Synthese monofluorierter cyclopropanoider Nucleosidanaloga

Synthesis of Monofluorinated Cyclopropanoic Nucleoside Analogues

René Csuk und Gisela Thiede

Institut für Organische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle (Saale), Germany Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. R. Csuk. E-mail: csuk@chemie.uni-halle.de

Z. Naturforsch. 58b, 97-105 (2003); eingegangen am 5. September, 2002

A novel class of cyclopropanoid monofluorinated nucleoside analogues was easily prepared starting from a suitable protected (fluorocyclopropyl)methanol derivative.

Key words: Nucleoside Analogues, Cyclopropanes

Einleitung

Die hohe Variationsfähigkeit von Viren und die Vermischung weltweit vorherrschender Subtypen stellt für die Entwicklung von Impfstoffen und Medikamenten ein großes Problem dar, zumal diese Variationen mit hoher Geschwindigkeit ablaufen. Für eine erfolgreiche antivirale Chemotherapie ist es deshalb erforderlich, jene Angriffspunkte zu finden, in denen die Variationsmöglichkeiten der Viren stark eingeschränkt sind. Dazu gehören unter anderem virale Polymerasen, die durch den Einsatz von Nucleosidanaloga erfolgreich inhibiert werden können. Die Entwicklung neuer, aktiver Analoga ist deshalb ein zentrales Anliegen.

Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen unserer Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen cyclopropanoider Nucleosidanaloga interessierten wir uns für die Synthese monofluorierter Analoga. Als ein zentrales Intermediat einer solchen Synthese kann das (Fluorcyclopropyl)methanol (\pm) -1 betrachtet werden.

Eine möglichst effiziente Syntheseroute zur Darstellung dieses zentralen Intermediates sollte über die Addition von Chlorfluorcarben an ein geeignet geschütztes Olefin verlaufen. Ausgangsmaterial der Synthese ist dabei der Allylalkohol 2, dessen Hydroxyfunktion durch Einführung einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert wurde. Dafür wurde 2 mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Dichlormethan und Pyridin mit katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin [1] bei Raumtemperatur zu 3 umgesetzt. Die Addition von Chlorfluorcarben [2] erfolgte bei 4 °C im Zweiphasensystem (Dichlormethan/50proz. wässrige Natriumhydroxidlösung). Diese Reaktion führte zu einem durch Chromatographie trennbaren Gemisch aus gewünschtem Chlorfluorcyclopropan (\pm) -4 und nicht umgesetztem Olefin 3. Die Ausbeuten an Chlorfluorcyclopropan lagen bei 52 %, was den aus der Literatur bekannten Erwartungen für elektronenarme Olefine entspricht.

Da die Addition des Carbens stereoselektiv erfolgt, resultiert daraus ein Gemisch diastereomerer Chlorfluorcyclopropane, wobei die Bildung des in Bezug auf den Chlorsubstituenten syn-konfigurierten Diastereomers bevorzugt [3] sein sollte, da bei der Addition von Chlorfluorcarben an Olefine die Bildung jenes Diastereomers bevorzugt ist, das die größte Zahl raumerfüllender Substituenten auf derselben Seite der Dreiringebene aufweist. Diese Annahme konnte im folgenden Reaktionsschritt, der Abspaltung des Chlorsubstituenten mit Tributylzinnhydrid ($4 \rightarrow 5$), bestätigt werden. Einen eindeutigen Beweis für die Konfiguration der Diastereomeren liefert die ¹⁹F-NMR-Spektroskopie, da sich die syn- und anti-ständigen Fluorsubstituenten analog den Fluorsubstituenten in Difluorcyclopropanen signifikant in ihrer magnetischen Umgebung unterscheiden. Dies kommt deutlich in ihren stark differierenden chemischen Verschiebungen und ihrem Aufspaltungsmuster zum Ausdruck.

Befindet sich der Fluorkern mit einer Benzyl- und der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe auf derselben Seite des Cyclopropans (*syn-4*), so beträgt seine chemische Verschiebung $\delta = -153.52$ ppm. Da sich in der räumlichen Umgebung des Fluorkerns keine Protonen

0932-0776 / 03 / 0100-0097 \$ 06.00 © 2003 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · http://znaturforsch.com

befinden, die mit diesem koppeln können, erscheint das Signal als Singulett. Wenn hingegen der Fluorkern sich mit der zweiten Benzylgruppe und dem Ringproton auf der abgewandten Seite des Chlorfluorcyclopropans (*anti-4*) befindet, kann ihm das zu deutlich tieferem Feld verschobene Signal bei $\delta = -137.64$ ppm zugeordnet werden. Das Signal erscheint infolge der vicinalen *cis*-Kopplung des Fluorkerns mit dem Ringproton (${}^{3}J_{\rm F,H} = 18.2$ Hz) als Dublett.

Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt für die Fluormethylengruppe zwei Signale ($\delta = 98.64$ und 96.96 ppm), die jeweils durch die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung in Dubletts aufgespalten werden (${}^{1}J_{C,F} = 292.9$ und 288.4 Hz) und sich den syn- und anti-Isomeren zuordnen lassen. Weiterhin treten Kopplungen des Fluorsubstituenten mit den anderen beiden Ringkohlenstoffatomen (${}^{2}J_{C,F} = 8.1$ und 9.3 Hz) auf. In Abhängigkeit von ihrer Lage koppeln auch die Kohlenstoffkerne der Seitenketten mit dem Fluorsubstituenten. Fluor-Kohlenstoff-Kopplungen treten dann auf, wenn die Kohlenstoffe der Seitenketten cis-ständig zum Fluorsubstituenten angeordnet sind; die Größe dieser Kopplungen beträgt ${}^{3}J_{C,F} = 7.0, 8.1$ Hz. Eine Kopplung der trans-ständigen Kohlenstoffe mit dem Fluorsubstituenten konnte hingegen nicht beobachtet werden. Eine Trennung der Diastereomeren war auf Grund der zu geringen Polaritätsdifferenz mit herkömmlichen säulenchromatographischen Methoden nicht möglich.

Tributylzinnhydrid reagierte mit dem Diastereomerengemisch des geschützten Chlorfluorcyclopropans (\pm)-4 in Gegenwart katalytischer Mengen Azobisisobutyronitril [4] bei 90 °C mit ausgezeichneten Ausbeuten ohne Nebenprodukte oder Ringöffnung zu den Fluorcyclopropanen (\pm)-**5a** und (\pm)-**5b**. Die Geschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion [4, 5] am Tributylzinnhydrid ist wesentlich größer als die Geschwindigkeit der Inversion der Konfiguration; somit verläuft die Reduktion stereospezifisch und das Diastereomerenverhältnis des Fluorcyclopropans entspricht jenem der eingesetzten Chlorfluorcyclopropane.

Das Verhältnis der Diastereomeren ließ sich durch Auswertung des ¹H NMR-Spektrums des Gemisches bestimmen. Dem *anti*-konfigurierten Fluorcyclopropan **5a** kann das Signal bei $\delta = 4.62$ ppm zugeordnet werden. Das Signal erscheint auf Grund der geminalen F-H-Kopplung (²*J*_{H,F} = 66.4 Hz) und der kleineren vicinalen H-H-Kopplung (³*J*_{H,H} = 2.7 Hz) als doppeltes Dublett. Das Signal bei $\delta = 4.67$ ppm weist ebenfalls ein doppeltes Dublett mit den Kopplungskonstanten ${}^{2}J_{H,F} = 66.4$ und ${}^{3}J_{H,H} = 6.1$ Hz auf. Da vicinale *cis*-Kopplungen im Cyclopropan stets größer sind als die entsprechenden *trans*-Kopplungen, kann dieses Signal dem *syn*-konfigurierten Fluorcyclopropan **5b** zugeordnet werden. Das Verhältnis der Diastereomeren beträgt *anti* : *syn* = 1.5 und liegt damit im Bereich der aus der Literatur [3] bekannten Werte.

