

Synthese difluorierter cyclopropanoider Nucleosidanaloge

Synthesis of Difluorinated 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

Herrn Prof. Dr. Ernst Haslinger, Graz, zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **57b**, 1287–1294 (2002); received August 14, 2002

Nucleoside Analogues, Cyclopropanes, HPLC

Starting from (2,2-difluorocyclopropyl)methanol a novel class of difluorinated cyclopropanoid nucleoside analogues containing two hydroxymethyl side chains was synthesized in a straightforward way. Several of the final compounds could be obtained in an enantiomerically pure form by HPLC using chiral stationary phases.

Einleitung

Viren sind die häufigsten Erreger infektiöser Krankheiten. Zu den bekanntesten gehören Bronchitis, Hepatitis, Influenza, Infektionen mit verschiedenen Linien des Herpes-Virus und Infektionen durch das Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Aus globaler Sicht stellen insbesondere Infektionen mit HIV eine massive Bedrohung dar. Seit den frühen achtziger Jahren haben sich etwa 50 Millionen Menschen mit HIV infiziert, davon sind *ca.* 6 Millionen bereits verstorben. Zwar gingen in den letzten Jahren die Zahlen der AIDS-bedingten Todesfälle in den Industrieländern zurück, in den Entwicklungsländern jedoch breitet sich die HIV-Pandemie dagegen rasch aus. Allein im Jahr 1999 haben sich *ca.* 6 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Etwa 2.6 Millionen starben im selben Jahr an den Folgen der Immunschwäche.

Auch andere virale Erkrankungen wie Infektionen mit Herpesviren oder Hepatitisviren stellen einen ständigen Risikofaktor für die Erdbevölkerung dar. Die Ausbreitung der Viren wird besonders durch eine gestiegene Mobilität der Bevölkerung forciert. Dies und insbesondere das verheerende Ausmaß der HIV-Pandemie verdeutlichen die Notwendigkeit der Entwicklung von antiviral aktiven Wirkstoffen.

Im Rahmen der Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden in den letzten Jahren vermehrt carbocyclische Nucleosid-Analoge synthetisiert; so weist etwa Carbovir [1], in dem die Ribose-Einheit durch einen Cyclopenten-Rest

ersetzt wurde, starke anti-HIV-Aktivität auf. Weitere Modifikationen am ursprünglichen Kohlenhydratteil eines Nucleosides z. B. durch Ringkontraktionen führten in Folge zu Oxetanocinen und ihren carbocyclischen Analogen, die sich durch breite antivirale Wirkungsspektren (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV und HIV-1) [2, 3] auszeichnen.

Ergebnisse und Diskussion

In konsequenter Weiterführung dieser Studien und in Kenntnis der enzyminhibierenden Eigenschaften von Cyclopropanderivaten gelangten in jüngster Zeit vermehrt cyclopropanoide Nucleosid-Analoge als antivirale Wirkstoffe in den Mittelpunkt des Interesses.

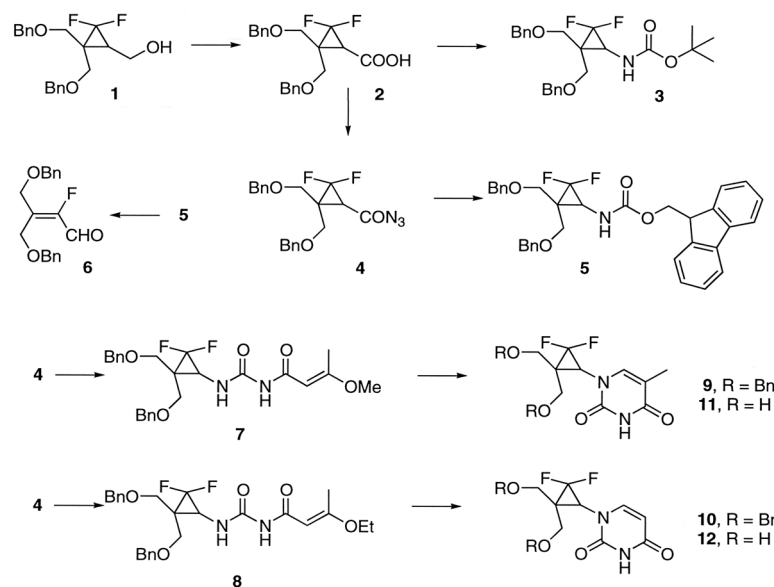
Enantiomerenreine hydroxymethylierte cyclopropanoide Nucleosid-Analoge unterschiedlicher Typen, die sich unter anderem auch durch eine direkte Anbindung des Heterocyclus an den Cyclopropanring auszeichnen, wurden durch mehrere Arbeitsgruppen erfolgreich synthetisiert [4–9]. Dabei konnte gezeigt werden, daß durch die Einführung eines zweiten Methylenspacers unter Erhöhung der Flexibilität des Moleküls die Wechselwirkung mit phosphorylierenden Enzymen offensichtlich verbessert wird. Im Rahmen dieser Arbeit sollen neue fluorierte Cyclopropan-derivate mit potentieller antiviraler/antitumor Aktivität dargestellt und charakterisiert werden.

