

文章编号: 0529-6579 (2000) 02-0128-03

甲磺酸多沙唑嗪热氧降解历程与动力学研究^{*}

魏月英, 林木良, 李晓燕

(中山大学测试中心, 广州 510275)

摘 要: 用热重法 (TG)、微分热重法 (DTG)、和差热分析法 (DTA) 研究药物甲磺酸多沙唑嗪 ($C_{24}H_{29}N_5O_8S$) 在空气流中的热氧降解过程和热氧降解动力学, 发现该药物的热氧降解过程由 4 个紧连步骤组成。用 Coats-Redfern 方程进行动力学处理, 确定该药物热氧降解的表观反应级数分别为 1.1、1.5、1.5、1.2 和反应活化能为 353.7、239.5、229.9 和 167.2 kJ/mol。

关键词: 药物; 热氧降解; 热氧降解动力学

中图分类号: O625 **文献标识码:** A

研究药物的热稳定性和降解历程对药物稳定性和存放期的评价和药物生产决策控制有很大的现实意义和指导意义。用热重法、微分热重法、差热分析法对药物甲磺酸多沙唑嗪进行研究, 发现该药物的热氧降解历程分 4 个过程进行。用 Coats-Redfern 方法对热氧降解过程各步进行动力学计算处理, 得到这 4 个过程的热氧降解级数和活化能。

1 实验部分

1.1 样品 珠海药厂提供, 经均匀处理后定量取样测定。

1.2 试验 取 6~8 mg 样品分别在 Perkin-Elmer 公司的 TGS-2 热重分析仪, DTA1700 差热分析仪中以空气流量为 45 ml/min 的气氛, 以 10 °C/min 的升温速率, 以 $\alpha-Al_2O_3$ 为参比进行热失重测定和差热分析测定, 得 TG 和 DTG 曲线 (图 1a) 和 DTA 曲线 (图 1b)。

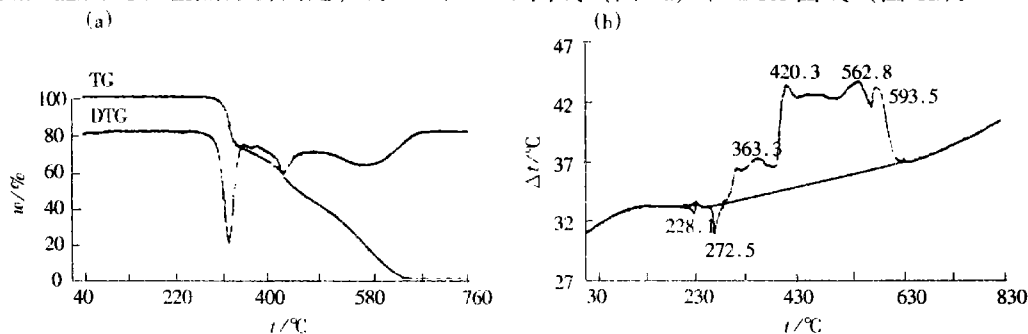


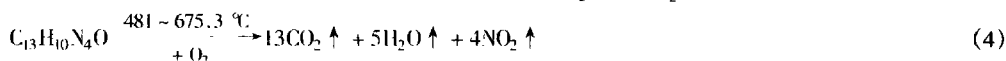
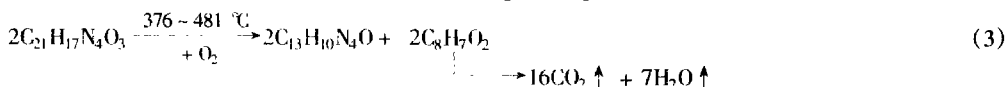
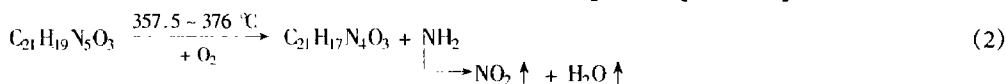
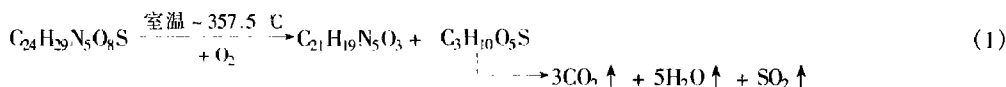
图 1 药物 $C_{24}H_{29}N_5O_8S$ 的 TG、DTG 和 DTA 曲线图

Fig.1 The TG, DTG and DTA curves of medicine $C_{24}H_{29}N_5O_8S$

* 收稿日期: 1999-09-01 作者简介: 魏月英 (1948~), 女, 工程师。

2 结果与讨论

2.1 药物甲磺酸多沙唑酮的热氧降解过程 药物甲磺酸多沙唑酮的热氧降解有4个过程, 分别是



这些热氧降解过程的 TG 与值理论值比较见表 1.

