

Synthese monofluorierter cyclopropanoider Nucleosidanaloge

Synthesis of Monofluorinated Cyclopropanoid 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**, 345–355 (2003); eingegangen am 28. November 2002

Herrn Prof. Dr. Günter Adam, Halle (Saale), zum 70. Geburtstag gewidmet

Starting from a suitable protected (fluorocyclopropyl)methanol derivative a novel class of cyclopropanoid monofluorinated nucleoside analogues can be accessed very conveniently by a short sequence of steps.

Key words: Nucleoside Analogues, Cyclopropanes

Einleitung

Infektionskrankheiten stellen trotz der großen Erfolge in der Bekämpfung auch heute noch eine ernste gesundheitliche Bedrohung für die Menschen dar. Weltweit fallen ihnen ca. 17 Millionen Menschen jährlich zum Opfer. Impfmüdigkeit in der Bevölkerung, Ferntourismus und zunehmende Resistenz der Erreger gegen Antibiotika begünstigen die Verbreitung bekannter Infektionserkrankungen. Neue Erreger, wie das HIV-Virus, Hepatitis Viren und BSE, sowie neue Erkenntnisse der Grundlagenforschung über Zusammenhänge zwischen bestimmten Krebserkrankungen, der Arteriosklerose oder dem Magengeschwür und der Infektion mit mikrobiellen oder viralen Erregern, sind aktuelle Herausforderungen an die Forschung. Eine erfolgreiche Bekämpfung von Infektionskrankheiten erfordert Anstrengungen auf den Gebieten der Therapieforschung, der Epidemiologie und der Prävention. Die Synthese geeigneter Nucleosidanaloge als potentielle Therapeutica steht deshalb ungebrochen im Mittelpunkt zahlreicher Synthesen.

Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen unserer eigenen Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen carbocyclischer Nucleosidanaloge [1–3] interessierten wir uns speziell für die Synthese monofluorierter Analoga. Als zentrales Intermediat, das die Synthese zahlreicher Derivate erlauben sollte, wurde in einer vorgängigen Arbeit [4] bereits das *syn/anti*-Ge-

misch des (Fluorocyclopropyl)methanols (\pm)-1 identifiziert, welches mit den Pyrimidinderivaten 3-Benzoyl-thymin [5] (2), 3-Benzoyl-uracil [6] 3 und 3-Benzoyl-5-fluor-uracil [7] 4 in Mitsunobu-Reaktionen [8] mit Triphenylphosphan und Diisopropylazodicarboxylat jeweils zu den entsprechenden geschützten Nucleosidanaloga umgesetzt wurde.

Die Polaritäten der so erhaltenen *syn*- bzw. *anti*-konfigurierten Analoga wiesen auf dieser Synthesestufe eine hinreichend große Differenz auf, so daß eine Trennung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel möglich wurde. Die *anti*-Isomeren der Thymidin-, Uridin- und 5-Fluoruracil-Analoga (\pm)-5, (\pm)-6 und (\pm)-7 wurden in Ausbeuten von 50 bis 60% isoliert. Die Abspaltung der Benzoylgruppen von (\pm)-5, (\pm)-6 und (\pm)-7 mit konzentriertem Ammoniak in Methanol lieferte die Nucleosidanaloge (\pm)-8, (\pm)-9 und (\pm)-10 in guten Ausbeuten.

In Analogie zu den bereits früher von uns beschriebenen difluorierten Analoga führt die Einführung eines Methylenspacer zwischen Heterocycles und Cyclopropanring in den entsprechenden NMR-Spektren zu Veränderungen in der Lage und den Kopplungen der Cyclopropane im Vergleich zu den ungespacerten Derivaten.

Die Einführung einer Methylengruppe führt zu einer Verschiebung der Lage des fluorierten Kohlenstoffs zu höherem Feld. Diese Verschiebung ist jedoch wesentlich schwächer ausgeprägt als bei den difluorierten Verbindungen und beträgt hier nur $|\Delta\delta| = 1.5$ ppm. Um den gleichen Betrag wer-

den die Signale der geminalen Methylengruppen zu höherem Feld verschoben. Der Methylengruppe kann im ^{13}C -NMR-Spektrum das Signal bei $\delta = 44.38$ ppm zugeordnet werden. Da die Verbindung (\pm)-**8** *anti*-konfiguriert ist, koppelt der Fluorsubstituent nicht mit der Methylengruppe; das Signal erscheint demzufolge als Singulett. Besonders stark wirkt sich die Veränderung der chemischen Umgebung auf die Lage der Ringkohlenstoffsignale aus; diese werden um einen Betrag von $|\Delta\delta| = 10$ ppm zu höherem Feld verschoben.

Ebenfalls zu höherem Feld wird im ^1H -NMR-Spektrum das Signal jenes Protons verschoben, das dem Fluorsubstituenten benachbart ist. Die Methylengruppe ist durch die Lage der Signale ihrer diastereotopen Protonen bei $\delta = 3.94$ ppm und 3.57 ppm gekennzeichnet. Die geminale Kopplung der Protonen beträgt $J_{\text{AB}} = -14.5$ Hz. Weiterhin koppeln sie mit dem Ringproton und dem Fluorkern ($^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ bzw. $^4J_{\text{H,F}} = 2.7$ Hz). Ebenso wie bei den ungespacerten Derivaten lagen sowohl die meisten ^1H - als auch ^{13}C -NMR-Signale der *syn*-Isomeren bei tieferem Feld als die Signale der *anti*-Isomeren. Tab. 1 fasst einige charakteristische NMR Daten zusammen.

Die transferhydrogenolytische Spaltung der Benzylether der Verbindungen (\pm)-**8**, (\pm)-**9** und (\pm)-**10** führte zur Entschützung der Hydroxylfunktion und damit zur Bildung der Nucleosidanaloga (\pm)-**12**, (\pm)-**13** und (\pm)-**14**.

Die *syn*-Isomeren der benzoylgeschützten Nucleosidanaloga konnten aus dem Reaktionsansatz der *Mitsunobu*-Reaktion des *syn/anti*-(Fluorcyclopropyl)methanols (\pm)-**1** mit den Pyrimidinbasen **2–4** mit Hilfe der Säulenchromatographie isoliert werden. Die Ausbeuten lagen dabei zwischen 26% (für das 5-Fluoruridin-Derivat (\pm)-**15**) und 40% (für das Uridin-Derivat (\pm)-**16**). Das Verhältnis der *syn*- und *anti*-Isomeren bestätigt dabei das aus dem ^1H -NMR-Spektrum berechnete Verhältnis der Diastereoisomeren nach der partiellen Reduktion des Chlorfluorcyclopropan zum Fluorcyclopropan. Sowohl der Wert des experimentell als auch des rechnerisch bestimmten Verhältnisses

liegt bei 1.4 und entspricht damit den Vorhersagen von Schlosser *et al.* [9].

Nach Abspaltung der Benzoylgruppe durch Ammonolyse und Entfernung der Benzylether unter transferhydrogenolytischen Bedingungen mit Cyclohexen und *Pearlmans* Katalysator in Methanol wurden die hydroxyfunktionalisierten Nucleosidanaloge (\pm)-**17**, (\pm)-**18** und (\pm)-**19** als weiße Feststoffe erhalten.

Wie bei den vorhergehenden fluorierten Nucleosidanaloga erfolgte die Kupplung des *syn/anti*-(Fluorcyclopropyl)methanols (\pm)-**1** mit Adenin in einer *Mitsunobu*-Reaktion in Gegenwart von Triphenylphosphoran und Diisopropylazodicarboxylat. Der Polaritätsunterschied der Diastereomeren war jedoch zu gering, um eine säulenchromatographische Trennung zu erzielen. Die Ausbeute der *Mitsunobu*-Reaktion lag für das *syn/anti*-Gemisch (\pm)-**20** bei 72%.

In einem zweiten Reaktionsschritt wurde (\pm)-**20** debenzylisiert. Dies erfolgte ebenfalls unter transferhydrogenolytischen Bedingungen mit Cyclohexen und *Pearlmans* Katalysator in 66-proz. Ausbeute; (\pm)-**21** wurde dabei als Gemisch der *syn*- und *anti*-Isomeren erhalten. Die Trennung der Stereoisomeren war erst mittels semipräparativer HPLC auf chiralem Trägermaterial möglich.