Ausgangsmaterial ist das gut zugängliche [10] (2,2-Difluorocyclopropyl)methanol-Derivat **1**, das

durch Reaktion mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl (TEMPO) und Natriumhypochlorit im Zweiphasensystem quantitativ zur Säure **2** oxidiert wurde. Durch Reaktion mit Diphenylphosphorylazid in *tert*-Butanol unter Zusatz von Triethylamin bei 90 °C ließ sich die Säure mit 48-proz. Ausbeute in das geschützte Amin ($\pm$)-**3** überführen. Dieses Verfahren [11] sollte den einfachen und direkten Zugang zu geschützten Aminen ausgehend von ihren entsprechenden Säuren ermöglichen. Da die üblichen Methoden zum Aufbau der Stickstoffbasen von freien Aminen starten, sollte in einem nächsten Syntheseschritt versucht werden, die Boc-Schutzgruppe abzuspalten, was jedoch trotz Anwendung verschiedenster Methoden (z. B. Ameisensäure/Dioxan, Trifluoressigsäure/Dioxan, 10% Salzsäure in THF, Trimethylsilylchlorid/Phenol/Dichlormethan, konz. Salzsäure/THF) nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Da die Synthese des freien Amins durch eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe nicht möglich war, wurde die Fmoc-Gruppe ausgehend vom Säureazid **4** eingeführt. Umsetzung von **5** mit Piperidin in Dichlormethan bei R. T. ergab jedoch nicht das freie Amin sondern in 41% Ausbeute das Enon **6**, dessen Bildung sich über eine Ringöffnungsreaktion beschreiben läßt, wie sie sowohl bei der sauren als auch der basischen Hydrolyse von Difluorcyclopropylacetaten [12–15] aber auch unter Bedingungen der Swern-Oxidation [16, 17] beobachtet wurde.

Eine Synthesealternative bot sich im Curtius-Abbau des aus **2** durch die Umsetzung mit Ethylchlorformiat und Natriumazid in guten Ausbeuten zugänglichen Carbonylazids **4** gefolgt von einer Umsetzung mit 3-Methoxycrotonsäureamid bzw. 3-Ethoxycrotonsäureamid in 56-proz. bzw. 77-proz. Ausbeute zu Harnstoff-Derivaten **7** bzw. **8** [18]. Die Ringschlußreaktionen von ($\pm$)-**7** zum Thymidin-Derivat **9** und von ($\pm$)-**8** zum Uracil-Derivat **10** erfolgten unter sauren Bedingungen (2 N H₂SO₄) bei 85 °C in Propanol [19]. Die Ausbeute an Thymidin-Derivat ($\pm$)-**9** lagen bei 60%, die des Uridin-Derivats ($\pm$)-**10** bei 55%. Die Benzylether ($\pm$)-**9** und ($\pm$)-**10** wurden schließlich durch transferhydrogenolytische Debenzylierung mit Cyclohexen und Palladiumhydroxid auf Aktivkohle bei 65 °C über 6 h in die difluorcyclopropanoiden Nucleosidanaloge ($\pm$)-**11** und ($\pm$)-**12** mit 73-proz. und 63-proz. Ausbeute überführt [20, 21].

Das Uracil-Derivat ($\pm$)-**12** enthält zwei Fluor-substituenten, wobei dem *syn*-ständigen Fluorkern im ¹⁹F-NMR-Spektrum das Signal bei $\delta = -145.80$ ppm zugeordnet werden kann. Dieses Signal weist infolge der geminalen F-F-Kopplung eine dublettische Feinstruktur mit $^2J_{\text{F,F}} = 171.8$ Hz auf. Das Signal des *trans*-ständigen Fluorkerns liegt bei $\delta = -136.79$ ppm und ist durch eine geminale F-F-Kopplung ($^2J_{\text{F,F}} = 171.8$ Hz) sowie eine vicinale F-H-Kopplung ($^3J_{\text{F,H}} = 10.9$ Hz) gekennzeichnet.



Der geminal difluorierte Kohlenstoff weist im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Signal bei $\delta = 110.50$ ppm auf. Durch die direkte C-F-Kopplung ist dieses in ein doppeltes Dublett mit $^1J_{\text{C,F}} = 288.0$ und 295.4 Hz aufgespalten. Die Alkylketten am Cyclopropanring sind durch ihre Lage bei $\delta = 66.07$ ppm ($^3J_{\text{C,F}} = 4.6$ Hz) und $\delta = 62.96$ ppm ($^3J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz) sowie ihre Kopplung mit den Fluorsubstituenten gekennzeichnet. Dem zu tieferem Feld verschobenen Signal entspricht dabei die zum Heterocyclus *trans*-ständige Alkylkette. Diese Zuordnung und die Zuordnungen innerhalb des ^1H -NMR-Spektrums erfolgten in Kenntnis des H,H-COSY-Spektrums und der zweidimensionalen C-H-Korrelation. Das Signal des quartären Ringkohlenstoffs C-2 liegt bei $\delta = 41.99$ ppm. Die Kopplung mit den Fluorsubstituenten bewirkt eine Aufspaltung zum Triplet mit $^2J_{\text{C,F}} = 8.0$ Hz. Das Signal des tertiären Ringkohlenstoffs C-1 liegt zu höherem Feld verschoben bei $\delta = 36.06$ ppm und wird durch die Fluorkerne ebenfalls zum Triplet aufgespalten ($^2J_{\text{C,F}} = 9.0$ Hz).

