

SYNTHÈSE DE POLYESTERS PHOSPHORIQUES SUPPORTS DE MOLÉCULES ACTIVES—I. ÉTUDE DE LA SYNTHÈSE DE MONOMÈRES DU TYPE PHOSPHORODICHLORIDATE DE O-ALKYLE(OU O-ARYLE) EN VUE DE LEUR POLYCONDENSATION AVEC LES DIOLS

D. DEROUET, T. PIATTI et J. C. BROSSE

Laboratoire de Chimie Organique Macromoléculaire, Unité Associée au CNRS No. 509, Université du
 Maine, Route de Laval, BP 535, 72017 Le Mans, France

(Reçu le 14 avril 1986)

Résumé—En vue de leur polycondensation avec divers diols, des monomères phosphorés supports de molécules actives, du type phosphorodichloridate de O-alkyle(ou O-aryle), sont préparés par monoestérification de l'oxychlorure de phosphore avec des composés à fonction alcool. L'étude de la monoestérification de $P(O)Cl_2$ a été envisagée avec tous les types d'alcools (primaires—secondaires—tertiaires), et notamment les isomères du butanol, les cycloalcanols et le phénol. Le cholestérol et l'oestradiol ont été choisis en tant qu'exemples de substances actives. Des conditions optimales de monoestérification se traduisant par l'obtention sélective du monoester, sont obtenues en opérant à basse température et en présence de tamis moléculaire 3 Å capteur d'acide chlorhydrique. Des différences de réactivité liées à la nature de la fonction alcool, ainsi qu'une instabilité des monomères synthétisés, plus ou moins grande selon leur structure, sont notées.

INTRODUCTION

Les recherches relatives à l'application des polymères au secteur biomédical ont été particulièrement intenses ces dernières années [1-5]. Un des aspects de ce secteur de recherche concerne la fixation de molécules biologiquement actives (drogues, enzymes, métalloporphyrines, etc.) sur un substrat macromoléculaire, par l'intermédiaire de liaisons hydrolysables, avec pour objectifs de différer l'effet thérapeutique dans le temps et de diminuer la toxicité du principe actif. L'un des buts recherchés, notamment en ce qui concerne les traitements chimiothérapeutiques du cancer, est d'amener le principe actif sur le site contaminé et d'y maintenir une concentration optimale, sa diffusion après hydrolyse dans l'organisme ayant souvent un effet secondaire néfaste. On peut atteindre ce but grâce à un support polymère qui doit répondre à certaines exigences, dont les plus importantes sont l'hydrosolubilité en milieu pH 7 et la biodégradabilité du substrat en petites molécules non toxiques susceptibles d'être excrétées ou métabolisées.

L'idée d'utiliser des supports du type polyester phosphorique a retenu notre attention. Schématiquement représentés sur la Figure 1, les polymères doivent répondre aux impératifs recherchés.

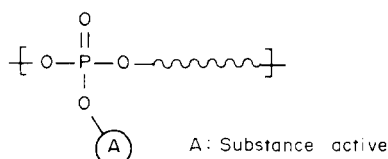
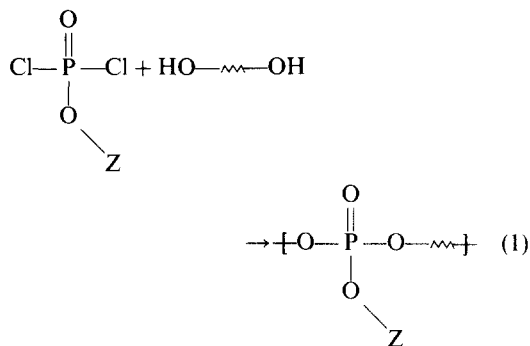


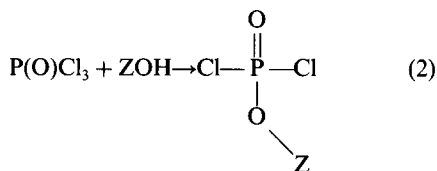
Fig. 1

Grâce à leur structure du type phosphate organique, il est possible de prévoir l'obtention de composés à la fois solubles dans l'eau et biodégradables. L'accès au substrat macromoléculaire recherché a été envisagé par polycondensation entre des monomères porteurs de substances actives du type phosphorodichloridate de O-alkyle(ou O-aryle) et des diols α, ω (Eqn 1).



Le présent article traite de la synthèse des monomères dichlorophosphorylés. La préparation de ces monomères, appelés d'une manière générale phosphorodichloridates d'O-alkyle(ou O-aryle), peut être envisagée à partir du phosphore (III) ou du phosphore (V). Toutefois, la littérature ne laisse apparaître que quelques exemples de synthèses réalisées à partir du P(III), essentiellement PCl_3 [6-8] ou les chlorophosphites [9], les procédures de préparation utilisant les dérivés du P(V) étant de loin les plus utilisées. Ces dernières, plus diversifiées, reposent essentiellement sur deux dérivés du P(V): le chlorure de pyrophosphoryle [10-12] et l'oxychlorure de phosphore [13-27]. Avec $P(O)Cl_2$ comme réactif de base, il est possible de préparer des phosphorodichloridates

d'O-alkyle(ou O-aryle) avec plusieurs catégories de produits organiques: les composés carbonylés comme l'acétaldéhyde [13], les esters aliphatiques [14] et les alcools [11, 15–26]. Les modes de synthèse cités conduisent généralement à des mélanges de produits souvent difficiles à fractionner. Le procédé retenu, c'est-à-dire la monoestérification de $P(O)Cl_3$ par les réactifs possédant une fonction alcool (Eqn 2), n'échappe pas à cette remarque.



Le choix de ce mode de synthèse impose d'une part, pour la substance active considérée, de posséder une fonction alcool réactive et, d'autre part l'obligation de pouvoir limiter la présente réaction au stade de la monoestérification afin d'obtenir directement, d'une manière sélective et quantitative, le monomère recherché et éviter ainsi les opérations de purification ou de fractionnement ultérieures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des solvants et réactifs

Les solvants utilisés (*n*-pentane, benzène, toluène, tétrachlorure de carbone, chlorure de méthylène) sont des produits purs pour synthèse d'origine commerciale.

Tous les alcools utilisés (*n*-butanol, sec-butanol, tert-butanol, cyclopentanol, cyclohexanol) sont purifiés selon les méthodes décrites par Vogel [28] et conservés sur tamis moléculaire 3 Å. Le phénol, le cholestérol et l'oestradiol sont des produits d'origine commerciale (Degrés de pureté indiqués: cholestérol→98%–phénol→99%).

L'oxychlorure de phosphore est soumis à un traitement par le vide afin d'éliminer les résidus de PCl_3 et HCl , puis distillé sous argon ($E_b = 105^\circ C$).

La pyridine ($E_b = 115,6^\circ C$) et la triéthylamine ($E_b = 89^\circ C$), produits purs pour synthèse d'origine commerciale, sont portés au reflux sur potasse, puis distillés avant utilisation.

La résine échangeuse d'ions faiblement basique est un produit Merck Lewatit MP 7080. Avant chaque utilisation, elle est lavée plusieurs fois à l'eau, puis à l'acétone, avant d'être soumise à un séchage prolongé sous vide. Son pouvoir de fixation de l'acide chlorhydrique a été déterminé par dosage à l'aide d'une solution d' HCl ; 1 g de résine permet de retenir 3,3 mmol d' HCl .

