

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

LÊ VIỆT HÙNG

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC
MỘT SỐ DẪN XUẤT FURAN-HEMIASSTERLIN LƯỢC
GIẢI BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ HIỆN ĐẠI

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8.44.01.18

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

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 Thế Chính người thầy 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 thầy 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 Tuyền 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 Trường THPT Thái Phiên – Hải Phòng 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

Lê Việt Hùng

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	A
MỤC LỤC.....	B
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT.....	D
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	E
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	G
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	F
DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC	
MỞ ĐẦU.....	1
Chương 1 TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về các phương pháp xác định cấu trúc.....	3
1.1.1. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).....	3
1.1.2. Phương pháp phổ khối lượng (MS) [1-4].....	9
1.1.3. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR) [1-4]	11
1.2. Hemiasterlin	12
1.2.1. Chiết tách hemiasterlin.....	12
1.2.2. Hoạt tính sinh học của hemiasterlin.....	13
1.3. Mục tiêu của nghiên cứu	14
Chương 2 THỰC NGHIỆM.....	15
2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên liệu và thiết bị.....	15
2.1.1. Phương pháp chuẩn bị mẫu nghiên cứu.....	15
2.1.2. Hóa chất và dung môi	15
2.1.3. Định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các hợp chất bằng sắc kí lớp mỏng	15
2.1.4. Xác nhận cấu trúc.....	15
2.2. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu	16
2.2.1. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu là furan-hemiasterlin [19]	16
2.2.2. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu là acid furan-hemiasterlin [19].....	17
2.3. Phân tích cấu trúc của các furan-hemiasterlin bằng phương pháp phổ IR	18
2.3.1. Phân tích phổ IR các hợp chất este furan-hemiasterlin.....	18

2.3.2. Phân tích phổ IR các hợp chất axit furan-hemiasterlin	18
2.4. Phân tích cấu trúc của các furan-hemiasterlin bằng phương pháp phổ NMR ...	19
2.4.1. Phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của este furan-hemiasterlin	19
2.4.2 phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của axit furan-hemiasterlin.....	20
Chương 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	22
3.1. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu	22
3.2. Kết quả phân tích cấu trúc của các furan-hemiasterlin bằng phương pháp phổ IR.....	23
3.2.1. Kết quả phân tích phổ IR các este furan-hemiasterlin	23
3.2.2. Kết quả phân tích phổ IR các este furan-hemiasterlin	25
3.3. Kết quả phân tích cấu trúc của các furan-hemiasterlin bằng phổ NMR	26
3.3.1. Kết quả phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ của este furan-hemiasterlin.....	26
3.3.2. Kết quả phân tích phổ NMR của axit furan-hemiasterlin	30
KẾT LUẬN	33
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	34
PHỤ LỤC.....	36

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Boc₂O	Di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcacbodiimit
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butyl nhôm hidrua
DIPEA hoặc DIEA	<i>N,N'</i> -Di - <i>iso</i> -propyletyl amin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DME	Dimetoxyetan
DMF	Dimetyl formamit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
EDC	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit
ESI-MS	Electrospray ionization - <u>mass spectrometry</u>
EtOH	Etanol
HPLC	High-performance liquid chromatography
HOBt	Hydroxybenzotriazole
LC-MS	Liquid chromatography - mass spectrometry
LDA	Lithi diisopropyl amin
LiHMDS	Lithi <i>bis</i> (trimetylsilyl)amit
MeOH	Metanol
NMM	<i>N</i> -Metylmorpholin
NMR	Nuclear magnetic resonance
NMO	<i>N</i> -Metylmorpholine <i>N</i> -oxit
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophospon –hexaflorophospat
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butyl lithi
<i>p</i>-TsOH	Axit <i>p</i> -toluen sunfonic
TBDMSCI	<i>ter</i> -Butyl đimetyl clo silan
<i>t</i>-BuOH	<i>ter</i> -Butanol
<i>t</i>-BuOK	Kali <i>ter</i> -butylat
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahidrofuran
TMSCN	Trimetylsilyl cyanit

