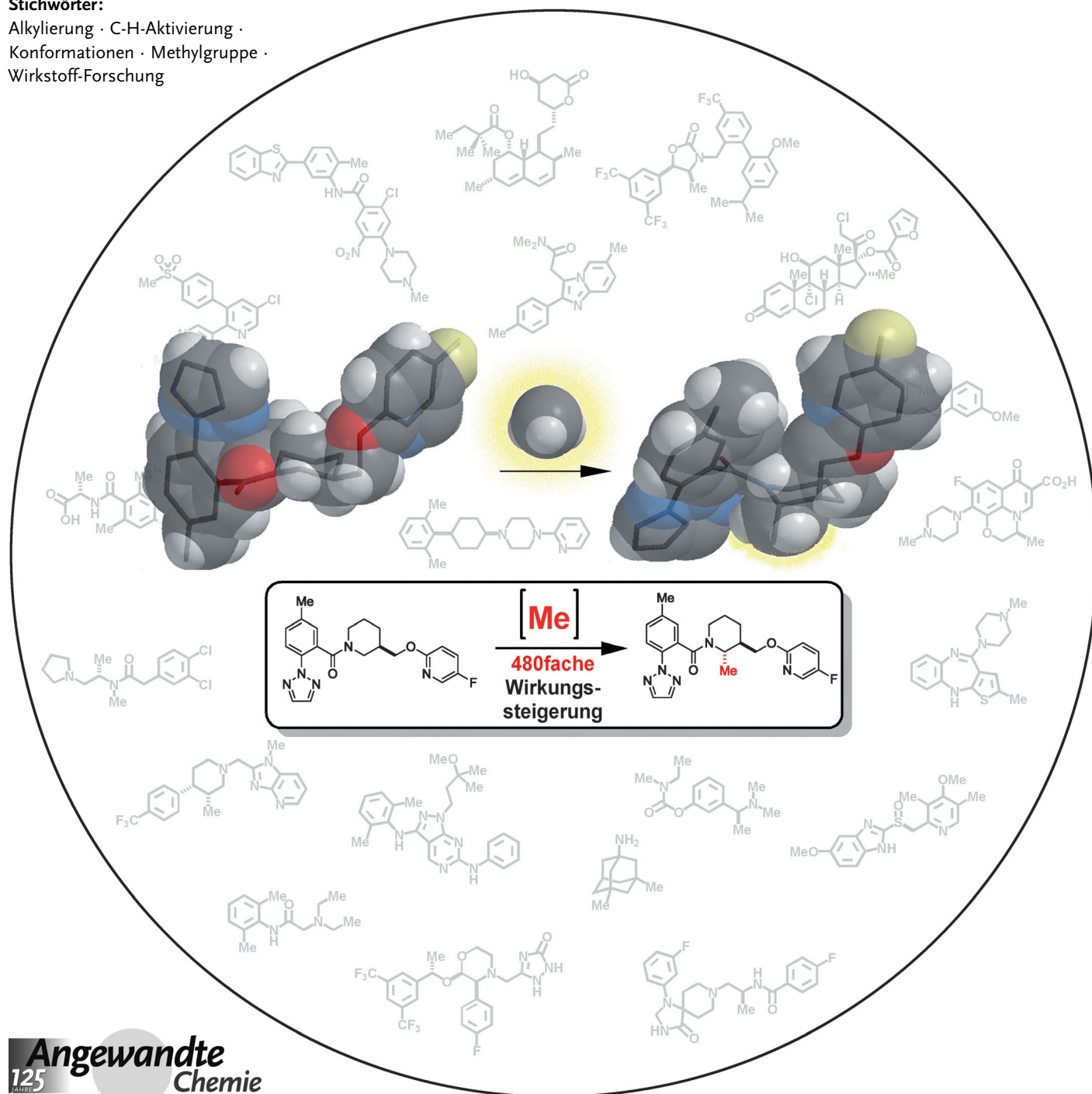


Ausgeprägte Methyleffekte in der Wirkstoff-Forschung und der Bedarf an neuen C-H-Methylierungsreaktionen

Heike Schönherr und Tim Cernak*

Stichwörter:

Alkylierung · C-H-Aktivierung · Konformationen · Methylgruppe · Wirkstoff-Forschung



Die Methylgruppe gehört zu den häufigsten Kohlenstoffbausteinen in niedermolekularen Wirkstoffen. Dieser einfachste Alkylrest kommt in mehr als 67 % der 2011 meistverkauften Wirkstoffe vor und kann die biologischen und physikalischen Eigenschaften einer Verbindung in bedeutendem Maß modulieren. Den Schwerpunkt dieses Aufsatzes bildet der so genannte magische Methyleffekt auf das Bindungsvermögen, bei dem der scheinbar banale Wechsel von der C-H- zur C-Me-Gruppe den IC_{50} -Wert eines potenziellen Wirkstoffs um mehr als das 100fache verbessert. Anschließend an diese Diskussion folgt ein Überblick über Fortschritte in der Synthesechemie, die eine direkte Methylierung von sp^2 - und sp^3 -C-H-Bindungen ermöglichen. Wir hoffen, dass die hier besprochene Bedeutung der einfachen Methylgruppe für die Wirkstoff-Forschung zu Berichten über neue und umfassende C-H-Methylierungsreaktionen anregt.

1. Einleitung

Die Methylgruppe ist eine der häufigsten Funktionalitäten in biologisch wirksamen Verbindungen. Ein Überblick der von Njardarson et al. zusammengestellten 200 umsatzstärksten Medikamente im Jahr 2011 zeigt, dass mehr als 67 % der niedermolekularen Wirkstoffe mindestens eine kohlenstoffgebundene Methylgruppe enthalten,^[1,2] deren Bedeutung in biologisch wirksamen Verbindungen Gegenstand einer neueren Übersicht ist.^[3] In Abbildung 1 ist eine Auswahl C-methylierter Wirkstoffe zusammengestellt. Bei der Entwicklung eines möglichen Wirkstoffs dient die Einführung von Methylgruppen im Allgemeinen dazu, die biologische Aktivität und die physikalischen Eigenschaften einer Verbindung zu optimieren. Aus diesem Grund sind Synthesemethoden zum leichten Einbau von Methylgruppen für die pharmazeutische Industrie besonders interessant.

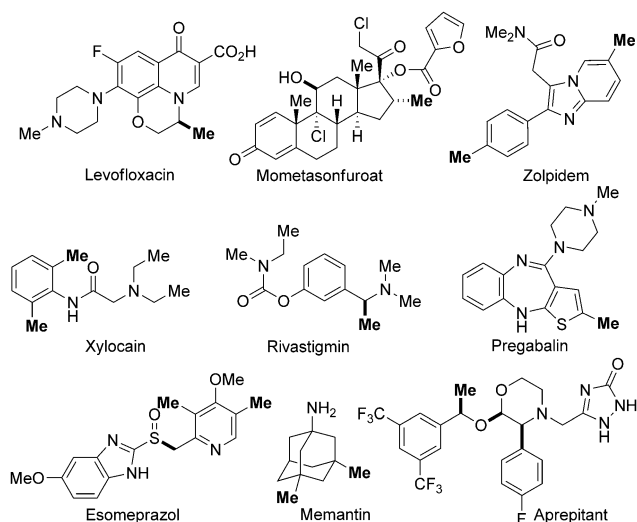


Abbildung 1. Niedermolekulare Wirkstoffe mit kohlenstoffgebundenen Methylgruppen. Markierte Methylgruppen sind ohne De-novo-Synthese schwierig einzubauen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	12481
2. Der magische Methyleffekt	12481
3. Fortschritte auf dem Gebiet der C-H-Methylierung	12485
4. Schlussbemerkungen	12489

Mit der Methylierung eines potenziellen Wirkstoffs können viele seiner Eigenschaften moduliert werden (Abbildung 2a). Beispielsweise kann die Methylierung nahe an einem metabolischen Hotspot, wie in Simvastatin (**1**), den Metabolismus sterisch blockieren

und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) verlängern.^[4] Ist ein Wirkstoffkandidat dagegen langlebig und seine Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem Körper zu niedrig für die gewünschte Dosierung, z.B. eine Tablette täglich, kann ein Medizinalchemiker durch Methylierung einen neuen metabolischen Hotspot schaffen und $t_{1/2}$ senken, wie am Beispiel von Etoricoxib (**2**) gezeigt wurde.^[5] Außerdem kann sich eine Methylierung günstig auf die Löslichkeit^[6] oder, wie bei **3**, auf die Selektivität gegenüber Off-Target-Enzymen auswirken.^[7] Durch Methylierung kann ein Agonist in einen Antagonisten^[8] oder ein partieller Antagonist in einen negativen allosterischen Modulator überführt werden.^[9] Zudem kann eine Methylierung tatsächlich einen günstigen Effekt auf die Bindungsaffinität haben, wie das Beispiel des CETP-Inhibitors **4** demonstriert.^[10] Es gibt mehrere Ursachen dafür, dass sich eine zunehmende Methylierung auf die biologische Aktivität auswirken kann. Grundsätzlich ist zu beachten, dass sechs der 20 natürlichen Aminosäuren eine Methylgruppe tragen, sodass Proteine unterschiedliche Methylierungsmuster aufweisen.^[11] Es ist daher naheliegend, für Wechselwirkungen mit biologischen Systemen Verbindungen mit verschiedenen komplementären Methylierungsmustern zu entwickeln.

