

Catalyse énantiosélective

Oliver Riant

Summary

Enantioselective catalysis

Considerations on the evolution and the impact of enantioselective catalysis on both academic research and industrial applications are presented here. Many industrial companies have now decided to bet on this area for future developments in industrial organic synthesis. Actual trends in the academic research shows the necessity for the evolution of this speciality area toward the discovery of new concepts as well as the proper use of new combinatorial technics.

Mots-clés

Catalyse énantiosélective, hydrogénation, catalyse bimétallique, organocatalyse, combinatoire.

Key-words

Enantioselective catalysis, hydrogenation, bimetallic catalysis, organocatalysis, combinatorial.

Une trentaine d'années après la publication des premiers résultats probants réalisés dans ce domaine de recherche, la communauté scientifique a décidé d'honorer les pionniers de la catalyse asymétrique par l'attribution du prix Wolf et du prix Nobel de chimie dans le courant de l'année 2001. Force est maintenant de constater que ce domaine, longtemps considéré comme un type de recherche purement fondamental, est de nos jours entré dans le laboratoire de synthèse et dans l'atelier de production industriel comme un outil utilisable par tous. L'argument le plus classique quand on se réfère à l'impact de la chiralité dans l'industrie, est évidemment de citer les applications dans des domaines aussi variés que l'agrochimie, l'industrie pharmaceutique, l'industrie cosmétique ainsi que les polymères. L'un des domaines les plus impliqués par la chiralité est évidemment l'industrie pharmaceutique, et les évaluations pour l'année 2000 font état d'un chiffre de vente de 133 billions de \$ dans le monde pour les médicaments énantiopurs avec une croissance annuelle de 13 % [1]. Cette évolution est également en parallèle avec le pourcentage de médicaments vendus sous la forme d'un seul énantiomère qui était de l'ordre de 33 % en 1999 et de 40 % en 2000. Ces quelques chiffres résument très bien l'importance de diversifier les voies d'accès aux molécules chirales énantiomériquement enrichies et dans ces différentes voies, la catalyse asymétrique prend une place de plus en plus importante.

Historiquement, les premiers résultats marquants de ce domaine sont à replacer dans le cadre des réactions d'hydrogénation asymétrique d'oléfines à la fin des années 1960 [2]. En 1969, dans les équipes de Horner et de Knowles, les premières modifications chirales du complexe de Wilkinson par des ligands chiraux de type monophosphine mirent ce concept en application.

La seconde percée arriva peu après quand l'équipe de Kagan mit en évidence l'influence bénéfique de l'utilisation de ligands bidentates et introduisit le concept de chiralité C_2 avec la Diop. Les premiers excès énantiomériques significatifs (> 70 %) furent donc décrits avec ce ligand dans le début des années 70, résultats qui furent suivis très rapidement par la première application industrielle de production de la L-Dopa par l'équipe de Knowles de la société Monsanto. Durant toute cette période, les efforts des chercheurs se sont principalement concentrés sur la

conception de ligands bidentates phosphorés et des applications dans des réactions de réduction asymétrique comme l'hydrogénation ou l'hydrosilylation.

Durant les vingt dernières années, les développements des concepts, méthodes analytiques et outils mécanistiques ont permis une évolution considérable de cette discipline, lui permettant ainsi de rentrer dans le domaine des applications industrielles comme un outil très compétitif de production à moyenne et large échelle de molécules énantiomériquement enrichies [3]. Dans ce domaine, le cahier des charges reste encore très difficile à remplir pour qu'un procédé de catalyse asymétrique puisse être considéré comme plus compétitif qu'un procédé alternatif dit classique (dédoublage d'un mélange racémique, synthèse asymétrique stœchiométrique, utilisation du « pool » chiral, méthodes enzymatiques et transformations microbiennes). Le premier facteur reste évidemment la performance du catalyseur en termes de sélectivité et d'activité (le ton représentant le nombre de cycles total par mole de catalyseur et ainsi la charge en catalyseur dans le procédé, et le *tof*, le nombre de cycles catalytiques par unité de temps, sont les deux paramètres essentiels à optimiser dans un procédé de catalyse). D'autres facteurs vont être également étudiés lors de la mise au point d'un procédé de catalyse asymétrique tels que l'accessibilité et le coût du catalyseur, la désactivation et le recyclage potentiel du catalyseur, ainsi que des facteurs concernant par exemple la toxicité du métal utilisé. De plus, les exigences liées au procédé vont être fonction du type de production envisagé et de la valeur ajoutée de la molécule synthétisée. Il y a en effet une grande différence entre la performance du catalyseur exigée pour une production moyenne d'une molécule à haute valeur ajoutée destinée à l'industrie pharmaceutique et celle d'une molécule destinée à une production de type haut tonnage, par exemple pour l'agrochimie.

