

## 醛酮类药用辅料的振动光谱分析

石蓓佳, 吴莉, 曹玲, 王玉\*

(江苏省食品药品检验所, 南京 210008)

**摘要** 目的: 建立醛酮类药用辅料的拉曼光谱分析方法。方法: 采集了几种醛酮类药用辅料的红外光谱和拉曼光谱, 分别归属其振动光谱峰并分析比较光谱差异与结构之间的关系。结果: 和红外光谱一样, 拉曼光谱可以给出关于化合物结构的指纹信息, 并可和红外光谱相互补充佐证。结论: 建立的方法快速、简便、专属性强, 可用于醛酮类药用辅料的鉴别。

**关键词:** 醛酮类; 药用辅料; 拉曼光谱; 红外光谱

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)03-0523-06

## Vibrational spectra analysis of aldehydes and ketones excipients

SHI Bei-jia, WU Li, CAO Lin, WANG Yu\*

(Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210008, China)

**Abstract Objective:** To develop a Raman spectra method for the analysis of aldehydes and ketones excipients.

**Methods:** IR spectra and Raman spectra of the excipients were collected, respectively, and the attribution of the observed frequencies in the spectra and their association with specific modes of vibration were assigned. According to the structure, the similarities and differences among them were studied by comparing. **Results:** Raman spectra, similar and complementary to IR spectra, can give the fingerprint information about the corresponding structure.

**Conclusion:** The method is rapid, simple and specific for the qualitative analysis of pharmaceutical excipients.

**Key words:** aldehydes and ketones; excipients; Raman spectra; IR spectra

药用辅料(pharmaceutical excipients)对药品质量起着重要作用,近年来发生的严重药物不良反应,有些便与辅料的真假优劣有关<sup>[1]</sup>。为此,国家加强了对药用辅料的监管,同时逐步建立、完善和提高药用辅料质量标准。虽然常用辅料已经制订了相应的药用标准,但许多标准尚存在不完善的情况,如有的控制项目不能全面反映辅料质量,有的鉴别方法缺乏专属性、灵敏性,有的检测方法烦琐、不易操作等;同时,还有相当多的辅料没有药用标准或质量标准存在多样性。特别是许多药用辅料及其类似物,由于结构相似,物理性状和外观极易混淆,以及在价格上的差异,容易被乱用、错用,以致给药品安全带来隐患。因此,加强辅料质量标准研究,建立快速、简便、准确的检测方法非常有意义。

鉴别试验是评价质量最为重要的项目之一,也是进行其他检测项目的前提。和红外光谱一样,拉曼光谱可提供化合物分子振动的重要信息,

是鉴别化合物有效方法,且具有分析速度快、样品无需预处理、不破坏样品,灵敏度较高、样品浓度低等优点<sup>[1~4]</sup>。在前文基础上<sup>[5]</sup>,我们进一步收集常用醛酮类药用辅料的拉曼光谱和红外光谱图,分析比较拉曼和红外光谱特征,结果表明拉曼光谱简便、快速、准确、科学,可选择用于控制药用辅料的质量。

### 1 仪器与试剂

仪器: MMS 拉曼光谱仪(美国海洋光学公司),配有 CCD 数组检测器(512 × 122 像素)和全息光栅(4 × 24 微米),仪器分辨率为 4 cm<sup>-1</sup>,激发光波长为 783.8 nm,激光功率为 70 mW。在 2000 ~ 200 cm<sup>-1</sup> 波数之间进行拉曼光谱扫描,积分时间为 2 s。

DXR 拉曼光谱仪(Thermo Nicolet 公司),仪器分辨率为 1 ~ 2 cm<sup>-1</sup>,激发光波长为 780 nm,激光功率为 10 mW。在 3400 ~ 400 cm<sup>-1</sup> 波数之间进行拉曼光谱扫描。

