



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101659682 B

(45) 授权公告日 2012.02.08

(21) 申请号 200910034576.9

(22) 申请日 2009.09.02

(73) 专利权人 无锡市江原实业技贸总公司  
地址 214063 江苏省无锡市滨湖区钱荣路  
20号

专利权人 江苏省原子医学研究所

(72) 发明人 刘娅灵 邹霏 谢敏浩 吴昊  
何拥军 王洪勇 吴军

(74) 专利代理机构 无锡市大为专利商标事务所  
32104

代理人 时旭丹 刘品超

(51) Int. Cl.

C07H 13/06 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

审查员 楼兴隆

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种改进的三氟甘露糖中间体的制备方法

(57) 摘要

一种改进的三氟甘露糖中间体的制备方法，属于正电子放射性示踪剂和有机化合物合成技术领域。本发明方法采用离子液体 [Bmim][PF<sub>6</sub>] 选择性水解 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)-β-D-甘露糖生成三氟甘露糖的关键中间体 1,3,4,6-四乙酰基 β-D-甘露糖。本发明改进的三氟甘露糖中间体 1,3,4,6-四乙酰基 β-D-甘露糖合成方法反应在室温进行，过程条件温和易控制，反应时间短，副反应少，质量稳定，收率高，收率由原来的 25% -30% 提高到 50%。

1. 一种三氟甘露糖中间体 1,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃甘露糖的制备方法,其特征是 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)-β-D-吡喃甘露糖以丙酮溶解后,加入离子液体 [Bmim][PF<sub>6</sub>] 作为选择性催化剂,加入盐酸在室温水解,减压蒸干后以氯仿萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,加入乙醚搅拌,过滤得 1,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃甘露糖;

加入 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)-β-D-吡喃甘露糖的质量与丙酮体积比为 20~40g/100mL,加入离子液体 [Bmim][PF<sub>6</sub>] 的体积为丙酮体积的 2%~20%,3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)-β-D-吡喃甘露糖与盐酸的摩尔比为 1:0.1~0.5,水解反应温度为 15-30℃,时间为 10~30 分钟。

2. 根据权利要求 1 所述的 1,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃甘露糖的制备方法,其特征是 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)-β-D-吡喃甘露糖的质量与丙酮体积比为 30g/100mL,加入离子液体 [Bmim][PF<sub>6</sub>] 的体积为丙酮体积的 5%,3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)-β-D-吡喃甘露糖与盐酸的摩尔比为 1:0.3,水解反应温度为 20℃,时间为 15 分钟。

## 一种改进的三氟甘露糖中间体的制备方法

## 技术领域

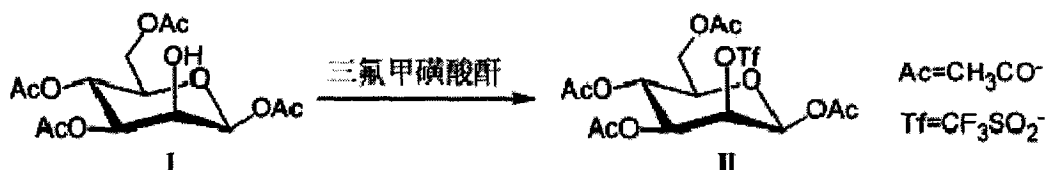
[0001] 本发明涉及一种三氟甘露糖中间体的制备方法。三氟甘露糖是合成 PET 显像剂  $^{18}\text{F}$ -FDG 的前体,属于正电子放射性示踪剂,用于肿瘤、心、脑血管疾病的诊断。属于正电子放射性示踪剂和有机化合物合成技术领域。

## 背景技术

[0002] 三氟甘露糖 (II) 的化学名为 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-O-三氟甲磺酰基- $\beta$ -D-甘露糖,该化合物用于自动化合成仪通过氟代 ( $^{18}\text{F}$ ) 反应和水解生成 2- $^{18}\text{F}$ -2-脱氧-D-葡萄糖 ( $^{18}\text{F}$ -FDG)。而  $^{18}\text{F}$ -FDG 为正电子发射断层 (PET) 显像中使用最广泛的示踪剂,测试在生理和病理过程中人体葡萄糖的新陈代谢率。目前, $^{18}\text{F}$ -FDG 的 PET 显像不仅广泛应用于实验室研究,而且在很多医院作为心血管、神经和肿瘤的日常临床诊断工具,占到 PET 显像临床应用的 90% 以上。

[0003] 文献报道的三氟甘露糖的合成均由中间体 1,3,4,6-四乙酰基  $\beta$ -D-甘露糖 (I) 与三氟甲磺酸酐反应而得 (收率约为 75% -85%),反应方程式如下:

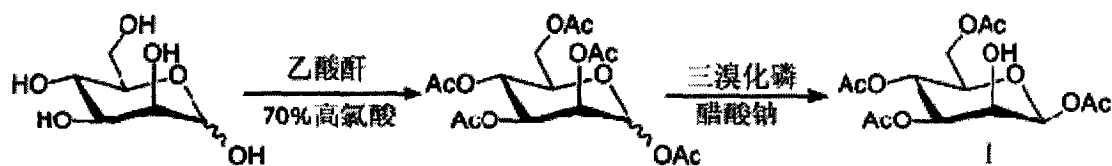
[0004]



