

阿司匹林的热解机理及热动力学研究*

徐 芬 孙立贤 谭志诚 梁建国¹ 周丹红² 邱友莹 兰孝征 张 涛(中国科学院大连化学物理研究所, 材料热化学实验室, 大连 116023; ¹湖南省药品检验所, 长沙 410000;²辽宁师范大学化学系, 大连 116029)

摘要 在用热重法研究了阿司匹林的热稳定性实验的基础上, 通过量子化学方法 (*ab initio* DFT) 计算了阿司匹林分子的键级, 据此计算结果提出了阿司匹林的热解机理, 按此机理得到的理论计算值与实验结果一致; 运用 Freeman-Carroll、Kissinger 和 Ozawa 三种方法分别计算了阿司匹林的热解动力学参数: 活化能 (E)、反应级数 (n) 和指前因子 (A), 其热解动力学方程为: $d\alpha/dt = 4.74 \times 10^{11} [\exp(- (100.34 \pm 5.18) \times 10^3 / RT)] (1 - \alpha)^{2.8 \pm 0.3}$; 用差示扫描量热法测定的该物质的熔点、摩尔熔化焓和摩尔熔化熵分别为 $(409.19 \pm 0.22) \text{ K}$ 、 $(29.17 \pm 0.41) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 和 $(71.09 \pm 1.06) \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

关键词: 阿司匹林, 量化计算, 热解机理和热动力学, 热重法, 差示扫描量热法

中图分类号: O642.3

阿司匹林(乙酰苯甲酸)是临床上应用的广谱药物之一. 除作为解热、镇痛、消炎、抗风湿药物外, 还在治疗心脑血管疾病、糖尿病、缓解晚期癌瘤症状等方面得到广泛应用^[1-2]. 关于阿司匹林及其衍生物在体内的溶解动力学、释放机理及吸收过程等方面的研究工作目前有很多报导^[3-6]. 但阿司匹林热稳定性方面的研究报导不多. 阿司匹林的热性能对于该药物的生产、稳定性的评价和临床应用都具有十分重要的意义. 张健等人^[7]从热动力学方面对阿司匹林的热稳定性及热解动力学进行了研究, 但尚未见有关阿司匹林热解机理方面的报导. 近些年来, 人们从量子化学的角度来预测有机物的热解机理, 得到了令人满意的结果^[8-10]. 本实验室已对多种药物^[11]及材料^[12]的热力学特性进行了深入的研究. 本文在已有工作的基础上, 通过量化计算, 得到了有关阿司匹林分子的键级, 用该计算结果预测了它的热解机理, 同时运用三种不同方法系统地研究了阿司匹林的热分解动力学参数, 使用差示扫描量热法 (DSC, differential scanning calorimetry) 进一步测定了该物质熔化过程的热力学性质参数.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

阿司匹林由湖南省药品检验所提供, 其纯度符合中国药典 2000 版标准.

Setsys 16/18 型综合分析仪, DSC-141 型差式扫描量热计, 均为法国 Setaram 公司制造.

1.2 热重 (TG)- 微分热重 (DTG) 和差式扫描量热 (DSC) 曲线测量

热重曲线: 以 Al_2O_3 为参比物, 在 N_2 气氛中 (N_2 流速为 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), 控制升温速率分别为 5、10、15、20、25 $\text{K} \cdot \text{min}^{-1}$. 样品池系容积为 $100 \mu\text{L}$ 的 Al_2O_3 坩埚.

DSC 曲线: N_2 流速为 $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 升温速率为 $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$; 样品池为带盖的铝坩埚 (容积为 $30 \mu\text{L}$).