Les tamis moléculaires 3 Å et 4 Å (conditionnés sous forme de billes) sont des produits Janssen. Ils sont lavés plusieurs fois à l'acétone, puis séchés sous vide à $300^\circ C$ avant utilisation.

Synthèse des phosphorodichloridates d'O-alkyle(ou O-aryle) en présence d'une amine tertiaire

Dans un ballon tricol muni d'un barreau aimanté et placé dans un bain réfrigérant, sont introduits le $P(O)Cl_3$ et la moitié du solvant utilisé. L'alcool, $[P(O)Cl_3]/[alcool] = 1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$, et l'amine, $[P(O)Cl_3]/[amine] = 1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$, en solution dans le reste du solvant, sont additionnés goutte à goutte au mélange réactionnel préalablement refroidi, à l'aide d'une ampoule d'addition à rétablissement de pression. Le mélange est ensuite porté à la température choisie et agité pendant 16 hr (20 hr dans le cas du phénol). Après élimination par filtration du chlorhydrate d'amine formé, le filtrat ramené à la température

ambiante peut être utilisé pour des analyses GC ou distillé de manière à recueillir les produits formés. Les distillations sont réalisées sous vide sur pont à distiller ou colonne à bande tournante, à partir des mélanges bruts obtenus après élimination des produits volatils à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Dans le cas des études systématiques suivies par GC, la substance étalon (5 moles pour 100 moles de $P(O)Cl_3$) est introduite dans le ballon en même temps que le $P(O)Cl_3$ et le solvant.

Dans le cas de la synthèse du phosphorodichloridate de O-cholestéryle selon la méthode utilisée par Cremlyn *et al.* [24], le produit est récupéré par filtration et lavé avec de l'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine, avant d'être recristallisé dans l'éther de pétrole.

Synthèse des phosphorodichloridates d'O-alkyle(ou O-aryle) en présence de tamis moléculaire

Le mode opératoire précédent est repris, l'amine étant remplacée dans ce cas par le tamis moléculaire qui, contrairement à l'amine, est introduit dans le ballon avant l'addition de l'alcool (Pour les études réalisées en fonction du temps de réaction et suivies par GC, l'alcool est introduit très rapidement à la seringue et le mélange réactionnel maintenu à $-10^\circ C$). Après réaction, le tamis moléculaire est séparé du milieu par filtration. En raison de la sélectivité du procédé de synthèse utilisé, le produit obtenu est soit analysé sous sa forme brute lorsque le monoester préparé présente des problèmes de stabilité (sensible à l'hydrolyse ou à la chaleur), soit purifié avant analyse, par distillation lorsqu'il s'agit d'un monoester liquide ou par recristallisation dans l'éther de pétrole dans le cas des monoesters solides (Point de fusion du phosphorodichloridate de O-cholestéryle: $107\text{--}109^\circ C$), à l'exception du phosphorodichloridate de O-oestratriène-1,3,5 ol-3 yl-17 dont seule la fraction soluble dans le pentane est recueillie.

Avec le sec-butanol, le tert-butanol, le cyclohexanol, le cyclopentanol et l'oestradiol, les réactions sont réalisées sous atmosphère d'argon.

Synthèse des phosphorodichloridates d'O-alkyle(ou O-aryle) en présence d'une résine échangeuse d'ions faiblement basique

Le mode opératoire est identique au précédent, le tamis moléculaire étant remplacé par la résine échangeuse d'ions (type Merck Lewatit MP 7080).

Synthèse des phosphorodichloridates d'O-alkyle(ou O-aryle) en absence de capteur d'acide chlorhydrique: réaction réalisée sous vide d'air partiel

Dans un ballon tricol muni d'un dispositif d'agitation et maintenu sous un vide d'air partiel (de l'ordre de 40 mm Hg) réalisé au moyen d'une pompe à vide (un flacon laveur contenant de la potasse et un piège refroidi à l'air liquide sont intercalés entre la pompe et le réacteur afin de retenir les vapeurs d' HCl formées) sont introduits le $P(O)Cl_3$ et la moitié du solvant utilisé. Après avoir refroidi le mélange à $0^\circ C$, l'alcool en solution dans le reste de solvant est additionné au goutte à goutte. Après réaction, le produit est récupéré et soumis aux différentes analyses.

Synthèse des phosphorodichloridates d'O-alkyle(ou O-aryle) en absence de capteur d'acide chlorhydrique: réaction réalisée à l'air

La procédure utilisée précédemment est reprise, en supprimant le dispositif destiné à maintenir le vide d'air au sein du réacteur.

Analyse des produits

Les spectres de RMN^1H sont enregistrés sur des spectromètres Varian EM 90 ou Jeol MH 100 (Solvant: CCl_4 ou $CDCl_3$, référence interne: tétraméthylsilane).

Les spectres de RMN¹³C sont enregistrés sur un appareil Varian FT 80A 20 MHz (Solvant: CDCl₃, référence interne: tétraméthylsilane).

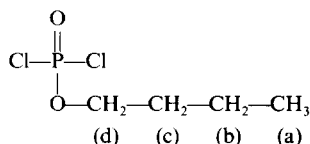
Les spectres Infrarouge sont enregistrés sur des spectrophotomètres Beckmann Acculab-2, Perkin-Elmer 157 ou Nicolet DX à transformée de Fourier.

Les analyses en GC sont réalisées à l'aide d'un appareil Carlo Erba, Fractovap 2450 (gaz vecteur: azote), en utilisant une colonne capillaire SE 30 HL de 25 m. Le dodécane et l'hexadécane ont été utilisés comme substances-étalons pour permettre la détermination des rendements.

Les analyses en GPC sont réalisées à l'aide d'un appareillage comprenant 4 colonnes microstyragel (Porosité: 100 Å, 3 × 500 Å, 1000 Å) et une double détection par réfractométrie différentielle et absorption u.v. à 254 nm, en utilisant le THF comme éluant. Chaque monomère est caractérisé en GPC par un nombre d'équivalents *n*-alcane déterminé d'après son volume d'élution par comparaison avec ceux des *n*-alcane. Cette valeur constitue une indication sur la taille de la molécule éluee en référence aux *n*-alcane.

