
Chimie Organique des hétéroéléments 2023-2024

Chimie du Phosphore

Marie Lucas marie.lucas1@ens-lyon.fr

Table des matières

1 Généralités	1
1.1 RMN	1
1.2 Nomenclature	2
2 Comparaison à l'azote	3
2.1 Liaisons	3
2.2 Chiralité	4
2.3 Acidité	4
2.4 Réactivité	5
3 Caractère nucléophile des dérivés phosphorés en synthèse	6
3.1 Préparation de phosphoniums	6
3.2 Préparation d'ester phosphoniques : réaction de Michaelis-Arbuzov	6
3.3 Halogénéation d'alcools	6
3.4 Substitution d'un hydroxyle : réaction de Mitsunobu	7
3.5 Réaction de Staudinger	8
4 Caractère électrophile des dérivés phosphorés en synthèse	9
4.1 Halogénéation d'un alcool par un halogénure de phosphore	9
4.2 Formylation de Vilsmeier-Haack	9
5 Autour de la réaction de Wittig	10
5.1 Mécanisme	10
5.2 Stéréochimie	11
5.3 Réactions analogues à la réaction de Wittig	11
5.3.1 Ajout de sels de lithium : modification de Schlösser	11
5.3.2 Utilisation de phosphonate : Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)	12
5.4 Utilisation de phosphonate : HWE modification de Still-Gennari	13
5.5 Bilan	14

Sources

Ce cours fait partie de la préparation à l'agrégation de chimie 2023-2024 dispensée à l'ENS de Lyon. Il est inspiré des précédents cours de Madleen Rivat et Floris Chevallier de l'ENS de Lyon.

Les livres de Nicolas Rabasso (Chimie Organique, Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique chez de boeck) et de Jonathan Clayden, Nick Greeves et Stuart Warren (Chimie Organique chez De Boeck supérieur) ont également servi de support pour ce cours (Figure 1).



(a) Clayden

(b) Rabasso

FIGURE 1 – Livres sources

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

1 H 1.008																	2 He 4.003
3 Li 6.941	4 Be 9.012											5 B 10.81	6 C 12.011	7 N 14.007	8 O 15.999	9 F 18.998	10 Ne 20.180
11 Na 22.990	12 Mg 24.305											13 Al 26.981	14 Si 28.085	15 P 30.974	16 S 32.066	17 Cl 35.453	18 Ar 39.948
19 K 39.098	20 Ca 40.078	21 Sc 44.956	22 Ti 47.88	23 V 50.941	24 Cr 51.996	25 Mn 54.938	26 Fe 55.847	27 Co 58.933	28 Ni 58.69	29 Cu 63.546	30 Zn 65.39	31 Ga 69.72	32 Ge 72.61	33 As 74.922	34 Se 78.96	35 Br 79.904	36 Kr 83.80
37 Rb 85.468	38 Sr 87.62	39 Y 88.906	40 Zr 91.224	41 Nb 92.906	42 Mo 95.94	43 Tc (98)	44 Ru 101.07	45 Rh 102.905	46 Pd 106.42	47 Ag 107.868	48 Cd 112.41	49 In 114.82	50 Sn 118.710	51 Sb 121.757	52 Te 127.60	53 I 126.905	54 Xe 131.29
55 Cs 132.905	56 Ba 137.33	57 *La 138.905	72 Hf 178.49	73 Ta 180.948	74 W 183.85	75 Re 186.207	76 Os 190.2	77 Ir 192.22	78 Pt 195.08	79 Au 196.967	80 Hg 200.59	81 Tl 204.383	82 Pb 207.2	83 Bi 208.980	84 Po (209)	85 At (210)	86 Rn (222)
87 Fr (223)	88 Ra 226.025	89 †Ac 227.028	104 Rf (261)	105 Db (262)	106 Sg (263)	107 Bh (262)	108 Hs (265)	109 Mt (266)	110 Ds (271)	111 Rg (272)	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og
*LANTHANIDES		58 Ce 140.12	59 Pr 140.908	60 Nd 144.24	61 Pm (145)	62 Sm 150.36	63 Eu 151.96	64 Gd 157.25	65 Tb 158.925	66 Dy 162.50	67 Ho 164.930	68 Er 167.26	69 Tm 168.934	70 Yb 173.04	71 Lu 174.967		
†ACTINIDES		90 Th 232.038	91 Pa 231.036	92 U 238.029	93 Np 237.048	94 Pu (244)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (251)	99 Es (252)	100 Fm (257)	101 Md (258)	102 No (259)	103 Lr (260)		

1 Généralités

Le phosphore est un non métal du groupe 15 et possède 5 électrons de valence. Isolé pour la première fois en 1669, c'est un des éléments nécessaires aux processus biologiques. Il est le 11e élément de la croûte terrestre par ordre d'abondance (1120 ppm) où il est majoritairement présent sous forme de phosphates calciques.

