

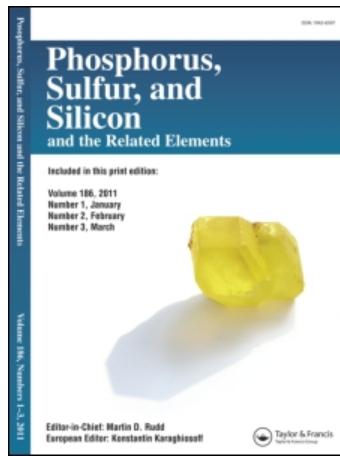
This article was downloaded by:

On: 28 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>

SYNTHÈSE ET ÉTUDE STRUCTURALE D'ACIDES

DIHYDROXYTÉTRAPHOSPHONIQUES ET DE SELS DE CES ACIDES. 1: SEL DE CUIVRE DE L'ACIDE 1,6-DIHYDROXYHEXYLIDENE-1,1,6,6-TÉTRAPHOSPHONIQUE (DHHTP)

Habib Khadraoui^{a,b}, Driss El Manouni^a, Yves Leroux^a; Alain Neuman^a; Hélène Gillier^a; Thierry Prangé^a; Jean-Paul Silvestre^b; Nguyen Quy Dao^b

^a Chimie Structural Biomoléculaire (URA 1430 CNRS) UFR Santé Médecine Biologie Humaine, Université Paris-Nord, Bobigny Cedex, France ^b Laboratoire de Physico-Chimie Moléculaire et Minérale (URA 1907 CNRS), Ecole Centrale de Paris, Chtenay-Malabry Cedex, France

To cite this Article Khadraoui, Habib , Manouni, Driss El , Leroux, Yves , Neuman, Alain , Gillier, Hélène , Prangé, Thierry , Silvestre, Jean-Paul and Dao, Nguyen Quy(1996) 'SYNTHÈSE ET ÉTUDE STRUCTURALE D'ACIDES DIHYDROXYTÉTRAPHOSPHONIQUES ET DE SELS DE CES ACIDES. 1: SEL DE CUIVRE DE L'ACIDE 1,6-DIHYDROXYHEXYLIDENE-1,1,6,6-TÉTRAPHOSPHONIQUE (DHHTP)', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 114: 1, 161 — 171

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509608046423

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509608046423>

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.

SYNTÈSE ET ÉTUDE STRUCTURALE D'ACIDES DIHYDROXYTÉTRAPHOSPHONIQUES ET DE SELS DE CES ACIDES. 1: SEL DE CUIVRE DE L'ACIDE 1,6-DIHYDROXYHEXYLIDENE-1,1,6,6- TÉTRAPHOSPHONIQUE (DHHTP)

HABIB KHADRAOUI,^{†‡} DRISS EL MANOUNI,[†] YVES LEROUX,[†]
ALAIN NEUMAN,[†] HÉLÈNE GILLIER,[†] THIERRY PRANGÉ,[†]
JEAN-PAUL SILVESTRE[‡] et NGUYEN QUY DAO[‡]

[†]*Chimie Structurale Biomoléculaire (URA 1430 CNRS) UFR Santé Médecine
Biologie Humaine, Université Paris-Nord, 74 rue M. Cachin, 93017 Bobigny
Cedex, France;* [‡]*Laboratoire de Physico-Chimie Moléculaire et Minérale
(URA 1907 CNRS) Ecole Centrale de Paris, Grande Voie des Vignes,
92295 Châtenay-Malabry Cedex, France*

(Received January 25, 1996; in final form March 19, 1996)

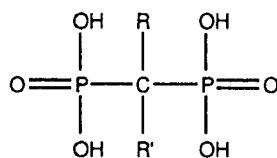
The synthesis of 1,6-bishydroxyhexylidene-1,1,6,6-tetraphosphonic acid (DHHTP, **5**) and its copper complex is described. The structure of the copper complex has been determined by X-ray analysis.

Key words: Acide bis hydroxy tetraphosphonique, complexe, cuivre (II), diffraction X.

INTRODUCTION

Les bisphosphonates représentent une classe de composés qui font l'objet de recherches très importantes quant à leur propriétés extractantes, de complexation et de transport biologique de cations métalliques. Ils ont fait l'objet en 1995, d'un symposium spécialement dédié, lors du Xllème Congrès International du Phosphore, portant plus spécifiquement sur la chimie et les applications médicales de ces composés.¹

Des produits comme l'étidronate (**3**) (acide 1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (HEBP), l'alendronate (**1**) (acide 4-amino hydroxybutylidène-1,1-bisphosphonique), le clodronate (**4**), le pamidronate (**2**) sont des dérivés déjà commercialisés. Le ou les mécanisme(s) d'action(s) de ces composés est (sont) encore loin d'être connu(s) et c'est pourquoi la recherche dans ce domaine est particulièrement active. Dans le domaine de la structure chimique de ces produits, on trouve aussi bien des équipes étudiant les modifications de la chaîne carbonée portant le groupe bisphosphonate² que travaillant sur l'évaluation de l'action physico-chimique et biologique de bisphosphonates non geminés.^{3,4}