Données spectrales caractéristiques des principaux monomères préparés:

—phosphorodichloridate de O-*n*-butyle



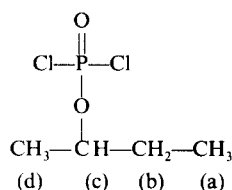
RMN¹H (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{Ha}} = 0,9-1,15$ (t); $\delta_{\text{Hb}} = 1,4-1,7$; $\delta_{\text{Hc}} = 1,7-2$; $\delta_{\text{Hd}} = 4,3-4,6$

RMN¹³C (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{Ca}} = 13,39$; $\delta_{\text{Cb}} = 18,56$; $\delta_{\text{Cc}} = 31,57$ ($J_{\text{P-O-Cc}} = |8,61|$ Hz); $\delta_{\text{Cd}} = 72,34$ ($J_{\text{P-O-Cd}} = |9,7|$ Hz)

Infrarouge (cm⁻¹): $\nu_{\text{C-H}} = 2950-3000$ (e), 1430 (d); $\nu_{\text{P-O}} = 1302$ (e); $\nu_{\text{P-O-C}} = 1034$ (e) $\nu_{\text{P-Cl}} = 578$ (e)

GPC: $V_e = 46,48 \text{ cm}^3 \rightarrow \text{Nbre Eq. } n\text{-alcane} = 9,1$

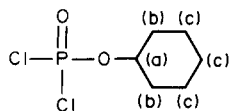
—phosphorodichloridate de O-sec-butyle



RMN¹H (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{Ha}} = 0,8-1,2$ (t); $\delta_{\text{Hb}} = 1,6-2$; $\delta_{\text{Hc}} = 4,64-5,04$; $\delta_{\text{Hd}} = 1,4-1,6$ (d)

Infrarouge (cm⁻¹): $\nu_{\text{C-H}} = 2900-3000$ (e), 1460 (d); $\nu_{\text{P-O}} = 1300$ (e); $\nu_{\text{P-O-C}} = 1010$ (e)

—phosphorodichloridate de O-cyclohexyle

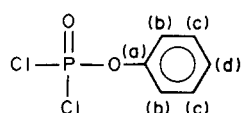


RMN¹H (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{Ha}} = 4,6-5$; $\delta_{\text{Hb}} = 1,6-2,24$; $\delta_{\text{Hc}} = 1,06-1,46$

Infrarouge (cm⁻¹): $\nu_{\text{C-H}} = 2860-2940$ (e), 1450 (d); $\nu_{\text{P-O}} = 1290$ (e); $\nu_{\text{P-O-C}} = 1010$ (e)

GPC: $V_e = 48,45 \text{ cm}^3 \rightarrow \text{Nbre Eq. } n\text{-alcane} = 8,0$

—phosphorodichloridate de O-phényle



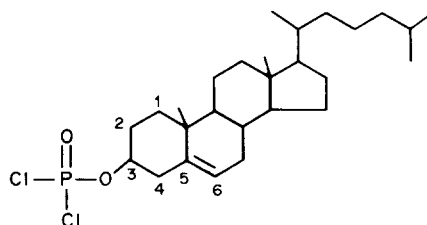
RMN¹H (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{Ha, Hb, Hc, Hd}} = 7,25-7,7$

RMN¹³C (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{Ca}} = 149,73$ ($J_{\text{P-O-Ca}} = |12,2|$ Hz); $\delta_{\text{Cb}} = 120,49$ ($J_{\text{P-O-Cb}} = |5,6|$ Hz); $\delta_{\text{Cc}} = 130,30$ ($J_{\text{P-O-Cc}} = |1,8|$ Hz); $\delta_{\text{Cd}} = 127,18$ ($J_{\text{P-O-Cd}} = |2,6|$ Hz)

Infrarouge (cm⁻¹): $\nu_{\text{C-C aromatiques}} = 1588$ et 1499 (e), 689 (d); $\nu_{\text{P-O}} = 1301$ (e); $\nu_{\text{P-O-C}} = 1184$ et 945 (e); $\nu_{\text{C-H}} = 763$ (d); $\nu_{\text{P-Cl}} = 590$ (e)

GPC: $V_e = 48,6 \text{ cm}^3 \rightarrow \text{Nbre Eq. } n\text{-alcane} = 7,8$

—phosphorodichloridate de O-cholestéryle



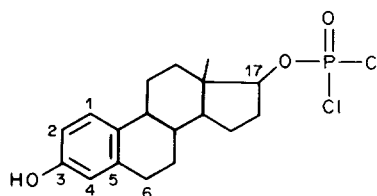
RMN¹H (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{H6}} = 5,45-5,6$ (d); $\delta_{\text{H3}} = 4,4-4,9$; $\delta_{\text{H4}} = 2,5-2,7$ (d); $\delta_{\text{autres protons}} = 0,7-2,3$

RMN¹³C (CDCl₃) (ppm). L'attribution des différents signaux du phosphorodichloridate de O-cholestéryle a été faite par comparaison avec les données trouvées dans la littérature pour le cholestérol [29]. Par rapport au spectre de RMN¹³C du cholestérol, les modifications concernent les carbones C2, C3, C4, C5 et C6. $\delta_{\text{C2}} = 29,25$ ($J_{\text{P-O-C2}} = |4,2|$ Hz); $\delta_{\text{C3}} = 84,73$ ($J_{\text{P-O-C3}} = |9,6|$ Hz); $\delta_{\text{C4}} = 39,29$; $\delta_{\text{C5}} = 138,30$; $\delta_{\text{C6}} = 124,28$

Infrarouge (cm⁻¹): $\nu_{\text{C-H}} = 2870-2948$ (e), 1372 (d); $\nu_{\text{C-C}} = 1467$ (e); $\nu_{\text{P-O}} = 1297$ (e); $\nu_{\text{P-O-C}} = 1016$ (e); $\nu_{\text{P-Cl}} = 614$ (e)

GPC: $V_e = 41 \text{ cm}^3 \rightarrow \text{Nbre Eq. } n\text{-alcane} = 21,1$

—phosphorodichloridate de O-oestratriène-1,3,5 ol-3 yl-17



RMN¹H (CDCl₃) (ppm): $\delta_{\text{H2}} = 7,02$; $\delta_{\text{H1, H4}} = 6,5-6,7$; $\delta_{\text{H17}} = 4,7$; $\delta_{\text{OH}} = 8,5$; $\delta_{\text{autres protons}} = 0,2-2,5$

Infrarouge (cm⁻¹): $\nu_{\text{O-H}} = 3100-3500$ (e); $\nu_{\text{C-H}} = 2870-2930$ (e); $\nu_{\text{C-C aromatiques}} = 1500-1600$ (e); $\nu_{\text{P-O}} = 1250$ (e); $\nu_{\text{P-O-C}} = 1060$ (e)

GPC: $V_e = 44,35 \text{ cm}^3 \rightarrow \text{Nbre Eq. } n\text{-alcane} = 15,6$

Symboles utilisés: e = élongation et d = déformation (Infrarouge); t = triplet et (RMN¹H) d = doublet.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'optimisation de la réaction de monoestérification de PO(O)Cl₂ a été envisagée avec le *n*-butanol qui est un alcool peu encombré stériquement et, par conséquent, capable de conduire à l'obtention du triester.

Les méthodes qui utilisent des amines tertiaires pour neutraliser l'acide chlorhydrique [24] ont été retenues dans un premier temps. Deux paramètres essentiels ont été considérés: la température et le milieu solvant. Avec les amines tertiaires, le problème de la neutralisation de l'HCl émis au cours de la réaction est particulièrement bien résolu (absence de fumées blanches), mais la sélectivité de la réaction est très affectée (Tableau I). Les rendements en *n*-BuOP(O)Cl₂, déterminés à partir des chro-

Tableau 1. Influence de la nature du solvant et de la température d'introduction des réactifs sur la réaction de préparation du *n*-BuOP(O)Cl₂ en présence d'une amine tertiaire. [P(O)Cl₃] = 3,56 mol/l solvant—[P(O)Cl₃]/[*n*-BuOH] = [P(O)Cl₃]/[C₆H₅N] = 1 mol·mol⁻¹

