonction

Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	ei = $\delta^{31}\text{P}$ exp. - $\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)
19	22.6	22.738	-0.138
20	24.3	23.688	0.612
21	22.8	22.738	0.062
22	22.25	22.738	-0.488
23	16.0	15.739	0.261
24	16.4	16.689	-0.289
25	16.1	15.739	0.361
26	15.4	15.739	-0.339
27	11.1	10.826	0.274
28	11.5	11.776	-0.276
29	11.05	10.826	0.224
30	10.6	10.826	-0.226
31	26.8	27.735	-0.935
32	22.5	21.314	1.186
33	24.0	24.002	-0.002
34	26.8	26.463	0.337
35	27.3	27.692	-0.392
36a	25.1	24.902	0.198
36b	24.7	24.902	-0.202
37a	28.3	28.304	-0.004
37b	28.1	28.304	-0.204
38	19.4	19.351	0.049
39	19.3	19.351	-0.051
40	22.2	22.202	-0.002
41	26.0	26.214	-0.214
42	18.6	18.602	-0.002
43	28.3	28.301	-0.001
44	19.4	19.402	-0.002
45	25.8	25.802	-0.002
46a	23.5	23.202	0.298
46b	22.9	23.202	-0.302
47	24.2	23.545	0.655
48	17.3	17.301	-0.001

Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	ei = $\delta^{31}\text{P}$ exp. - $\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)
49	17.4	17.402	-0.002
50	14.9	14.902	-0.002
51	17.3	17.302	-0.002
52	25.6	25.601	-0.001
53	28.0	27.904	0.096
55	28.1	27.904	0.196
56	27.6	27.904	-0.304
57	28.4	28.397	0.003
58	28.2	28.054	0.146
59	28.3	28.054	0.246
60	27.9	28.054	-0.154
61	28.3	28.547	-0.247
62	26.0	26.116	-0.116
63	26.15	26.116	0.034
64	25.9	26.116	-0.216
65	26.9	26.609	0.291
66	29.8	29.641	0.159
67	30.9	30.902	-0.002
68	31.2	31.202	-0.002
69	29.9	29.475	0.425
70	25.6	25.602	-0.002
71	25.8	25.802	-0.002
72	24.5	24.502	-0.002
73	25.2	25.202	-0.002
74	33.3	32.650	0.650
75	25.2	26.229	-1.029
78	-3.3	-3.297	-0.003
79	22.0	22.003	-0.003
80	20.7	20.702	-0.002
81	13.8	14.130	-0.330
82a	10.1	9.683	0.417
82b	9.1	9.683	-0.583
83	18.0	17.841	0.159
85	-8.7	-8.698	-0.002
86	21.1	20.481	0.619
87	21.3	20.481	0.819
88	20.7	20.481	0.219
89	19.3	20.481	-1.181
90	20.3	20.481	-0.181
91	20.5	20.481	0.019
92	20.9	20.481	0.419
93	19.5	20.481	-0.981
94	20.3	20.481	-0.181
95	20.8	21.050	-0.250

Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	$e_i = \delta^{31}\text{P}$ exp. - $\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)
96	21.5	21.050	0.450
97	19.4	19.402	-0.002
98	20.9	20.902	-0.002
PC1	30.0	30.330	-0.330
ALD1	24.15	24.224	-0.074
ALD2	24.2	24.181	0.019
ALD3	7.0	7.415	-0.415
ALD4	10.1	9.959	0.141
ALD5	7.4	7.329	0.071
ALD6	0	-0.199	0.199
99	23.5	23.025	0.475
100	23.1	23.025	0.075
101	23.7	23.025	0.675
102	21.8	23.025	-1.225
103	22.8	23.025	-0.225
104	21.0	20.395	0.605
105	20.7	20.395	0.305
106	21.3	20.395	0.905
107	19.3	20.395	-1.095
108	20.3	20.395	-0.095
109	13.5	12.867	0.633
110	13.2	12.867	0.333
111	11.7	12.867	-1.167
<u>ei moyen (ppm) :</u>		0	<u>écart absolu moyen (ppm) :</u>
<u>écart-type des ei (ppm) :</u>		0.430	0.288

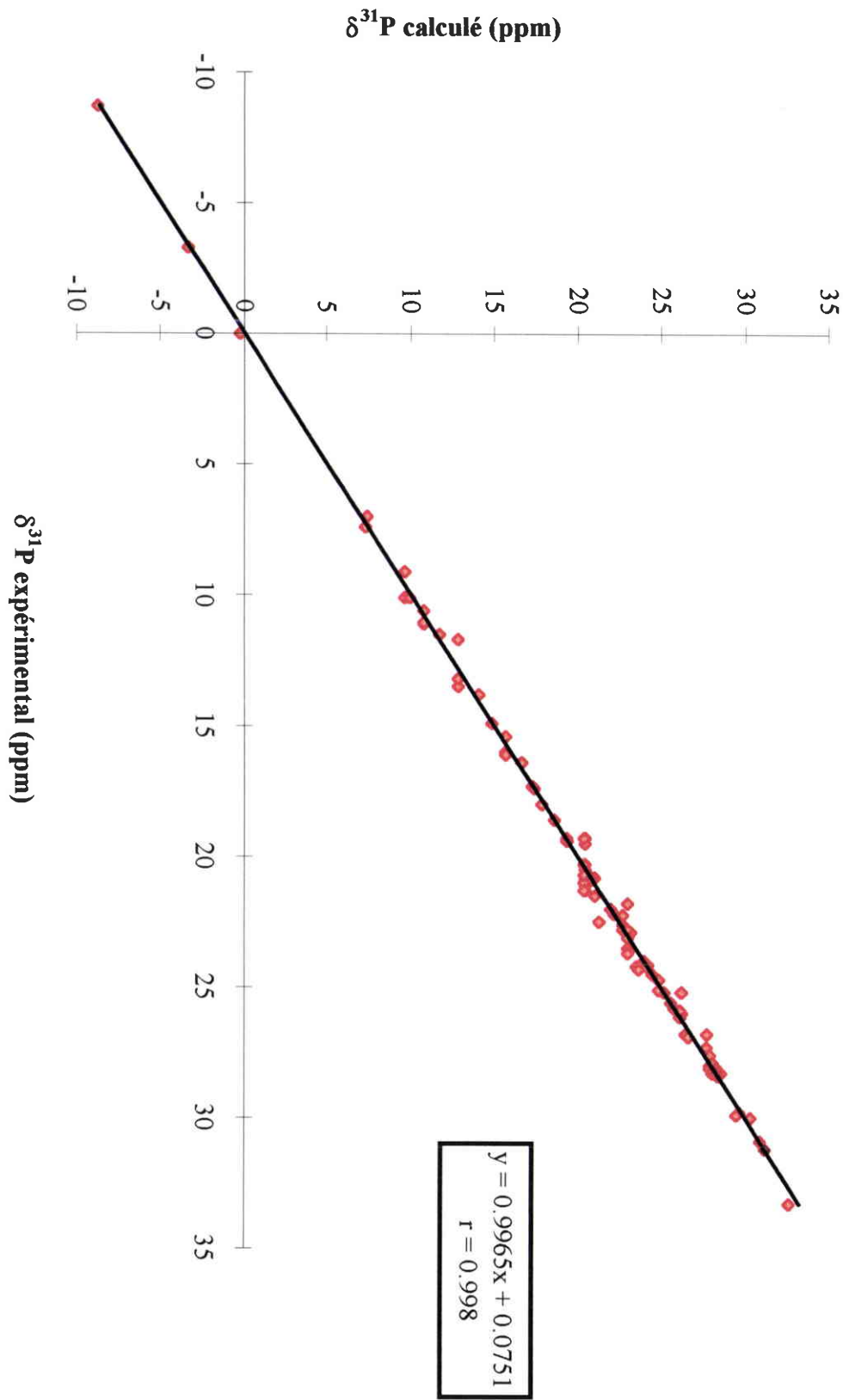
Le graphe 7 montre une très bonne corrélation entre les valeurs des $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux et calculés ($r = 0.998$).

Pour le graphe 8 montrant la corrélation entre les écarts e_i et les $\delta^{31}\text{P}$ expérimentaux, nous pouvons dégager les tendances suivantes :

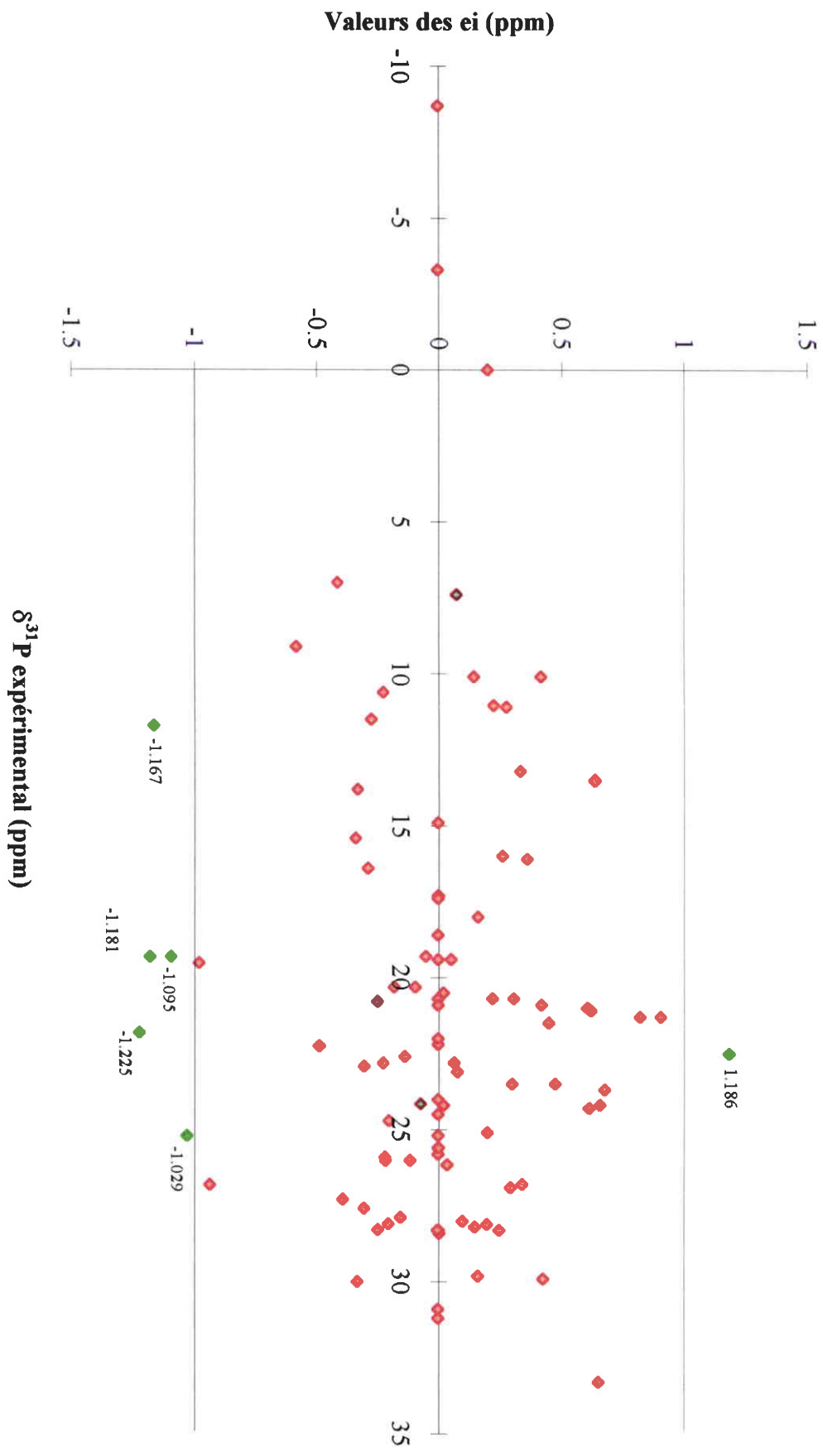
- 83% des produits ont un écart e_i en valeur absolue ≤ 0.5 ppm,
- 11% des produits ont un écart e_i en valeur absolue compris entre 0.5 ppm et 1 ppm,
- 6% des produits ont un e_i en valeur absolue ≥ 1 ppm (en vert sur le graphe),
- de plus aucun écart e_i n'est supérieur en valeur absolue à 1.2 ppm.

Les 6 produits N° 32, 75, 89, 102, 107 et 111 ayant un écart e_i en valeur absolue ≥ 1 ppm correspondent pour les deux premiers à une structure chimique comportant un atome de brome (atome très volumineux), les quatre derniers sont des molécules possédant un cycle porteur d'une fonction NO_2 non prise en compte dans notre modèle (fonction située au delà de la position aromatique 4)²⁰⁸.

Graphe 7: estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide des incréments par fonction



**Graphe 8 : méthode des incréments par fonction,
 $e_i = f(\delta^{31}\text{P expérimental})$**



III.2.3. Remarques sur les valeurs des incréments du modèle général

A la vue des résultats du tableau 24 (paragraphe III.2.2), nous pouvons dégager les tendances générales suivantes :

- pour chaque fonction, une décroissance en valeur absolue notable des valeurs des incréments de la position 1 à 4, traduisant une influence moindre lors de l'éloignement du phosphore sauf pour l'azote trivalent N pour lequel les données initiales sont insuffisantes pour en tirer des conclusions définitives ; notre modèle ne comprenant que 2 composés N° 43 et 52 porteurs du groupement $N(C_2H_5)_2$ en position 2 et 3,
- pour les carbones aliphatiques (C, CH, CH_2 et CH_3), on remarque un déblindage²⁰⁸ important en position β (2.320) et un blindage en position γ (-1.272), ce qui a déjà été observé dans la littérature,
- les halogènes ont un effet blindant, ce qui est bien connu,
- les groupements cétones, aldéhydes, esters et carbonates ont une influence blindante très similaire par rapport au déplacement chimique du phosphore : cependant ces valeurs mériteraient d'être confirmées pour les fonctions cétones et carbonates (**tableau 22** : se référer aux codes des fonctions représentées par les lettres f et j) qui ne sont représentées que par un composé dans le jeu de base de nos produits,
- le groupement amide a une influence blindante proche des fonctions précédentes,
- la fonction époxyde présente un comportement tout à fait particulier, fortement déblindant en position α et blindant en β ,
- les fonctions soufrées ont un effet blindant qui augmente avec le nombre d'atomes d'oxygène greffés (sulfoxyde et sulfone),
- le groupement tosyle blinde fortement : ceci rejoint la remarque précédente, le tosyle possédant une fonction sulfone liée à un atome d'oxygène,
- l'influence très blindante de la triple liaison en position α du phosphore est remarquable mais nous n'avons ici qu'un seul composé pour le calcul de l'incrément.

III.2.4. Test de validité du modèle général

Afin de tester la validité du modèle, nous avons utilisé les 28 produits test **T1** à **T28** du tableau 16. Pour chacun des produits, nous avons appliqué notre modèle pour estimer les valeurs de $\delta^{31}P$ qui sont regroupées dans le tableau 26.

Le graphe 9 représente la bonne corrélation existant entre $\delta^{31}P$ expérimentaux et calculés et le graphe 10 les écarts e_i calculés en fonction des $\delta^{31}P$ expérimentaux.

Tableau 26 : Résultats pour les produits test

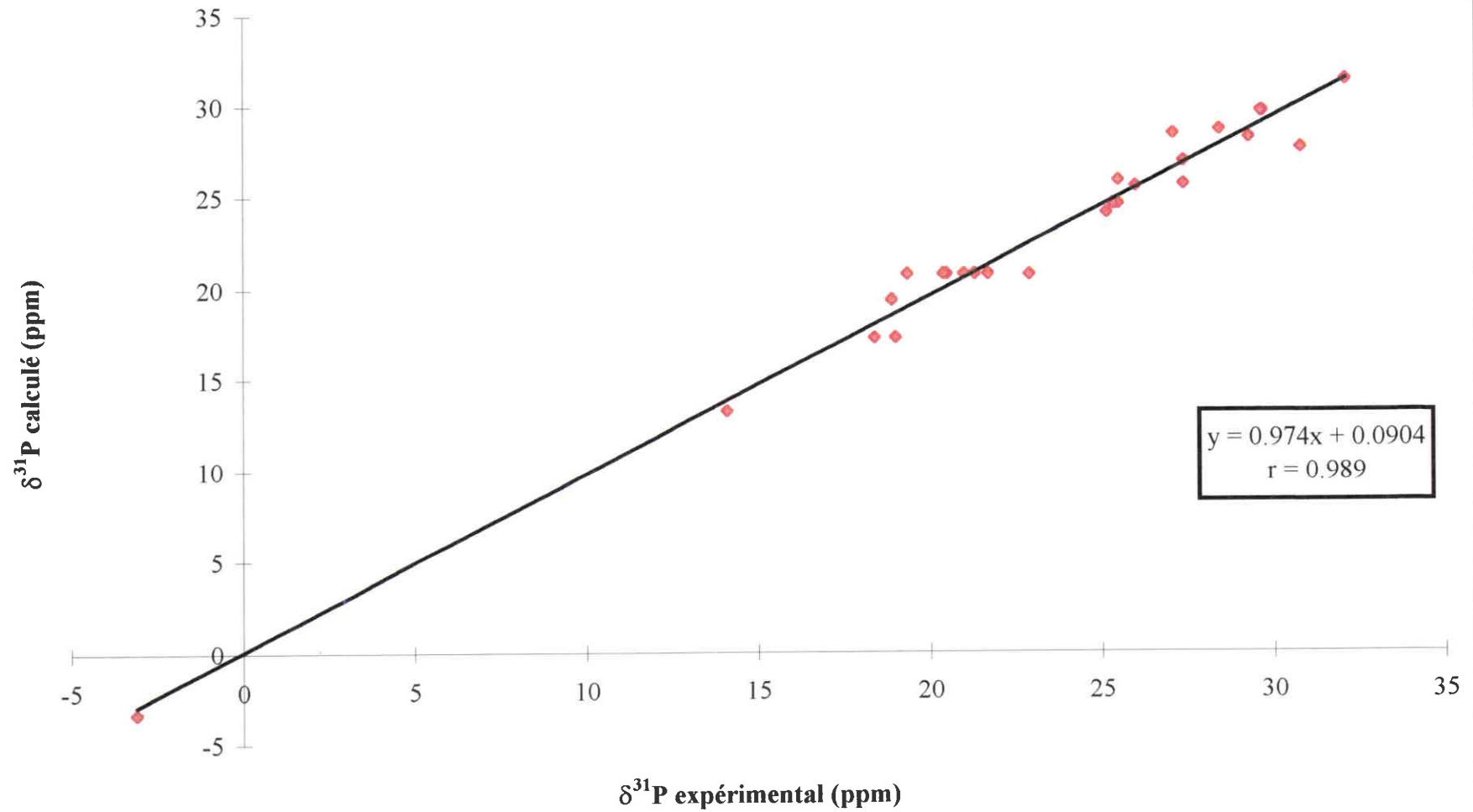
Produit	$\delta^{31}\text{P}$ exp. (ppm)	$\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)	$e_i = \delta^{31}\text{P}$ exp. - $\delta^{31}\text{P}$ cal. (ppm)
T1	22.9	20.737	2.163
T2	29.7	29.641	0.059
T3	25.4	24.550	0.850
T4	25.5	24.550	0.950
T5	25.35	24.550	0.800
T6	30.8	27.645	3.155
T7	25.15	24.057	1.093
T8	27.4	25.641	1.759
T9	27.4	26.913	0.487
T10	25.5	25.865	-0.365
T11	29.3	28.203	1.097
T12	28.45	28.624	-0.174
T13	26.0	25.526	0.474
T14	19.0	17.301	1.699
T15	27.1	28.412	-1.312
T16	14.1	13.226	0.874
T17	18.4	17.301	1.099
T18	29.65	29.641	0.009
T19	18.9	19.351	-0.451
T20	-3.1	-3.297	0.197
T21	18.9	19.359	-0.459
T22	32.1	31.335	0.765
T23	21.0	20.786	0.214
T24	20.5	20.786	-0.286
T25	19.35	20.786	-1.436
T26	21.7	20.786	0.914
T27	20.4	20.786	-0.386
T28	21.3	20.786	0.514
<u>ei moyen (ppm) :</u>			<u>écart absolu moyen (ppm) :</u>
<u>écart-type des ei (ppm) :</u>			<u>0.858</u>
0.510			0.995

Le graphe 9 montre une bonne corrélation entre valeurs expérimentales et calculées avec un bon coefficient de corrélation $r = 0.989$.

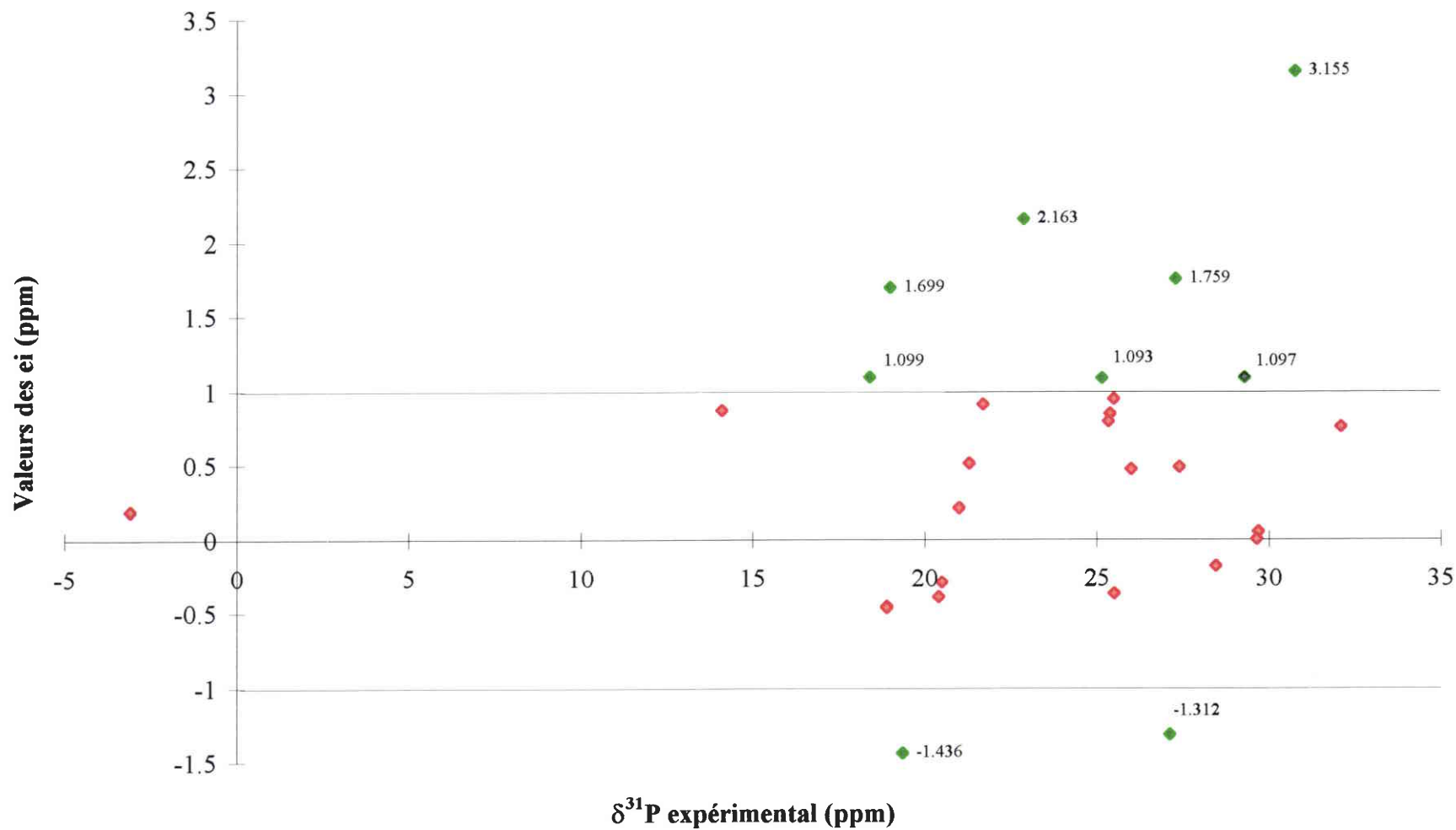
Nous pouvons observer sur le graphe 10 que :

- 43% des produits test ont un écart e_i en valeur absolue ≤ 0.5 ppm,
- 25% des produits test ont un écart e_i en valeur absolue compris entre 0.5 ppm et 1 ppm,
- 32% des produits test ont un écart e_i en valeur absolue ≥ 1 ppm (en vert sur le graphe).

**Graphe 9 : estimation du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide des incréments par fonction
pour les produits test**



Graphe 10 : méthode des incréments par fonction pour les produits test
 $ei = f(\delta^{31}\text{P expérimental})$



Pour quatre produits test **T1** ($\epsilon_i = 2.163$ ppm), **T6** ($\epsilon_i = 3.155$ ppm), **T8** ($\epsilon_i = 1.759$ ppm) et **T14** ($\epsilon_i = 1.699$ ppm) les valeurs des ϵ_i sont supérieures à 1.5 ppm.

Trois de ces produits **T1**, **T6** et **T14** comportent des fonctions qui ne sont représentées que par un composé dans notre modèle général (tableau 22). Les valeurs des incréments de ces fonctions semblent donc peu utilisables pour une prédiction à de nouveaux composés.