Im ^1H -NMR-Spektrum können den diastereotopen Protonen der Methylengruppen in α -Stellung zum Cyclopropanring die Signale bei $\delta = 3.92$ und 3.57 ppm für die in Bezug auf den Heterocyclus *cis*-ständige CH_2 -Gruppe sowie $\delta = 3.70$ und 3.57 ppm für die *trans*-ständige CH_2 -Gruppe zugeordnet werden. Die Kopplungskonstanten lagen für beide Gruppen bei $J_{\text{AB}} = -10.4$ Hz. Das Signal des Ringprotons ist im Vergleich zu (2,2-Difluorcyclopropyl)methanol durch die direkte Anbindung des Heterocyclus deutlich zu tieferem Feld verschoben und liegt nun bei $\delta = 3.38$ ppm. Infolge der vicinalen Kopplung mit dem *cis*-ständigen Fluorkern wird es zu einem Dublett aufgespalten ($^3J_{\text{F,H}} = 10.9$ Hz).

Zur Vorbereitung entsprechender stereoselektiver Synthesen der Zielverbindungen wurde die Trennung der entsprechenden Racemate durch semipräparative HPLC untersucht. Die Untersuchung der Proben der difluorierten, hydroxyfunktionalisierten Thymidin- und Uridinanaloga ($\pm$)-**11** und ($\pm$)-**12** erfolgte mit der Säule Chiralpak AD[®]. Für die difluorierten Analoga ($\pm$)-**11** und ($\pm$)-**12** konnten dabei hohe Selektivitätsfaktoren erreicht werden.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: cf. Ref. [10]

($\pm$)-2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3,3-difluor-cyclopropancarbonsäure [($\pm$)-**2**]

Eine Lösung von ($\pm$)-**1** (4.34 g, 12.4 mmol), TEMPO (0.10 g, 0.6 mmol), KBr (0.74 g, 6.2 mmol) und Wasser (0.7 ml) in Dichlormethan (24 ml) wurde im Eisbad auf -5°C gekühlt. Unter heftigem Rühren wurde NaOCl-Lösung (62 ml, 1 M in Wasser, 62 mmol), deren pH unmittelbar vorher mit NaHCO_3 (0.40 g) auf 9.5 eingestellt wurde, zugegeben. Die Temperatur stieg dabei auf 10 – 15°C an. Nach Beendigung der Zugabe wurde bei dieser Temperatur noch 15 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10-proz. wässriger HCl (100 ml), die KI (4.82 g) enthielt, 6-proz. wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml) und Wasser (2×50 ml) gewaschen. Nach der Trocknung über MgSO_4 und Entfernung des Lösungsmittels wurde ($\pm$)-**2** (4.27 g, 95%) als gelbes Öl erhalten. – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 212$ nm (4.19). – IR (Film): $\nu = 3044s, 2864s, 2647s, 1959m, 1711s, 1469s, 1454s, 1425s, 1398s, 1362s, 1329s, 1302s, 1251s, 1219s, 1168s, 1141s, 1084s, 1021s\text{ cm}^{-1}$. – ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.01$ (s, 1 H, OH), 7.35–7.23 (m, 10 H, phenyl), 4.52–4.46 (m, 4 H, CH_2 -phenyl), 4.01 + 3.80 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 1.9$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 3.93 + 3.53 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.4$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 1.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 2.33 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 11.62$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 1.4$ Hz, 1 H, cycloprop.). – ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.84$ (s, CO), 137.88 (s, C_q phenyl), 137.68 (s, C_q phenyl), 128.53–127.72 (m, C phenyl), 112.25 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 291.8$ Hz, CF_2), 73.18 (t, CH_2 -phenyl), 73.00 (t, CH_2 -phenyl), 66.87 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 4.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 61.58 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 37.76 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, C(2)), 30.82 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 9.4$ Hz, C-1). – ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -131.87$ (dd, $^2J_{\text{F,H}} = 161.2$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 12.3$ Hz, F), -144.59 (d, $^2J_{\text{F,F}} = 158.8$ Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, Methanol): m/z (%) = 747.1 (40) [M_2Na^+], 385.3 (100) [MNa^+], 363.1 (10) [MH^+]. – HRMS: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$: 362.13295; gef.: 362.13296. – Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$ (362.37): ber. C 66.29, H 5.56; gef. C 66.11, H 5.41.

($\pm$)-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,2-bis(benzyloxymethyl)-3,3-difluorocyclopropan [($\pm$)-**3**]

Zu einer Lösung von ($\pm$)-**2** (2.504 g, 6.9 mmol) in trockenem *tert*-Butanol (3 ml) unter Argon

