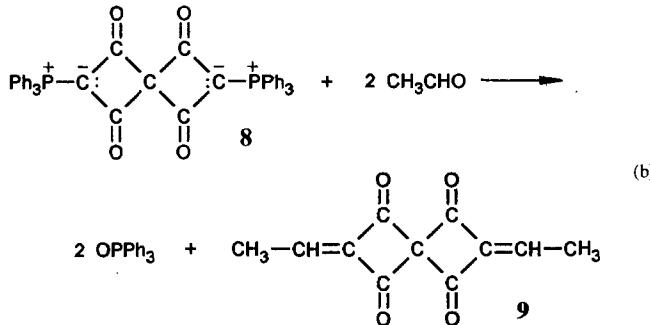


sein als bei „normalen“ Ketogruppen. Die anderen Molekülpараметер von A und B, einschließlich Bindungs- und Torsionswinkel, entsprechen weitgehend denen analoger Verbindungen<sup>[9, 11]</sup>. Diese Parameter hängen nicht von elektronischen Faktoren ab, sondern werden hauptsächlich durch die intramolekularen sterischen Anforderungen und/oder Gitterkräfte bestimmt.

Der Ylid-Charakter von **8** zeigt sich auch in dessen Reaktion mit Acetaldehyd [Gl. (b)]. Erhitzt man eine Suspension von **8** in



Nitromethan mit zwei Äquivalenten Acetaldehyd in einer verschlossenen Ampulle auf 60 °C, so löst der Feststoff sich schnell auf. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man eine zähe orangefarbene Verbindung. Das  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigt ein einziges Signal bei  $\delta = 27.84$ , das  $\text{OPPh}_3$  zugeordnet werden kann. Die wichtigsten Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum treten bei  $\delta = 4.40$  (q,  $^3J(\text{HH}) = 6.1$  Hz) und 1.19 (d,  $^3J(\text{HH}) = 6.1$  Hz) im Verhältnis 1:3 auf. Diese sind auf die Protonen der  $=\text{CH}-$  bzw.  $-\text{CH}_3$ -Gruppen zurückzuführen. Im IR-Spektrum ist die Bande bei  $1622 \text{ cm}^{-1}$ , die die Verbindung **8** charakterisiert, verschwunden; dafür weist das Spektrum der orangen Substanz zwei neue intensive Banden bei 1678 und  $1553 \text{ cm}^{-1}$ . Die spektroskopischen Daten legen nahe, daß **8** in einer Wittig-Reaktion zu **9** umgesetzt wird. Gegenwärtig untersuchen wir die Reaktivität von **8** gegenüber organischen und metallorganischen Verbindungen.

#### Experimentelles

**8:** Eine 0.044 M Lösung von **1** in Toluol (15 mL, 0.66 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Röhren zu einer Lösung von 0.395 g **2** (1.31 mmol) in 25 mL Toluol gegeben. Sofort bildete sich ein gelber Niederschlag. Dieser wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. So wurden 0.380 g (86 %) creme-weiße Kristalle von **8**, Schmp. 245–250 °C (Zers.), erhalten. Die C,H-Analyse lieferte korrekte Werte. IR (Nujol):  $1622 \text{ cm}^{-1}$  (v<sub>co</sub>).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C):  $\delta = 7.73$ –7.55 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C):  $\delta = 185.11$  (dd,  $^2J(\text{CP}) = 5.3$ ,  $^4J(\text{CP}) = 2.6$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 122.59 (d,  $^1J(\text{CP}) = 91.6$  Hz,  $\text{C}=\text{P}$ ), 83.10 (m, zentrales C).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = -2.91$  (s). FAB-MS in Glycerin:  $m/z$  (%): 673 (3) [ $M+\text{H}^+$ ], 672 (2) [ $M$ ]<sup>+</sup>; FAB-MS in *m*-Nitrobenzylalkohol: 673 (30) [ $M+\text{H}^+$ ], 644 (4) [ $M-\text{CO}^+$ ].

