

Synthese flexibler difluorierter cyclopropanoider Nucleosidanaloge

Synthesis of Flexible Difluorinated Cyclopropanoid Nucleoside Analogues

René Csuk und Leo Eversmann

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**, 1176–1186 (2003); eingegangen am 27. August 2003

Herrn Prof. Dr. W. Schroth zum 75. Geburtstag gewidmet

A novel class of difluorinated cyclopropanoic nucleoside analogues containing a hydroxypropyl group and a methylene spacer between the difluorocyclopropane ring and the heterocycle has been prepared.

Key words: Nucleoside Analogues, Cyclopropanes

Einleitung

Eine attraktive Strategie [1] in der Entwicklung neuer Enzyminhibitoren besteht in der Einführung fluorierter [2] Cyclopropaneinheiten. Soweit antiviral wirksame Verbindungen gemäß diesem Konzept synthetisiert wurden, konnten allerdings bislang [3–6] nur Verbindungen erhalten werden, die lediglich schwach anti-virale Aktivität aufwiesen. Eigene Modellbetrachtungen und erste QSAR-Studien legen den Schluß nahe, daß die hohe Rigidität dieser Verbindungen eine Interaktion mit den aktiven Zentren von Enzymen deutlich herabsetzt. Es erschien deshalb sinnvoll, uns mit der Synthese solcher Moleküle zu beschäftigen, die eine höhere Flexibilität aufweisen.

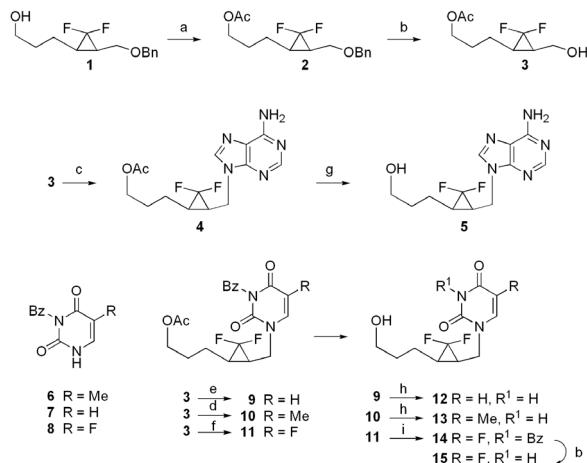
Ergebnisse und Diskussion

Betrachtungen an Molekülmodellen legten den Schluß nahe, daß Verbindungen, bei denen die in Nucleosiden übliche Hydroxymethylgruppe durch einen Hydroxypropylrest ersetzt ist, gute Flexibilitätseigenschaften aufweisen sollten. Nucleosidanaloge, bei denen eine solche Modifikation vorgenommen wurde, sind bislang in der Literatur nur vereinzelt im Bereich Furanose-abgeleiteter Derivate [7–10] bzw. als Cyclobutan-Analoga [11] beschrieben worden. Darüber hinaus sollte durch die Einführung eines zusätzlichen Methylenacers zwischen Cyclopropan-Ring und Heterocyclus weitere Flexibilität erreicht werden; solche Derivate sind bislang weder aus dem Bereich von Furanosen-abgeleiteter Analoga noch aus

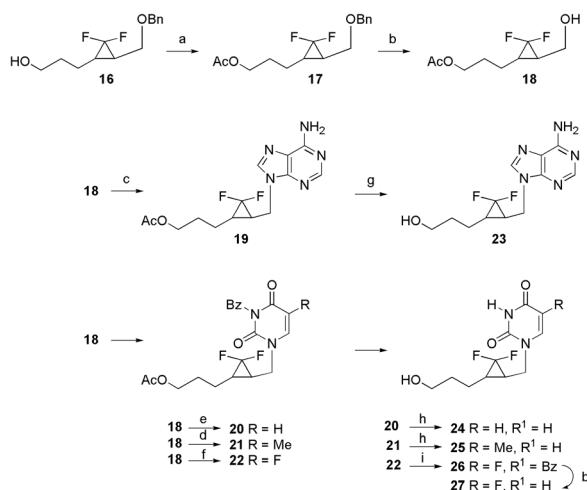
dem Bereich der entsprechenden (ringkontrahierten) Carbocyclen bekannt. Da weder aus den Betrachtungen an Molekülmodellen noch aus den Ergebnissen der QSAR ableitbar war, ob eine *cis*- oder eine *trans*-Konfiguration am Cyclopropanring von Vorteil wäre, wurde die Synthese beider Isomere in Angriff genommen.

Ein ideales Ausgangsmaterial für die Synthese der *cis*-konfigurierten Derivate stellt das unsymmetrisch substituierte (Difluorcyclopropyl)propanol **1** dar, das durch eine Acetylierungs-Debenzylierungssequenz *via* **2** in das Acetat **3** überführt wird. Die Umsetzung von **3** unter Mitsunobu-Bedingungen [12] mit Adenin, Triphenylphosphan (TPP) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) lieferte das geschützte Adenin-Analoge **4**, dessen Deacetylierung unter Zemplen-Bedingungen mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol schließlich das Endprodukt **5** ergab.

In analoger Weise ergab die Umsetzung von **3** mit den N³-benzoylierten Pyrimidinen N³-Benzoylthymin (**6**), N³-Benzoyl-uracil (**7**) und N³-Benzoyl-5-fluor-uracil (**8**) unter Mitsunobu-Bedingungen die geschützten Vorläufer **9–11**, wobei **9** und **10** unter Verwendung von 1N Natronlauge zu den Produkten **12** und **13** simultan deacetyliert und debenzoyliert werden konnten. Diese Simultanentschützung versagt allerdings beim 5-Fluoruracil-Derivat **11**, da unter diesen Reaktionsbedingungen massive Zersetzungreaktionen beobachtet werden, so daß alternativ zweistufig zuerst unter Verwendung von Bortrifluor-diethyl-



Schema 1. a) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$; b) Pearlman's Katalysator, Cyclohexen, Methanol; c) TPP, Adenin, DIAD; d) TPP, **6**, DIAD; e) TPP, **7**, DIAD; f) TPP, **8**, DIAD; g) NaOMe (kat.) in MeOH ; h) 1N NaOH ; i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in wss. CH_3CN .



Schema 2. a) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$; b) Pearlman's Katalysator, Cyclohexen, Methanol; c) TPP, Adenin, DEAD; d) TPP, **6**, DEAD; e) TPP, **7**, DEAD; f) TPP, **8**, DEAD; g) NaOMe (kat.) in MeOH ; h) 1N NaOH ; i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in wss. CH_3CN .

etherat in wässrigem Acetonitril [13] zu **14** deacetyliert und anschließend hydrogenolytisch zu **15** debenzyliert werden mußte.

Zur Synthese der *trans*-konfigurierten Derivate wurde das *trans*-substituierte Cyclopropan **16** mit Acetanhydrid/Pyridin zu **17** acetyliert und anschließend zum zentralen Ausgangsmaterial **18** umgesetzt. Analog zur Synthese der *cis*-konfigurierten Derivate konnte nun **18** unter Mitsunobu-Bedingungen unter Verwendung

von Diethylazodicarboxylat (DEAD) und TPP mit Adenin bzw. den N^3 -benzoylierten Pyrimidinen **6–8** zu den geschützten Vorläufern **19–22** umgesetzt werden. Die Abspaltung der Acetylgruppe in **19** mittels Zemplen-Verseifung ergab das Adenin-Analogue **23**. Simultane Debenzoylierung/Deacetylierung an **20** bzw. **21** führte zu den Uracil- bzw. Thyminanalogen **24** bzw. **25**. Im Fall des 5-Fluoruracil-Derivates **22** mußte die O-Acetylgruppe unter sauren Bedingungen, die N-Benzoylgruppe in **26** hingegen hydrogenolytisch abgespalten werden, um zum gewünschten Endprodukt **27** zu gelangen.

Erste biologische Tests ergaben, daß die Verbindungen **5**, **12**, **13**, **15**, **23–25** und **27** im Vergleich zu etablierten Virustaticia nur eine verringerte anti-HIV-Aktivität aufweisen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: siehe Lit. [3]

Allgemeine Synthesevorschrift für Mitsunobu-Reaktionen (AAV)

Zu einer Suspension bestehend aus der Alkoholkomponente (1 Äquivalent), TPP (2 Äquivalente) und der entsprechenden Purin- bzw. Pyrimidinbase (2 Äquivalente) in trockenem 1,4-Dioxan wurde bei Raumtemperatur und unter Röhren eine Lösung des Azodicarboxylats (2 Äquivalente) in trockenem 1,4-Dioxan innerhalb von 2 h (bei Pyrimidinderivaten) oder 4 h (bei Purinderivaten) zugetropft. Nach Röhren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel bzw. RP18-Kieselgel aufgearbeitet.

