

TD 6 Module « Chimie organométallique » :

Applications en synthèse de la chimie du Cu

Préparation des organocuprates et Couplage de Ullmann

1) Préparation des organocuvreux R-Cu

La préparation des organocuvreux se fait par transmétallation de dérivés lithiens sur des sels de Cuivre (I)

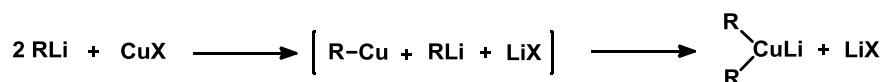


=> Ces dérivés organocuvreux R-Cu, de par la faible polarité de la liaison R-Cu, sont très peu réactifs. Par ailleurs, ils sont très peu solubles dans la plupart des solvants organiques.

2) Préparation des organocuprates R₂CuLi

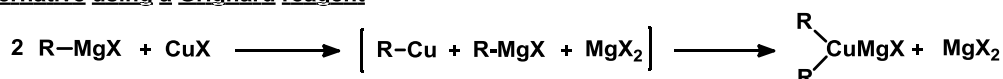
Attention: Le Cuivre est toujours de degré I

Gilman Preparation

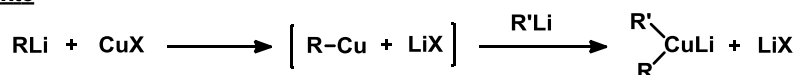


=> Les organocuprates R₂CuLi sont quant à eux, des nucléophiles beaucoup plus doux (soft) et permettent de faire des additions régio- & stéréosélectives. Ils sont stables pendant quelques heures et démontrent une réactivité importante en synthèse comme en témoignent les divers exemples ci-dessous.

Alternative using a Grignard reagent

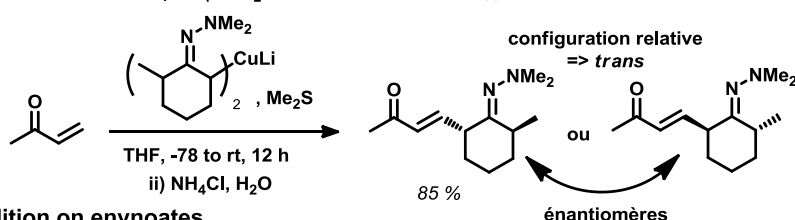
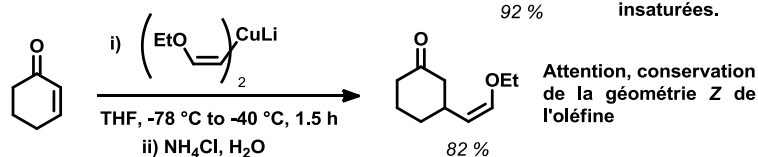
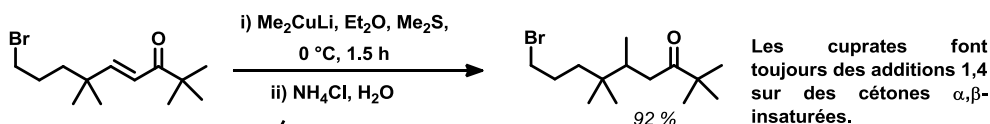


Cuprate Mixte

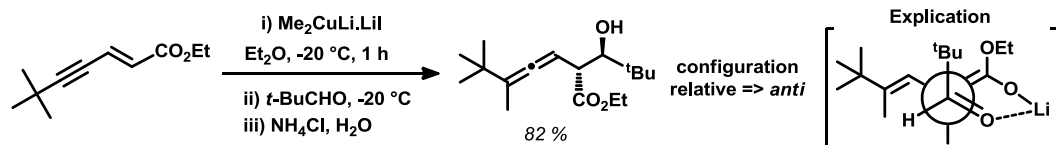


=> Les organocuprates mixtes RR'CuLi présentent des régio- & stéréosélectivités particulières. Dépendant des groupements qui ont été additionnés, ces dérivés peuvent être très réactifs.

