

## 4-氯甲基-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮的 GC 测定方法研究

马 莉<sup>1</sup>, 张喜全<sup>2</sup>, 康丽萍<sup>1</sup>, 李宝林<sup>\*1</sup>

(1. 教育部药用植物资源与天然药物化学重点实验室 陕西师范大学化学与材料科学学院, 西安 710062;  
2. 江苏正大天晴药业股份有限公司, 南京 210038)

**摘 要:** 建立了测定 4-氯甲基-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮的毛细管气相色谱快速分析方法。在选定的条件下, 采用程序升温, 即可使样品中的各个组分达到完全分离。所建立方法的标准曲线的回归系数为 0.9997, 回收率在 97.17% ~ 104.50% 之间。以峰面积定量, 该方法标准偏差为 1.05, 相对标准偏差为 0.54%。

**关键词:** 4-氯甲基-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮; 测定; 气相色谱

4-氯甲基-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮(4-chloromethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-one, 缩写为 DMDO-Cl) 是一种浅黄色透明油状液体<sup>[1]</sup>, 通过与一些药效基团经适当反应可以给药物分子中引入甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮结构单元, 使药物分子的生物利用度大为提高<sup>[2,3]</sup>, 因此 DMDO-Cl 可作为许多药物合成的重要中间体, 如在抗生素仑氨苄西林盐酸盐(Lenampicillin) 和广谱抗菌药普芦利沙星(prulifloxacin) 等的合成中均有应用。以往给药物分子引入甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮结构单元是以 4-溴甲基-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮(DMDO-Br) 为原料<sup>[4,5]</sup>, 但是由于其稳定性差, 难以长期储存<sup>[6]</sup>, 所以近年来有被 DMDO-Cl 所代替的趋势。而 DMDO-Cl 的合成及其分析方法很少见报道。本实验通过对分析条件的优化, 建立了一种快速的气相色谱分析方法, 能够高效地实现 DMDO-Cl 与其它杂质组分的分离, 实验结果表明该方法具有较高的灵敏度和准确度。

### 1 实验部分

#### 1.1 仪器与试剂

Agilent 6890N 气相色谱仪, 带有氢火焰离子化检测器(FID) (美国安捷伦科技有限公司); HP Chemstation 色谱工作站; 微量注射器(上海高鸽工

贸有限公司); 氢气, 纯度 99.999%; 载气为氮气, 纯度 99.999%。1,2-二氯乙烷(分析纯, 西安化学试剂厂); DMDO-Cl 标准品(山东德州信达化工有限公司提供), 测试样品由本实验室按文献方法<sup>[7]</sup>合成。

#### 1.2 色谱条件

##### 1.2.1 色谱柱

安捷伦 HP-5 毛细管柱(30.0 m × 320 μm × 0.25 μm); S/SL 进样口: 温度 250 °C; 分流进样, 分流比 40.0:1; 进样量: 1.0 μL; H<sub>2</sub> 流速(99.999%): 30.0 mL/min; 空气流速: 350 mL/min; 载气: 高纯 N<sub>2</sub> (99.999%), 流量: 1.5 mL/min; 检测器温度: 260 °C。

##### 1.2.2 升温程序

起始温度 100 °C, 恒温 2 min 以后, 以 5 °C/min 由 100 升至 170 °C, 保持 2 min, 再以 10 °C/min 由 170 升至 230 °C, 保持 1 min 至样品全部流出。

#### 1.3 溶液的制备

精确称取 DMDO-Cl 标准品 0.1500 g 用 1,2-二氯乙烷定溶至 50 mL 得浓度为 3.00 mg/mL 的标准溶液。然后再用 1,2-二氯乙烷稀释成浓度分别为 2.40、1.80、1.50、0.90、0.60、0.30、0.12 mg/mL

