

# D-, L-和 DL-奥硝唑随温度变化的太赫兹光谱<sup>\*</sup>

马金龙<sup>1)</sup> 徐开俊<sup>2)B)</sup> 李 哲<sup>4)</sup> 金飏兵<sup>1)†</sup> 傅 荣<sup>1)</sup>  
张彩虹<sup>1)</sup> 吉争鸣<sup>1)</sup> 张 仓<sup>5)</sup> 陈兆旭<sup>4)</sup> 陈 健<sup>1)</sup> 吴培亨<sup>1)</sup>

1) 南京大学超导电子学研究所, 南京 210093)

2) 南京大学化学化工学院, 南京 210093)

3) 中国药科大学物理化学研究室, 南京 210009)

4) 南京大学理论与计算化学研究所, 南京 210093)

5) 南京圣和药业有限公司, 南京 210038)

(2008 年 9 月 28 日收到, 2009 年 1 月 13 日收到修改稿)

利用太赫兹时域光谱 (terahertz time domain spectroscopy, THz-TDS) 技术, 在 6 K 到 298 K 之间, 测量了 D-, L-和 DL-奥硝唑随温度变化的太赫兹 (THz) 光谱. 实验结果表明, 在 0.3 到 2.5 THz 波段, 在常温时 D-和 L-奥硝唑的吸收峰几乎相同, 但与 DL-奥硝唑的吸收峰存在差异, 到低温时这种差异变得更加明显, 为鉴别奥硝唑旋光异构体与其消旋体提供了新的方法. 低温时观察到了在常温时很难分辨的吸收峰, 为振动模式指认提供更多的信息. 随着温度的升高, 吸收峰中心频率朝着低频的方向单调偏移. 通过对实验数据的拟合, 发现振动模式随温度变化符合 Bose-Einstein 统计规律. 最后对奥硝唑旋光异构体及其消旋体分子进行量子化学计算, 并模拟得到 0.2—2.5 THz 的低频振动光谱. 根据光谱实验结果, 从分子水平上对其特征吸收信号进行了理论分析.

关键词: 振动光谱, 奥硝唑, 对映异构体, THz 时域光谱技术

PACC: 3220F, 8715B, 3580B

## 1. 引言

许多生物和药物分子集体振动模式的振动能级和转动能级的频率范围都落在太赫兹 (0.1—10 THz) 波段, 因此太赫兹波谱可以反映分子构型、构象、晶形的差异以及分子之间弱相互作用的不同<sup>[1,2]</sup>, 是一种有效的研究生物分子和药物分子的构型、构象和晶形的手段<sup>[3-7]</sup>.

药物分子的结构特异性是影响生物利用度的关键性因素. 结构中含有手性碳原子的药物分子与其对映异构体在人体内的药理活性、代谢过程及毒性存在显著差异<sup>[8,9]</sup>. 近年来, THz 光谱技术已逐步被用来进行光学异构体的研究<sup>[10,11]</sup>.

奥硝唑 (Ornidazole) 是继甲硝唑、替硝唑之后的第 3 代新型硝基咪唑类衍生物, 具有良好的抗厌氧菌和抗滴虫作用<sup>[12]</sup>. 奥硝唑原药和代谢物均有活性, 作用于厌氧菌、阿米巴虫、贾滴虫和毛虫细胞的

DNA, 使其螺旋结构断裂或阻断其转录复制而致死亡. 最近的研究表明左旋奥硝唑具有更低的副作用, 右旋奥硝唑对中枢神经细胞的毒性明显大于左旋奥硝唑, 其原因可能是右旋奥硝唑对浦肯野氏神经细胞损伤较大<sup>[13]</sup>.

本文利用太赫兹时域光谱 (terahertz time domain spectroscopy, THz-TDS) 技术, 对手性对映体奥硝唑及其外消旋化合物随温度变化的 THz 光谱进行了测量分析. 温度变化范围为 6—298 K. 测量结果表明, 在 0.3—2.5 THz 波段, 常温下的 D-和 L-奥硝唑的频谱几乎相同, 但与 DL-奥硝唑的频谱存在差异, 到低温下这种差异变得更加明显, 这为区分对映异构体与其消旋体提供了新的方法. 低温时特征吸收峰变尖锐, 观察到了常温下很难分辨的吸收峰, 为振动模式的指认提供了必要的实验结果. 对吸收峰的频率随温度变化的关系作了拟合, 发现振动模式随温度的分布符合 Bose-Einstein 统计规律. 最后, 本文利用量子化学计算方法, 对 D-和 L-奥硝唑分子及其消旋

<sup>\*</sup> 国家重点基础研究发展计划 (973) 项目 (批准号: 2007CB10404), 教育部“新世纪优秀人才支持计划”资助的课题.