Die partielle Reduktion führt zu einer Verschiebung der Signale der Fluor-Substituenten zu höherem Feld. Zudem bewirkt der geminal eingeführte Wasserstoffsubstituent eine weitere Aufspaltung der Signale. Für den *anti*-ständigen Fluorkern beträgt die chemische Verschiebung $\delta = -219.65$ ppm. Aus der Multiplizität des Signals ist sowohl die geminale F-H-Kopplung (²J_{F,H} = 63.6 Hz) als auch die vicinale Kopplung zum Ringproton (³J_{F,H} = 22.0 Hz) erkennbar. Eine Verschiebung zu höherem Feld wird auch für den *syn*-ständigen Fluorsubstiuenten beobachtet ($\delta = -233.92$ ppm). Infolge der Kopplung des Fluors mit dem geminalen Wasserstoff (²J_{F,H} = 62.3 Hz) erscheint das Signal als Dublett.

Die Reaktion der Fluorcyclopropane (\pm) -**5a,b** mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran über Nacht bei Raumtemperatur [6] führt glatt zur Desilylierung, und (\pm) -**1** wird quantitativ erhalten.

In Analogie zur Synthese der difluorierten cyclopropanoiden Nucleosidanaloga mit direkter Anbindung des Heterocyclus ließen sich auch die monofluorierten Nucleosid-Analoga durch lineare Synthese ausgehend von (\pm) -1 darstellen. Der Alkohol (\pm) -1, als Gemisch seiner syn- und anti-Isomeren, wurde durch eine Oxidation mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl und Natrium-hypochlorit im Zweiphasensystem in die entsprechende Säure (\pm) -6 in quantitativer Ausbeute überführt. Eine Trennung der Diastereomeren durch säulenchromatographische Methoden war auf dieser Stufe ebenfalls nicht möglich. Anschließend wurde das Diastereomerengemisch der Säure (\pm) -6 durch Reaktion mit Ethylchlorformiat in Gegenwart von Triethylamin bei 0 °C in situ in ein gemischtes Anhydrid überführt, das mit Natriumazid bei dieser Temperatur zu den anti- und syn-Isomeren [7,8] des Säureazids (\pm) -7 bzw. (\pm) -8 reagierte. Die Polaritätsdifferenz der Diastereomeren [anti: R_F (n-Hexan/Ethylacetat 5:1) = 0.39; syn: R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) = 0.30] ließ eine Trennung mittels Säulenchromatographie zu. Anhand der Daten des ¹⁹F-NMR-Spektrums konnte eine eindeutige Konfigurationszuordnung der Diastereomeren durchgeführt werden; so liegt das Signal des Fluorsubstituenten der trans-konfigurierten Ver-



bindung (±)-7 bei $\delta = -215.29$ ppm. Infolge der Kopplungen mit dem geminalen Proton und dem Ringproton in cis-Stellung zum Fluorkern wird das Signal zum doppelten Dublett aufgespalten. Dagegen liegt das Signal des syn-konfigurierten Fluorcyclopropans zu höherem Feld verschoben ($\delta = -229.08$ ppm). Das Signal ist durch ein doppeltes Dublett gekennzeichnet. Der Fluorkern und das Ringproton in trans-Stellung koppeln nur mit ${}^{3}J_{F,H} = 4.8$ Hz, während die geminale F-H-Kopplung ${}^{2}J_{\rm H,F} = 64.8$ Hz erreicht. Auf Grund der kleinen Kopplung des Fluors mit dem transständigen Ringproton, die oft nur 1.5 Hz erreicht, wird für die syn-konfigurierten Fluorcyclopropane im ¹⁹F-NMR-Spektrum oft nur ein Dublett beobachtet. (\pm) -7 wurde in 48-proz. Ausbeute erhalten, die Ausbeute am syn-Isomeren (\pm) -8 lag bei 19 %.

Das *anti*-konfigurierte Harnstoffderivat (\pm) -9 wurde [9] durch Umsetzung des Säureazids (\pm) -7 mit 3-Methoxy-2-methyl-2-propenamid in Toluol in 63-proz. Ausbeute synthetisiert. In gleicher Weise war auch die Synthese der *syn*-Verbindung (\pm) -10 ausgehend von (\pm) -8, das mit 3-Methoxy-2-methyl-2-propenamid in Toluol bei 85 °C umgesetzt wurde, in 44-proz. Ausbeute möglich. Analog zur Darstellung der Derivate (\pm) -9 und (\pm) -10 erfolgte die Synthese der Verbindung (\pm) -11. Dafür wurde das Säureazid (\pm) -7 mit 3-Ethoxy-2-propenamid in 30-proz. Ausbeute zu *anti*konfiguriertem (\pm) -11 umgesetzt.

Durch Cyclisierung mit wässriger 2 N Schwefelsäure in Propanol bei 85 °C [10] wurden die Verbindungen (\pm) -9 und (\pm) -10 in das *anti*-Isomer (\pm) -12 mit einer Ausbeute von 43 % bzw. in das *syn*-Isomer (\pm) -13 mit 61 % Ausbeute überführt.

Auf Grund der strukturellen Gemeinsamkeiten der mono- mit den difluorierten cyclopropanoiden Nucleosidanaloga wurde für die Debenzylierung der geschützten Verbindungen (\pm) -12 und (\pm) -13 die Methode der transferhydrogenolytischen Debenzylierung [11, 12] gewählt. Die Thymidinanaloga (\pm) -12 und (\pm) -13 wurden mit Cyclohexen und *Pearlman's*-Katalysator bei 65 °C in 6 h zu den *anti*- und *syn*-konfigurierten hydroxyfunktionalisierten Analoga (\pm) -14 (55 % Ausbeute) und (\pm) -15 (51 % Ausbeute) debenzyliert.

Das Harnstoff-Derivat (\pm) -11 wurde unter sauren Bedingungen (H₂SO₄, 2 N) zum *anti*-konfigurierten Uridinanalogon (\pm) -16 mit guter Ausbeute cyclisiert. Die Debenzylierung von (\pm) -16 erfolgte in Analogie zu den Thymidinderivaten unter transferhydrogenolytischen Bedingungen mit Cyclohexen und *Pearlman's*-Katalysator in siedendem Methanol. Die Ausbeute an (\pm) -17 lag bei 50 %.

Gegenwärtig wird die stereoselektive chemoenzymatische Synthese dieser Verbindungen und deren Inkorporierung in artifizielle DNA- und RNA-Fragmente untersucht.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: siehe Lit. [13].

