

La catalyse duale synergique

Vers de nouvelles réactivités/sélectivités en synthèse organique

Maxime R. Vitale, Dominique Lesuisse, Véronique Michelet et Virginie Ratovelomanana-Vidal

Résumé Cet article décrit quelques exemples récents issus des réactions de catalyse duale synergique impliquant un catalyseur métallique et un organocatalyseur. Les activations orthogonales et complémentaires de divers réactifs par chacun des catalyseurs organométallique et organique mis en jeu permettent d'accéder à de nouvelles réactivités et à la mise au point de nouveaux modes de contrôle des sélectivités associées. Les travaux récents impliquant l'organocatalyse de type énamine et iminium sont présentés. En particulier, l'utilisation de complexes de palladium, iridium, ruthénium et cuivre associés à des organocatalyseurs chiraux ont conduit à des aldéhydes ou cétones fonctionnalisés en α ou β avec d'excellentes énantiosélectivités. Quelques exemples de réactivité des imines en présence de complexes d'argent, fer et rhodium et d'acides de Brønsted sont également présentés.

Mots clés Catalyse duale, synergie, énamine, iminium, acides de Brønsted, catalyse asymétrique.

Abstract **Synergistic dual catalysis: towards new reactivities/selectivities in synthetic organic chemistry** This article presents some recent examples from synergistic dual catalysis involving a metal catalyst and an organocatalyst. Orthogonal and complementary activations of various reagents by both organometallic and organic catalysts provide access to novel reactivities and the development of new modes of control of selectivities. Recent work involving organocatalysis of enamine and iminium types are presented. In particular, the use of palladium, iridium, ruthenium and copper complexes associated with chiral organocatalysts led to α - or β -functionalized aldehydes or ketones with excellent enantioselectivities. Some examples of reactivity of imines in the presence of silver, iron and rhodium complexes associated with Brønsted acids are also presented.

Keywords Dual catalysis, synergy, enamine, iminium, Brønsted acid, asymmetric catalysis.

La catalyse duale synergique

La catalyse est devenue au cours des dernières décennies un axe de recherche particulièrement essentiel aussi bien d'un point de vue fondamental qu'industriel. En effet, la catalyse est un moyen sans égal pour promouvoir des transformations chimiques de manière efficace et sélective, tout en limitant l'utilisation de réactifs en quantités stœchiométriques et/ou l'utilisation de températures élevées, et tend ainsi à restreindre l'impact de la production chimique sur notre environnement [1]. De surcroît, l'utilisation de catalyseurs chiraux s'est révélée particulièrement efficace pour la préparation contrôlée de produits énantio-purs possédant de hautes valeurs ajoutées. Usuellement différencié en trois familles – la catalyse par les métaux de transition [2], l'organocatalyse [3] et la biocatalyse [4] –, ce domaine de recherche s'est également enrichi de systèmes multicatalytiques intégrant plusieurs modes d'activation. Au sein de cette catégorie particulière, fréquemment appelée « catalyse duale », de nombreux processus catalytiques dits « tandems/relais » ont été développés. Cette stratégie présente l'avantage de permettre de multiplier le nombre de transformations chimiques « one pot », et cela, sans avoir à isoler

des intermédiaires réactionnels parfois instables (*figure 1*) [5].

Récemment, la catalyse duale s'est particulièrement illustrée par les découvertes de transformations chimiques dans lesquelles s'opère une synergie entre les divers catalyseurs employés (*figure 1*). Selon ce concept ingénieux de « catalyse duale synergique », les activations orthogonales (n'interférant pas entre elles) et complémentaires de divers réactifs par chacun des catalyseurs mis en réaction permettent d'entrevoir de nouvelles réactivités jusqu'ici inenvisageables par les stratégies catalytiques classiques. Par conséquent, la catalyse duale synergique est aujourd'hui à considérer comme une opportunité de choix pour la découverte de nouvelles réactions et/ou la mise au point de nouveaux modes de contrôle des sélectivités associées [6].

Ce domaine de recherche, qui est aujourd'hui en plein essor, présente une forte potentialité pour la levée des verrous technologiques existants, que nous nous efforcerons ici de démontrer au travers de divers exemples bibliographiques sélectionnés. Bien qu'à ce jour de nombreuses combinaisons catalytiques ont été décrites, nous nous focaliserons sur de récents développements obtenus par association de la catalyse métallique à l'organocatalyse (de type

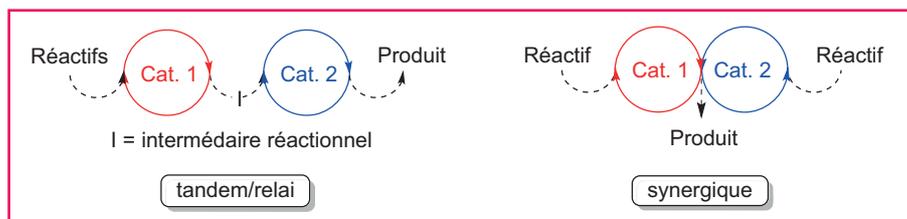
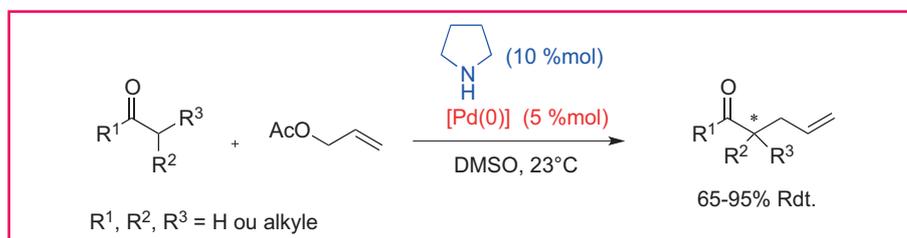
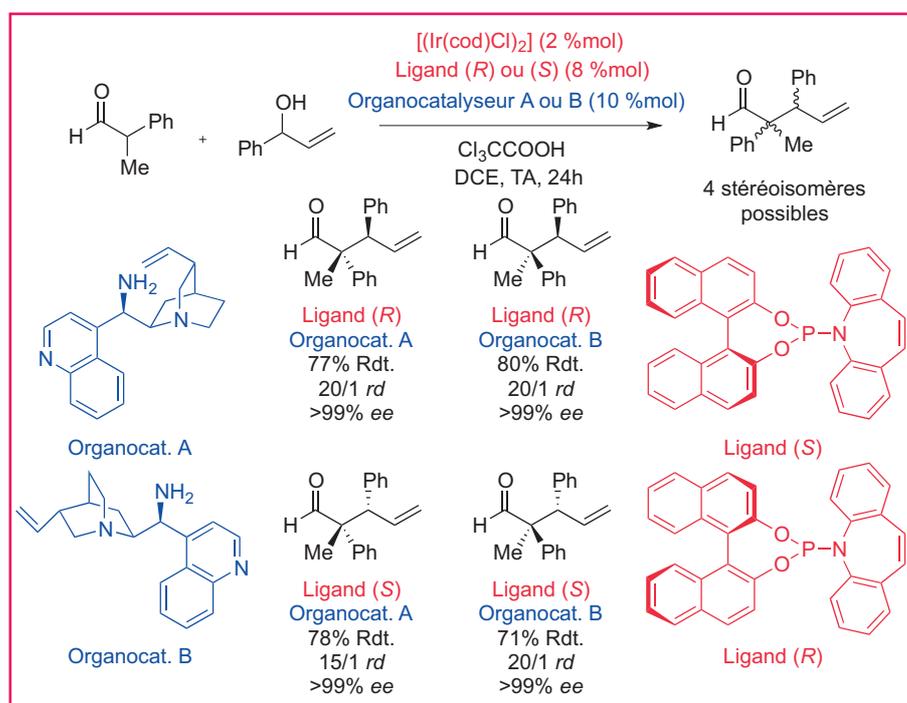


Figure 1 - Types de catalyse duale.

