

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.

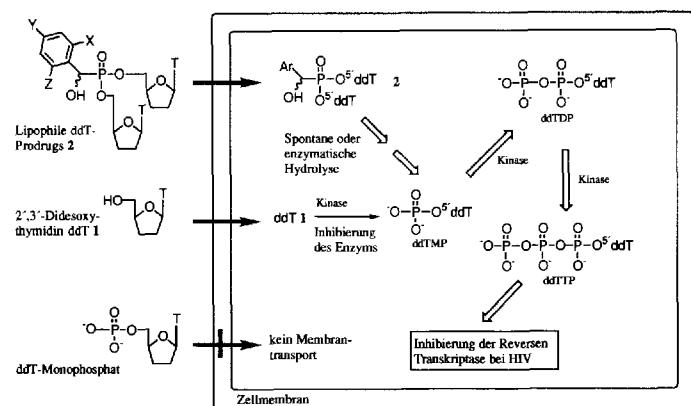
Ein gegangen am 23. Juni 1993 [Z 6162]

- [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>.

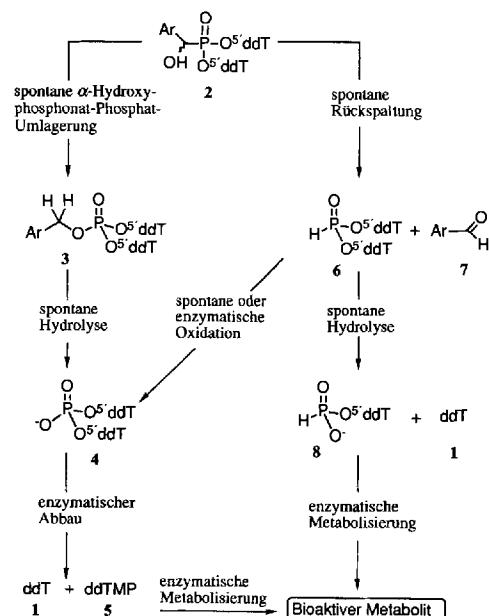
Hier wird über die Synthese der zuvor unbekannten Di-5',5'-O-(2',3'-didesoxythymidin)- $\alpha$ -hydroxy-benzylphosphonosäureester **2** mit unterschiedlichen Substituenten am Arylrest, über deren Verteilungskoeffizienten in einem Octanol/Wasser-System sowie über Hydrolysestudien in Phosphatpuffer (pH 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

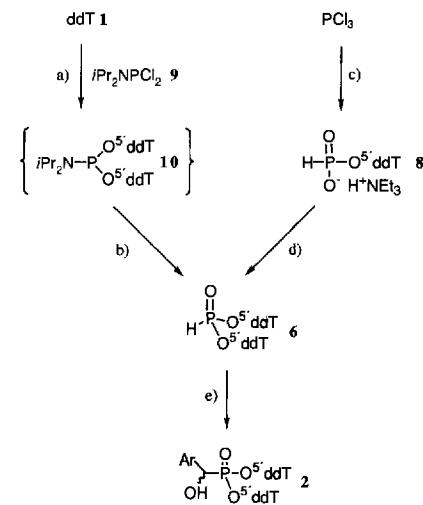
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (ME 1161/1-1 und 1-2), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Otto-Röhm-Stiftung gefördert. Ich danke Prof. Dr. J. Engels für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten.