Eingegangen am 18. Juli 1995 [Z 8219]

**Stichworte:** Gespannte Ringe · Heterocumulene · Ketenyliidenphosphorane · Kohlenstoffsuboxid · Spirocyclobutanderivate

- [1] a) T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, 1995; b) M. A. McAllister, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7233; c) A. D. Allen, M. A. McAllister, T. T. Tidwell, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1095; d) C. O. Kappe, G. Farber, C. Wentrup, G. Kollenz, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7078; e) *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4553; f) H. J. Bestmann, G. Schmid, D. Sandmeier, C. Geissmann, *ibid.* **1980**, *21*, 2401.
- [2] a) L. Pandolfo, G. Facchin, R. Bertani, P. Ganis, G. Valle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 586; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 576; b) R. Seraglia, P. Traldi, R. Bertani, G. Facchin, L. Pandolfo, *Org. Mass Spectrom.* **1994**, *26*, 619; c) L.

Pandolfo, G. Facchin, R. Bertani, L. Zanotto, P. Ganis, G. Valle, R. Seraglia, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *237*, 27.

- [3] a) O. Diels, B. Wolf, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 689; b) T. Kappe, E. Ziegler, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 529; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 491; c) G. Palaro, L. Pandolfo, *Comments Inorg. Chem.* **1991**, *12*, 213.
- [4] A. W. Johnson, *Ylides and Imines of Phosphorus*, Wiley, New York, 1993, zit. Lit.
- [5] a) C. N. Mattews, G. H. Birum, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *46*, 5707; b) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634; c) *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 277.
- [6] H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349.
- [7] H. J. Bestmann, G. Schmid, D. Sandmeier, L. Kisielowski, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 275; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 268.
- [8] G. H. Birum, C. N. Mattews, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3842.
- [9] H. J. Bestmann, T. G. Fürst, A. Schier, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1783; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *32*, 1746.
- [10] H. J. Bestmann, B. Siegel, G. Schmid, *Chem. Lett.* **1986**, *9*, 1529.
- [11] S. Polanc, M. C. Labille, Z. Janousek, R. Merényi, M. Vermander, H. C. Viehe, B. Tinant, J. Piret-Meunier, J. P. Declercq, *New. J. Chem.* **1991**, *15*, 79.
- [12] Kristallstrukturanalyse von **8**:  $\text{C}_{43}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{P}_2$ :  $M = 672.65$ ; Kristallabmessungen:  $0.2 \times 0.2 \times 0.1$  mm; computergesteuerter Philips-PW-1100-Vierkreisdiffraktometer; Graphitmonochromator,  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $T = 298 \text{ K}$ ;  $\vartheta$ -2θ-Scanmethode; die Gitterkonstanten wurden mit Hilfe von 25 Reflexen bestimmt:  $a = 14.988(4)$ ,  $b = 12.905(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 102.2(1)$ ,  $\beta = 90.4(1)$ ,  $\gamma = 75.4(1)^\circ$ ;  $V = 3461.97 \text{ \AA}^3$ , Raumgruppe  $\overline{P}\bar{1}$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho(\text{ber.}) = 1.290 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $F(000) = 1400$ ,  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 1.28 \text{ cm}^{-1}$ ,  $hkl$ -Bereich  $-17 < h < 17$ ,  $-22 < k < 22$ ,  $0 < l < 12$ ; von 11397 unabhängigen Reflexen wurden 6102 als beobachtet eingestuft ( $F_0 \geq 3\sigma(F_0)$ ); Strukturlösung und -verfeinerung durch Standard-Patterson-Methoden und anschließende Fourier-Analyse (SHELX-76); alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert; alle Wasserstoffatome wurden lokalisiert und isotrop verfeinert;  $R(R_w) = 0.050$  ( $0.060$  mit  $w = 1/\sigma^2(F_0) + 3 \times 10^{-3} F_0^2$ ), 241 Parameter, maximale Restelektronendichte  $0.39 \text{ e \AA}^{-3}$ . Weitere Einzelheiten zu der Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB 2 1 EZ unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [13] a) D. R. Davies, J. J. Blum, *Acta Crystallogr.* **1955**, *133*, zit. Lit.; b) E. G. Cox, M. W. Dangill, G. A. Jeffrey, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4854; c) *Interatomic Distances Supplement*, Chemical Society Special Publ., Nr. 18, London, 1965; d) *Handbook of Chemistry and Physics*, 74. Aufl., 1993.
- [14] *International Tables for X-Ray Crystallography*, Riedel, Boston, MA, 1983.
- [15] a) F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Bremmer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, *2*, S1; b) M. D. Harmony, V. W. Laurie, R. L. Kuczowski, R. H. Schwendeman, D. A. Ramsay, F. J. Lovas, W. J. Lafferty, A. G. Maki, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1979**, *8*, 619.