wurden bei R.T. trockenes Triethylamin (0.70 g, 6.9 mmol) und Diphenylphosphorylazid (2.28 g, 6.9 mmol) zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei 90 °C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) aufgearbeitet. ($\pm$)-**3** (1.42 g, 48%) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten. R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) 0.27. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 215 \text{ nm}$ (4.26). – IR (Film): $\nu = 3411m, 3089w, 3065w, 3032m, 2979m, 2972m, 2871m, 1702s, 1606m, 1594s, 1498s, 1474s, 1455s, 1393s, 1368s, 1248s, 1151s, 1096s, 1028s \text{ cm}^{-1}$. – ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{--}7.23$ (*m*, 10 H, phenyl), 5.63 (*br s*, 1 H, NH), 4.53–4.45 (*m*, 4 H, CH_2 -phenyl), 3.86–3.33 (*m*, 4 H, CH_2OBn), 3.01 (*m*, 1 H, cycloprop.), 1.45 (*s*, 9 H, CH_3). – ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.00$ (*d*, CO), 137.93 (*s*, C_q phenyl), 137.75 (*s*, C_q phenyl), 129.66–127.76 (*m*, C phenyl), 112.27 (*dd*, $^1J_{\text{H,H}} = 290.0 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C,F}} = 294.2 \text{ Hz}$, CF_2), 77.20 (*s*, OCCH_3), 73.30 (*t*, CH_2 -phenyl), 72.80 (*t*, CH_2 -phenyl), 66.74 (*dt*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 63.09 (*dt*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 37.27 (*t*, C(2)), 34.31 (*dt*, C-1), 28.06 (*q*, CH_3). – ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -139.28$ (*d*, $^2J_{\text{H,H}} = 160.8 \text{ Hz}$, F), -149.43 (*d*, $^2J_{\text{H,H}} = 164.5 \text{ Hz}$, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, $8 \mu\text{l/min}$, N_2 , Methanol): m/z (%) = 488.1 (39) [MNaMeOH^+], 456.1 (100) [MNa^+]. – HRMS ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_4$: 433.20645; gef.: 433.20644. – Analyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_4$ (433.49): ber. C 66.50, H 6.74, N 3.23; gef. C 66.21, H 6.84, N 3.36.

($\pm$)-2,2-Bis(benzoyloxymethyl)-3,3-difluor-cyclopropylcarbonylazid [($\pm$)-**4**]

Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung von ($\pm$)-**2** (4.27 g, 11.8 mmol) in Aceton (6 ml) unter Argon wurden nacheinander Triethylamin (1.19 g, 11.8 mmol) und Ethylchloroformiat (1.34 g, 11.8 mmol) gegeben. Bei dieser Temperatur wurde 30 min gerührt und anschließend eine Lösung von NaN_3 (1.07 g, 16.5 mmol) in Wasser (4 ml) zugegeben. Nach abermaligem Rühren bei 0°C über eine Stunde wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether ($3 \times 30 \text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt, und ($\pm$)-**4** (2.92 g, 64%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) 0.29. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$

$= 237 \text{ nm}$ (3.73). – IR (Film): $\nu = 3325m, 3064m, 3032m, 2871m, 2361w, 2144m, 1723s, 1603m, 1454s, 1365s, 1270s, 1179s, 1151s, 1096s, 1028s \text{ cm}^{-1}$. – ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{--}7.24$ (*m*, 10 H, phenyl), 4.55–4.47 (*m*, 4 H, CH_2 -phenyl), 4.01 + 3.80 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.6 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 3.93 + 3.51 (AB, $J_{\text{AB}} = -10.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.6 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 2.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,F}} = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, cycloprop.). – ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.87$ (*s*, CO), 137.95 (*s*, C_q phenyl), 137.69 (*s*, C_q phenyl), 129.81 (*m*, C phenyl), 112.60 (*dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 293.4 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C,F}} = 292.1 \text{ Hz}$, CF_2), 73.25 (*t*, CH_2 -phenyl), 73.03 (*t*, CH_2 -phenyl), 66.70 (*dt*, $^3J_{\text{C,F}} = 5.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 61.25 (*dt*, $^3J_{\text{C,F}} = 5.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 39.30 (*t*, $^2J_{\text{C,F}} = 8.7 \text{ Hz}$, C(2)), 23.54 (*dt*, $^2J_{\text{C,F}} = 9.5 \text{ Hz}$, C-1). – ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -131.12$ (*dd*, $^2J_{\text{F,F}} = 159.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{F,H}} = 14.8 \text{ Hz}$, F), -144.40 (*d*, $^2J_{\text{F,F}} = 157.3 \text{ Hz}$, F'). – HRMS: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 387.13943; gef.: 387.13943. – Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (387.38): ber. C 62.01, H 4.94; gef. C 61.84, H 4.99.

($\pm$)-Fluorenylcarbonylamino-2,2-bis(benzyl-oxy-methyl)-3,3-difluor-cyclopropan [($\pm$)-**5**]

Unter Argon wurde eine Lösung von Fluorenylmethanol (2.69 g, 19.7 mmol) in trockenem THF (18 ml) zu ($\pm$)-**4** (4.16 g, 10.9 mmol) gegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) aufgearbeitet. ($\pm$)-**5** (3.99 g, 97%) wurde als gelbes Öl erhalten. R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) 0.28. – ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76\text{--}7.24$ (*m*, 18 H, phenyl), 5.34 (*br s*, 1 H, NH), 4.53–4.41 (*m*, 6 H, CH_2 -phenyl, CH_2O), 4.20 (*t*, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-C(Fmoc)), 3.89–3.39 (*m*, 4 H, CH_2OBn), 3.08–3.06 (*m*, 1 H, cycloprop.). – ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.46$ (*s*, CO), 143.85 (*s*, $\text{C}_q\text{C-1} + \text{C-8}$ (Fmoc)), 141.42 (*s*, $\text{C}_q\text{C-4} + \text{C-5}$ (Fmoc)), 137.91 (*s*, C_q phenyl), 137.63 (*s*, C_q phenyl), 128.62–127.14 (*m*, C phenyl), 112.10 (*dd*, $^1J_{\text{H,H}} = 290.9 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C,F}} = 295.4 \text{ Hz}$, CF_2), 73.40 (*t*, CH_2 -phenyl), 72.79 (*t*, CH_2 -phenyl), 67.19 (*dt*, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{trans}}$), 66.59 (*dt*, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{OBn}_{\text{cis}}$), 63.18 (*t*, CH_2O), 47.04 (*d*, CH(Fmoc)), 37.32 (*t*, $^2J_{\text{H,H}} = 8.7 \text{ Hz}$, C-2), 37.17 (*dt*, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1 \text{ Hz}$, C-1). – ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -138.95$ (*d*, $^2J_{\text{H,H}} = 168.2 \text{ Hz}$, F), -149.16 (*d*, $^2J_{\text{H,H}} = 164.6 \text{ Hz}$, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, $8 \mu\text{l/min}$, N_2 , MeOH + LiClO_4): m/z (%) = 562.3 (100) [MLi^+].