Die Verwendung dieser Verbindungen als potentielle antivirale Chemotherapeutika erfordert jedoch die Trennung der Racemate in ihre entsprechenden Enantiomeren, wobei das große medizinische Interesse an enantiomerenreinen Wirkstoffen auf der Erkenntnis beruht, daß zwei Enantiomere mitunter vollständig unterschiedliche Wechselwirkungen mit chiralen Rezeptorstellen eingehen können.

Bisher beschriebene Synthesen enantiomerenreiner cyclopropanoider Nucleosidanaloga gingen bislang meist von optisch reinen Zwischenstufen aus, die ihrerseits durch enantioselektive enzymatische Verseifungen [10–12] erhalten wurden. So erfolgte die Trennung der Enantiomeren sowohl von 1,2-Bis(hydroxymethyl)-3,3-difluorcyclopropanen als auch an *cis*-2-Fluor-cyclopropancarbon-

Kern	1-H	3-H	C-1	C-2	C-3	F
<i>anti</i> -Isomer 8	1.53	4.61	22.24	28.01	76.01	-218.66
<i>syn</i> -Isomer 11	1.51–1.36	4.62	25.84	31.29	77.37	-231.45

Tab. 1. Vergleich ausgewählter NMR-Daten von (\pm)-**8** und (\pm)-**11** (δ in ppm).

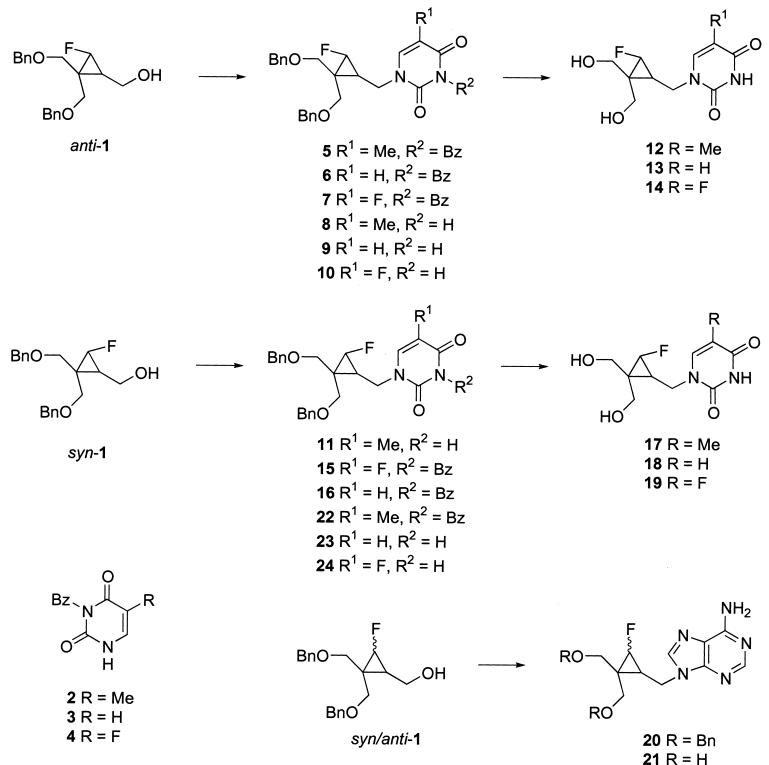


Abb. 1.

säure jeweils durch enantioselektive enzymatische Verseifung [13, 14]. Der Aufbau der Nucleosidanaloge erfolgte nachfolgend unter Vermeidung von racemisierenden oder epimerisierenden Reaktionsschritten in linearer Synthese. Alternativ dazu nutzten Chu *et al.* [15, 16] zur Darstellung enantiomerenreiner Nucleosidanaloge Synthesen unter Nutzung des *chiral pool*.

Synthesen mit früher Racematspaltung erscheinen jedoch zur Darstellung beider Enantiomeren nicht sonderlich geeignet, da damit hoher Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden ist. Für eine schnelle Darstellung beider Enantiomeren sind deshalb Methoden besser geeignet, die eine Racematspaltung auf relativ später Synthesestufe vorsehen, die grundsätzlich nach zwei Prinzipien erfolgen kann. Während die klassische Racematspaltung die fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze [17] anwendet, erschien es uns wesentlich effizienter, die Spaltung der Racemate durch automatisierbare chromatographische Methoden unter Verwendung chiralen Trägermaterials [18] zu versuchen. Die HPLC-Trennung der

Enantiomeren der *anti*- und *syn*-konfigurierten monofluorierten Nucleosidanaloge mit Methylen-spacer konnte an Chiraldisk AD® (\varnothing 0.46 cm × 25 cm, Methanol, 0.5 ml/min, 15–17 bar) erreicht werden. Tab. 2 fasst die erhaltenen Ergebnisse zusammen.

Für die Pyrimidinderivate (\pm)-12 bis (\pm)-19 erlauben nur die Selektivitätsfaktoren des *anti*-konfigurierten Thyminderivats (\pm)-12 und des *syn*-

Tab. 2. HPLC-Trennung der fluorierten cyclopropanoiden Nucleosidanaloge mit Methylenspacer in Enantiomere (t_R = Retentionszeit, α = Selektivitätsfaktor).

Verbindung	$t_R (+)$ [min]	$t_R (-)$ [min]	α	Detektion
(\pm)-12	13.92	20.88	1.50	280 nm
(\pm)-13	37.01	41.76	1.13	274 nm
(\pm)-14	40.43	45.57	1.13	281 nm
(\pm)-17	17.33	19.44	1.12	279 nm
(\pm)-18	52.51	228.93	4.36	272 nm
(\pm)-19	70.05	79.01	1.13	280 nm
(\pm)-21	12.61 14.14	22.86 28.86	1.82 2.04	263 nm

konfigurierten Uracilderivates (\pm)-**18** eine Übertragung der analytischen Trennung in den semipräparativen Maßstab. In allen anderen Fällen konnte nur eine teilweise Trennung der Enantiomeren erzielt werden.

Im Falle des Adeninderivats (\pm)-**21** ließen sich *syn*- und *anti*-konfigurierte Verbindungen im Vorfeld nicht durch Säulenchromatographie trennen. Klar erkennbar sind im Chromatogramm jedoch die vier Peaks der jeweiligen Enantiomeren. Dabei ließen sich die Enantiomerenpaare anhand des Peakverhältnisses einander zuordnen. Erschwert wurde die Trennung der Enantiomeren an der semipräparativen Säule jedoch durch den geringen Selektivitätsfaktor von $\alpha = 1.12$. Trotzdem wurde eine Trennung im semipräparativen Maßstab vorgenommen, wobei wechselseitige Verunreinigungen der Enantiomerfraktionen durch wiederholte Reinigung an chiralem Säulenmaterial entfernt werden konnten. Dieses Vorgehensweise ist praktisch nicht automatisierbar und damit sehr aufwendig, zeitraubend und mit hohen Verlusten verbunden, weshalb sie nur in diesem speziellen Fall angewandt wurde.

Gegenwärtig wird die Inkorporierung dieser Verbindungen in artifizielle DNA- und RNA-Fragmente untersucht.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: siehe Lit. [19]

Mitsunobu-Reaktion (AAV1)

Zu einer Suspension des Alkohols (1 Äquivalent), Triphenylphosphan (TPP, 2 Äquivalente, 3-fach aus Ethanol umkristallisiert und über mehrere Stunden im Hochvakuum getrocknet) und der entsprechenden Purin- oder Pyrimidinbase (2 Äquivalente) in trockenem 1,4-Dioxan unter Argon wurde eine Lösung von Azodicarbonsäure-diisopropylester (DIAD, 2 Äquivalente) in trockenem 1,4-Dioxan über 2 h zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl durch Säulenchromatographie gereinigt. Eventuell enthaltene Verunreinigungen durch Hydrazindicarboxylat konnten nach dem folgenden Reaktionsschritt entfernt werden. Eine analytische Probe des reinen Produkts wurde durch Säulenchromatographische Reinigung an RP-Kieselgel erhalten.

Basische Debenzoylierung des Amins (AAV2)

Das benzoylgeschützte Nucleosidanalogon wurde in Methanol gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit wässriger Ammoniumhydroxid-Lösung (25%) gerührt, bis sich das Edukt vollständig umgesetzt hatte (DC-Kontrolle, circa 15 h). Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Transferhydrogenolytische Debenzoylierung (AAV3)

Zu einer Lösung des Benzylethers in Methanol wurden Pearlman's Katalysator und Cyclohexen gegeben und dieses Reaktionsgemisch wurde mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(anti*-2,2-bis(benzylloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -**5**] und
 (\pm)-3-Benzoyl-1-[*(syn*-2,2-bis(benzylloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -**22**]

Die Verbindungen (\pm)-**5** und (\pm)-**22** wurden durch Mitsunobu-Reaktion entsprechend AAV1 synthetisiert [**1** (2.71 g, 6.6 mmol), TPP (3.38 g, 13.2 mmol), **2** (3.03 g, 13.2 mmol) in 39 ml Dioxan und DIAD (2.68 g, 13.2 mmol) in 82 ml Dioxan] und durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) aus dem Gemisch isoliert.