#### 2-Nucleos-5'-O-yl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphinin-2-oxide – ein neues Konzept für lipophile, potentielle Prodrugs biologisch aktiver Nucleosidmonophosphate\*\*

Chris Meier\*

Nucleosid-Analoga wie 3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin (AZT), 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidin (d4T), 2',3'-Didesoxyinosin (ddI) und 2',3'-Didesoxycytidin (ddC) werden zur antiviralen Chemotherapie von AIDS verwendet<sup>[11]</sup>. Ein wesentliches Problem beim Einsatz dieser Verbindungen ist die intrazelluläre Bioverfügbarkeit ihrer phosphorylierten Derivate. Ein Konzept zur Lösung dieses Problems ist die intrazelluläre Freisetzung der 5'-Monophosphate aus Prodrugs („Kinase-By-

[\*] Dr. C. Meier

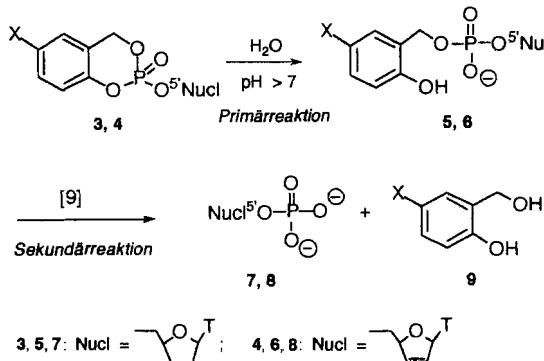
Institut für Organische Chemie der Universität  
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main  
Telefax: Int. + 69/7982-9148

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der A.-Meissner-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Ich danke Herrn Prof. Dr. J. W. Engels für sein stetes Interesse und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten.

pass“<sup>[2]</sup>). Im Hinblick auf das hohe Wirkpotential der Nucleosid-Analoga ist dies immer noch eine Herausforderung<sup>[3]</sup>.

Wir berichten hier über einen Teil unseres fortlaufenden Programms zur Entwicklung neuer Prodrug-Systeme<sup>[4]</sup>, und zwar über die Synthese der Titelverbindungen **3a–e** und **4a–e**, die sich von den Nucleosid-Analoga 2',3'-Didesoxythymidin (ddT) **1** bzw. d4T **2** ableiten und Donor- oder Acceptor-Substituenten am Benzolring enthalten, über die Verteilungskoeffizienten von **3** und **4** in 1-Octanol/Phosphatpuffer sowie über das Hydrolyseverhalten von **3** und **4** in Phosphatpuffer (pH 7.5) bei 37 °C<sup>[4a, 5]</sup>.

