

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC**

VŨ HIỀN LƯƠNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
INDENOISOQUINOLINE CHỨA MẠCH NHÁNH
TRIAZOLE**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2018

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

VŨ HIỀN LƯƠNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
INDENOISOQUINOLINE CHỨA MẠCH NHÁNH TRIAZOLE**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8440118

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: *PGS.TS. PHẠM THỊ THẨM*

THÁI NGUYÊN - 2018

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn:

Lời đầu tiên, em xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Phạm Thị Thắm người đã giao đề tài, tận tình chỉ bảo và truyền đam mê nghiên cứu cho em trong suốt quá trình hoàn thành luận văn, người đã tận tình hướng dẫn để em hoàn thành luận văn này.

Em xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN, tập thể các thầy cô, anh chị và các bạn tại khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN đã tạo điều kiện giúp đỡ em trong suốt quá trình hoàn thành luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên và các bạn NCS, HVCH phòng Hóa dược Viện Hóa học đã giúp đỡ em rất nhiều về thực nghiệm trong suốt thời gian làm luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu cùng toàn thể cán bộ, giáo viên, nhân viên Trường THPT Lê Chân –Đông Triều – Quảng Ninh đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian và công việc để em hoàn thành luận văn.

Em xin gửi lời cảm ơn đến tất cả các thầy cô đã dạy dỗ em nên người!

Cuối cùng, em xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè đã giúp đỡ em hoàn thành luận văn.

Tác giả luận văn

Vũ Hiền Lương

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	i
MỤC LỤC	ii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	iv
DANH MỤC CÁC BẢNG	v
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	vi
DANH MỤC CÁC HÌNH	vii
MỞ ĐẦU	vii
Chương 1. TỔNG QUAN	2
1.1. Tổng quan về các phương pháp phân tích cấu trúc.....	2
1.1.1. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR) [1]	2
1.1.2. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)	3
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS) [1,4].....	8
1.2. Hợp chất indenoisoquinoline	10
1.2.1. Một số phương pháp tổng hợp indenoisoquinoline	10
1.2.2. Một số tính chất của indenoisoquinoline	12
1.3. Mục tiêu luận văn	13
Chương 2. THỰC NGHIỆM	14
2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên liệu và thiết bị.....	14
2.1.1. Phương pháp nghiên cứu.....	14
2.1.2. Dụng cụ và một số thiết bị	14
2.1.3. Hóa chất và dung môi	15
2.1.4. Định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các hợp chất bằng sắc kí lớp mỏng.	16
2.1.5. Xác nhận cấu trúc	16
2.2. Chuẩn bị mẫu	17
2.3. Đo mẫu bằng các phương pháp phổ.....	19
2.3.1. Đo các phổ hợp chất 22.....	19

2.3.2. Đo các phổ hợp chất 23.....	20
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	22
3.1. Phân tích cấu trúc của hợp chất 22.....	22
3.1.1. Chuẩn bị mẫu nguyên liệu 22	22
3.2.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 22.....	22
3.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 23.....	28
3.2.2. Phân tích xác định cấu trúc hợp chất 23 bằng các phương pháp phổ	28
KẾT LUẬN	34
TÀI LIỆU THAM KHẢO	35
DANH MỤC PHỤ LỤC	40

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MS	Phương pháp phổ khối lượng
HRMS	Phương pháp phổ khối lượng phân giải cao
EI	Phương pháp bắn phá bằng dòng electron
CI	Phương pháp ion hóa hóa học
FAB	Phương pháp bắn phá nguyên tử nhanh
DHA	Dihydroartemisinin
SKLM	Sắc kí lớp mỏng
TMS	Chất chuẩn trimetyl silan
DIPEA hoặc DIEA	<i>N,N'</i> -Di- <i>iso</i> -propyletyl amin
NMR	Nuclear magnetic resonance- phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân
DMSO-d6	Dimetyl sulfoxit-d6
IR	Phương pháp phổ hồng ngoại
THF	Tetrahydrofuran
MGM	Mean Graph Midpoint-giá trị thử nghiệm lâm sàng
CD	Phổ lưỡng sắc tròn
Top I	1 enzym trong quá trình tháo xoắn ADN
IC₅₀	Nồng độ ức chế 50 %
X- ray phân tử	Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể
Equiv (eq)	Đương lượng

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1: Các thiết bị cần dùng trong phòng thí nghiệm	14
Bảng 2.2: các dụng cụ chính sử dụng trong phòng thí nghiệm	15
Bảng 2.3: Kết quả tính toán lượng cần lấy của quy trình tổng hợp (22)	17
Bảng 2.4: Kết quả tính toán lượng cần lấy của quy trình tổng hợp (23)	18

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1 Tổng hợp dẫn xuất indenoisoquinolin nhờ phản ứng ngưng tụ của anhidrit homophtalic với các bazơ Schiff	11
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp hợp chất 7-aza-indenoisoquinoline	12
Sơ đồ 3.1: Chuẩn bị mẫu hợp chất 22	22
Sơ đồ 3.2: Chuẩn bị mẫu hợp chất 23	28

