

RÉALISATION ET ANALYSE D'UNE RÉACTION DE WITTIG PAR UTILISATION DES TECHNIQUES DE LA MICROCHIMIE

Nicolas CHEYMOL

Lycée Louis Le Grand - 123, rue Saint Jacques - 75005 Paris
nd.cheymol@infonie.fr

Richard-Emmanuel EASTES

Laboratoire de chimie des processus d'activation moléculaire
Ecole normale supérieure - 24, rue Lhomond - 75005 Paris
eastes@junie.ens.fr

Résumé

Cet article propose la réalisation d'une réaction de Wittig stéréosélective en milieu biphasique, suivie de l'interprétation théorique de la réactivité observée. Cette manipulation a été réalisée à petite échelle afin d'en diminuer les coûts, d'en réduire le temps de réalisation, et d'en accroître la sécurité. Elle a été mise au point et testée au lycée Louis Le Grand, afin d'être incluse dans une séance de travaux pratiques pour les élèves des classes préparatoires de deuxième année (option PC).

Introduction

L'exploitation des techniques de microchimie prend tout son sens lorsqu'il s'agit de réaliser des expériences figurant dans les programmes scolaires, mais difficilement réalisables en séances de travaux pratiques, à cause de leur coût, des risques qu'impliquent la manipulation des réactifs nécessaires lorsqu'ils sont dangereux, ou à cause des difficultés techniques qu'elles entraînent.

C'est pour cette raison que nous proposons ici une synthèse qui ne peut être réalisée à l'échelle habituelle du centième de mole, en raison de son coût et des dangers qu'elle représente, mais qui pourtant illustre un aspect important de la chimie moderne et des programmes de l'enseignement supérieur : la réaction de Wittig.

Sur le plan théorique, en plus de proposer un exemple de ce type de réaction, elle présente l'avantage d'illustrer clairement le phénomène de stéréosélectivité, dont la compréhension par les étudiants revêt une importance capitale.

Sur le plan expérimental, nous avons cherché à développer le maximum de techniques pour permettre le suivi de la réaction et la caractérisation des produits : contrôle des étapes de purification par CCM, mesure de la température de fusion avant et après recristallisation (les valeurs sont très différentes), caractérisation par spectrophotométrie infrarouge, étude du spectre RMN pour caractériser la stéréosélectivité.

Enfin, un aspect très attrayant de la manipulation proposée ici, outre le faible prix de revient par poste (6 francs en réactifs), est sa très grande facilité de mise en oeuvre, grâce à l'emploi de conditions relativement douces et d'une verrerie très classique. En effet, la réalisation de cette expérience ne nécessite pas l'emploi de verrerie spécialisée ; elle requiert cependant l'utilisation de très petits entonnoirs frittés ou de très petits büchners (un à deux centimètres de diamètre).

1. SYNTHÈSE DU E-1-(9-ANTHRANYL)-2-PHÉNYLÉTHÈNE PAR UNE RÉACTION DE WITTIG

L'utilisation en synthèse des ylures de phosphore a été développée à l'origine par G. Wittig (1897-1987) et ses collègues de l'Université de Heidelberg, ce qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 1979. La réaction dite « de Wittig » permet la formation d'une fonction alcène à partir d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone, mais en général cette réaction conduit à de meilleurs rendements avec les aldéhydes) et d'un ylure de phosphore de type $R_3P=CH-R'$, lui-même obtenu par l'action d'une base sur un sel d'alkyl- ou d'arylphosphonium $R_3P^+-CH_2-R'$; X^- . Selon la nature du sel d'alkyl ou d'arylphosphonium, du solvant et de la base employés, il est possible d'obtenir un alcène de configuration géométrique E ou Z.

Généralement, les réactions de Wittig font appel à des conditions expérimentales particulières : solvant anhydre, protique ou aprotique, atmosphère inerte, utilisation de bases organolithiées ou d'amidure de lithium ou potassium. Dans la réaction proposée, aucune de ces précautions ou conditions ne sont nécessaires. Le milieu réactionnel est biphasique ; la base employée est la potasse contenue dans la phase aqueuse, et le sel de phosphonium est le réactif qui est transféré d'une phase à l'autre. Quant à l'aldéhyde, il se trouve dans la phase organique (voir figure 1). Dans ces conditions et grâce à l'emploi de petites quantités de réactifs, la réaction est facile à mettre en oeuvre et très rapide (30 minutes d'agitation à température ambiante).