La forme élémentaire du phosphore possède de nombreuses formes allotropes dont la plus courante est le phosphore blanc αP_4 , toxique et inflammable. Il est transformé en phosphore rouge amorphe par chauffage en présence d'oxygène et c'est sous cette forme qu'il est communément utilisé. Sa forme la plus stable thermodynamiquement est le phosphore noir, semi conducteur.

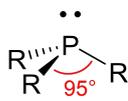
1.1 RMN

Le seul isotope stable du phosphore, $^{31}_{15}P$ possède un spin nucléaire 1/2. On peut alors l'utiliser pour obtenir des spectres RMN du phosphore 31. En RMN du proton 1 et du carbone 13, il induit également des couplages avec les autres noyaux.

1.2 Nomenclature

Les composés du phosphore ont une nomenclature propre selon leur valence et le nombre de liaisons P-O.

Composés trivalent PR_3 Géométrie AX_3E pyramide trigonale



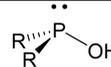
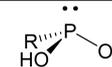
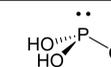
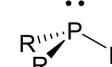
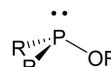
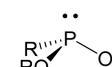
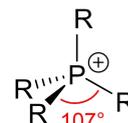
Nombre de liaisons P-O	0	1	2	3
Composé acide	/	 Acide Phosphineux	 Acide Phosphoneux	 Acide Phosphoreux
Composé estérifié	 Phosphane ou Phosphine	 Phosphinite	 Phosphonite	 Phosphite

TABLE 1 – Nomenclature des composés phosphorés trivalents

Composés tétravalent PR_4^+ Géométrie AX_4 tétraédrique

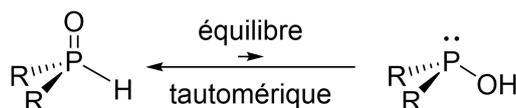
Ces composés sont issus de la quaternisation des phosphanes. On obtient alors des phosphoniums.



Le phosphore est un élément de la troisième période. Il possède alors des orbitales 3d utilisables et a accès à des structures hypervalentes.

Composés pentavalent PR_3O Géométrie AX_4 tétraédrique.

Dans ce genre de composés, on observe une tautomérie de type céto-énolique très déplacée vers la forme céto :



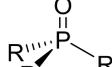
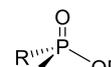
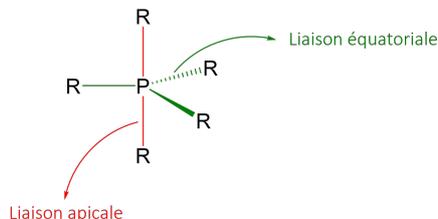
Nombre de liaisons P-O	0	1	2	3
Composé acide	/	 Acide Phosphinique	 Acide Phosphonique	 Acide Phosphorique
Composé estérifié	 Oxyde de phosphine	 Phosphinate	 Phosphonate	 Phosphate

TABLE 2 – Nomenclature des composés phosphorés pentavalents

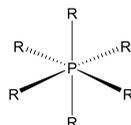
Composés pentavalents Géométrie AX_5 bipyramide trigonale.

On a ici des **phosphoranes** comme PF_5 . Les liaisons apicales y sont plus longues que les liaisons équatoriales.

On ne conserve pas la géométrie à température ambiante. Les substituants apicaux et équatoriaux s'échangent à température ambiante selon le phénomène de **pseudorotation de Berry**.



Composés hexavalents Géométrie AX_6 octaédrique.



On a ici des hexaphosphates comme PF_6^- .

2 Comparaison à l'azote

Le Phosphore est situé sous l'azote et partage la même configuration électronique de valence. P ($Z = 15$) : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$, N ($Z = 7$) : $1s^2 2s^2 2p^3$

7
N
14.007
15
P
30.974

2.1 Liaisons

Le nombre quantique principal des électrons de valence du phosphore est $n = 3$ contre $n = 2$ pour l'azote. Les orbitales atomiques du phosphore sont alors plus diffuses. Le phosphore est donc **plus polarisable** et ses liaisons avec les éléments de la 2e période sont plus longues et moins énergétiques qu'avec l'azote.

Eléments	P	C	H	N	O	F
Electronégativité de Pauling	2,2	2,6	2,2	3,0	3,4	4,0
Rayon covalent (pm)	110	77	37	75	73	71
Energie moyenne de la liaison P-X (kJ mol^{-1})	215	265	320	210	350	489
Energie moyenne de la liaison N-X (kJ mol^{-1})	210	290	390	160	200	270

TABLE 3 – Propriétés des atomes et liaisons du phosphore et de l'azote

En conséquence, la compression stérique autour du phosphore diminue : les substituants sont plus éloignés. Les composés de valence 3 n'ont alors plus la même géométrie :

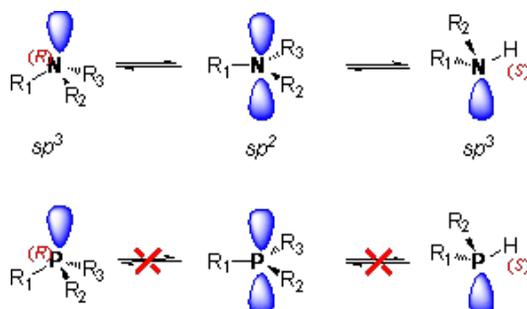


Les liaisons phosphore-oxygène sont très énergétiques : il est **oxophile**. La formation d'un oxyde de phosphine précipitant dans le milieu est alors souvent la force motrice des réactions.