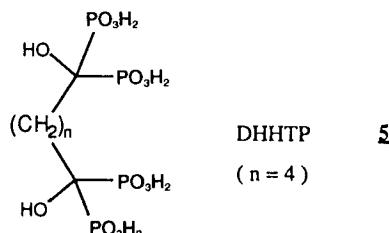
1: R=-(CH₂)₃-NH₂, R'=OH ; **2:** R=-(CH₂)₇-NH₂, R'=OH

3: R=CH₃, R'=OH; **4:** R=R'=Cl

Le premier terme de cette grande famille, le **HEBP 3** continue d'être utilisé à l'échelle industrielle dans le traitement des eaux de chaudières, le nettoyage des circuits de refroidissement, les lessives, les dentifrices, les produits cosmétiques etc. . . Il est de plus l'un des meilleurs transporteur du technétium en scintigraphie osseuse. Des brevets concernant ces diverses applications continuent à être déposés régulièrement.⁵

Compte tenu de l'absence de toxicité et de la stabilité biologique de ces molécules, tout l'intérêt porté sur le groupe hydroxy bisphosphonique vient d'abord et surtout de son aptitude à séquestrer des cations métalliques extrêmement variés, quel que soit leur degré d'oxydation. Les aspects thermodynamiques de ces composés sont également très étudiés.⁶

Pour notre part, nous nous sommes attachés à la synthèse et à la structure de complexes métalliques dérivant de composés possédant deux fois le motif hydroxy-bisphosphonique dans la même molécule. Dans ce travail, le composé cible est un acide bis (bis-hydroxyalkylidène bisphosphonique): l'acide 1,6-bishydroxyhexylidène 1,1,6,6-tétraphosphonique ou DHHTP, **5**:



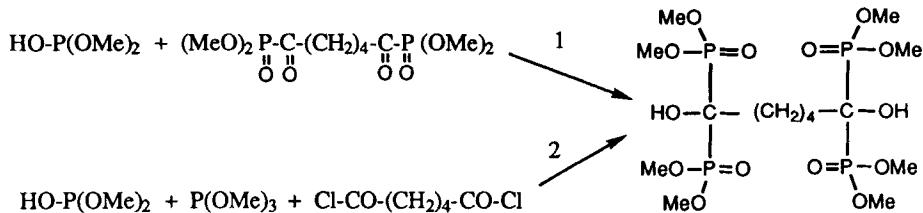
Une étude potentiométrique et spectroscopique sur le complexe de cuivre (II) de ce composé est en cours de publication.⁷

Récemment, nous avons constaté que dans le cas de complexes de cuivre (II) de l'acide HEBP, où le groupe méthyle était remplacé par une chaîne aminopropyle ou aminopentyle, on obtenait des modifications considérables de la sphère de coordination de l'ion métallique.^{8,9} L'intérêt de modifier cette chaîne latérale nous a amenés à envisager l'étude de la conformation lors de la complexation du tétracide DHHTP avec le cuivre. Ce travail fait l'objet de la présente communication en utilisant la diffraction des RX sur monocristaux.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

La synthèse du DHHTP **5** suit le mode général de synthèse décrit dans la littérature^{10,11}: préparation du tétraester soit 1) par condensation d'un dialkylphosphite sur

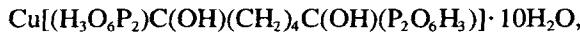
un α -dicéto-diphosphonate ou 2) par action d'un dichlorure de di-acide sur un mélange de dialkylphosphite ($\text{HOP}(\text{OMe})_2$) et de trialkylphosphite $\text{P}(\text{OMe})_3$:



La réaction 2 se déroule par l'intermédiaire du dicéto-phosphonate correspondant qui réagit au fur et à mesure de sa formation sur le dialkylphosphite présent dans le milieu.

Le DHHTP est obtenu par hydrolyse du tétraester **6**. L'obtention de son complexe Cu(II) est décrit dans la partie expérimentale.

Le stade initial de cette étude a établi la stoechiométrie du sel complexe de cuivre de l'acide DHHTP comme étant:



Elle correspond au contenu de la maille cristalline triclinique. Le sel de cuivre est un décahydrate, le centre d'inversion cristallographique de coordonnées ($-0,5, 0,5, -0,5$), en milieu de liaison médiane de la chaîne carbonée, est utilisé comme élément de symétrie interne. L'unité asymétrique est donc constituée d'une demi-molécule, comme le montre la Figure 1.¹² L'ion Cu(II) est en position spéciale, sur le centre d'inversion origine ($0,0,0$).