Nature de l'amine	Solvant	Température* (°C)	Durée† (hr)	Rendement‡ en <i>n</i> -BuOP(O)Cl ₂ (%)	Proportions relatives des différents produits d'estérification formés§ (%)		
					<i>n</i> -BuOP(O)Cl ₂	(<i>n</i> -BuO) ₂ P(O)Cl	(<i>n</i> -BuO) ₃ P(O)
—	CCl ₄	0	4	95	100	0	0
—	C ₆ H ₆	0	4	89	100	0	0
—	C ₆ H ₆	0	4	82¶	100	0	0
Et ₃ N	C ₆ H ₆	0	16	56	81	19	0
C ₅ H ₅ N	—	-10	16	18	46,2	47,1	6,6
C ₅ H ₅ N	<i>n</i> -C ₅ H ₁₂	-10	16	34	81,4	17,2	1,5
C ₅ H ₅ N	C ₆ H ₅ CH ₃	-10	16	45,8	81	19	0
C ₅ H ₅ N	CCl ₄	-10	16	39	57	42	1
C ₅ H ₅ N	CH ₂ Cl ₂	-10	16	18	56,3	42,2	1,6
C ₅ H ₅ N	C ₆ H ₆	0	16	42,6	92	8	0
C ₅ H ₅ N	C ₆ H ₆	-10	16	42,6	74	24	2
C ₅ H ₅ N	C ₆ H ₆	-20	16	41,4	83	17	0

*Température utilisée durant l'introduction des réactifs (*n*-BuOH + amine), le mélange étant ensuite amené à la température ambiante.

†Durée d'agitation à température ambiante.

‡Déterminé par GC, en utilisant un étalonnage effectué à l'aide du dodécane.

§Déterminées à partir des chromatogrammes GC, par comparaison des hauteurs des pics correspondant à chacun des 3 produits.

¶Essai réalisé sous vide d'air partiel destiné à extraire l'HCl formé du milieu réactionnel.

matogrammes GC des mélanges obtenus, restent peu élevés quelles que soient les conditions de réaction (en général < 50%) du fait de la formation des dérivés di et parfois triesters. Il apparaît en outre qu'en opérant sans amine, des rendements presque quantitatifs en monoester sont obtenus, ce qui indique que l'amine tertiaire, en plus de son rôle de capteur d'HCl, catalyse la réaction. Ces résultats obtenus en absence de capteur d'HCl prouvent que la liaison ester du phosphorodichloridate de O-*n*-butyle n'est pas affectée par la présence d'HCl, ce qui est assez surprenant car les phosphates organiques sont reconnus sensibles à la réaction d'acidolyse par l'HCl.

Plusieurs autres solutions ont été envisagées pour résoudre le problème posé par la neutralisation de l'HCl émis. Un certain nombre de techniques déjà testées dans le cas de la synthèse d'esters par action des alcools sur les chlorures d'acides carboxyliques ont été reprises. Elles mettent en oeuvre l'utilisation de substances insolubles dans le milieu réactionnel capables de fixer l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction: les polymères macroréticulés supports de ligands du type amine tertiaire [30, 31] ou les tamis moléculaires [32, 33]. Ces méthodes présentent l'avantage de permettre l'élimination d'un produit du milieu réactionnel par simple filtration, le polymère capteur du réactif à extraire pouvant ensuite être régénéré et réutilisé. Dans le cas de la monoestérification de P(O)Cl₃ par le *n*-BuOH, deux solutions ont été examinées pour fixer HCl: une résine échangeuse d'ions faiblement basique possédant des sites du type diéthylamino (—NEt₂) et, plusieurs tamis moléculaires. Il en résulte (Tableau 2) que seul la tamis moléculaire 3 Å conduit au résultat recherché: à condition de maintenir le milieu réactionnel à basse température, l'HCl formé, contrairement à ce qui est observé sans tamis, reste dans le milieu réactionnel (capture par le tamis) et la sélectivité et le rendement de la réaction ne sont pas affectés. L'importance de la taille des cavités du tamis a été vérifiée: le passage du tamis 3 Å au tamis 4 Å se traduit par une chute du rendement de la réaction alors que la sélectivité reste parfaite (l'absence des dérivés di et triester, a été vérifiée par GC). Ce

résultat permet de supposer que dans le cas du tamis moléculaire 4 Å une partie des cavités susceptibles de retenir l'HCl émis seraient initialement occupées par des molécules plus volumineuses, comme par exemple *n*-BuOH ou P(O)Cl₃, ce qui aurait pour double conséquence de défavoriser la réaction (les réactifs ainsi engagés ne peuvent plus réagir) et de limiter les possibilités de capture de l'HCl formé (ce qui est justifié par le dégagement d'HCl observé à l'ouverture du réacteur après réaction). L'évolution de la monoestérification de P(O)Cl₃ en fonction du temps (Fig. 2) indique une cinétique de réaction très rapide.

Dans le cas de l'utilisation de la résine échangeuse d'ions faiblement basique, il ressort que hormis l'essai réalisé en milieu CCl₄, le monoester n'est pas observé. Seuls les dérivés di et triesters sont mis en évidence en GC. Ces résultats sont difficiles à expliquer dans la mesure où il a été démontré que la présence d'une amine tertiaire (triéthylamine, lutidine, pyridine) dans le milieu réactionnel permet d'obtenir le monoester [27] et qu'il est probable que l'amine intervient dans le mécanisme de la synthèse [34] (Fig. 3) en ayant un effet catalytique. Dans le cas présent, la réaction entre P(O)Cl₃ et les sites trialkylamine de la résine est évidente, mais les résultats sont décevants. La réaction s'arrête vraisemblablement au stade α (Fig. 3), c'est-à-dire après l'action de l'alcool, puisque l'analyse en infrarouge de la résine récupérée après réaction (lavée plusieurs fois dans le pentane, puis séchée sous vide, avant d'être analysée) indique d'une part la présence de liaisons P—O—C (large absorption entre 850 et 1300 cm⁻¹, avec une bande beaucoup plus importante à 1000 cm⁻¹), et d'autre part l'absence probable de liaison P=O dont l'absorption vers 1300 cm⁻¹ est toujours très marquée. La formation préférentielle, mais toujours en très faibles rendements, des di et triesters est assez surprenante.

Monoestérification de P(O)Cl₃ en présence de tamis moléculaire 3 Å: étude en fonction de la nature de l'alcool

La monoestérification de P(O)Cl₃ par les différents types d'alcool a été étudiée en présence de tamis

Tableau 2. Etude de la neutralisation de l'acide chlorhydrique par les systèmes non solubles dans le milieu réactionnel. $[P(O)Cl_3]/[n-BuOH] = 1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$

Capteur d'HCl (Quantité utilisée*)	$[P(O)Cl_3]$ (mol/l solvant)	Température (°C)*		Durée† (hr)	Rendement‡ en $n-BuOP(O)Cl_2$ (%)	Proportions relatives des différents produits d'estérification formés§			
		Initiale	Finale			$n-BuOP(O)Cl_2$ (%)	$(n-BuO)_2P(O)Cl$ (%)	$(n-BuO)_3P(O)$ (%)	
—	3,56	0	Ambiante	4	89	100	0	0	
—	2,42	0	Ambiante	4	95	100	0	0	
Résine Merck Lewatit MP7080 (330)	0,53	-20	20	4	14	35,5	60,8	3,6	
Résine Merck Lewatit MP7080 (330)	0,53	20	30	24	0	0	52,4	47,6	
Résine Merck Lewatit MP7080 (330)	0,53	20	70	24	0	0	62	38	
Tamis moléculaire 3 Å (160)**	2,42	0	0	4	89	100	0	0	
Tamis moléculaire 3 Å (640)	0,66	0	0	8	80	100	0	0	
Tamis moléculaire 4 Å (160)	2,42	0	0	16	52	100	0	0	