schen Bedingungen zwei grundverschiedene Mechanismen zu phosphorylierten bzw. phosphonylierten Produkten führen: a)  $\alpha$ -Hydroxyphosphonat **2** können unter basischen Bedingungen der Phosphonat-Phosphat-Umlagerung unterliegen. Anionen-stabilisierende Substituenten im lipophilen Arylrest erleichtern die Umlagerung<sup>[5]</sup>. In den Benzylphosphotriestern **3** sollte die  $\text{ArCH}_2\text{-O}$ -Bindung die labilste Phosphatesterbindung sein und nach Spaltung den Phosphodiester **4** bilden (Schema 2)<sup>[6]</sup>. **4** lässt sich enzymatisch zum 5'-Monophosphat **5** und zu **1** abbauen. b) Als Konkurrenzreaktion zur Phosphat-Phosphonat-Umlagerung tritt die Spaltung der  $\alpha$ -Hydroxybenzylphosphonate **2** zum ddT-H-Phosphonatdiester **6** sowie zum Aldehyd **7** auf. Diese Rückspaltung sollte bevorzugt ablaufen, wenn der Arylrest Carbanionen-destabilisierend, d. h. donorsubstituiert ist. Der H-Phosphonatdiester **6** lässt sich zum H-Phosphonatmonocster **8** und **1** spalten<sup>[7]</sup> oder möglicherweise zum Phosphodiester **4** oxidieren<sup>[8]</sup> (Schema 2). Auf beiden Wegen würde man also nach drei bzw. zwei Schritten zu phosphorylierten bzw. phosphonylierten Nucleosiden gelangen. Danach könnten sowohl die  $\alpha$ -Hydroxybenzylphosphonate **2** als auch die Benzylphosphotriester **3** als lipophile Prodrugs dienen. Lassen sich nun diese beiden Reaktionswege durch die Wahl der Substituenten im Arylrest unter physiologischen Bedingungen kontrollieren?



Schema 2. Mögliche hydrolytische Abbauwege der  $\alpha$ -Hydroxyphosphonsäure-diester **2**. Ar = Aryl.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese von **2** wurde der 5',5'-O-(2',3'-Didesoxythymidin)-H-phosphonatdiester **6** verwendet, der in einer Eintopfreaktion durch Umsetzung von  $i\text{Pr}_2\text{NPCl}_2$  **9** mit 2',3'-Didesoxythymidin **1** zum Phosphoramidit **10** und anschließende Hydrolyse unter Tetrazol-Aktivierung erhalten wurde (Ausbeute: 60–80 %, Schema 3)<sup>[7]</sup>. **6** ließ sich mit gleicher Ausbeute auch durch Veresterung des 5'-O-(2',3'-Didesoxythymidin)phosphorigsäuremonoesters **8** mit einem zweiten Äquivalent ddT **1** unter Pivaloylchlorid-Aktivierung darstellen<sup>[9]</sup>. **8** erhielt man durch Reaktion von Phosphortrichlorid mit Imidazol zum Phosphotriimidazolid, Umsetzung mit **1** und anschließende Hydrolyse (Schema 3)<sup>[10]</sup>. Die Zielverbindungen **2** ließen sich auf zwei Wegen (Schema 3) herstellen: a) Reaktion von **6** mit den substituierten Benzaldehyden **7** in wasserfreiem



Schema 3. Synthese der  $\alpha$ -Hydroxybenzylphosphonate **2a–j**. a)  $i\text{Pr}_2\text{NP}(\text{Cl})_2$  **9**,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min; b) Tetrazol, Wasser,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 30 min; c) 1. Imidazol,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 4 h; 2. Wasser,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 1 h; d) Pivaloylchlorid, 1, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 5 min; e) **7**,  $\text{NEt}_3$ ,  $85^\circ\text{C}$ , 30 min oder **7**, THF,  $\text{NEt}_3$  (kat.),  $20^\circ\text{C}$ , 3 h.

