

银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯的热特征分析

吕连媛¹, 张黎明¹, 王艳乔¹, 高文远²

- (1. 工业发酵微生物教育部重点实验室, 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457;
2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 研究银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯的热特征并探讨鉴定这些化合物的新方法. 用热重分析法(TGA)和差示扫描量热法(DSC)分别对银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯进行热特征分析. 所有样品的热重(TG)和微商热重(DTG)曲线都有各自的谱图特征, 其 DSC 曲线的峰形、峰位置和峰值也有特征; 银杏萜内酯 A、B、C 的稳定性较差, 不能准确测得其熔点; 白果内酯受热稳定, 能够测得其熔点. 利用 TGA 和 DSC 法容易鉴定银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯. 用 TG-DTG 法对银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯在非等温条件下进行热分解动力学研究, 把从 TG-DTG 曲线中得到的数据和 30 个不同的方程采用 Achar 微分法和 Madhusudanan-Krishnan-Ninan(MKN)积分法对其进行非等温分解动力学研究, 得到动力学参数活化能(E 和指前因子 A)和分解动力学机理及方程.

关键词: 热分析; 银杏萜内酯; 白果内酯

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2011)05-0009-04

Analysis of Thermal Characterization of Ginkgolides A, B, C and Bilobalide

LÜ Lian-yuan¹, ZHANG Li-ming¹, WANG Yan-qiao¹, GAO Wen-yuan²

- (1. Key Laboratory of Industrial Fermentation Microbiology, Ministry of Education, College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China;
2. College of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Thermal characterization of ginkgolides A, B, C and bilobalide was to be studied and found a new identification method of these samples. Thermal properties of ginkgolides A, B, C and bilobalide from *Ginkgo biloba* L. were investigated by using thermogravimetric analysis(TGA) and differential scanning calorimetry(DSC) techniques. All the samples have their own mass loss features in TG and DTG curves, the DSC curves of these substances have their own characteristic curvilinear types, peak location and peak values. The thermal property of bilobalide is quite stable, and the crystal forms of the ginkgolides A, B, C are easily changed. It is possible to easily distinguish ginkgolides A, B, C and bilobalide according to their thermal characteristics. The non-isothermal kinetics of the ginkgolides A, B, C and bilobalide were studied by use of non-isothermal TG-DTG curves. The non-isothermal kinetics data were analyzed by means of Achar differential method and Madhusudanan-Krishnan-Ninan(MKN) integral method. The possible reaction mechanisms have been investigated by comparing the kinetics parameters.

Keywords: thermal analysis; ginkgolides; bilobalide

银杏(*Ginkgo biloba* L.)为银杏科(*Ginkgoaceae*)银杏属植物, 又名白果树、公孙树、鸭脚通, 是古生代二叠纪孑遗植物, 被称为裸子植物的“活化石”. 银杏萜内酯化合物是银杏叶中独有的具有特殊分子结构和显著药理活性的成分, 包括二萜内酯和倍半萜内

酯, 其中二萜内酯有 5 种, 即银杏萜内酯(ginkgolide) A、B、C、J 和 M(GA、GB、GC、GJ 和 GM), 倍半萜内酯 1 种, 即白果内酯(bilobalide, BB), 结构式如图 1. 银杏萜内酯含量高低, 对银杏提取物及其制剂的内在质量起着重要的作用. 目前, 国内外学者已对它们

收稿日期: 2011-04-27; 修回日期: 2011-07-19

作者简介: 吕连媛(1985—), 女, 吉林舒兰人, 硕士研究生; 通信作者: 张黎明, 教授, 博士, zhlm@tust.edu.cn.