Figure 2 - α -allylation de dérivés carbonyles par catalyse duale synergique.Figure 3 - α -allylations diastérodivergentes d'aldéhydes.

énamine, de type iminium, ou par les acides de Brønsted), deux familles de catalyse ayant démontré une complémentarité particulièrement fructueuse [7-8].

La catalyse duale synergique : quelques exemples

Organocatalyse de type énamine

• Réactions d' α -allylation d'aldéhydes

Depuis sa renaissance au début des années 2000, l'organocatalyse de type énamine a connu un essor considérable et offre aujourd'hui une large gamme de réactions permettant la fonctionnalisation en position α de dérivés carbonyles par divers électrophiles [3]. Cependant, l'organocatalyse seule possède ses limites comme l' α -alkylation intermoléculaire des aldéhydes et des cétones par des halogénures d'alkyle

[9-10]. En 2006, le groupe de Córdova (Stockholm University/Mid Sweden University) a montré que ce problème pouvait être partiellement résolu en associant l'organocatalyse de type énamine à la catalyse métallique [11]. Partant d'aldéhydes ou de cétones et d'acétate d'allyle, l'utilisation concomitante en quantités catalytiques de pyrrolidine et d'un complexe de palladium(0) a permis l'accès aux produits d' α -allylation correspondants avec de bons rendements, selon un processus apparenté à la réaction de Tsuji-Trost (figure 2).

Ces résultats pionniers mettant en évidence une réactivité singulière ont sans nul doute participé à l'engouement de nombreux groupes de recherche pour la catalyse duale synergique métallo-organique. Le groupe de Breit (Albert Ludwigs Universität Freiburg) a montré que des alcools allyliques pouvaient être également employés en substituant l'organocatalyseur par de la proline et en modulant les propriétés du complexe de palladium(0) par l'utilisation du ligand Xantphos [12]. Des versions intramoléculaires permettant la préparation de carbo- ou hétérocycles ont également été mises au point en utilisant des complexes de palladium(0) ou d'iridium(I) [13-14].

Dans le même temps, des versions asymétriques de ces transformations ont été développées, le contrôle de l'énantiosélectivité ayant pu être réalisé par l'utilisation d'un organocatalyseur chiral [15-17], par l'utilisation de complexes métalliques chiraux [13-14, 18], ou encore très récemment par double induction asymétrique [19-20]. Grâce à cette dernière stratégie, le groupe de Carreira (ETH Zürich) a pu montrer que la préparation diastérodivergente d'aldéhydes α -allyliques est réalisable, chaque catalyseur ayant permis de diriger l'énantioface réactive lors de la formation de la liaison C-C, et ainsi de conduire à un contrôle quasi parfait des diastéreo- et énantiométries associées (figure 3).

Dernièrement, le groupe de Córdova a inclus ce type de réactivité dans des processus catalytiques domino plus complexes dans lesquels une cascade organocatalytique de type iminium-énamine rentre en jeu et permet de manière rapide la préparation diastéreo- et énantiosélective de carbocycles hautement fonctionnalisés (figure 4) [21].

Enfin, il est important de noter que d'autres catalyseurs métalliques inaptes à former des complexes π -allyliques ont également été utilisés avec succès pour ce type de transformation, et cela grâce à l'exploitation de leurs propriétés acides de Lewis [22-25]. Dans ce cadre, le groupe de Dixon (Université d'Oxford) a récemment réalisé l' α -allylation intramoléculaire d'aldéhydes par cycloisomérisation d'allényl-aldéhydes (figure 5) [25].

• Réactions d' α -propargylation d'aldéhydes

Le groupe de Nishibayashi (Université de Tokyo) a développé une réaction d' α -propargylation énantiosélective d'aldéhydes en combinant l'organocatalyse chirale de type

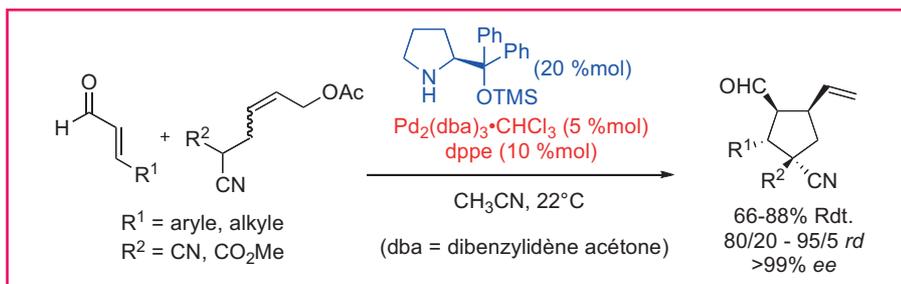
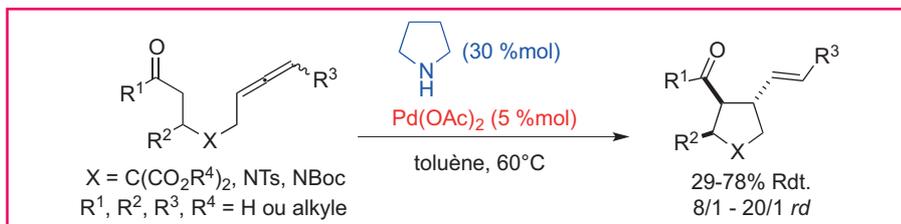
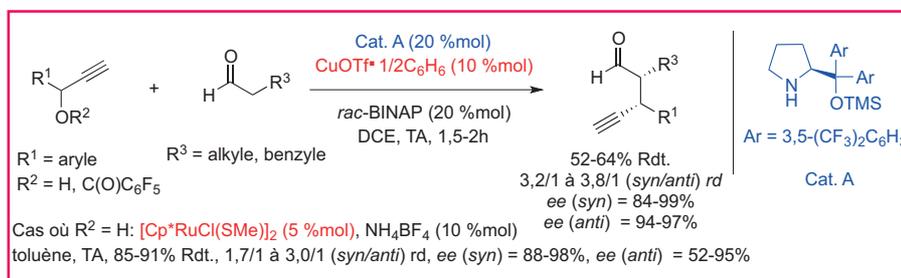
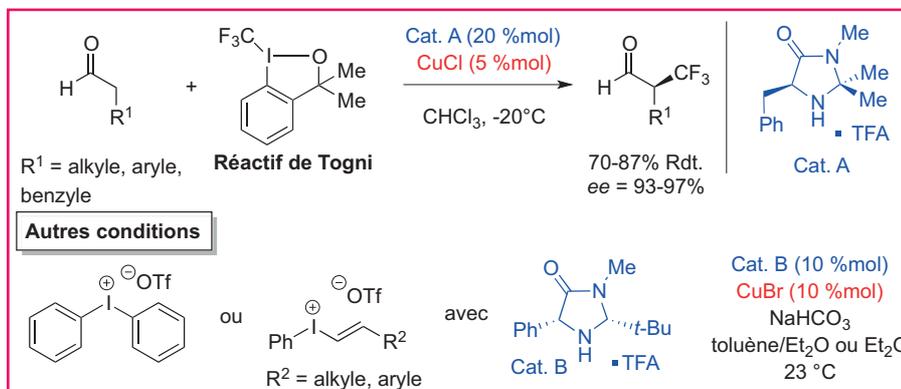


Figure 4 - Cascade iminium-énamine en catalyse duale synergique métal-organique.

