咖啡因、茶碱和氨茶碱的低温热容和热分析

徐 芬^{1,2} 邱树君⁴ 梁建国³ 吴瑞华⁴ 孙立贤^{2,*} 李 芬²¹ 辽宁师范大学化学化工学院, 辽宁 大连 116029; ² 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;³ 湖南省药品检验所, 长沙 410001; ⁴ 辽宁省大连市药品检验所, 辽宁 大连 116021)

摘要: 咖啡因、茶碱和氨茶碱是临床应用中广泛使用的三种重要的甲基化的黄嘌呤。采用绝热量热、热重分析(TG)和差示扫描量热法(DSC)研究了这三种药物的热力学性质。采用绝热量热法测定了 β 型-咖啡因、茶碱和氨茶碱在 80–370 K 温度范围内的摩尔热容值, 结果显示氨茶碱的摩尔热容值最大, 茶碱的摩尔热容值最小。采用最小二乘法对这三种药物热容的测量值和温度进行了拟合, 得到了热容与折合温度的多项式, 计算了咖啡因、茶碱和氨茶碱在 298.15 K 时的热容分别为 226.49、218.13 和 554.78 J·K⁻¹·mol⁻¹; 并计算了它们相对于 298.15 K 时的焓和熵。采用热综合分析仪对这三种药物的热稳定性进行了评价, 结果表明它们的热稳定顺序为氨茶碱<咖啡因<茶碱。通过 DSC 分析, 得到了咖啡因和茶碱的相转变温度、相转变焓和熵。基于密度泛函理论的第一性原理, 计算了咖啡因和茶碱分子的结构稳定性, 结果显示咖啡因分子的稳定性低于茶碱, 与实验结果吻合。

关键词: 低温热容; 咖啡因; 茶碱; 氨茶碱; 热分析

中图分类号: O642.3

Low Temperature Heat Capacity and Thermal Analysis of Caffeine, Theophylline and Aminophylline

XU Fen^{1,2} QIU Shu-Jun⁴ LIANG Jian-Guo³ WU Rui-Hua⁴ SUN Li-Xian^{2,*} LI Fen²¹College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029, Liaoning Province, P. R. China;²Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning Province, P. R. China;³Hunan Institute of Drug Detection, Changsha 410001, P. R. China; ⁴Dalian Institute of Drug Detection, Dalian 116021, Liaoning Province, P. R. China)

Abstract: Caffeine, theophylline, and aminophylline are important methyl-substituted xanthines and are widely used in clinics. In this work, the thermodynamic characteristics of the three drugs were studied by adiabatic calorimetry, thermogravimetric analysis (TG) and differential scanning calorimetry (DSC). The low temperature molar heat capacities of caffeine (in the β crystal form), theophylline and aminophylline were measured by heating the system from 80 to 370 K using an adiabatic calorimeter. The results indicate that the molar heat capacity of aminophylline is the largest while that of theophylline is the smallest. The experimental molar heat capacities of the three drugs were fitted to a polynomial of $C_{p,m}$ vs the reduced temperature (t) by means of the least fitting square method from 80 to 370 K. Their molar heat capacities at 298.15 K were calculated to be 226.49 J·K⁻¹·mol⁻¹ (for caffeine), 218.13 J·K⁻¹·mol⁻¹ (for theophylline), and 554.78 J·K⁻¹·mol⁻¹ (for aminophylline) using the polynomial $C_{p,m}-t$. Thermodynamic parameters (such as enthalpies and entropies relative to 298.15 K) were calculated for these drugs based on the polynomial $C_{p,m}-t$. The results of thermal analysis show that the order of thermal stability for these drugs is aminophylline < caffeine < theophylline. The temperatures, enthalpies and entropies of the phase transitions for caffeine and theophylline were

Received: March 26, 2010; Revised: April 16, 2010; Published on Web: June 30, 2010.

*Corresponding author. Email: lxsun@dicp.ac.cn; Tel/Fax: +86-411-84379213.

The project was supported by the National Natural Science Foundation of China (U0734005, 20833009, 20873148, 20903095), National Key Basic Research Program of China (973) (2010CB631303) and Liaoning Normal University Foundation, China.