Der hier beschriebene Ansatz unterscheidet sich von anderen Prodrug-Konzepten durch die gekoppelte Spaltung der Phenyl- und der Benzylesterbindung der Phosphotriester **3** und **4**, wodurch man direkt zu den Nucleotiden gelangt. Die unterschiedliche Stabilität von Phenyl-<sup>[6]</sup> und Benzylphosphotriestern<sup>[7, 8]</sup> ist bereits bekannt: Während acceptorsubstituierte Phenylphosphotriester unter alkalischen Bedingungen schnell zum Phosphodiester hydrolysieren, beobachtet man bei Benzylphosphotriestern eine schnelle Hydrolyse nur im Fall ihrer donorsubstituierten Derivate<sup>[9]</sup>. Für beide Phosphotriestertypen gilt, daß die resultierenden Phosphodiester gegen nicht-enzymatische Hydrolyse ausgesprochen stabil sind<sup>[10]</sup>. Das hier beschriebene Prodrug-Konzept der Titelverbindungen **3** und **4** nutzt gerade diesen Stabilitätsunterschied der Benzyl- und der Phenylphosphate, um ein dreiteiliges Prodrug-System zur selektiven Freisetzung von phosphorylierten Nucleosiden zu designen. Die Hydrolyse soll wie folgt verlaufen: Im ersten Schritt wird selektiv die phenolische Phosphatesterbindung hydrolytisch gespalten, da die entstehende negative Ladung über das phenolische Sauerstoffatom in den aromatischen Ring delokalisiert werden kann. Gegen eine Spaltung der Benzylesterbindung spricht der Acceptor-substituent in *ortho*-Position. Durch diese Spaltung – gekoppelt mit der Umpolung des Substituenten in *ortho*-Position zur Methylengruppe – wird dann der zweite Schritt, die Abspaltung der 2-Hydroxybenzylgruppe, induziert. Der Donorsubstituent ermöglicht es nun, daß der benzylische Phosphatester unter Freisetzung der Nucleotide **7** bzw. **8** und der 2-Hydroxybenzylalkohole **9** gespalten wird<sup>[3d, 9]</sup> (Tandemreaktion; Schema 1).

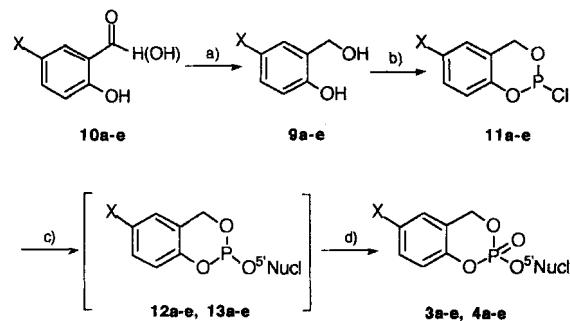


Schema 1. Hydrolytischer Abbau der Titelverbindungen **3** und **4** nach dem Tandem-Mechanismus. X = Donor- oder Acceptor-Substituent (siehe Tabelle 1).

Nach diesem Konzept sollte sich die Primärspaltung außerdem durch Substituenten in *para*-Position zur phenolischen Phosphatesterbindung kontrollieren lassen. Aus diesem Grunde wurden zur Synthese von **3** und **4** neben Salicylalkohol **9c** auch die *para*-substituierten Salicylalkohole **9a, b, d, e** herangezogen. Anhand von **3a–e** und **4a–e** sollte ferner geprüft werden, welcher der beiden Schritte geschwindigkeitsbestimmend für die

Freisetzung der Nucleotide ist. – Vor der Hydrolyse dienen die Phosphotriester **3** und **4** als lipophile, neutrale Prodrugs.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese der cyclischen Phosphotriester **3** und **4** wurden die 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphinine **11** verwendet<sup>[11]</sup>. Die Isolierung von **11** gelang durch Destillation unter Schutzgas in 60–80 % Ausbeute. Die Zielverbindungen **3a–e** bzw. **4a–e** ließen sich in einer Ein-topf-Reaktion durch Umsetzung der Nucleosid-Analoga **1** und **2** mit den Chlorphosphanen **11a–e** bei 0 °C in Anwesenheit von wasserfreiem Diisopropylethylamin (DIPEA) über die Phosphite **12a–e** bzw. **13a–e** und durch anschließende in-situ-Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid herstellen (Schema 2).



Schema 2. Synthese der Titelverbindungen **3a–e** und **4a–e** (X siehe Tabelle 1, Nucl siehe Schema 1). a) NaBH4 (LiAlH4); b) PCl3, Pyridin, Et2O, -10 °C, 2 h; c) ddT 1 (ergibt **3** via **12**) oder d4T 2 (ergibt **4** via **13**), DIPEA, CH3CN, 0 °C, 20 min; d) *t*BuOOH, CH3CN, 20 °C, 30 min.

Tabelle 1. Verteilungskoeffizienten und Halbwertszeiten der Titelverbindungen **3** und **4** in Abhängigkeit von den Substituenten X. **3** hydrolysiert zu **7 + 9**, **4** zu **8 + 9**.  $\sigma_p$  = Hammett-Parameter.

