团体标准

《三氟甲磺酸酐中杂质的检测》

（报批稿）

编制说明

《三氟甲磺酸酐中杂质的检测》标准编制组

二O二一年六月

一、项目背景

1．任务来源

2021年4月河北省标准化协会办公室下达“《2021年度第二批协会标准制订计划》的通知”，批准“三氟甲磺酸酐中杂质的检测”标准立项，由中船重工（邯郸）派瑞特种气体有限公司承担标准制定任务。

2．工作简要过程

本标准制定工作于2021年4月开始启动，中中船重工（邯郸）派瑞特种气体有限公司收到标准制定任务通知后，成立了标准编制组，确定了人员分工和工作计划。

2021年4月至2021年5月，编制组查阅了相关资料，细化了标准制定的要点，编制了标准草案；

2021年5月至2021年6月，标准编制组通过标准试验验证解决了标准制定工作中相关技术问题。根据试验验证结果，制定了标准征求意见初稿。

2021年6月至2021年7月，标准编制组向相关单位发送标准征求意见稿，并征求意见。

2021年7月至2021年8月，编制组根据各单位提出的修改意见和建议，进一步修改完善标准征求意见稿。邀请相关专家，开展专家审定会，对标准征求意见稿进行了研讨。

2021年8月至2021年9月，编制组根据专家审定会提出的修改意见和建议，进一步修改完善，形成标准征求意见终稿及编制说明，最后完成报批稿的上报。

二、制定标准的必要性和意义

三氟甲磺酸酐是药品合成的重要试剂，用于有机化学中的三氟甲磺酰化反应，一般用于氨基、羟基的保护或者合成偶联反应的前体。三氟甲磺酸酐作为中间体广泛应用在医药产业，如核苷、抗生素、类固醇、蛋白质、配糖类、维生素等，是一种新型高效 Friedel-Crafts烷基化和环己烷化反应的催化剂。多家国际知名药品公司都在研发以三氟甲磺酸酐为原料的抗肿瘤或抗病毒药物，如治疗前列腺癌的阿比特龙，治疗抗流感用药磷酸奥司他韦等。目前三氟甲磺酸酐用量需求约300吨/年，印度和中国仿制药行业发展迅猛，每年以30%需求增长，另外OLED行业近2年发展迅猛，OLED材料中间体对酸酐应用需求也在逐渐增大，仅国内应用客户需求就达50吨，预计未来三年全球总体需求在每年500吨以上。

目前，国内该产品生产厂家包括中船重工（邯郸）派瑞特种气体有限公司（718所下属子公司，以下简称派瑞特气）、江西国化等。其中，国内最大生产商派瑞特气，采用具有国际先进水平的合成工艺，产品质量好，成本低。该生产工艺获授权发明专利1件。

为明确三氟甲磺酸酐标准，查询了相关行业、国家、国际标准，目前并未有相关标准正式发布。国内外均缺乏三氟甲磺酸酐标准，迫切需要制定三氟甲磺酸酐的标准，以促进国内行业发展，增强国产高端化学品的竞争力。

经过查阅相关文献，结合用户的使用标准，目前常见的三氟甲磺酸酐产品技术指标如下表1所示：

表1 三氟甲磺酸酐技术指标

|  |  |
| --- | --- |
| 项目 | 指标要求 |
| 三氟甲磺酸酐纯度，10-2 ≥ | 99.0% |
| 硫酸根含量，10-6 ≤ | 150 ppmw |
| 氟化物含量，10-6 ≤ | 300 ppmw |
| 三氟甲磺酸含量,10-6 ≤ | 0.5% |

三、主要技术内容

标准主要内容规定了三氟甲磺酸酐中杂质的测定方法，包括测定原理、测定条件、测定步骤及测定结果处理等。采取的主要分析方法如下：

1、三氟甲磺酸含量的测定

三氟甲磺酸酐遇水分解为三氟甲磺酸，取适量的三氟甲磺酸酐溶于水中，然后用已知浓度的氢氧化钠标准溶液进行滴定，从消耗的氢氧化钠标准溶液体积来推算三氟甲磺酸（三氟甲磺酸酐）的含量。样品平行检测两次，两次的测定结果的相对偏差不大于0.5%，取其平均值。