国家自然科学基金(U0734005, 20833009, 20873148, 20903095), 国家重点基础研究发展规划项目(973) (2010CB631303)和辽宁师范大学基金资助

obtained by DSC. The stabilities of the molecular structures for caffeine and theophylline were calculated by a first-principles calculation based on density functional theory. The results imply that the stability of the caffeine molecule is lower than that of theophylline and this is in good agreement with the experimental results.

Key Words: Low temperature heat capacity; Caffeine; Theophylline; Aminophylline; Thermal analysis

嘌呤在自然界中广泛存在,并在人和动物的新陈代谢中起着重要的作用.咖啡因、茶碱和氨茶碱是最重要的三种甲基化的黄嘌呤,它们在临床上的应用十分广泛.人们对它们的应用研究产生了浓厚的兴趣^[1-5],同时对这三种药物的含量测定方法也进行了大量的研究^[6-9].

热分析和量热学已广泛应用于药学领域中^[10-13].如 Kunadharaju 等^[10]采用热分析方法研究了具有抗癌作用的 10-羟基喜树碱的热力学性质;张健等^[11]采用热分析法研究了喹诺酮类药物的热稳定性.对咖啡因和茶碱的一些热力学性质也有一些报道.文献报道^[14-16]了咖啡因晶体存在两种晶型(α 型和 β 型),并测量了其固-固相变、固-液相变的温度和焓变值,但不同文献报道的数据间存在一些差异,如 Cesàro 等^[14]测量的固-固相变温度为 426 K,而 Bruns 等^[16]报道的为 141 °C (414.15 K),因此,有必要对咖啡因的相变过程再进行测量. Dong 等^[17]测量了 α -咖啡因的热容和燃烧热,并计算了其生成焓和相关的热力学参数. Yoshihashi 等^[18]测量了茶碱的脱水热,并研究了其脱水机理;Sarma 等^[19]研究茶碱在等温(40和 47 °C)条件下的热力学性质,在等温差热分析(DTA)曲线中观察到茶碱($C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$)脱水的吸热峰.但目前尚未见茶碱和氨茶碱热容值及有关比较这三种药物热力学性质的报道.

众所周知,物质的热容、熵、焓等是非常重要的热力学参数.而物质的熵、焓等均可由其热容值的大小推导出来.为此,有许多科学工作者在研究物质热容的测量方法,目前文献报道较多的是采用绝热量热方法测量各种物质的热容值^[20-25].

本文采用绝热量热仪、热综合分析仪,系统地研究咖啡因、茶碱和氨茶碱的热力学性质,通过绝热量热的方法获得这些药物的热容值及相关的热力学参数,丰富药品的热力学数据;而其热分析结果对于药品的生产与保存具有一定的指导价值.

1 实验和理论计算方法

1.1 试剂与仪器

咖啡因(石家庄制药集团)、茶碱和氨茶碱(山东新华制药股份有限公司)均由湖南省药品检验所提供,其纯度符合中国药典标准(均大于 99.0%).其中热容测定结果表明本文所研究的咖啡因在固-固相变(426 K)前为 β -型.

绝热量热计由中国科学院大连化学物理研究所材料热化学研究组自行研制.

1.2 样品低温热容值的测定

低温热容测定在自制的小样品精密自动绝热量热装置中进行,该法的测量原理及仪器结构参见文献^[23].该测量的温度精度为 0.001 K,其范围为 80–370 K,加热速率控制在 0.2–0.4 K·min⁻¹之间,液氮作为冷却剂.在量热实验中,所有测试数据均由计算机自动采集和适时处理.为了证实该绝热量热测量结果的准确性,预先测量了量热参考标准物质 α -Al₂O₃在 80–370 K 温度区间的摩尔热容,实验数据和美国标准及技术研究院(NIST)提供的数据^[26]之间的相对偏差在 $\pm 0.80\%$ 以内.