A toutes ces exigences, va venir s'en greffer une dernière, l'exigence économique (le « time to market »), qui va finalement gérer la décision finale d'utilisation d'un procédé dans une production industrielle. La catalyse asymétrique est néanmoins capable de se plier dans de nombreux cas aux exigences du monde industriel comme le montre la croissance récente des procédés de synthèse de molécules chirales par cette méthodologie. Une revue récente de l'année 2001 faisait état de 15 procédés de production et de 35 procédés pilotes mis au point par différentes

compagnies [3]. Même si ces chiffres ne peuvent tout à fait refléter la réalité, car les exigences du secret industriel ne permettent pas d'accéder aux chiffres exacts, ils montrent néanmoins que la catalyse asymétrique est de plus en plus présente dans l'industrie chimique.

Il apparaît assez rapidement que la grande majorité de ces procédés et pilotes concernent des réactions d'hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées et de doubles liaisons carbonyles et imines. Ce fait se justifie par deux facteurs essentiels. D'une part, les réactions d'hydrogénation font partie des classes de réactions les plus anciennes et les plus étudiées. On peut d'ailleurs rappeler que le premier procédé de production de la L-Dopa utilisait cette méthodologie de réduction asymétrique d'un déhydroaminoacide par un complexe Rh/Dipamp. D'autre part, ce sont également les types de catalyse les mieux maîtrisés de par les hautes performances des catalyseurs organométalliques basées sur les métaux de type Rh, Ir et Ru. Dans la *figure 1* ont été regroupés quatre exemples représentatifs de production et de pilotes. Les cas les plus représentatifs et les plus connus concernent les productions à large échelle du (S)-métolachlor (Ciba-Geigy/Syngenta) [4] et du menthol (Takasako) [5]. Dans le premier cas, une réaction de réduction asymétrique d'une imine par un complexe Ir/josiphos donne une énantiosélectivité moyenne (mais suffisante pour une production en agrochimie), très largement compensée par l'activité exceptionnelle du catalyseur. Pour le menthol, une réaction d'isomérisation asymétrique d'une double liaison par un complexe Rh/binap cationique réunit les exigences de forte énantiosélectivité et haute activité catalytique. De plus, un facteur important concernant le recyclage du catalyseur avec une perte minimale par batch de 2 % est également à souligner. Notons également que dans ces deux cas, le résultat final est aussi à mettre au compte des interactions recherche fondamentale/industrie. Une excellente maîtrise du travail de base, de la conception des ligands et catalyseurs ainsi que des mécanismes de réactions dans les équipes d'A. Togni (hydrogénation d'imines, Josiphos) et de R. Noyori (binap isomérisation d'allylamines) est certainement la clef du

succès de ces deux procédés et met encore une fois en évidence la nécessité d'interactions entre le domaine fondamental et l'industrie chimique. Remarquons également qu'en seconde position après les réactions d'hydrogénation asymétrique, on trouve quelques exemples de procédés d'oxydation de doubles liaisons fonctionnelles (époxydation de Sharpless) ou non fonctionnelles (époxydation de Jacobsen et Katsuki) et de sulfures (sulfoxydation de Kagan).

Actuellement, quelques indicateurs montrent l'intérêt croissant du monde de l'industrie pour la catalyse asymétrique. D'une part, des compagnies ou des filiales fortement spécialisées dans le domaine des procédés de catalyse asymétrique (Solvias, Rhodia-Chirex, Chirotech...) apparaissent dans le secteur industriel. D'autre part, de plus en plus de grandes compagnies consacrent des recherches pour la mise au point de « ligands maison ». On peut par exemple citer dans cette optique les atropodiphosphines de la famille de la binap pour lesquelles de nombreux membres de cette famille ont été brevetés et développés par des compagnies telles que Takasago (Segphos), Roche (MeOBiphep) ou Bayer (CIMEOBiphep).

Le second volet présentant la place de la catalyse asymétrique dans le domaine de la synthèse organique, est à replacer dans le domaine de la recherche académique. Les trente dernières années ont effectivement été marquées par une évolution constante de cette discipline au terme desquelles la catalyse asymétrique a pris un caractère d'outil de synthèse pour le chimiste organicien de synthèse. On peut voir actuellement se multiplier les exemples en synthèse totale multiétapes, et avant de se pencher plus précisément sur les concepts développés, il semble intéressant de détailler quelques exemples récents de synthèse totale de produits naturels incluant une ou plusieurs étapes de catalyse asymétrique.