Triethylamin ( $\text{NEt}_3$ ) bei  $90^\circ\text{C}$  (Ausbeute: ca. 40–60 %)<sup>[11]</sup> oder b) Umsetzung von **6** mit **7** in wasserfreiem THF unter Zugabe katalytischer Mengen  $\text{NEt}_3$  bei  $20^\circ\text{C}$  (Ausbeute: 90 %, Tabelle 1)<sup>[12]</sup>. Als allgemein anwendbar erwies sich Methode b. Das erste Verfahren erlaubte zwar die Darstellung der donorsubstituierten Verbindungen **2a–f**, scheiterte aber bei den acceptorsubstituierten Benzaldehyden **7g–k**. In allen Reaktionen wurden die Zielverbindungen **2** nach Reinigung am Chromatotron über Kieselgel als 1:1-Diastereomerengemische bezüglich der Konfiguration am  $\text{C}_\alpha$ -Atom erhalten. Die Diastereomere konnten nicht durch herkömmliche Chromatographieverfahren getrennt werden, sind aber  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch deutlich unterscheidbar. Auf das Diastereomerenverhältnis hatte auch die Verwendung der chiralen Base Chinin anstelle von Triethylamin keinen Einfluss. Bei allen Reaktionen wurde keine Phosphotriesterbildung beobachtet. Unter diesen schonenden Reaktionsbedingungen kann also die Umlagerung als Nebenreaktion ausgeschlossen werden.

Tabelle 1. Dargestellte  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate **2**, deren Verteilungskoeffizienten in Octanol/Wasser ( $x$ ), die Halbwertszeiten  $t_{1/2}$  von **2** in 10 mmol Phosphatpuffer (pH 7.5) sowie die Folgeprodukte in Abhängigkeit vom Substituenten.

<b>2</b>	<b>X</b>	Substituenten <b>Y</b>	<b>Z</b>	$x$	$t_{1/2}$ [h]	Produkte	
						<b>1 + 8 [%]</b>	<b>3 [%]</b>
<b>a</b>	H	$\text{NMe}_2$	H	0.61	23	100	–
<b>b</b>	H	$\text{OCH}_3$	H	0.45	31	100	–
<b>c</b>	H	$\text{CH}_3$	H	1.32	47	100	–
<b>d</b>	H	H	H	0.69	57	10	–
<b>e</b>	H	Cl	H	2.06	43	100	–
<b>f</b>	Cl	H	Cl	1.69	18	100	–
<b>g</b>	H	CN	H	0.26	40	60	40
<b>h</b>	H	$\text{NO}_2$	H	0.63	25	60	40
<b>i</b>	$\text{NO}_2$	H	H	0.58	12	15	85
<b>j</b>	$\text{NO}_2$	$\text{NO}_2$	H	0.86	0.5	2	98
<b>1</b>					0.23		

Einen Anhaltspunkt für die Lipophilie dieser neuen Verbindungen (**2**) sind deren Verteilungskoeffizienten  $x$  in einem Octanol/Wasser-Gemisch<sup>[13]</sup> (Tabelle 1). Alle Verbindungen weisen einen um den Faktor 1.13 bis 9 höheren Verteilungskoeffizienten auf als 2',3'-Didesoxythymidin **1** (0.23)<sup>[14]</sup>. Der

passive Transport über eine Membran sollte demnach leichter sein als beim freien Nucleosid.