(\pm) -[(1RS, 3RS)-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]methanol [(\pm) -1]

Für die Abspaltung der tert-Butyldimethylsilylschutzgruppe wurde ein Gemisch aus (\pm) -5a und (\pm) -5b (3.02 g, 6.8 mmol) in THF (13 ml) gelöst und Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (2.45 g, 7.9 mmol) zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. (\pm) -1 (2.17 g, 97 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. – R_F (n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.44. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 237 nm (3.44). - IR (Film): v = 3460w, 3064w, 3031w,2868m, 1720m, 1602w, 1496w, 1454m, 1365m, 1315w, 1272m, 1217m, 1072s, 1042m, 1028m cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36 - 7.23$ (*m*, 10 H, phenyl), 4.59 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 6.3$ Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 59.3$ Hz, 1 H, CHF_{syn}), 4.55-4.07 (m, 5 H, CH₂-phenyl, CHF_{anti}), 3.95-3.02 (m, 6 H, CH₂O), 1.69 (br s, 1 H, OH), 1.61-1.51(m, 1 H, cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.44 (s, Cq phenyl), 138.12 (s, Cq phenyl), 137.42 (s, Cq phenyl), 137.17 (s, C_q phenyl), 128.65 – 127.65 (m, C phenyl), 78.34 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F} = 231.2$ Hz, CHF_{anti}), 77.40 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F} = 226.7$ Hz, CHF_{syn}), 73.61 (t, CH₂-phenyl), 73.56 (t, CH₂-phenyl), 72.86 (t, CH₂-phenyl), 72.52 (t, CH₂phenyl), 71.66 (t, CH₂OBn_{trans syn}), 68.66 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 7.9$ Hz, CH₂OBn_{trans anti}), 67.97 (t, CH₂OBn_{cis anti}), 64.58 (dt, ³J_{C,F} = 7.9 Hz, CH₂OBn_{cis syn}), 59.64 (t, CH₂OH_{anti}), 56.47 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 7.5$ Hz, CH₂OH_{syn}), 30.85 (d, ${}^{2}J_{C,F} = 10.8$ Hz, C- 2_{anti}), 29.22 (*d*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 9.1 Hz, C-2_{syn}), 28.05 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 8.7 Hz, C-1_{anti}), 26.41 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F} = 9.9$ Hz, C-1_{syn}). – ${}^{19}F_{-}$ NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -218.80 (dd, {}^{2}J_{F,H} = 62.1 \text{ Hz},$ ${}^{3}J_{F,H} = 21.9 \text{ Hz}, F_{anti}), -231.40 (d, {}^{2}J_{F,H} = 65.8 \text{ Hz}, F_{syn}). -$ HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 353.3 (63) [MNa⁺], 337.5 (100) [MLi⁺], 331.2 (20) [MH⁺].

tert-Butyldimethylsilyl-3-benzyloxymethyl-4-benzyloxy-2butenol (3)

Zu einer Lösung von **2** (5.71 g, 19.2 mmol) in trockenem Pyridin (4.4 ml) wurde *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.29 g, 23 mmol), gelöst in trockenem Dichlormethan (13 ml), und eine katalytische Menge DMAP gegeben. Nach Rühren während 48 h bei R. T. wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt und 3 (6.17 g, 78 %) als farblose Flüssigkeit erhalten. R_F (n-Hexan/Ethylacetat 5:1 = 0.55. – UV/Vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 236 nm (3.68). – IR (Film): v = 3412m, 3065w, 3031m, 2953m, 2929m, 2857m, 1725s, 1603w, 1585w, 1496w, 1454m, 1362m, 1316m, 1256s, 1216m, 1177*m*, 1098*s*, 1071*s*, 1028*m* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35 - 7.33$ (*m*, 10 H, phenyl), 5.85 (*t*, ${}^{3}J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H, CH), 4.51 (s, 2 H, CH₂-phenyl), 4.49 (s, 2 H, CH₂-phenyl), 4.30 (*d*, ${}^{3}J_{H,H} = 6.0$ Hz, 2 H, CH₂O), 4.09 (s, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 4.07 (s, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 0.91 (s, 9 H, CH₃C), 0.07 (s, 6 H, CH₃Si). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.50$ (s, C_q phenyl), 138.37 (s, C_q phenyl), 133.77 (s, CCH), 132.37 (d, CH), 128.42-127.58 (m, C phenyl), 72.28 (t, CH2-phenyl), 72.25 (t, CH2-phenyl), 72.07 (t, CH₂OBn_{trans}), 65.60 (t, CH₂OBn_{cis}), 59.47 (t, CH₂OSi), 25.82 (q, CH₃C), 18.18 (s, CCH₃), -5.35 (q, CH₃Si). -HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 499.1 (68) [MNa(MeOH)₂⁺], 467.2 (100) [MNaMeOH⁺], 435.4 (57) [MNa⁺]. – HRMS: ber. für C₂₅H₃₆O₃Si: 412.24336; gef.: 412.24337. – $C_{25}H_{36}O_3Si$ (412.38): ber. C 72.77, H 8.79; gef. C 72.49, H 8.61.

(\pm) -tert-Butyldimethylsilyl-[(1RS, 3RS)-2,2-bis(benzyloxymethyl)-3-chlor-3-fluorcyclopropyl]methanol [(\pm) -4]

In eine Zweiphasenmischung einer Lösung von 3 (6.71 g, 15.0 mmol) in Dichlormethan (11 ml) und 50-proz. wässriger NaOH (11 ml) wurde bei 4 °C unter heftigem Rühren Dichlorfluormethan (3.7 ml, 52 mmol) einkondensiert. Als Phasentransferkatalysator wurde eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugefügt. Der Reaktionsansatz wurde bei 4 °C 48 h gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (4 \times 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) ergab (\pm) -4 (3.74 g, 52 %, anti-4 : syn-4 = 1.5) als farblose Flüssigkeit. $-R_F$ (*n*-Hexan/Ethylacetat 8:1) = 0.38. - UV/vis (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 232 \text{ nm} (3.72). - \text{IR} (\text{Film}): v = 3436w, 3032w,$ 2929m, 2883m, 1725w, 1496w, 1454m, 1362w, 1257m, 1202*m*, 1098*s*, 1028*m* cm⁻¹. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35 - 7.24$ (m, 10 H, phenyl), 4.56 - 4.42 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.92-3.51 (m, 6 H, CH₂OBn), 1.81-1.59 (m, 1 H, cyclopropan), 0.88-0.82 (m, 9 H, CH₃C), 0.06-0.02 (m, 6 H, CH₃Si). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.39 (s, C_q phenyl), 138.20 (s, C_q phenyl), 128.44 – 127.63 (*m*, C phenyl), 98.64 (*d*, ${}^{1}J_{C,F} = 292.9$ Hz, CF_{anti}), 96.96 (d, ${}^{1}J_{C,F}$ = 288.4 Hz, CF_{syn}), 73.23 – 72.57 (m, CH₂-

phenyl), 70.54 (*t*, CH₂OBn_{trans syn}), 68.19 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F} = 7.9$ Hz, CH₂OBn_{trans anti}), 66.35 (*t*, CH₂OBn_{cis anti}), 63.98 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂OBn_{cis syn}), 59.01 (*t*, CH₂OSi_{anti}), 56.97 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F} = 7.0$ Hz, CH₂OSi_{syn}), 35.84 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} = 10.4$ Hz, C- 2anti), 35.28 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} = 10.4$ Hz, C- 2anti), 35.28 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} = 10.4$ Hz, C- 2anti), 35.28 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} = 9.1$ Hz, C- ${}^{1}syn$), 25.71 (*q*, CH₃C), 18.05 (*s*, CCH₃), -5.44 - -5.60 (*m*, CH₃Si). - 19 F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -137.64$ (*d*, ${}^{3}J_{F,H} = 18.2$ Hz, F_{anti}), -153.52 (*s*, F_{syn}). - HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol + LiClO₄): m/z (%) = 517.1 (37) [MLiMeOH⁺], 485.2 (100) [MLi⁺]. - HRMS: ber. für C₂₆H₃₆ClFO₃Si: 478.21061; gef.: 478.21061. - C₂₆H₃₆ClFO₃Si (479.10): C 65.18, H 7.57, Cl 7.40; gef. C 65.01, H 7.55, Cl 7.62.