(\pm) -3-[*(1 SR,3 RS)-3-Benzylloxymethyl-2,2-difluorocyclopropyl*-propyl-acetat [(\pm) -**2**]

Die Acylierung von (\pm) -**1** (3.76 g, 14.7 mmol) wurde mit Acetanhydrid (1.64 ml, 16.2 mmol) in Pyridin (11 ml) im Verlauf von 150 min durchgeführt. Wäßrige Aufarbeitung und anschließende Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:7) ergab (\pm) -**2** (3.89 g, 89 %) als klares Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:7) 0.28. – UV/vis (Methanol): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 248 nm (2.89). – IR (Film): ν = 1740s, 1475m, 1455m, 1365m, 1245s, 1180m, 1090m, 1040m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 – 7.26 (m, 5 H, Phenyl), 4.54 und 4.45 (AB-System, $J_{\text{AB}} = -11.9$ Hz, 2 H, CH_2 -Phenyl), 4.05 (virt t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 3.66 – 3.46 (m, 2 H, CH_2OBn), 2.02 (s, 3 H, CH_3), 1.99 – 1.41 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, 3-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, 1-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.16 (s, C=O), 138.99 (s, C_q -Phenyl), 129.54 (d, $\text{C}_{\text{o}r\text{t}\text{h}\text{o}}$ -Phenyl), 128.89 (d, C_{meta} -Phenyl), 128.86 (d, C_{para} -Phenyl), 115.27 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 291.7$,

283.6 Hz, CF₂), 73.88 (t, CH₂-Phenyl), 64.70 (t, CH₂-OAc), 64.01 (dt, ³J_{C,F} = 4.0 Hz, CH₂OBn), 29.04 (dt, ⁴J_{C,F} = 2.0 Hz, CH₂CH₂OAc) 25.86 und 25.54 (2×virt dt, ²J_{C,F} = 10.1 und 10.1 Hz, 1-C und 3-C). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -126.37 (virt dt, ²J_{F,F} = -160.8 Hz, ³J_{F,H} = 11.0 Hz, F_{cis}), -154.02 (d, ²J_{F,F} = -160.8 Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (< 1), 283 (< 1), 255 (< 1), 237 (< 1), 216 (< 1), 191 (< 1), 188 (< 1), 159 (< 1), 147 (< 1), 129 (4), 112 (10), 65 (8), 43 (31), 27 (1). – HRMS: C₁₆H₂₀O₃F₂: ber. 298.1380; gef. 298.1381. – C₁₆H₂₀O₃F₂ (298.14): ber. C 64.42, H 6.76; gef. C 64.53, H 6.74.

(±)-3-[*(1 SR, 3 RS)*-2,2-Difluor-3-hydroxymethyl-cyclopropyl]propyl-acetat[(±)-**3**]

Verbindung (±)-**2** (3.00 g, 10 mmol) wurde in Methanol (190 ml) gelöst. Nach Zugabe von Cyclohexen (150 ml) und Pearlman's Katalysator (1.00 g) wurde für 4 h am Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 25 °C abgekühlt war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeengt. Der verbleibende ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1) gereinigt. Neben (±)-**3** (1.3 g, 62 %) wurde unumgesetztes Ausgangsmaterial (±)-**2** (0.87 g, 29 %) zurückgewonnen. Daten für (±)-**3**: klares Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:2) 0.14. – IR (Film): ν = 3435m, 2960m, 1740s, 1475s, 1390m, 1370m, 1245s, 1170m, 1110m, 1040s, 1005m cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 2 H, CH₂OAc), 3.74 (ddt, ²J_{H,H} = -11.3 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{F,H} = 1.0 Hz, 1 H, H-CH'OH), 3.70–3.63 (m, 1 H, H'-CHOH), 2.26 (br s, 1 H, OH), 1.99 (s, 3 H, CH₃), 1.87–1.46 (m, 6 H, CH₂CH₂OAc, 3-H, CH₂CH₂CH₂OAc, 1-H). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.40 (s, C=O), 114.35 (dd, ¹J_{C,F} = 291.9, 283.4 Hz, CF₂), 63.66 (t, CH₂OAc), 55.85 (dt, ³J_{C,F} = 5.4 Hz, CH₂OH), 28.03 (dt, ⁴J_{C,F} = 1.2 Hz, CH₂CH₂OAc), 26.58 (virt dt, ²J_{C,F} = 10.2 Hz, 3-C), 24.85 (virt dt, ²J_{C,F} = 10.4 Hz, 1-C), 20.66 (q, CH₃), 18.17 (dt, ³J_{C,F} = 4.1 Hz, CH₂CH₂CH₂OAc). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -126.28 (d, ²J_{F,F} = -160.8 Hz, F_{cis}), -155.11 (d, ²J_{F,F} = -160.8 Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193 (4), 191 (< 1), 173 (< 1), 163 (< 1), 150 (< 1), 130 (< 1), 117 (10), 115 (10), 97 (14), 90 (10), 77 (18), 54 (10), 43 (100), 31 (12), 26 (8). – HRMS: C₉H₁₄O₃F₂: 208.0911; gef. 208.0911. – C₉H₁₄O₃F₂ (208.21): ber. C 51.92, H 6.78; gef. C 51.73, H 6.66.

(±)-9-[*(1 SR, 3 RS)*-(3-(3-Acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-9H-purinamin [(±)-**4**]

Die Verbindung (±)-**4** wurde nach der AAV ausgehend von **3** (0.29 g, 1.4 mmol, TPP (0.73 g, 2.8 mmol), Adenin (0.38 g, 2.8 mmol), DIAD (0.51 ml, 2.8 mmol) in Dioxan (22 ml) durch Mitsunobu-Reaktion dargestellt; die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethyl-

acetat/Methanol 7:1) und ergab **4** (0.28 g, 61 %) nach Umkristallisation (Ethylacetat) als weißen Feststoff. – Schmp. 130–132 °C. – R_F (Ethylacetat/Methanol 7:1) 0.32. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 265 nm (4.16). – IR (KBr): ν = 3290m, 3145m, 1735s, 1670m, 1605s, 1575m, 1470m, 1420m, 1370m, 1325m, 1310m, 1245s, 1220m, 1190m, 1110m, 1035m, 1000w cm⁻¹. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (s, 1 H, 2'-H), 7.80 (s, 1 H, 8'-H), 6.37 (br s, 2 H, NH₂), 4.53–4.41 (m, 1 H, H-CH'N), 4.16–4.02 (m, 3 H, CH₂OAc, H'-CHN), 2.88–2.00 (m, 4 H, 1-H, CH₃), 1.73–1.65 (m, 5 H, 3-H, CH₂CH₂CH₂OAc, CH₂CH₂OAc). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 170.94 (s, C=O), 155.82 (s, 6'-C), 153.06 (d, 2'-C), 149.86 (s, 4'-C), 139.62 (d, 8'-C), 119.51 (s, 5'-C), 113.30 (dd, ¹J_{C,F} = 293.6, 282.1 Hz, CF₂), 63.33 (t, CH₂OAc), 37.25 (dt, ³J_{C,F} = 6.2 Hz, CH₂N), 28.04 (t, CH₂CH₂OAc), 25.09 und 23.90 (2 virt dt, ²J_{C,F} = 10.4, 10.4 Hz, 1-C, 3-C), 20.79 (q, CH₃), 18.48 (dt, ³J_{C,F} = 3.9 Hz, CH₂CH₂CH₂OAc). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -127.78 (virt d, ²J_{F,F} = -160.8 Hz, ³J_{F,H} = 11.0 Hz, F_{cis}), -154.49 (d, ²J_{F,F} = -160.8 Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 326 (4), 282 (23), 277 (7), 262 (15), 246 (66), 238 (34), 218 (19), 183 (9), 174 (15), 167 (13), 149 (41), 136 (33), 129 (17), 117 (17), 105 (100), 97 (17), 83 (20), 77 (39), 71 (32). – HRMS: C₁₄H₁₇O₂N₅F₂: ber. 325.1350; gef. 325.1350. – C₁₄H₁₇O₂N₅F₂ (325.14): ber. C 51.69, H 5.27, N 21.53; gef. C 51.51, H 5.18, N 21.21.

(±)-9-[*(1 SR, 3 RS)*-(3-(3-Hydroxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-9H-purinamin [(±)-**5**]

Verbindung (±)-**4** (0.22 g, 0.67 mmol) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und nach Zugabe katalytischer Mengen einer methanolischen Natriummethanolat-Lösung bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Salzsäure (10 %) neutralisiert und anschließend im Vakuum vollständig eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 5:1) gereinigt und (±)-**5** (0.13 g, 68 %) als weißer Feststoff erhalten. – Schmp. 168–170 °C. – R_F (Ethylacetat/Methanol 5:1) 0.21. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 266 nm (4.19). – IR (KBr): ν = 1670m, 1610m cm⁻¹. – ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.22 (s, 1 H, 2'-H), 8.13 (s, 1 H, 8'-H), 4.49 (ddd, ²J_{H,H} = -14.9 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{F,H} = 2.9 Hz, 1 H, H-CH'N), 4.34 (dd, ²J_{H,H} = -14.9 Hz, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1 H, H'-CHN), 3.59–3.53 (m, 2 H, CH₂OH), 2.37 (dddd, ³J_{F,H} = 13.0, 1.2 Hz, ³J_{H,H} = 11.7, 8.4, 7.5 Hz, 1 H, 1-H), 1.84 (dddd, ³J_{F,H} = 14.1, 2.0 Hz, ³J_{H,H} = 11.7, 8.8, 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 1.74–1.51 (m, 4 H, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 157.58 (s, 6'-C), 154.07 (d, 2'-C), 150.89 (s, 4'-C), 142.34 (d, 8'-C), 120.16 (s, 5'-C), 115.64 (dd, ¹J_{C,F} = 281.4, 282.4 Hz, CF₂), 62.12 (t, CH₂OH), 38.49 (dt, ³J_{C,F} = 5.4 Hz, CH₂N), 32.99 (t, CH₂CH₂OH), 26.68 (virt dt, ²J_{C,F} = 10.4 Hz, 3-C), 25.08 (virt dt, ²J_{C,F} = 10.3 Hz,

1-C), 19.12 (dt, $^3J_{C,F} = 3.7$ Hz, $CH_2CH_2CH_2OH$). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -124.92$ (virt d, $^2J_{F,F} = -160.8$ Hz, $^3J_{F,H} = 14.6$ Hz, F_{cis}), -152.72 (d, $^2J_{F,F} = -160.8$ Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (24), 263 (50), 251 (8), 246 (31), 238 (61), 232 (32), 224 (11), 218 (26), 210 (12), 204 (13), 198 (4), 193 (9), 188 (6), 174 (16), 162 (9), 148 (43), 135 (100), 128 (3), 119 (4), 108 (30), 94 (3), 85 (7), 77 (7). – HRMS: $C_{12}H_{15}ON_5F_2$: ber. 283.1245; gef. 283.1245. – $C_{12}H_{15}ON_5F_2$ (283.12): ber. C 50.88, H 5.34, N 24.72; gef. C 50.61, H 5.17, N 24.87.