Daten für (\pm)-**5**: 1.97 g (55%) gelbliches Gel; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.29; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 261 nm (4.24). – IR (Film): ν = 3468w, 3064w, 3031w, 2872w, 1747s, 1698s, 1655s, 1599m, 1496m, 1439s, 1361m, 1252m, 1179m, 1093s, 1027s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89–7.24 (*m*, 15 H, Ph), 7.18 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.61 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 2.7$, $^2J_{\text{H,F}} = 62.9$ Hz, 1 H, CHF), 4.51–4.44 (*m*, 4 H, CH_2 -Ph), 3.99 + 3.60 (AB, $J_{\text{AB}} = -14.6$, $^4J_{\text{H,F}} = 2.7$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.90 + 3.43 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 3.83 + 3.37 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 1.74 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.57 (*ddt*, $^3J_{\text{H,H}} = 2.7$, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$, $^3J_{\text{H,F}} = 21.5$ Hz, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.09 (*s*, COBz), 163.13 (*s*, C-4'), 150.11 (*s*, C-2'), 139.79 (*d*, C-6'), 138.15 (*s*, C_q -Ph), 137.60 (*s*, C_q -Ph), 134.95 (*s*, C_q -Bz), 131.75 (*d*, C_{para} -Bz), 130.44 (*d*, C_{ortho} -Bz), 129.14 (*d*, C_{meta} -Bz), 128.59–127.70 (*m*, C-Ph), 110.80 (*s*, C-5'), 77.28

(*dd*, $^1J_{C,F} = 232.8$ Hz, CHF), 73.42 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.82 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 68.53 (*dt*, $^3J_{C,F} = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 67.65 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 44.79 (*t*, CH_2N), 31.44 (*d*, $^2J_{C,F} = 10.4$ Hz, C-2), 25.86 (*dd*, $^2J_{C,F} = 10.4$ Hz, C-1), 11.96 (*q*, CH_3). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -218.68$ (*dd*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 64.0$, $^3J_{\text{F},\text{H}} = 21.9$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 597.1 (15) [MNa $^+$ OH $^-$], 565.3 (100) [MNa $^+$], 549.6 (8) [MLi $^+$], 543.3 (8) [MH $^+$].

Daten für (\pm)-**22**: 1.25 g (35%) weißes Gel; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.38; UV/vis (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 262 nm (4.24). – IR (Film): $\nu = 3064w, 3031w, 2918m, 2859m, 1747s, 1698s, 1658s, 1599m, 1496m, 1436s, 1359m, 1313m, 1246s, 1178m, 1159m, 1075m, 1028m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89\text{--}7.23$ (*m*, 15 H, Ph), 7.17 (*d*, $^4J_{\text{H},\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.65 (*dd*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 6.1$, $^3J_{\text{H},\text{F}} = 64.8$ Hz, 1 H, CHF), 4.52–4.42 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.29 + 3.66 (AB, $J_{\text{AB}} = -14.6$, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 5.6$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.81 + 3.62 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.1$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 2.1$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 3.60 + 3.16 (AB, $J_{\text{AB}} = -9.8$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 1.6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 1.79 (*d*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 1.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.40 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.25$ (*s*, COBz), 163.27 (*s*, C-4'), 150.06 (*s*, C-2'), 140.26 (*d*, C-6'), 137.87 (*s*, C_q-Ph), 134.90 (*s*, C_q-Bz), 131.89 (*d*, C_{para}-Bz), 130.49 (*d*, C_{ortho}-Bz), 129.12 (*d*, C_{meta}-Bz), 128.57–127.56 (*m*, C-Ph), 110.71 (*s*, C-5'), 76.03 (*dd*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 225.0$ Hz, CHF), 73.36 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.06 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.63 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 64.14 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 42.70 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.7$ Hz, CH_2N), 28.16 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$ Hz, C-2), 22.20 (*dd*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 9.9$ Hz, C-1), 12.04 (*q*, CH_3). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -231.35$ (*d*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 65.8$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 565.3 (100) [MNa $^+$], 549.5 (87) [MLi $^+$], 543.3 (33) [MH $^+$].$

(\pm)-3-Benzoyl-1-[(*anti*-2,2-bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**6**] und (\pm)-3-Benzoyl-1-[(*syn*-2,2-bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**16**]

Die Synthese der Verbindungen (\pm)-**6** und (\pm)-**16** erfolgte durch Mitsunobu-Reaktion entsprechend AAV1 [**1** (2.71 g, 6.6 mmol), TPP (3.38 g, 13.2 mmol), **3** (2.48 g, 13.2 mmol) in 42 ml Dioxan mit DIAD (2.68 g, 13.2 mmol) in 84 ml Dioxan]. Die Verbindungen (\pm)-**6** und (\pm)-**16** wurden aus dem Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) isoliert.

Daten für (\pm)-**6**: 1.74 g (50%) farbloses Gel; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.20; UV/vis (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 261 nm (4.30). – IR (Film): $\nu = 3088w, 3064w, 3030w, 2867w, 1748s, 1704s, 1667s, 1598m, 1496w, 1440s, 1385m, 1366m, 1254s, 1179m, 1092s, 1028m, 1002m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (*d*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 8.4$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.65–7.26 (*m*, 15 H, Ph), 5.58 (*d*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.62 (*dd*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 2.8$, $^2J_{\text{H},\text{F}} = 63.0$ Hz, 1 H, CHF), 4.56–4.43 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.05 + 3.59 (AB, $J_{\text{AB}} = -14.6$, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 2.3$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 2.3$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.91 + 3.46 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 1.0$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 3.84 + 3.38 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 1.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 1.63–1.57 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.92$ (*s*, COBz), 163.52 (*s*, C-4'), 151.14 (*s*, C-2'), 145.05 (*d*, C-6'), 139.16 (*s*, C_q-Ph), 138.52 (*s*, C_q-Ph), 136.17 (*s*, C_q-Bz), 132.62 (*d*, C_{para}-Bz), 131.52 (*d*, C_{ortho}-Bz), 130.26 (*d*, C_{meta}-Bz), 129.68–128.75 (*m*, C-Ph), 103.00 (*d*, C-5'), 78.25 (*dd*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 233.3$ Hz, CHF), 74.51 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.90 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.60 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 68.63 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 46.23 (*t*, CH_2N), 32.55 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 11.1$, C-2), 26.74 ((*dd*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 11.1$ Hz, C-1)). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -218.68$ (*dd*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 62.1$, $^3J_{\text{F},\text{H}} = 21.9$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 551.3 (100) [MNa $^+$], 535.5 (25) [MLi $^+$].$

Daten für (\pm)-**16**: 1.39 g (40%) farbloses Gel; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.30; UV/vis (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 261 nm (4.26). – IR (Film): $\nu = 3088w, 3064m, 2864m, 1749s, 1705s, 1666s, 1598m, 1585m, 1561m, 1496m, 1440s, 1358s, 13154m, 1282s, 1238s, 1179m, 1098s, 1074s, 1028m, 1001m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (*d*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 7.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.63–7.24 (*m*, 15 H, Ph), 5.64 (*d*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.66 (*dd*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 6.0$, $^2J_{\text{H},\text{F}} = 64.8$ Hz, 1 H, CHF), 4.53–4.40 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.31–3.16 (*m*, 6 H, CH_2OBn , CH_2N), 1.45–1.38 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.99$ (*s*, COBz), 162.52 (*s*, C-4'), 150.03 (*s*, C-2'), 144.37 (*d*, C-6'), 137.85 (*s*, C_q-Ph), 137.79 (*s*, C_q-Ph), 135.04 (*s*, C_q-Bz), 131.70 (*d*, C_{para}-Bz), 130.52 (*d*, C_{ortho}-Bz), 129.35 (*d*, C_{meta}-Bz), 129.16–127.61 (*m*, C-Ph), 102.02 (*d*, C-5'), 76.04 (*dd*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 232.5$ Hz, CHF), 73.38 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.06 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.59 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 64.07 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 43.11 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.7$ Hz, CH_2N), 28.27 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$ Hz, C-2), 22.02 (*dd*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 9.9$ Hz, C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -231.28$ (*d*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 55.8$, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 551.3 (100) [MNa $^+$], 535.5 (9) [MLi $^+$], 529.3 (7) [MH $^+$].$

(\pm)-3-Benzoyl-1-[(anti-2,2-bis(benzylloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -7] und (\pm)-3-Benzoyl-1-[(syn-2,2-bis(benzylloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -15]

Die Synthese der Verbindungen (\pm)-7 und (\pm)-15 erfolgte in einer Mitsunobu-Reaktion gemäß AAV1 [1 (2.71 g, 6.6 mmol), 4 (3.08 g, 13.2 mmol) in 38 ml Dioxan mit DIAD (2.68 g, 13.2 mmol) in 63 ml Dioxan] und ergab ein Gemisch aus (\pm)-7 und (\pm)-15, das säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) aufgetrennt wurde.