通讯作者 Tel: (025) 86631982; Email: yuwanga@hotmail.com

NICOLET 6700 FT - IR 红外光谱仪由 Thermo Electron Corporation 提供 ,配有 DTGS KBr 检测器 ,仪器分辨率为 4 cm<sup>-1</sup>。在 4000 ~ 400 cm<sup>-1</sup>波数之间进行红外光谱扫描。

药用辅料由江苏省食品药品检验所分别购自各有关单位。

### 2 实验方法

拉曼光谱测定中 ,样品直接装入干净玻璃瓶中进行激光扫描。所有光谱图均是一次性扫描的结果 ,且没有经过光谱平滑化处理。数据处理和图谱标识通过 Originpro7.0 软件程序完成。

红外光谱测定中 ,固体样品采用 KBr 压片法 ,液体样品采用 KBr 涂片法。每张图谱均是扫描 4 次的结果 ,没有经过光谱平滑化处理。数据采集和作图采用 NICOLET OMNIC 红外分析处理软件。

### 3 结果与讨论

**3.1 醛类化合物** 苯甲醛( benzaldehyde , phenylaldehyde) 为常用的食用香料 ,在饮料、糕点、饼干、糖

果、面包等行业有着广泛用途;在医药行业也有广泛的应用 ,许多药物的生产以苯甲醛为起始原料;还可用作制剂的溶剂、增塑剂和低温润滑剂等。香草醛 ( vanillin) 又称香兰素 ,亦称香茅醛 ,是一种重要的香料。用作定香剂、协调剂和变调剂 ,广泛用于化妆香精 ,也是饮料、食品和药品的增香剂。

图 1 和图 2 分别为苯甲醛和香草醛的拉曼光谱和红外光谱。所有的光谱振动频率及其归属见表 1。

虽然苯甲醛和香草醛都是芳香醛 ,但由于香草醛间位多了一个甲氧基 ,对位多了一个羟基 ,因此 ,它们的振动光谱有比较大差异。酚羟基在 3500 ~ 2800 cm<sup>-1</sup> 范围有一个宽大的红外吸收峰 ,甲基在 3000 cm<sup>-1</sup> 左右给出 CH<sub>3</sub> 伸缩振动红外吸收 ,这是香草醛和苯甲醛区别之一。苯甲醛的 C = O 伸缩振动在 1702 cm<sup>-1</sup> 处有一个强的红外吸收峰 ,在 1695 cm<sup>-1</sup> 处拉曼散射谱线也很强;香草醛分别在 1663 cm<sup>-1</sup> 和 1665 cm<sup>-1</sup> 处红外吸收峰和拉曼散射谱线均很强 ,这可能归属于 C = O 伸缩振动 根据经验理论 ,

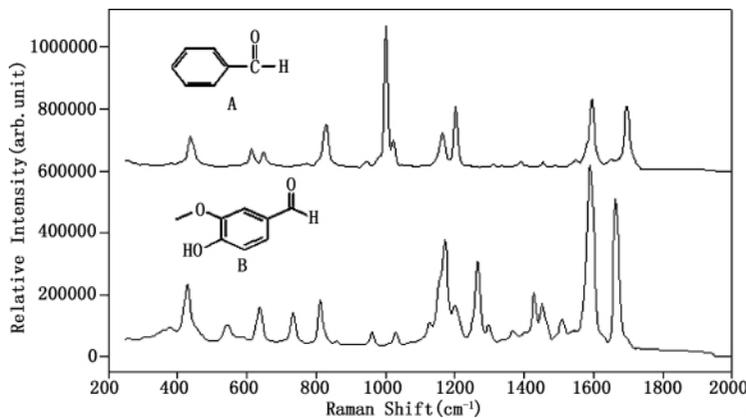


图 1 苯甲醛(A)和香草醛(B)的拉曼光谱图

Fig 1 Raman spectra of benzaldehyde(A) and vanillin(B)

