

La chimie organique du phosphore dans ses applications industrielles *

par Georges Sturtz

(Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale, avenue Victor-le-Gorgeu, 29283 Brest Cedex)



Le phosphore élément indispensable à la vie, notamment dans ses combinaisons minérales à l'état d'anions phosphates et dans ses structures biochimiques à l'état d'organophosphates, apparaît de plus en plus dans ses combinaisons organiques, à travers les potentialités d'applications qu'elles présentent, comme un élément industriel important.

Ce développement devrait se poursuivre malgré l'impact réel du coût de l'énergie dans cette chimie organique particulière. Ce qui le rend incontestablement tributaire de la crise énergétique actuelle.

Cependant, les potentialités des composés organophosphorés sont telles que, malgré cette contrainte du coût énergétique, cette chimie organique du phosphore devrait faire l'objet de recherches et développement avec, à l'horizon, de bons gages de succès.

Nous voudrions insister ici, sur quelques applications industrielles de composés organophosphorés en abordant brièvement la synthèse de ces composés et leurs applications, ce qui nous permettra de situer le rôle de certains intermédiaires importants.

Nous avons choisi de développer quatre domaines d'applications qui nous sont apparus comme les plus intéressants :

- la chimie organique du phosphore dans ses applications à l'ignifugation des macromolécules,
- la chimie organique du phosphore dans ses applications à l'extraction des métaux,
- la chimie organique du phosphore dans ses applications pharmalogiques et phytosanitaires,
- la chimie organique du phosphore en tant qu'intermédiaire de synthèse en chimie fine.

Nous ne présenterons dans chaque domaine que quelques exemples ponctuels.

Chimie organique du phosphore dans ses applications à l'ignifugation.

Bien que le rôle du phosphore dans l'ignifugation des macromolécules soit encore assez mal connu, l'expérience prouve que l'adjonction d'un faible pourcentage de phosphore confère alors à ces polymères des propriétés ignifugeantes (1).

On suppose que les organophosphorés seraient susceptibles d'agir notamment comme catalyseurs de recombinaison de radicaux.

Dans la pratique, on utilise ces composés sous deux formes, soit des adjuvants soit des produits fonctionnels réactifs (2).

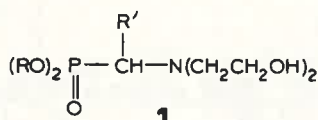
Les adjuvants sont en général des composés non fonctionnels qui sont incorporés dans le polymère sous forme de simple charge. Leur gros inconvénient est de s'éliminer plus ou moins rapidement de la masse du matériau, ce qui entraîne une perte progressive de l'ignifugation.

Les produits fonctionnels sont incorporables directement dans la macromolécule et permettent le maintien de ses propriétés ignifuges dans le temps. Toutefois, comme ils font partie intégrante de cette macromolécule, ils ont tendance à en modifier les propriétés physiques.

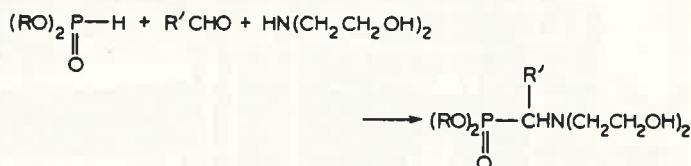
Parmi les différents groupes de composés difonctionnels, les diols apparaissent comme des intermédiaires intéressants puisqu'ils interviennent dans de nombreux polymères (polyuréthanes, polyesters, polycarbonates, etc.).

L'une des familles les plus développées l'a été par la firme Stauffer sous le nom de Fyrol (3). Ce sont des amino diols phosphonates de

formule générale 1 :



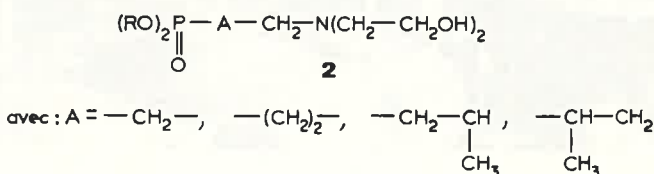
La réaction de Mannich permet la synthèse de ces composés par condensation d'un dialkyl phosphite sur l'éthanolamine en présence d'un aldéhyde :



Le composé pour lequel R = C₂H₅ et R' = H est commercialisé sous le nom de Fyrol 6.