<sup>†</sup> E-mail: bjbjin@nju.edu.cn

体的振动光谱进行了理论模拟,并对实验的特征吸收峰进行微观振动模式的理论分析。

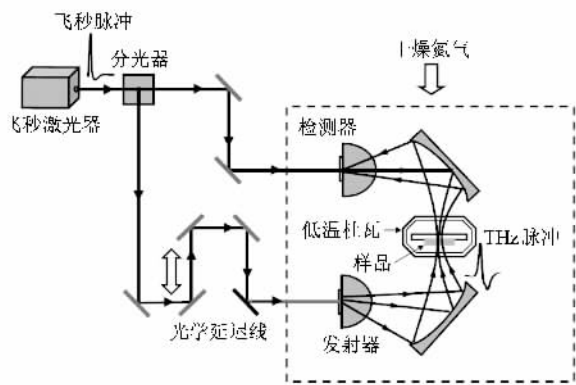


图1 低温 THz-TDS 实验装置示意图

## 2. 实验与数据处理

图1为低温 THz-TDS 系统实验装置示意图。锁模钛蓝宝石激光器产生飞秒脉冲,其中心波长为 800 nm,脉冲宽度小于 100 fs,重复频率 82 MHz。GaAs 光电导天线分别安装在两个高阻硅半球透镜上形成 THz 发射器和探测器。飞秒激光束被分成两路,一路作为抽运光通过时间延迟装置射向光电导天线激发 THz 波,另一路作为探测光与 THz 波同时到达光电导天线探测 THz 波。样品放置在牛津公司的光学低温恒温器中,温度控制范围为 4—300 K,系统的有效带宽为 0.2—3 THz,信噪比大于 1000,频谱分辨率好于 30 GHz。由于水蒸气对 THz 波有较大的吸收,为了减小空气中水蒸气对 THz 波的强烈吸收并提高信噪比,实验中,将 THz 光路置于充有干燥氮气的密封罩中(如图1中虚线框所示),使其中的相对湿度小于 3%。

奥硝唑多晶粉末样品由南京圣和药业有限公司提供,样品纯度大于 99%,使用之前未经过进一步纯化处理。奥硝唑的结构式如图2。样品制备采用粉末研磨压片的方法。由于纯晶体奥硝唑粉末难以压片成型且对 THz 波有很强的吸收,所以本实验选择光谱分辨级的高密度聚乙烯(购于 SigmaAldrich 公司)粉末作为支撑、稀释材料。聚乙烯在太赫兹波段几乎是完全透明的<sup>[14]</sup>,因此它适合作样品压片的支撑和稀释材料。将样品粉末(D-、L-和 DL-奥硝唑)与聚乙烯粉末按 1:2 的质量比混合均匀,在玛瑙研钵中充分研磨后,采用 3.4 t 压成直径为 13 mm,厚度

为分别为 0.82、0.82 和 0.98 mm 的圆盘形薄片,试片结构均匀,表面无裂缝,两平面保持平行,以减少测量时的散射。将样品置于 THz 光的焦点处测量其时域光谱。研究表明,将纯奥硝唑样品与聚乙烯粉末按照不同比例进行混合研磨测量,若配比不同,则测量得到的有效吸收光谱范围和吸收峰强度都不同,其原因是随着样品浓度的降低,吸收强度减弱,但是由于是同一种样品,所以吸收峰的位置不会改变,且相对吸收强度不变,对实验结果不会有影响。本实验分别采用 1:1、1:2 和 1:3 等比例进行测量,结果表明,质量比 1:1 时吸收强度较大,但是有效吸收光谱的范围很窄,而质量比 1:3 时,吸收光谱范围加宽但是吸收强度很小,造成有些吸收峰很难分辨出来。为了得到较宽有效吸收光谱以及清晰的吸收峰,本文选择样品粉末与聚乙烯粉末 1:2 的质量比进行测量,实验具有重复性。

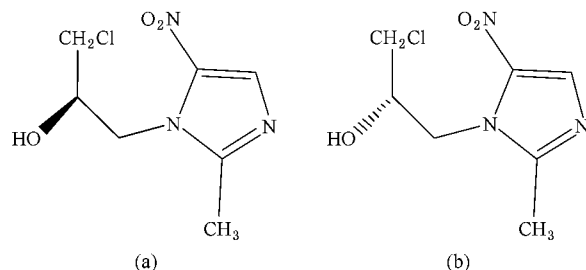


图2 (a) D-奥硝唑和 (b) L-奥硝唑的分子结构

在实验过程中,分别测量置入样品前后的 THz 时域信号,分别记作参考信号  $E_r(t)$  和样品信号  $E_s(t)$ ,并进行快速傅里叶变换(FFT)获得相应的频域谱  $E_r(\omega)$  和  $E_s(\omega)$ ,从而可以得到传输函数  $\hat{H}(\omega)$ <sup>[15-17]</sup>:

$$\begin{aligned}\hat{H}(\omega) &= \frac{E_s(\omega)}{E_r(\omega)} = \frac{4\tilde{n}}{(\tilde{n}+1)^2} e^{-i(\tilde{n}-1)d\omega/c} \\ &= \rho(\omega) e^{-i\phi(\omega)},\end{aligned}\quad (1)$$