的药理和生理作用进行了广泛而深入的研究,发现 GA、GB、GC、GJ,均为血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)拮抗剂^[1-2]. BB 可用于治疗脱髓鞘脑、脊髓和神经疾病,可能与神经系统生理活性有关^[3-4]. 已有文献报道^[5-6]使用元素分析、红外光谱、核磁共振、质谱分析对 GA、GB、GC 和 BB 进行结构鉴定,但其热分析结果未见报道. 随着热分析技术测试灵敏度及自动化程度的提高,已将其列入多国药典的附录^[7],并在药物的质量控制、结构分析和剂型分析等方面发挥作用. 因此,本文采用热重分析(TGA)和差示扫描量热分析(DSC)对这些化合物进行热特征分析,探讨其热稳定性和熔点变化情况,以建立相关的质量标准控制方法.

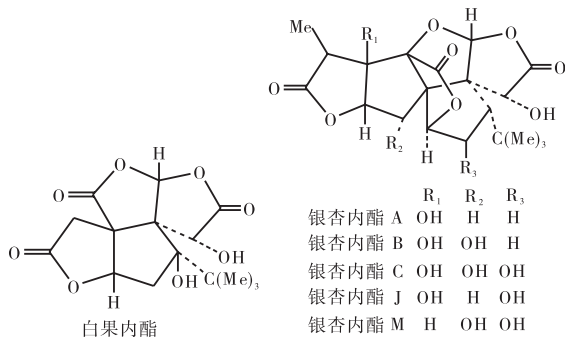


图1 银杏萜内酯 A、B、C、J、M 及白果内酯结构式

Fig.1 Structural formula of ginkgolides A, B, C, J, M and bilobalide

1 材料与方法

1.1 材料

银杏萜内酯对照品 GA(批号: 110862-200608)、GB(批号: 110863-200508)、GC(批号: 110864-200505)和 BB(批号: 110865-200404)均来自中国药品生物制品检定所,其纯度大于 98%.

TGA/SDTA851 型热重分析仪、DSC822 型差示扫描量热仪,瑞士Mettler Toledo 公司; X24 型显微熔点测定仪(温度计未校正),北京泰克仪器有限公司.

1.2 方法

1.2.1 热重分析法

精密称取 GA、GB、GC 和 BB 样品 5.04、5.20、5.03、5.02 mg,置于不同的铝坩埚中. 分别以空坩埚为参比,氮气流量为 100 mL/min,升温速率为 10 °C/min,在 20 ~ 600 °C 范围内对样品进行分析.

1.2.2 差示扫描量热法

精密称取 GA、GB、GC 和 BB 样品 5.14、5.10、5.08、5.05 mg,置于不同的铝坩埚中. 分别以空坩埚

为参比,氮气流量为 50 mL/min,升温速率为 10 °C/min,在 20 ~ 500 °C 范围内对样品进行分析.

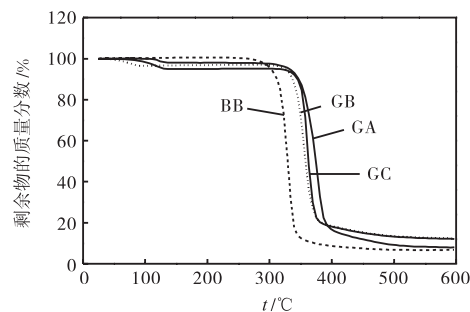
1.2.3 非等温动力学法

按文献[8]对银杏萜内酯 A 的 TG-DTG 曲线进行非等温动力学处理.