(\pm) -tert-Butyldimethylsilyl-[(1RS, 3RS)-anti-2,2-bis(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]methanol [(\pm) -**5a**]

Unter Argon wurde (\pm) -4 (3.74 g, 7.8 mmol) mit einer katalytischen Menge AIBN auf 90 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde Tributylzinnhydrid (2.0 ml, 8.2 mmol) zugegeben und anschließend 4 h gerührt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion mittels einer geringen Menge Trichlormethan gestoppt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) ergab (\pm) -5a (1.81 g, 52 %) in Form einer farblosen Flüssigkeit. – R_F (n-Hexan/Ethylacetat 10:1) = 0.38. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 211 nm (4.26). - IR (Film): v = 3318m, 3064m, 3031m,2954s, 2929s, 2857s, 1724w, 1496m, 1472m, 1454m, 1388m, 1362*m*, 1255*s*, 1208*m*, 1090*s*, 1028*m*, 1006*m* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34 - 7.24$ (*m*, 10 H, phenyl), 4.62 (d, ${}^{3}J_{H,H} = 2.9$, ${}^{2}J_{H,F} = 66.4$, 1 H, CHF), 4.57 – 4.44 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.83-3.40 (m, 6 H, CH₂O), 1.51-1.44 (m, 1 H, cyclopropan), 0.92-0.75 (m, 9 H, CH₃C), 0.06-0.03 (*m*, 6 H, CH₃Si). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.58 (s, C_q phenyl), 138.27 (s, C_q phenyl), 128.32 – 127.42 (*m*, C phenyl), 78.39 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F} = 230.4$ Hz, CHF), 73.03 (t, CH₂-phenyl), 72.45 (t, CH₂-phenyl), 68.93 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 8.0 \text{ Hz}, \text{CH}_{2}\text{OBn}_{trans}), 67.68 (t, \text{CH}_{2}\text{OBn}_{cis}), 59.46$ $(t, CH_2OSi), 30.61 (d, {}^{2}J_{C,F} = 11.0 Hz, C-2), 29.23 (dd, {}^{2}J_{C,F})$ = 9.0 Hz, C-1), 25.87 (q, CH₃C), 18.19 (s, CCH₃), -5.30(q, CH₃Si), -5.354 (q, CH₃Si). - ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -219.65 (dd, {}^{1}J_{F,H} = 63.5 \text{ Hz}, {}^{3}J_{F,H} = 22.0 \text{ Hz},$ F). - HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 µ l/min, N₂, Methanol + LiClO₄): m/z (%) = 483.3 (33) [MLiMeOH⁺], 451.4 (100) $[MLi^+].$

(\pm)-tert-Butyldimethylsilyl-[(1RS, 3RS)-syn-2,2-bis(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]methanol [(\pm)-**5b**]

Durch die säulenchromatographische Aufarbeitung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) der unter (\pm) -**5a** beschriebenen Reaktion wurde (\pm) -**5b** (1.21 g, 35 %) als farblose Flüssigkeit erhalten. – R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) = 0.32. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 212 nm (4.24). – IR (Film):

v = 3064w, 3031w, 2954m, 2929m, 2854m, 1948w, 1496w,1471w, 1454m, 1388w, 1362m, 1255m, 1213w, 1141m, 1089s, 1028m, 1006w cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34 - 7.24$ (*m*, 10 H, phenyl), 4.67 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 6.1 Hz, ${}^{2}J_{\text{H,H}} = 66.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, \text{ CHF}), 4.57 - 4.43 (m, 4 \text{ H}, \text{ CH}_{2}$ phenyl), 3.98-3.35 (m, 6 H, CH₂O), 1.32-1.38 (m, 1 H, cyclopropan), 0.90-0.83 (m, 9 H, CH₃C), 0.05-0.03 (m, 6 H, CH₃Si). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.53 (s, Cqphenyl), 138.41 (s, Cq phenyl), 128.42-127.52 (m, C phenyl), 78.37 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F}$ = 235.8 Hz, CHF), 72.92 (*t*, CH₂phenyl), 71.17 (t, CH₂OBn_{trans}), 64.80 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 8.4$ Hz, CH_2OBn_{cis}), 56.87 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F}$ = 9.5 Hz, CH_2OSi), 29.23 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} = 9.1$ Hz, C-2), 26.11 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F} = 10.0$ Hz, C-1), 25.80 (q, CH_3C) , 18.16 (s, CCH_3) , -5.33 - -5.56 (q, CH_3Si) . $-{}^{19}$ F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -233.92$ (d, ${}^{2}J_{F,H} =$ 62.3 Hz, F). - HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N2, Methanol + LiClO₄): *m*/*z* (%) = 483.3 (33) [MLiMeOH⁺], 451.5 (100) [MLi⁺].

(\pm) -[(1RS, 3RS)-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]carbonsäure [(\pm) -6]

Eine Lösung von (\pm) -1 (5.46 g, 16.6 mmol), TEMPO (0.14 g, 0.8 mmol), KBr (0.97 g, 8.2 mmol) und Wasser (1 ml) in Dichlormethan (36 ml) wurde im Eisbad auf -5 °C gekühlt. Unter heftigem Rühren wurde NaOCl-Lösung (82 ml, 1 M in Wasser, 82 mmol), deren pH unmittelbar vorher mit NaHCO₃ (0.53 mg) auf 9.5 eingestellt wurde, zugegeben. Die Temperatur stieg dabei auf 10-15 °C an. Nach Beendigung der Zugabe wurde bei dieser Temperatur noch 15 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 proz. wässriger HCl (142 ml), die KI (3.56 g) enthielt, 6proz. wässriger Na₂S₂O₃ (70 ml) und Wasser (2×70 ml) gewaschen. Nach der Trocknung über MgSO₄ und Entfernung des Lösungsmittels wurde (\pm) -6 (5.96 g, 94 %) als gelbes Öl erhalten. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{max} = 212 \text{ nm} (4.28).$ – IR (Film): v = 3063m, 3031m, 2870m, 1703s, 1496m, 1454s, 1416*m*, 1365*m*, 1274*m*, 1208*s*, 1177*m*, 1098*s*, 1028*m* cm⁻¹. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (*m*, 10 H, phenyl), 4.91 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 2.7$ Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 62.7$ Hz, 1 H, CHF_{anti}), 4.78 $(dd, {}^{3}J_{H,H} = 6.2 \text{ Hz}, {}^{2}J_{H,F} = 64.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, \text{CHF}_{syn}), 4.56 -$ 4.37 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 4.00-3.40 (m, 4 H, CH₂O), 2.09-1.98 (m, 1 H, cyclopropan). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.52$ (s, CO), 138.08 (s, C_q phenyl), 128.53 – 127.65 (*m*, C phenyl), 78.73 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F} = 246.6$ Hz, CHF_{anti}), 74.74 (dd, CHF_{syn}), 73.14 (t, CH₂-phenyl), 73.04 (t, CH₂phenyl), 72.85 (t, CH₂OBn_{trans syn}), 69.47 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 8.3$ Hz, $CH_2OBn_{trans anti}$), 67.13 (dt, ${}^3J_{C,F}$ = 7.5 Hz, $CH_2OBn_{cis syn}$), 65.10 (t, CH₂OBn_{cis anti}), 37.26 (d, ${}^{2}J_{C,F} = 8.3$ Hz, C-2_{anti}), 32.44 (d, ${}^{2}J_{C,F}$ = 7.4 Hz, C-2_{syn}), 28.01 (dd, ${}^{2}J_{C,F}$ = 12.4 Hz, C-1_{anti}), 24.82 (dd, ${}^{2}J_{C,F} = 10.4$ Hz, C-1_{syn}). - 19 F-NMR

(188 MHz, CDCl₃): $\delta = -216.24$ (*dd*, ${}^{2}J_{F,H} = 63.6$ Hz, ${}^{3}J_{F,H} = 17.1$ Hz, F_{anti}), -229.62 (*d*, ${}^{2}J_{F,H} = 63.6$ Hz, F_{syn}). - HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 367.3 (40) [MNa⁺], 351.3 (100) [MLi⁺].