Figure 5 - α -allylation intramoléculaire d'aldéhydes par cycloisomérisation.Figure 6 - Réactions d' α -propargylation énantiosélectives d'aldéhydes.Figure 7 - Réactions d' α -fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes en présence d'hypervalents de l'iode.

• Utilisation de dérivés hypervalents de l'iode

Les dérivés hypervalents de l'iode, comme le réactif de Togni (ETH Zürich) [29], ont été utilisés en 2011 par le groupe de MacMillan (Université de Princeton), dans le cadre de l' α -trifluorométhylation énantiosélective d'aldéhydes (figure 7). L'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe métallique de cuivre comme acide de Lewis pour activer l'électrophilie du réactif de Togni permet en effet de réaliser très efficacement ces transformations en présence d'une amine secondaire comme organocatalyseur chiral [30-31]. La modification de l'organocatalyseur (Cat. B) et l'utilisation de bromure de cuivre a permis d'accéder à des aldéhydes α -arylés [32] (utilisation d'ions diaryliodonium), et plus récemment à des aldéhydes α -vinyliques [33]. Les auteurs ont obtenu de très bons rendements et excès énantiomériques à partir d'une large gamme d'aldéhydes α -substitués par des chaînes alkyles ou par des groupements aromatiques.

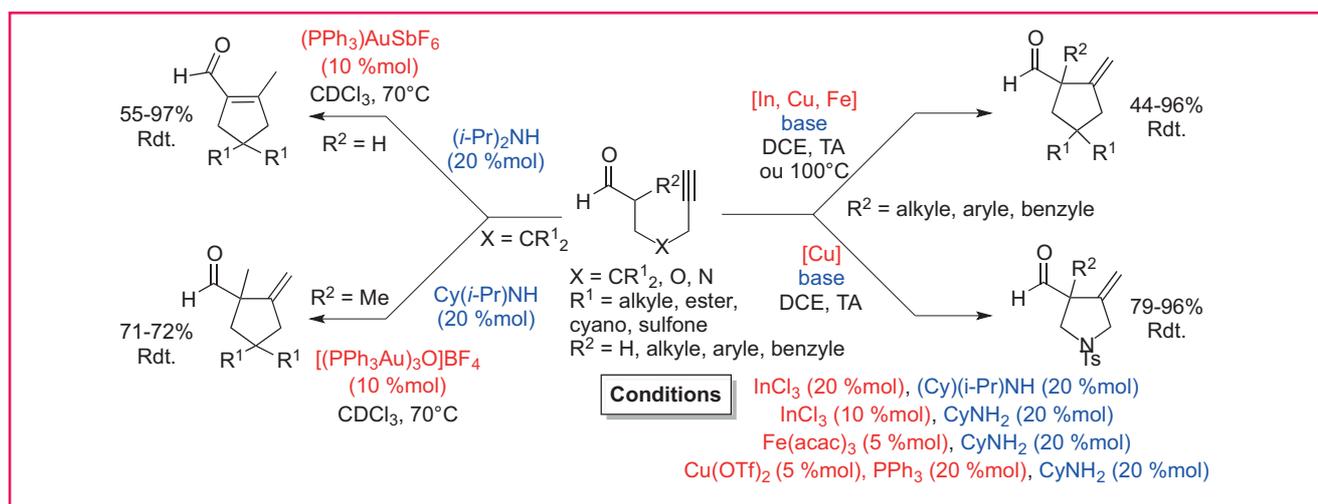
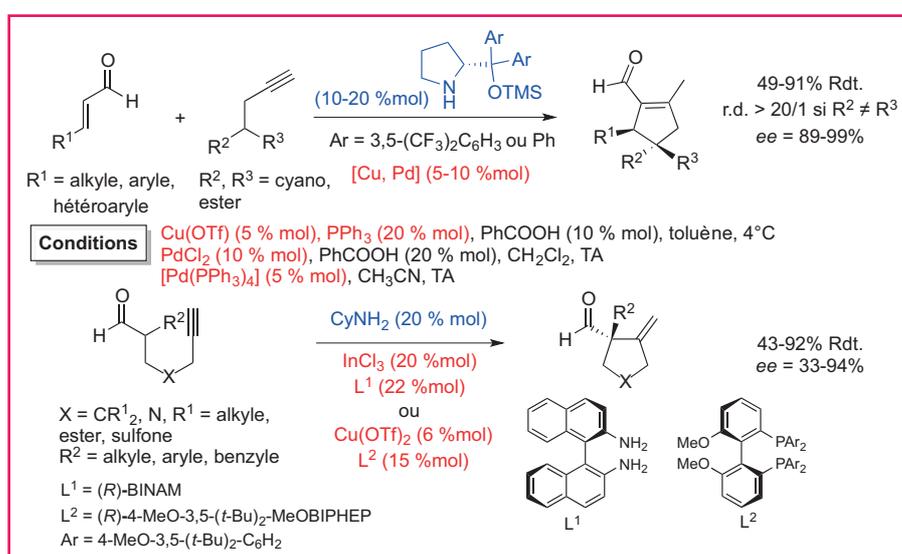
• Réactions d' α -alcénylation et α -alcénylation/isomérisation d'aldéhydes

L'association de l'organocatalyse de type énamine avec l'activation π de triples liaisons carbone-carbone par des métaux acides de Lewis π a fait l'objet de nombreuses études depuis les travaux du groupe de Kirsch (Bergische Universität Wuppertal) en 2008 (figure 8) [34]. L'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe d'Au(I) associée à une amine secondaire a conduit à un processus de carbocyclisation d'aldéhydes acétyléniques suivi d'une isomérisation des cyclopentènes. Les cyclopentanes peuvent être obtenus à partir d'aldéhydes acétyléniques α -disubstitués, rendant l'isomérisation après carbocyclisation impossible. Une plus grande quantité catalytique d'or s'est avérée nécessaire et la diversité des structures est assez faible ($R^2 = \text{Me}$).

Simultanément à ces travaux, l'équipe de Dixon a mis au point une réaction tandem permettant d'obtenir à température ambiante le même type de cyclopentènes fonctionnalisés à partir de cétones α,β -insaturées et de dérivés maloniques propargyliques [35]. L'accès à une grande diversité de structures de dérivés cyclopentaniques a été possible à travers la mise au point par notre équipe de plusieurs systèmes catalytiques basés sur l'association d'une base organique et de complexes d'indium [36], de cuivre [37] et de fer [38] (figure 8). Le système catalytique à base de cuivre s'est avéré le plus efficace pour les substrats carbonés, mais également parfaitement compatible avec la synthèse d'hétérocycles azotés. Plusieurs versions asymétriques ont été décrites, à la fois pour la synthèse de cyclopentènes et cyclopentanes chiraux (figure 9). L'équipe de Jørgensen (Université Aarhus, Danemark) a réalisé la synthèse

énamine à l'activation par un complexe métallique d'alcools ou de benzoates propargyliques (figure 6) [26]. L'utilisation du complexe binucléaire de ruthénium permet d'obtenir de meilleurs rendements que ceux obtenus avec le complexe de cuivre, alors que ce dernier, en revanche, conduit à de meilleures énantiosélectivités.