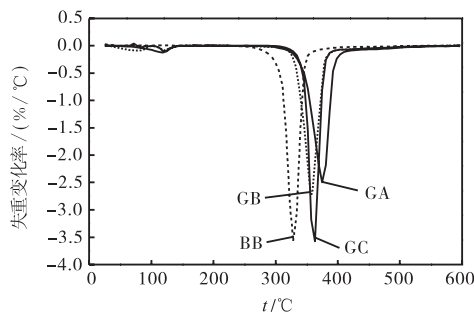
2 结果与讨论

2.1 热重分析

银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯的 TGA 曲线如图 2 所示. GA、GB 和 GC 的 TGA 曲线都出现两个失重峰(图 2(a)),在 60 ~ 130 °C 出现的失重峰是由样品的失水引起,280 ~ 430 °C 出现的失重峰与样品的分解有关. 而 BB 只有一个与样品的分解相关的失重峰. 从 DTG 曲线还可以看出(图 2(b)),GA、GB 和 GC 低温峰的峰顶温度分别为 124.1、77.5 和 112.5 °C,高温峰的峰顶温度分别为 375.0、357.5 和 363.3 °C,所以三者的热稳定性次序为: GA > GC > GB. 这三者热稳定性相差较小是由于 GA、GB 和 GC 具有相同的结构骨架所致,不同点是它们的取代基差异造成的,因此可用 TGA 法鉴定 GA、GB 和 GC 单体. 至于 BB,其高温峰的峰顶温度为 328.3 °C,由于它的结构与 GA、GB 和 GC 差异较大,也易于鉴定.



(a) 热重分析



(b) 微商热重分析

图2 银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯的 TGA 曲线

Fig.2 TGA curves of ginkgolides A, B, C and bilobalide

2.2 差示扫描量热分析

银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯的 DSC 曲线如

图3所示. GA的DSC曲线有2个明显的吸热峰,其峰顶温度分别为125.1、350.8℃,分别对应热焓值为-58.94、-239.25 J/g. GB的DSC曲线有3个明显的吸热峰,其峰顶温度分别为93.2、117.0、345.0℃,分别对应热焓值为-42.31、-6.13、-208.24 J/g. GC的DSC曲线有2个明显的吸热峰,峰顶温度分别为148.2、352.8℃,分别对应热焓值为-124.92、-233.68 J/g. BB的DSC曲线也有2个明显吸热峰,在61℃的低温峰是脱去吸附水所致,另一个吸热峰的峰顶温度为318.2℃,分别对应热焓值为-9.31、-143.46 J/g. 由于GA、GB、GC和BB的DSC曲线各有其特征,因此也可用DSC法鉴定这些样品.

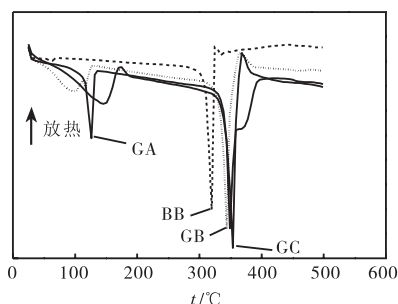


图3 银杏萜内酯A、B、C和白果内酯的DSC曲线

Fig.3 DSC curves of ginkgolides A, B, C and bilobalide.

2.3 萜内酯A、B、C和白果内酯的熔点分析

熔点是衡量药物质量的重要指标,综合分析GA、GB、GC和BB的TGA和DSC曲线,结果显示GA、GB和GC在100℃附近有失重现象和吸热峰出现,根据DSC曲线可以得到GA、GB和GC的熔点分别为343.4、335.2、345.1℃(起始温度).需要说明的是,由于这些样品在90~150℃已经发生了脱水,所以这些熔点值是不够准确的.采用X24型显微熔点测定仪测定GA、GB和GC的熔点,结果GA、GB和GC熔点测定值分别为331~332℃、293~297℃、312℃,这些结果较DSC值误差较大.对于BB而言,其TGA曲线在低温下(60℃附近)没有失重现象,DSC曲线的低温峰热焓值相对较小,分子稳定性较强,可以准确测得其熔点. DSC曲线起始温度为313.3℃,终点温度321.7℃.用X24型显微熔点测定仪测定BB的熔点为315~320℃.

