

# 气相色谱法测定 *R*-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇 合成反应液中的相关物质

蒲国荣<sup>1</sup>, 周龙昌<sup>1</sup>, 向忠权<sup>1</sup>, 孙果宋<sup>2</sup>, 韦志明<sup>2\*</sup>, 陈小鹏<sup>1</sup>

(1. 广西大学 化学化工学院, 南宁 530004; 2. 广西化工研究院, 南宁 530001)

**摘要:** 采用气相色谱法测定合成 *R*-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇的反应液中的相关物质, 即 3,5-(三氟二甲基)苯乙酮和左及右旋 3,5-(三氟二甲基)苯乙醇。采用 cp-chirasil-Dex CB 手性毛细管色谱柱(25 m×0.25 mm, 0.25 μm), 在 100 °C~140 °C 温度区间用程序升温方式进行分离, 气相色谱分析中, 用火焰离子化检测。以对氟苯乙酮为内标物, 3 种相关物质的  $A_i/A_s$  比值与其相关质量浓度在一定的范围内呈线性关系, 检出限(3S/N)在 0.1~0.2 mg·L<sup>-1</sup> 之间。用标准加入法测得 3 种相关物质的回收率在 94.2%~104% 之间, 测定值的相对标准偏差( $n=7$ ) 在 2.1%~3.5% 之间。

**关键词:** 气相色谱法; *R*-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇; *S*-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇; 3,5-(三氟二甲基)苯乙酮

中图分类号: O657.7

文献标志码: A

文章编号: 1001-4020(2013)11-1309-03

## GC Determination of Related Substances in Reaction Liquid of Synthesis of *R*-3,5-(Trifluoro-Dimethyl) Phenyl Ethanol

PU Guo-rong<sup>1</sup>, ZHOU Long-chang<sup>1</sup>, XIANG Zhong-quan<sup>1</sup>, SUN Guo-song<sup>2</sup>,  
WEI Zhi-ming<sup>2\*</sup>, CHEN Xiao-peng<sup>1</sup>

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning 530004, China;

2. Guangxi Reseach Institute of Chemical Industry, Nanning 530001, China)

**Abstract:** GC was applied to the determination of related substances, i. e., 3,5-(trifluoro-dimethyl)-acetophenone, *R* and *S*-3,5-(trifluoro-dimethyl)-phenyl-ethanol, in reaction liquid of synthesis of *R*-3,5-(trifluoro-dimethyl) phenyl ethanol. Chiral capillary chromatographic column of cp-chirasil-Dex CB (25 m×0.25 mm, 0.25 μm) was used for separation with programmed temperature elevation from 100 °C to 140 °C, and FID was used in the GC-analysis. *p*-Fluoroacetophenone was used as internal standard. Linear relationships between values of  $A_i/A_s$  and mass concentration of the 3 related substances were found in definite ranges, with detection limits (3S/N) in the range of 0.1–0.2 mg·L<sup>-1</sup>. Tests for recovery and precision were made, giving values of recovery in the ranges of 94.2%–104% and RSD's ( $n=7$ ) in the range of 2.1%–3.5%.

**Keywords:** GC; *R*-3,5-(trifluoro-dimethyl) phenyl ethanol; *S*-3,5-(trifluoro-dimethyl) phenyl ethanol; 3,5-(trifluoro-dimethyl) acetophenone

收稿日期: 2012-09-25

基金项目: 广西科学基金资助项目(2010GXNSFD 013020)

作者简介: 蒲国荣(1986—), 男, 四川巴中人, 硕士研究生, 研究方向为手性药物的不对称催化合成研究。

\* 联系人。E-mail: w66c6@sina.com

阿瑞吡坦是 2003 年美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市的第一个神经激肽-1 (NK-1) 受体拮抗剂<sup>[1]</sup>, 能预防所有试验性致吐刺激物 (包括顺铂) 导致的呕吐<sup>[2]</sup>, 是目前唯一应用于临床的 NK-1 受体拮抗剂。此外, 阿瑞吡坦还具有治疗抑郁及其