1.3 样品的热分析

采用法国 Setaram 公司生产的 Setsys 16/18 热综合分析仪对样品进行热分析. Setsys 16/18 综合分析仪的实验条件为:控制升温速率为 10 K·min⁻¹; N₂气作为载气,其流速控制为 30 mL·min⁻¹;温度范围为室温至 750 K.通过该实验可获得样品的热失重曲线(TG 曲线).该仪器的温度及焓值用金属标准样品(铜、锡、铅和铝)进行标定,其温度测量的相对误差小于 0.8%,焓值测量的相对误差小于 3%;并用标准草酸钙(Ca(C₂O₄)₂·H₂O)对仪器的热失重精度进行校正,其相对误差小于 1.5%.

1.4 理论计算方法

基于密度泛函理论^[27]的第一性原理,对咖啡因和茶碱分子的结构稳定性进行了计算,采用全电子计算的 DMol³ 程序^[28].选用了广义梯度近似下的 PW91 泛函^[29]来处理交换关联作用,采用 TNP 数值基组以及 50 nm 的截断半径,对所有结构都进行了完全弛豫的结构优化.

图1 三种甲基黄嘌呤的分子结构

Fig.1 Molecular structures of three kinds of methyl-substituted xanthines

2 结果与讨论

2.1 咖啡因、茶碱和氨茶碱的低温热容的测定

图1为咖啡因、茶碱和氨茶碱的分子结构. 从图1中可看出, 咖啡因和茶碱的区别仅在于7号位上N原子相连的取代基, 一个与 $-\text{CH}_3$ 相连, 另一个与H相连. 而氨茶碱为茶碱与乙二胺的复合盐.

分别称取咖啡因 2.8016 g、茶碱 1.7861 g 和氨茶碱 1.0594 g, 按文献描述的方法^[23]进行热容测量, 实验结果见表1-3及图2.

从图2可看出: 咖啡因、茶碱和氨茶碱在测量的温度范围内均为一光滑曲线. 这表明在此温度范围没有相变和任何其它热异常现象发生, 且茶碱与

乙二胺形成的盐——氨茶碱的摩尔热容值最大, 而茶碱的摩尔热容值最小. 由于甲基的引入, 使得咖啡因的摩尔热容值略大于茶碱.

本文采用最小二乘法, 在 80–370 K 温度范围内分别对上述三种药物的实验摩尔热容值与折合温度 $t(t=T/1000, T$ 单位为 K) 进行拟合, 得到它们的摩尔热容与折合温度的关系式 (其中 R^2 值均大于 0.9995). 对于咖啡因, 其摩尔热容与折合温度的关系式为:

$$C_{p,m} = -13.89337 + 1699.508t - 4988.859t^2 + 6684.143t^3 \quad (1)$$

而对于茶碱, 其摩尔热容与折合温度的关系式为:

表1 咖啡因的摩尔热容测量值

Table 1 Experimental molar heat capacity of caffeine

T/K	$C_{p,m}$ ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)	T/K	$C_{p,m}$ ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)	T/K	$C_{p,m}$ ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)	T/K	$C_{p,m}$ ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)	T/K	$C_{p,m}$ ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)
77.535	91.365	138.219	142.85	185.523	172.78	250.087	204.80	326.038	240.83
79.906	94.041	140.423	144.68	187.445	173.87	253.606	205.40	329.021	242.90
84.419	98.646	142.614	145.45	189.390	174.57	257.124	206.46	332.004	246.01
88.167	102.19	144.785	146.90	191.312	175.04	260.642	208.48	334.987	246.74
91.073	104.44	146.941	149.23	193.225	176.23	264.084	210.84	338.046	248.50
93.973	107.24	149.080	150.60	195.134	177.38	267.526	211.56	341.029	250.36
96.771	110.68	151.205	151.11	197.035	178.32	270.968	212.50	343.936	252.12
99.507	112.87	153.315	153.35	198.930	179.25	274.334	214.75	346.842	254.82
102.191	115.26	155.411	153.82	200.819	180.94	277.775	217.24	349.596	255.96
104.825	117.09	157.495	155.98	202.704	181.78	281.064	217.48	352.349	258.14
107.415	118.83	159.564	157.35	204.577	182.63	284.430	219.26	354.950	259.28
109.961	121.05	161.621	158.30	206.414	183.26	287.718	221.03	357.397	261.14
112.474	123.24	163.668	159.58	209.320	184.92	290.931	222.69	359.692	263.01
114.950	125.97	165.702	161.01	213.298	186.46	294.067	224.58	361.834	264.15
117.397	127.30	167.726	162.94	217.198	189.47	297.279	226.84	363.746	266.22
119.807	129.38	169.741	163.51	221.099	191.42	300.492	227.46	365.352	267.57
122.193	131.37	171.743	164.49	224.924	191.79	303.628	229.22	366.729	268.92
124.551	133.60	173.736	165.89	228.627	194.10	306.840	229.84	367.723	269.74
126.884	135.42	175.721	167.63	232.266	196.63	309.976	231.60	368.411	270.05
129.193	136.00	177.698	168.02	235.861	197.53	313.112	233.88		
131.483	137.72	179.668	169.76	239.456	199.00	316.248	235.13		
133.748	139.99	181.627	170.30	242.974	200.54	319.384	237.16		
135.992	141.84	183.579	171.31	246.493	203.03	322.290	238.24		