2.4 非等温动力学分析

对银杏萜内酯A的TG-DTG曲线进行非等温动力学处理,求得基础热数据,用Archar微分法和Madhusudan-Krishnan-Ninan(MKN)积分法对所得数据进行拟合,求得不同机理的动力学数据 E 、 $\ln A$ 、

相关系数 r 以及动力学补偿方程.微分方程和积分方程如下:

$$\ln\left[\frac{d\alpha/dt}{f(\alpha)}\right] = \ln A - \frac{E}{RT} \quad (1)$$

$$\ln\left[\frac{g(\alpha)}{T^{1.9215}}\right] = \ln A \frac{E}{\beta T} + 3.7721 - 1.9215 \ln E - 0.12039 \frac{E}{T} \quad (2)$$

式中: α 是转化量; $d\alpha/dt$ 是转化率; T 是绝对温度; A 是指前因子; R 为气体常数; E 指表观化学能; β 为线性升温速率. $f(\alpha)$ 和 $g(\alpha)$ 分别为微分和积分反应机理函数.各种样品的所有线性拟合工作用自编的C语言程序处理.

对银杏萜内酯A热分解反应进行非等温动力学处理,求得基础数据 t 、 α 、 $d\alpha/dt$,结果见表1.

表1 银杏萜内酯A热分解动力学基础数据

Tab.1 Basic data for thermal decomposition of ginkgolides A

序号	$t/^\circ\text{C}$	$\alpha/\%$	$d\alpha/dt$
1	322.50	0.04	1.85×10^{-5}
2	328.33	0.05	2.68×10^{-5}
3	334.17	0.06	4.19×10^{-5}
4	340.00	0.08	6.29×10^{-5}
5	345.83	0.10	8.97×10^{-5}
6	351.67	0.14	1.42×10^{-5}
7	357.50	0.20	2.17×10^{-4}
8	363.33	0.29	3.01×10^{-4}
9	369.17	0.41	3.91×10^{-4}
10	375.00	0.57	4.53×10^{-4}
11	380.83	0.73	3.95×10^{-4}
12	386.67	0.84	2.19×10^{-4}
13	392.50	0.88	8.41×10^{-5}
14	398.33	0.90	4.26×10^{-5}
15	404.17	0.91	2.83×10^{-5}
16	410.00	0.92	2.08×10^{-5}

用上述微分法和积分法对所得数据进行拟合,求得不同机理的动力学数据 E 、 $\ln A$ 以及相关系数 r ,结果见表2.比较积分法和微分法求得的 E 值和 $\ln A$ 值,发现对银杏内酯A的热分解反应符合文献[8]给出的30个方程式中的第16个方程式,方程可表示为 $d\alpha/dt = A \exp(-E/RT)^3 \alpha^{2/3}$;同理,银杏萜内酯B和白果内酯的热分解动力学方程为 $d\alpha/dt = A \exp(-E/RT)^2 (1-\alpha)^{3/2}$,分解符合Chemical reaction机理;银杏萜内酯C的热分解反应符合第6个方程式,两种方法求得的 E 值和 $\ln A$ 值相近,该分解符合三维扩散机理,热分解的动力学方程为 $d\alpha/dt = A \exp(-E/RT)^{3/2} (1-\alpha)^{4/3} [1/(1-\alpha)^{1/3} - 1]^{-1}$.

根据动力学补偿效应表达式, $\ln A = aE + b$ (其中

a 、 b 为补偿参数), 以 $\ln A$ 对 E 用最小二乘法分别对动力学参数数据进行线性拟合, 求得补偿参数 a 、 b 和相关系数 r , 由此得出二者热分解反应动力学补偿效应表达式, 见表 3.

