

Katalytische Silylierung von Alkoholen: von einfachen Schutzgruppenstrategien zu leistungsfähigen enantioselektiven Synthesemethoden

Li-Wen Xu, Yun Chen und Yixin Lu**

Asymmetrische Katalyse · Desymmetrisierung ·
Enantioselektivität · Kinetische Racematspaltung ·
Silylierung

In den letzten Jahren gab es bemerkenswerte Fortschritte bei der enantioselektiven Silylierung von Alkoholen. Durch die erfolgreiche Anwendung in der regio- und stereoselektiven Funktionalisierung von Hydroxygruppen verwandelte sich die Silyletherbildung von einer einfachen Reaktion zum Schutz funktioneller Gruppen in ein leistungsfähiges enantioselektives Verfahren. Dieser Kurzaufsatz fasst die jüngsten Ergebnisse in diesem aufstrebenden Gebiet zusammen.

1. Einleitung

Schutzgruppenstrategien^[1] sind von zentraler Bedeutung für die organische Synthese. Die vorübergehende Blockierung bestimmter Stellen in einem Molekül mit Schutzgruppen ermöglicht es, eine gewünschte Umwandlung an anderen Stellen gezielt ablaufen zu lassen. Mit Blick auf die Aufgaben, die eine Schutzgruppe bei einem Synthesevorgang zu erfüllen hat, sollte eine gute Schutzgruppe ausreichend stabil, aber gleichzeitig bequem einzubringen und leicht zu entfernen sein. Ein äußerst wichtiger Faktor ist außerdem die Orthogonalität, falls mehrere funktionelle Gruppen in einem Reaktionssystem geschützt werden sollen. Silylether sind die wohl gebräuchlichsten Hydroxyschutzgruppen und wurden in der organischen Synthese ausgiebig verwendet.^[2]

Die moderne organische Chemie unternimmt gewaltige Anstrengungen zur Entwicklung enantioselektiver Synthesemethoden.^[3] Chirale Alkohole kommen in zahlreichen bio-

aktiven Strukturen vor und sind zudem wertvolle Intermediate in der organischen Synthese.^[4] In diesem Zusammenhang stellt die stereoselektive Funktionalisierung von Hydroxygruppen eine wichtige Methode dar, um optisch angereicherte Alkohole zu erhalten. Große Beachtung erfuhren stereokontrollierte Acylierungsreaktionen von Alkoholen mittels nukleophiler Katalyse, für die mittlerweile zahlreiche Synthesestrategien existieren.^[5] Die Silylierung von Alkoholen wurde hingegen lange Zeit nur als Schutzgruppenmethode angesehen. Nach der erstmaligen Beschreibung des *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Ethers als effektive Hydroxyschutzgruppe in den frühen 1970er Jahren durch Corey und Venkateswarlu^[6] wurden Silylether vielfach als Schutzgruppen in der organischen Synthesechemie eingesetzt. Eine bahnbrechende Veröffentlichung von Ishikawa und Mitarbeitern zeigte dann im Jahr 2001 erstmals die erstaunliche Möglichkeit auf, enantioselektive Funktionalisierungen von Alkoholen durch die Bildung von Silylthern zu erzielen. Die Autoren beschrieben eine silylierungsbasierte Strategie zur kinetischen Racematspaltung mithilfe der enantioselektiven Silylierung sekundärer Alkohole in Gegenwart eines chiralen Guanidins.^[7] Die Reaktionen benötigten bis zu 14 Tage sowie stöchiometrische Mengen des chiralen Guanidins, um die silylierten sekundären Alkohole mit geringer bis mittlerer Enantioselektivität zu erhalten (Schema 1). Aber trotz aller Unzulänglichkeiten stellt diese Reaktion das erste Beispiel einer enantioselektiven Silylierung von sekundären Alkoholen dar und bildete die Grundlage für faszinierende Studien zur enantioselektiven Funktionalisierungen von Alkoholen durch Silyletherbildung. Basierend auf der Analyse des ¹H-NMR-Spektrums einer äquimolaren Mischung eines Guanidins und TBSCl schlugen die Autoren interessanterweise vor,

[*] Prof. Dr. L.-W. Xu, Y. Chen

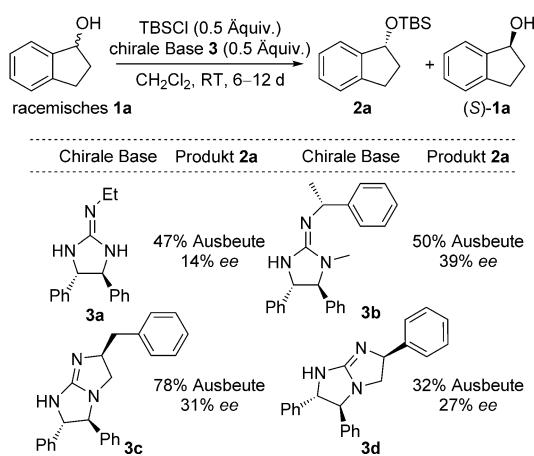
Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology of Ministry of Education, Hangzhou Normal University
No. 1378, Wenyi West Road, Hangzhou, 311121 (P. R. China)
E-Mail: liwenxu@hznu.edu.cn

Prof. Dr. L.-W. Xu, Y. Chen

Key Laboratory of Applied Surface and Colloid Chemistry, Ministry of Education (MOE), and School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University
No. 620, West Chang'an Avenue, Xi'an 710119 (P. R. China)

Prof. Dr. Y. Lu

Department of Chemistry, National University of Singapore
3 Science Drive 3, Singapore, 117543 (Republic of Singapore)
E-Mail: chmlyx@nus.edu.sg



Schema 1. Modifizierte Guanidine als chirale Basen zur enantioselektiven Silylierung sekundärer Alkohole.

dass ein Silylguanidiniumsalz, welches aus der Reaktion des Silylchlorids mit dem Guanidin hervorgeht, das eigentliche Silylierungsmittel sein könnte. Ungeachtet der Bedeutung der Arbeit von Ishikawa blieb es jedoch einige Zeit unsicher, ob die Silylierung von Hydroxygruppen als ein praxistaugliches Verfahren zur enantioselektiven Funktionalisierung von Alkoholen brauchbar wäre. Ab Mitte der 2000er Jahre erschienen dann in der Literatur etliche spannende Berichte über die enantioselektive Silylierung von Alkoholen. Diese ausgezeichneten frühen Studien festigten das Konzept, dass die Silylierung von Alkoholen nicht nur als Schutzgruppenstrategie genutzt werden kann, sondern außerdem als wirksame Methode der asymmetrischen Induktion. In diesem Kurzaufsatz fassen wir wichtige Beiträge auf diesem Gebiet zusammen, die bis Ende 2014 erschienen sind.^[8]

2. Desymmetrisierung von Diolen durch enantioselektive Silylierung

Alkohole sind eine wichtige Verbindungsklasse in der organischen Chemie und zudem wertvolle Synthesezwischenprodukte. Von großem Interesse ist das Gebiet der regiospezifischen und enantioselektiven Funktionalisierung von Polyhydroxymolekülen. Katalytische enantioselektive Desymmetrisierungsreaktionen^[9] von *meso*-Diolen durch Acyltransferreaktionen^[10] wurden intensiv erforscht; dagegen bleiben Methoden zur Desymmetrisierung von *meso*-Diolen eine große Herausforderung.

2006 veröffentlichten Hoveyda, Snapper und Mitarbeiter ihre bahnbrechende Arbeit zur enantioselektiven Silylierung von *meso*-Diolen, katalysiert durch Aminosäure-abgeleitete kleine Moleküle.^[11] Die organischen Katalysatoren, die in dieser Studie eingesetzt wurden, waren sorgfältig konzipiert: Sie enthielten in ihrer Struktur sowohl eine Lewis-basische Gruppe als auch ein potentiell wasserstoffbrückenbindendes Zentrum, und ihre Herstellung aus Aminosäuren erforderte wenige triviale Schritte. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte eine Reihe von 1,2- und 1,3-Diolen



Li-Wen Xu promovierte 2004 an der Chinese Academy of Sciences (CAS) und wurde im gleichen Jahr mit dem Presidential Award der CAS ausgezeichnet. Anschließend arbeitete er als Associate Professor am Lanzhou Institute of Chemical Physics (CAS) und an der Hangzhou Normal University (HZNU), bevor er 2009 zum Full Professor an der HZNU ernannt wurde. Seine Forschungsinteressen gelten der Organo-siliciumchemie, der asymmetrischen Katalyse und der organischen Synthese.