Daten für (\pm)-7: 2.02 g (56%) weißes Gel; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) = 0.27; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 262 nm (4.15). – IR (KBr): ν = 3431w, 3066w, 3031w, 2919w, 2854w, 1753m, 1713m, 1667s, 1598w, 1450m, 1364m, 1244m, 1180w, 1092m, 1028w cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (*d*, $^3J_{\text{H},\text{F}} = 6.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.88–7.23 (*m*, 15 H, Ph), 4.58 (*dd*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 2.9$, $^2J_{\text{H},\text{F}} = 62.9$ Hz, 1 H, CHF), 4.54–4.41 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.13–3.33 (*m*, 6 H, CH_2OBn , CH_2N), 1.60–1.53 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.36 (*s*, COBz), 156.33 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 26.9$ Hz, C-4'), 148.66 (*s*, C-2'), 140.00 (*d*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 139.9$ Hz, C-5'), 138.01 (*s*, $\text{C}_q\text{-Ph}$), 137.29 (*s*, $\text{C}_q\text{-Ph}$), 135.48 (*s*, $\text{C}_q\text{-Bz}$), 131.16 (*d*, $\text{C}_{\text{para}}\text{-Bz}$), 130.63 (*d*, $\text{C}_{\text{ortho}}\text{-Bz}$), 129.49 (*d*, $\text{C}_{\text{meta}}\text{-Bz}$), 130.60–127.56 (*m*, C-Ph, C-6'), 76.96 (*d*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 233.3$ Hz, CHF), 73.57 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.94 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 68.48 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 67.63 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 45.25 (*t*, CH_2N), 31.53 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 10.4$ Hz, C-2), 25.50 (*dd*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 11.2$ Hz, C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = 166.26 (*d*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 4.9$ Hz, 5'-F), –218.81 (*dd*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 62.2$, $^3J_{\text{F},\text{H}} = 22.0$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 1104.5 (55) [$\text{M}_4\text{NaH}^{2+}$], 839.5 (32) [M_3KH^{2+}], 831.5 (70) [$\text{M}_3\text{NaH}^{2+}$], 569.3 (100) [MNa^+].

Daten für (\pm)-15: 0.94 g (26%) weißes Gel; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) = 0.34; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 262 nm (4.20). – IR (Film): ν = 3065m, 3031m, 2921m, 2855m, 1752s, 1713s, 1667s, 1599m, 1496m, 1450s, 1362s, 1312m, 1246s, 1180m, 1075s, 1027m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (*d*, $^3J_{\text{H},\text{F}} = 8.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.88–7.23 (*m*, 15 H, Ph), 4.67 (*dd*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 6.0$, $^2J_{\text{H},\text{F}} = 64.6$ Hz, 1 H, CHF), 4.52–4.43 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.39–3.17 (*m*, 6 H, CH_2OBn , CH_2N), 1.41–1.37 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.48 (*s*, COBz), 156.37

(*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 26.9$ Hz, C-4'), 148.59 (*s*, C-2'), 140.00 (*d*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 239.5$ Hz, C-5'), 137.76 (*s*, $\text{C}_q\text{-Ph}$), 137.62 (*s*, $\text{C}_q\text{-Ph}$), 135.58 (*s*, $\text{C}_q\text{-Bz}$), 131.24 (*d*, $\text{C}_{\text{para}}\text{-Bz}$), 130.63 (*d*, $\text{C}_{\text{ortho}}\text{-Bz}$), 129.27 (*d*, $\text{C}_{\text{meta}}\text{-Bz}$), 128.61 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 29.8$ Hz, C-6'), 128.59–127.76 (*m*, C-Ph), 76.00 (*d*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 241.6$ Hz, CHF), 73.45 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.10 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.97 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 64.03 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 43.26 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$ Hz, CH_2N), 28.36 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 7.9$ Hz, C-2), 21.82 (*dd*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 6.6$ Hz, C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = -166.32 (*d*, $^3J_{\text{F},\text{H}} = 4.7$ Hz, F), -230.99 (*d*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 65.8$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 569.3 (100) [MNa^+].

(\pm)-[(anti-2,2-Bis(benzylloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -8]

Durch die Anwendung der AAV2 auf (\pm)-5 [(1.97 g, 3.6 mmol) mit Ammoniumhydroxidlösung (12 ml) in Methanol (46 ml)] wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) (\pm)-8 (1.10 g, 70%) als weißes Gel erhalten; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.12; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4.04). – IR (Film): ν = 3181m, 3031m, 2866m, 1682s, 1454m, 1360m, 1221m, 1092s, 1028m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.46 (*s*, 1 H, NH), 7.33–7.23 (*m*, 10 H, Ph), 7.04 (*d*, $^4J_{\text{H},\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.61 (*dd*, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 2.8$, $^2J_{\text{H},\text{H}} = 63.3$ Hz, 1 H, CHF), 4.53–4.42 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.94 + 3.57 (AB, $J_{\text{AB}} = -14.5$, $^3J_{\text{H},\text{H}} = 7.6$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 2.9$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.89 + 3.41 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 1.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 3.83 + 3.37 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.2$, $^4J_{\text{H},\text{F}} = 1.5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 1.71 (*d*, $^4J_{\text{H},\text{H}} = 1.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.56–1.50 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.37 (*s*, C-4'), 151.22 (*s*, C-2'), 139.96 (*d*, C-6'), 138.12 (*s*, $\text{C}_q\text{-Ph}$), 137.64 (*s*, $\text{C}_q\text{-Ph}$), 128.53–127.65 (*m*, C-Ph), 110.74 (*s*, C-5'), 77.37 (*dd*, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 232.5$ Hz, CHF), 73.34 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.73 (*t*, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 68.51 (*dt*, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 67.57 (*t*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 44.38 (*t*, CH_2N), 31.29 (*d*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 10.3$ Hz, C-2), 25.84 (*dd*, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 10.3$ Hz, C-1), 11.88 (*q*, CH_3). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = -218.66 (*dd*, $^2J_{\text{F},\text{H}} = 62.3$, $^3J_{\text{F},\text{H}} = 22.0$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 493.2 (42) [MNaMeOH^+], 461.3 (100) [MNa^+], 445.4 (31) [MLi^+], 433.4 (29) [MH^+].

(\pm)-[(anti-2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**9**]

Durch die Anwendung der AAV2 auf (\pm)-**6** [(1.74 g, 3.3 mmol) mit Ammoniumhydroxidlösung (13 ml) in Methanol (33 ml)] wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) (\pm)-**9** (1.08 g, 77%) als weißer Feststoff erhalten; Schmp. 87 °C; *R*_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) = 0.32; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 270 nm (3.95). – IR (Film): ν = 3390*m*, 3188*m*, 3060*m*, 2869*m*, 1681*s*, 1652*s*, 1577*s*, 1496*m*, 1455*s*, 1392*s*, 1368*s*, 1243*s*, 1205*m*, 1182*m*, 1142*m*, 1076*s*, 1028*s* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (s, 1 H, NH), 7.82 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.52–7.24 (m, 10 H, Ph), 5.49 (d, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1 H, 5'-H), 4.62 (dd, ³J_{H,H} = 2.7, ²J_{H,H} = 62.9 Hz, 1 H, CHF), 4.52–4.42 (m, 4 H, CH₂–Ph), 4.00 + 3.57 (AB, J_{AB} = -14.6, ³J_{H,H} = 7.2, ⁴J_{H,F} = 2.7 Hz, 2 H, CH₂N), 3.91 + 3.43 (AB, J_{AB} = -10.3, ⁴J_{H,F} = 1.9 Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.84 + 3.38 (AB, J_{AB} = -10.3, ⁴J_{H,F} = 1.7 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 1.56 (dtd, ³J_{H,H} = 2.7, ³J_{H,H} = 7.6, ²J_{H,F} = 21.8 Hz, 1 H, Cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.86 (s, C-4'), 151.13 (s, C-2'), 144.15 (d, C-6'), 138.15 (s, C_q–Ph), 137.51 (s, C_q–Ph), 128.64–127.44 (m, C–Ph), 102.08 (d, C-5'), 77.29 (d, ¹J_{C,F} = 232.9 Hz, CHF), 73.43 (t, CH₂–Ph), 72.80 (t, CH₂–Ph), 68.56 (dt, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, CH₂OBn_{trans}), 67.54 (t, CH₂OBn_{cis}), 44.76 (t, CH₂N), 31.40 (d, ²J_{C,F} = 10.4 Hz, C-2), 25.73 (dd, ²J_{C,F} = 10.4 Hz, C-1). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -218.71 (dd, ²J_{F,H} = 64.0, ³J_{F,H} = 22.0 Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 465.3 (8) [MNa⁺], 449.3 (100) [MLi⁺].