其中,  $\tilde{n} = n(\omega) - i\kappa(\omega)$  为样品的复折射率,实部为折射率,虚部为消光系数,  $\rho(\omega)$  为振幅,  $\omega$  为角频率,  $c$  为真空中的光速,  $\phi(\omega)$  为样品和参考信号的位相差,  $d$  为样品的厚度。当  $\kappa \ll n$  时,可以得到样品折射率  $n(\omega)$  和吸收系数  $\alpha(\omega)$  的计算公式

$$n(\omega) = \frac{\phi(\omega)c}{\omega d} + 1, \quad (2)$$

$$\alpha(\omega) = \frac{2\kappa(\omega)\omega}{c} = \frac{2}{d} \ln \frac{4n(\omega)}{\rho(\omega)(n(\omega)+1)^2} \quad (3)$$

由于 THz 波在低温恒温器窗口之间存在反射,

在时域信号主脉冲后面会出现一个明显的回波,如图 3(a) 箭头所指,该回波信号会使频谱的低频部分出现振荡行为.图 3(b) 给出了 0.3—1.5 THz 范围内的时域信号的频谱,从图上可以很明显地发现频谱的振荡行为.为了消除该回波的影响,本文在处理数据时,采用对时域信号加窗滤波的方法,滤掉主脉冲后面的回波,如图 3(a) 虚线部分,然后再进行 FFT 变换,就可以得到较为平滑的频谱,如图 3(b) 实线部分.

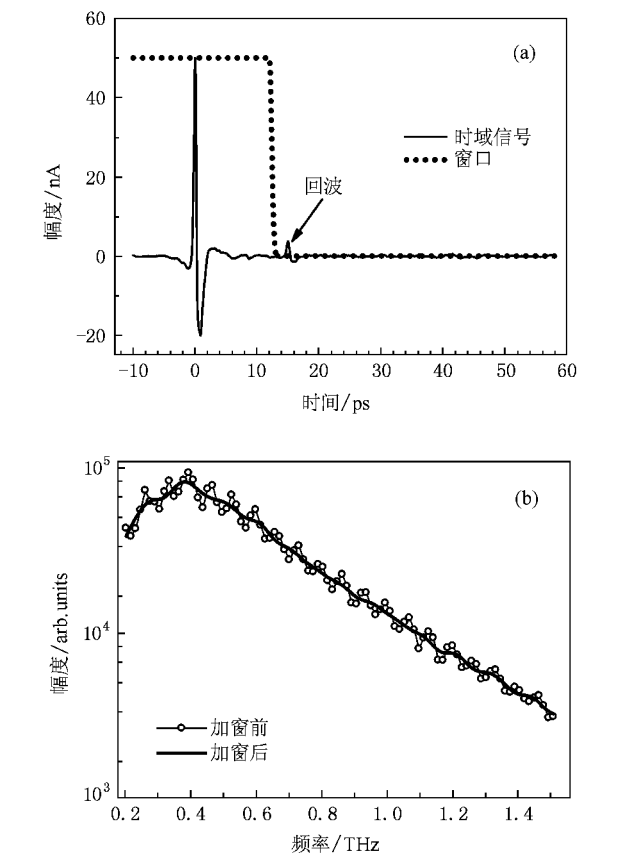


图 3 加窗前后的(a)时域信号和(b)FFT 谱

3. 结果与讨论

室温下 D- ,L-和 DL-奥硝唑三个样品在 0.3—2.5 THz 波段的吸收谱,如图 4 所示.从图中可见,在 0.3—2.5 THz 波段,D-和 L-奥硝唑的吸收谱几乎相同,在 1.21 THz 附近有明显的吸收峰,在 1.52 和 1.72 THz 附近有弱吸收峰,而 DL-奥硝唑的吸收谱和旋光体吸收谱存在明显差异,在 1.01 ,1.83 和 2.28 THz 附近出现明显吸收峰,在 1.53 THz 附近出现弱吸收峰.这种差别可能与其晶体结构差异有关,

这为鉴别旋光体与其消旋体提供了快速有效的方法.