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

sơ đồ 3.1. Sơ đồ chuẩn bị mẫu furan-hemiasterlin	22
--	----

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Hệ thống phân tích phổ hạt nhân	3
Hình 1.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của etylphenylsunfuro	6
Hình 1.3. Phổ HMQC của ipsenol	7
Hình 1.4. Phổ HMBC của ipsenol.....	8
Hình 1.5. Phổ khối lượng của tetrapeptit	10
Hình 1.6. Phổ hồng ngoại của 2-metyl butan-1-ol.....	12
Hình 3.1. Phổ IR của hợp chất 11	23
Hình 3.2. Phổ IR của hợp chất 12	24
Hình 3.3. Phổ IR của hợp chất 13	25
Hình 3.4. Phổ IR của hợp chất 14	26
Hình 3.5. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 11	27
Hình 3.6. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 11	28
Hình 3.7. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 12	29
Hình 3.8. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 13	30
Hình 3.9. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 13	31
Hình 3.10. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 14	32
Hình 3.11. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 14	32

DANH MỤC PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 11

Phụ lục 2: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 11

Phụ lục 3: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 11

Phụ lục 4: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 12

Phụ lục 5: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 12

Phụ lục 6: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 12

Phụ lục 7: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 13

Phụ lục 8: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 13

Phụ lục 10: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 13

Phụ lục 11: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 13

Phụ lục 12: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 14

Phụ lục 13: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 14

Phụ lục 14: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 14

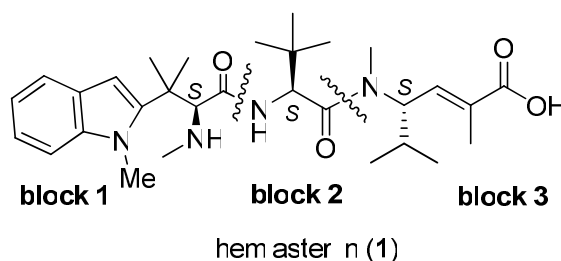
Phụ lục 15: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 14

Phụ lục 16: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất 14

MỞ ĐẦU

Phân tích cấu trúc các hợp chất hữu cơ là nhiệm vụ quan trọng trong hóa phân tích hiện đại. Ngày nay để giải quyết các vấn đề thực tiễn, nhiệm vụ của hóa phân tích là phải biết cấu trúc chính xác của đối tượng nghiên cứu, vì chỉ khi biết chính xác cấu trúc, người ta mới xây dựng được phương pháp phân tích cho phù hợp. Để phân tích cấu trúc của các hợp chất hữu cơ, người ta phải kết hợp sử dụng nhiều phương pháp phân tích khác nhau, vì mỗi phương pháp chỉ cho một số thông tin xác định, việc tổ hợp các phương pháp phân tích cho ta đầy đủ các dữ liệu cho phép khẳng định chính xác cấu trúc các hợp chất. Thông thường để xác định cấu trúc các hợp chất hữu cơ người ta thường sử dụng các phương pháp như sau: phương pháp phổ như phổ hồng ngoại cho ta các thông số về nhóm chức, phổ tử ngoại khả kiến cho ta biết các kiểu liên kết, phổ cộng hưởng từ hạt nhân cho ta thông tin về khung cấu trúc, phổ khối lượng cho ta biết thông số về khối lượng phân tử, tỷ lệ các đồng vị, nguyên tố tham gia cấu trúc hoặc cơ chế phân mảnh.

Hemiasterlin là một tripeptit có hoạt tính chống ung thư ở ngưỡng nM (0,3 nM) với nhiều dòng tế bào ung thư thực nghiệm, được phân lập từ loài hải miên *Hemiasterella minor* vào năm 1994 [1]. Hoạt tính gây độc tế bào của hemiasterlin do làm ngưng trệ sự phân bào ở giai đoạn metaphase của động học tế bào nhờ ức chế quá trình polyme hóa tubulin và depolyme hóa microtubule do gắn lên vị trí vinca peptit trên tubulin [4].



Mặt khác, do hàm lượng trong thiên nhiên thấp và cấu trúc độc đáo nên được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu tổng hợp nhằm tìm kiếm các hợp chất mới và hoạt tính sinh học lý thú. Hemiasterlin là tripeptit có cấu trúc

rất phức tạp, việc xác định cấu trúc của hợp chất này cần phải có kết hợp nhiều phương pháp phân tích cấu trúc khác nhau và phải phân tích nhiều lần để tìm được các điều kiện ghi mẫu có độ lặp lại và chính xác cao. Vì vậy đề tài **“Phân tích cấu trúc một số dẫn xuất furan-hemiasterlin bằng các phương pháp phổ hiện đại”** như phương pháp phổ hồng ngoại IR, phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân NMR là rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Nội dung và nhiệm vụ chính của luận văn được đặt ra là:

- Chuẩn bị mẫu furan-hemiasterlin bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ
- Phân tích cấu trúc của các furan-hemiasterlin bằng các phương pháp phổ