Dans la *figure 2* sont rassemblés quatre exemples choisis parmi les travaux les plus récents de quelques équipes de recherche spécialisées à la fois dans les domaines de méthodologie de synthèse que dans la synthèse totale multiétapes [6]. Par rapport au chimiste industriel, un

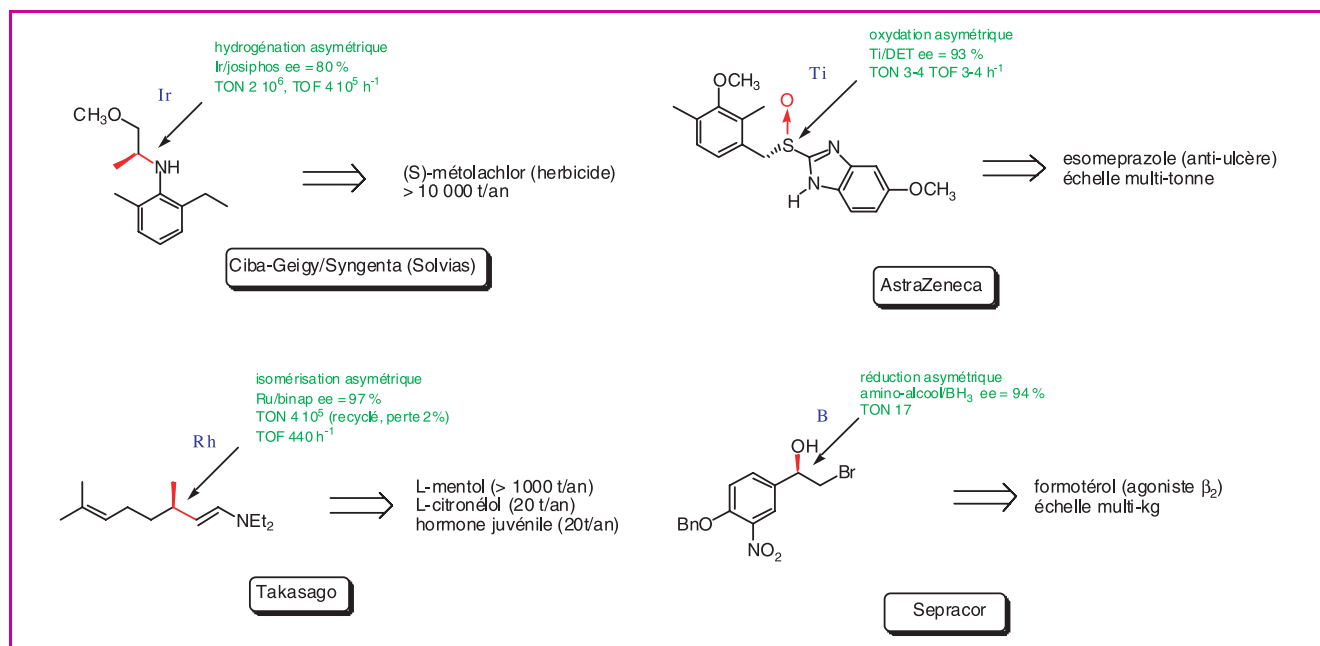


Figure 1.