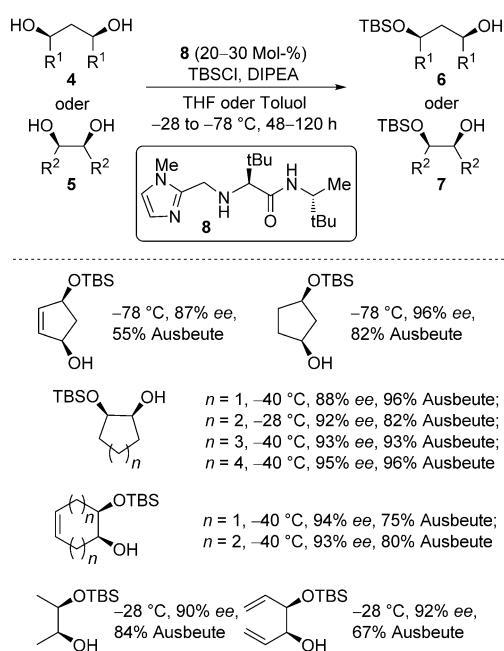


Yun Chen, geboren in der Provinz Shaanxi, erwarb den Bachelor of Science im Jahr 2014 an der Sichuan Normal University. Derzeit absolviert sie ihr Masterstudium an der Shaanxi Normal University unter der Anleitung von Prof. Li-Wen Xu. Ihre Arbeiten befassen sich mit der selektiven Silylierung und der asymmetrischen Katalyse.

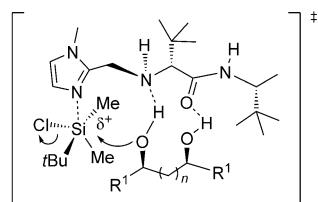


Yixin Lu erhielt den Bachelor of Science an der Fudan University, Shanghai, und promovierte 2000 in organischer Chemie bei Prof. George Just an der McGill University, Kanada. Nach Postdoktoraten bei Prof. Peter W. Schiller am Clinical Research Institute of Montreal und Prof. Ryoji Noyori an der Nagoya University nahm er 2003 eine Professur an der National University of Singapore an. Zu seinen Hauptforschungsinteressen gehören die asymmetrische Katalyse und Synthese.

enantioselektiv silyliert werden. Die Substratbreite war recht hoch, sodass es gelang, verschiedene cyclische Diole, einschließlich fünfgliedriger, sechsgliedriger und mittelgroßer Ringe, mit hohen Enantioselektivitäten zu silylieren (Schema 2). Es wurden faszinierende mechanistische Erkenntnisse gewonnen, so wurde unter anderem ein difunktioneller Charakter des Katalysators im postulierten Übergangszustand formuliert (Schema 3). Nach diesem Modell führen Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Katalysator zur selektiven Silylierung nur einer der enantiotopen Hydroxygruppen. Um die Funktion des Imidazols während der Silylierung zu erklären, hatten Corey und Venkateswarlu vorgeschlagen, dass das *N*-Dimethyl-*tert*-butylsilylimidazol-Intermediat, welches aus dem Angriff des Imidazols auf das Siliciumchlorid hervorgeht, das reaktive Silylierungsmittel ist.^[6] In der Veröffentlichung von Hoveyda und Snapper wird angenommen, dass die Imidazolgruppe an Si bindet, wodurch eine Polarisierung der Si-Cl-Bindung eintritt. Dies fördert die Umverteilung der Elektronendichte und führt zu einer verstärkten Elektrophilie am hypervalenten Si-Zentrum.^[12] Um die Bedeutung der verschiedenen Unterstrukturen in Katalysator **8** zu verstehen, wurden mehrere Strukturanaloga des Katalysators **8** hergestellt und in der obigen Reaktion eingesetzt. Obgleich nicht völlig eindeutig, stützen die experimentellen Befunde den vorgeschlagenen Mechanismus des



Schema 2. Katalytische Desymmetrisierung verschiedener Diole durch enantioselektive Silylierung. DIPEA = Diisopropylethylamin.



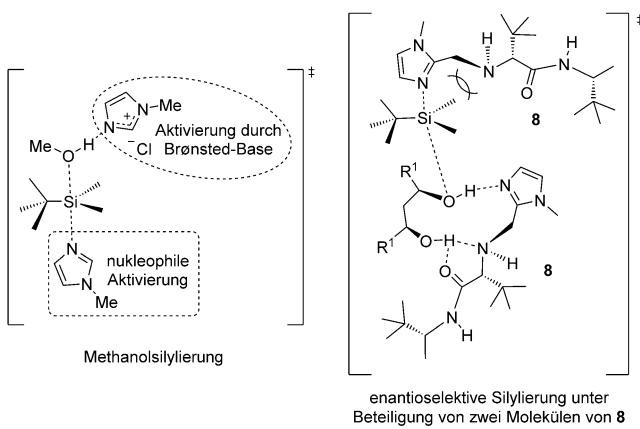
Schema 3. Vorgeschlagener Übergangszustand der enantioselektiven Silylierung von 1,2- und 1,3-Diolen.

Imidazol-Katalysatoren sind in guter Übereinstimmung mit dem postulierten Übergangszustand.

Die Auswirkungen der Studie von Hoveyda, Snapper et al. waren signifikant: Sie bestätigte, dass enantioselektive Funktionalisierungen von Alkoholen durch die katalytische Bildung von Silylthern durchgeführt werden können – eine übliche Schutzstrategie war auf spannende Weise mit einem katalytischen enantioselektiven Verfahren verknüpft worden. Die ursprüngliche Methode hatte einige gravierende Nachteile, z.B. hohe Katalysatorbeladungen (bis zu 30 Mol-%) und lange Reaktionszeiten von mehreren Tagen. Die Effizienz des Silylierungskatalysators musste also verbessert werden.

2013 veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe mit einer Kombination von chiralen und achiralen Lewis-Basen ein stark verbessertes Katalysesystem.^[13] Es ist zwar nicht unüblich, dass ein Katalysesystem einen Katalysator und einen Kokatalysator enthält, jedoch gehören diese typischerweise zu zwei verschiedenen Molekülklassen, erfüllen während der Reaktion eigenständige Funktionen und machen das Katalyseverfahren in kooperativer Weise effizienter. Daher erschien die Idee, zwei heterocyclische Lewis-Basen zur Kata-

lyse einer enantioselektiven Silylierung einzusetzen, zunächst kontraintuitiv. Grundlage des Konzepts war eine computergestützte Untersuchung der Silylierung von Methanol mit TBSCl und Imidazol. Die Berechnungen zeigten, dass zwei Imidazolmoleküle an der Silylierung beteiligt sind: Eines erzeugt ein stark elektrophiles Silylintermediat, das andere erhöht die Nukleophilie des Methanols, indem es als Brønsted-Base fungiert (Schema 4). Des Weiteren war die Vorausset-



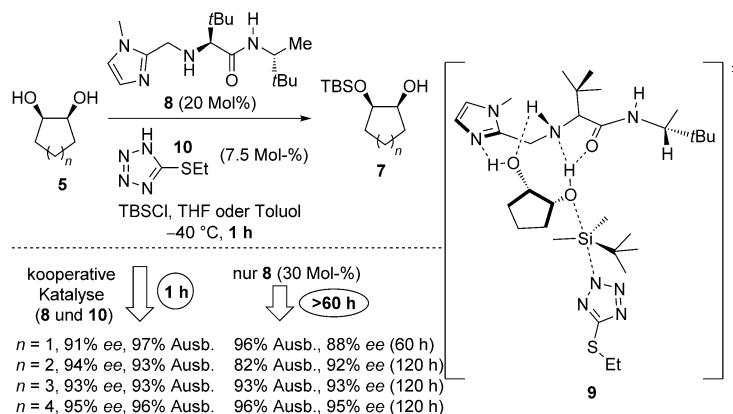
Schema 4. Doppelte Funktion des Imidazols: Aktivierung des Silans und Erhöhung der Substratnukleophilie.

zung, dass sich die beiden aktivierenden Imidazoleinheiten bezüglich des Siliciumzentrums in *anti* zueinander befinden müssen, nicht vereinbar mit der von den Autoren zuvor postulierten difunktionellen Wechselwirkungsweise von **8** mit dem Alkoholsubstrat. Daher schien die Annahme logisch, dass zwei Moleküle von **8** an der Diolsilylierung beteiligt sind. Da die nukleophile Katalyse gegen sterische Hinderung anfällig ist, dürfte der von *N*-Methylimidazol abgeleitete Katalysator **8** für einen optimalen nukleophilen Aktivator zu sperrig sein. Andererseits war **8** eine gute chirale Brønsted-Base. Die hohen Enantioselektivitäten und niedrigen Silylierungsgeschwindigkeiten, die mit **8** als alleinigem Katalysator resultierten, stützen die obigen Annahmen.

