• 研究简报 •

丹酚酸 B 的热稳定性及其热分解动力学研究

王韶旭^a 谭志诚^{*,b} 车如心^a 李彦生^a

(^a 大连交通大学环境与化学工程学院 大连 116028)

(^b 中国科学院大连化学物理研究所中国离子液体实验室和热化学实验室 大连 116023)

摘要 用 TG-DTG 方法研究了丹参的有效成分丹酚酸 B 的热降解过程. 热重分析结果表明该物质的失重过程分两步进行. 第一步为脱去吸附水, 其温度范围为 305~373 K, 第二步为丹酚酸 B 分子骨架大规模降解, 其温度范围在 413~864 K. 用 Friedman 和 Ozawa-Flynn-Wall 两种方法分别计算出该药物降解过程中的三个阶段的活化能, 采用多步线性回归方法, 并参考常用的 15 种热解机理函数, 确定了丹酚酸 B 热降解过程最佳动力学模型为 Fn-F2-F1.

关键词 丹酚酸 B; 热解过程; 热分析动力学; TG-DTG

Thermal Stability and Kinetics of Thermal Decomposition of Salvianolic Acid B

Wang, Shaoyu^a Tan, Zhicheng^{*,b} Che, Ruxin^a Li, Yansheng^a

(^a College of Environmental Science & Engineering, Dalian Jiaotong University, Dalian 116028)

(^b China Ionic Liquid Laboratory and Thermochemistry Laboratory, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)

Abstract The processes of thermal decomposition of salvianolic acid B were studied by TG-DTG. The TG-DTG curves showed that the process of mass loss of the substance proceeded in two steps. The first step could be attributed to the expulsion of water in the temperature range of 305~373 K. The second step was corresponding to the large scale degradation of salvianolic acid B in the temperature range of 413~864 K. The activation energies E of thermal degradation process of three stages were obtained by Friedman method and Ozawa-Flynn-Wall method. According to 15 mechanism functions, the possible kinetic model of thermal degradation process was estimated to be Fn-F2-F1 through the multiple linear regression method.

Keywords salvianolic acid B; process of thermal decomposition; kinetics of thermal analysis; TG-DTG

丹参是我国传统医学中应用最早及最广泛的药物之一.《中华人民共和国药典》(2005 版)记载丹参具有“祛瘀止痛,活血通经、清心除烦”等功效.丹酚酸又称丹参酸,系丹参的水溶性有效成分,属酚酸类化合物,有很强的生物活性,特别是在抗氧化、清除自由基方面具有很高的药用价值.丹酚酸 B 是目前研究较多的丹酚酸之一,经过近几十年的药理研究现已发现丹酚酸 B 及其镁盐^[1]对心、脑、肝、肾等多个器官均具有良好的保

护作用^[2~4].随着丹酚酸 B 药理研究的不断深入,其作为新药开发日益受到重视^[5~8].但丹酚酸 B 不稳定,易降解,这不仅降低制剂的疗效,也给临床应用带来安全隐患,已成为该药物产业化的瓶颈.为此本文用热重法详细研究了该药物的热稳定性及其热降解过程的动力学.作为新药研发的重要环节,探讨丹酚酸 B 的热稳定性规律、揭示其降解机理,将为改进提取工艺、选择合适剂型、提高制剂质量、保证药用安全等提供重要科学

* E-mail: tzc@dicp.ac.cn

Received April 7, 2011; revised August 18, 2011; accepted September 28, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20903017, 21073189), Dalian Science and Technology Foundation (No. 2010J21DW010) and China Postdoctoral Science Foundation (No. 20080431141).

国家自然科学基金(Nos. 20903017, 21073189)、大连市科学技术基金(No. 2010J21DW010)、中国博士后科学基金(No. 20080431141)资助项目.

依据.

1 实验部分

1.1 仪器及药品

中国北京恒久科学仪器厂 HCT-1/2 微机差热天平, 该仪器可以对试样同时进行差热分析(DTA)、热重测量(TG)及热重微分测量(DTG). 实验前用高纯 Pb, Sn 和 In 等标准样品对仪器的温度检测值进行了校正. 其测温精确度为 ± 0.1 K.

丹酚酸 B 由哈药集团制药总厂提供. 其质量分数纯度为 99.2%.

丹酚酸 B ($C_{36}H_{30}O_{16}$) 为白色粉末, 分子量为 718.6, CAS: 115939-25-8, 结构式如图 1.