2. Der magische Methyleffekt

Kleine Verbesserungen der Bindungsaffinität, die durch Einführung einer Methylgruppe auftreten, sind auf Desolvationseffekte zurückgeführt worden.^[12] Durch steigende Methylierung sinkt die freie Solvationsenergie, die aufge-

[*] Dr. T. Cernak
Department of Medicinal Chemistry, Merck Research Laboratories
120 E Lincoln Ave, Rahway, NJ, 07065 (USA)
E-Mail: timothy.cernak@merck.com

Dr. H. Schönherr
Department of Ophthalmology, Columbia University Medical Center
635 W 165th St., New York, NY, 10032 (USA)

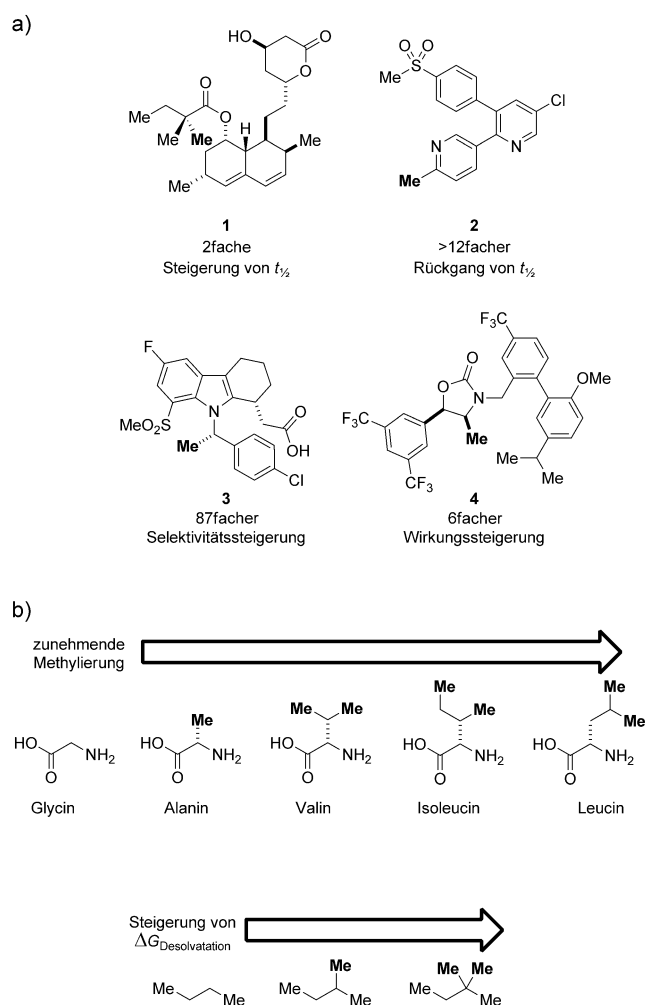


Abbildung 2. a) Methylierung zur Optimierung potenzieller Wirkstoffe: Die genannten Wirkungen betreffen Effekte, die durch Austausch einer C-H- gegen eine C-Me-Einheit in der markierten Position erzielt wurden. b) Methylierte Aminosäuren und der Effekt der Methylierung auf die Desolvationsenergie.

bracht werden muss, um solvatisierende Wassermoleküle von einem Liganden zu trennen, wenn dieser von einer wässrigen Umgebung in die lipophile Vertiefung eines Proteins übergeht (Abbildung 2b).^[13] Auf diese Weise kann eine Methy-

lierung die Bindung energetisch begünstigen und den IC_{50} -Wert senken. Schätzungen zufolge beträgt $\Delta\Delta G_{\text{Transfer}}$ für den Übergang von Wasser in ein Protein beim Austausch eines Protons gegen die Methylgruppe $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[14] Das entspricht einer 3.5fachen Wirkungssteigerung durch Methylierung – nur auf der Basis von $\Delta\Delta G_{\text{Transfer}}$. Eine detaillierte empirische Auswertung von Literaturbeispielen durch Jorgensen et al. lässt darauf schließen, dass eine einzige Methylgruppe die Wirksamkeit auf das 10fache steigern kann, wenn die neue Methylgruppe gut in eine hydrophobe Bindungstasche passt.^[15] Das extreme Beispiel einer 43fachen Wirkungssteigerung durch Methylierung wurde einer perfekt abgestimmten hydrophoben Wechselwirkung zugeschrieben.^[16]

Man kann jedoch nicht davon ausgehen, dass die Einführung einer Methylgruppe immer mit einer Wirkungssteigerung einhergeht. In der Wirkstelle muss Platz sein für die gegen das Wasserstoffatom ausgetauschte Methylgruppe. Tatsächlich ergab eine statistische Analyse von mehr als 2100 neueren Beispielen aus der medizinisch-chemischen Literatur, dass bei Einführung einer Methylgruppe eine Abnahme der Affinität genauso wahrscheinlich ist wie eine Zunahme.^[15] In seltenen Fällen führt der Einbau einer Methylgruppe nicht nur zu einem wirksameren Binder, sondern geht mit ausgeprägter Wirkungssteigerung einher, die manchmal zwei Größenordnungen übersteigt. Ein solcher Wirkungsanstieg ist weitaus größer als die drei- bis zehnfache Steigerung, die aufgrund von Desolvationseffekten zu erwarten ist, und wird unter Medizinalchemikern allgemein als „magischer Methyleffekt“ bezeichnet.^[17] Abbildung 3 zeigt vier Beispiele für den magischen Methyleffekt, wobei durch einfachen Austausch von C-H gegen C-Me mit nur einer Methylgruppe der IC_{50} -Wert um das bis zu 590fache verbessert wurde.^[18–20] Bei dem zweifach methylierten Derivat **12** tritt ein additiver Effekt auf: Jede neu eingeführte Methylgruppe bewirkt eine überraschende 1067fache Wirkungssteigerung.^[21]

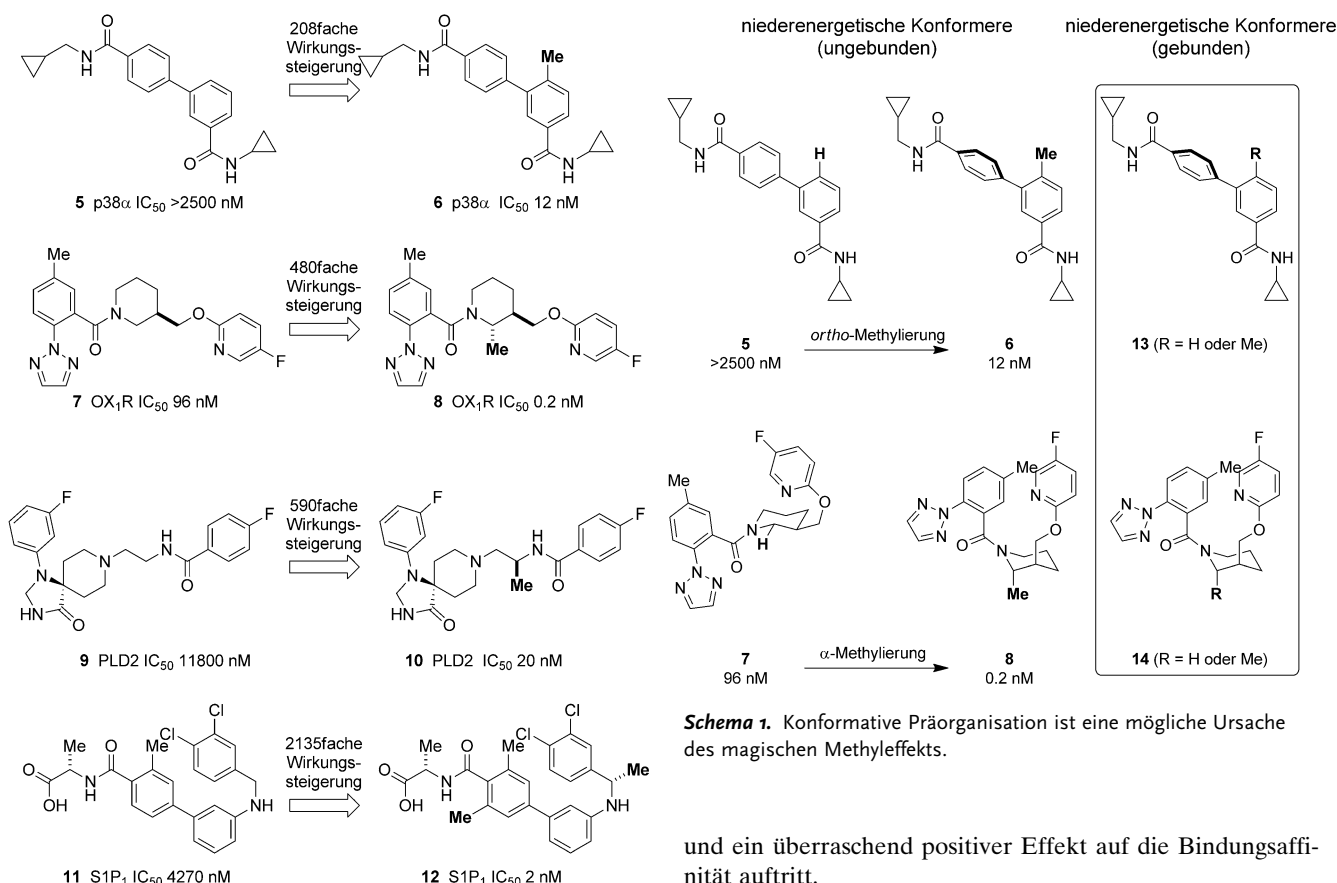
Die magischen Methyleffekte auf die Bindungsaffinität beruhen wahrscheinlich darauf, dass die Komplementarität der Konformationen von ungebundenem Substrat auf der einen und Protein-gebundenem Zustand auf der anderen Seite zunimmt. Oder anders ausgedrückt: Die neu eingeführte Methylgruppe richtet die Konformation des Liganden so aus, dass seine dreidimensionale Gestalt mehr der Konformation gleicht, die er in gebundenem Zustand in der



Tim Cernak wurde 1980 in Montreal (Kanada) geboren. Er erhielt seinen B.Sc. an der UBC Okanagan und kehrte 2002 zurück nach Montreal, wo er an der McGill University bei James Gleason über die Totalsynthese von Palau'amin promovierte. 2007 begann er ein Postdoktorat an der Columbia University bei Tristan Lambert mit Arbeiten über katalytische Heterocyclisierungen. Seit 2009 gehört er der Arbeitsgruppe Medicinal Chemistry bei Merck & Co., Rahway, NJ, an. Seine Forschungsinteressen umfassen die medizinische Chemie, Katalyse und C-H-Aktivierung.



Heike Schönherr studierte Chemie an der Technischen Universität Chemnitz und an der Universität Leipzig. Sie promovierte 2010 bei Prof. Dr. Christoph Schneider auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese und wechselte anschließend als DFG-Stipendiatin an die Columbia University, wo sie bei Prof. Dr. James Leighton enantioselective iso-Pictet-Spengler-Reaktionen entwickelte. Des Weiteren arbeitete sie am Columbia University Medical Center, Department of Ophthalmology, mit Prof. Dr. Janet Sparrow an der Untersuchung der altersbedingten Makuladegeneration. Sie startet derzeit ihre Laufbahn in der Medizinischen Chemie bei AstraZeneca in Boston.



Schema 1. Konformative Präorganisation ist eine mögliche Ursache des magischen Methyleffekts.

Abbildung 3. Beispiele für C-H-Methylierungen, bei denen ein magischer Methyleffekt auftrat.

Wirkstelle einnimmt, sodass die bei der Bindung notwendige konformative Umordnung verringert wird.^[22] Das wird besonders deutlich an den Beispielen für Interaktionen mit den p38 α -MAP3-Kinase (**5/6**) und Orexin-Rezeptoren (OX₁R) (**7/8**), für die Daten zu Konformationsänderungen vorliegen (Schema 1).