2-Fluor-3-benzyloxymethyl-4-benzyloxy-2-butenal (6)

(±)-**5** (0.17 g, 0.3 mmol) wurde in trockenem Dichlormethan (6 ml) unter Argon gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei R. T. Piperidin (1.2 ml) gegeben. Anschließend wurde 1 h bei R. T. gerührt, und die Reaktionsmischung anschließend vollständig eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 4:1) und ergab **6** (0.04 g, 41%) als gelbes Öl. R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1) 0.48. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 244$ nm (3.83). – IR (Film): $\nu = 3064m$, 3032 m , 2867 m , 1724 s , 1695 s , 1599 w , 1584 w , 1497 w , 1454 m , 1364 m , 1205 m , 1176 m , 1072 s , 1028 m cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.80$ (*d*, ³ $J_{\text{H,H}} = 27.8$ Hz, CO), 7.36–7.24 (*m*, 10 H, phenyl), 4.57 (*s*, 2 H, CH₂-phenyl), 4.51 (*s*, 2 H, CH₂-phenyl), 4.46 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,F}} = 2.9$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 4.34 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,F}} = 3.4$ Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}). – ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.82$ (*dd*, ² $J_{\text{C,F}} = 27.8$ Hz, CO), 152.86 (*d*, ¹ $J_{\text{C,F}} = 260.2$ Hz, CF), 137.56 (*s*, C_q phenyl), 137.28 (*s*, C_q phenyl), 132.30 (*d*, ² $J_{\text{C,F}} = 9.9$ Hz, CCF), 128.68–127.92 (*m*, C phenyl), 73.28 (*t*, CH₂-phenyl), 73.14 (*t*, CH₂-phenyl), 63.80 (*dt*, ³ $J_{\text{C,F}} = 7.5$ Hz, CH₂OBn_{trans}), 63.36 (*dt*, ³ $J_{\text{C,F}} = 6.3$ Hz, CH₂OBn_{cis}). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -128.92$ (*d*, ³ $J_{\text{C,F}} = 14.6$ Hz, F). – HPLC MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, MeOH + LiClO₄): m/z (%) = 353.4 (87) [MLiMeOH⁺], 321.3 (10) [MLi⁺].

(±)-{[2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3,3-difluorocyclopropyl]-(3-methoxy-crotonyl)}-harnstoff [(±)-7]

Eine Lösung von (±)-**4** (2.92 g, 7.6 mmol) in Toluol (15 ml) unter Argon wurde 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung und Abkühlung der Reaktionsmischung auf 85 °C wurde 3-Methoxycrotonsäureamid (1.08 g, 9.1 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Rühren bei dieser Temperatur wurde über Nacht fortgesetzt. Nach Abkühlung und vollständiger Einengung des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) aufgearbeitet. (±)-**7** (2.02 g, 56%) wurde als gelbes Öl erhalten. R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) 0.33. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 261$ nm (3.57). – IR (KBr): $\nu = 3433s$, 3235 m , 2939 m , 1690 s , 1654 s , 1533 s , 1483 s , 1365 m , 1298 s , 1246 s , 1149 s , 1097 s cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.27$ (*s*, 1 H, CONHCO), 8.70 (*s*, 1 H, NH), 7.36–7.23 (*m*, 10 H, phenyl), 4.62–4.38 (*m*, 4 H, CH₂-phenyl), 3.92–3.30 (*m*,

7H, CH₂OBn, OCH₃), 2.76–2.71 (*m*, 1 H, cycloprop.), 1.76 (*s*, 3 H, CH₃). – ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.53$ (*s*, CO), 158.89 (*s*, NHCONH), 155.53 (*d*, HCO), 138.03 (*s*, C_q phenyl), 129.24–127.70 (*m*, C phenyl), 115.12 (*dd*, ¹ $J_{\text{C,F}} = 297.5$ Hz; ¹ $J_{\text{C,F}} = 290.9$ Hz, CF₂), 107.34 (*s*, CCH₃), 73.35 (*t*, CH₂-phenyl), 72.79 (*t*, CH₂-phenyl), 66.50 (*dt*, ³ $J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, CH₂OBn_{trans}), 63.02 (*dt*, CH₂OBn_{cis}), 61.44 (*q*, OCH₃), 36.53 (*t*, C(2)), 34.39 (*dt*, C-1), 8.55 (*q*, CH₃). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -139.25$ (*dd*, ² $J_{\text{F,F}} = 168.13$ Hz, ³ $J_{\text{F,H}} = 11.0$ Hz, F), –149.18 (*d*, ² $J_{\text{F,F}} = 164.5$ Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 529.2 (97) [MNaMeOH⁺], 497.2 (100) [MNa⁺].

