

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

COMPLEXES MACROCYCLIQUES ORGANOPHOSPHORÉS DU PALLADIUM II, P-ALKYLÉS ET À PONTS SATURÉS et INSATURÉS

Christine Toulhoat^a; Michel Vidal^a; Maurice Vincens^a

^a LEDSS IV — Université, Grenoble Cedex

To cite this Article Toulhoat, Christine , Vidal, Michel and Vincens, Maurice(1992) 'COMPLEXES MACROCYCLIQUES ORGANOPHOSPHORÉS DU PALLADIUM II, P-ALKYLÉS ET À PONTS SATURÉS et INSATURÉS', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 71: 1, 127 — 138

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509208034503

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509208034503>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

COMPLEXES MACROCYCLIQUES ORGANOPHOSPHORÉS DU PALLADIUM II, P-ALKYLÉS ET À PONTS SATURÉS et INSATURÉS

CHRISTINE TOULHOAT, MICHEL VIDAL et MAURICE VINCENS*
LEDSS IV—Université Joseph Fourier—BP 53X, 38041 Grenoble Cedex

(Received April 7, 1992; in final form May 13, 1992)

La synthèse assistée par effet de matrice permet d'obtenir de nouveaux complexes macrocycliques organophosphorés du palladium II. Dans ces complexes les ligands sont des tétraphosphines cycliques alkylées sur le phosphore, à ponts insaturés; par réduction on peut accéder à des complexes homologues à ponts saturés qui ne peuvent être obtenus par synthèse directe. La spectrométrie de masse nous a permis d'affiner certaines hypothèses sur le déroulement des cyclocondensations: l'équilibre $LPd \rightleftharpoons L_2Pd$ ($3 \rightleftharpoons 4$) qui précède la cyclisation est déplacé par la formation du complexe macrocyclique; cette évolution dépend évidemment de la réactivité de l'espaceur. Les palladates obtenus doivent être considérés comme des composés modèles, précurseurs de vecteurs radioactifs émetteurs β^- , à potentialité thérapeutique.

A synthetic approach, using a template effect, has led to new macrocyclic organophosphorus complexes of palladium II. In these complexes, ligands are cyclic tetraphosphines that are alkylated on phosphorus and have unsaturated bridges; by reduction, it is possible to prepare the analogous saturated complexes, which cannot be obtained directly. Mass spectrometry permits refinement of certain hypotheses concerning the course of the cyclocondensations: the equilibrium $LPd \rightleftharpoons L_2Pd$ ($3 \rightleftharpoons 4$), which precedes the cyclization, is displaced by the formation of the macrocyclic complex; this evolution depends on the reactivity of the spacer. The palladates that are obtained can be considered model compounds, precursors of radioactive β^- -emitter vectors that have therapeutic potential.

Key words: Effet de matrice; vecteurs d'émetteurs β^- ; macrocycles organophosphorés; palladium II; complexes phosphorés; spectrométrie de masse.

INTRODUCTION

Au cours des cinq dernières années les nucléides émetteurs β^- de période relativement courte ont suscité un intérêt certain dans le domaine biomédical.¹ Le traitement des lésions cancéreuses peut en effet être abordé à l'aide de ce type de nucléide à la condition cependant que l'énergie des β^- soit convenable (0,3 à 2,5 MeV) et que par ailleurs la biodistribution puisse être visualisée par une émission γ secondaire. En particulier le transport et la fixation sélective sur les cellules cancéreuses d'anticorps monoclonaux, ou d'un peptide correspondant à leur site de reconnaissance, marqué par ces nucléides radioactifs est actuellement en cours d'étude.

Le samarium 153, le rhénium 186 ou 188 sont parmi les meilleurs candidats pour les applications thérapeutiques; le palladium 109 présente également un intérêt à la condition que sa production par réaction (n, γ) permette d'atteindre des activités spécifiques et une pureté suffisantes. Ce nucléide émet en effet des β^- d'une énergie de 1,028 MeV adaptée à l'irradiation de sphéroïdes de 200 μm à 1 mm; sa période est courte (13,43 heures) et il présente un γ à 88 keV qui permet de le localiser facilement.

Le devenir *in vivo* des complexes métalliques dépend dans une première phase de leur balance lipophilie/hydrophile; les molécules qui se fixent sur la membrane cellulaire (bloquants) ou qui traversent cette membrane présentent en général un coefficient de partage octanol-eau qui se situe dans la plage 0,1-20. Compte-tenu du caractère lipophile du phosphore il nous a semblé intéressant d'étudier le devenir biologique des complexes positifs Pd-phosphine; leur stabilité *in vivo* devant être élevée notre choix s'est porté sur les complexes macrocycliques du palladium II. Nous résumerons les résultats que nous avons obtenus au cours de la synthèse de complexes PdII-tétraphosphine cyclique.

La synthèse des phosphines couronnes a connu au cours de ces dernières années un intérêt croissant² lié sans doute au développement de la chimie de coordination. Ces composés sont en effet des ligands de cations mous et l'effet de cycle assure une stabilité remarquable à leurs complexes.³ En ce qui nous concerne nous avons montré que les polyphosphines peuvent également être des ligands de cations durs tel que Al III.⁴ Les travaux décrits dans la littérature ne concernent que très rarement des polyphosphines cycliques alkylées sur le phosphore (2h), ce qui provient du fait qu'elles sont très oxydables; en effet:

- pour accéder directement aux polyphosphines cycliques, il est nécessaire de mettre en oeuvre dans les réactions intermédiaires des alkylphosphines très oxydables.