L'extension maximale de la chaîne (Tableau I) éloigne au maximum l'un de l'autre les deux groupes hydroxybisphosphoniques de la molécule et, plus particulièrement, les groupes phosphoniques centrés sur P1 et son symétrique P1* (le symbole * désignera par la suite l'opération de symétrie $-1 - x, 1 - y, -1 - z$) dans la Figure 1: ces deux atomes, ainsi que O11 et O11* qui leur sont respectivement liés, sont co-planaires de la chaîne C1—C2—C3 (Tableau I). Les écarts à ce plan moyen sont faibles: $0,140(2)$ Å pour P1 et P1* et $0,232(5)$ Å pour O11 et O11*. La valeur trouvée pour l'angle de valence C1—C2—C3, $117,7(5)^\circ$ est nettement supérieure à

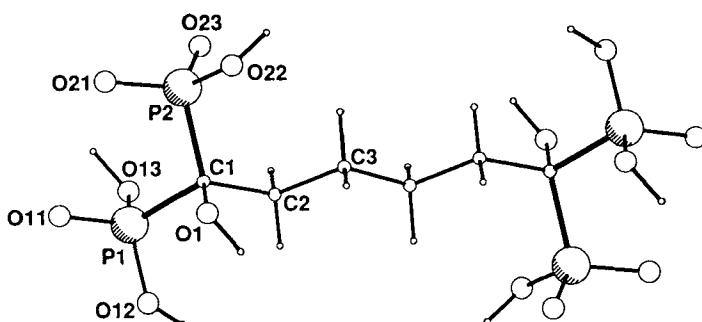


FIGURE 1 Représentation (PLUTO¹²) de la molécule d'acide DHHTP dans son sel de cuivre. La numérotation correspond à celle du Tableau V. Les autres atomes se déduisent par l'opération d'inversion ($-1 - x, 1 - y, -1 - z$).

TABLEAU I
Angles de torsion et de pseudo-torsion de la chaîne
carbonée, observés dans le groupe
hydroxybisphosphonique

Torsion				
C1	C2	C3	C3*	179,1(7)
C2	C3	C3*	C2*	180,0(7)
P1	C1	C2	C3	-175,6(6)
O11	P1	C1	C2	176,7(6)

Pseudo-torsion				
O21	P2	P1	O11	-10,7(2)
O22	P2	P1	O12	-23,4(3)
O23	P2	P1	O13	-9,9(2)

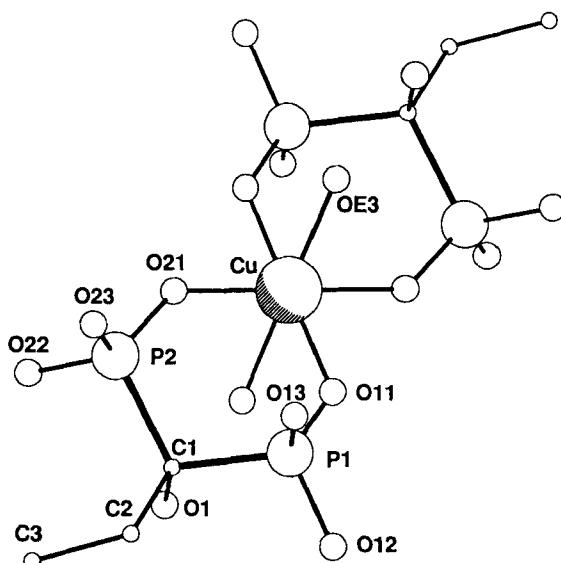


FIGURE 2 Représentation¹² de la sphère de coordination du cation cuivre. Les identificateurs désignent les atomes du Tableau V. L'opération d'inversion ($-x, -y, -z$) génère les autres atomes.

la valeur théorique de 109,5°. Elle traduit un étirement prononcé de la chaîne au niveau de C2.

L'orientation mutuelle des deux groupes phosphoniques d'un même groupe hydroxybisphosphonique est définie à partir des angles de pseudo-torsion relatifs à la