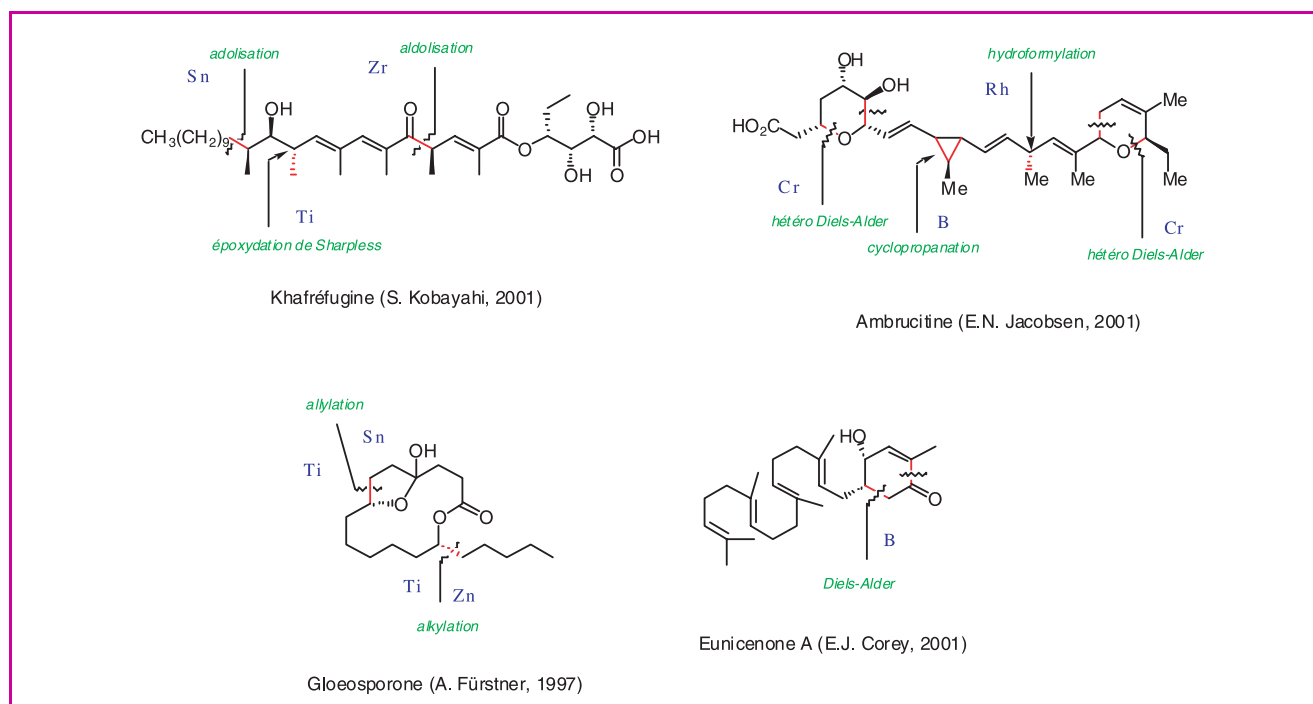


Figure 2.

chercheur travaillant dans le domaine académique est moins limité dans le choix des méthodes pouvant être employées dans les étapes-clés de la construction d'un squelette organique complexe.

Ainsi, si les réactions de création de liaison carbone-carbone sont encore très rares dans le domaine d'étude industriel, elles sont en revanche de plus en plus fréquentes dans le domaine académique. En particulier, le développement portant sur la conception d'acides de Lewis chiraux pour la construction de liaisons C-C a débuté dans le courant des années 80 et est devenu progressivement l'un des domaines les plus étudiés de la catalyse asymétrique [7]. Ayant essentiellement débuté dans le domaine des dérivés d'atomes fortement électropositifs tels que le titane (IV), l'aluminium (III) et le bore (III), l'apparition progressive de nouveaux ligands (tels que les bisoxazolines ou les ligands de type salen et hemisalen), l'évolution des catalyseurs vers d'autres métaux de transition plus mous (chrome, nickel, cuivre...) et vers les dérivés de la famille des lanthanides ont conduit à diversifier les réactions de catalyse asymétrique à des cas de plus en plus complexes. Ainsi, par exemple, la synthèse totale de la Khafrefugine de Kobayashi (figure 2) [6a] fait intervenir deux réactions d'aldolisation catalysées dans un cas par un complexe d'étain (II) et dans l'autre cas, par un complexe de zirconium (IV). Dans la synthèse de l'Ambrucitine par Jacobsen [6b], c'est la réaction d'hétéro Diels-Alder catalysée par un complexe chiral de Cr (III) qui permet la construction des deux cycles pyraniques de la molécule.

Un fait se dégage également des diverses observations quant aux applications en synthèse totale de la catalyse asymétrique. Le succès de l'utilisation de certaines de ces méthodologies provient essentiellement du fait de leur généralité sur la variation des substrats. En effet, comme on le verra par la suite, une grande majorité des études réalisées en catalyse asymétrique sont restreintes à une gamme de substrats très réduite. Néanmoins, il existe maintenant des méthodes très générales et pratiques pour la

catalyse asymétrique de création de liaisons C-C telles que la réaction de Diels-Alder, l'hétéro Diels-Alder ou bien encore les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama aldol.

Il est donc possible à l'heure actuelle de tirer parti de l'expérience acquise en catalyse organométallique pour pouvoir créer une modification chirale sur une réaction donnée. Ceci est particulièrement bien mis en évidence dans le cas de la catalyse au palladium pour laquelle il est maintenant classique d'envisager une version chirale pour de très nombreuses réactions catalysées par ce métal. Ici encore, la diversité des ligands disponibles rend cette approche possible. Il faut néanmoins souligner qu'une évolution parallèle et constante des mécanismes de réactions et de la compréhension des propriétés des ligands chiraux (angle de bite, effets stériques et électroniques) [8] conduira à une meilleure maîtrise de leur conception et de leur efficacité en catalyse asymétrique. Pour mettre en évidence cette affirmation, il suffit par exemple de se référer aux ligands de Trost et à leur impact dans le domaine des réactions de substitution en série allylique.

Il est maintenant temps de se pencher sur la question de savoir quel est le futur qui se dessine actuellement pour la catalyse asymétrique. On peut en effet dégager deux voies essentielles et complémentaires qui couvrent d'une part le développement de nouveaux concepts fondamentaux et d'autre part, la mise au point de techniques combinatoires comme outil pour la mise au point de nouveaux procédés performants.