(±)-{[2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3,3-difluorocyclopropyl]-(3-ethoxy-crotonyl)}-harnstoff [(±)-8]

Eine Lösung von (±)-**4** (2.92 g, 7.6 mmol) in Toluol (15 ml) unter Argon wurde 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung und Abkühlung der Reaktionsmischung auf 85 °C wurde 3-Ethoxycrotonsäureamid (1.08 g, 9.1 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Rühren bei dieser Temperatur wurde über Nacht fortgesetzt. Nach Abkühlung und vollständiger Einengung des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) aufgearbeitet. (±)-**8** (2.78 g, 77%) wurde als gelbes Öl erhalten. R_F (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) 0.31. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 255$ nm (3.98). – IR (Film): $\nu = 3251m$, 3065 m , 3031 m , 2870 m , 1713 s , 1681 s , 1614 s , 1531 s , 1496 s , 1455 s , 1396 m , 1364 s , 1245 s , 1208 s , 1141 s , 1096 s , 1028 s cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.79$ (*s*, 1 H, CONHCO), 9.15 (*s*, 1 H, NH), 7.65 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1 H, H-C(6')), 7.36–7.24 (*m*, 10 H, phenyl), 5.27 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1 H, H-C(5')), 4.59–4.39 (*m*, 4 H, CH₂-phenyl), 3.94–3.15 (*m*, 6H, CH₂OBn, OCH₂), 3.41–3.35 (*m*, 1 H, cycloprop.), 1.30 (*t*, ³ $J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃). – ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.18$ (*s*, CO), 163.15 (*s*, NHCONH), 156.43 (*s*, HCO), 137.97 (*s*, C_q phenyl), 137.69 (*s*, C_q phenyl), 128.58–127.67 (*m*, C phenyl), 97.63 (*d*, HCCO), 73.38 (*t*, CH₂-phenyl), 72.78 (*t*, CH₂-phenyl), 67.05 (*dt*, CH₂OBn_{trans}), 66.51 (*dt*, CH₂OBn_{cis}), 62.96 (*t*, OCH₂), 37.25 (*t*, C(2)), 34.44 (*dt*, C-1), 14.16 (*q*, CH₃). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -139.48$ (*dd*, ² $J_{\text{F,F}} = 166.1$ Hz, ³ $J_{\text{F,H}} = 9.8$ Hz, F), –148.98 (*d*, ² $J_{\text{F,F}} = 163.7$ Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): m/z (%) = 497.2 (100) [MNa⁺], 481.3 (78) [MLi⁺].

(±)-[2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3,3-difluor-cyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(±)-**9**]

Für die Ringschlußreaktion wurde (±)-**7** (2.02 g, 4.3 mmol) mit Propanol (26 ml) und H₂SO₄ (13 ml, 2 N in Wasser) 1,5 h bei 85 °C behandelt. Nach der Abkühlung wurde die Mischung mit NaOH (2 N in Wasser) neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) wurde (±)-**9** (1.14 g, 60%) als cremefarbener Feststoff erhalten. Schmp. 128 °C. – *R_F* (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) 0.26. – UV (Methanol): λ_{max}(lg ε) = 273 nm (3.94). – IR (KBr): ν = 3414w, 3032w, 2878w, 1718s, 1666s, 1467m, 1427w, 1378w, 1316m, 1282m, 1248w, 1165m, 1093m, 1054w, 1028w cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.21 (s, 1 H, NH), 7.35 (d, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, H-C(6')), 7.35 (m, 10 H, phenyl), 4.62–4.42 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.94+3.58 (AB, J_{AB} = –10.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 2.1 Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.72 + 3.57 (AB, J_{AB} = –10.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 1.4 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 3.37 (d, ³J_{H,H} = 11.1 Hz, 1 H, cycloprop.), 1.81 (d, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 3H, CH₃). – ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.03 (s, C-4'), 151.19 (s, C-2'), 140.06 (d, C-6'), 137.75 (s, C_q phenyl), 137.37 (s, C_q phenyl), 128.55–127.68 (m, C phenyl), 110.66 (dd, ¹J_{C,F} = 288.0 Hz, ¹J_{C,F} = 295.9 Hz, CF₂), 107.76 (s, C-5)), 73.46 (t, CH₂-phenyl), 73.13 (t, CH₂-phenyl), 66.16 (dt, ³J_{C,F} = 4.6 Hz, CH₂OBn_{trans}), 63.22 (dt, ³J_{C,F} = 6.6 Hz, CH₂OBn_{cis}), 41.93 (dt, ²J_{C,F} = 7.9 Hz, C-2), 35.95 (dt, ²J_{C,F} = 7.9 Hz, C-1), 12.08 (q, CH₃). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = –136.61 (dd, ²J_{F,F} = 172.1 Hz, ³J_{F,H} = 11.0 Hz, F), –145.62 (d, ²J_{F,F} = 171.0 Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 497.2 (10) [MNaMeOH⁺], 465.3 (100) [MNa⁺], 443.4 (35) [MH⁺].