IV. Conclusion

Si l'on se réfère à la littérature ayant trait à la RMN ^{31}P , de nombreuses théories ont été émises au sujet du déplacement chimique du phosphore mais les relations existant pour le calcul du $\delta^{31}\text{P}$ sont de peu d'utilité pratique.

La plupart nécessitent la connaissance de paramètres^{198-200,204} structuraux délicats à obtenir sur les molécules étudiées.

D'autres²⁰⁷ utilisent des constantes, type constante de Taft (σ_I et σ_R) disponibles dans des tables ; mais ces relations ne s'appliquent qu'à un nombre limité de composés.

Notre méthode de calcul empirique du $\delta^{31}\text{P}$ est simple d'emploi, généralisable à tous les phosphonates et a été établie à partir d'une base de 100 produits qui sont des phosphonates de dialkyle.

Elle a été validée sur un ensemble de 28 produits test, **écart absolu moyen de 0.858 ppm**, correspondant à 2% de la gamme de composés étudiés qui s'étend de -8.7 à +33.3 ppm.

Cette méthode est évolutive et peut être étendue à d'autres fonctions. Mais il est important de souligner que la confiance que l'on peut accorder aux valeurs de nouveaux incréments dépend du nombre et de la diversité des produits utilisés pour créer le modèle. Une extension de la méthode à une nouvelle famille de composés phosphorés implique nécessairement la connaissance préalable des $\delta^{31}\text{P}$ de plusieurs composés de référence de cette famille.

Cette méthode de prédiction du déplacement chimique du phosphore présente de nombreux avantages quant à sa mise en œuvre, son emploi et sa facilité d'adaptation aux composés organophosphorés en général.

CONCLUSION GENERALE

De nombreuses théories relatives à la RMN ^{31}P sont recensées dans la littérature depuis sa découverte au début des années cinquante. Ces théories ont été essentiellement développées selon deux axes principaux de recherche : l'estimation des constantes de couplage entre atome de phosphore et le proton ou le carbone, celle permettant une prédiction du déplacement chimique du phosphore.

Nous avons voulu mettre au point une méthode empirique de calcul du $\delta^{31}\text{P}$ pour de nombreux composés et cela dans le cadre d'une recherche qui fait suite à une étude similaire déjà entreprise en RMN ^{13}C au laboratoire depuis plusieurs années.

Nous avons choisi de travailler sur une grande catégorie de composés phosphorés bien décrits dans la littérature : les phosphonates et plus particulièrement les phosphonates de diéthyle.

Dans la première partie du mémoire, nous décrivons les synthèses relatives aux différentes structures des phosphonates étudiés, avec une petite extension à une catégorie de phosphonates de dialkyle et de diaryle nécessaires pour l'application de notre travail.

Notre but était d'étudier l'influence de diverses fonctions (groupements attracteurs ou donneurs) par rapport à la position de l'atome de phosphore (α , β ...) tout en jouant sur la longueur de chaîne liée à cet atome (étude limitée à la position 4 (δ) vis à vis du phosphore, car à ce stade l'influence de la fonction n'est déjà plus notable) :

- nous nous sommes donc attachés à préparer 2 grandes séries de phosphonates du type $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-R}$ avec $n = 1$ ou 2 , afin d'avoir une base de comparaison identique pour une structure de phosphonate, ce qui nous a permis de constater la variation du déplacement chimique en RMN ^{31}P ,

- nous avons synthétisé des phosphonates particuliers : une série dont le carbone lié au phosphore est partiellement ou totalement substitué par diverses fonctions et une seconde série portant sur l'étude d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}$) et de diaryle ($\text{R} = \text{Ph}$).

Ces derniers nous ont permis une étude parallèle du $\delta^{31}\text{P}$, portant à la fois sur une variation du radical des composés, une variation des groupements attracteurs ou donneurs greffés sur la structure chimique étudiée.

La préparation de tous ces phosphonates nous a amené à travailler sur une zone de déplacement chimique s'étendant de -8.7 ppm à $+33.3$ ppm. Ces données prouvent bien que les fonctions au voisinage direct ou indirect du phosphore influent beaucoup le déplacement chimique : on parle de blindage dans le premier cas (-8.7 ppm) et de déblindage dans le second ($+33.3$ ppm).

La deuxième partie du mémoire présente la méthode de prédiction du déplacement chimique du phosphore que nous avons mis au point au laboratoire pour les phosphonates.

Les résultats obtenus en RMN ^{31}P sur nos produits et quelques commerciaux nous ont permis de déterminer une formule de prédiction du $\delta^{31}\text{P}$ pour 100 produits.

La démarche entreprise pour réaliser ce travail se décompose en cinq étapes :

- un modèle préliminaire rassemblant tous les phosphonates de diéthyle,

- un codage des produits nécessaire pour bâtir le modèle,
- l'établissement de la formule du $\delta^{31}\text{P}$ à l'aide d'un logiciel de calculs statistiques,
- un test de validité du modèle grâce à une série de 28 produits test (phosphonates de diéthyle variés préparés par un autre chercheur),
- une généralisation du modèle à tous les phosphonates.

Les résultats obtenus avec le modèle général apporte une précision de 2% (0.85 ppm) quant à l'évaluation du $\delta^{31}\text{P}$ d'un phosphonate quelconque porteur de fonctions introduites dans notre modèle.

Cette méthode de calcul empirique du $\delta^{31}\text{P}$ est simple à mettre en œuvre et précise.

Elle est généralisable puisqu'elle s'applique à tous les phosphonates et évolutive par le fait qu'elle est adaptable par sa démarche à toute autre famille de composés phosphorés étudiée au préalable à l'aide de nombreux produits.

Il est également bon de préciser que cette formule du déplacement chimique en RMN ^{31}P rejoint par sa similitude pour l'idée de base, un calcul par incrément, celle développée par une équipe chinoise²¹² pour les phosphoroamidates et décrite dans notre étude bibliographique.

Néanmoins la démarche que nous avons entreprise pour établir notre formule d'évaluation du $\delta^{31}\text{P}$ est novatrice par le fait même qu'elle ne fait appel qu'à la chimie organique et à des calculs empiriques. La plupart des théories ou formules rencontrées dans la bibliographie sont très théoriques par leur approche et nécessite des connaissances souvent très grandes en chimie-physique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 250 (250 MHz) et Bruker AM 400 (400 MHz). Le solvant utilisé est le chloroforme deutéré (CDCl_3), le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les spectres RMN ^{31}P ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 250 fonctionnant à 101 MHz : le solvant utilisé est le CDCl_3 , la référence interne est la TMS, l'acide phosphorique à 85% est utilisé comme référence externe. Les spectres RMN ^{13}C découplés du proton ont été enregistrés à 62,9 MHz sur l'appareil Bruker AC 250. La technique utilisée est l'écho de spin par transformée de Fourier (SEFT). Le CDCl_3 a été utilisé comme solvant, le tétraméthylsilane comme référence interne.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil HEWLETT-PACKARD 5971A en impact électronique (tension d'ionisation : 70eV). Le spectromètre est couplé à un appareil de chromatographie en phase gazeuse (colonne capillaire de type « WCOT Fused Silica », phase stationnaire : CP-Sil CB, longueur : 25 mètres, diamètre interne : 0.25 mm, épaisseur de film : 0.12 μm ; gaz vecteur : hélium) avec une programmation en température qui est la suivante :

- une montée en température jusqu'à 60°C en 3 minutes,
- puis une augmentation de 4°C par minute jusqu'à la température de 300°C.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence, les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz et la multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes :

s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), pd (pseudo-doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), pt (pseudo-triplet), dt (doublet de triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur plaques de silice Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) observées en lumière UV ou révélées au moyen de permanganate de potassium. Les chromatographies sur colonne ont été faites à pression normale avec la silice Kieselgel 60.

I. Synthèse des composés bromés

I.1. Préparation de β -thioalcools et de β -bromothioéthers

Addition d'un mercaptan sur un alcool chloré : synthèse de β -thioalcools

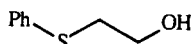
Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on dissout 0.12 mole de soude dans 100 ml d'éthanol à 95°. Après totale dissolution de la soude, le mélange est porté à 50°C puis 0.1 mole de mercaptan sont alors additionnées goutte à goutte. La température est maintenue à 50°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à 20°C, on introduit goutte à goutte 0.1 mole de dérivé halogéné (le chloroéthanol) et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit (16 à 18 heures).

Après complet refroidissement, le sel formé est éliminé par filtration. Le filtrat est neutralisé par une solution de HCl 2N puis extrait avec du chloroforme. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On recueille les produits bruts.

Remarque :

- pour les analyses, le carbone C₁ est désigné comme étant le carbone lié à l'atome de soufre.

1 $\rightleftharpoons$ 2-phénylthioéthanol



Rdt = 88%

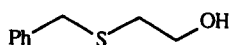
RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.3 (m, 5H, Ph) ; 3.8 (t, 2H, CH₂-O) ; 3.1 (t, 2H, CH₂-S) ; 2.2 (sl, 1H, OH)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ , ppm) : 134.8 (C₁) ; 129.5 (C₂) ; 128.8 (C₃) ; 126.2 (C₄) ; 60.1 (CH₂-O) ; 36.4 (CH₂-S)

GC/MS : Tr = 36.2 min

m/z (%) = 154 (72) ; 123 (100) ; 77 (28) ; 45 (92)

2 $\rightleftharpoons$ 2-benzylthioéthanol



Rdt = 90%

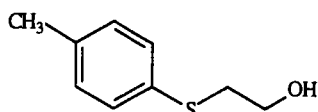
RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.4 (m, 5H, Ph) ; 3.7 (t, 2H, CH₂-O) ; 3.7 (s, 2H, CH₂-S) ; 2.6 (t, 2H, CH₂) ; 2.3 (sl, 1H, OH)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 138.0 (C_1) ; 128.8 (C_2) ; 128.5 (C_3) ; 127.1 (C_4) ; 60.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 35.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 34.2 ($\text{CH}_2\text{-S}$)

GC/MS : Tr = 40.3 min

m/z (%) = 168 (21) ; 123 (22) ; 91 (100) ; 65 (7) ; 45 (3)

3 $\rightleftharpoons$ 2-(4-méthylphénylthio)éthanol



Rdt = 95%

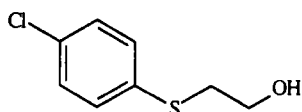
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3-7.1 (m, 4H, Ph) ; 3.7 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.3 (s, 3H, CH_3) ; 2.1 (sl, 1H, OH)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 136.9 (C_4) ; 130.9 (C_1) ; 130.9 (C_2) ; 129.8 (C_3) ; 60.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 37.9 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 21.2 (CH_3)

GC/MS : Tr = 39.2 min

m/z (%) = 168 (84) ; 137 (100) ; 124 (30) ; 45 (90)

4 $\rightleftharpoons$ 2-(4-chlorophénylthio)éthanol



Rdt = 99%

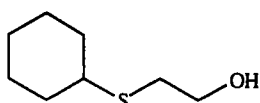
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3 (m, 4H, Ph) ; 3.8 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.1 (sl, 1H, OH)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 133.5 (C_1) ; 132.3 (C_4) ; 131.0 (C_2) ; 129.0 (C_3) ; 60.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 36.9 ($\text{CH}_2\text{-S}$)

GC/MS : Tr = 43.4 min

m/z (%) = 190 (14) ; 188 (46) ; 159 (18) ; 157 (56) ; 144 (24) ; 108 (16) ; 45 (100)

5 $\rightleftharpoons$ 2-cyclohexylthioéthanol



Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 3.7 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.8 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.6 (m, 4H, CH_2) ; 2.4 (sl, 1H, OH) ; 2.0-1.3 (m, 7H, CH_2 et CH)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 43.6 (CH_{cyclo}) ; 34.2 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 33.7 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 26.5 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 26.1 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$)

GC/MS : Tr = 35.2 min

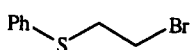
m/z (%) = 160 (54) ; 129 (14) ; 115 (28) ; 83 (54) ; 82 (100) ; 55 (100)

Bromation de β -thioalcools par PBr_3 : synthèse de β -bromothioéthers

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.15 mole d'alcool (ici un β -thioalcool) dans 100 ml d'éther anhydre. On refroidit la solution à la température de 0°C et on ajoute goutte à goutte 0.05 mole de tribromure de phosphore III (PBr_3).

Pendant l'addition de PBr_3 , on maintient bien la température à 0°C. L'addition terminée, on laisse le mélange revenir à température ambiante et la solution est laissée ainsi pendant une nuit (16 à 18 heures) sous vive agitation. Le mélange est alors lavé à l'eau puis par une solution saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite. Les produits recueillis seront utilisés bruts dans des synthèses ultérieures.

6 $\rightleftharpoons$ 2-bromo-1-phénylthioéthane



Rdt = 90%

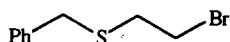
RMN 1H ($CDCl_3$) (δ , ppm) : 7.4 (m, 5H, Ph) ; 3.4 (t, 2H, CH_2 -Br) ; 3.3 (t, 2H, CH_2 -S)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (δ , ppm) : 133.9 (C_1) ; 130.3 (C_2) ; 129.1 (C_3) ; 126.9 (C_4) ; 35.9 (CH_2 -Br) ; 29.8 (CH_2 -S)

GC/MS : Tr = 37.9 min

m/z (%) = 218 (16) ; 216 (46) ; 137 (96) ; 109 (100) ; 65 (48) ; 45 (40)

7 $\rightleftharpoons$ 1-benzylthio-2-bromoéthane



Rdt = 92%

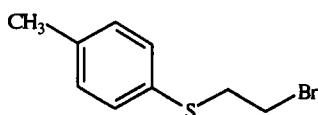
RMN 1H ($CDCl_3$) (δ , ppm) : 7.4 (m, 5H, Ph) ; 3.8 (s, 2H, CH_2 -S) ; 3.4 (t, 2H, CH_2 -Br) ; 2.9 (t, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (δ , ppm) : 137.7 (C_1) ; 128.7 (C_2) ; 128.6 (C_3) ; 127.3 (C_4) ; 36.6 (CH_2), 33.2 (CH_2 -S) ; 30.3 (CH_2 -Br)

GC/MS : Tr = 41.8 min

m/z (%) = 232 (10) ; 230 (10) ; 151 (7) ; 91 (100) ; 65 (8) ; 45 (6)

8 $\rightleftharpoons$ 2-bromo-1-(4-méthylphénylthio)éthane

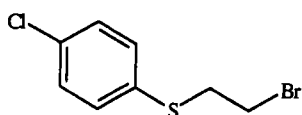


Rdt = 82%

RMN 1H ($CDCl_3$) (δ , ppm) : 7.3-7.1 (m, 4H, Ph) ; 3.5 (t, 2H, CH_2 -Br) ; 3.3 (t, 2H, CH_2 -S) ; 2.3 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 137.5 (C_4) ; 131.4 (C_2) ; 130.1 (C_1) ; 130.0 (C_3) ; 36.7 ($\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 30.0 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 21.1 (CH_3)
GC/MS : Tr = 41.3 min
m/z (%) = 232 (48) ; 230 (48) ; 151 (72) ; 123 (100) ; 45 (36)

9 $\rightleftharpoons$ 2-bromo-1-(4-chlorophénylthio)éthane



Rdt = 85%

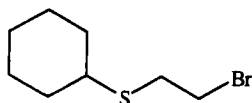
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3 (m, 4H, Ph) ; 3.4 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 3.3 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 133.2 (C_1) ; 132.5 (C_4) ; 131.0 (C_2) ; 129.0 (C_3) ; 36.2 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 29.5($\text{CH}_2\text{-Br}$)

GC/MS : Tr = 44.2 min

m/z (%) = 254 (13) ; 252 (46) ; 250 (36) ; 173 (20) ; 171 (60) ; 159 (7) ; 157 (24) ; 145 (34) ; 143 (100) ; 108 (45)

10 $\rightleftharpoons$ 2-bromo-1-cyclohexylthioéthane



Rdt = 82%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 3.5 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 3.0 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.6 (m, 4H, CH_2) ; 2.0-1.3 (m, 7H, CH_2 et CH)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 43.8 (CH_{cyclo}) ; 33.7 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 32.7 ($\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 30.9 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 25.9 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 25.6 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$)

GC/MS : Tr = 35.2 min

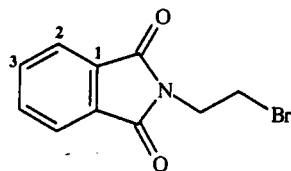
m/z (%) = 224 (14) ; 222 (14) ; 143 (26) ; 83 (46) ; 82 (100) ; 55 (95)

I.2. Synthèse du N-(2-bromoéthyl)phtalimide

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.18 mole de 1,2-dibromoéthane dans 150 ml de butanone anhydre. On additionne alors 0.06 mole de phtalimide potassique. Le mélange est porté à reflux durant 16 heures.

La solution ramenée à température ambiante, est filtrée afin d'éliminer le précipité de bromure de potassium formé. Le solvant est évaporé sous pression réduite. On extrait plusieurs fois à l'éther de pétrole jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité blanc de bromure de potassium. L'éther de pétrole est évaporé et le produit formé est recueilli sous la forme d'une poudre blanche.

11 $\rightleftharpoons$ N-(2-bromoéthyl)phtalimide



Rdt = 90%

F = 80°C

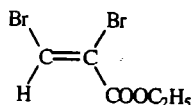
RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 7.9-7.7 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3.6 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ , ppm) : 167.6 (C=O) ; 134.1 (C_3) ; 131.6 (C_1) ; 123.3 (C_2) ; 39.1 (CH_2) ; 28.1 (CH_2)

I.3. Synthèse du (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole de propiolate d'éthyle dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. On additionne goutte à goutte 0.05 mole de brome. On porte le mélange à une température de 60-70°C pendant 5 heures. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite. Le produit sera utilisé brut dans une étape ultérieure.

12 $\rightleftharpoons$ (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle



Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 8.2 (m, 1H, CH=) ; 4.3 (q, 2H, CH_2) ; 1.4 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ , ppm) : 160.5 (C=O) ; 126.2 (C=) ; 122.6 (CH=) ; 62.9 (CH_2) ; 14.0 (CH_3)

II. Synthèse des composés chlorés

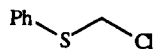
II.1. Réaction de thiochlorométhylation

Addition d'un mercaptan sur le paraformaldéhyde

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 100 ml de benzène et 0.27 mole de paraformaldéhyde. Après quelques minutes d'agitation, on ajoute rapidement 100 ml d'acide chlorhydrique concentré.

La solution est alors chauffée à 30°C pendant 10 minutes puis on ajoute 0.27 mole de mercaptan. La température est alors portée à 40°C. Les additions terminées, le mélange est maintenu à 50°C durant 4 heures. La phase organique est alors lavée avec une solution de soude 2N, séchée sur sulfate de sodium et enfin concentrée. Les produits obtenus seront utilisés bruts.

13 ⇌ 1-chloro-1-phénylthiométhane



Rdt = 80%

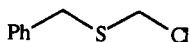
RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 7.2 (m, 5H, Ph) ; 4.7 (s, 2H, CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 134.9 (C₁) ; 130.8 (C₂) ; 129.2 (C₃) ; 127.9 (C₄) ; 50.9 (CH₂-Cl)

GC/MS : Tr = 30.59 min

m/z (%) = 158 (50) ; 124 (10) ; 123 (100) ; 77 (14) ; 45 (48)

14 ⇌ 1-benzylthio-1-chlorométhane



Rdt = 70%

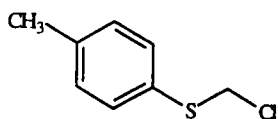
RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 7.4 (m, 5H, Ph) ; 4.6 (s, 2H, CH₂-Cl) ; 3.9 (s, 2H, CH₂-S)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 136.9 (C₁) ; 129.2 (C₂) ; 128.6 (C₃) ; 127.4 (C₄) ; 48.1 (CH₂-Cl) ; 34.6 (CH₂-S)

GC/MS : Tr = 34.9 min

m/z (%) = 174 (8) ; 172 (25) ; 137 (6) ; 91 (100) ; 65 (15) ; 45 (6)

15 ⇌ 1-chloro-1-(4-méthylphénylthio)méthane



Rdt = 90%

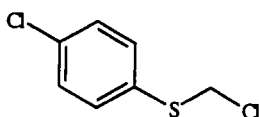
RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 7.5-7.2 (m, 4H, Ph) ; 5.0 (s, 2H, CH₂) ; 2.4 (s, 3H, CH₃) ;

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 138.4 (C₄) ; 131.7 (C₂) ; 130.0 (C₃) ; 129.5 (C₁) ; 52.0 (CH₂) ; 21.3 (CH₃)

GC/MS : Tr = 34.3 min

m/z (%) = 174 (17) ; 172 (50) ; 137 (100) ; 133 (12) ; 91 (17) ; 45 (54)

16 ⇌ 1-chloro-1-(4-chlorophénylthio)méthane



Rdt = 85%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.4 (m, 4H, Ph) ; 4.95 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 134.3 (C_4) ; 132.4 (C_3) ; 131.6 (C_2) ; 129.3 (C_1) ; 50.9 (CH_2)

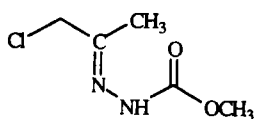
GC/MS : Tr = 34.3 min

m/z (%) = 196 (5) ; 194 (32) ; 192 (50) ; 159 (36) ; 157 (100) ; 145 (4) ; 143 (15) ; 45 (54)

II.2. Synthèse de la méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de chloroacétone ainsi que 0.1 mole d'hydrazinocarboxylate de méthyle, le tout dissous dans 100 ml d'éther (l'éthanol ou le toluène peuvent remplacer l'éther). Après 3 heures à température ambiante et sous vive agitation, le mélange obtenu est filtré. Le composé obtenu est alors purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

18 $\rightleftharpoons$ méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone



Rdt = 70%

F = 84°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 8.0 (sl, 1H, NH) ; 4.2 (s, 2H, CH_2) ; 3.9 (s, 3H, CH_3) ; 2.0 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 154.5 ($\text{C}=\text{O}$) ; 147.6 ($\text{C}=\text{N}$) ; 53.1 (CH_3) ; 48.4 (CH_2) ; 13.0 (CH_3)

A. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-R$

I. Synthèse de phosphonates soufrés : le motif méthylénique est relié à un atome de soufre

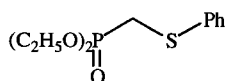
I.1. Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des composés thiochlorométhylés

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole de phosphite de triéthyle. On additionne goutte à goutte 0.05 mole de chlorure sulfuré ; aucune réaction n'est observée. Le mélange est porté à la température de 110°C pendant 24 heures. Les produits sont alors purifiés par distillation sous pression réduite. On recueille des produit incolores.

Remarques :

- le carbone C_1 est le carbone lié à l'atome de soufre,
- pour le composé **20**, le carbone C_1 est le carbone quaternaire relié au groupement CH_2 du benzyle,
- vis à vis de la nomenclature de nos composés $(C_2H_5O)_2P(O)-(CH_2)_n-R$ (avec $n=1$ ou 2), nous choisissons de prendre le groupe $(C_2H_5O)_2P(O)$ comme fonction prioritaire et de dénommer le radical R comme un groupe alkyle complexe pour tous les phosphonates synthétisés (avec des exceptions pour R : les esters et les carbonates).

19 $\rightleftharpoons$ 1-(phénylthio)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 75%

Eb = 114°C/4.10⁻² mbar

RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.4 (m, 5H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.2 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 14.0 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

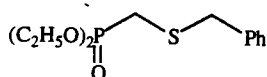
RMN ¹³C (CDCl₃)(δ , ppm) : 135.4 (C₁) ; 129.5 (C₂) ; 128.9 (C₃) ; 126.7 (C₄) ; 62.7 (CH₂-O ; J = 6.6 Hz) ; 28.3 (CH₂-P, J_{C-P} = 148.7 Hz) ; 16.3 (CH₃, J = 6.5 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ , ppm) : **22.6**

GC/MS : Tr = 50.5 min

m/z (%) = 260 (48) ; 137 (16) ; 123 (100) ; 91 (18) ; 65 (18) ; 45 (44)

20 $\rightleftharpoons$ 1-(benzylthio)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 60%

Eb = 132°C/4.10⁻² mbar

RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.3 (m, 5H, Ph) ; 4.2 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.9 (d, 2H, CH₂-S) ; 2.5 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 13.0 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

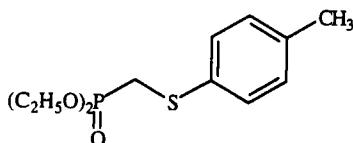
RMN ¹³C (CDCl₃)(δ , ppm) : 137.0 (C₁) ; 129.1 (C₂) ; 128.4 (C₃) ; 127.1 (C₄) ; 62.5 (CH₂-O ; J = 6.4 Hz) ; 36.6 (CH₂-S) ; 23.4 (CH₂-P, J_{C-P} = 150.9 Hz) ; 16.3 (CH₃, J = 6.5 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ , ppm) : **24.3**

GC/MS : Tr = 52.0 min

m/z (%) = 274 (24) ; 152 (88) ; 125 (100) ; 91 (81) ; 62 (29)

21 $\rightleftharpoons$ 1-(4-méthylphénylthio)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 55%

Eb = 130°C/4.10⁻² mbar

RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.4-7.1 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.1 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 15.0 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

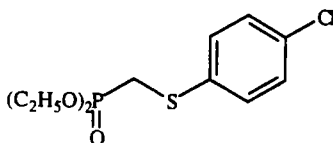
RMN ¹³C (CDCl₃)(δ , ppm) : 137.0 (C₁) ; 130.4 (C₂) ; 129.7 (C₃) ; 128.3 (C₄) ; 62.6 (CH₂-O) ; 29.2 (CH₂-P, J_{C-P} = 148.0 Hz) ; 21.0 (CH₃) ; 16.3 (CH₃, J = 6.5 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ , ppm) : **22.8**

GC/MS : Tr = 52.5 min

m/z (%) = 274 (33) ; 151 (10) ; 137 (100) ; 119 (15) ; 105 (20) ; 91 (31) ; 45 (51)

22 $\rightleftharpoons$ 1-(4-chlorophénylthio)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

Eb = 140°C/4.10⁻² mbar

RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.4-7.2 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.1 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 14.1 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ , ppm) : 132.8 (C₁) ; 132.8 (C₄) ; 131.0 (C₂) ; 128.9 (C₃) ; 62.6 (CH₂-O, J = 6.3 Hz) ; 28.5 (CH₂-P, J_{C-P} = 149.0 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 6.3 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ , ppm) : **22.25**

GC/MS : Tr = 54.2 min

m/z (%) = 296 (8) ; 294 (23) ; 157 (100) ; 143 (8) ; 111 (22) ; 45 (67)

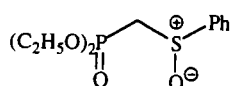
I.2. Synthèse des sulfoxydes

Utilisation du métapériodate de sodium

Dans un tricol muni d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on introduit 0.01 mole du dérivé soufré en solution dans du méthanol (50ml/g de dérivé soufré). On refroidit le mélange à 0°C, puis on y additionne lentement (sur une période de 30 minutes) 0.011 mole de métapériodate de sodium en solution dans l'eau (2 ml d'eau/g de dérivé soufré). A l'issue de l'addition, on retire le bain de glace et on voit apparaître une suspension blanche qui sera agitée à température ambiante durant 48 heures.