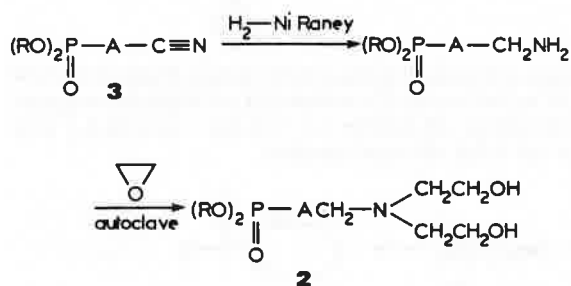
On peut également jouer sur la synergie phosphore halogène en utilisant le phosphite de dichloroéthyle (R = ClCH₂CH₂).

Nous avons dans notre laboratoire (4, 5, 6) développé des familles d'amino diols sensiblement analogues de structure générale 2 :



* Conférence présentée au 1^{er} Congrès international des composés phosphorés organisé par l'Institut Mondial du Phosphate, 17-27 octobre 1977, Rabat (Maroc).

Ces aminophosphonates 2 sont préparés par réduction des cyanophosphonates 3 sur nickel Raney W₂, l'action de l'oxyde d'éthylène à l'autoclave conduit à 2 :



Ces diols, utilisés comme additifs ignifugeants en mélange avec des polyols et diisocyanates industriels, conduisent à des polyuréthanes

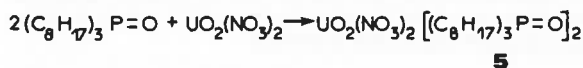
Chimie organique du phosphore dans ses applications à l'extraction des métaux

On connaît depuis de nombreuses années les propriétés extractives du tributyl phosphate (T.B.P.) qui ont été utilisées notamment dans l'extraction de l'uranium ; le renchérissement des minerais métallifères, la disparition progressive des minerais riches, le traitement des combustibles irradiés nécessitent une amélioration constante de la sélectivité des extractants.

Les propriétés de certains composés organophosphorés laissent prévoir des développements intéressants dans ce domaine.

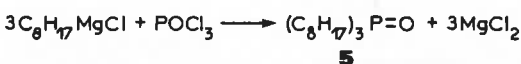
Ainsi l'un des procédés en voie de développement pour la récupération de l'uranium dans les phosphates naturels consiste en l'extraction liquide-liquide d'une solution sulfurique et phosphorique par un mélange de l'oxyde de trioctyl phosphine 5 (T.O.P.O.) et de l'acide bis (éthyl-2 hexyl) phosphorique (H) (D.E.H.P.).

Le T.O.P.O. donne en effet avec le nitrate d'uranyle un complexe 2 : 1 (7).



Trois types de synthèse ont été décrits pour la préparation du T.O.P.O.

• Le procédé aux magnésiens qui consiste à faire réagir soit dans l'éther (8) soit dans un hydrocarbure (heptane, isooctane, etc.) (9) le magnésien du chlorure de *n* octyle sur l'oxychlorure de phosphore



• L'alkylation directe du phosphore est décrite par des auteurs russes (10). Dans un premier temps, l'hydrocarbure iodé est préparé par action de l'octanol sur le phosphore rouge en présence d'iode

La chimie organique du phosphore dans ses applications pharmacologiques et phytosanitaires

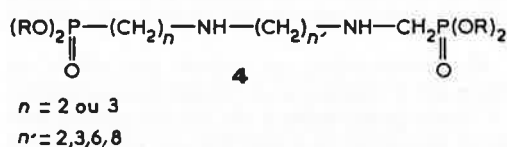
En pharmacologie (14) plusieurs composés organophosphorés sont utilisés soit pour leur propriétés inhibitrices de certains systèmes enzymatiques, soit, pour leurs propriétés de vecteur du principe actif. Au premier groupe se rattache le diisopropyl fluoro phosphate (Diflupyl) 6.

Les propriétés anticholinestérasiques sont utilisées en oculistique. Le Diflupyl 6 provoque en effet un rétrécissement pupillaire prolongé (myosis) recherché dans le traitement de certains glaucomes.

