

离子色谱法检测甲氧胺盐酸盐合成过程中的两种二磺酸盐

焦霞, 盖学武

(安徽皖仪科技股份有限公司)

摘要: 建立了测定羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐的离子色谱法, 并将该方法用于甲氧胺盐酸盐的质量控制。使用抑制型电导检测离子色谱, 通过考察不同浓度的 Na_2CO_3 和 NaHCO_3 流动相体系对分离效果的影响, 选择最适宜的流动相为 $3.0 \text{ mmol/L Na}_2\text{CO}_3+3.8 \text{ mmol/L NaHCO}_3$ 。两种二磺酸盐的检测线分别为 0.15 和 0.20 mg/kg , 加标回收率分别为 97.8% 和 98.7% ; 方法重现性较好, $\text{RSD}(n=5)$ 低于 3% , 所建方法适用于甲氧胺盐酸盐的磺酸盐质量控制。

关键词: 离子色谱, 甲氧胺盐酸盐, 羟胺二磺酸盐, 甲氧胺二磺酸盐

引言

甲氧胺盐酸盐是一种重要的化工中间体, 用于生产食品添加剂和药品。其制备工艺为: 亚硝酸钠与焦亚硫酸钠、二氧化硫反应生成羟胺二磺酸盐, 再在碱性条件下与硫酸二甲酯反应生成甲氧胺二磺酸盐和副产物甲基硫酸盐。因此对合成工艺中的中间产物羟胺二磺酸盐、甲氧胺二磺酸盐和副产物甲基硫酸盐进行检测, 从而控制反应过程中的加料配比, 避免浪费, 对提高产品的产率具有重要意义。

由于该类物质极性极强且紫外吸收较弱, 常用的配紫外检测器的反相高效液相色谱不适合用来分析该类物质。离子交换色谱法在分析离子性有机化合物方面有其优势^[1], E.Moro^[2]、樊慧^[3]采用离子交换色谱法测定了血浆和药物样品中的丁烷二磺酸。本研究采用离子交换色谱法, 建立了 Na_2CO_3 和 NaHCO_3 流动相体系的羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐测定法, 并用于甲氧胺盐酸盐合成中的磺酸盐质量控制。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WY-IC6000 型离子色谱仪; WY-1 自再生抑制器; 电导检测器; 合肥皖仪科技有限公司。

$0.22 \mu\text{m}$ 有机滤膜 (艾杰尔科技有限公司), Na_2CO_3 和 NaHCO_3 为分析纯, 上海国药。

标准品和样品均为送检方提供。

1.2 色谱条件

WY-Anion-6 阴离子分析柱 ($150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm i.d.}$), 柱温 $50 \text{ }^\circ\text{C}$; 以 $3.0 \text{ mmol/L Na}_2\text{CO}_3+3.8 \text{ mmol/L NaHCO}_3$ 为淋洗液进行淋洗, 流速为 0.9 ml/min ; WY-1 自再生抑制器; 电导检测池; 电流 30 mA ; 进样体积 $10 \mu\text{L}$ 。

1.3 溶液的配制

3.0 mmol/L Na_2CO_3 +3.8 mmol/L NaHCO_3 : 称取 0.3180 g 碳酸钠基准试剂和 0.3192 g 碳酸氢钠分析纯, 加水溶解, 定容至 1000 mL, 摇匀。甲基硫酸、硫酸根、羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐所需浓度均有 1000 mg/L 标准储备液稀释得到。

1.4 样品的处理

将待分析的样品稀释后, 经过 0.22 μm 有机滤膜, 进入离子色谱进行分析。

2 结果与讨论

2.1 色谱柱的选择

羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐均带有四价的负电荷, 在离子交换色谱柱上强保留。两种物质结构相似, 为了保证两种物质的峰形对称和分离, 选择亲水性的低容量色谱柱 WY-Anion-6 阴离子色谱柱, 色谱柱填料的离子交换基团为第四季氨基。