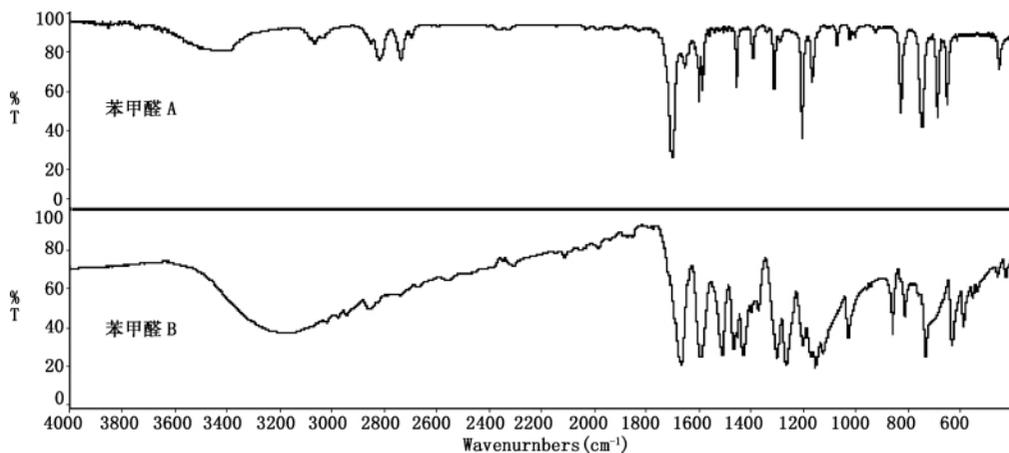


图 2 苯甲醛(A)和香草醛(B)的红外光谱图

Fig 2 IR spectra of benzaldehyde(A) and vanillin(B)

表 1 醛类化合物的光谱振动频率及其归属  
Tab 1 Raman and IR shifts and assignments of aldehydes

benzaldehyde( 苯甲醛)		Vanillin( 香兰素)		Assignment( 归属)
Raman	IR	Raman	IR	
			3172s	CH 伸缩振动( CH stretching)
	3064w		3020m	苯环上 CH 伸缩振动( $\Phi$ H stretching)
			2975m 2945m	CH <sub>3</sub> 上 CH 伸缩振动( CH <sub>3</sub> stretching)
	2819m 2737m		2856m 2739m	CH 伸缩振动、弯曲振动及费米共振 ( CH stretching、CH bending、fermi resonance)
1695s	1702vs	1663vs	1665vs	醛 C = O 伸缩振动( C = O stretching)
1597s ,1550vw ,1456vw	1597s ,1584s ,1456s	1591vs ,1511w ,1453m	1589vs ,1509vs ,1466s	苯环 C = C 伸缩振动( C = C( ring) stretching)
		1429m ,1370w	1431s ,1374vw	甲基弯曲振动( CH <sub>3</sub> bending)
1203s ,1163m ,1021m	1311s ,1204vs , 1167m ,1023w	1297w ,1265s ,1203m ,	1300vs ,1266vs ,1200s ,	芳环氢的面内弯曲振动、CC 弯曲振动、COC 伸缩振动
		1170s ,1126w ,1028w	1171s ,1154vs ,1124s ,1028m	$\Phi$ H bending in plane + CC bending + COC stretching
1000vs		962w		苯环呼吸振动( Ring breathing)
827m	828s ,745s ,688s	859vw ,812m ,734m	859m ,812m ,733s	苯环上的碳氢键面外弯曲振动、CC 伸缩振动 ( $\Phi$ H bending out of plane + $\nu$ ( C—C ) )
648w ,614w ,437m	650m	636m ,544w ,429m	632m ,589m	环变形 ,CH 弯曲及混合振动 ( Ring deformation + CH bending + mixed vibrations)

注( note) : v—very; s—strong; m—moderate; w—weak.