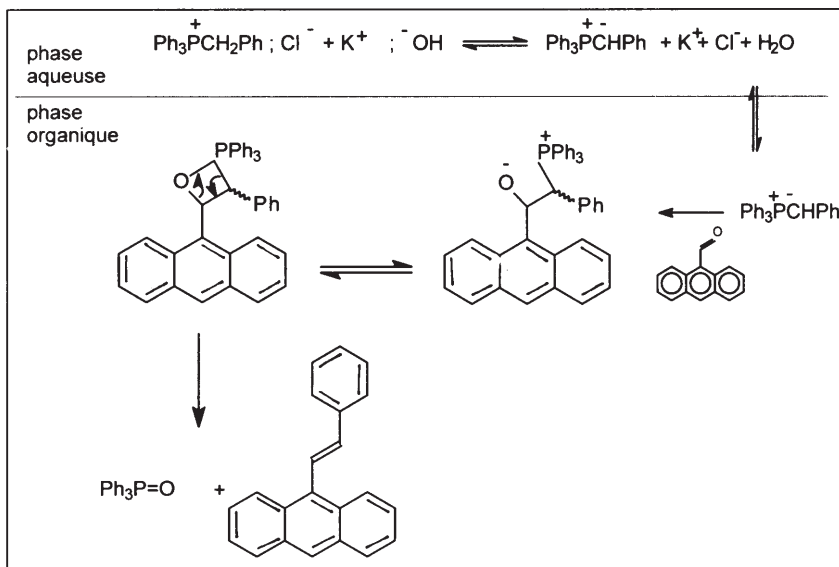


Figure 1 : schéma réactionnel général ; illustration du transfert de phase.

2. PARTIE EXPÉRIMENTALE [1]**Matériel****Produits**Préparation de la solution aqueuse de potasse

Erlenmeyer de 25 mL	potasse (hydroxyde de potassium)
Barreau aimanté	eau distillée
Agitateur magnétique	
Support + pince	
Cristalliseur de 50 mL	
Eprouvette graduée de 10 mL	

Pour la synthèse

Tube à essai	9-anthraldéhyde
(diamètre 1 cm, longueur min. 10 cm)	chlorure de
Barreau aimanté	benzyltriphénylphosphonium
Agitateur magnétique	dichlorométhane
2 Pipettes graduées de 1 mL et de 5 mL	
Propipette	
Petite spatule	

Pour l'extraction et la purification

Ampoule à décanter (60 ou 100 mL)	eau
2 erlenmeyers de 50 mL	dichlorométhane
1 Ballon de 25 mL	éthanol absolu
Évaporateur rotatif	glace
Cristalliseur de 50 mL	sulfate de magnésium anhydre
2 Eprouvettes graduées de 10 mL	
Entonnoir	
Baguette de verre	
Papier filtre	
Entonnoir fritté ou buchner de faible diamètre	
Fiole de filtration	

Pour l'analyse

Banc Kofler	toluène
Plaques de silice sur support (pour CCM)	
Tube capillaire	
Pot de confiture	
Lampe UV (facultative)	
Spectrophotomètre infrarouge (facultatif)	
Spectrophotomètre UV-visible (facultatif)	
Spectromètre RMN 250 MHz (facultatif)	

La réaction

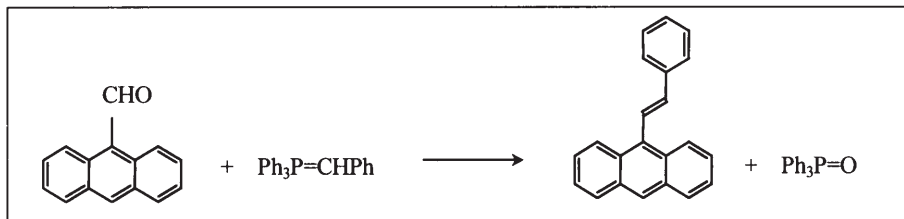


Figure 2 : bilan de la réaction.

2.1 Préparation de la solution aqueuse de potasse à 50 % en masse

Remarque : la potasse étant très corrosive, il convient de la manipuler avec des gants.

Un erlenmeyer de 25 mL, fixé à l'aide d'une pince sur un support métallique, contenant un barreau aimanté, est placé dans un cristalliseur de 50 mL contenant de l'eau froide. L'agitation est assurée par un agitateur magnétique. Peser 5 g de potasse et les placer dans l'erlenmeyer. Ajouter 10 mL d'eau distillée et agiter pendant 5 minutes.

2.2 2- La synthèse

Remarque : le chlorure de benzyltriphénylphosphonium étant toxique par contact avec la peau, il convient de faire la manipulation avec des gants.