3-Benzoylthymin (6)

Thymin wurde mit Benzoylchlorid in 1,4-Dioxan und Pyridin benzoyliert [14] und ergab **6** als weißen Feststoff. – Schmp. 215–217 °C (Lit.: 215 °C [14], 150–152 °C [15]). – 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.88$ (br s, 1 H, NH), 7.93 (m, 2 H, H_{ortho}), 7.65 (m, 1 H, H_{para}), 7.49 (m, 2 H, H_{meta}), 7.05 (m, 1 H, 6'-H), 1.92 (d, $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 3 H, CH₃). – ^{13}C -NMR (50 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 170.22$ (s, C=O, Bz), 163.66 (s, 2'-C), 150.07 (s, 4'-C), 138.79 (s, 6'-C), 135.37 (s, C_q-Phenyl), 131.51 (d, C_{para}-Phenyl), 130.27 (d, C_{meta}-Phenyl), 129.52 (d, C_{ortho}-Phenyl), 108.03 (d, 5'-C), 11.75 (q, CH₃). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (9), 202 (51), 160 (8), 126 (11), 105 (100), 77 (23).

3-Benzoyluracil (7)

Uracil wurde mit Benzoylchlorid in 1,4-Dioxan und Pyridin benzoyliert [15] und ergab **7** als weißen Feststoff. – Schmp. 202–215 °C (Lit.: 148–149 °C [15], 200–202 [14] °C, 216 °C [16]). – 1H -NMR (500 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 11.62$ (br s, 1 H, NH), 7.96 (m, 2 H, H_{ortho}), 7.84–7.58 (m, 4 H, H_{meta}, H_{para}, 6'-H), 5.77 (d, $^3J_{H,H} = 7.7$ Hz, 1 H, 5'-H). – ^{13}C -NMR (50 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 169.98$ (s, C=O, Bz), 162.90 (s, 2'-C), 150.03 (s, 4'-C), 143.25 (s, 6'-C), 135.36 (s, C_q-Phenyl), 131.31 (d, C_{para}-Phenyl), 130.36 (d, C_{meta}-Phenyl), 129.46 (d, C_{ortho}-Phenyl), 100.07 (d, 5'-C). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (8), 188 (57), 146 (5), 105 (100), 77 (27), 51 (40).

3-Benzoyl-5-fluoruracil (8)

Verbindung **8** wurde nach der Synthesevorschrift von McElhinney *et al.* [17] dargestellt und als weißer Feststoff erhalten. – Schmp. 163–165 °C (Lit.: 148–152 °C [18], 165–167 °C [17], 170 °C [19]). – 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.05$ –7.98 (m, 2 H, H_{ortho}), 7.79–7.43 (m, 4 H, H_{meta}, H_{para}, 6'-H). – ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 169.17$ (s, C=O, Bz), 158.74 (d, $^2J_{C,F} = 27.9$ Hz, 4'-C), 150.40 (s, 2'-C), 141.35 (d, $^1J_{C,F} = 232.4$ Hz, 5'-C), 136.54 (s, C_q-Phenyl), 132.68 (d, C_{para}-Phenyl), 131.51 (d, C_{meta}-Phenyl), 130.43 (d, C_{ortho}-Phenyl), 127.64 (dd, $^2J_{C,F} = 32.9$ Hz, 6'-C). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -168.73$ (s, 5'-C).

F). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (11), 206 (11), 130 (15), 105 (100), 87 (8), 77 (55), 69 (13), 51 (13).

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 RS)-(3-(3-acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl*]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [\pm]-**9**

Die Verbindung (\pm)-**9** wurde nach der AAV durch Mitsunobu-Reaktion ausgehend von **3** (0.26 g, 1.25 mmol), TPP (0.66 g, 2.5 mmol), **7** (0.54 g, 2.5 mmol) und DIAD (0.48 ml, 2.5 mmol) in Dioxan (20 ml) dargestellt; nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1) wurde **9** (0.47 g, 93 %) als viskoses Öl erhalten. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:1) 0.40. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{max,1}$ (lg ϵ) = 282 nm (3.97), $\lambda_{max,2}$ (lg ϵ) = 258 nm (4.33). – IR (Film): $\nu = 1745s, 1705s, 1665s, 1600m, 1475m, 1440m, 1390m, 1370m, 1245m, 1180m, 1040m, 1000w$ cm^{-1} . – 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.88$ (m, 2 H, H_{ortho}), 7.62 (m, 1 H, H_{para}), 7.46 (m, 2 H, H_{meta}), 7.28 (d, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 5.76 (d, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.21 (ddd, $^2J_{H,H} = -14.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.4$ Hz, $^4J_{F,H} = 4.2$ Hz, 1 H, H-CH'N), 4.04 (virt t, $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 3.45 (dd, $^2J_{H,H} = -14.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, 1 H, H'-CHN), 2.04–1.95 (m, 4 H, 1-H, CH₃), 1.74–1.46 (m, 5 H, 3-H, CH_2CH_2OAc , $CH_2CH_2CH_2OAc$). – ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.14$ (s, C=O (Ac)), 169.42 (s, C=O (Bz)), 163.37 (s, 2'-C), 150.88 (s, 4'-C), 144.82 (d, 6'-C), 136.35 (s, C_q-Phenyl), 132.50 (d, C_{para}-Phenyl), 131.48 (d, C_{ortho}-Phenyl), 130.32 (d, C_{meta}-Phenyl), 114.74 (dd, $^1J_{C,F} = 294.7$, 281.6 Hz, CF₂), 103.61 (s, 5'-C), 64.34 (t, CH_2OAc), 43.72 (t, CH_2N), 28.99 (t, CH_2CH_2OAc), 26.16 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.1$ Hz, 1-C), 24.08 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.1$ Hz, 3-C), 21.71 (q, CH₃), 19.50 (t, $CH_2CH_2CH_2OAc$). – ^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -127.29$ (virt dt, $^2J_{F,F} = -160.8$ Hz, $^3J_{F,H} = 11.0$ Hz, F_{cis}), -153.15 (d, $^2J_{F,F} = -160.8$ Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406 (1), 378 (< 1), 363 (5), 347 (19), 336 (5), 319 (19), 291 (5), 277 (4), 259 (1), 241 (5), 235 (8), 211 (3), 189 (1), 105 (100), 77 (18). – HRMS: $C_{20}H_{20}O_5N_2F_2$: ber. 406.1340; gef. 406.1340. – $C_{20}H_{20}O_5N_2F_2$ (406.13): ber. C 59.11, H 4.96, N 6.89; gef. C 59.02, H 5.11, N 6.65.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 RS)-(3-(3-acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl*]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [\pm]-**10**

Die Verbindung (\pm)-**10** wurde nach der AAV durch Mitsunobu-Reaktion ausgehend von **3** (0.30 g, 1.44 mmol), TPP (0.76 g, 2.88 mmol), **6** (0.66 g, 2.88 mmol) und DIAD (0.56 ml, 2.88 mmol) in Dioxan (18 ml) dargestellt; die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:2 → 1:1; Ethylacetat/Hexan 1:1) und ergab **10** (0.5 g, 82 %) als hochviskoses Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:1) 0.31. – UV/vis (Methanol): $\lambda_{max,1}$ (lg ϵ) =

287 nm (3.93), $\lambda_{\max 2}$ ($\lg \epsilon$) = 258 nm (4.27). – IR (Film): ν = 1730m, 1695m, 1650m, 1600m, 1470m, 1435m, 1360m, 1240m, 1180m, 1110m, 1035m, 1000m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (m, 2 H, H_{ortho}), 7.61 (m, 1 H, H_{para}), 7.46 (m, 2 H, H_{meta}), 7.08 (s, 1 H, 6'-H), 4.26 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 4.8$ Hz, 1 H, H-CH'N), 4.06 (virt t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 3.39 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, 1 H, H'-CHN), 2.00–1.90 (m, 7 H, 2 CH_3 , 1-H), 1.76–1.52 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, 3-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.08 (s, C=O (Ac)), 168.96 (s, C=O (Bz)), 163.03 (s, 2'-C), 149.86 (s, 4'-C), 139.33 (d, 6'-C), 135.09 (s, C_q -Phenyl), 131.62 (d, C_{para} -Phenyl), 130.42 (d, C_{ortho} -Phenyl), 129.18 (d, C_{meta} -Phenyl), 113.68 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 294.6$, 281.8 Hz, CF₂), 111.44 (s, 5'-C), 63.29 (t, CH_2OAc), 42.31 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz, CH_2N), 27.99 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 25.06 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.6$ Hz, 1-C), 23.16 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.8$ Hz, 3-C), 18.47 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 20.65 (q, CH_3 (Ac)), 12.20 (q, 5'- CH_3). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = -127.33 (virt dt, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 10.9$ Hz, F_{cis}), -153.40 (d, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 420 (51), 402 (4), 377 (3), 361 (16), 350 (12), 333 (11), 305 (2), 277 (7), 253 (6), 225 (2), 202 (1), 160 (< 1), 105 (100), 77 (8). – HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_2$: ber. 420.1497; gef. 420.1497. – $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_2$ (420.15): ber. C 60.00, H 5.27, N 6.66; gef. C 60.11, H 5.06, N 6.62.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 RS)*-(3-(3-acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -**11**]