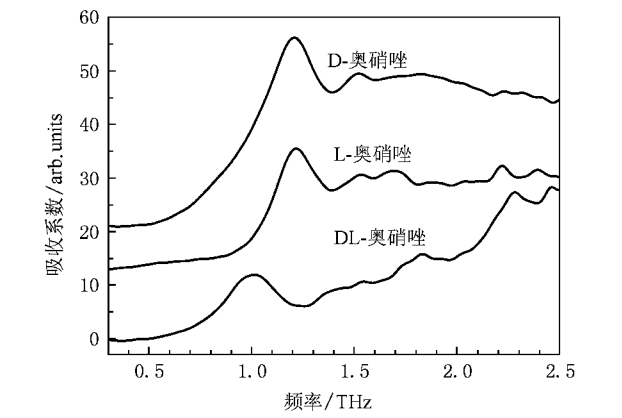


图 4 D- ,L-和 DL-奥硝唑室温下的吸收谱.为清晰起见,谱线竖直偏移

图 5 是温度在 6—298 K 下 D- ,L-和 DL-奥硝唑从 0.3—2.5 THz 波段的吸收系数曲线.从图 5 可以看出三种样品在 6—298 K 下的太赫兹光谱有明显的不同,表现为:1)在 298 K 时一些不易被观察到的吸收峰在 6 K 时变得明显且尖锐,如 L-奥硝唑在 298 K 时,在 1.21 THz 附近有强吸收峰,在 1.52 和 1.72 THz 附近有弱吸收峰,而在 6 K 时这三个吸收峰频率分别升高到 1.35 ,1.69 和 1.83 THz,更重要的是吸收强度明显变强,同时 2.05 和 2.31 THz 附近出现了两个吸收峰,这两个吸收峰在常温下几乎不能被观察到;2)在 6 K 时,能观察到 THz 的精细谱,如 DL-奥硝唑在 298 K 时的吸收峰 1.01 THz,但到 6 K 时劈裂为 0.96 和 1.35 THz 两个吸收峰.由此可见,低温谱反映更多振动模式信息,这些信息对以后振动模式的指认提供了可靠的实验依据.

为了能定量的描述频率随温度的变化关系,本文给出了 D- ,L-和 DL-奥硝唑随温度变化的 THz 吸收谱,如图 6.从图中可以看出吸收峰的中心频率随着温度的升高而逐渐降低.如果认为这种频率偏移现象是由分子之间振动势能曲线的非简谐项引起的,并假设振动模式随温度变化的分布服从 Bose-Einstein 统计规律,则吸收峰中心频率随温度的升高所作的红移可以用下面这个经验公式来拟合<sup>[5,18—20]</sup>:

$$\nu(T) = \nu_0 - AT_c/(e^{T_c/T}-1), \tag{4}$$

其中  $\nu_0$  是 0 K 时振动模式吸收峰的中心频率, $A$  是一常数, $T_c$  是该振动模式能量的特征温度.作为例子,这里分别取了在 6 K 时 L-奥硝唑的 1.35 THz ,

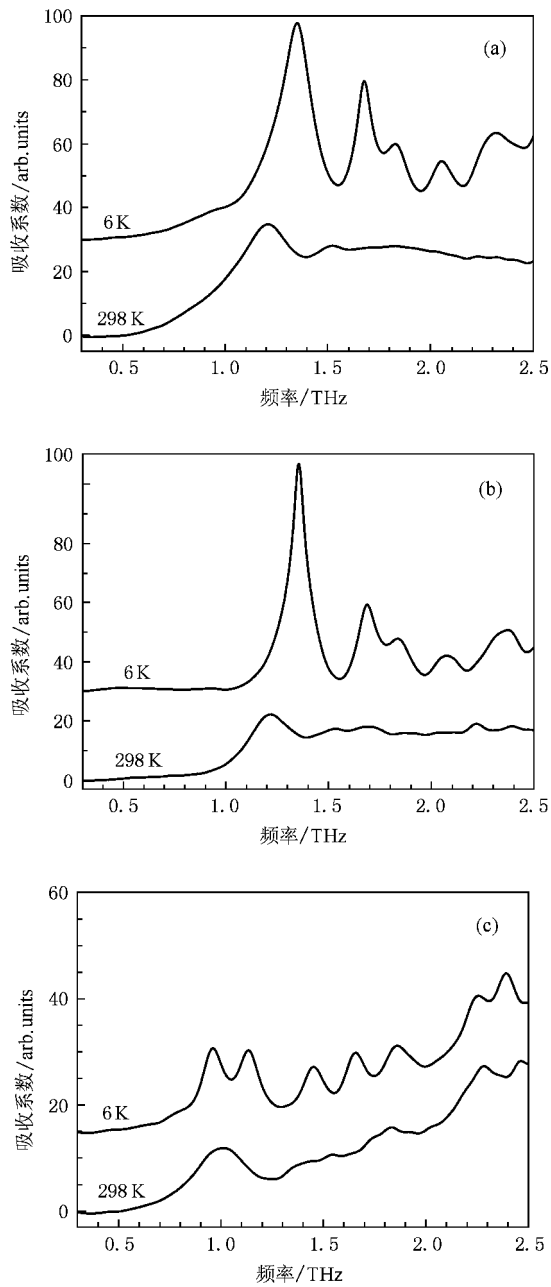


图5 温度在 6 K 和 298 K 下 (a)D- (b)L-和(c)DL-奥硝唑的吸收系数曲线. 为清晰起见, 谱线竖直偏移

1.69 THz 2.05 THz 吸收峰作为中心频率  $\nu_0$  进行拟合,如图 7,纵坐标是  $(\nu - \nu_0)/\nu_0$ .从图 7 中可以看出,实验结果与拟合结果在整个温度范围内吻合的很好.采用同样的拟合方法对 D-、L-和 DL-奥硝唑部分特征吸收峰进行了拟合,可以得到同样的结果.表 1 给出了奥硝唑在温度 6 K 时的中心频率<sub>0</sub> 以及用上述模型拟合的最佳参数.