2.2 色谱条件的优化

Na_2CO_3 和 NaHCO_3 混合淋洗剂是典型的抑制型阴离子交换色谱的淋洗剂, 改变浓度比可得不同淋洗能力和pH值的流动相, 使其具有宽广的适用范围和良好的选择性, 多数无机和有机阴离子的分析都可以采用此类流动相进行分离。实验考察了不同浓度的 Na_2CO_3 和 NaHCO_3 混合淋洗液对分离效果的影响, 结果发现选择3.0 mmol/L Na_2CO_3 +3.8 mmol/L NaHCO_3 作为淋洗液, 羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐实现较好地分离, 见图1。

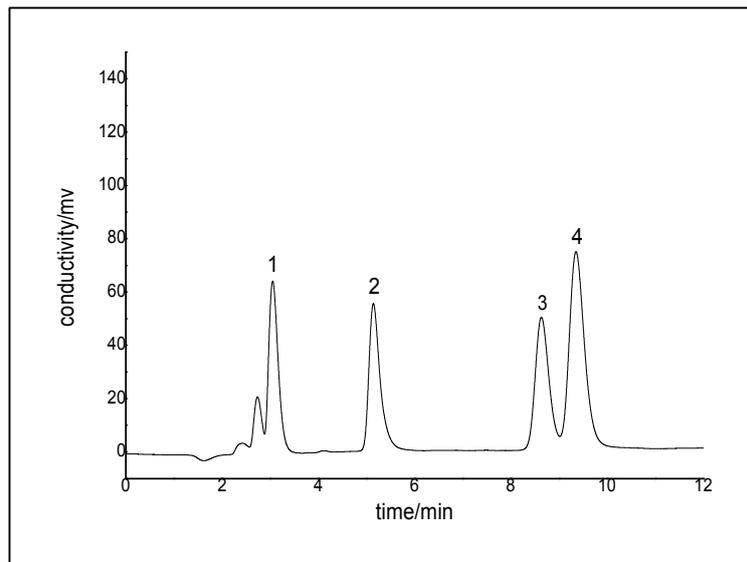


图 1.标准离子色谱图

Fig.1 Standard ion chromatogram

色谱峰 (mg/L): 1、甲基硫酸盐 (5.0) 2、硫酸盐 (2.0) 3、羟胺二磺酸盐 (15.0)

4、甲氧胺二磺酸盐 (20.0)

2.3 重复性、线性关系和检测限

同一浓度的标准溶液连续进样测定 6 次，得到羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐峰面积的相对标准偏差为 2.65%和 1.86%。

羟胺二磺酸盐在 0.3~30 mg/L 范围内，线性方程： $Y=322.6+468.9X$ ，线性相关系数 $r=0.9993$ ；甲氧胺二磺酸盐在 0.4~40 mg/L 范围内，线性方程： $Y=312.6+408.6X$ ，线性相关系数 $r=0.9996$ 。其中 Y 为检测物质峰面积，X 为浓度。

羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐最低检测限在信噪比 (S/N) 等于 3 时分别为 0.15 mg/L 和 0.2 mg/L。

2.4 加标回收实验

移取反应 2 h 的产品，稀释后加入不同量的羟胺二磺酸盐和甲氧胺二磺酸盐标准溶液混合，按照上述色谱条件进行色谱分析，得到样品的加标量分别为高、中、低浓度区域的回收率，结果如表 1 所示。由表 1 可知，方法的回收率理想。

表 1 加标回收率

Table.1 Recoveries

Analytes 待测离子	Background (mg/L) 样品量 (mg/L)	Added(mg/L) 加标量 (mg/L)	检出量	Recovery (%) 回收率 (%)
羟胺二磺酸盐	2.56	0.50	3.01	98.5
	2.56	2.0	4.50	98.7
	2.56	5.0	7.37	97.5
甲氧胺二磺酸盐	3.88	0.50	4.19	95.7
	3.88	2.0	5.75	97.8
	3.88	5.0	8.83	99.5

2.5 合成反应过程的跟踪试验

图 2 为不同反应时间下目标产物甲氧胺二磺酸盐、副产物甲基硫酸盐与反应物羟胺二磺酸盐的不同含量。随着反应时间的延长，可以看出反应物羟胺二磺酸盐的量不断减少，甲氧胺二磺酸盐的量不断增加，图 1 中黑色标记的色谱图 B 的反应时间为 2h，红色标记的色谱图 D 的反应时间为 6 h，绿色标记的色谱图 D 的反应时间为 8 h，蓝色标记的色谱图 F 的反应时间为 10 h，从图 2 中可以看出反应经过 10 h 后，羟胺二磺酸盐的转化比较彻底，因此通过离子色谱的检测，对生产进行了有效地指导。