Verbindung (\pm)-**11** wurde nach der AAV durch Mitsunobu-Reaktion ausgehend von **3** (0.28 g, 1.34 mmol), TPP (0.71 g, 2.68 mmol), **8** (0.63 g, 2.68 mmol) und DIAD (0.52 ml, 2.68 mmol) in Dioxan (20 ml) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:2 → 1:1) wurde **11** (0.41 g, 72 %) als viskoses Öl erhalten. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:1) 0.42. – UV/vis (Methanol): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 259 nm, (4.29). – IR (Film): ν = 3075m, 3025m, 2960m, 1755s, 1715s, 1670s, 1600m, 1475s, 1450s, 1365s, 1250s, 1180m, 1130m, 1110m, 1040m, 1000m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (m, 2 H, H_{ortho}), 7.64 (m, 1 H, H_{para}), 7.47 (m, 2 H, H_{meta}), 7.38 (d, $^3J_{\text{F,H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.24 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 4.8$ Hz, 1 H, H-CH'N), 4.04 (virt t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 3.39 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, 1 H, H'-CHN), 2.00–1.93 (m, 4 H, 1-H, CH_3), 1.76–1.47 (m, 5 H, 3-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.06 (s, C=O (Ac)), 167.26 (s, C=O (Bz)), 156.20 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 26.9$ Hz, 4'-C), 148.36 (s, 2'-C), 140.29 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 241.2$ Hz, 5'-C), 135.58 (s, C_q -Phenyl), 130.93 (d, C_{para} -Phenyl), 130.52 (d, C_{ortho} -Phenyl), 129.33 (d,

C_{meta} -Phenyl), 127.95 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 33.2$ Hz, 6'-C), 113.53 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 295.0$, 281.8 Hz, CF₂), 63.22 (t, CH_2OAc), 42.89 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.0$ Hz, CH_2N), 27.89 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 25.17 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.6$ Hz, 1-C), 22.81 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.8$ Hz, 3-C), 20.60 (q, CH_3), 18.40 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = -127.27 (virt dt, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 11.0$ Hz, F_{cis}), -153.13 (d, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, F_{trans}), -165.53 (s, 5'-F). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 424 (4), 404 (< 1), 381 (4), 365 (21), 354 (9), 337 (6), 277 (3), 259 (7), 253 (14), 211 (4), 105 (100), 77 (10). – HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_3$: ber. 424.1246; gef. 424.1246. – $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_3$ (424.12): ber. C 56.61, H 4.51, N 6.60; gef. C 56.35, H 4.47, N 6.48.

(\pm)-1-[*(1 SR, 3 RS)*-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -**12**]

Verbindung (\pm)-**9** (0.40 g, 0.98 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (14 ml) gelöst und nach Zugabe von wäßriger Natriumhydroxidlösung. (1 N, 14 ml) wurde bei 25 °C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Salzsäure (10 %) neutralisiert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen (10 ml) und mit Ethylacetat (7 × 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und im Vakuum vollständig eingengt. Das resultierende Öl wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 7:1) gereinigt und ergab (\pm)-**12** (0.13 g, 49 %) als unbewegliches Öl. – R_F (Ethylacetat) 0.11. – UV/vis (Methanol): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 269 nm (4.01). – IR (Film): ν = 3400m, 3195m, 3055m, 2945m, 2875m, 1680s, 1470s, 1425m, 1395m, 1375m, 1275m, 1250s, 1220m, 1170m, 1125m, 1060m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.55 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 5.68 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 5'-H), 4.13 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.71 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 1 H, H'-CHN), 3.59 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$, 5.9 Hz, 2 H, CH_2OH), 2.16–2.06 (m, 1 H, 1-H), 1.84–1.79 (m, 1 H, 3-H), 1.68–1.45 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 166.73 (s, 2'-C), 152.88 (s, 4'-C), 146.78 (d, 6'-C), (s, 115.80 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 292.6$, 281.4 Hz, CF₂), 102.75 (s, 5'-C), 62.13 (t, CH_2OH), 43.37 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz, CH_2N), 33.02 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 26.55 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.3$ Hz, 1-C), 24.33 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.6$ Hz, 3-C), 19.25 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 4.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): δ = -124.47 (virt dt, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 12.8$ Hz, F_{cis}), -151.20 (d, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 261 (4), 243 (8), 230 (7), 215 (100), 201 (11), 194 (11), 188 (6), 164 (6), 149 (15), 135 (20), 125 (26), 113 (18), 97 (7), 82 (25), 77 (9). – HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_2$: ber. 260.0972; gef. 260.0972. – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_2$ (260.10): ber. C 50.77, H 5.42, N 10.76; gef. C 50.55, H 5.31, N 10.51.

(\pm)-1-[*(1 SR, 3 RS)*-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [\pm]-**13**

Zu einer Lösung von (\pm)-**10** (0.44 g, 1.05 mmol) in 1,4-Dioxan (14 ml) wurde eine wäßrige Natriumhydroxid-Lsg. (1 N, 14 ml) zugegeben. Nach 45 min Röhren bei 25 °C wurde das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure (10 %) neutralisiert, im Vakuum eingeengt, der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit Ethylacetat (7 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum von allen Lösungsmitteln befreit. Die Reinigung des verbliebenen Rohproduktes erfolgte mittels zweifacher Säulenchromatographie (1. Kieselgel, Ethylacetat → Ethylacetat/Methanol 7:1, 2. Kieselgel, Ethylacetat → Ethylacetat/Methanol 5:1) und ergab (\pm)-**13** (0.19 g, 67 %) als weißen Feststoff. – Schmp. 132–134 °C. – R_F (Ethylacetat) 0.17. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 274 nm (3.97). – IR (KBr): ν = 3535s, 3155m, 3035m, 2920m, 2830m, 1675s, 1475s, 1425m, 1390m, 1365m, 1350m, 1315m, 1295m, 1275m, 1255m, 1230m, 1210m, 1160m, 1135m, 1100m, 1080m, 1065m, 1025m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.38 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.10 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 3.5$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.67 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 1 H, H'-CHN), 3.61–3.58 (m, 2 H, CH₂OH), 2.15–2.03 (m, 1 H, 1-H), 1.87 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.85–1.71 (m, 1 H, 3-H), 1.67–1.56 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.93 (s, 2'-C), 153.01 (s, 4'-C), 142.51 (d, 6'-C), 115.84 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 292.6$, 281.4 Hz, CF₂), 111.70 (s, 5'-C), 62.15 (t, CH₂OH), 43.03 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz, CH₂N), 33.07 (dt, $^4J_{\text{C,F}} = 0.8$ Hz, CH₂CH₂OH), 26.55 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.4$ Hz, 1-C), 24.45 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.6$ Hz, 3-C), 19.27 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, CH₂CH₂CH₂OH), 12.13 (q, CH₃). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD₃OD): δ = -124.34 (virt dt, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 12.8$ Hz, F_{cis}), -151.44 (d, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, F_{trans}). – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 274 (115), 257 (11), 243 (5), 229 (100), 215 (9), 208 (18), 202 (6), 179 (7), 172 (11), 163 (26), 152 (16), 149 (34), 139 (32), 127 (31), 109 (13), 96 (46), 83 (9), 77 (11). – HRMS: C₁₂H₁₆O₃N₂F₂: ber. 274.1129; gef. 274.1129. – C₁₂H₁₆O₃N₂F₂ (274.11): ber. C 52.55, H 5.88, N 10.21; gef. C 52.42, H 5.94, N 10.01.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 RS)*-(3-(3-hydroxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [\pm]-**14**

Zu einer Lösung von (\pm)-**11** (0.36 g, 0.85 mmol) in wäßrigem Acetonitril (60 ml) wurde bei 25 °C BF₃·Et₂O (4.4 ml) zugegeben. Die Zugabe erfolgte in vier Teilen zu jeweils 1.1 ml im Abstand von etwa 12 h. Nach 48 h Röhren war die Abspaltung der Acetylgruppe vollständig. Das Reaktionsgemisch wurde mit wäßriger ges. NaHCO₃-

Lsg. neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Das verbleibende Konzentrat wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (2 × 40 ml) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1 → Ethylacetat) gereinigt und (\pm)-**14** (0.27 g, 83 %) wurde als klares Öl isoliert. – R_F (Ethylacetat/Hexan 3:1) 0.27. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (m, 2 H, H_{ortho}), 7.65 (m, 1 H, H_{para}), 7.48 (m, 2 H, H_{meta}), 7.42 (d, $^3J_{\text{F,H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.23 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 4.9$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.66–3.56 (m, 2 H, CH₂OH), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, 1 H, H'-CHN), 2.10–1.87 (m, 2 H, 1-H, OH), 1.80–1.55 (m, 5 H, 3-H, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl₃): δ = 167.22 (s, C=O (Bz)), 156.18 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 27.0$ Hz, 4'-C), 148.28 (s, 2'-C), 140.05 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 240.5$ Hz, 5'-C), 135.57 (s, C_q-Phenyl), 130.76 (d, C_{para}-Phenyl), 130.47 (d, C_{ortho}-Phenyl), 129.29 (d, C_{meta}-Phenyl), 128.08 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 32.4$ Hz, 6'-C), 113.67 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 293.6$, 281.3 Hz, CF₂), 61.40 (t, CH₂OH), 43.11 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 4.6$ Hz, CH₂N), 31.71 (t, CH₂CH₂OH), 25.55 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.8$ Hz, 1-C), 22.89 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.4$ Hz, 3-C), 18.11 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂OH). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl₃): δ = -127.10 (virt dt, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 11.0$ Hz, F_{cis}), -152.98 (d, $^2J_{\text{F,F}} = -160.8$ Hz, F_{trans}), -165.60 (s, 5'-F). – HRMS: C₁₈H₁₇O₄N₂F₃: ber. 382.1140; gef. 382.1141.