(\pm)-[(anti-2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**10**]

Durch die Anwendung der AAV2 auf (\pm)-**7** [(2.02 g, 3.7 mmol) mit Ammoniumhydroxidlösung (14 ml) in Methanol (27 ml)] wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) (\pm)-**10** (1.19 g, 73%) als weißer Feststoff erhalten; Schmp. 123 °C; *R*_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.20; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 281 nm (3.97). – IR (KBr): ν = 3435*w*, 3169*w*, 3063*m*, 2849*w*, 1702*s*, 1661*s*, 1496*w*, 1480*w*, 1454*w*, 1383*w*, 1367*w*, 1243*m*, 1093*m*, 1045*w*, 1028*w* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.47 (s, 1 H, NH), 7.45 (d, ³J_{H,F} = 5.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.42–7.16 (m, 10 H, Ph), 4.58 (dd, ³J_{H,H} = 2.7, ²J_{H,F} = 62.8 Hz, 1 H, CHF), 4.53–4.41 (m, 4 H, CH₂–Ph),

4.06–3.33 (m, 6 H, CH₂OBn, CH₂N), 1.57–1.47 (m, 1 H, Cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.15 (d, ²J_{C,F} = 26.5 Hz, C-4'), 149.75 (s, C-2'), 140.48 (d, ¹J_{C,F} = 137.8 Hz, C-5'), 138.06 (s, C_q–Ph), 137.35 (s, C_q–Ph), 129.38–127.69 (m, C–Ph, C-6'), 77.06 (dd, ²J_{C,F} = 233.3 Hz, CHF), 73.51 (t, CH₂–Ph), 72.88 (t, CH₂–Ph), 68.47 (dt, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, CH₂OBn_{trans}), 67.56 (t, CH₂OBn_{cis}), 44.87 (t, CH₂N), 31.44 (d, ²J_{C,F} = 10.4 Hz, C-2), 25.50 (dd, ²J_{C,F} = 10.8 Hz, C-1). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -167.05 (s, F'), -218.81 (dd, ²J_{F,H} = 60.9, ³J_{F,H} = 22.0 Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 465.3 (8) [MNa⁺], 449.3 (100) [MLi⁺].

(\pm)-[(syn-2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**11**]

Durch die Anwendung der AAV2 auf (\pm)-**22** [(1.25 g, 2.3 mmol) mit Ammoniumhydroxidlösung (9 ml) in Methanol (30 ml)] wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) (\pm)-**11** (0.82 g, 81%) als weißer Feststoff erhalten; Schmp. 102 °C; *R*_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.13 ; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (3.99). – IR (Film): ν = 3179*m*, 3030*s*, 2863*s*, 1954*w*, 1682*s*, 1496*m*, 1470*s*, 1434*s*, 1385*s*, 1365*s*, 1311*m*, 1248*s*, 1216*s*, 1134*s*, 1075*s*, 1028*s* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.16 (s, 1 H, NH), 7.33–7.22 (m, 10 H, Ph), 7.05 (d, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1 H, 6'-H), 4.62 (dd, ³J_{H,H} = 5.8, ²J_{H,F} = 65.4 Hz, 1 H, CHF), 4.53–4.42 (m, 4 H, CH₂–Ph), 4.28 + 3.53 (AB, J_{AB} = -14.4, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 2 H, CH₂N), 3.79 + 3.61 (AB, J_{AB} = -10.5, ⁴J_{H,F} = 2.0 Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.63 + 3.15 (AB, J_{AB} = -10.4, ⁴J_{H,F} = 2.1 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 1.76 (d, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.71–1.36 (m, 1 H, Cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.33 (s, C-4'), 151.13 (s, C-2'), 140.47 (d, C-6'), 137.90 (s, C_q–Ph), 128.51–127.72 (m, C–Ph), 110.67 (s, C-5'), 76.01 (dd, ¹J_{C,F} = 225.2 Hz, CHF), 73.30 (t, CH₂–Ph), 73.02 (t, CH₂–Ph), 70.62 (t, CH₂OBn_{trans}), 64.11 (dt, ³J_{C,F} = 8.2 Hz, CH₂OBn_{cis}), 42.26 (dt, ³J_{C,F} = 8.3 Hz, CH₂N), 28.01 (d, ²J_{C,F} = 8.3 Hz, C-2), 22.24 (dd, ²J_{C,F} = 9.5 Hz, C-1), 11.97 (q, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -231.45 (d, ²J_{F,H} = 68.3 Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 876.9 (80) [M₂H⁺], 461.4 (42) [MNa⁺], 439.3 (100) [MH⁺].

(\pm)-[*(anti*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**12**]

Die Darstellung von (\pm)-**12** erfolgte analog der AAV3 [**8** (1.10 g, 2.5 mmol), Pd(OH)₂ (20%, 2.67 g), Cyclohexen (23 ml) in Methanol (23 ml) für 6 h, gefolgt von Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1) und ergab **12** (0.54 g, 84%) als weißen Feststoff; Schmp. 146 °C; *R*_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.30; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 279 nm (3.98). – IR (KBr): ν = 3436*m*, 3019*m*, 2954*m*, 2886*m*, 2831*w*, 2548*w*, 1694*s*, 1632*s*, 1477*m*, 1360*m*, 1322*w*, 1248*w*, 1221*m*, 1128*w*, 1085*m*, 1021*m* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.54 (*d*, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1 H, 6'-H), 4.66 (*dd*, ³J_{H,H} = 2.7, ²J_{H,F} = 63.7 Hz, 1 H, CHF), 3.96–3.49 (*m*, 6 H, CH₂OH, CH₂N), 1.87 (*d*, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.63 (*ddt*, ³J_{H,H} = 2.7, ³J_{H,H} = 7.6, ³J_{H,F} = 21.7 Hz, 1 H, Cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 167.08 (*s*, C-4'), 153.30 (*s*, C-2'), 143.05 (*d*, C-6'), 111.45 (*s*, C-5'), 79.49 (*dd*, ¹J_{C,F} = 229.9 Hz, CHF), 61.85 (*dt*, ³J_{C,F} = 8.3 Hz, CH₂OH_{trans}), 60.26 (*t*, CH₂OH_{cis}), 45.97 (*t*, CHN), 35.77 (*d*, ²J_{C,F} = 9.9 Hz, C-2), 27.62 (*dd*, ²J_{C,F} = 9.9 Hz, C-1), 12.12 (*q*, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -218.19 (*dd*, ²J_{F,H} = 65.8, ³J_{F,H} = 21.9 Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol + LiClO₄): *m/z* (%) = 269.3 (100) [MLi⁺], 259.3 (83) [MH⁺].

(+)-1-[*(anti*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(+)-**12**] und (-)-1-[*(anti*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(-)-**12**]

Durch Mitsunobu-Reaktion von (\pm)-**1** mit **2**, Triphenylphosphoran und DIAD und anschließende Isolierung der *anti*-konfigurierten Verbindung (\pm)-**5** wurde durch Abspaltung der Benzoylgruppe unter basischen Bedingungen und transfer-hydrogenolytische Debenzylierung das racemische Cyclopropanderivat (\pm)-**12** synthetisiert. Die Trennung der Enantiomeren erfolgte mit HPLC an Chiralpak AD (Fluß: 2 ml/min, 18 bar Druck mit Methanol als Eluentem).

