

薄层色谱法监测罗沙替丁醋酸酯的合成

李 娜¹ 张倩云^a

(辽宁地质工程职业学院环境生态系 辽宁省丹东市地质路 386 号 118008)

a(中国医科大学 93 期预防专业 沈阳市和平区北二马路 92 号 110001)

摘 要 用薄层色谱法监测罗沙替丁醋酸酯的最后一步合成过程,选择石油醚:氯仿:丙酮:乙醇(23:12:2:3, V/V/V/V)为展开剂跟踪检测罗沙替丁醋酸酯合成过程中的产物时,目标产物与杂质以及反应产物能够在薄板上很好地分离。

关键词 罗沙替丁醋酸酯;合成;薄层色谱

中图分类号:O657.7

文献标识码:A

文章编号:1004-8138(2010)04-1319-03

1 引言

罗沙替丁醋酸酯的合成是以间羟基苯甲醛为原料进行生产的具有优良的抗消化性溃疡活性的化学合成药物^[1]。由于在生产过程中,国内对其生产的相关工艺中涉及的原料、中间体和产物跟踪检测的研究资料很少^[2]。本研究作为合成罗沙替丁醋酸酯工业化生产研究的一部分,通过研究罗沙替丁醋酸酯最后一步合成中涉及的中间体及终产物的检测方法和主产物的稳定性,为实际工业中合成、分离及储存过程中内控标准和检验操作规程的制定等优良的制造标准(GMP)质量认证提供必要的科学依据。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

ZF-C 型三用紫外分析仪(上海康禾光电仪器有限公司);薄层层析硅胶板(烟台汇友硅胶开发有限公司)。

2.2 试剂

N,N-二甲基甲酰胺、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、石油醚、正己烷、丙酮、氯仿、二氯甲烷等试剂均为国产分析纯。

2.3 实验方法

2.3.1 薄层硅胶板的铺制^[3]

将薄层层析硅胶板(10×20cm)16等分得2.5×5.0cm的薄层层析硅胶板,用于合成实验检测中使用。

¹ 联系人,电话:(0415)6225073(办);E-mail: a13998826073@163.com

作者简介:李娜(1959—),女,辽宁省丹东市人,高级讲师,主要从事化学教学及有机合成研究工作。

收稿日期:2010-03-13;接受日期:2010-04-08

2.3.2 薄层色谱法

点样与展开: 吸取反应液, 点于距离下端约 0.5cm 处, 点样结束, 吹干, 将板放入用饱和展开剂饱和的层析缸中, 展开 3—4cm, 将板取出, 吹干溶剂。定位显色: 将板置于紫外 254nm 波长下观察。本实验选用的展开剂为石油醚: 氯仿: 丙酮: 乙醇。在不同配比条件下, 观察 R_f 值。

3 结果与讨论

合成产物与杂质的展开、反应液的展开: 定时取反应体系中的液体, 冷却到室温后, 在薄层板上点样, 然后与反应物在同样条件下展开, 待溶剂自然挥发后, 定位显色, 将板置于紫外 254nm 波长下观察。所得 R_f 值见表 1。

表 1 反应物与产物的 R_f 值

编号	化合物	R _f 值
1	杂质 1	0.30
2	杂质 2	0.52
3	杂质 3	0.59
4	目标产物	0.42

TLC 展开剂配比对分离效果的影响: 通过反复调节展开剂体系中各组份的比例, 使目标物的 R_f 值达到最佳, 且各目标物与杂质在检测过程中能够得到很好的分离。结果见表 2。

表 2 展开剂组份的不同比例对展开效果的影响

展开剂中 4 种组份的含量 (石油醚: 氯仿: 丙酮: 乙醇, V/ V/ V/ V)	TLC 检测罗沙替丁醋酸酯产物中主要成分与 3 种杂质的 R _f 值			
	杂质 1	目标产物	杂质 2	杂质 3
24: 12: 2: 2	0.14	0.25	0.35	0.42
23: 12: 2: 3	0.30	0.42	0.52	0.59
24: 12: 2: 3	0.40	0.56	——	——
22: 12: 2: 4	0.50	0.70	——	——

“——”表示没有分开

3.1 罗沙替丁醋酸酯合成过程监测

根据文献[1], 在整个反应过程, 中间体 N-{3-[3-(1-甲基哌啶) 苯氧基] 丙基} 氯乙酰胺的合成反应温度的控制非常重要。反应温度过高, 通过薄层色谱跟踪发现很难得到终产物, 最终使产物收率低, 纯度也不高。在合成罗沙替丁衍生物的合成反应过程中, 中间体 N-{3-[3-(1-甲基哌啶) 苯氧基] 丙基} 氯乙酰胺不稳定, 要迅速地进行下一步的反应, 并注意在低温条件下操作^[1]。通过显色现象确定合成反应是否达到反应终点。