2、硫酸根含量的测定

采用分光光度计进行分析。三氟甲磺酸酐遇水分解为三氟甲磺酸，适量的三氟甲磺酸酐完全溶于水后，向其加入适量的氯化钡，溶液中的硫酸根与钡离子结合生成硫酸钡沉淀，同时用高纯水做空白，在420nm波长下检测其吸光度。

标准曲线法。配制一系列不同浓度的硫酸根标准，分别测定其吸光度，以吸光度为横坐标，标准溶液加入量为纵坐标，绘制标准曲线，R2≥0.99，待测样品检测的吸光度根据该标准曲线来计算硫酸根的含量。

3、氟含量的测定

将氟离子电极和参比电极浸入同一含氟溶液中，参比电极的电位保持相对恒定，而氟离子电极的电位随溶液中离子浓度的不同而有所变化，当溶液的总离子强度为定值且足够时，电池的电动势与氟离子活度的对数成直线关系，从而指示出溶液中氟离子的活度。

4、三氟甲磺酸含量的测定

通过核磁氟谱扫描检测三氟甲磺酸酐中三氟甲磺酸的含量。

四、主要试验或验证情况说明

1．三氟甲磺酸酐含量的测定

（1）氢氧化钠标准滴定浓度试验

实验选择了氢氧化钠标准滴定浓度分别为0.1mol/L、0.5mol/L，每个取样量平行测定3次。

采用的测定条件如下：

三氟甲磺酸酐取样量为1.5ml，

在此测定条件下三氟甲磺酸酐含量的测定结果见表2。

表2 不同氢氧化钠标准滴定溶液浓度滴定结果

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 样品取样量/0.8000g | NaOH标准溶液的浓度（mol/L） | | | | | |
| 0.1 | | | 0.5 | | | |
| 实际取样量 | 0.3513 | 0.5012 | 0.6308 | 0.6659 | 0.6814 | 0.6698 | |
| 碱液消耗量/m L | 33.9 | 32.00 | 40.25 | 11.05 | 11.25 | 11.00 | |
| 主含量/% | 99.86 | 99.85 | 99.87 | 99.75 | 99.70 | 99.6 | |

通过实验证明，氢氧化钠标准滴定溶液浓度为0.1mol/L作为标准滴定溶液检测结果稳定能够满足测定要求。

（2）样品取样量试验

0.1mol/L的NaOH标准滴定溶液，分别称取0.3g、0.5g、0.8g三氟甲磺酸酐，平行测定3次，在此条件下三氟甲磺酸酐含量的测定结果见表3。

表3 三氟甲磺酸酐不同样品取样量滴定结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| NaOH标准溶液0.1mol/L | | 实际取样量/g | 碱液消耗量/m L | 酸酐主含量/% |
| 样品取样量/g | 0.3 | 0.3215 | 18.25 | 99.85 |
| 0.3019 | 17.75 | 99.78 |
| 0.3152 | 17.95 | 99.92 |
| 0.5 | 0.5601 | 36.7 | 99.93 |
| 0.5717 | 37.45 | 99.92 |
| 0.5507 | 34.55 | 99.91 |
| 0.8 | 0.8099 | 63.10 | 99.93 |
| 0.7443 | 58.65 | 99.91 |
| 0.7985 | 62.55 | 99.92 |

通过试验证明，三氟甲磺酸酐取样量约为0.5g，检测结果稳定能够满足测定要求。

（2）比对检测试验

由中科光析化工技术研究所和中国船舶工业化学物质检测中心两家检测单位对同一批次三氟甲磺酸酐含量进行检测，以验证检测方法对测定结果的差异性，验证结果见表4。

表4 三氟甲磺酸酐中硫酸根含量的比对实验结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 测定值1  /%(M/M) | 测定值2  /%(M/M) | 平均值  /% (V/V) | 相对偏差  /% |
| 三氟甲磺酸酐 | 99.85 | 99.90 | 99.88 | 0.03 |

