

# 1-(2,6-二氯苯基)-2-吡啶酮及相关物质的 HPLC 分离分析 吉琼梅<sup>1</sup>, 张书胜<sup>2</sup>, 郝庆秀<sup>2</sup>, 刘玉华<sup>2</sup>, 吴养洁<sup>2</sup>

(1. 广州医学院生化教研室, 广东 广州 510182 2. 郑州大学分析测试中心, 河南 郑州 450052)

摘要: 应用高效液相色谱方法研究了以 2,6-二氯苯酚和苯胺为起始原料合成药物中间体 1-(2,6-二氯苯基)-2-吡啶酮(DCI)过程中, DCI 及相关物质在不同色谱条件下的分离情况。结果表明, 以 CLC-CN(150 mm×6.0 mm i. d., 7 μm)为分离柱, 以 MeOH-H<sub>2</sub>O(体积比为 6:4)为流动相, 在流速为 1 mL/min 的情况下, DCI 及相关物质可以达到基线分离。建立了快速准确测定 DCI 纯度和检验杂质种类的高效液相色谱分析方法, 方法准确可靠。对两个精品和两个粗品分别进行测定, 结果表明精品中的杂质主要为 N-(2,6-二氯二苯胺基)-氯乙酰胺, 粗品中的杂质主要为 N-(2,6-二氯二苯胺基)-氯乙酰胺和 2,6-二氯二苯胺。

关键词: 高效液相色谱法; 1-(2,6-二氯苯基)-2-吡啶酮及相关化合物; 杂质

中图分类号: O658 文献标识码: B 文章编号: 1000-871X(2000)01-0055-02

## 1 前言

1-(2,6-二氯苯基)-2-吡啶酮(以下简称 DCI)是合成消炎清热解痛药物双氯灭痛的中间体<sup>[1,2]</sup>。双氯灭痛有几十种合成方法<sup>[3~5]</sup>, 但差别多在合成 DCI 的方法上。因此, DCI 的合成路线的优劣及 DCI 的产率、纯度(或杂质种类、含量等)直接影响着双氯灭痛的产品纯化方法、产品纯度、产率和生产成本。根据不同的合成路线, 对双氯灭痛及其相关物质的分析测定有 HPLC<sup>[6,7]</sup>和 TLC<sup>[8]</sup>方法。本文研究建立了以 2,6-二氯苯酚(简称 DCP)和苯胺(简称 BA)为起始原料合成 DCI 的过程中快速准确测定 DCI 纯度和检验杂质种类的 HPLC 方法。该方法避免使用价格较高的 MeCN 和 THF, 采用 MeOH-H<sub>2</sub>O 流动相体系对实际样品进行测定, 结果令人满意。

## 2 实验部分

### 2.1 试剂与仪器

LC-6A HPLC 仪(日本岛津), 带 UV/Vis 连续可变波长检测器和 C-R4A 数据处理机; ODS 色谱柱(150 mm×4.6 mm i. d., 7 μm, 中国科学院大连化学物理研究所); CLC-Ph, CLC-CN 和 CLC-C<sub>8</sub> 色谱柱(150 mm×4.6 mm i. d., 7 μm, 日本岛津)。

DCI(自制, 纯度为 99.5%); 2,6-二氯二苯胺(简称 CBA, 自制, 纯度为 99%); N-(2,6-二氯二苯胺基)-氯乙酰胺(简称 CBCC, 自制, 纯度为 99%), 上述化合物的结构式见图 1。自制样品均经过质谱、核磁、元素分析和 HPLC(面积归一化)定性和定量分析。甲醇为色谱纯, 其余未标明的物质的纯度均为分析纯。

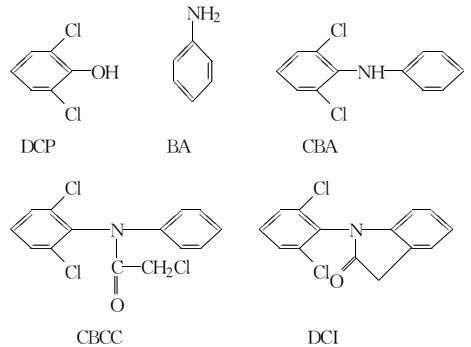
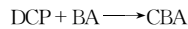


图 1 几种化合物的结构式

Fig. 1 Chemical structures of some compounds

### 2.2 DCI 的合成路线

有多种 DCI 的合成路线可供选择。本文选择了由 DCP 和 BA 为起始原料的合成路线, 该路线的反应条件容易控制, DCI 的产率较高。具体反应式为:



## 3 结果与讨论

### 3.1 色谱工作条件

在不同的色谱流动相及其不同的流速下, 对 DCP, BA, DCI, CBA 和 CBCC 等 5 种主要物质在不同色谱柱上的色谱行为进行了考察。结果表明, 采用 ODS 柱, 流动相 MeOH-H<sub>2</sub>O 的体积比从 9:1 到 3:7, 上述物质均不能完全获得基线分离, DCP 和 BA, DCI 和 CBCC 相互重叠严重。采用 CLC-Ph 柱, DCI 和 CBA 始终不能获得基线分离。用 CLC-C<sub>8</sub> 柱, DCI, CBCC 和 CBA 三者重叠严重, 而且 CBA 拖尾严重, 即使向流动相中加入体积分数为 2% 的三乙胺,