Liaison	Energie (kJ mol^{-1})	Liaison	Energie (kJ mol^{-1})
P-O	594	C-O	356-381
P=O	824	C=O	723-757

2.2 Chiralité

Les phosphanes sont chiraux, contrairement aux amines. On observe l'"effet parapluie", inversion du doublet libre de l'azote à température ambiante. La barrière de racémisation pour l'azote est d'environ 30 kJ mol^{-1} tandis qu'elle est de 150 kJ mol^{-1} pour le phosphore. Les phosphanes sont donc dédoublables et stables à température ambiante.



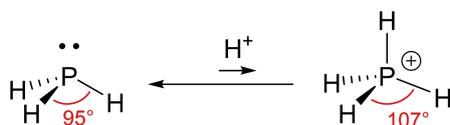
2.3 Acidité

Les phosphines sont des **bases moins fortes** que les amines correspondantes. La substitution influence grandement sur la basicité des phosphines, contrairement aux amines.

Amine	pK _a	Phosphine	pK _a
NH ₄ ⁺ /NH ₃	9,21	PH ₄ ⁺ /PH ₃	(-8)
CH ₃ NH ₃ ⁺ /CH ₃ NH ₂	10,62	CH ₃ PH ₃ ⁺ /CH ₃ PH ₂	(-2,5)
(CH ₃) ₂ NH ₂ ⁺ /(CH ₃) ₂ NH	10,64	(CH ₃) ₂ NH ₂ ⁺ /(CH ₃) ₂ NH	3,9
(CH ₃) ₃ NH ⁺ /(CH ₃) ₃ N	9,76	(CH ₃) ₃ PH ⁺ /(CH ₃) ₃ P	8,65

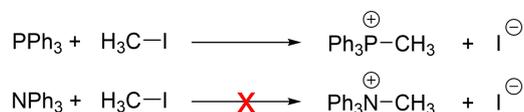
Cette différence s'explique par deux facteurs :

- La réorganisation de structure lors du passage de R₃P à R₃PH⁺ est plus important que celle pour le passage de l'amine à l'ammonium correspondant :
- L'énergie de solvation des phosphoniums est plus petite que celle des ammoniums. Elle est proportionnelle à l'inverse du rayon ionique et le rayon ionique des phosphoniums est plus grand que celui des ammoniums.

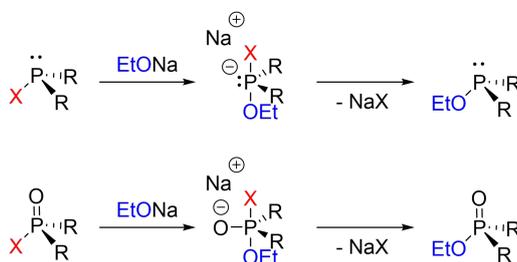


2.4 Réactivité

Nucléophilie Les phosphines sont de **meilleurs nucléophiles** que les amines. En effet, le doublet non liant du phosphore est plus dégagé que celui de l'azote du fait de la géométrie des composés trivalents. De plus, le doublet non liant de la phosphine est composé d'électrons de nombre quantique principal $n=3$ donc est plus polarisable, plus diffus et moins lié au noyau que celui de l'azote. Dans le cas de phosphines et amines aromatiques, le doublet de l'amine est plus engagé dans la délocalisation.

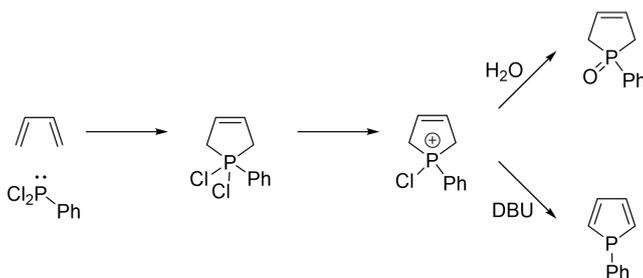


Electrophilie Les composés organophosphorés sont **électrophiles** car le phosphore est hypervalent. On peut alors préparer des phosphines en substituant une liaison phosphore-halogène par un carbanion ou autre nucléophile azoté, soufré ou oxygéné.



Biphilie Les dérivés trivalents du phosphore possédant deux halogènes participent à des réactions de cyclisation concertées. Le phosphore y joue le rôle d'électrophile et de nucléophile : on parle de réactivité **biphile**.

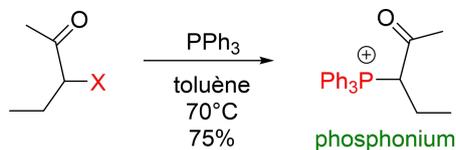
Cette réactivité permet de former des phosphores cycliques selon la cycloaddition de MC Cormack ci-après.