2 结果与讨论

2.1 阿司匹林的热解机理

测试了不同升温速率对阿司匹林的热重曲线的影响. 实验结果表明, 其热分解过程包括了两个阶段, 升温速率改变, 每个阶段所对应的温度范围略有变化; 随着升温速率的提高, 温度范围略向高温方向移动, 但每个阶段的失重率基本保持不变. 现仅以 $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ 的升温速率为例 (见图 1), 其

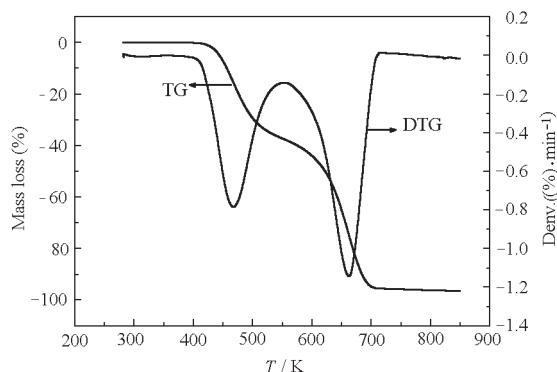


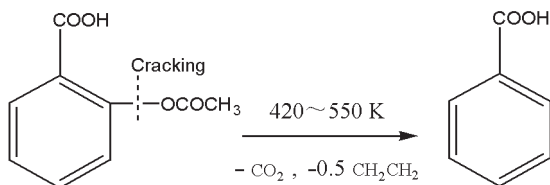
图1 阿司匹林的 TG-DTG 曲线

Fig. 1 Plot of TG-DTG for aspirin

中 TG 为热重曲线, DTG 为微分热重曲线, 第一阶段的温度范围为 420 ~ 550 K, 失重率为 33.67%; 第二阶段的温度范围为 550 ~ 720 K, 失重率为 61.74%.

为了了解阿司匹林的热解机理, 我们首先试图从量子化学的角度进行理论探讨, 并着重讨论第一个阶段的热解过程. 本文应用 Cerius2 软件包中 *ab initio* DFT 方法对阿司匹林体系的几何结构进行优化, 并计算出分子的 Mayer 键级. 优化计算采用局域密度近似的方法 (local density approximation, LDA), 基组选择 DNP (double-numerical basis functions together with polarization functions), 该基组相当于 6-31 ** Gaussian 轨道基组. 所有计算采用 Cerius2 软件中的基于密度泛函理论的 DMol3 模块, 在 SGI O₂ 工作站完成, 结果见图 2.

由图 2 可知, 在阿司匹林分子中 C₇-O₃ 键的键级最小. 因此, 阿司匹林热解时, 首先应从此断裂, 失去 CO₂ 和 0.5 CH₂CH₂, 生成苯甲酸. 按此历程热解的理论失重率为 32.21%, 这基本上与热重曲线的第一阶段失重率 33.67% 相对应. 因此可以推断阿司匹林的第一阶段的热解反应机理如下:



2.2 阿司匹林热解反应的动力学研究

2.2.1 热动力学计算的理论方法

采用了三种不同方法来计算该物质热分解的活化能 (E). 首先根据 Freeman-Carroll 法^[13]计算阿司

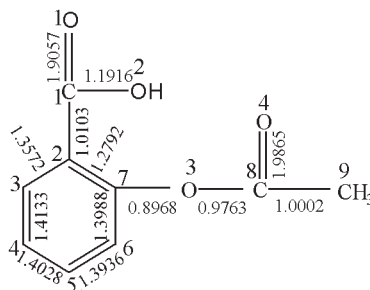


图2 阿司匹林分子中的化学键键级

Fig. 2 Bond orders of aspirin molecule

匹林第一步热分解的动力学参数. 设阿司匹林热分解的动力学机理函数为 $f(\alpha) = (1 - \alpha)^n$, 由 Freeman-Carroll 法可得方程式(1)、(2):

$$\ln(d\alpha/dt) + E/RT = \ln A + n \ln(1 - \alpha) \quad (1)$$

$$\text{和 } \frac{\Delta \lg(d\alpha/dt)}{\Delta \lg(1 - \alpha)} = -\frac{E}{4.575} \cdot \frac{\Delta(1/T)}{\Delta \lg(1 - \alpha)} + n \quad (2)$$

其中, α 为 t 时刻物质已反应的质量分数; R 为气体常数; T 为绝对温度; E 为活化能; A 为指前因子; n 为反应级数. 以 $\Delta \lg(d\alpha/dt)/\Delta \lg(1 - \alpha)$ 对 $\Delta(1/T)/\Delta \lg(1 - \alpha)$ 作图, 应为一曲线. 由直线的斜率可算出 E ; 截距为 n (见图 3).