Dans un tube à essai contenant un petit barreau aimanté, placer 485 mg (1,25 mmole) de chlorure de benzyltriphénylphosphonium à l'aide d'une spatule. Ajouter alors 285 mg (1,25 mmole) de 9-anthraldéhyde. Additionner 1,5 à 2 mL de dichlorométhane avec une pipette graduée de 5 mL surmontée d'une propipette. Agiter le mélange vigoureusement. Avec une pipette de 1 mL prélever 0,65 mL de la solution de potasse préparée préalablement, puis l'additionner au mélange réactionnel, à raison d'une à deux gouttes toutes les 7 secondes (l'addition se fait en 5 à 10 minutes). Continuer l'agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est de couleur marron.

2.3 Traitement du brut réactionnel

2.3.1 Extraction

Retirer le barreau aimanté et transférer le contenu du tube à essai dans une ampoule à décanter de 50 ou 100 mL surmontée d'un entonnoir. A l'aide d'une éprouvette graduée de 10 mL ajouter 7 mL de dichlorométhane et 5 mL d'eau. Boucher l'ampoule à décanter et agiter vigoureusement. Retirer le bouchon et laisser décanter. Si une émulsion apparaît entre les deux phases, frotter l'ampoule avec les mains en faisant de petits cercles. Si l'interface est toujours peu visible, mélanger l'émulsion à l'aide d'une baguette de verre. Recueillir la phase organique dans un erlenmeyer de 50 mL, puis extraire la phase aqueuse avec 5 mL de dichlorométhane (procéder comme précédemment si une émulsion apparaît).

2.3.2 Séchage de la phase organique et évaporation du solvant

Réunir les phases organiques, ajouter 1 à 2 g de sulfate de magnésium anhydre, agiter manuellement l'erlenmeyer et laisser reposer 5 minutes. Munir un ballon rodé de 25 mL d'un entonnoir contenant un papier filtre, filtrer la phase organique, laver l'erlenmeyer avec 2 mL de dichlorométhane et évaporer le solvant à l'évaporateur rotatif.

Remarque : Afin de réaliser une chromatographie sur couche mince (CCM) du brut réactionnel, prélever quelques gouttes du filtrat avant l'évaporation du solvant.

Une fois le solvant évaporé, il apparaît un solide de couleur jaune fluorescent dans le ballon. Retirer le ballon de l'évaporateur, triturer le solide à l'aide d'une petite spatule. Mesurer la température de fusion de ce solide au banc Kofler ($T_f = 110-115^\circ\text{C}$).

2.3.3 Recristallisation

A l'aide d'une éprouvette graduée de 10 mL, ajouter 5 mL d'éthanol absolu dans le ballon contenant le solide, et chauffer l'ensemble jusqu'à ébullition de l'alcool. Si tout le solide n'est pas dissout, rajouter 1 à 2 mL d'éthanol absolu. Laisser la solution se refroidir à température ambiante pendant 15 minutes, et achever la recristallisation en plongeant le ballon pendant 10 minutes dans un cristalliseur contenant un mélange eau-glace.

Filtrer le solide sur fritté (ou buchner), le laver avec 1 mL d'éthanol froid. On récupère environ 200 mg de solide jaune fluorescent formant de petites paillettes ($r \approx 60\%$).

2.4 Analyse

2.4.1 Température de fusion

Mesurer la température de fusion des cristaux obtenus ($T_f = 131^\circ\text{C}$; littérature : $131-133^\circ\text{C}$).

2.4.2 Analyse par chromatographie sur couche mince

Dans un pot à confiture, déposer environ 10 mL de toluène prélevé avec une éprouvette graduée de 10 mL, et déposer dans le pot une feuille de papier filtre. Laisser l'atmosphère de la cuve se saturer en éluant. Découper une plaque de silice pour CCM (3 cm x 8 cm). Faire un trait au crayon à 1 cm du bord inférieur et repérer deux emplacements pour le dépôts des échantillons.

Préparation des échantillons :

9-anthraldéhyde : une pointe de spatule dans 2 mL de dichlorométhane

brut réactionnel : une goutte de la solution après filtration (cf. 3-2)

A l'aide d'un capillaire, déposer le réactif et le brut réactionnel sur la plaque, et la placer dans le pot. Laisser migrer jusqu'à ce que le front de l'éluant soit parvenu à 1 cm

au dessous du bord supérieur de la plaque. Sortir alors la plaque, tracer un trait au crayon pour repérer le front de l'éluant. On observe des taches de couleur jaune (il n'est pas nécessaire d'employer de lampe UV pour la révélation) ; déterminer leur R_f .

R_f (9-anthraldéhyde) = 0,7 ;

R_{f1} du brut de réaction = 0,7 : correspond au réactif ;

R_{f2} du brut de réaction = 0,9 : c'est le produit de la réaction.