Il est préparé par action de l'isopropanol sur le trichlorure de

phosphore. Le diisopropyl phosphite formé traité par le chlore conduit au diisopropyl phosphorochloridate qui réagit avec le fluorure de sodium :

Par ailleurs, d'autres composés difonctionnels susceptibles de donner des réactions de polycondensation ont été préparés, on peut citer entre autres les diamines diphosphonates 4 :

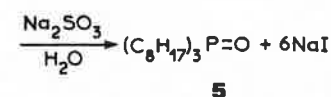


En ce qui concerne l'ignifugation proprement dite, les différents tests utilisés pour classer les matériaux ont semblé-t-il conduit à montrer que l'atome de phosphore n'est pas en lui-même suffisant pour apporter un maximum de pouvoir ignifugeant, il est nécessaire de jouer sur la synergie phosphore, halogènes (6), antimoine.

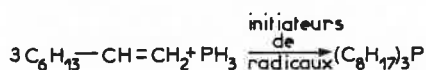
selon la réaction :



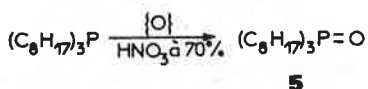
L'iodo-1 octane est ensuite condensé sur le phosphore rouge en présence d'iode et le complexe intermédiaire est décomposé par le sulfite de sodium :



• Le procédé le plus simple et qui paraît le plus apte au développement industriel, parce que le moins coûteux, repose sur l'addition radicalaire du phosphore d'hydrogène sur l'octène-1, produit pétrolier facilement accessible. La réaction peut être initiée soit par des peroxydes (peroxyde de benzoyle) soit par des dérivés azoïques (azo bis isobutyronitrile) soit par rayonnement U.V. (11, 12) :

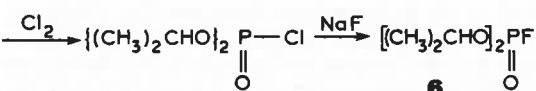
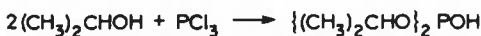


La trioctylphosphine est oxydée par l'acide nitrique à 70 % pour donner le T.O.P.O.



Par ailleurs, Leroy et Martin (13) ont récemment abordé, en étroite collaboration avec notre laboratoire, l'étude du pouvoir complexant de certaines β céto-phosphonates qui pourraient devenir les extractants de la troisième génération.

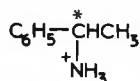
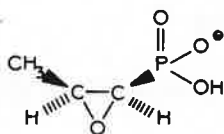
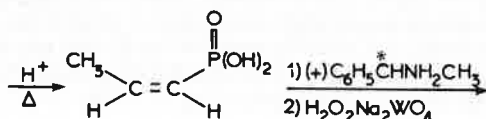
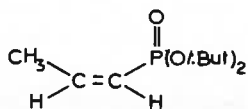
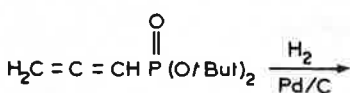
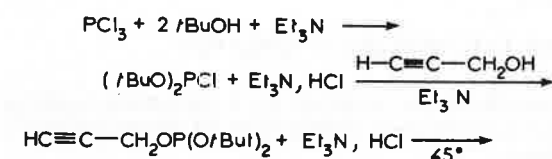
phosphore. Le diisopropyl phosphite formé traité par le chlore conduit au diisopropyl phosphorochloridate qui réagit avec le fluorure de sodium :



Par ailleurs, l'époxy-1,2 propyl phosphonate (Phosphonomycine) **7** est un nouvel antibiotique isolé à partir de cultures de *Streptomyces Fradiae*. Son mode d'action bactéricide s'explique par une inhibition irréversible d'une pyruvate phosphotransférase qui bloque la croissance de la membrane bactérienne (15, 16).