表 2 茶碱的热容测量值
Table 2 Experimental molar heat capacity of theophylline

T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$
77.764	76.633	142.236	112.67	209.091	156.16	264.084	194.85	314.642	228.18
79.371	77.387	144.763	114.05	211.232	158.09	265.920	195.85	316.401	229.76
81.895	78.941	147.269	115.35	213.298	159.21	267.832	197.78	318.083	229.97
84.358	79.732	149.750	117.72	215.349	161.10	269.668	198.11	319.766	231.43
86.725	80.875	152.212	118.06	217.402	162.06	271.580	200.71	321.525	233.22
89.038	82.188	154.655	120.97	219.450	163.23	273.416	202.12	323.208	234.09
91.299	83.699	161.884	125.91	221.482	164.99	275.251	204.40	324.891	235.42
93.521	85.016	164.256	127.51	223.547	166.10	277.087	204.91	326.650	235.42
95.662	85.971	166.614	128.99	225.535	168.93	278.999	206.51	328.333	236.69
97.804	86.274	168.952	130.13	227.524	169.26	280.835	207.00	330.015	237.89
99.937	87.667	171.276	130.59	229.513	170.80	282.594	208.31	331.698	239.41
102.010	89.205	173.592	132.69	231.501	172.62	284.430	209.24	333.381	241.20
104.076	90.774	175.897	134.78	235.402	174.90	286.265	211.40	335.063	240.95
106.064	91.034	178.184	135.19	237.391	176.06	288.101	212.87	336.746	241.69
108.053	92.254	180.459	137.91	239.303	177.29	289.860	213.57	338.429	242.95
109.965	93.039	182.723	138.28	241.215	179.26	291.619	213.96	340.035	243.82
112.413	94.637	184.978	140.20	243.051	180.79	293.378	215.43	341.718	244.22
115.319	96.303	187.222	141.27	244.963	181.25	295.138	216.30	343.324	245.88
118.149	98.606	189.453	143.46	246.875	182.72	298.732	218.57	344.930	246.62
120.979	100.03	191.652	144.68	248.787	184.45	300.568	219.03	346.536	247.95
123.732	101.77	193.870	146.15	250.776	185.65	302.327	220.99	348.142	249.15
126.486	103.70	196.086	147.16	252.688	187.45	304.086	222.70	349.672	249.61
129.240	104.23	198.306	149.81	254.600	189.21	305.922	223.03	351.202	250.95
131.840	106.50	200.456	150.85	256.512	190.12	307.681	224.30	352.732	250.98
134.506	107.65	202.622	152.19	258.424	191.38	309.441	225.96		
137.114	109.84	204.808	153.88	260.260	192.48	311.200	226.77		
139.690	111.63	206.949	155.61	262.172	193.18	312.959	227.69		