2.4.3 4-3- Analyse par spectrophotométrie infrarouge [2]

Le produit étant solide, il est nécessaire de réaliser le spectre sur pastille de bromure de potassium.

Bandes caractéristiques attendues	Nombre d'onde donné par les tables en cm^{-1}	Bandes caractéristiques du produit
disparition de la bande correspondant au carbonyle	1700	plus de bande
vibration d'élongation $=\text{C}-\text{H}$ (alcène + aromatiques)	3000-3100	3010-3100
vibration de déformation angulaire hors du plan des $=\text{C}-\text{H}$ et du cycle pour un composé aromatique monosubstitué	715-780 680-710	739 688
vibration de déformation angulaire hors du plan des $=\text{C}-\text{H}$ pour un alcène de stéréochimie E	980-960	965
vibration de déformation angulaire hors du plan des $=\text{C}-\text{H}$ pour un alcène de stéréochimie Z	730-665	présence de bandes

Tableau 1 : comparaison des spectre infrarouges théorique et expérimental du produit de la réaction.

2.4.4 Spectroscopie RMN du proton

(nécessaire pour déterminer sans ambiguïté la stéréochimie de la double liaison (spectre en annexe))

L'analyse par spectrophotométrie infrarouge du solide obtenu ne permet pas de conclure quant à la stéréochimie (Z ou E) de la double liaison. En effet, on remarque sur le spectre la présence de bandes dans le domaine correspondant aux vibrations de déformation angulaire hors du plan des groupes $=\text{C}-\text{H}$ des alcènes de stéréochimie Z (même si ces bandes peuvent signifier l'existence d'un noyau aromatique monosubstitué). Seule la

spectroscopie RMN du proton permet de prouver la stéréochimie en déterminant la constante de couplage J entre les deux atomes d'hydrogène portés par la double liaison :

$J_{\text{trans}} = 12\text{-}18 \text{ Hz}$ (en général 17 Hz)

$J_{\text{cis}} = 6\text{-}12 \text{ Hz}$ (en général 10 Hz)

Résultats : Spectre RMN du proton 250 MHz dans CDCl_3

Déplacements chimiques en ppm	Identification	Multiplicité et constantes de couplages en Hz
7,20-8,40	14 H aromatiques	plusieurs multiplets
7,84	1 H vinylique	doublet J = 16,8
6,84	1 H vinylique	doublet J = 16,8

Tableau 2 : données de résonance magnétique nucléaire du produit de la réaction.

2.4.5 Spectrophotométrie UV-visible (spectres en annexe)

Solvant : dichlorométhane

9-anthraldéhyde : 264 nm et 402 nm

Alcène : 258,5 nm et 388 nm

3. COMMENTAIRES

3.1 1- Mécanisme de la réaction [2]

La réaction de Wittig met en jeu un ylure de phosphore. Celui-ci est synthétisé par déprotonation du sel de phosphonium correspondant, lui même préparé par action d'un halogénure d'alkyle sur la triphénylphosphine (dans la réaction proposée, il s'agit du chlorure de benzyle).



En effet, le groupe méthylène en α de l'atome de phosphore comporte des atomes labiles, grâce à l'existence d'une forme mésomère non chargée de l'ylure, dite « ylène », dans laquelle l'atome de phosphore est pentavalent¹. Cette acidité étant relativement faible dans le cas des sels d'alkylphosphonium, il est tout de même nécessaire de recourir à des bases

¹ Dans toute la suite, nous ne considérerons que la forme ylure, sauf dans les notes 3 et 5.

fortes (organolithien, diisopropylamidure de lithium (LDA) par exemple) pour les déprotonner.

Cependant la stabilisation supplémentaire de la base conjuguée par un groupe attracteur d'électrons permet l'emploi d'une base plus faible ; c'est par exemple le cas des sels d'arylphosphonium (voir schéma 1).

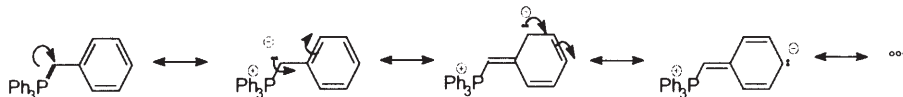


Schéma 1 : forme mésomères de l'ylure stabilisé.

Le tableau 3 donne quelques valeurs de pK_a dans le DMSO pour le méthylène en α du phosphore :

Sel de phosphonium	$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{Ph} ; \text{Cl}^-$	$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3 ; \text{Cl}^-$	$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{COOEt} ; \text{NO}_3^-$
pK_a	17,4	22,5	8,5

Tableau 3 : valeurs des constantes d'acidités du méthylène en α du phosphore dans le diméthylsulfoxyde pour différents dérivés organophosphorés.