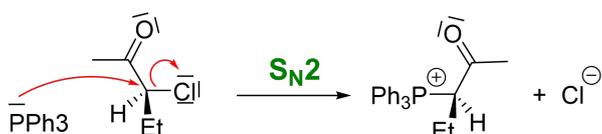
3 Caractère nucléophile des dérivés phosphorés en synthèse

3.1 Préparation de phosphoniums

Les phosphines sont des composés très nucléophiles grâce à leur doublet. Elles mènent aux phosphoniums via une substitution nucléophile de bilan :

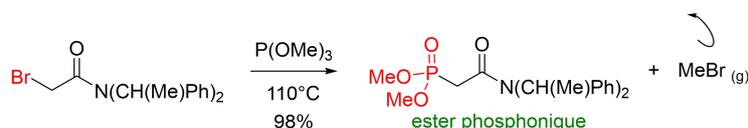


La substitution nucléophile est de type $\text{S}_{\text{N}}2$, on a donc une inversion de Walden. La réaction est **stéréospécifique**.

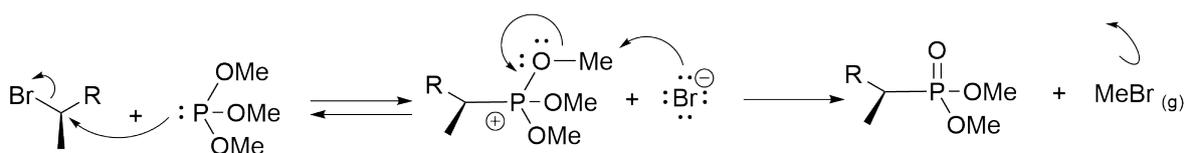


3.2 Préparation d'ester phosphoniques : réaction de Michaelis-Arbuzov

Les phosphites possèdent également un doublet non liant nucléophile. En les faisant réagir sur un halogénure d'alcane selon un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ on forme un premier sel de phosphonium instable à la chaleur. La liaison C-O d'un des ester est alors clivée par l'halogène relâché dans le milieu et on obtient le phosphonate.

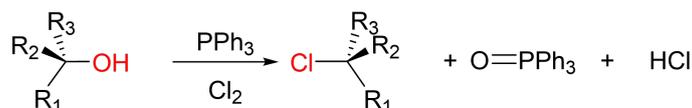


Le mécanisme implique une $\text{S}_{\text{N}}2$ donc la réaction est **stéréospécifique**. Dans cet exemple, MeBr est gazeux donc la dernière étape de la réaction n'est pas équilibrée.



3.3 Halogénéation d'alcools

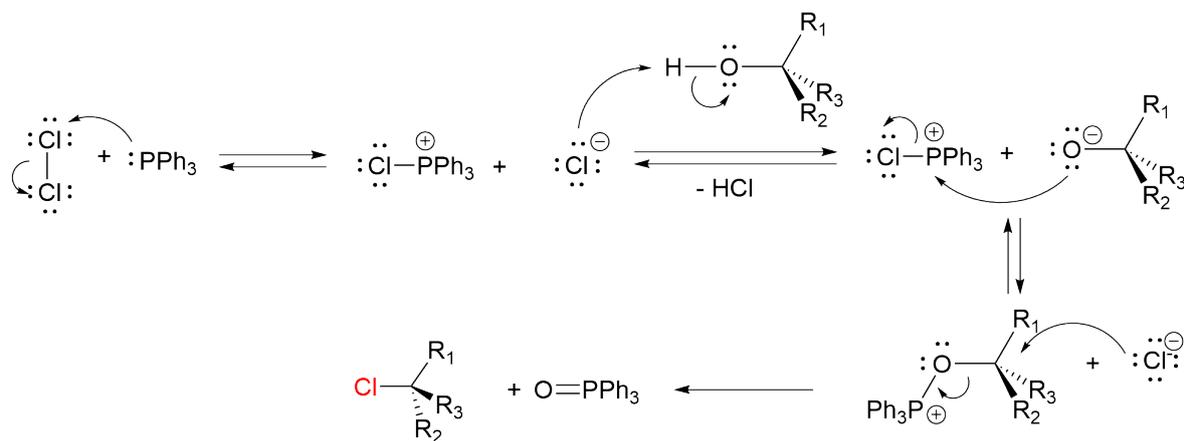
La nucléophilie des phosphines leur permet de réagir avec des dihalogènes pour former une nouvelle espèce très réactive vis-à-vis des nucléophiles. On peut ainsi halogéner des alcools primaires, secondaire, ou même aromatiques.



La réaction libère l'acide de l'halogène correspondant, que l'on prendra soin de piéger avec un ajout d'**imidazole** ou de pyridine.

