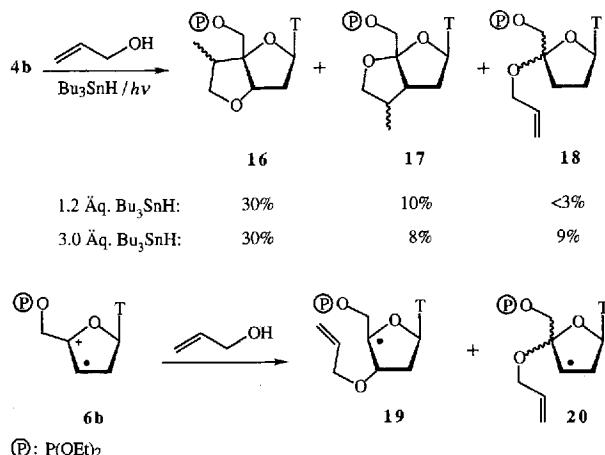


Regioselektivität von etwa 2.5:1 zu den Radikalen **19** und **20** reagiert.

Bei einem großen Überschuß an  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  wird Radikal **20** durch intermolekulare Reaktion teilweise zum Reduktionsprodukt **18** abgefangen. Der Hauptteil der Radikale **19** und **20** cyclisiert jedoch zu den Bicyclen **16** bzw. **17**<sup>[10]</sup>. Die Bildung der Hauptprodukte **16** und **17** ist ein eindeutiger Beleg für das Auftreten von Radikalkationen.



Scheme 3.

Bei der radikalinduzierten DNA-Spaltung unter anaeroben Bedingungen in  $\text{H}_2\text{O}$  wurden von Schulte-Frohlinde et al. die zu **12–15** analogen offenkettigen Hydrolyse- und Folgeprodukte beobachtet<sup>[2]</sup>. Unsere Studie mit Mononucleotid-Radikalen in Alkoholen ermöglichte das Abfangen der postulierten Zwischenstufen und beweist den Reaktionsmechanismus des DNA-Strangbruchs aus 4'-Desoxyribonucleotid-Radikalen.

Eingegangen am 4. August 1993 [Z 6261]

- [1] Einführende Übersichtsartikel: C. von Sonntag, U. Hagen, A. Schön-Bopp, D. Schulte-Frohlinde, *Adv. Radiat. Biol.* **1981**, *9*, 109; H. Sies, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1058; J. Stubbe, J. W. Kozarich, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1107; K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 191; P. C. Dedon, I. H. Goldberg, *Chem. Res. Toxicol.* **1992**, *5*, 311.
- [2] G. Behrens, G. Koltzenburg, D. Schulte-Frohlinde, *Z. Naturforsch. C* **1982**, *37*, 1205.
- [3] G. Koltzenburg, G. Behrens, D. Schulte-Frohlinde, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7311.
- [4] B. Giese, J. Burger, T. W. Kang, C. Kesselheim, T. Wittmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7322.
- [5] T. A. Mastryukova, T. A. Melenteva, A. E. Shipov, M. I. Kabachnik, *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 2178. Der  $K_1$ -Wert von  $(i\text{PrO})_2\text{PO}_2\text{H}$  wurde potentiometrisch mit der Glaselektrode in  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1) gemessen.
- [6] Zur Durchführung der Konkurrenzexperimente wurden 0.05 mmol des Edukts **3a** und 0.5–1.7 mmol PhSH mit dem entsprechenden Lösungsmittel unter Ar auf 0.5 mL aufgefüllt, durch zweimaliges Einfrieren und Eaukrieren mit  $\text{O}_2$  befreit und 1–2 h bei 30 °C bestrahlt (Heraeus TQ, 150 W). Nach Einengen und Lösen des Rückstandes in  $\text{CDCl}_3$  erfolgte die Analyse der Produkte **7a** und **8a** ( $\beta$ -D-erythro: x-L-threo  $\approx$  3:1, der Rest R hat nur einen geringen Einfluß auf die Stereoselektivität) durch NMR-Spektroskopie und unabhängige Synthese von **7a** und  $\beta$ -D-erythro-**8a**.
- [7] D. V. Avila, C. E. Brown, K. U. Ingold, J. Luszyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 466.
- [8] Das Selenid **4b** wurde aus dem 5'-Aldehyd von Desoxythymidin (siehe: C. O. Yang, H. Y. Wu, E. B. Fraser-Smith, K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 37) durch Selenierung ( $\text{PhSeCl}/\text{NEt}_3$ ) an C-4', anschließende Reduktion (Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH)) und Phosphorylierung ( $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ ) hergestellt.

