

7-氯-2-氧代庚酸乙酯的 GC 分析及其主要微量杂质的 GC/MS 鉴定

王晓云, 丁 黎

(中国药科大学, 江苏 南京 210009)

摘要: 采用气相色谱法对 7-氯-2-氧代庚酸乙酯产品进行纯度测定, 同时分离并分析了其中主要的微量杂质, 该杂质为 7-氯-2-氧代庚酸乙酯生产过程中产生的副产物。采用气相色谱-质谱联用法对 7-氯-2-氧代庚酸乙酯产品进行了分析, 通过解析 7-氯-2-氧代庚酸乙酯及其主要杂质的质谱数据推断出该杂质为 6-氯己醛。

关键词: 7-氯-2-氧代庚酸乙酯; 微量杂质; 气相色谱-质谱; 裂解途径

中图分类号: O657.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-2997(2007)04-233-04

Analysis of Ethyl 7-Chloro-2-Oxohepanoate by Gas Chromatography and Identification of Its Main Trace Impurity by Gas Chromatography Mass Spectrometry

WANG Xiao-yun, DING Li

(China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: A gas chromatography method was employed to determine the purity of ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate by area normalization method. Meanwhile, the main trace impurity, a by-product in ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate was also separated and analyzed. To identify the structure of this main trace impurity, the product of ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate was dissolved in ethyl acetate and analyzed by the gas chromatography-mass spectrometry method. The structure elucidation of ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate and its main trace impurity by spectral data were discussed in detail. The trace impurity is identified as 6-chloro caproaldehyde.

Key words: ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate; trace impurity; gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS); fragment pathways

7-氯-2-氧代庚酸乙酯, 又名 7-氯庚酮酸乙酯, 是合成西司他丁的关键中间体。西司他丁是一种肾脱氢肽酶抑制剂, 它能抑制亚胺培南在肾内的代谢, 减小肾毒性, 与亚胺培南组成的复方

制剂是现在临床应用较广的广谱抗菌药物^[1-2]。关于 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的分析方法及其杂质的研究未见有文献报道。本工作首先采用气相色谱法(GC)对 7-氯-2-氧代庚酸乙酯产品进行

纯度测定,然后利用气相色谱-质谱法(GC/MS)对其中主要的微量杂质(TI)进行定性研究,并通过质谱解析推断出 TI 的结构。这些研究一方面为 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的分析测定提供了有效、实用的帮助;另一方面为 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的生产制备提供了理论指导,以便减少副产物的产生,提高产品的质量和产量。

1 试验部分

1.1 主要仪器

Agilent 6820 气相色谱仪:美国安捷伦公司产品,配有氢焰离子化检测器(FID),Cerity QA-QC 工作站;SHIMADZU GC-MS-QP 2010 气相色谱质谱仪:日本岛津公司产品。

1.2 主要试剂

7-氯-2-氧代庚酸乙酯:江苏东台鑫源化工有限公司提供;乙酸乙酯:分析纯,南京化学试剂有限公司产品。

1.3 GC 试验条件

将 7-氯-2-氧代庚酸乙酯直接进行 GC 分离测定。

色谱柱:J&W DB-1 毛细管柱(15 m×0.53 mm×0.50 μm);汽化室温度 220 ℃;检测器温度 250 ℃;载气(N₂)流速:6.5 mL·min⁻¹;柱温 130 ℃;分流比 100:1;进样量 0.1 μL。

1.4 GC/MS 试验条件

将 7-氯-2-氧代庚酸乙酯用乙酸乙酯稀释 500 倍后,进行 GC/MS 分析鉴定。

1.4.1 色谱条件 J&W DB-1 毛细管柱(15 m×0.53 mm×0.50 μm);汽化室温度 220 ℃;载气(N₂)流速:6.5 mL·min⁻¹;柱温 130 ℃;分流比 40:1;进样量 0.5 μL。

1.4.2 质谱条件 EI 离子源;检测器电压 1.1 kV;离子源温度 220 ℃;溶剂切割 2.0 min;质量扫描范围 m/z 50~400。

1.5 试验步骤

(1)对 7-氯-2-氧代庚酸乙酯直接进行 GC 分析,用面积归一化法测定 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的纯度及 TI 的百分含量;

(2)对 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的乙酸乙酯溶液进行 GC/MS 分析,推断 TI 的结构。

2 结果与讨论

2.1 GC 分析

在 1.3 条件下,7-氯-2-氧代庚酸乙酯及其主要杂质可以在气相色谱仪上得到良好的分离,示于图 1。用面积归一化法测定 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的保留时间为 4.06 min,纯度为 98.61%,TI 的保留时间为 2.92 min,峰面积的百分含量为 0.871 4%。

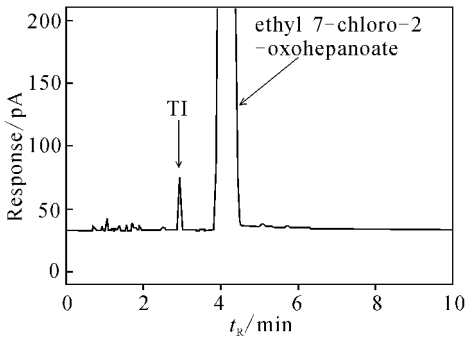


图 1 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的 GC 色谱图
Fig. 1 GC chromatogram of ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate

2.2 GC/MS 分析

在 1.4 条件下,分析 7-氯-2-氧代庚酸乙酯产品的乙酸乙酯溶液,得到的 7-氯-2-氧代庚酸乙酯及 TI 的总离子流色谱图(TIC)示于图 2。主峰 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的保留时间为 4.07 min,第二主峰 TI 的保留时间为 2.92 min。7-氯-2-氧代庚酸乙酯与 TI 的质谱图示于图 3、图 4。

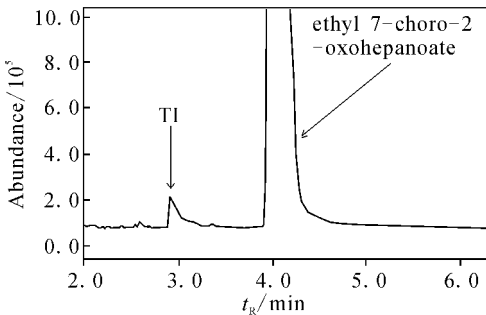


图 2 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的 GC/MS 总离子流色谱图
Fig. 2 TIC chromatogram of ethyl 7-chloro-2-oxohepanoate

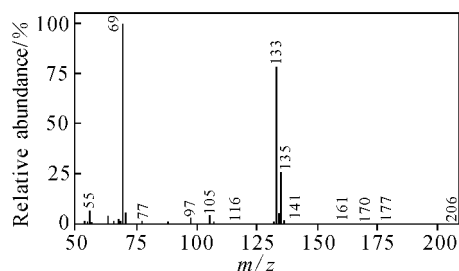


图 3 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的质谱图

Fig. 3 Mass spectra of ethyl 7-chloro-2-oxoheptanoate

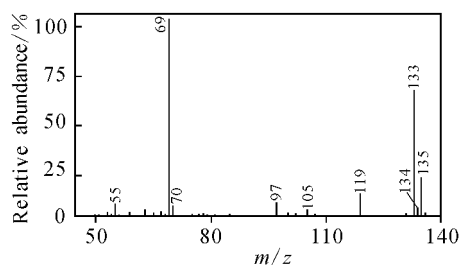


图 4 TI 的质谱图

Fig. 4 Mass spectra of TI

一般情况下,原料中杂质的结构大多与该原料的结构有或多或少相似之处,所以解析 7-氯-2-氧代庚酸乙酯质谱图,了解其分子裂解过程,有助于分析杂质的结构。7-氯-2-氧代庚酸乙酯是含有一个氯原子的脂肪族羧酸酯,分子离子峰 m/z 206 丰度较低且含有相对强度 $P_M\%$: $P_{M+2}\% = 3 : 1$ 的同位素峰, m/z 206、133 和 105 等离子也含有同位素离子峰,基峰由裂解过程中形成的环戊烷正离子 m/z 69 产生,其他主要的碎片离子还有 m/z 170、161、116、97、55。7-氯-2-氧代庚酸乙酯在质谱中的主要裂解途径示于图 5。

根据 TI 的质谱图,计算机谱库检索未发现合理的分子结构,需要进行质谱解析确定 TI 的结构。同 7-氯-2-氧代庚酸乙酯质谱图相比较, TI 质谱图中的基峰也为 m/z 69,并且 m/z 133、105 离子也有 $P_M\% : P_{M+2}\% = 3 : 1$ 的同位素峰, m/z 97、55 等碎片也与 7-氯-2-氧代庚酸乙酯质谱数据相同。从 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的主要裂解路线可以发现,这些碎片是由 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 产生或是其化学

