



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **232 708 A1**4(51) C 07 H 5/10  
C 07 H 13/04  
C 07 H 15/14

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 H / 271 557 3	(22)	27.12.84	(44)	05.02.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Direktorat für Forschung, 2500 Rostock 1, Schwaansche Straße 2, DD
(72)	Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc.; Losansky, Cornelia, Dipl.-Chem.; Bohn, Inge, DD

**(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten S-Glycosiden**

(57) Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acylierten 3-Amino-2-cyano-3-( $\beta$ -D-glycofuranosyl- bzw. pyranosyl-thio)acrylsäureestern zu entwickeln. Die substituierten S-Glycoside der allgemeinen Formel IV, in der R für einen Alkylrest und R<sup>1</sup> für einen acylierten Glycofuranosyl- bzw. Glycopyranosylrest stehen, können durch Umsetzung der Ammoniumsalze der allgemeinen Formel I, in der R wie oben definiert ist, oder der substituierten Mercaptoacrylsäureester der allgemeinen Formel II, in der R die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Basen mit Acylhalogenosen der allgemeinen Formel III, in der R<sup>1</sup> wie oben definiert ist und X für ein Halogenatom steht, hergestellt werden. Diese substituierten S-Glycoside können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung neuer Nucleosidanaloga geeignet.

### **Erfindungsanspruch:**

Verfahren zur Herstellung von substituierten S-Glycosiden der allgemeinen Formel IV, in der R für einen Alkylrest und R<sup>1</sup> für einen acylierten Glycofuranosyl- bzw. Glycopyranosylrest stehen, **gekennzeichnet dadurch**, daß Ammoniumsalze der allgemeinen Formel I, in der R wie oben definiert ist, oder substituierte Mercaptoacrylsäureester der allgemeinen Formel II, in der R die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Basen mit Acylhalogenosen der allgemeinen Formel III, in der R<sup>1</sup> wie oben definiert ist und X für ein Halogenatom steht, umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

### **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von acylierten 3-Amino-2-cyano-3-( $\beta$ -D-glycofuranosyl- bzw. pyranosyl-thio)acrylsäureestern. Diese substituierten S-Glycoside können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung neuer Nucleosidanaloga geeignet.

### **Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Acylierte 3-Amino-2-cyano-3-( $\beta$ -D-glycofuranosyl- bzw. pyranosyl-thio)acrylsäureester sind bisher noch nicht bekannt.

### **Ziel der Erfindung**

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acylierten 3-Amino-2-cyano-3-( $\beta$ -D-glycofuranosyl- bzw. pyranosyl-thio)acrylsäureestern zu entwickeln.

### **Darlegung des Wesens der Erfindung**

Die substituierten S-Glycoside der allgemeinen Formel IV, in der R für einen Alkylrest und R<sup>1</sup> für einen acylierten Glycofuranosyl- bzw. glycopyranosylrest stehen, können durch Umsetzung der Ammoniumsalze der allgemeinen Formel I, in der R wie oben definiert ist, oder der substituierten Mercaptoacrylsäureester der allgemeinen Formel II, in der R die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Basen mit Acylhalogenosen der allgemeinen Formel III, in der R<sup>1</sup> wie oben definiert ist und X für ein Halogenatom steht, hergestellt werden.

Die Umsetzungen der Ammoniumsalze I, die bequem aus 1,3-Dithietan-2,4-diyliden-bis(cyanessigsäureestern) und Ammoniak in Chloroform zugänglich sind, mit den Acylhalogenosen III können in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylformamid, vorgenommen werden. Es ist zweckmäßig, die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Auflösung der Komponenten zu rühren. Die Reaktionstemperaturen betragen 10 bis 30°C. Die Reaktionszeiten reichen in Abhängigkeit von den verwendeten Reaktionstemperaturen und den eingesetzten Acylhalogenosen von 30 Minuten bis zu 8 Stunden. Die Aufarbeitung erfolgt durch Versetzen der Reaktionsmischung mit Wasser. Dabei scheiden sich in der Regel Öle ab, die durch Aufnehmen in Alkoholen zur Kristallisation gebracht werden können.