[9] Zur Durchführung der Afsangexperiemente wurden 0.3 mmol Selenid **4b** sowie 1.2–7.5 Äquivalente  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  in 5 mL  $\text{MeOH}$  gelöst und 3–5 h bei 20 °C bestrahlt (Osram HQI-T250W/D). Nach dem Einengen, Aufnehmen in  $\text{CH}_3\text{CN}$  und Entfernen der zinnhaltigen Nebenprodukte mit Pentan wurden die Produkte **8b** (1:1-Mischung), **12**, **13** (1:1-Mischung) und **15** (1:1-Mischung) durch Flash-Chromatographie isoliert und die Struktur durch NMR-Spektroskopie ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , NOE) sowie unabhängige Synthese (**8b**, **15**) aufgeklärt. Substanz **14** konnte nur im Gemisch analysiert werden.

[10] Die Durchführung der Afsangexperiemente folgt der Vorschrift in Lit. [9]. Als Alkohol wird dabei Allylalkohol eingesetzt, wobei 1.2–3.0 Äquivalente  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  verwendet werden. Flash-Chromatographie liefert **16** (2:1-Mischung), **17** (nur ein Isomer isoliert, die möglicherweise gebildeten Isomere von **17** liegen unter der Nachweisgrenze von 2%) und **18** (4.5:1-Mischung). Bei der Durchführung der Reaktion mit 1.2 Äquivalenten  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ist die Methylgruppe von **16** und **17** monodeuteriert (Deuterierungsgrad 75% und 90%, massenspektrometrisch bzw. NMR-spektroskopisch bestimmt).

## $C_2$ -symmetrische Inhibitoren der HIV-Protease auf Phosphinsäurebasis

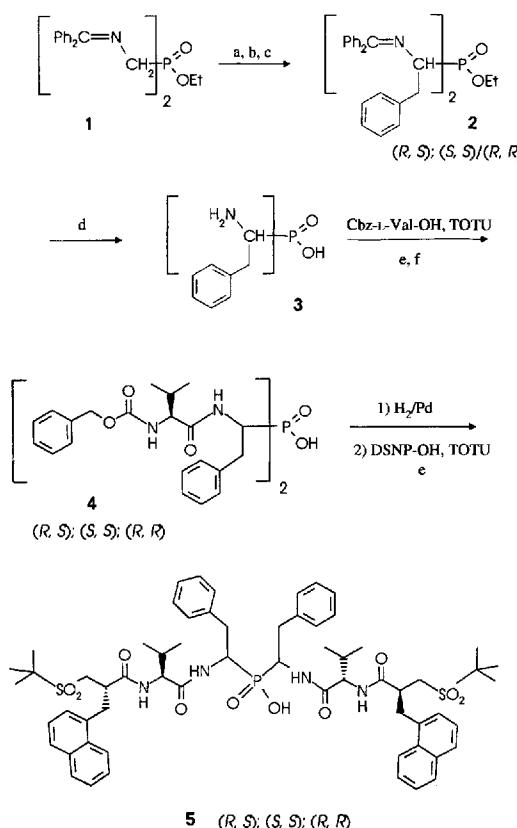
Von Anusch Peyman\*, Karl-Heinz Budt, Jörg Spanig und Dieter Ruppert