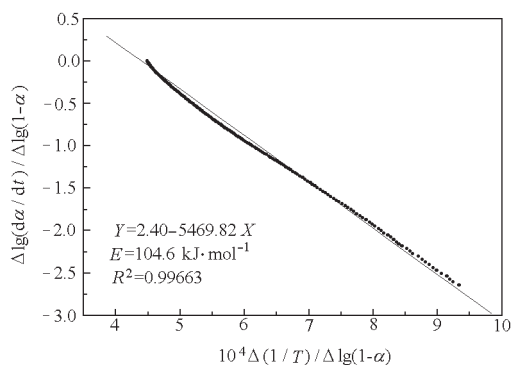
然后用 Kissinger^[14]和 Ozawa^[15]方法再分别计算它的活化能 E . 根据 Kissinger 法:

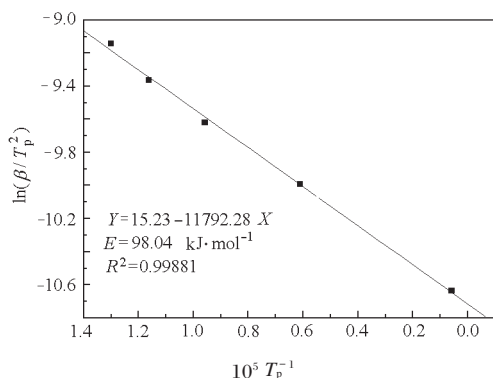
$$\ln(\beta/T_p^2) = \ln(AR/E) + \ln[-df(\alpha)/d\alpha]_{\alpha_p} -$$

$$E/RT_p \quad (3)$$

以 $\ln(\beta/T_p^2)$ 对 $1/T_p$ (其中 T_p 为 DTG 的峰温, β 为升温速率) 作图, 由直线的斜率可求出 E (见图 4).

最后根据 Ozawa 法:

图3 $\Delta \lg(d\alpha/dt)/\Delta \lg(1 - \alpha)$ 对 $\Delta(1/T)/\Delta \lg(1 - \alpha)$ 曲线Fig. 3 Plot of $\Delta \lg(d\alpha/dt)/\Delta \lg(1 - \alpha)$ vs $\Delta(1/T)/\Delta \lg(1 - \alpha)$ during decomposition process of aspirin

图4 $\ln(\beta/T_p^2)$ 对 T_p^{-1} 的关系曲线Fig. 4 Curve of $\ln(\beta/T_p^2)$ vs T_p^{-1}

$$d(\lg\beta)/d(1/T) = -0.4567 E/R \quad (4)$$

式中 T 为在相等质量损失时, 与升温速率 β_1 、 β_2 、 β_3 ……相对应的温度 T_1 、 T_2 、 T_3 ……. 然后, 以 $\lg\beta$ 对 $1/T$ 作图得一直线, 由其斜率可计算出 E .

而指前因子 (A) 可根据式 (5) 的关系,

$$\ln(d\alpha/dt) + E/RT = \ln A + n \ln(1 - \alpha) \quad (5)$$

以 $\ln(d\alpha/dt) + E/RT$ 对 $\ln(1 - \alpha)$ 作图, 由截距可求得 A , 斜率为 n .

2.2.2 热解反应动力学参数的计算

以 $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ 的升温速率测得阿司匹林的 TG-DTG 曲线, 用 Freeman-Carroll 法计算其热分解活化能 (E) 和反应级数 (n) (见图 3 和表 1). 由表 1 可知, E 为 $(106.28 \pm 1.7) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; n 为 2.8 ± 0.3 .

分别以 5 、 10 、 15 、 20 、 $25 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ 的升温速率测得阿司匹林的 TG-DTG 曲线, 用 Kissinger 法计算

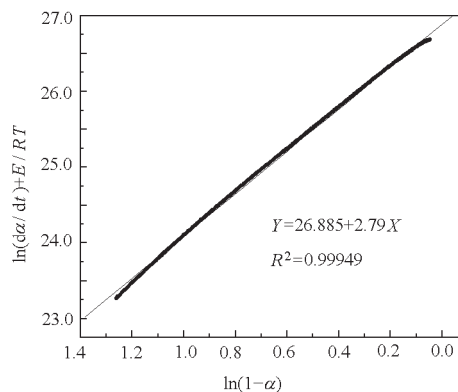
表 1 用 Freeman-Carroll 法测得的活化能 E 和反应级数 n Table 1 Determination of E and n based on the Freeman-Carroll method