Pour les composés possédant une fonction alcyne interne, les groupes de Nishibayashi [27] et Cozzi [28] (Université de Bologne) ont montré qu'il est possible d'effectuer l' α -propargylation d'aldéhydes par passage par un carbocation propargylique en présence de complexes d'indium et de fer.

Figure 8 - Réactions d' α -alcénylation et α -alcénylation/isomérisation d'aldéhydes.Figure 9 - Réactions d' α -alcénylation et α -alcénylation/isomérisation d'aldéhydes.

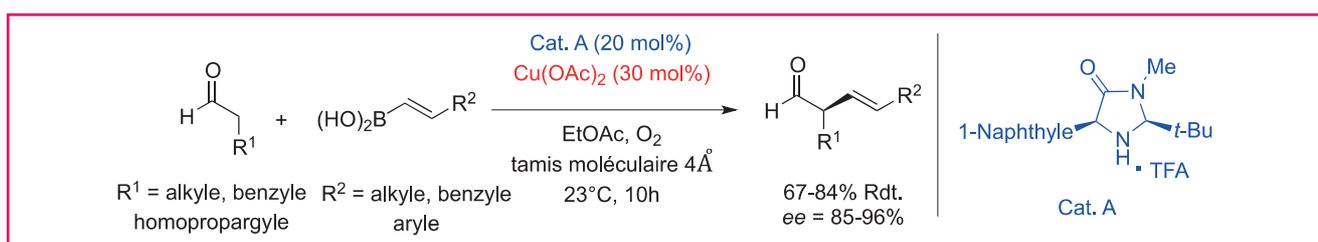
énantiosélective de cyclopentènes avec un lien malonitrile à partir d'aldéhydes α,β -insaturés et de propargyle de malonitrile en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de cuivre(I) stabilisé par de la triphénylphosphine [39]. Des conditions similaires basées sur des complexes de palladium ont également été décrites [40-42] (figure 9) et ont permis la synthèse de dihydro-furanes [43] et pyrrolidines [44] chirales. L'utilisation de complexes d'indium associés au ligand BINAM permet, en présence de cyclohexylamine, d'accéder à des carbocycles avec de bons rendements (figure 9) [45]. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence d'un complexe de cuivre associé à un ligand atropoisomère et ont permis

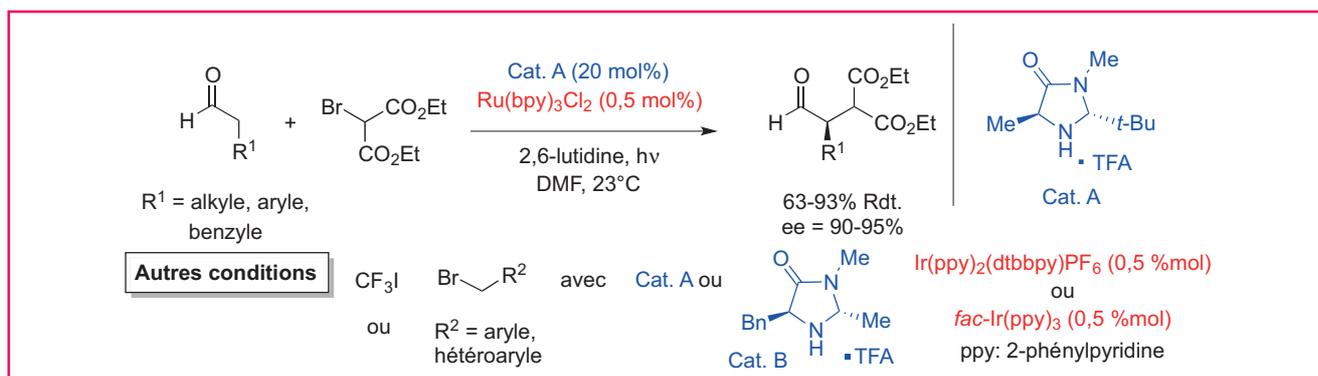
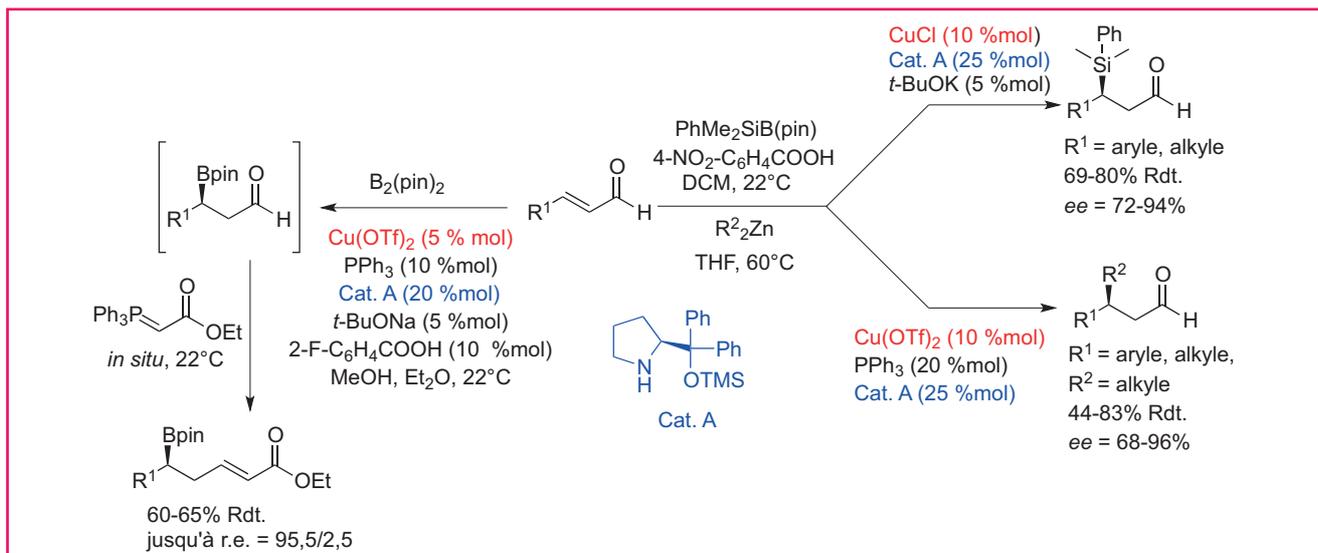
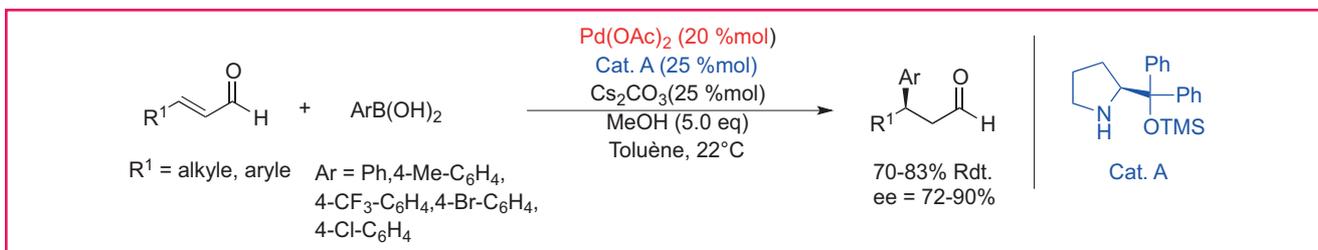
la préparation de carbo- et d'hétérocycles et le contrôle d'un centre chiral quaternaire.