C = O 伸缩振动一般出现在 1730 ~ 1700  $\text{cm}^{-1}$  范围, 香草醛 C = O 伸缩振动为什么会有如此大的位移, 可能的解释是其对位和间位都有比较强的电负性氧原子, 离域电子结构减少了双键的电子强度, 降低了 C = O 伸缩力常数, 导致伸缩振动频率向低波数有较大位移。

苯甲醛在 1597  $\text{cm}^{-1}$ 、1584  $\text{cm}^{-1}$ 和 1456  $\text{cm}^{-1}$ 处红外吸收峰均很强, 可归属于苯环的 C = C 伸缩振动, 同样振动在拉曼光谱中, 仅在 1597  $\text{cm}^{-1}$ 处有一个强谱线, 而 1550  $\text{cm}^{-1}$ 和 1456  $\text{cm}^{-1}$ 处拉曼散射则几乎观察不到; 相对于苯甲醛这一区域的振动光谱, 香草醛红外吸收峰和拉曼谱线位置有一定的位移, 分别在 1589  $\text{cm}^{-1}$ 、1509  $\text{cm}^{-1}$ 和 1466  $\text{cm}^{-1}$ 有强的红外吸收峰, 拉曼光谱在 1591  $\text{cm}^{-1}$ 处为强峰, 在 1511  $\text{cm}^{-1}$ 处为弱峰, 在 1453  $\text{cm}^{-1}$ 处为中等强度的峰。

香草醛的红外吸收峰和拉曼谱线分别在 1430  $\text{cm}^{-1}$ 和 1370  $\text{cm}^{-1}$ 处一强一弱, 可归属于甲基弯曲振动。苯甲醛分子中不存在甲基, 因此也不存在这一振动, 可用于区别这两个化合物。

在 1311  $\text{cm}^{-1}$  ~ 1124  $\text{cm}^{-1}$  范围内, 无论是红外光谱还是拉曼光谱, 两个化合物均呈现出一组谱峰, 这些峰可归属为芳环氢的面内弯曲振动、CC 弯曲振动或 CO 伸缩振动。值得注意的是, 香草醛在 1265  $\text{cm}^{-1}$ 左右和 1154  $\text{cm}^{-1}$ 处呈现很强的振动, 这可能是由香草醛分子中醚的 C - O - C 伸缩振动所引起。

苯甲醛的苯环呼吸拉曼振动峰出现在 1000

$\text{cm}^{-1}$ 处, 但香草醛拉曼光谱中没有相应的拉曼散射峰, 仅在 962  $\text{cm}^{-1}$ 处观察一个弱峰, 这是因为当苯甲醛对位或邻位有取代时, 这一振动会发生位移或消失。这是鉴别香草醛的又一个重要信息。

苯环上的碳氢键面外弯曲振动在 900 ~ 690  $\text{cm}^{-1}$ 出现强的红外吸收峰, 是由于苯环上相邻碳氢键振动强烈偶合而产生的, 它们的位置由环上的取代形式来决定。由于两个化合物的苯环取代基数目及取代位置的不同, 这一区域的红外光谱和拉曼光谱都有较大差异。苯甲醛是单取代芳环化合物, 分别在 688  $\text{cm}^{-1}$ 和 745  $\text{cm}^{-1}$ 处出现两个强的红外吸收, 和经验理论预测结果一致。香草醛是 1, 2, 4 三取代, 苯环上有两个相邻氢和一个孤立氢, 归属于同样的苯环上的碳氢键面外弯曲振动, 分别在 812  $\text{cm}^{-1}$ 出现一个中等强度的吸收峰, 在 733  $\text{cm}^{-1}$ 出现一个强吸收峰。

苯甲醛在 828  $\text{cm}^{-1}$ 处振动峰和香草醛在 859  $\text{cm}^{-1}$ 处的振动峰, 可能是由 C - C 伸缩振动所引起。更低波数的振动可归因于由环变形, CH 弯曲及混合振动, 则在此不作详细讨论。

3.2 酮类化合物 丙酮( acetone) 是一种无色透明液体, 医药工业上主要作为溶剂, 也可作为合成有关药物的重要原料。丙酮主要用于中枢神经系统的抑制和麻醉作用, 高浓度接触可能出现肝、肾和胰腺的损害。由于其毒性低, 代谢解毒快, 急性中毒较为少见。乙酰丙酮( acetylacetone) 又名 2, 4 - 戊二酮, 无