(±)-[2,2-Bis(benzyloxymethyl)-3,3-difluor-cyclopropyl]-1,2,3,4-tetrahydroxy-2,4-pyrimidindion [(±)-**10**]

Zu einer Suspension von (±)-**8** (2.78 g, 5.8 mmol) in Propanol (46 ml) wurde H₂SO₄ (23 ml, 2 N in Wasser) gegeben. Die Mischung wurde 1,5 h bei 85 °C gerührt, anschließend abgekühlt und mit NaOH (2 N in Wasser) neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die

wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) wurde (±)-**10** (1.37 g, 55%) als weißer Feststoff erhalten. Schmp. 170 °C. – *R_F* (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) 0.43. – UV (Methanol): λ_{max}(lg ε) = 268 nm (4.00). – IR (KBr): ν = 3436m, 3041m, 2909w, 2862m, 1712s, 1674s, 1477m, 1454m, 1425m, 1388m, 1360w, 1315m, 1268w, 1230w, 1206w, 1181w, 1158w, 1089m, 11046w, 1029w, 1008w cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.29 (s, 1 H, NH), 7.35–7.26 (m, 10 H, phenyl), 7.25 (d, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1 H, 6'-H), 5.58 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 12 H, 5'-H), 4.60–4.49 (m, 4 H, CH₂-phenyl), 3.92 + 3.57 (AB, J_{AB} = –10.4 Hz, 2 H, CH₂OBn_{cis}), 3.70 + 3.57 (AB, J_{AB} = –10.4 Hz, 2 H, CH₂OBn_{trans}), 3.38 (d, ³J_{H,F} = 10.9 Hz, 1 H, cycloprop.), – ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.28 (s, C-4'), 150.97 (s, C-2'), 144.29 (d, C-6'), 137.69 (s, C_q phenyl), 137.21 (s, C_q phenyl), 128.66–127.72 (m, C phenyl), 110.50 (dd, ¹J_{C,F} = 288.0 Hz; ¹J_{C,F} = 295.4 Hz, CF₂), 102.67 (d, C-5'), 73.57 (t, CH₂-phenyl), 73.16 (t, CH₂-phenyl), 66.07 (dt, ³J_{C,F} = 4.6 Hz, CH₂OBn_{trans}), 62.96 (dt, ³J_{C,F} = 6.6 Hz, CH₂OBn_{cis}), 41.99 (t, ²J_{C,F} = 8.0 Hz, C-2), 36.06 (dt, ²J_{C,F} = 9.0 Hz, C-1). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = –136.79 (dd, ²J_{F,F} = 171.8 Hz, ³J_{F,H} = 10.9 Hz, F), –145.80 (d, ²J_{F,F} = 171.8 Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): *m/z* (%) = 451.3 (100) [MNa⁺], 435.3 (8) [MLi⁺], 429.3 (20) [MH⁺].

(±)-1-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion { (±)-1-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-thymine } [(±)-**11**]

Pearlman's-Katalysator (2.79 g, 20%) und Cyclohexen (22 ml) wurden zu einer Lösung von (±)-**9** (1.14 g, 2.6 mmol) in Methanol (22 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend filtriert und vollständig eingeeengt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1) aufgearbeitet. (±)-**11** (0.50, 73%) wurde als farblos Öl erhalten. *R_F* (Essigester/Methanol 9:1) 0.40. – UV (Methanol): λ_{max}(lg ε) = 273 nm (3.92). – IR (Film): ν = 3401s, 3069s, 1694s, 1463s, 1386s, 1309s, 1167s, 1133s, 1034s cm⁻¹. – ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.39 (d, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1 H, 6'-H), 3.96–3.50 (m, 4 H, CH₂OH), 3.31–3.28 (m, 1 H, cycloprop.), 1.85 (d, ⁴J_{H,H} =

1.4 Hz, 3 H, CH₃). – ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.15 (s, C-4'), 153.33 (s, C-2'), 142.28 (d, C-6'), 112.78 (dd, ¹J_{C,F} = 286.3 Hz; ¹J_{C,F} = 294.2 Hz, CF₂), 111.63 (s, C-5'), 59.33 (dt, ³J_{C,F} = 5.8 Hz, CH₂OBn_{trans}), 55.79 (dt, ³J_{C,F} = 7.4 Hz, CH₂OBn_{cis}), 43.11 (t, ²J_{C,F} = 7.9 Hz, C-2), 39.53 (dt, ²J_{C,F} = 8.7 Hz, C-1), 11.66 (q, CH₃). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃OD): δ = –135.32 (dd, ²J_{F,F} = 171.8 Hz, ³J_{F,H} = 10.9 Hz, F), –145.14 (d, ²J_{F,F} = 171.8 Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol + LiClO₄): m/z (%) = 301.3 (100) [MLiMeOH⁺], 269.3 (92) [MLi⁺].

(–)-1-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(–)-**11**] und (+)-1-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(+)-**11**]

Das racemische Nucleosidanalogen (±)-**11** konnte in linearer Synthese ausgehend von (±)-**4** durch Curtius-Abbau und Reaktion mit **14**, Ringschlußreaktion und anschließende transferhydrogenolytische Debenzylierung dargestellt werden. Die Racematspaltung erfolgte mittels HPLC an der chiralen Phase Chiralpak AD[®] (0.46 × 25, Methanol, t_R (–)-**11** = 12.51 min, t_R (+)-**11** = 69.01 min), wodurch die Enantiomeren (+)-**11** (ee > 99%, HPLC) und (–)-**11** (ee > 99%, HPLC) erhalten wurden. – (+)-**11**: Δε = –0.11 (243 nm), (–)-**11**: Δε = 0.11 (251 nm).