Eines der interessantesten Targets für die Chemotherapie von AIDS ist die viral codierte Protease des Human Immunodeficiency Virus (HIV)<sup>[11]</sup>. Der HIV-Protease, einem Enzym aus der Familie der Aspartylproteasen, kommt bei der Prozessierung der nach der Translation zunächst entstehenden HIV-Polyproteine eine Schlüsselrolle zu<sup>[11]</sup>. Unterbleibt dieser Prozessierungsschritt, entstehen lediglich unreife, nicht infektiöse virale Partikel<sup>[12]</sup>. Die HIV-Protease ist ein  $C_2$ -symmetrisches, homodimeres Protein<sup>[3]</sup>. Dies regte gleichzeitig mehrere Arbeitsgruppen zur Synthese von Inhibitoren an, deren Geometrie sich nicht an derjenigen des natürlichen Substrats, sondern vielmehr an der Symmetrie des Enzyms anlehnt<sup>[4, 5]</sup>. Wir stellten kürzlich Bis( $\alpha$ -aminoalkyl)phosphinsäuren<sup>[6]</sup> vor, mit denen es möglich ist, die Phosphinsäuregruppe als Übergangszustandsanalogon der Peptidhydrolyse in eine  $C_2$ -symmetrische Peptidumgebung einzubinden, was zu effektiven Inhibitoren der HIV-Protease führt. Hier berichten wir über den Einfluß, den Stereochemie und Substituenten auf diese Inhibitoren haben und stellen einen neuen Zugang zu dieser Verbindungsgruppe vor.

In Schema 1 ist die Synthese der Inhibitoren **5** wiedergegeben. Der erste entscheidende Schritt dieser Synthese ist die Alkylierung der Diiminoverbindung **1** mit Benzylbromid. Das dabei entstehende Diastereomerengemisch an substituierten Bis( $\alpha$ -iminoalkyl)phosphinsäuren **2** läßt sich chromatographisch in eine (*R,S*)- und eine (*R,R*)/(*S,S*)-Fraktion trennen, die im Verhältnis 1:3 entstehen. Nach Freisetzung der Aminogruppe durch saure Hydrolyse zu **3** werden diese Fraktionen getrennt mit *N*-Benzylloxycarbonyl-L-valin (Cbz-L-Val-OH) kondensiert. Wegen der geringen Löslichkeit von **3** in organischen Lösungsmitteln wurde TOTU<sup>[7]</sup> als Kupplungsreagens eingesetzt, das sich zur Peptidkondensation in wäßrig-organischen Lösungsmitteln bereits bestens bewährt hat. Dabei liefert die Umsetzung von (*R,S*)-**2** zu (*R,S*)-**4** nur eine, die Umsetzung des Racemats (*R,R*)/(*S,S*)-**2** zu (*R,R*)/(*S,S*)-**4** jedoch zwei diastereomere Verbindungen. Letztere können durch präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) voneinander getrennt werden<sup>[8]</sup>. Nach Abspaltung der Cbz-

[\*] Dr. A. Peyman, Dr. K.-H. Budt, Dr. J. Spanig, Dr. D. Ruppert  
Pharma Forschung der Hoechst AG  
Postfach 800320, D-65926 Frankfurt  
Telefax: Int. + 69/331-399

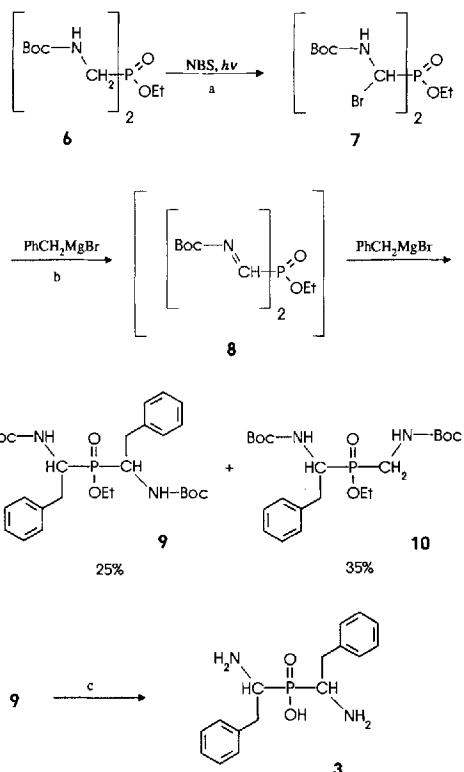
Schutzgruppe mit H<sub>2</sub>/Pd werden alle drei Fraktionen getrennt mit DSNP-OH<sup>[19]</sup>, einem für die Inhibierung der HIV-Protease besonders günstigen N-terminalen Rest<sup>[5]</sup>, gekoppelt.