Le précipité est filtré et lavé au chloroforme. Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une poudre jaune en solution dans l'eau. La solution est extraite trois fois avec du chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Les produits sont recueillis bruts.

23 $\rightleftharpoons$ 1-(phénylsulfinyl)méthylphosphonate de diéthyle



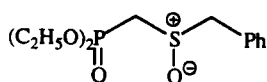
Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 7.5 (m, 5H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.5 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ , ppm) : 141.7 (C_1) ; 132.5 (C_4) ; 129.3 (C_2) ; 127.7 (C_3) ; 63.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 54.3 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 139.4$ Hz) ; 16.3 (CH_3 , $J = 6.5$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3) (δ , ppm) : **16.0**

24 $\rightleftharpoons$ 1-(benzylsulfinyl)méthylphosphonate de diéthyle



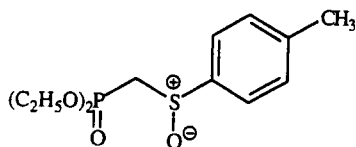
Rdt = 60%

RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 7.4 (m, 5H, Ph) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.7 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 3.7 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ , ppm) : 130.3 (C_2) ; 128.8 (C_1) ; 128.6 (C_3) ; 128.3 (C_4) ; 63.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 57.7 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 46.6 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 137.8$ Hz) ; 16.0 (CH_3 , $J = 6.5$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3) (δ , ppm) : **16.4**

25 $\rightleftharpoons$ 1-(4-méthylphénylsulfinyl)méthylphosphonate de diéthyle



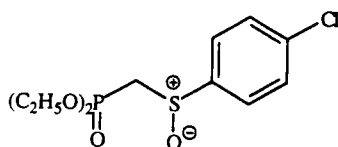
Rdt = 74%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.6-7.3 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.2 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 17.5$ Hz) ; 2.4 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 142.2 (C_4) ; 141.2 (C_1) ; 130.0 (C_3) ; 124.2 (C_4) ; 62.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.8$ Hz) ; 54.7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 140.0$ Hz) ; 21.3 (CH_3) ; 16.0 (CH_3 , $J = 6.5$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **16.1**

26 $\rightleftharpoons$ 1-(4-chlorophénylsulfinyl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 81%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.7-7.5 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.4 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 143.1 (C_1) ; 137.7 (C_4) ; 129.4 (C_3) ; 125.6 (C_2) ; 63.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 54.7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 138.8$ Hz) ; 16.1 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **15.4**

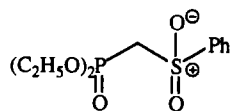
I.3. Synthèse des sulfones

Utilisation de l'acide méta-chloroperoxybenzoïque

Dans un tricol muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit $5.5 \cdot 10^{-3}$ mole de phosphonate soufré dissous dans 50 ml de chloroforme. A 0°C , on additionne goutte à goutte 2.5 équivalents de MCPBA dissous dans 10 à 20 ml de chloroforme (MCPBA, pureté : 80%). La solution est laissée durant 1 heure à 0°C puis une nuit à température ambiante.

Les matériaux insolubles sont alors filtrés. Le filtrat est lavé avec une solution de sulfite de sodium (Na_2SO_3) à 10% puis avec 100 ml d'eau et enfin avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique séparée est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Les produits sont conservés bruts.

27 $\rightleftharpoons$ 1-(phénylsulfonyl)méthylphosphonate de diéthyle



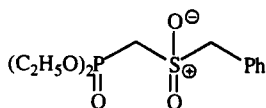
Rdt = 82%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5 (m, 5H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.8 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 16.9$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 139.7 (C_1) ; 133.9 (C_4) ; 128.9 (C_2) ; 128.1 (C_1) ; 63.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.5$ Hz) ; 53.1 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 137.3$ Hz) ; 16.0 (CH_3 , $J = 6.2$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **11.1**

28 $\rightleftharpoons$ 1-(benzylsulfonyl)méthylphosphonate de diéthyle



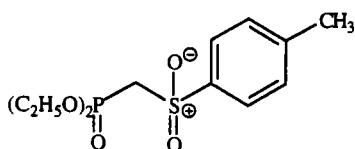
Rdt = 78%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5 (m, 5H, Ph) ; 4.6 (s, 2H, CH_2) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.3 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 130.9 (C_2) ; 129.1 (C_4) ; 128.9 (C_3) ; 127.9 (C_1) ; 63.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.5$ Hz) ; 60.1 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 47.7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 140.0$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.3$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **11.5**

29 $\rightleftharpoons$ 1-tosylméthylphosphonate de diéthyle



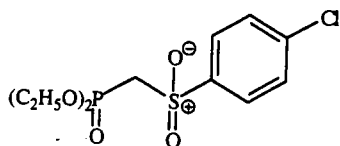
Rdt = 70%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.8-7.1 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 17.5$ Hz) ; 2.4 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 144.8 (C_4) ; 136.8 (C_1) ; 129.4 (C_3) ; 128.0 (C_2) ; 63.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 53.4 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 137.8$ Hz) ; 21.4 (CH_3) ; 16.0 (CH_3 , $J = 6.2$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **11.05**

30 $\Rightarrow$ 1-(4-chlorophénylsulfonyl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 80%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.8-7.5 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.7 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 17.5$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 142.9 (C_4) ; 137.7 (C_1) ; 129.7 (C_3) ; 125.6 (C_2) ; 63.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 54.7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 137.0$ Hz) ; 16.1 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 10.6

II. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome de carbone

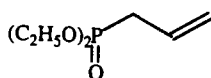
II.1. Préparation de composés possédant une liaison double dans la chaîne liée au phosphore

II.1.1. Méthode utilisant un réactif bromé

Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur le bromure d'allyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de bromure d'allyle. On additionne goutte à goutte 0.11 mole de phosphite de triéthyle tout en portant le mélange à la température de 130-140°C pendant 4 heures. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite et on recueille un liquide incolore.

31 $\Rightarrow$ prop-2-énylphosphonate de diéthyle



Rdt = 60%

Eb = 88°C/4.10 $^{-2}$ mbar

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 5.8 (m, 1H, CH=) ; 5.2 (m, 2H, $=\text{CH}_2$) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.6 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $J_{\text{P-H}} = 21.9$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

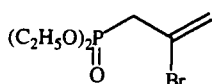
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 127.2 (CH=) ; 119.6 ($=\text{CH}_2$, $J = 15.0$ Hz) ; 61.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.2$ Hz) ; 31.4 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 139.9$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.5$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 26.8

Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur le 2,3-dibromopropène

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole de 2,3-dibromopropène et on additionne goutte à goutte 0.055 mole de phosphite de triéthyle tout en amenant le mélange à la température de 120°C. Au bout d'une heure, la température est amenée à 130-140°C et le mélange est chauffé ainsi durant 3 heures. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite et on recueille un produit incolore.

32 $\rightleftharpoons$ 2-bromoprop-2-énylphosphonate de diéthyle



Rdt = 70%

Eb = 100°C/4.10⁻² mbar

RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 5.7 (m, 2H, =CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.1 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 21.4 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

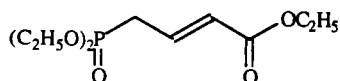
RMN ¹³C (CDCl₃)(δ , ppm) : 127.2 (C=, J = 8.5 Hz) ; 119.6 (=CH₂, J = 10.5 Hz) ; 62.1 (CH₂-O, J = 6.6 Hz) ; 38.8 (CH₂-P, J_{C-P} = 140.2 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.8 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ , ppm) : **22.5**

Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur le 4-bromocrotonate d'éthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.02 mole de 4-bromocrotonate d'éthyle. On additionne goutte à goutte 0.02 mole de phosphite de triéthyle et le mélange est porté à la température de 150°C durant 1 heure. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite.

**33 $\rightleftharpoons$ 4-éthoxy-4-oxobut-2-énylphosphonate de diéthyle
(ou 4-diéthylphosphonobut-2-énoate d'éthyle)**



Rdt = 45%

Eb = 95°C/1 mbar

RMN ¹H (CDCl₃)(δ , ppm) : 6.0 (m, 2H, CH=CH) ; 4.1 (m, 6H, CH₂-O) ; 2.8 (dd, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 22.9 Hz) ; 2.7 (dd, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 22.7 Hz) ; 1.3 (m, 9H, CH₃)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ , ppm) : **24.0**

Produit majoritaire :

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 165.3 (C=O) ; 137.2 (CH=, J = 11.1 Hz) ; 125.6 (CH=, J = 13.4 Hz) ; 62.0 (CH₂-O, J = 6.6 Hz) ; 60.4 (CH₂-O, J = 17.0 Hz) ; 30.1 (CH₂-P, J_{C-P} = 139,0 Hz) ; 16.1 (CH₃), 14.0 (CH₃)

GC/MS : Tr = 43.4 min

m/z (%) = 250 (8) ; 205 (18) ; 177 (43) ; 149 (50) ; 120 (20) ; 109 (42) ; 99 (21) ; 68 (100)

Produit minoritaire :

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 165.4 (C=O) ; 141.5 (CH=) ; 124.4 (CH=) ; 63.4 (CH₂-O, J = 6.0 Hz) ; 61.8 (CH₂-O, J = 6.1 Hz) ; 29.1 (CH₂-P, J_{C-P} = 154 Hz) ; 16.1 (CH₃) ; 14.0 (CH₃)

GC/MS : Tr = 41.7 min

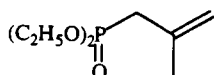
m/z (%) = 250 (7) ; 205 (22) ; 177 (32) ; 149 (53) ; 120 (24) ; 109 (31) ; 99 (19) ; 68 (100)

II.1.2. Méthode utilisant un réactif chloré

Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur une liaison double en présence d'iodure de sodium

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.02 mole du dérivé chloré ainsi que de l'iodure de sodium 10% molaire. On additionne 0.024 mole de phosphite de triéthyle tout en amenant la température du mélange à 110-120°C. On laisse la solution sous vive agitation durant 48 heures. Les produits sont conservés bruts.

34 $\rightleftharpoons$ 2-méthylprop-2-énylphosphonate de diéthyle



Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.9 (m, CH₂=, J = 10.6 Hz) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 2.6 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 22.3 Hz) ; 1.9 (m, 3H, CH₃) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

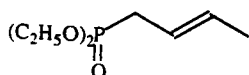
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 136.1 (CH₂=, J = 10.6 Hz) ; 115.2 (C=, J = 12.3 Hz) ; 61.7 (CH₂-O, J = 6.7 Hz) ; 35.1 (CH₂-P, J_{C-P} = 137.3 Hz) ; 23.5 (CH₃, J = 2.9 Hz) ; 16.3 (CH₃, J = 5.6 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 6.3 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **26.8**

GC/MS : Tr = 29.4 min

m/z (%) = 192 (45) ; 163 (18) ; 136 (84) ; 97 (100) ; 96 (95) ; 82 (71) ; 81 (70) ; 55 (69)

35 $\rightleftharpoons$ (2E)-but-2-énylphosphonate de diéthyle de diéthyle



Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 5.6-5.4 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.5 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 7.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{P-H}} = 21.2 \text{ Hz}$) ; 1.7 (m, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 130.6 ($\text{CH}=\text{}$, $J = 14.6 \text{ Hz}$) ; 119.4 ($\text{CH}=\text{}$, $J = 11.4 \text{ Hz}$) ; 61.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.7 \text{ Hz}$) ; 30.1 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 39.5 \text{ Hz}$) ; 18.0 (CH_3 , $J = 2.6 \text{ Hz}$) ; 16.3 (CH_3 , $J = 5.9 \text{ Hz}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 27.3

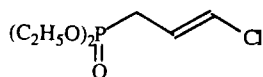
GC/MS : Tr = 30.8 min

m/z (%) = 192 (53) ; 136 (78) ; 111 (100) ; 81 (99) ; 55 (75)

Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur un dihalogéno-alcène

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de 1,3-dichloropropène. On additionne à la température de 110°C , goutte à goutte, 0.11 mole de phosphite de triéthyle. Le mélange est porté à fort reflux ($120\text{-}140^\circ\text{C}$) durant 8 heures. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite et on recueille un produit incolore.

36a et 36 b $\rightleftharpoons$ 3-chloroprop-2-énylphosphonate de diéthyle (E/Z)



Rdt = 70%

Eb = $90^\circ\text{C}/4.10^{-2} \text{ mbar}$

isomère Z : 36a (2Z)-3-chloroprop-2-énylphosphonate de diéthyle (57%)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 6.2-5.8 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.7 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 20.0 \text{ Hz}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 122.9 ($\text{CH}=\text{}$) ; 121.5 ($\text{CH}=\text{}$) ; 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 25.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 141.8 \text{ Hz}$) ; 16.0 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.1

GC/MS : Tr = 33.1 min

m/z (%) = 214 (ϵ) ; 212 (ϵ) ; 177 (100) ; 149 (38) ; 121 (73) ; 109 (87) ; 81 (96)

isomère E : 36b (2E)-3-chloroprop-2-énylphosphonate de diéthyle (43%)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 6.2-5.8 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.5 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 21.5 \text{ Hz}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 122.9 ($\text{CH}=\text{}$) ; 121.3 ($\text{CH}=\text{}$) ; 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 28.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 142.8 \text{ Hz}$) ; 16.0 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 24.7

GC/MS : Tr = 33.4 min

m/z (%) = 214 (ϵ) ; 212 (ϵ) ; 177 (92) ; 149 (42) ; 121 (100) ; 109 (67) ; 81 (96) .

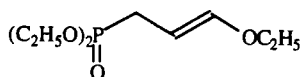
Réaction d'addition d'éthylate de sodium sur le composé 36

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on prépare une solution d'éthylate de sodium à partir de 0.06 mole de sodium dans 30 ml d'éthanol anhydre. On ajoute goutte à goutte 0.05 mole de 3-chloroprop-2-énylphosphonate de diéthyle. La réaction est légèrement exothermique et on maintient la température de la solution à 25°C (T°amb.), une minéralisation abondante apparaît.

Le mélange est laissé ainsi 6 heures puis chauffé pendant 1 heure à reflux. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

On opère une hydrolyse du résidu par un minimum d'eau et on extrait 3 fois avec 50 ml de chloroforme. La phase organique séparée, est séchée sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite.

37a et 37b $\rightleftharpoons$ 3-éthoxyprop-2-énylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

Eb = 100°C/3.10⁻² mbar

isomère Z : 37a (2Z)-3-éthoxyprop-2-énylphosphonate de diéthyle (61%)

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 6.1 (m, 1H, CH=) ; 4.3 (m, 1H, CH=) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.8 (m, 2H, CH₂-O) ; 2.6 (dd, 2H, CH₂-P) ; 1.3 (m, 9H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 147.4 (=C-O, J = 13.4 Hz) ; 94.6 (C=, J = 10.6 Hz) ; 67.6 (CH₂-O) ; 61.5 (CH₂-O) ; 22.0 (CH₂-P, J_{C-P} = 141.2 Hz) ; 16.2 (CH₃) ; 15.0 (CH₃)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **28.3**

isomère E : 37b (2E)-3-éthoxyprop-2-énylphosphonate de diéthyle (20%)

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 6.3 (m, 1H, CH=) ; 4.7 (m, 1H, CH=) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.8 (m, 2H, CH₂-O) ; 2.4 (dd, 2H, CH₂-P) ; 1.3 (m, 9H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 149.3 (=C-O, J = 15.4 Hz) ; 92.4 (C=, J = 10.6 Hz) ; 67.6 (CH₂-O) ; 61.4 (CH₂-O, J = 6.7 Hz) ; 25.5 (CH₂-P, J_{C-P} = 144 Hz) ; 16.1 (CH₃) ; 15.0 (CH₃)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **28.1**

II.2. Préparation de composés possédant la fonction carbonyle dans la chaîne alkylante

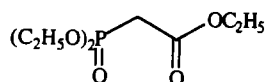
II.2.1. Synthèse d'esters

Synthèse du 2-éthoxy-2-oxoéthylphosphonate de diéthyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de bromoacétate d'éthyle et on

additionne goutte à goutte 0.12 mole de phosphite de triéthyle. On chauffe le mélange à fort reflux (130-140°C) durant 3 à 4 heures. Le produit est conservé brut.

38 ⇌ 2-éthoxy-2-oxoéthylphosphonate de diéthyle
(ou 2-diéthylphosphonoacétate d'éthyle)



Rdt = quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 4.1 (m, 6H, CH₂-O) ; 2.9 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 21.8 Hz) ; 1.3 (m, 9H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : (C=O, J = 5.8 Hz) ; 62.5 (CH₂-O, J = 6.1 Hz) ; 61.4 (CH₂-O) ; 34.2 (CH₃, J = 6.5 Hz) ; 13.9 (CH₃)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **19.4**

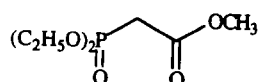
GC/MS : Tr = 35.5 min

m/z (%) = 224 (ε) ; 197 (69) ; 179 (64) ; 151 (60) ; 123 (100) ; 109 (42) ; 88 (38) ; 65 (16) ; 42 (18)

Synthèse du 2-méthoxy-2-oxoéthylphosphonate de diéthyle 39

Se référer au paragraphe II.1.2. pour le protocole opératoire.

39 ⇌ 2-méthoxy-2-oxoéthylphosphonate de diéthyle
(ou 2-diéthylphosphonoacétate de méthyle)



Rdt = quantitatif

Temps de réaction : t = 30 heures

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.7 (s, 3H, CH₃) ; 2.9 (d, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 21.5 Hz) ; 1.2 (m, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 166.2 (C=O) ; 62.6 (CH₂-O, J = 6.5 Hz) ; 52.4 (CH₃) ; 34.0 (CH₂-P, J_{C-P} = 134.5 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 6.4 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **19.3**

GC/MS : Tr = 34.0 min

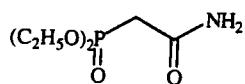
m/z (%) = 210 (3) ; 183 (100) ; 155 (50) ; 123 (91) ; 74 (35) ; 42 (15)

II.2.2. Synthèse de l'amide

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de chloroacétamide dans 60 ml de o-xylène. On additionne goutte à goutte 0.1 mole de phosphite de triéthyle. On porte le mélange à la température de 140°C durant 4 heures.

Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par recristallisation (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 50/50).

40 $\rightleftharpoons$ 1-carbamoylméthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 40% F = 59°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 6.2 (sl, 2H, NH_2) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.8 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 21.0$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : (C=O , $J = 4.0$ Hz) ; 62.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6$ Hz) ; 33.9 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 130.8$ Hz) ; 16.1 (CH_3 , $J = 6.5$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 22.2

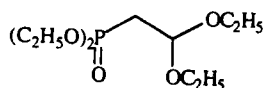
II.2.3. Synthèse de l'aldéhyde

Préparation de l'acétal précurseur

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit sous atmosphère d'azote 0.11 mole de bromoacétaldéhyde diéthylacétal. On ajoute goutte à goutte sur une période de 30 minutes, 0.1 mole de phosphite de triéthyle à la température de 110-120°C.

La solution est ensuite laissée durant 4 heures à 150°C sous vive agitation. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite. On recueille un produit de nature incolore.

41 $\rightleftharpoons$ 2,2-diéthoxyéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 55%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.9 (m, 1H, CH) ; 4.0-3.6 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.1 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, $J_{\text{P-H}} = 18.5$ Hz) ; 1.3 (m, 12H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 98.2 (CH, $J = 10.4$ Hz) ; 61.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 4.8$ Hz) ; 31.6 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 139.5$ Hz) ; 16.2 (CH_3) ; 16.1 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 26.0

GC/MS : Tr = 38.6 min

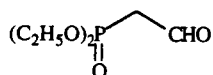
m/z (%) = 254 (ε) ; 225 (7) ; 209 (40) ; 181 (55) ; 153 (30) ; 125 (100) ; 103 (75) ; 97 (9) ; 75 (40) ; 47 (45)

Déprotection de l'acétal par hydrolyse acide : obtention de l'aldéhyde

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.025 mole de 2,2-diéthoxyéthylphosphonate de diéthyle sous atmosphère d'azote et 22 ml d'acide chlorhydrique à 2%.

La solution est chauffée à reflux pendant 30 minutes. Elle est ensuite ramenée à température ambiante et on l'extrait avec 3 portions de 100 ml de dichlorométhane. On lave ensuite les phases organiques réunies avec une solution saturée en chlorure de sodium puis avec une solution de sodium hydrogénocarbonate à 5% (40 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le produit est conservé brut.

42 ⇌ formylméthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 80%

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 9.7 (m, 1H, CHO) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.1 (m, 2H, CH₂-P, J_{P-H} = 21.9 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 192.9 (CHO) ; 62.5 (CH₂-O, J = 6.5 Hz) ; 43.0 (CH₂-P, J_{C-P} = 127.9 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 6.5 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **18.6**

GC/MS : Tr = 27.7 min

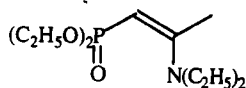
m/z (%) = 180 (ε) ; 153 (8) ; 152 (15) ; 125 (100) ; 107 (54) ; 97 (92) ; 81 (68) ; 65 (33) ; 47 (18)

II.2.4. Synthèse de la cétone

Etape de protection par la diéthylamine du 2-bromoprop-2-énylphosphonate de diéthyle 32

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 37.5*10⁻³ mole de diéthylamine dans 100 ml d'éther anhydre (le tout à la température de 10°C grâce à un bain de glace). On ajoute ensuite goutte à goutte à cette même température 0.015 mole de 2-bromoprop-2-énylphosphonate de diéthyle. Un précipité de bromohydrate d'amine apparaît immédiatement. L'addition terminée, la solution est laissée pendant 3 heures à température ambiante. Après avoir filtré le mélange réactionnel et bien lavé à l'éther le précipité, les solvants sont évaporés sous pression réduite et on recueille un résidu de couleur jaune clair, utilisé brut pour la suite de la synthèse.

43 $\rightleftharpoons$ 2-(N,N-diéthylamino)prop-1-énylphosphonate de diéthyle



Rdt = 78%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.8 (d, 1H, CH-P , $J_{\text{P-H}} = 9.6$ Hz) ; 3.3 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 2.2 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3) ; 1.1 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 159.0 ($=\text{C}$) ; 72.1 (CH-P , $J_{\text{C-P}} = 217.2$ Hz) ; 60.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.4$ Hz) ; 43.7 (CH_2) ; 17.3 (CH_3) ; 16.3 (CH_3 , $J = 7.2$ Hz).

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **28.3**

GC/MS : Tr = 46.2 min

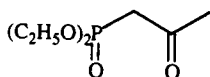
m/z (%) = 249 (12) ; 220 (10) ; 112 (100) ; 84 (27) ; 70 (22) ; 42 (35)

Synthèse de la cétone par réaction d'hydrolyse du composé 43

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et soumis à une agitation magnétique, on introduit l'èneamine (synthétisée au préalable) additionnée de 100g de glace pilée et on y ajoute goutte à goutte, tout en maintenant la température à 0°C, de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention du pH = 1 de la solution.

Après retour de la solution à température ambiante, celle-ci est extraite au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis est concentrée sous pression réduite. Le produit recueilli est conservé brut.