Bei Hydrolysestudien, in denen die Abnahme der  $\alpha$ -Hydroxybenzylphosphonate **2** in 10 mmolarem Phosphatpuffer (pH 7.5) bei 37 °C verfolgt wurde, war ein markanter Substituenteneffekt zu beobachten (Tabelle 1)<sup>[15]</sup>. Alle  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate **2** wurden gemäß einer Reaktionskinetik pseudo-erster Ordnung abgebaut. Derivate mit starken Acceptorssubstituenten im aromatischen Ring (**2g–2j**) lagern sich in wässrigen Lösungen in die *O*-Benzyl-*O*,*O*-dinucleosidphosphate **3** um (Tabelle 1; Schema 2). Auf diese Weise gelang es erstmals, Verbindungen des Typs **2** unter physiologischen Bedingungen nicht-enzymatisch in die Benzylphosphotriester **3** umzulagern, die anschließend selektiv hydrolytisch in den 5',5'-Dinucleosidphosphodiester **4** zerfielen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hier die Hydrolyse der Phosphotriester **3** zu **4**. Phosphodiester des Typs **4** lassen sich *in vivo* enzymatisch zum Monophosphat **5** und zu ddT **1** abbauen. Die  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate **2** sind also prinzipiell lipophile Prodrugs für 5'-Nucleosidmonophosphate. Außerdem konnte gezeigt werden, daß sich die mit schwachen Aczeptoren oder starken Donoren substituierten Derivate **2a–2f** unter den gleichen Bedingungen selektiv in den 5',5'-Dinucleosid-H-phosphonatdiester **6** spalten ließen (Tabelle 1; Schema 2). Die Rückspaltungsgeschwindigkeit ließ sich mit den Arylsubstituenten steuern: je stärker die Donoraktivität des Substituenten, desto schneller die Rückspaltung. Unter den Reaktionsbedingungen unterliegt **6** einer schnellen Hydrolyse zum 5'-ddT-H-Phosphonatmonoester **8** und zu ddT **1**<sup>[7]</sup>. Bei diesem Abbaumechanismus ist also die Rückspaltung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Aus diesem, zur Umlagerung konkurrierenden Reaktionspfad resultiert die Möglichkeit zum „Design“ lipophiler Prodrugs für 5'-Nucleosid-H-phosphonatmonoester des Typs **8**. Da kürzlich gezeigt werden konnte, daß solche Verbindungen im anti-HIV-Test therapeutisch günstigere Selektivitätsindices aufwiesen als die freien Nucleoside<sup>[16]</sup>, ist dieser Mechanismus auch von pharmakologischen Interesse.

Die Ergebnisse zeigen zum einen, daß sich aus **2a–j** Produkte mit biologischer Aktivität spontan-hydrolytisch freisetzen lassen, und zum anderen, daß sich sowohl der Reaktionspfad (Umlagerung/Rückspaltung) als auch die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Wahl der Substituenten am Arylrest kontrollieren lassen. Die 5',5'-Dinucleosid- $\alpha$ -hydroxybenzylphosphonsäurediester **2** können somit prinzipiell als Prodrugs antiviraler Nucleosid-Analoga angesehen werden. Wir prüfen zur Zeit das Hydrolyseverhalten von **2** in 10% fötalem Kälberserum (RPMI-Kultur Medium) sowie ihre antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2.

#### Arbeitsvorschriften

**6:** 4.0 mmol 2',3'-Didesoxythymidin **1** wurden im Hochvakuum getrocknet und anschließend in 60 mL wasserfreiem Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 6.0 mmol Diisopropyl(ethyl)amin wurde im Eisbad gekühlt und innerhalb von

5 min mit 2.0 mmol *i*Pr<sub>2</sub>NPCl<sub>2</sub> versetzt. Dann ließ man bei Raumtemperatur 10 min nachröhren, sodann erfolgte Zugabe von 4.0 mmol Tetrazol und 80 mL Wasser. Nach 15 min Röhren wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum ab kondensiert. Der Rückstand wurde am Chromatotron über Kieselgel (Gradient aus Essigester/Methanol, 0% bis 30% Methanol) gereinigt. Der 2',3'-ddT-H-Phosphonatdiester **6** wurde als farbloser Feststoff isoliert (80% Ausbeute).

**2:** 1.6 mmol **6** wurden in 40 mL wasserfreiem THF aufgenommen und mit 4.8 mmol Benzaldehyd **7** versetzt. Unter Röhren wurden 20 mL frisch destilliertes Triethylamin zugegeben. Nach 4 h bei Raumtemperatur war das Edukt vollständig umgesetzt. Nach Neutralisation mit 20 mL Essigsäure und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand am Chromatotron (Gradient von Methylenechlorid/Methanol, 0% bis 15% Methanol) gereinigt. Die Hydroxybenzylphosphonsäure-bis-(5'-O-2',3'-didesoxythymidin)ester **2** wurden nach Lyophilisieren als farblose Feststoffe erhalten (95% Ausbeute).