Die Verbindungen **5** und **6** wurden als Inhibitoren der p38 α -MAP3-Kinase entwickelt. Die Methylierung von **5** zu **6** resultierte in einer mehr als 208fachen Wirkungssteigerung, daher bezeichnen wir diese Methylierung als magisch. Berechnungen zu dieser Reaktion durch Jorgensen et al. ergaben, dass eine durch die *ortho*-Methylgruppe induzierte Verdrehung zu einer energiearmen Konformation führt, die dem in der Röntgenkristallstruktur des Protein-Inhibitor-Komplexes nachgewiesenen Konformer ähnlicher ist. Der Diederwinkel der Biarylbindung beträgt für **5** Berechnungen zufolge 50°, er wird aber durch die Einführung einer *ortho*-Methylgruppe (**6**) auf 65° geweitet (Schema 1). Bei der Bindung von **5** oder **6** an p38 α -MAP3-Kinase liegt der Diederwinkel der Biarylbindung bei 85° (**13**). Demnach ist **6** um 15° näher an der späteren Konformation in der Wirkstelle als **5**. Außerdem ist die in **6** induzierte Verdrehung fixiert, da die Barriere für die Atropisomerisierung in **6** hoch ist im Vergleich zu **5**. Die Methylgruppe richtet **6** demzufolge so aus, dass es seinem proteingebundenen Konformer ähnlicher ist

und ein überraschend positiver Effekt auf die Bindungsaffinität auftritt.

Auch die 480fache Wirkungssteigerung bei der Methylierung von **7** zu **8** wird auf die Induktion einer ausgeprägten Konformationsänderung zu einem energiearmen Konformer zurückgeführt, dessen Konformation mehr der im gebundenen Zustand gleicht. Diese Verbindungen sind duale Antagonisten der Orexin-1- und Orexin-2-Rezeptoren und werden bei Merck zur Behandlung von Schlafstörungen entwickelt. Kristallographische Daten für das biologisch aktive Konformer liegen in diesem Fall nicht vor, aber empirische Hinweise lassen darauf schließen, dass ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA) in gebundenem Zustand eine U-förmige Konformation aufweist, wie in **14** gezeigt.^[23] Auf der Basis dieser Hypothese wurde **8** mit der Intention entwickelt, eine axiale Anordnung des 3-Methylenoxy-Substituenten durch Einführung einer Methylgruppe in α -Stellung zum Amin zu erzwingen. NMR-Untersuchungen zufolge liegt **8** in U-förmiger diaxialer Konformation vor, wobei das Amid zur Minimierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und den beiden durch π -Stapelung dicht zusammengehaltenen Aryleinheiten verdreht ist. Die diaxiale Anordnung wurde auch in einer Röntgenkristallstruktur der ungebundenen Verbindung **8** nachgewiesen. Eine analoge Verbindung, deren α -Methylgruppe *cis*-ständig zur 3-Methylenoxygruppe war, zeigte 100-mal geringere Aktivität als **8**: Vermutlich wurde die für die biologische Wirkung offenbar notwendige U-förmige Konformation nicht erreicht, wenn sich die Alkylgruppen *cis*-Stellung befinden, da dann ein Substituent äquatorial angeordnet ist.

Konformative Ausrichtungen lassen sich nicht nur mit dem Methylsubstituenten, sondern auch mit vielen anderen

funktionellen Gruppen bewirken. So kann der vielseitige Fluorsubstituent zu einer Konformationsänderung auf der Basis stereoelektronischer Effekte führen, allerdings kann ein Fluorrest in α -Stellung zu Heteroatomen wie in Verbindung **14** ($R = F$) instabil sein. Dagegen ist die Trifluormethylgruppe sperrig genug, um eine konformative Fixierung sterisch zu induzieren, und ist in Nachbarschaft zu Heteroatomen stabil. Bei der Einführung einer lipophilen Trifluormethylgruppe ($\Delta MW = 68 \text{ g mol}^{-1}$, $\Delta \log P \approx 0.9$) in eine Leitstruktur, bei der das Molekulargewicht und $\log P$ bereits hoch sind, besteht jedoch die Gefahr, die Lipinski-Regeln zu verletzen.^[24] Die Methylgruppe hat den Vorteil, dass ihr Einbau die physikalischen Eigenschaften einer Verbindung nur wenig ändert ($\Delta MW = 14 \text{ g mol}^{-1}$, $\Delta \log P \approx 0.5$). Große lipophile Moleküle werden nur selten erfolgreiche Wirkstoffe, daher ist es die Aufgabe von Medizinalchemikern, Wirkstoffleitstrukturen durch Hinzufügen von möglichst wenig überflüssigen Atomen zu optimieren.^[25] Der Fortschritt dahingehend lässt sich anhand von Parametern wie der lipophilen Ligandeneffizienz (LLE) messen.^[26] Im günstigsten Fall, z. B. bei dem PLD2-Inhibitor **10**, erhöht die neue Methylgruppe die Lipophilie nur geringfügig ($\Delta \log P = 0.36$),^[27] verbessert aber die Wirksamkeit von 11 800 nM auf 20 nM. Das entspricht einer erstaunlichen Verbesserung von LLE um 3.1 logarithmische Einheiten. Hinsichtlich des Nutzens ist eine Methylgruppe, die zu einer ausgeprägten Wirkungsverbesserung führt, kaum zu übertreffen.

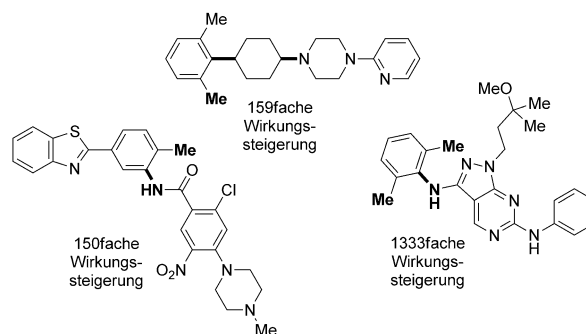
In Abbildung 4 sind einige Richtlinien für den strategischen Einbau von Methylgruppen bei der Suche nach magischen Methyleffekten zusammengestellt. Jorgensen zufolge sind die Effekte meist dann besonders ausgeprägt, wenn die neue Methylgruppe eine signifikante Konformationsänderung induziert. Wir haben die Tendenz beobachtet, dass die Wirkungssteigerungen am größten sind, wenn die neue Methylgruppe in eine der folgenden Positionen eingebaut wird:

- a) in *ortho*-Stellung zu einem großen drehbaren Substituenten an einem Arylring;^[28–30]
- b) an substituierte Ringe, bei denen eine axiale oder äquatoriale Präferenz von Substituenten beeinflusst werden kann;^[19,31,32]
- c) zwischen zwei frei drehbaren Bindungen, die sterisch anspruchsvolle Substituenten tragen.^[21,33,34]

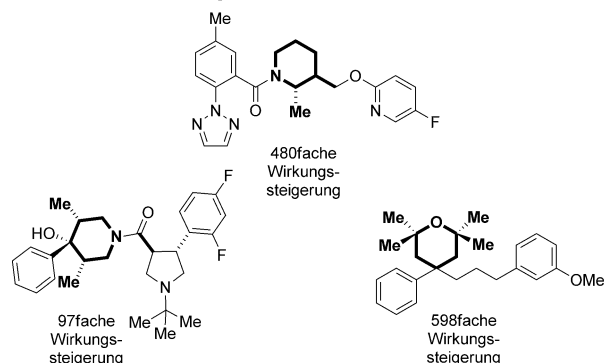
Diese Aufstellung ist sicherlich nicht vollständig, kann aber als Ausgangspunkt für die Untersuchung von Methylierungen zu erwünschter Wirkungssteigerungen dienen. Interessanterweise trägt eine Kombination der Modifikationen (a) und (c) zu der 2135fachen Wirkungsverstärkung bei, die für Verbindung **12** beobachtet wurde. Von wenigen Ausnahmen abgesehen^[35] haben wir festgestellt, dass die Methylierung von Positionen, die nur eine geringe konformative Verzerrung erwarten lassen, die Wirksamkeit bestenfalls auf das etwa 10fache verbessert. Diese kleineren Steigerungen führen wir auf hydrophobe und Desolvatationseffekte zurück. Die größten Wirkungssteigerungen lassen sich vermutlich erreichen, indem konformative, hydrophobe, Desolvatations- und andere Effekte in die gleiche Richtung wirken.^[36]

Es muss jedoch betont werden, dass die Wahrscheinlichkeit, durch den Einbau einer einzelnen Methylgruppe eine mehr als 100fache Wirkungssteigerung zu entdecken, äußerst

a) *ortho*-Substitution



b) an substituierten Ringen



c) zwischen frei drehbaren Bindungen

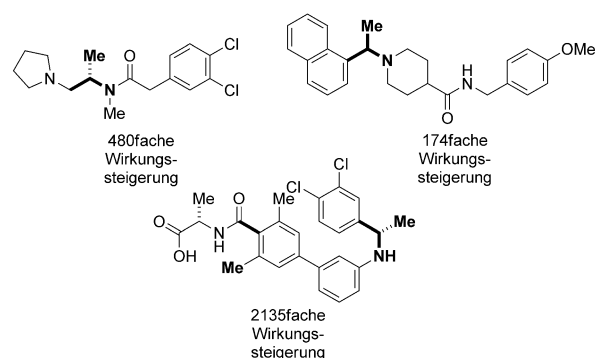


Abbildung 4. Leitlinien für die strategische Einführung von Methylgruppen bei der Suche nach einem magischen Methyleffekt.

gering ist. Wenn synthetische Methoden hingegen methylierte Analoga einer Wirkstoffleitstruktur leicht zugänglich machen, rechtfertigt der potenzielle Nutzen hinsichtlich der lipophilen Ligandeneffizienz derartige Untersuchungen.