表 2 银杏萜内酯 A 热分解动力学参数
Tab.2 Kinetic parameters for the thermal decomposition of ginkgolides A

序号	积分法			微分法		
	$E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\ln A/\text{s}^{-1}$	r	$E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\ln A/\text{s}^{-1}$	r
1	85.77	21.34	0.989 1	53.93	7.91	0.726 5
2	93.60	23.54	0.982 7	68.57	12.45	0.825 6
3	96.96	23.27	0.984 0	74.95	13.22	0.858 6
4	103.85	25.80	0.986 0	86.94	17.49	0.903 7
5	78.82	16.52	0.977 0	43.99	2.09	0.649 6
6	127.82	34.55	0.987 1	122.89	30.30	0.965 0
7	54.51	12.28	0.985 9	43.98	6.19	0.812 6
8	34.33	5.46	0.984 3	23.79	-0.58	0.618 8
9	24.24	1.93	0.982 3	13.70	-4.04	0.419 6
10	14.15	-1.79	0.977 1	3.61	-7.63	0.123 0
11	9.10	-3.82	0.969 1	1.44	-9.51	0.049 6
12	46.38	8.52	0.982 6	26.00	-0.91	0.571 4
13	48.91	9.07	0.984 1	31.99	0.82	0.671 3
14	39.87	6.73	0.975 7	8.02	-6.63	0.180 1
15	16.92	-1.05	0.965 8	14.93	-14.24	0.346 2
16	9.26	-3.96	0.949 4	22.58	-16.95	0.497 3
17	5.44	-5.64	0.919 3	26.41	-18.39	0.562 0
18	75.82	20.19	0.981 2	79.93	19.00	0.958 0
19	11.94	-1.91	0.838 9	61.95	11.90	0.917 5
20	115.06	32.10	0.987 3	104.53	25.96	0.943 2
21	175.62	51.60	0.987 8	165.08	45.44	0.967 0
22	236.17	70.98	0.988 0	225.63	64.80	0.975 5
23	102.49	30.65	0.968 5	115.89	32.51	0.976 6
24	50.24	9.29	0.984 8	34.99	1.60	0.713 7
25	21.43	0.26	0.979 3	4.52	-7.86	0.136 2
26	20.17	-0.05	0.976 8	0.21	-9.35	0.006 1
27	30.58	3.81	0.955 8	27.93	-18.75	0.434 8
28	24.47	1.77	0.933 3	63.89	-31.16	0.660 5
29	20.13	0.27	0.910 0	99.84	-43.68	0.751 0
30	62.82	14.11	0.978 1	30.97	0.70	0.547 5

表 3 银杏萜内酯 A、B、C 及白果内酯的热分解动力学参数
Tab.3 Kinetic parameters for the thermal decomposition data of ginkgolides A, B, C, bilobalide

样品	$E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\ln A/\text{s}^{-1}$	r	动力学补偿效应表达式	
银杏萜内酯 A	16.92	-1.05	0.965 8	$\ln A = 0.280E - 5.53$	$r = 0.959 6$
银杏萜内酯 B	92.88	27.26	0.988 7	$\ln A = 0.307E - 4.59$	$r = 0.983 0$
银杏萜内酯 C	167.80	49.45	0.974 0	$\ln A = 0.302E - 4.13$	$r = 0.987 2$
白果内酯	89.05	28.76	0.983 0	$\ln A = 0.333E - 4.32$	$r = 0.985 8$

3 结 论

采用热重分析法(TGA)和差示扫描量热法(DSC)分别对银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯进行热特征分析, 结果表明, 这些样品的热重和微商热重曲线都有各自的谱图特征, 高温峰的峰顶温度分别为 375.0、357.5、363.3 °C 和 328.3 °C; 其 DSC 曲线的峰

形、峰位置和峰值也各有特征, 主要表现在高温峰的峰顶温度分别 350.8、345.0、352.8 °C 和 318.2 °C; 分别对应热焓 -239.25、-208.24、-233.68、-143.46 J/g. 利用 TGA 和 DSC 法很容易鉴定银杏萜内酯 A、B、C 和白果内酯单体. 银杏萜内酯 A、B、C 的稳定性较差, 不能准确测得其熔点; 白果内酯受热稳定, 能够测得其熔点.

(下转第 18 页)