Plusieurs propositions ont été faites pour tenter d'interpréter tous les aspects de la réaction de Wittig. Parmi elles, le modèle que nous proposons est souvent évoqué, car il est cohérent avec la plupart des observations expérimentales. Cependant, il ne s'agit que d'un modèle, et la littérature contient diverses variantes, introduites par leurs auteurs pour tenter d'interpréter de façon plus satisfaisante tel ou tel résultat expérimental.

Dans ce modèle, une fois l'ylure formé, il réagit sur l'atome de carbone du groupe carbonyle par addition nucléophile pour donner l'intermédiaire appelé bétaine [1]. La bétaine ainsi formée peut donner lieu à un équilibre avec un intermédiaire oxaphosphétane [2], puis l'élimination de l'oxyde de triphénylphosphane² conduit à l'alcène correspondant [3]. C'est cette dernière étape qui constitue la force motrice de la réaction par création d'une liaison double $\text{P}=\text{O}$ très énergétique (535 kJ/mol, contre 370 kJ/mol pour la liaison $\text{C}-\text{C}$)³.

² Cette dénomination est recommandée par l'IUPAC.

³ Une variante de la première étape de ce mécanisme consiste à considérer le réactif phosphoré non plus sous sa forme ylure, mais sous sa forme ylène (voir schéma 1). L'interaction entre le carbonyle et l'ylène n'est alors plus une addition nucléophile, mais

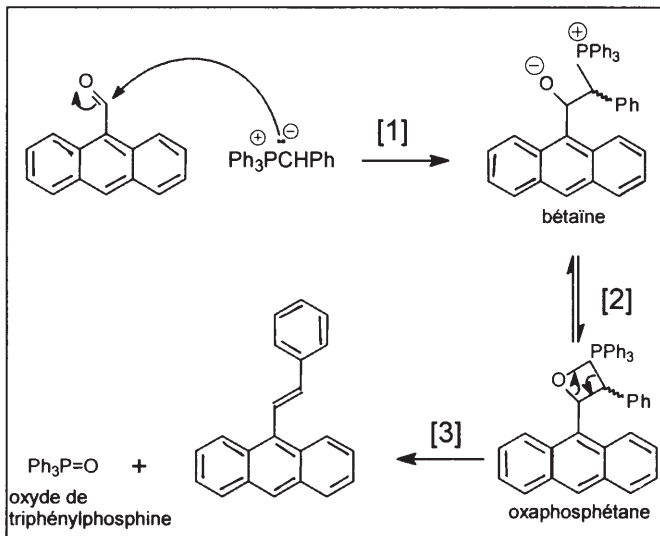


Figure 3 : représentation des trois étapes clefs du modèle proposé.

3.2 Origine de la stéréosélectivité [3] et [4]

La stéréosélectivité dépend fortement des conditions opératoires ainsi que de la stabilité de l'ylure. Ainsi, pour des ylures stabilisés, on obtient majoritairement l'alcène de configuration géométrique E, alors que l'emploi d'ylures non stabilisés conduit majoritairement à l'alcène Z... sauf en présence de sels de lithium, où la stéréosélectivité est à nouveau inversée.

L'interprétation que nous proposons ci-dessous tente de rationaliser ces observations à partir des notions de contrôles cinétique et thermodynamique, appliquées à l'étape de

une cycloaddition [2+2] *supra-antara*, ce qui mène directement à l'oxaphosphétane. Ce dernier peut alors conduire à l'alcène par élimination de la molécule d'oxyde de triphénylphosphane, ou s'ouvrir pour se transformer en une bétaine, identique à celle obtenue par le mécanisme d'addition nucléophile.

Ce modèle est conforté par l'observation suivante : au cours de réactions de Wittig particulières, il est possible d'isoler les intermédiaires oxaphosphétanes, mais les bétaines n'ont jamais été isolées, sauf en présence de sels de lithium. Cependant, il est possible de synthétiser et d'isoler des bétaines par action de triphénylphosphine sur des époxydes, ce qui prouve que ce ne sont pas des molécules imaginaires.

Certains auteurs distinguent en outre les deux variantes en fonction du type d'ylure utilisé. Pour notre propos, dans la mesure où les deux hypothèses conduisent toutes deux aux mêmes résultats, nous ne nous appuierons que sur la première, sauf dans la note relative au paragraphe "origine de la stéréosélectivité".

formation des bétaines. Il se trouve en effet que la bétaine de configuration relative érythro⁴ est la moins stable, mais c'est celle qui se forme le plus rapidement⁵.