Wir haben Beispiele für magische Methyleffekte in Bezug auf Bindungsstärke besprochen, doch eine Methylierung kann auch andere biologische Wirkungen haben (siehe Abbildung 2 a). Ausgeprägte Effekte lassen sich dann nachweisen, wenn die neu eingeführte Methylgruppe eine drastische Konformationsänderung induziert, z. B. bei **6** und **8**. Diese starken Methyleffekte kommen zwar nur selten vor, aber manchmal hat der Austausch der C-H- gegen die C-Me-Einheit kleine positive Wirkungen auf die biologische Aktivität, daher ist die Methylierung eine von Medizinalchemikern häufig genutzte Strategie zur Optimierung von Wirkstoffleitstrukturen. Ein ausgezeichnetes Beispiel hierfür ist die bei

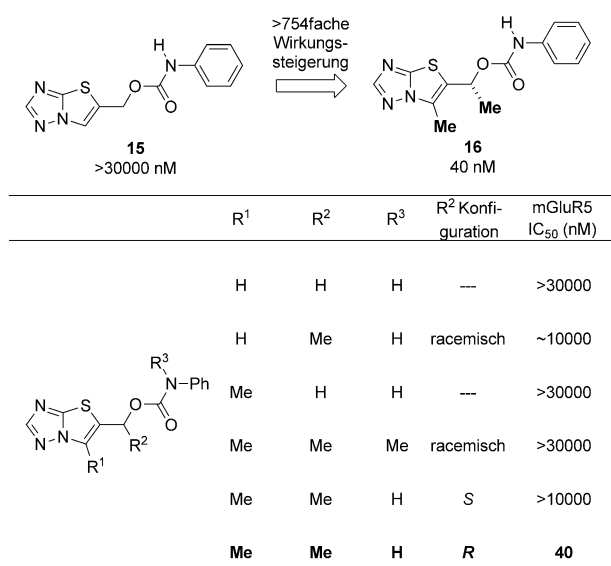


Abbildung 5. Optimierung des mGluR5-Antagonisten **16** durch Methylierung.

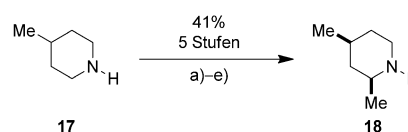
GlaxoSmithKline durchgeführte Optimierung von mGluR5-Antagonisten **16** (Abbildung 5).^[37] Dazu wurden verschiedene Methylierungsmuster am Thiazolring, am benzylicen Kohlenstoffatom und am Carbamat-Stickstoffatom eines Hits im Hochdurchsatz-Screening untersucht. Die Forscher ließen die Methylgruppe um die Peripherie von **15** wandern. So konnte ein 40-nM-Inhibitor mit einer Methylgruppe am Thiazolring und einem chiralen Methylsubstituenten an der benzylicen Position identifiziert werden.

Hinsichtlich der Synthese gab es in den vergangenen Jahren große Erfolge bei der Entwicklung von Methoden zur Einführung von Trifluormethylgruppen.^[38] Die Difluormethyl- und die Fluormethylgruppe^[39] fanden vor kurzem ebenfalls Interesse unter Syntheschemikern. Obwohl Methoden zur Einführung der einfachen Methylgruppe eine sehr viel längere Geschichte haben, ist die C-H-Methylierung in vielen Beispielen noch immer sehr schwierig. So wurden alle bei GlaxoSmithKline entwickelten Methylanaloge, die in Abbildung 5 gezeigt sind, durch De-novo-Synthese hergestellt, was den Bedarf an neuen Methoden zur direkten Methylierung verdeutlicht. Der nächste Abschnitt berichtet über Fortschritte bei der direkten Einführung der kleinsten Alkylgruppe.

3. Fortschritte auf dem Gebiet der C-H-Methylierung

In Anbetracht des möglichen Nutzens, den eine Methylgruppe mit sich bringen kann, und unabhängig davon, ob der Effekt magisch oder anderer Art ist, kommt es häufig vor, dass ein Medizinalchemiker methylierte Varianten einer Wirkstoffleitstruktur synthetisiert und untersucht. Die Methylgruppe ist klein (15 g mol⁻¹, ca. 30 Å²), und ihr Einbau hat nur kleine negative Auswirkungen auf die Lipophilie ($\Delta\log P \approx 0.5$). Bei der Feinabstimmung einer Leitstrukturoptimie-

rung ist es für Medizinalchemiker daher von Vorteil, eine Leitstruktur schnell methylieren zu können. Gelegentlich gelingt der Austausch von C-H gegen C-Me in einer weit entwickelten Wirkstoffleitstruktur, wenn die C-H-Einheit acid ist, z.B. bei der Methylierung in α -Stellung zu einer Carbonylgruppe über das Enolat. Zudem gibt es einige Synthesemöglichkeiten zur Methylierung von Heteroatomen (z.B. OH \rightarrow OMe), wie die Umsetzung mit Methyljodid oder Diazomethan. Aber wie könnte man eine der markierten Methylgruppen in einem der in Abbildung 1 gezeigten Wirkstoffe einbauen? Es gibt derzeit nur wenige Reaktionen, die solche Transformation in einem einzigen Schritt erlauben. Das aktuelle Beispiel einer ansonsten kurzen Totalsynthese von Cermizin C verdeutlicht die schwierige Umwandlung der C-H- in die C-Me-Einheit: Die Methylierung des Piperidins **17** in 2-Stellung erforderte fünf Syntheseschritte (Schema 2).^[40] In vielen Fällen gelingt die Methylierung einer

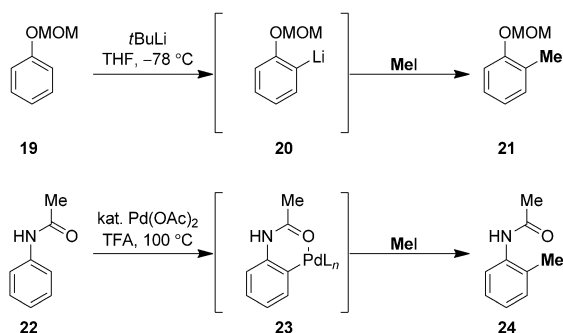


Schema 2. C-H-Methylierung von **17** durch mehrstufige Synthese. Reagentien und Bedingungen: a) Boc₂O, THF/H₂O, NaOH; b) 20 Mol-% RuO₂·xH₂O, NaIO₄, EtOAc/H₂O; c) MeMgBr; d) TFA, dann NaOH; e) Pd(OH)₂/C, H₂ (45 psi). Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, THF = Tetrahydrofuran, TFA = Trifluoressigsäure.

weit entwickelten Zwischenverbindung nur durch De-novo-Synthese. In Anbetracht der knappen Zeitpläne bei Vorhaben in der medizinischen Chemie kann es schwierig sein, die Verfolgung einer mehrstufigen Synthese zur Methylierung eines Wirkstoffkandidaten zu begründen, deren Erfolg ungewiss ist. Der mögliche Erfolg durch die Entdeckung eines magischen Methyleffekts rechtfertigt aber die Untersuchung methylierter Verbindungen. Daher werden innovative Reaktionen benötigt, die derzeit schwierige C-H-Methylierungen, wie in Schema 2 gezeigt, erleichtern.

3.1. Methylierung von sp²-C-H-Bindungen

Der folgende Abschnitt des Aufsatzes behandelt neue Entwicklungen auf dem Gebiet der C-H-Aktivierung, die inzwischen einige direkte C-H-Methylierungen unter Bindungsspaltung umfassen. Die häufigsten Methoden für die direkte Umwandlung einer C-H- in eine C-Me-Bindung sind: 1) die Deprotonierung einer aciden C-H-Bindung durch eine starke Base und nachfolgende Umsetzung des intermediären Anions **20** mit einem Elektrophil wie Methyljodid oder Dimethylsulfat;^[41] und 2) die Insertion eines Metalls in eine C-H-Bindung, an die sich eine Abfangreaktion der Organometallzwischenstufe **23** mit einem nucleophilen oder elektrophilen Methylendonor anschließt (Schema 3).^[42] Für die C-H-Methylierung von Aryl-C-H-Bindungen käme eine gerichtete *ortho*-Metallierung in Betracht. Diese Methode ist gut untersucht und ermöglicht eine *ortho*-Methylierung, sofern das



Schema 3. Dirigierte Methylierung von sp^2 -C-H-Bindungen durch *ortho*-Metallierung oder Palladium(II)-katalysierte C-H-Insertion. MOM = Methoxymethyl.

Substrat die stark basischen Bedingungen toleriert. Zu Einzelheiten der gerichteten *ortho*-Metallierung von Arylgruppen sei der Leser auf mehrere Übersichten verwiesen.^[43] 1984 berichteten Tremont und Rahman über eine Pd-vermittelte gerichtete C-H-Alkylierung von Acetaniliden mit Alkylhalogeniden, unter anderem mit Methyljodid.^[44] Diese Transformation verläuft unter sauren Bedingungen und ist damit eine sehr gute Ergänzung der gerichteten *ortho*-Metallierung. So wurde eine Reaktion unter 10 Mol-% Pd(OAc)₂ Katalyse und AgOAc als stöchiometrischem Oxidationsmittel durchgeführt. Diese Arbeit zur gerichteten C-H-Alkylierung belegt, dass schwach koordinierende dirigierende Gruppen für die katalytische C-H-Methylierung verwendet werden können.

Der von Tremont und Rahman beschriebenen palladiumkatalysierten Alkylierung folgten etliche weitere Arbeiten. Nur in einer von ihnen war die C-H-Methylierung das Ziel der Reaktionsentwicklung, in den anderen war sie dagegen eine Einzelreaktion in einer breiter angelegten Untersuchung zur C-H-Alkylierung. Beispiele für die gerichtete C-H-Methylierung sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

In Gegenwart von Palladium(II)-acetat, dem bei weitem am häufigsten verwendeten Katalysator für gerichtete C-H-Methylierungen, gelangen Umsetzungen mit einer Reihe von Methylendonoren, darunter Methyljodid (Einträge 1 und 2), Tetramethylzinn (Eintrag 3),^[45] Dicumylperoxid (Eintrag 4)^[46] und Methylboronsäure (Einträge 5 und 6).^[47,48] Zu den wichtigen Fortschritten in der gerichteten C-H-Methylierung mit Methyljodid gehören die kürzlich von Chen und Zhao beschriebene Verwendung von O₂ als einzigem Oxidationsmittel (Eintrag 1)^[49] sowie die von Youn und Jang entwickelten Bedingungen, die eine Umsetzung bei Raumtemperatur in angemessener Zeit ermöglichen (Eintrag 2).^[50] Sanford et al. entwickelten vor kurzem eine milde Methode mit Trifluorborat und einer Manganverbindung als Aktivator (Eintrag 7).^[51] Eine interessante praktische Anwendung dieser Chemie ist die von Yu et al. in Zusammenarbeit mit Pfizer entwickelte Methylierung der fortgeschrittenen Zwischenstufe eines Analogs des Entzündungshemmers Celecoxib (Eintrag 8).^[52]

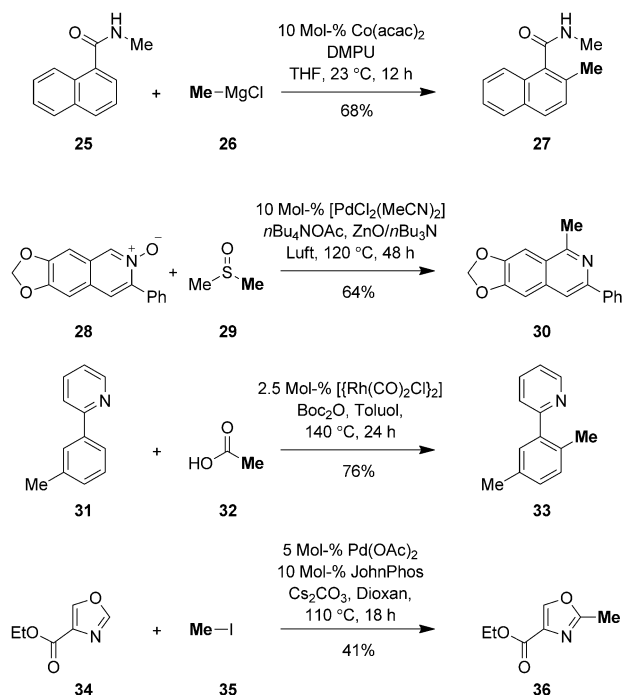
Andere Katalysatoren neben Pd(OAc)₂ ermöglichen die Verwendung anderer Methylendonoren (Schema 4). So hat sich Methylmagnesiumchlorid (**26**) in Gegenwart katalytischer

Tabelle 1: Pd(OAc)₂-katalysierte dirigierte Methylierung von sp^2 -C-H-Bindungen.