Parmi les nombreux modes d'accès brevetés par la société Merck Sharp and Dohme pour parvenir à ce composé, nous avons retenu le schéma suivant :

Le ditertiobutyle phosphochloridite est préparé par action de l'alcool tertiobutylque sur le trichlorure de phosphore en présence de triéthylamine. L'alcool propargylique est ensuite ajouté pour former le ditertiobutyl phosphite de propargyle qui peut subir un réarrangement thermique en allényl phosphonate de ditertiobutyle. La réduction de ce composé conduit sélectivement au propényl phosphonate de ditertiobutyle-(Z). Un chauffage en milieu acide provoque la désalkylation avec formation de l'acide phosphonique correspondant qui est époxydé par l'eau oxygénée en présence de tungstate de sodium. La résolution du (-) époxy-1,2 propyl phosphonate Z est réalisée à partir de la (+) α phénéthyl amine. Ces diverses réactions sont reportées ci-dessous :

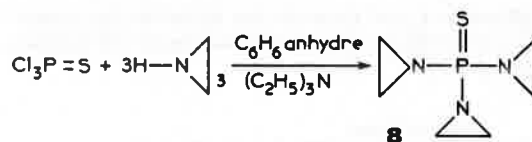


7

Il nous a paru également intéressant de signaler les propriétés de phosphoramides dérivées de l'éthylène imine dans la chimiothérapie de certains cancers.

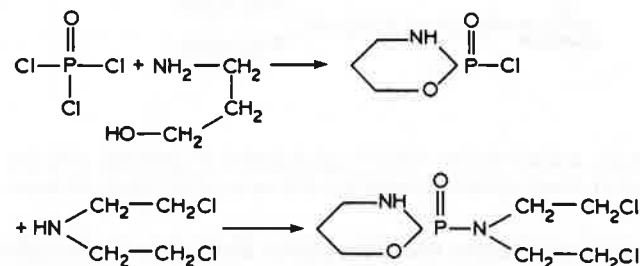
Dans cette approche, l'entourage phosphoré sert avant tout de vecteur à la partie alkylante éthylène imine assez comparable à la « moutarde à l'azote » c'est-à-dire la N méthyl bis chloréthylamine.

On peut ainsi citer la N,N',N"-triéthylène thiophosphoramide (Thiotepa) **8** qui est obtenue par action de l'éthylène imine sur le thio-trichlorure de phosphore dans le benzène anhydre en présence de triéthylamine



8

Plus récemment, une cyclophosphamide (Endoxan) **9** a également été utilisée avec un certain succès. Cette molécule est préparée par action de l'oxytrichlorure de phosphore sur l'amino-1 propanol-3 puis condensation sur la bis chloroéthylamine.



9

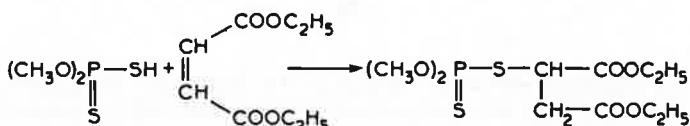
Cette chimiothérapie à l'aide de ces composés phosphorés jointe à un traitement efficace des activités secondaires néfastes a amélioré considérablement les résultats obtenus dans la lutte contre cette terrible maladie.

La chimie des organophosphorés apporte également une contribution considérable aux traitements phytosanitaires aussi bien au niveau des pesticides (17) (insecticides, fongicides, herbicides) ou bien comme régulateur de croissance.

Le Docteur Fest (17 bis) présente une conférence sur ce sujet.

En ce qui concerne les pesticides et notamment les insecticides, en schématisant et simplifiant au maximum, disons que dans la plupart des exemples, les composés agissent soit directement, soit au niveau de métabolites par l'intermédiaire d'une inhibition (plus ou moins réversible) d'un processus enzymatique. L'inhibition de la cholinestérase apparaît dans un grand nombre de cas mais d'autres systèmes enzymatiques peuvent également intervenir.

Un certain nombre d'insecticides ont une structure dérivée de l'acide O,O dialkyl phosphoro dithioïque. Ainsi le malathion **10** qui est synthétisé par un procédé en une seule étape, qui consiste dans un premier temps à faire réagir le pentasulfure de phosphore sur le méthanol et de condenser *in situ* l'acide O,O diméthyl phosphoro dithioïque sur l'ester diéthyl maléique en catalyse basique.