Schema 1. Synthese  $C_2$ -symmetrischer Phosphinsäureinhibitoren der HIV-Protease durch elektrophile Substitution und Diastereomerentrennung: a)  $n$ -BuLi,  $-78^\circ\text{C}$ . b)  $\text{Ph-CH}_2\text{Br}$ , 24 h,  $-78^\circ\text{C}$ , 95 %. c) Chromatographische Abtrennung ( $R,S$ ) von ( $R,R$ )/( $S,S$ ): Kieselgel, Essigester/ $n$ -Heptan 4/6,  $R_s$ : ( $R,S$ ) 0.8; ( $R,R$ )/( $S,S$ ) 0.7; Ausbeute 1:1 d) 30 %  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ , 95 %. e) TOTU [7], DMF,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h, 80 %. f) HPLC-Trennung von ( $R,R$ )/( $S,S$ ):  $\text{C}_{18}$ -Nucleosil 5U,  $\text{CH}_3\text{CN}, \text{H}_2\text{O}, \text{NH}_4\text{OAc}$  4/6/0.05, pH 7.2, 1 mL min $^{-1}$ ,  $40^\circ\text{C}$ ,  $R_t$ (min): 11.2 ( $R,R$ ), 19.5 ( $S,S$ ). NBS =  $N$ -Bromsuccinimid.

Da Bis( $\alpha$ -aminoalkyl)phosphinsäuren eine interessante Verbindungsklasse mit potentieller biologischer Aktivität in verschiedenen Bereichen sind<sup>[10]</sup>, suchten wir nach alternativen Darstellungsmöglichkeiten. In Anlehnung an Arbeiten von Steglich et al.<sup>[11]</sup> über  $\alpha$ -Aminophosphonsäuren gelang die Synthese von **3**, wie in Schema 2 dargestellt, durch nucleophile Substitution des Bis( $\alpha$ -acylamino- $\alpha$ -brommethyl)phosphinsäureesters **7** mit Benzylmagnesiumbromid. Dabei werden die instabilen Dibromverbindungen **7** in situ umgesetzt. Vermutlich wirkt das erste Äquivalent der Grignard-Verbindung als Base, und als Zwischenstufe werden die Bis( $\alpha$ -acyliminomethyl)phosphinsäureester **8** durchlaufen, an welche die Grignard-Verbindung als Nucleophil addiert. Die Ausbeute an dialkyliertem **9** ist mit ca. 20% (Diastereomerengemisch) relativ gering. Hauptprodukt ist mit etwa 35% Ausbeute die monoalkylierte Verbindung **10**. Jedoch stehen mit den zwei hier vorgestellten Syntheseverfahren jetzt sowohl die elektrophile als auch die nucleophile Substitution zur Derivatisierung von Bis( $\alpha$ -aminomethyl)phosphinsäure zur Verfügung, was den Zugang zu einer breiten Palette von Verbindungen eröffnet.

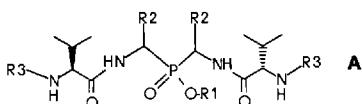
Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Inhibition der HIV-Protease durch die Verbindungen 4 und 5 und einiger weiterer Derivate mit unsubstituiertem Zentralbaustein sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Dabei fällt zunächst auf, daß



Schema 2. Alternative Synthese der Bis( $\alpha$ -aminoalkyl)phosphinsäure **3** durch nucleophile Substitution: a)  $\text{CCl}_4$ , 20 °C, 2 h, 96 % Rohprodukt, b) 4 Äquiv.  $\text{PhCH}_2\text{MgBr}$ , -70 °C, 3 h, c) 30 %  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ , 95 %.

die freie Säure für eine wirksame Inhibierung unerlässlich ist; der Ester 12 erwies sich als wenig wirksam. Beim Vergleich der unsubstituierten Verbindungen ( $R^2 = H$ ) zeigt sich eine sehr starke Abhängigkeit vom terminalen Rest  $R^3$ . Die

Tabelle 1. IC<sub>50</sub>-Werte der Inhibition der HIV-Protease [13] durch Bis-( $\alpha$ -aminoalkyl)phosphinsäure und -ester des Typs A.



Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> (Konf.)	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> [nM]
<b>4a</b>	H	PhCH <sub>2</sub> ( <i>R,S</i> )	Cbz	500
<b>4b</b>	H	PhCH <sub>2</sub> ( <i>S,S</i> )	Cbz	180
<b>4c</b>	H	PhCH <sub>2</sub> ( <i>R,R</i> )	Cbz	1.1
<b>5a</b>	H	PhCH <sub>2</sub> ( <i>R,S</i> )	DSNP	1.4
<b>5b</b>	H	PhCH <sub>2</sub> ( <i>S,S</i> )	DSNP	85
<b>5c</b>	H	PhCH <sub>2</sub> ( <i>R,R</i> )	DSNP	0.5
<b>11</b>	H	H	DSNP	1.1
<b>12</b>	CH <sub>3</sub>	H	DSNP	950
<b>13</b>	H	H	Cbz	10000
<b>14</b>	H	H	H-Phe	12
<b>15</b>	H	H	H	>10000

DSNP-Gruppe in **11** erweist sich für die Wirkung als zehnfach besser als die Phenylalanylgruppe in **14**, diese wiederum ist der Cbz-Gruppe in **13** weit überlegen, während ohne terminalen Rest (Verbindung **15**) keine Aktivität mehr beobachtet wird. Interessanterweise werden diese Unterschiede nach Einführung der zentralen Benzylgruppen sehr viel kleiner. So sind die Verbindungen **5b** und **5c** mit terminaler DSNP-Einheit nur noch um den Faktor zwei wirksamer als **4b** und **4c** mit terminaler Cbz-Einheit. Umgekcht bringt die Einführung der zentralen Benzylgruppen in Ge-

genwart der DSNP-Gruppe (**11** → **5c**) ebenfalls nur eine geringfügige Verbesserung. Möglicherweise liegt die Ursache für diese „Sättigung“ jedoch in der Durchführung des Enzymassays, bei dem das Enzym durch sehr starke Inhibitoren titriert wird. Wie erwartet, ist die inhibitorische Wirkung auch stark von der Konfiguration am C-Atom, das die Benzylgruppen trägt, abhängig, wobei die Wirkung mit  $(R,R) > (R,S) > (S,S)$  in der DSNP-Reihe **5**, und mit  $(R,R) > (S,S) > (R,S)$  in der Cbz-Reihe **4** abnimmt. Dieser Wechsel in der Aktivitätsabfolge könnte als Hinweis auf unterschiedliche Bindungsmodi aufgefaßt werden.

Die Kombination einer zentralen Phosphinsäureeinheit mit einer symmetrischen Peptidumgebung erwies sich als durchaus erfolgreich: Mit der Verbindung  $(R,R)$ -**5c**, die einen  $IC_{50}$ -Wert<sup>[12]</sup> von 0.5 nM aufweist, wurde ein äußerst potenter Inhibitor der HIV-Protease gefunden. Die neuen Verfahren zur Darstellung dieser Verbindungsklasse geben uns die Möglichkeit, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Detail aufzuklären und auf diese Weise weitere hochaktive HIV-Protease-Inhibitoren aufzufinden.

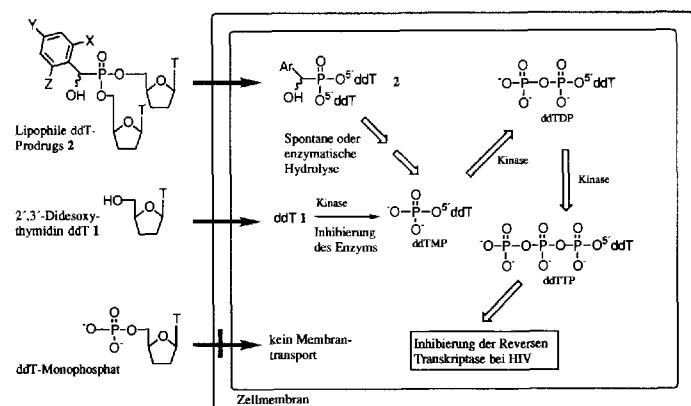
Ein gegangen am 23. Juni 1993 [Z 6162]