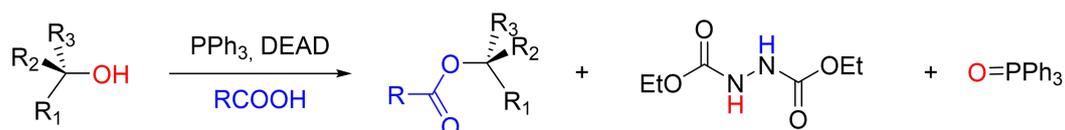
Le mécanisme repose sur une $\text{S}_{\text{N}}2$. La réaction est alors **stéréospécifique**.

On remarque que l'on forme un oxyde de phosphine lors de la réaction.

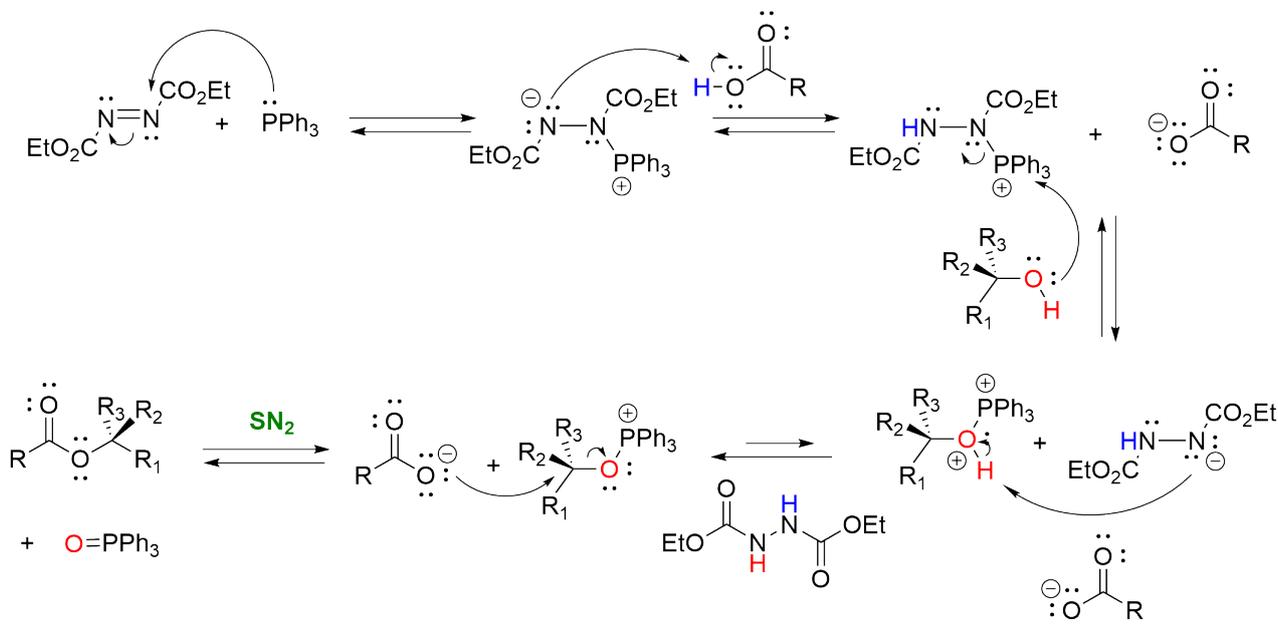


3.4 Substitution d'un hydroxyle : réaction de Mitsunobu

L'halogénéation n'est pas la seule interconversion de fonction sur un alcool rendue possible par la triphénylphosphine. En réalité, on peut substituer la fonction alcool par un grand nombre de nucléophiles selon la réaction **stéréospécifique** de Mitsunobu. En particulier, on peut la substituer par un acide carboxylique. Dans ce cas, on forme un ester avec inversion de configuration. Ça nous permet d'obtenir des **macrolactones** ou encore des alcools avec inversion de configuration après hydrolyse de l'ester.



La réaction a lieu en présence de triphénylphosphine et de diethyl azodicarboxylate (**DEAD**) et mène à l'inversion de configuration du centre qui porte le groupe hydroxyle.



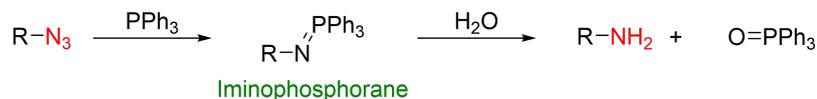
On peut la généraliser à différents nucléophiles NuH mais seulement si $\text{pK}_a(\text{NuH}/\text{Nu}^-) < 11$.

Le réactif **DEAD** peut être remplacé par le **DIAD**, moins dangereux, dans lequel les éthyles sont remplacés par des isopropyles.

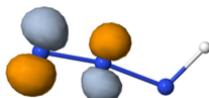
L'inconvénient de cette réaction est que l'oxyde de triphénylphosphine est difficile à séparer du produit formé.