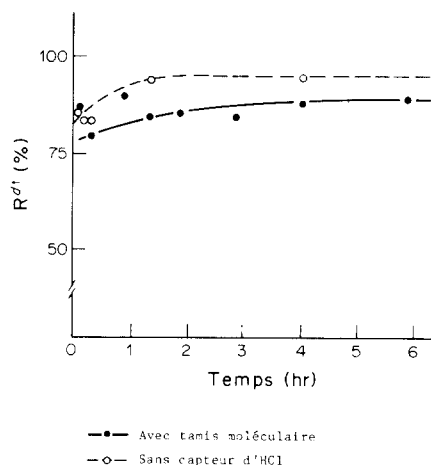
* Initiale → durant toute la période d'introduction du $n-BuOH$; Finale → après addition du $n-BuOH$.

† Durée d'agitation à la température finale.

‡ Déterminé par GC (étalonnage effectué avec le dodécane).

§ Déterminés à partir des chromatogrammes GC, par comparaison des hauteurs des pics correspondant à chacun des 3 produits.

* Quantité exprimée en gr de capteur par mole d'HCl théoriquement formé.

** Quantité choisie d'après les conditions utilisées par Banks *et al.* [32].Fig. 2. Evolution de la réaction d'obtention du phosphorodichloride de O-*n*-butyle. $[P(O)Cl_3] = 2,42 \text{ mol/l}$ de CCl_4 . $[P(O)Cl_3]/[n-BuOH] = 1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$. Température = -10°C . Tamis moléculaire 3 Å = 4 gr pour 25 mmol d'HCl théoriquement formé. Référence interne pour analyse en GC → [dodécane] = 0,11 mol/l de CCl_4 .

moléculaire 3 Å, à 0°C et en milieu tétrachlorure de carbone. L'étude a été réalisée avec les différents isomères du butanol. L'ordre de réactivité s'établit ainsi: *n*-butanol = sec-butanol \gg tert-butanol. Dans le cas des butanols primaire et secondaire, la monoestérification est presque quantitative après 4 hr de réaction (Rendement $\sim 90\%$), alors qu'avec le tert-butanol, et pour la même durée, aucun signal caractéristique des groupements méthyle du phosphorodichloride de O-tert-butyle n'est mis en évidence en RMN¹H (singulet à 1,5 ppm). Après 24 hr de réaction le tert-butanol est entièrement consommé et remplacé par le phosphorodichloride de O-tert-butyle, ainsi que du chlorure de tertiobutyle dont les groupes méthyle sont caractérisés en RMN¹H par un singulet qui apparaît à 1,6 ppm. Les proportions après 48 hr de réaction s'établissent ainsi: 88% de phosphorodichloride de O-tert-butyle, plus 12% de chlorure de tertiobutyle.

Les monoesters issus de l'action des alcools de la série du butanol sur $P(O)Cl_3$ présentent également des différences de stabilité liées à leur structure. L'instabilité du monoester formé croît avec le degré de substitution du carbone qui porte le groupement $-P(O)Cl_2$. La stabilité des produits obtenus décroît dans l'ordre suivant: phosphorodichloride de O-*n*-butyle (stable) $>$ phosphorodichloride de O-sec-butyle (dégradation progressive dans le temps avec formation de butène-2 et de chloro-2 butane) \gg phosphorodichloride de O-tert-butyle (très instable: la décomposition après réaction est presque immédiate, ce qui rend impossible toute opération de purification du monoester formé). Alors que la dégradation du phosphorodichloride de O-tert-butyle se produit même en cours de réaction avec formation de chlorure de tertiobutyle, celle du phosphorodichloride de O-sec-butyle n'intervient pas pendant la réaction. Il apparaît donc que la réaction de dégradation n'est pas provoquée par le tamis moléculaire.

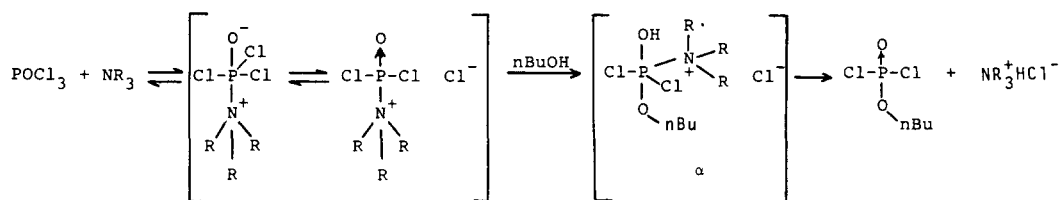


Fig. 3.

Tableau 3. Etude comparative de la décomposition dans le temps des phosphorodichloridates de O-cycloalkyle (la composition des mélanges formés est déterminée par analyse en RMN¹H et exprimée en moles %)

Durée* de conservation sous vide (hr)	Réaction† entre le cyclohexanol et P(O)Cl ₃			Réaction† entre le cyclopentanol et P(O)Cl ₃		
	Phosphorodichloridate de O-cyclohexyle (%)	Chlorocyclohexane (%)	Cyclohexène (%)	Phosphorodichloridate de O-cyclopentyle (%)	Chlorocyclopentane (%)	Cyclopentène (%)
0	91,3	8,7	0	69,2	11,6	19,2
24	78,8	8,6	12,9	47,6	38,1	14,3
96	—	—	—	40	48	12
120	50	9,4	40,6	—	—	—

*Le temps t = 0 correspond à l'analyse du produit brut, effectuée immédiatement après séparation du tamis et évaporation du solvant.

†Durée de la réaction: 4 hr.

Etude avec les alcools cycliques (cyclohexanol, cyclopentanol) et le phénol

Cette étude a été réalisée en raison de l'analogie qui existe entre ces molécules et l'environnement des différents groupes hydroxyle présents au sein des substances choisies comme modèles de molécules actives.

Effectuées dans les mêmes conditions que pour les isomères du butanol, la réaction de monoestérification de P(O)Cl₃ par les alcools cycliques conduit à des phosphorodichloridates de O-cycloalkyle qui, d'une manière générale, sont moins stables que leurs homologues dérivés d'alcools secondaires aliphatiques linéaires. Après réaction, les rendements en phosphorodichloridate de O-cyclohexyle et phosphorodichloridate de O-cyclopentyle sont respectivement de 80% (bonne sélectivité de la réaction, car le monoester formé est pratiquement pur) et 62,5%

(mauvaise sélectivité de la réaction, car il se forme en outre deux produits secondaires: 10,4% de chlorocyclopentane + 17,2% de cyclopentène). La stabilité dépend également de la nature du substituant cycloalkyle (Tableau 3). Les phosphorodichloridates de O-cycloalkyle se décomposent en chlorocycloalcane et cycloalcène même lorsqu'ils sont conservés à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière. Cette décomposition suivie par RMN¹H indique que la réaction d'acidolyse de la liaison phosphate par HCl intervient même après élimination du solvant et des produits volatils. Par ailleurs, le phosphorodichloridate de O-cyclopentyle est plus sensible à l'acidolyse par HCl que son homologue cyclohexyle. Un mécanisme possible du processus de dégradation est proposé (Fig. 4). Après réaction, lorsque le monoester est débarrassé du tamis moléculaire, du solvant et des produits volatils, il se produirait dans un premier