色或微黄色液体,有酯的气味。主要用作醋酸纤维素的溶剂,及有关药物中间体。吸入、摄入或经皮肤吸收对身体有害,对眼睛和皮肤有刺激作用。

图3和图4分别为丙酮和乙酰丙酮的拉曼光谱和红外光谱。所有的光谱振动频率及其归属分别见表2。

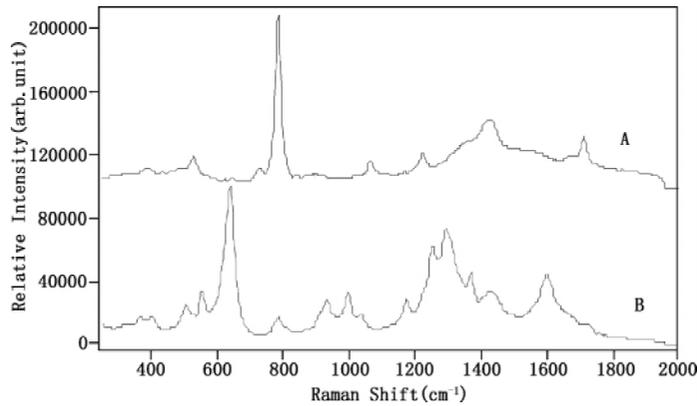


图3 丙酮(A)和乙酰丙酮(B)的拉曼光谱图

Fig 3 Raman spectra of acetone (A) and acetylacetone (B)

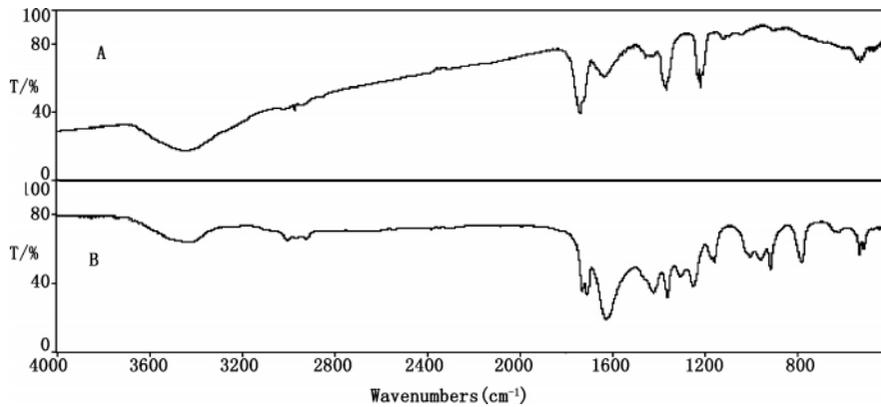


图4 丙酮(A)和乙酰丙酮(B)的红外光谱图

Fig 4 IR spectra of acetone (A) and acetylacetone (B)

表2 酮类化合物的光谱振动频率及其归属

Tab 2 Raman and IR shifts and assignments of ketones

丙酮(acetone)		Acetylacetone(乙酰丙酮)		Assignment(归属)
Raman	IR	Raman	IR	
	2970s		2965vw 2925w	甲基伸缩振动(CH <sub>3</sub> stretching) 亚甲基伸缩振动(CH <sub>2</sub> stretching)
1706m	1739s, 1635m	1597m	1728s, 1709s, 1624v	C=O 伸缩振动(C=O stretching)
1419m, 1355vw	1456w, 1366s	1425m, 1366m	1456w, 1420s, 1361s	CH 弯曲振动(CH <sub>3</sub> bending + CH <sub>2</sub> bending)
1219w	1220s, 1206m	1294s, 1252s, 1170m	1249s, 1157m	CH 面外弯曲振动(CH bending out of plane)
1066w, 786vs, 727 w		1035w, 997m, 930m, 786w, 640vs	915m	CC 不对称伸缩振动、CH 弯曲振动 (CC stretching + CH bending)
528w, 389vw	527w	552m, 505w, 401vw, 369w	530w, 510w	CH <sub>2</sub> 摇摆、CH 弯曲振动及混合振动 (CH <sub>2</sub> rocking + CH bending + mixed vibration)