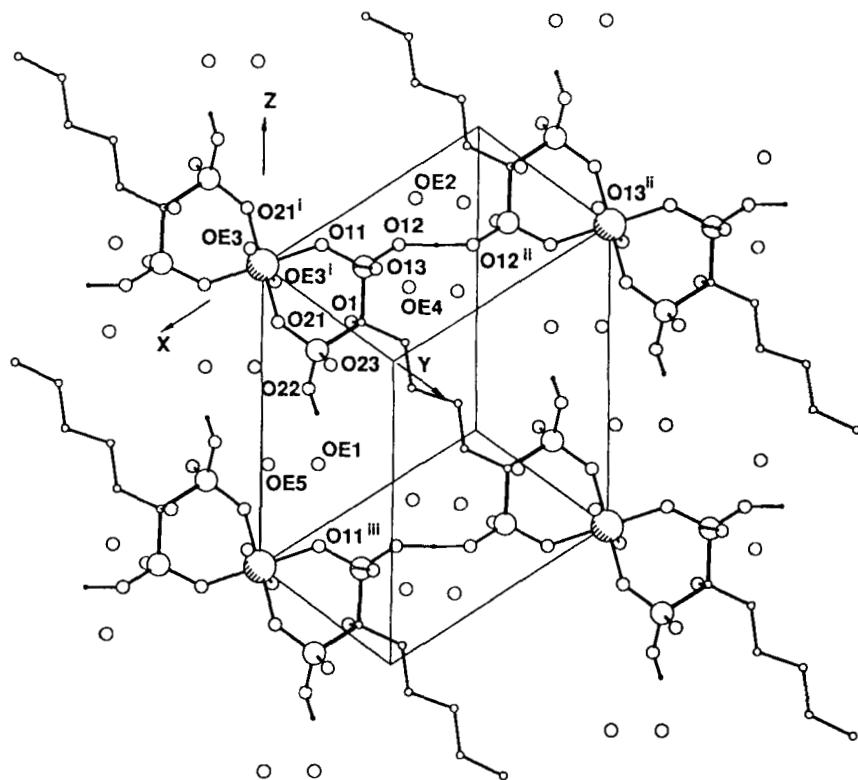


FIGURE 3 Représentation¹² partielle de la structure du sel de cuivre de DHHTP. Les atomes avec identificateur sont ceux du Tableau V ou se déduisent de ceux-ci par les opérations: (i) $-x, -y, -z$; (ii) $1 - x, 1 - y, -z$; (iii) $x, y, -1 + z$.

TABLEAU IIa

A - B - C.....D - E	symétrie	BC(A)	CD(A)	BD(A)	BCD(°)
P1-O11-H*.....O21-P2	-x,-y,-z	-	-	2,687	-
P1-O12-H12....O12-P1	-1-x,1-y,-z	1,228	1,228	2,456	180,0
P1-O13-H13....O23-P2	-x,1-y,-z	1,069	1,414	2,482	177,5
P2-O22-H22....OE1	x,y,z	0,958	1,647	2,543	154,2
C1-O1-HO1.....OE4	x,y,z	0,965	1,909	2,736	142,3

- : Hydrogène non localisé à probabilité de présence 50%

direction P2...P1, dont trois ont été sélectionnés dans le Tableau I. Un décalage moyen de $10,3^\circ$ a été calculé à partir des deux plus petites valeurs correspondant aux liaisons P—O proches de l'orthogonalité à la direction P2...P1. On remarque en effet⁹ que, d'une façon quasi systématique, par analyse d'un grand nombre de structures d'acides hydroxybisphosphoniques, un des trois angles de pseudo-torsion a une valeur nettement supérieure à celles des deux autres du fait de la faible incli-

TABLEAU IIb
Environnement des molécules d'eau dont les atomes d'hydrogène n'ont pas pu être localisés

Distances (Å)		O.....O	O.....H	Translation (éventuellement entre chaînes associées)
OE1.....O11	(x, y, -1+z)	2,857		
H22-O22	(x, y, z)	2,543	1,647	0,0, -c
OE5	(x, y, z)	2,737		
OE5	(-x, 1-y, -1-z)	2,743		
OE2.....O11	(-1-x, -y, -z)	2,970		
O13	(-1-x, 1-y, -z)	2,965		0, b, 0
OE2	(-1-x, -y, -z)	2,928		
OE4	(x, y, z)	2,797		
OE3.....O11	(x, y, z)*	3,201		
O11	(-x, -y, -z)*	3,042		
O21	(x, y, z)*	3,058		
O21	(-x, -y, -z)*	3,175		
O23	(-x, 1-y, -z)	2,767		
O1	(-x, -y, -z)	2,799		0, b, 0
OE5	(x, y, 1+z)	2,994		
OE4.....O22	(-1-x, -y, -1-z)	2,876		
HO1-O1	(x, y, z)	2,736	1,909	-a, 0, -c
OE2	(x, y, z)	2,797		
OE5	(1+x, y, z)	2,685		
OE5.....OE1	(x, y, z)	2,737		
OE1	(-x, 1-y, -1-z)	2,743		
OE3	(x, y, -1+z)	2,994		
OE4	(1+x, y, z)	2,685		

naison des deux liaisons P—O correspondantes sur la direction de vision P2 . . . P1. Le facteur qui s'oppose à un décalage important réside dans la coordination d'un même cation cuivre aux deux atomes d'oxygène O11 et O21 appartenant à l'un ou l'autre groupe phosphonique (Figure 2), en l'absence de coordination d'autres cations. Chaque groupe hydroxybisphosphonique se comporte donc comme un coordinateur bidentate à ancrage symétrique au niveau du cation.