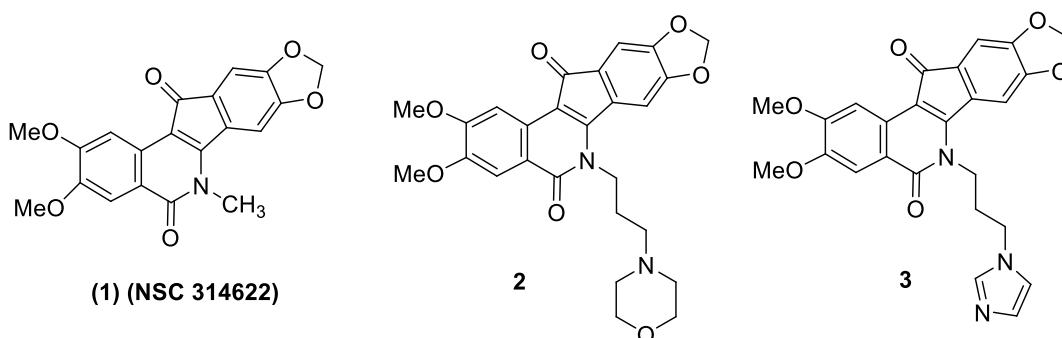
DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Phổ hồng ngoại của 2-metyl butan-1-ol.....	3
Hình 1.2. Hệ thống phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân.....	4
Hình 1.3. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của etyl benzen	7
Hình 1.4. Phổ khối lượng của tetrapeptit	9
Hình 1.5. Một số dẫn chất của indenoisoquinoline có hoạt tính ức chế Top1 cao.....	13
Hình 3.1: Phổ IR của hợp chất 22	23
Hình 3.2: Phổ HRMS của hợp chất 22.....	23
Hình 3.3: Phổ ^1H -NMR của hợp chất 22.....	24
Hình 3.4: Phổ ^1H -NMR giãn của hợp chất 22 ở vùng từ 5 đến 10 ppm	25
Hình 3.5: Phổ ^1H -NMR giãn của hợp chất 22 ở vùng từ 0 đến 5 ppm	25
Hình 3.6: Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 22.....	26
Hình 3.7: Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 22 giãn từ vùng 120 ppm đến 200 ppm.....	27
Hình 3.8: Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 22 giãn từ vùng 0 ppm đến 120 ppm.....	27
Hình 3.9 : Phổ IR của hợp chất 23.	28
Hình 3.10: Phổ HRMS của hợp chất 23.....	29
Hình 3.11: Phổ ^1H -NMR của hợp chất 23.....	30
Hình 3.12: Phổ ^1H -NMR của hợp chất 23 ở vùng 7ppm-9ppm.....	31
Hình 3.13: Phổ ^1H -NMR của hợp chất 23 ở vùng 4 ppm-6 ppm.....	31
Hình 3.14: Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 23.....	32
Hình 3.15: Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 23 ở vùng 100-200ppm	33

MỞ ĐẦU

Các phương pháp phân tích hữu cơ để xác định cấu trúc của các hợp chất được phát triển từ rất lâu. Trong thời kì đầu tiên, các nhà khoa học chỉ có phương pháp đầu tay là phổ hồng ngoại và đo điểm chảy của các hợp chất. Phương pháp đầu tay quan trọng nữa trong giai đoạn này là phương pháp phân tích nguyên tố nhằm xác định C, H, N. Đến ngày nay một loạt các phương pháp ra đời như: NMR 1 chiều, 2 chiều, phổ CD, phổ X-ray phân tử,... giúp cho việc xác định cấu trúc các hợp chất hữu cơ trở nên rõ ràng, chính xác và nhanh hơn rất nhiều so với trước đây. Phân tích hữu cơ trở thành một phần quan trọng trong hóa học.

Các hợp chất indenoisoquinoline (**1**, **2**, **3**) có hoạt tính chống ung thư cao hơn so với thuốc chống ung thư hệ camptothecin và không gây hiệu ứng phụ, đặc biệt bền và không bị thủy phân vì không có vòng lacton.



Tuy nhiên, các hợp chất indenoisoquinoline là những hợp chất có cấu trúc tương đối phức tạp vì thế vấn đề phân tích và xác định cấu trúc một cách chính xác các hợp chất này nhằm hướng tới việc xem xét các vị trí tương tác quan trọng của hợp chất với receptor phân tử là một vấn đề rất quan trọng và lý thú.

Đề tài này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất indenoisoquinoline có chứa mạch nhánh triazole bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ hồng ngoại (IR), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ khối lượng (MS). Kết quả của luận văn sẽ là cơ sở khoa học giá trị cho việc nghiên cứu định tính và định lượng các dẫn xuất indenoisoquinoline chứa mạch nhánh triazole.