(±)-[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]carbonylazid [(±)-7]

Zu einer auf -5 °C gekühlten Lösung von (\pm) -6 (5.96 g, 17.3 mmol) in trockenem Aceton (12 ml) unter Argon wurden nacheinander trockenes Triethylamin (1.75 g, 17.3 mmol) und Ethylchlorformiat (1.95 g, 17.3 mmol) gegeben. Bei dieser Temperatur wurde 30 min gerührt und anschließend eine Lösung von NaN₃ (1.56 g, 24.3 mmol) in Wasser (4 ml) zugegeben. Nach abermaligem Rühren bei 0 °C über eine Stunde wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 \times 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO4 getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde (\pm)-7 (3.07 g, 48 %) aus dem Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:1) als cremefarbener Feststoff isoliert. $-R_F$ (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) = 0.39. - UV/vis (Methanol): $\lambda_{max} = 209 \text{ nm} (4.43). - \text{IR} (\text{KBr}): v = 3376m, 3089m,$ 3064m, 3039m, 2974m, 2912m, 2886s, 2863s, 2336m, 2269m, 2218m, 2155s, 1695s, 1602w, 1584w, 1498s, 1474s, 1456s, 1419s, 1388m, 1375m, 1362s, 1344s, 1303s, 1275m, 1236s, 1215s, 1182s, 1170s, 1156s, 1136s, 1114s, 1099s, 1049s, 1033s cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36–7.24 (*m*, 10 H, phenyl), 4.98 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 2.7$ Hz, ${}^{2}J_{H,F}$ = 62.3 Hz, 1 H, CHF), 4.56-4.37 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.98 + 3.46 (AB, $J_{AB} = -10.1$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 2.9$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.97 + 3.38 (AB, $J_{AB} = -10.1$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} =$ 2.9 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 2.06 (dd, ${}^{3}J_{H,H} = 2.7$ Hz, ${}^{2}J_{H,F} =$ 17.3 Hz, 1 H, cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.59$ (s, CO), 138.06 (s, C_q phenyl), 128.55 – 127.74 (*m*, C phenyl), 80.10 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F} = 237.8$ Hz, CHF), 73.15 (*t*, CH₂-phenyl), 75.87 (*t*, CH₂-phenyl), 66.88 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F}$ = 7.0 Hz, CH₂OBn_{trans}), 64.74 (t, CH₂OBn_{cis}), 39.09 (d, ²J_{C,F} = 8.3 Hz, C-2), 30.24 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 12.8 Hz, C-1). – 19 F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -215.29 (dd, {}^{2}J_{F,H} = 60.9 \text{ Hz}, {}^{3}J_{F,H}$ = 17.1 Hz. F).

(\pm) -[(1RS, 3RS)-syn-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]carbonylazid [(\pm) -8]

Verbindung (\pm) -8 (1.21 g, 19 %), ein gelbes Öl, wurde aus dem Rückstand der für die Synthese von (\pm) -7 beschriebenen Reaktion durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) isoliert. – R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) = 0.30. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{max} = 212 \text{ nm} (4.33)$. – IR (Film): v = 3339m, 3064*m*, 3032*m*, 2864*m*, 2144*m*, 1956*w*, 1715*s*, 1602*m*, 1538*s*, 1496*m*, 1455*s*, 1362*s*, 1314*m*, 1272*s*, 1220s, 1177s, 1096s, 1027s cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (*m*, 10 H, phenyl), 4.80 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 6.2 Hz, 1 H, CHF), 4.52 – 4.41 (*m*, 4 H, CH₂-phenyl), 4.04 + 3.63 (AB, *J_{AB}* = -10.5 Hz, ⁴*J*_{H,F} = 2.3 Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.98 + 3.49 (AB, *J_{AB}* = -10.5 Hz, ⁴*J*_{H,F} = 2.1 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 1.96 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 6.2 Hz, ³*J*_{H,F} = 17.3 Hz, 1 H, cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.92 (*s*, CO), 138.27 (*s*, C_{*q*} phenyl), 137.69 (*s*, C_{*q*} phenyl), 128.56 – 127.72 (*m*, C phenyl), 76.81 (*dd*, ¹*J*_{C,F} = 238.3 Hz, CHF), 73.24 (*t*, CH₂-phenyl), 73.18 (*t*, CH₂-phenyl), 69.27 (*t*, CH₂OBn_{trans}), 62.68 (*dt*, ³*J*_{C,F} = 8.3 Hz, CH₂OBn_{cis}), 34.24 (*d*, ²*J*_{C,F} = 7.5 Hz, C-2), 26.96 (*dd*, ²*J*_{C,F} = 9.5 Hz, C-1). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -229.08 (*dd*, ²*J*_{F,H} = 64.8 Hz, ³*J*_{F,H} = 4.9 Hz, F).

(±)-[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-(3-methoxy-2-methyl-acryloyl)harnstoff [(±)-9]

Eine Lösung von (\pm) -7 (3.07 g, 8.3 mmol) in trockenem Toluol (17 ml) unter Argon wurde 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung und Abkühlung der Reaktionsmischung auf 85 °C wurde 3-Methoxy-2methyl-2-propenamid (1.18 g, 10.0 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Rühren bei dieser Temperatur wurde über Nacht fortgesetzt. Nach Abkühlung und vollständiger Einengung des Reaktionsgemischs wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1) aufgearbeitet. (\pm)-9 (2.39 g, 63 %) wurde als orangefarbenes Öl erhalten. – R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.26. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{max} = 238$ nm (3.91). – IR (KBr): v = 3432m, 3254w, 3031w, 2925w, 2858w, 1687s, 1654s, 1536m, 1477m, 1452m, 1151m, 1115m, 1092m, 1077*m* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.06 (*s*, 1 H, CONHCO), 8.70 (s, 1 H, NH), 7.37-7.24 (m, 11 H, phenyl, HCO), 4.62 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 1.6$ Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 61.3$ Hz, 1 H, CHF), 4.57–4.45 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.94 + 3.40 (AB, $J_{AB} = -10.5$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.4$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.92 + 3.35 (AB, $J_{AB} = -10.5$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.6$ Hz, 2 H, CH2OBntrans), 3.82 (s, 3 H, CH3O), 3.10-3.05 (m, 1 H, cyclopropan), 1.75(*d*, ${}^{4}J_{H,H} = 1.0$ Hz, 3 H, CH₃). – ${}^{13}C$ -NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.37$ (s, CO), 158.59 (s, NHCONH), 155.52 (d, HCO), 138.32 (s, Cq phenyl), 138.06 (s, C_a phenyl), 128.61-127.03 (m, C phenyl), 107.46 (s, CCH₃), 78.43 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F}$ = 235.8 Hz, CHF), 73.35 (*t*, CH₂phenyl), 72.68 (t, CH₂-phenyl), 67.20 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 12.8$ Hz, CH2OBntrans), 65.27 (t, CH2OBncis), 61.41 (q, OCH3), 35.54 (*d*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 14.1 Hz, C-2), 32.24 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 11.2 Hz, C-1), 8.60 (q, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = $-220.16 (dd, {}^{2}J_{F,H} = 62.1 \text{ Hz}, {}^{3}J_{F,H} = 14.6 \text{ Hz}, \text{ F}); \text{ HPLC-}$ MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 511.2 (26) [MNaMeOH⁺], 495.3 (13) [MLiMeOH⁺], 479.3 (100) [MNa⁺], 463.3 (46) [MLi⁺].