图 1 丹酚酸 B 的分子结构式

Figure 1 The structure of Salvianolic acid B

1.2 实验条件

TG 测定: 样品池为 0.06 mL 的 Al_2O_3 坩埚, 参比物为 $\alpha-Al_2O_3$, 实验在静态空气气氛中进行, 样品质量约为 10 mg, 升温速率分别为 5, 10, 15, 20 $K \cdot min^{-1}$.

2 结果与讨论

2.1 丹酚酸 B 的热降解过程

测试了不同升温速率对丹酚酸 B 热重曲线的影响. 实验结果表明, 其热分解过程包括两个阶段, 升温速率的改变, 对每个失重阶段的温度范围略有影响; 随着升温速率加大, 热重曲线向高温方向移动, 但每个阶段的失重率基本保持不变. 图 2 给出了该物质升温速率为 15 $K \cdot min^{-1}$ 的 TG-DTG 曲线. 图中显示, 丹酚酸 B 从室温到 900 K 内, 有两步明显的失重过程. 第一步重量损失发生在 305~373 K, 失重率为 9.8%, 这是吸附水脱出所致, 如此大的失重率说明丹酚酸 B 极易吸水^[9]. 从 DTG 曲线可以看出, 其失重最大速率发生在 326 K. 第二步是丹酚酸 B 分子骨架大规模降解, 其温度范围在 413~864 K, 失重率为 90.2%(理论计算值: 90.9%). 根据 DTG 曲线, 我们判断丹酚酸 B 分子骨架的大规模降解包括三

个阶段, 并且每个阶段都是比较复杂的过程. 这是因为在每个阶段中, DTG 曲线上的峰都不是单一的, 而是多重性的. 其中, 第一阶段的温度范围为 413~535 K, 失重率为 9.57%. 其降解过程可能是由图 3(a)所标识的四个位置的羟基脱出所致. 因按此计算的理论失重率为 9.46%, 这与实验值相呼应. 第二阶段的温度范围为 535~645 K, 失重率为 24.69%. 其降解过程可能是由图 3(b)所标识的两个位置的甲基脱出所致. 因按此计算的理论失重率为 24.77%, 这与实验值相符. 第三阶段为 645~864 K, 失重率为 55.94%, 此过程是剩余部分全部转变为 CO_2 和 H_2O , 其过程由图 3(c)可知. 按此过程热降解的理论失重率为 56.7%, 这与实验值一致.

图 2 丹酚酸 B 的 TG-DTG 曲线

Figure 2 TG-DTG curves for salvianolic acid B

2.2 丹酚酸 B 的热降解动力学参数测定

2.2.1 丹酚酸 B 降解过程表观活化能的测定

分别用 Friedman 法^[10-12]和 Ozawa-Flynn-Wall 法^[13-17]计算了丹酚酸 B 第二步重量损失过程中的三个阶段降解过程的活化能. Friedman 法和 Ozawa-Flynn-Wall 法的公式表示如下:

Friedman:

$$\ln \left[\left(\frac{d\alpha}{dT} \right) \beta \right] = \ln [A f(\alpha)] - \frac{E_a}{RT} \quad (1)$$

Ozawa-Flynn-Wall:

$$\ln \beta = \ln \left[\frac{A E_a}{R G(\alpha)} \right] - 5.3305 - 1.0516 \frac{E_a}{RT} \quad (2)$$

在 Friedman 法[公式(1)]中: β 为升温速率, A 为指前因子, R 为气体常数 ($8.314 J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$), E_a 为活化能, α 为转化率. 将 $\ln \left[\left(\frac{d\alpha}{dT} \right) \beta \right]$ 对 $1/T$ 作图, 由直线的斜率即可求出活化能. 同理, 在 Ozawa-Flynn-Wall 法[公式(2)]中, 将 $\ln \beta$ 对 $1/T$ 作图, 也可由直线斜率得到活化能值.

图3 丹酚酸B的热降解过程

Figure 3 The processes of thermal degradation of salvianolic acid B

图4和图5分别给出了用上述两种方法计算的丹酚酸B第二阶段降解过程的活化能. 由图4可求出丹酚酸B第二阶段降解过程的活化能为 $118.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 由图5可求出丹酚酸B第二阶段降解过程的活化能为 $110.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 表1列出了用上述两种方法计算的丹酚酸B三个阶段降解过程的活化能. 由表1可知, 丹酚酸B三

图4 $\ln[(d\alpha/dT)\beta]$ 对 $1/T$ 的关系曲线Figure 4 Curves of $\ln[(d\alpha/dT)\beta]$ vs. $1/T$

1~7: $\alpha=0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2$. These curves were obtained from Eq. (1), α is the conversion rate

图5 $\ln \beta$ 对 $1/T$ 的关系曲线Figure 5 Curves of $\ln \beta$ vs. $1/T$

1~7: $\alpha=0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2$. These curves were obtained from Eq. (2), α is the conversion rate

个阶段降解过程的活化能依次增大. 活化能越大, 说明降解过程越难进行.