对于杂质组分的检测，不同单位检测结果的相对偏差小于5%都是可以接受的，检测结果的相对偏差符合要求，说明建立的方法可行

2. 硫酸根含量的测定

（1）标准曲线的建立

试验配制了6个不同浓度的标准溶液进行验证，加入硫酸钾标准溶液（0.00、0.50、1.00、1.50、2.00、2.50）mL 。

采用的测试条件为：在420nm波长下，测定上述系列标准溶液的吸光度以吸光度为纵坐标，硫酸钾标准溶液加入量（mL）为横坐标，绘制标准曲线。相关系数R2≥99.9，否则重新配制标准溶液。

标准曲线及相关系数：y=0.0171x+0.0005，R2=99.9

通过实验证明，该标准曲线能够满足测定要求。

（2）比对检测试验

由中科光析化工技术研究所和中国船舶工业化学物质检测中心两家检测单位对同一批次三氟甲磺酸酐中硫酸根的含量进行检测，以验证检测方法对测定结果的差异性，验证结果见表5。

表5 三氟甲磺酸酐中硫酸根含量的比对实验结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 测定值1  /10-6(M/M) | 测定值2  /10-6(M/M) | 平均值  /10-6(V/V) | 相对偏差  /% |
| SO42- | 0.39 | 0.38 | 0.385 | 1.2 |

对于杂质组分的检测，不同单位检测结果的相对偏差小于5%都是可以接受的，检测结果的相对偏差符合要求，说明建立的方法可行。

3. 三氟甲磺酸酐中氟离子的测定

（1）仪器条件的确定

配制不同浓度的F-标准溶液，对氟离子选择电极进行校准，其校准斜率≥45mv/px为合格。

校准条件：氟离子标准溶液浓度：0.5mg/L、5mg/L、25mg/L，

在上述检测条件下，校正斜率分别为53.8mv/px和59.4mv/px，说明仪器条件可行。

（2）比对检测试验

由中科光析化工技术研究所和中国船舶工业化学物质检测中心两家检测单位对同一批次三氟甲磺酸酐中氟离子含量进行检测，以验证不同检测单位对测定结果的差异性，验证结果见表6。

表6 三氟甲磺酸酐中氟离子含量比对实验结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 测定值1  /10-6(V/V) | 测定值2  /10-6(V/V) | 平均值  /10-6(V/V) | 相对偏差  /% |
| F- | 11.8 | 11.4 | 11.6 | 1.7% |

对于微量组分的检测，不同单位之间检测结果的相对偏差小于5%都是可以接受的，检测结果的相对偏差符合要求，说明建立的方法可行。

4. 三氟甲磺酸酐中三氟甲磺酸含量的测定

（1）仪器条件的确定

通过核磁氟谱扫描建立检测条件。

（2）对比检测试验

由中科光析化工技术研究所和中国船舶工业化学物质检测中心两家检测单位对同一批次三氟甲磺酸酐中三氟甲磺酸酐含量进行检测，以验证不同检测单位对测定结果的差异性，验证结果见表7。

表7 三氟甲磺酸酐中三氟甲磺酸含量比对实验结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 测定值1  /10-6(V/V) | 测定值2  /10-6(V/V) | 平均值  /10-6(V/V) | 相对偏差  /% |
| 三氟甲磺酸 | 0.22 | 0.21 | 0.215 | 2.3% |

五、征求意见情况

2021年4月制定的“三氟甲磺酸酐中杂质的检测”标准开始征求意见，征求单位包括：上海汇泉有限公司、上海特斯科化学有限公司、北京盛世利科技有限公司、河北工程大学、湖北百科化工有限公司、山东省标准化研究院等共计6家，共征集意见5条，均按照意见对标准做了相应的修改，见“征求意见汇总处理表”。

六、重大分歧意见的解决过程和结果

无重大分歧意见。

七、采用国际标准和国外先进标准的情况

无。

八、与现行的法律、法规及国家标准、行业标准的关系

本标准为新制定标准，标准制定过程中依据国家法律、法规和有关标准规定，没有相互冲突的条款。

九、实施标准的要求和措施建议

标准实施后，应加强对使用单位的宣贯，特别是三氟甲磺酸酐生产单位和使用单位，使其了解标准的内容，测定步骤，规范三氟甲磺酸酐的生产和使用，做到有章可循。