(\pm)-1-[*(1 SR, 3 RS)*-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [\pm]-**15**

Zu einer Lösung von (\pm)-**14** (0.27 g, 0.706 mmol) in Methanol (24 ml) wurden Cyclohexen (24 ml) und Pearlman's Katalysator (0.58 g) zugegeben. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 7 h am Rückfluß gekocht. Der Katalysator wurde nach Abkühlung auf 25 °C abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vollständig eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 4:1 → Ethylacetat → Ethylacetat/Methanol 8:1) gereinigt und ergab (\pm)-**15** (0.10 g, 51 %) als weißen Feststoff. – Schmp. 105–107 °C. – R_F (Ethylacetat) 0.35. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 276 nm (3.91). – IR (KBr): ν = 3440m, 3205m, 3075m, 2940m, 1715s, 1695s, 1660m, 1475m, 1375m, 1360m, 1290m, 1240m, 1205m, 1165m, 1115m, 1095m, 1065m, 1050m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.78 (d, $^3J_{\text{F,H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.44 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 3.5$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.68 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1 H, H'-CHN), 3.61–3.58 (m, 2 H, CH₂OH), 2.17–2.07 (m, 1 H, 1-H), 1.83–1.77 (m, 1 H, 3-H), 1.66–1.62 (m, 4 H, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD₃OD): δ = 159.96 (d, $^2J_{\text{C,F}} =$

25.7 Hz, 4'-C), 151.57 (s, 2'-C), 141.94 (d, $^1J_{C,F} = 233.7$ Hz, 5'-C), 130.56 (dd, $^2J_{C,F} = 33.5$ Hz, 6'-C), 115.78 (dd, $^1J_{C,F} = 292.6$, 281.4 Hz, CF₂), 62.31 (t, CH₂OH), 43.53 (dt, $^3J_{C,F} = 5.4$ Hz Hz, CH₂N), 33.03 (t, CH₂CH₂OH), 26.61 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.4$ Hz, 1-C), 24.22 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.8$ Hz, 3-C), 19.25 (dt, $^3J_{C,F} = 4.2$ Hz, CH₂CH₂CH₂OH). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -124.46$ (virt dt, $^2J_{F,F} = -160.8$ Hz, $^3J_{F,H} = 12.8$ Hz, F_{cis}), –151.47 (d, $^2J_{F,F} = -160.8$ Hz, F_{trans}), –167.27 (s, 5'-F). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (8), 261 (7), 248 (5), 233 (83), 219 (14), 212 (29), 206 (6), 200 (3), 182 (9), 176 (8), 167 (31), 153 (81), 143 (100), 130 (56), 111 (19), 100 (80), 97 (24), 87 (20), 81 (19), 77 (29), 67 (6), 59 (39). – HRMS: C₁₁H₁₃O₃N₂F₃: ber. 278.0878; gef. 278.0878.

(\pm)-3-[(*1 SR,3 SR*)-3-Benzyloxymethyl-2,2-difluorocyclopropyl]propyl-acetat [(\pm) -17]

Die Verbindung (\pm)-16 (1.13 g, 4.41 mmol) wurde in trockenem Pyridin (3.2 ml) gelöst und unter Röhren bei 0 °C tropfenweise mit Acetanhydrid (0.48 ml, 5.1 mmol) innerhalb von 30 min versetzt. Es wurde 60 min bei 0 °C und anschließend noch weitere 3 h bei 25 °C gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von Methanol (5 ml) wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Es wurde zweimal mit Toluol im Vakuum codestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in wenig Wasser suspendiert und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und anschließend vollständig eingeengt. Die Reinigung des resultierenden Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:10) und ergab (\pm)-17 (1.3 g, 98 %) als klares Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:9) 0.23. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 267 nm (2.36). – IR (Film): $\nu = 2955$ m, 2870 m, 1740 s, 1480 m, 1455 m, 1365 m, 1245 s, 1180 m, 1100 m, 1075 m, 1040 m cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38 - 7.26$ (m, 5 H, Phenyl), 4.56 und 4.49 (AB-System, $J_{AB} = -12.0$ Hz, 2 H, CH₂-Phenyl), 4.10 (virt t, $^3J_{H,H} = 6.5$ Hz, 2 H, CH₂OAc), 3.59 – 3.51 (m, 2 H, CH₂OBn), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 1.79 – 1.72 (m, 2 H, CH₂CH₂OAc), 1.61 – 1.48 (m, 3 H, 3-H, CH₂CH₂CH₂OAc), 1.38 – 1.29 (m, 1 H, 1-H). – ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.02$ (s, C=O), 137.96 (s, C_q-Phenyl), 128.38 (d, C_{ortho}-Phenyl), 127.68 (d, C_{meta}-Phenyl), 127.57 (d, C_{para}-Phenyl), 115.05 (dd, $^1J_{C,F} = 286.7$, 288.2 Hz, CF₂), 72.56 (t, CH₂-Phenyl), 66.40 (dt, $^3J_{C,F} = 5.6$ Hz, CH₂OBn), 63.53 (t, CH₂OAc), 27.96 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.0$ Hz, 3-C), 27.72 (dt, $^4J_{C,F} = 2.3$ Hz, CH₂CH₂OAc), 26.38 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.0$ Hz, 1-C), 22.91 (dt, $^3J_{C,F} = 3.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂OAc), 20.86 (q, CH₃). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -139.12$ und –141.38 (dAB-System, $J_{AB} = 159.0$ Hz, $^3J_{F,H} = 13.7$ Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (1), 129 (15), 117 (18), 112 (87), 107 (30), 97 (26), 91 (100), 77 (27), 65 (31). – C₁₆H₂₀O₃F₂: ber. C 64.42, H 6.76; gef. C 64.58, H 6.99.

(\pm)-3-[(*1 SR,3 SR*)-2,2-Difluor-3-hydroxymethyl-cyclopropyl]propyl-acetat [(\pm) -18]

Unter den Bedingungen der hydrogenolytischen Benzylatherspaltung wurde (\pm)-17 (2.6 g, 8.7 mmol) in Methanol (165 ml) gelöst, mit Cyclohexen (132 ml) und Pearlman's Katalysator (0.87 g, 20 %) versetzt und 10 h am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von frischem Pearlman's Katalysator (21 mg) wurde für weitere 3 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlung auf 25 °C wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Das verbleibende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 2:3) gereinigt und ergab (\pm)-18 (1.58 g, 87 %) als klares Öl. Außerdem wurde nicht umgesetztes Ausgangsmaterial (\pm)-17 (0.12 g, 5 %) zurückgewonnen. Daten für (\pm)-18: R_F (Ethylacetat/Hexan 1:3) 0.21. – IR (Film): $\nu = 3430$ m, 2955 m, 1740 s, 1480 m, 1390 m, 1370 m, 1250 s, 1170 m, 1145 m, 1040 s, 1005 m cm⁻¹. – 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.14 - 4.04$ (m, 2 H, CH₂OAc), 3.71 – 3.67 (m, 2 H, CH₂OH), 2.02 (s, 3 H, CH₃), 1.77 – 1.70 (m, 3 H, CH₂CH₂OAc, OH), 1.60 – 1.46 (m, 3 H, 3-H, CH₂CH₂CH₂OAc), 1.41 – 1.34 (ddd, $^3J_{H,H} = 7.2$, 7.0 Hz, $^3J_{F,H} = 14.0$, 1.6 Hz, 1 H, 1-H). – ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.31$ (s, C=O), 115.24 (dd, $^1J_{C,F} = 287.5$ Hz, CF₂), 63.54 (t, CH₂OAc), 59.34 (dt, $^3J_{C,F} = 3.9$ Hz, CH₂OH), 30.12 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.0$ Hz, 3-C), 27.61 (dt, $^4J_{C,F} = 1.5$ Hz, CH₂CH₂OAc), 26.17 (virt dt, $^2J_{C,F} = 10.0$ Hz, 1-C), 22.68 (dt, $^3J_{C,F} = 2.3$ Hz, CH₂CH₂CH₂OAc), 20.79 (q, CH₃). – ^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -139.46$ und –141.09 (dAB-System, $J_{AB} = 160.9$ Hz, $^3J_{F,H} = 12.7$ Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193 (52), 173 (2), 150 (12), 126 (58), 117 (100), 103 (39), 100 (27), 97 (56), 90 (97), 85 (29), 81 (58), 79 (39), 77 (84), 73 (26), 67 (39), 61 (33), 54 (59). – C₉H₁₄O₃F₂ (208.21): C 51.92, H 6.78; gef. C 51.95, H 7.06.