L'association synergique d'une amine chirale et d'un complexe de cuivre a récemment été utilisée par le groupe de MacMillan dans la mise au point de réactions d' α -alcénylation intermoléculaire d'aldéhydes en présence d'acides vinylboroniques fonctionnalisés (figure 10) [46]. Les rendements sont très bons, à partir de composés simples d'accès, et les excès énantiomériques atteignent 96 %.

• Réactions d' α -fonctionnalisation (alkylation, benzoylation, trifluorométhylation) d'aldéhydes selon un processus photoredox

En général, l'utilisation de l'organocatalyse de type énamine pour l' α -alkylation d'aldéhydes à partir de composés halogénés ne permet pas d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements. Une solution a consisté à générer *in situ* à partir du dérivé halogéné un radical électrophile beaucoup plus réactif en présence d'un complexe organométallique photosensible [47-48]. La catalyse photoredox utilisant des complexes de ruthénium, associée à l'organocatalyse énantiosélective de type énamine, a conduit en présence de lumière visible aux produits d' α -alkylation avec de très bons rendements et excès énantiomériques (figure 11). Selon la même stratégie, l'équipe de MacMillan a réalisé des réactions d' α -trifluorométhylation et d' α -benzoylation [49-50], les complexes d'iridium conduisant à de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le complexe de ruthénium.

Figure 10 - Réactions d' α -alcénylation intermoléculaire énantiométrique d'aldéhydes.

Figure 11 - Réactions d' α -fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes.Figure 12 - Réactions de β -fonctionnalisation d'aldéhydes.Figure 13 - Réactions de β -arylation d'aldéhydes.

Organocatalyse de type iminium

• Réactions de β -fonctionnalisation (β -alkylation, β -silylation, β -borylation et β -arylation) d'aldéhydes

L'organocatalyse de type iminium permet d'activer l'électrophilie de dérivés carbonyles α,β -insaturés [51-53]. En particulier, un organocatalyseur de type d'amine secondaire chirale permet de contrôler l'énantiosélectivité d'addition de divers nucléophiles sur l'iminium α,β -insaturé intermédiairement formé. Ce type d'activation a été associé à des nucléophiles activés par des complexes organométalliques. Dans ce cadre, l'équipe de Córdova a décrit des réactions de β -silylation [54] et de β -alkylation [55] d'aldéhydes α,β -insaturés en associant l'organocatalyse asymétrique de type iminium à l'activation nucléophile par des complexes de cuivre(I) de composés silylés et carbonés (figure 12). Pour ces deux

réactions, les aldéhydes α,β -insaturés substitués en position β par des groupements aromatiques conduisent à de meilleures énantiosélectivités que ceux substitués par des chaînes alkyles. Le groupe de Córdova a également synthétisé de manière énantiosélective des homoallylboronates en utilisant le même principe à partir d'aldéhydes α,β -insaturés [56]. L'aldéhyde β -boronique intermédiairement formé par catalyse duale synergique est ensuite engagé dans une réaction de Wittig pour conduire au composé désiré.

L'équipe de Córdova a développé des réactions de β -arylation d'aldéhydes α,β -insaturés avec des acides arylboroniques par association synergique d'un complexe de palladium et d'une amine secondaire chirale comme organocatalyseur (figure 13). Les réactions sont hautement énantiosélectives et les adduits correspondants sont obtenus avec de bons rendements [57].

Organocatalyse avec des acides de Brønsted

• Réactions d'alcynylation d'imines

Le groupe de Rueping (Université de Aachen, Aix-la-Chapelle) a montré que la réaction entre un α -iminoester et des alcynes aromatiques vrais catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL comme acide de Brønsted et une quantité catalytique d'un complexe d'argent permet d'accéder efficacement et dans des conditions douces à une grande variété de produits d'alcynylation (figure 14). Les dérivés d'acides aminés propargyliques sont obtenus avec de bons rendements et des énantiosélectivités atteignant 92 % [58].

L'équipe d'Arndtsen (Université de McGill) a également réalisé l'alcynylation d'une large gamme d'imines avec d'excellents excès énantiomériques en utilisant un dérivé de la proline comme organocatalyseur et un complexe de cuivre(I) [59]. De même, la réaction l'alcynylation d'imines cycliques développée par Maruoka (Université de Kyoto) et coll. a permis l'obtention d'une série de tétrahydroisoquinoléines portant un centre quaternaire en position C1. La réaction est hautement stéréocontrôlée en utilisant l'association synergique d'un complexe Cu(I)/Pybox et d'un diacide carboxylique atropoisomère comme organocatalyseur [60].

• Réactions d'hydrogénation d'imines

Le groupe de Beller (Leibniz-Institut für Katalyse, Rostock) a montré que la catalyse duale synergique faisant intervenir un acide de Brønsted chiral tel que le (S)-TRIP avec un

complexe organométallique de fer de type complexe de Knölker [61] permet l'hydrogénation énantiosélective d'une grande variété d'imines (figure 15). De très bons résultats sont obtenus aussi bien pour des imines aromatiques ou hétéroaromatiques (80-98 % ee) que pour des imines aliphatiques (63-83 % ee). Dans tous les cas, les réactions d'hydrogénation conduisent à des rendements élevés [62].

Le groupe de Xiao (Université de Liverpool) a développé des réactions d'amination réductrice sous pression d'hydrogène dans des conditions douces en utilisant un complexe d'iridium comme catalyseur organométallique combiné à un acide phosphorique atropoisomère chiral comme acide de Brønsted [63]. Les amines chirales correspondantes sont préparées avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités atteignant 95 % que les réactions s'effectuent sur des cétones aromatiques ou aliphatiques.

• Réactions d'insertion énantiosélective dans des composés de type diazo

La formation d'un carbène de rhodium à partir d'un composé diazo permet de générer un intermédiaire à la fois nucléophile et électrophile. Dans ce cadre, l'équipe de Hu et Gong (East China Normal University et University of Science and Technology of China) a mis au point une synthèse multicomposante de β -amino- α -hydroxyesters chiraux en associant l'organocatalyse de type acide de Brønsted et l'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe de rhodium(II) (figure 16) [64]. De très bons résultats en termes de rendements,

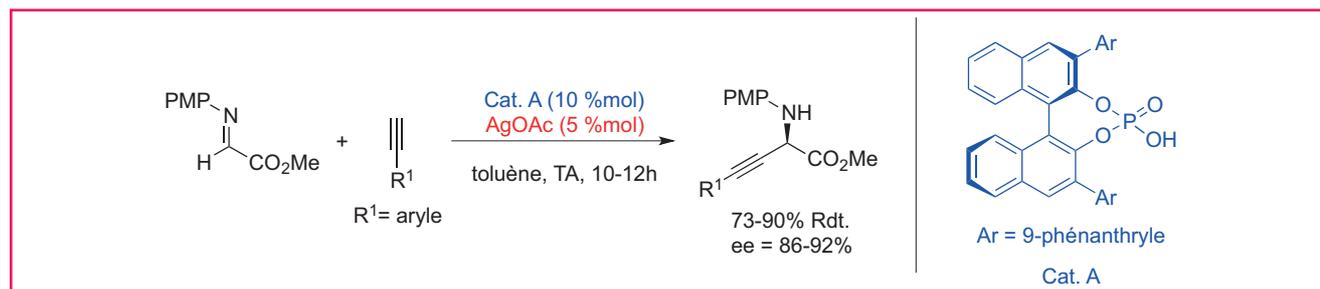


Figure 14 - Réactions d'alcynylation d'imines.