⁴ Dans toute la suite, par soucis de clarté, on utilisera les termes érythro et thréo, qui correspondent respectivement aux nomenclatures (R^*S^*) et (R^*R^*) recommandées par l'IUPAC.

⁵ L'interprétation de cette observation est délicate, car elle nécessite la connaissance de la géométrie de l'état de transition de l'étape de formation des bétaines. On peut en fait considérer que celui-ci est analogue à l'état de transition supra-antara d'une cycloaddition [2+2] : cet état de transition supra-antara est représenté ci-dessous. Dans ce cas, c'est bien sûr la LUMO (BV) du carbonyle (électrophile) qui interagit avec la HOMO (HO) de l'ylure (nucléophile), que nous considérerons ici sous sa forme ylène, comme cela a été indiqué dans la note 1. L'addition est supra pour l'ylène et antara pour le carbonyle, car le groupement PPh_3 oblige la liaison $C=P$ à se placer perpendiculairement au plan du carbonyle. G et P sont respectivement les groupements volumineux et non volumineux de l'ylène (ici le groupement phényle et H). Le groupement G se place bien entendu du côté de l'oxygène, pour éviter une interaction défavorable avec R_1 et R_2 . Dans le cas étudié ici, R_1 et R_2 sont respectivement le groupement anthracényle et H. Il apparaît clairement que pour éviter une interaction déstabilisante entre l'ylène et R_1 , ce dernier doit se positionner au dessus de la liaison $C=O$, c'est-à-dire vers l'avant du plan de la feuille sur le schéma ci-dessous.

Or cette configuration conduit à l'oxaphosphétane dans lequel les deux plus gros groupements, G et R_1 , sont du même côté du cycle (ici, celui qui correspond à la bétaine érythro). Il n'y a pas d'interactions déstabilisantes entre les substituants dans l'état de transition, mais elles apparaissent ensuite dans la bétaine et l'alcène. En ce qui concerne la formation de la bétaine thréo, c'est le contraire : lorsque l'état de transition est dessiné (R_2 est cette fois le groupement anthracényle), on visualise très bien les interactions déstabilisantes entre les substituants. Ces interactions disparaissent ensuite dans la bétaine elle-même, ainsi que dans l'alcène correspondant. Cela explique le croisement des courbes d'énergie potentielle entre les états de transition et les bétaines dans cette première étape.

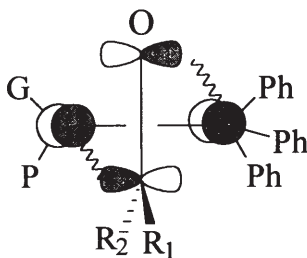


Schéma de l'état de transition [2+2] supra-antara :

Dans l'état de transition le plus stable, $R_2 < R_1$. Cela conduit à l'oxaphosphétane ou à la bétaine les moins stables.

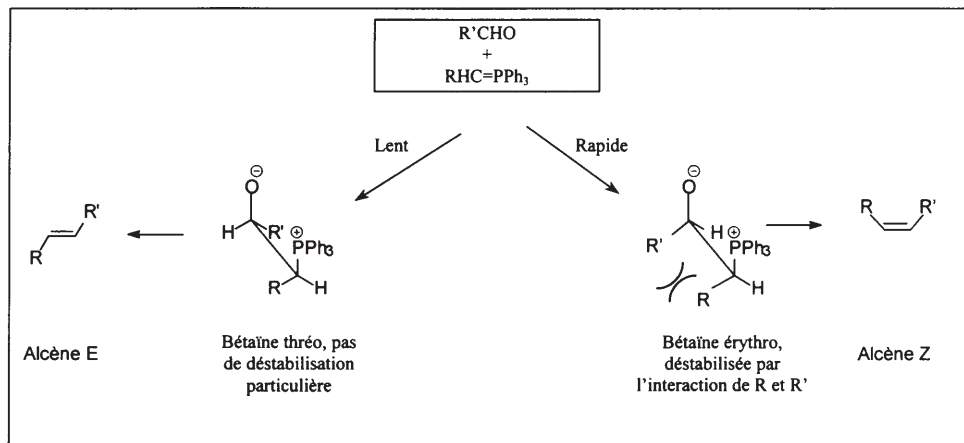


Figure 4 : stéréosélectivité de la réaction de Wittig.