10

Ce composé est inactivé par une estérase chez les mammifères. Des insectes par contre transforment le groupement P = S en phosphoryle P = O, ce qui a pour effet d'accroître *in vivo* la toxicité du produit sur ces espèces (P = S, L.D₅₀ sur le rat mâle 1 200 mg/kg; P = O, L.D₅₀ sur le rat mâle 90 mg/kg).

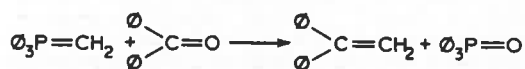
Chimie organique du phosphore en tant que moyen de synthèse en chimie fine

Ce que l'on appelle la chimie fine (chimie thérapeutique, chimie des parfums, etc.) a incontestablement bénéficié des recherches fondamentales effectuées dans le domaine des carbanions en α de l'atome de phosphore. Quelques chercheurs ont ainsi donné leur nom à des

réactions qui sont maintenant utilisées industriellement. Nous allons en voir quelques exemples :

En 1953, Wittig (18) décrit la première réaction entre le méthylène

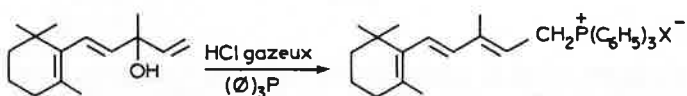
triphényl phosphorane et un composé carbonylé (benzophénone) qui conduit à l'obtention d'un dérivé éthylénique (diphényl-1,1 éthane) :



Cette réactivité particulière de ces alkylidène triphényl phosphoranes a été utilisée, par la suite, notamment par la Badische Anilin und Soda Fabrif (B.A.S.F.) (19) qui a mis en œuvre un procédé de synthèse de la vitamine A à partir de la réaction de Wittig.

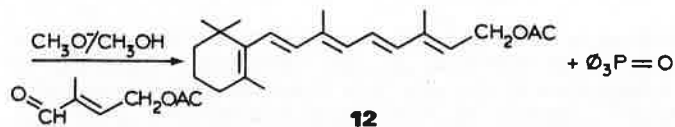
On connaît l'importance de cette vitamine sur le plan du métabolisme. Elle est en effet connue comme vitamine de croissance, vitamine anti-infectieuse, vitamine des troubles de la vision nocturne. Comme telle, elle est fabriquée sur la base d'un tonnage mondial important (environ 5 000 t an).

Une étape importante dans la réalisation industrielle fut franchie lorsque les chercheurs allemands montrèrent qu'il était possible de remplacer les composés initialement utilisés à la formation d'alkylidène triphényl phosphorane par divers alcoolates métalliques beaucoup moins coûteux. L'étape clef de la réaction consiste à faire réagir le vinyl β ionol sur la triphényl phosphine en présence d'acide chlorhydrique gazeux. On obtient ainsi l'ylure de phosphore 11 qui a subi une transposition allylique.



11

Par action du méthylate dans le méthanol, on crée le phosphorane qui est condensé sur l'aldéhyde en C_5 pour conduire à l'acétate de la vitamine A 12 et à l'oxyde de triphényl phosphine.



12

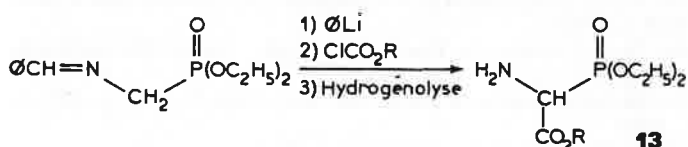
L'oxyde de triphényl phosphine peut être réduit en phosphine par action du phosgène et donc recyclé.

Quelques années après la découverte de Wittig, Horner (20) d'une part, Emmons (21) d'autre part décrivent une réaction assez analogue à partir des oxydes de phosphines et surtout des phosphonates fonctionnels plus réactifs que les phosphoranes analogues pour l'obtention de dérivés éthyléniques et cyclopropaniques fonctionnels.

En ce qui concerne les potentialités de cette réaction d'Horner-Emmons (22, 23), il nous a paru intéressant de présenter ici trois exemples parmi les nombreux mémoires qui ont trait à ce sujet.