\* 基金项目: 教育部重点科学技术研究(105153)项目; 陕西省自然科学基金研究计划(2004B06)项目

作者简介: 马 莉(1981-), 女, 硕士研究生

的标准系列溶液。精确称取 0.0286 g 自合成的 DMDO-Cl 定溶至 25 mL 得试样溶液。这些溶液测试前用 0.45 μm 滤膜过滤供色谱分析用。

## 2 结果与讨论

### 2.1 分离条件的选择

在 DMDO-Cl 的合成过程中, 往往会有一些 DMDO-Cl 的异构体生成<sup>[7]</sup>, 所以在对 DMDO-Cl 进行定量测定时, 首先必须对其异构体杂质与 DMDO-Cl 进行有效的色谱分离。本实验以自合成的 DMDO-Cl 为试样, 通过改变色谱条件进行分离条件的选择与优化。经过优化实验得 1.2 所述的 GC 色谱分离条件, 在此条件下实现了各组份的基线分离(如图 1a), 而所用溶剂 1,2-二氯乙烷对分析无干扰。通过与此分离条件下标准品的保留时间对比, 确定色谱图 1a 中保留时间为 6.20 min 处的峰 7 为 DMDO-Cl 峰, 达到了与杂质完全分离, 能满足 DMDO-Cl 定量测定的要求。实验结果表明, 分流比对 DMDO-Cl 与杂质的分离效果影响不大; 程序升温速率对分离效果有一定的影响, 升温速率放慢使分离效果更好; 而改变程序升温的起始温度, 对该分离效果影响较大。当程序升温的起始温度为 100 时, 所得到的色谱图为图 1a, 而当程序升温的起始温度为 130 时, 所得到的色谱图为图 1b, 明显可以看出图 1a 的分离效果要好于图 1b。当程序升温的起始温度较高时样品峰 1 与前边溶剂峰、样品峰 1 与样品峰 2 均难以达到较好的分离。

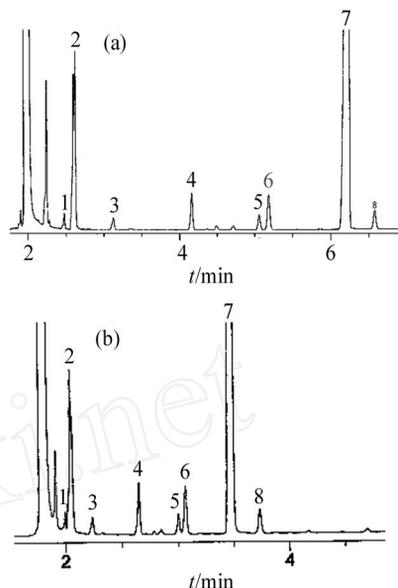


图 1 不同色谱条件下 DMDO-Cl 试样的气相色谱图  
(a) 最佳条件下的气相色谱图; (b) 程序升温起始温度为 130 时气相色谱图; 其它色谱条件同 1.2

### 2.2 标准曲线

利用所配制的系列标准溶液按上述色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标进行线性回归。结果表明, 在 0.12 ~ 3.00 mg/mL 浓度范围内, DMDO-Cl 浓度(C)与色谱峰面积(A)在检测器上呈现良好的线性关系(见表 1)。

表 1 标准曲线的回归方程、相关系数和线性范围

检测器	保留时间/min	回归方程	相关系数	线性范围/(mg/mL)
FID	6.20	$A = 110.05 C - 6.1188$	0.9997	0.12 ~ 3.00

### 2.3 方法的重复性和回收率

以浓度  $C = 1.80$  mg/mL 的标准液重复进样 5 次, 测得其峰面积分别为 195.18、193.97、196.29、196.65、195.24, 平均值为 195.47。其标准偏差 SD 为 1.05; 相对标准偏差 RSD 为 0.54 %。

利用所建立的方法对自合成的 DMDO-Cl 进行含量测定后, 精确称取含 DMDO-Cl 12.53、5.03、

7.09、11.87、7.80 mg 的自合成样品 5 份, 分别置于一 10 mL 的容量瓶中, 然后在每个容量瓶中分别加入浓度为 3.00 mg/mL DMDO-Cl 的标准溶液 3.00、2.00、4.00、2.00、2.00 mL, 用 1,2-二氯乙烷稀释至刻度, 即可得添加标准溶液的样品溶液。

实验数据显示, 样品的回收率均在 97.17 % ~ 104.50 % 之间(结果见表 2)。

表 2 回收率

加入水平/mg	DMDO-Cl				
	9	6	12	6	6
FID Rec. / %	103.33	97.17	104.50	103.33	101.33

### 3 总结

采用毛细管气相色谱法, 通过优化色谱操作条件, 尤其是通过改变色谱柱的起始柱温, 使得 DMDO-Cl 与其它杂质达到了很好的基线分离。用外标法定量, 可以测定合成样品中 DMDO-Cl 含量, 该方法的精密度和准确度均较高。

### 参考文献

- [1] 李培成, 张小余, 闵其刚. 精细化工中间体, 2001, 31(1): 16
- [2] Segawa J, Kitano M, Kazuno K *et al.* J Med Chem, 1992, 35(25): 4727
- [3] 周伟澄, 周后元. 中国医药工业杂志, 2005, 36(5): 809
- [4] Nishida H, Fujii T, Abiru Y *et al.* Bull Chem Soc Jpn, 1994, 67(5): 1419
- [5] 马淑涛, 张建礼, 王二兵等. 中国药物化学杂志, 2005, 15(6): 347
- [6] 程春生, 张宝砚, 李 鹏等. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 67
- [7] Nunomura S, Zeni A, Takahashi Y. JP: 2003064076, 2003-03-05