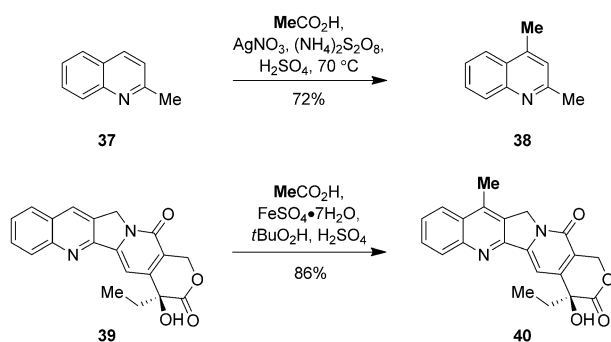
Eintrag	Methylquelle	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
1	MeI	5 Mol-% Pd(OAc) ₂ O ₂ , NaOTf, K ₂ CO ₃ tAmOH, 125 °C, 36 h		90%
2	MeI	5 Mol-% Pd(OAc) ₂ AgOAc, Cu(OTf) ₂ TFA, CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 11 h		86%
3	SnMe ₄	10 Mol-% Pd(OAc) ₂ BQ, Cu(OAc) ₂ MeCN, 100 °C, 40 h		86%
4	(PhMe ₂ CO) ₂	10 Mol-% Pd(OAc) ₂ Lösungsmittelfrei 140 °C, 12 h		54%
5	MeB(OH) ₂	10 Mol-% Pd(OAc) ₂ Luft, BQ, AgOAc tAmOH, 100 °C, 20 h		62%
6	MeB(OH) ₂	10 Mol-% Pd(OAc) ₂ BQ, Ag ₂ CO ₃ tBuOH, 100 °C, 3 h		75%
7	MeBF ₃ K	10 Mol-% Pd(OAc) ₂ MnF ₃ , AcOH, TFE/H ₂ O, 40 °C, 3 h,		83%
8	MeB(OH) ₂	20 Mol-% Pd(OAc) ₂ BQ, K ₂ HPO ₄ , Ag ₂ CO ₃ , tAmOH, 110 °C, 24 h, Ar = C ₆ F ₅		71%

Mengen Cobalt(II)-acetoacetat als geeignet erwiesen.^[53] Des Weiteren gelang eine spezielle Umwandlung mit DMSO (**29**) als Methylquelle und dem Katalysator Bis(acetonitril)-Palladium(II)-chlorid, wobei das *N*-Oxidsubstrat **28** wahrscheinlich als Oxidationsmittel dient.^[54] Ein kürzlich beschriebenes Rhodiumsystem ermöglichte die Verwendung von Essigsäure **32** als Methyl donor,^[55] und die direkte Methylierung des Oxazols **34** gelang mit Pd-JohnPhos.^[56]

Alle bisher vorgestellten C-H-Methylierungsmethoden sind dirigierte Reaktionen, bei denen bestimmte Nachbargruppen die Methylgruppe an den Reaktionsort lenken. Ein komplementärer Ansatz wäre der Angriff von inhärent reaktiven C-H-Bindungen,^[57] und die unseres Wissens einzige Methode, solche Bindungen zu methylieren, ist die von Minisci erstmals beschriebene Anlagerung des Methylradikals an Heterocyclen (Schema 5).^[58] Einer 1971 erschienenen Arbeit zufolge lagert sich ein Methylradikal, das aus Essigsäure mit einem Silbersalz und einem Oxidationsmittel hergestellt wird, an protonierte Heterocyclen wie 2-Methylisochinolin (**37**) an.^[59] Später gelang eine ähnliche Methylierung von Camptothecin (**39**) mit Eisen(II)-sulfat und *tert*-Butylhydroperoxid.^[60]



Scheme 4. Dirigierte Methylierung von sp^2 -C-H-Bindungen mit anderen Katalysatoren. acac = Acetylacetonat, DMPU = *N,N'*-Dimethylpropylharnstoff,



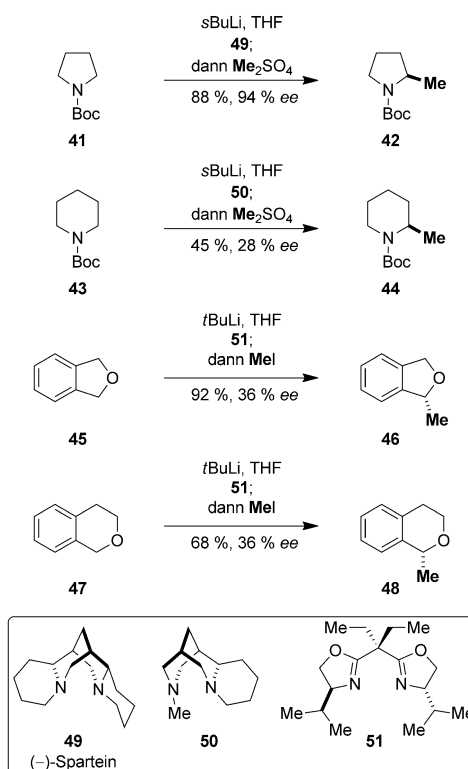
Scheme 5. Anlagerung des Methylradikals an heteroaromatische Substrate.

3.2. Methylierung von sp^3 -C-H-Bindungen

Die C-H-Methylierung an einem sp^3 -Kohlenstoffatom wurde deutlich seltener durchgeführt. Wie bei der C-H-Methylierung von sp^2 -Kohlenstoffzentren gibt es zwei allgemeine Methoden: 1) Deprotonierung mit einer starken Base und nachfolgende Umsetzung mit einem Methylelektrophil in Analogie zur dirigierten *ortho*-Metallierung von Arylgruppen; und 2) dirigierte C-H-Methylierung in Gegenwart von Palladium(II)-acetat.

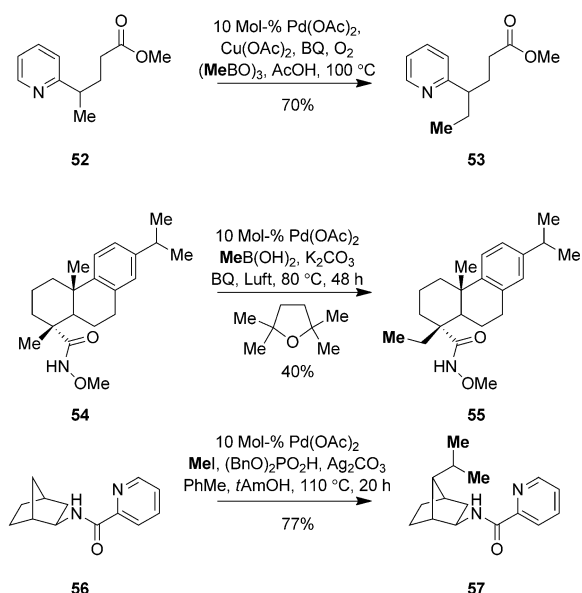
Beak et al. berichteten erstmals, dass *N*-Boc-Pyrrolidine wie **41** geeignete Substrate für eine Deprotonierung in α -Stellung zum Amin und die nachfolgende Abfangreaktion mit einem Elektrophil sind.^[61] Wichtig ist hierbei die Verwendung eines chiralenamins wie (–)-Sparteine (**49**), sodass die Reaktion enantioselektiv mit bis zu 94 % *ee* an der neu einge-

föhrten chiralen Methylgruppe verläuft. Später erweiterte eine Arbeitsgruppe bei Merck diese Reaktion auf Piperidine wie **43**, für die **50** der bevorzugte Ligand ist.^[62] Die direkte Abfangreaktion des Lithium-Anions mit Methyljodid verläuft zwar mit niedriger Enantioselektivität, aber eine zweistufige Methode, bei der das Lithium-Anion zunächst in ein Organozinnderivat überführt und dann mit Dimethylsulfat methyliert wird, verbesserte die Enantioselektivität auf 74 % bei 44 % Gesamtausbeute. Eine ähnliche Umwandlung wurde auch für Ether beschrieben, wobei das Substratspektrum auf Isoflavine wie **45** und Isochromane, z. B. **47**, begrenzt ist.^[63] Bei diesen Reaktionen lieferte der Ligand **51** zwar bessere Ergebnisse als die chiralen Aminbasen, aber die Enantioselektivitäten blieben niedrig (Schema 6).



Scheme 6. Methylierung von sp^3 -C-H-Bindungen mit einer starken chiralen Base.