在高波数范围,可以观察到甲基和亚甲基伸缩振动,乙酰丙酮 2925 cm<sup>-1</sup> 处的红外吸收峰应是 CH<sub>2</sub> 伸缩振动,丙酮分子不含亚甲基,该峰缺失与否可鉴别之。丙酮和乙酰丙酮都含有羰基,在红外和拉曼

光谱上均出现明显的 C=O 伸缩振动峰,光谱的位置和强度各有不同,比对两者光谱可区分之。

1456 ~ 1355 cm<sup>-1</sup> 范围的一系列强度不等的振

动峰可归属于 CH 弯曲振动,一般很难区分 CH<sub>2</sub> 和 CH<sub>3</sub> 弯曲,但从乙酰丙酮分子含有亚甲基,可基本判断 1425 cm<sup>-1</sup> 处中等强度拉曼谱线,1420 cm<sup>-1</sup> 处的强红外吸收是由 CH<sub>2</sub> 伸缩振动所引起。

乙酰丙酮拉曼光谱在 1294 cm<sup>-1</sup>、1252 cm<sup>-1</sup> 处出现强的、1170 cm<sup>-1</sup> 处出现中等强度的 CH 面外弯曲振动,而丙酮在相同区域内难以观察到拉曼振动峰。

值得注意的是,在 1066 ~ 600 cm<sup>-1</sup> 范围内,除乙酰丙酮有一个中等强度峰外,几乎没有红外吸收峰,而拉曼振动的谱线要多且强;丙酮在 786 cm<sup>-1</sup> 有一个强的拉曼谱线,乙酰丙酮呈现一组中等强度的谱线,这可能是由于丙酮和乙酰丙酮对称性高,拉曼的不对称伸缩振动比红外强的缘故。两个化合物最直观的区别是拉曼光谱分别在 786 cm<sup>-1</sup> 和 640 cm<sup>-1</sup> 呈现两个最强峰,这些拉曼位移相差较多,分别准确进行归属有一定的困难,可能是 CC 不对称伸缩振动或是 CH 弯曲振动所引起。但是,对有对称性结构化合物的解析,拉曼光谱比红外光谱可能更容易提供更为有用的结构信息,从而达到快速鉴别的目的。

**3.3 聚维酮** 聚维酮是一种水溶性的合成聚合物,主要成分为 N-乙烯吡咯烷酮。具有粘合、增稠、分散、成膜、络合等特性,用作颗粒、片剂的粘结剂,液体制剂的增稠剂、助悬剂,针剂的助溶剂和稳定剂,包衣的成膜剂和色素分散剂,难溶药物的共沉淀剂,眼药的延效剂和润滑剂以及可控释放剂型的缓释剂等。聚维酮为 1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物,白色至乳白色粉末;平均分子量为 3.8 × 10<sup>4</sup>,分子式为 (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>n</sub>,其中 n 代表 1-乙烯基-2-吡咯烷酮链节的平均数。聚维酮分子量用其水溶液相对于水的黏度来表征,以 K 值来表示,K 值在 10 ~ 120 之间。根据 K 值不同可分为多种型号,其中应用最广泛的为 K15、K30 及 K90。

中国药典<sup>[6]</sup> 仅记载 K30 的质量标准,而英美药典将所有聚维酮 K 系列以一个总的标准来记载<sup>[7-8]</sup>。图 5 和图 6 分别为聚维酮 K30 及 K90 的拉曼和红外光谱,所有的光谱振动频率及其归属分别列在表 3 中。