- les voies de synthèse qui conduisent dans un premier temps aux polyoxydes de polyphosphine et aux sels de polyphosphonium cycliques se heurtent aux difficultés de réduction de ces précurseurs; quand celle-ci est réalisable, les rendements sont aléatoires.^{2d-5}

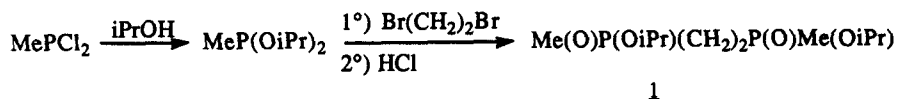
Ces particularités justifient le développement des synthèses utilisant l'effet de matrice qui permet, dans cette série phosphorée, d'obtenir directement et facilement les complexes de certains métaux, en particulier le palladium II.^{6,7} La stabilisation des synthons intermédiaires par complexation des ions métalliques a permis le développement de la chimie des complexes phosphiniques alkylés.

Les résultats que nous présentons ici permettent d'accéder à une nouvelle variété de palladates à ligands macrocycliques alkylés sur le phosphore dont les ponts sont des chaînes hydrocarbonées insaturées et saturées. Nos essais confirment par ailleurs la possibilité d'accéder directement aux complexes macrocycliques saturés; ces composés peuvent être obtenus de manière indirecte à partir des complexes cycliques à ponts insaturés. Au cours de ces synthèses, la spectrométrie de masse (méthode FAB (+)), excellente technique de détection et de reconnaissance des espèces, nous a permis entre autre de confirmer et d'affiner certaines hypothèses faites antérieurement.

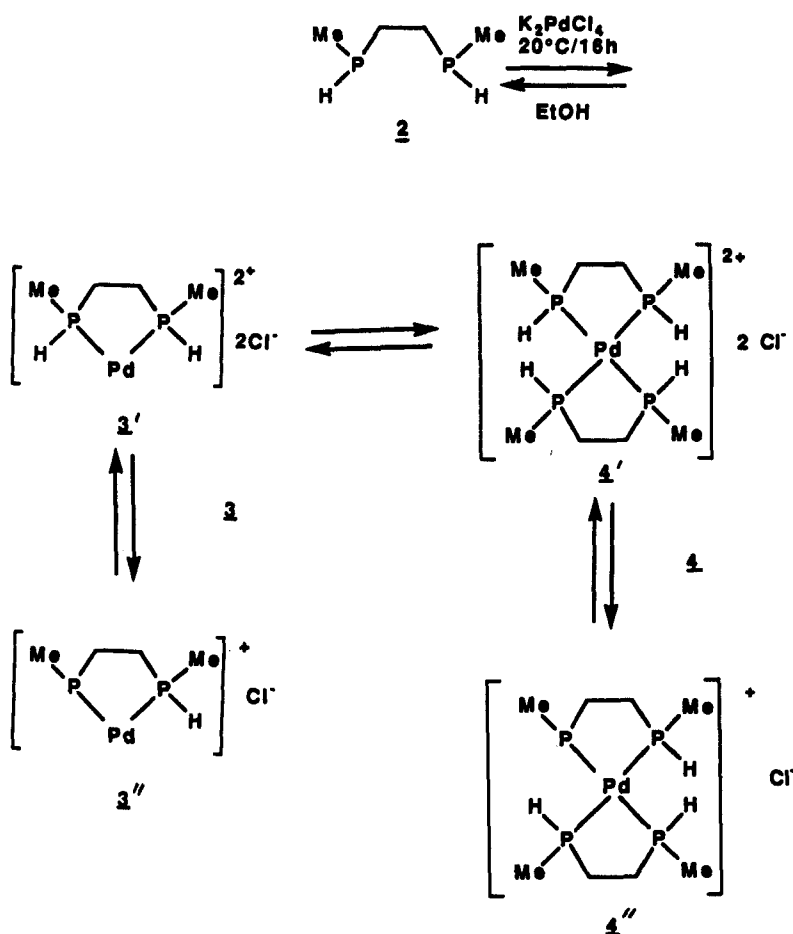
RÉSULTATS

Synthèse du complexe précurseur: le dichloro bis[1-2-bis(méthylphosphino)éthane]palladium (II)

Le complexe **4** est obtenu en faisant réagir dans l'éthanol deux équivalents de 1,2-bis(méthylphosphino)éthane **2** avec un équivalent de tétrachloropalladate II de potassium (K_2PdCl_4) selon 7a. La diphosphine **2** est préalablement préparée par réduction de l'éthylène bis(méthylphosphinate d'isopropyle) **1**.



O. Stelzer et coll. estiment que le complexe 4 en solution aqueuse est en équilibre avec la phosphine libre 2; les réactions d'échange de ligands qu'ils ont étudiées suggèrent l'existence du cation 3 que les auteurs n'ont pas réellement mis en évidence.⁷

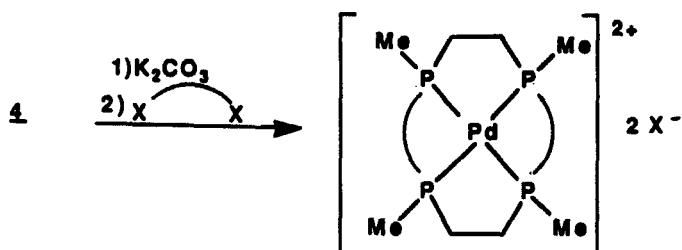


DESSIN 1

Les spectres RMN^1H , ^{13}C et ^{31}P du complexe que nous avons préparé sont identiques à ceux rapportés par les auteurs. En fait ils reflètent la composition d'un mélange et sont d'interprétation difficile. La spectrométrie de masse de la solution que nous présenteront dans la partie discussion confirme la structure des produits de réaction.

Synthèse de complexes macrocycliques tétraphosphorés originaux, alkylés sur le phosphore, à ponts insaturés.

La voie de synthèse assistée par effet de matrice, consiste à mettre en présence le synthon **4** dans lequel les deux phosphines sont préorientées, avec un α - ω dihalogénure, K_2CO_3 étant utilisé comme base.



DESSIN 2

Les dihalogénures mis en oeuvre sont présentés dans le Tableau I.