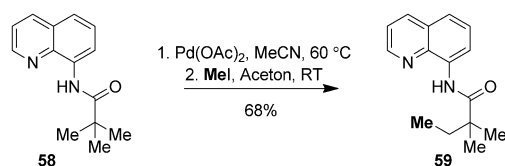
Dirigierte C-H-Methylierungen von sp^3 -Kohlenstoffatomen wurden erst kürzlich beschrieben (Schema 7). So berichteten Yu et al., dass verschiedene Heterocyclen, z. B. **52**, Palladium(II)-acetat zuverlässig an eine benachbarte Alkylgruppe dirigieren und so die Reaktion mit Trimethylboroxin oder Methylboronsäure ermöglichen.^[64] Bei einigen Umsetzungen entstanden dimethylierte Nebenprodukte, was darauf schließen lässt, dass eine – wenn auch langsamere – Methylierung an einem zweiten sp^3 -konfigurierten Kohlenstoffatom möglich ist. Eine Erweiterung dieser Arbeit zeigt, dass auch Hydroxamsäureester wie in Verbindung **54** dirigierend wirken können, wobei das Kupfer(II)-Cooxidans in diesem Fall entbehrlich ist.^[65] Erst kürzlich berichteten Chen et al. über eine eindrucksvolle Methode zum stufenweisen



Scheme 7. Pd(OAc)₂-katalysierte dirigierte Methylierung von sp³-C-H-Bindungen. BQ = Benzochinon, tAm = *tert*-Amyl.

Aufbau von verzweigten Alkylgruppen an sp³-Kohlenstoffatomen, beispielsweise der Isopropylgruppe in **57**, durch Umsetzung von Picolinamiden mit einem Überschuss Methyljodid.^[66]

Daugulis et al. beschrieben eine Pd(OAc)₂-vermittelte Kupplung von sp³-C-H-Bindungen mit Alkyljodiden (Schema 8).^[67] Unter katalytischen Bedingungen reagierte eine Reihe von Alkyljodiden vollständig, aber für Methyl-



Scheme 8. Pd(OAc)₂-vermittelte dirigierte Methylierung von sp³-C-H-Bindungen.

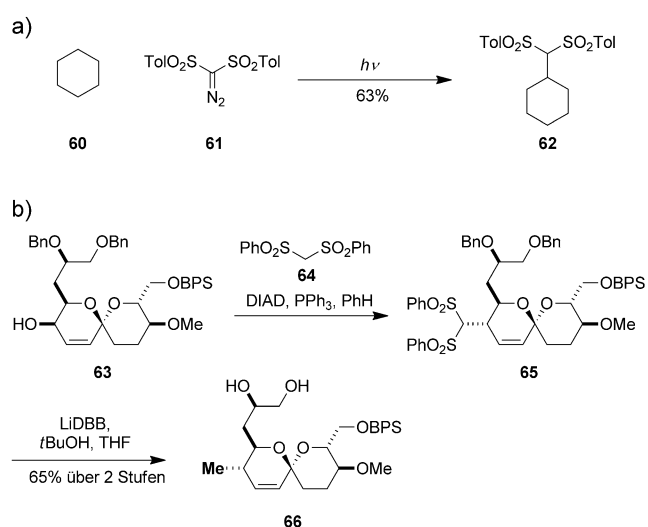
jodid wurde lediglich in einer mechanistischen Studie aufgezeigt, die beweist, dass es in Gegenwart stöchiometrischer Palladiummengen ein geeigneter Reaktionspartner ist (**58** → **59**). Sehr wahrscheinlich wäre Methyljodid auch im katalytischen Prozess ein passender Reaktionspartner.

3.3. Neue Methylierungsreagentien

Die meisten der hier besprochenen C-H-Methylierungen sind insofern gesteuerte Reaktionen, als dass sie in Nachbarschaft zu einer dirigierenden Gruppe auftreten. Eine nützliche Ergänzung hierzu wäre die Entwicklung immangener C-H-Methylierungen, die entweder die (elektronisch) schwächste oder die (sterisch) am leichtesten zugängliche C-H-Bindung angreifen. Beispielsweise wäre eine C-H-Inserti-

on mit Diazomethan in Analogie zu bestehenden Carbeninsertionen eine leistungsfähige Methode der C-H-Methylierung.^[68] Unseres Wissens wurde bisher keine C-H-Insertion mit Diazomethan beschrieben, auch wenn eine theoretische Umsetzung bekannt ist.^[69] Das oft als Ersatz verwendete Trimethylsilyldiazomethan wurde nach unserer Kenntnis zwar nicht für C-H-Einschubreaktionen verwendet, reagiert aber mit Alkenen unter Rh-Katalyse zu Cyclopropanen^[70] und in Kaskadenreaktionen unter Insertion in Pd-C-Bindungen.^[71]

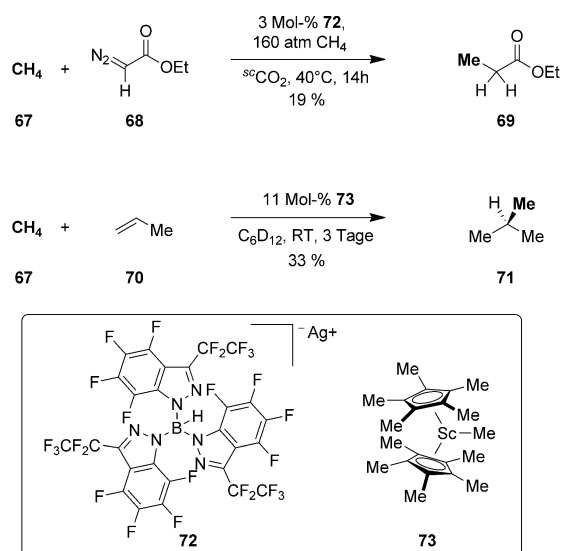
Das weniger gebräuchliche Methylsurrogat Bis(toluolsulfonyl)diazomethan (**61**) reagierte mit dem als Lösungsmittel eingesetzten Cyclohexan (**60**) unter Insertion zum Produkt **62** (Schema 9a).^[72] Da diese Untersuchung der Photozersetzung von Bis(toluolsulfonyl)diazomethan und



Scheme 9. a) C-H-Insertion mit Bis(tolyl)diazomethan; b) Verwendung von Bis(aryl)sulfonamiden als Methylsurrogaten. Bn = Benzyl, BPS = Diphenyl(*tert*-butyl)silyl, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

nicht der C-H-Methylierung galt, wurde die Reduktion von **62** zu Methylcyclohexan nicht durchgeführt, aber mehrere Arbeiten beschreiben ausführlich die Reduktion von Bis(arylsulfonyl)methanen zu Methylgruppen.^[73] Ein interessantes Beispiel im Zusammenhang mit der Totalsynthese der Spirastrellolide A und B haben Smith et al. mit der Verwendung von Bis(benzolsulfonyl)methan (**64**) als Nucleophil in einer Mitsunobu-Austauschreaktion beschrieben. Durch anschließende Reduktion des Produkts **65** mit LiDBB gelang die zweistufige Umwandlung eines Allylalkohols in eine Allylmethylgruppe mit 65 % Gesamtausbeute (Schema 9b).^[74]

Die atomökonomisch beste Möglichkeit zur Einführung einer Methylgruppe würde von Methan ausgehen. Eine neue Übersicht zur Aktivierung von Methan belegt das Potenzial von Erdgas (**67**) als Methylierungsreagens in Gegenwart von Übergangsmetallkomplexen als Katalysatoren.^[75] Ein Beispiel ist die von Perez et al. beschriebene Insertion von Ethyldiazoacetat (**68**) in eine C-H-Bindung von Methan, die durch den Silber(I)-Komplex **72** in überkritischem Kohlen-



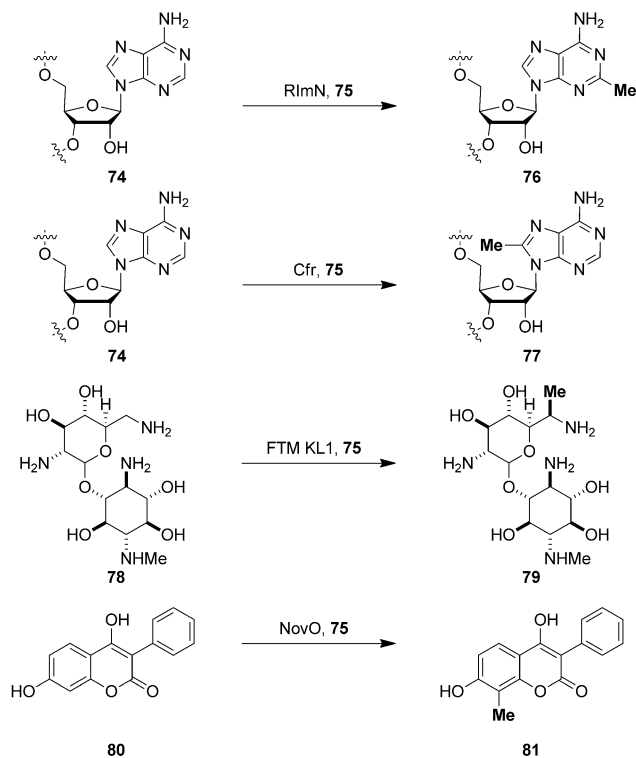
Schema 10. Methangas als Reagens für die Methylierung niedermolekularer organischer Verbindungen. ^scCO₂ = überkritisches CO₂.

dioxid als Lösungsmittel katalysiert wird.^[76] Desgleichen berichteten Tilley et al. über die Hydromethylierung von Propen (**70**) mit Methan und dem Scandium(III)-Katalysator **73** (Schema 10).^[77] Diese Beispiele betreffen zwar die C-H-Aktivierung des Reagens und nicht des Substrats, sie verdeutlichen aber eine wichtige künftige Richtung in der Entwicklung von Methylierungen. Wenn die Aktivierungsmethoden für Methan unter milden Reaktionsbedingungen ablaufen und ein breites Spektrum funktioneller Gruppen tolerieren, wird es hochinteressante Möglichkeiten für Methylierungsstrategien in der Synthese von biologisch wichtigen Verbindungen geben.

3.4. Biokatalytische C-H-Methylierung

Die Methylierung ist eine der häufigsten chemischen Modifizierungen in biologischen Systemen, daher hat die Natur effiziente Mittel zur Einführung von Methylgruppen entwickelt. Über die biokatalytische Methylierung wurde erst kürzlich berichtet,^[78] und einige eindrucksvolle Beispiele für gut untersuchte biochemische Methylierungen sind in Schema 11 zusammengestellt. So bewirken die beiden Enzyme RimN und Cfr an einem rRNA-Adenosin unterschiedliche Methylierungen an C2 bzw. C8.^[79] Mechanistische und kristallographische Untersuchungen^[80] weisen darauf hin, dass beide Reaktionen wahrscheinlich über eine Radikalkaskade ablaufen. Diese ausgeklügelte Steuerung der Selektivität verdeutlicht das Potenzial, das biokatalytische Methylierungen eines Tages bieten können. Ein ebenso interessantes Beispiel ist eine durch Fortimicin-KL1-Methyltransferase (FTM KL1) katalysierte sp³-C-H-Methylierung, mit der die Synthese des Sekundärmetaboliten Fortimicin KK1 beendet wird.^[81]

S-Adenosylmethionin (**75**, SAM) ist der häufigste natürliche Methyl donor und wirkt in allen drei Beispielen in Schema 11 als Cofaktor. Derzeit ist die Verwendung von



Schema 11. Verwendung von Methyltransferase-Enzymen zur Methylierung mit SAM (**75**) als Methyl donor in einem späten Synthesestadium.