(\pm) -[(1RS, 3RS)-syn-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-(3-methoxy-2-methyl-acryloyl)harnstoff [(\pm) -10]

 (\pm) -8 (1.21 g, 3.3 mmol) wurde in trockenem Toluol (8 ml) unter Argon gelöst und für 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde Reaktionsmischung auf 85 °C abgekühlt und 3-Methoxy-2-methyl-2-propenamid (0.47 g, 4 mmol) in einer Portion zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung und Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbliebene Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. (\pm) -10 (0.66 g, 44 %) wurde als weißer Feststoff erhalten. – Schmp. 122 °C. – R_F (n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.15. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 263 nm (4.25). - IR (KBr): v = 3247m, 3089w, 3030m,2923w, 2879m, 2802w, 1688s, 1657s, 1538s, 1495m, 1454m, 1414m, 1400m, 1368m, 1297s, 1230s, 1187m, 1151s, 1124m, 1096s, 1028m, 1012m cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.12$ (s, 1 H, CONHCO), 8.39 (s, 1 H, NH), 7.36–7.23 (*m*, 11 H, phenyl, HCO), 4.65 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 5.5$ Hz, ${}^{2}J_{H,F} =$ 58.0 Hz, 1 H, CHF), 4.56-4.45 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.79 (s, 3 H, CH₃O), 3.80-3.32 (m, 4 H, CH₂OBn), 3.00-2.97 (*m*, 1 H, cyclopropan), 1.76 (*d*, ${}^{4}J_{H,H} = 1.0$ Hz, 3 H, CH₃). -¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.33 (*s*, CO), 158.73 (s, NHCONH), 155.54 (d, HCO), 138.38 (s, C_q phenyl), 138.05 (s, C_q phenyl), 107.21 (s, CCH₃), 73.95 (dd, ${}^{1}J_{C,F}$ = 229.1 Hz, CHF), 73.19 (t, CH₂-phenyl), 73.00 (t, CH₂phenyl), 69.40 (t, CH₂OBn_{trans}), 64.10 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH_2OBn_{cis}), 61.35 (q, OCH₃), 31.73 (d, ${}^2J_{C,F}$ = 9.5 Hz, C-2), 27.72 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F} = 7.9$ Hz, C-1), 8.62 (*q*, CH₃). – ${}^{19}F_{-}$ NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -236.00 (d, {}^{2}J_{F,H} = 63.4 \text{ Hz},$ F). - HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 479.2 (100) [MNa⁺], 463.4 (31) [MLi⁺].

(±)-[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-(3-ethoxy-acryloyl)harnstoff [(±)-**11**]

Eine Lösung von (\pm) -7 (3.07 g, 8.3 mmol) in trockenem Toluol (16 ml) unter Argon wurde 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung und Abkühlung der Reaktionsmischung auf 85 °C wurde 3-Ethoxy-2-propenamid (1.18 g, 10.0 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Rühren bei dieser Temperatur wurde über Nacht fortgesetzt. Nach Abkühlung und vollständiger Einengung des Reaktionsgemischs wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1) aufgearbeitet. (\pm)-11 (1.14 g, 30 %) wurde als weißer Feststoff erhalten. - Schmp. 101 °C. - R_F (n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.27. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 256 nm (4.25). - IR (KBr): v = 3439m, 3108w, 3031w,2980w, 1707m, 1681s, 1621s, 1543m, 1496w, 1453w, 1396w, 1364w, 1242w, 1194w, 1152m, 1115m, 1094m, 1074w, 1027w cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

= 9.85 (s, 1 H, CONHCO), 8.94 (s, 1 H, NH), 7.63 (d, ${}^{3}J_{H,H} = 12.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, \text{HCO}), 7.36 - 7.24 (m, 10 \text{ H}, \text{phenyl}),$ 5.37 (*d*, ${}^{3}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, 1 H, HCCO), 4.63 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H}$ = 1.9 Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 59.6$ Hz, 1 H, CHF), 4.54–4.45 (*m*, 4 H, CH₂-phenyl), 3.96-3.32 (*m*, 6 H, CH₂OBn, CH₂O), 3.05-3.01 (*m*, 1 H, cyclopropan), 1.30 (*t*, ${}^{3}J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.05 (s, CO), 162.89 (s, NHCONH), 156.45 (d, HCO), 138.34 (s, Cq phenyl), 138.06 (s, Cq phenyl), 128.63-127.67 (m, C phenyl), 97.78 (*d*, HCCO), 78.59 (*dd*, ¹*J*_{C,F} = 235.3 Hz, CHF), 73.37 (*t*, CH₂-phenyl), 72.70 (*t*, CH₂-phenyl), 67.16 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F}$ = 12.4 Hz, CH₂OBn_{trans}), 67.03 (t, CH₂OBn_{cis}), 35.52 (d, ${}^{2}J_{C,F}$ = 13.7 Hz, C-2), 32.48 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 11.2 Hz, C-1), 14.18 (q, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = –221.61 $(dd, {}^{2}J_{F,H} = 60.9 \text{ Hz}, {}^{3}J_{F,H} = 14.8 \text{ Hz}, \text{ F}). - \text{HPLC-MS}$ (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 934.8 (5) [M₂Na⁺], 918.8 (27) [M₂Li⁺], 479.2 (100) [MNa⁺], 463.3 (55) [MLi⁺].

(\pm) -[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluor-cyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -12]

Für die Ringschlussreaktion wurde (\pm) -9 (2.39 g, 5.2 mmol) mit Propanol (34 ml) und H₂SO₄ (17 ml, 2 N in Wasser) 1 h 30 min bei 85 °C behandelt. Nach der Abkühlung wurde die Mischung mit NaOH (2 N in Wasser) neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 \times 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) wurde (\pm) -12 (0.95 g, 43 %) als weißer Feststoff erhalten. - Schmp. 79 °C. - R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.24. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 277$ nm (3.79). – IR (KBr): v = 3435m, 3176m, 3032m, 2922m, 2869m, 2361w, 1707s, 1496m, 1454s, 1376m, 1318m, 1199m, 1096s cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (s, 1 H, NH), 7.34 – 7.14 (m, 10 H, phenyl), 7.04 (d, ${}^{4}J_{H,H}$ = 1.3 Hz, 6'-H), 5.06 (dd, ${}^{3}J_{H,H}$ = 1.8 Hz, ${}^{2}J_{H,F}$ = 60.5 Hz, 1 H, CHF), 4.61 (*m*, 4 H, CH₂phenyl), 3.99 + 3.53 (AB, $J_{AB} = -10.4$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 0.8$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.72 + 3.51 (AB, $J_{AB} = -10.2$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 2.6$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 3.24 (dd, ${}^{3}J_{H,H} = 1.9$ Hz, ${}^{3}J_{H,F}$ = 18.7 Hz, 1 H, cyclopropan), 1.74 (d, ${}^{4}J_{H,H}$ = 1.0 Hz, 3 H, CH₃). $-^{13}$ C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.28$ (s, C-4'), 151.47 (s, C-2'), 140.22 (d, C-6'), 138.00 (s, Cq phenyl), 137.31 (s, Cq phenyl), 128.41-127.63 (m, C phenyl), 110.51 (s, C(5'), 76.04 (dd, ${}^{1}J_{C,F}$ =235.4 Hz, CHF), 73.32 (*t*, CH₂-phenyl), 72.85 (*t*, CH₂-phenyl), 66.91 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F}$ = 7.5 Hz, CH₂OBn_{trans}), 66.29 (t, CH₂OBn_{cis}), 42.77 (d, ²J_{C,F} = 14.5 Hz, C-2), 34.50 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 10.8 Hz, C-1), 11.89 (*q*,

CH₃). - ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -221.40$ (*dd*, ²*J*_{F,H} = 59.8 Hz, ³*J*_{F,H} = 19.5 Hz, F). - HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): *m*/*z* (%) = 447.3 (72) [MNa⁺], 431.4 (100) [MLi⁺], 425.3 (47) [MH⁺]. - HRMS: ber. für C₂₄H₂₅FN₂O₄: 424.17984; gef.: 424.17985.