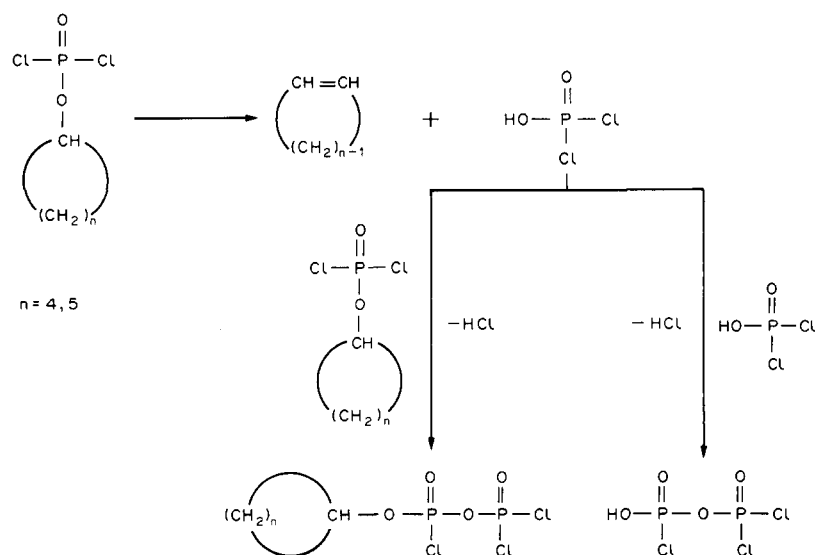


Fig. 4.

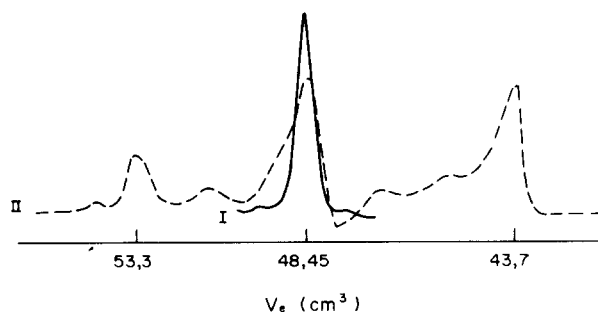


Fig. 5. Chromatogrammes GPC du phosphorodichloridate de O-cyclohexyle (produit brut). (I) Avant décomposition. (II) En cours de décomposition.

temps, une élimination d'acide phosphorodichlorique avec formation du cycloalcène observé. Ensuite, il y aurait production d'HCl par réaction entre l'acide phosphorodichlorique et une molécule possédant un groupe dichlorophosphoryle, ce qui expliquerait la formation du chlorocycloalcane (acidolyse de la liaison ester du phosphorodichloridate de O-cycloalkyle, ou addition sur le cycloalcène formé). La présence de composés de masses supérieures à celle du phosphorodichloridate de O-cycloalkyle correspondant probablement à des structures à enchaînements P-O-P, du type de ceux représentés sur la Fig. 4 ou d'ordre supérieur, est notée en GPC (Fig. 5). Leur analyse en RMN¹H montre aussi que tous les protons présents sont des -OH du type acide phosphorique.

La monoestérification de P(O)Cl₃ par le phénol réalisée selon le même principe dans le benzène, conduit à des résultats inférieurs puisqu'après 30 hr de réaction le rendement en PhOP(O)Cl₂ n'est que de 6%. Ces résultats qui s'expliquent par la faible réactivité du phénol vis-à-vis des centres électrophiles faibles, comme c'est le cas du phosphore dans P(O)Cl₃, peuvent être améliorés en opérant à température plus élevée ou, en introduisant au sein du

milieu réactionnel un chlorure métallique (AlCl₃) dont les effets catalytiques ont déjà été démontrés [35-37] (Fig. 6). Les rendements obtenus dans ces conditions restent toutefois toujours inférieurs à ceux atteints en présence de triéthylamine. En revanche, la monoestérification effectuée en présence de l'amine tertiaire est moins sélective puisque l'analyse du produit brut en GC indique la présence de diester (proportions de l'ordre de 3% pour les réactions réalisées à 0°C et 20°C, et 10% à 80°C).

La synthèse de PhOP(O)Cl₂ a également été envisagée par action directe du phénate de sodium sur P(O)Cl₃. Le rendement en monoester et la spécificité de la réaction se trouvent alors fortement affectés (Tableau 4). La réaction se poursuit au delà du stade de la monoestérification du fait de la trop grande réactivité du phénate de sodium. Bien qu'il soit possible d'améliorer sensiblement le rendement en monoester en diminuant la température de réaction, les proportions en di et triesters restent toujours trop élevées (à -30°C → 56% de monoester + 24% de diester + 20% de triester) pour pouvoir considérer cette voie de synthèse comme intéressante.

Etude avec le cholestérol: synthèse du phosphorodichloridate de O-cholestéryle

Les résultats de la synthèse menée en présence de tamis moléculaires 3 Å ont été comparés à ceux obtenus selon le procédé utilisé par Cremlyn et coll. [24] (Tableau 5). Il apparaît que la meilleure sélectivité et les rendements les plus élevés sont obtenus en utilisant le tamis moléculaire. Après recristallisation des produits formés dans l'éther de pétrole, alors qu'aucune différence n'est décelable en RMN¹H, on note en Infrarouge plusieurs bandes d'absorption fortement marquées à 2650-3000 cm⁻¹ et 1637 cm⁻¹ qui indiquent la présence de liaisons du type P-OH au sein du produit préparé selon la méthode de Cremlyn. En GPC, un pic supplémentaire est également observé (Fig. 7). L'hydrolyse partielle du phosphorodichloridate de O-cholestéryle, provoquée par

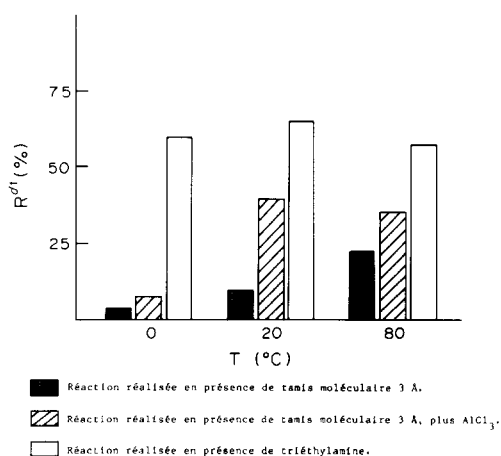


Fig. 6. Etude de la synthèse du phosphorodichloridate de O-phényle. [P(O)Cl₃] = 1 mol/l de C₆H₆. [P(O)Cl₃]/[PhOH] = [P(O)Cl₃]/[Et₃N] = 1 mol · mol⁻¹. Durée: 20 hr. Tamis moléculaire 3 Å = 4 gr/25 mmol d'HCl théoriquement formé. Référence interne pour analyse en GC → [hexadécane] = 0,13 mol/l de C₆H₆.

