

Le phosphore en chimie organique

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 27 juin 2020

Merci à Arthur Lasbleiz, Maëlle Mosser et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

Mots-clés : phosphore, réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, réaction de Michaelis-Arbusov, réaction de Mitsunobu, réaction d'Appel, réaction de Corey-Fuchs.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Réactivité des amines (nucléophilie) [L1-L2]
- Réactions élémentaires en chimie organique (addition, élimination, substitution nucléophile) [L1]
- Réactivité en chimie organique (électrophilie, nucléophilie, acido-basicité) [L2]
- Réaction de Wittig (sélectivité en fonction de l'ylure utilisé) [L2]
- Estérification de Fischer [L2]

Bibliographie :

- Rabasso, *Chimie organique - Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique* [Niveau : ★]
- synarchive.com [Niveau : ★★]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : ★]

Plan proposé

I - Une réaction de couplage C=C : la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons	1
A/ Réaction de Michaelis-Arbusov	2
B/ Comparaison des réactions de Wittig et de Horner-Wadsworth-Emmons .	2
II - Utilisation du phosphore pour l'interconversion de groupements fonctionnels	3
A/ Réaction de Mitsunobu	3
B/ Réaction de Corey-Fuchs	4

Introduction pédagogique

Ce cours s'ancre dans une séquence sur les hétéroéléments en chimie organique. Il permet de discuter en quoi les propriétés des hétéroéléments, bien différentes de celles des atomes régulièrement rencontrés (C, H, O, N, halogènes), offrent de nouvelles possibilités en termes de réactions.

Les élèves ont déjà vu la réaction de Wittig. On va présenter dans ce cours la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons qui offre une meilleure sélectivité pour le composé (E).

Difficultés :

- retenir la nomenclature des composés du phosphore ;
- différencier les sélectivités des réactions de Wittig et de HWE.

Exemples de TD : synthèses à trous faisant intervenir des composés du phosphore (déterminer produits, mécanismes)

Exemples de TP : réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

Introduction

Le phosphore se situe dans la même colonne que l'azote. Il possède ainsi des propriétés de nucléophilie similaire - il est en réalité plus nucléophile que l'azote. Néanmoins, pour des structures similaires, les composés du phosphore n'ont pas les mêmes propriétés acido-basiques que ceux de l'azote. Ainsi, le couple $\text{PH}_4^+/\text{PH}_3$ possède un $\text{p}K_a$ de -14 contre 9 pour le couple $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$. Mais, les hydrogènes portés par les carbones en α d'un atome de phosphore sont généralement assez acides.

La grande différence entre l'azote et le phosphore tient dans le fait que le phosphore peut être hypervalent, ce qui autorise un certain nombre de réactions nouvelles.

Objectifs – Connaître la réactivité de certains composés du phosphore.

I - Une réaction de couplage C=C : la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Considérons la réaction suivante, permettant l'obtention de la (+)-Stigmatelline A par couplage de deux synthons :

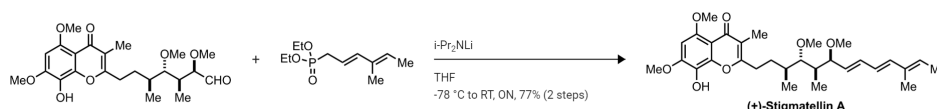


Figure 1 – Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) extraite de la synthèse totale de la (+)-Stigmatelline A (**Source** : synarchive.com).

On reconnaît une réaction similaire à la réaction de Wittig : on couple un groupement carbonyle et un composé du phosphore pour obtenir un alcène.

A/ Réaction de Michaelis-Arbusov

On peut tout d'abord se demander comment synthétiser le **phosphonate**, le composé du phosphore qui intervient dans la réaction de HWE. On part d'un halogénoalcane, sur lequel s'ajoute un **trialkylphosphite**, ici $P(OEt)_3$.

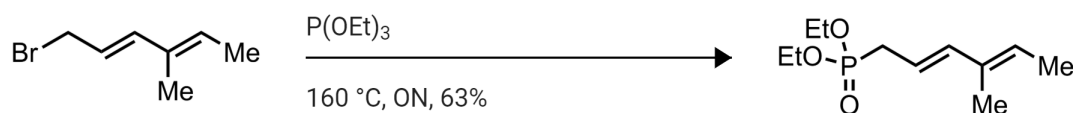


Figure 2 – Réaction de Michaelis-Arbusov extraite de la synthèse totale de la (+)-Stigmatelline A (**Source** : synarchive.com).

Le mécanisme de la réaction est une succession de deux substitutions nucléophiles d'ordre 2. Elle est rendue possible par le fait que le phosphore peut être hypervalent.

| Mécanisme – Voir la page "Michaelis-Arbusov Reaction" sur synarchives.

B/ Comparaison des réactions de Wittig et de Horner-Wadsworth-Emmons

La première étape de la réaction de HWE est la déprotonation du carbone en α du phosphore. Le pK_a du couple impliqué est proche de 30, tandis que si on avait utilisé un ylure de phosphore, il serait plus proche de 20 (dans le DMSO). On utilise ainsi une base plus forte (LDA) que pour la réaction de Wittig.