Cette voie permet d'accéder à des complexes originaux très hydrophiles: le dichlorure de (1,6,9,14-tétraméthyl-1,6,9,14-tétraphosphocyclohexadéca-3,11-diène)palladium **13** et son isomère à double liaison exocyclique **14**; dans ce dernier cas le complexe LPd (**3**) qui n'a pas réagi est retrouvé dans le mélange réactionnel.

Le complexe **10** a été purifié selon les conditions décrites dans 7a; **13** et **14** ont été recristallisés dans l'éthanol à -20°C .

TABLEAU I

Principales caractéristiques de cycloadditions mises en oeuvre avec effet de matrice.

(*) réaction de référence décrite par O. Stelzer et coll (6a) que nous avons reproduite pour en décrire les caractéristiques en spectrométrie de masse.

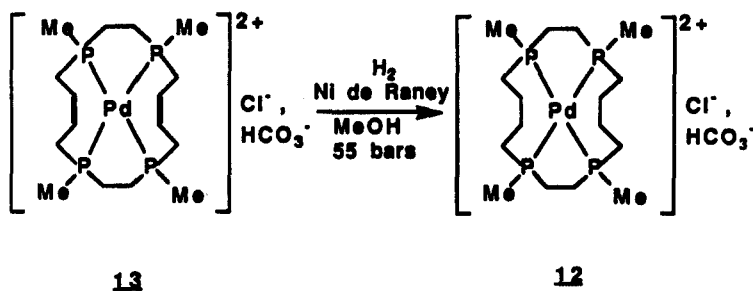
Dihalogénure	Dihalogénure	Complexe attendu	durée de la réaction	Rendement en %
	<u>5</u>	<u>10</u>	2 heures	99
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	<u>6</u>	<u>11</u>	3 jours	-
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$	<u>7</u>	<u>12</u>	3 jours	-
	<u>8</u>	<u>13</u>	2 à 12 heures	95
	<u>9</u>	<u>14</u>	12 heures	≈ 40

On constate que les cycloadditions avec l' α,α' -dichloro-orthoxyène **5** et le 1,4-dichlorobut-2-ène **8** conduisent aux complexes macrocycliques **10** et **13** avec d'excellents rendements en produits purifiés. Le rendement est confirmé dans le cas de **10** par une métathèse d'anion réalisée par réaction avec BF_4^- qui permet d'obtenir le monofluoroborate correspondant **10a**, insoluble dans le milieu réactionnel. Notons que les cinétiques de cyclocondensation sont rapides: après 1 heure de réaction, la cycloaddition est pratiquement totale. Avec le dihalogénure **9**, le rendement de cycloaddition est moindre, 40% après 12 heures de réaction.

Les essais entrepris avec **6** et **7** confirment, comme prévu, que les dihalogénoalcanes ne permettent pas ce type de cycloaddition assisté par effet de matrice. Les réactants introduits sont alors retrouvés, en totalité, dans le mélange réactionnel.

Réduction du palladate à ponts insaturés **13**.

La cyclocondensation avec effet de matrice de **4** et du dihalogénoalcane **7** ne permettant pas d'accéder au complexe macrocyclique correspondant **12**, nous avons tenté de l'obtenir par réduction des liaisons éthyléniques de **13**. Nous avons utilisé, pour réaliser cette réduction, l'hydrogénation catalysée par le nickel de Raney activé dans les conditions qui nous avaient permis de réduire avec un excellent rendement le tétrachlorure de 1,1,6,6,9,9,14,14-octaphényl-1,6,9,14-tétraphosphoniacyclohexadéca-3,11-diène.⁸



Sous une pression de 55 bars, à 20 et 60°C on obtient respectivement 80 et 95% de complexe macrocyclique **12**; 20 ou 5% de **13** sont alors retrouvés inchangés dans le mélange réactionnel.

La recrystallisation dans l'éthanol conduit au mélange de **12** et **13**, le complexe macrocyclique **12** n'ayant pas pu être isolé. Les proportions des deux complexes ont été déduites des spectres RMN^1H .

Attribution de structure.

La structure des macrocycles a été établie essentiellement par spectrométrie de masse (méthode FAB (+) en utilisant comme matrice le glycérol) et par spectroscopies RMN^1H , ^{13}C , ^{31}P . La spectrométrie de masse, dont certaines données seront analysées dans la partie discussion, permet d'établir sans ambiguïté que **10**, **13** et **14** sont des associations entre un complexe macrocyclique du palladium porteur de 2 charges positives résultant de la cycloaddition de **4** et de **5**, **8** et **9** et

de contre ions Cl^- , HCO_3^- ou OH^- dont la nature et les proportions dépendent des conditions, expérimentales.

Les spectres RMN^1H , ^{13}C et ^{31}P reflètent l'existence de mélanges; les déplacements chimiques, les multiplicités et intensités des massifs, quand elles sont discernables, sont en accord avec les structures proposées.

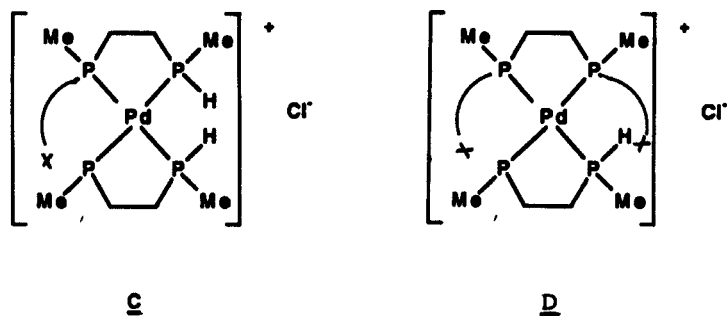
Complexe **10**: les spectres RMN sont identiques à ceux rapportés par O. Stelzer.