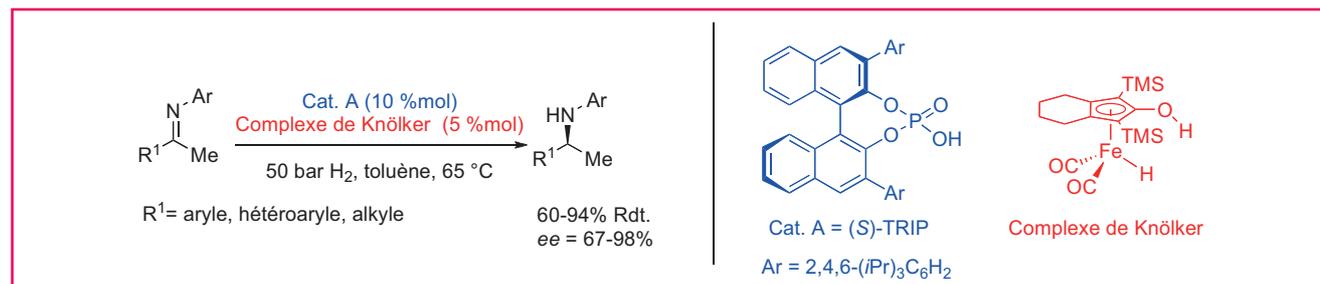


Figure 15 - Réactions d'hydrogénation d'imines.

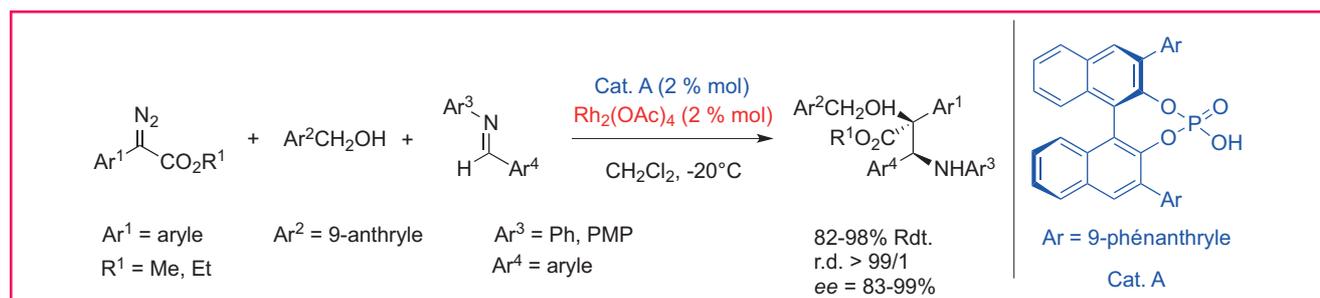


Figure 16 - Réactions d'insertion énantiosélective dans des composés de type diazo.

diastéréo- et énantiosélectivités sont obtenus à partir d'amines aromatiques. Dans le cas d'une imine aliphatique dérivée du cyclohexanecarboxaldéhyde, le système catalytique s'avère moins efficace puisque le rendement pour ce substrat n'est plus que de 34 % et l'excès énantiomérique ne dépasse pas 49 %.

Conclusion et perspectives industrielles

Même si aujourd'hui peu (ou pas) de procédés industriels l'utilisent, la catalyse duale synergique est une méthode puissante qui présente plusieurs avantages, dont plus particulièrement (i) de permettre des transformations nouvelles non possibles par les méthodologies existantes, (ii) d'améliorer l'efficacité de transformations existantes, et (iii) de créer ou améliorer l'énantiosélectivité des réactions [6].

Les méthodes de catalyse duale synergique font souvent appel à des métaux de transition. L'application de la catalyse par les métaux de transition dans des procédés chimiques nécessite qu'ils soient fiables, sûrs et reproductibles sur grande échelle ; pour l'industrie pharmaceutique en outre, un critère essentiel est que le procédé doit fournir un principe actif (API) de très grande pureté. La séparation produit-catalyseur en fin de synthèse reste un problème d'importance. Même si certains procédés à l'échelle de plusieurs milliers de tonnes tels l'hydroformylation des oléfines, certaines hydrogénations asymétriques ou encore des cyclisations par méta-thèses utilisent des métaux de transitions tels que le rhodium, l'iridium ou le ruthénium [65], les procédés faisant appel à des métaux de transition restent assez peu nombreux dans l'industrie. Parmi les quelques métaux de transition utilisés, le palladium est le plus fréquent, le ruthénium, le rhodium ou le molybdène étant moins répandus [66]. Un métal comme l'or restera toujours beaucoup trop cher et, sauf à produire un principe actif dont la valeur ajoutée serait très élevée et la quantité produite faible, sera rarement envisagé dans l'industrie pharmaceutique. Pour des raisons environnementales, de santé et économiques, les industriels n'ont de cesse d'essayer d'identifier des alternatives permettant de remplacer ces métaux de transition nobles par ceux plus abondants de la première couche [67]. Les ressources en palladium sont limitées (10^{-6} % en poids de la croûte terrestre) ; il présente un prix élevé (2 770 \$/mole) et une toxicité avérée. Le remplacement par le fer, le deuxième métal le plus abondant sur la Terre (4,5 % en poids de la croûte terrestre), très bon marché et considéré comme non toxique car présent dans plusieurs systèmes biologiques, ou le nickel a actuellement le vent en poupe [68-69]. Le cuivre, qui est utilisé fréquemment dans ces réactions de catalyse duale synergique, est à ce titre un très bon candidat également.

L'un des autres aspects très importants de la catalyse duale synergique est son potentiel d'énantiosélectivité. Une des caractéristiques principales des réactions présentées dans cette revue est qu'elles font toutes apparaître de nouveaux centres chiraux. Ce troisième aspect prend tout son sens dans une perspective de chimie pharmaceutique. Pendant plusieurs années, et avec notamment l'avènement d'une part de la synthèse parallèle et d'autre part l'engouement pour la chimie de couplage type Suzuki-Miyaura ou Buchwald par exemple, la chimie médicinale a produit beaucoup de molécules possédant un contenu élevé en cycles aromatiques (ce paradigme étant à bout de souffle). Par ailleurs, jusqu'il y a quelques années encore, on s'efforçait d'éviter les centres chiraux afin de ne pas compliquer le développement chimique

et introduire des séparations chirales. Aujourd'hui, on réalise que la planéité de ces molécules est à l'origine de toxicités notamment liées à leur promiscuité, et que les molécules qui réussissent leur parcours de développement clinique ont un contenu en carbone sp^3 plus élevé et de préférence un ou plusieurs centres stéréogènes [70]. Le développement de méthodes qui améliorent ou permettent la stéréosélectivité sera évidemment bénéfique et facilitera la mise au point de procédés permettant une stéréosélectivité maximale. À ce titre, l'utilisation d'enzymes (modifiées ou non) ainsi que la biologie de synthèse pourraient prendre aussi de plus en plus de place dans l'arsenal du chimiste.