本文利用 Gaussian03 程序<sup>[21]</sup>在 B3LYP/6-311G (d,p)水平上对奥硝唑分子及其消旋体进行了理论

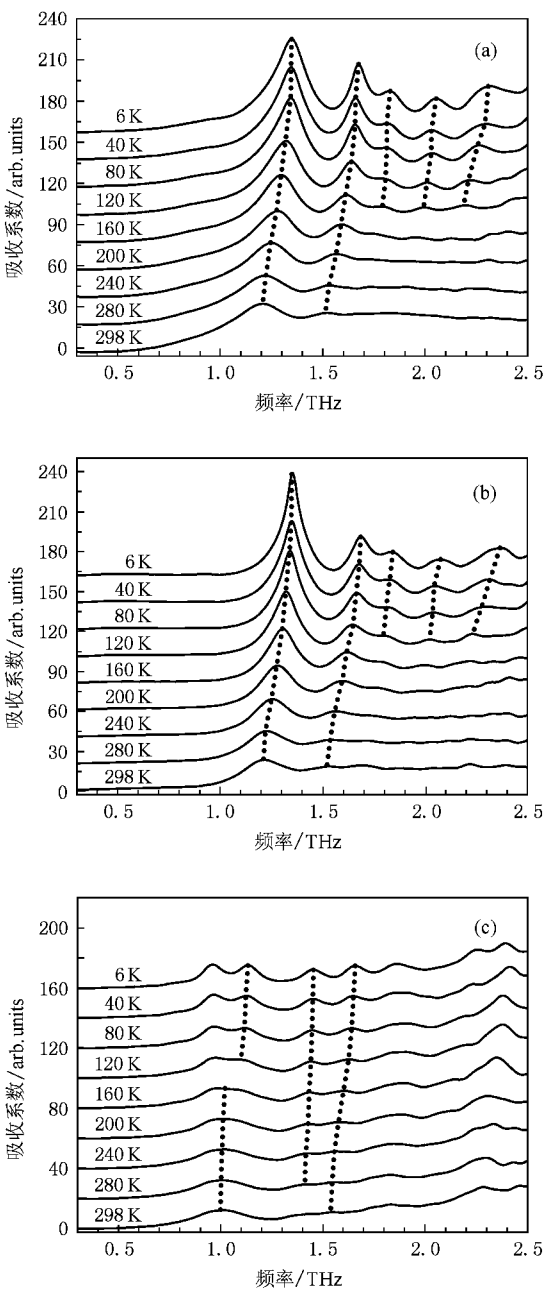


图6 (a)D- (b)L-和(c)DL-奥硝唑在不同温度下的吸收系数曲线. 为清晰起见, 谱线竖直偏移

计算,优化的分子结构模型如图 8 所示.我们选取 D-和 L-奥硝唑分子的二聚体近似模拟其消旋体.为保证体系能量最低,两者通过两个  $\text{NO}_2 \cdots \text{HC}$  氢键相连,并呈反式构型.

图 9 给出了理论和实验的 THz 光谱对照图.根据实验结果和理论计算,奥硝唑的两种旋光异构体的振动光谱完全相同,而与其消旋体则具有较大差异.这是因为消旋体中存在分子间的弱相互作用(如氢键等),其低频区的振动导致 THz 吸收光谱发生