- [1] H. Mitsuya, R. Yarchoan, S. Broder, *Science* **1990**, *249*, 1533–1544; A. G. Tomasselli, W. J. Howe, A. Wlodawer, R. L. Heinrikson, *Chim. Oggi* **1991**, Mai-Ausgabe, 6–27; D. W. Norbeck, D. J. Kempf, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1991**, *26*, 141.
- [2] N. E. Kohl, E. A. Emini, W. A. Schleif, L. J. Davis, J. C. Heimbach, R. A. F. Dixon, E. M. Scolnick, I. S. Sigal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 4686.
- [3] A. Wlodawer, M. Miller, M. Jaskolski, B. K. Sathyaranayana, E. Baldwin, I. T. Weber, L. M. Selk, L. Clawson, J. Schneider, S. B. H. Kent, *Science* **1989**, *245*, 616.
- [4] K.-H. Budt, A. Peyman (Hoechst AG), EP-A 0435059, **1990**; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, P163862u; K.-H. Budt, J. Knolle, C. Meichsner, D. Ruppert, B. Stowasser, I. Winkler, A. Paessens, J. Hansen (Hoechst AG), EP-A 0428849, **1990**; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, P214912m; J. Erickson, D. J. Neidhart, J. Van Drie, D. J. Kempf, X. C. Wang, D. W. Norbeck, J. J. Plattner, J. W. Rittenhouse, M. Turon, N. Wideburg, W. E. Kohlbrenner, R. Simmer, R. Helferich, D. A. Paul, M. Knigge, *Science* **1990**, *249*, 527; R. Bone, J. P. Vacca, P. S. Anderson, M. K. Holloway, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9382; D. Enders, K.-J. Heider, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1993**, *32*, 592; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 598; G. B. Dreyer, J. C. Boehm, B. Cheresa, R. L. DesJarlais, A. M. Hassell, T. D. Meek, T. A. Tomaszek, Jr., *Biochemistry* **1993**, *32*, 937.
- [5] K.-H. Budt, J. Hansen, J. Knolle, C. Meichsner, A. Paessens, D. Ruppert, *IXth Int. Conf. AIDS-IVth World Congress*, Berlin, **1993**, PO-A25-0613.
- [6] A. Peyman, K.-H. Budt, J. Spanig, B. Stowasser, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4549; B. Stowasser, K.-H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *ibid.* **1992**, *33*, 6625.
- [7] TOTU: *O*-(Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat: W. König, G. Breipohl, P. Pokorný, M. Birkner, *Proc. 21st Europ. Peptide Symp.* **1990** (Hrsg.: E. Giralt, D. Andreu, Escom, Leiden, **1991**, S. 143).
- [8] Die Zuordnung (*R,R*) und (*S,S*) gelang bislang nur indirekt aufgrund der bei der HIV-Protease gefundenen Aktivität. Bei verwandten Inhibitoren, die anstelle der Phosphinsäureeinheit eine Bis(hydroxyethyl)gruppe tragen, findet sich die Aktivitätsabstufung (*S,S*) > (*R,R*) [5]. Wir ordnen daher der aktiveren Verbindung **4c** die Konfiguration (*R,R*) zu (durch die Einführung eines P-Atoms ändern sich die Prioritäten für die Konfigurationszuordnung). Eine entsprechende Derivatisierung und auch eine Röntgenstrukturanalyse stehen noch aus [9]. (2S)-*(1,1-Dimethylethylsulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)propiionsäure DSNP-OH*, Synthese analog dem Phenylderivat (2S)-*(1,1-Dimethylethylsulfonylmethyl)-3-(1-phenyl)propiionsäure*: P. Bühlmayer, A. Caselli, W. Fuhrer, R. Göschke, V. Rasetti, H. Rüeger, J. L. Stanton, L. Criscione, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1839.
- [10] P. Kafarski, B. Lejzak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193.
- [11] T. Schrader, W. Steglich, *Synthesis* **1989**, 97; T. Schrader, R. Kober, W. Steglich, *ibid.* **1986**, 372.
- [12]  $IC_{50}$ : Inhibitorkonzentration, welche die Enzymaktivität auf 50% reduziert.
- [13] Die Inhibition der HIV-1-Protease wurde bei pH 5.5 mit einem HPLC-Assay und dem synthetischen Substrat SFNF-OprQI bestimmt. Opr steht hier für 5-Oxaprolin und ersetzt Prolin im natürlichen Substrat SFNFPQI (N-Terminus der HIV-Protease). Das Opr enthaltende Peptid wird schneller gespalten; die zum Test benötigte Enzymmenge wird daher deutlich reduziert: S. Henke, G. Breipohl, W. König, K. Mölling (Hoechst AG), EP-A 0373576, **1989**; *Chem. Abstr.* **1990**, *114*, P825535s.