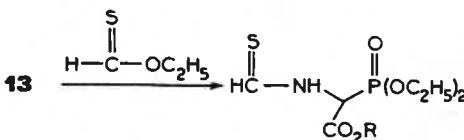
Il s'agit de la synthèse totale en série Céphalosporines développée par la Société Merck-Sharp and Dohme (24), et de la description d'un nouveau type de neuroleptique en série cyclopropanique d'une part, de la synthèse de l'Isolavandulol dans l'industrie des parfums d'autre part.

Les Céphalosporines peuvent être considérées comme une nouvelle classe d'antibiotiques très intéressante par le spectre antibactérien très large qu'elles possèdent. Ces composés sont en effet actifs contre la plupart des germes Gram positifs, mais aussi contre certains Gram négatifs. Ils résistent à la pénicilline et sont par conséquent actifs vis-à-vis des staphylocoques pénicillino-résistants. On prépare par la suite des réactions, l'amino ester phosphonique :



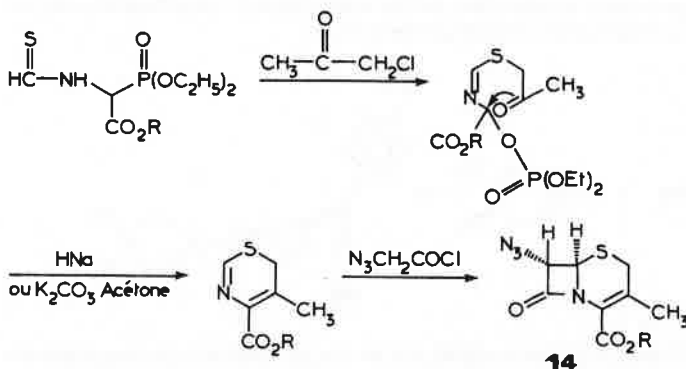
13

Celui-ci est transformé par thionoformylation en l' α -thionoformamido phosphonoacétate de diéthyle.



13

Ce composé réagit avec le chloropropanone (25) pour donner après une réaction d'Horner-Emmons intramoléculaire le dérivé hétérocyclique qui réagit lentement avec le chlorure d'azidoacétyle pour conduire au 7 α azido cephem 14 susceptibles de conduire à des céphalosporines diversement modifiées.



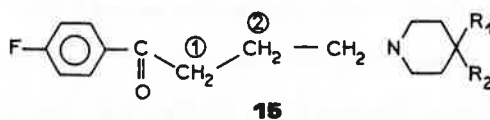
14

Nous avons abordé dans notre laboratoire (26, 27) la synthèse de composés possédant une activité sur le système nerveux central.

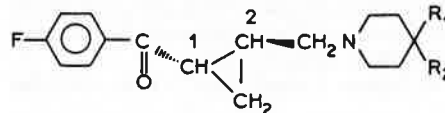
La pharmacologie moléculaire essayant de relier autant que faire se peut la structure chimique à l'activité biologique, il nous a paru intéressant de voir si des modifications dans les degrés de liberté d'une molécule reconnue active, étaient susceptibles de provoquer une variation dans l'activité de l'analogue rigidifié. Nous avons par cette approche, le secret espoir d'obtenir une spécificité d'action plus grande et d'éviter ainsi certains effets secondaires susceptibles d'accroître la toxicité du produit.

Le Professeur Janssen, ayant mis en évidence les propriétés neuroleptiques de nombreux composés pipéridiniques dérivant de la parafluoro chloro 4 15, il nous a semblé intéressant d'essayer d'interdire la libre rotation entre les carbones 1 et 2 de ces molécules.

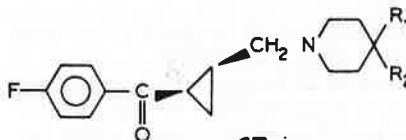
De cette manière, les conformations rendues possibles par l'hybridation sp^3 des trois carbones étaient réduites à deux configurations *cis* ou *trans* par rapport au cycle trigonal.