Tableau 4. Synthèse du phosphorodichloridate de O-phényle par action du phénate de sodium sur P(O)Cl₃. [P(O)Cl₃] = 1 mol/l de pentane. [P(O)Cl₃]/[PhONa] = 1 mol · mol⁻¹. Solvant: pentane. Durée: 20 hr

Température (°C)	-10	-20	-30
Rendement* en PhOP(O)Cl ₂ (%)	5,2	5	26

*Déterminé par GC (étalonnage interne effectué avec l'hexadécane).

Tableau 5. Synthèse des phosphorodichloridates de O-cholestéryle et O-oëstratriène-1,3,5 ol-3 yl-17. $[P(O)Cl_2] = 0,18 \text{ mol/l}$ de solvant, sauf pour les essais No. 5 et 6 où $[P(O)Cl_2] = 0,44 \text{ mol/l}$ de solvant. $[P(O)Cl_2]/[\text{modèle}] = 1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$. $[P(O)Cl_2]/[Et_3N] = 1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1}$. Température au cours de l'addition des réactifs = 0°C . Température finale = 20°C .

Essai	Molécule de substance active	Méthode de synthèse	Durée de réaction (hr)	Solvant	Rendement en monoester (% en poids)		Proportions* relatives des produits formés (%)		
					Avant recristallisation	Après purification	Monoester	Diester	Produits non identifiés
1	Cholestérol	Tamis 3 Å	4	CCl_4	86†	60‡	95	5	0
2	Cholestérol	Tamis 3 Å	24	CCl_4	38†	12‡	—	—	—
3	Cholestérol†	Et_3N	4	Et_2O	65‡	45‡	77	3,6	19,4
4	Oestradiol	Tamis 3 Å	20	CCl_4	0	—	—	—	—
5	Oestradiol	Tamis 3 Å	2	THF	—	86,5§	97	3	—
6	Oestradiol	Tamis 3 Å	2	dioxanne	—	73§	96	4	—

*Déterminées à partir des chromatogrammes GPC des produits obtenus après purification, par comparaison des surfaces respectives caractéristiques de chaque produit cité.

†Déterminé après retranchement du chlorure de cholestéryle présent dont la proportion dans le mélange brut a été déterminée par RMN¹H (en considérant le signal entre 3,6 et 4,0 ppm caractéristique du proton du carbone sur lequel est fixé le Cl du chlorure de cholestéryle), ainsi que, dans le cas de l'utilisation de Et_3N , du chlorhydrate de triéthylamine résiduel. Dans ce calcul, le diester et le produit hydrolysé mis en évidence avec Et_3N , sont pris en compte.

‡Rendement calculé après recristallisation dans l'éther de pétrole. L'absence de chlorure de cholestéryle est vérifiée à chaque fois par RMN¹H.

§Rendement calculé après élimination de la fraction insoluble dans le pentane.

¶Réaction réalisée selon les conditions utilisées par Cremlyn *et al.* [24].

les différents lavages successifs justifie ces observations. Par ailleurs, avec le tamis moléculaire, on note que l'augmentation du temps de réaction se traduit par une diminution du rendement en phosphorodichloridate de O-cholestéryle qui s'explique par la décomposition de ce dernier en chlorure de cholestéryle (Tableau 5).

Le phosphorodichloridate de O-cholestéryle est plus stable que le phosphorodichloridate de O-cyclohexyle. Sa décomposition en cholestadiène-3,5 ou autres composés, n'intervient qu'après plusieurs semaines sous vide d'air. Par contre, en solution dans le chloroforme, il se décompose en quelques heures avec formation de chlorure de cholestéryle (en RMN¹H, disparition du massif entre 4,4 et 4,9 ppm caractéristique du proton du carbone porteur du groupement $-P(O)Cl_2$ et apparition d'un signal entre 3,6 et 4 ppm caractéristique du remplacement du groupe $-P(O)Cl_2$ par un atome de chlore).

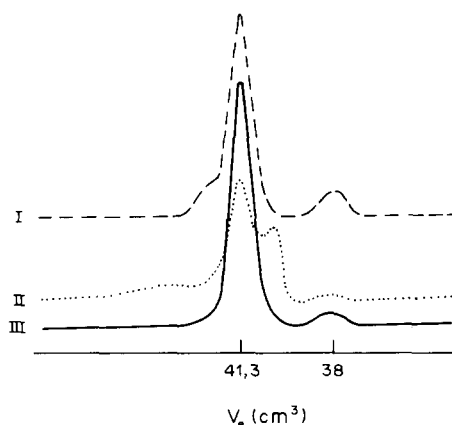


Fig. 7. Synthèse du phosphorodichloridate de O-cholestéryle: chromatogrammes GPC des différents produits obtenus. (I) Produit brut obtenu en présence de tamis moléculaire 3 Å. (II) Produit recristallisé obtenu en présence de Et_3N . (III) Produit recristallisé obtenu en présence de tamis moléculaire 3 Å.

La réaction de monoestérification est vérifiée en RMN¹H par le déplacement de 1,1 ppm vers les bas champs du signal caractéristique du proton du carbone qui porte le groupe $-P(O)Cl_2$, par référence au cholestérol. La disparition de la fonction $-OH$ du cholestérol est notée en RMN¹H et en Infrarouge. La transformation du $-OH$ cholestéryle en groupe $-OP(O)Cl_2$, se traduit en RMN ¹³C par un déplacement vers les bas champs d'environ 13 ppm du signal du carbone adjacent (ce déplacement s'explique par l'effet électroattracteur du substituant $-P(O)Cl_2$), alors que ceux des carbones en β , C_2 et C_4 , se trouvent déplacés vers les hauts champs respectivement de 2,5 et 3,1 ppm. Cette substitution provoque également des effets opposés au niveau des déplacements chimiques des carbones de la double liaison: le carbone C_3 subit un blindage (déplacement de 2,59 ppm vers les hauts champs), tandis que le carbone C_6 se trouve déblindé (déplacement de 2,67 ppm vers les bas champs).

Etude avec l'oestradiol: synthèse du phosphorodichloridate de O-oëstratriène-1,3,5 ol-3 yl-17

En raison des différences de réactivité entre les $-OH$ phénoliques et les $-OH$ cycloaliphatiques, on a pu synthétiser sélectivement le dérivé dichlorophosphorylé de l'oestradiol à partir du $-OH$ cycloaliphatique.

Dans le THF ou le dioxanne, l'obtention du dérivé dichlorophosphorylé formé à partir du $-OH$ cycloaliphatique a été vérifiée (Tableau 5). En RMN¹H, plusieurs indices permettent d'affirmer que seul le $-OH$ cycloaliphatique est transformé au cours de la réaction: déplacement de 1,15 ppm vers les bas champs du signal du proton situé sur le carbone qui porte le groupement $-P(O)Cl_2$ par rapport à sa position initiale dans l'oestradiol; disparition totale du signal caractéristique du proton du $-OH$ cycloaliphatique alors que celui du $-OH$ phénol reste inchangé; aucune modification au niveau des signaux caractéristiques des protons liés aux carbones du noyau aromatique.

L'analyse en GPC de la fraction soluble dans le pentane indique la présence de deux pics dont le premier est attribué au phosphorodichloridate de O-oestratriène-1,3,5 ol-3 yl-17 et le second, beaucoup moins important, au dérivé diester: le phosphorochloridate de di (O-oestratriène-1,3,5 ol-3 yl-17), tandis que celle de la fraction non soluble dans le pentane montre la présence d'un troisième pic intermédiaire beaucoup moins important.