2.2.2 丹酚酸B热降解过程动力学模型的确定

使用15种常用的机理函数^[18~24]对丹酚酸B降解过

表 1 用 Friedman 法和 Ozawa-Flynn-Wall 法测得的丹酚酸 B 三个阶段降解过程的活化能

Table 1 Determination of activation energies of degradation process of three stages for salvianolic acid B based on the Friedman and Ozawa-Flynn-Wall methods

Conversion rate α	Stage 1		Stage 2		Stage 3	
	OFW $E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)	Friedman $E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)	OFW $E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)	Friedman $E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)	OFW $E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)	Friedman $E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)
0.2	172.2	185.8	106.8	131.3	113.0	119.4
0.25	135.6	148.5	109.2	115.3	111.6	117.6
0.3	132.2	147.3	109.6	114.9	110.0	115.8
0.35	130.4	146.1	108.5	114.3	110.6	116.2
0.4	83.7	86.0	113.6	120.0	111.3	117.2
0.45	70.3	82.9	115.2	121.7	113.5	120.2
0.5	83.7	99.2	116.9	123.4	115.7	123.1
0.55	80.6	81.9	113.5	118.9	118.0	126.1
0.6	81.8	83.9	113.6	118.2	119.1	127.7
0.65	87.1	104.3	118.1	122.2	120.5	129.6
0.7	85.3	93.9	107.0	110.8	122.1	131.8
0.75	62.4	74.2	103.5	107.6	123.4	133.6
0.8	88.8	95.7	97.1	118.7	125.9	136.9
Average	99.6	110.0	110.2	118.3	116.5	124.3

程的动力学曲线进行拟合. 将实验数据代入这 15 种机理函数所对应的方程中, 并使用多步线性回归方法, 最终确定了丹酚酸 B 热降解过程动力学模型. 通常, 相关系数最大(>0.99)的那一个函数即是最佳动力学模型. 应用此动力学模型, 我们计算了丹酚酸 B 热降解过程活化能 E_a 和指前因子 $\ln A$. 结果见表 2. 由表 2 可看出, 用最佳动力学模型计算的丹酚酸 B 热降解过程的活化能值与 Friedman 法和 Ozawa-Flynn-Wall 法所得的结果都非常相近. 该物质三个阶段降解过程的活化能分别为 102.7, 114.6 和 118.2 kJ·mol⁻¹, 其最佳动力学模型为 Fn-F2-F1. 该模型指的是常见化学反应的机理. $n, 2, 1$ 分别代表反应级数为 n 级($n \geq 3$), 一级和二级. 反应级数是用来阐明反应物浓度对反应速率影响的大小. 通过热分析动力学得到的 Fn 模型, 如丹酚酸 B 分子骨架大规模降解过程中的第一阶段, $n=6$, 它表示在这一阶段降解过程中, 该化学反应的总级数是 6 级, 这表明该阶段

表 2 丹酚酸 B 三个阶段热降解过程的最佳动力学模型及动力学参数

Table 2 The optimized kinetics model and kinetics parameters of degradation process of three stages for salvianolic acid B

	Mechanism	$E_a/$ (kJ·mol ⁻¹)	$\ln A/s^{-1}$	Reaction order n	Correction coefficient
Stage 1	Fn	102.7	31.88	6	0.99835
Stage 2	F2	114.6	23.88	2	0.99850
Stage 3	F1	118.2	17.46	1	0.99844

降解过程十分复杂. F2, F1 模型分别表示丹酚酸 B 分子骨架大规模降解过程中的第二阶段、第三阶段分别是二级反应和一级反应.

3 结论

用热重法研究了丹酚酸 B 的热稳定性. 该物质的热失重分两步进行, 第一步为脱去吸附水, 其温度范围为 305~373 K, 第二步为分子骨架大规模降解, 其温度范围在 413~864 K. 运用热分析动力学方法, 求出了该物质降解过程三阶段的活化能分别为 102.7, 114.6 和 118.2 kJ·mol⁻¹, 其最佳动力学模型是 Fn-F2-F1.