表 3 氨茶碱的热容测量值
Table 3 Experimental molar heat capacity of aminophylline

T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$	T/K	$\frac{C_{p,m}}{(J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1})}$
78.943	147.45	123.280	191.77	158.220	226.54	234.494	349.04	335.891	747.11
81.615	149.83	125.150	192.72	159.870	228.73	240.039	363.52	340.282	775.58
84.252	152.85	127.013	194.94	161.482	229.72	245.578	375.10	344.490	800.77
86.809	155.39	128.895	196.10	163.101	231.48	251.082	390.23	348.479	821.95
89.297	158.47	130.720	198.91	164.688	233.84	256.519	405.56	352.101	843.30
91.676	160.77	132.527	200.27	166.269	235.92	261.921	421.77	355.468	864.48
94.055	163.20	134.352	201.25	167.849	237.04	267.222	439.52	358.468	881.27
96.399	165.78	136.125	203.56	169.454	239.69	272.420	455.78	360.261	897.15
98.668	167.60	137.928	205.02	171.011	241.29	277.585	473.62	363.189	914.85
100.862	169.36	139.659	206.60	172.592	242.93	282.716	490.87	364.469	925.81
103.058	171.76	141.428	208.06	175.113	246.66	287.778	507.10	365.018	931.65
105.221	173.66	143.159	210.17	180.138	252.68	292.807	528.34	365.091	933.11
107.334	175.30	144.853	212.49	186.593	261.81	297.768	553.76	365.311	934.93
109.434	178.59	146.547	213.73	192.916	270.19	302.729	573.93	366.262	941.69
111.470	179.12	148.259	215.68	199.107	280.59	307.656	598.28	367.287	950.08
113.501	181.64	149.953	217.82	205.242	290.70	312.514	618.21	368.202	954.45
115.502	183.44	151.609	219.84	211.264	298.99	317.339	644.71	368.568	958.65
117.472	185.96	153.303	221.71	217.211	309.83	322.096	669.53		
119.444	187.26	154.959	222.64	223.079	321.72	326.785	697.46		
121.380	189.28	156.577	224.99	228.826	335.47	331.406	723.95

图2 咖啡因、茶碱和氨茶碱的 $C_{p,m}$ 与温度的关系曲线
Fig.2 $C_{p,m}$ - T curves of caffeine, theophylline, and aminophylline

$$C_{p,m} = 51.50658 + 169.1427t + 2292.884t^2 - 3306.370t^3 \quad (2)$$

而对于氨茶碱, 其摩尔热容与折合温度的关系式为:

$$C_{p,m} = 18.63441 + 2377.982t - 12172.41t^2 + 34292.11t^3 \quad (3)$$

利用上述关系式(1)–(3)计算了这三种药物的摩尔热容值, 结果表明其计算值与实验值的相对误差均在 $\pm 0.8\%$ 以内, 表明拟合得到的这三种药物的摩尔热容与温度的关系式能很好地反映它们的真实热容值。

计算得到这三种药物在 298.15 K 时的热容分别为 $226.49 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (咖啡因)、 $218.13 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (茶碱) 和 $554.78 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (氨茶碱)。

文献报导^[15]的 β 型咖啡因 25 °C (298.15 K) 的摩尔热容分别为 $232 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (差热分析测量的外推值) 和 $228 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (滴定量热测量的估算值); 100 °C (373.15 K) 的摩尔热容为 $(271 \pm 9) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。不同方法测得的 α 型咖啡因在 100 °C (373.15 K) 的摩尔热容值在 285 到 $343 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ 之间。根据本文得到的热容与折合温度的关系式(1), 计算得到咖啡因在 298.15 K 的摩尔热容为 $226.49 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$; 373.15 K 的摩尔热容为 $272.92 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$, 这与文献报道的 β 型咖啡因的热容值^[15]相吻合, 可见, 本文测定的为 β 型咖啡因的摩尔热容。而茶碱和氨茶碱的摩尔热容目前尚无文献报道。