44 $\rightleftharpoons$ 2-oxopropylphosphonate de diéthyle



Rdt = 85%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.0 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 22.9$ Hz) ; 2.3 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 199.8 (C=O , $J = 5.2$ Hz) ; 62.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.1$ Hz) ; 43.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 126.0$ Hz) ; 31.3 (CH_3) ; 16.2 (CH_3 , $J = 7.2$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **19.4**

GC/MS : Tr = 30.1 min

m/z (%) = 194 (20) ; 179 (22) ; 152 (65) ; 125 (100) ; 97 (85) ; 81 (41) ; 43 (65)

II.3. Préparation de phosphonates particuliers

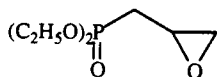
II.3.1. Synthèse d'un époxyde

Réaction d'oxydation du composé 31 par l'acide méta-chloroperoxybenzoïque

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de dérivé éthylénique (composé 31 ou prop-2-énylphosphonate de diéthyle) dans 100 ml de dichlorométhane. On refroidit la solution à 0°C et on additionne 0.13 mole de MCPBA. L'addition terminée, on laisse le mélange à température ambiante durant 24 heures. On filtre la solution. La phase organique est lavée avec une solution de sulfite de sodium à 10% (Na₂SO₃) puis avec une solution saturée en NaHCO₃ et enfin avec une solution saturée en chlorure de sodium (NaCl).

La phase organique est alors séparée, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit recueilli est une huile jaune pâle que l'on garde brut.

45 ⇌ 2,3-époxypropylphosphonate de diéthyle



Rdt = 53%

RMN ¹H (CDCl₃)(δ) : 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.1 (m, 1H, CH₂oxirane) ; 2.8-2.6 (m, 2H, CH₂oxirane) ; 2.0 (m, 2H, CH₂-P) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ) : 61.3 (CH₂-O, J = 5.7 Hz) ; 46.6 (CH₂oxirane) ; 46.2 (CH, J = 3.6 Hz) ; 29.5 (CH₂-P, J_{C-P} = 138.3 Hz) ; 15.8 (CH₃, J = 6.7Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **25.8**

GC/MS : Tr = 32.7 min

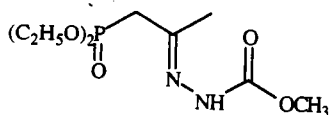
m/z (%) = 194 (ε) ; 165 (25) ; 139 (79) ; 109 (75) ; 81 (100) ; 65 (63) ; 43 (12) ; 41 (54)

II.3.2. Synthèse d'une hydrazone

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de méthoxycarbonylhydrazone de la chloroacétone (composé 18) et 0.1 mole de phosphite de triéthyle dans 100 ml de toluène. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite.

Le résidu recueilli est lavé avec 200 ml d'eau puis extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient une huile visqueuse de couleur jaune qui n'a pas été purifiée.

46a et 46b $\rightleftharpoons$ méthoxycarbonylhydrazone de 2-oxopropylphosphonate de diéthyle (E/Z)



Rdt = quantitatif

isomère Z : 46a (32 %)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ) : 8.1 (sl, 1H, NH) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.7 (s, 3H, CH_3) ; 2.9 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 22.0$ Hz) ; 1.9 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ) : 155.9 (C=O) ; 146.5 (C=N) ; 63.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 53.1 ($\text{CH}_3\text{-O}$) ; 37.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 135.8$ Hz) 25.9 (CH_3) ; 16.7 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 23.5

isomère E : 46b (64 %)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ) : 9.4 (sl, 1H, NH) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.7 (s, 3H, CH_3) ; 2.8 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 23.2$ Hz) ; 2.1 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ) : 155.9 (C=O) ; 146.6 (C=N) ; 63.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 53.1 ($\text{CH}_3\text{-O}$) ; 31.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 134.8$ Hz) 25.9 (CH_3) ; 16.7 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 22.9

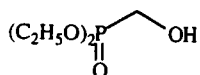
III. Synthèse de phosphonates dont le motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène

III.1. Préparation du 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.5 mole de paraformaldéhyde et 0.05 mole de triéthylamine. On additionne goutte à goutte 0.5 mole de phosphite de diéthyle. La solution est chauffée à fort reflux (120-130°C) et laissée sous vive agitation ainsi pendant 4 heures.

Le mélange est concentré sous pression réduite afin d'éliminer la triéthylamine restante. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite et il est incolore.

47 $\rightleftharpoons$ 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 56%

Eb = 118°C/4.10⁻² mbar

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.7 (sl, 1H, OH) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.9 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J = 5.85$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 62.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 57.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 101.5$ Hz) ; 16.2 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **24.2**

GC/MS : Tr = 30.83 min

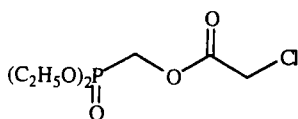
m/z (%) = 168 (9) ; 138 (61) ; 109 (76) ; 81 (100) ; 45 (19)

III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur l'alcool

Dans un tricol muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique on introduit $4.5 \cdot 10^{-3}$ mole d'alcool phosphonylé, $13.5 \cdot 10^{-3}$ mole d'anhydride chloroacétique dans 30 ml de pyridine et ce à une température de 0°C . On laisse le mélange sous vive agitation durant 2 heures.

On ajoute alors 5 ml d'eau et on laisse la solution toujours à 0°C pendant 15 minutes. On extrait la phase organique au chloroforme et on effectue 3 lavages avec une solution d'eau acidifiée avec HCl 1N. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis est concentrée sous pression réduite. Le produit recueilli est conservé brut.

48 $\rightleftharpoons$ chloroacétate de diéthylphosphonométhyle



Rdt = 61%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.3 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.7 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$) ; 1.2 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 166.6 ($\text{C}=\text{O}$) ; 62.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.4$ Hz) ; 58.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 168.8$ Hz) ; 40.3 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$) ; 16.3 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **17.3**

GC/MS : Tr = 38.8 min

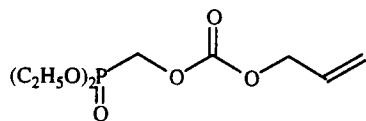
m/z (%) = 244 (ϵ) ; 167 (60) ; 139 (32) ; 111 (35) ; 109 (100) ; 81 (65) ; 79 (20) ; 77 (50) ; 65 (46) ; 49 (44) ; 42 (48)

III.3. Réaction d'addition du chloroformate d'allyle sur l'alcool

Dans un tricol muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 10^{-2} mole d'alcool phosphonylé dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane. On additionne goutte à goutte $1.25 \cdot 10^{-2}$ mole de pyridine à la température de 0°C puis $1.25 \cdot 10^{-2}$ mole de chloroformate d'allyle dissous dans 10 ml de THF. La solution est laissée 2 heures à température ambiante puis est filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

On ajoute 25 ml d'éther au résidu recueilli et on filtre à nouveau la solution. Celle-ci est ensuite lavée avec une solution d'eau acidifiée avec HCl 1N. On récupère le produit brut.

49 $\rightleftharpoons$ carbonate d'allyle et de diéthylphosphonométhyle



Rdt = 60%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 5.9-5.2 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 4.6 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4.4 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 154.6 ($\text{C}=\text{O}$) ; 131.4 ($\text{CH}=\text{}$) ; 119.2 ($=\text{CH}_2$) ; 69.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$) ; 62.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6$ Hz) ; 61.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 16.3 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **17.4**

GC/MS : Tr = 40.4 min

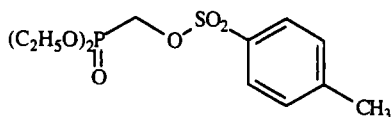
m/z (%) = 252 (ϵ) ; 225 (14) ; 195 (26) ; 167 (40) ; 109 (86) ; 81 (53) ; 41 (100)

III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool

Dans un tricol muni d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.02 mole d'alcool phosphonylé dissous dans 50 ml de pyridine anhydre. On additionne par petites quantités 0.022 mole de chlorure de tosylo tout en maintenant la température du mélange à 0°C. La solution est ensuite laissée durant 4 heures à température ambiante sous vive agitation.

La solution est mise au congélateur pendant 48 heures. A l'issue de cette étape, on observe la formation d'un précipité. On neutralise la solution par un mélange acide chlorhydrique et glace en l'amenant à pH = 1. On extrait 3 à 4 fois avec de l'éther. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut recueilli est une huile jaune pâle visqueuse.

50 $\rightleftharpoons$ tosylate du 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 60%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.7-7.3 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4.1 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 10.1$ Hz) ; 2.4 (s, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 145.4 (C_1) ; 131.4 (C_4) ; 129.8 (C_2) ; 128.0 (C_3) ; 63.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.5$ Hz) ; 61.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 168.7$ Hz) ; 21.5 (CH_3) ; 16.1 (CH_3 , $J = 6.2$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **14.9**

GC/MS : Tr = 57.9 min

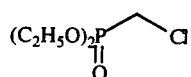
m/z (%) = 322 (ϵ) ; 258 (52) ; 216 (10) ; 188 (15) ; 155 (36) ; 121 (41) ; 91 (100) ; 65 (59)

III.5. Réaction de chloration de l'alcool 47

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et muni d'une agitation magnétique, on introduit 0.04 mole de 1-hydroxyméthylphosphonate de diéthyle dans 20 ml de chloroforme. On ajoute goutte à goutte 0.04 mole de chlorure de thionyle dilués dans 10 ml de chloroforme également.

A la moitié de l'addition, le mélange est porté à reflux et le chauffage est poursuivi pendant 4 heures. Le produit est alors obtenu après évaporation du solvant et est conservé brut.

51 $\rightleftharpoons$ 1-chlorométhylphosphonate de diéthyle



Rdt = 96%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4.2 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 63.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 54.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 165.5$ Hz) ; 16.3 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 17.3

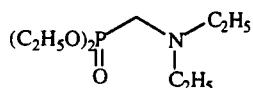
IV. Synthèse de phosphonates azotés : le motif méthylénique est relié à un atome d'azote

IV.1. Synthèse de 1-(N,N-diéthylamino)méthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit en quantité équimoléculaire une amine secondaire (dans notre cas la diéthylamine) et du phosphite de diéthyle. On additionne goutte à goutte le formaldéhyde (35%) tout en maintenant la température du mélange inférieure à 85°C (réaction exothermique).

Une demi-heure après la fin de l'addition, la solution ramenée à température ambiante, est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée. Le composé est conservé brut.

52 $\rightleftharpoons$ 1-(N,N-diéthylamino)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 85%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.8 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J = 10.8$ Hz) ; 2.6 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3) ; 1.0 (t, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.8$ Hz) ; 48.7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 163.3$ Hz) ; 48.4 (CH_2) ; 48.2 (CH_2) ; 16.3 (CH_3 , $J = 5.8$ Hz) ; 11.5 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.6

B. Synthèse de phosphonates du type $(C_2H_5O)_2P(O)-CH_2-CH_2-R$

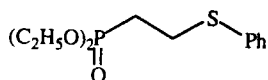
I. Synthèse de phosphonates soufrés : le double motif méthylénique est relié à un atome de soufre

I.1. Réaction d'addition de phosphite de triéthyle sur des β -bromothioéthers

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole de dérivé sulfuré bromé (produits de la série 6-10) et on additionne goutte à goutte 0.055 mole de phosphite de triéthyle tout en amenant la solution à la température de 125°C.

La réaction est suivie par RMN ^{31}P du mélange réactionnel. Selon le dérivé bromé utilisé, le temps de la réaction varie considérablement. Les produits sont purifiés par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 90/10).

53 $\rightleftharpoons$ 2-(phénylthio)éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

RMN 1H ($CDCl_3$)(δ , ppm) : 7.3 (m, 5H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, CH_2-O) ; 3.1 (m, 2H, CH_2-S) ; 2.1 (m, 2H, CH_2-P) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

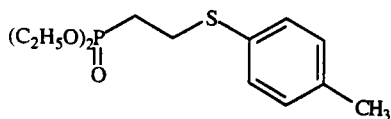
RMN ^{13}C ($CDCl_3$)(δ , ppm) : 134.6 (C_1) ; 129.6 (C_2) ; 128.8 (C_3) ; 126.3 (C_4) ; 61.4 (CH_2-O , $J = 6.6$ Hz) ; 26.7 (CH_2-S , $J = 3.5$ Hz) ; 26.1 (CH_2-P , $J_{C-P} = 136.2$ Hz) ; 16.1 (CH_3 , $J = 3.2$ Hz)

RMN ^{31}P ($CDCl_3$)(δ , ppm) : **28.0**

GC/MS : Tr = 53.1 min

m/z (%) = 274 (34) ; 136 (100) ; 135 (45) ; 109 (45) ; 81 (22) ; 65 (18) ; 45 (7)

55 $\rightleftharpoons$ 2-(4-méthylphénylthio)éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 35%

RMN 1H ($CDCl_3$)(δ , ppm) : 7.3-7.1 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, CH_2-O) ; 3.0 (m, 2H, CH_2-S) ; 2.3 (s, 3H, CH_3) ; 2.0 (m, 2H, CH_2-P) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

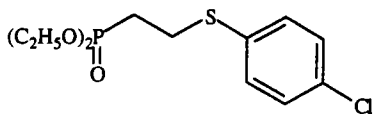
RMN ^{13}C ($CDCl_3$)(δ , ppm) : 136.8 (C_4) ; 130.8 (C_1) ; 130.8 (C_2) ; 129.8 (C_3) ; 61.7 (CH_2-O) ; 27.8 (CH_2-S) ; 26.3 (CH_2-P , $J_{C-P} = 135.9$ Hz) ; 20.9 (CH_3) ; 16.3 (CH_3)

RMN ^{31}P ($CDCl_3$)(δ , ppm) : **28.1**

GC/MS : Tr = 55.4 min

m/z (%) = 288 (28) ; 150 (100) ; 135 (37) ; 109 (13) ; 81 (16) ; 65 (8) ; 45 (15)

56 $\rightleftharpoons$ 2-(4-chlorophénylthio)éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 40%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

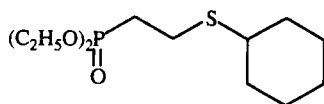
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 133.4 (C_1) ; 132.4 (C_4) ; 131.2 (C_2) ; 129.2 (C_3) ; 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 27.2 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 26.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 127.7$ Hz) ; 16.4 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **27.6**

GC/MS : Tr = 57.3 min

m/z (%) = 310 (10) ; 308 (36) ; 170 (100) ; 143 (28) ; 135 (45) ; 111 (43) ; 81 (30)

57 $\rightleftharpoons$ 2-(cyclohexylthio)éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.9-1.3 (m, 11H, cyclohexyle) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

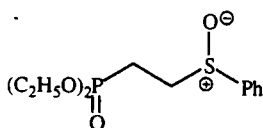
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 43.5 (CH_{cyclo}) ; 33.6 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 27.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 136.1$ Hz) ; 25.6 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 25.9 ($\text{CH}_{2\text{cyclo}}$) ; 22.9 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 16.4 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **28.4**

I.2. Synthèse des sulfoxydes

Se rapporter au mode opératoire décrit au paragraphe A.I.2.

58 $\rightleftharpoons$ 2-(phénylsulfinyl)éthylphosphonate de diéthyle



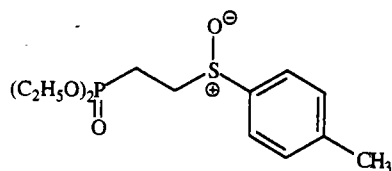
Rdt = 70%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5 (m, 5H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 142.2 (C_1) ; 131.0 (C_4) ; 129.2 (C_3) ; 123.9 (C_2) ; 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 48.1 ($\text{CH}_2\text{-S}$) ; 17.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 135.0$ Hz) ; 16.2 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **28.2**

59 $\rightleftharpoons$ 2-(4-méthylphénylsulfinyl)éthylphosphonate de diéthyle



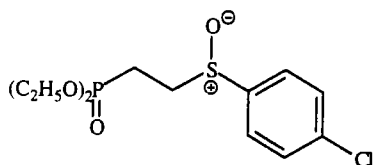
Rdt = 90%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.3 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.0 (m, 2H, CH_2) ; 2.4 (s, 3H, CH_3) ; 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 141.5 (C_4) ; 138.8 (C_1) ; 129.8 (C_3) ; 123.8 (C_2) ; 61.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 48.9 (CH_2) ; 21.2 (CH_3) ; 17.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 150.3$ Hz) ; 16.0 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **28.3**

60 $\rightleftharpoons$ 2-(4-chlorophénylsulfinyl)éthylphosphonate de diéthyle



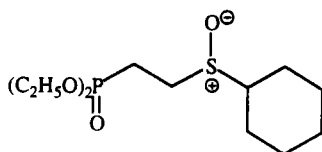
Rdt = 75%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.3 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$) ; 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 140.8 (C_1) ; 137.4 (C_4) ; 129.7 (C_3) ; 125.4 (C_2) ; 61.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 49.2 (CH_2) ; 17.1 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 142.8$ Hz) ; 16.1 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **27.9**

61 $\rightleftharpoons$ 2-(cyclohexylsulfinyl)éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 85%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (m, 2H, CH_2) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.9-1.3 (m, 11H, cyclohexyle) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

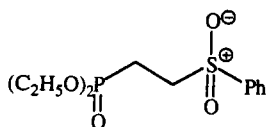
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.0$ Hz) ; 59.0 (C_1) ; 41.5 (CH_2 , $J = 3.8$ Hz) ; 26.0 (C_2) ; 25.3 (C_3) ; 25.1 (C_4) ; 19.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 143.6$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.9$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **28.3**

I.3. Synthèse des sulfones

Se rapporter au mode opératoire décrit au paragraphe A.I.3.

62 $\rightleftharpoons$ 2-(phénylsulfonyl)éthylphosphonate de diéthyle



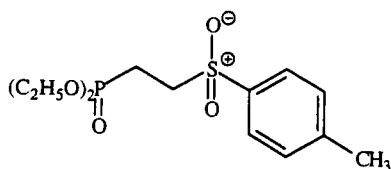
Rdt = 92%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.9-7.6 (m, 5H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.3 (m, 2H, CH_2) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{P-H}} = 17.4$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 137.9 (C_1) ; 134.0 (C_3) ; 129.3 (C_2) ; 128.0 (C_4) ; 62.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6$ Hz) ; 49.9 (CH_2 , $J = 3.4$ Hz) ; 19.4 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 143.1$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.4$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 26.0

63 $\rightleftharpoons$ 2-tosyléthylphosphonate de diéthyle



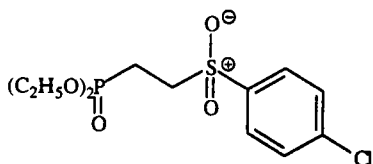
Rdt = 71%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.6-7.3 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.2 (m, 2H, CH_2) ; 2.4 (s, 3H, CH_3) ; 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 145.1 (C_4) ; 134.9 (C_1) ; 130.0 (C_3) ; 128.1 (C_2) ; 62.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 50.1 (CH_2) ; 21.7 (CH_3) ; 19.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 143.4$ Hz) ; 16.2 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 26.15

64 $\rightleftharpoons$ 2-(4-chlorophénylsulfonyl)éthylphosphonate de diéthyle



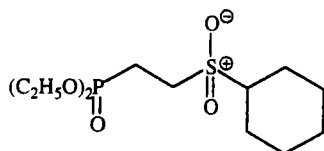
Rdt = 76%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.8-7.5 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.3 (m, 2H, CH_2) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 140.9 (C_4) ; 136.5 (C_1) ; 129.8 (C_2) ; 129.6 (C_3) ; 62.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 50.1 (CH_2) ; 19.4 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 143.9$ Hz) ; 16.2 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.9

65 $\rightleftharpoons$ 2-(cyclohexylsulfonyl)éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 86%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1 (m, 2H, CH_2) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.9-1.3 (m, 11H, cyclohexyle) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 62.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 61.2 (C_1) ; 43.1 (CH_2 , $J = 3.1 \text{ Hz}$) ; 25.0 (C_2) ; 24.9 (C_3 et C_4) ; 17.7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 144.2 \text{ Hz}$) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.7 \text{ Hz}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **26.9**

II. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome de carbone

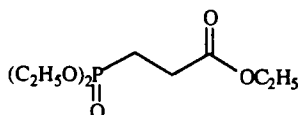
II.1. Préparation de composés dans lesquels le double motif méthylénique est relié au groupe carbonyle

II.1.1. Synthèse d'ester

Synthèse de 3-éthoxy-3-oxopropylphosphonate de diéthyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de 3-bromopropionate d'éthyle et on additionne goutte à goutte 0.12 mole de phosphite de triéthyle. On chauffe le mélange à fort reflux (130-140°C) durant 3 à 4 heures. Le produit est distillé sous pression réduite et on recueille un liquide incolore.

66 $\rightleftharpoons$ 3-éthoxy-3-oxopropylphosphonate de diéthyle (ou 3-diéthylphosphonopropionate d'éthyle)



Rdt = 40%

Eb = 120°C / $4 \cdot 10^{-2}$ mbar

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.6 (m, 2H, CH_2) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 9H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 171.7 (C=O) ; 61.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6 \text{ Hz}$) ; 60.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 27.1 (CH_2 , $J = 1.9 \text{ Hz}$) ; 20.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 144.5 \text{ Hz}$) ; 16.0 (CH_3 , $J = 5.9 \text{ Hz}$) ; 15.9 (CH_3 , $J = 6.3 \text{ Hz}$) ; 13.7 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **29.8**

GC/MS : Tr = 39.6 min

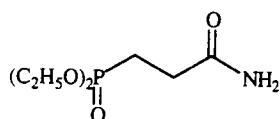
m/z (%) = 238 (ε) ; 193 (33) ; 165 (88) ; 137 (100) ; 109 (30) ; 81 (20) ; 55 (24)

II.1.2. Synthèse de l'amide

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole d'acrylamide et on additionne goutte à goutte 0.055 mole de phosphite de diéthyle tout en chauffant le mélange à 60-70°C. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 5ml d'éthylate de sodium (3M).

L'addition terminée, le mélange est chauffé à la température de 110°C pendant 1 heure. La solution obtenue est ensuite diluée avec de l'éthanol puis neutralisée avec HCl concentré et enfin filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu sous forme solide, que l'on obtient alors, est purifié par recristallisation dans le benzène. On obtient des cristaux blancs.

67 ⇌ 2-carbamoyléthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 57%

F = 72°C

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 6.5 (sl, 2H, NH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 2.5 (m, 2H, CH₂) ; 2.0 (m, 2H, CH₂-P) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 173.6 (C=O) ; 61.7 (CH₂-O, J = 6.5 Hz) ; 28.1 (CH₂, J = 3.6 Hz) ; 20.2 (CH₂-P, J_{C-P} = 144.1 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 5.8 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **30.9**

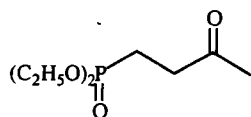
GC/MS : Tr = 34.1 min

m/z (%) = 209 (ε) ; 164 (38) ; 136 (100) ; 118 (32) ; 82 (35) ; 55 (40) ; 54 (82)

II.1.3. Synthèse de la cétone

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.1 mole de 3-butène-2-one. On ajoute goutte à goutte 0.11 mole de phosphite de triéthyle et 0.1 mole de NH₄Cl. Le mélange est porté à la température de 80°C pendant 4 heures. Le produit résultant est alors purifié par distillation sous pression réduite.

68 $\rightleftharpoons$ 3-oxobutylphosphonate de diéthyle



Rdt = 30%

Eb = 108°C/2 mbar

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.7(m, 2H, CH_2) ; 1.9 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J = 2.6$ Hz) ; 2.1 (s, 3H, CH_3) ; 1.25 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 205.6 (C=O) ; 61.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.3$ Hz) ; 36.2 (CH_2 , $J = 3.7$ Hz) ; 29.5 (CH_3 , $J = 5.8$ Hz) ; 19.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 144.5$ Hz) ; 16.2 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 31.2

GC/MS : Tr = 35.7 min

m/z (%) = 208 (1) ; 166 (100) ; 138 (70) ; 137 (33) ; 111 (68) ; 82 (40) ; 71 (26) ; 43 (42)

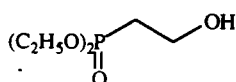
III. Synthèse de phosphonates dont le double motif méthylénique est relié à un atome d'oxygène

III.1. Synthèse du 2-hydroxyéthylphosphonate de diéthyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole de 2,2-diéthoxyéthylphosphonate de diéthyle dissous dans 125 mmoles d'eau. On additionne alors 0.01 mole de chlorotriméthylsilane. La solution est laissée sous vive agitation pendant 72 heures.

Le mélange est mis ensuite en présence de 50 ml d'éthanol absolu auquel on rajoute en petites portions 0.05 mole de borohydrure de sodium NaBH_4 (réaction exothermique). Après une heure, on ajoute 25 ml d'acide acétique glacial. La solution est alors concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans 50 ml d'eau. On y introduit encore 0.055 mole de mannitol et la solution est ensuite extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. On recueille le produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice.

69 $\rightleftharpoons$ 2-hydroxyéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 35%

Eluants de purification : acétate d'éthyle pour la 1^{ère} fraction (acétal n'ayant pas réagi)
acétate d'éthyle/éthanol : 10/1 pour la 2^{ème} fraction (alcool)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.9 (m, 2H, CH_2) ; 3.4 (sl, 1H, OH) ; 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 5.4$ Hz et $J_{\text{P-H}} = 16.3$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.3$ Hz) ; 56.3 (CH_2 , $J = 4.2$ Hz) ; 29.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 137.5$ Hz) ; 16.2 et 16.1 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 29.9

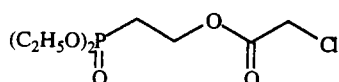
GC/MS : Tr = 33.6 min

m/z (%) = 182 (ϵ) ; 151 (52) ; 125 (98) ; 109 (90) ; 81 (100) ; 45 (24)

III.2. Réaction d'addition de l'anhydride chloroacétique sur l'alcool

Se rapporter au mode opératoire du paragraphe A.III.2.