Daten für (+)-**12**: $[\alpha]_D^{20}$ = +19.37 (c = 0.53, Methanol). – $\Delta\epsilon$ = -0.53 (274 nm);

Daten für (-)-**12**: $[\alpha]_D^{20}$ = -18.35 (c = 0.47, Methanol). – $\Delta\epsilon$ = 0.62 (273 nm).

(\pm)-[*(anti*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**13**]

In einer Synthese analog AAV 3 [**9** (1.08 g, 2.5 mmol, Pd(OH)₂ (20%, 2.67 g), Cyclohexen (23 ml) in Methanol (23 ml) für 4.5 h, gefolgt von Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 5:1)] wurde (\pm)-**13** (0.38 g, 62%) als weißer Feststoff erhalten; Schmp. 146 °C; *R*_F (Ethylacetat/Methanol 5:1) = 0.33; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 274 nm (3.99). – IR (KBr): ν = 3415*s*, 3048*m*, 2954*m*, 2879*m*, 2520*m*, 2322*m*, 1694*s*, 1459*s*, 1424*s*, 1394*s*, 1375*s*, 1242*m*, 1209*s*, 1140*m*, 1025*s* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.68 (*d*, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 5.66 (*d*, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1 H, 5'-H), 4.66 (*dd*, ³J_{H,H} = 2.7, ²J_{H,F} = 63.5 Hz, 1 H, CHF), 3.96–3.49 (*m*, 6 H, CH₂OH, CH₂N), 1.64 (*ddt*, ³J_{H,H} = 2.7, ³J_{H,H} = 7.6, ³J_{H,F} = 21.5 Hz, 1 H, Cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.94 (*s*, C-4'), 153.17 (*s*, C-2'), 147.22 (*d*, C-6'), 102.48 (*d*, C-5'), 79.38 (*dd*, ¹J_{C,F} = 230.0 Hz, CHF), 61.85 (*dt*, ³J_{C,F} = 8.7 Hz, CH₂OH_{trans}), 60.24 (*t*, CH₂OH_{cis}), 46.29 (*t*, CH₂N), 35.76 (*d*, ²J_{C,F} = 9.9 Hz, C-2), 27.51 (*dd*, ²J_{C,F} = 10.4 Hz, C-1). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -218.22 (*dd*, ²J_{F,H} = 63.9, ³J_{F,H} = 21.8 Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol + LiClO₄): *m/z* (%) = 251.3 (100) [MLi⁺].

(\pm)-[*(anti*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**14**]

Die Umsetzung von (\pm)-**10** (1.19 g, 2.73 mmol) nach AAV3 [Pd(OH)₂ (20%, 2.88 g), Cyclohexen (25 ml) in Methanol (25 ml) für 6 h, gefolgt von Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1)] ergab (\pm)-**14** (0.52 g, 73%) als weißen Feststoff; Schmp. 154 °C; *R*_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.40; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 281 nm (3.97). – IR (KBr): ν = 3428*s*, 3051*m*, 2893*m*, 2836*m*, 2539*w*, 2301*w*, 1706*s*, 1662*s*, 1474*m*, 1369*s*, 1344*m*, 1242*s*, 1122*m*, 1082*m*, 1027*s* cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.95 (*d*, ³J_{H,F} = 6.4 Hz, 1 H, 6'-H), 4.65 (*dd*, ³J_{H,H} = 2.7, ²J_{H,F} = 63.5 Hz, 1 H, CHF), 3.97–3.46 (*m*, 6 H, CH₂OH, CH₂N), 1.63 (*ddt*, ³J_{H,H} = 2.7, ³J_{H,H} = 7.6, ³J_{H,F} = 15.2 Hz, 1 H, Cyclopropan). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 159.59 (*d*, ²J_{C,F} = 26.1 Hz, C-4'), 151.36 (*s*, C-2'), 141.44 (*d*, ¹J_{C,F} = 232.9 Hz, C-5'), 130.61 (*d*, ²J_{C,F} = 33.6 Hz, C-6'), 78.90 (*dd*, ¹J_{C,F} = 230.0 Hz, CHF), 61.37 (*dt*, ³J_{C,F} = 8.7 Hz, CH₂OH_{trans}), 59.75 (*t*, CH₂OH_{cis}), 45.95 (*t*, CH₂N), 35.34 (*d*, ²J_{C,F} = 9.9 Hz, C-2), 26.87 (*dd*,

$^2J_{C,F} = 10.4$ Hz, C-1). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -167.97$ (d, $^3J_{F,H} = 7.3$ Hz, 5-F), – 218.30 (dd, $^2J_{F,H} = 62.1$, $^3J_{F,H} = 21.9$ Hz, 3-F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol + LiClO₄): *m/z* (%) = 269.3 (100) [MLi⁺].

(\pm)-[(*syn*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**17**]

Debenzylierung von (\pm)-**11** (0.92 g, 1.9 mmol) entsprechend der AAV3 [Pd(OH)₂ (20%, 2.03 g), Cyclohexen (17 ml) in Methanol (17 ml) für 6 h, gefolgt von Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1)] ergab **17** (0.24 g, 50%) als weißen Feststoff; Schmp. 175 °C; R_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.26; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 279 nm (4.01). – IR (KBr): $\nu = 3391m$, 3324m, 3166w, 3034w, 2963w, 2816w, 1687s, 1644s, 1476m, 1382w, 1350m, 1299w, 1250w, 1219w, 1126w, 1075w, 1047m, 1017m cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.53$ (d, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.64 (dd, $^3J_{H,H} = 6.0$, $^2J_{H,F} = 65.4$ Hz, 1 H, CHF), 4.38 + 3.74 (AB, $J_{AB} = -14.6$, $^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, 2 H, CH₂N), 3.96 + 3.56 (AB, $J_{AB} = -11.5$, $^4J_{H,F} = 3.1$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.80 + 3.37 (AB, $J_{AB} = -11.5$, $^4J_{H,F} = 2.0$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 1.86 (d, $^4J_{H,H} = 0.8$ Hz, 3 H, CH₃), 1.39 (dtd, $^3J_{H,H} = 6.2$, $^3J_{H,F} = 11.1$ Hz, 1 H, Cyclopropan). – ^{13}C -NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 167.07$ (s, C-4'), 153.23 (s, C-2'), 143.07 (d, C-6'), 111.36 (s, C-5'), 77.43 (dd, $^1J_{C,F} = 222.5$ Hz, CHF), 64.02 (t, CH₂OH_{trans}), 57.03 (dt, $^3J_{C,F} = 9.5$ Hz, CH₂OH_{cis}), 43.44 (dt, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂N), 32.23 (d, $^2J_{C,F} = 7.9$ Hz, C-2), 23.49 (dd, $^2J_{C,F} = 9.9$ Hz, C-1), 12.14 (q, CH₃). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -231.38$ (d, $^2J_{F,H} = 65.8$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 281.3 (47) [MNa⁺], 259.3 (100) [MH⁺].

(\pm)-[(*syn*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**18**]

Die Umsetzung von (\pm)-**23** nach AAV3 [**23** (0.57 g, 1.3 mmol, Pd(OH)₂ (20%, 1.39 g), Cyclohexen (12 ml) in Methanol (12 ml) für 4.5 h, gefolgt von Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 5:1)] ergab **18** (0.20 g, 62%) als weißen Feststoff; Schmp. 172 °C; R_F (Ethylacetat/Methanol 5:1) = 0.35; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 272 nm (3.97). – IR (KBr): $\nu = 3422m$, 2932w, 2440w, 1698s, 1459m, 1434m, 1390m, 1349m, 1312m, 1274m, 1174m, 1135m, 1067m, 1034m cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.58$ (d, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 5.65 (d, $^3J_{H,H} =$

7.8 Hz, 1 H, 5'-H), 4.66 (dd, $^3J_{H,H} = 6.1$, $^2J_{H,F} = 65.2$ Hz, 1 H, CHF), 4.35–3.34 (m, 6 H, CH₂OH, CH₂N), 1.46–1.41 (m, 1 H, Cyclopropan). – ^{13}C -NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 166.95$ (s, C-4'), 153.10 (s, C-2'), 147.29 (d, C-6'), 102.43 (d, C-5'), 77.45 (dd, $^1J_{C,F} = 222.9$ Hz, CHF), 64.00 (t, CH₂OH_{trans}), 57.04 (dt, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂OH_{cis}), 43.78 (dt, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂N), 32.34 (d, C-2), 23.37 (dd, $^2J_{C,F} = 9.1$ Hz, C-1). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -231.47$ (d, $^2J_{F,H} = 62.1$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 267.3 (100) [MNa⁺], 251.4 (85) [MLi⁺], 245.3 (16) [MH⁺].