Complexes **13** et **14**: les spectres RMN^1H et ^{13}C de **13** montrent l'existence de groupements CH_3P ($\delta_{\text{H}} = 1,2$ ppm, d large et $\delta_{\text{C}} = 14,6$ ppm, m large), CH_2P ($\delta_{\text{H}} = 1,6$ ppm, m et $\delta_{\text{C}} = 26,2$ ppm, m large) et $\text{CH}=\text{CH}$ ($\delta_{\text{H}} = 5,5$ à $5,9$ ppm, 2 massifs larges et $\delta_{\text{C}} = 126,0$ et $127,0$ ppm, 2s). Le spectre RMN^1H de **14** présente des groupes CH_3P ($\delta_{\text{H}} = 1,2$ ppm, d), CH_2P ($\delta_{\text{H}} = 1,5$ ppm, m large) et $\text{C}=\text{CH}_2$ ($\delta_{\text{H}} = 5,2$ ppm, pic large). En RMN^{13}C , l'existence de nombreux pics dans les zones attendues révèle la présence d'un mélange de complexes.

Complexe **12**: les spectres RMN^1H et ^{13}C de **12** ne sont pas très explicites; seul est caractéristique le déplacement chimique du pic de résonance du groupe (CH_3P ($\delta_{\text{H}} = 0,8$ ppm, d large et $\delta_{\text{C}} = 12,5$ ppm).

DISCUSSION

Les essais de cycloaddition conduits avec **6** et **7** démontrent que ces dérivés saturés sont alors totalement inertes: aucun complexe cyclique ou acyclique, correspondant à la substitution d'un seul ion chlorure par un phosphore, n'est détecté en RMN ou en spectrométrie de masse. Les substrats tels que **5**, **8** ou **9**, qui favorisent des réactions de type SN_1 , sont donc beaucoup plus réactifs que **6** et **7**; notons également que même lorsque la cinétique de cyclocondensation n'est pas très élevée (cas de



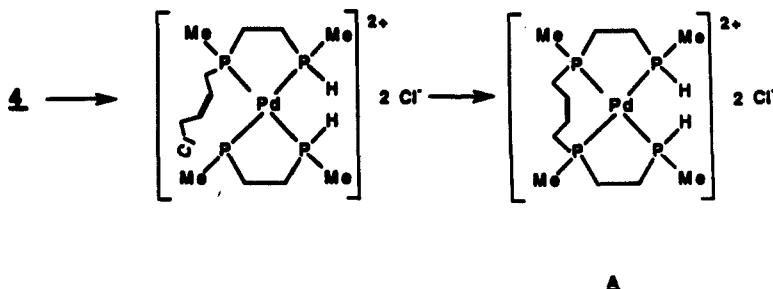
DESSIN 4

9), on ne détecte pas de composés de type **C** ou de complexes résultant de polycondensations acycliques de type **D**.

Ces résultats démontrent que les substitutions intramoléculaires conduisant à la cycloaddition sont plus rapides que les substitutions intermoléculaires. Ceci s'explique évidemment par un gain entropique associé à la deuxième substitution.

Il semble également que **A** soit plus réactif que **4** vis à vis du dihalogénure **13** puisque **A** n'est pas détecté dans le mélange réactionnel.

- En spectrométrie de masse (SM) la méthode FAB (+) est une méthode très sensible qui a été utilisée pour caractériser de nombreux complexes inorganiques⁹



DESSIN 5

et mettre en évidence des intermédiaires de réaction.¹⁰ Récemment M. Mallis et J. Scott ont étudié les phénomènes d'ionisation et de fragmentation des complexes du palladium et de la triphénylphosphine¹¹: ces auteurs ont montré que les spectres dépendent de la matrice utilisée; nous avons en ce qui nous concerne, choisi comme matrice le glycérol car, en SM, ce composé ne semble pas avoir d'effet oxydant sur les ligands phosphiniques. Les pics des palladates qui reflètent l'abondance isotopique du palladium (¹⁰⁴Pd: 11%, ¹⁰⁵Pd: 22,2%, ¹⁰⁶Pd: 27,3%, ¹⁰⁸Pd: 26,7%) sont des massifs qui facilitent les attributions de structure; lorsque dans la même molécule existe un ion palladium et un atome de chlore (³⁵Cl: 75,5% et ³⁷Cl: 24,5%) il y a dédoublement des pics dûs au palladium.¹² Pour simplifier la présentation des résultats, les massifs de pics seront repérés par la masse correspondant au(x) nucléide(s) le(s) plus abondant(s).

Le spectre de masse du mélange réactionnel de la complexation du palladium par **2** présente essentiellement 2 massifs de pics à 349 et 227 (Figure 1). Ils mettent en évidence respectivement l'existence des structures **3''** et **4''**.

Ces résultats constituent une *preuve directe* des hypothèses avancées par O. Stelzer et coll. qui postulent qu'en solution, la constante de stabilité du complexe L_2Pd (**4**) ($L = CH_3PH \sim PHCH_3$) est faible et que les hydrogènes phosphiniques sont très labiles; ces auteurs ont en effet observé, par RMN¹H, des échanges H-D entre le complexe **4** et D₂O et des échanges de ligand, ce qui suppose l'existence d'intermédiaires tels que **3**.

Sur les spectres de masse on ne détecte aucun pic qui corresponde aux structures $[LPdX]^+$ et $[L_2PdX]^+$ où X représente un contre ion Cl^- ou OH^- . Ceci prouve que, comme on pouvait s'y attendre, au pH de la réaction les équilibres acido-basiques $3' \rightleftharpoons 3''$ et $4' \rightleftharpoons 4''$ sont totalement déplacés vers les formes déprotonées.

- La spectrométrie de masse méthode FAB (+) révèle également sans ambiguïté la composition des solutions en complexes macrocycliques. Les structures détectées dans les mélanges réactionnels sont indiquées Tableau II.

A titre d'exemple le spectre de masse de **13** est présenté Figure 2.