表 1 TG 值和理论值对照及 DTA 峰值

Tab.1 Comparison of the TG values with the theoretical value and DTA peak value

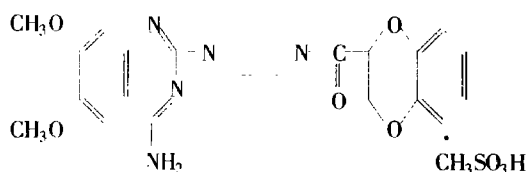
热氧降解过程	TG/%	DTA 峰值/°C
(1)	29.04 (28.89) ¹⁾	228.1, 272.5
(2)	2.96 (2.93)	363.3
(3)	24.70 (24.67)	420.3
(4)	43.30 (43.51)	562.8, 593.5

1) 括号里为理论值

由表 1 可见, TG 测定值和理论值是一致的, 为了进一步确证, 用 Perkin-Elmer 公司 240C 元素分析仪对该药物进行元素分析 ($w/\%$): C 为 52.56, H 为 5.28, N 为 12.78, O + S 为 9.38; 元素的 TG 和理论值 ($w/\%$): C 为 52.56, 52.64; H 为 5.34, 5.34; N 为 12.77, 12.79; O 为 23.45, 23.38; S 为 5.89, 5.85; O + S 为 29.34, 29.23. 可见, 测定并与 TG 值和理论值比较结果一致.

2.2 药物的热氧降解动力学 在升温速率为 $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 时, 各反应式根据 Coats-Redfern 方程求得热氧降解动力学曲线, 其线性较好, 相关系数 r 在 0.995 以上 (表 2), 同样可求得反应式 (1) ~ (4) 的 n 、 E 和 A (表 2).

从表 2 可知, 甲磺酸多沙唑酮在热氧降解过程, 各步的活化能是不同的. 从甲磺酸多沙唑酮的结构式可知, 整个分子是稳定的对称结构. 而 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 和 $\text{CH}_3\text{O}-$, 都与苯环紧连接着, 而且都有含氧基团、电负性大、电子云向它们偏移形成很稳定的体系, 所以要使它们断键脱离出来、需要较大能量, 同时在它们脱出来后, 还要使 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 和 $\text{CH}_3\text{O}-$ 继续断键分解, 最后生成气体跑



甲磺酸多沙唑酮的结构式

表 2 热氧降解动力学参数

Tab.2 Parameters of thermal oxidation degradation

方程式	n	$\frac{E}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	A	r
(1)	1.1	363.7	4.107×10^{31}	0.998
(2)	1.5	239.5	2.290×10^{10}	0.998
(3)	1.5	229.9	2.130×10^{10}	0.995
(4)	1.2	167.2	1.900×10^6	0.995

掉,也需要能量.所以在整个热氧降解过程中,这反应所需的能量最大,故求得的活化能最大.

当 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 和 2 个 $\text{CH}_3\text{O}-$ 脱掉以后,剩下部分仍然保持稳定对称结构,且 $-\text{NH}_2$ 也是紧连在有大 π 键电子云的双环上.氮的电负性也大,电子云也向它偏移,使它们结合更稳,所以要使它断链脱离出来需要较大能量,故求得的活化能也大.但由于它是在整个分子先降解 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 和 2 个 $\text{CH}_3\text{O}-$ 后,分子处于高能态的不稳定状态,再加上 $-\text{NH}_2$ 再降解,比 $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 和 $\text{CH}_3\text{O}-$ 再降解容易.故所需能量要小些,所以第二步.降解比第一步降解所需的能量小,则求得的活化能比第一步降解活化能小.

经过前 2 步降解反应后,整个剩余部分处于不稳定的高能态.再从结构看,以 $\begin{array}{c} \text{---C---} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 为中心分界,则一边是 3 个环状结构,紧连在一起,形成坚固的大 π 电子结构、而另一边则有两环.形成大 π 电子结构,而使 $\begin{array}{c} \text{---C---} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 中心分界处成为较弱部位,而在这

里产生断链分开.在分开后两环结构部分,由于电负性差别,电子云分布不对称、而产生断链氧化降解,由于这部分氧化降解需两次断链降解,且都是在大 π 电子结构进行.所以需要的能量较大.但由于这一步,降解是经 2 次降解后,整个剩余部分处于更不稳定的高能态.需的能量比第一步降解所需的能量要小.

经前 3 步降解反应后,整个剩余部分处于更不稳定的高能态,所以这部分氧化降解所需的能量最小,故求得活化能也最小.

参考文献:

- [1] 陈镜泓,李传儒.热分析及其应用[M].北京:科学出版社,1985.126.

The Thermal Oxidation Degradation Process and Kinetics of Doxazolinine Methylsulfonate

WEI Yue-ying^{*} LIN Mu-liang, LI Xiao-yan

Abstract: DTA and TG/DTG techniques were used to study the thermal oxidation degradation process and kinetics of doxazolinine methylsulfonate in air. It was found that the thermal oxidation degradation process of doxazolinine methylsulfonate is in four steps. Kinetic treatment with Coats-Redfern equation showed that the apparent degradation reaction orders are 1.1, 1.5, 1.5, 1.2 and the activation energies are 363.7, 239.5, 229.9 and 167.2 kJ/mol, respectively.

Keywords: doxazolinine methylsulfonate; thermal oxidation degradation; thermal oxidation degradation kinetics

^{*} Instrumentation Analysis and Research Center, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China