其峰形仍得不到改善。

当选择色谱柱为 CLC-CN(150 mm×6.0 mm i. d. , 7 μm)时,在 MeOH-H<sub>2</sub>O 的体积比为 6:4、流速为 1 mL/min、检测波长为 254 nm、柱温为 20 ℃、进样体积为 10 μL 的条件下,上述 5 种物质可以达到基线分离,而且峰形对称(不对称因子在 1.10~1.15 的范围内),分析时间小于 12 min。图 2 为 5 种标准物质的色谱图。

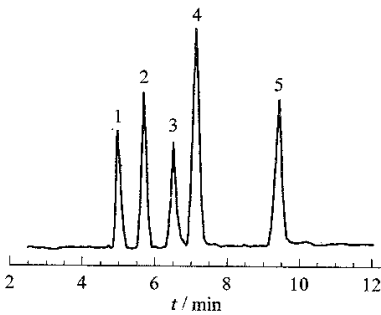


图 2 5 种标准物质的色谱图

Fig.2 Chromatogram of standards

峰(Peak):1.DCP 2.BA 3.DCI 4.CBA 5.CBCC。

### 3.2 DCI 的线性工作曲线和最低检测限

在上述的色谱工作条件下,对不同浓度的 DCI 标准溶液进行 HPLC 分析,在 2200 mg/L 的范围内,浓度 C 与峰面积 A 呈良好的线性关系,其线性方程为  $A = 182C - 50.2$  ( $n = 7, r = 0.9996$ )。方法的最低检测限为 0.80 mg/L ( $S/N = 2$ )。

### 3.3 回收率和重现性

对 10, 80, 150 mg/L 等 3 个质量浓度点进行样品加标回收实验,结果 DCI 的回收率分别为 98.7%, 99.8% 和 102.6% ( $n = 5$ )。相对标准偏差分别为 2.3%, 1.4% 和 0.95% ( $n = 5$ )。结果表明该方法准确可靠。

### 4 样品测定

对两个精品 DCI 和两个粗品 DCI 分别进行测定,结果表明精品 DCI 的纯度分别为 99.51% 和 99.38% ( $n = 3$ )。粗品 DCI 的纯度分别为 90.20% 和 89.69% ( $n = 3$ )。精品中的杂质主要为 CBCC,粗品中的杂质主要为 CBCC 和 CBA。

### 参 考 文 献

- 1 胡钊侠,马萍,姚万春.中国医药工业杂志,1992,23(5):199200
- 2 龙昆.临床药物手册.北京:金盾出版社,1992:390
- 3 Poepel W, Faust G. Ger DD, 235389. 1986; CA, 106: 84391w
- 4 Domnariu M, Kovendi A. Rom RO, 91514. 1987; CA, 108:186567s
- 5 Salvador P T, Niquel R B. Span ES, 2036464. 1993; CA, 120: 8333c
- 6 Beaulieu N, Lovering E G, Lefrancois J. J Assoc Off Anal Chem, 1990, 73: 698-701
- 7 Kubala T, Gambhir B, Borst S I. Drug Dev Ind Pharm, 1993, 19: 749-757
- 8 Sun S W, Fabre H. J Liq Chromatogr, 1994, 17: 433-445

## Analysis of 1-(2,6-Dichlorophenyl)-2-Indolone and Related Materials by High Performance Liquid Chromatography

Ji Qiong-mei<sup>1</sup>, ZHANG Shu-sheng<sup>2</sup>, HAO Qing-xiu<sup>2</sup>, LIU Yu-hua<sup>2</sup>, WU Yang-jie<sup>2</sup>

(1. Laboratory of Biochemistry, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182, China;

2. Center of Analysis and Measurement, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract:** The separation of 1-(2,6-dichlorophenyl)-2-indolone (DCI) and related materials in the synthesis of medical intermediate DCI from 2,6-dichlorophenol and phenylamine was investigated with high performance liquid chromatography under different chromatographic conditions. The results showed that DCI and related materials were in baseline separation by using CLC-CN(150 mm×6.0 mm i. d. , 7 μm) as column, MeOH-H<sub>2</sub>O(6:4, V/V) as mobile phase and a flow-rate at 1 mL/min. A rapid, accurate and reproducible HPLC method for determining DCI was developed. Fine and crude DCI samples were detected, results showed that N-(2,6-dichlorodiphenyl)-chloroacetyl amide (CBCC) was the main impurity in fine sample, and CBCC and 2,6-dichlorodiphenylamine were the main impurities in the crude one.

**Key words:** high performance liquid chromatography; 1-(2,6-dichlorophenyl)-2-indolone and related compounds; impurity