Ces résultats démontrent clairement que les seuls macrocycles qui se forment proviennent d'une condensation 1-2 entre une molécule du complexe **4** et 2 molécules de dihalogénure et que des condensations, cyclisantes ou non, entre **3** et les dihalogénures ne se produisent pas. Si l'on conçoit bien que le palladium trop volumineux empêche la cyclisation 1-1 à partir du complexe **3**, l'absence de produit acyclique ou d'oligomère est surprenante. Ces résultats montrent par ailleurs que les cations macrocycliques palladés ont pour contre-ions Cl^- , HCO_3^- ou OH^- ,

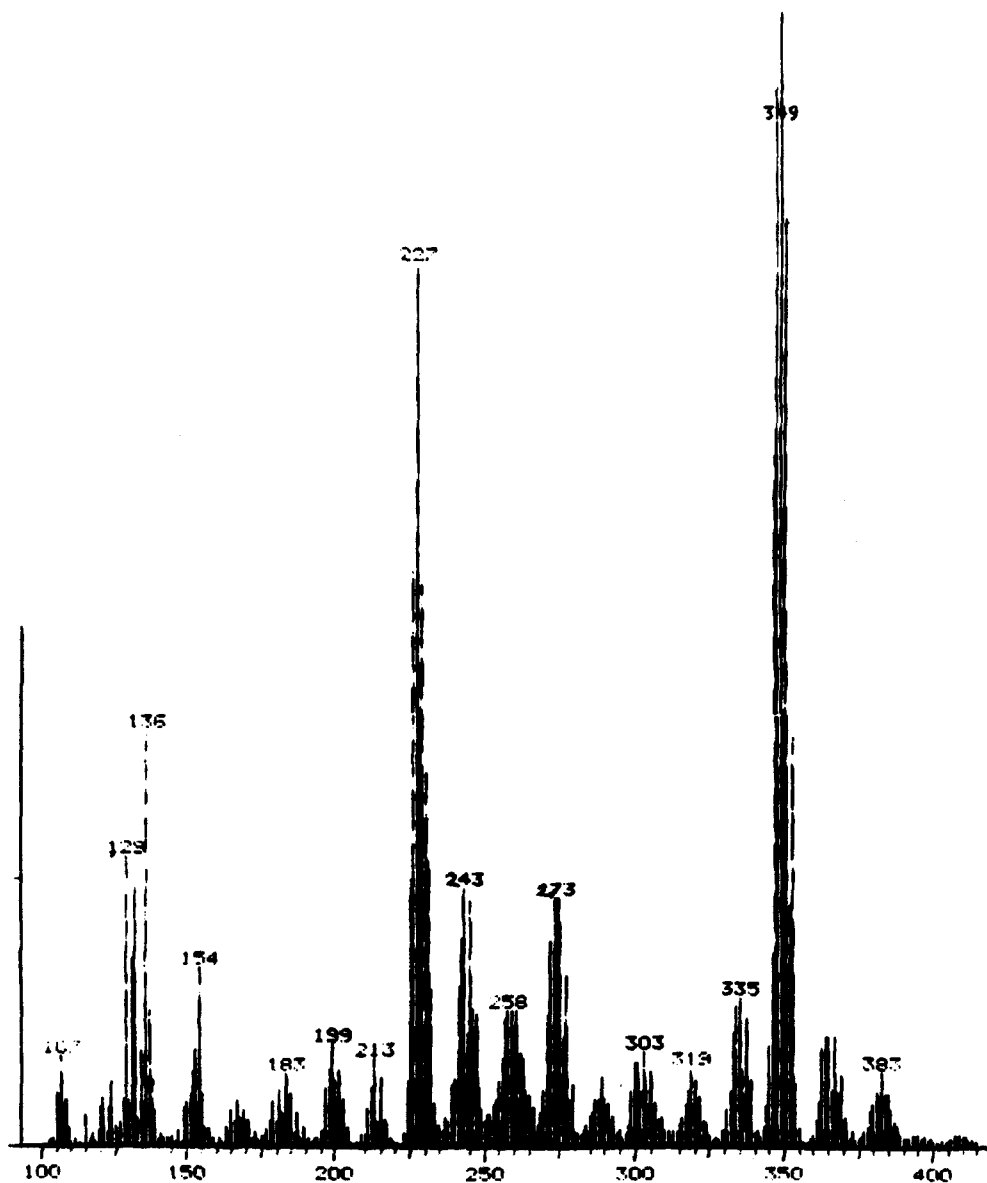


FIGURE 1 Spectre de masse du mélange de 3 et 4.

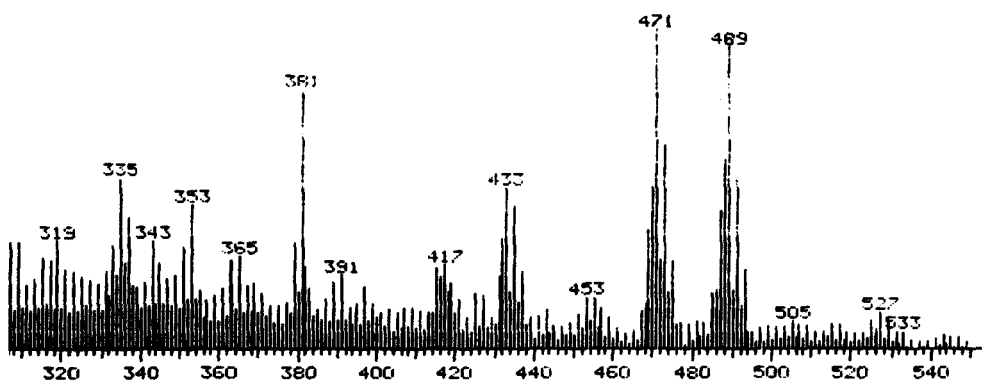
leur proportion dépendant des conditions expérimentales. Il faut noter que certains massifs rapportés dans le Tableau II n'apparaissent pas sur le spectre de la Figure 2; ils ont en fait été observés sur des spectres réalisés à des pH différents pour lesquels les contre-ions associés sont différents.