Références

- [1] Sheldon R.A., Arends I., Hanefeld U., *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, 2007.
- [2] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1-2, B. Cornils, W.A. Herrmann (eds), Wiley-VCH, 1996.
- [3] *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Vol. 1-3, P.I. Dalko (ed), Wiley-VCH, 2013.
- [4] Bommaris A.S., Riebel-Bommaris B.R., *Biocatalysis: Fundamentals and Applications*.
- [5] Pour un exemple récent, voir : Quintard A., Constantieux T., Rodriguez J., An iron/amine-catalyzed cascade process for the enantioselective functionalization of allylic alcohols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 56, p. 12883.
- [6] Allen A.E., MacMillan D.W.C., Synergistic catalysis: a powerful synthetic strategy for new reaction development, *Chem. Sci.*, 2012, 3, p. 633.
- [7] Du Z., Shao Z., Combining transition metal catalysis and organocatalysis: an update, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, p. 1337.
- [8] Patil N.T., Shinde V.S., Gajula B., A one-pot catalysis: the strategic classification with some recent examples, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, p. 211.
- [9] Alba A.-N., Viciano M., Rios R., The holy grail of organocatalysis: intermolecular α -alkylation of aldehydes, *ChemCatChem*, 2009, 1, p. 437.
- [10] Vesely J., Rios R., Organocatalytic enantioselective α -alkylation of aldehydes, *ChemCatChem*, 2012, 4, p. 942.
- [11] Ibrahim I., Córdova A., Direct catalytic intermolecular α -allylic alkylation of aldehydes by combination of transition-metal and organocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, p. 1952.
- [12] Usui I., Schmidt S., Breit B., Dual palladium- and proline-catalyzed allylic alkylation of enolizable ketones and aldehydes with allylic alcohols, *Org. Lett.*, 2009, 11, p. 1453.
- [13] Bihelovic F., Matovic R., Vulovic B., Saicic R.N., Organocatalyzed cyclizations of π -allylpalladium complexes: a new method for the construction of five- and six-membered rings, *Org. Lett.*, 2007, 9, p. 5063.
- [14] Vulovic B., Bihelovic F., Matovic R., Saicic R.N., Organocatalyzed Tsuji-Trost reaction: a new method for the closure of five- and six-membered rings, *Tetrahedron*, 2009, 65, p. 10485.
- [15] Afewerki S., Ibrahim I., Rydfjord J., Breistein P., Córdova A., Direct regio-specific and highly enantioselective intermolecular α -allylic alkylation of aldehydes by a combination of transition-metal and chiral amine catalysts, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, p. 2972.
- [16] Mukherjee S., List B., Chiral counteranions in asymmetric transition-metal catalysis: highly enantioselective Pd/Brønsted acid-catalyzed direct α -allylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, p. 11336.
- [17] Jiang G., List B., Direct asymmetric α -allylation of aldehydes with simple allylic alcohols enabled by the concerted action of three different catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, p. 9471.
- [18] Zhao X., Liu D., Xie F., Liu Y., Zhang W., Efficient palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of ketones and aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, p. 1871.
- [19] Krautwald S., Sarlah D., Schafröth M.A., Carreira E.M., Enantio- and diastereodivergent dual catalysis: α -allylation of branched aldehydes, *Science*, 2013, 340, p. 1065.
- [20] Krautwald S., Schafröth M.A., Sarlah D., Carreira E.M., Stereodivergent α -allylation of linear aldehydes with dual iridium and amine catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, p. 3020.
- [21] Ma G., Afewerki S., Deiana L., Palo-Nieto C., Liu L., Sun J., Ibrahim I., Córdova A., A palladium/chiral amine co-catalyzed enantioselective dynamic cascade reaction: synthesis of polysubstituted carbocycles with a quaternary carbon stereocenter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, p. 6050.
- [22] Capdevila M.G., Benfatti F., Zoli L., Stenta M., Cozzi P.G., Merging organocatalysis with an indium(III)-mediated process: a stereoselective α -alkylation of aldehydes with allylic alcohols, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, p. 11237.
- [23] Xiao J., Merging organocatalysis with transition metal catalysis: highly stereoselective α -alkylation of aldehydes, *Org. Lett.*, 2012, 14, p. 1716.
- [24] Chiarucci M., di Lillo M., Romaniello A., Cozzi P.G., Cera G., Bandini M., Gold meets enamine catalysis in the enantioselective α -allylic alkylation of aldehydes with alcohols, *Chem. Sci.*, 2012, 3, p. 2859.
- [25] Li M., Datta S., Barber D.M., Dixon D.J., Dual amine and palladium catalysis in diastereo- and enantioselective allene carbocyclization reactions, *Org. Lett.*, 2012, 14, p. 6350.