依据方程(1)–(3), 可计算咖啡因、茶碱和氨茶碱相对于 298.15 K 的焓变值($H_T - H_{298.15 \text{ K}}$) 和熵变值($S_T - S_{298.15 \text{ K}}$), 其中:

$$H_T - H_{298.15 \text{ K}} = \int_{298.15 \text{ K}}^T C_{p,m} dT$$

$$S_T - S_{298.15 \text{ K}} = \int_{298.15 \text{ K}}^T \frac{C_{p,m}}{T} dT$$

2.2 咖啡因、茶碱和氨茶碱的热分析

采用热综合分析仪对咖啡因、茶碱和氨茶碱进行热分析实验, 分别获得它们的热失重(TG)曲线和差示扫描量热(DSC)曲线, 结果见图 3。

由图 3 可知, 咖啡因和茶碱仅有一个失重阶段。咖啡因的失重温度范围为 512–590 K, 失重率为 98.41%, 因实验结束后在炉壁及吊杆上观察到了白色针状晶体, 可推断该失重是因咖啡因蒸发而非分解所致。茶碱失重的温度范围为 550–636 K, 失重量

图3 咖啡因(a)、茶碱(b)和氨茶碱(c)的 TG-DSC 曲线
Fig.3 TG-DSC curves of caffeine (a), theophylline (b), and aminophylline (c)

表 4 咖啡因和茶碱相变过程的热力学参数
Table 4 Thermodynamics parameters of caffeine and theophylline in phase change processes

Name	Solid-solid phase change					Fusion phase change				
	T_m/K		ΔH_m		ΔS_m	T_m/K		ΔH_m		ΔS_m
			(kJ·mol ⁻¹)		(J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)			(kJ·mol ⁻¹)		(J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)
	this work	Ref.	this work	Ref.	this work	this work	Ref.	this work	Ref.	this work
caffeine	422.09±0.84	426 ^[14]	4.27±0.06	3.93 ^[14]	10.11±0.14	509.76±0.07	512 ^[14]	24.40±0.31	23.41 ^[14]	47.86±0.61
		414.15 ^[16]		4.1 ^[16]			509.25 ^[16]		21.6 ^[16]	
theophylline	—	—	—	—	—	545.25±0.11	544.35 ^[16]	30.91±0.95	30.9 ^[16]	56.69±1.74

为 99.54%, 实验结束后仅在坩埚上有少量的积碳, 炉壁及吊杆上未见任何残留物, 可推断茶碱的失重是因其分解所致. 氨茶碱有二个失重阶段, 第一个失重阶段的温度范围为 370–471 K, 其失重量为 16.9%, 根据其失重量可推断在此过程中脱去一分子水和一分子乙二胺(按此历程热解的理论失重率约为 17.8%), 第二个失重阶段的温度范围为 560–652 K, 失重量为 82.58%. 由此可知, 它们的热稳定顺序为氨茶碱<咖啡因<茶碱.

观察咖啡因的 DSC 曲线形状, 该曲线有三个吸热峰. 其中第一个和第二个吸热峰均出现在失重之前, 表明这两个吸热峰均为相变所引起的. 根据文献^[14], 咖啡因的固-固相转变温度 426 K、熔点 512 K, 可知第一个峰为咖啡因的晶型转变所引起的; 第二个峰为固态咖啡因转变为液态咖啡因的相变峰; 第三个吸热峰出现在失重阶段. 由此可知, 咖啡因受热变化过程为: 咖啡因晶体受热后, 约在 422 K 发生固-固相变; 约在 509 K 咖啡因由固态转变为液态, 512 K 以后开始蒸发.

茶碱的 DSC 曲线存在两个吸热峰. 第一个吸热峰出现在它失重之前, 依据文献^[16]可知, 茶碱的熔点为 544.7 K, 因此可以推测这个峰为它的熔化峰; 而第二个吸热峰出现在失重阶段, 则此峰是由其热失重引起的. 因此茶碱受热变化过程为: 当升温到 545 K 左右时, 茶碱由固态转变液态; 继续升温到 550 K 左右, 液态茶碱开始分解.