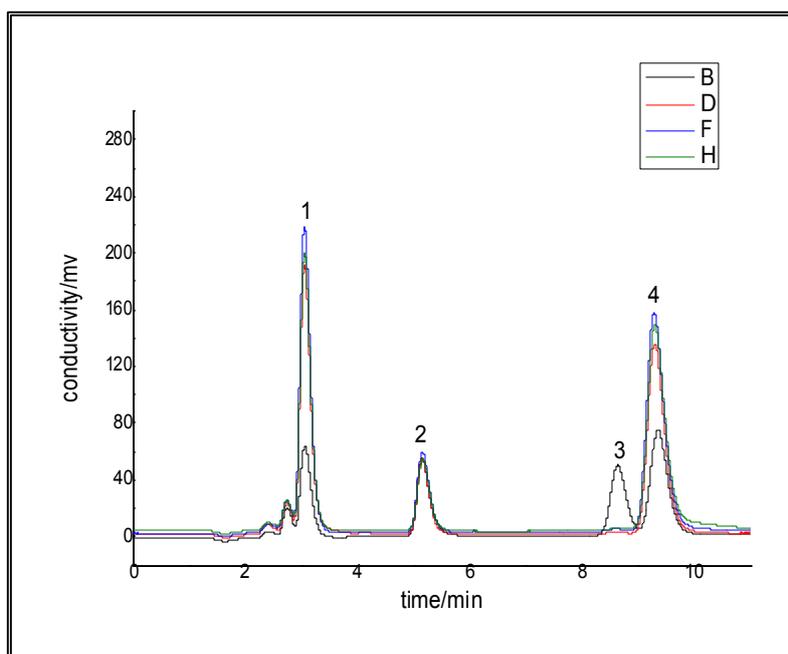


图 2.不同反应时间下样品色谱图

Fig.2 Chromatograms of sample at different reaction time

色谱峰： 1、甲基硫酸盐 2、硫酸盐 3、羟胺二磺酸盐 4、甲氧胺二磺酸盐

4. 结论

本文建立了抑制型电导检测离子交换色谱法测定二磺酸盐的方法。结果表明，该方法灵敏度高，准确性好，操作简单。将该方法应用于产品生产过程的监控中，对产品合成工艺的改进和产品的质量控制在实用性很强的实用性。

参考文献：

- [1] Mingyu Ding, Songbai Tian, Principles and Application of Ion Chromatography, Tsinghua University Press,2001
(丁明玉, 田松柏, 离子色谱原理及应用, 北京: 清华大学出版社, 2001)
- [2] E.Moro, M.De Angelis, B.Fugazza, J Chromatogr A,1995,706:451
- [3] 樊慧, 丁明玉, 抑制型电导检测离子交换色谱法测定1,4-丁烷二磺酸盐, 色谱, 2006, 24 (5), 535-536.

Determination of two disulfonates in the synthesis process of pharmaceutical intermediates with ion chromatography

Jiaoxia GaiXue wu

(AnHui WanYi Science & Technology Co.Ltd HeFei 230088)

Abstract: A new ion exchange chromatography method of determination of hydroxylamine disulfonate and methoxamine disulfonate is established with suppressed conductivity detector and $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ as elution. And the method is used for quality control of pharmaceutical intermediates. By examining the different concentrations of Na_2CO_3 and NaHCO_3 mobile phase on the separation effect, $3.0 \text{ mmol/L Na}_2\text{CO}_3 + 3.8 \text{ mmol/L NaHCO}_3$ was chosen as the most suitable mobile phase. The recoveries of two disulfonates were 97.8% and 98.7% respectively; Good method reproducibility is obtained, and RSD ($n = 5$) is less than 3%.

Keywords: Ion chromatography; Pharmaceutical intermediates; Hydroxylamine disulfonate; Methoxamine disulfonate