Dynamic parameter	Value	Mean value	Standard deviation
	104.59		
$E/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	106.23	106.28	± 1.7
	108.01		
	2.4		
n	2.9	2.8	± 0.3
	3.0		

E : activation energy; n : reaction order

表 2 用 Ozawa 法测得的 E Table 2 Determination of E based on the Ozawa method

α	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
$E/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	92.50	91.09	90.11	91.89	105.78	98.31	107.32

图 5 $\ln(d\alpha/dt) + E/RT$ 对 $\ln(1 - \alpha)$ 曲线Fig. 5 Curve of $\ln(d\alpha/dt) + E/RT$ vs $\ln(1 - \alpha)$

阿司匹林热分解的活化能 (E), 结果见图 4. 由图中的斜率可求 E 为 $98.04 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

再用 Ozawa 法计算 E 值, 结果见表 2. 当 α 在 $0.2 \sim 0.8$ 范围内时, E 值在 $90.11 \sim 107.32 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 范围内变动, 其均值为 $96.71 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 它与前两种方法得到的 E 值很接近, 这表明阿司匹林热分解动力学机理函数 $f(\alpha) = (1 - \alpha)^n$ 的假设是成立的. 由三种方法得到的 E 的平均值为 $(100.34 \pm 5.18) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

图 5 为以 $\ln(d\alpha/dT) + E/RT$ 对 $\ln(1 - \alpha)$ 绘制的曲线 ($E = 100.34 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), 由截距求得 A 为 4.74×10^{11} ; 由斜率可得 n 也为 2.8 . 将求得的 A 、 E 、 n 值代入动力学方程:

$$d\alpha/dt = A[\exp(-E/RT)](1 - \alpha)^n$$

得:

$$d\alpha/dt = 4.74 \times 10^{11} [\exp(-100.34 \pm 5.18 \times 10^3 / RT)] (1 - \alpha)^{2.8 \pm 0.3} \quad (6)$$

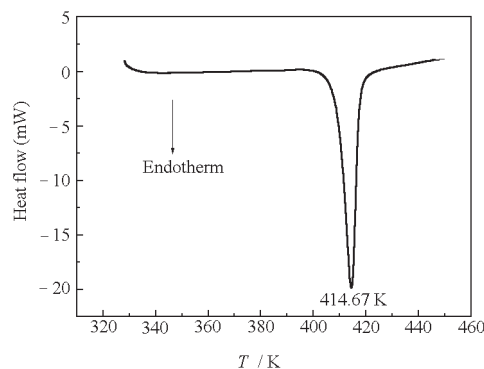


图 6 阿司匹林的 DSC 曲线

Fig. 6 Curve of DSC for aspirin

表3 阿斯匹林熔化过程的热力学参数的测定值

Table 3 Thermodynamic parameters in fusion process of aspirin

No.	T_m/K	T_p/K	$\Delta H_m/kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_m/J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$
1	409.44	414.67	28.71	70.12
2	409.40	414.77	29.79	72.76
3	408.98	414.79	29.03	70.98
4	409.02	414.42	29.43	71.95
5	409.11	414.52	28.89	70.62
Mean value	409.19	414.67	29.17	71.09
\pm Stand. deviation	± 0.22	± 0.18	± 0.41	± 1.06

2.3 阿司匹林熔化过程热力学参数的测定

阿司匹林的熔点为 409 K^[16]; 但 NIST 中未见熔化焓和熔化熵报导. 本文用差式扫描量热法 (DSC) 测量了阿司匹林的熔化过程 (见图 6), 参照热重曲线图 1 可知, 图 6 中的吸热峰出现在失重之前, 故该峰为熔化吸热峰. 从 DSC 曲线准确测得其相应的熔点 (T_m)、熔化焓 (ΔH_m); 并根据热力学公式 $\Delta S_m = \Delta H_m / T_m$ 计算出熔化熵 (ΔS_m), 详细结果见表 3.