Aus diesen Überlegungen heraus entwickelten die Autoren ein Katalysesystem bestehend aus **8** als chiraler Brønsted-Base und einem strukturell ähnlichen achiralen Kokatalysator als starkem nukleophilen Aktivator. Tests einer Reihe von heterocyclischen Kandidaten lieferten 5-Ethylthiotetrazol (**10**) als besten Kokatalysator zur nukleophilen Aktivierung. Die Ergebnisse der enantioselektiven Silylierung von Diolen mit **8** mit und ohne **10** als Kokatalysator sind in Schema 5 zusammengefasst. **8** und **10** erwiesen sich als effektive Kombination, und man erzielte eine vollständige Umsetzung innerhalb einer Stunde, selbst wenn die Konzentration von **8** auf 20 Mol-% herabgesetzt wurde. Wie DFT-Rechnungen zeigten, lenken Wasserstoffbrücken zwischen **8** und dem Diolsubstrat im Übergangszustand die Reaktion zum Hauptenantiomeren. Die Katalysatorbeladung der Brønsted-Base **8** von 20 Mol-% ist noch recht hoch und sollte in künftigen Studien weiter erniedrigt werden.

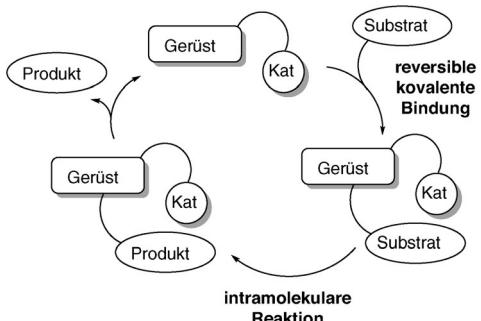
Enzyme sind faszinierende Biokatalysatoren, die organische Reaktionen in biologischen Systemen mit äußerst hoher

Enantioselektive Silylierung



Schema 5. Enantioselektive Silylierung von Diolen mit dem Imidazol-Katalysator **8** mit und ohne 5-Ethylthiotetrazol (**10**) als Kokatalysator.

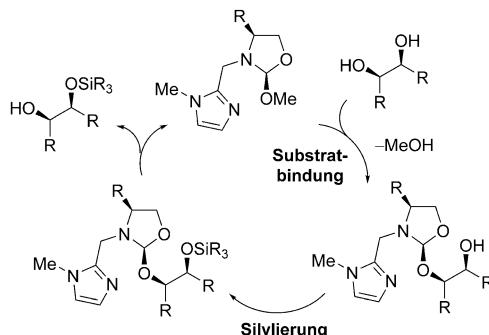
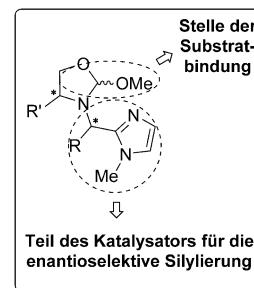
Effizienz und Präzision vermitteln. Synthesekern dienen sie als wichtige Inspiration zur Entwicklung biomimetischer Ansätze, z.B. nach dem Konzept der „induzierten Intramolekularität“ (Schema 6).^[14] Durch reversible kovalente



Schema 6. Das Konzept der induzierten Intramolekularität.

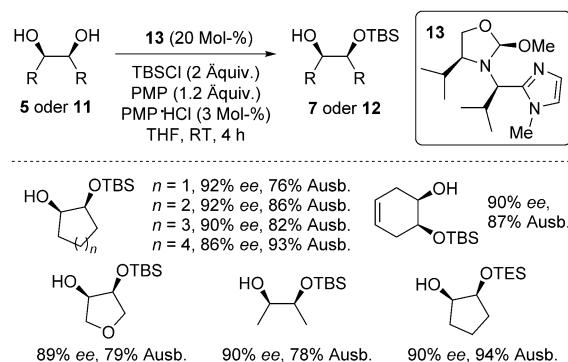
Wechselwirkungen bindet sich das Substrat an ein spezifisches Zentrum eines chiralen Gerüsts, das imstande ist, das Substrat und den Katalysator in unmittelbare Nähe zu bringen. Anschließend läuft in intramolekularer Weise eine Umsetzung ab, die das gewünschte Produkt liefert. Diese Strategie verwandelt einen bimolekularen Schritt in einen unimolekularen Vorgang, mit dem Vorteil, dass die entropischen Kosten vermieden werden, die mit intermolekularen Reaktionen normalerweise einhergehen.

Basierend auf dem Konzept der Intramolekularität entwickelten Tan und Mitarbeiter eine effiziente Methode zur enantioselektiven Desymmetrisierung von *meso*-Diolen.^[15] Die Katalysatorstruktur enthält ein katalytisches Zentrum in Nachbarschaft zu einem kovalenten Zentrum, das zur Substratbindung dient (Schema 7). Die Vorstellung war, dass das Diolsubstrat die OMe-Gruppe verdrängt und sich reversibel an das Katalysatorgerüst bindet. Aufgrund der engen Verbindung zwischen Katalysator und Substrat kann das Imidazol die intramolekulare Silylierung der freien Hydroxygruppe wirkungsvoll unterstützen. Nach Freisetzung des Produkts wird der Katalysator regeneriert. Die Katalysatoren erwiesen sich tatsächlich als gut geeignet zur enantioselekti-



Schema 7. Silylierung, ermöglicht durch induzierte Intramolekularität.

ven Silylierung von *meso*-Diolen. In Gegenwart des besten Katalysators **13** verlief die Silylierung verschiedener Diole glatt, und die monosilylierten Produkte fielen in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten an (Schema 8). Erwähnenswert ist, dass die Autoren TESCl (TES = Triethylsilyl) als ein praxistaugliches Reagens zur enantioselektiven Silylierung der Diole einführten. Die Verwendung von TESCl ermöglichte kürzere Reaktionszeiten und erforderte weniger Silylchlorid. TESCl bietet außerdem Vorteile bei problematischen Substraten mit Vinyl- oder Arylgruppen. Aus den Studien wurden zudem grundsätzliche mechanistische Erkenntnisse gewonnen, welche die Hypothese stützen, dass eine reversible kovalente Bindung statt einer Wasserstoffbrücke für die Substratorganisation verantwortlich ist, und eine Stereooinduktion höchstwahrscheinlich durch die Bildung eines kovalent gebundenen Katalysator-Substrat-Intermediats ermöglicht wird.



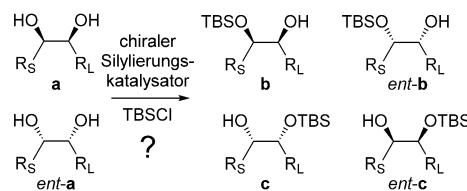
Schema 8. Enantioselektive Desymmetrisierung von *meso*-Diolen, katalysiert durch Gerüstkatalysator **13**. PMP = 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin.

3. Silylierungsbasierte kinetische und regiodivergente Racematspaltung von Diolen

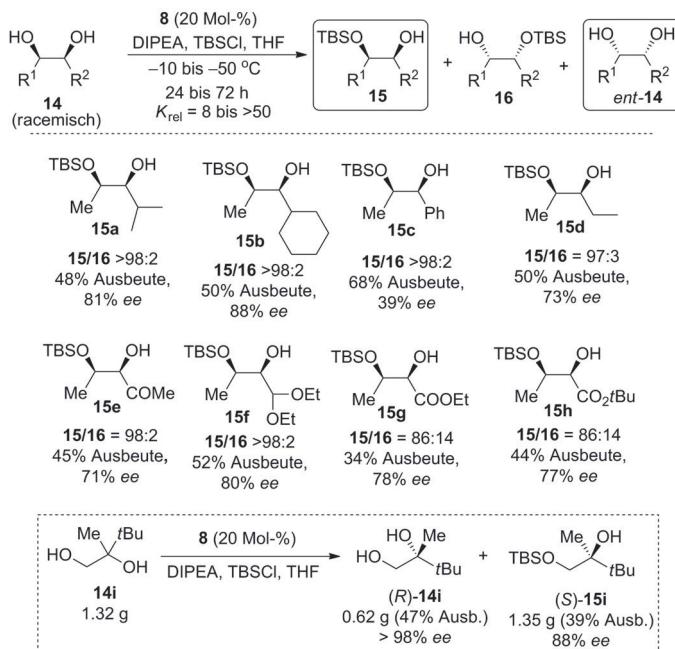
Im Vergleich zu *meso*-1,2-Diolen lassen sich racemische *syn*-1,2-Diole als Substrate schwieriger in enantioselektiver Weise funktionalisieren. Die Entwicklung einer wirksamen Methode zur kinetischen Racematspaltung von 1,2-Diolen setzt voraus, dass eines der Enantiomere reaktiver ist als das andere. Die Regioselektivität könnte ein zusätzliches Problem darstellen, insbesondere wenn die beiden Substituenten an der Doleinheit ähnlich groß sind (Schema 9).