(\pm)-9-[(*1 SR, 3 SR*)-(3-(3-Acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-9H-purinamin [(\pm) -19]

Die Darstellung von Verbindung (\pm)-19 erfolgte über eine Mitsunobu-Reaktion nach AAV ausgehend von 18 (0.41 g, 1.97 mmol), TPP (1.03 g, 3.94 mmol), Adenin (0.53 g, 3.94 mmol) und DEAD (0.62 ml, 3.94 mmol) in Dioxan (24 ml); nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 8:1 → 6:1) und Umkristallisation aus Ethylacetat wurde 19 als weißer Feststoff erhalten. – Schmp. 100 – 101 °C. – R_F (Ethylacetat/Methanol 7:1) 0.32. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 264 nm (4.71). – IR (KBr): $\nu = 1720$ m, 1655 w, 1265 m cm⁻¹. – 1H -NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.35$ (s, 1 H, 2'-H), 7.80 (s, 1 H, 8'-H), 5.75 (br s, 1 H, NH), 4.44 (ddd, $^2J_{H,H} = -14.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, $^4J_{F,H} = 2.4$ Hz, 1 H, H-CH'N), 4.14 (dd, $^2J_{H,H} = -14.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, 1 H, H'-CHN), 3.97 (virt

$t, {}^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 2.01 (s, 3 H, CH_3), 1.90–1.54 (m, 6 H, 1-H, 3-H, CH_2CH_2OAc , $CH_2CH_2CH_2OAc$). – ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.10 (s, C=O), 155.97 (s, 6'-C), 153.26 (d, 2'-C), 149.95 (s, 4'-C), 139.96 (d, 8'-C), 119.58 (s, 5'-C), 114.52 (dd, ${}^1J_{C,F} = 290.0$, 287.0 Hz, CF_2), 63.16 (t, CH_2OAc), 40.82 (dt, ${}^3J_{C,F} = 6.2$ Hz, CH_2N), 27.44 und 27.28 (2 virt dt, ${}^2J_{C,F} = 10.8$, 8.0 Hz, 1-C, 3-C), 27.29 (t, CH_2CH_2OAc), 22.57 (dt, ${}^3J_{C,F} = 2.3$ Hz, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 20.66 (q, CH_3). – ^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ = −139.39 und −141.74 (dAB-System, $J_{AB} = 160.8$ Hz, ${}^3J_{F,H} = 11.9$ Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 325 (52), 305 (2), 282 (62), 266 (100), 252 (6), 246 (23), 238 (61), 232 (4), 224 (8), 219 (11), 210 (6), 204 (3), 188 (2), 174 (6), 162 (2), 148 (20), 135 (29), 108 (11), 91 (2), 77 (6), 67 (2), 57 (3). – HRMS: $C_{14}H_{17}O_2N_5F_2$: ber. 325.1350; gef. 325.1350. – $C_{14}H_{17}O_2N_5F_2$ (325.14): ber. C 51.69, H 5.27, N 21.53; gef. C 51.57, H 5.11, N 21.87.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 SR)-(3-(3-acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -20]*

Verbindung (\pm)-20 wurde über eine Mitsunobu-Reaktion nach AAV ausgehend von **18** (0.38 g, 1.82 mmol), TPP (0.96 g, 3.64 mmol), **7** (0.79 g, 3.64 mmol) und DEAD (0.57 ml, 3.64 mmol) in Dioxan (23 ml) erhalten; die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:2 → 1:1) und ergab **20** (0.59 g, 80 %) als viskoses Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:1) 0.27. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 258 nm (4.32). – IR (Film): ν = 2960m, 2870w, 1745s, 1705s, 1660s, 1600m, 1475s, 1435s, 1390s, 1370s, 1240s, 1180s, 1145m, 1100m, 1040m, 1000m cm^{-1} . – 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 (m 2 H, H_{ortho} -Phenyl), 7.65 (m 1 H, H_{para} -Phenyl), 7.49 (m, 2 H, H_{meta} -Phenyl), 7.27 (d, ${}^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 5.80 (d, ${}^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.23 (ddd, ${}^2J_{H,H} = -14.6$ Hz, ${}^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, ${}^4J_{F,H} = 3.2$ Hz, 1 H, $H\text{-CH}'N$), 4.06 (virt t, ${}^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 3.45 (dd, ${}^2J_{H,H} = -14.6$ Hz, ${}^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, 1 H, $H'\text{-CHN}$), 2.02 (s, 3 H, CH_3), 1.73–1.64 (m, 3 H, 1-H, CH_2CH_2OAc), 1.61–1.43 (m, 3 H, 3-H, $CH_2CH_2CH_2OAc$). – ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.19 (s, C=O (Ac)), 169.77 (s, C=O (Bz)), 163.38 (s, 2'-C), 150.95 (s, 4'-C), 144.89 (d, 6'-C), 136.32 (s, C_q -Phenyl), 132.50 (d, C_{ortho} -Phenyl), 131.51 (d, C_{meta} -Phenyl), 130.31 (d, C_{para} -Phenyl), 115.71 (dd, ${}^1J_{C,F} = 291.7$, 285.7 Hz, CF_2), 103.67 (d, 5'-C), 64.27 (t, CH_2OAc), 47.50 (dt, ${}^3J_{C,F} = 6.0$ Hz, CH_2N), 28.49 (t, CH_2CH_2OAc), 28.14 und 27.49 (2 virt dt, ${}^2J_{C,F} = 10.1$ und 11.1 Hz, 3-C und 1-C), 23.68 (t, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 21.74 (q, CH_3). – ^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ = −138.06 und −141.65 (d-AB-System, $J_{AB} = -168.2$ Hz, ${}^3J_{F,H} = 14.5$ Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406 (9), 378 (2), 363 (9), 347 (62), 336 (5), 319 (21), 291 (3), 277 (2), 235 (8), 211 (1), 189 (1), 105 (100), 77 (31). – HRMS: $C_{20}H_{20}O_5N_2F_2$: ber. 406.1340; gef.

406.1340. – $C_{20}H_{20}O_5N_2F_2$ (406.13): ber. C 59.01, H 4.96, N 6.89; gef. C 59.01, H 4.90, N 6.90.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 SR)-(3-(3-acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -21]*

Die Synthese von Verbindung (\pm)-21 erfolgte über eine Mitsunobu-Reaktion nach AAV ausgehend von **18** (0.49 g, 2.35 mmol), TPP (1.2 g, 4.70 mmol), **6** (1.10 g, 4.70 mmol) und DEAD (0.74 mmol) in 24 ml Dioxan. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1. Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1; 2. RP18-Kieselgel, Methanol/Wasser 8:3) wurde **21** (0.58 g, 59 %) als hochviskoses Öl erhalten. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:1) 0.49. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 258 nm (4.30). – IR (Film): ν = 1740m, 1695m, 1645m, 1240m cm^{-1} . – 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.88 (m, 2 H, H_{ortho} -Phenyl), 7.62 (m, 1 H, H_{para} -Phenyl), 7.46 (m, 2 H, H_{meta} -Phenyl), 7.08 (2, 1 H, 6'-H), 4.19 (ddd, ${}^2J_{H,H} = -14.5$ Hz, ${}^3J_{H,H} = 6.1$ Hz, ${}^4J_{F,H} = 3.3$ Hz, 1 H, $H\text{-CH}'N$), 4.03 (virt t, ${}^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, 2 H, CH_2OAc), 3.40 (dd, ${}^2J_{H,H} = -14.5$ Hz, ${}^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1 H, $H'\text{-CHN}$), 2.00 (s, 3 H, CH_3 (Ac)), 1.92 (s, ${}^4J_{H,H} = 0.9$ Hz, 3 H, 5'- CH_3), 1.74–1.43 (m, 6 H, 1-H, 3-H, $CH_2CH_2CH_2OAc$, CH_2CH_2OAc). – ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.97 (s, C=O (Ac)), 168.80 (s, C=O (Bz)), 162.94 (s, 2'-C), 149.78 (s, 4'-C), 139.56 (d, 6'-C), 135.04 (s, C_q -Phenyl), 131.45 (d, C_{para} -Phenyl), 130.32 (d, C_{ortho} -Phenyl), 129.11 (d, C_{meta} -Phenyl), 114.72 (dd, ${}^1J_{C,F} = 289.8$, 286.7 Hz, CF_2), 111.22 (s, 5'-C), 63.25 (t, CH_2OAc), 46.19 (dt, ${}^3J_{C,F} = 5.4$, CH_2N), 27.52 (t, CH_2CH_2OAc), 27.09 (virt dt, ${}^2J_{C,F} = 10.8$ Hz, 1-C), 26.60 (virt dt, ${}^2J_{C,F} = 10.8$ Hz, 3-C), 22.70 (dt, ${}^3J_{C,F} = 3.1$ Hz, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 21.74 (q, CH_3 (Ac)), 12.30 (q, 5'- CH_3). – ^{19}F -NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ = −138.03 und −141.06 (dAB-System, $J_{AB} = 164.4$ Hz, ${}^3J_{F,H} = 11.9$ Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 420 (15), 392 (1), 377 (2), 361 (11), 350 (6), 333 (6), 305 (1), 253 (3), 202 (1), 105 (100), 77 (23). – HRMS: $C_{21}H_{22}O_5N_2F_2$: ber. 420.1497; gef. 420.1497. – $C_{21}H_{22}O_5N_2F_2$ (420.15): ber. C 60.00, H 5.27, N 6.66; gef. C 59.82, H 5.18, N 6.87.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[*(1 SR, 3 SR)-(3-(3-acetoxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(\pm) -22]*