70 $\rightleftharpoons$ chloroacétate de 2-diéthylphosphonoéthyle



Rdt = 57%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ) : 4.3-4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$ et $\text{CH}_2\text{-Cl}$) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz et $J_{\text{P-H}} = 18.9$ Hz) ; 1.2 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ) : 166.9 (C=O) ; 61.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.3$ Hz) ; 60.2 (CH_2) ; 40.6 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$) ; 25.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 50.7$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.9$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.6

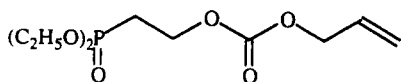
GC/MS : Tr = 43.0 min

m/z (%) = 258 (ϵ) ; 165 (12) ; 137 (43) ; 127 (34) ; 109 (100) ; 91 (22) ; 81 (47) ; 77 (21) ; 65 (18) ; 49 (19) ; 42 (10)

III.3. Réaction d'addition de chloroformate d'allyle sur l'alcool

Se rapporter au mode opératoire du paragraphe A.III.3.

71 $\rightleftharpoons$ carbonate d'allyle et de 2-diéthylphosphonoéthyle



Rdt = 55%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 5.9-5.3 (m, 3H, CH=CH_2) ; 4.6 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4.4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.3 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 154.5 (C=O) ; 131.5 (CH=) ; 118.9 ($=\text{CH}_2$) ; 68.4 (CH_2 , $J = 6.6$ Hz) ; 62.1 (CH_2) ; 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6$ Hz) ; 26.0 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J = 140.2$ Hz) ; 16.4 (CH_3 , $J = 6.0$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.8

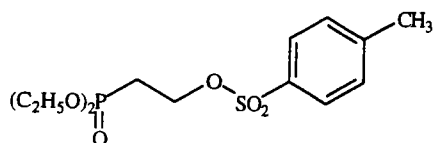
GC/MS : Tr = 44.0 min

m/z (%) = 266 (ε) ; 139 (4) ; 181 (6) ; 165 (47) ; 137 (52) ; 121 (12) ; 109 (100) ; 91 (18) ; 81 (36) ; 41 (60)

III.4. Réaction de tosylation sur l'alcool **69**

Se rapporter au mode opératoire du paragraphe A.III.4.

72 ⇌ tosylate du 2-hydroxyéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 7.8-7.5 (m, 4H, Ph) ; 4.3 (m, 2H, CH₂) ; 4.2 (m, 4H, CH₂-O) ; 2.5 (s, 3H, CH₃), 2.1 (dt, 2H, CH₂-P, J_{H-H} = 7.8 Hz, J_{P-H} = 19.0 Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 145.0 (C₁), 132.7 (C₄) ; 129.9 (C₂) ; 127.9 (C₃) ; 64.4(CH₂) ; 62.0 (CH₂-O) ; 26.5 (CH₂-P, J_{C-P} = 140.3 Hz) ; 21.6 (CH₃) ; 16.3 (CH₃, J = 6.2 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : **24.5**

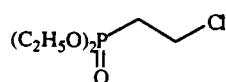
IV. Synthèse de phosphonates halogénés

IV.1. Synthèse du 2-chloroéthylphosphonate de diéthyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.15 mole de 1-bromo-2-chloroéthane. On additionne goutte à goutte 0.1 mole de phosphite de triéthyle et on porte le mélange à reflux durant 24 heures.

Le produit est purifié par distillation sous pression réduite et on recueille un produit incolore (de même que l'éthylphosphonate de diéthyle, sous-produit de la réaction d'Arbuzov).

73 ⇌ 2-chloroéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.8 (m, 2H, CH₂-Cl) ; 2.3 (m, 2H, CH₂-P) ; 1.3 (m, 6H, CH₃)

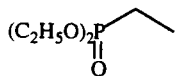
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.0$ Hz) ; 37.5 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$) ; 30.2 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 136.4$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.2

GC/MS : Tr = 30.7 min

m/z (%) = 202 (ϵ) ; 200 (ϵ) ; 173 (40) ; 165 (70) ; 145 (80) ; 138 (100) ; 109 (50) ; 81 (44) ; 65 (24)

74 $\rightleftharpoons$ éthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 30%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1.7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, $J_{\text{P-H}} = 10.4$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3) ; 1.1 (dt, 3H, CH_3 , $J = 7.8$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.3$ Hz) ; 18.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 143.8$ Hz) ; 16.2 (CH_3) ; 16.1 (CH_3 , $J = 7.8$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 33.3

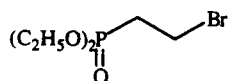
GC/MS : Tr = 23.0 min

m/z (%) = 166 (8) ; 151 (4) ; 139 (43) ; 122 (20) ; 111 (100) ; 93 (69) ; 81 (25) ; 65 (39)

IV.2. Synthèse du 2-bromoéthylphosphonate de diéthyle

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et équipé d'une agitation magnétique, on introduit 0.075 mole de 1,2-dibromométhane. On ajoute goutte à goutte 0.05 mole de phosphite de triéthyle et on porte le mélange à très fort reflux (130-140°C) pendant 2 heures. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite et on récupère un liquide incolore.

75 $\rightleftharpoons$ 2-bromoéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 55%

Eb = 115°C/4.10⁻² mbar

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.5 (m, 2H, CH_2) ; 2.3 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz et $J_{\text{P-H}} = 9.8$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 61.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.7$ Hz) ; 30.1 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 134.5$ Hz) ; 23.7 ($\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 25.2

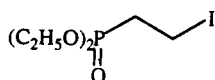
GC/MS : Tr = 34.0 min

m/z (%) = 245 (ϵ) ; 217 (10) ; 189 (25) ; 171 (21) ; 165 (73) ; 138 (76) ; 109 (100) ; 91 (37) ; 81 (73) ; 65 (40) ; 45 (16)

IV.3. Synthèse du 2-iodoéthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant et soumis à une agitation magnétique, on introduit $15 \cdot 10^{-3}$ mole de 2-chloroéthylphosphonate de diéthyle (**73**) dans 60 ml de butanone. On additionne $16.5 \cdot 10^{-3}$ mole d'iodure de sodium et on laisse la solution durant 24 heures à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. On recueille un mélange de deux produits chlorés et iodés **73** et **76**.

76 $\rightleftharpoons$ 2-iodoéthylphosphonate de diéthyle



Rdt (composé iodé dans le mélange) = 20%

RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 4.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.9 (m, 2H, CH_2) ; 2.4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ , ppm) : 60.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.7$ Hz) ; 30.5 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 132.7$ Hz) ; 15.3 (CH_3) ; 0.9 ($\text{CH}_2\text{-I}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3) (δ , ppm) : **25.0**

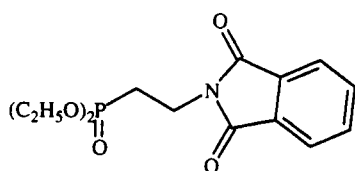
V. Synthèse de phosphonates azotés : le double motif méthylénique est relié à un atome d'azote

V.1. Préparation de 2-phthalimidoéthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.03 mole de N-(2-bromoéthyl)phthalimide et on additionne goutte à goutte 0.045 mole de phosphite de triéthyle. Le mélange est porté à très fort reflux (150°C) durant 3 heures.

La solution est filtrée sur gel de silice avec comme éluant l'acétate d'éthyle et on recueille une huile jaune pâle qui est purifiée par recristallisation (éther /éther de pétrole : 50/50).

77 $\rightleftharpoons$ 2-phthalimidoéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 40%

F = 58°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.8 (m, 4H, Ph) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.9 (m, 2H, CH_2) ; 2.2 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 167.5 (C=O) ; 133.8 ($\text{C}_{\text{aromatique}}$) ; 123.0 ($\text{C}_{\text{aromatique}}$) ; 61.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6 \text{ Hz}$) ; 31.9 (CH_2 , $J = 2.5 \text{ Hz}$) ; 24.4 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 139.9 \text{ Hz}$) ; 16.1 (CH_3 , $J = 5.9 \text{ Hz}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **26.4**

C. Synthèse de quelques phosphonates particuliers

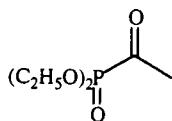
I. Synthèse de phosphonates du type $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})(\text{C})(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$

I.1. Synthèse du 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit, sous atmosphère d'azote, 0.075 mole de phosphite de triéthyle. On ajoute goutte à goutte 0.075 mole de chlorure d'acétyle. La réaction est exothermique (maintenir la température à $T < 50^\circ\text{C}$).

La solution est laissée 24 heures ensuite à température ambiante toujours sous atmosphère d'azote. Le résidu recueilli est conservé brut .

78 $\rightleftharpoons$ 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2.4 (d, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 208.7 (C=O , $J = 172.6 \text{ Hz}$) ; 63.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$) ; 30.5 (CH_3 , $J = 59.2 \text{ Hz}$) ; 16.3 (CH_3 , $J = 5.5 \text{ Hz}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **-3.3**

GC/MS : Tr = 25.3 min

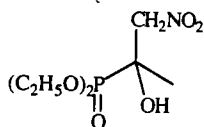
m/z (%) = 180 (4) ; 152 (13) ; 138 (61) ; 111 (86) ; 82 (100) ; 43 (66)

I.2. Synthèse du 1-hydroxy-1-méthyl-2-nitroéthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.03 mole de 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle et on additionne goutte à goutte 20 ml de nitrométhane. On ajoute enfin 0.5g de K_2CO_3 et 0.5g de bromure de tétrabutylammonium. Le mélange est laissé 24 heures à température ambiante et sous vive agitation. On rajoute 50 ml de dichlorométhane et la solution est lavée d'abord avec 20ml d'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaHSO_3 (2x20ml) puis à nouveau avec de l'eau.

La phase organique séparée, est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par recristallisation dans le benzène.

79 $\rightleftharpoons$ 1-hydroxy-1-méthyl-2-nitroéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 62%

F = 69°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 5.0 (sl, 1H, OH) ; 4.6 (m, 2H, CH_2) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1.6 (m, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 80.5 (CH_2 , $J = 11.7$ Hz) ; 70.4 (C-P, $J_{\text{C-P}} = 167.8$ Hz) ; 63.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.5$ Hz) ; 20.2 (CH_3) ; 16.2 (CH_3 , $J = 6.0$ Hz)

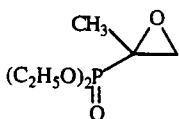
RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **22.0**

I.3. Synthèse du 1-méthyl-1,2-époxyéthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.03 mole de chloroacétone dissous dans 5 ml d'éthanol. On ajoute alors goutte à goutte 0.03 mole de phosphite de diéthyle à température ambiante. Dans un deuxième temps, on rajoute sur une période de 15 minutes environ, une solution d'éthylate de sodium au goutte à goutte (solution d'éthylate de sodium préparée en dissolvant 0.03 mole (0.69g) de sodium dans 25 ml d'éthanol absolu).

On laisse la solution sous vive agitation pendant une heure. On filtre alors la solution et on évapore le solvant sous pression réduite. On rajoute au résidu recueilli 10 ml d'éther afin de faire précipiter le chlorure de sodium éventuellement encore présent dans la solution. On filtre donc à nouveau le mélange et on évapore le solvant. On récupère le produit sous sa forme brute qui est bien pure.

80 $\rightleftharpoons$ 1-méthyl-1,2-époxyéthylphosphonate de diéthyle



Rdt = quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.1-2.7 (pt, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J_{\text{H-H}} = 5$ Hz et $J_{\text{PC-CH}} = 5$ Hz) ; 1.5 (d, 3H, CH_3 , $J = 11.2$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 62.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.5$ Hz) ; 62.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.6$ Hz) ; 51.1 (C-P, $J_{\text{C-P}} = 202.2$ Hz) ; 17.4 (CH_3 , $J = 15.1$ Hz) ; 16.3 (CH_3 , $J = 5.5$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **20.7**

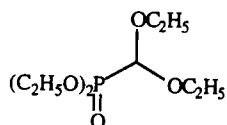
GC/MS : Tr = 28.08 min

m/z (%) = 195 (2) ; 167 (7) ; 149 (11) ; 138 (63) ; 99 (100) ; 93 (74) ; 65 (97) ; 43 (50)

I.4. Synthèse du 1,1-diéthoxyméthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole d'orthoformate de triéthyle. On ajoute goutte à goutte 0.05 mole de phosphite de diéthyle ainsi que quelques gouttes de trifluorure de bore-éthérate ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$). Le mélange est ensuite chauffée à 115°C pendant 1 heure. Le produit est ensuite purifié par distillation sous pression réduite. On recueille un liquide incolore.

81 $\rightleftharpoons$ 1,1-diéthoxyméthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

Eb = $75^\circ\text{C}/4.10^{-2}$ mbar

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.7 (d, 1H, CH-P, $J = 5.0$ Hz) ; 4.2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.8 (m, 4H, CH_2) ; 1.3 (m, 12H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 98.8 (C-P, $J_{\text{C-P}} = 208.1$ Hz) ; 64.5 (CH_2 , $J = 10.5$ Hz) ; 62.9 (CH_2 , $J = 5.4$ Hz) ; 16.4 (CH_3 , $J = 5.3$ Hz) ; 15.0 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **13.8**

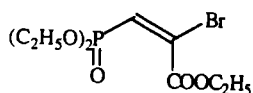
GC/MS : Tr = 34.5 min

m/z (%) = 240 (ϵ) ; 103 (100) ; 75 (85) ; 65 (18) ; 47 (98)

I.5. Synthèse du 2-bromo-3-éthoxy-3-oxoprop-1-énylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.02 mole de (2Z)-2,3-dibromopropénoate d'éthyle et on additionne goutte à goutte 0.02 mole de phosphite de triéthyle. Le mélange est porté à la température de 100°C durant 5 heures. Le produit recueilli est conservé brut.

82a et 82b $\rightleftharpoons$ 2-bromo-3-éthoxy-3-oxoprop-1-énylphosphonate de diéthyle (Z/E) (ou 2-bromo-3-diéthylphosphonoprop-2-énoate d'éthyle)



Rdt = quantitatif

isomère Z : 82a (77%)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5 (d, 1H, CH-P, $J = 9.6$ Hz) ; 4.2 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1.4 (m, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 160.5 (C=O) ; 130.6 (C= , $J = 190.5$ Hz) ; 129.1 ($=\text{C}$) ; 63.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 62.4 (CH_2) ; 15.9 (CH_3) ; 13.5 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **10.1**

isomère E : 82b (13%)

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 6.4 (d, 1H, CH-P, $J = 9.0$ Hz) ; 4.2 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1.4 (m, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 160.8 (C=O) ; 125.2 (C= , $J = 178.4$ Hz) ; 125.9 ($=\text{C}$) ; 63.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 62.2 (CH_2) ; 15.9 (CH_3) ; 13.6 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **9.1**

I.6. Synthèse du prop-1-énylphosphonate de diéthyle

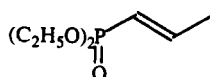
Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit 0.05 mole d'époxyde et on additionne goutte à goutte une solution alcoolique contenant 0.055 mole de phosphite de diéthyle sodé (0.05 mole de phosphite de diéthyle ; 0.05 atome/g de sodium et 30 ml d'alcool).

On maintient la température du mélange à 35°C. L'addition terminée, la solution est laissée sous vive agitation toujours à 35°C durant 1h30. On hydrolyse la solution par un mélange glace-eau. On extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite. On récupère une huile que l'on purifie par distillation sous pression réduite.

Rdt (mélange des deux produits) = 50%

E_b = 77°C/3.10⁻² mbar

83 $\rightleftharpoons$ prop-1-énylphosphonate de diéthyle



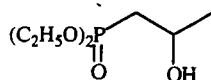
Rdt (par rapport au mélange) = 50%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 6.8 (m, 1H, CH=) ; 5.6 (m, 1H, $=\text{CH}$) ; 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1.9 (m, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 148.7 ($=\text{C}$, $J = 4.8$ Hz) ; 118.5 (C= , $J_{\text{C-P}} = 188.8$ Hz) ; 61.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.6$ Hz) ; 19.7 (CH_3) ; 16.2 (CH_3)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **18.0**

84 $\rightleftharpoons$ 2-hydroxypropylphosphonate de diéthyle



Rdt (par rapport au mélange) = 34%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.6 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$) ; 3.5 (m, 2H, CH et OH) ; 1.1 (m, 3H, CH_3) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 70.3 (CH) ; 63.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 33.6 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{C-P}} = 138.3$ Hz) ; 20.1 (CH_3) ; 16.2 (CH_3)

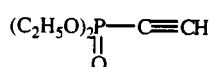
RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **29.6**

I.7. Synthèse de l'éthynylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit sous atmosphère d'azote 0.02 mole de chlorophosphate de diéthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre (préalablement distillé sur sodium). On additionne précautionneusement 0.02 mole du magnésien acétylénique à la température de -25°C .

La solution est ensuite laissée sous vive agitation durant 4 heures à -25°C . La solution est laissée une nuit à température ambiante puis est hydrolysée par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On extrait plusieurs fois au chloroforme et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit recueilli est conservé brut.

85 $\rightleftharpoons$ éthynylphosphonate de diéthyle



Rdt = 50%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 4.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.0 (d, 1H, CH, $J = 13.2$ Hz) ; 1.3 (m, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 88.0 (C, $J_{\text{C-P}} = 50.6$ Hz) ; 76.2 (CH) ; 63.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.5$ Hz) ; 15.8 (CH_3 , $J = 6.8$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **-8.7**

II. Synthèse d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de dialkyle et de diaryle

Réaction d'addition d'un phosphite de dialkyle sur le benzylcarbamate et le benzaldéhyde (ou sur l'un de ses dérivés fonctionnalisés)

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et soumis à une agitation magnétique, on introduit $5 \cdot 10^{-3}$ mole de benzylcarbamate, $5 \cdot 10^{-3}$ mole du phosphite de dialkyle choisi goutte à goutte, $5.2 \cdot 10^{-3}$ mole de benzaldéhyde (ou de tout autre benzaldéhyde fonctionnalisé). On ajoute 4 ml d'acide acétique glacial ainsi que 1.5 ml de chlorure de thionyle. Le mélange est laissé à température ambiante et sous vive agitation pendant 20 minutes.

On porte ensuite le mélange à reflux (60-70°C) pendant plusieurs heures ($t = 2$ à 12 heures selon les divers produits synthétisés : Cf. **tableau 14**). Le solvant ainsi que les substances volatiles sont évaporées sous pression réduite. Le produit obtenu est alors dissous dans un minimum d'éthanol et on ajoute une certaine quantité d'eau jusqu'à ce que le produit précipite. La solution est ensuite maintenue une nuit au congélateur. On récupère le produit sous forme de cristaux colorés qui sont isolés ; le produit est alors purifié par recristallisation (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 50/50). Certains produits sont liquides à température ambiante.

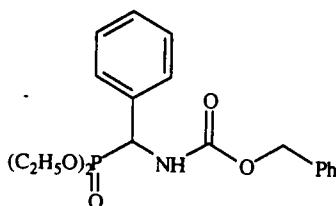
Remarques :

Pour simplifier les attributions spectroscopiques en RMN ^{13}C de chacun des carbones relatifs aux divers cycles des produits ci-dessous, nous avons adopté les règles suivantes :

- le carbone quaternaire du groupement CH-Ph est noté C_1 ,
- le carbone quaternaire du groupement $\text{CH}_2\text{-Ph}$ est noté C_1' ,
- enfin dans le cas où le radical est le phényle, nous avons différencié les carbones aromatiques en les dénommant $\text{C}_{(\text{Ph})}$.

R est un radical éthyle

86 $\rightleftharpoons$ α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonate de diéthyle



Rdt = 72%

F = 119°C

RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 7.4 (m, 10H, Ph) ; 6.0 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

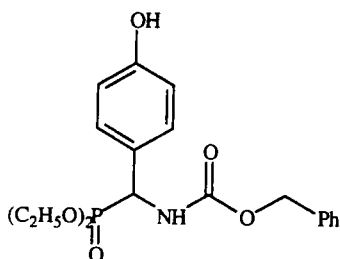
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 ($\text{C}=\text{O}$, $J = 10.5$ Hz) ; 135.6 (C_1) ; 128.5 (C_3) 128.0 (C_2) ; 127.8 (C_4) ; 136.1 ($\text{C}_{1'}$) ; 128.5 ($\text{C}_{2'}$) ; 128.4 ($\text{C}_{3'}$) ; 127.9 ($\text{C}_{4'}$) ; 67.2 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 63.3 (CH_2-O , $J = 6,8$ Hz) ; 63.1 (CH_2-O , $J = 7.4$ Hz) ; 52.3 ($\text{CH}-\text{P}$, $J_{\text{C-P}} = 154.6$ Hz) ; 16.2 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz) ; 16.0 (CH_3 , $J = 5.7$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **21.1**

GC/MS : Tr = 48.0 min

m/z (%) = 377 (ϵ) ; 269 (10) ; 132 (100) ; 109 (15) ; 77 (20)

87 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-hydroxyphényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 52%

F = 128-130°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.0 (m, 5H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.0 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O- CH_2) ; 4.1 (m, 4H, CH_2-O) ; 1.3 (t, 3H, CH_3) ; 1.1 (t, 3H, CH_3)

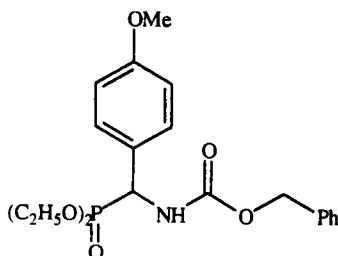
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 ($\text{C}=\text{O}$, $J = 10.5$ Hz) ; 150.3 (C_4) ; 132.7 (C_1) ; 129.1 (C_2) ; 121.5 (C_3) ; 136.0 ($\text{C}_{1'}$) ; 128.9 ($\text{C}_{2'}$) ; 128.3 ($\text{C}_{3'}$) ; 127.9 ($\text{C}_{4'}$) ; 67.0 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 63.2 (CH_2-O , $J = 6,8$ Hz) ; 63.0 (CH_2-O , $J = 7.0$ Hz) ; 51.8 ($\text{CH}-\text{P}$, $J_{\text{C-P}} = 156.0$ Hz) ; 16.1 (CH_3 , $J = 5.8$ Hz) ; 16.0 (CH_3 , $J = 5.6$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **21.3**

GC/MS : Tr = 57.3 min

m/z (%) = 393 (ϵ) ; 285 (20) ; 148 (100)

88 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-méthoxyphényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 75%

F = 106°C

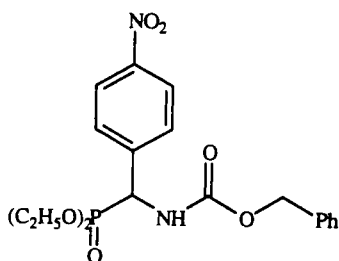
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3-6.9 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 5.9 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O- CH_2) ; 4.1 (m, 4H, CH_2-O) ; 3.8 (s, 3H, Me-O) ; 1.3 (t, 3H, CH_3) ; 1.1 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 159.3 (C_4) ; 155.5 ($\text{C}=\text{O}$) ; 129.0 (C_2) ; 127.1 (C_1) ; 114.0 (C_3) ; 136.0 ($\text{C}_{1'}$) ; 128.9 ($\text{C}_{2'}$) ; 128.3 ($\text{C}_{3'}$) ; 127.9 ($\text{C}_{4'}$) ; 67.1 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 63.2 (CH_2-O , $J = 6.8$ Hz) ;

62.9 (CH₂-O, J = 7.3 Hz) ; 55.1 (Me-O) ; 51.8 (CH-P, J_{C-P} = 154.4 Hz) ; 16.3 (CH₃, J = 5.9 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.8 Hz)

RMN³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : 20.7

89 ⇌ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-nitrophényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 35%

F = 130°C

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 8.2-7.6 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.0 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

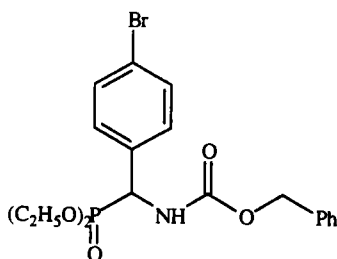
RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 155.6 (C=O, J = 11.1 Hz) ; 147.5 (C₄) ; 142.6 (C₁) ; 128.1 (C₂) ; 123.4 (C₃) ; 135.5 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{3'}) ; 128.3 (C_{2'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.3 (O-CH₂) ; 63.5 (CH₂-O, J = 7.2 Hz) ; 63.4 (CH₂-O, J = 6.7 Hz) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 153.0 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.7 Hz) ; 16.0 (CH₃, J = 5.7 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : 19.3

GC/MS : Tr = 43.0 min

m/z (%) = 422 (ε) ; 71 (100) ; 43 (33)

90 ⇌ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-bromophényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 55%