3 结论

通过量化计算, 对阿司匹林的热解机理进行了理论探讨, 并运用热力学方法对其动力学过程进行了基础研究, 得出了阿司匹林第一步热解的动力学方程为:

$$d\alpha/dt = 4.74 \times 10^{11} [\exp(- (100.34 \pm 5.18) \times 10^3 / RT)] (1 - \alpha)^{2.8 \pm 0.3}$$

测定了阿司匹林的熔点、熔化焓和熔化熵分别为 $(409.19 \pm 0.22) K$ 、 $(29.17 \pm 0.41) kJ \cdot mol^{-1}$ 和 $(71.09 \pm 1.06) J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$.

References

- Altman, R.; Scazziota, A.; Cordero Fuenes, J. *Thromb. Res.*, **1988**, *51*: 259
- Zou, H. Q.; Gu, W. X. *Guang Dong Pharma.*, **1998**, (1): 1 [邹恒琴, 古维新. 广东药学 (*Guangdong Yaoxue*), **1988**, (1): 1]
- Gilian, P. M.; Mary, T. K. *Analytical Chemistry*, **1998**, *70*(2): 409
- Wang, J.; Zhang, R. H. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **2000**, *35*(6): 461 [王晋, 张汝华. 药化学报 (*Yaouxue Xuebao*), **2000**, *35*(6): 461]
- Al-Gohary, O. M. N.; Al-Kassas, R. S. *Pharm. Acta Helv.*, **2000**, *74*(4): 351
- Chronos, N. A. F.; Wilson, D. J.; Janes, S. L.; Hutton, R. H.; Buller, N. P.; Goodall, A. H. *Clin. Sci.*, **1994**, *87*: 575
- Zhang, J.; Wu, S. J.; Chen, D. H. *J. South Central Univ. Nationalities (Nat. Sci. Edition)*, **2002**, *21*(4): 21 [张健, 吴士筠, 陈栋华. 中南民族大学学报 (*Zhongnan Mingzu Daxue Xuebao*), **2002**, *21*(4): 21]
- Wang, H.; Yang, H. F.; Ran, X. Q.; Wen, Z. Y.; Shi, Q. Z. *Chinese J. Inorganic Chem.*, **2001**, *17*: 538 [王惠, 杨海峰, 冉新权, 文振翼, 史启祯. 无机化学学报 (*Wuji Huaxue Xuebao*), **2001**, *17*: 538]
- Wang, H. X.; Yan, X. C.; Li, X.; Ouyang, L.; Luo, M. D.; Qu, S. S. *J. Wuhan Univ. (Nat. Sci. Ed.)*, **2001**, *47*: 399 [王辉宪, 颜肖慈, 黎新, 欧阳礼, 罗明道, 屈松生. 武汉大学学报 (*Wuhan Daxue Xuebao*), **2001**, *47*: 399]
- Wang, J.; Gu, J. D.; Tian, A. M. *Acta Chimica Sinica*, **2002**, *60*(4): 590 [汪敬, 顾健德, 田安民. 化学学报 (*Huaxue Xuebao*), **2002**, *60*(4): 590]
- Xu, F.; Sun, L. X.; Tan, Z. C.; Nan, Z. D.; Yu, P.; Zhang, T. *J. Thermal Analysis and Calorimetry*, **2003**, *74*: 335
- Nan, Z. D.; Tan, Z. C.; Sun, L. X. *Acta Phys.-Chim. Sin.*, **2002**, *18*(10): 947 [南照东, 谭志诚, 孙立贤. 物理化学学报 (*Wuli Huaxue Xuebao*), **2002**, *18*(10): 947]
- Freeman, E. S.; Carroll, B. *J. Phys. Chem.*, **1958**, *62*: 394
- Liu, Z. H.; Hatayama, L. Z. *Handbook of analytical chemistry, Section for thermal analysis*. Beijing: Chemical Industry Press, 2000: 46 [刘振海, 龟山立子编. 分析化学手册, 热分析. 北京: 化学工业出版社, 2000: 46]
- Hu, R. Z.; Shi, Q. Z. *Kinetics for thermal analysis*. Beijing: Science Press, 2001: 108 [胡荣祖, 史启祯. 热分析动力学. 北京: 科学出版社, 2001: 108]
- EI-Banna, H. M. *J. Pharm. Sci.*, **1978**, *67*: 1109