La figure ci-dessus montre que les configurations érythro et thréo conduisent de façon univoque aux alcènes de configurations géométriques respectives Z et E (on a éludé l'écriture des formes oxaphosphétanes dans un souci de clarté). Par conséquent, lorsque la première étape est sous contrôle cinétique, l'alcène Z est obtenu majoritairement. Réciproquement, si l'étape de formation des bétaines est sous contrôle thermodynamique, c'est l'alcène E qui est obtenu majoritairement.

- En absence de sels de lithium, un ylure non stabilisé se combine rapidement au carbonyle pour former la bétaine la moins stable, de configuration relative érythro, la formation de la bétaine thréo étant beaucoup plus lente. Dans ce cas, la réaction est sous contrôle cinétique car la formation de la bétaine se produit rapidement et de manière irréversible du fait de la grande réactivité de l'ylure. La configuration érythro conduisant de façon univoque à l'alcène de configuration géométrique Z, ce dernier est obtenu majoritairement.

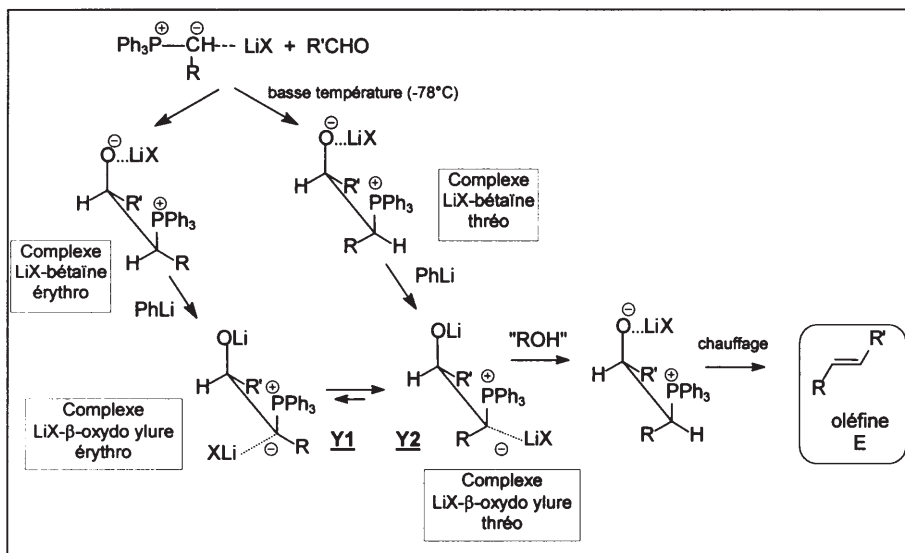
On a pu observer en outre que le rôle du solvant était lui aussi très important puisque l'emploi d'un solvant apolaire favorise la formation de l'alcène Z. Dans le cadre du modèle que nous utilisons, une interprétation possible est que l'emploi d'un solvant apolaire accélère l'étape de fermeture de la bétaine en oxaphosphétane, puisque cette étape correspond à une disparition de charges. Les deux bétaines ont donc moins de temps pour s'équilibrer, ce qui accroît l'importance du contrôle cinétique.

- Si l'ylure est stabilisé par effet mésomère, l'isomère de stéréochimie E est observé majoritairement. Cela s'explique par le fait que la stabilisation de l'ylure rend la première étape partiellement réversible, ce qui permet l'existence d'un équilibre rapide entre les bétaines érythro et thréo via leur décomposition en réactifs de départ. La réaction de formation des bétaines est donc sous contrôle thermodynamique. Or nous

avons vu que la bétaine thréo était plus stable d'environ 15 kJ /mol par rapport à la bétaine érythro, bien qu'elle se forme moins rapidement. La deuxième étape de la réaction, plus lente que la première, laisse le temps à l'équilibre de s'établir, et conduit donc à la stéréochimie E. Cet effet peut être encore accentué par l'emploi d'un solvant polaire qui ralentit la seconde étape (décomposition des bétaines), puisqu'elle met en jeu une disparition de charges.

- Lorsqu'on emploie des ylures non stabilisés, il est tout de même possible d'obtenir la stéréochimie E, grâce à l'ajout de sels de lithium (LiCl ou LiBr par exemple). Dans ces conditions en effet, la bétaine (en fait le complexe LiX-bétaine) érythro est toujours celle qui se forme le plus rapidement, mais la présence de l'ion lithium affaiblit la liaison C=O du groupement carbonyle, et donc abaisse l'énergie globale des réactifs et celle des états de transition thréo et érythro ; cela permet ensuite à l'équilibre entre les deux bétaines de s'établir plus facilement. Il est également possible que la fixation de l'ion lithium sur l'oxygène des bétaines retarde la formation des oxaphosphétanes, en élevant l'énergie des états de transition correspondants. Cette modification laisse alors le temps aux deux bétaines obtenues dans la première étape de s'équilibrer. Comme dans le cas précédent mais pour des raisons différentes, la réaction conduit alors à la bétaine la plus stable thermodynamiquement, c'est-à-dire à la bétaine de configuration relative thréo, puis à l'alcène de configuration E.