氨茶碱的 DSC 曲线有三个吸热峰, 第一个峰的峰温约为 395 K, 第二个峰的峰温约为 422 K, 这两个吸热峰均出现在它的第一个失重阶段; 第三个峰出现在其 TG 曲线的第二个平台内, 与茶碱熔化峰的峰温一致. 因此氨茶碱受热变化过程为: 当温度升到 370 K 时, 氨茶碱脱去一分子水, 紧接着脱去一分子乙二胺, 此时氨茶碱变为固态茶碱; 温度继续升到约 547 K 时, 茶碱由固态转变液态; 继续升温, 茶碱将分解.

根据 DSC 曲线可准确获得咖啡因和茶碱的相变温度(T_m)、相变焓(ΔH_m)和相变熵(ΔS_m)(见表 4). 结果表明: 本文测定的数值与文献报道的数值^[14,16]基本一致.

综合 TG 和 DSC 分析结果, 可知咖啡因的起始热失重温度和熔点均低于茶碱. 这是因为咖啡因 N 原子上的氢被甲基取代造成的. 就氨茶碱而言, 热分析结果表明其脱水和脱乙二胺基本上是同时发生. 因此, 氨茶碱在保存过程中, 一旦脱水, 就将失去其特有的药理作用.

2.3 理论计算

上述实验结果显示: 咖啡因和茶碱由于与 N 原子相连的基团不同, 导致其热化学性质不同. 通过 Hirshfeld 电荷分析可知, 与 H 连接的 N 原子的电荷数为 0.114e, 而与—CH₃ 连接的 N 原子的电荷数仅为 0.024e. 此结果表明: 与—CH₃ 相比, N 原子能从 H 原子处获得更多的电子, 即 N 和 H 的作用强于 N 和—CH₃, 揭示了茶碱分子更稳定. 而茶碱以及咖啡因分子间的相互作用计算结果显示, 它们均可形成分子间氢键. 咖啡因分子间的氢键(O···H—C)键长为 0.220 nm、键能为 5.3 kJ·mol⁻¹, 茶碱分子间的氢键(O···H—N)键长为 0.171 nm、键能为 19.7 kJ·mol⁻¹, 这表明茶碱分子间的作用要强于咖啡因. 上述计算结果显示由于—CH₃ 的取代使咖啡因分子内及分子间的稳定性降低, 使得其热稳定性和熔点均低于茶碱.

另外, 本文基于密度泛函理论的第一性原理计算方法计算了咖啡因和茶碱的热容, 结果表明咖啡因的热容值略大于茶碱. 以 298.15 K 为例, 咖啡因和茶碱的热容计算值分别为 210.31 和 170.75 J·K⁻¹·mol⁻¹, 与实验结果的趋势相吻合.

3 结 论

对咖啡因、茶碱和氨茶碱进行了系统的热分析和量热学研究, 采用低温绝热量热仪测量了这三种

药物的热容值. 结果表明: 因氨茶碱是复合盐, 因此其摩尔热容值最大, 而咖啡因的摩尔热容值略大于茶碱. 本文利用最小二乘法对这三种药物的实验摩尔热容值和折合温度进行拟合, 分别得到它们的摩尔热容值与折合温度的关系式, 并依次获得了其有关的热力学参数. 热分析结果表明: 这三种药物的热稳定性顺序为氨茶碱<咖啡因<茶碱. 通过 DSC 测量, 获得了咖啡因和茶碱的相转变温度、相转变焓和相转变熵, 这些数据与文献报道的结果相符. 咖啡因和茶碱仅因 N 上的基团不同, 导致其热化学性质不同. 本文通过基于密度泛函理论的第一性原理对咖啡因和茶碱分子的结构稳定性进行了计算, 结果表明由于甲基的取代, 造成咖啡因分子内及分子间的稳定性降低, 引起其热化学性质上的改变.