他精神疾病的作用<sup>[3]</sup>。R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇是合成阿瑞吡坦的关键手性中间体,目前测定此中间体的方法有超高效液相色谱法<sup>[4]</sup>和高效液相色谱法等<sup>[5]</sup>。本工作借鉴手性化合物的分析知识,采用气相色谱内标法,以对氟苯乙酮为内标物,克服了因进样不准而产生的误差,选用手性色谱柱对产品和原料进行分离和定量分析。在此色谱条件下,色谱峰基本无拖尾,峰形较好,左右旋能得到很好的分离。

## 1 试验部分

### 1.1 仪器与试剂

Agilent 6820 型气相色谱仪,配火焰离子化检测器(FID);Agilent cerity NDS 版色谱工作站。

混合标准储备溶液:分别称取 R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇、S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇及 3,5-(三氟二甲基)苯乙酮标准品各 2.000 g 于 100 mL 容量瓶中,准确加入对氟苯乙酮 0.3 g,用异丙醇稀释至刻度,摇匀。

R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇标准品(纯度 98%),S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇标准品(纯度 99%),对氟苯乙酮标准品(纯度 98%),3,5-(三氟二甲基)苯乙酮(纯度 99%);其他试剂均为分析纯;试验用水为二次去离子水。

### 1.2 色谱条件

Varian cp-chirasil-Dex CB 手性毛细管色谱柱(25 m×0.25 mm,0.25 μm);进样口温度 250 °C,检测器温度 250 °C;载气为氮气,流量 0.2 L·min<sup>-1</sup>,进样方式为不分流进样,进样量 0.4 μL。程序升温:起始温度 100 °C,保持 8 min;以 20 °C·min<sup>-1</sup>速率升至 140 °C,保持 7 min。

### 1.3 试验方法

将反应混合物从反应釜中抽出,抽滤,称取适量混合物(准确至 0.000 2 g)和对氟苯乙酮 0.4 g(准确至 0.000 2 g)于 100 mL 容量瓶中,用异丙醇稀释至刻度,按色谱条件进行测定。

## 2 结果与讨论

### 2.1 色谱条件的选择

试验考察了 3 种手性色谱柱对待测物分离效果的影响。结果表明:采用 FS-LIPODEX-E 色谱柱(25 m×0.25 mm,0.25 μm)时,出峰速度较快,但原料和产物较难分离;采用 cp-cyclodextrin-B-2,3,6-M-19 色谱柱(50 m×0.25 mm,0.25 μm)时,对映体分离不开;采用 cp-chirasil-Dex CB 色谱柱(25 m×0.25 mm,0.25 μm)时,原料、产物及对映体在 17 min 内完全分离,且峰形较好。试验选择 cp-chirasil-Dex CB 色谱柱作为分析柱。

试验表明:在恒温条件下分离,效果不理想;在 80 °C 或更低温度时,左/右旋 3,5-(三氟二甲基)苯乙醇的容量因子虽然较大,但色谱峰变矮,峰形不好,出峰时间太长;在 150 °C 或更高温度时,左/右旋 3,5-(三氟二甲基)苯乙醇的色谱峰分离困难,计算对映体选择性时产生较大误差。试验选用程序升温对待测物进行分离,在色谱条件下合成反应液中的相关物质能很好地进行分离,峰形好、无拖尾。

### 2.2 工作曲线及检出限

按色谱条件测定混合标准溶液系列,以待测组分的峰面积与内标物的峰面积之比( $A_i/A_s$ )为横坐标,待测组分的质量与内标物的质量之比( $m_i/m_s$ )为纵坐标绘制工作曲线,其线性参数见表 1。根据 3 倍信噪比(3S/N)计算方法的检出限,结果见表 1。

表 1 线性参数和检出限

Tab. 1 Linearity parameters and detection limits

化合物	线性范围 $\rho/(g \cdot L^{-1})$	线性回归方程	相关系数	检出限 $\rho/(g \cdot L^{-1})$
3,5-(三氟二甲基)苯乙酮	0.01~15	$y=1.73x-0.086$	0.995 0	0.005
R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇	0.05~10	$y=1.50x-0.027$	0.972 6	0.01
S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇	0.01~20	$y=1.54x+0.010$	0.990 0	0.005

