

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

NGUYỄN THỊ THU HÀ

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC MỘT SỐ DẪN XUẤT
INDENOISOQUINOLIN HÌNH THÀNH TỪ PHẢN ỨNG
GIỮA INDENO[1,2-C]ISOCHROMEN-5,11-ĐION VÀ
CÁC AMIN BẬC 1

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2018

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

NGUYỄN THỊ THU HÀ

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC MỘT SỐ DẪN XUẤT
INDENOISOQUINOLIN HÌNH THÀNH TỪ PHẢN ỨNG
GIỮA INDENO[1,2-C]ISOCHROMEN-5,11-ĐION VÀ
CÁC AMIN BẬC 1**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8440118

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. LỤC QUANG TẤN

THÁI NGUYÊN - 2018

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn TS. Lục Quang Tấn – Giảng viên Phân hiệu Đại học Thái Nguyên tại tỉnh Lào Cai đã tin tưởng giao đề tài, định hướng nghiên cứu, tận tình hướng dẫn và tạo những điều kiện tốt nhất cho tôi hoàn thành luận văn thạc sĩ này.

Tôi xin gửi lời trân trọng cảm ơn tới GS.TS Nguyễn Văn Tuyền, TS Phạm Thế Chính cùng các thầy cô khoa Hóa học trường Đại học Khoa Học – Đại học Thái Nguyên đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình triển khai nghiên cứu, thực hiện đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo cùng các cán bộ, kỹ thuật viên phòng Hóa Dược thuộc viện Hóa học, Viện hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình triển khai nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới gia đình tôi, bạn bè và đồng nghiệp của tôi - những người đã luôn bên cạnh động viên và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập và thực hiện luận văn này.

Hà nội, ngày 21 tháng 5 năm 2018

Học viên

Nguyễn Thị Thu Hà

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN.....	i
MỤC LỤC	ii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	iv
DANH MỤC SƠ ĐỒ.....	v
DANH MỤC HÌNH	vi
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN	2
1.1. Tổng quan về các phương pháp xác định cấu trúc.	2
1.1.1. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).....	2
1.1.2. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR).	5
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS).....	7
1.1.4. Phương pháp phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H	9
1.1.5. Phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C	15
1.1.6. Phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều 2D–NMR	18
Chương 2: THỰC NGHIỆM.....	23
2.1. Hóa chất và thiết bị.....	23
2.1.1. Hóa chất và dung môi.....	23
2.1.2. Thiết bị xác định và phân tích cấu trúc	23
2.1.3. Phân tích xác định cấu trúc, định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các sản phẩm tổng hợp được.....	23
2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc các dẫn xuất indenosiquinolin	24
2.2.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 7.....	24
2.2.2. Phân tích hợp chất 8	27
2.2.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc hợp chất 9	28
Chương 3: KẾT QUẢ THẢO LUẬN	30
3.1 Sơ đồ chuẩn bị các mẫu phân tích	30
3.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 7.....	30
3.2.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 7 bằng phổ ^1H -NMR	31
3.2.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 7 bằng phổ ^{13}C -NMR.....	33
3.3. Phân tích cấu trúc indenoisoquinolin 8.....	34
3.3.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 8 bằng phổ hồng ngoại (IR)	34

3.3.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 8 bằng $^1\text{H-NMR}$	35
3.3.3. Phân tích cấu trúc hợp chất 8 bằng $^{13}\text{C-NMR}$	37
3.4. Phân tích cấu trúc hợp chất indenoisoquinolin 9.....	41
3.4.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 9 bằng phổ hồng ngoại (IR)	41
3.4.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 9 bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$	42
3.4.3. Phân tích cấu trúc hợp chất 9 bằng $^{13}\text{C-NMR}$	43
KẾT LUẬN	45
DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU THAM KHẢO	46
PHỤ LỤC	50

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

^{13}C - NMR:	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
^1H -NMR:	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
TLC(Thin Layer Chromatography)	Sắc ký lớp mỏng(SKLM)
IR(Infrared Spectroscopy)	Phổ hồng ngoại
EI-MS(Electronic Impact Mass Spectroscopy)	Phổ khối lượng
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Corehence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Corehence
HMBC:	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
TOCSY:	Total Correlation Spectroscopy
HMQC-TOCSY:	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation with additional TOCSY transfer
Hz	Hertz
COSY:	Correlation Spectroscopy
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
ROESY	Rotational frame nuclear Overhauser effect spectroscopy
COLOC	Correlation spectroscopy for Long- Rang Couplings
APT	Attached Proton Test
DEPT	Distortioness Enhancement by Polarization <i>Transfer</i>