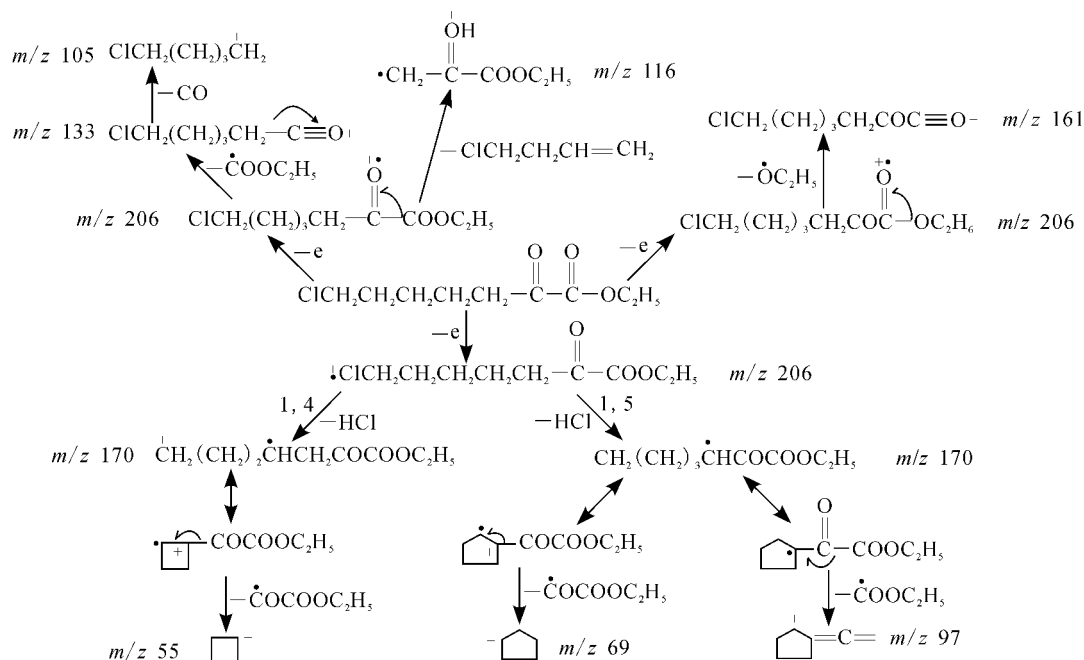


图 5 7-氯-2-氧代庚酸乙酯在质谱中的主要裂解途径

Fig. 5 The main fragment pathways of ethyl 7-chloro-2-oxoheptanoate in MS

链上的一部分,由此推测 TI 的结构中也含有该基团。根据以上推断, TI 应该是与 7-氯-2-氧代庚酸乙酯母体结构相似的含氯元素的化合物,其分子离子峰也应该含有氯元素同位素离子峰。观察质谱图上相对分子质量大于 133 的离子,仅有 m/z 134 的离子符合该条件,所以确定 TI 的相对分子质量为 134, 分子结构式为

$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$, 即 6-氯己醛。通过分析 6-氯己醛受到电子轰击后的裂解过程,发现所产生的碎片离子与 TI 的质谱数据相吻合,以此推断 7-氯-2-氧代庚酸乙酯中的微量杂质就是 6-氯己醛,在质谱中的主要的裂解途径示于图 6。

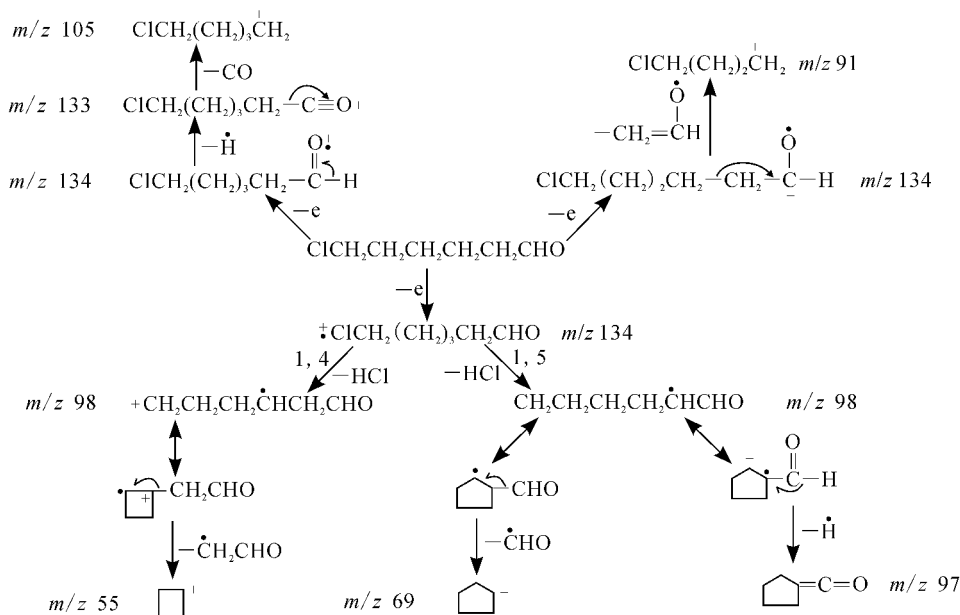


图 6 6-氯己醛在质谱中的主要裂解途径

Fig. 6 The main fragment pathways of 6-chloro caproaldehyde in MS

3 结 论

在色谱分析方法下,采用面积归一化法测得 7-氯-2-氧代庚酸乙酯产品的纯度为 98.61%。并且利用 GC/MS 技术对 7-氯-2-氧代庚酸乙酯及 TI 进行了质谱分析,根据 7-氯-2-氧代庚酸乙酯质谱裂解途径,成功地推断出 TI 的结构,并通过质谱解析确认该杂质为 6-氯己醛。

参考文献:

- [1] 石小华, 陈志新. 格氏法合成 7-氯-2-氧代庚酸[J]. 浙江大学学报: 理学版, 2006, 33(2): 209-210.
- [2] 周舞阒, 石小华, 陈志新. 7-氯-2-氧代庚酸乙酯的合成[J]. 精细与专用化学品, 2006, 14(1): 15-16.