Verb.	X	$\sigma_p$	$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\delta$ ) „fast“/„slow“	log (PC) [a]	$t_{1/2}$ [b] [h]
<b>3a</b>	OCH <sub>3</sub>	-0.28	-8.12/-8.19	0.57	9.33
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>	-0.14	-8.27/-8.33	0.97	7.00
<b>3c</b>	H	0.0	-8.34/-8.39	0.54	4.40
<b>3d</b>	Cl	0.24	-8.81/-8.91	1.05	1.56
<b>3e</b>	NO <sub>2</sub>	1.27	-9.35/-9.53	0.26	0.20
ddT <b>1</b>	–	–	–	-0.64 [14]	–
<b>4a</b>	OCH <sub>3</sub>	-0.28	-7.89/-7.96	0.35	9.20
<b>4b</b>	CH <sub>3</sub>	-0.14	-8.04/-8.11	0.65	6.86
<b>4c</b>	H	0.0	-8.12/-8.14	0.28	4.50
<b>4d</b>	Cl	0.24	-8.59/-8.66	0.89	1.66
<b>4e</b>	NO <sub>2</sub>	1.27	-9.10/-9.34	0.08	0.18
d4T <b>2</b>	–	–	–	-0.82 [14]	–

[a] In Octan-1-ol/Phosphatpuffer (pH 6.5). [b] In 30 mM Phosphatpuffer (pH 7.5) bei 37 °C.

In allen durchgeführten Reaktionen wurden die Phosphotriester **3** und **4** nach Reinigung in einer Ausbeute von 70–85 % als Diastereomerengemische im Verhältnis 1:1.2 bezüglich der Konfiguration am Phosphoratom erhalten (Tabelle 1). Die Diastereomere konnten nicht in allen Fällen durch herkömmliche Chromatographieverfahren getrennt werden, sind aber <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopisch unterscheidbar. Weiter wurden **3** und **4** durch CD-<sup>[12]</sup> und UV-Spektren sowie Electrospray-Massenspektren (Negativ-Modus) charakterisiert.

Einen Anhaltspunkt für die lipophilen Eigenschaften dieser Verbindungen sind deren Verteilungskoeffizienten (log(PC)) in einem 1-Octanol/Phosphatpuffer(pH 6.5)-Gemisch<sup>[13]</sup> (Tabelle 1).

Alle Verbindungen **3** und **4** haben positive log(PC)-Werte sowie einen um den Faktor 8.1 bis 50.5 höheren Verteilungskoeffi-

zienten als die Nucleoside ddT **1** bzw. d4T **2** (Tabelle 1). Der passive Transport über eine Membran sollte demnach leichter als beim freien Nucleosid möglich sein.

Als Modell für das physiologische Milieu wurden Hydrolysestudien der neuen Phosphotriester **3** und **4** in 30 mM Phosphatpuffer (pH 7.5) bei 37 °C durchgeführt<sup>[14]</sup>. In allen untersuchten Fällen wurden **3** und **4** gemäß einer Kinetik pseudo-erster Ordnung abgebaut. Als Hydrolyseprodukte wurden ausschließlich die Nucleosidmonophosphate von ddT **7** bzw. d4T **8** sowie die Salicylalkohole **9** HPLC-analytisch detektiert. Die Identifizierung von **7** und **8** gelang direkt aus dem Hydrolysegemisch durch Elektrospray-Massenspektrometrie. In einem weiteren Hydrolyseexperiment wurde der Abbau des Triesters **3d** durch <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie in Boratpuffer (30 mM, pH 9) untersucht. Als einziges Signal im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum trat ein Signal mit Triplet-Feinstruktur auf, welches die charakteristische chemische Verschiebung für Nucleosidmonophosphate aufweist. Neben der selektiven Hydrolyse zum Monophosphat konnte der erwartete Substituenteneffekt sowohl auf die *t*<sub>1/2</sub>-Werte als auch auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den donorsubstituierten Derivaten von **3** und **4**, bei denen ausschließlich deren Abnahme und die Zunahme der Nucleosidmonophosphate **7** und **8** beobachtet werden konnte, wurden bei den acceptorsubstituierten Derivaten **3d**, **3e** und **4d**, **4e** auch die intermedien Phosphodiester **5d**, **5e** bzw. **6d**, **6e** detektiert. Folglich ist im letzteren Fall der zweite Schritt (**5**, **6** → **7**, **8**) geschwindigkeitsbestimmend (Schema 1). Diese Befunde stehen in Einklang mit dem in Schema 1 dargestellten Abbaumechanismus<sup>[15]</sup>. Bei den Studien konnte kein Unterschied zwischen den ddT- und den d4T-Derivaten festgestellt werden. Als potentielle Prodrugs können sich die donorsubstituierten Derivate von **3** und **4** eignen, da ihre Hydrolysestabilitäten (*t*<sub>1/2</sub>-Wert) ausreichend groß erscheinen (Tabelle 1).