Dans la première voie, il est à mettre en évidence le fait que l'évolution de cette discipline a souvent été motivée et accélérée par l'apparition de concepts dans lesquels on peut citer par exemple, la chiralité C_2 , l'accélération par effet de ligand, les effets non linéaires, les effets d'amplification et l'activation asymétrique [9]. Ces dernières années, de nombreux concepts fondamentaux ont été mis en application de manière significative et quelques exemples

sont résumés dans la *figure 3a* [10]. La réaction de Diels-Alder d'aldéhydes α,β -insaturés sur les diènes catalysée par les sels d'amines chirales secondaires est l'un des exemples récents les plus marquants de l'organocatalyse asymétrique [10a]. Dans cette réaction, la formation d'un sel d'immonium intermédiaire permet d'activer le diénophile en abaissant l'énergie de sa LUMO et, dans le même temps, d'introduire la chiralité sous la forme d'un auxiliaire chiral temporaire. Certes, cette notion d'organocatalyse asymétrique n'est pas nouvelle puisque le premier exemple d'addition de HCN sur le benzaldéhyde catalysé par les alcaloïdes avait été décrit en 1912 par Bredig et cette réaction est souvent citée comme la première réaction de catalyse asymétrique non enzymatique. Néanmoins, ce concept est actuellement remis au goût du jour [11], et les exemples portant sur des réactions d'aldolisation croisées, les réactions à trois composants, les réactions de cycloaddition ou bien la condensation de Stetter se sont multipliés dans les cinq dernières années.

Un second concept important qui tend à se développer en catalyse asymétrique porte sur la catalyse bifonctionnelle ainsi que la catalyse bimétallique [12]. Ces concepts d'inspiration biomimétique permettent souvent d'améliorer les facteurs de réactivité et de sélectivité d'un catalyseur métallique classique. Ainsi, selon le type de catalyseur employé, il est possible d'envisager une double activation (acide de Lewis) d'un substrat par deux métaux disposés à proximité. Cette opération permettrait d'envisager une meilleure activation du substrat et ainsi une diminution du taux catalytique, aspect souvent peu pratique de la chimie des acides de Lewis chiraux. De plus, un double ancrage du substrat sur le catalyseur permet d'envisager une rigidification de l'intermédiaire activé, effet souvent positif pour l'obtention d'une énantiosélectivité élevée.

Une autre manière d'envisager ces concepts consiste à positionner sur le catalyseur deux fonctions différentes et complémentaires de l'activité catalytique. Ici encore, il est possible d'envisager de combiner les effets d'activation et de sélectivité de la réaction de catalyse. Dans le cas de la réaction d'aldolisation croisée décrite par Trost (*figure 3a*) et catalysée par un complexe bimétallique de zinc [10b], l'un des atomes de zinc va servir à activer la fonction aldéhyde par complexation, tandis que l'autre atome de zinc va amener l'énolate de l'acétone à proximité de son partenaire réactionnel. Dans le cas de la catalyse bifonctionnelle dans un sens plus large, il est possible de remplacer l'un des atomes métalliques par une fonction auxiliaire. L'un des exemples les plus élégants a été décrit par l'équipe de Shibasaki (*figure 3b*) pour des réactions d'addition de nucléophiles silylés sur différents types d'électrophiles tels que des sels d'acylpyridinium (réaction de Reissert) [10c]. L'activation de l'électrophile est assurée par l'atome d'aluminium porté par le catalyseur, tandis que le nucléophile silylé est activé par une fonction oxyde de phosphine positionnée sur le ligand chiral.

Enfin, d'autres concepts liés à la réaction chimique elle-même se développent actuellement. L'un des exemples les plus représentatifs concerne la conception d'équivalents chiraux d'acides de Bronsted pour les réactions de cyclisation cationique. Dans cette optique, l'équipe de Yamamoto a mis au point de nouveaux acides de Bronsted chiraux assistés par l'acidité de Lewis d'un atome d'étain (IV), et a appliqué ces catalyseurs dans le premier exemple efficace d'une réaction de cyclisation cationique de dérivés polyprénoïdes [10d].

La littérature fait actuellement apparaître d'autres nouveaux concepts tournés autour de réactions encore peu étudiées dans le cadre de la catalyse asymétrique. On peut par exemple citer les réactions liées au concept de catalyse asymétrique redox [13]. Les premiers exemples de formation de liaisons carbone-carbone par l'intermédiaire de radicaux anions complexés à un métal de transition ont donné des énantiosélectivités significatives pour les réactions d'ouverture d'époxydes/additions conjuguées [14a] et de pinacolisation [14b]. Dans ces cas, le complexe métallique doit être en mesure d'assurer les transferts redox du réducteur au substrat ainsi que de stabiliser l'intermédiaire radicalaire et de diriger sa réactivité. Le concept de catalyse asymétrique redox a également été appliqué aux réactions de transfert d'allyles nucléophiles et au premier exemple de catalyse asymétrique de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi par l'équipe de Cozzi [14c-e].