L'angle de valence P1—C1—P2, qui est une des caractéristiques géométriques des structures d'acides HBP, adopte une valeur de 110,4° comprise dans la gamme des valeurs trouvées pour les acides hydroxybisphosphoniques et leurs dérivés.^{13,14} Par ailleurs, les plans (P1, C1, P2) et (OC1, C1, C2) sont proches de l'orthogonalité (angle dièdre: 87,5°).

Cette géométrie de groupe hydroxybisphosphonique est comparable à celles observées dans les complexes de cuivre de composés ne possédant qu'un seul motif hydroxy-bisphosphonique, et en particulier pour les sels de cuivre (II) de:



(dans le premier cas, la structure contient deux molécules indépendantes notées *non*

TABLEAU III
Longueurs des liaisons (\AA) et angles de valence ($^\circ$)—Les déviations standard sont données entre parenthèses

Distances interatomiques			
P1-O11	1,518 (4)	P2-O21	1,511 (5)
P1-O12	1,518 (5)	P2-O22	1,556 (4)
P1-O13	1,546 (4)	P2-O23	1,512 (5)
P1-C1	1,837 (6)	P2-C1	1,849 (6)
C1-C2	1,524 (6)	C1-O1	1,466 (7)
C2-C3	1,537 (8)	C3-C3*	1,525 (9)
Angles de valence			
O11-P1-O12	109,9 (2)	O22-P2-O23	111,3 (3)
O11-P1-O13	114,0 (2)	O22-P2-C1	104,7 (3)
O11-P1-C1	109,7 (3)	O23-P2-C1	109,3 (3)
O12-P1-O13	109,8 (2)	P1-C1-P2	110,4 (3)
O12-P1-C1	107,2 (3)	P1-C1-O1	107,7 (4)
O13-P1-C1	106,0 (3)	P1-C1-C2	109,3 (4)
O21-P2-O22	108,2 (3)	P2-C1-O1	105,3 (4)
O21-P2-O23	113,9 (3)	P2-C1-C2	114,5 (4)
O21-P2-C1	108,9 (3)	O1-C1-C2	109,4 (5)
C1-C2-C3	117,7 (5)	C2-C3-C3*	110,8 (5)

prime et prime¹³). Il en est de même pour la molécule de HEBP dans le cas du complexe Cu[(HEBP)₂(BIPYR)]·2H₂O.¹⁵

La Figure 2 montre la coordination octaédrique du cation cuivre, autour du centre d'inversion crystallographique origine de la maille. Le plan de base de l'octaèdre est déterminé par les atomes d'oxygène O11, O21 et leurs centrosymétriques par rapport à l'origine. L'axe de l'octaèdre joint deux molécules d'eau de type OE3 centrosymétriques l'une de l'autre. La stoechiométrie du composé étudié peut donc être réécrite comme étant:



Les longueurs des liaisons symétriquement indépendantes du plan de base sont à peu près identiques: Cu—O11:1,952(5) \AA et Cu—O21:1,943(5) \AA . Par contre, la longueur nettement supérieure de la liaison Cu—OE3 (2,437(6) \AA) atteste de l'étrirement de l'octaèdre suivant cet axe par effet Jahn Teller. Les déformations angulaires de l'octaèdre restent limitées (dans le plan de base, O11—Cu—O21:92,7(2) $^\circ$; hors de ce plan, OE3—Cu—O11:93,0(2) $^\circ$, OE3—Cu—O21:87,8(2) $^\circ$). Il convient de noter que la coordination octaédrique du cuivre se présente, avec plus ou moins d'écart à l'idéalité, pour les deux premiers sels cités plus haut et pour l'un des deux types de cation du sel de cuivre de HEBP.¹⁶

Dans le cristal du sel de cuivre de DHHTP (Figure 3), chaque cation se coordonne à deux molécules d'acide et, réciproquement, chaque molécule d'acide est ancrée,

par ses deux groupes hydroxybisphosphoniques, à deux cations cuivre. Il se constitue donc des chaînes infinies où alternent cations et molécules, parallèles les unes aux autres, dont trois seulement ont été sélectionnées en Figure 3 pour plus de clarté: celle qui passe par les origines de maille (**O O O**) et (**-a b -c**), et ses deux translatées des vecteurs (**-a + b**) et (**-c**).