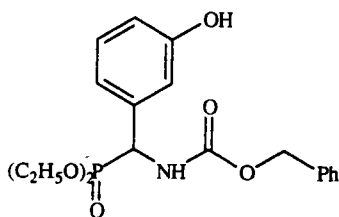
F = 126°C

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 7.5-7.3 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.0 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 155.7 (C=O, J = 10.8 Hz) ; 134.4 (C₁) ; 131.6 (C₂) ; 131.6 (C₃) ; 122.2 (C₄) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.2 (C_{3'}) ; 128.1 (C_{4'}) ; 67.2 (O-CH₂) ; 63.3 (CH₂-O, J = 6.7 Hz) ; 63.2 (CH₂-O, J = 6.9 Hz) ; 51.9 (CH-P, J_{C-P} = 154.4 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.8 Hz) ; 16.0 (CH₃, J = 5.7 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : 20.3

91 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(3-hydroxyphényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 65%

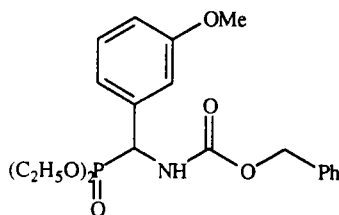
F = 92°C

RMN ^1H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.5-7.1 (m, 10H, Ph) ; 6.1 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl₃)(δ , ppm) : 155.7 (C=O, J = 10.5 Hz) ; 150.7 (C₃) ; 136.9 (C₁) ; 129.4 (C₅) ; 121.3 (C₆) ; 121.1 (C₂) ; 121.1 (C₄) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.1 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.2 (O-CH₂) ; 63.5 (CH₂-O, J = 7.3 Hz) ; 63.1 (CH₂-O, J = 7.1 Hz) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 154.6 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 5.8 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.0 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl₃)(δ , ppm) : **20.5**

92 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(3-méthoxyphényl)méthylphosphonate de diéthyle



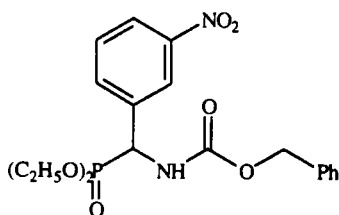
Rdt = 43%

RMN ^1H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.5-6.8 (m, 4H, Ph) ; 7.4 (m, 5H, Ph) ; 6.1 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.8 (s, 3H, Me-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl₃)(δ , ppm) : 159.4 (C₃) ; 155.8 (C=O, J = 10.5 Hz) ; 136.5 (C₁) ; 129.2 (C₅) ; 120.6 (C₆) ; 113.5 (C₂) ; 113.5 (C₄) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.3 (C_{2'}) ; 128.1 (C_{3'}) ; 127.8 (C_{4'}) ; 66.9 (O-CH₂) ; 63.1 (CH₂-O, J = 7.1 Hz) ; 62.9 (CH₂-O, J = 6.8 Hz) ; 54.8 (Me-O) ; 16.1 (CH₃, J = 5.7 Hz) ; 16.0 (CH₃, J = 7.8 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl₃)(δ , ppm) : **20.9**

93 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(3-nitrophényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 52%

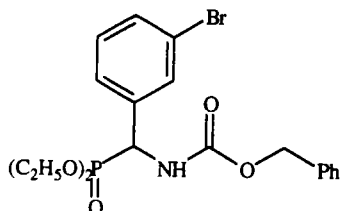
F = 120°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 8.4-7.5 (pd, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.7 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.9 (C=O, J = 12.1 Hz) ; 148.2 (C₃) ; 137.8 (C₁) ; 134.0 (C₆) ; 129.3 (C₅) ; 123.0 (C₄) ; 122.7 (C₂) ; 135.8 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{2'}) ; 128.3 (C_{3'}) ; 128.1 (C_{4'}) ; 67.4 (O-CH₂) ; 63.5 (CH₂-O, J = 7.2 Hz) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 154.4 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.9 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **19.5**

94 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(3-bromophényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 55%

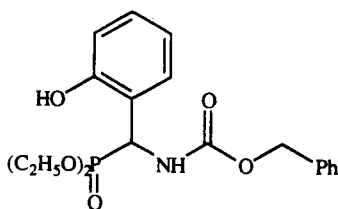
F = 108°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.4 (m, 9H, Ph) ; 6.4 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 (C=O, J = 11.0 Hz) ; 137.7 (C₁) ; 131.2 (C₂) ; 130.9 (C₄) ; 130.0 (C₅) ; 126.6 (C₆) ; 122.6 (C₃) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{2'}) ; 128.2 (C_{3'}) ; 128.1 (C_{4'}) ; 67.4 (O-CH₂) ; 63.5 (CH₂-O, J = 7.1 Hz) ; 63.3 (CH₂-O, J = 7.6 Hz) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 154.4 Hz) ; 16.3 (CH₃, J = 5.8 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.9 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **20.3**

95 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(2-hydroxyphényl)méthylphosphonate de diéthyle



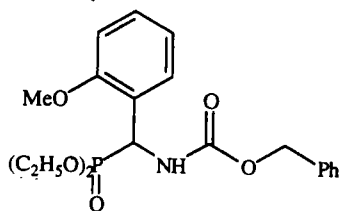
Rdt = 36%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.6-7.2 (m, 10H, Ph) ; 6.0 (m, 1H, NH) ; 5.5 (m, 1H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.6 (C=O, J = 9.7 Hz) ; 148.3 (C₂) ; 129.2 (C₆) ; 128.9 (C₄) ; 127.3 (C₁) ; 125.8 (C₅) ; 123.0 (C₃) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.3 (C_{3'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.1 (O-CH₂) ; 63.3 (CH₂-O, J = 7.0 Hz) ; 62.9 (CH₂-O, J = 6.8 Hz) ; 46.5 (CH-P, J_{C-P} = 159.2 Hz) ; 16.3 (CH₃, J = 3.2 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 3.2 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **20.8**

96 $\Rightarrow$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(2-méthoxyphényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 35%

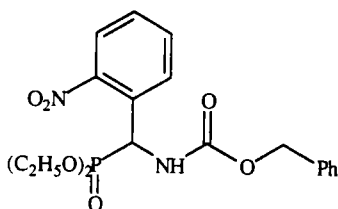
F = 93°C

RMN ^1H (CDCl₃)(δ , ppm) : 7.3-6.8 (m, 9H, Ph) ; 6.1 (m, 1H, NH) ; 5.7 (m, 1H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.9 (s, 3H, Me-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl₃)(δ , ppm) : 157.0 (C₂) ; 155.5 (C=O, J = 9.6 Hz) ; 129.2 (C₄) ; 128.9 (C₆) ; 123.6 (C₁) ; 120.7 (C₅) ; 110.9 (C₃) ; 136.2 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.4 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.0 (O-CH₂) ; 62.9 (CH₂-O, J= 7.6 Hz) ; 55.7 (Me-O) ; 47.0 (CH-P, J_{C-P} = 158.3 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 3.0 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 3.0 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl₃)(δ , ppm) : 21.5

97 $\Rightarrow$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(2-nitrophényl)méthylphosphonate de diéthyle



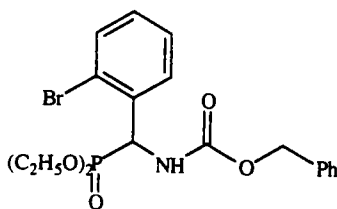
Rdt = 36%

RMN ^1H (CDCl₃)(δ , ppm) : 8.0-7.2 (m, 9H, Ph) ; 6.5 (m, 2H, NH et CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl₃)(δ , ppm) : 155.7 (C=O, J = 11.8 Hz) ; 148.3 (C₂) ; 133.3 (C₅) ; 131.2 (C₁) ; 128.6 (C₆) ; 128.4 (C₄) ; 125.1 (C₃) ; 135.9 (C_{1'}) ; 128.3 (C_{2'}) ; 128.1 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.3 (O-CH₂) ; 63.6 (CH₂-O, J= 7.5 Hz) ; 47.4 (CH-P, J_{C-P} = 153.8 Hz) ; 16.1 (CH₃, J = 5.8 Hz) ; 15.8 (CH₃, J = 7.7 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl₃)(δ , ppm) : 19.4

98 $\Rightarrow$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(2-bromophényl)méthylphosphonate de diéthyle



Rdt = 46%

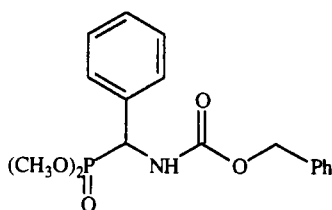
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.1 (m, 9H, Ph) ; 6.2 (m, 1H, NH) ; 5.8 (m, 1H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 4.1 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 1.1 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 (C=O, J = 11.2 Hz) ; 148.3 (C₂) ; 129.2 (C₆) ; 128.9 (C₄) ; 127.3 (C₁) ; 125.8 (C₅) ; 123.0 (C₃) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.3 (C_{3'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.0 (O-CH₂) ; 63.3 (CH₂-O, J = 7.6 Hz) ; 63.2 (CH₂-O, J = 7.7 Hz) ; 51.2 (CH-P, J_{C-P} = 156.4 Hz) ; 16.2 (CH₃, J = 4.1 Hz) ; 16.1 (CH₃)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **20.9**

R est un radical méthyle

99 $\rightleftharpoons$ α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonate de diméthyle



Rdt = 35%

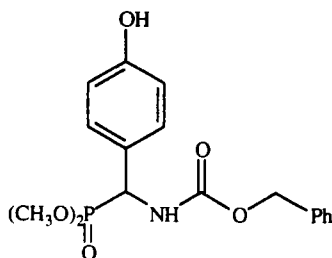
F = 122°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3 (m, 10H, Ph) ; 6.4 (m, 1H, NH) ; 5.2 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 3.7 (d, 3H, CH₃, J = 10.7 Hz) ; 3.4 (d, 3H, CH₃, J = 10.6 Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 (C=O, J = 10.1 Hz) ; 134.8 (C₁) ; 128.4 (C₃) ; 128.0 (C₂) ; 127.8 (C₄) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.6 (C_{2'}) ; 128.2 (C_{3'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.2 (O-CH₂) ; 53.8 (CH₃-O, J = 6.7 Hz) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 155.3 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **23.5**

100 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-hydroxyphényl)méthylphosphonate de diméthyle



Rdt = 30%

F = 108-110°C

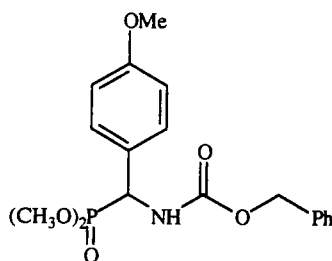
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.1 (m, 5H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.4 (m, 1H, NH) ; 5.2 (m, 1H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 3.7 (d, 3H, CH₃, J = 10.7 Hz) ; 3.5 (d, 3H, CH₃, J = 10.3 Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.6 (C=O, J = 10.4 Hz) ; 150.4 (C₄) ; 132.4 (C₁) ; 129.1 (C₂) ;

121.7 (C₃) ; 135.9 (C_{1'}) ; 128.9 (C_{2'}) ; 128.3 (C_{3'}) ; 127.4 (C_{4'}) ; 67.2 (O-CH₂) ; 53.7 (CH₃-O, J = 6.7 Hz) ; 53.4 (CH₃-O, J = 7.0 Hz) ; 51.3 (CH-P, J_{C-P} = 156.2 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : 23.1

101 ⇌ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-méthoxyphényl)méthylphosphonate de diméthyle



Rdt = 30%

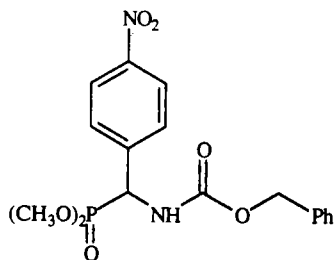
F = 130°C

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 7.4-6.9 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.4 (m, 1H, NH) ; 5.2 (m, 2H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 3.8 (s, 3H, Me-O) ; 3.7 (d, 3H, CH₃, J = 10.5 Hz) ; 3.5 (d, 3H, CH₃, J = 11.5 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 155.6 (C=O, J = 10.3 Hz) ; 155.6 (C₄) ; 129.1 (C₂) ; 126.8 (C₁) ; 113.9 (C₃) ; 136.0 (C_{1'}) ; 129.0 (C_{2'}) ; 128.3 (C_{3'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.0 (O-CH₂) ; 55.1 (Me-O) ; 53.7 (CH₃-O, J = 6.9 Hz) ; 51.5 (CH-P, J_{C-P} = 156.8 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : 23.7

102 ⇌ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-nitrophényl)méthylphosphonate de diméthyle



Rdt = 35%

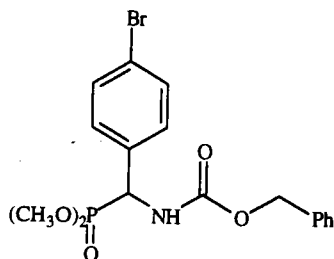
F = 154°C

RMN ¹H (CDCl₃)(δ, ppm) : 8.2-7.6 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.8 (m, 1H, NH) ; 5.4 (m, 2H, O-CH₂) ; 3.7 (d, 3H, CH₃, J = 10.8 Hz) ; 3.5 (d, 3H, CH₃, J = 10.8 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃)(δ, ppm) : 155.8 (C=O, J = 10.8 Hz) ; 147.7 (C₄) ; 142.4 (C₁) ; 128.9 (C₂) ; 123.7 (C₃) ; 135.8 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{3'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.1 (C_{4'}) ; 67.6 (O-CH₂) ; 53.9 (CH₃-O, J = 6.7 Hz) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 153.9 Hz)

RMN ³¹P (CDCl₃)(δ, ppm) : 21.8

103 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-bromophényl)méthylphosphonate de diméthyle



Rdt = 35%

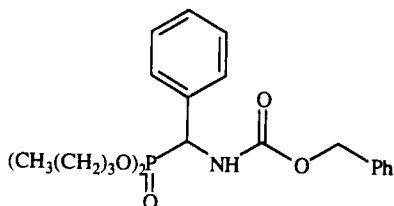
RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.4 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.8 (m, 1H, NH) ; 5.2 (m, 1H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂) ; 3.7-3.5 (d, 6H, CH₃, J = 10.7 Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 (C=O) ; 134.1 (C₁) ; 131.5 (C₃) ; 131.4 (C₂) ; 122.1 (C₄) ; 135.9 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.2 (C_{3'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.0 (O-CH₂) ; 53.5 (CH₃-O, J = 6.7 Hz) ; 53.4 (CH₃-O, J = 7.5 Hz) ; 51.4 (CH-P, J_{C-P} = 156.4 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **22.8**

R est un radical butyle

104 $\rightleftharpoons$ α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonate de dibutyle



Rdt = 51%

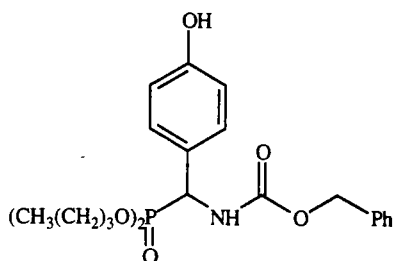
F = 106°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.3 (m, 10H, Ph) ; 6.0 (m, 1H, NH) ; 5.2 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.0 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.4-1.3 (m, 8H, CH₂) ; 0.9 (m, 6H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.6 (C=O, J = 11.6 Hz) ; 135.2 (C₁) ; 128.5 (C₃) ; 128.0 (C₂) ; 127.8 (C₄) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{2'}) ; 128.4 (C_{3'}) ; 127.9 (C_{4'}) ; 67.1 (O-CH₂) ; 66.9 (CH₂-O, J = 7.3 Hz) ; 52.3 (CH-P, J_{C-P} = 154.6 Hz) ; 32.4 (CH₂, J = 5.8 Hz) ; 18.4 (CH₂, J = 8.5 Hz) ; 13.4 (CH₃, J = 4.8 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **21.0**

105 $\Rightarrow$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-hydroxyphényl)méthylphosphonate de dibutyle



Rdt = 45%

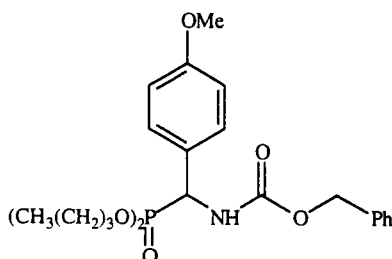
F = 95°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-7.0 (m, 5H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.1 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.0 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.4-1.3 (m, 8H, CH₂) ; 0.9 (m, 6H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.5 (C=O) ; 150.4 (C₄) ; 132.8 (C₁) ; 128.1 (C₂) ; 121.6 (C₃) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.9 (C_{2'}) ; 128.4 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.2 (O-CH₂) ; 66.9 (CH₂-O) ; 52.0 (CH-P, J_{C-P} = 154.8 Hz) ; 32.4 (CH₂, J = 5.7 Hz) ; 18.4 (CH₂, J = 7.6 Hz) ; 13.4 (CH₃, J = 5.6 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **20.7**

106 $\Rightarrow$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-méthoxyphényl)méthylphosphonate de dibutyle



Rdt = 65%

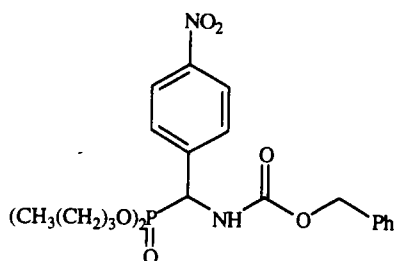
F = 97°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.4-6.9 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.1 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H O-CH₂ et CH-P) ; 4.0 (m, 4H, CH₂-O) ; 3.9 (s, 3H, CH₃) ; 1.4-1.3 (m, 8H, CH₂) ; 0.9 (m, 6H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 159.4 (C₄) ; 155.6 (C=O, J = 10.7 Hz) ; 127.9 (C₂) ; 127.5 (C₁) ; 113.9 (C₃) ; 136.1 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.3 (C_{3'}) ; 127.8 (C_{4'}) ; 67.0 (O-CH₂) ; 66.7 (CH₂-O, J = 7.4 Hz) ; 66.5 (CH₂-O, J = 7.6 Hz) ; 55.1 (Me-O) ; 51.7 (CH-P, J_{C-P} = 156.3 Hz) ; 32.4 (CH₂, J = 5.8 Hz) ; 18.4 (CH₂, J = 5.8 Hz) ; 13.4 (CH₃)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **21.3**

107 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-nitrophényl)méthylphosphonate de dibutyle



Rdt = 50%

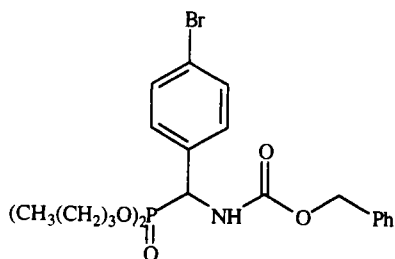
F = 114°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 8.2-7.6 (m, 4H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.3 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, CH-P et O-CH₂) ; 4.0 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.4-1.3 (m, 8H, CH₂) ; 0.9 (m, 6H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.6 (C=O) ; 147.5 (C₄) ; 143.0 (C₁) ; 128.3 (C₂) ; 123.6 (C₃) ; 135.7 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{2'}) ; 128.5 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.5 (O-CH₂) ; 67.1 (CH₂-O, J = 7.3 Hz) ; 52.2 (CH-P, J_{C-P} = 152.0 Hz) ; 32.4 (CH₂, J = 5.8 Hz) ; 18.4 (CH₂, J = 5.3 Hz), 13.4 (CH₃, J = 4.5 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 19.3

108 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-bromophényl)méthylphosphonate de dibutyle



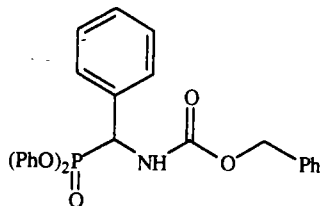
Rdt = 53%

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.4 (m, 9H, Ph) ; 6.2 (m, 1H, NH) ; 5.1 (m, 3H, O-CH₂ et CH) ; 4.0 (m, 4H, CH₂-O) ; 1.4-1.3 (m, 8H, CH₂) ; 0.9 (m, 6H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.7 (C=O) ; 134.6 (C₁) ; 132.3 (C₃) ; 131.6 (C₂) ; 122.1 (C₄) ; 136.0 (C_{1'}) ; 128.4 (C_{2'}) ; 128.1 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.2 (O-CH₂) ; 66.9 (CH₂-O, J = 6.6 Hz) ; 66.8 (CH₂-O) ; 51.9 (CH-P, J_{C-P} = 154.3 Hz) ; 32.4 (CH₂, J = 5.9 Hz) ; 18.4 (CH₂, J = 5.8 Hz) ; 13.4 (CH₃)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : 20.3

109 $\rightleftharpoons$ α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonate de diphényle



Rdt = 70%

F = 150-152°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.4 (m, 10H, Ph) ; 7.3 (m, 10H, Ph) ; 6.2 (m, 1H, NH) ; 5.4 (m, 1H, CH-P) ; 5.1 (m, 2H, O-CH₂)

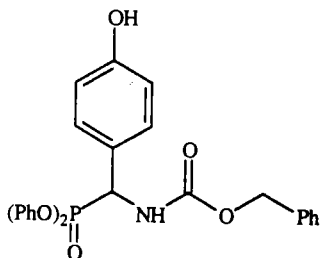
RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.5 (C=O, J = 10.8 Hz) ; 150.0 (C_{1(Ph)}, J = 9.6 Hz) ; 129.6 (C_{3(Ph)}) ; 125.3 (C_{4(Ph)}) ; 120.4 (C_{2(Ph)}, J = 4.1 Hz) ; 134.1 (C₁) ; 128.5 (C₃) ; 128.1 (C₂) ; 127.7 (C₄) ; 135.9 (C_{1'}) ; 128.5 (C_{2'}) ; 128.2 (C_{3'}) ; 128.1 (C_{4'}) ; 67.4 (O-CH₂) ; 52.7 (CH-P, J_{C-P} = 157.9 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **13.5**

GC/MS : Tr = 56.9 min

m/z(%) = 473 (ϵ) ; 239 (19) ; 194 (8) ; 132 (12) ; 107 (42) ; 91 (100) ; 77 (23) ; 51 (100)

110 $\rightleftharpoons$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-hydroxyphényl)méthylphosphonate de diphényle



Rdt = 57%

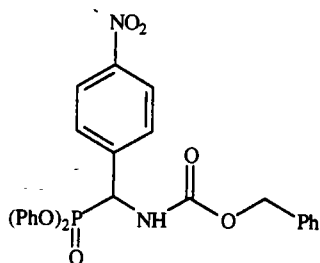
F = 140-142°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 7.5-6.9 (m, 5H, Ph) ; 7.4 (m, 10H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.3 (m, 1H, NH) ; 5.6 (m, 1H, CH-P) ; 5.0 (m, 2H, O-CH₂)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.5 (C=O, J = 11.2 Hz) ; 150.1 (C_{1(Ph)}, J = 10.2 Hz) ; 129.6 (C_{3(Ph)}) ; 125.2 (C_{4(Ph)}, J = 2.6 Hz) ; 120.3 (C_{2(Ph)}, J = 4.1 Hz) ; 150.7 (C₄) ; 131.7 (C₁) ; 128.1 (C₂) ; 121.9 (C₃) ; 135.9 (C_{1'}) ; 129.4 (C_{2'}) ; 128.4 (C_{3'}) ; 128.0 (C_{4'}) ; 67.3 (CH₂-O) ; 51.8 (CH-P, J_{C-P} = 160.0 Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **13.2**

111 $\Rightarrow$ 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(4-nitrophényl)méthylphosphonate de diphenyle



Rdt = 58%

F = 146°C

RMN ^1H (CDCl_3)(δ , ppm) : 8.0-7.5 (m, 4H, Ph) ; 7.4 (m, 10H, Ph) ; 7.3 (m, 5H, Ph) ; 6.5 (m, 1H, NH) ; 5.5 (m, 1H, CH-P) ; 5.0 (m, 2H, O-CH₂)

RMN ^{13}C (CDCl_3)(δ , ppm) : 155.5 (C=O) ; 150.0 ($\text{C}_{1(\text{Ph})}$, $J = 9.6$ Hz) ; 129.8 ($\text{C}_{3(\text{Ph})}$) ; 125.7 ($\text{C}_{4(\text{Ph})}$) ; 120.2 ($\text{C}_{2(\text{Ph})}$, $J = 4.1$ Hz) ; 147.8 (C_4) ; 141.5 (C_1) ; 128.1 (C_2) ; 123.8 (C_3) ; 135.6 ($\text{C}_{1'}$) ; 128.6 ($\text{C}_{2'}$) ; 128.4 ($\text{C}_{3'}$) ; 127.9 ($\text{C}_{4'}$) ; 67.7 (O-CH₂) ; 52.4 (CH-P, $J_{\text{C-P}} = 158.8$ Hz)