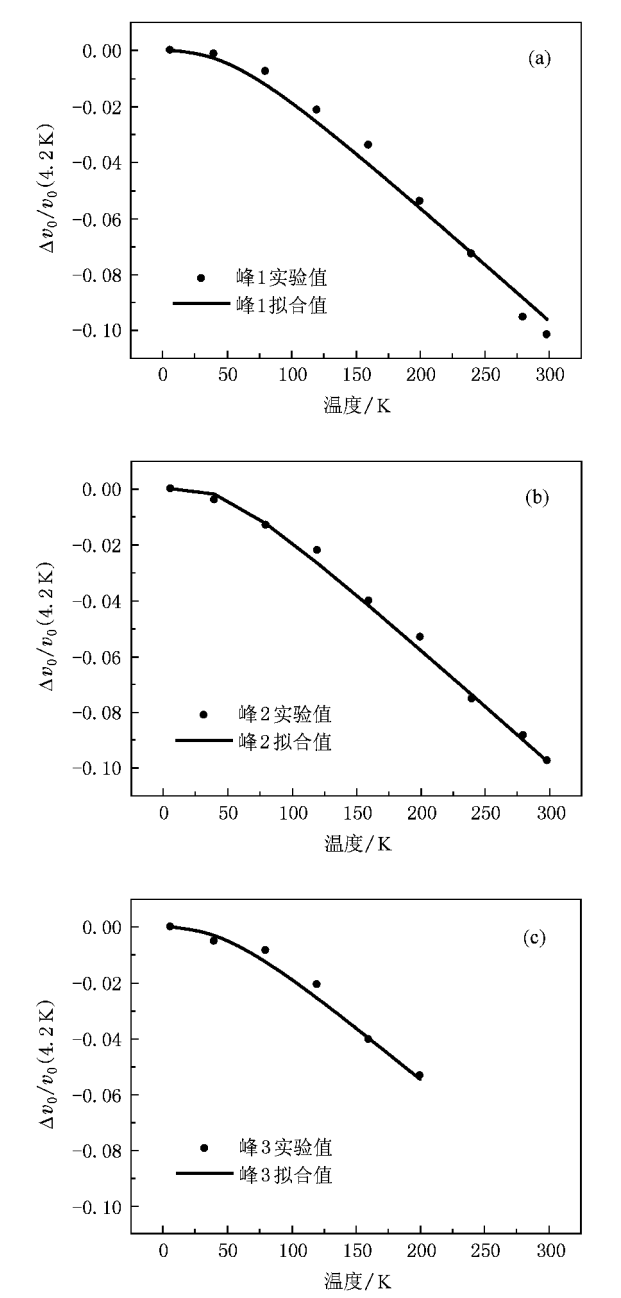


图7 6 K时 L-奥硝唑的吸收峰(峰1 1.35 THz、峰2 1.69 THz、峰3 2.05 THz)随温度变化关系的实验结果与 Bose-Einstein 统计拟合结果

变化. 实验上奥硝唑及其消旋体均在 2.05—2.25 THz 附近具有特征吸收,而理论计算结果是 2.4—2.5 THz,该振动主要对应于奥硝唑分子内的骨架以及取代基的扭动.另外值得注意的是,理论计算的奥硝唑光谱与实验的形状不尽相同,例如,实验上奥硝唑在 1.35 THz 附近具有一个很强的特征吸收,但是理论计算结果中却没有对应的振动模式出现,这可能是由于实验采用的样品是晶体,晶格中存在分子

| 表 1 D-、L-和 DL-奥硝唑随温度红移的中心频率<br>(6 K 时)的振动模式拟合的最佳参数 |                    |                |                             |
|----------------------------------------------------|--------------------|----------------|-----------------------------|
| 样品名称                                               | $\nu_0/\text{THz}$ | $T_c/\text{K}$ | $A/(10^{-4} \text{ THz/K})$ |
| D-奥硝唑                                              | 1.35               | 80             | 5.3                         |
|                                                    | 1.69               | 123            | 6.6                         |
| L-奥硝唑                                              | 1.35               | 146            | 5.6                         |
|                                                    | 1.69               | 137            | 7                           |
|                                                    | 2.05               | 134            | 8                           |
| DL-奥硝唑                                             | 1.66               | 113            | 4.8                         |

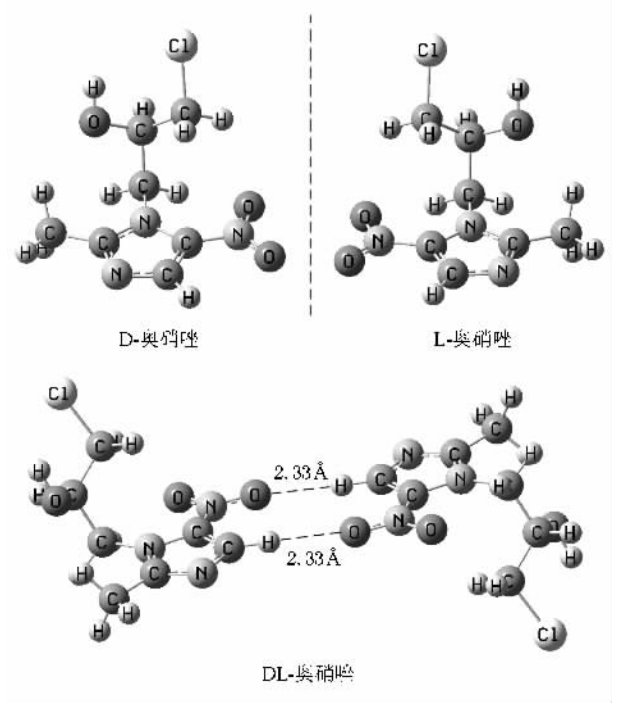


图8 优化的 D-和 L-奥硝唑及其消旋体的分子结构图.消旋体模型中的氢键键长为 2.33 Å

间的弱相互作用,其对应的声子振动可能导致样品在该区域的特征 THz 吸收,而理论计算采用了简单分子模型,所以没有重现实验上的吸收信号.最后,理论计算的消旋体在 0.62 THz 附近的吸收峰是关于分子间的氢键(键长为 2.33 Å)振动,但是由于该吸收的强度较弱,在实际样品测量中很可能与其他类型的强吸收信号混和在一起,而无法分辨出来.对该消旋体模型的计算结果说明,实际晶体在低频区存在分子间相互作用的特征声子振动,该特征振动对应于实验光谱中的低频特征吸收.总之,本文采用量子化学计算方法,模拟了奥硝唑及其消旋体的特征 THz 吸收光谱,从理论上对其特征吸收信号进行了分析和指认,合理地解释了旋光体和消旋体的光谱差异.