Die Umsetzungen der substituierten Mercaptoacrylsäureester II mit den Acylhalogenosen werden ebenfalls in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid, vorgenommen. Es ist notwendig, Basen, vorzugsweise Kaliumcarbonat, zuzusetzen und die Reaktionsmischungen zu rühren. Die Reaktionstemperaturen liegen um 20°C, die Reaktionszeiten betragen 2 bis 8 Stunden. Nach Beendigung der Reaktion werden die Reaktionsmischungen mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die abgeschiedenen Öle lassen sich dann durch Aufnehmen in Alkoholen zur Kristallisation bringen. Die erhaltenen Rohprodukte werden durch Umkristallisieren aus Alkoholen weiter gereinigt.

### **Ausführungsbeispiele**

#### **Ausführungsbeispiel 1**

3-Amino-2-cyano-3-(tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glycopyranosyl-thio)-acrylsäure-methylester  
0,005 mol 1,3-Dithietan-2,4-diyliden-bis(cyanessigsäure-methylester) werden in 10 ml Chloroform suspendiert. In die erhaltene Suspension wird unter Umschütteln und Erwärmen auf 60°C Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Abkühlen auf 18°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man löst den getrockneten Niederschlag in 15 ml absolutem Dimethylformamid, versetzt diese Lösung unter Umrühren mit 0,01 mol  $\alpha$ -Acetobromglucose und läßt die erhaltene klare Lösung 6 Stunden bei 20°C stehen. Die Reaktionsmischung wird dann unter Umrühren in 100 ml Wasser gegeben. Man rührt die Mischung 30 Minuten, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus wenig Methanol um.

Ausb.: 16,84 d. Th. Schmp. 173-175°C

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S (488,48)

Ber. C 46,72 H 4,95 N 5,74

Gef. C 46,80 H 5,11 N 5,67

#### **Ausführungsbeispiel 2**

3-Amino-2-cyano-3-(tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glycopyranosyl-thio)-acrylsäure-ethylester  
0,005 mol 1,3-Dithietan-2,4-diyliden-bis(cyanessigsäureethylester) werden mit Ammoniak in das Ammonium-1-amino-2-cyano-2-ethoxycarbonyl-ethylthiolat überführt und dieses danach mit  $\alpha$ -Acetobromglucose umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben. Beim Versetzen der Reaktionsmischung mit Wasser bildet sich ein gelbes Öl, das in wenig heißem Ethanol aufgenommen wird. Beim Abkühlen dieser Lösung entsteht ein kristalliner Niederschlag, der durch Umkristallisieren aus Ethanol weiter gereinigt werden kann.

Ausb.: 68,9% d. Th.

Schmp. 154-156°C

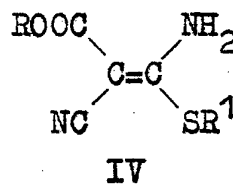
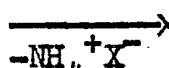
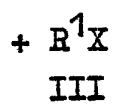
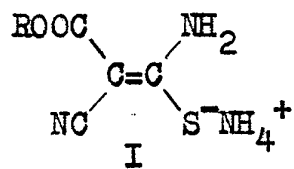
C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S (502,51)

Ber. C 47,81 H 5,21 N 5,58

Gef. C 47,58 H 5,20 N 5,13

#### **Ausführungsbeispiel 3**

3-Amino-2-cyano-3-(tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glycopyranosyl-thio)-acrylsäure-ethylester  
0,01 mol 3-Amino-2-cyano-3-mercapto-acrylsäure-ethylester wird in 15 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man versetzt diese Lösung mit 0,01 mol  $\alpha$ -Acetobromglucose und 2 g trockenem Kaliumcarbonat. Die Mischung wird 3 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzt die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser und säuert sie mit verdünnter Salzsäure an. Das dabei anfallende Öl wird zur Kristallisation in wenig Ethanol aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren wird der Niederschlag aus wenig Ethanol umkristallisiert.



bzw.

HX