3.5 Réaction de Staudinger

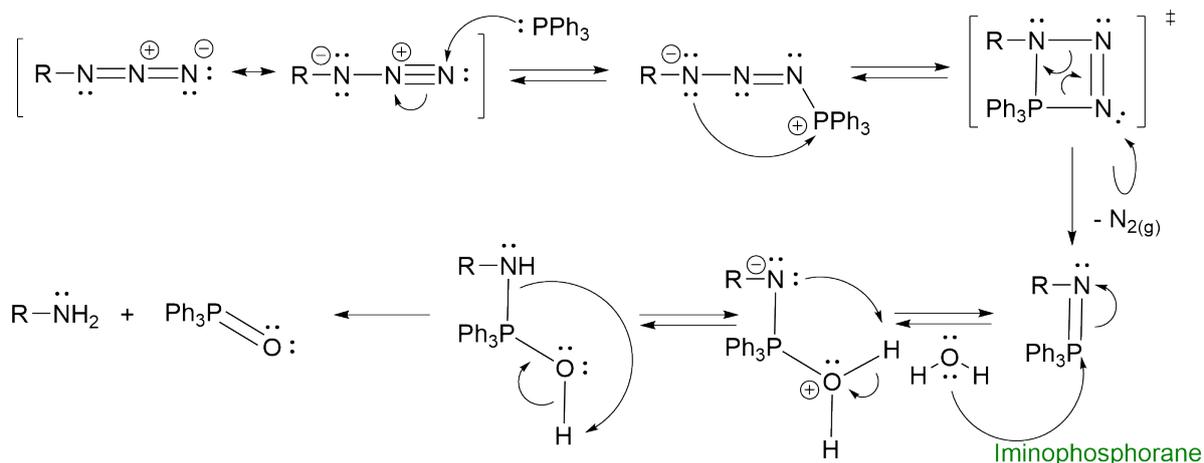
La réaction de Staudinger permet une réduction douce des azotures en amines primaires, sans hydrogène.



On peut écrire l'azoture sous deux formes mésomères limites et faire apparaître deux sites électrophiles. La phosphine réagit ici sous contrôle orbitalaire avec le lobe le plus gros de la BV de l'azote donc sur l'azote terminal. On peut s'en convaincre grâce à la BV de N_3H disponible sur OrbiMol.



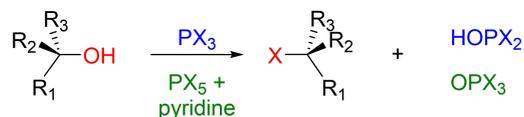
Dans cette réaction on utilise le départ de N_2 pour déplacer les équilibres. Selon le réactif utilisé pour réagir avec l'imino-phosphorane on a accès à différents groupes azotés (voir Kürti pour aller plus loin).



4 Caractère électrophile des dérivés phosphorés en synthèse

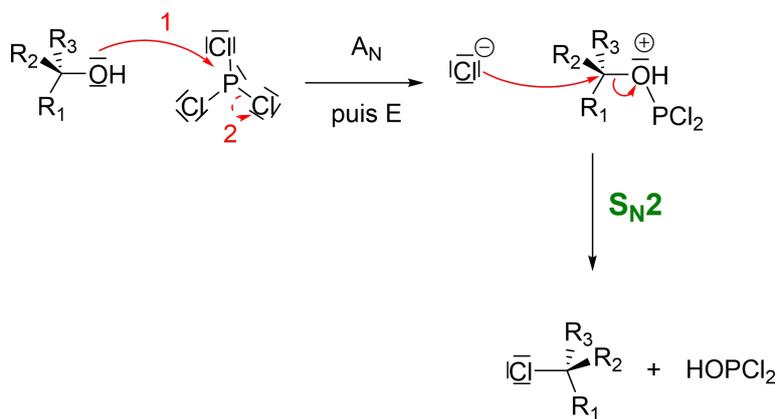
4.1 Halogénéation d'un alcool par un halogénure de phosphore

On peut alors utiliser PX_3 , PX_5 avec $X = Cl$ ou Br



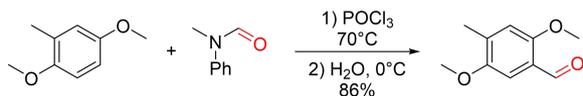
Avec PX_3 , trois halogénations sont possibles. Le sous produit final est $P(OH)_3$. Avec PX_5 , une seule halogénéation est possible car OPX_3 ne réagit plus.

Le mécanisme passe par une S_N2 donc la réaction est stéréospécifique.



4.2 Formylation de Vilsmeier-Haack

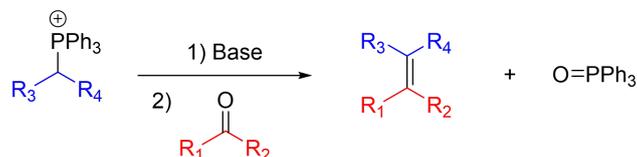
La formylation de Vilsmeier-Haack permet de formyler les composés aromatiques enrichis en électrons.