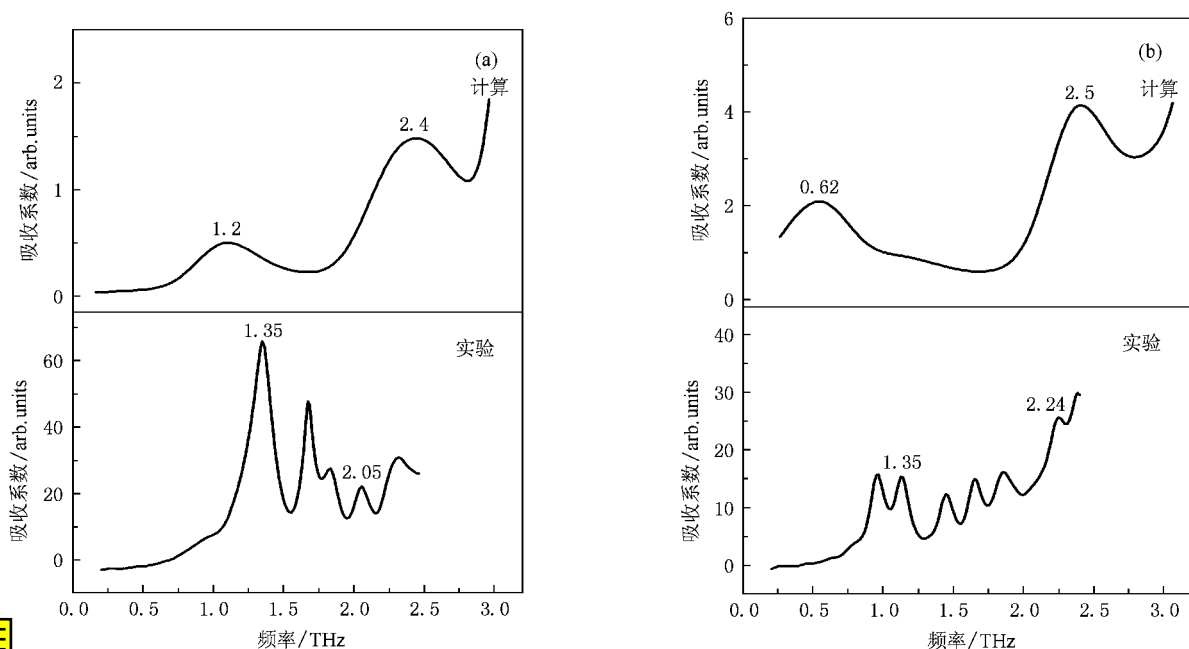


图9 (a) D- (b) DL-奥硝唑实验光谱与理论模拟光谱对比图

## 4. 结 论

利用 THz-TDS 测量系统,测量了从 6—298 K 之间 D- L-和 DL-奥硝唑随温度变化的 THz 光谱.实验结果表明,在 0.3—2.5 THz 范围内,1)在常温下 D-和 L-奥硝唑的频谱几乎相同,但与 DL-奥硝唑的频谱存在差异,在低温下特征吸收峰变尖锐,观察到了常温下很难分辨的吸收峰,使得 D-和 L-奥硝唑与 DL-奥硝唑的差别变得更加突出,为区分对映异构体

与消旋体提供了新的方法.2)在低温下观测到常温观察不到的 THz 谱的精细结构,为振动模式的指认提供了更丰富的实验数据.3)对吸收峰的频率随温度变化的关系作了拟合,发现振动模式随温度的分布符合 Bose-Einstein 统计规律.最后,根据量子化学计算,对实验光谱的特征吸收进行了振动模式分析,认为 D-和 L-奥硝唑以及 DL-奥硝唑样品低温 THz 谱的 1.35 THz 附近的吸收峰可能是由于晶体中分子间相互作用的结果,而在 2.05—2.24 THz 附近的吸收峰则是由分子骨架的内部扭转导致的.

- [1] Walther M, Fischer B, Schall M *et al* 2000 *Chem. Phys. Lett.* **332** 389
- [2] Walther M, Plochocka P, Fischer B *et al* 2002 *Biopolymer* **67** 310
- [3] Upadhyay P C, Shen Y C, Davies A G *et al* 2003 *J. Biol. Phys.* **29** 117
- [4] Chen Q, Tani M, Jiang Z *et al* 2001 *J. Opt. Soc. Am. B* **18** 823
- [5] Walther M, Fischer B M, Uhd Jepsen P 2003 *Chem. Phys. Lett.* **288** 261
- [6] Hu Y, Wang X H, Guo L T *et al* 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 4124 (in Chinese) [胡颖、王小红、郭澜等 2005 物理学报 **54** 4124]
- [7] Yue W W, Wang W N, Zhao G Z *et al* 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 3094 (in Chinese) [岳伟伟、王卫宁、赵国忠等 2005 物理学报 **54** 3094]