Ces quelques exemples de concepts récents montrent bien une part de l'évolution de la catalyse asymétrique vers des systèmes de plus en plus complexes. Cette part, si elle est encore due à l'imagination et à la capacité de conception des chercheurs académiques, augure néanmoins des recherches à long terme avant de pouvoir songer à des applications pratiques, et ceci en particulier dans le domaine industriel. Les chimistes commencent maintenant à disposer d'un outil d'appoint pour découvrir de nouveaux « leads » pour la catalyse asymétrique et permettant une approche complémentaire à l'approche traditionnelle dite « rationnelle ». Cet outil est bien évidemment lié aux nombreuses techniques combinatoires qui se sont développées depuis de nombreuses années en synthèse organique et qui font maintenant leur apparition en catalyse homogène et hétérogène.

Cette technique bénéficie de trois facteurs complémentaires développés parallèlement et constituant les étapes essentielles de la mise au point d'un test catalytique efficace. Le premier aspect concerne l'utilisation des techniques combinatoires classiques pour la synthèse de bibliothèques de ligands chiraux [15]. Cette approche peut se faire en utilisant les méthodes maintenant classiques de synthèse combinatoire en phase liquide ou en phase solide. L'essentiel des résultats décrits dans la littérature a pour le moment porté sur des bibliothèques de ligands de taille moyenne préparés par synthèse sur phase solide. A ce jour, les applications ont été consacrées à des réactions tests classiques telles que l'ouverture d'époxydes par le TMSCN, les réactions d'additions 1,2 et 1,4 d'organozinciques et la réaction de Strecker. D'autre part, de nouvelles techniques de tests catalytiques à haut débit permettent maintenant de tester rapidement les bibliothèques de ligands synthétisés. Ces techniques sont liées aux nouvelles techniques de miniaturisation des réacteurs [16] et à l'automatisation des procédés et sont en évolution constante aussi bien dans le laboratoire académique que dans l'industrie.

Enfin, l'évolution parallèle des méthodes d'analyse [17] liées aux problèmes de mesures d'excès énantiomériques est un facteur complémentaire d'efficacité des tests catalytiques à haut débit. Il faut néanmoins souligner encore une fois que les techniques combinatoires doivent agir en tant qu'outil d'appoint pour la découverte de nouveaux catalyseurs et non se substituer à l'approche conceptuelle classique.

En conclusion, si la catalyse asymétrique est devenue actuellement un outil classique de la chimie organique de synthèse, de nombreux défis restent encore à relever pour les spécialistes de ce domaine. En effet, si on constate dans