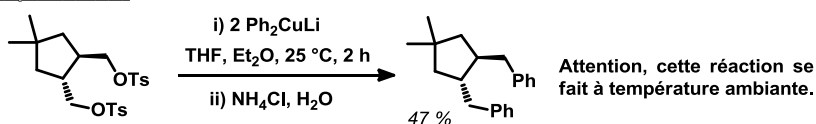
1.4-Michael Addition on enones



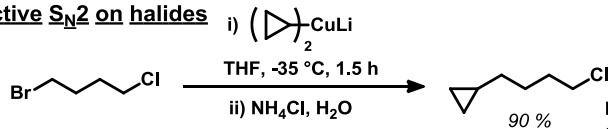
1.6-Michael Addition on enoates



Tosylate Displacement



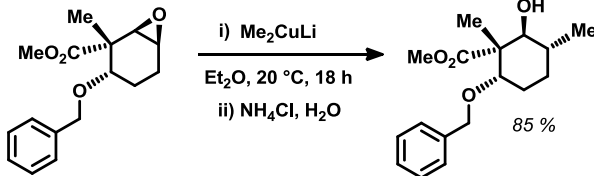
Chemoselective S_N2 on halides



Le bromure est un bien meilleur groupe partant que le chlorure, d'où la chimiosélectivité observée.

Ring-Opening Epoxide

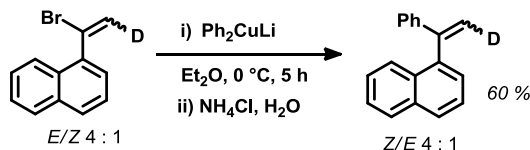
Expliquez la régiosélectivité de cette réaction ?



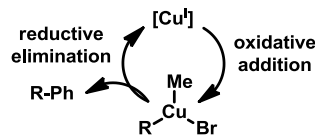
La régiosélectivité s'explique par la gêne stérique importante en α de l'époxyde.

Substitution of a vinyl bromide

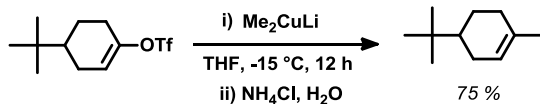
Expliquez le changement de ratio de la géométrie observée ?



Le changement de géométrie s'explique par le fait qu'on remplace un brome par un Ph. Ainsi l'ordre de priorité (règles Cahn-Ingold-Prelog (CIP)) à gauche de l'oléfine va s'inverser, d'où le ratio observé. Attention, le mécanisme n'est pas une substitution nucléophile, mais une addition oxydante suivie d'une élimination réductrice.



Substitution of a vinyl triflate



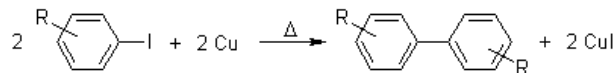
Mêmes remarque & mécanisme que précédemment.

3) Ullman Reactions

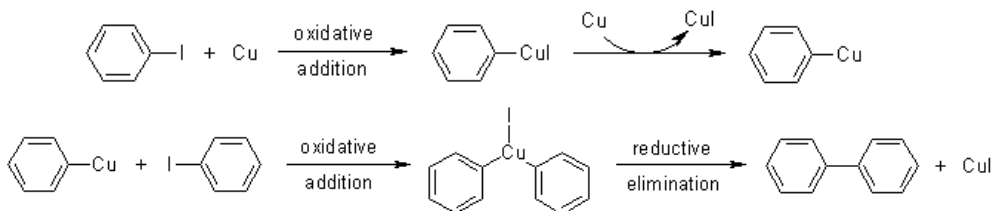
There are two different transformations referred as the Ullmann Reaction.