Im Anschluss an ihre Studien zur silylierungsbasierten Desymmetrisierung von *meso*-Diolen^[13] veröffentlichten die Arbeitsgruppen von Hoveyda und Snapper eine kinetische Racematspaltung von 1,2-Diolen mithilfe einer regioselektiven und enantioselektiven katalytischen Silylierung.^[16] Der gleiche Katalysator **8**, der bereits in der enantioselektiven Silylierung von *meso*-Diolen eingesetzt wurde, erwies sich als ebenfalls wirksam in der kinetischen Racematspaltung einer Reihe von 1,2-Diolen. Sowohl das monosilylierte Produkt **15** als auch die zurückgewonnenen Diole (*ent*-**14**) wurden in akzeptablen Ausbeuten erhalten, die Diole (*ent*-**14**) außerdem mit hohen Enantioselektivitäten. Die Racematspaltung verlief mit geringer Regioselektivität, wenn eine der R-Gruppen ein Ester war (**15g** und **15h**). Hierzu wurde vorgeschlagen, dass intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der Lewis-basischen Estergruppe und der benachbarten Hydroxyeinheit die Nukleophilie dieser α -Hydroxygruppe verstärken. Es ist bemerkenswert, dass auch katalytische asymmetrische Silylierungsreaktionen von primären Alkoholen erfolgreich waren, die ein benachbartes sekundäres oder tertiäres Carbinol tragen. Die Umsetzung, die im Gramm-Maßstab durchgeführt wurde, lieferte das zurückgewonnene Diol und das monosilylierte Produkt in brauchbaren Ausbeuten und mit guten bis ausgezeichneten Enantioselektivitäten (Schema 10).

Die für die enantioselektive Silylierung von Diolen entwickelte Strategie, chirale mit achiralen Lewis-basischen Katalysatoren zu kombinieren (siehe Abschnitt 2), wurde auch auf die kinetische Racematspaltung von Diolen angewendet.^[13] Mit dem Aminosäure-abgeleiteten Imidazol **8** als chiraler Brønsted-Base und 5-Ethylthiotetrazol (**10**) als nu-



Schema 9. Kinetische Racematspaltung von *syn*-Diolein. R_S und R_L bezeichnen kleine bzw. große Substituenten.



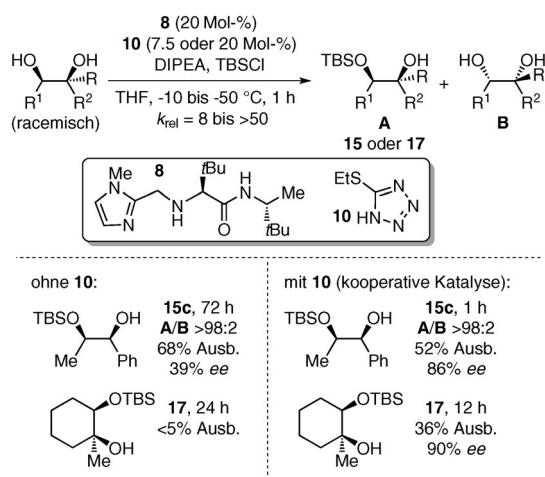
Schema 10. Kinetische Racematspaltung von *syn*-1,2-Diolen.

kleophilem Katalysator konnte eine glatte katalytische kinetische Racematspaltung erzielt werden. Die Effizienz der kinetischen Racematspaltung wurde durch die Hinzunahme der achiralen nukleophilen Verbindung **10** außerordentlich gesteigert: Die Reaktionszeit zur Bildung von **15c** verkürzte sich von 72 h auf 1 h, und eine sehr viel höhere Enantioselektivität wurde erreicht (Schema 11).

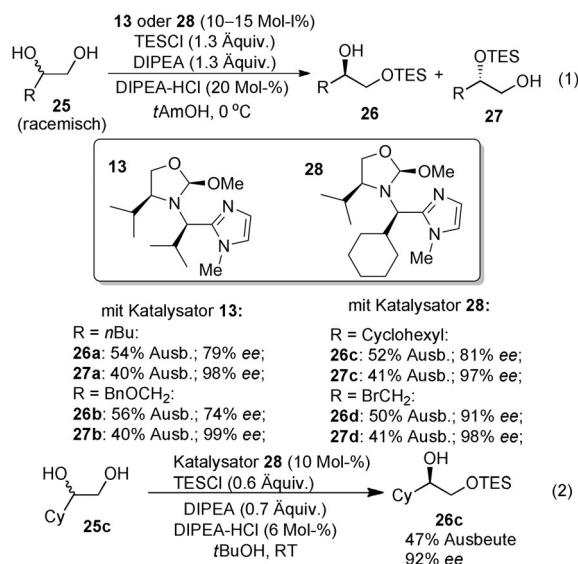
Eine anspruchsvolle Herausforderung ist die katalytische enantioselektive Silylierung von racemischen 1,2-Diolen mit zwei sterisch und elektronisch ähnlichen Substituenten an der Doleinheit. Mithilfe ihres Imidazols **8** entwickelten Hoveyda, Snapper und Mitarbeiter regiodivergente Reaktionen^[17] für derartige Diolsubstrate, die einen einfachen Zugang zu regiosomeren, enantiomerenangereicherten monosilylierten Produkten eröffnen.^[18] Der Naturstoff Sapinofuranon A^[19] (**24**) wurde durch Anwendung dieser regiodivergenten Reaktion als Schlüsselschritt synthetisiert (Schema 12).

Die selektive Funktionalisierung einer von mehreren funktionellen Gruppen in einem Molekül ist eine zentrale Herausforderung in der organischen Synthese. Präparativ besonders wertvoll sind regioselektive Funktionalisierungen einer weniger reaktiven neben einer reaktiveren Position.^[20]

Enantioselektive Silylierung



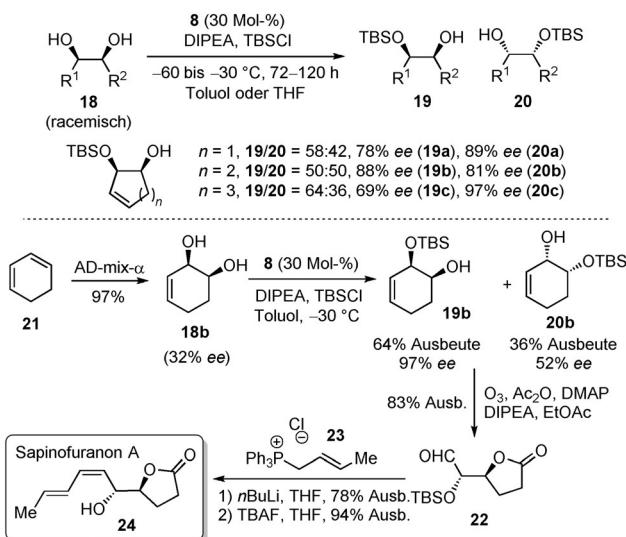
Schema 11. Kinetische Racematspaltung von 1,2-Diolen durch ein kombiniertes Katalysatorsystem aus chiraler Lewis-Base/achiraler Lewis-Base.



Schema 13. Regiodivergente Racematspaltung von 1,2-Diolen katalysiert durch 13 und 28.

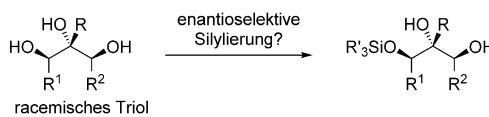
4. Enantioselektive Silylierung von Triolen und Polyolen

Das 1,2,3-Triol-Strukturmotiv ist in Naturstoffen und biologisch wichtigen Molekülen weit verbreitet,^[22] und die selektive Funktionalisierung solcher Strukturen ist daher von erheblichem präparativem Nutzen (Schema 14). Aufbauend



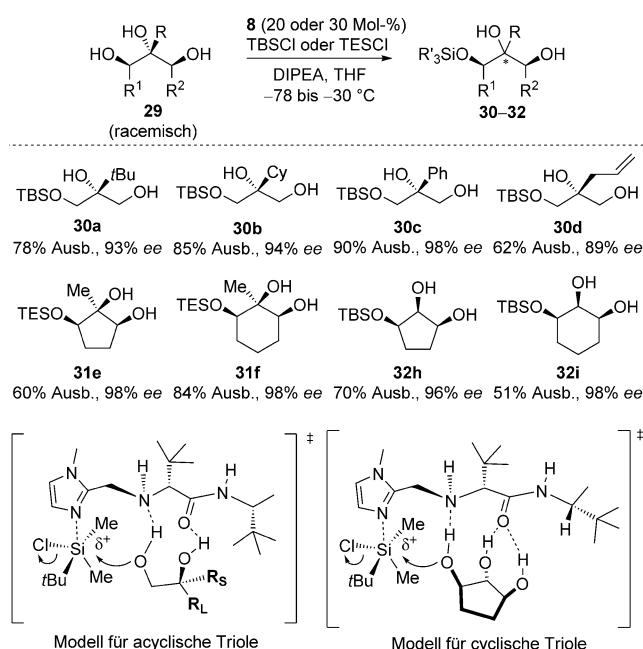
Schema 12. Regiodivergente Racematspaltung von Diolen und Totalsynthese von Sapinofuranon A. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Vor diesem Hintergrund erweiterten Tan et al. ihre Strategie der Nutzung reversibler kovalenter Bindungen zwischen Substrat und Katalysator, indem sie zeigen konnten, dass ihre gerüstgebundenen Katalysatoren zur regiodivergenten Racematspaltung von 1,2-Diolen geeignet sind.^[21] Diolsubstrate, die eine primäre und eine sekundäre Hydroxygruppe enthielten, wurden erfolgreich racematspalten, und die beiden monosilylierten Produkte (26 und 27) wurden durch Säulenchromatographie auf Silicagel getrennt (Schema 13). Bemerkenswerterweise konnte ein sekundärer Alkohol (27) gegenüber einem benachbarten primären Alkohol bevorzugt enantioselektiv funktionalisiert werden. Ferner gestattete die divergente Racematspaltung auch die enantioselektive Silylierung des primären Alkohols (zu den Produkten 26).