En général on ne détecte pas d'ion résiduel 3, ce qui traduit le phénomène tout à fait prévisible du déplacement de l'équilibre entre 2, 3 et 4 vers 4 lorsque se produit la cyclocondensation. La présence d'un reste de 3 dans le mélange réactionnel conduisant à 13, est, de ce point de vue, inattendue.

TABLEAU II

Pics et massifs de pics en SM des mélanges réactionnels conduisant à **10**, **10(a)** et **12** à **14**. **10(a)** est le fluoroborate obtenu par métathèse d'anion de **10**. L' représente les tétraphosphines macrocycliques. (*) (L' PdBF_4)⁺; (**) pic de base, (***) structure **3** - pic peu intense, (****) pic non attribué.

	L' Pd HCO_3	L' Pd Cl	L' Pd OH	L' Pd H	autres pics
10	615	589	-	553	539(****)
10 (a)	615	-	571	553	641(*)
12	519	493	475(**)	459	-
13	515	489	471	-	227(***) 243 (****)
14	515	-	471	-	-

FIGURE 2 Spectre de masse du composé **13**.

En conclusion les synthèses par effet de matrice entre le dichloro bis[1,2-bis(méthylphosphino)éthane]palladium II et les dihalogénoalcanes mettent en jeu un mélange complexe $\text{L} \rightleftharpoons [\text{LPd}]^2+ \rightleftharpoons [\text{LPd}(-\text{H}^+)]^+ \rightleftharpoons [\text{L}_2\text{Pd}]^{2+} \rightleftharpoons [\text{L}_2\text{Pd}(-\text{H}^+)]^+$ ou $\text{L} = \text{CH}_3\text{PH} \sim \text{PHCH}_3$; ces équilibres évoluent vers le complexe de stoechiométrie $2\text{L}/1\text{Pd}^{2+}$ lorsque la cyclocondensation se produit; celui-ci est en effet le seul à réagir avec les espaceurs α - ω dihalogénés.

Les doubles liaisons du complexe macrocyclique à pont insaturé **13** sont réduites par l'hydrogène moléculaire avec un bon rendement. La stabilité du complexe **13** renforcée par l'effet de cycle est suffisante pour que cette réduction ait lieu sans décomplexation ni rupture du cycle.

Les contre-ions associés au macrocycle dépendent évidemment des conditions expérimentales: en milieu basique la formation des complexes hydroxylés est nettement favorisée. Le degré de coordination de l'association Pd-anion des complexes en solution doit être relativement élevé et la liaison suffisamment forte pour que les espèces existent dans les conditions de spectrométrie de masse.

La cinétique rapide des réactions de complexation de Pd II et des cyclocondensations ainsi que les rendements relativement élevés permettent d'aborder la synthèse à grande échelle des complexes palladés des tétraphosphines cycliques; leur développement en tant que traceurs β - (^{109}Pd) dans les applications thérapeutiques peut donc être envisagé.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités: Méthodes d'analyse et de purifications

Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareils AC200 et AM300 de Brücker. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS ou au TMSPA en référence interne, en ppm et les couplages sont exprimés en hertz. Les spectres IR ont été tracés sur appareil Perkin Elmer 397 à partir de produits purs. Les spectres de masse ont été réalisés sur appareil quadropolaire NERMAG R10C.

Beaucoup de réactifs et produits intermédiaires phosphorés étant sensibles à l'air, la plupart des synthèses sont conduites sous atmosphère d'argon et les transvasements se font dans une boîte à gant sous atmosphère inerte. Les solvants et réactifs sont séchés, dégrazés et distillés sous argon immédiatement avant emploi.

Synthèses

Acide éthylène bisméthylphosphinique ($CH_3P(CO_2H) \sim PCH_3(CO_2H)$). Le mélange de $2,4 \cdot 10^{-2}$ mole d'éthylène bis(méthylphosphinate d'isopropyle) **1** et 25 mL de solution HCl à 37% (0,3 mole) est chauffé au reflux pendant 24 heures. L'eau est alors éliminée et le précipité obtenu est lavé avec $CHCl_3$ puis recristallisé dans le méthanol. Après filtration et séchage on recueille 1,8 mole d'acide attendu pur. Rendement: 75%.

IR: $\nu(P-Me) = 1300 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(P=O) = 1150 \text{ cm}^{-1}$.

RMN 1H , ($D_2O/TMSPA$): $\delta_{CH_3-P} = 1,52\text{-t}$, 6H, $^2J_{PH} = 14$; $\delta_{P-CH_2} = 1,97\text{-d}$, 4H, $^2J_{PH} = 4$; $\delta_{P-OH} = 4,83$ confondu avec le pic résiduel de D_2O .

RMN ^{13}C $\{^1H\}$, ($D_2O/TMSPA$): $\delta_{CH_3P} = 12,8\text{-m}$, $^1J_{PC} = 123,8$; $\delta_{P-CH_2} = 21,6\text{-q}$, $^1J_{PC} = 87,8$, $^2J_{PC} = 43,25$.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$, (D_2O/H_3PO_4): $\delta = 55,0$.

Point de fusion: $188^\circ C$

Préparation du 1-2 bis(méthylphosphino)éthane 2. Cette phosphine secondaire étant très oxydable, on doit opérer strictement sous argon. Un mélange de $4,25 \cdot 10^{-2}$ mole d'acide éthylène bis(méthylphosphinique) et $8,5 \cdot 10^{-2}$ mole de phénylsilane est agité à $40^\circ C$ pendant 1 heure puis à $100^\circ C$ pendant 12 heures. La phosphine **2** est extraite des polymères siloxanes par distillation sous pression ordinaire. Le mélange étant très visqueux la distillation est très lente. Rendement: 25% au maximum.

$E_{b760} = 130^\circ C$.

RMN 1H , ($CDCl_3/TMS$): $\delta_{CH_3-P} = 0,9\text{-d}$, 6H, $^2J_{PH} = 14$; $\delta_{P-CH_2} = 1,51\text{-m}$, 4H; $\delta_{P-H} = 3,22\text{-d}$, 2H, $^1J_{PH} = 190$.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$, ($CDCl_3/H_3PO_4$): $\delta = -81,4$.