[0005] 文献报道的化合物 (I) 的合成路线如下:

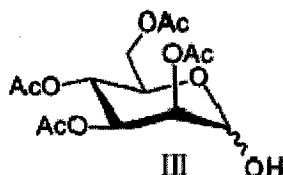
[0006] 方法 1、俄罗斯专利 RU2165266C1 报道,由 D-甘露糖经乙酰化、溴代后水解合成化合物 (I)。合成路线如下:

[0007]



[0008] 该方法由于在第二步中会竞争性水解生成化合物 (I) 的同分异构体 2,3,4,6-四乙酰基-D-甘露糖 (III),导致该步反应收率约为 30%。

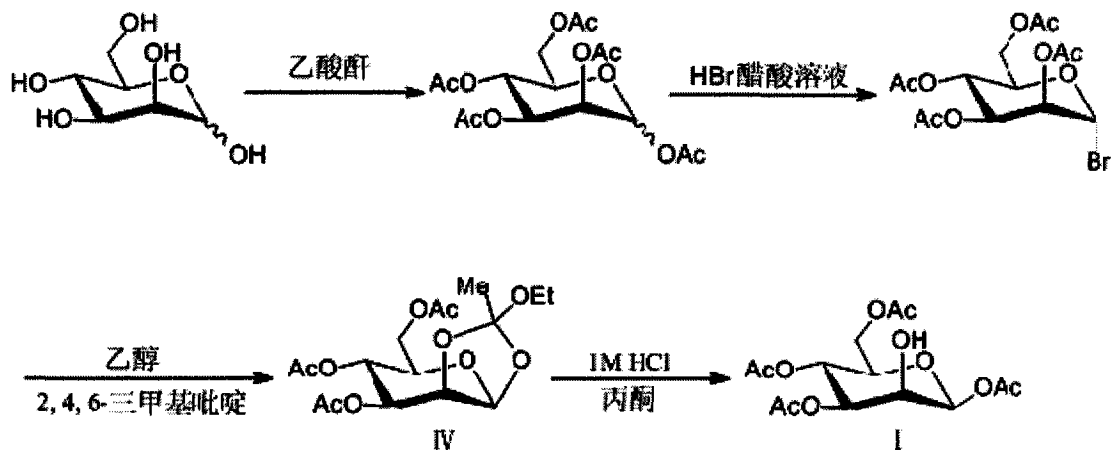
[0009]



[0010] 方法 2、中国专利 CN1911947A 和杨志杰文章《诊断试剂三氟甘露糖的合成》中报道,在方法 1 的合成过程中添加离子液体 [Bmim][BF<sub>4</sub>] 水混合物,利用离子液体对溴代、水解的区位选择性增加水解反应的收率至 60% 左右。

[0011] 方法 3. Tatsushi Toyokuni 等人在文章《Practical and Reliable Synthesis of 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl- $\beta$ -D-mannopyranose, a Precursor of 2-Deoxy-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-D-glucose (FDG)》中由 D-甘露糖经乙酰化、溴代、环合,生成 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖 (IV),再以盐酸水解生成化合物 (I)。

[0012]



[0013] 该方法第四步的水解反应同样会生成大量的副产物 (III),导致该步的收率为 25% -30%。

[0014] 总结以上三氟甘露糖的三条合成路线均由 D-甘露糖经乙酸酐生成五乙酰甘露糖 (收率约为 95%),再以不同的方法选择性水解生成目标化合物 (I)。由于从五乙酰甘露糖生成 1,3,4,6-四乙酰基  $\beta$ -D-甘露糖 (I) 的过程会竞争性的生成大量的 2,3,4,6-四乙酰基-D-甘露糖 (III),因此三氟甘露糖合成收率的多少取决于关键中间体 1,3,4,6-四乙酰基  $\beta$ -D-甘露糖的合成收率。

[0015] 方法 1 由五乙酰甘露糖经溴代后直接用醋酸钠水溶液水解,收率约为 30%。方法 2 在方法 1 的基础上在水解过程中添加离子液体,利用离子液体在提高化学反应选择性方面的作用使得水解反应的收率提高到 50% -60%,但由于该步水解反应直接在三溴化磷溴代后进行,反应溶液为强酸性,因此在加入醋酸钠水溶液的过程中发生酸碱中和反应大量放热,而该步反应要控制反应温度为 5-10 $^{\circ}\text{C}$  才能保证水解反应的选择性,因此醋酸钠溶液需缓慢滴加,冰浴控制反应温度,给实际操作带来一定困难,增加了反应的不确定性。方法 3 中五乙酰甘露糖溴代后环合生成 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖 (IV),经过重结晶得到纯品,在室温下用盐酸水解同样生成化合物 (I) 和副产物 (III),目标化合物 (I) 的收率为 25% -30%。