Comme le phosphorodichloridate de O-cyclopentyle, le phosphorodichloridate de O-oestratriène-1,3,5 ol-3 yl-17 se caractérise par son instabilité. Sa décomposition est observée même lorsqu'il est conservé sous vide d'air et à l'abri de l'humidité.

CONCLUSION

De cette étude il ressort que la synthèse de monomères du type phosphorodichloridate de O-alkyle (ou O-aryle) par monoestérification de $P(O)Cl_3$ par des dérivés actifs ayant une fonction hydroxyle, peut être conduite en présence de tamis moléculaire 3 Å dont le rôle de capteur d'acide chlorhydrique est particulièrement intéressant. A l'exception des dérivés possédant des -OH aromatiques, la méthode est applicable à tous les dérivés hydroxylés: les rendements obtenus sont élevés et la sélectivité de réaction de monoestérification est vérifiée. L'instabilité observée dans le cas de certains dérivés dichlorophosphorylés n'est pas imputable à la présence du tamis moléculaire. Par ailleurs, la méthode décrite conduit à des produits bruts purs, par comparaison à ceux obtenus en présence d'une amine tertiaire [24].

BIBLIOGRAPHIE

1. L. G. Donaruma et O. Vogl, *Polymeric Drugs*. Academic Press, New York (1978).
2. H. P. Gregor, *Biomedical Applications of Polymers*, in: *Polymer Science and Technology*, Vol. 7. Plenum Press, New York (1975).
3. R. L. Kronenthal, Z. Oser et E. Martin, *Polymers in Medicine and Surgery*, in: *Polymer Science and Technology*, Vol. 8. Plenum Press, New York (1975).
4. E. P. Goldberg et A. Nakajima, *Biomedical Polymers, Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use*. Academic Press, New York (1980).
5. G. Gregoriadis, *Drugs Carriers in Biology and Medicine*. Academic Press, London (1979).
6. A. McLean, W. J. Oldham et M. M. Wirth, *Brit.* 696, 219 (1953); [C.A. 48: 12790c].
7. R. Graf, *Chem. Ber.* **85**, 9 (1952); [C.A. 46: 7516i].
8. L. Z. Soborovskii, Yu M. Zinov'ev et M. A. Englin, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **73**, 333 (1950); [C.A. 45: 2854c].
9. M. V. Lenton et B. Lewis, *Chem. Ind. (London)* **22**, 946 (1965).

10. H. Grunze, *Angew. Chem.* **71**, 70 (1959).
11. R. J. W. Cremlyn et N. A. Olsson, *J. chem. Soc.* **C17**, 2305 (1969).
12. R. J. W. Cremlyn et N. A. Olsson, *J. chem. Soc.* **C11**, 2023 (1971).
13. Yu G. Gololobov, T. F. Dmitrieva, Yu M. Zinov'ev et L. Z. Soborovskii, *Zh. Obshch. Khim.* **35**, 1460 (1965); [C.A. 63: 14689c].
14. S. R. Rafikov, G. N. Chelnokova et Yu V. Artemova, *Zh. Obshch. Khim.* **35**, 591 (1965); [C.A. 63: 477h].
15. H. J. Roth et A. R. Lenig, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 581 (1982).
16. K. J. Schmidt, F. Schmidt, P. Siegle et G. Hansen, *Ger. Offen.* 2,911,700 (1980); [C. A. 94: 191690y].
17. W. Gerrard, *J. chem. Soc.* 1464 (1940).
18. J. Riess, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1**, 18 (1965).
19. G. Rapi, M. Ginanneschi, M. Chelli, A. Selva, P. Traldi, P. Vanni et G. Pinzauti, *J. chem. Res. (M)*, 2372 (1982).
20. G. Rapi, M. Ginanneschi, M. Chelli, A. Selva, P. Traldi, P. Vanni et G. Pinzauti, *J. chem. Res. Synop.* **9**, 236 (1982).
21. H. A. C. Montgomery, J. H. Turnbull et W. Wilson, *J. chem. Soc.* 4603 (1956).
22. H. A. C. Montgomery et J. H. Turnbull, *J. chem. Soc.* 1963 (1958).
23. R. J. W. Cremlyn, B. B. Dewhurst, D. H. Wakeford et R. A. Raja, *J. chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 9 10, 1171 (1972).
24. R. J. W. Cremlyn, B. B. Dewhurst et D. H. Wakeford, *Synthesis* **12**, 648 (1971).
25. K. A. Petrov, A. I. Gavrilova et V. P. Korotkova, *Zh. Obshch. Khim.* **36**, 853 (1966); [C.A. 65: 10638g].
26. P. Malatesta, *Farmaco, Ed. Sci. (Pavia)* **8**, 193 (1953); [C.A. 47: 12077f].
27. D. M. Brown, *Advances in Organic Chemistry*. Vol. 3, p. 75. Interscience, New York (1963).
28. A. I. Vogel, *A Text Book of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis*. Longmans, London (1964).
29. H. J. Reich, M. Jautelat, M. T. Messe, F. J. Weigert et J. D. Roberts, *J. Am. chem. Soc.* **91**, 7445 (1969).
30. J. M. J. Frechet et M. Vivas De Meftahi, *Br. Polym. J.* **16**, 193 (1984).
31. D. Getman, D. Hagerty, G. Wilson et W. F. Wood, *J. chem. Educ.* **61**, 550 (1984).
32. L. M. Weinstock, S. Karady, F. E. Roberts, A. M. Hoinowski, G. S. Brenner, T. B. K. Lee, W. C. Lumma et M. Sletzing, *Tetrahedron Lett.* **46**, 3979 (1975).
33. A. R. Banks, R. F. Fibiger et T. Jones, *J. Org. Chem.* **42**, 3965 (1977).
34. W. R. Purdum, K. D. Berlin, S. J. Kelly et L. G. Butler, *J. Org. Chem.* **41**, 1160 (1976).
35. S. B. Evdokimov, S. M. Shner, Yu. E. Nosovskii, N. I. Ermilina, Ya. S. Matushevskii, V. V. Pozdnev, L. I. Kutyanin, E. V. Bogach, M. D. Mel'nikov et R. V. Zhuk, U.S.S.R. SU 1.097.630 (1984); [C.A. 101: 211463v].
36. S. Percec, A. Natansohn, D. Galea et M. Dima, *Phosphorus and Sulfur* **8**, 109 (1980).
37. H. W. Coover Jr, R. L. McConnel et M. A. McCall, *Ind. Engng Chem.* **52**, 409 (1965).

Abstract—In order to study their polycondensation with various diols, phosphorated monomers bearing active molecules [of the alkyl(or aryl)dichlorophosphate family] have been prepared by monoesterification of phosphorus oxychloride with all alcohol types (primary–secondary–tertiary), especially butanol isomers, cyclic alcohols and phenol. Cholesterol and oestradiol have been chosen as typical active molecules. Optimum conditions of monoester selective synthesis have been sought. Best results have been achieved by working at low temperature and in the presence of 3 Å molecular sieves used to trap the HCl evolved during the reaction. Differences in reactivity dependent on the nature of the alcohol function, also instability of the synthesized monomers, more or less important according to their structure, have been noted.