Classic Ullmann Reaction

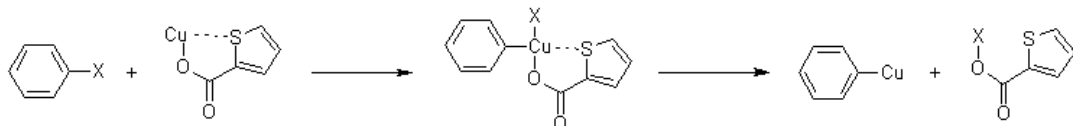
The "classic" Ullmann Reaction is the synthesis of symmetric biaryls via copper-catalyzed coupling.



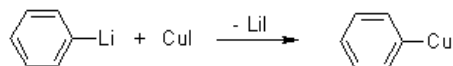
Biaryls are available through coupling of the aryl halide with an excess of copper at elevated temperatures (200°C). The active species is a copper(I)-compound which undergoes oxidative addition with the second equivalent of halide, followed by reductive elimination and the formation of the aryl-aryl carbon bond.



The organocopper intermediate can be generated at a more moderate 70°C using a novel thiophenecarboxylate reagent. The reaction otherwise follows the same reaction path as above.



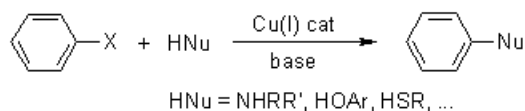
Another possibility is the use of Cu(I) for the oxidative coupling of aryllithium compounds at low temperatures. This method can also be used to generate asymmetric biaryls, after addition of the appropriate halide.



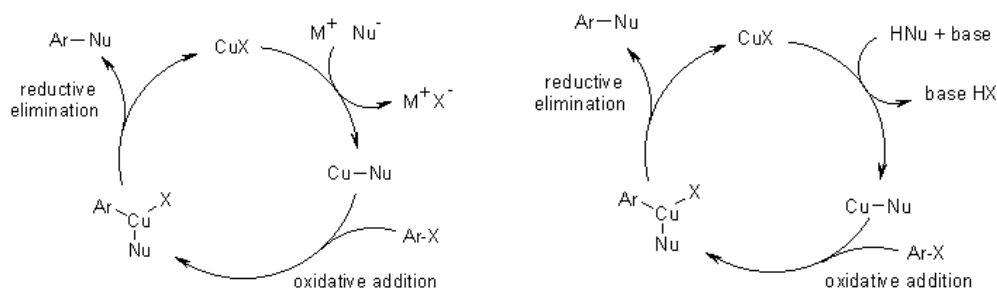
=> Efficient methodology for the preparation of biaryl derivatives even the tetrasubstituted ones.

Ullman-type reaction

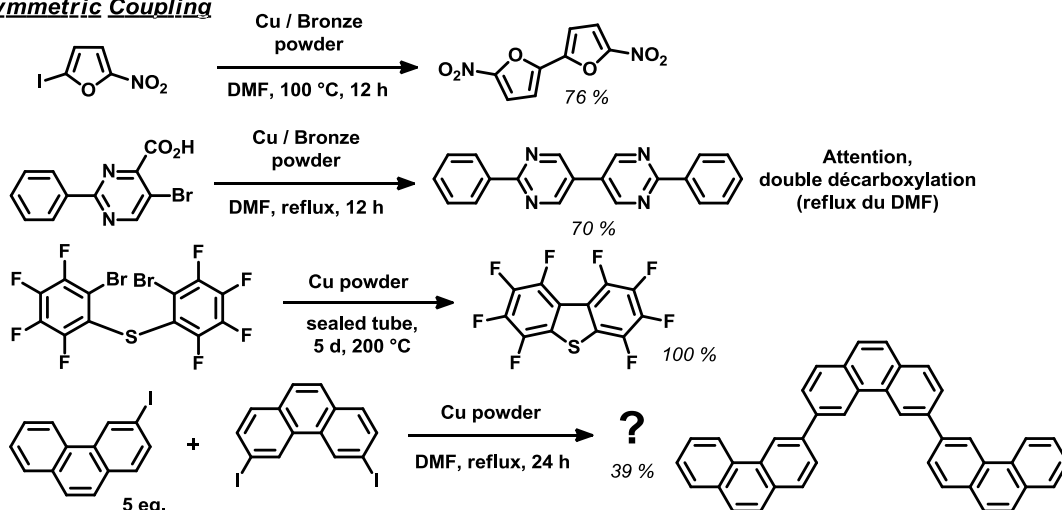
The "Ullmann-type" Reactions include copper-catalyzed Nucleophilic Aromatic Substitution between various nucleophiles (e.g. substituted phenoxides) with aryl halides. The most common of these is the Ullmann Ether Synthesis.



