

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

---

**LÊ THỊ THÙY DƯƠNG**

**SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG KHỐI PHỔ  
(LC- MS/MS) ĐỂ PHÂN TÍCH CÁC SẢN PHẨM TẠO THÀNH CỦA  
PHẢN ỨNG GIỮA DẪN XUẤT BIS (1-NAPHTHALDEHYDE)  
VÀ HỢP CHẤT CHỨA NGUYÊN TỬ HIDRO LINH ĐỘNG**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC**

**HÀ NỘI, 2018**

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu khoa học này được thực hiện tại phòng thí nghiệm Hóa học Hữu cơ 2 – Khoa Hóa học – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

Lời đầu tiên em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Tiến Sĩ Đào Thị Nhung là giáo viên hướng dẫn đã giao đề tài, tận tình hướng dẫn, truyền đạt nhiều kinh nghiệm quý báu, quan tâm và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho em hoàn thành đề tài này.

Em xin chân thành cảm ơn các thầy cô giáo trong trường Hóa trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên nói chung và khoa Hóa phân tích nói riêng đã giảng dạy và trang bị cho em những kiến thức quý giá trong suốt quá trình học.

Em xin gửi lời cảm ơn đến các bạn sinh viên phòng thí nghiệm Hóa hữu cơ 2, trường Đại học Khoa học Tự nhiên đã giúp đỡ em trong quá trình thực nghiệm đề tài.

Cuối cùng em xin chân thành cảm ơn Hội đồng khoa học đã giúp đỡ em bảo vệ thành công đề tài này.

*Hà Nội, ngày 20 tháng 05 năm 2018*

**Lê Thị Thùy Dương**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

HPLC:	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
SKPB:	Sắc ký phân bố
SKPT:	Sắc ký pha thường
SKPD:	Sắc ký pha đảo
ESI:	Ion hóa dầu phun điện tử
APCI:	Ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển
CTPT:	Công thức phân tử
DMF:	Dimethylformamide
LC – MS/MS:	Phương pháp sắc ký lỏng hai lần khối phổ
USA:	United States of America
TLC:	Sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography)
DCM/EtOH:	Dichloromethane/ethanol
H/E:	Hexane/ Ethylacetat
NH <sub>4</sub> OAc:	Ammoniumacetat
ACN:	Acetonitrile
IR:	Phổ hồng ngoại
Phổ <sup>1</sup> H-NMR:	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
Phổ <sup>13</sup> C-NMR:	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon
NMR:	Cộng hưởng từ hạt nhân

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Sản phẩm định hướng tổng hợp của phản ứng của dẫn xuất Bis (1- Naphthaldehyde) và hợp chất chứa nguyên tử Hidro linh động-----	20
Sơ đồ 1.2. Sản phẩm trung gian của phản ứng của dẫn xuất Bis (1- Naphthaldehyde) và hợp chất chứa nguyên tử Hidro linh động-----	21
Sơ đồ 3.1. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất bis (1-naphthadehyde) -----	31
Sơ đồ 3.2. Phản ứng của A3 với thioure -----	34
Sơ đồ 3.3. Phản ứng của A3 và N-methylthioure -----	35
Sơ đồ 3.4. Phản ứng giữa A3 và hợp chất keton -----	36
Sơ đồ 3.5. Phản ứng của A3 và ethylacetoacetate -----	37
Sơ đồ 3.6. Phản ứng của A3 và methylethylketone -----	40
Sơ đồ 3.7. Phản ứng của A3 và dibenzylketone -----	45
Sơ đồ 3.8. Phản ứng của A3 và cyclohexanone -----	49
Sơ đồ 3.9. Phản ứng của A3 và acetylacetone -----	50
Sơ đồ 3.10. Phản ứng của A3 và malonamide -----	53
Sơ đồ 3.11. Phản ứng của A3 và Dimethylthioure -----	55
Sơ đồ 3.12. Phản ứng của A3 và aminoguanidine hydrochloride-----	56
Sơ đồ 3.13. Phản ứng của A3 và guanidine sulfate-----	58

## DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Hệ thống LC/MS	13
Hình 1.2. Cấu tạo đầu phun ESI	13
Hình 1.3. Chế độ ion hóa phun mù vào điện trường ESI	14
Hình 1.4. Cấu tạo hệ thống LC-MS	15
Hình 1.5. Cấu tạo bộ tứ cực	16
Hình 1.6. Thiết bị khối phổ MS/MS	17
Hình 2.1. Quy trình xử lý mẫu từ dung dịch phản ứng	25
Hình 3.1. Phổ IR của hợp chất A3	31
Hình 3.2. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của A3	32
Hình 3.3. Phổ giãn của hợp chất A3	32
Hình 3.4. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của A3	33
Hình 3.5. Phổ MS của A3	33
Hình 3.6. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và thioure.	35
Hình 3.7. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và N-methylthioure.	36
Hình 3.8. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và ethylacetoacetate (1)	38
Hình 3.9. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và ethylacetoacetate (2)	38
Hình 3.10. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và ethylacetoacetate (3)	39
Hình 3.11. Phổ IR sản phẩm (1-1) tách ra được	39
Hình 3.12. Phổ $^1\text{H-NMR}$ sản phẩm (1-1) tách ra được	40
Hình 3.13. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ sản phẩm (1-1) tách ra được	41
Hình 3.14. Phổ MS sản phẩm (1-1) tách ra được	41
Hình 3.15. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và methylethylketone (1)	43
Hình 3.16. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và methylethylketone(2)	43
Hình 3.17. Phổ $^1\text{H-NMR}$ sản phẩm (2-1) tách ra được	44
Hình 3.18. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ sản phẩm (2-1) tách ra được	45
Hình 3.19. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và dibenzylketone	46
Hình 3.20. Phổ $^1\text{H-NMR}$ sản phẩm (3-1) tách ra được	47
Hình 3.21. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ sản phẩm (3-1) tách ra được	48
Hình 3.22. Phổ MS của sản phẩm (3-1) tách ra được	48
Hình 3.23. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và cyclohexanone	50
Hình 3.24. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và acetylacetone (1)	51

- Hình 3.25. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và acetylacetone (2)----- 52
- Hình 3.26. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và acetylacetone (3)----- 52
- Hình 3.27. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và acetylacetone (4)----- 53
- Hình 3.28. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và malonamide (1)----- 54
- Hình 3.29. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và malonamide (2)----- 55
- Hình 3.30. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và Dimethylure----- 56
- Hình 3.31. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và aminoguanidine hydrochloride--57
- Hình 3.32. Sắc ký đồ LC-MS của dung dịch phản ứng giữa A3 và guanidine sulfate ---- 58

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Một số phản ứng ngưng tụ đa tác nhân là phương pháp tổng hợp kinh điển ---	18
Bảng 2.1. Điều kiện phân tích trên thiết bị LTQ Orbitrap XL -----	26
Bảng 3.1. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và ethylacetoacetate-----	37
Bảng 3.2. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và methylethylketone -----	42
Bảng 3.3. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và dibenzylketone-----	44
Bảng 3.4. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và cyclohexanone -----	49
Bảng 3.5. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và acetylacetone -----	50
Bảng 3.6. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và malonamide -----	54
Bảng 3.7. Số khối m/z tìm thấy và hợp chất dự đoán tạo thành của phản ứng giữa A3 và aminoguanidine hydrochloride -----	57

## MỤC LỤC

<b>DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT</b> .....	3
<b>DANH MỤC SƠ ĐỒ</b> .....	4
<b>DANH MỤC HÌNH VẼ</b> .....	5
<b>DANH MỤC BẢNG</b> .....	7
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	10
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN VỀ PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG KHỐI PHỔ</b> .....	11
1.1. SẮC KÝ LỎNG HAI LẦN KHỐI PHỔ (LC-MS/MS) .....	11
1.1.1. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) .....	11
1.1.2. Khối phổ (Mass Spectrometry) .....	12
1.2. PHẢN ỨNG CỦA DẪN XUẤT BIS (1-NAPHTHADEHYDE) VÀ HỢP CHẤT CHỨA NGUYÊN TỬ HIDRO LINH ĐỘNG .....	18
<b>CHƯƠNG 2: NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	22
2.1. THIẾT BỊ, DỤNG CỤ, HÓA CHẤT, CHẤT CHUẨN .....	22
2.1.1. Thiết bị .....	22
2.1.2. Dụng cụ .....	22
2.1.3. Hóa chất.....	22
2.2. MỤC TIÊU ĐỀ TÀI .....	22
2.1.1. Mục tiêu chung.....	22
2.1.2. Mục tiêu cụ thể.....	23
2.3. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	23
2.3.1. Nội dung nghiên cứu .....	23
2.3.2. Đối tượng nghiên cứu .....	23
2.3.3. Phương pháp nghiên cứu .....	23
2.4. THỰC NGHIỆM .....	24
2.4.1. Tổng hợp dẫn xuất bis(1-naphthaldehyde) (A3) .....	24
2.4.2. Phản ứng của bis(1-naphthaldehyde) và hợp chất chứa nguyên tử Hidro linh động .....	24
2.4.3. Phân tích trên thiết bị LC-MS/MS .....	24
2.4.3.1. Xử lý mẫu .....	25
2.4.3.2. Kết quả phân tích .....	26