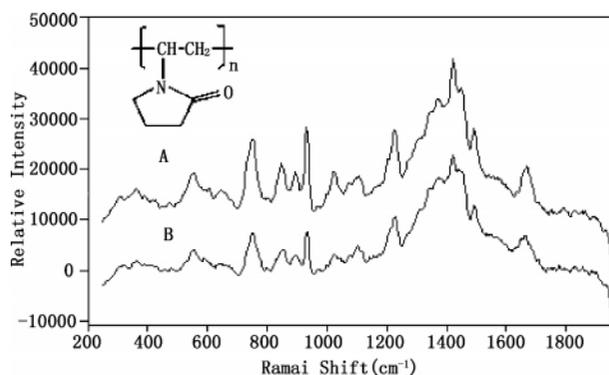


图 5 聚维酮 K30(A) 和聚维酮 K90(B) 的拉曼光谱

Fig 5 Raman spectra of PVP K30(A) and PVP K90(B)

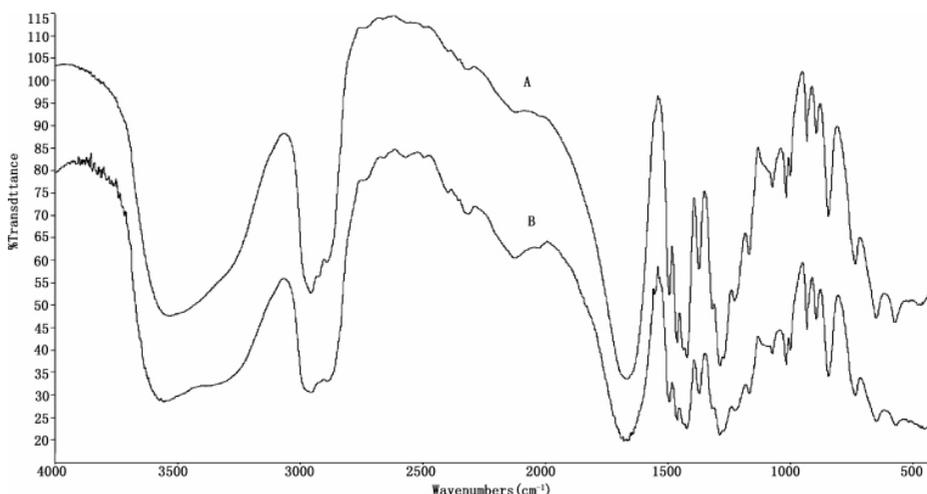


图 6 聚维酮 K30(A) 和聚维酮 K90(B) 的红外光谱

Fig 6 IR spectra of PVP K30(A) and PVP K90(B)

表3 聚维酮的光谱振动频率及其归属  
Tab 3 Raman and IR shifts and assignments of PVP

PVP K30(聚维酮 K30)		PVP K90(聚维酮 K90)		assignment(归属)
Raman	IR	Raman	IR	
	2955vs, 2926sh, 2892sh		2955vs, 2926sh, 2891sh	CH 不对称和对称伸缩振动 (CH and CH <sub>2</sub> antisymmetry & symmetry stretching)
1669m	1666vs	1661m	1652vs	C=O 伸缩振动(C=O stretching)
1493s	1494s, 1463s	1493s	1494s, 1462s	CH、CH <sub>2</sub> 弯曲振动(CH and CH <sub>2</sub> bending)
1422vs, 1370s	1422s, 1373m	1419vs, 1373s	1422s, 1371m	环呼吸振动(Ring breathing)
1226s, 1110m	1288vs, 1228m, 1168m	1229s, 1103m	1287vs, 1227m, 1168m	CN 对称和不对称伸缩振动 (C-N symmetry & antisymmetry stretching)
	1073w		1074w	CC 伸缩振动(CC stretching)
1021m	1018w, 1001vw	1024m	1017w, 1001vw	CN 不对称伸缩振动(CN antisymmetry stretching)
930s, 895m	933vw, 894vw	934s, 895m	933vw, 895vw	环瞬时振动(Ring instantaneous vibration)
848m	845m	852m	845m	CN 对称伸缩振动(CN symmetry stretching)
749s	735m	749s	735s	CH <sub>2</sub> 弯曲振动(CH <sub>2</sub> bending)
556m, 361w	649m, 574m, 502m	552m, 365w	648m, 586m, 466m	弯曲振动、环变形、CH 面外弯曲振动 (CH bending and ring deformation(C-H))