References

- 1 Sun, X.; Chan, L. N.; Sucher, N. J. *Phytomedicine* **2005**, *12*, 173.
- 2 Zhang, J.-T. *Medical News* **2007**, *26*, 107 (in Chinese). (张均田, 医学导报, **2007**, *26*, 107.)
- 3 Du, G.-H.; Zhang, J.-T. *Basic & Clinical Medicine* **2000**, *20*, 394 (in Chinese). (杜冠华, 张均田, 基础医学与临床, **2000**, *20*, 394.)
- 4 Zhan, Y.-E.; Xu, J.-P. *Military Med. J. South China* **2007**, *21*, 37 (in Chinese). (湛月娥, 徐江平, 华南国防医学杂志, **2007**, *21*, 37.)
- 5 Sun, K.-Q.; Xu, C.-Q.; Wang, X.-Y. *Chin. J. Trad. Med. Sci. Technol.* **2000**, *7*, 171 (in Chinese). (孙可青, 徐长庆, 王新一, 中国中医药科技, **2000**, *7*,

- 171.)
- 6 Jiang, K.-Y.; Gu, Z.-L.; Ruan, C.-G. *Chin. Pharma. Bull.* **2000**, 16, 682 (in Chinese).
(姜开余, 顾振纶, 阮长耿, 中国药理学通报, **2000**, 16, 682.)
- 7 Zhang, W.-S.; Zhu, L.-Q.; Zhang, L.-H. *J. Beijing Univ. Tradit. Chin. Med.* **2004**, 27, 53 (in Chinese).
(张文生, 朱陵群, 张丽慧, 北京中医药大学学报, **2004**, 27, 53.)
- 8 Zhang, W.-S.; Zhu, L.-Q.; Niu, F.-L. *Chin. Trad. Herbal Drugs* **2004**, 35, 921 (in Chinese).
(张文生, 朱陵群, 牛福玲, 中草药, **2004**, 35, 921.)
- 9 Guo, Y.-X. *Ph.D. Dissertation*, Dalian University of Technology, Dalian, **2007** (in Chinese).
(郭永学, 博士论文, 大连理工大学, 大连, **2007**.)
- 10 Vrandečić, N. S.; Erceg, M.; Jakić, M.; Klarić, I. *Thermochim. Acta* **2010**, 498, 71.
- 11 Erceg, M.; Kovačić, T.; Perinović, S. *Thermochim. Acta* **2008**, 476, 44.
- 12 Su, T. T.; Jiang, H.; Gong, H. *Thermochim. Acta* **2005**, 435, 1.
- 13 Grause, G.; Ishibashi, J.; Kameda, T.; Bhaskar, T.; Yoshiooka, T. *Polym. Degrad. Stab.* **2010**, 95, 1129.
- 14 Vecchio, S.; Rocco, R. D.; Ferragina, C. *Thermochim. Acta* **2008**, 467, 1.
- 15 Zhan, D.; Cong, C. J.; Diakite, K.; Tao, Y. T.; Zhang, K. L. *Thermochim. Acta* **2005**, 430, 101.
- 16 Shen, X. Q.; Li, Z. J.; Zhang, H. Y.; Zhou, Y. F.; Liu, K.; Wu, Q. A.; Wang, E. B. *Thermochim. Acta* **2005**, 428, 77.
- 17 Zhang, Z. Y.; Xiao, C. F.; Dong, Z. Z. *Thermochim. Acta* **2007**, 466, 22.
- 18 Li, J.; Zhang, F.-X.; Ren, Y.-W.; Hun, Y.-Q.; Nan, Y.-F. *Thermochim. Acta* **2003**, 406, 77.
- 19 Vyazovkin, S.; Wight, C. A. *Thermochim. Acta* **1999**, 340, 53.
- 20 Zhang, K.; Hong, J. H.; Cao, G.; Zhan, D.; Tao, Y. T.; Cong, C. J. *Thermochim. Acta* **2005**, 437, 145.
- 21 Wang, S. X.; Tan, Z. C.; Li, Y. S.; Sun, L. X.; Li, Y. J. *Therm. Anal. Calorim.* **2008**, 92, 483.
- 22 Elbeyli, I. Y.; Piskin, S. *J. Hazard. Mater.* **2004**, B116, 111.
- 23 Xu, F.; Sun, L.-X.; Tan, Z.-C.; Liang, J.-G.; Zhou, D.-H.; Di, Y.-Y.; Lan, X.-Z.; Zhang, T. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2004**, 20, 50 (in Chinese).
(徐芬, 孙立贤, 谭志诚, 梁建国, 周丹红, 邸友莹, 兰孝征, 张涛, 物理化学学报, **2004**, 20, 50.)
- 24 Xu, G. C.; Zhang, L.; Liu, L.; Liu, G. F.; Jia, D. Z. *Thermochim. Acta* **2005**, 429, 31.

(A1104075 Lu, Y.)