15

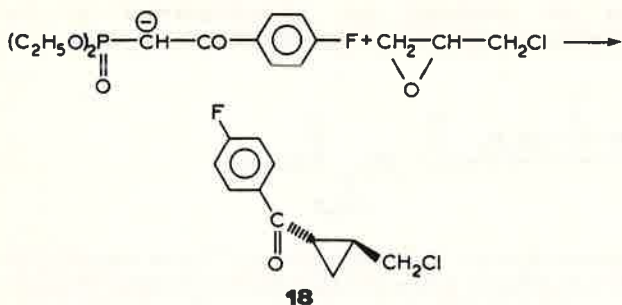


16 trans

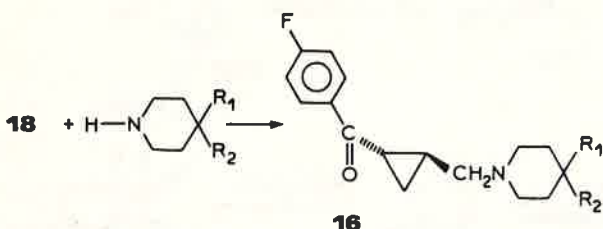


17 cis

Par la méthode de cyclopropanation dérivée de la réaction d'Horner-Emmons, il nous a été possible d'obtenir dans de bonnes conditions le chloro méthyl-1 parafluoro benzoyl-2 cyclopropane de stéréochimie *trans* 18.



A partir de cette cétone, nous avons pu passer par une substitution nucléophile, dans des conditions voisines de la réaction décrite par le professeur Janssen, aux dérivés aminométhyl-1 parafluoro benzoyl-2 cyclopropanes de configuration *trans*.



Sans entrer dans le détail, disons que les résultats pharmacologiques intéressants, puisque l'un des composés est toujours en stade clinique sur l'homme, ont, dans un premier temps, permis de réfuter l'hypothèse avancée initialement qui liait l'activité neuroleptique à des transferts d'énergie intramoléculaire impliquant une conformation fermée du type spiroépéridol.

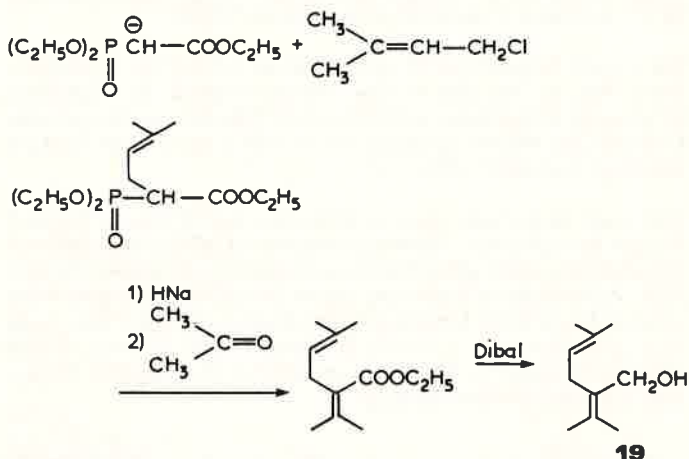
Il semble plus plausible d'envisager une interaction membranaire plane au niveau des cellules du système nerveux central, avec de ce fait modification membranaire des transferts ioniques et moléculaires. Nous n'en dirons pas plus sur ce sujet d'autant que la recherche thérapeutique au niveau du système nerveux central demande encore beaucoup de travaux scientifiques pour affiner notre connaissance dans ce domaine.

En chimie des parfums, décrivons brièvement la synthèse de l'Isolavandulol

Bibliographie

- (1) J. W. Lyons, *The chemistry and uses of fire retardants* John Wiley, New York, 1970.
- (2) M. Sander et E. Steininger, *J. Macromol. Sci., Rev. in Macromol. Chem.*, 1967, **C1**, 1.
- (3) R. M. Beck et E. N. Walsh, Stauffer Chemical Co, Brevet US 1963, 3.076.010.
- (4) G. Sturtz et J. C. Clement, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, p. 1833 et p. 1837.
- (5) J. C. Clement, *Thèse de Doctorat d'État*, CNRS n° A.O. 11433, Université de Bretagne Occidentale, 18 juin 1975 et références citées.
- (6) A. Belbeoch, *Thèse de Doctorat d'État*, Université de Bretagne Occidentale, 15 décembre 1976 et référence citées.
- (7) A. H. A. Meyn et Y. D. Soman, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1964, **26**, 287.
- (8) C. Blace, K. Brown et C. Coleman, U.S. Atomic Energy Comm., ORNL, 1964, 17 novembre 1955.
- (9) L. J. Zakhartin, O. Yu. Okhlobystin et B. N. Strisnin, *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otd. Khim. Nauk*, 1962, p. 2002-2008.
- (10) V. V. Malovik, J. K. Mazepa, M. D. Pivovarov, V. J. Semenis, N. G. Feschenko et A. V. Kirsanov, *Khim. Teckhn.*, 1974 (2), p. 13-17.
- (11) A. R. Stiles, F. F. Rust et W. E. Vaugman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3282.
- (12) M. M. Rauhut, H. A. Currier, A. M. Semsel et V. P. Wystrach, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 5138.
- (13) J. F. Leroy, J. L. Martin, Actes du 1^{er} Congrès international sur les composés phosphorés, 17-27 octobre 1977 (Rabat), Imphos, 1978, p. 717.