Schema 14. Enantioselektive Silylierung von Triolen.

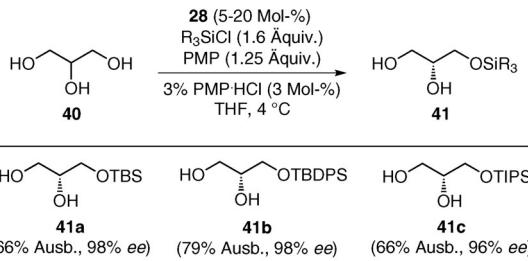
auf ihren Studien zur enantioselektiven Silylierung von 1,2-Diolen entwickelten die Arbeitsgruppen von Hoveyda und Snapper eine katalytische enantioselektive Silylierung von Thiolen unter Verwendung ihres Aminosäure-abgeleiteten Imidazol-Katalysators 8.^[23] Die Reaktion war auf verschiedene 1,2,3-Triolsubstrate anwendbar, einschließlich acyclischer (30), cyclischer (31) und sekundärer Triole (32). Die effizient ablaufende Desymmetrisierung lieferte monosilylierte Produkte mit guten Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Die Größe des zentralen Carbinolsubstituenten übte einen beträchtlichen Einfluss auf die Enantiomerendifferenzierung bei acyclischen Substraten aus. Glücklicherweise war die Enantioselektivität unempfindlich gegen eine sterische Hinderung des Carbinolsubstituenten in cyclischen Substraten. Basierend auf diesen Enantioselektivitätstrends postulierten die Autoren ein mechanistisches Modell, wonach in acyclischen Triolen der große Substituent von der Aminosäureeinheit abgewandt ist, während bei cyclischen Triolen die Silylierung durch die *exo*-Anordnung der Substrat-Katalysator-Assoziation bestimmt wird (Schema 15). Diese Methode, optisch angereicherte 1,2,3-Triole



Schema 15. Desymmetrisierung von Triolen durch enantioselektive Silylierung.

durch eine enantioselektive Silylierung zugänglich zu machen, kam auf elegante Weise in der Totalsynthese der Cleiroindicine D, F und C zur Anwendung. Der entscheidende enantioselektive Silylierungsschritt erzeugte das hochentwickelte Intermediat **35** in guter Ausbeute und sehr hoher Enantioselektivität; diese wertvolle Synthesewischenstufe ist über andere Syntheseverfahren schwer zugänglich (Schema 16).

Tan und Mitarbeiter realisierten die hoch enantioselektive Desymmetrisierung von Glycerin erneut mithilfe des Konzepts der reversiblen kovalenten Bindung.^[24] Diese Desymmetrisierung war mit dem Katalysator **28** sehr erfolgreich,

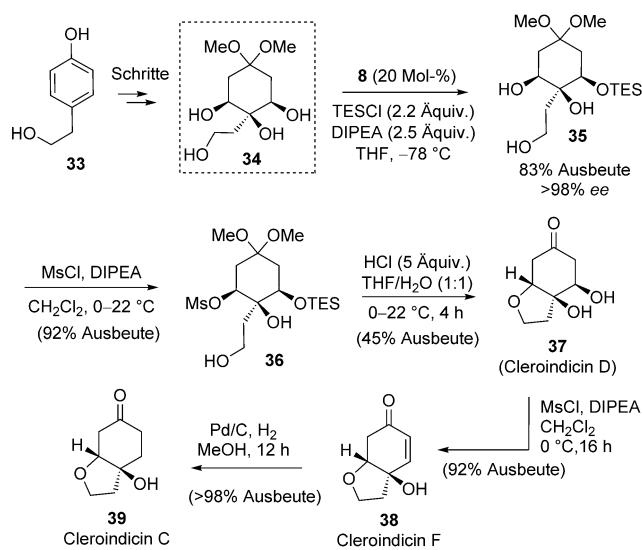


Schema 17. Desymmetrisierung von Glycerin. $\text{TBDPS} = \text{tert}-\text{Butyldiphenylsilyl}$.

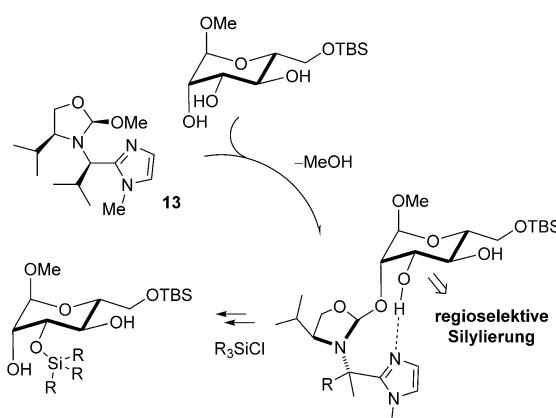
welcher imstande ist, sich an einer effizienten Substratbindung zu beteiligen (Schema 17).

Es gibt eine enorme Zahl an Naturstoffen und bioaktiven Molekülen mit mehreren Hydroxygruppen, z.B. Kohlenhydrate. Angesichts ihrer Bedeutung in den Biowissenschaften und der pharmazeutischen Industrie ist die Entwicklung von Strategien zur regioselektiven Funktionalisierung von Kohlenhydraten ein wichtiges Forschungsziel. Das Problem ist intrinsischer Art: Man muss sehr genau zwischen mehreren, sehr ähnlichen Hydroxygruppen differenzieren können. Tan et al. entwickelten kürzlich eine leistungsfähige Methode, um komplexe Moleküle, die mehrere Hydroxygruppen enthalten, regioselektiv zu funktionalisieren.^[25] Wiederum wurden Gerüstkatalysatoren genutzt, die durch die reversible Bildung kovalenter Bindungen zu Substrat-Katalysator-Wechselwirkungen befähigt sind. Die Idee war, ein *cis*-1,2-Diolstruktur-Element innerhalb eines komplexen Moleküls an den Katalysator zu binden, um so die benachbarte Hydroxygruppe für die anschließende Silylierungsreaktion in unmittelbare Nähe zur Imidazoleinheit zu bringen (Schema 18). Einige repräsentative Beispiele sind in Schema 19 veranschaulicht. Wurde ein Methyl- α -D-mannosederivat Silylierungsreaktionen in Gegenwart der Katalysatoren **46** oder **47** unterworfen, war eine regioselektive Silylierung zu beobachten.

Die inhärent begünstigte C3-Silylierung konnte durch Katalysatorkontrolle umgekehrt werden. Die Verwendung von **46** führte zur selektiven Silylierung der C2-Hydroxygruppe, während eine C3-selektive Silylierung mit **47** als Katalysator zu beobachten war. Die regioselektive Silylierung

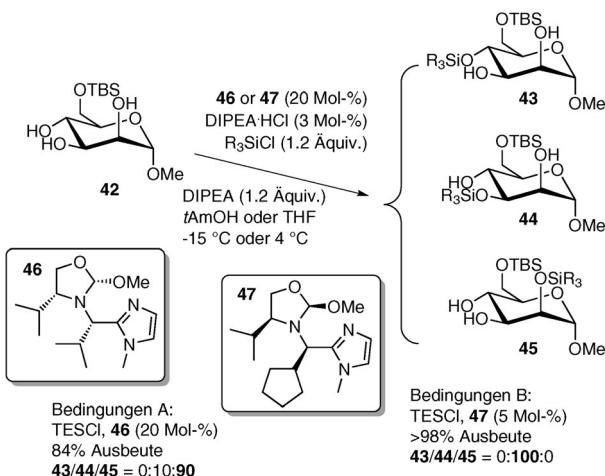


Schema 16. Totalsynthese der Cleiroindicine D, F und C mit einer enantioselektiven Silylierung als Schlüsselschritt. $\text{Ms} = \text{Methylsulfonyl}$.



Schema 18. Regioselektive Funktionalisierung von Mannose.

