

# 一种高哌嗪溴盐的液相分析新方法

魏凤, 岳涛, 孟宪兴, 周侗, 刘茂玲, 冯维春\*

(山东省化工研究院 山东省生物化学工程重点实验室, 山东 济南 250014)

**摘要:**建立了一种高效液相色谱法测定高哌嗪溴盐的新方法,确定了最优的色谱条件,色谱柱采用岛津 VP-ODS 色谱柱,柱长为 250 mm,内径为 4.6 mm;流动性采用  $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=10:90$ (水相含 30 mmol/L 磷酸二氢钾,稀酸调  $\text{pH}=3.5$ );检测波长为 220 nm;流速为 1.0 mL/min;进样量为 2.0  $\mu\text{L}$ 。该分析方法填补了国内空白,分离度  $R\geq 1.5$ ,线性相关系数达到了 0.999 以上,标准偏差均小于 1.4%,加标回收率在 98%~103% 之间。实验结果表明,该方法能够满足工艺中控分析的需要。

**关键词:**高哌嗪溴盐;高哌嗪;液相色谱

中图分类号:O657

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)08-0185-02

## A new method for liquid phase analysis of homopiperazine bromine salt

WEI Feng, YUE Tao, MENG Xian-xing, ZHOU Ti, LIU Mao-ling, FENG Wei-chun

(Chemical Technology Academy of Shandong Province, Shandong Provincial Key Laboratory of Biological Chemical, Jinan 250014, China)

**Abstract:** A new method for determination of high piperazine bromine salt based on high performance liquid chromatography (HPLC) is developed. The optimal operation parameters are shown as follows: VP-ODS chromatographic column, 250 mm of column length with 4.6 mm of inner diameter, mixture of methanol and water (90/10) (water phase containing 30 mmol/L of potassium dihydrogen phosphate,  $\text{pH}=3.5$ ) as mobile phase, 220 nm of detection wavelength, 1.0 mL/min of the flow rate and 2.0  $\mu\text{L}$  of sample. The separation degree of this method is no less than 1.5. The linear correlation coefficient is above 0.999 with the standard deviation less than 1.4%. The recovery of standard addition is between 98% and 103%. It indicates that the new method can meet the needs of the centurial control analysis.

**Key words:** homopiperazine bromine salt; homopiperazine; performance liquid chromatography (HPLC)

高哌嗪溴盐为生产高哌嗪的中间体<sup>[1-3]</sup>,分子式为  $\text{Br}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{Br}$ 。而高哌嗪(Homopiperazine)又称 1,4-二氮环庚烷,是一种含氮七元杂环化合物,是重要的医药中间体,可用于合成盐酸法舒地尔药物,高哌嗪主要用于制药工业<sup>[4]</sup>,可用作消炎剂,也可用于降低血糖、肥胖症、镇静、抗精神病和抗神经过敏,另外高哌嗪产品还可用于制备抗氧化剂、发泡剂、化妆品、乳化剂,含能材料等<sup>[5]</sup>。

由于高哌嗪的市场缺口较大,尤其是高哌嗪纯品,而高哌嗪溴盐这一中间体又是高哌嗪生产过程中特别重要的一环,国内文献对于产品高哌嗪的测定已有报道<sup>[6-8]</sup>,但是对于中间体高哌嗪溴盐的测定,国内文献还未见相关报道<sup>[9-10]</sup>。笔者建立了一种高哌嗪溴盐的含量以及杂质的高效液相色谱分析法,对于高哌嗪合成中酸性脱磺酰基的反应收率具有指导作用,该方法能够满足工艺中控分析的需要,对于促进我国高哌嗪的工艺路线改进具有一定的现实意义。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

高效液相色谱仪,岛津 LC-20AT;紫外检测器:SPD-20A 型;针头过滤器;孔径 0.45  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜。

高哌嗪溴盐:合成工艺过程获得,质量分数为 90%~99%;甲醇:色谱纯, JT-Baker;磷酸二氢钾:分析纯,天津光复化工生产;磷酸:分析纯,天津光复化工生产;实验室用三级纯净水。