### 2.3 相对质量校正因子测定

分别称取 R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇标准品 0.510 0 g,S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇标准品 0.585 0 g 及 3,5-(三氟二甲基)苯乙酮标准品

0.932 0 g 于 100 mL 容量瓶中,均加入对氟苯乙酮 0.500 2 g,用异丙醇溶解并稀释至刻度,摇匀。在色谱条件下重复测定 7 次,所得各组分及内标物的峰面积,按公式  $f_i = m_i A_s / m_s A_i$  计算各组分相对于

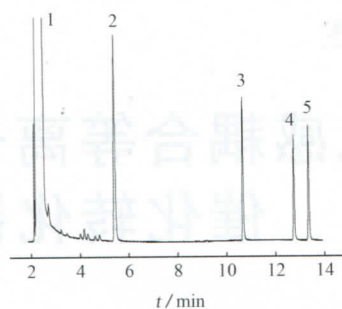
内标对氟苯乙酮的校正因子  $f_i$ 。计算得到原料 3,5-(三氟二甲基)苯乙酮、R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇、S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇相对于内标对氟苯乙酮的校正因子依次为 1.383, 1.377, 1.347。

#### 2.4 样品分析

按试验方法对样品溶液进行测定, 所得样品色谱图见图 1。

按试验方法对样品溶液平行测定 7 次, 计算测定值的相对标准偏差, 同时进行加标回收试验, 结果见表 2。

本工作通过选择手性色谱柱及调整色谱柱温度, 使各组分得到很好的分离。在此色谱条件下样品中各组分与内标物得到很好的分离, 色谱峰窄且对称, 内标法定量准确可靠, 适合于 R-3,5-(三氟二



1—溶剂; 2—3,5-(三氟二甲基)苯乙酮;  
3—对氟苯乙酮; 4—S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇;  
5—R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇

图 1 样品溶液色谱图

Fig. 1 Chromatogram of the sample solution

甲基)苯乙醇合成中相关物质的常规分析。

表 2 精密度和回收试验结果 (n=7)

Tab. 2 Results of tests for precision and recovery

化合物	测定值 $\rho / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	加标量 $\rho / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	测定总量 $\rho / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	回收率 /%	RSD /%
3,5-(三氟二甲基)苯乙酮	0.144 1	0.932	1.022 3	94.2	2.1
		1.864	2.000 0	99.6	2.6
		2.796	3.013 6	103	3.1
R-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇	0.115 2	0.570	0.709 2	104	3.5
		1.140	1.284 1	103	3.3
		1.710	1.794 2	98.2	2.9
S-3,5-(三氟二甲基)苯乙醇	0.045	0.620	0.655 0	98.4	2.4
		1.240	1.288 9	100	2.2
		1.860	1.874 5	98.4	2.7

#### 参考文献:

- [1] 聂映, 毕小玲, 尤启东. 阿瑞吡坦[J]. 中国新药, 2006, 15(3): 238-239.
- [2] GRELOT D P. Potential of substance Pantagonists as antiemetics[J]. Drugs, 2000, 60(3): 533-546.
- [3] 侯彩兰, 贾福军. P 物质与抑郁症[J]. 上海精神医学, 2005, 17(2): 115-117.
- [4] MOHAMMAD A A, PANAGIOTA R, VINCENT A, et al. High throughput screening of active pharmaceutical ingredients by UPLC[J]. Journal of Separation Science, 2008, 31(12): 2167-2172.
- [5] WANG Tao, CHEN Y W, VAILAYA A. Enantiomeric separation of some pharmaceutical intermediates and reversal of elution orders by high-performance liquid chromatography using cellulose and amylose tris (3,5-dimethylphenylcarbamate) derivatives as stationary phases[J]. Journal of Chromatography A, 2000, 902(2): 345-355.