Le Tableau IIa mentionne les liaisons hydrogène, intra-chaîne pour la première, inter-chaînes pour les deux suivantes. Bien que leurs atomes d'hydrogène n'aient pas pu être localisés, le rôle et le mode d'interaction des molécules d'eau se déduit de l'étude de leur environnement (Tableau IIb): les quatre premières sont des relais dans quatre liaisons inter-chaînes, la cinquième molécule d'eau assure la cohésion entre quatre autres de ces molécules. Il est remarquable que trois des liaisons hydrogène dans lesquelles un oxygène porté par un phosphore engage l'hydrogène qui lui est lié sont fortes, avec une distance entre centres électronégatifs inférieure sinon à peine supérieure à 2,5 Å (Tableau IIa), à la différence des liaisons hydrogène issues du groupe hydroxyle de la fonction alcool ou des molécules d'eau (moyenne: 2,885 Å).

Les liaisons hydrogène dans lesquelles sont impliqués les atomes d'oxygène de groupes phosphoniques ont une incidence sur les longueurs des liaisons phosphore-oxygène données dans le Tableau III. Le groupe phosphonique centré sur P2 présente une liaison longue P2—O22(H) et deux liaisons courtes attribuables à des liaisons P=O ou P—O⁻ indiscernables. L'ionisation unique du groupe hydroxybisphosphonique concerne donc ce seul groupe phosphonique. Le groupe centré sur P1 présente une liaison longue non ambiguë P1—O13(H). Par contre, la liaison hydrogène courte O12 . . . O12 ($-1 - x, 1 - y, -z$) implique le rattachement de l'hydrogène intervenant dans cette liaison avec une égale probabilité à O12 et à son symétrique. Du point de vue du groupe phosphonique auquel appartient O12, l'existence de cet hydrogène à probabilité 0,5 implique l'existence complémentaire d'un hydrogène affecté d'une probabilité 0,5 qui serait lié à O11. Ce désordre sur la position de l'hydrogène justifie que les deux liaisons P1—O11 et P1—O12 de ce groupe phosphonique aient une longueur comprise entre celles de liaisons P=O et P—O(H). Remarquons que la liaison hydrogène O11 . . . O21($-x, -y, -z$) n'est construite que sur un atome d'hydrogène présent à 50%, aussi ne peut-elle pas être aussi forte qu'une liaison analogue "normale." Sa longueur (2,687 Å) (Tableau IIa) est effectivement supérieure à la moyenne de 2,5 Å des autres liaisons P—O—H . . . O.

CONCLUSION

Ces résultats montrent que même si le cuivre a besoin de 2 groupes bisphosphonates pour donner un complexe stable, ce que nous avions déjà observé dans un travail antérieur,¹⁶ la structure observée lorsque la partie complexante possède plusieurs groupes hydroxy-bisphosphoniques tend à adopter une association intermoléculaire totalement étendue, faisant intervenir deux groupes de deux molécules différentes dans le cristal, créant ainsi des chaînes infinies dans une direction privilégiée.

Il en résulte que la chaîne carbonée, au lieu d'être repliée autour du cation, est étirée de façon à ce que les deux groupes bisphosphonates soient éloignées au maximum l'un de l'autre, minimisant ainsi leurs interactions mutuelles.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Synthèse et Cristallisation du Complexe DHTTP Cu(II)

A un mélange équimolaire de deux équivalents (0,1 mole) de diméthyl phosphite et deux équivalents (0,1 mole) de triméthyl phosphite, on ajoute goutte à goutte, en agitant sous atmosphère d'azote sec, un équivalent (0,05 mole) de dichlorure de l'acide adipique. Le mélange réactionnel est ramené à température ordinaire (l'addition du dichlorure d'acide est exothermique). Il est ensuite chauffé au bain d'huile à 60°C pendant 20 heures. (Les produits de départ tels que le chlorure d'acide, le diméthyl et triméthyl phosphite, doivent être fraîchement distillés car ils sont facilement hydrolysables). L'ester **6** est obtenu sous forme d'un liquide non cristallisant, il est récupéré, sans autre forme de purification, en fin de réaction 1) par élimination sous vide (10^{-2} Torr) des fractions volatiles en excès 2) par un traitement à reflux dans un mélange équimolaire éther éthylique/éther de pétrole, afin d'éliminer les acides carboxyliques susceptibles d'être formés par hydrolyse du chlorure d'acide de départ et d'extraire l' α -dicéto phosphonate qui, une fois hydrolysé, devient difficile à éliminer. Rdt = 97%; M = 550; RMN (CDCl_3): ^{31}P : δ = 21,9 ppm (massif). ^{13}C : $\text{C}_1(\text{OH})$ (δ = 75,2 ppm [t], J_{CP} = 153,2 Hz); MeO (δ = 54,5 ppm [2d], $^2J_{\text{COP}}$ = 6 Hz); C_2 et C_5 (33,7 ppm [s]); C_3 et C_4 (23,7 ppm [t], $^3J_{\text{CP}}$ = 10,5 Hz). ^1H : δ_1 = 4,4–4,8 ppm [m] 2H, δ_2 = 3,8–3,95 ppm [2d] 24H, δ_3 = 2–2,5 ppm [m] 4H et δ_4 = 1,4–2,1 ppm [m] 4H.