比对聚维酮 K30 和 K90 的拉曼和红外光谱, 无论是光谱的轮廓、峰的位置还是峰线的强度都有极高的相似性, 两者的拉曼散射和红外吸收基本上一致。这是因为振动光谱所给出的是分子结构中官能团的信息, 聚维酮为 1-乙基-2-吡咯烷酮均聚物, 不论聚合度多大, 无非是官能团的重复排列, 振动光谱不会随聚合物的分子量大小而不同。但是, 如果和聚合前的 1-乙基-2-吡咯烷酮的红外光谱相比, 聚维酮的红外光谱中峰位和强度均有明显的不同。在前者光谱中, 乙烯基的红外吸收在 1706 cm<sup>-1</sup> 左右, 而在后者的光谱中则观察不到, 证明聚合是发生在这一官能团上。

值得注意的是, 和单体化合物相比, 聚合物的拉曼和红外峰一般显得宽大而钝, 这是因为同一基团在聚合物中重复排列, 但化学的微环境有可能不同, 从而使振动呈现一定范围的分布。这也可作为辨识聚合物的方法。

此外, 在 3550 cm<sup>-1</sup>、2310 cm<sup>-1</sup> ~ 2120 cm<sup>-1</sup> 范围处, 聚维酮的红外光谱中均有一定程度的吸收, 和该聚合物的结构不相对应, 其原因需进一步研究。

#### 4 总结

由上述分析可知, 无论是采用红外光谱或还是拉曼光谱, 均可以很方便的鉴别上述醛、酮类药用辅料, 但是红外吸收光谱谱线多而复杂, 不及拉曼谱带清晰可辨。因此仅凭借拉曼谱带就可以区别上述化合物, 表明拉曼光谱用于鉴别试验准确又简便, 在某些方面比红外光谱具有一定的优势。

国外药典采用红外光谱法鉴别聚维酮<sup>[7, 8]</sup>, 可

以有效地分析聚合前后结构变化, 但是, 无论是红外光谱还是拉曼光谱, 不能用于区分不同聚合度的同一类聚合物。值得注意的是, 聚合物的振动光谱可能会有一定展宽, 这是聚合物中官能团重复排列, 而化学微环境可能不同所引起。

#### 参考文献

- SHI Zheng-yu(师振宇), HUANG Shan(黄山), FANG Kun(方堃). The study on characteristics and applications in raman spectra of the mixture containing benzene. (含苯混合液拉曼光谱的特征及其应用的研究). *Physics Engineering*(物理与工程) 2007, 17(3): 63
- JIA Ting-jian(贾廷见), LI Peng-wei(李朋伟), SHANG Zhi-guo(尚治国) et al. The study on raman and infrared spectra of furfural molecule(糠醛分子的拉曼光谱与红外光谱研究). *J Light-scattering*(光散射学报) 2007, 19(1): 1
- CHEN Chen(陈晨), ZHANG Guo-ping(张国平). Raman Spectroscopy Technology for Sudan I, II and III(苏丹红 I、II 和 III 的拉曼光谱研究). *Optics Optoelectronic Technol*(光学与光电技术), 2007, 5(1): 61
- Yu Wang, Ke Yu, Sihuan Wang. Vibrational spectra study on quinolones antibiotics. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2006, 65(1): 159
- CAO Lin(曹玲), SHI Bei-jia(石蓓佳), WU Li(吴莉) et al. Quantitative analysis of carboxylic acids and derivatives commonly used as pharmaceutical excipients by Raman spectra(常用羧酸类及其衍生物药用辅料的拉曼光谱鉴别). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志) 2010, 30(3): 484
- ChP(中国药典). 2005. Vol II(二部): 921
- BP. 2009. 1682
- USP32/NF27, 2009. 3354

(本文于 2010 年 3 月 3 日收到)