- [8] Roberto Gotti, Romeo Pomponio, Vincenza Andrisano, Vanni Cavrini 1999 *Journal of Chromatography A* **844** 361
- [9] Kean W F, Lock C J L, Howard-Lock H E 1991 *The Lancet* **338** 1565
- [10] Yamaguchi M, Miyamaru F, Yamamoto K *et al* 2005 *Appl. Phys. Lett.* **86** 053903
- [11] Ji T, Zhao W H, Zhang Z Y *et al* 2006 *Acta Phys. Chim. Sin.* **22** 1159 (in Chinese) [吉特、赵红卫、张增艳等 2006 物理化学学报 **22** 1159]
- [12] Martin C, Bruguerolle B, Mallet M N *et al* 1990 *Antimicrob Agents Chemother* **34** 1921
- [13] Patent: United States Patent 20080177083, Application Number 11/909623
- [14] Markelz A G, Roitberg A, Heilweil E J 2000 *Chem. Phys. Lett.* **320** 42

- [ 15 ] Timothy D D , Richard G B , Daniel M M 2001 *J. Opt. Soc. Am. A* **18** 1562
- [ 16 ] Duvillaret L , Garet F , Coutaz. J L 1996 *IEEE. J. Selected Topict in Quantum Electronics* **2** 739
- [ 17 ] Duvillaret L , Garet F , Coutaz. J L 1999 *Appl. Opti.* 1999 **38** 409
- [ 18 ] Upadhy P C , Shen Y C , Davies A G , Linfield E H 2004 *Vibrational Spectroscopy* **35** 139
- [ 19 ] Shen Y C , Upadhy P C , Linfield E H , Davies A G 2004 *Vibrational Spectroscopy* **35** 111
- [ 20 ] Shen Y C , Upadhy P C , Linfield E H , Davies A G 2003 *Appl. Phys. Lett.* **82** 2350
- [ 21 ] Frisch M J , Trucks G W , Schlegel H B *et al* 2003 Gaussian 03 ; Gaussian , Inc : Pittsburgh , PA

## Temperature-dependent terahertz spectroscopy of D- , L- and DL-ornidazole \*

Ma Jin-Long<sup>1)</sup> Xu Kai-Jun<sup>2B)</sup> Li Zhe<sup>4)</sup> Jin Biao-Bing<sup>1)†</sup> Fu Rong<sup>1)</sup>  
Zhang Cai-Hong<sup>1)</sup> Ji Zheng-Ming<sup>1)</sup> Zhang Cang<sup>5)</sup> Chen Zhao-Xu<sup>4)</sup> Chen Jian<sup>1)</sup> Wu Pei-Heng<sup>1)</sup>

<sup>1</sup> ¶ Research Institute of Superconductor Electronics , Nanjing University , Nanjing 210093 , China )

<sup>2</sup> ¶ School of Chemistry and Chemical Engineering , Nanjing University , Nanjing 210093 , China )

<sup>3</sup> ¶ Physical Chemistry Lab , China Pharmaceutical University , Nanjing 210009 , China )

<sup>4</sup> ¶ Institute of Theoretical and Computational Chemistry , Nanjing University , Nanjing 210093 , China )

<sup>5</sup> ¶ Nanjing Sanhome Pharmaceutical Co. , Ltd. , Nanjing 210038 , China )

( Received 28 September 2008 ; revised manuscript received 13 January 2009 )

### Abstract

Terahertz time-domain spectroscopy ( THz-TDS ) has been used to measure the vibrational spectra of polycrystalline D- , L- and DL-ornidazole over the temperature range 6—298 K. The large differences of the spectra are observed in the frequency range 0.3 THz—2.5 THz , which indicates that THz-TDS is an effective tool to distinguish between enantiomers ( D- , L-ornidazole ) and its racemic compound ( DL-ornidazole ). A number of absorption peaks which could not be observed at room temperature are well resolved in the low temperature range. This provides more experimental details for mode assignment. The evolution of these absorption features between 6 K and 298 K was continuously mapped. The absorption frequencies shift to lower values as temperature increases. The measured temperature dependence can be well fitted if we consider the phonon modes follow a Bose-Einstein distribution. Finally , the quantum chemical calculations were carried out to simulate the experimental THz spectra of the three samples in the range of 0.2—2.5 THz. Compared with the calculated results , the observed characteristic absorptions are explained at molecular level.

**Keywords :** vibrational spectra , ornidazole , enantiomers , THz-TDS

**PACC :** 3220F , 8715B , 3580B

\* Project supported by the State key Development Program for Basic Research of the Ministry of Science and Technology , China ( Grant No. 2007CB10404 ) , the New Century Supported-Program for Outstanding Talents , China.

† E-mail ¶bbjin@nju.edu.cn