[0016] 因此以上几种反应路线均存在不同的缺点。

## 发明内容

[0017] 本发明的目的是提供一种改进的三氟甘露糖中间体 1,3,4,6-四乙酰基  $\beta$ -D-甘露糖 (I) 的合成方法,在方法 3 的第四步水解反应中添加离子液体 [Bmim][PF<sub>6</sub>] 作为选择性水解催化剂以提高该步反应的收率,是一种易控制,能提高收率的合成方法。

[0018] 本发明的技术方案:一种三氟甘露糖中间体 1,3,4,6-四乙酰基  $\beta$ -D-甘露糖的制备方法,利用离子液体对水解反应的区位选择性,将 3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧

基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖(IV)以丙酮溶解后,加入离子液体[Bmim][PF<sub>6</sub>]作为选择性催化剂,加入盐酸在室温水解,减压蒸干后以氯仿萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,加入乙醚搅拌,过滤得目标化合物1,3,4,6-四乙酰基 $\beta$ -D-甘露糖(I);

[0019] 加入3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖(IV)的质量与丙酮体积比为20~40g/100mL,加入离子液体[Bmim][PF<sub>6</sub>]的体积为丙酮体积的2%~20%,3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖与盐酸的摩尔比为1:0.1~0.5,水解反应温度为15-30°C,时间为10~30分钟。

[0020] 优选的3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖的质量与丙酮体积比为30g/100mL,加入离子液体[Bmim][PF<sub>6</sub>]的体积为丙酮体积的5%,3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖与盐酸的摩尔比为1:0.3,水解反应温度为20°C,时间为15分钟。

[0021] 本发明的有益效果:在水解过程中通过添加离子液体提高了反应的选择性,使得反应收率由原来的25%-30%提高到50%,并且反应在室温进行,过程温和易控制,反应时间短,易于大量生产。

## 具体实施方式

### [0022] 实施例1

[0023] 将21.0g(0.056mol)3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖溶于70mL丙酮中,加入离子液体[Bmim][PF<sub>6</sub>]3.5mL,加入17mL1M HCl溶液,水浴温度控制在20°C左右。室温反应15分钟后,使用旋转蒸发仪进行旋蒸,蒸干得到浅黄色固体。加入60mL CHCl<sub>3</sub>溶解该固体,然后用30mL蒸馏水洗涤三次。有机层加入足量无水硫酸钠干燥,过滤。使用旋转蒸发仪进行旋蒸,得到黄色油状物。加入60mL乙醚进行充分搅拌,得到白色固体,抽滤,真空恒温干燥箱干燥,得10.1g(0.029mol,收率52%)白色固体化合物(I)。mp160.9-162.5°C(文献值:164-166°C)。

### [0024] 实施例2

[0025] 将21.0g(0.056mol)3,4,6-三-O-乙酰基-1,2-O-(1-乙氧基乙叉基)- $\beta$ -D-甘露糖溶于100mL丙酮中,加入离子液体[Bmim][PF<sub>6</sub>]2.0mL,加入12mL 1M HCl溶液,水浴温度控制在30°C左右。室温反应30分钟后,使用旋转蒸发仪进行旋蒸,蒸干得到浅黄色固体。加入60mL CHCl<sub>3</sub>溶解该固体,然后用30mL蒸馏水洗涤三次。有机层加入足量无水硫酸钠干燥,过滤。使用旋转蒸发仪进行旋蒸,得到黄色油状物。加入70mL乙醚进行充分搅拌,得到白色固体,抽滤,真空恒温干燥箱干燥,得9.4g(0.027mol,收率48%)白色固体化合物(I),mp 161.2-162.6°C。

[0026] 将9.4g(0.027mol)化合物(I)溶于60mL二氯甲烷中,加入5mL(0.062mol)吡啶。将混合物冷却至-15°C,滴加5mL(0.029mol)三氟甲磺酸酐,反应物在-15°C保温反应40分钟,缓慢升至室温,反应6小时。用60mL预冷过的饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次,100mL蒸馏水洗涤一次。有机相加入无水硫酸钠干燥,过滤。使用旋转蒸发仪进行旋蒸,得到黄色胶状物,乙醇重结晶,得到10.1g(0.021mol,收率77.8%)白色针状晶体三氟甘露糖(化合物II)。mp 119.7-120.8°C(文献值:118-120°C)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz), $\delta$ (ppm):2.07(s,3H),2.10(s,3H),2.11(s,3H),2.17(s,3H),3.83~3.87(m,1H),4.18~4.28(m,

2H), 5.16 (d, 1H), 5.20 ~ 5.24 (dd, 1H), 5.27 ~ 5.32 (t, 1H), 5.93 (d, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz),  $\delta$  (ppm): 20.31, 20.35, 20.44, 20.57, 61.74, 64.79, 69.66, 73.60, 81.28, 89.16, 118.50, 167.90, 169.06, 169.75, 170.48。