RMN ^{31}P (CDCl_3)(δ , ppm) : **11.7**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. J. L. Mieloszynski ; J. V. Weber ; M. Schneider ; D. Paquer
Sulf. Lett., **8**, 27, (1988)
2. J.M. Poirier ; C. Vottero ; J. L. Mieloszynski ; Z. Achour ; M. Schneider ; D. Paquer ;
Y. Labat
Sulf. Lett., **10**, 169, (1989)
3. M. Schneider ; J. L. Mieloszynski ; O. Aberkane ; D. Paquer ; J. M. Poirier ; C. Vottero ;
Y. Labat
Sulf. Lett., **10**, 175, (1989)
4. M. Schneider ; J.L. Mieloszynski ; Y. Fort ; D. Paquer
Sulf. Lett., **14**, 175, (1992)
5. M. Cerf ; J. L. Mieloszynski ; D. Paquer
Sulf. Lett., **15**, 61, (1992)
6. O. Aberkane ; J. L. Mieloszynski ; D. Robert ; M. Born ; D. Paquer
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **79**, 245, (1993)
7. M. Cerf ; J.L. Mieloszynski ; D. Paquer
Sulf. Lett., **16**, 25, (1993)
8. V. Dodin-Carnot ; J.L. Mieloszynski ; D. Paquer
Sulf. Lett., **18**, 61, (1995)
9. V. Dodin-Carnot ; M. Curci ; J-C. Wilhem ; J.L. Mieloszynski ; D. Paquer
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **107**, 219, (1993)
10. G.M. Kosolapoff
Org. Reactions, **6**, 273-337, (1951)
11. H. Cristol ; H-J. Cristeau ; «Composés organiques du phosphore »
Colloques nationaux du Centre National de la Recherche Scientifique, 117-133, (1966)
Editions du Centre National de la Recherche Scientifique
12. R.G. Harvey
Tetrahedron, **22**, 2561, (1966)
13. A. K. Bhattacharya ; G. Thyagarajan
Chem. Rev. , **81**, 415, (1981)
14. R. Engel
« Synthesis of Carbon-Phosphorus bonds », 7-136, CRC Press, (1988)
15. A. Michaelis ; R.Kaehne
Chem. Ber., **31**, 1048, (1898)

16. A. H. Ford-Moore ; B. J. Perry
Org. Synth., **31**, 33, (1951)
17. R. I. Yurchenko ; T. I. Klepa ; O. B. Bobrova ; A. G. Yurchenko ; A. M. Pinchuk
J. Gen. Chem. USSR, **51**, 647, (1981)
18. K. H. Worms ; M. Schmidt-Dunker
Org. Phos. Compd., **7**, 24, (1976)
19. a) J. J. L. Fu ; W. G. Bentrude ; C. E. Griffin
J. Am. Chem. Soc., **94**, 7717, (1972)

b) J. J. L. Fu ; W. G. Bentrude
J. Am. Chem. Soc., **94**, 7710, (1972)
20. M. Engelman ; J. Píkl
U.S. Patent 2, 304, 156 (1942) ; C.A. **37**, 3262, (1943)
21. P. Tavs
Chem. Ber., **103**, 2428, (1970)
22. P. Tavs ; H. Weitkamp
Tetrahedron, **26**, 5529, (1970)
23. M. L. Honig ; D. J. Martin
Phosphorus, **4**, 63, (1974) ; C.A. **82**, 42876p, (1975)
24. G. Arend ; H. Schaffner ; J. Schramm
Ger. Offen., 2, 442, 428 (1976) ; C.A. **85**, 21612w (1976)
25. G. Arend ; H. Schaffner ; I. Pascik
Ger. Offen., 2, 442, 427 (1976) ; C.A. **85**, 21613x (1976)
26. K. Darrel-Berlin ; D. M. Hellwege ; M. Nagabhushanam
J. Org. Chem., **30**, 1265, (1965)
27. K. Darrel-Berlin ; H. A. Taylor
J. Am. Chem. Soc., **86**, 3862, (1964)
28. F. W. Lichtenthaler
Chem. Rev., 607, (1961)
29. I. J. Borowitz ; M. Anschel ; S. Firstenberg
J. Org. Chem., **32**, 1723, (1967)
30. a) J-P. Bianchini ; E. M. Gaydou
C. R. Acad. Sci. Paris, **280** (C), 1521, (1975)

b) J-P. Bianchini ; E. M. Gaydou
J. Chem. Soc. Chem. Commun., N° 14, 541, (1975)

31. I. J. Borowitz ; S. Firstenberg ; G. B. Borowitz ; D. Schuessler
J. Am. Chem. Soc., **94**, 1623, (1972)
32. R. G. Harvey ; T. C. Meyers ; H. I. Jacobson ; F. V. Jensen
J. Am. Chem. Soc., **79**, 2612, (1957)
33. K. A. Petrov ; N. K. Bliznyuk ; M. A. Korshunov ; F. L. Maklyaev ; A. N. Voronov
Zh. Obschch. Khim., **29**, 3407, (1959) ; C.A. **54**, 17245i, (1960)
34. V. S. Abramov
Zh. Obschch. Khim., **22**, 647, (1952) ; C.A. **47**, 5351e, (1953)
35. D. Villemin ; R. Racha
Tetrahedron Lett., **27**, N°16, 1789, (1986)
36. a) F. Texier-Boullet ; A. Foucaud
Tetrahedron Lett., **21**, 2161, (1980)

b) F. Texier-Boullet ; A. Foucaud
Synthesis, 916, (1982)
37. V. S. Abramov
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, **117**, 811, (1957) ; C.A. **52**, 8038a, (1958)
38. J. Barycki ; P. Mastarlerz ; M. Soroka
Tetrahedron Lett., N°36, 3147, (1970)
39. V. A. Ginsburg ; A.Y. Yakubovitch
Zh. Obschch. Khim., **30**, 3979, (1960) ; C.A. **55**, 22099c, (1961)
40. G. M. Kosolapoff ; W. F. Huber
J. Am. Chem. Soc., **69**, 2020, (1947)
41. a) A. Dorinson
Asle. Trans., **22**, 190, (1979)

b) G. R. Dutton ; C. R. Noller
Org. Synth. Coll. **II**, 109, (1943)
42. B. B. Hunt ; B. C. Saunders ; P. Simpson
Chem. Ind. (London), 47, (1960)
43. D. Seebach
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **18**, 239, (1979)
44. G. Sturzt ; B. Corbel ; J-P. Paugam
Tetrahedron Lett., N° 1, 47, (1976)

45. a) H. Paulsen ; H. Kuhne
Chem. Ber., **107**, 2635, (1974)
- b) H. Paulsen ; H. Kuhne
Chem. Ber., **108**, 1239, (1975)
46. E. J. Glanowski; G. Gal ; R. Purick ; A. J. Davidson ; M. Sletzing
J. Org. Chem., **35**, 3510, (1970)
47. T. Takaya ; T. Chiba
Ger. Offen., 3, 005, 888 (1980) ; C.A. **94**, 121564m, (1981)
48. A. R. Felix
U.S. Patent 4, 525, 311, (1985) ; C.A. **103**, 178646y, (1985)
49. L. Maier
Phosphorus and Sulfur, **11**, 139, (1981)
50. R. Ehrat
Ger. Offen., 2, 942, 898, (1980) ; C.A. **93**, 150659f, (1980)
51. K. Drauz ; H. G. Koban ; J. Martens ; W. Schwarze
U.S. Patent 4, 524, 211, (1985) ; C.A. **101**, 211458x, (1984)
52. P. Schulz ; R. Vilceanu ; L. Kurunczi ; T. Suhateanu
Romanian Patent 65, 876, (1973) ; C.A. **95**, 62406g, (1981)
53. E. Lindner ; B. Schilling ; A. K. Varughese
Ger. Offen. 3, 344, 663, (1985) ; C.A. **103**, 215547q, (1985)
54. M. Sekine ; T. Futatsugi ; T. Hata
J. Org. Chem., **47**, 3453, (1982)
55. J. A. Mikroyannidis
Phosphorus and Sulfur, **12**, 249 (1982)
56. W. Spezaniak ; J. Siepak
Chem. Anal. (Warsow), **18**, 1019, (1973)
57. D. A. Wilson ; D. K. Crump
U.S. Patent 4, 540, 508, (1985) ; C.A. **103**, 220579f, (1985)
58. V. S. Abramov
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, **95**, 991, (1954) ; C.A. **49**, 6084e, (1955)
59. F. Ramirez ; A.V. Patwardhan ; S. R. Heller
J. Am. Chem. Soc., **86**, 514, (1964)
60. F. Ramirez ; S. B. Bahtia ; C. P. Smith
Tetrahedron, **23**, 2067, (1967)

61. G. H. Birum ; G. A. Richardson
U.S. Patent 3, 113, 139, (1963) ; C.A. **60**, 5551d, (1964)
62. a) D. A. Evans ; K. M. Hurst ; L. K. Truesdale ; J. M. Takacs
Tetrahedron Lett., N° 29, 2495, (1977)
- b) D.A. Evans ; K. M. Hurst ; J. M. Takacs
J. Am. Chem. Soc., **100**, 3467, (1978)
63. R. E. Koenigkramer ; H. Zimmer
J. Org. Chem., **45**, 3994, (1980)
64. A. N. Pudovik ; B. A. Arbuzov
Zh. Obschch. Khim., **21**, 382, (1951) ; C.A. **45**, 7517i, (1951)
65. F. Lieb ; H. Oediger ; G. Streissle
Ger. Offen. 2, 941, 384, (1981) ; C.A. **95**, 81215k, (1981)
66. E. Castagnino ; S. Corsano ; G. P. Strappavecchia
Tetrahedron Lett., 93, (1985)
67. G. Adiwidjaja ; B. Meyer ; J. Thiem
Z. Naturforsch., **34b**, 1547, (1979)
68. D. N. Harpp ; J. G. Gleason ; J. P. Snyder
J. Am. Chem. Soc., **90**, 4181, (1968)
69. K. Griesbaum
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **9**, 273, (1970)
70. A.W. Herriot ; D. Picker
Synthesis, 447, (1975)
71. E. Reids
« Organic Chemistry of Bivalent Sulfur »
Chemical Publishing Co .NY., **118**, 771, (1958)
72. C. R. Noller ; R. Dinsmore
Org. Synth. Coll. **II**, 358, (1955)
73. Vollhard, Shore
« Traité de Chimie Organique », 2^{ème} édition, 287, (1995)
74. R. Neidlein ; P. Greulich
Helv. Chim. Acta, **75**, 2545, (1992)
75. M. S. Gibson ; R. W. Bradshaw
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **7**, N° 12, 919, (1968)
76. R. G. Hall ; S. Trippett
Tetrahedron Lett., **23**, N°25, 2603, (1982)

77. D. James ; R. Massy
Synthesis, 589, (1987)
78. I. E. Pollack ; G. F. Grillot
J. Org. Chem., **32**, 3101, (1967)
79. O. S. Wong ; L. A. Sternson ; R. L. Showen
J. Am. Chem. Soc., **107**, 6421, (1985)
80. B. Corbel ; L. Medinger ; J-P. Haelters ; G. Sturzt
Synthesis, 1048, (1985)
81. Vollhard, Shore
« Traité de Chimie Organique », 2^{ème} édition, 650, (1995)
82. M. Green
J. Chem. Soc., 1324, (1963)
83. B. A. Arbuzov ; N. P. Bogonostseva
Zh. Obschch. Khim., **27**, 2360, (1957) ; C.A. **52**, 7122g, (1958)
84. D. L. Comins ; A. F. Jacobine ; J. L. Marschall ; M. M. Turnbull
Synthesis, 309, (1978)
85. J. Gorzynski Smith ; M. S. Finck ; B. D. Kontoleon ; M. A. Trecocke ; L. A. Giordano
J. Org. Chem., **48**, 1110, (1983)
86. T. Gajda
Synthesis, 327, (1988)
87. O. Mitsunobu
Synthesis, 1, (1981)
88. H. Loibner ; E. Zbiral
Helv. Chim. Acta., **59**, 2100, (1976)
89. M. Mikolajczyk ; S. Grzejszczak ; A. Chęfczyńska ; A. Zatorski
J. Org. Chem., **44**, 2967, (1979)
90. E. J. Corey ; J. I. Schullman
J. Org. Chem., **35**, 777, (1970)
91. H. M. McGuire ; H. C. Odon ; A. R. Pinder
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1879, (1974)
92. W. Socrow ; H. Wolter
Chem. Ber., **119**, 387, (1986)
93. C. C. Tam ; K. L. Mattocks ; M. Tishler
Synthesis, 188, (1982)

94. C. R. Johnson ; D. McCants Jr
J. Am. Chem. Soc., 1109, (1965)
95. T. Nishio ; Y. Yomote
Synthesis, 392, (1980)
96. R. P. Greenhalgh
Synlett, 235, (1992)
97. Thèse J-Y. Melwig, (Mai 1995), Metz L.C.O.
98. I. Yamamoto ; T. Sakai ; S. Yamamoto ; K. Ohta ; K. Matsuzaki
Synthesis, 676, (1985)
99. G. Sturzt
Bull. Soc. Chim. Fr, N° 4, 1345, (1967)
100. R. N. Gedye ; K. C. Westaway ; P. Arora ; R. Bisson ; A. H. Khalil
Can .J. Chem., **55**, 1218, (1977)
101. E. J. Corey ; B. W. Erickson
J. Org. Chem., **39**, 821, (1974)
102. B. Akermarck ; J-E. Nyström ; T. Rein ; J-E. Bäckvall
Tetrahedron Lett., **25**, N° 50, 5719, (1984)
103. G. Lavielle ; G. Sturzt ; H. Normant
Bull. Soc. Chim. Fr., N° 11, 4186, (1967)
104. R. L. McConnell ; H. W. Coover Jr
J. Am. Chem. Soc., **78**, 4453, (1956)
105. J. F. Allen ; S. K. Reed ; O. H. Johnson ; N. J. Brunsvold
J. Am. Chem. Soc., **78**, 3715, (1956)
106. I. S. Bengelsdorf
J. Org. Chem., **21**, 475, (1956)
107. H. I. Jacobson ; M. J. Griffin ; S. Preis ; E. V. Jensen
J. Am. Chem. Soc., **79**, 2608, (1957)
108. B. A. Arbuzov ; V. S. Vinogradova
Dokl .Akad. Nauk. SSSR, **99**, 85, (1954) ; C.A. **49**, 13925g, (1955)
109. N. Kreutzkamp ; H. Kayser
Chem. Ber., **89**, 1614, (1956)
110. A. J. Speziale ; R. C. Freeman
J. Org. Chem., **23**, 1883, (1958)

111. R. W. Balsiger ; D. G. Jones, J. A. Montgomery
J. Org. Chem., **24**, 434, (1959)
112. A. I. Razumov ; B. G. Liorber ; V. V. Moskva ; M. P. Sokolov
Russ. Chem. Rev., **42**, 538, (1973)
113. R. G. Harvey ; E. R. De Sombre
« Topics in Phosphorus Chemistry », Vol. I, 57-111, Ed. Wiley Interscience New York,
(1969)
114. J.-M. Varlet ; G. Fabre ; F. Sauveur ; N. Collignon ; Ph. Savignac
Tetrahedron, **37**, 1377, (1981)
115. N. Dawson ; A. Burger
J. Am. Chem. Soc., **74**, 5312, (1952)
116. E. Gryskiewicz-Trochimowski ; A. Chmelevsky
Bull. Soc. Chim. Fr., 2043, (1966)
117. W. Nagata ; T. Wakabayashi ; Y. Hayase
Org. Synth., **53**, 44, (1973)
118. Vollhard, Schore
« Traité de Chimie Organique », 2^{ème} édition, 646, (1995)
119. J. Boutagy ; R. Thomas
Chem. Rev., **74**, 87, (1974)
120. R. F. Hudson, Acad. Press, London and New York, (1965)
« Structure and Mechanism in organo-phosphorus Chemistry »
121. G. Sturzt
Bull. Soc. Chim. Fr., 2340, (1964)
122. G. Sturzt ; C. Charrier ; H. Normant
Bull. Soc. Chim. Fr., 1707, (1966)
123. P. A. Grieco ; C. S. Pogonowski
J. Am. Chem. Soc., **95**, 3071, (1973)
124. E. J. Corey ; G. T. Kwiatowski
J. Am. Chem. Soc., **88**, 5654, (1966)
125. Ph. Savignac ; F. Mathey
Tetrahedron Lett., N° 33, 2829, (1976)
126. K. C. Nicolaou ; M. R. Pavia ; S. P. Seitz
J. Am. Chem. Soc., **103**, 1224, (1981)
127. M. Milolajczyk ; P. Balcewski
Synthesis, 691, (1984)

- 128.P. Coutrot ; A. Ghribi
Synthesis, 661, (1986)
- 129.D. Y. Kim ; M. S. Kong ; T. H. Kim
Synth. Commun., **26(13)**, 2487, (1996)
- 130.B. Corbel ; I. L'Hostis-Kervella ; J-P. Haelters
Synth. Commun., **26(13)**, 2561, (1996)
- 131.L. F. Fieser, M. Fieser, « Reagents for organic Synthesis », Ed. J. Wiley and Sons, New York,
Vol.I, 136, (1967)
- 132.Vollhardt, Shore
« Traité de Chimie Organique », 2^{ème} édition, 435, (1995)
- 133.A. F. Kluge
Org. Synth., **64**, 80, (1985)
- 134.M. Masaki ; T. Kitahara ; H. Kurita ; M. Ohta
J. Am. Chem. Soc., **90**, 4508, (1968)
- 135.A. F. Cook ; D. T. Maichuk
J. Org. Chem., **35**, 1940, (1970)
- 136.E. J. Corey ; J. W. Suggs
J. Org. Chem., **38**, 3223, (1973)
- 137.J. Salaün ; A. Fadel
Org. Synth., **64**, 50, (1986)
- 138.M. H. Karger ; Y. Mazur
J. Org. Chem., **36**, 532, (1971)
- 139.C. R. Johnson ; J. E. Keiser ; J. C. Sharp
J. Org. Chem., **34**, 860, (1969)
- 140.W. R. Kirner ; W. Windus
Org. Synth. Coll. **II**, 136, (1943)
- 141.E. K. Fields
J. Am. Chem. Soc., **74**, 1528, (1952)
- 142.G. H. Schmid
Topics. Sulf. Chem., **3**, 102, (1977)
- 143.D. C. Dittner ; B. H. Patwardhan
« The Chemistry of sulfonium group », Ed. Wiley, (1981)
- 144.Thèse C. Schies, (Avril 1996), Metz L.C.O.

145. Vollhardt, Shore
« Traité de Chimie Organique », 2^{ème} édition, 923, (1995)
146. K. C. Pande
Chem. Ind. (London), **31**, 1048, (1968)
147. F. Hammerschmidt
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **33**, N° 3, 341, (1994)
148. Vollhardt, Shore
« Traité de Chimie Organique », 2^{ème} édition, 252, (1995)
149. L. Cauret ; J-C. Brosse ; D. Derouet ; H. de Livonnière
Synth. Commun., **27**(4), 647, (1997)
150. A. H. Ford-Moore ; J. H. Williams
J. Chem. Soc., 1465, (1947)
151. P. Balczewski ; W. M. Pietrzykowski
Tetrahedron, **52**, N° 43, 13681, (1996)
152. A. H. Ford-Moore
Org. Synth., **30**, 10, (1950)
153. L. F. Fieser and M. Fieser « Reagents for organic Synthesis », **Vol.I**, 1087, (1967)
Ed. Wiley and Sons, New York
154. Ing ; Manske
J. Chem. Soc., 2348, (1926)
155. M. I. Kabachnik ; P. A. Rossiiskaya
Bull. Akad. Sci. USSR, 597, (1945) ; C.A. **41**, 88, (1947)
156. C. Yvan ; S. Cui ; G. Wang ; H. Feng ; D. Chen ; C. Li ; Y. Ding ; L. Maier
Synthesis, 258, (1992)
157. D. Hendlin ; E. O. Stapley ; M. Jackson ; H. Wallick
Science, **166**, 122, (1969)
158. B. G. Christensen ; W. J. Leanza ; T. R. Beattie ; A. A. Patchatt
Science, **166**, 123, (1969)
159. G. Sturzt
Bull. Soc. Chim. Fr., 2333, (1964)
160. B. Srings ; P. Haacke
J. Org. Chem., **41**, 1165, (1976)
161. D. Redmore
Chem. Rev., **71**, 315, (1971)

- 162.A. Meisters ; J. M. Swan
Aust. J. Chem., **18**, 168, (1965)
- 163.K. Hunger
Chem. Ber., **101**, 3530, (1968)
- 164.A. I. Razumov ; V. V. Moskva
Zh. Obschch. Khim., **34**, 3167 (Eng.Transl.), (1964)
- 165.V. V. Moskva ; A. I. Maikova ; A. I. Razumov
Zh. Obschch. Khim., **39**, 2391 (Eng.Transl.), (1969)
- 166.W. Dietsche
Just. Lieb. Ann. Chem., **712**, 21, (1968)
- 167.a) H.Gross ; B. Costisella
J. Prakt. Chem., **311**, 571, (1969)
- b) H.Gross ; B. Costisella
J. Prakt. Chem., **316**, 550, (1974)
- 168.Moscow Lomonosov Univ.
Journal of Synthetic Methods, **10**, N° 5, article 76136 Z, (1984)
- 169.H. J. Ha ; G. S. Nam
Synth. Commun., **22(8)**, 1143, (1992)
- 170.M. Baboulène ; G. Sturzt
Phosphorus and Sulfur, **7**, 101, (1979)
- 171.T. M. Balthazor ; R. A. Florès
J. Org. Chem., **45**, 529, (1980)
- 172.M. S. Chattha ; A. M. Aguiar
J. Org. Chem., **36**, 2719, (1971)
- 173.R. M. Acheson ; P. J. Ansell ; J. R. Murray
J. Chem. Res., (**M**) (3001-3019), (1986)
- 174.C. Yuan ; G. Wang ; S. Chen
Synthesis, 522, (1990)
- 175.F.Bloch ; W. W. Hansen ; M. Packard
Phys. Rev., **69**,127, (1946)
- 176.E. M. Purcell ; H. C. Torrey ; R. V. Pound
Phys. Rev., **69**,37, (1946)
- 177.W. C. Dickinson
Phys. Rev., **81**, 717, (1951)

- 178.H. S. Gutowsky ; D. W. McCall
Phys. Rev., **82**, 748, (1951)
- 179.H. S. Gutowsky ; D. W. McCall ; C. P. Slichter
Phys. Rev., **84**, 589, (1951)
- 180.N. Muller ; P. C. Lauterbur ; J. Goldenson
J. Am. Chem. Soc., **78**, 3557, (1956)
- 181.J. R. Van Wazer ; C. F. Callis ; J. N. Shoolery ; R. C. Jones
J. Am. Chem. Soc., **78**, 5715, (1956)
- 182.J. R. Parks
J. Am. Chem. Soc., **79**, 757, (1957)
- 183.C. F. Callis ; J. R. Van Wazer ; J. N. Shoolery ; W. A. Anderson
J. Am. Chem. Soc., **79**, 2719, (1957)
- 184.R. A. Y. Jones ; A. R. Katritzky
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **1**, 32, (1962)
- 185.M. M. Crutchfield ; C.H. Dugan ; L. H. Letcher ; V. Mark ; J. R. Van Wazer
« Topics in Phosphorus Chemistry », (M.Grayson and E.F.Griffin Ed.), Wiley
Interscience, N.Y., **5**, 1-487, (1967)
- 186.a) G. Mavel
« Prog.NMR Spectrosc. », Pergamon Press, Oxford, **1**, 251-373, (1966)
- b) G. Mavel
« Annual Reports on NMR Spectroscopy », Academic Press, N.Y., (E.F.Mooney, Ed.),
5b, 1-350, (1973)
- 187.C. T. Burt ; T. Glonek ; M. Barany
Science, **195**, 145, (1977)
- 188.D. G. Gadian ; G. K. Radda ; R. E. Richards ; P. J. Seeley
« Biological Applications of Magnetic Resonance », (R.G.Schulman, Ed.), Academic Press,
N.Y., 463-535, (1979)
- 189.D. P. Hollis
Bull. Magn. Reson., **1**, 27, (1979)
- 190.K. Ugurbil ; R. G. Schulman ; T. R. Brown
« Biological Applications of Magnetic Resonance », (R.G.Schulman, Ed.), Academic Press,
N.Y., 537-589, (1979)
- 191.D. G. Gorenstein
Jerusalem Symp. Quantum. Chem. Biochem., **11**, 1-15, (1978)
- 192.D. G. Gorenstein ; E. M. Goldfield
Mol. Cell. Biochem., **46**, 97, (1982)