(±)-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion { = (±)-1-[2,2-difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-uracil } [(±)-**12**]

Die Mischung von Pearlman's-Katalysator (3.43 g, 20%), Cyclohexen (27 ml) und einer Lösung von (±)-**10** (1.37 g, 3.2 mmol) in Methanol (23 ml) wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtrennung des Katalysators durch Filtration und Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 9:1) gereinigt und ergab (±)-**12** (0.41, 63%) als weißen Feststoff. Schmp. 172 °C. – R_F (Ethylace-

tat/Methanol 9:1) 0.41. – UV (Methanol): λ_{max}(lg ε) = 268 nm (3.90). – IR (KBr): ν = 3400m, 3131m, 3021m, 2896w, 2384w, 2301w, 1715s, 1682s, 1439m, 1391m, 1285m, 1231m, 1140m, 1045m cm^{–1}. – ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.56 (d, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 5.69 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 3.96–3.66 (m, 4 H, CH₂OH), 3.56 (t, ³J_{H,F} = 11.3 Hz, 1 H, cycloprop.). – ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 166.31 (s, C-4'), 153.48 (s, C-2'), 147.21 (d, C-6'), 113.10 (dd, ¹J_{C,F} = 286.7 Hz, ¹J_{C,F} = 295.0 Hz, CF₂), 103.22 (d, C-5'), 59.74 (dt, ³J_{C,F} = 5.4 Hz, CH₂OH_{trans}), 56.19 (dt, ³J_{C,F} = 7.9 Hz, CH₂OH_{cis}), 43.61 (t, ²J_{C,F} = 7.9 Hz, C-2), 39.98 (dt, ²J_{C,F} = 9.1 Hz, C-1). – ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = –135.40 (dd, ²J_{F,F} = 175.5 Hz, ³J_{F,H} = 10.9 Hz, F), –143.99 (d, ²J_{F,F} = 175.5 Hz, F'). – HPLCMS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, MeOH + LiClO₄): m/z (%) = 255.3 (60) [MLi⁺].

(+)-1-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(+)-**12**] und (–)-1-[2,2-Difluor-3,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-pyrimidindion [(–)-**12**]

Das racemische Nucleosidanalogen (±)-**12** konnte in linearer Synthese ausgehend von (±)-**10** durch Curtius-Abbau und Reaktion mit **15**, Ringschlußreaktion und anschließende transferhydrogenolytische Debenzylierung dargestellt werden. Die Racematspaltung erfolgte mittels HPLC an der chiralen Phase Chiralpak AD[®] (0.46 × 25 cm, Methanol, t_R (–)-**12** = 30.77 min, t_R (+)-**12** = 107.09 min) wodurch die Enantiomeren (+)-**12** (ee > 99%, HPLC) und (–)-**12** (ee > 99%, HPLC) erhalten wurden. – (+)-**12**: [α]_D²⁰ = 27.11 (c = 0.55, Methanol), (–)-**12**: [α]_D²⁰ = –26.71 (c = 0.52, Methanol).

Dank

Wir bedanken uns bei den Europ. Gemeinschaften (SC1*-CT92–0780) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung. Herzlicher Dank gilt Frau Dr. Kristina Mohr und Frau Renate Ziehn für ihre Unterstützung bei den HPLC-Trennungen.

- [1] E. De Clercq, *Approaches to Antiviral Agents*, Macmillan, London (1985).
- [2] M. Kitagawa, S. Hasegawa, S. Saito, N. Shimada, T. Takita, *Tetrahedron Lett.* **32**, 3531 (1991).
- [3] D. Norbeck, H. Mitsuya, *J. Med. Chem.* **33**, 1281 (1990).
- [4] R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron* **51**, 7193 (1995).
- [5] R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron* **50**, 10431 (1994).
- [6] R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron* **52**, 6383 (1996).
- [7] Y. Zhao, T. F. Yang, M. Lee, M. B. K. Chun, J. Du, R. F. Shinazi, D. Lee, M. G. Newton, C. K. Chu, *Tetrahedron Lett.* **35**, 5405 (1994).
- [8] Y. Zhao, T. F. Yang, M. Lee, D. Lee, M. G. Newton, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **60**, 5236 (1995).
- [9] M. G. Lee, J. F. Du, M. W. Chun, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **62**, 1991 (1997).
- [10] R. Csuk, G. Thiede, *Tetrahedron* **55**, 739 (1999).
- [11] a) T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 849 (1974); b) T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6203 (1972); c) K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **30**, 2151 (1974); d) K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 1398 (1974).
- [12] P. Crabbé, J.-L. Luche, J.-C. Damiano, M.-J. Luche, A. Cruz, *J. Org. Chem.* **44**, 2929 (1979).
- [13] a) H. M. Walborsky, L. Plonsker, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2183 (1961); b) H. M. Walborsky, J. F. Pendleton, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1405 (1960).
- [14] K. Paulini, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* 455 (1991).
- [15] Y. Kobayashi, T. Taguchi, M. Mamada, H. Shimizu, H. Murohashi, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 2123 (1979).
- [16] Y. Bessard, U. Müller, M. Schlosser, *Tetrahedron* **46**, 5213 (1990).
- [17] M. Schlosser, Y. Bessard, *Tetrahedron* **46**, 5222 (1990).
- [18] K. C. Murdock, R. B. Angier, *J. Org. Chem.* **27**, 3317 (1962).
- [19] R. Csuk, Y. von Scholz, *Z. Naturforsch.* **52b**, 1376 (1997).
- [20] A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, *Synthesis* 685 (1977).
- [21] G. M. Anantharamaiah, K. M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 490 (1977).