3.2 合成产物与杂质的展开

反应液的展开: 定时取反应体系中的液体, 冷却到室温后, 在薄层板上点样, 然后与反应物在同样条件下展开, 待溶剂自然挥发后, 定位显色^[4]。通过显色现象确定合成反应是否达到反应终点。

3.3 TLC 展开剂配比对分离效果的影响

通过反复调节展开剂体系中各组份的比例^[5], 使目标物的 R_f 值达到最佳, 且各目标物与杂质在检测过程中能够得到很好的分离。由表 2 可以看出, 选择石油醚: 氯仿: 丙酮: 乙醇 (23: 12: 2: 3, V/ V/ V/ V) 为展开剂内各组份比例, 可以使反应起始原料中各种物质的 R_f 值达到最佳。同时发现, 在保持氯仿和丙酮浓度不变的情况下, 降低石油醚的含量或增加乙醇的含量, 罗沙替丁醋酸酯的 R_f 值增加。当石油醚的含量达到 46% 以下时, 反应产物中有两种杂质在 TLC 检测中不能被检测出来。

4 结论

实验结果表明,使用石油醚:氯仿:丙酮:乙醇(23:12:2:3, V/V/V/V)为展开剂跟踪检测罗沙替丁醋酸酯合成过程中的产物时,目标产物与杂质以及反应产物能够在薄板上很好地分离。观察实验表明,由于反应的前一步和最终反应是连续进行,反应结束后利用 TLC 检测终产物发现,罗沙替丁醋酸酯点明显,且不受其他杂质点影响, R_f 值为 0.42。

由于罗沙替丁醋酸酯有极弱的碱性, TLC 展开剂中降低石油醚的含量时,展开剂的极性降低,与被检测物的吸附能力增强,故而 R_f 值逐渐变大。

综上所述,采用硅胶板作为固定相,石油醚:氯仿:丙酮:乙醇(23:12:2:3, V/V/V/V)为展开剂对罗沙替丁醋酸酯最后一步合成的结果进行分析,能够快速有效地跟踪检测这一步反应的进行情况,且结果可靠,稳定;大大节省了反应过程的检测时间,也节约资源。

参考文献

- [1] Tarpanob V, Vlahov R, Penkov M et al. A New Synthesis of Roxatidine Acetate[J]. Synthetic Communications, 1999, 29(1): 15—20.
- [2] 杨景芝, 孙衍华, 张杰道等. 一种能直接染色鉴定氨基酸的薄层展开剂及其应用[J]. 色谱, 2004, 22(5): 566—572.
- [3] 姜红, 祝冠群. 均匀设计法选择口红的最佳展开剂[J]. 刑事技术, 2008, (4): 31—33.
- [4] 王福安, 蒋元力. 薄层色谱中同系物保留值与同系因子的关系[J]. 分析试验室, 2008, 28(5): 22—25.
- [5] 罗超, 曾娅莉. 实例浅析薄层色谱展开剂的选择[J]. 中国西部科技, 2006, 5(30): 49.

Monitoring the Synthesis of Roxatidine Acetate by TLC

LI Na ZHANG Qian-Yun^a

(Department of Environmental Ecology, Liaoning Geological Engineering Professional College, Dandong, Liaoning 118008, P. R. China)

^a(No. 93, Public Health Professional, China Medical University, Shengyang 110001, P. R. China)

Abstract The last synthesis process of roxatidine acetate was monitored by TLC. The experiments showed that when choose petroleum ether : chloroform : acetone : ethanol (23 : 12 : 2 : 3; V/V/V/V) as developer, the objects can be well separated on silica gel plate.

Key words Roxatidine Acetate; Synthesis; TLC

关于赠送作者样刊和发放稿酬的通知

各有关作者:

从 2007 年第 1 期起,本刊赠送作者发表自己论文的当期刊物(样刊),均按篇赠送 2 本样刊,用普通印刷品邮寄给作者联系人,因系赠品,一次性的,遗失不再补赠。若作者还需要,请在出版之日起 2 个月之内汇款购买(2010 年,50 元/本,免收邮寄费),逾期不再办理。

由于普通印刷品邮寄的送达时间不稳定,若作者急需,请预交特快专递费(30 元/件)。

给作者发放的稿酬均邮寄给联系人,请各位联系人接到邮局通知后,务必及时到邮局领取。若 2 个月未领(或作者告诉我们的地址不详、姓名有误),被邮局退回,本刊不再补发。

欲购买者,请直接通过电子邮件(发到 gpsys@263.net)与本编辑部联系。

特此通知

光谱实验室编辑部