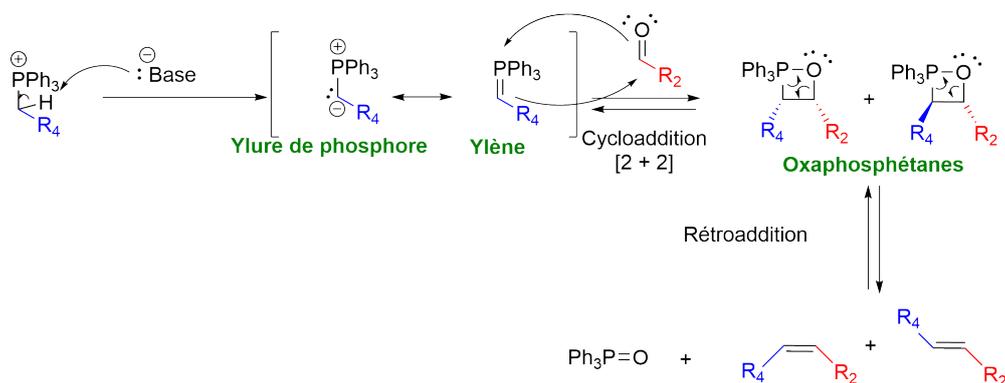
5 Autour de la réaction de Wittig

L'oléfination de Wittig converti un carbonyle en un alcène. Les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones et la réaction est impossible avec les esters.

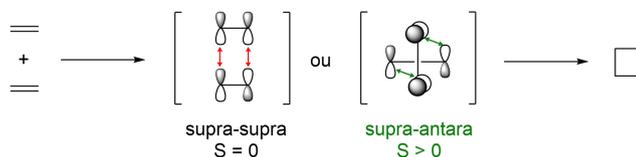
On utilise des bases fortes comme KHMDS, NaNH_2 ou tBuOK



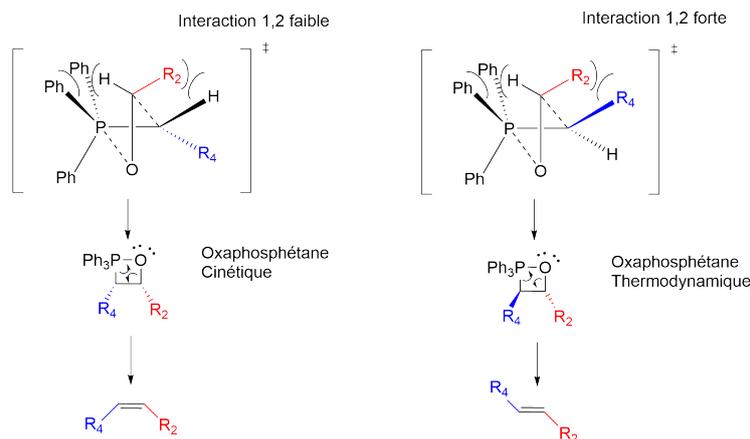
5.1 Mécanisme



On obtient deux produits différent. Pour rationaliser la stéréochimie, intéressons nous au complexe activé de la cycloaddition.



L'approche supra-supra n'est pas possible car elle ne donne pas de recouvrement. Avec l'approche supra-antara, on peut conclure sur la nature des oxaphosphétanes cinétique et thermodynamique.

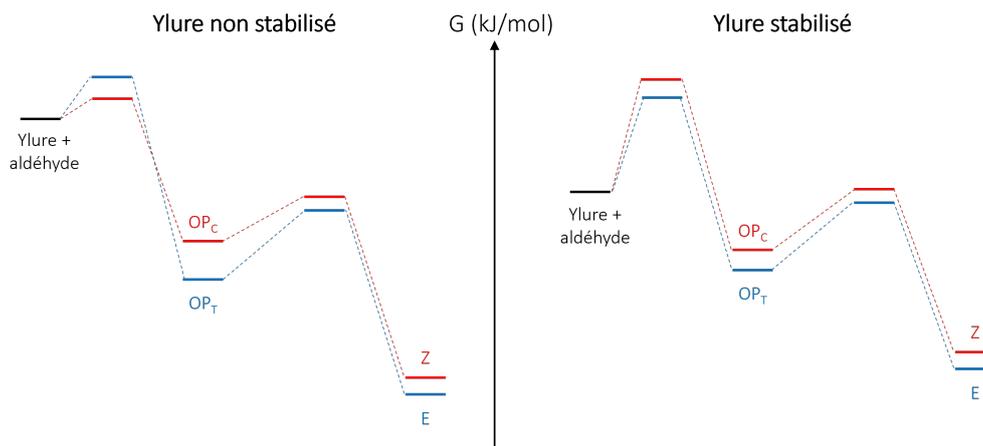


5.2 Stéréochimie

Intéressons nous maintenant à l'influence de l'ylure sur la stéréochimie. On dispose de trois ylures plus ou moins stabilisés, comme en témoignent le pK_a de leurs couples phosphonium/ylures.