Die Darstellung von Verbindung (\pm)-22 erfolgte über eine Mitsunobu-Reaktion ausgehend von **18** (0.39 g, 1.85 mmol), TPP (0.97 g, 3.70 mmol, **8** (0.87 g, 3.70 mmol), DIAD (0.58 ml, 3.70 mmol) in Dioxan (23 ml) und ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:2 → 1:1) **22** (0.53 g, 68 %) als viskoses Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 1:1) 0.44. – UV/vis (Methanol): λ_{max1} (lg ϵ) = 284 nm (4.03), λ_{max2} (lg ϵ) = 257 nm (4.34). – IR (Film): ν = 3075m, 2960m, 1715s, 1670s, 1600m, 1475m, 1450s, 1365s, 1245s, 1175m, 1040m cm^{-1} . – 1H -NMR

(200 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (m, 2 H, H_{ortho}-Phenyl), 7.65 (m, 1 H, H_{para}-Phenyl), 7.40 (m, 2 H, H_{meta}-Phenyl), 4.22–4.12 (m, 1 H, H-CH'N), 4.02 (virt t, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 2 H, CH₂OAc), 3.42 (dd, $^2J_{H,H}$ = -14.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H, H'-CHN), 2.00 (s, 3 H, CH₃), 1.73–1.47 (m, 6 H, 1-H, 3-H, CH₂CH₂OAc, CH₂CH₂CH₂OAc). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 171.05 (s, C=O (Ac)), 167.33 (s, C=O (Bz)), 156.30 (d, $^2J_{C,F}$ = 27.0 Hz, 4'-C), 148.42 (s, 2'-C), 140.06 (d, $^1J_{C,F}$ = 240 Hz, 5'-C), 135.67 (s, C_q-Phenyl), 130.93 (d, C_{para}-Phenyl), 130.52 (d, C_{ortho}-Phenyl), 129.39 (d, C_{meta}-Phenyl), 128.60 (dd, $^2J_{C,F}$ = 33.1 Hz, 6'-C), 114.69 (dd, $^1J_{C,F}$ = 290.0, 287.0 Hz, CF₂), 63.33 (t, CH₂OAc), 46.80 (dt, $^3J_{C,F}$ = 4.4 Hz, CH₂N), 27.55 (dt, $^4J_{C,F}$ = 1.6 Hz, CH₂CH₂OAc), 27.07 (virt dt, $^2J_{C,F}$ = 10.8 Hz, 1-C), 26.37 (virt dt, $^2J_{C,F}$ = 10.8 Hz, 3-C), 22.75 (dt, $^3J_{C,F}$ = 3.1 Hz, CH₂CH₂CH₂OAc), 20.84 (q, CH₃). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -137.88 und -141.58 (dAB-System, J_{AB} = 163.0, $^3J_{F,H}$ = 12.8, F_A und F_B), -166.17 (d, $^3J_{F,H}$ = 7.3 Hz, 5'-F). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 424 (3), 381 (2), 365 (16), 354 (6), 337 (2), 304 (1), 277 (4), 253 (9), 233 (1), 211 (3), 191 (< 1), 143 (< 1), 130 (1), 105 (100), 77 (26). – HRMS: C₂₀H₁₉O₅N₂F₃: ber. 424.1246; gef. 424.1246. – C₂₀H₁₉O₅N₂F₃ (424.12): ber. C 56.61, H 4.51, N 6.60; gef. C 56.46, H 4.59, N 6.87.

(±)-9-[(1 SR, 3 SR)-(3-(3-Hydroxypropyl)-2,2-difluorocyclopropyl)methyl]-9H-purinamin [(±)-23]

Die Verbindung (±)-19 (0.24 g, 0.73 mmol) wurde in Methanol gelöst (10 ml) und mit katalytischen Mengen einer methanolischen Natrium-Methanolat-Lsg. versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 30 min. Rühren mit verd. Salzsäure (10 %) neutralisiert und anschließend im Vakuum vollständig eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 5:1) gereinigt. Man erhielt Verbindung (±)-23 (0.18 g, 46 %) als weißen Feststoff. – Schmp. 166–168 °C. – R_F (Ethylacetat/Methanol 5:1) 0.23. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 264 nm (4.18). – IR (KBr): ν = 3470m, 3285m, 3105m, 2930m, 1650s, 1595m, 1575m, 1480m, 1420m, 1340m, 1305m, 1270m, 1245m, 1215m, 1055m, 1010m cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.23 (s, 1 H, 2'-H), 8.12 (s, 1 H, 8'-H), 4.41 (dd, $^2J_{H,H}$ = -14.8 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H, H-CH'N), 4.32 (dd, $^2J_{H,H}$ = -14.8 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H, H'-CHN), 3.45–3.36 (m, 2 H, CH₂OH), 1.97–1.88 (m, 1 H, 1-H), 1.77–1.68 (m, 1 H, 3-H), 1.64–1.52 (m, 1 H, H-CH'CH₂OH), 1.42–1.32 (m, 3 H, H'-CHCH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.56 (s, 6'-C), 154.11 (d, 2'-C), 150.84 (s, 4'-C), 142.50 (d, 8'-C), 120.17 (s, 5'-C), 116.71 (dd, $^1J_{C,F}$ = 288.4, 286.8 Hz, CF₂), 61.88 (t, CH₂OH), 41.97 (dt, $^3J_{C,F}$ = 5.8 Hz, CH₂N), 32.21 (t, CH₂CH₂OH), 28.97 und 28.92 (2 virt dt, $^2J_{C,F}$ = 11.0 und 11.0 Hz, 1-C und 3-C), 23.40 (dt, $^3J_{C,F}$ = 3.3 Hz, CH₂CH₂CH₂OH). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD):

δ = -136.85 und -138.31 (dAB-System, J_{AB} = 160.8 Hz, $^3J_{F,H}$ = 14.6 Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (41), 266 (24), 253 (11), 246 (7), 238 (60), 23 (16), 224 (12), 219 (71), 210 (14), 204 (11), 198 (4), 188 (9), 174 (27), 161 (7), 148 (44), 135 (100), 119 (5), 108 (36), 96 (9), 85 (6), 77 (14). – HRMS: C₁₂H₁₅ON₅F₂: ber. 283.1245; gef. 283.1245. – C₁₂H₁₅ON₅F₂ (283.12): ber. C 50.88, H 5.34, N 24.72; gef. C 50.69, H 5.49, N 25.01.

(±)-1-[(1 SR, 3 SR)-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(±)-24]

Eine Lösung von (±)-20 (0.52 g, 1.27 mmol) in 1,4-Dioxan (18 ml) wurde nach Zugabe von wäßriger Natriumhydroxid-Lsg. (1 N, 18 ml) bei 25 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit verd. Salzsäure (10 %) neutralisiert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen (10 ml) und mit Ethylacetat (7 × 30 ml) extrahiert. Die Ethylacetatphasen wurden vereinigt und im Vakuum vollständig eingeengt. Das resultierende Öl wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 10:1) gereinigt und ergab (±)-24 (0.16 g, 48 %) als weißen Feststoff. – Schmp. 113–115 °C. – R_F (Ethylacetat/Hexan 10:1) 0.20. – UV/vis (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 268 nm (3.89). – IR (KBr): ν = 3505m, 1710m, 1670m, 1465m, 1250m, 1165m cm⁻¹. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H, 6'-H), 5.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 3.94 (ddd, $^2J_{H,H}$ = -14.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, $^4J_{F,H}$ = 1.8 Hz, 1 H, H-CH'N), 3.78 (ddd, $^2J_{H,H}$ = -14.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, $^4J_{F,H}$ = 0.8 Hz, 1 H, H'-CHN), 3.55 (virt t, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 2 H, CH₂OH), 1.79–1.70 (m, 1 H, 1-H), 1.69–1.34 (m, 5 H, 3-H, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.79 (s, 2'-C), 152.99 (s, 4'-C), 147.04 (d, 6'-C), 116.85 (dd, $^1J_{C,F}$ = 288.9, 286.8 Hz, CF₂), 102.67 (d, 5'-C), 62.04 (t, CH₂OH), 46.90 (dt, $^3J_{C,F}$ = 5.4 Hz, CH₂N), 32.43 (dt, $^4J_{C,F}$ = 1.2 Hz, CH₂CH₂OH), 28.66 (virt dt, $^2J_{C,F}$ = 10.4 Hz, 3-C), 28.09 (virt dt, $^2J_{C,F}$ = 10.4 Hz, 1-C), 23.53 (dt, $^3J_{C,F}$ = 3.7 Hz, CH₂CH₂CH₂OH). – ¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = -135.96 und -138.86 (dAB-System, J_{AB} = 160.8 Hz, $^3J_{F,H}$ = 12.7 Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 261 (4), 243 (8), 322 (9), 218 (23), 215 (56), 210 (64), 201 (9), 196 (11), 189 (8), 158 (9), 149 (19), 135 (23), 125 (57), 113 (30), 103 (13), 97 (23), 90 (9), 82 (100), 77 (37), 69 (18), 59 (7), 55 (8). – HRMS: C₁₁H₁₄O₃N₂F₂: ber. 260.0972; gef. 260.0972. – C₁₁H₁₄O₃N₂F₂ (260.10): ber. C 50.77, H 5.42, N 10.76; gef. C 50.73, H 5.58, N 10.59.

(±)-1-[(1 SR, 3 SR)-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(±)-25]

Zu einer Lösung von (±)-21 (0.69 g, 1.64 mmol) in 1,4-Dioxan (23 ml) wurde eine wäßrige Natriumhydroxid-Lsg.