### 1.2 色谱条件

色谱柱采用岛津 VP-ODS 色谱柱(柱长为 250 mm,内径为 4.6 mm);流动相采用  $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=10:90$ (水相含 30 mmol/L 磷酸二氢钾,稀酸调  $\text{pH}=3.5$ );检测波长为 220 nm;流速为 1.0 mL/min;进样量为 2.0  $\mu\text{L}$ 。

### 1.3 对照品溶液的配制

分别取高哌嗪溴盐中间体的对照品 0.05 g 于 50 mL 容量瓶中,用纯水溶解定容并稀释至刻度,制

收稿日期:2015-01-20

基金项目:山东省政府“泰山学者”建设工程资金项目(ts20130918)

作者简介:魏凤(1983-),女,硕士,工程师,94227539@qq.com;冯维春(1964-),男,泰山学者,研究员,从事医药中间体、高分子材料方向的研究工作,通讯联系人,lhgyfeng@vip.sina.com。

成 1.0 g/L 的储备液,再将其分别稀释成 0.1、0.2、0.3、0.5、0.7、1.0 g/L 的对照品溶液,以 0.45  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜过滤备用。

#### 1.4 供试品溶液的配制

分别取适量反应液于 50 mL 容量瓶中,用纯水稀释至刻度,以 0.45  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜过滤备用。

#### 1.5 定性定量

采用供试品与对照品的保留时间进行定性,外标法定量。

## 2 结果与讨论

### 2.1 色谱条件的选择

#### 2.1.1 最大吸收波长 $\lambda_{\text{max}}$

由于高哌嗪溴盐含有发色基团<sup>[11-12]</sup>,所以选择紫外检测器检测高哌嗪溴盐,通过选择由低到高 4 种不同浓度的供试品进样,选择最大吸收波长为 220 nm,结果具有非常好的响应信号,如图 1 所示。

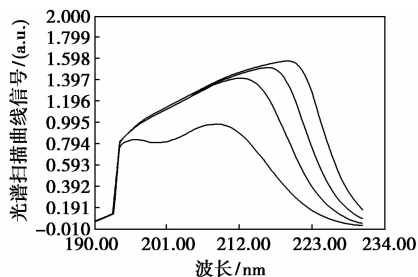


图 1 光谱吸收波长确定

#### 2.1.2 流动相的选择

由于高哌嗪溴盐为离子型化合物<sup>[13]</sup>,所以选择甲醇-水体系作为流动相,且添加了缓冲盐磷酸二氢钾,用稀磷酸调节 pH,实验结果发现,甲醇-水体系对于高哌嗪溴盐的分离度较好,流动相采用  $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=10:90$  (水相含 30 mmol/L 磷酸二氢钾,稀酸调  $\text{pH}=3.5$ ),经过大量的实验证明,流速选择 1.0 mL/min,进样量为 2.0  $\mu\text{L}$ ,条件最优。

### 2.2 线性关系

分别取不同质量浓度的标准品进行实验,每个质量浓度测定 2 次,取测定平均值作为该浓度的峰

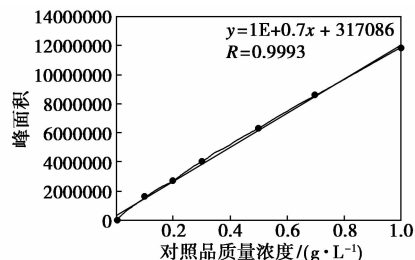


图 2 线性关系方程

面积,以峰面积平均值与对照品的质量浓度作图,如图 2 所示。通过线性拟合出回归方程、线性范围和相关系数,线性回归方程为  $y = 1E + 07x + 317 086$ ,相关系数  $R = 0.999 3$ 。

### 2.3 精密度实验

将高哌嗪溴盐稀释至 0.4、0.6、0.8 g/L,按照色谱条件 1 d 内重复测定 6 次,实验表明,高哌嗪溴盐的  $RSD$  分别为 2.57%、1.49%、1.58%。结果表明,该方法满足日常监测的需求。

### 2.4 回收率实验

按照色谱条件对高哌嗪溴盐溶液进行测定,测定溴盐反应液含量,再加入一定的对照品,平行测定 6 次,计算出高哌嗪溴盐的回收率,结果如表 1 所示。

表 1 高哌嗪溴盐回收率实验

底物质量浓度/ ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	标准物质量浓度/ ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	测定值/ ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	回收率/ %
0.5032	0.2120	0.7052	98.6
0.5214	0.2145	0.7307	99.3
0.5111	0.2058	0.7176	100.1
0.4982	0.1968	0.7110	102.3
0.5003	0.2041	0.7213	102.4

### 2.5 样品测定

准确称取高哌嗪溴盐中间体 0.05 g 于 50 mL 容量瓶中,用纯水溶解定容并稀释至刻度,以 0.45  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜过滤,微量进样器进样 2.0  $\mu\text{L}$ ,液相色谱图如图 3 所示。

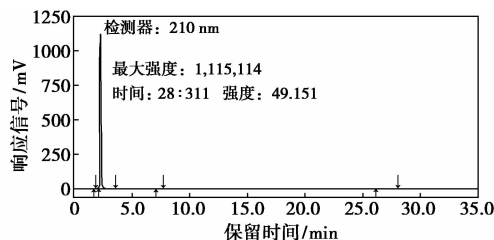


图 3 高哌嗪溴盐反应液高效液相色谱图

高哌嗪溴盐的出峰时间为 2.137 min,分离度  $R$  达到 1.68,与杂质已经完全分离。具体参数如表 2 所示。

表 2 液相参数

保留时间	面积	高度	峰开始	峰结束	面积/%	分离度 $R$
1.998	2329	335	1.858	2.083	0.0567	
2.137	1562	269	2.083	2.192	0.0380	
2.303	4101052	735477	2.192	3.492	99.7673	1.65
2.777	1769	394	2.733	2.892	0.0430	
24.960	3905	127	24.458	25.467	0.0950	

的电极在超声水浴中清洗后,依次用乙醇、 $\text{HNO}_3$  (体积比为 1:1) 和去离子水超声清洗。然后在 1 mol/L  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液中以 100 mV/s 在  $-0.5 \sim +1.4$  V 范围内进行循环伏安扫描,直至得到稳定的 CV 曲线,晾干备用。在 0.1 mol/L PBS (pH 6.0) 中,控制 L-精氨酸的浓度为  $2.0 \times 10^{-3}$  mol/L,在  $-1.2 \sim 2.0$  V 电位范围内以 120 mV/s 的扫描速率循环扫描 10 周,用去离子水淋洗电极表面,室温晾干,即为基于 PLA/GCME 的 AA 电化学传感器。

### 1.3 试验方法

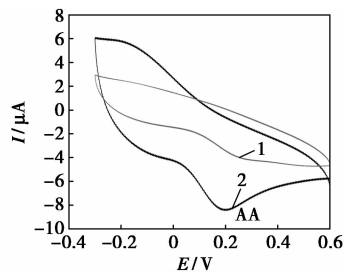
在电解池中,以 PBS 为底液,加入一定量的抗坏血酸(AA)标准溶液,插入三电极系统,静止 2 s,记录在不同实验条件下 AA 的循环伏安响应。每次扫描结束后,将三电极体系置于空白底液中扫描至稳定,用去离子水淋洗,即可再用。

## 2 结果与讨论

### 2.1 AA 在 AA 电化学传感器的电化学行为

以 pH 5.8 的 PBS 为底液,以 120 mV/s 的扫描速率,在  $-0.3 \sim 0.6$  V 电位范围对  $1.0 \times 10^{-3}$  mol/L AA 进行循环伏安扫描。 $1.0 \times 10^{-3}$  mol/L AA 与裸玻碳电极(曲线 1)和传感器(曲线 2)电极上的循环伏安图如图 1 所示。由图 1 可知,在传感器上的电流响应明显高于玻碳电极,峰电位为负,峰电流增大了 2.7 倍,说明 L-精氨酸催化了 AA 在传感器界面

上的氧化反应,提高了对 AA 检测的灵敏度。

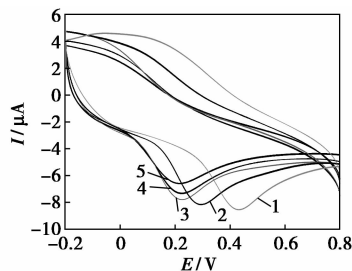


1—裸玻碳电极;2—传感器

图 1 AA 在裸玻碳电极和传感器上的循环伏安图

### 2.2 底液 pH 的影响

$1.0 \times 10^{-3}$  mol/L AA 的 pH 为 2.0、5.0、5.8、7.0、8.0 的 PBS 在传感器上的循环伏安图如图 2 所示。由图 2 可知,氧化峰的峰电位随溶液 pH 的增加明显负移,在 pH 大于 5.8 时,氧化峰电流降低。



1—pH=2.0;2—pH=5.0;3—pH=5.8;  
4—pH=7.0;5—pH=8.0

图 2 AA 以不同 pH 的 PBS 为底液的循环伏安图

(上接第 186 页)

## 3 结论

高哌嗪溴盐既是生产高哌嗪的中间体,又可以通过高哌嗪来生产获得,在高哌嗪生产过程中,高哌嗪溴盐中间体的分析对于工艺过程中考察高哌嗪有非常重要的作用<sup>[14-15]</sup>,目前国内还没有成熟的分析方法,而笔者建立的高哌嗪溴盐的高效液相色谱方法,简单易行,准确度高,精密度好。

### 参考文献

- [1] 杨玉芬,崔建兰,要晓丽,等.高哌嗪及其衍生物的合成研究进展[J].化工中间体,2011,(7):38-40.
- [2] 翁婷婷,彭峰.哌嗪合成催化剂研究进展[J].广州化工,2009,(1):10-12.
- [3] 何燕.哌嗪生产应用与发展前景[J].化工中间体,2004,(1):5-7.
- [4] 韩生华,温雪山,陈建新.哌嗪类药物的现状及其研究进展[J].山西大同大学学报:自然科学版,2009,(3):37-39.
- [5] 李瑜,魏文珑,常宏宏,等.乙二胺为原料合成哌嗪及其衍生物

的研究进展[J].山西化工,2008,(1):21-24.

- [6] 霍冀川,吴瑞荣,舒远杰,等.氮杂环类含能材料热分解研究进展[J].爆破,2007,(4):21-25.
- [7] 蔡留青,崔建兰,李丽荣,等.N,N-1,4-二对甲苯磺酰高哌嗪的合成[J].应用化工,2008,(11):1359-1367.
- [8] 王道林,钱建华,刘琳,等.高哌嗪的新合成法[J].化学试剂,2006,(5):311-312.
- [9] 刘荣杰,鲍金勇,张彦,等.哌嗪合成新工艺[J].化学工程,2006,(6):68-71.
- [10] 王鹏,金韶华,松全才,等.1,4,6,6-四硝基-1,4-二氮杂环庚烷的制备及性质[J].火炸药学报,2000,(4):36-38.
- [11] Wang Hefang, Chen Ligong, Luan Dezhi, et al. A continuous process for the synthesis of homopiperazine catalyzed by Cu-based catalysts [J]. Reaction Kinetics and Catalysis Letters, 2006, (2): 22-27.
- [12] 伍新燕,吴成泰.含氮杂冠醚结构单元的吡啶咪唑螺苯并吡啶的合成和性质[J].应用化学,1998,(2):106-108.
- [13] 彭柱伦,朱友成.6-羟基高哌嗪氢溴酸盐的合成[J].中国医药工业杂志,1995,(3):135.
- [14] 黄云武.合成氮杂环化合物的新途径[J].化学世界,1993,(11):525-529.
- [15] Shigehara K, Watanabe H. Homopiperazine from N,N-diphenylethylenediamine; JP, 6823629 [P]. 1968-04-01. ■