Mais en fait, dans les cas évoqués ci-dessus des ylures stabilisés et des ylures non-stabilisés avec sels, le contrôle thermodynamique n'est que partiel, et la formation de l'alcène Z demeure non négligeable. Aussi est-il possible, afin de rendre quasi-quantitative l'obtention de l'alcène E, de forcer les deux bétaines à s'équilibrer totalement par métallation en α de l'atome de phosphore. Cette variante est appelée modification de Schlosser et conduit presque exclusivement à l'alcène E, issu de la bétaine thréo. Elle est réalisée par l'action d'un organolithien sur le mélange des deux complexes LiX-bétaines isomères, dont les fragmentations en oxyde de triphénylphosphane et en alcènes Z et E sont bloquées par la très basse température (-78°C) à laquelle la réaction se déroule. L'addition de l'organolithien conduit à deux nouveaux ylures en équilibre (en fait des complexes LiX- β -oxydo ylures), de configurations érythro et thréo. Ce dernier, plus stable que l'ylure érythro à cause des interactions stériques entre des groupements R et R' (voir figure 5), est obtenu majoritairement. Il est ensuite reprotonné à l'aide d'un solvant protique (le tertibutanol par exemple). Le nouveau complexe LiX-bétaine (thréo) ainsi obtenu est le plus stable des deux, et conduit directement à l'alcène E lorsqu'on laisse la température remonter. La réaction de formation de bétaines obtenues après reprotonnation est donc cette fois encore sous contrôle thermodynamique.



En résumé :

Conditions expérimentales	Ylure	Stéréochimie de l'alcène majoritaire
sans sel de lithium	non stabilisé	Z
avec sel de lithium (formation des bétaines diastéréoisomères)	non stabilisé	E
sans sel de lithium	ylure stabilisé	E

Tableau 5 : résumé des différentes stéréosélectivités obtenues en fonction des conditions expérimentales.

En conclusion

La réaction de Wittig est très importante en synthèse organique parce qu'elle permet, en un nombre d'étapes très réduit, d'introduire une double liaison carbone-carbone de façon stéréosélective au cours d'une synthèse totale d'une molécule complexe. Mais son intérêt principal provient de la possibilité qu'elle présente de contrôler sa stéréosélectivité. Ce contrôle passe par le choix des conditions opératoires (choix de la base, de l'ylure, de la

polarité du solvant, de l'ajout de sels), ainsi que par la nature des substituants portés par l'atome de phosphore. Il en existe de nombreuses variantes, telle la réaction dite de Wittig-Horner, Wadsworth-Emmons ou Horner-Emmons, où le sel de phosphonium est remplacé par un oxyde de phosphane ou un phosphonate.

Dans l'exemple présenté ci-dessus, l'emploi des techniques de microchimie a en outre permis de réaliser cette expérience et en une durée très réduite, dans les meilleures conditions de sécurité, en entraînant un prix de revient par poste très modique.

Remerciements : nous tenons à remercier les collègues du lycée Louis Le Grand pour avoir collaboré à la mise au point de cette expérience. Nous remercions également pour leur aide Alban PERNOLET et Khalid TRAGHA, techniciens au laboratoire d'enseignement de l'Ecole normale supérieure.

Références bibliographiques

- [1] a) VOGEL, *Practical organic chemistry*, fifth edition, Longman 1989 ;
b) SILVERSMITH, J. Chem. Ed., **63**, 645, juin 1986.
- [2] SILVERSTEIN, BASLER, MORILL, *Identification spectrométrique de composés organiques*, De Boeck Université, 1998.
- [3] Pour en savoir plus sur les origines de la stéréosélectivité :
a) ELIEL, *Stéréochimie des composés organiques*, Tec et Doc, 1996, p.865-867 ;
b) VOGEL, *Chimie organique, méthodes et modèles*, De Boeck Université, 1997.
- [4] SCHLOSSER, *The stereochemistry of Wittig reaction*, Topics in stereochemistry, **5**, 1-30.

Remarque : pour en savoir plus sur les techniques et la mise en oeuvre de réactions à petite échelle voir : N. CHEYMOL, R.-E. EASTES et M. HOFF, « La "microchimie" : un état d'esprit différent dans l'enseignement de la chimie expérimentale », Bulletin de l'Union des Physiciens, n°807, 1471-1487, octobre 1998.