Dichloro bis[1,2-bis(méthylphosphino)éthane]palladium II (selon 6a). Sous argon on additionne goutte à goutte $1,02 \cdot 10^{-2}$ mole de bis(méthylphosphino)éthane **2** à un mélange de $5,08 \cdot 10^{-3}$ mole de K_2PdCl_4 et 10 mL d'éthanol fraîchement dégazé puis on agite pendant 16 heures à température ambiante. Après filtration le précipité est lavé avec 10 mL d'éthanol. Le solvant est éliminé et le solide est séché sous vide (1 mm Hg) à $40^\circ C$ pendant plusieurs heures. Rendement 65%.

RMN 1H , ($D_2O/TMSPA$): $\delta_{CH_3-P} = 1,67\text{-s large}$, 12H; $\delta_{P-CH_2} = 2,30\text{-m}$, 8H; $\delta_{P-H} = 3,85\text{-d}$, 2H, $^1J_{PH} = 282$.

RMN ^{13}C $\{^1H\}$, ($D_2O/TMSPA$): $\delta_{CH_3P} = 8,32\text{-m}$; $\delta_{P-CH_2} = 25,0\text{-m}$.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$, (D_2O/H_3PO_4): $\delta = 6,3$ à 10 .

Complexes macrocycliques 10, 13 et 14: Mode opératoire général. Un équivalent de **4** est dissous sous argon dans 2 mL d'éthanol absolu auquel on ajoute successivement K_2CO_3 en excès (10 équivalents) et le dihalogénoalcane **5**, **8**, ou **9** (2 équivalents); le mélange est agité à température ambiante. La solution initialement jaune devient rouge foncé puis orange; on élimine alors par filtration K_2CO_3 en excès et le chlorure de potassium formé en cours de réaction. Le précipité est rincé avec 10 mL d'éthanol. Après évaporation du solvant et séchage à $40^\circ C$ sous une pression de 1 mm Hg pendant 1 heure, on récupère le complexe macrocyclique attendu (cf. 6a). Ces composés sont très solubles dans l'eau et le méthanol. Pour la purification, les complexes sont dissous dans un minimum d'éthanol et recristallisés à $-20^\circ C$.

*** Réaction de 4 avec l' α, α' -dichloroorthoxylène 5.** On obtient **10** après 2 heures de réaction. Quantités utilisées: $0,3 \cdot 10^{-3}$ mole de **4**, $3 \cdot 10^{-3}$ mole de K_2CO_3 et $0,6 \cdot 10^{-3}$ mole de **5**. Rendement: 99%.

RMN 1H , (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 1,8\text{-m large}$, 12H, $^2J_{PH}$ estimé à 20 Hz; $\delta_{PCH_2} = 2,4$ à $2,8\text{-m complexes}$, 16H; $\delta_{aromatique} = 7,3\text{-m}$, 8H.

RMN ^{13}C $\{^1H\}$, (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 14,3\text{-m complexes}$; $\delta_{PCH_2} = 33,0\text{-m}$; $\delta_{aromatique} = 131,8\text{-s}$.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$, (CD_3OD/TMS): δ de 33 à $55,2$ ppm, de nombreux pics très large (cf. 7a).

Réaction de 4 avec le 1,4-dichlorobut-2-ène Z 8.* Le temps de réaction est 12 heures. Quantités de réactants: $2,4 \cdot 10^{-4}$ mole de **4, $2,4 \cdot 10^{-3}$ mole de K_2CO_3 et $4,8 \cdot 10^{-3}$ mole de **8**. Rendement: 95%.

RMN 1H , (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 1,2$ -d large, ≈ 12 H; $\delta_{PCH_2} = 2,4$ -m complexe, ≈ 8 H; $\delta_{CH_2-C=C} = 2,9$ -large, ≈ 8 H; $\delta_{CH=CH} = 5,9$ -m, 4H; $J_{P-CH_3} \approx 21,6$ Hz.

RMN ^{13}C $\{^1H\}$ (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 14,6$ -m complexes; $\delta_{PCH_2} = 26,2$ -m; $\delta_{CH=CH} = 126,0$ et 127,0-2s.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$ (CD_3OD/TMS): δ de 23 à 52 ppm, de nombreux pics très larges (cf. composé **10**).

Réaction de 4 avec le 3-chloro-2-chlorométhylpropène 9.* Le temps de réaction est 12 heures. Quantités utilisées: $4,7 \cdot 10^{-5}$ mole de **4, $3,6 \cdot 10^{-4}$ mole de K_2CO_3 et $9,6 \cdot 10^{-5}$ mole de **9**. Rendement: 40%.

RMN 1H , (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 1,2$ -d, 12H; $\delta_{PCH_2} = 1,5$ -m complexes, ≈ 16 H; $\delta_{CH_2} = 5,2$ -s-4H; J_{PCH_3} estimé: 20,8 Hz.

RMN ^{13}C $\{^1H\}$ (CD_3OD/TMS): $\delta_{CH_3} \approx 14$ -m complexes; δ_{CH_2} vers 26 ppm-m complexes; $\delta_{C=CH_2}$ vers 120 ppm, plusieurs pics.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$ (CD_3OD/TMS): δ de 35 à 50 ppm, de nombreux pics très larges (cf. composé **10**).

Essai de cyclocondensation de 4 et des 1,3-dichloropropane 6 et 1,4-dichlorobutane 7.* Le temps des essais de réaction est de 3 jours. Quantités utilisées $4,5 \cdot 10^{-5}$ mole de **4, $4,5 \cdot 10^{-4}$ mole de K_2CO_3 et $9 \cdot 10^{-5}$ mole de **6** ou $4,8 \cdot 10^{-5}$ mole de **4**, $4,8 \cdot 10^{-4}$ mole de K_2CO_3 et $9,5 \cdot 10^{-5}$ mole de **7**.