<b>Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN</b> .....	31
3.1. TỔNG HỢP DẪN XUẤT BIS (1-NAPHTHADEHYDE) .....	31
3.2. PHẢN ỨNG GIỮA BIS (1-NAPHTHADEHYDE) VÀ HỢP CHẤT CHỨA NGUYÊN TỬ HIDRO LINH ĐỘNG .....	34
3.2.1. Phản ứng với các dẫn xuất thioure .....	34
3.2.1.1. <i>Phản ứng của A3 và thioure</i> .....	34
3.2.1.2. <i>Phản ứng của A3 và N-methylthioure</i> .....	35
3.2.2. Phản ứng giữa A3 và hợp chất keton .....	36
3.2.2.1. <i>Phản ứng của A3 và ethylacetoacetate</i> .....	37
3.2.2.2. <i>Phản ứng của A3 và methylethylketone</i> .....	42
3.2.2.3. <i>Phản ứng của A3 và dibenzylketone</i> .....	45
3.2.2.4. <i>Phản ứng của A3 và cyclohexanone</i> .....	49
3.2.2.5. <i>Phản ứng của A3 và acetylacetone</i> .....	50
3.2.2.6. <i>Phản ứng của A3 và malonamide</i> .....	53
3.2.2.7. <i>A3 và Dimethyure</i> .....	55
3.2.3. Phản ứng của A3 và dẫn xuất guanidine .....	56
3.2.3.1. <i>Phản ứng của A3 và aminoguanidine hydrochloride</i> .....	56
3.2.3.2. <i>Phản ứng của A3 và guanidine sulfat</i> .....	58
<b>Chương 4: KẾT LUẬN</b> .....	60
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b> .....	61
<b>PHỤ LỤC</b> .....	66

## MỞ ĐẦU

Phương pháp sắc ký lỏng khối phổ là một kỹ thuật sắc ký hiện đại, có độ nhạy và tính chọn lọc cao, sử dụng trong nhiều lĩnh vực nghiên cứu bao gồm cả định tính và định lượng. Thiết bị gồm hai phần ghép nối là phần sắc ký (cho phép tách chất) và phần khối phổ (phát hiện chất). Bằng việc đo đặc tỉ lệ khối lượng trên điện tích của ion ( $m/z$ ), phương pháp khối phổ cho phép xác định các hợp chất chưa biết bằng cách dựa vào khối lượng của phân tử hợp chất; xác định kết cấu chất đồng vị của các thành phần trong hợp chất; xác định cấu trúc của một hợp chất dựa trên các thành phần phân mảnh....

Các hợp chất crown ether được bắt đầu nghiên cứu tổng hợp từ năm 1967 bởi nhà hóa học Charles Pedersen. Pedersen đã tổng hợp thành công crown ether và chứng minh được những ứng dụng quan trọng của hợp chất này trong lĩnh vực khoa học kỹ thuật. Kể từ đó đến nay, hóa học các hợp chất crown ether vẫn tiếp tục phát triển, nhiều cấu trúc mới đã được thiết lập với tiềm năng ứng dụng khác, đặc biệt là các hợp chất azacrown ether với sự thay thế của nguyên tử O trong vòng crown bằng nguyên tử Nitơ. Phương pháp kinh điển để tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether là sử dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân giữa các hợp chất dialdehit hoặc xeton với các hợp chất chứa hidro linh động trong dung môi thích hợp và sự có mặt của muối amonium acetate. Phương pháp này có ưu điểm là rút ngắn được giai đoạn trung gian, tạo thành các sản phẩm dị vòng 6 cạnh như định hướng, dễ dàng thay đổi tác nhân phản ứng nên tạo ra thư viện lớn các hợp chất mới. Tuy nhiên, quá trình phản ứng tạo thành nhiều sản phẩm phụ khác nhau. Để xác định các sản phẩm tạo thành trong phản ứng ngưng tụ đa tác nhân, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành **phân tích các sản phẩm tạo thành của phản ứng giữa Bis (1- Naphthaldehyde) và hợp chất chứa nguyên tử Hidro linh động bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ**. Dựa trên số khối  $m/z$  thu được và dựa vào thời gian lưu của các chất có thể xác định được số lượng sản phẩm tạo thành trong quá trình phản ứng, từ đó dự đoán chiều hướng ưu tiên của phản ứng trong điều kiện thí nghiệm cũng như thay đổi các điều kiện tiến hành để thu được sản phẩm định hướng.