(1 N, 23 ml) zugegeben. Nach 45 min wurde das Reaktionsgemisch mit verd. Salzsäure (10 %) neutralisiert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Ethylacetat (7×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum von allen Lösungsmitteln befreit. Die Reinigung des verbliebenen Rohproduktes erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 5:1); (\pm)-**25** (0.26 g, 58 %) wurde als weißer Feststoff isoliert. – Schmp. 127–129 °C. – R_F (Ethylacetat) 0.19. – UV/vis (Methanol): λ_{\max} (lg ε) = 275 nm (3.99). – IR (KBr): ν = 3505 m, 3170 m, 3040 m, 1685 s, 1470 m, 1365 m, 1250 m, 1205 m, 1065 m, 1005 m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.41 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 6'-H), 3.95–3.89 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 1.7$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.79–3.74 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 1 H, H'-CHN), 3.55–3.51 (virt dt, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 2 H, CH_2OH), 1.87 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.78–1.69 (m, 1 H, 1-H), 1.68–1.42 (m, 6 H, 3-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 166.97 (s, 2'-C), 153.13 (s, 4'-C), 142.83 (d, 6'-C), 116.89 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 288.0$, 287.0 Hz, CF_2), 111.62 (s, 5'-C), 62.03 (t, CH_2OH), 46.48 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz, CH_2N), 32.43 (dt, $^4J_{\text{C,F}} = 1.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 28.64 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.4$ Hz, 1-C), 28.20 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.6$ Hz, 3-C), 23.52 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): δ = -135.92 und -138.83 (dAB-System, $J_{\text{AB}} = 161.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 12.8$ Hz, F_A und F_B). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (21), 257 (10), 246 (8), 231 (19), 229 (84), 224 (13), 215 (14), 208 (16), 203 (6), 178 (6), 172 (9), 163 (24), 149 (46), 139 (93), 126 (66), 109 (4), 103 (8), 96 (100), 90 (9), 83 (21), 77 (26), 69 (6), 59 (7). – HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_2$: ber. 274.1129; gef. 274.1129. – $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_2$ (274.11): ber. C 52.55, H 5.88, N 10.21; gef. C 52.43, H 5.95, N 10.11.

(\pm)-3-Benzoyl-1-[(*1 SR, 3 SR*)-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion (\pm)-**26**

Zu einer Lösung von (\pm)-**22** (0.34 g, 0.80 mmol) in wäßrigem Acetonitril (30 ml) wurde bei RT Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (3.4 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach 48 h Röhren bei 25 °C mit wäßriger ges. NaHCO_3 -Lsg. neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Das verbleibende Konzentrat wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (2×40 ml) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1 → Ethylacetat) gereinigt und ergab (\pm)-**26** (0.21 g, 69 %) als klares Öl. – R_F (Ethylacetat/Hexan 3:1) 0.29. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.92 (m, 2 H, H_{ortho}-Phenyl), 7.70 (m, 1 H, H_{para}-Phenyl), 7.50 (m, 2 H, H_{meta}-Phenyl),

7.35 (d, $^3J_{\text{F,H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.25 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.65 (virt t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2 H, CH_2OH), 3.40 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 1 H, H'-CHN), 1.76–1.31 (m, 7 H, OH, 1-H, 3-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.39 (s, C=O (Bz)), 156.36 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 27.4$, 4'-C), 148.52 (s, 2'-C), 140.16 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 241$ Hz, 5'-C), 135.68 (s, C_q-Phenyl), 130.58 (d, C_{para}-Phenyl), 130.10 (d, C_{ortho}-Phenyl), 129.40 (d, C_{meta}-Phenyl), 128.43 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 31.9$ Hz, 6'-C), 114.84 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 289.0$, 289.0 Hz, CF_2), 62.11 (t, CH_2OH), 46.67 (t, CH_2N), 30.10 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 27.43 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 8.7$ Hz, 3-C), 26.27 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.4$ Hz, 1-C), 22.35 (d, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = -137.61 und -141.60 (dAB-System, $J_{\text{AB}} = 160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 12.8$ Hz, F_A und F_B), -165.25 (d, 5'-F). – HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_3$: ber. 382.1140; gef. 382.1140.

(\pm)-1-[(*1 SR, 3 SR*)-(2,2-Difluor-3-(3-hydroxypropyl)-cyclopropyl)methyl]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [\pm]-**27**

Einer Lösung von (\pm)-**26** (0.17 g, 0.445 mmol) in Methanol (15 ml), Cyclohexen (15 ml) und Pearlman's Katalysator (0.35 g) wurde 7 h am Rückfluß gekocht. Da die Umsetzung unvollständig war (DC-Kontrolle), wurde weiterer Katalysator (0.04 g) zugegeben. Nach weiteren 7 h Erhitzen unter Rückfluß war die Abspaltung der Benzoylgruppe komplett. Der Katalysator wurde nach Abkühlung auf 25 °C abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vollständig eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 3:1 → Ethylacetat) gereinigt und ergab (\pm)-**27** (0.05 g, 40 %) als weißen Feststoff. – Schmp. 161–163 °C. – R_F (Ethylacetat) 0.44. – UV/vis (Methanol): λ_{\max} (lg ε) = 276 nm (3.95). – IR (KBr): ν = 3360 m, 1715 s, 1685 s, 1475 m, 1440 m, 1380 m, 1335 w, 1240 m, 1155 m, 1005 m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.81 (d, $^3J_{\text{F,H}} = 6.1$ Hz, 6'-H), 3.93 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{F,H}} = 2.1$ Hz, 1 H, H-CH'N), 3.76 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = -14.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1 H, H'-CHN), 3.58–3.51 (m, 2 H, CH_2OH), 1.80–1.44 (m, 6 H, 1-H, 3-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 159.96 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 26.1$ Hz, 4'-C), 151.68 (s, 2'-C), 141.93 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 233.7$ Hz, 5'-C), 130.90 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 33.1$ Hz, 6'-C), 116.84 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 288.8$, 286.3 Hz, CF_2), 62.07 (t, CH_2OH), 46.98 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz, CH_2N), 32.46 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 28.73 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.2$ Hz, 1-C), 27.97 (virt dt, $^2J_{\text{C,F}} = 10.6$ Hz, 3-C), 23.56 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD_3OD): δ = -135.92 und -138.97 (d-AB-System, $J_{\text{AB}} = 160.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 14.6$ Hz, F_A und F_B), -167.66 (d, $^3J_{\text{F,H}} = 7.3$ Hz, 5'-F). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278 (7), 261 (8), 250 (11), 233 (66), 219 (9), 212 (10), 176 (7), 167 (29), 153 (61), 143 (100), 130 (56), 113 (18), 100 (96), 97 (26), 87 (24), 81 (24),

77 (66), 59 (15). – HRMS: C₁₁H₁₃O₃N₂F₃: ber. 278.0878; gef. 278.0878.

Dank

Wir bedanken uns bei den Europ. Gemeinschaften (SC1*-CT92-0780) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung. Herrn Dr. R. Kluge gilt unser Dank für die MS-Messungen sowie Herrn Dr. D. Ströhl für die Aufnahme und Hilfe bei der Interpretation zahlreicher NMR-Spektren.

-
- [1] C. J. Suckling, Angew. Chem. **100**, 555 (1988).
 - [2] J. T. Welch, S. Ewarakrishnan, Fluorine in Bioorganic Chemistry, Wiley, New York (1991).
 - [3] R. Csuk, G. Thiede, Tetrahedron **55**, 739 (1999).
 - [4] R. Csuk, G. Thiede, Z. Naturforsch. **58b**, 345 (2003).
 - [5] R. Csuk, G. Thiede, Z. Naturforsch. **58b**, 97 (2003).
 - [6] R. Csuk, G. Thiede, Z. Naturforsch. **57b**, 1287 (2002).
 - [7] J. Hollmann, E. Schlimme, Liebigs Ann. Chem. 98 (1984).
 - [8] A. Matsuda, T. Ueda, Chem. Pharm. Bull. **34**, 1573 (1986).
 - [9] X. Cao, M. D. Matteucci, Tetrahedron Lett. **35**, 2325 (1994).
 - [10] Y. Hatanaka, M. Hashimoto, K. I. P. J. Hidari, Y. Sanai, Y. Nagai, Y. Kanoaka, Heterocycles **43**, 531 (1996).
 - [11] H.-J. Figueira, J. M. Blanco, O. Coomano, F. Fernandez, X. Garcia-Mera, C. Lopez, G. Andrei, R. Snoeck, E. Padalko, J. Neyts, J. Balzarini, E. De Clercq, Arch. Pharm. **332**, 348 (1999).
 - [12] O. Mitsunobu, Synthesis 1 (1989).
 - [13] D. Askin, C. Angst, S. Danishefsky, J. Org. Chem. **52**, 622 (1987).
 - [14] A. Novacek, D. Hesoun, J. Gut, Coll. Czech. Chem. Commun. **30**, 1890 (1965).
 - [15] K. A. Cruickshank, J. Jiricny, L. Reese, Tetrahedron Lett. **25**, 681 (1984).
 - [16] P. Pitha, J. Org. Chem. **33**, 1341 (1968).
 - [17] N. M. Lucey, J. E. Mc Cormick, R. S. Mc Elhinney, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1785 (1990).
 - [18] J. I. Yamashita, I. Yamawaki, S. Ueda, M. Yasumoto, N. Unemi, S. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. **30**, 4258 (1982).
 - [19] T. Ishida, D. Nishimura, T. Sugawara, T. Ooka, T.; Ger. Offen. 2602175 [C.A. **86**, 16695 (1977)].