Es ist also erstmals gelungen, selektiv und kontrollierbar einen Phosphatmonoester des Typs **7**, **8** aus einem Phosphotriester hydrolytisch bei physiologischem pH-Wert über die neu entwickelte Tandem-Reaktion freizusetzen. Für die Freisetzung der Nucleotide ist also keine enzymatisch katalysierte Hydrolyse Voraussetzung. Wir prüfen zur Zeit das Hydrolyseverhalten von **3** und **4** in RPMI-Kulturmedium, welches 10% fötales Kälberserum enthält, sowie ihre antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2.

#### Experimentelles

0.64 mmol der wasserfreien Nucleoside **1** oder **2** wurden in 10 mL Acetonitril aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 1.27 mmol Diisopropylethylamin (DIPEA) versetzt. Diese Lösung wurde mit 2.0 Äquiv. (1.28 mmol in 1 mL Acetonitril) der cyclischen Chlorphosphane **11** versetzt. Das entstandene Phosphit **12** bzw. **13** wurde nach 20 min mit 200 µL *tert*-Butylhydroperoxid in situ oxidiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel abkondensiert und der Rückstand am Chromatotron mit Hilfe eines Gradienten von Essigsäureethylester/Methanol (0–30% Methanol) oder durch semipräparative HPLC gereinigt (70–85% Ausbeute). Nach dem Lyophilisieren wurden die Triester **3** bzw. **4** als farblose Feststoffe erhalten.

Eingegangen am 30. Juni,  
veränderte Fassung am 29. September 1995 [Z 8150]

**Stichworte:** AIDS · Chemotherapie · Phosphotriester-Prodrugs · Prodrugs · Thymidinderivate

[1] *Chem. Eng. News* **1994**, 72(4), 22.

[2] R. J. Jones, N. Bischofberger, *Antiviral Res.* **1995**, 27, 1–17.

[3] Bislang wurden mehrere Nucleosidphosphotriester untersucht, die durch nichtenzymatische [3a] oder enzymatische Hydrolyse [3b–d] Nucleosidmonophosphate freisetzen sollen: a) U. Nilroth, L. Vrang, G. Ahlsen, Y. Besidsky, J. Chattopadhyaya, I. Ugi, U. H. Danielson, *Antiviral Chem. Chemother.* **1995**, 6, 50–64, zit. Lit.; b) D. Farquhar, R. Chen, S. Khan, *J. Med. Chem.* **1995**, 38,

488–495; c) C. Perigaud, A.-M. Aubertin, S. Benzaria, H. Pelicano, G. Gosselin, A. Kirn, J. L. Imbach, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 48, 11–14; d) W. Thomson, D. Nicholls, W. J. Irwin, J. S. Al-Mushadani, S. Freeman, A. Karpas, J. Petrik, N. Mahmood, A. J. Hay, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1239–1245; siehe auch Lit. [2].