## 5',5'-O-Dinucleosid- $\alpha$ -hydroxybenzylphosphonosäureester als lipophile, potentielle Prodrugs von 2',3'-Didesoxythymidin (ddT) \*\*

Von Chris Meier \*

Die in der antiviralen Chemotherapie eingesetzten Nucleosid-Analoga müssen in der Zelle durch drei aufeinanderfolgende Phosphorylierungen zum Nucleosidtriphosphat metabolisiert werden (Schema 1)<sup>[1]</sup>. Nur so können sie als Polymerase-Inhibitoren wirken oder nach Inkorporierung in die wachsende virale DNA Kettenabbruch verursachen<sup>[2]</sup>. Die Nucleosid-Analoga können aber aufgrund der strukturellen Differenzen zum natürlichen Substrat zur Inhibition der für die Phosphorylierungen verantwortlichen Kinasen führen. Aus diesem Grund ist die Phosphorylierung des anti-HIV-aktiven Nucleosid-Analogons 2',3'-Didesoxythymidin (ddT **1**) in sein 5'-Monophosphat (ddTMP) durch Thymidin-Kinase stark gehemmt. Dieser Schritt ist bei ddT **1** metabolisierungsbestimmend: Liegt erst einmal ddTMP vor, sind die nachfolgenden Phosphorylierungen nicht inhibiert.



Schema 1. In-vivo-Aktivierung am Beispiel von 2',3'-Didesoxythymidin (ddT) **1**. Ar = Aryl.

Für antiviral aktive Nucleosid-Analoga wie **1** ließe sich also durch intrazelluläre Freisetzung der 5'-Monophosphate aus Wirkstoffvorstufen (Prodrugs) die biologische Aktivität verbessern. Bisher wurden hierzu nur lipophile Nucleosidphosphotriester untersucht, die durch spontane oder enzymatische Hydrolyse Nucleosidmonophosphate freisetzen sollen<sup>[3]</sup>. Die kontrollierte Abspaltung der beiden Maskierungsgruppen aus den Prodrugs ist ein bisher nicht gelöstes Problem. Neben dieser kontrollierten Hydrolyse ist weiterhin die Lipophilie der Prodrugs für einen passiven oder aktiven Transport über Membranen oder über die Blut-Hirn-Schranke von Bedeutung. Für ddT **1** wurde bislang nur eine Phosphotriester-Prodrug-Form beschrieben<sup>[4]</sup>.

Hier wird über die Synthese der zuvor unbekannten Di-5',5'-O-(2',3'-didesoxythymidin)- $\alpha$ -hydroxy-benzylphosphonosäureester **2** mit unterschiedlichen Substituenten am Arylrest, über deren Verteilungskoeffizienten in einem Octanol/Wasser-System sowie über Hydrolysestudien in Phosphatpuffer (pH 7.5) bei 37 °C berichtet. Aus **2** sollten unter alkali-

[\*] Dr. C. Meier

Institut für Organische Chemie der Universität  
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main  
Telefax: Int. + 69/5800-9494

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (ME 1161/1-1 und 1-2), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Otto-Röhm-Stiftung gefördert. Ich danke Prof. Dr. J. Engels für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten.