2006 年 11 月
November 2006

色　　谱
Chinese Journal of Chromatography

Vol. 24 No. 6
578 ~ 580

制备型液相色谱法分离纯化 3-甲基吡啶光氯化产物中的 2-氯-5-三氯甲基吡啶

苏　莉[1]，　张　勇[2]，　黄可明[3]

（1. 西南科技大学，四川 绵阳 621010；2. 中国工程物理研究院化工材料研究所，四川 绵阳 621001；3. 利尔化工股份有限公司，四川 绵阳 621001）

摘要：利用制备型高效液相色谱从 3-甲基吡啶光氯化产物中分离纯化得到 2-氯-5-三氯甲基吡啶，对制备色谱的洗脱方式、洗脱剂组成及浓度、进样量等参数进行了优化。使用的制备柱为 Zorbax-C_{18} 柱，以乙腈-水为流动相，采用速度梯度洗脱方式进行洗脱，用二极管阵列检测器在 240 nm 波长下检测，进样体积为 100 μL。该方法的制备回收率为 82.7%，相对标准偏差为 4.0%（n = 5），产品纯度为 99.01%。

关键词：制备型液相色谱；速度梯度洗脱；2-氯-5-三氯甲基吡啶；3-甲基吡啶；光氯化产物

中图分类号：O658　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-8713(2006)06-0578-03　　**栏目类别**：研究论文

Separation and Purification of 2-Chloro-5-Trichloromethylpyridine from Products of Photochemical Chlorination of 3-Methylpyridine Using Preparative Liquid Chromatography

SU Li[1], ZHANG Yong[2], HUANG Keming[3]

(*1. Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010, China; 2. Institute of Chemical Materials, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621001, China; 3. The Group Company of Lier Chemistry, Mianyang 621010, China*)

Abstract: A preparative high performance liquid chromatographic technique was used to separate and purify 2-chloro-5-trichloromethylpyridine from the products of photochemical chlorination with 3-methylpyridine as raw material. The elution mode, the flow rate of the mobile phase and injection volume were optimized. The optimum operation parameters were selected as follows: Zorbox-C_{18} reversed-phase column with the flow rate gradient elution of 30% acetonitrile in water as the mobile phase (gradient elution program: 0 – 8 min at 4 mL/min, 8 – 14 min at 10 mL/min), and a diode array detector with wavelength set at 240 nm, injecting volume of 100 μL. The average recovery rate was 82.7% and relative standard deviation (RSD) was 4.0% (n = 5). High purity (99.01%) product was obtained. The effective and accurate method has been successfully applied to the preparation of pure 2-chloro-5-trichloromethylpyridine.

Key words: preparative liquid chromatography; flow-rate gradient elution; 2-chloro-5-trichloromethylpyridine; 3-methylpyridine; photochemical chlorination product

2-氯-5-三氯甲基吡啶（TCMP）是吡啶系衍生物的卤化产物，也是合成环保型高效新农药吡氟氯禾灵、吡虫啉以及未来含氯吡啶类新农药至关重要的中间体。与同类除草剂相比，含氯吡啶类新农药具有高效、低毒、药效稳定、对作物安全、对环境友好、作用机制新颖等特点。2-氯-5-三氯甲基吡啶最直接的合成方法是以 3-甲基吡啶为原料，在催化剂存在下，与氯气或者其他氯化试剂反应，一步生成氯代吡啶产物，整个过程在紫外光照射下完成[1-4]。由于该反应为不定向光氯化，因此反应产物是多种氯代产物的混合物，除 TCMP 外，主要还有 2-氯-5-氯甲基吡啶（CCMP）、2-氯-5-二氯甲基吡啶（GCMP）和 2-氯-3-三氯甲基吡啶（ECMP），这些化合物都属于 3-甲基吡啶卤化产物的衍生物，其结构和性质十分相近，给 TCMP 的分离纯化带来了一定的困难。

目前，国内外对 TCMP 的分离纯化多采用硅胶柱色谱反复分离、再重结晶的方法[5]，但采用硅胶柱反复进行分离制备时，TCMP 的产量和收率往往

收稿日期：2006-01-13

通讯联系人：苏　莉，女，硕士，讲师，主要从事有机合成及分析的教学与研究工作，E-mail：suli8825@126.com.

会受到限制[6]。目前尚未见有大量制备 TCMP 产品的研究报道。本研究将分析型高效液相色谱分离 3-甲基吡啶光氯化产物的方法扩展到了制备型液相色谱方法,对 3-甲基吡啶光氯化产物中的 TCMP 进行分离纯化,并考察了流动相组成及浓度、流动相的洗脱方式、进样量等参数对制备效率的影响,为将来进一步研究开发 TCMP 的实验室条件和工业上的大规模分离制备提供参考数据。

1　实验部分

1.1　主要仪器及试剂

HP HEWLETT SERIES 型高效液相色谱仪(美国惠普公司);Zorbax XDB-C_{18} 分析柱(4.6 mm i.d. ×250 mm,5 μm)和 Zorbax XDB-C_{18} 制备柱(9.4 mm i.d. ×250 mm,5 μm)(美国安捷伦公司);旋转蒸发仪(上海申顺科技有限公司);SPD-M6A 二极管阵列检测器(Varian 公司)。乙腈(分析纯);TCMP 标准品(纯度为 99.80%,瑞士 Fluck 公司)。TCMP 粗品由 3-甲基吡啶不定向光氯化产物经萃取、减压蒸馏后得到,纯度为 85% 左右。

1.2　制备色谱条件

色谱柱为 Zorbax XDB-C_{18} 制备柱;流动相为乙腈-水(体积比为 30∶70),采用速度梯度洗脱,梯度程序:0 ~ 8 min 时以 4 mL/min 的流速洗脱,8 ~ 14 min 以 10 mL/min 流速进行洗脱;检测波长为 240 nm;柱温为 40 ℃;进样量为 100 μL。

1.3　2-氯-5-三氯甲基吡啶的制备

称取 1 g TCMP 粗品,加入 20 mL 流动相,于超声波中溶解 10 min,配制成 50 g/L 的制备样品溶液。在制备色谱条件下对样品进行分离制备。根据二极管阵列检测器的实时监测结果收集各组分。

2　结果与讨论

2.1　制备色谱条件的优化

一般来讲,摸索制备型色谱条件首先是通过分析型色谱实验来确定较优的固定相、流动相组成及比例,且分析型色谱条件应使分离度 R_s 大于 2,保留因子 k 要尽量小($k<5$),满足这些条件后才有可能将分析型色谱条件扩展到制备型色谱中[7]。

由于 TCMP 的极性较弱,故可用 C_{18} 柱来进行色谱分离。在分析柱上确定的 TCMP 的分离条件:色谱柱为 Zorbax XDB-C_{18} 分析柱;流动相为乙腈-水(体积比为 30∶70);流速为 1 mL/min;检测波长为 240 nm;柱温为 40 ℃;进样量为 5 μL。在此色谱条件下对制备色谱条件进行优化。

2.1.1　流动相流速的选择

考察了流动相的流速及洗脱方式对制备分离效果的影响。

在分析型色谱分离条件的基础上,制备色谱的流动相流速可通过 $F_p = F_a \times (d_p/d_a)^2$(式中:$F_p$ 为制备色谱的流动相流速,F_a 为分析型色谱的流动相流速,d_p 为制备柱直径,d_a 为分析柱直径)计算[8]。

根据本实验中所用分析柱和制备柱的规格,制备色谱中的流动相理论流速应为 4.2 mL/min。但从节约流动相和提高分离效果方面考虑,本实验中流动相的流速设为 4 mL/min。

洗脱方式对分离效果也有较大的影响。本文分别对等度洗脱、流速梯度洗脱等方式进行了考察。在等度洗脱试验中,以乙腈-水(体积比为 30∶70)为流动相,采用的流速为 4 mL/min,此时分离时间较长,样品完全出峰时间为 20 min 左右。而采用速度梯度洗脱方式,即实验过程中先用低流速的流动相将 TCMP 与附近的杂质分开,待洗脱出 TCMP 后,立刻将流速调高,快速地洗下其余组分。具体的速度梯度程序为:0 ~ 8 min 时以 4 mL/min 的流速洗脱,8 min 时将流速提高至 10 mL/min 进行洗脱。采用该法的分离效果较好,目标产物和其余杂质能较好的分开,且缩短了分离时间(样品完全出峰时间由等度洗脱的 20 min 缩短至 14 min),减少了分离制备的时间,使制备效率提高。表 1 为在等度洗脱、流速梯度洗脱条件下各组分的保留时间及运行周期。

表 1　不同洗脱方式下各组分的保留时间及运行周期

Table 1　Retention times of compounds and running times under different elution modes　min

Elution mode	t_R(ECMP)	t_R(TCMP)	t_R(GCMP)	t_R(CCMP)	Running time
Isocratic elution	4.481	6.756	13.210	17.824	20.325
Flow rate gradient elution	4.481	6.756	10.161	11.318	14.580

2.1.2　最佳进样量的选择

将分析柱放大为制备柱进行分离时,可能会遇到样品进样量的问题。在样品浓度一定的情况下,进样体积增大,相邻组分的分离选择性降低;但大的进样体积意味着高的分离效率,所以希望有尽可能高的进样体积[9-10]。

在样品的质量浓度为 50 g/L 条件下,考察了不同进样体积(10 ~ 150 μL)对分离的影响。实验结果表明,随着进样体积的增大,色谱分辨率逐渐降低,色谱峰发生扩散,组分峰重叠加重,保留因子 k

逐渐减小 进样体积大于 100 μL 后，色谱分辨率急剧下降，且出现严重不对称的峰形，峰前陡峭而峰后拖尾，这表明进样量已超过等温吸附的线性范围。且进样体积越大，所制备的 TCMP 纯度越低。因此，本实验选择进样体积为 100 μL。

2.1.3 制备色谱中馏分的收集与定性

采用上述优化条件对样品进行分离制备，同时收集主要的色谱流出液，并采用红外光谱、质谱等检测手段对各流出组分进行定性分析，确定目标产物色谱峰的位置。结果表明图 1 中保留时间为 6.756 min 的色谱峰为 TCMP 峰。将制备样品溶液每次进样 100 μL，测定不同切割位置对所得样品中 TCMP 含量的影响。在 TCMP 峰（t_R = 6.756 min）两侧做切线，两切线与基线相交区域即为应收集目标产物的时间段。在此区间收集 TCMP 组分，将流出液减压浓缩（60 ℃以下）后置于恒温干燥箱内干燥 24 h，得到浅黄色片状晶体 1.275 mg。图 2 为采用二极管阵列检测器得到的三维图谱。分别收集制备主要的色谱流出液并进行定性分析，推断峰 1 为 ECMP，峰 2 为 TCMP，峰 3 为 GCMP，峰 4 为 CCMP。

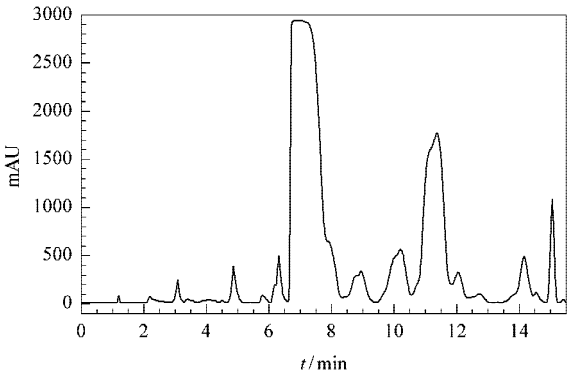

图 1 样品的制备色谱图

Fig.1 Preparative chromatogram of a sample

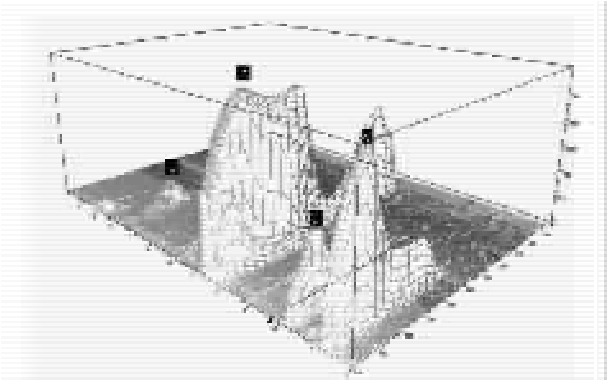

图 2 样品分离的三维色谱图

Fig.2 Three-dimensional preparative chromatogram of a sample

1. ECMP；2. TCMP；3. GCMP；4. CCMP.

2.2 组分纯度及产物回收率的测定

为保证得到较好的分离结果，必须对不同实验条件下收集的组分进行分析检测，并随时优化实验条件。检测主要采用 HPLC 法。将收集的组分冷冻干燥得到浅黄色片状晶体。称取 5 mg 样品，用少量流动相溶解并定容到 25 mL，按照分析色谱条件进样，样品的检测结果见图 3。图 3 中只有一个尖锐的单峰，无杂质峰。采用外标法计算，所得 TCMP 样品的纯度为 99.01%。

在优化条件下平行制备 5 次，TCMP 的平均回收率为 82.7%，相对标准偏差为 4.0%。所得的 TCMP 样品分别经四谱（核磁共振、红外光谱、质谱、紫外光谱）检测，并同文献[11]数据对照，符合标准物质的质量要求。

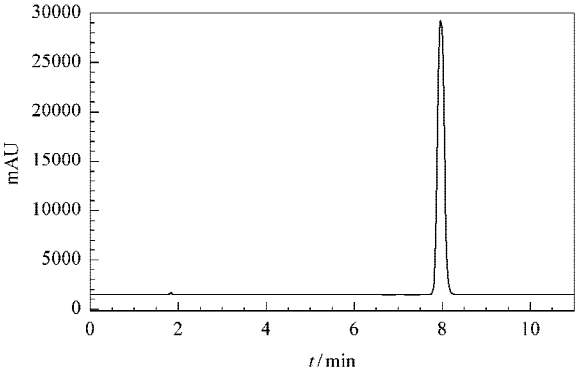

图 3 制备的 TCMP 纯度检测的色谱图

Fig.3 Chromatogram of purity detection of TCMP obtained by preparative liquid chromatography

参考文献：

[1] Chen Weidong, Xu Jian, Qian Xuhong. Chemical World (陈卫东，许坚，钱旭红. 化学世界), 1996, 37(1): 31

[2] Werbitzky O, Studer P. US, 6022974. 2000-02-08

[3] Gallenkamp B, Knops H J. US, 4897488. 1990-01-30

[4] Marinak M J, Simonson J L. US, 4497955. 1985-02-05

[5] Su Li, Deng Zhihua, Chu Shijin. Journal of Xiangnan University (苏莉，邓志华，楚士晋. 湘南学院学报), 2005, 26(2): 54

[6] Zhang Xiaozhe, Xu Qing, Xiao Hongbin, Liang Xinmiao. Chinese Journal of Chromatography (张晓哲，徐青，肖红斌，梁鑫淼. 色谱), 2004, 22(1): 41

[7] Zhai Zongde, Zhang Hong, Shi Yanping, Chen Liren, Zhang Hongli, Li Yongmin. Chinese Journal of Analytical Chemistry (翟宗德，张虹，师彦平，陈立仁，张红丽，李永民. 分析化学), 2005, 33(1): 109

[8] Du Zhenxia, Liu Cao. Journal of Beijing University of Chemical Technology (杜振霞，刘操. 北京化工大学学报), 2002, 29(3): 79

[9] Peng Mijun, Zhou Chunshan, Zhong Shian, Liu Bin. Journal of Center South University: Science and Technology (彭密军，周春山，钟世安，刘斌. 中南大学学报：自然科学版), 2004, 35(3): 408

[10] Peng Mijun, Zhou Chunshan, Dong Chaoqing, Zhong Shian, Liu Bin. Chinese Journal of Applied Chemistry (彭密军，周春山，董朝清，钟世安，刘斌. 应用化学), 2004, 21(5): 455

[11] Su Li, Wang Xiaochuan, Song Hongtao, Guan Huai, Yu Kun. Journal of Safety and Environment (苏莉，王晓川，宋宏涛，关槐，余堃. 安全与环境学报), 2005, 5(6): 59