- [4] a) C. Meier, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1854–1856; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1704–1706; b) C. Meier, L. Habel, W. H. G. Laux, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides* **1995**, 14, 759–762; c) C. Meier, R. Mauritz, *ibid.* **1995**, 14, 803–804.
- [5] Prodrugs für ddT **1**: S. I. Shimizu, J. Balzarini, E. De Clercq, R. T. Walker, *Nucleosides Nucleotides* **1992**, 11, 583–594; Lit. [4a]. Prodrugs für d4T **2**: C. McGuigan, H. M. Sheeka, N. Mahmood, A. Hay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1203–1206; C. Sergheraert, C. Pierlot, A. Tartar, Y. Henin, M. Lemaitre, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 826–830.
- [6] S. N. Farrow, A. S. Jones, A. Kumar, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1400–1406.
- [7] J. W. Engels, E.-J. Schläger, *J. Med. Chem.* **1982**, 20, 907–911.
- [8] C. Meier, L. Habel, J. Balzarini, E. De Clercq, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, im Druck; L. Habel, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, **1994**.
- [9] Zum Mechanismus der Benzylesterhydrolyse wird entweder ein spontan-heterolytischer Bindungsbruch zu einem Benzyl-Kation und zum Phosphat-ester oder ein nucleophiler Angriff von Wasser an der benzylischen Methylengruppe diskutiert: a) J. W. Engels, *Z. Naturforsch. B* **1977**, 32, 807–809; b) A. G. Mitchell, D. Nicholls, W. J. Irwin, S. Freeman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1145–1150.
- [10] C. Meier, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] A. Wissner, M. L. Carroll, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1650–1662.
- [12] Die <sup>31</sup>P-NMR-Verschiebung der Diastereomere korrelierte mit ihren CD-Eigenschaften und mit ihrem Elutionsverhalten: Das „fast“-Diastereomer (semipräparative RP-Kieselgel-HPLC-Säule) zeigte im Vergleich zum „slow“-Diastereomer eine Hochfeldverschiebung im <sup>31</sup>P-NMR- und einen positiven Cotton-Effekt bei 225 nm im CD-Spektrum.
- [13] J. Balzarini, J. M. Cools, E. De Clercq, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 158, 413–422.
- [14] Die Hydrolysestudien wurden wie bereits beschrieben durchgeführt [4a].
- [15] Ferner sei ergänzt, daß bei pH < 7 keine bzw. nur eine sehr geringe Hydrolyse von **3** bzw. **4** beobachtet wurde, während bei pH > 7 eine pH-abhängige Hydrolyse stattfand.

## Die Organometallchemie von Zirconium an der Oxo-Oberfläche eines *p*-*tert*-Butylcalix[4]arengerüsts\*\*

Luca Giannini, Euro Solari, Antonio Zanotti-Gerosa, Carlo Floriani\*, Angiola Chiesi-Villa und Corrado Rizzoli

Die Calix[n]aren-Übergangsmetall-Chemie<sup>[1]</sup> ist ein sehr junges und weitgehend unerforschtes Gebiet<sup>[2–6]</sup>. Die Untersuchungen beschränken sich im wesentlichen auf die Anwendung von Calix[n]arenen als konventionelle Polyoxo-Koordinationsphären sowie in einigen Beispielen auf die *endo*-Koordination von Substraten in ihrem Hohlraum<sup>[3–6]</sup>.

Calix[n]arene sind bislang nicht als Polyoxomatrices für reaktive Organometall-Funktionalitäten genutzt worden. Ihr Einsatz als Hilfsliganden in der Organometallchemie ist wegen den typischen Struktureigenschaften eine interessante Anwendung. In diesem Zusammenhang wurden einige, in der organischen Synthese vielseitig anwendbaren Zielfunktionalitäten ausge-

[\*] Prof. Dr. C. Floriani, L. Giannini, Dr. E. Solari, Dr. A. Zanotti-Gerosa  
Institut de Chimie Minérale et Analytique  
Université de Lausanne, BCH 3307  
CH-1015 Lausanne (Schweiz)  
Telefax: Int. + 21/692-39 05

Prof. Dr. A. Chiesi-Villa, Dr. C. Rizzoli  
Dipartimento di Chimica, Università di Parma (Italien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Grant Nr. 20-40268.94) und von der Ciba-Geigy AG (Basel, Schweiz) gefördert. Wir danken Dr. Marc Weydert für Vorversuche zur Synthese von **2**.