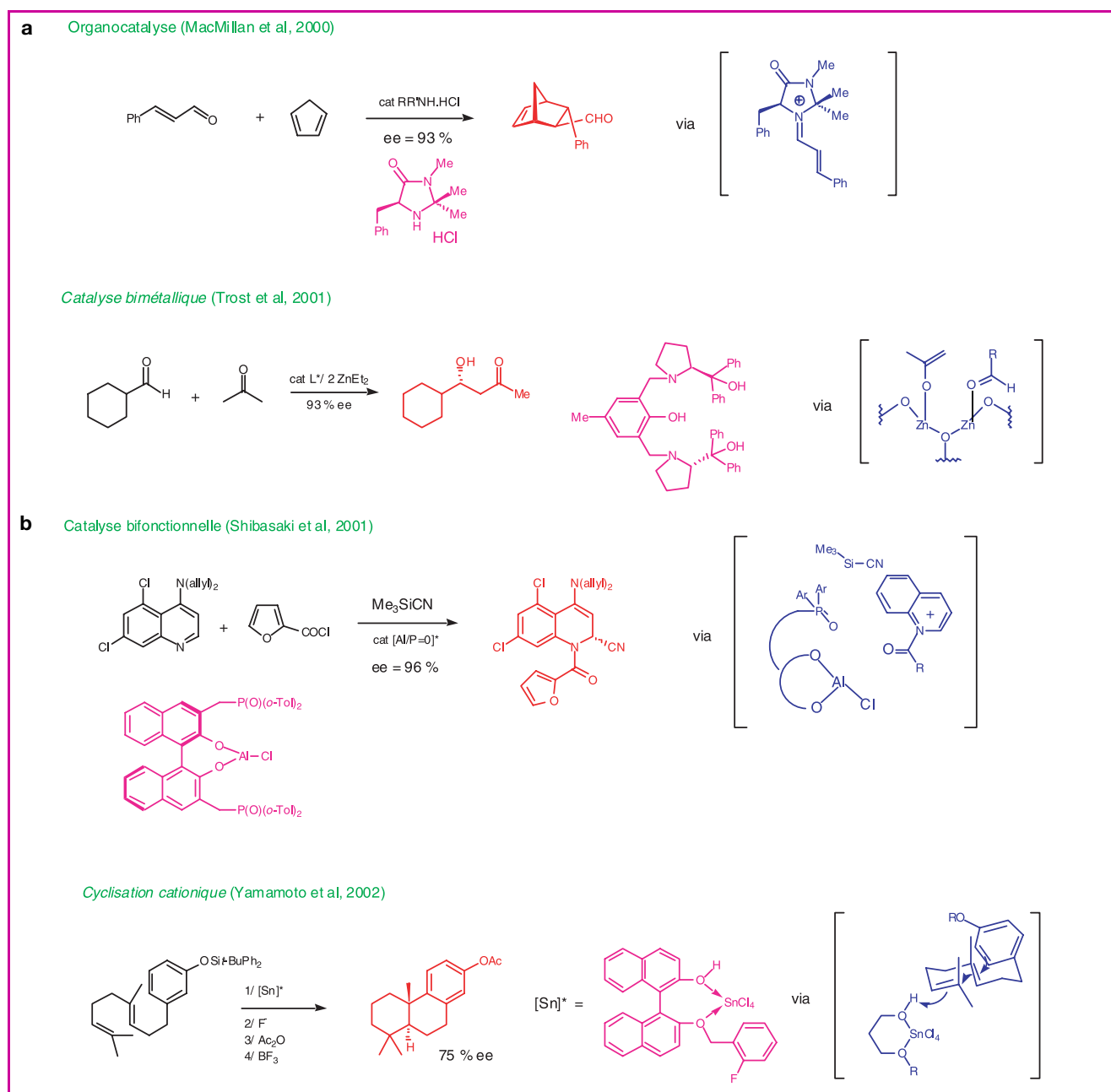


Figure 3.

la littérature de très nombreuses études réalisées sur des réactions de catalyse classique et peu générale, de nombreuses réactions de catalyse restent encore peu ou pas explorées.

Si on prend l'exemple des réactions d'alkylation asymétrique de dérivés carbonyles, on constate qu'une revue récente rend compte de la publication de centaines de ligands chiraux pour la catalyse d'alkylation d'aldéhydes par le diéthylzinc [18]. Or, il est évident pour le spécialiste que cette réaction, initialement importante sur le plan fondamental, est extrêmement limitée quant à son potentiel synthétique. Il n'existe donc pas de méthode générale, efficace et simple à mettre en œuvre pour réaliser une réaction d'alkylation asymétrique par voie catalytique.

De même, de nombreux systèmes très efficaces ont été décrits pour les réactions d'allylation et de crotylation d'aldéhydes. Cette réaction sur des dérivés simples a de

nombreuses applications en synthèse, mais reste souvent encore limitée à des nucléophiles allyliques peu substitués et présente une faible compatibilité fonctionnelle sur le nucléophile. Dans cet ordre d'idée, l'addition de nucléophiles sur les cétones pour la création de carbones quaternaires reste encore très peu développée dans le cadre de la catalyse asymétrique [19]. De même, la conception de réactions de catalyse liées à la chimie cationique et radicalaire reste un excellent défi à l'imagination des spécialistes de catalyse asymétrique. Il faut également insister sur le fait que la catalyse asymétrique a pu se développer grâce aux efforts réalisés dans le domaine des études mécanistiques [20]. Il est évident que les réactions d'hydrogénation asymétrique n'auraient pu connaître autant d'applications dans le domaine industriel sans de nombreuses études mécanistiques réalisées lors de ces trente dernières années.

Enfin, il est nécessaire d'envisager d'abattre les frontières entre les disciplines pour faire évoluer de nombreux domaines de la catalyse asymétrique. La catalyse asymétrique hétérogène reste un domaine encore très peu exploré et pourtant porteur de larges espoirs pour combiner les spécificités et les avantages de ces deux spécialités. De même, la barrière entre la catalyse homogène et la biochimie tend par contre à disparaître pour de nombreuses applications, étant donné les progrès réalisés par exemple dans l'ingénierie des protéines [21]. De nombreux chercheurs rêvent d'ores et déjà aux enzymes modifiées par des cofacteurs organométalliques artificiels et capables de réaliser des opérations de catalyse organométallique classiques. Ces quelques réflexions montrent bien que la catalyse asymétrique a encore un très bel avenir à développer.