Ensuite, il y a couplage entre l'aldéhyde et le phosphonate déprotoné. Le mécanisme de la réaction est encore méconnu, mais on suppose qu'il se forme un intermédiaire réactionnel de type oxaphosphétane. La force motrice de la réaction est la formation d'une double liaison $P=O$ très énergétique (197 kcal/mol contre 175 kcal/mol pour une liaison $C=O$).

Cette réaction est plus intéressante que la réaction de Wittig pour plusieurs raisons :

- la réaction est **plus rapide** ;
- la réaction se fait sous **contrôle thermodynamique** donc on forme **sélectivement l'alcène (E)**. Cela est dû au fait que le phosphonate peut stabiliser la charge négative du carbone par délocalisation électronique. Dans l'exemple ci-dessus, elle est également stabilisée de l'autre côté de la chaîne par les doubles liaisons conjuguées ;
- le sous-produit de la réaction est un **phosphate** $PO_2(OEt)_2^-$, très soluble dans l'eau contrairement au produit. Il sera donc beaucoup plus simple à éliminer que l'oxyde de phosphine, sous-produit de la réaction de Wittig, moyennement soluble en milieu aqueux et donc plus difficile à éliminer.

II - Utilisation du phosphore pour l'interconversion de groupements fonctionnels

A/ Réaction de Mitsunobu

La première étape de la réaction de Mitsunobu est une estérification. Cette réaction, normalement très lente et peu déplacée vers la formation des produits est catalysée par deux catalyseurs nucléophiles : la triphénylphosphine et un azodicarboxylate. Ces deux composés activent la nucléophilie de l'acide carboxylique.



Figure 3 – Schéma général de la réaction de Mitsunobu (Source : Drouin (p. 407)).

| **Mécanisme** – Voir le Rabasso (p. 31).

On voit dans le mécanisme que la réaction de Mitsunobu permet d'inverser la configuration absolue d'un carbone asymétrique.

Par la suite, l'acide carboxylique peut être saponifier pour redonner un alcool de configuration absolue inversée (Drouin (p. 406)).

On peut aussi considérer le remplacement de l'acide carboxylique par un autre nucléophile dans la réaction de Mitsunobu. On peut alors faire une interconversion de fonctions couplée à une inversion de configuration absolue d'un carbone.

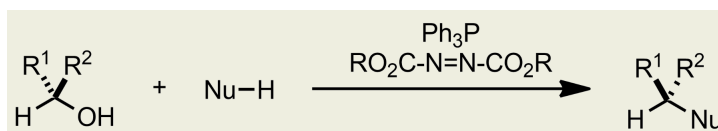


Figure 4 – Schéma général de la réaction de Mitsunobu (Source : synarchive.com).

"Nu" représente un groupement nucléophile. Il peut s'agir d'un acide carboxylique, mais aussi d'un hydroxyle, d'un azoture, ...

Enfin, rien n'empêche que le nucléophile soit un synthon de la synthèse totale. On peut ainsi également utiliser cette réaction pour la construction du squelette carboné d'une molécule (voir la synthèse totale de la Ziziphine N).

| **Remarque** – Une autre réaction qui permet l'interconversion de groupements fonctionnels et une inversion de configuration absolue est la réaction d'Appel. Elle permet de convertir un alcool en halogénure à l'aide de la triphénylphosphine.

B/ Réaction de Corey-Fuchs

La réaction de Corey-Fuchs permet de convertir un aldéhyde en alcyne, en passant par un intermédiaire réactionnel dibromoalcène.

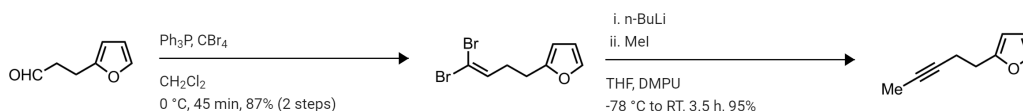


Figure 5 – Réaction de Corey-Fuchs extraite de la synthèse totale du brevisamide (Source : synarchive.com).

Le mécanisme de la réaction est semblable à ceux des réactions d'Appel et de Wittig.

| **Mécanisme** – Voir sur la page "Corey-Fuchs Reaction" sur synarchive.com.

Conclusion

Les composés du phosphore permettent de réaliser des réactions de couplage (réactions de Wittig et de HWE) et d'interconversion de fonctions (réactions de Mitsunobu, d'Appel et de Corey-Fuchs) grâce à la nucléophilie du phosphore, mais également au caractère acide des hydrogènes en α du phosphore.

Le phosphore possède également de nombreuses autres propriétés. Il s'agit notamment d'une bonne base de Lewis. C'est pourquoi il est couramment utilisé dans les complexes de métaux de transition sous sa forme phosphine, par exemple dans les catalyseurs à base de palladium ou ceux de Grubbs pour la métathèse des alcènes.