vandulol (28). Pour la synthèse de cet alcool, qui, comme son nom l'indique, présente les caractéristiques odoriférantes de l'extrait de lavande, on utilise la réaction d'Horner-Emmons à partir du carbanion du carbéthoxy éthyl phosphonate de diéthyle. Celui-ci est tout d'abord alkylé par le chlorure de diméthyl allyle. On procède à la réaction d'oléfination par condensation sur la cétone et l'ester biéthylénique formé est réduit par le diisobutylaluminium pour conduire à l'Isolavandulol 19.



Ce rapide survol de l'utilisation des composés organophosphorés, dans des domaines aussi différents qui vont de la chimie thérapeutique à la chimie des matériaux, montre les potentialités évidentes de ces composés.

Nous avons souvent retrouvé des intermédiaires comme le trichlorure de phosphore et les phosphites qui se trouvent encore en aval. Ces composés sont préparés à partir du phosphore rouge.

Nous avons fait allusion dans notre introduction à la dépendance énergétique de cette chimie qui, bien évidemment, a subi les effets de l'augmentation de son coût. Si la croissance de la production de phosphore apparaît pour le moment et de ce fait un peu stagnante, le développement de produits plus élaborés lié à la mise en évidence de propriétés biologiques, synthétiques, extractives, anticorrosives, ignifuges, etc. par les laboratoires de recherches travaillant dans ce domaine devrait donner une impulsion nouvelle à cette chimie.

- (14) A. Lespagnol, *Chimie des médicaments*, Tome 1. 2. 3., Technique et Documentation 1974.
- (15) D. Hendlin et al., *Science* 1969, **166**, p. 122.
- (16) E. J. Glamkowski, G. Gal, R. Purick, A. J. Davidson et M. Sletzing, *JOC* 1970, p. 3510.
- (17) C. Fest, K. J. Schmidt, *The Chemistry of Organo phosphorus pesticides*, Springer Verlag, New York, 1973.
- (17 bis) C. Fest, Actes du 1^{er} Congrès international sur les composés phosphorés, 17-27 octobre 1977 (Rabat), Imphos, 1978, p. 633.
- (18) G. Wittig et G. Geisler, *Ann. Chem.*, 1953, **44**, p. 580.
- (19) Procédé B.A.S.F.
- (20) L. Horner, H. Hoffmann et H. Wippel, *Ber.* 1958, p. 61.
- (21) W. S. Wadsworth et W. D. Emmons, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, p. 1733.
- (22) G. Sturtz, Colloque International du C.N.R.S., Chimie organique du phosphore 1970. G. Sturtz, G. Lavielle et H. Normant, *Bildung und reaktionen von alpha phosphoryl carbanionen*, *Chem. Zeitung* 1972, **96**, p. 503.
- (23) J. Boutagy et R. Thomas, *Chem. Rev.* 1974, **74**, p. 87.
- (24) B. G. Christensen et al., *Tetrahedron Lett.*, 1973, p. 4645.
- (25) B. G. Christensen et al., *Tetrahedron Lett.*, 1973, p. 4649 et *JOC* 1974, p. 3384.
- (26) M. Baboulene, G. Sturtz et R. Hache, *Chimie Thérapeutique*, 1972, p. 493.
- (27) M. Baboulene et G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, p. 1585 et p. 2929.
- (28) P. Teisseire, *Recherches* 1964, p. 14.