(+)-1-[(*syn*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(+)-**18**] und (-)-[(*syn*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(-)-**18**]

Durch Mitsunobu-Reaktion von (\pm)-**1** mit **4**, Triphenylphosphan und DIAD und anschließende Isolierung der *syn*-konfigurierten Verbindung (\pm)-**16** wurde durch Abspaltung der Benzoylgruppe unter basischen Bedingungen und transfer-hydrogenolytische Debenzylierung das racemische Cyclopropanlderivat (\pm)-**18** synthetisiert. Die Trennung der Enantiomeren erfolgte mit HPLC an chiraler Phase (Chiralpak AD[®], Ø 0.46 cm × 25 cm, Methanol, 0.5 ml/min, 15–17 bar).

Daten für (+)-**18**: $[\alpha]_D^{20} = +113.92$ (c = 0.46, Methanol). – $\Delta \epsilon = 2.39$ (266 nm)

Daten für (+)-**18**: $[\alpha]_D^{20} = -110.19$ (c = 0.29, Methanol). – $\Delta \epsilon = -1.98$ (266 nm).

(\pm)-[(*syn*-2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**19**]

Die Umsetzung von (\pm)-**24** (0.94 g, 2.1 mmol) nach AAV3 [Pd(OH)₂ (20%, 2.24 g), Cyclohexen (19 ml) in Methanol (19 ml) für 6 h, gefolgt von Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1)] ergab (\pm)-**19** (0.41 g, 75%) als weißen Feststoff; Schmp. 176 °C; R_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.47; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 280 nm (3.95). – IR (KBr): $\nu = 3308s$, 3101m, 3039m, 2905w, 2824w, 1708s, 1673s, 1482m, 1458m, 1433m, 1389m, 1348m, 1310w, 1256s, 1228m, 1127s, 1072m, 1027s cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.81$ (d, $^3J_{H,F} = 6.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.68 (dd, $^3J_{H,H} = 6.0$, $^2J_{H,F} = 65.2$ Hz, 1 H, CHF), 4.29–3.30 (m, 6 H, CH₂OH, CH₂N), 1.45–1.38 (m, 1 H, Cyclopropan). – ^{13}C -NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 159.57$ (d, $^2J_{C,F} = 25.7$ Hz, C-4'), 151.27 (s, C-2'), 141.37 (d, $^1J_{C,F} = 232.9$ Hz,

C-5'), 130.62 (*d*, $^2J_{C,F} = 33.6$ Hz, C-6'), 77.02 (*dd*, $^1J_{C,F} = 222.9$ Hz, CHF), 63.53 (*t*, CH₂OH_{trans}), 56.47 (*dt*, $^3J_{C,F} = 9.5$ Hz, CH₂OH_{cis}), 43.48 (*dt*, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂N), 31.81 (*d*, $^2J_{C,F} = 7.9$ Hz, C-2), 22.74 (*dd*, $^2J_{C,F} = 9.5$ Hz, C-1). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -167.99$ (*d*, 5-F), -231.28 (*d*, $^2J_{F,H} = 65.8$ Hz, 3-F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol + LiClO₄): *m/z* (%) = 269.3 (100) [MLi⁺].

(\pm)-9-[(2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-9H-6-purin-amin [(\pm)-**20**]

Die Titelverbindung (\pm)-**20** wurde durch eine *Mitsunobu*-Reaktion entsprechend AAV1 [1 (2.71 g, 6.6 mmol), Adenin (1.80 g, 13.2 mmol) in 73 ml Dioxan mit DIAD (2.68 g, 13.2 mmol) in 35 ml Dioxan] synthetisiert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1) gereinigt; eine Trennung der Diastereomeren war wegen des geringen Polaritätsunterschiedes säulenchromatographisch nicht möglich.

Daten für (\pm)-**20**: 2.21 g (72%) farbloses Öl; R_F (Ethylacetat/Methanol 9:1) = 0.43; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 269 nm (4.10). – IR (Film): $\nu = 3324m$, 3169m, 3031m, 2981m, 2866m, 1714s, 1652s, 1599s, 1476s, 1454s, 1417s, 1366s, 1328m, 1300s, 1245s, 1178m, 1094s, 1028m cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.19$ (*s*, 1 H, 2'-H), 8.13 (*s*, 1 H, 8'-H), 7.27–7.18 (*m*, 10 H, Ph), 4.78 (*dd*, $^3J_{H,H} = 2.6$, $^2J_{H,F} = 63.3$ Hz, 1 H, CHF_{anti}), 4.71 (*dd*, $^3J_{H,H} = 6.1$, $^2J_{H,F} = 58.6$ Hz, 1 H, CHF_{syn}), 4.53–4.30 (*m*, 4 H, CH₂-Ph), 4.21–3.39 (*m*, 6 H, CH₂OBn, CH₂N), 1.93–1.67 (*m*, 1 H, Cyclopropan). – ^{13}C -NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 157.42$ (*s*, C-6'), 153.87 (*s*, C-2'), 150.85 (*d*, C-4'), 142.47 (*d*, C-8'), 139.77 (*s*, C_q-Ph), 139.64 (*s*, C_q-Ph), 139.59 (*s*, C_q-Ph), 139.45 (*s*, C_q-Ph), 129.51 (*m*, C-Ph), 120.07 (*s*, C-5'), 79.13 (*dd*, $^1J_{C,F} = 231.6$ Hz, CHF_{anti}), 77.30 (*dd*, $^1J_{C,F} = 225.0$ Hz, CHF_{syn}), 74.21–72.00 (*m*, CH₂-Ph), 69.61 (*dt*, $^3J_{C,F} = 7.9$ Hz, CH₂OBn_{trans,anti}), 68.48 (*t*, CH₂OBn_{trans,syn}), 65.19 (*dt*, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂OBn_{cis,syn}), 61.52 (*t*, CH₂OBn_{cis,anti}), 41.71 (*t*, CH₂N_{anti}), 39.02 (*dt*, $^3J_{C,F} = 9.1$ Hz, CH₂N_{syn}), 32.88 (*d*, $^2J_{C,F} = 10.8$ Hz, C-2_{anti}), 29.66 (*d*, $^2J_{C,F} = 8.7$ Hz, C-2_{syn}), 27.69 (*dd*, $^2J_{C,F} = 11.2$ Hz, C-1_{anti}), 23.49 (*dd*, $^2J_{C,F} = 9.5$ Hz, C-1_{syn}). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -216.67$ (*dd*, $^2J_{F,H} = 65.8$, $^3J_{F,H} = 20.0$ Hz, F_{anti}), -231.01 (*d*, $^2J_{F,H} = 65.7$ Hz, F_{syn}). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 448.3 (100) [MH⁺].

(\pm)-[3-(Amino-9H-purinylmethyl)-1,1-bis(hydroxymethyl)-2-fluorocyclopropyl-methanol]
[(\pm)-**21**]

Zu einer Lösung von (\pm)-**20** (2.21 g, 4.9 mmol) in Methanol (45 ml) wurden *Pearlmans* Katalysator (5.23 g, 20%) und Cyclohexen (45 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend filtriert. Der nach dem Einengen verbliebene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 7:3) aufgearbeitet und ergab (\pm)-**21** (0.86 g, 66%) in Form eines weißen Feststoffs; Schmp. 162 °C; R_F (Ethylacetat/Methanol 7:3) = 0.22; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 266 nm (4.06). – IR (Film): $\nu = 3355m$, 1643m, 1418m, 1307m, 1041m cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.25$ (*s*, 1 H, 2'-H), 8.20 (*s*, 1 H, 8'-H), 4.75 (*dd*, $^3J_{H,H} = 2.8$, $^2J_{H,F} = 63.6$ Hz, 1 H, CHF_{anti}), 4.69 (*dd*, $^3J_{H,F} = 5.9$, $^2J_{H,F} = 65.1$ Hz, 1 H, CHF_{syn}), 4.59–4.29 (*m*, 2 H, CH₂N), 4.03–3.29 (*m*, 4 H, CH₂OH), 1.80 (*dt*, $^3J_{H,H} = 2.7$, $^2J_{H,H} = 7.6$, $^3J_{H,F} = 21.4$ Hz, 1 H, Cyclopropan). – ^{13}C -NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 157.48$ (*s*, C-6'), 153.83 (*s*, C-2'), 150.76 (*s*, C-4'), 142.78 (*d*, C-8'), 79.49 (*dd*, $^1J_{C,F} = 227.5$ Hz, CHF_{anti}), 77.25 (*dd*, $^1J_{C,F} = 210.5$ Hz, CHF_{syn}), 63.94 (*t*, CH₂OH_{trans,syn}), 61.80 (*dt*, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH₂OH_{trans,anti}), 60.12 (*t*, CH₂OH_{cis,anti}), 56.89 (*dt*, CH₂OH_{cis,syn}), 41.76 (*t*, CH₂N_{anti}), 39.18 (*dt*, $^3J_{C,F} = 9.5$ Hz, CH₂N_{syn}), 36.13 (*d*, $^2J_{C,F} = 9.5$ Hz, C-2_{anti}), 32.50 (*d*, $^2J_{C,F} = 8.9$ Hz, C-2_{syn}), 28.24 (*dd*, $^2J_{C,F} = 10.4$ Hz, C-1_{anti}), 24.01 (*dd*, $^2J_{C,F} = 9.5$ Hz, C-1_{syn}). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -218.71$ (*dd*, $^2J_{F,H} = 21.9$, $^3J_{F,H} = 62.2$ Hz, F_{anti}), -232.98 (*d*, $^2J_{F,H} = 65.8$ Hz, F_{syn}). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 274.2 (18) [MLi⁺], 268.3 (100) [MH⁺].