(\pm) -[(1RS, 3RS)-syn-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -13]

Zu einer Suspension von (\pm) -10 (0.66 g, 1.4 mmol) in Propanol (8.5 ml) wurde H₂SO₄ (4 ml, 2 N in Wasser) gegeben. Die Mischung wurde 1 h 30 min bei 85 °C gerührt, anschließend abgekühlt und mit NaOH (2 N in Wasser) neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 \times 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) wurde (\pm) -13 (0.36 g, 61 %) als weißer Feststoff erhalten. - Schmp. 104 °C. - R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.24. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm} (4.00). - \text{IR} (\text{KBr}): v = 3433m, 3032m,$ 2864m, 1713s, 1671s, 1452m, 1365m, 1314m, 1261m, 1207w, 1160w, 1089m, 1028m cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.82$ (s, 1 H, NH), 7.36 – 7.24 (m, 11 H, phenyl, 6'-H), 4.92 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 5.3$ Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 62.9$ Hz, 1 H, CHF), 4.53 - 4.42 (*m*, 4 H, CH₂-phenyl), 3.81 + 3.63 (AB, $J_{AB} =$ -9.6 Hz, ${}^{4}J_{\text{H,F}} = 2.7$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.70 + 3.58 (AB, $J_{AB} = -10.6$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 2.7$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 3.09 (*m*, 1 H, cyclopropan), 1.85 (*d*, ${}^{4}J_{H,H} = 0.6$ Hz, 3 H, CH₃). -¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.03 (*s*, C-4'), 151.79 (s, 2'-H), 141.76 (d, C-6'), 137.77 (s, Cq phenyl), 128.53-127.66 (m, C phenyl), 110.52 (s, C(5')), 73.47 (dd, ${}^{1}J_{C,F}$ = 230.4 Hz, CHF), 73.34 (t, CH2-phenyl), 72.24 (t, CH2phenyl), 68.58 (t, CH₂OBn_{trans}), 64.37 (dt, ${}^{3}J_{C,F} = 9.9$ Hz, CH₂OBn_{*cis*}), 37.40 (*d*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 8.3 Hz, C-2), 29.58 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F}$ = 7.9 Hz, C-1), 12.09 (q, CH₃). - ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -233.49$ (*d*, ²*J*_{F,H} = 63.5 Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 479.2 (41) [MNaMeOH⁺], 463.3 (16) [MLiMeOH⁺], 447.4 (100) [MNa⁺], 431.5 (33) [MLi⁺], 425.4 (29) [MH⁺]. – HRMS: ber. für C₂₄H₂₅FN₂O4_x: 424.17984; gef.: 424.17985.

(\pm) -[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(hydroxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -14]

Zu einer Lösung des Benzylethers **12** (0.95 g, 2.2 mmol) in Methanol (19 ml) wurden *Pearlman's*-Katalysator (2.36 g) und Cyclohexen (19 ml) gegeben und dieses Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbleibende Rückstand

säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt und (\pm)-14 als weißer Feststoff (0.29 g, 55 %) erhalten. – Schmp. 165 °C. – R_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.40. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 276 nm (3.96). - IR (KBr): v = 3426s, 3354s, 3158m, 3018s, 2899m, 2823m, 2838w, 2490w, 1703s, 1644s, 1463s, 1423s, 1386m, 1346m, 1298s, 1220m, 1193m, 1158m, 1117s, 1090m, 1053m, 1034s, 1025s, 1001s cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.45 (d, ${}^{4}J_{H,H}$ = 1.2 Hz, 1 H, 6'-H), 5.10 (dd, ${}^{3}J_{H,H}$ = 1.9, ${}^{2}J_{\rm H,F}$ = 60.7 Hz, 1 H, CHF), 3.94 + 3.59 (AB, $J_{\rm AB}$ = -11.7 Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.2$ Hz, 2 H, CH₂OH_{cis}), 3.74 + 3.59 (AB, $J_{AB} = -11.7$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.4$ Hz, 2 H, CH₂OH_{trans}), 3.40 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} = 1.9$ Hz, ${}^{3}J_{H,F} = 18.7$ Hz, 1 H, cyclopropan), 1.85 (*d*, ${}^{4}J_{H,H}$ = 1.2 Hz, 3 H, CH₃). – 13 C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.73 (*s*, C-4'), 153.94 (*s*, C-2'), 142.70 (*d*, C-6'), 111.74 (s, C-5'), 78.38 (dd, ${}^{1}J_{C,F} = 233.3$ Hz, CHF), $60.34 (dt, {}^{3}J_{C,F} = 8.3 \text{ Hz}, \text{CH}_{2}\text{OH}_{trans}), 59.29 (t, \text{CH}_{2}\text{OH}_{cis}),$ 44.68 (d, ${}^{2}J_{C,F}$ = 14.5 Hz, C(2)), 38.78 (dd, ${}^{2}J_{C,F}$ = 10.4 Hz, C-1), 12.10 (q, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ $= -220.56 \ (dd, {}^{2}J_{F,H} = 60.3 \text{ Hz}, {}^{3}J_{F,H} = 21.9 \text{ Hz}, \text{ F}). -$ HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8µl/min, N₂, Methanol): m/z (%) $= 267.2 (18) [MNa^+], 251.3 (100) [MLi^+]. - HRMS: ber.$ für C10H13FN2O4: 244.08594; gef.: 244.08594.

 (\pm) -[(1RS, 3RS)-syn-2,2-Di(hydroxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -15]

Zu einer Lösung des Benzylethers 13 (0.36 g, 0.8 mmol) in Methanol (7 ml) wurden Pearlman's-Katalysator (0.86 g) und Cyclohexen (7 ml) gegeben und dieses Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 9:1) geneinigt und (\pm) -15 als weißes Gel (0.10 g, 51 %) erhalten. – R_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.31. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm} (3.95). - \text{IR} (\text{Film}): v = 3400m$, 2925m, 2854m, 1678s, 1463m, 1384m, 1296m, 1120m, $1027m \text{ cm}^{-1}$. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.39 $(t, {}^{4}J_{H,H} = 1.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 6'\text{-H}), 4.88 (dd, {}^{3}J_{H,H} = 5.4, {}^{2}J_{H,F})$ =62.9 Hz, 1 H, CHF), 3.86-3.62 (m, 4 H, CH₂OH), 3.01 (dd, ${}^{3}J_{\rm H,F} = 15.3$ Hz, 1 H, cyclopropan), 1.85 (d, ${}^{4}J_{\rm H,H} = 1.2$ Hz, 3 H, CH₃). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.71 (s, C-(4'), 154.61 (s, C-2'), 144.26 (d, C-6'), 111.53 (s, C-5'), 75.16 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F}$ = 227.9 Hz, CHF), 62.08 (*t*, CH₂OH_{trans}), 57.09 (*dt*, ${}^{3}J_{C,F} = 10.8$ Hz, CH₂OH_{cis}), 38.86 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} =$ 8.3 Hz, C-2), 33.67 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F} = 7.5$ Hz, C-1), 12.11 (*q*, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = –232.60 (*d*, ${}^{2}J_{\text{F,H}} = 62.1 \text{ Hz}, \text{ F}$). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 299.3 (30) [MNaMeOH⁺], 267.3 (33)[MNa⁺]. – HRMS: ber. für C₁₀H₁₃FN₂O₄: 244.08594; gef.: 244.08594.