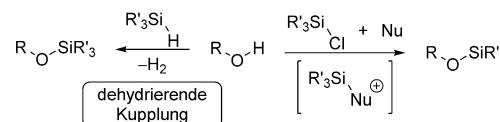
Enantioselektive Silylierung



des Mannosederivats kann der spezifischen Erkennung einer *cis*-1,2-Dioleinheit innerhalb einer komplexen Struktur durch den Gerüstkatalysatoren zugeschrieben werden. Ferner beschrieben die Autoren beeindruckende regioselektive Funktionalisierungen von Methyl- α -L-rhamnose, Methyl- β -D-ribopyranose, Galactosederivaten, 1,6-Anhydro- β -D-galactose wie auch von weiteren therapeutisch wichtigen Wirkstoffen, die *cis*-1,2-Diole enthalten. Das Katalysesystem gestattete insbesondere Modifizierungen der weniger reaktiven axialen Positionen von Monosacchariden und Naturstoffen. In einer Erweiterung des Konzepts entwickelten Tan et al. zudem eine regioselektive Silylierung von Ribonukleosiden.^[26] Obgleich diese regioselektiven Silylierungen von Polyolen keine enantioselektiven Verfahren im eigentlichen Sinne darstellen, sind solche Methoden äußerst interessant, da sie dem Synthesechemiker exzellente Möglichkeiten für die regioselektive Manipulation komplexer Moleküle bieten.

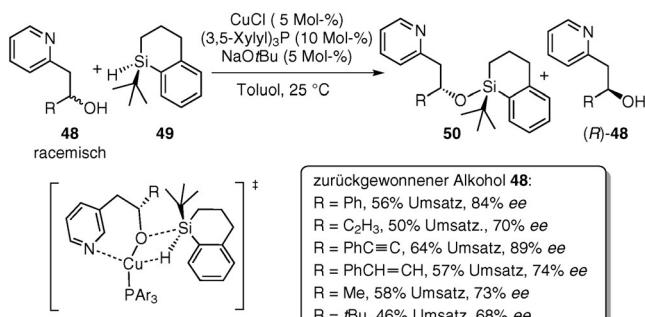
5. Kinetische Racematspaltung mit chiralen Silanen und kinetische Racematspaltung einfacher Alkohole

Die bisher diskutierten Beispiele von enantioselektiven Silylierungen betrafen Substrate mit mehreren Hydroxygruppen. Einfache Alkoholsubstrate, Moleküle also, deren einzige funktionelle Gruppe die Hydroxygruppe ist, sind ebenfalls Verbindungen mit großer synthetischer und therapeutischer Bedeutung, deren Racematspaltung durch Silylierung jedoch eine schwierige Aufgabe ist. Bei enantioselektiven Silylierungsreaktionen verwenden die meisten Verfahren difunktionelle chirale Katalysatoren mit einer nucleophilen Gruppe (z.B. ein Imidazol) in Verbindung mit einem geeigneten Silylierungsreagens (z.B. ein Silylchlorid). Der Angriff des Nukleophils auf das Siliciumatom führt zur Bildung einer hypervalenten Silylspezies, welche nicht nur als aktiviertes Silylierungsreagens dient, sondern auch die Enantioselektivität der Reaktion steuert. In einem interessanten alternativen Verfahren wird die gewünschte Si-O-Bindung durch eine übergangsmetallkatalysierte dehydrierende Kupplungsreaktion aufgebaut (Schema 20).^[27,28]



Schema 20. Zwei Strategien der Silylierung.

Im Jahr 2005 berichtete die Arbeitsgruppe von Oestreich über eine kinetische Racematspaltung von chiralen sekundären Alkoholen^[28] mit siliciumstereogenen Silanen.^[29] Ihr Reaktionssystem enthielt einen Kupfer(I)-Präkatalysator,^[30] um die dehydrierende Kupplung zwischen chiralen Silanen und Alkoholen zu fördern. Wie sich zeigte, war bei einfachen unfunktionalisierten sekundären Alkoholen praktisch keine Stereoselektivität zu erreichen. Eine Zweipunkt-Substrat-bindung an das Kupferzentrum, beispielsweise mit 2-Pyridyl-substituierten Alkoholen, erwies sich hingegen als entscheidend, und durch den Einsatz des siliciumstereogenen Silans **49** gelang eine kinetische Racematspaltung über eine diastereoselektive dehydrierende Kupplung und lieferte die zurückgewonnenen Alkohole mit 68–89 % ee (Schema 21). Das



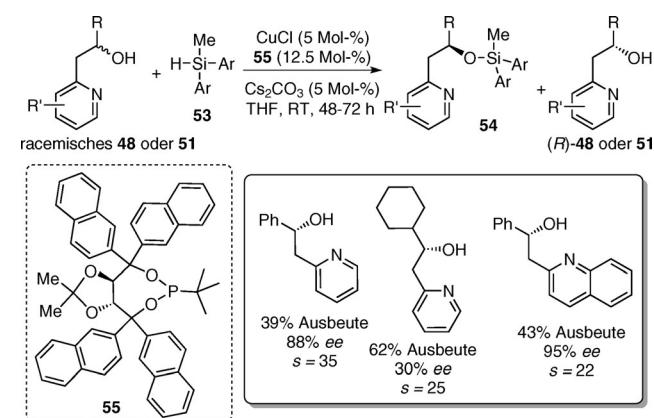
chirale Silan wurde ohne Racemisierung am Siliciumatom zurückgewonnen und wiederaufbereitet. Die Autoren führten im weiteren Verlauf umfassende Studien zu dieser Cu-H-katalysierten reagenskontrollierten kinetischen Racematspaltungsmethode durch.^[31] Besonders interessant sind Untersuchungen weiterer Donorgruppen anstelle der 2-Pyridyleinheit. Tatsächlich stellte sich die heterocyclische Donorgruppe als entscheidender Faktor für die Reaktivität von Alkoholsubstraten heraus. Während Pyridin- und Oxazol-Untereinheiten wirksame Donorgruppen waren, erwiesen sich Benzothiazol- oder Thiophen-funktionalisierte Alkohole als ungeeignet. Oestreich und Mitarbeiter wendeten dieses elegante Konzept auch in der kinetischen Racematspaltung problematischer Alkoholstrukturen an, darunter tertiäre Propargylalkohole^[32] und trifluormethylsubstituierte Carbinole.^[33] Daneben waren Azin-^[33] und Oximetherdonoren^[34] für diese reagenskontrollierten stereoselektiven Si-O-Kupplungsreaktionen geeignet.

Um bessere Selektivitätsfaktoren in der reagenskontrollierten kinetischen Racematspaltung von Alkoholen zu er-

zielen, untersuchten Oestreich et al. verschiedene Übergangsmetall/Ligand-Kombinationen.^[35] Dabei fanden sie, dass die Verwendung einer kationischen Rhodium(I)-Vorstufe, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, und eines N-heterocyclischen Carbenliganden eine hocheffiziente kinetische Racematspaltung von donorfunktionalisierten Alkoholen ergab und sowohl silylierte Produkte als auch die wiedergewonnenen Alkohole mit ausgezeichneten *ee*-Werten lieferte (Schema 22). Es ist bemerkenswert, dass die für diese Umsetzungen veröffentlichten Selektivitätsfaktoren extrem hoch sind, weit oberhalb der üblicherweise für kinetische Racematspaltungen angegebenen Werte.

Die Verwendung chiraler Silane als Reagentien einer Racematspaltungsmethode ist sicher nicht ideal. Eine dehydrierende Si-O-Kupplungsreaktion basierend auf einem achiralen Silan zusammen mit einem chiralen Liganden wäre zweifellos eine attraktivere und praktischere Möglichkeit. 2010 verwirklichten Oestreich und Mitarbeiter die kinetische Racematspaltung von 2-pyridylsubstituierten Alkoholen in Gegenwart des einzähnigen Phosphonitliganden **55**.^[36] Nach einem ausführlichen Screening von Phosphanliganden, achiralen Triorganosilanen und Alkoholen mit unterschiedlichen Donoruntereinheiten wurde ein optimiertes Verfahren zur kinetischen Racematspaltung von Alkoholen mithilfe einer enantioselektiven dehydrierenden Si-O-Kupplungsreaktion ausgearbeitet. Das Verfahren war erfolgreich bei 2-Pyridylalkoholen mit Arylgruppe, während alkylsubstituierte Substrate weniger geeignet waren (Schema 23). Bemerkenswerterweise stützten mechanistische Untersuchungen die Hypothese, dass nur ein einziger chiraler einzähniger Ligand an der entscheidenden asymmetrieinduzierenden σ -Bindungsmetasphase beteiligt ist.

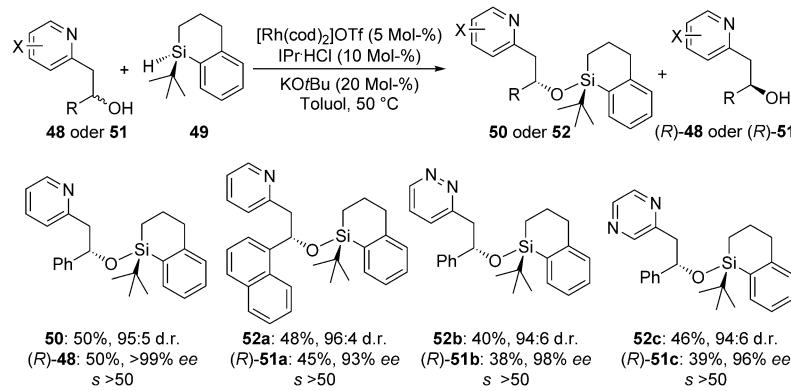
Die von Oestreich und Mitarbeitern entwickelte Idee, kinetische Racematspaltungen von Alkoholen durch Übergangsmetallkatalysierte dehydrierende Si-O-Kupplungen auszuführen, ist konzeptionell interessant. Die Substrate waren jedoch auf Alkohole mit Donor-„Anhängsel“ beschränkt, da eine Koordination an das Metallzentrum benötigt wird. Die effiziente Racematspaltung von monofunktionalisierten sekundären Alkoholen verblieb damit als eine anspruchsvolle Herausforderung. Die Arbeitsgruppe Wiskur berichtete dann 2011 über eine kinetische Racematspaltung



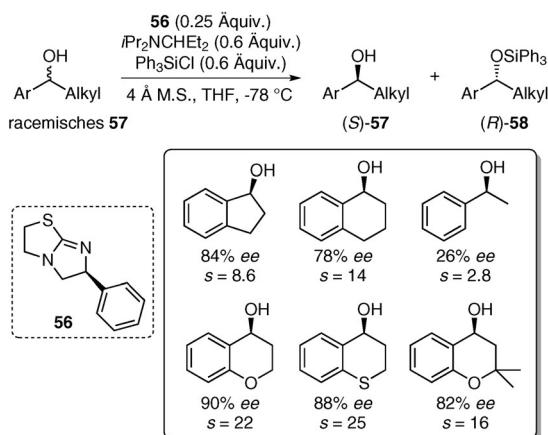
Schema 23. Enantioselektive dehydrierende Si-O-Kupplung mit achiralen Silanen und dem chiralen Liganden **55**.

von monofunktionalisierten sekundären Alkoholen durch enantioselektive Silylierung.^[37] Wie sich zeigte, war das chirale Isothioharnstoff-($-$)-tetramisol (**56**), welches Birman et al.^[38] ursprünglich als Acylierungskatalysator eingeführt hatten, ein guter Katalysator für das kinetische Racematspaltungsverfahren. Unter den optimierten Bedingungen, die den Einsatz von Triphenylsilylchlorid als Silylierungsreagens und THF als Solvens umfassten, wurde eine sehr gute Spaltung von Benzylalkoholen mit benzokondensierten fünf- oder sechsgliedrigen Ringstrukturen erzielt. Dagegen waren einfache acyclische Alkohole nicht wirksam aufzuspalten, und nur niedrige Selektivitätsfaktoren und schlechte *ee*-Werte wurden erreicht (Schema 24).

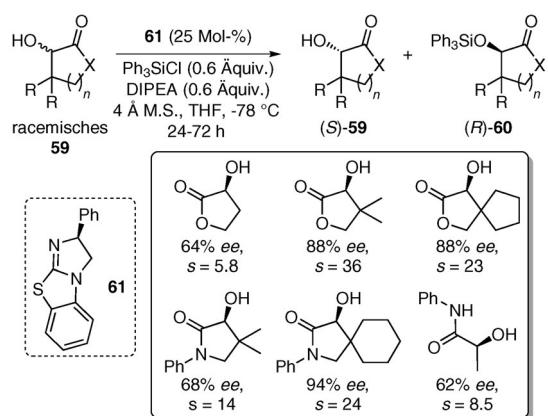
Kürzlich realisierten Wiskur und Mitarbeiter erfolgreich eine kinetische Racematspaltung von α -Hydroxylactonen und -lactamen durch enantioselektive Silylierung.^[39] In Gegenwart von Triphenylsilylchlorid und Hünig-Base (DIPEA) in THF war ($-$)-Benzotetramisol **61** ein leistungsfähiger Katalysator dieses Verfahrens, welches in eindrucksvoller Weise gute bis hervorragende Selektivitätsfaktoren und hohe *ee*-Werte mit einer großen Auswahl an Substraten erzielte (Schema 25). Die Reaktion verlief allerdings weniger zufriedenstellend bei acyclischen Estern und Amiden. Unlängst führte dieselbe Arbeitsgruppe mechanistische Untersuchun-



Schema 22. Rhodiumkatalysierte kinetische Racematspaltung von donorfunktionalisierten Alkoholen durch dehydrierende Si-O-Kupplung. cod = Cycloocta-1,5-dien, IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden.



Schema 24. Enantioselektive Silylierung von monofunktionalisierten Alkoholen, katalysiert durch Isothioharnstoff-($-$)-tetramisol (**56**). M.S. = Molekularsieb.



Schema 25. Kinetische Racematspaltung von α -Hydroxylactonen und -lactamen durch enantioselektive Silylierung mit ($-$)-Benzotetramisol (BTM, **61**) als Katalysator. X=O, NAr; n=1, 2.

gen durch, in denen sie unterschiedliche *para*-substituierte Triarylsilylchlorid-Reagentien in den Silylierungen einsetzte. Den Studien zufolge ist ein S_N2 -Übergangszustand mit pentavalentem Siliciumzentrum mit Tetramisol als Abgangsgruppe und dem Alkohol als eintretendem Nukleophil am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt.^[40]

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die jüngsten Fortschritte in der asymmetrischen Silylierung von Alkoholen haben Silylierungsreaktionen als eine leistungsfähige Synthesestrategie zur enantioselektiven Funktionalisierung von Hydroxygruppen fest etabliert. Aus konzeptioneller Sicht sind diese Entwicklungen äußerst interessant, besonders angesichts der außergewöhnlichen Rolle, die Silylether in der Schutzgruppenchemie gespielt haben. Die Funktionalisierung von Alkoholen durch Silylierung befindet sich noch in der Anfangsphase, und es ist zu erwarten, dass viele innovative enantioselektive Silylierungsverfahren

in naher Zukunft erscheinen werden.^[41] Ist das Potential der regioselektiven und enantioselektiven Silylierungsreaktionen von Alkoholen einmal vollständig erkannt, wird dies einen enormen Einfluss auf die asymmetrische Synthese und Katalyse ausüben.

Die wegbereitenden Arbeiten zu enantioselektiven Silylierungen, die in diesem Kurzaufsatz beschrieben sind, haben ein neues faszinierendes Forschungsgebiet erschlossen. Jedoch sind viele schwierige Probleme noch zu lösen. Beispielsweise können längst nicht alle Arten von Alkoholsubstraten effizient umgesetzt werden. Momentan stehen ausgezeichnete Silylierungsmethoden hauptsächlich für cyclische und acyclische 1,2-Diole und 1,2,3-Triole, Kohlenhydrate sowie für einfache Alkohole mit einer benachbarten Donorgruppe zur Verfügung. Für schwierige Substrate wie acyclische 1,3-Diole oder einfache monofunktionalisierte Alkohole steht die Entwicklung enantioselektiver Silylierungsmethoden noch aus. Aus Sicht der Synthese wäre es erstrebenswert, Hydroxygruppen in komplexen molekularen Architekturen stereo- und regioselektiv funktionalisieren zu können. Bemühungen, die auf Silylierungsreaktionen mit einem breiten Substratanwendungsbereich gerichtet sind, werden zweifellos die Entwicklung leistungsfähigerer Katalysesysteme auslösen. Es ist vorstellbar, dass neue Katalysesysteme, wie z.B. Organokatalysatoren oder gezielt entworfene chirale Liganzen, entwickelt werden müssen, um enantioselektivere Silylierungsverfahren zu ermöglichen.

Danksagung

Dieses Projekt wurde durch die National Natural Science Foundation of China (21173064 und 21472031), den Fundamental Research Funds for the Central Universities (GK201501005) und die Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LR14B030001) gefördert. Y.L. dankt der National University of Singapore (R143-000-599-112) und dem Singapore A*STAR SERC Public Sector Research Funding (PSF; R-143-000-618-305) für finanzielle Unterstützung.

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 9456–9466
Angew. Chem. **2015**, *127*, 9590–9601

- [1] a) T. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**; b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2005**; neuere Übersichtsartikel: c) R. D. Crouch, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2265; d) R. D. Crouch, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383; e) H. Yan, H. B. Jang, J. W. Lee, H. K. Kim, S. W. Lee, J. W. Yang, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8915; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9099.
- [2] a) L. W. Xu, L. Li, Z. H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243; neuere Beispiele: b) J. O. Bauer, C. Strohmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 720; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 738; c) B. Li, M. Driess, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6586; d) „Silyl ethers“: J. D. White, R. G. Carter in *Science of Synthesis* (Hrsg.: I. Fleming), Thieme, Stuttgart, **2002**.
- [3] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, New York, **1999**.
- [4] a) J. M. Ketcham, I. Shin, T. P. Montgomery, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9142; *Angew. Chem.* **2014**, *126*,

- 9294; b) S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767.
- [5] Übersichtsartikel zu organokatalytischen Acyltransferreaktionen: a) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 233; b) A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2010**, 174; c) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; d) T. Kawabata, T. Furuta, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 640; e) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985.
- [6] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- [7] a) T. Isobe, F. Fukuda, Y. Araki, T. Ishikawa, *Chem. Commun.* **2001**, 243; weitere ausgewählte Beispiele für kinetische Racematspaltungen: b) D. T. Cohen, C. C. Eichman, E. M. Phillips, E. R. Zarefsky, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7309; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7421; c) J. L. Gustafson, D. Lim, S. J. Miller, *Science* **2010**, *328*, 1251; d) Y. Wang, L. Zheng, R. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4096; e) I. Kreituss, Y. Murakami, M. Binanzer, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10660; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10815; f) K. Mori, Y. Ichikawa, M. Kobayashi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964; g) C. A. Incerti-Pradillo, M. A. Kabeshov, A. V. Malkov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5338; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5446; h) A. Jagannathan, R. J. Staples, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14806; i) T. Nishimine, K. Fukushima, N. Shibata, H. Taira, E. Tokunaga, A. Yamano, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 517; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 527; j) K. T. Barrett, A. J. Metrano, P. R. Rablen, S. J. Miller, *Nature* **2014**, *509*, 71; k) L. Chu, K. J. Xiao, J. Q. Yu, *Science* **2014**, *346*, 451.
- [8] Ein Highlight zur kinetischen Racematspaltung und Desymmetrisierung durch stereoselektive Silylierung von Alkoholen: S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 248; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 254.
- [9] a) E. Garcia-Urdiales, A. Ignacio, G. Vicente, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313 und PR110–PR180; b) J. B. Gualtierotti, D. Pasche, Q. Wang, J. P. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9926; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10084; c) D. W. Tay, G. Y. C. Leung, Y. Y. Yeung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5161; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5261; d) Z. Ke, C. K. Tan, F. Chen, Y. Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5627; e) L. Zhou, X. Liu, J. Ji, Y. Zhang, X. Hu, L. Lin, X. M. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17023; f) L. W. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12932; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13106; g) C. K. De, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14538.
- [10] Neue Übersichtsartikel: a) A. Enríquez-García, E. P. Kündig, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7803; neueres Beispiel: b) C. Roux, M. Candy, J. M. Pons, O. Chuzel, C. Bressy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 766; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 785.
- [11] Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature* **2006**, *443*, 67.
- [12] a) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584; b) V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1975**, *15*, 207.
- [13] N. Manville, H. Alite, F. Haefner, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 768.
- [14] Übersichtsartikel: K. L. Tan, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 877.
- [15] a) X. Sun, A. D. Worthy, K. L. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8167; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8317; b) K. L. Tan, X. Sun, A. D. Worthy, *Synlett* **2012**, 321.
- [16] Y. Zhao, A. W. Mitra, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8471; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8623.
- [17] Übersichtsartikel zu divergenten kinetischen Racematspaltungen: a) L. C. Miller, R. Sarpong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4550; b) R. R. Kumar, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 231; c) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040.
- [18] J. M. Rodrigo, Y. Zhao, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3778.
- [19] a) A. Evidente, L. Sparapano, O. Fierro, G. Bruno, A. Motta, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 253; b) P. Cimino, G. Bifulco, A. Evidente, M. Abouzeid, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2779.
- [20] a) K. Yoshida, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4888; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4990; b) P. A. Jordan, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2907; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2961.
- [21] A. D. Worthy, X. Sun, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7321.
- [22] a) Y. Xu, S. A. Lee, T. G. Kutateladze, D. Sbrissa, A. Shisheva, G. D. Prestwich, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 885; b) L. G. Meimetis, D. E. Williams, N. S. Mawji, C. A. Banuelos, A. A. Lal, J. J. Park, A. H. Tien, J. G. Fernandez, N. J. de Voogd, M. D. Sadar, R. J. Andersen, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 503.
- [23] Z. You, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 547; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 555.
- [24] Z. X. Giustra, K. L. Tan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4370.
- [25] X. Sun, H. Lee, S. Lee, K. L. Tan, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 790.
- [26] T. P. Blaisdell, S. Lee, P. Kasaplar, X. Sun, K. L. Tan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4710.
- [27] Übersichtsartikel: a) A. Weickgenannt, M. Mewald, M. Oestreich, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1497; b) L. W. Xu, L. Li, G. Q. Lai, J. X. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1777; ausgewählte Beispiele: c) A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Chem. Asian J.* **2009**, *3*, 406; d) S. Labouille, A. Escalle-Lewis, Y. Jean, N. Mezailles, P. Le Floch, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2256; e) A. Y. Khalimon, O. G. Shirobokov, E. Peterson, R. Simionescu, L. G. Kuzmina, J. A. K. Howard, G. I. Nikonorov, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4300; f) J. F. Blandez, A. Primo, A. M. Asiri, M. Alvaro, H. Garcia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12581; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12789.
- [28] S. Rendler, G. Auer, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7793.
- [29] Frühe Veröffentlichungen zur Synthese chiraler Silane: a) R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4469; b) R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *120*, 337; c) R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 7; ein neueres Beispiel: d) M. Oestreich, S. Rendler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1661; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1688.
- [30] a) C. Lorenz, U. Schubert, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1267; b) D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473; c) D. R. Schmidt, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190.
- [31] S. Rendler, O. Plefka, B. Karatas, G. Auer, R. Fröhlich, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11512.
- [32] B. Karatas, S. Rendler, R. Fröhlich, M. Oestreich, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1435.
- [33] A. Steves, M. Oestreich, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4464.
- [34] A. Weickgenannt, J. Mohr, M. Oestreich, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3468.
- [35] H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9335; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9496.
- [36] A. Weickgenannt, M. Mewald, T. W. T. Muesmann, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2223; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2269.
- [37] C. I. Sheppard, J. L. Taylor, S. L. Wiskur, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3794.
- [38] a) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351; b) V. B. Birman, L. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859.
- [39] R. W. Clark, T. M. Deaton, Y. Zhang, M. I. Moore, S. L. Wiskur, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6132.
- [40] R. K. Akhani, M. I. Moore, J. G. Pribyl, S. L. Wiskur, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2384.

[41] Nach Einreichung dieses Kurzaufsatzes veröffentlichten List und Mitarbeiter eine katalytische enantioselektive Desymmetrisierung von *meso*-1,2-Diolen durch Monosilylierung mithilfe einer chiralen BINOL-abgeleiteten Brønsted-Säure als Katalysator und Hexamethydisilazan (HMDS) als Silylquelle: K.

Hyodo, S. Gandhi, M. van Gemmeren, B. List, *Synlett* **2015**, 26, 1093.

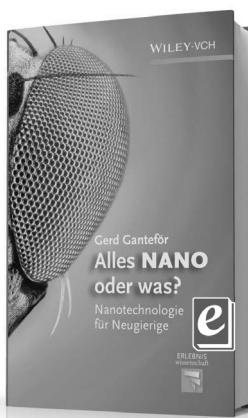
Eingegangen am 6. Mai 2015
Online veröffentlicht am 17. Juli 2015
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel



Neugierig?

Sachbücher von WILEY-VCH

e Jetzt auch als E-Books unter:
www.wiley-vch.de/ebooks



GERD GANTEFÖR

Alles NANO oder was?

Nanotechnologie
für Neugierige

ISBN: 978-3-527-32961-8

September 2013 220 S. mit 176 Abb.

Gebunden € 24,90

Alles NANO, oder was? Das fragen sich immer mehr Menschen. Die Computer werden intelligenter, die Handys kleiner. Die Nanotechnologie bietet schon heute beachtliche Anwendungen. Noch mehr allerdings faszinieren die Möglichkeiten, die in der Zukunft liegen, zum Beispiel in der Medizin. Können spezielle Nanopartikel tatsächlich bald gezielt Krebszellen attackieren?

Zeit für eine Bestandsaufnahme: Was ist Nanotechnologie? Wo kommt sie bereits zum Einsatz? Was kann sie in Zukunft leisten? Und welche Gefahren sind mit ihr verbunden? All diese Fragen beantwortet Gerd Ganteför, Professor für Physik, in diesem Buch.

5879111308_bu

WILEY-VCH

www.wiley-vch.de/sachbuch

Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: August 2013