Ullmann-type reactions proceed through a catalytic cycle, and in one mechanism the copper is postulated to undergo oxidation to Cu(III). As some Cu(III) salts have been prepared, the suggestion for the mechanism is intriguing.

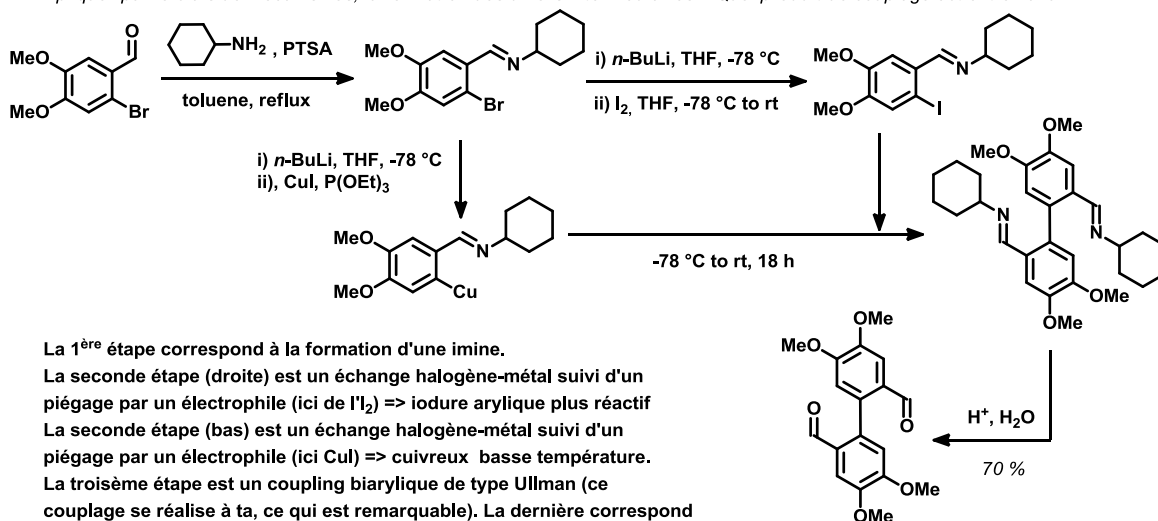


Symmetric Coupling



Biarylic Ullmann-type Coupling at rt

Expliquer par le biais de mécanismes, la formation des divers intermédiaires ? Quel produit de couplage obtient-on à la fin ?



La 1^{ère} étape correspond à la formation d'une imine.
 La seconde étape (droite) est un échange halogène-métal suivi d'un piégeage par un électrophile (ici de I₂) => iodure aryle plus réactif
 La seconde étape (bas) est un échange halogène-métal suivi d'un piégeage par un électrophile (ici CuI) => cuivreux basse température.
 La troisième étape est un couplage biarylique de type Ullmann (ce couplage se réalise à ta, ce qui est remarquable). La dernière correspond à l'hydrolyse en milieu aqueux acide des 2 fonctions imine.

Atropodiastereoselective Biaryllic Ullmann-type Coupling