(\pm) -[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(benzyloxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -**16**]

Für die Ringschlussreaktion wurde (\pm) -11 (1.14 g, 2.5 mmol) mit Propanol (16 ml) und H₂SO₄ (8 ml, 2 N in Wasser) 1 h 30 min bei 85 °C behandelt. Nach der Abkühlung wurde die Mischung mit NaOH (2 N in Wasser) neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 \times 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1) wurde (\pm) -16 (0.75 g, 73 %) als farbloses Gel erhalten. – R_F (*n*-Hexan/Essigester 1:1) = 0.20. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{max} = 273$ nm (3.81). – IR (Film): v = 3060w, 2866w, 1692s, 1496w, 1453m, 1386w, 1365w,1294w, 1216w, 1099m, 1028w cm⁻¹. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.50 (s, 1 \text{ H}, \text{NH}), 7.35 - 7.15 (m, 11 \text{ H}, \text{phenyl}),$ 6'-H), 5.54 (d, ${}^{3}J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 5.03 (dd, ${}^{3}J_{H,H}$ = 1.9 Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 60.5$ Hz, 1 H, CHF), 4.59 - 4.35 (*m*, 4 H, CH₂phenyl), 3.94 + 3.52 (AB, $J_{AB} = -10.5$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.0$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.69 + 3.51 (AB, $J_{AB} = -9.9$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} =$ 2.5 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 3.26 (dd, ${}^{3}J_{H,H} = 1.9$ Hz, ${}^{3}J_{H,F} =$ 18.5 Hz, cyclopropan). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.62 (s, C(4')), 151.24 (s, C-2'), 144.47 (d, C-6'), 137.97 (s, C_q phenyl), 137.18 (s, C_q phenyl), 128.51–127.96 (m, C phenyl), 102.10 (*d*, C(5')), 75.95 (*dd*, ${}^{1}J_{C,F} = 236.2$ Hz, CHF), 73.48 (t, CH₂-phenyl), 72.95 (t, CH₂-phenyl), 66.88 $(dt, {}^{3}J_{C,F} = 7.4 \text{ Hz}, \text{CH}_2\text{OBn}_{trans}), 66.20 (t, \text{CH}_2\text{OBn}_{cis}),$ 42.94 (d, ${}^{2}J_{C,F} = 14.9$ Hz, C-2), 34.58 (dd, ${}^{2}J_{C,F} = 10.8$ Hz, C-1). $-{}^{19}$ F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -221.44$ (*dd*, ${}^{2}J_{F,H}$ = 58.5 Hz, ${}^{3}J_{F,H} = 18.3$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 433.3 (100) [MNa⁺], 417.5 (30) [MLi⁺], 411.3 (8) [MH⁺]. - HRMS: ber. für C23H23FN2O4: 410.16419; gef.: 410.16420.

- [1] R. Csuk, Y. von Scholz, Tetrahedron 51, 7193 (1995).
- [2] a) G. Seyferth, S. P. Hopper, J. Org. Chem. 37, 4070 (1972); b) G. Seyferth, K. V. Darragh, J. Org. Chem. 35, 1297 (1970); c) G. Seyferth, K. V. Darragh, J. Organomet. Chem. 11, 97 (1968); d) G. Seyferth, G. J. Murphy, J. Organomet. Chem. 49, 117 (1973).
- [3] M. Schlosser, G. Heinz, L. Van Chau, Chem. Ber. 104, 1921 (1971).
- [4] T. Ando, T. Ishihara, E. Ohtani, H. Sawada, J. Org. Chem. 46, 4446 (1981).
- [5] T. Kawamura, M. Tsumura, Y. Yokomichi, T. Yonezawa, J. Am. Chem. Soc. 99, 8251 (1977).

(±)-[(1RS, 3RS)-anti-2,2-Di(hydroxymethyl)-3-fluorcyclopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(±)-17]

Zu einer Lösung des Benzylethers 16 (0.75 g, 1.8 mmol) in Methanol (16 ml) wurden *Pearlman's*-Katalysator (1.93 g) und Cyclohexen (16 ml) gegeben und dieses Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt und (\pm) -17 als weißer Feststoff (0.22 g, 50 %) erhalten. - Schmp. 178 °C. - R_F (Essigester/Methanol 9:1) = 0.30. – UV/vis (Methanol): λ_{max} = 272 nm (3.90). – IR (KBr): v = 3426s, 3040m, 2361w, 1678s, 1449m, 1393m, 1344*m*, 1287*m*, 1120*m*, 1072*m*, 1019*m* cm⁻¹. - ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.60 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.0 Hz, 1 H, 6'-H), 5.64 (*d*, ${}^{3}J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 5.09 (*dd*, ${}^{3}J_{H,H} =$ 2.0 Hz, ${}^{2}J_{H,F} = 60.7$ Hz, 1 H, CHF), 3.93 + 3.62 (AB, J_{AB} = -11.7 Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.4$ Hz, 2 H, CH₂OH_{cis}), 3.73 + 3.62 (AB, $J_{AB} = -11.7$ Hz, ${}^{4}J_{H,F} = 1.5$ Hz, 2 H, CH₂OH_{trans}), 3.42 (dd, ${}^{3}J_{H,H} = 1.9$ Hz, ${}^{3}J_{H,F} = 19.6$, 1 H, cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.53 (*s*, C-4'), 153.22 (s, C-2'), 147.06 (d, C-6'), 102.78 (d, C-5'), 78.21 (dd, ¹J_{C.F} = 233.3 Hz, CHF), 60.38 (dt, ${}^{3}J_{C,F}$ = 7.9 Hz, CH₂OH_{trans}), 59.27 (*t*, CH₂OH_{*cis*}), 44.84 (*d*, ${}^{2}J_{C,F} = 14.1$ Hz, C-2), 38.75 (*dd*, ${}^{2}J_{C,F} = 10.8$ Hz, C-1). – 19 F-NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -220.95 \ (dd, {}^{2}J_{\text{F,H}} = 62.1 \text{ Hz}, {}^{3}J_{\text{F,H}} = 18.2 \text{ Hz}, \text{ F}). -$ HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 237.3 (100) [MLi⁺]. - HRMS: ber. für $C_9H_{11}FN_2O_4$: 230.07029; gef.: 230.07030.

Dank

Wir bedanken uns bei den Europ. Gemeinschaften (SCI*-CT92-0780) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung.

- [6] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).
- [7] J. Weinstock, J. Org. Chem. 26, 3511 (1961).
- [8] K. C. Murdock, R. B. Angier, J. Org. Chem. 27, 3317 (1962).
- [9] C. Kaiser, J. Weinstock, Org. Synth. 51, 48 (1971).
- [10] R. Csuk, Y. von Scholz, Z. Naturforsch. 52b, 1376 (1997).
- [11] A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, Synthesis 685 (1977).
- [12] G. M. Anantharamaiah, K. M. Sivanandaiah, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 490 (1977).
- [13] R. Csuk, G. Thiede, Tetrahedron 55, 739 (1999).