



## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 252 217 1

(22) 22.06.83

(44) 12.12.84

(71) Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, 2500 Rostock 1, Universitätsplatz 1, DD

(72) Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc., DD; Farkas, Istvan, Prof. Dr. sc., HU; Kerber, Annette, Dipl.-Chem., DD; Bohn, Inge, DD

## (54) Verfahren zur Herstellung von Vorstufen für C-Nucleosidanaloga

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von acetylierten Polyhydroxyalkylthiazolidinylidencyanessigsäureestern. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von 4-[D-galacto- bzw. D-gluco-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)-pentyl]-3-aryl-4-hydroxy-thiazolidin-2-ylidencyanessigsäureestern zu entwickeln. Die acetylierten Polyhydroxyalkylthiazolidinylidencyanessigsäureester der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest und R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls alkoxy-, alkyl- oder halogensubstituierten Phenylrest stehen und der Pentakis(acetoxy)alkylrest am C-Atom 4 des Thiazolidinringes die D-galacto- bzw. D-gluco-Konfiguration aufweist, können durch Umsetzung der substituierten Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I, in der R und R<sup>1</sup> die obige Bedeutung besitzen, mit der acetylierten 1-Brom-1-desoxy-D-galacto- bzw. D-gluco-heptulose der allgemeinen Formel II hergestellt werden. Diese acetylierten Polyhydroxyalkylthiazolidinylidencyanessigsäureester können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind geeignet zur Herstellung von C-Nucleosidanaloga, die Thiazolidin- bzw. Thiazolinringe als heterocyclische Komponente enthalten.

## Verfahren zur Herstellung von Vorstufen für C-Nucleosid-analoga

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-[D-galacto- bzw. D-gluco-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)pentyl]-3-aryl-4-hydroxy-thiazolidin-2-ylidencyanessigsäureestern.

Diese acetylierten Polyhydroxyalkylthiazolidinylidencyanessigsäureester können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind geeignet zur Herstellung von C-Nucleosidanaloga, die Thiazolidin- bzw. Thiazolinringe als heterocyclische Komponente enthalten.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

4-[D-galacto- bzw. D-gluco-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)pentyl]-3-aryl-4-hydroxy-thiazolidin-2-ylidencyanessigsäureester sind bisher noch nicht bekannt.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von 4-[D-galacto- bzw. D-gluco-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)pentyl]-3-aryl-4-hydroxy-thiazolidin-2-ylidencyanessigsäureester zu entwickeln.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die acetylierten Polyhydroxyalkylthiazolidinylidencyanessigsäureester der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest und R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls alkoxy-, alkyl- oder halogensubstituierten Phenylrest stehen und der Pentakis(acetoxy)alkylrest am C-Atom 4 des Thiazolidinringes die D-galacto- bzw. D-gluco-Konfiguration aufweist, können durch Umsetzung der substituierten Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I, in der R und R<sup>1</sup> die obige Bedeutung besitzen, mit der acetylierten 1-Brom-1-desoxy-D-galacto- bzw. D-glucoseheptulose der allgemeinen Formel II hergestellt werden.

Die Umsetzungen werden in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Alkoholen, durchgeführt. Die Cyanessigsäureester I und die acetylierten 1-Brom-1-desoxyheptulosen II werden im Molverhältnis 1:1 in Gegenwart einer äquimolaren Menge Natriumalkoholat umgesetzt. Zweckmäßigerweise stellt man zunächst die alkoholische Lösung der Natriumalkoholate her und löst dann in dieser Mischung nacheinander die Cyanessigsäureester I und die Heptulosen II auf. Die Reaktionstemperaturen liegen um 20°C. Die Reaktionszeiten betragen 10 bis 120 Minuten. In der Regel kristallisieren die acetylierten Polyhydroxyalkylthiazolidinylidencyanessigsäureester III aus den Reaktionsmischungen aus. Durch Einengen der Mutterlaugen im Vakuum oder durch Ausfällen mit Wasser und wenig Mineralsäure können die Ausbeuten erhöht werden. Eine Reinigung der erhaltenen Rohprodukte erfolgt durch Umkristallisation aus organischen Lösungsmitteln.

## Ausführungsbeispiele

### Ausführungsbeispiel 1

4-[D-galacto-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)pentyl]-4-hydroxy-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidencyanessigsäure-ethylester

Man löst nacheinander 1 mmol Natrium und 1 mmol Anilino-mercapto-methylencyanessigsäure-ethylester in 4 ml absolutem Etha-

nol. Die erhaltene Lösung wird nach der Zugabe von 1 mmol 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose so lange geschüttelt, bis eine Auflösung des Heptulose-derivates erfolgt ist. Dabei kristallisiert schon das neue Produkt aus. Man läßt 1 Stunde bei 20°C stehen, filtriert ab, wäscht den Niederschlag mit wenig Ethanol und fällt aus der Mutterlauge mit Wasser und wenig verdünnter Salzsäure weiteres Produkt aus. Die vereinigten Rohprodukte werden aus Eisessig/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 62% d.Th.

Schmp. 167-168°C

$C_{29}H_{34}N_2O_{13}S$  (650,35)

Ber. C 53,55 H 5,22 N 4,30

Gef. C 53,40 H 5,31 N 4,33

### Ausführungsbeispiel 2

4-[D-galacto-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)pentyl]-3-(p-chlor-phenyl)-4-hydroxy-thiazolidin-2-yliden-cyanessigsäure-ethyl-ester

1 mmol (p-Chlor-anilino)-mercapto-methylencyanessigsäure-ethylester und 1 mmol 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose werden umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 58% d.Th.

Schmp. 165-167°C

$C_{29}H_{33}ClN_2O_{13}S$  (684,8)

Ber. C 50,86 H 4,81 N 4,08

Gef. C 50,71 H 4,85 N 4,41

### Ausführungsbeispiel 3

4-[D-galacto-1,2,3,4,5-Pentakis(acetoxy)pentyl]-4-hydroxy-3-(p-methoxy-phenyl)thiazolidin-2-yliden-cyanessigsäure-ethylester

1 mmol Mercapto-(p-methoxy-anilino)methylencyanessigsäure-ethylester und 1 mmol 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose werden umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 55% d.Th.

Schmp. 173-176°C

$C_{30}H_{36}N_2O_{14}S$  (680,4)

Ber. C 52,95 H 5,29 N 4,11

Gef. C 52,85 H 5,41 N 4,14

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von acetylierten Polyhydroxyalkyl-thiazolidinylidencyanessigsäureestern der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest und R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls alkoxy-, alkyl- oder halogensubstituierten Phenylrest stehen und der Pentakis(acetoxy)alkylrest am C-Atom 4 des Thiazolidinringes die D-galacto- bzw. D-gluco-Konfiguration aufweist, gekennzeichnet dadurch, daß substituierte Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I, in der R und R<sup>1</sup> die obige Bedeutung besitzen, mit der acetylierten 1-Brom-1-desoxy-D-galacto- bzw. D-gluco-heptulose der allgemeinen Formel II umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