(\pm)-[(*syn*-2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-**23**]

Durch die Anwendung der AAV2 auf (\pm)-**16** [(1.39 g, 2.6 mmol) mit Ammoniumhydroxidlösung (10 ml) in Methanol (19 ml)] wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) (\pm)-**23** (0.57 g, 52%) als farbloses Gel erhalten; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) = 0.36; UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 273 nm (3.92). – IR (Film): $\nu = 3366m$, 3183m, 3030s, 2865m, 1682s, 1577m, 1496m, 1454s, 1389s, 1367s, 1312m, 1246s, 1217s, 1203m, 1181m, 1095s, 1075s cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.2$ (*s*, 1 H, NH), 7.81 (*d*, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.46–7.22 (*m*, 10 H, Ph), 5.55 (*d*, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.62 (*dd*,

$^3J_{H,H} = 6.1$, $^2J_{H,F} = 64.8$ Hz, 1 H, CHF), 4.52–4.39 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.28 + 3.58 (AB, $J_{AB} = -14.5$, $^3J_{H,H} = 6.6$, $^4J_{H,F} = 3.1$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.79 + 3.54 (AB, $J_{AB} = -10.7$, $^4J_{H,F} = 2.0$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 3.62 + 3.15 (AB, $J_{AB} = -10.6$, $^4J_{H,F} = 2.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 1.43–1.36 (m, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.33$ (s, C-4'), 151.25 (s, C-2'), 144.61 (d, C-6'), 137.79 (s, C_q -Ph), 137.75 (s, C_q -Ph), 128.44–127.41 (m, C-Ph), 102.02 (d, C-5'), 75.99 (dd, $^1J_{C,F} = 242.6$ Hz, CHF), 73.17 (t, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.89 (t, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.50 (t, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 63.93 (dt, $^3J_{C,F} = 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 42.51 (dt, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH_2N), 28.01 (d, $^2J_{C,F} = 8.3$ Hz, C-2), 21.99 (dd, $^2J_{C,F} = 9.5$ Hz, C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -231.39$ (d, $^2J_{F,H} = 65.8$ Hz, F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 447.3 (100) [MNa $^+$], 431.5 (18) [MLi $^+$], 425.4 (47) [MH $^+$].

(\pm)-[(*syn*-2,2-Bis(benzylloxymethyl)-3-fluorocyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm)-24]

Durch die Anwendung der AAV2 auf (\pm)-15 [(0.94 g, 1.8 mmol) mit Ammoniumhydroxidlösung (7 ml) in Methanol (18 ml)] wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) (\pm)-10 (0.45 g, 57%) als weißer Feststoff erhalten; weißer Feststoff; Schmp. 82 °C; R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.20; UV/vis (Me-

thanol): λ_{max} (lg ε) = 280 nm (3.95). – IR (KBr): $\nu = 3436\text{s}, 3171\text{m}, 3032\text{s}, 2851\text{m}, 1702\text{s}, 1496\text{m}, 1482\text{s}, 1454\text{s}, 1369\text{s}, 1313\text{m}, 1241\text{s}, 1098\text{s}, 1075\text{s}, 1028\text{m} \text{cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.42$ (s, 1 H, NH), 7.41 (d, $^3J_{H,F} = 5.7$ Hz, 6'-H), 7.35–7.23 (m, 10 H, Ph), 4.65 (dd, $^3J_{H,H} = 6.0$, $^2J_{H,F} = 64.8$ Hz, 1 H, CHF), 4.53–4.40 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.27–3.17 (m, 6 H, CH_2OBn , CH_2N), 1.40–1.35 (m, 1 H, Cyclopropan). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.19$ (d, $^2J_{C,F} = 26.5$ Hz, C-4'), 149.72 (s, C-2'), 140.49 (d, $^1J_{C,F} = 237.8$ Hz, C-5'), 137.80 (s, C_q -Ph), 137.67 (s, C_q -Ph), 128.86 (m, C-Ph, C-6'), 76.00 (dd, $^1J_{C,F} = 242.0$ Hz, CHF), 72.41 (t, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.09 (t, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.50 (t, $\text{CH}_2\text{OBn}_{trans}$), 64.01 (dt, $^3J_{C,F} = 8.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{cis}$), 42.88 (dt, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz, CH_2N), 28.25 (d, $^2J_{C,F} = 8.3$ Hz, C-2), 21.87 (dd, $^2J_{C,F} = 9.9$ Hz, C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -167.06$ (s, 5-F), -231.09 (d, $^2J_{F,H} = 63.4$ Hz, 3-F). – HPLC-MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol + LiClO $_4$): m/z (%) = 897.1 (10) [M $_2\text{Li}^+$], 449.3 (100) [MLi $^+$].

Dank

Wir bedanken uns bei den Europ. Gemeinschaften (SC1*-CT92-0780) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung. Frau Dr. K. Mohr und Frau R. Ziehn gilt unser besonderer Dank für ihre Hilfe bei den HPLC-Untersuchungen.

- [1] R. Csuk und A. Kern, Tetrahedron **50**, 8409 (1999).
- [2] R. Csuk, A. Kern und K. Mohr, Z. Naturforsch. **54b**, 1463 (1999).
- [3] R. Csuk und G. Thiede, Tetrahedron **55**, 739 (1999).
- [4] R. Csuk und G. Thiede, Z. Naturforsch. **57b**, 1287 (2002).
- [5] A. Novacek und D. Hesoun, J. Gut, Coll. Czech. Chem. Commun. **30**, 1890 (1965).
- [6] K. A. Cruickshank, J. Jiricny und L. Reese, Tetrahedron Lett. **25**, 681 (1984).
- [7] N. M. Lucey, J. E. McCormick und R. S. Mc Elhinney, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 785 (1990).
- [8] O. Mitsunobu, Synthesis 1 (1989).
- [9] M. Schlosser, G. Heinz und L. Van Chau, Chem. Ber. **104**, 1921 (1971).
- [10] R. Csuk und Y. von Scholz, Tetrahedron **51**, 7193 (1995).
- [11] R. Csuk und Y. von Scholz, Tetrahedron **50**, 10431 (1994).
- [12] R. Csuk und Y. von Scholz, Tetrahedron **52**, 6383 (1996).
- [13] T. Itoh, K. Mitsukura und M. Furutani, Chem. Lett. 903 (1998).
- [14] A. Imura, M. Itoh und A. Miyadera, Tetrahedron Asymmetry **9**, 3047 (1998).
- [15] Y. Zhao, T. F. Yang, M. Lee, D. Lee, M. G. Newton und C. K. Chu, J. Org. Chem. **60**, 5236 (1995).
- [16] M. G. Lee, J. F. Du, M. W. und C. C. K. Chun, J. Org. Chem. **62**, 1991 (1997).
- [17] T. Akiba, O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa und S. Terashima, Tetrahedron **50**, 3905 (1994).
- [18] R. Csuk und L. Eversmann, Tetrahedron **54**, 6445 (1998).
- [19] R. Csuk, P. Dörr, M. Kühn, C. Krieger und Y. A. Antipin, Z. Naturforsch. **54b**, 1068 (1999).