Références

- [1] Revue : Stinson, *C&EN News*, Oct. 1 **2001**, p. 79.
- [2] Kagan H.B., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto (eds), Springer, Berlin, **1999**, 1, p. 9.
- [3] Revue : Blaser H.U., Spindler F., Studer M., *Appl. Cat. A*, **2001**, *221*, p. 119.
- [4] Revues : a) Blaser H.U., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, *3*, p. 1427 ; b) Blaser H.U., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, p. 17.
- [5] Akutagawa S., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, *3*, p. 1461.
- [6] a) Kobayashi S., Mori K., Wakabayashi T., Yasuda S., Hanada K., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 5580 ; b) Liu P., Jacobsen E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 10722 ; c) Fuerstner A., Langemann K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 9130 ; d) Lee T.W., Corey E.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 1872.
- [7] Revues : a) Riant O., Kagan H.B., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, p. 1007 ; b) Gröger G., Vogl E.M., Shibasaki M., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, p. 1137 ; c) Johnson J.S., Evans D.A., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, p. 325 ; d) Jorgensen K.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, p. 3558 ; e) Kobayashi S., Manabe K., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, p. 209.
- [8] Revues : a) Dierkes P., van Leeuwen P.W.N.M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1999**, p. 1519 ; b) van Leeuwen P.W.N.M., Kamer P.C.J., Reek J.N.H., Dierkes P., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 2741.
- [9] Revues : a) Girard C., Kagan H.B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, p. 2922 ; b) Vogl E.M., Gröger G., Shibasaki M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 1570 ; c) Feringa B.L., van Delden R.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 3418 ; d) Soai K., Shibata T., Sato I., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, p. 382 ; e) Mikami K., Terada M., Korenaga T., Matsumoto Y., Matsukawa S., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, p. 391 ; f) Mikami K., Terada M., Korenaga T., Matsumoto Y., Ueki M., Angelaud, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *112*, p. 3532 ; g) Kagan H.B., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, p. 227.
- [10] a) Ahrendt K.A., Borth C.J., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 4243 ; b) Trost B.M., Silcoff E.R., Ito H., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 2497 ; c) Takamura M., Funabashi K., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 6801 ; d) Ishihara K., Ishibashi H., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 3647.
- [11] Revues : a) Dalko P., Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, p. 3726 ; b) List B., *Synlett.*, **2001**, p. 1675.
- [12] Revues : a) Rowland G.J., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, p. 1865 ; b) Gröger H., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 5246. c) Woodward S., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, p. 1017 ; d) Matsugana S., Ohshima T., Shibasaki M., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, p. 3.
- [13] Revues : a) Hirao T., *Synlett*, **1999**, p. 175 ; b) Gansäuer A., Bluhm H., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 2771 ; c) Bandini M., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2002**, p. 919.
- [14] a) Gansäuer A., Lauterbach T., Bluhm H., Noltemeyer M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 2909 ; b) Bensari H., Renaud J.-L., Riant O., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 3863 ; c) Bandini M., Cozzi P.G., Melchiorre P., Umani-Ronchi A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 3357 ; d) Bandini M., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, p. 2327 ; e) Bandini M., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A., *Polyhedron*, **2000**, *19*, p. 537.
- [15] Revues : a) Hagemeyer A., Jandeleit B., Liu Y., Poojary D.M., Turner H.W., Volpe Jr A.F., Weinberg W.H., *Appl. Cat. A*, **2001**, *221*, p. 23 ; b) Reetz M.T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, p. 284 ; c) Shimizu K.D., Snaper M.L., Hoveyda A.H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, *3*, p. 1389.
- [16] a) Revue : Bein T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 323 ; b) de Bellefon C., Tanchoux N., Caravieilhès S., Grenouillet P., Hessel V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, p. 3442.
- [17] Revue : Tsukamoto M., Kagan H.B., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, p. 1.
- [18] Revue : Pu L., Yu H.-B., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 757.
- [19] Pour une référence récente, voir Deng H., Isler M.P., Snapper M.L., Hoveyda A.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, p. 1009.
- [20] Les études cinétiques de l'équipe de D.G. Blackmond constituent, par exemple, un support puissant pour l'élucidation de nombreux mécanismes de catalyse asymétrique : a) Blackmond D.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 545 ; b) Rosner T., Sears P.J., Nugent W.A., Blackmond D., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, p. 2511 ; c) Sun Y., Wang J., Leblond C., Landau R.N., Laquirada J., Sowa Jr J.R., Blackmond D.G., *J. Mol. Cat. A*, **1997**, *115*, p. 495.
- [21] Revue : Powell K.A., Ramer S.W., del Cardayre S.L., Stemmer W.P.C., Tobin M.B., Longchamp P.F., Huisman G.W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, p. 3948. Voir en particulier les travaux de M.T. Reetz : Reetz M.T., Wilensek M., Zha D., Jaeger K.-E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, p. 3589 et références incluses.



Oliver Riant

est professeur à l'Unité de Chimie organique et médicinale du Département de chimie à Louvain-la-Neuve*.

* Unité de Chimie organique et médicinale, Département de Chimie, Bât. Lavoisier, place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique.

Tél. : +32 (10) 47 87 77 ou 27 40 (secrétariat).

Fax : +32 (10) 47 41 68.

E-mail : riant@chim.ucl.ac.be