TABLEAU IV
Paramètres de maille et données expérimentales

Formule	$\text{CuC}_6\text{H}_{16}\text{O}_{14}\text{P}_4\cdot 10\text{H}_2\text{O}$
Masse molaire	679,54
Groupe spatial	P $\bar{1}$
Paramètres de maille :	$a(\text{\AA})$ 9,820(6) b 7,636(4) c 9,543(2) $\alpha(^{\circ})$ 109,00(1) β 113,09(1) γ 76,39(1)
Volume (\AA^3)	617(1)
Z	1
ρ_{cal} (g.cm $^{-3}$)	1,826
Dimensions du cristal (mm)	0,1x0,1x0,6
Diffractomètre	PHILIPS PW 1100
Monochromateur	graphite
Radiation	$\lambda\text{CuK}\alpha$ = 1,5418 \AA
T (°K)	293
Coefficient d'absorption linéaire μ (mm $^{-1}$)	44,27
Domaine angulaire($^{\circ}$)	2 < θ < 66
Mode de balayage	0/2 θ
Nombre de réflexions mesurées	1895
Nombre de réflexions indépendantes :	
mesurées	1776
utilisées ($I \geq 3\sigma(I)$)	1401
Facteur d'accord (R_{sym})	0,029
$R = \sum F_{\text{obs}} - F_{\text{cal}} / \sum F_{\text{obs}} $	0,061

Hydrolyse du tétraester. Un équivalent (0,025 mole) d'ester est dissous dans 100 ml de HCl 6 N puis porté à ébullition sous reflux. Le contrôle de la réaction par RMN 31P montre que, en même temps que l'ester s'hydrolyse, celui-ci subit une réaction secondaire d'isomérisation. Au bout de 75 heures de chauffage, tout le produit est hydrolysé. On ramène alors la solution à température ambiante et concentre la solution sous vide. L'addition de méthanol précipite le tétracide DHHTP, 5. Il est purifié par redissolution à 60°C dans le minimum d'HCl 1M ou dans de l'eau puis on le précipite nouveau par addition de méthanol. Rdt = 50%. RMN ³¹P (découplé): δ = 20,19 ppm 9s; (non découplé): triplet, $^3J_{PCCH}$ = 14,6 Hz. ¹H: 3 multiplets δ = 1,8–2 ppm (C₂ et C₅), δ = 1,4–1,6 ppm (C₃ et C₄) et δ = 4,6–4,8 ppm (C₁ et C₆ H—OH).

Complexe DHHTP/Cu(II). Un équivalent de tétracide 5 (0,02 mole) est porté à ébullition dans 50 ml d'eau. On ajoute par petites portions 1,1 équivalent de carbonate de cuivre. Après la fin du dégagement de CO₂, le mélange est progressivement refroidi. Les cristaux apparaissent en quelques jours, après lente évaporation à température ambiante d'une partie de la solution, sous forme de fines aiguilles vert pâle.

Etude par Diffraction des Rayons X

Le Tableau IV résume les conditions d'enregistrement des données de diffraction X du complexe Cu(II) de 5. Après corrections habituelles de Lorentz-polarisation, la structure a été résolue par méthodes directes (SHELXS86¹⁷). La correction de l'absorption (DIFABS¹⁸), l'affinement des paramètres structuraux (SHELX76¹⁹) en utilisant des facteurs d'agitation isotropes puis anisotropes pour les atomes non-hydrogène, ont conduit à un facteur R de 0,061. La localisation de trois atomes d'hydrogène de groupe phosphonique a été faite sur des séries de Fourier "différence." Les paramètres atomiques de la structure sont réunis dans le Tableau V.

Les paramètres de position des atomes non-hydrogène, des atomes d'hydrogène, les tables de distances et angles et de facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposés auprès du CCDC, 12, Union Road, Cambridge, Angleterre.