Catégorie de l'ylure	Ylure non stabilisé	Ylure semi-stabilisé	Ylure stabilisé
Structure	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Alkyl})_2$	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{R})(\text{C}=\text{O})$
pK_a du phosphonium	20-23	1- 18	7 - 14
Génération de l'ylure	<i>in situ</i>	<i>in situ</i>	au préalable (isolable)
Sélectivité	(Z)	Mélange	(E)
Réaction	$\text{EtPPh}_3 \xrightarrow[2) \text{PhCHO, Et}_2\text{O}]{1) \text{BuLi, Et}_2\text{O}} \text{Ph-CH=CH-Et} \text{ (Z) } 87\%$		$\text{EtO-C(=O)-CH=CH-PPh}_3 \xrightarrow{\text{PhCHO, Et}_2\text{O}} \text{Ph-CH=CH-C(=O)OEt} \text{ (E) } 100\%$

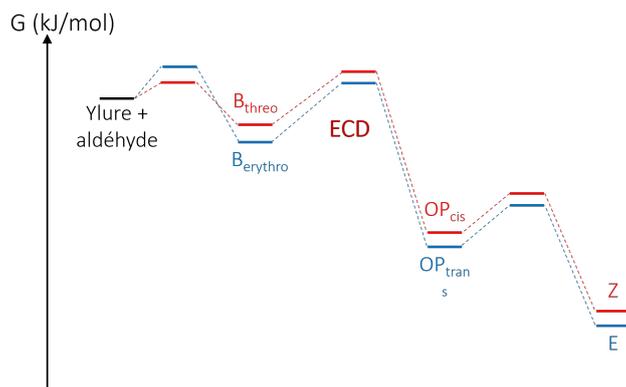
Pour expliquer l'influence de l'ylure sur la stéréochimie, on peut considérer qu'avec des systèmes stabilisés, la réaction est lente. On forme alors le produit thermodynamique. Dans le cas d'un système non stabilisé on se place sous contrôle cinétique et on forme le composé issu de l'oxaphosphorinane la plus rapidement produite.



5.3 Réactions analogues à la réaction de Wittig

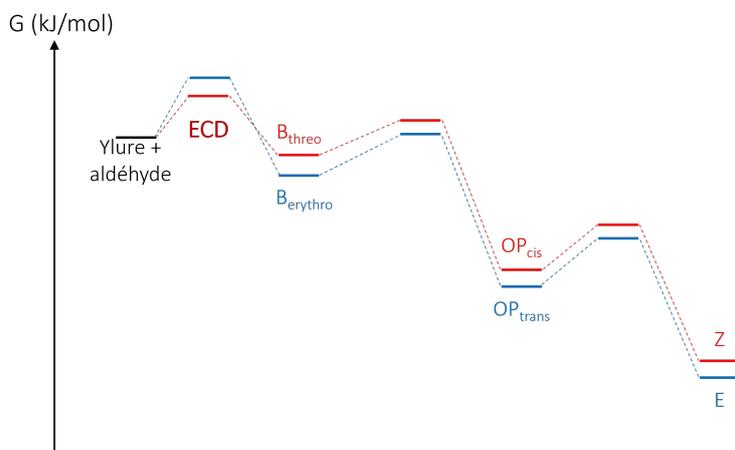
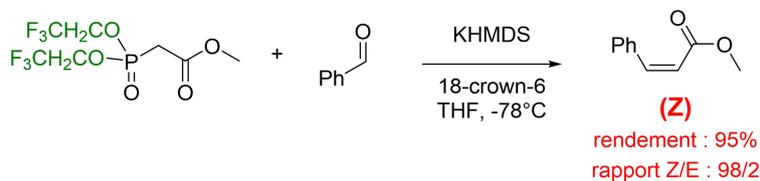
5.3.1 Ajout de sels de lithium : modification de Schläpfer

En présence de lithium, les oxaphosphorinanes s'ouvrent en lithiobétaine. Il suffit alors de déprotoner la bétaine pour permettre la formation de l'oxaphosphorinane la plus stable, malgré le manque de



5.4 Utilisation de phosphonate : HWE modification de Still-Gennari

Dans la modification de Still-Gennari, les phosphonates $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO}$ sont remplacés par des groupes $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-CO}$ électroattracteurs. La formation de l'oxaphosphétane est alors plus rapide. De plus, on utilise un solvant dissociant pour diminuer la force des liaisons O-M qui stabilisent la forme bétaine ouverte.



5.5 Bilan

Pour conclure sur les réactions de type Wittig, on retiendra que

Réaction	Dérivé phosphoré	Composé carbonylé	Conditions	Sélectivité	
Wittig		Ylure non stabilisé	Aldéhyde plus réactif que cétone	Sans sels de lithium	(Z) mélange
		Ylure semi stabilisé			
		Ylure stabilisé			(E)
Modification de Schlösser		Ylure non stabilisé	Aldéhyde plus réactif que cétone	Avec sel de lithium LiBr	(E)
Horner-Wadsworth-Emmons		Phosphonate	Aldéhyde ou cétone	solvant poolaire	(E)
Oléfination de Still-Gennari		Phosphonate	Aldéhyde ou cétone	Solvant dissociant	(Z)