- [26] Yoshida A., Ikeda M., Miyake Y., Nishibayashi Y., Cooperative catalytic reactions using organocatalysts and transition metal catalysts: enantioselective propargylic alkylation of propargylic esters with aldehydes, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, p. 592.
- [27] Motoyama K., Ikeda M., Miyake Y., Nishibayashi Y., Cooperative catalytic reactions using Lewis acids and organocatalysts: enantioselective propargylic alkylation of propargylic alcohols bearing an internal alkyne with aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, p. 2239.
- [28] Sinisi R., Vita M.V., Gualandi A., Emer E., Cozzi P.G., SN_1 -type reactions in the presence of water: indium(III)-promoted highly enantioselective organocatalytic propargylation of aldehydes, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 7404.
- [29] Eisenberger P., Gischig S., Togni A., Novel 10-I-3 hypervalent iodine-based compounds for electrophilic trifluoromethylation, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, p. 2579.
- [30] Allen A.E., MacMillan D.W.C., The productive merger of iodonium salts and organocatalysis: a non-photolytic approach to the enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 4986.
- [31] Pour une activation du TEMPO conduisant à des réactions d' α -oxyamination : Simonovich S.P., Van Humbeck J.F., MacMillan D.W.C., A general approach to the enantioselective α -oxidation of aldehydes via synergistic catalysis, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, p. 58.
- [32] Allen A.E., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -arylation of aldehydes via the productive merger of iodonium salts and organocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 4260.
- [33] Skucas E., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -vinylation of aldehydes via the synergistic combination of copper and amine catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 9090.
- [34] Binder J.T., Crone B., Haug T.T., Menz H., Kirsch S.F., Direct carbocyclization of aldehydes with alkynes: combining gold catalysis with aminocatalysis, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, p. 1025.
- [35] Yang T., Ferrali A., Campbell L., Dixon D.J., Combination iminium, enamine and copper(I) cascade catalysis: a carboannulation for the synthesis of cyclopentenes, *Chem. Commun.*, **2008**, p. 2923.
- [36] Montaignac B., Vitale M.R., Michelet V., Ratovelomanana-Vidal V., Combined $AlCl_3$ - and amine-catalyzed intramolecular addition of α -disubstituted aldehydes onto unactivated alkynes, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, p. 2582.
- [37] Montaignac B., Östlund V., Vitale M.R., Ratovelomanana-Vidal V., Michelet V., Copper(I)-amine metallo-organocatalyzed synthesis of carbo- and heterocyclic systems, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, p. 2300.
- [38] Praveen C., Levéque S., Vitale M.R., Michelet V., Ratovelomanana-Vidal V., Synergistic iron- and amine-catalysis in carbocyclizations, *Synthesis*, **2014**, *46*, p. 1334.
- [39] Jensen K.L., Franke P.T., Arróniz C., Kobbelgaard S., Jørgensen K.A., Enantioselective synthesis of cyclopentene carbaldehydes by a direct multicatalytic cascade sequence: carbocyclization of aldehydes with alkynes, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 1750.
- [40] Yu C., Zhang Y., Zhang S., He J., Wang W., Highly enantioselective Michael-cyclization cascade promoted by synergistic asymmetric aminocatalysis and Lewis acid catalysis, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, p. 1742.
- [41] Zhao G.-L., Ullah F., Deiana L., Lin S., Zhang Q., Sun J., Ibrahim I., Dziedzic P., Córdova A., Dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT) by combined amine- and transition-metal-catalyzed enantioselective cycloisomerization, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 1585.
- [42] Deiana L., Jiang Y., Palo-Nieto C., Afewerki S., Incerti-Pradillos C.A., Verho O., Tai C.W., Johnston E.V., Córdova A., Combined heterogeneous metal/chiral amine: multiple relay catalysis for versatile eco-friendly synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 3447.
- [43] Lin S., Zhao G.-L., Deiana L., Sun J., Zhang Q., Leijonmarck H., Córdova A., Dynamic kinetic asymmetric domino oxa-Michael/carbocyclization by combination of transition-metal and amine catalysis: catalytic enantioselective synthesis of dihydrofurans, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 13930.
- [44] Sun W., Zhu G., Hong L., Wang R., The marriage of organocatalysis with metal catalysis: access to multisubstituted chiral 2,5-dihydropyrroles by cascade iminium/enamine-metal cooperative catalysis, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 13958.
- [45] Montaignac B., Praveen C., Vitale M.R., Michelet V., Ratovelomanana-Vidal V., Enantioselective metallo-organocatalyzed preparation of cyclopentanes bearing an all-carbon quaternary stereocenter, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 6559.
- [46] Stevens J.M., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -alkenylation of aldehydes with boronic acids via the synergistic combination of copper(II) and amine catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 11756.
- [47] Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan, D.W.C., Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, p. 5322.
- [48] Nicewicz D.A., MacMillan D.W.C., Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes, *Science*, **2008**, *322*, p. 77.
- [49] Nagib D.A., Scott M.E., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes via photoredox organocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 10875.
- [50] Shih H.-W., Van der Wal M.N., Grange R.L., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -benzylation of aldehydes via photoredox organocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 13600.
- [51] Daliko P.I., Moisan L., In the golden age of organocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 5138.
- [52] Erkkilä A., Majander I., Pinko P.M., Iminium catalysis, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5416.
- [53] Walji A.M., MacMillan D.W.C., Strategies to bypass the taxol problem: enantioselective cascade catalysis, a new approach for the efficient construction of molecular complexity, *Synlett*, **2007**, p. 1477.
- [54] Ibrahim I., Santoro S., Himo F., Córdova A., Enantioselective conjugate silyl additions to α,β -unsaturated aldehydes catalyzed by combination of transition metal and chiral amine catalysts, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, p. 245.
- [55] Afewerki S., Beistein P., Pirttilä K., Deiana L., Dziedzic P., Ibrahim I., Córdova A., Catalytic enantioselective β -alkylation of α,β -unsaturated aldehydes by combination of transition-metal- and aminocatalysis: total synthesis of bisabolane sesquiterpenes, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 8784.
- [56] Ibrahim I., Breistein P., Córdova A., One-pot three-component catalytic enantioselective synthesis of homoallylboronates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 12036.
- [57] Ibrahim I., Ma G., Afewerki S., Córdova A., Palladium/chiral amine co-catalyzed enantioselective β -arylation of α,β -unsaturated aldehydes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 878.
- [58] Rueping M., Antonchick A.P., Brinckmann C., Dual catalysis: a combined enantioselective Brønsted acid and metal-catalyzed reaction-metal catalysis with chiral counterions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6903.
- [59] Lu Y., Johnstone T.C., Armdsten B.A., Hydrogen-bonding asymmetric metal catalysis with α -amino acids: a simple and tunable approach to high enantioinduction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 11284.
- [60] Hashimoto T., Omote M., Maruoka K., Catalytic asymmetric alkynylation of C1-substituted C,N-cyclic azomethine imines by Cu(I)/chiral Brønsted acid co-catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 8952.
- [61] Pour une revue récente, voir : Quintard A., Rodriguez J., Iron cyclopentadienone complexes: discovery, properties, and catalytic reactivity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 4044.
- [62] Zhou S., Fleischer S., Junge K., Beller M., Cooperative transition-metal and chiral Brønsted acid catalysis: enantioselective hydrogenation of imines to form amines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 5120.
- [63] Li C., Villa-Marcos B., Xiao J., Metal-Brønsted acid cooperative catalysis for asymmetric reductive amination, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 6667.
- [64] Hu W.-H., Xu X.-F., Zhou J., Liu W.-J., Huang H.-X., Hu J., Yang L.-P., Gong L.-Z., Cooperative catalysis with chiral Brønsted acid-Rh₂(OAc)₄: highly enantioselective three-component reactions of diazo compounds with alcohols and imines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 7782.
- [65] Busacca C.A., Fandrick D.R., Song J.J., Senanayake C.H., The growing impact of catalysis in the pharmaceutical industry, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, p. 1825.
- [66] Magano J., Dunetz J.R., Large-scale applications of transition metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, p. 2177.
- [67] Gao K., Yoshikai N., Low-valent cobalt catalysis: new opportunities for C-H functionalization, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, p. 1208.
- [68] Zhong Y., Han W., Iron-catalyzed carbonylative Suzuki reactions under atmospheric pressure of carbon monoxide, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, p. 3874.
- [69] Mesganaw T., Garg N.K., Ni- and Fe-catalyzed cross-coupling reactions of phenol derivatives, *Org. Process Res. Dev.*, **2013**, *17*, p. 29.
- [70] Lovering F., Bicker J., Humblet C., Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, p. 6752.



M.R. Vitale



V. Michelet



V. Ratovelomanana-Vidal



D. Lesuisse

Maxime R. Vitale est chargé de recherche, **Véronique Michelet**, directrice de recherche, et **Virginie Ratovelomanana-Vidal** (auteur correspondant), directrice de recherche, Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP, UMR 8247), équipe « Catalyse, Synthèse de Biomolécules et Développement Durable » (CSB2D)*, animée par V. Vidal.

Dominique Lesuisse est responsable de la chimie médicinale dans le domaine de la neurodégénération dans une unité thérapeutique de Sanofi s'intéressant aux pathologies liées au vieillissement**.

* PSL Research University, Chimie ParisTech – CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, F-75005 Paris.

Courriels : veronique.michelet@chimie-paristech.fr ; virginie.vidal@chimie-paristech.fr

** Sanofi R & D, 1 avenue Pierre Brossolette, F-91385 Chilly-Mazarin.
Courriel : dominique.lesuisse@sanofi.com