Réduction de la double liaison intracyclique de 13, synthèse du chlorohydrogénocarbonate de (1,6,9,14-tétraméthyl-1,6,9,14-tétraphosphocyclohexadécane)palladium II. 12. 150 mg de **13** sont traités dans 150 mL de méthanol par l'hydrogène moléculaire en présence de nickel de Raney pendant 5 heures sous une pression de 55 bars, à température ambiante. Un prélèvement montre que dans ces conditions la réaction n'est pas totale. Elle est poursuivie à 60°C sous la même pression. Après décantation du nickel et évaporation du méthanol on récupère un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, conduit à **12**; il reste des traces de **13** ($\leq 5\%$) qui n'a pas réagi.

RMN 1H , (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 0,8$ -d, 12H; $\delta_{PCH_2} 1,1$ et 1,6 ppm-m, 24H; $J_{PCH_3} \approx 20,5$ Hz.

RMN ^{13}C $\{^1H\}$ (CD_3OD/TMS): $\delta_{PCH_3} = 12,5$ -m; δ_{PCH_2} vers 24,8 plusieurs pics.

RMN ^{31}P $\{^1H\}$ (CD_3OD/TMS): $\delta = 52,4$ -s large.

Spectrométrie de masse. Le glycérol 99,5 + % provenant de chez Aldrich a été utilisé comme matrice sans autre purification. De manière générale, 10 à 20 μg de complexes du palladium en solution dans le méthanol ont été ajoutés à 1 μL de la matrice glycérol. Une tension d'accélération de 8 kV et une tension de multiplicateur de 2 kV ont été appliquées.

BIBLIOGRAPHIE

1. a) W. A. Volkert, W. F. Goeckeler, G. J. Ehrhardt et A. R. Ketring, *J. Nucl. Med.*, **32**, 174 (1991); b) D. Parker, *Chem. Soc. Rev.*, **19**, 271 (1990).
2. a) L. Maier, *Helv. Chim. Acta.*, **48**, 1034 (1965); b) L. Horner, H. Kunz et P. Wallach, *Phosphorus*, **6**, 63 (1975); c) L. Horner, P. Wallach et H. Kunz, *Phosphorus and Sulfur*, **5**, 171 (1978); d) Th. Chan et B. S. Ong, *J. Org. Chem.*, **39**, 1748 (1974); e) E. P. Kyba, A. M. John, S. B. Brown, C. W. Hudson, M. J. McPhaul, A. Harding, K. Larsen, S. Mniedziewicki et R. E. Davis, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 139 (1980); f) E. P. Kyba, R. E. Davis, C. W. Hudson, A. M. John, S. B. Brown, M. J. McPhaul, L. K. Liu et A. C. Glover, *J. Amer. Chem. Soc.*, **103**, 3868 (1981); g) E. P. Kyba et S. T. Liu, *Inorg. Chem.*, **24**, 1613 (1985); h) L. T. Scott et M. Unno, *J. Amer. Chem. Soc.*, **112**, 7823 (1990); i) E. P. Kyba et S. S. P. Chou, *J. Org. Chem.*, **46**, 860 (1981); j) M. A. Fox, K. A. Campbell et E. P. Kyba, *Inorg. Chem.*, **20**, 4163 (1981); k) E. P. Kyba, R. E. Davis, S. T. Liu, K. A. Hassett et S. B. Larson, *Inorg. Chem.*, **24**, 4629 (1985); l) M. Ciampolini, N. Nardi, P. Dapporto, P. Innocenti et F. Zanobini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1984**, 575; m) C. Mealli, M. Sabat, F. Zanobini, M. Ciampolini et N. Nardi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1985**, 479.
3. D. J. Brauer, T. Lebbe et O. Stelzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 438 (1988).
4. M. Vincens, J. T. Grimaldo-Moron et M. Vidal, *Bull. Soc. Chim. Fri.*, **5**, 703 (1989).
5. a) H. Cristol, H. J. Cristau, F. Fallouh et P. Hullot, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2591; b) H. J. Cristau, L. Chiche, F. Fallouh, P. Hullot, G. Renard et H. Cristol, *Nouv. J. Chem.*, **8**, 191 (1984).
6. a) T. A. Del Donno et W. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8051 (1977); b) T. A. Del Donno et W. Rosen, *Inorg. Chem.*, **17**, 3714 (1978); c) F. Gonce, A. M. Caminade et J. P. Majoral, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 203 (1991).
7. a) D. J. Brauer, F. Gol, S. Hietkamp, H. Peters, H. Sommers, O. Stelzer et W. S. Sheldrick, *Chem. Ber.*, **119**, 349 (1986); b) R. Bartsch, S. Hietkamp, S. Morton et O. Stelzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 375 (1982); c) R. Bartsch, S. Hietkamp, S. Morton, H. Peters et O. Stelzer, *Inorg. Chem.*, **22**, 3624 (1983); d) R. Bartsch, S. Hietkamp, H. Peters et O. Stelzer, *Inorg. Chem.*, **23**, 3304 (1984).

8. M. Vincens, J. T. Grimaldo-Moron, R. Pasqualini et M. Vidal, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 1259.
9. a) J. R. Chapman, *Practical Organic Mass Spectrometry*, 1985, Wiley & Sons, Great Britain—Chapitre 5; b) S. J. Gaskell, *Mass Spectrometry in Biomedical Research*, 1986, Wiley & Sons, Great Britain, Part 1.
10. a) J. M. Miller, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, **28**, 1 (1984); b) M. I. Bruce et M. J. Liddell, *Appl. Organomet. Chem.*, **1**, 191 (1987); c) J. M. Miller, *Mass Spectrom. Rev.*, **9**, 319 (1990).
11. L. M. Mallis et W. J. Scott, *Org. Mass Spectrom.*, **25**, 415 (1990).
12. Mac Lafferty, *Spectrométrie de masse*, 1968, Edisciences, France p 20 à 23.