Studies on Thermal Decomposition Mechanism and Kinetics of Aspirin*

Xu Fen Sun Li-Xian Tan Zhi-Cheng Liang Jian-Guo¹ Zhou Dan-Hong² Di You-Ying Lan Xiao-Zheng Zhang Tao
(Material Thermochemistry Laboratory, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023;
¹Hunan Institute of Drug Detection, Changsha 410000; ²Department of Chemistry, Liaoning Normal University,
Dalian 116029)

Abstract The mechanism of thermal decomposition of aspirin was studied by both thermogravimetry and Mayer bond orders calculated by Cerius2 software. The parameters of thermal decomposition kinetics for aspirin, such as activation energy (E), reaction order (n) and frequency factor (A) were obtained by thermogravimetry. The kinetic equation of thermal decomposition of aspirin is expressed as:

$$d\alpha/dt = 4.74 \times 10^{11} [\exp(- (100.34 \pm 5.18) \times 10^3 / RT)] (1 - \alpha)^{2.8 \pm 0.3}$$

Melting point, molar enthalpy and entropy of fusion of aspirin were examined to be (409.19 ± 0.22) K, (29.17 ± 0.41) kJ · mol⁻¹ and (71.09 ± 1.06) J · mol⁻¹ · K⁻¹, respectively, by means of DSC with a rising temperature program. The results obtained show that theoretical mass-loss derived from Mayer bond orders of aspirin is in very good agreement with that obtained from thermogravimetry experiment.

Keywords: Aspirin, Quantum chemistry calculation, Mechanism and kinetics of thermal decomposition, Thermogravimetry, Differential scanning calorimetry (DSC)

Received: June 13, 2003; Revised: September 15, 2003. Correspondent: Sun Li-Xian (E-mail: lxsun@dicp.ac.cn; Tel & Fax: 0411-4379213).

*The Project Supported by NSFC (20073047)

中国化学会第 24 届学术年会征文启事

中国化学会第 24 届学术年会定于 2004 年 4 月 24 ~ 27 日在湖南省长沙市举行。会议由中国化学会主办, 湖南大学承办, 湖南省化学化工学会协办。

大会主题为“新世纪的中国化学——机会与挑战”。

会议主席为白春礼院士, 王柯敏任会议执行主席; 姚建年、周梦君任会议秘书长。会议共设 21 个分会: 绿色化学、纳米化学、化学生物学、化学信息学、有序超薄膜与超分子化学、分子磁体、有机固体电子过程与分子电子学、高分子化学与物理、生物有机药物化学、生命科学中的分析化学、电化学、光化学、复杂体系的分离分析、晶体化学、有机和高分子光电子材料、催化化学、理论化学和计算与模拟化学、配位化学与生物无机化学、固体化学与物理无机化学、21 世纪的应用化学、国防科技中的特种化学问题; 3 个专题论坛: 化学教育论坛、化学科普论坛、化学与社会论坛。

会议征集: 前瞻性综述、学科现状、前沿及展望、系统性研究成果及原创性研究工作等论文。会议交流形式为: 大会特邀报告、分会邀请报告、专题报告与讨论、墙报展讲等。报名表及应征论文请直接寄给各分会联系人。有关会议详细内容、报名表、各分会地址、联系方式请从中国化学会网页下载。

网址为: <http://www.ccs.ac.cn/2004nh.htm>

会议期间还将组织成果、产品以及仪器展示。包括: 实用技术交流; 产品、专业图书及试剂展示; 实验仪器、设备演示; 项目洽谈; 信息发布等。会议将设置展台, 提供信息服务。需要者请从速联系, 索取有关通知内容。

欢迎广大科技工作者踊跃投稿, 积极参加。欢迎相关企业、高校、科研院所利用此次契机, 参与会展, 扩大影响。

会议注册费: 会员 600 元, 非会员 850 元。学生凭证减半 (不含博士后)。年会期间开设会员入会登记处, 现场办理入会手续。

中国化学会联系人: 刘 钧 地址: 北京 2709 信箱 邮编: 100080

电话/传真: 010-62568157; 电子信箱: ccslj@iccas.ac.cn