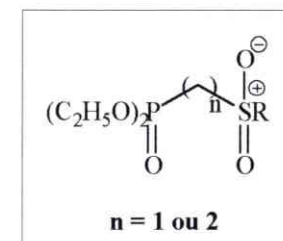
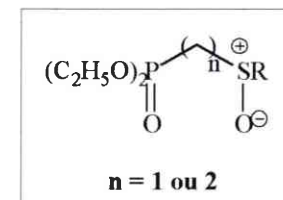
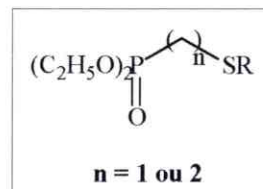
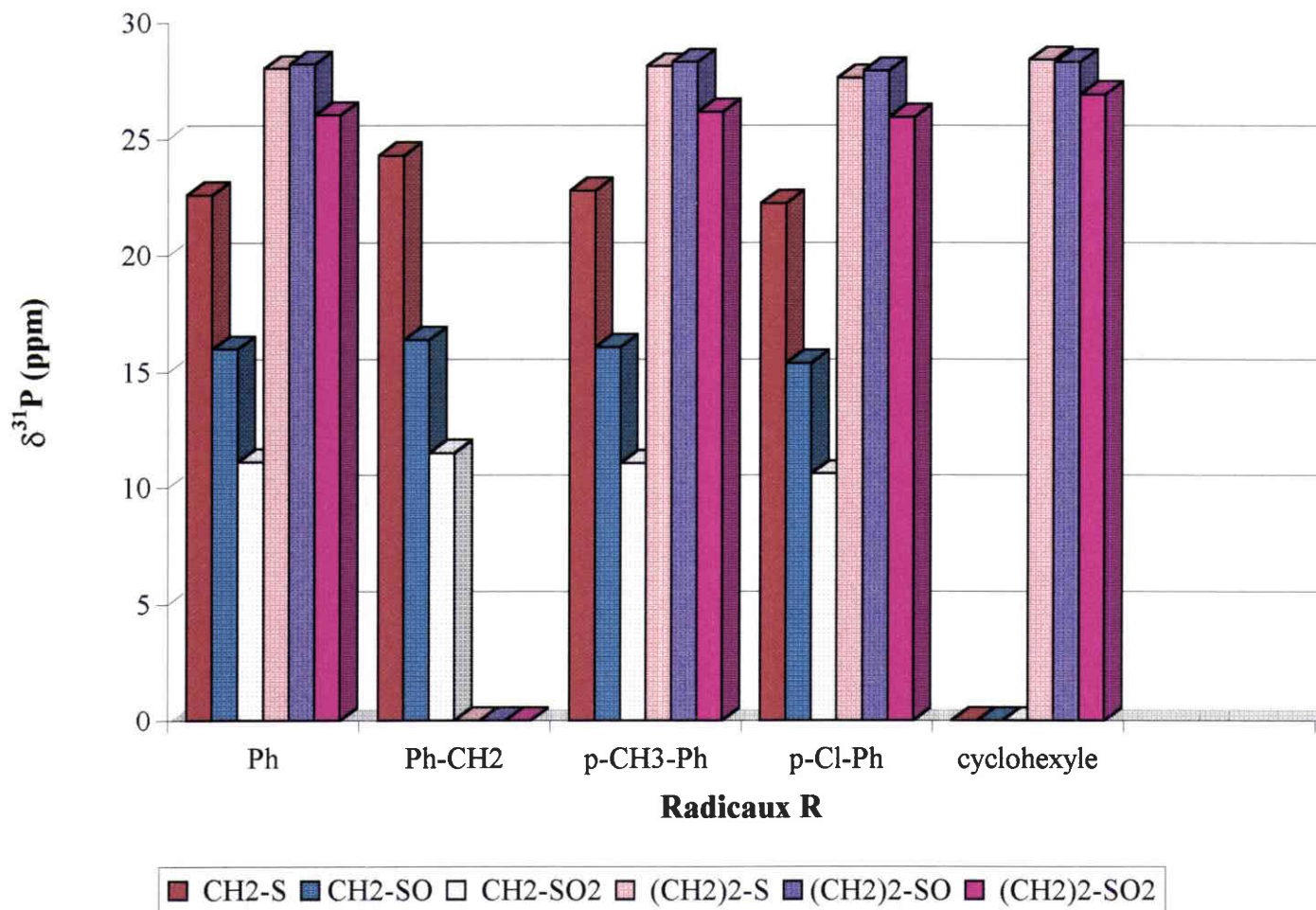
- 193.« Organophosphorus Chemistry », **16**, (1983-1984)
The Royal Society of Chemistry Ed., Burlington House, London
- 194.« Organophosphorus Chemistry », **17**, (1984-1985)
The Royal Society of Chemistry Ed., Burlington House, London
- 195.D. G. Gorenstein
« Phosphorus-31 NMR : Principles and Applications », Academic Press Inc., (1984)
- 196.a) D. B. Chesnut ; B. E. Rubsiloski
« Phosphorus-31 NMR Spectral Properties in Compounds Characterization and Structural Analysis », L.D. Quin ; J.G. Verkade eds., VCH Publishers, Deerfield Beach, Chap.I, (1994)
- b) L. D. Quin ; D. B. Chesnut
Main Group Chemistry News, **3**, N° 2, 10, (1995)
- 197.J. H. Letcher ; J. R. Van Wazer
J. Chem. Phys., **44**, 815, (1966)
- 198.J.H. Letcher ; J.R. Van Wazer
Top. Phosphorus. Chem., **5**, 75-226, (1967)
- 199.D. G. Gorenstein
J. Am. Chem. Soc., **97**, 898, (1975)
- 200.D. G. Gorenstein ; D. Kar
Biochem. Biophys. Res .Commun., **65**, 1073, (1975)
- 201.D. Purdela
J. Magn. Reson., **5**, 23, (1971)
- 202.J. Kumamoto ; J. R. Cox ; F. H. Westheimer
J. Am. Chem. Soc., **78**, 4858, (1956)
- 203.G. M. Blackburn ; J. S. Cohen ; I. Weatherall
Tetrahedron, **27**, 2903, (1971)
- 204.M. Rajzmann ; J-C. Simon
Org. Magn. Reson., **7**, 334, (1975)
- 205.J. Del Bene ; H. H. Jaffé
J. Chem. Phys., **49**, 1221, (1968)
- 206.R. L. Hellis ; G. Kuehnlenz ; H. H. Jaffé
Theoret. Chem. Acta, **26**, 131, (1972)
- 207.A. I. Rezvukhin ; G. N. Dolenko ; S. A. Krupoder
Magn. Reson. Chem., **23**, N°4, 221, (1985)
- 208.L. D. Quin ; J. J. Breen
Org. Magn. Reson., **5**, 17, (1973)

- 209.S. Li ; D. B. Chesnut
Magn. Reson. Chem., **23**, 625, (1985)
- 210.S. Li ; D.B. Chesnut
Magn. Reson. Chem., **24**, 93, (1986)
- 211.D. B. Chesnut ; W. P. Johnson
J. Magn. Reson., **65**, 110, (1985)
- 212.Y. Chen ; Y-F. Zhao
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **61**, 31, (1991)
- 213.S. O. Grim ; W. MacFarlane ; E. F. Davidoff
J. Org. Chem., **32**, 781, (1967)
- 214.L. Maier
Helv. Chim. Acta, **49**, 1718, (1966)
- 215.E. S. Koslov ; S. N. Gaidamaka
Theor. Exp. Chem., **8**, 351, (1972)
- 216.L. Maier
Phosphorus, **4**, 41, (1974)
- 217.C. J. Jameson ; H. S. Gutowsky
J. Chem. Phys., **40**, 1714, (1964)
- 218.M. D. Gordon ; L. D. Quin
J. Magn. Reson., **22**, 149, (1976)
- 219.A. J. R. Costello ; T. Glonek ; J. R. Van Wazer
Inorg. Chem., **15**(4), 972, (1976)
- 220.D. B. Lerner ; D. R. Kearns
J. Am. Chem. Soc., **102**, 7611, (1980)
- 221.D. G. Gorenstein ; J. B. Findlay ; R. K. Mommii ; B. A. Luxon ; D. Kar
Biochem., **15**, 3796, (1976)
- 222.Thèse P.Chaudron (en cours), soutenance prévue en 1999, L.C.O. Metz
- 223.SYSTAT for DOS ; Systat Inc., version 6, (1994)
- 224.Y. Jean ; F. Volatron
« Les orbitales moléculaires en Chimie », Ed. McGraw-Hill, (1991)

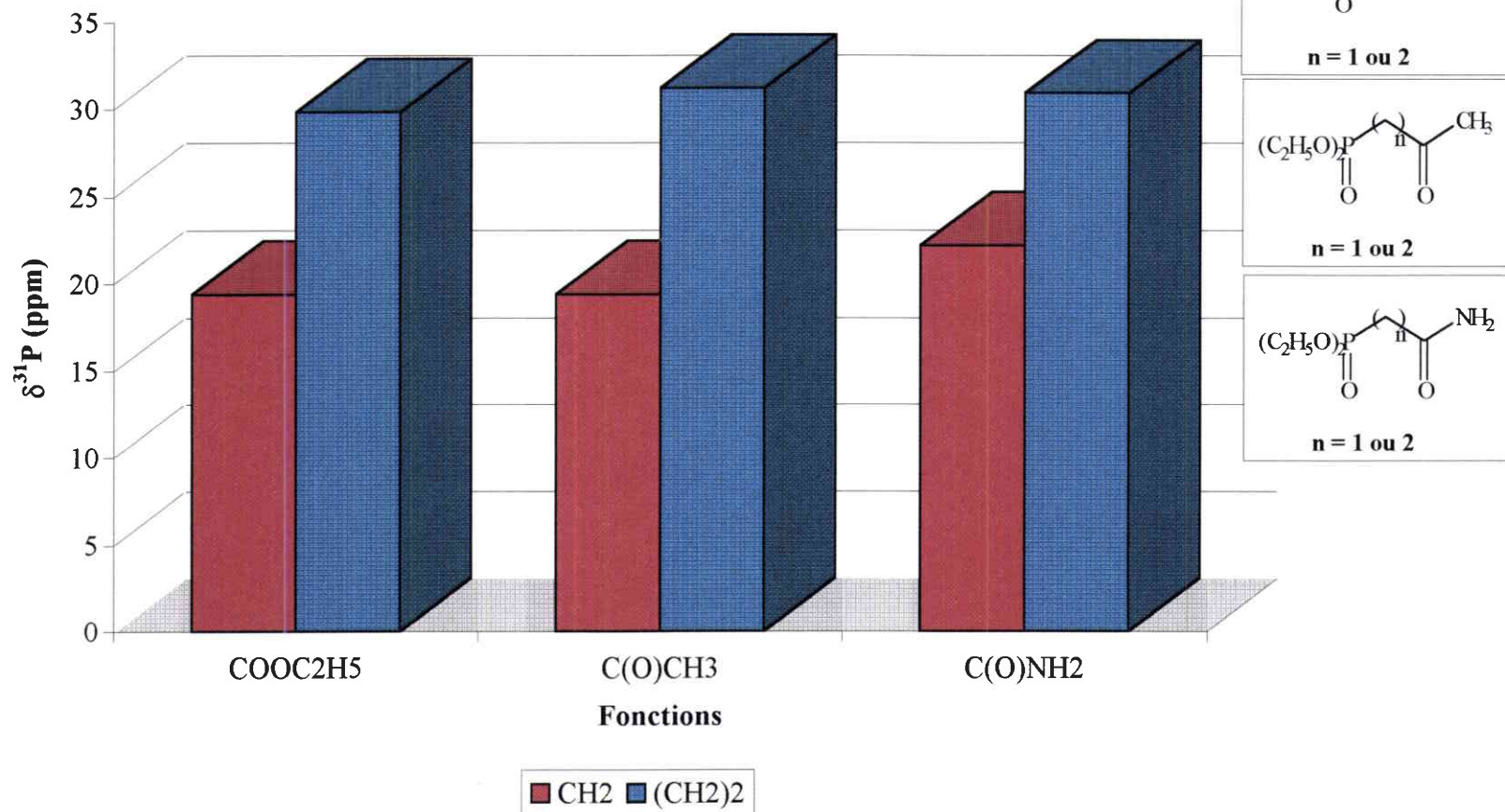
ANNEXE :

**Histogrammes comparatifs du $\delta^{31}\text{P}$ pour différentes familles de phosphonates
(phosphonates soufrés, phosphonates comportant une fonction carbonyle...)**

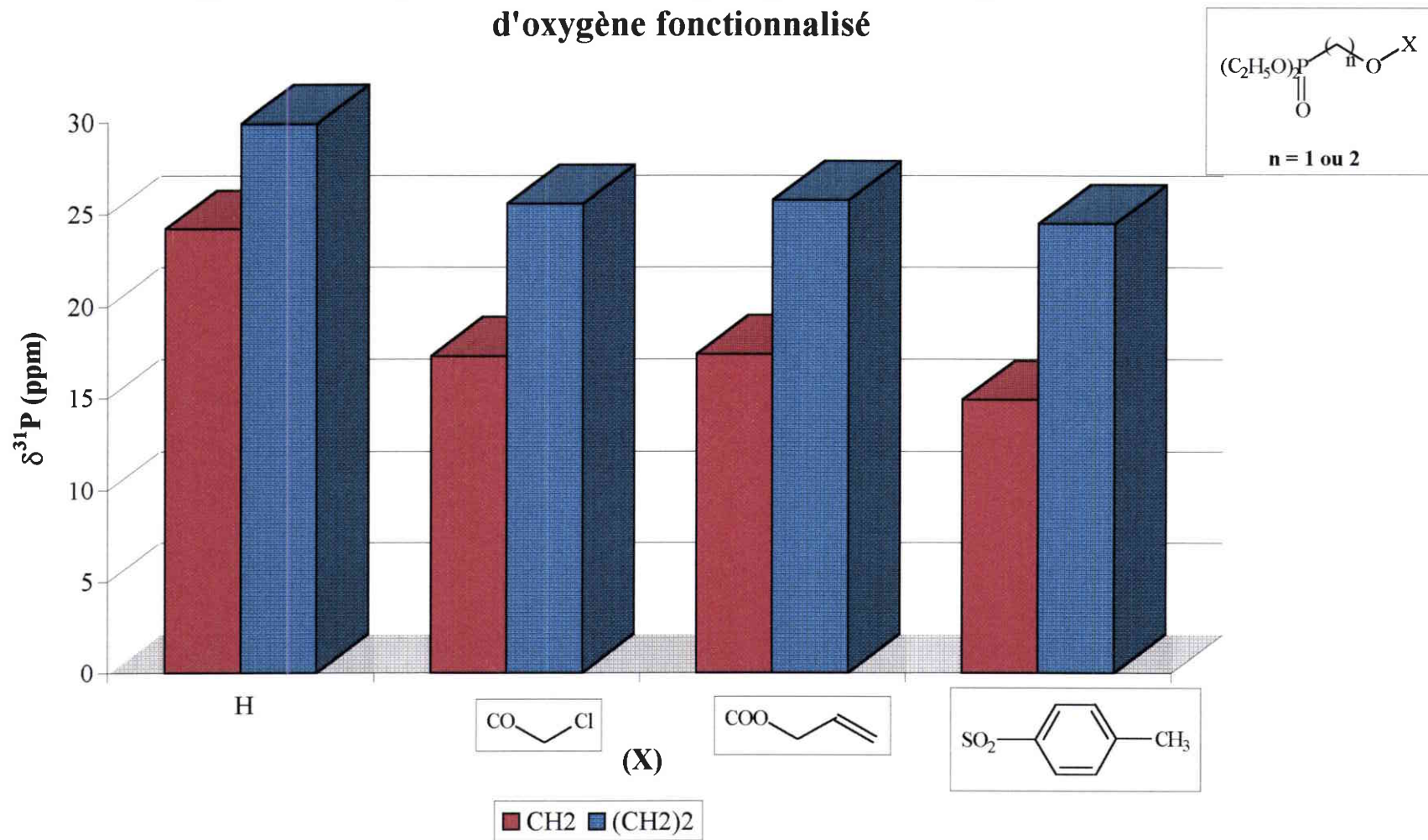
Histogramme comparatif du $\delta^{31}\text{P}$ des phosphonates soufrés



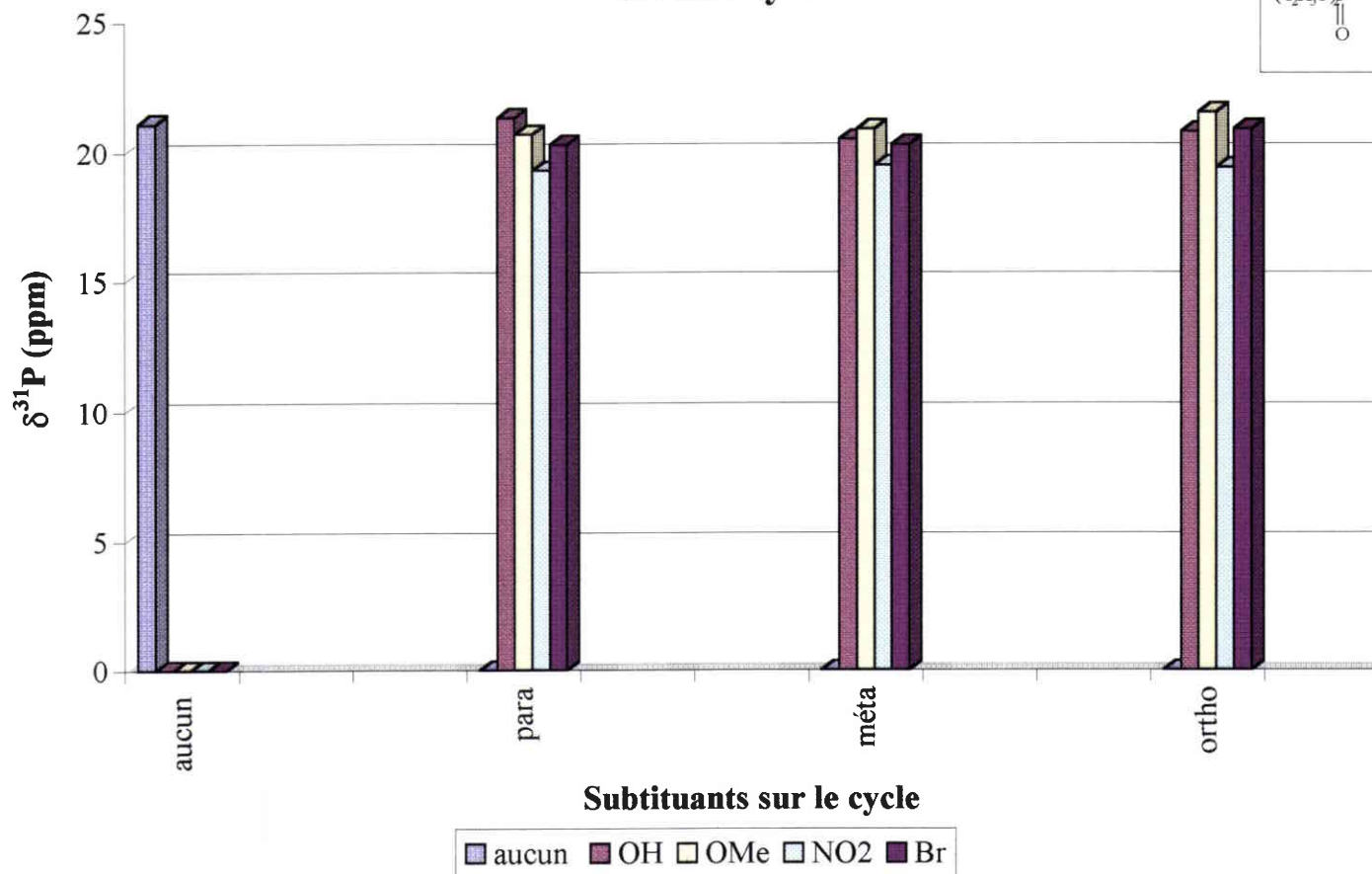
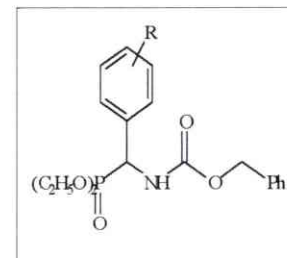
Histogramme comparatif du $\delta^{31}\text{P}$ pour les phosphonates comportant une fonction carbonyle



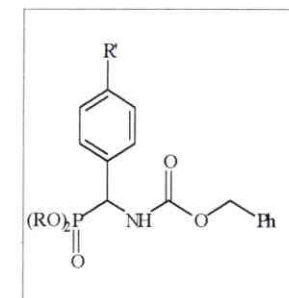
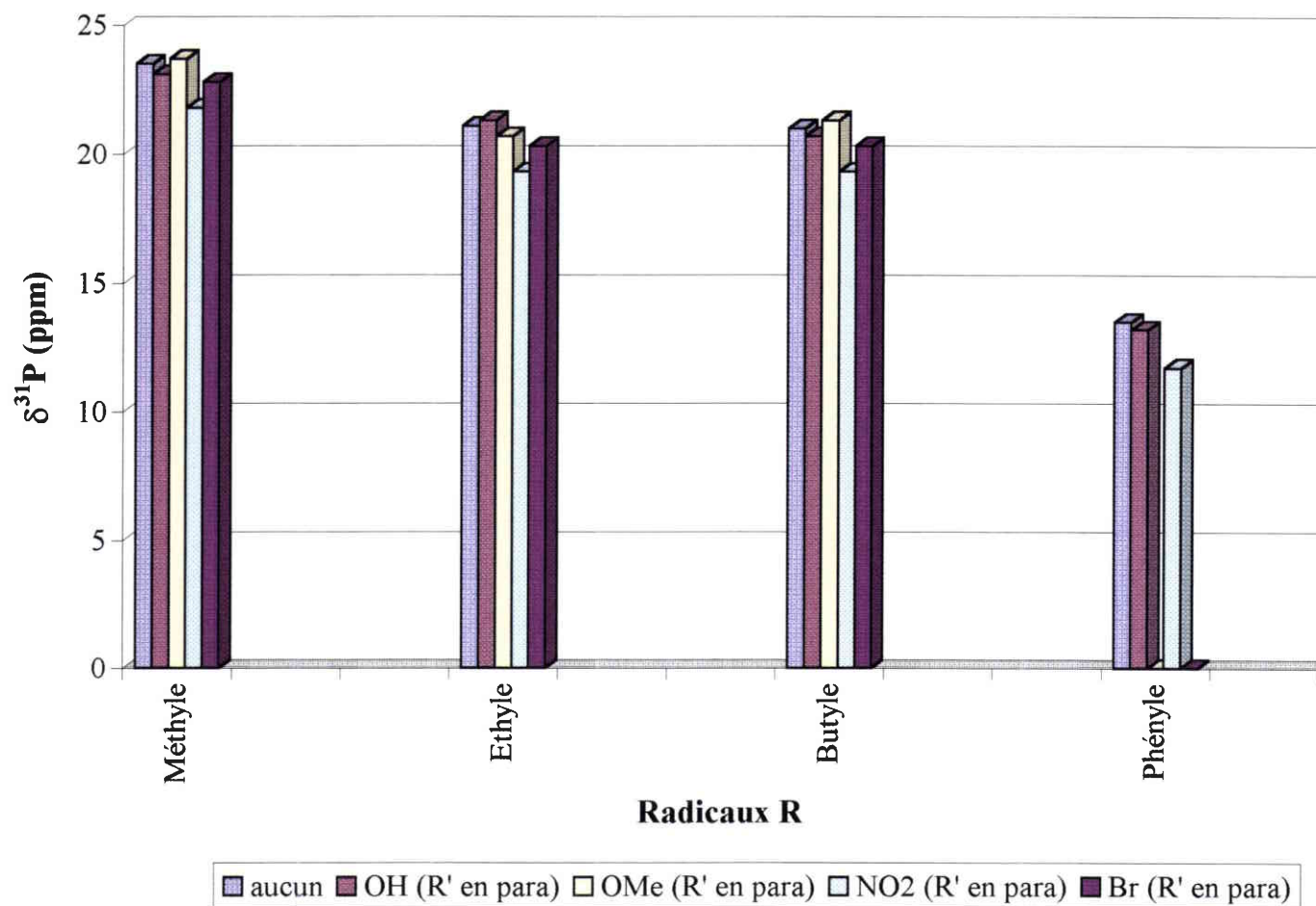
Histogramme comparatif du $\delta^{31}\text{P}$ des phosphonates comportant un atome d'oxygène fonctionnalisé



Histogramme comparatif du $\delta^{31}\text{P}$ d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates de diéthyle



Histogramme comparatif du $\delta^{31}\text{P}$ d' α -(benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates



Résumé :

Ce mémoire composé de deux parties, concerne l'étude du déplacement chimique en RMN ^{31}P et plus spécifiquement celui des phosphonates.

Une première partie traite des synthèses relatives aux différentes structures de phosphonates étudiés : les phosphonates de diéthyle avec une extension à quelques phosphonates de dialkyle et de diaryle nécessaires pour l'application de notre travail de recherche. Le but de la synthèse était de pouvoir observer l'influence, au voisinage de l'atome de phosphore, de groupements attracteurs ou donneurs, tout en jouant sur la longueur de la chaîne liée à cet atome. Nous avons pu ainsi constater une grande variation du déplacement chimique en RMN ^{31}P pour les produits synthétisés.

La deuxième partie du mémoire présente la méthode de prédiction du déplacement chimique du phosphore mise au point au laboratoire pour les phosphonates. Les résultats obtenus ont permis l'établissement d'une formule calculatoire du déplacement chimique, déterminée à l'aide d'une base de données de 100 produits. La précision apportée par notre modèle de prédiction est de 2% : les produits test sont calculés avec un écart absolu moyen de 0.85 ppm.

Il s'agit d'une méthode de calcul généralisable et adaptable à toute autre famille de composés phosphorés.

Abstract :

This report, in two parts, concerned the study of ^{31}P NMR chemical shift's and especially this from phosphonates.

In a first step, we proposed synthesis of different phosphonates structures : it's essentially diethyl phosphonates with a small extension to dialkyl and diaryl phosphonates. Those molecules are used to establish an application of ^{31}P NMR. We have observed the influence from electronwithdrawing or electrondonor groups in the vicinity of phosphorus atom. At the same time we modified the chain's length next this atom. We noted a large variation of the chemical shift of our products.

In a second part, we presented a predicted method for the determination of the ^{31}P NMR chemical shift. Results about this method allowed us to establish a chemical shift's formula in ^{31}P NMR, which was determined with 100 phosphonates.

Precision of our predicted model is in the order of 2 pourcent : test's products were calculated with a mean standard deviation of 0.85 ppm.

This method can be generalized and adapted to other organophosphorus compounds.