TABLEAU V
Coordonnées réduites des atomes et paramètres équivalents
d'agitation thermique isotrope

ATOM	X	Y	Z	ΔU^*
Cu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25 (1)
P 1	-2693 (2)	3319 (2)	-214 (2)	21 (1)
P 2	-1080 (2)	2448 (2)	-2536 (2)	23 (1)
O11	-1682 (4)	1725 (6)	448 (4)	29 (4)
O12	-4232 (4)	3474 (6)	-134 (5)	29 (4)
O13	-2082 (4)	5223 (5)	606 (5)	28 (4)
O21	-12 (4)	1211 (6)	-1508 (5)	39 (5)
O22	-1357 (5)	1349 (6)	-4292 (5)	38 (5)
O23	-565 (5)	4312 (6)	-2181 (5)	35 (4)
C1	-2920 (6)	2836 (7)	-2304 (6)	18 (5)
O1	-3536 (4)	1057 (5)	-3135 (5)	27 (4)
C2	-4007 (6)	4385 (8)	-2984 (7)	26 (6)
C3	-4445 (7)	4175 (8)	-4758 (7)	30 (6)
OE3	1824 (7)	2014 (7)	2015 (8)	75 (8)
OE1	-990 (8)	2695 (9)	-6214 (7)	83 (8)
OE2	-6537 (4)	914 (5)	-466 (5)	29 (4)
OE4	-6348 (7)	826 (8)	-3337 (7)	69 (7)
OE5	1874 (9)	3546 (11)	-4654 (9)	105 (11)

* recalculé comme : $\langle U \rangle = 1/3 \sum U_{ij} (a_i \cdot b_j)(a_i^* \cdot b_j^*)$

BIBLIOGRAPHIE

1. H. Fleish, *Drugs*, **42**, 919–944 (1991), et dans: Proceedings of the XIIIth International Conference on Phosphorus Chemistry, Jerusalem, Israel, July 16–21, 1995 (à paraître dans *Phosphorus, Sulfur and Silicon*).
2. F. Ebetino, A. V. Bayless, J. Amburgey, K. J. Ibbotson, S. M. Dansereau et A. Ebrahimpour, Proceedings of the XIIIth International Conference on Phosphorus Chemistry, Jerusalem, Israel, July 16–21, 1995 (à paraître dans *Phosphorus, Sulfur and Silicon*).
3. G. Golomb, J. M. Van Gelder, I. S. Alferiev, A. Ornoy, A. Hoffman, A. Schlossman, A. Friedman-Ezra, N. El-Hanany-Rozen, R. Chen, V. Solomon, H. Cohen, L. Rabinovich et E. Breuer, Proceedings of the XIIIth International Conference on Phosphorus Chemistry, Jerusalem, Israel, July 16–21, 1995 (à paraître dans *Phosphorus, Sulfur and Silicon*).
4. J. Ollig, M. Morbach, G. Hagele, E. Breuer et K. Kellner, Proceedings of the XIIIth International Conference on Phosphorus Chemistry, Jerusalem, Israel, July 16–21, 1995 (à paraître dans *Phosphorus, Sulfur and Silicon*).
5. T. Kanetsuna, T. Kanetani, S. Masuda et K. Sato, JP-04,185,769, Toray Industries Inc., R. Lateenmark, FI-84,020, Ipposha Oil Industries Co Ltd., 1992, et Cutrin Oy, 1991.
6. V. Deluchat, B. Serpaud, C. Caullet et J-C Bollinger, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **104**, 81–92 (1995).
7. M. Dyba, M. Jezowska-Bojczuk, E. Kiss, T. Kiss, H. Kozlowski, Y. Leroux et D. El-Manouni, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* (sous presse)
8. A. Neuman, A. Safsaf, H. Gillier, Y. Leroux et D. El-Manouni, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **70**, 273–285 (1992).
9. Y. Leroux, A. Neuman, H. Gillier, D. El-Manouni, Z. Abkhar et T. Prangé, *Supramolecular Chemistry*, **5**, 267–272 (1995).
10. M. Kanaan, Thèse de l'Université de Paris VI, 1987.
11. M. Kanaan et R. Burgada, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **37**, 217–229 (1988).
12. W. D. S. Motherwell et W. Clegg, PLUTO, A program for drawing crystal and molecular structures, Chemical Laboratory, Cambridge, UK, 1978.
13. C. Dufau, M. Benramdane, Y. Leroux, D. El-Manouni, A. Neuman, T. Prangé, J. P. Silvestre et H. Gillier, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **107**, 145–159 (1995); Z. Abkhar, Thèse de Doctorat de l'Université Paris XIII, 1991.
14. N. El-Messbahi, Thèse de Doctorat de l'Université Paris VI, 1992.
15. L. M. Chkolnikova, A. A. Massiouk, G. V. Poliantchouk, E. G. Afonine et A. L. Pozniak, *Koordinacionnaya Khimiya*, **15**, 1424–1434 (1989).
16. A. Neuman, A. Safsaf, H. Gillier, Y. Leroux et D. El-Manouni, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **70**, 273–285 (1992).
17. G. M. Sheldrick, "SHELXS86," Program for X-ray structure determination, University of Göttingen, Federal Republic of Germany, 1986.
18. G. M. Walker et D. Stuart, *Acta Crystallogr. A*, **39**, 158–162 (1983).
19. G. M. Sheldrick, "SHELX76," Program for crystal structure determination, University of Cambridge, England, 1976.