Eingegangen am 8. Juli 1993 [Z 6197]

- [1] P. A. Furman, J. A. Fyfe, M. H. St.Clair, K. Weinhold, J. L. Rideout, G. A. Furman, S. N. Lehrman, D. P. Bolognesi, S. Broder, H. Mitsuya, D. W. Barry, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8333–8337.
- [2] a) H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St.Clair, S. Usinoff-Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096; b) O. Heidenreich, F. Eckstein, *Nucleosides Nucleotides* **1991**, *10*, 535.
- [3] a) D. Farquhar, *Bioorg. Chem.* **1984**, *12*, 118–123; b) C. McGuigan, R. N. Pathirana, J. Balzarini, E. DeClercq, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1048–1052; c) E. F. Hahn, M. Buddo, A. M. Mian, L. Resnik in *Nucleoside Analogues as Antiviral Agents (ACS Symp. Ser. 401*, Hrsg.: J. C. Martin), Am. Chem. Soc., Washington DC, **1989**, *S*, 156–169; d) F. Puech, A. Pompon, I. Lefebvre, G. Gosselin, J. L. Imbach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 603–606; e) A. Namane, C. Gouyette, M. P. Fillion, G. Fillion, T. Huynh-Dinh, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1830–1837; f) C. Meier, T. Huynh-Dinh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 527–530; g) C. Meier, J. M. Neumann, F. André, Y. Henin, T. Huynh-Dinh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7300–7307.
- [4] S. I. Shimizu, J. Balzarini, E. DeClercq, R. T. Walker, *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 583–594.
- [5] a) F. Hammerschmidt, E. Schneyder, E. Zbiral, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3891–3897; b) A. F. Janzen, O. C. Vaidya, *ibid.* **1973**, *51*, 1136–1138; c) I. J. Borowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1623–1628; d) W. F. Barthel, P. A. Giang, S. A. Hall, *ibid.* **1955**, *77*, 2424–2427.
- [6] J. W. Engels, E.-J. Schläger, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 907–911.
- [7] C. Meier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, im Druck.
- [8] H-Phosphonatdiester lassen sich chemisch leicht in Phosphodiester überführen (siehe H-Phosphonat-Methode zur Oligonucleotidsynthese). Für einen intrazellulären Oxidationsmechanismus kämen z.B. Cytochrome P450-Oxidasen in Frage, worüber aber bislang keine Untersuchungen vorliegen.
- [9] P. J. Garegg, I. Lindh, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4051–4054.
- [10] a) P. J. Garegg, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 280–282; b) *ibid.* **1986**, *26*, 59–62.
- [11] J. Jacques, M. Leclercq, M.-J. Brieulle, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1727–1733.
- [12] K. Kondo, N. Ohnishi, K. Takemoto, H. Yoshida, K. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1622–1625.
- [13] S. Rim, K. L. Audus, R. T. Borchardt, *Int. J. Pharm.* **1986**, *32*, 79–85.
- [14] J. Balzarini, J. M. Cools, E. DeClercq, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *158*, 413–422.
- [15] Für die Hydrolysestudien wurde 1 mg **2** in 3 mL Phosphatpuffer (pH 7.5) gelöst und bei 37 °C in einem Wasserbad inkubiert. Die Zusammensetzung der Hydrolysealiquote (je 150  $\mu$ L-Proben) wurde nach Ansäuren (Reaktionsabbruch) mit Hilfe von Reversed-Phase-HPLC (UV-Detektion bei 269 nm) untersucht.
- [16] A. A. Krayevsky, N. B. Tarussova, Q.-Y. Zhu, P. Vidal, T. C. Chou, P. Baron, B. Polksy, X.-J. Jiang, J. Matulic-Adamic, I. Rosenberg, K. A. Watanabe, *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 177–196.