SAM (**75**) aus Kostengründen begrenzt, und da bisher noch keine Systeme zur effizienten Wiederverwendung von SAM entwickelt wurden, ist der Maßstab biokatalytischer C-H-Methylierungen limitiert. Die unseres Wissens bisher größte C-H-Methylierung in vitro gelang mit der Umwandlung von **80** zu **81** mit dem Enzym NovO im 30-mg-Maßstab.^[82] Wenn die technischen Schwierigkeiten bei der Verwendung von SAM gelöst sind, wird die Entwicklung von Methyltransferasen zu geeigneten Reagentien für die C-H-Methylierung niedermolekularer Verbindungen eine wichtige Richtung in der Synthesebiologie werden.

4. Schlussbemerkungen

Im Vergleich zu ihrer Bedeutung in der pharmazeutischen Industrie ist die Methylgruppe in der aktuellen Synthesechemie unserer Ansicht nach unterrepräsentiert. Demgegenüber fand die CF₃-Gruppe in den letzten zehn Jahren bei Synthesechemikern große Beachtung. Die Trifluormethylgruppe ist zwar für die pharmazeutische Industrie von immenser Bedeutung und ihre Synthese war bis vor kurzem

äußerst schwierig, aber weniger als 5 % der im Jahr 2011 meistverkauften Wirkstoffe haben eine CF₃-Gruppe, mehr als 67 % enthalten dagegen eine kohlenstoffgebundene Methylgruppe. Einer der Gründe für das häufige Vorkommen der Methylgruppe in der Wirkstoff-Forschung ist der magische Methyleffekt: ein seltenes, aber willkommenes Phänomen, bei dem der Einbau einer Methylgruppe zu einer Konformationsänderung führt, die bis zu 590fache Wirkungssteigerungen induzieren kann. Für die pharmazeutische Industrie sind neue C-H-Methylierungsreaktionen von Nutzen, daher sollten die hier vorgestellten wegweisenden Fortschritte auf diesem Gebiet die Entdeckung magischer Methyleffekte in der medizinischen Chemie erheblich erleichtern.

Wir danken Shane Krska, Spencer Dreher, Petr Vachal, Chris Cox, S. Tim Waddell, Tim Blizzard, Jin Quan Yu und Huw M. L. Davies für hilfreiche Diskussionen. T.C. dankt dem NSF CCI Center for Selective C-H Functionalization (CHE-1205646) für wertvolle Anregungen und die Diskussion bei der Abfassung des Manuskripts.

Eingegangen am 16. April 2013

Online veröffentlicht am 23. September 2013

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) E. Vitaku, E. A. Ilardi, J. T. Njardarson, „Top 200 Pharmaceutical Products by US Retail Sales in 2011“, <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/top-pharmaceuticals-poster>; b) zur Ausgabe von 2008 siehe: N. A. McGrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *J. Chem. Educ.* **2010**, 87, 1348–1349.
- [2] In diesem Aufsatz betrachten wir jede mit CH₃ endende Gruppe als Methylgruppe; demnach gilt die Ethylgruppe in unserer Untersuchung als methylierte Methylgruppe. Ebenso eingeschlossen sind *n*-Propyl-, Isopropyl-, *tert*-Butylgruppen usw. Unberücksichtigt blieben dagegen an ein Heteroatom gebundene Methylgruppen (z. B. OMe, NMe, SMe usw.), da die C-H-Methylierung im Mittelpunkt steht.
- [3] E. J. Barreiro, A. E. Kümmerle, C. A. M. Fraga, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5215–5246.
- [4] a) A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron, V. Hunt, J. Huff, C. Hoffman, J. Rothrock, M. Lopez, H. Joshua, E. Harris, A. Patchett, R. Monaghan, S. Currie, E. Stapley, G. Albers-Schonberg, O. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, J. Liesch, J. Springer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 77, 3957–3961; b) A. Endo, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 334–336; c) W. F. Hoffman, A. W. Alberts, P. S. Anderson, J. S. Chen, R. L. Smith, A. K. Willardt, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 849–852; weitere Beispiele für den Einbau von Methylgruppen zur Erhöhung von $t_{1/2}$; d) A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. Keddy, S. C. Turner, T. K. Jinkerson, S. Didomenico, R. J. Perner, J. R. Koenig, I. Drizin, H. A. McDonald, C. S. Surowy, P. Honore, J. Mikusa, K. C. Marsh, J. M. Wetter, C. R. Faltynek, C.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3894–3899; e) A. Bahl, P. Barton, K. Bowers, M. V. Caffrey, R. Denton, P. Gilmour, S. Hawley, T. Linnanen, C. A. Luckhurst, T. Mochel, M. W. D. Perry, R. J. Riley, E. Roe, B. Springthorpe, L. Stein, P. Webborn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6694–6699.
- [5] R. W. Friesen, C. Brideau, C. C. Chan, S. Charleson, D. Deschane, D. Dub, D. Ethier, R. Fortin, J. Y. Gauthier, Y. Girard, R. Gordon, G. M. Greig, D. Riendeau, C. Savoie, Z. Wang, E. Wong, D. Visco, L. J. Xu, R. N. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2777–2782.
- [6] Zu einer Diskussion der Effekte von Methylierung und Verzweigung auf die Löslichkeit siehe: P. M. Ginnings, R. Baum, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1111.
- [7] a) L. Li, C. Beaulieu, M.-C. Carriere, D. Denis, G. Greig, D. Guay, G. O'Neill, R. Zamboni, Z. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7462–7465; weitere Beispiele für die Einführung von Methylgruppen zur Verbesserung der Selektivität: b) L. Zhang, M. A. Brodney, J. Candler, A. C. Doran, A. J. Duplantier, I. V. Efremov, E. Evrard, K. Kraus, A. H. Ganong, J. A. Haas, A. N. Hanks, K. Jenza, J. T. Lazzaro, N. Maklad, S. A. McCarthy, W. Qian, B. N. Rogers, M. D. Rottas, C. J. Schmidt, J. A. Siuciak, F. D. Tingley III, A. Q. Zhang, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1724–1739; c) I. Shamovsky, C. de Graaf, L. Alderin, M. Bengtsson, H. Bladh, L. Börjesson, S. Connolly, H. J. Dyke, M. van den Heuvel, H. Johansson, B.-G. Josefsson, A. Kristoffersson, T. Linnanen, A. Lisius, R. Männikkö, B. Nordén, S. Price, L. Ripa, D. Rognan, A. Rosendahl, M. Skrinjar, K. Urbahns, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7706–7723; d) J. R. Bencsik, D. Xiao, J. F. Blake, N. C. Kallan, I. S. Mitchell, K. L. Spencer, R. Xu, S. L. Gloor, M. Martinson, T. Risom, R. D. Woessner, F. Dizona, W.-I. Wua, G. P. A. Vigers, B. J. Brandhuber, N. J. Skelton, W. W. Prior, L. J. Murray, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7037–7041; e) A. Pasternak, S. D. Goble, M. Struthers, P. P. Vicario, J. M. Ayala, J. Di Salvo, R. Kilburn, T. Wisniewski, J. A. DeMartino, S. G. Mills, L. Yang, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 14–18.
- [8] a) A. J. Goodman, B. Le Bourdonnec, R. E. Dolle, *ChemMedChem* **2007**, 2, 1552–1570; b) S. M. McElvain, D. H. Clemens, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3915–3923.
- [9] M. R. Wood, C. R. Hopkins, J. T. Brogan, P. J. Conn, C. W. Lindsley, *Biochemistry* **2011**, 50, 2403–2410.
- [10] C. J. Smith, A. Ali, M. L. Hammond, H. Li, Z. Lu, J. Napolitano, G. E. Taylor, C. F. Thompson, M. S. Anderson, Y. Chen, S. S. Eveland, Q. Guo, S. A. Hyland, D. P. Milot, C. P. Sparrow, S. D. Wright, A.-M. Cumiskey, M. Latham, L. B. Peterson, R. Rosa, J. V. Pivnichny, X. Tong, S. S. Xu, P. J. Sinclair, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4880–4895.
- [11] Wir haben hierbei Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin und Methionin berücksichtigt.
- [12] Publikationen zu Desolvationseffekten: a) G. Némethy, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 260–271; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 195–206; b) N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 521–533.
- [13] a) C. Hansch, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 147–153; b) C. Hansch, D. Hoekman, H. Gao, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1045–1075.
- [14] P. R. Andrews, D. J. Craik, J. L. Martin, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1648–1657.
- [15] C. S. Leung, S. S. F. Leung, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4489–4500.
- [16] M. Boehringer, H. Fischer, M. Hennig, D. Hunziker, J. Huwyler, B. Kuhn, B. M. Loeffler, T. Luebbbers, P. Mattei, R. Narquizian, E. Sebokova, U. Sprecher, H. P. Wessel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1106–1108.
- [17] Zu einer früheren Beschreibung dieses Effekts siehe Lit. [7c].
- [18] R. Angell, N. M. Aston, P. Bamborough, J. B. Buckton, S. Cockerill, S. J. deBoeck, C. D. Edwards, D. S. Holmes, K. L. Jones, D. I. Laine, S. Patel, P. A. Smee, K. J. Smith, D. O. Somers, A. L. Walker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4428–4432.
- [19] P. J. Coleman, J. D. Schreier, C. D. Cox, M. J. Breslin, D. B. Whitman, M. J. Bogusky, G. B. McGaughey, R. A. Bednar, W. Lemaire, S. M. Doran, S. V. Fox, S. L. Garson, A. L. Gotter, C. M. Harrell, D. R. Reiss, T. D. Cabalu, D. Cui, T. Prueksaritanont, J. Stevens, P. L. Tannenbaum, R. G. Ball, J. Stellabott, S. D. Young, G. D. Hartman, C. J. Winrow, J. J. Renger, *ChemMedChem* **2012**, 7, 415–424.

- [20] M. C. O'Reilly, S. A. Scott, K. A. Brown, T. H. Oguin III, P. G. Thomas, J. S. Daniels, R. Morrison, H. A. Brown, C. W. Lindsley, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2695–2699.
- [21] a) J. Quancard, B. Bollbuck, P. Janser, D. Angst, F. Berst, P. Buehlmaier, M. Streiff, C. Beerli, V. Brinkmann, D. Guerini, P. A. Smith, T. J. Seabrook, M. Traebert, K. Seuwen, R. Hersperger, C. Bruns, F. Bassilana, M. Bigaud, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 1142–1151; b) D. Angst, B. Bollbuck, P. Janser, J. Quancard, *PCT Int. Appl.*, WO 2010072712 A1 20100701, **2010**.
- [22] Übersichten zu konformativen Fixierungseffekten in der Wirkstoff-Forschung: a) J. Boström, A. Grant, *Molecular Drug Properties, Measurement and Prediction* (Hrsg.: R. Mannhold), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 183–205; b) C. Schäfer, T. Schulz-Gasch, H.-C. Ehrlich, W. Guba, M. Rarey, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2016–2028.
- [23] C. D. Cox, G. B. McGaughey, M. J. Bogusky, D. B. Whitman, R. G. Ball, C. J. Winrow, J. J. Renger, P. J. Coleman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2997–3001.
- [24] C. A. Lipinski, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235–249.
- [25] M. M. Hann, G. M. Keserü, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 355–365.
- [26] Die lipophile Ligandeneffizienz (LLE = $pIC_{50} - \log P$) ist eine Größe zur Messung des Gleichgewichts von Wirksamkeit und Lipophilie. LLE = 7.6 für **9**; LLE = 10.7 für **10**. Zu einer Besprechung von LLE siehe P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 881–890.
- [27] $\log P$ wurde mit dem ACD-LogP-Kalkulator berechnet.
- [28] F. Berardi, C. Abate, S. Ferorelli, A. F. de Robertis, M. Leopoldo, N. A. Colabufo, M. Niso, R. Perrone, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7523–7531.
- [29] D. J. Kopecky, X. Hao, Y. Chen, J. Fu, X. Y. Jiao, J. C. Jaen, M. G. Cardozo, J. Liu, Z. Wang, N. P. C. Walker, H. Wesche, S. Li, E. Farrelly, S.-H. Xiao, F. Kayser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6352–6356.
- [30] J. Y. Hwang, D. Smithson, F. Zhu, G. Holbrook, M. C. Connelly, M. Kaiser, R. Brun, R. K. Guy, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2850–2860.
- [31] M. I. Lansdell, D. Hepworth, A. Calabrese, A. D. Brown, J. Blagg, D. J. Burring, P. Wilson, D. Fradet, T. B. Brown, F. Quinton, N. Mistry, K. Tang, N. Mount, P. Stacey, N. Edmunds, C. Adams, S. Gaboardi, S. Neal-Morgan, C. Wayman, S. Cole, J. Phipps, M. Lewis, H. Verrier, V. Gillon, N. Feeder, A. Heatherington, S. Sultana, S. Haughie, S. W. Martin, M. Sudworth, S. Tweedy, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3183–3197.
- [32] W. R. Judd, P. M. Slattum, K. C. Hoang, L. Bhoite, L. Valppu, G. Alberts, B. Brown, B. Roth, K. Ostanin, L. Huang, D. Wettstein, B. Richards, J. A. Willardsen, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5031–5047.
- [33] G. F. Costello, R. James, J. S. Shaw, A. M. Slater, N. C. J. Stutchbury, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181–189.
- [34] A. K. Ghosh, J. Takayama, K. V. Rao, K. Ratia, R. Chaudhuri, D. C. Mulhearn, H. Lee, D. B. Nichols, S. Baliji, S. C. Baker, M. E. Johnson, A. D. Mesecar, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4968–4979.
- [35] Eine beträchtliche Wirkungssteigerung ohne signifikante konformative Verzerrung ist beschrieben in: a) Lit. [16]; b) Lit. [9]; c) F. Chimenti, E. Maccioni, D. Secci, A. Bolasco, P. Chimenti, A. Granese, O. Befani, P. Turini, S. Alcaro, F. Ortuso, M. C. Cardia, S. Distinto, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 707–712; und d) J. M. Fevig, J. Feng, K. A. Rossi, K. J. Miller, G. Wu, C.-P. Hung, T. Ung, S. E. Malmstrom, G. Zhang, W. J. Keim, M. J. Cullen, K. W. Rohrbach, Q. Qu, J. Gan, M. A. Pellemounter, J. A. Robl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 330–335; e) A. Innocenti, J.-Y. Winum, R. A. Hall, F. A. Mühlischlegel, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2642–2645. Diese Beispiele sind schwieriger nachzuvollziehen.
- Wir haben festgestellt, dass magische Methyleffekte ohne konformative Effekte dann erzielt wurden, wenn die Moleküle recht klein sind, sodass eine einzelne Methylgruppe erheblich zum Molekulargewicht beiträgt und möglicherweise den hydrophoben Effekt verstärkt.
- [36] Übersicht zu molekularen Wechselwirkungen in der medizinischen Chemie und Kooperativität: C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5061–5084.
- [37] M. Pilla, M. Andreoli, M. Tessari, S. Delle-Fratte, A. Roth, S. Butler, F. Brown, P. Shah, E. Bettini, P. Cavallini, R. Benedetti, D. Minick, P. Smith, B. Tehan, P. D'Alessandro, O. Lorthioir, C. Ball, V. Garzya, C. Goodacre, S. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7521–7524.
- [38] Übersichten: a) H. Liu, Z. Gu, X. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 617–626; b) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477.
- [39] a) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560–5563; b) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494–1497; c) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95–99; d) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524–5527; e) G. K. S. Prakash, S. K. Ganesh, J.-P. Jones, A. Kulkarni, K. Masood, J. K. Swabeck, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12256–12260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12090–12094; f) Z. He, M. Hu, T. Luo, L. Li, J. Hu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11713–11715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11545–11547; g) G. Liu, X. Wang, X. Lu, X.-H. Xu, E. Tokunaga, N. Shibata, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 227–231.
- [40] L. Cui, Y. Peng, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394–8395.
- [41] a) L. Barsky, H. W. Gschwend, J. McKenna, H. R. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3651–3652; b) C. A. Townsend, L. M. Bloom, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3923–3924.
- [42] K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802.
- [43] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) M. C. Whisler, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225; c) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968–9999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794–9824.
- [44] a) S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759–5760; b) J. S. McCallum, J. R. Gasdaska, L. S. Liebeskind, S. J. Tremont, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4085–4168.
- [45] X. Chen, J. Li, X. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78–79.
- [46] Y. Zhang, J. Feng, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2900–2901.
- [47] J. A. Romero-Revilla, A. Garcia-Rubia, R. G. Arrayas, M. A. Fernandez-Ibanez, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9525–9530.
- [48] R. Gori, N. Mangel, J. Li, D. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511.
- [49] Z. Zhao, G. Chen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4850–4853.
- [50] M. J. Jang, S. W. Youn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2865–2866.
- [51] S. R. Neufeldt, C. K. Seigerman, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2302–2305.
- [52] H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222–7228.
- [53] Q. Chen, L. Ilies, N. Yoshikai, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3232–3234.
- [54] B. Yao, R.-J. Song, Y. Liu, Y.-X. Xie, J.-H. Li, M.-K. Wang, R.-Y. Tang, X.-G. Zhang, C.-L. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1890–1896.

- [55] F. Pan, Z.-Q. Lei, H. Wang, H. Li, J. Sun, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2117–2121; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2063–2067.
- [56] C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 647–650.
- [57] Zu einer Diskussion von inhärenter im Vergleich zu dirigierter C-H-Aktivierung siehe: T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 826–839.
- [58] Zu jüngsten Fortschritten bei Minisci-Reaktionen siehe: a) M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 1135–1161; b) G. A. Molander, V. Colombe, V. A. Braz, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1852–1855; c) D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, 480, 224–228; d) Lit. [39c].
- [59] F. Minisci, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3575–3579.
- [60] S. K. Ahn, N. S. Choi, B. S. Jeong, K. K. Kim, D. J. Journ, J. K. Kim, S. J. Lee, J. W. Kim, C. I. Hong, S.-S. Jew, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1141–1144.
- [61] a) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356–363; b) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552–560; c) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3231–3239.
- [62] D. Stead, G. Carbone, P. O'Brien, K. R. Campos, I. Coldham, A. Sanderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7260–7261.
- [63] K. Tomooka, L. Wang, F. Okazaki, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6121–6125.
- [64] X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12634–12635.
- [65] D. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7190–7191.
- [66] S. Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2124–2127.
- [67] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965–3972.
- [68] H. M. L. Davies, D. Morton, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1857–1869.
- [69] E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7181–7192.
- [70] Y.-L. Lin, E. Turos, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 57.
- [71] a) D. Solé, L. Vallverdú, X. Solans, M. Font-Bardia, J. Bonjoch, *Organometallics* **2004**, 23, 1438–1447; b) R. Kudirka, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3585–3588.
- [72] W. Sander, A. Strehl, M. Winkler, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3771–3778.
- [73] a) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6334–6337; b) A. N. Alba, X. Companyo, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11095–11099.
- [74] A. B. Smith III, H. Smits, D.-S. Kim, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6597–6605.
- [75] V. N. Cavaliere, D. J. Mindiola, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3356–3365.
- [76] A. Caballero, E. Despagne-Ayoub, M. M. Díaz-Requejo, A. Díaz-Rodríguez, M. E. González-Núñez, R. Mello, B. K. Muñoz, W. Ojo, G. Asensio, M. Etienne, P. J. Perez, *Science* **2011**, 332, 835–838.
- [77] A. D. Sadow, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7971–7977.
- [78] a) Q. Zhang, W. A. Van der Donk, W. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 555–564; b) A.-W. Struck, M. L. Thompson, L. S. Wong, J. Micklefield, *ChemBioChem* **2012**, 13, 2642–2655.
- [79] a) F. Yan, J. M. LaMarre, R. Rohrich, J. Weisner, H. Jomaa, A. S. Markin, D. G. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3953–3964; b) F. Yan, D. G. Fujimori, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 3930–3934; c) T. L. Grove, J. S. Brenner, M. I. Radle, J. H. Ahlum, B. J. Landgraf, C. Krebs, S. J. Booker, *Science* **2011**, 332, 604–607.
- [80] A. K. Boal, T. L. Grove, M. I. McLaughlin, N. H. Yennawar, S. J. Booker, *Science* **2011**, 332, 1089–1092.
- [81] T. Kuzuyama, T. Seki, T. Dairi, T. Hidaka, H. Seto, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1191–1193.
- [82] H. Stecher, M. Tengg, B. J. Ueberbacher, P. Remler, H. Schwab, H. Griengl, M. Gruber-Khadjawi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9710–9712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9546–9548.