References

- 1 Kassim, Z.; Greenough, A.; Rafferty, G. F. *Eur. J. Pediatr.*, **2009**, **168**: 1491
- 2 Skouroliakou, M.; Bacopoulou, F.; Markantonis, S. L. *J. Paediatr. Child Health*, **2009**, **45**: 587
- 3 Zhu, M.; Sun, Y.; Guo, D. H.; Shi, L. *China Pharmacy*, **2007**, **18**: 1838 [朱 曼, 孙 艳, 郭代红, 石 莉. 中国药房, **2007**, **18**: 1838]
- 4 Farber, H. J. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **2010**, **16**: 25
- 5 Raj, N. S.; Guleria, R.; Misra, A. *J. Clin. Pharmacol.*, **2006**, **46**: 1070
- 6 Zhang, H.; Zhao, A. H.; Chen, N. *J. Pharmaceutical and Clinical Research*, **2009**, **17**: 160 [张 辉, 赵爱华, 陈乃江. 药学与临床研究, **2009**, **17**: 160]
- 7 Li, Q.; Zhang, T. T.; Lv, W. Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, **44**: 1452
- 8 Mazurek, S.; Szostak, R. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2006**, **40**: 1235
- 9 He, X. J.; Liu, X. H.; Jia, S. S. *Drug Standards of China*, **2006**, **7**: 38 [赫修洁, 刘晓华, 贾首时. 中国药品标准, **2006**, **7**: 38]
- 10 Kunadharaju, S.; Savva, M. *J. Chem. Eng. Data*, **2010**, **55**: 103
- 11 Zhang, J.; Chen, D. H.; Yuan, Y. H.; Yang, T. M.; Qu, H. A. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **2000**, **35**: 44 [张 健, 陈栋华, 袁誉洪, 杨天鸣, 瞿鸿岸. 药学报, **2000**, **35**: 44]
- 12 Neto, H. S.; Novak, C.; Matos, J. R. *J. Therm. Anal. Cal.*, **2009**, **97**: 367
- 13 Dang, Z.; Song, L. X.; Pan, S. Z.; Wang, M. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2009**, **25**: 1059 [党 政, 宋乐新, 潘淑臻, 王 莽. 物理化学学报, **2009**, **25**: 1059]
- 14 Cesàro, A.; Starec, G. *J. Phys. Chem.*, **1980**, **84**: 1345
- 15 Bothe, H.; Cammenga, H. K. *J. Therm. Anal.*, **1979**, **16**: 267
- 16 Bruns, S.; Reichelt, J.; Cammenga, H. K. *Thermochim. Acta*, **1984**, **72**: 31
- 17 Dong, J. X.; Li, Q.; Tan, Z. C.; Zhang, Z. H.; Liu, Y. *J. Chem. Thermodyn.*, **2007**, **39**: 108
- 18 Yoshihashi, Y.; Makita, M.; Yamamura, S.; Fukuoka, E.; Terada, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, **46**: 1148
- 19 Sarma, P. D.; Nandita, G. D.; Terrance, P. K.; Theodore, D. S. *Int. J. Pharm.*, **1995**, **114**: 247
- 20 Druzhinina, A. I.; Varushchenko, R. M.; Troyanov, S. I.; Sidorov, L. N. *J. Chem. Thermodyn.*, **2010**, **42**: 165
- 21 Liu, P.; Xiong, W.; Hu, S. Z.; Li, X.; Tan, Z. C. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2009**, **25**: 2417 [刘 鹏, 熊 伟, 胡善洲, 李 曦, 谭志诚. 物理化学学报, **2009**, **25**: 2417]
- 22 Paukov, I. E.; Kovalevskaya, Y. A.; Boldyreva, E. V.; Drebuschak, V. A. *J. Therm. Anal. Cal.*, **2009**, **98**: 873
- 23 Xu, F.; Sun, L. X.; Tan, Z. C.; Liang, J. G.; Zhang, T. *J. Therm. Anal. Cal.*, **2006**, **83**: 187
- 24 Chirico, R. D.; Steele, W. V. *J. Chem. Thermodyn.*, **2009**, **41**: 392
- 25 Uchida, A.; Moriya, Y.; Kawaji, H.; Atake, T.; Fukuhara, M.; Kimura, H.; Inoue, A. *J. Chem. Eng. Data*, **2009**, **54**: 2033
- 26 Archer, D. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1993**, **22**: 1441
- 27 (a) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B*, **1964**, **136**: 864
(b) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A*, **1965**, **140**: 1133
- 28 Delley, B. *J. Chem. Phys.*, **2000**, **113**: 7756
- 29 Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B*, **1992**, **45**: 13244