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1: Sơ đồ chuẩn bị các mẫu phân tích	30
Sơ đồ 3.2 Tổng hợp indeno[1,2-c]isochromen-5,11-dion (7)	31
Sơ đồ 3.3. Sơ đồ tổng hợp indenoisoquinolin 8	34
Sơ đồ 3.4. Sơ đồ tổng hợp indenoisoquinolin 9	41

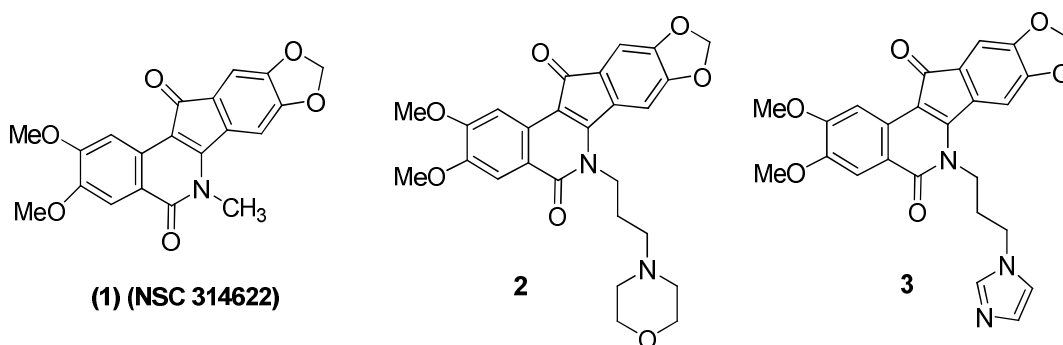
DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Phổ ^1H NMR của 1-xiclopropylbut-1-en-3-on.....	5
Hình 1.2: Phổ hấp thụ hồng ngoại của but-2 en-1 ol.....	6
Hình 1.3. Phổ khối lượng của benzetothiazol.....	8
Hình 1.4. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của etylbenzen. Chiều cao bậc thang đường cong tích phân tỷ lệ với số proton ở mỗi nhóm.....	9
Hình 1.5. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của một số hợp chất.....	11
Hình 1.6. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của 3-brom-2-tert-butoxithiophen.....	12
Hình 1.7. Phổ lý thuyết A_2B	12
Hình 1.8. Phổ ^1H -NMR của 1,3,4-tribrombut-1-in.....	13
Hình 1.9. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của stirenoxit.....	13
Hình 1.10 Phổ lý thuyết hệ ABX với J_{AX} và J_{BX} a) ngược dấu, b) cùng dấu ...	14
Hình 1.11. Phổ lý thuyết A_2B_2	15
Hình 1.12. Phổ CHTN- ^{13}C có tương tác C-H (a) và xóa tương tác C-H (b)	17
Hình 1.13. Phổ 2DJ- ^{13}C -NMR của hexan.....	19
Hình 3.1. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 7.....	31
Hình 3.2. Phổ ^1H -NMR giãn rộng của hợp chất 7.....	32
Hình 3.3. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 7.....	33
Hình 3.4. Phổ ^{13}C -NMR giãn rộng của hợp chất 7.....	33
Hình 3.5: Phổ IR của hợp chất 8.....	35
Hình 3.6. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 8.....	36
Hình 3.7. Phổ ^1H -NMR giãn rộng của hợp chất 8.....	37
Hình 3.8. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 8.....	38
Hình 3.9. Phổ HMBC giãn của hợp chất 8.....	39
Hình 3.10. Phổ HMBC giãn vùng cacbon thơm của hợp chất 8.....	40
Hình 3.11. Phổ HSQC giãn của hợp chất 8.....	40
Hình 3.12. Phổ IR của hợp chất 9.....	41
Hình 3.13. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 9.....	42
Hình 3.14. Phổ ^1H -NMR giãn rộng của hợp chất 9.....	43
Hình 3.15. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 9.....	43

MỞ ĐẦU

Trong cơ thể sống, enzym topoisomerase xúc tác cho nhiều thay đổi về cấu trúc của DNA, tạo điều kiện cho những quá trình sinh lý quan trọng diễn ra bên trong tế bào như phiên mã, sao mã và phân ly vào nhiễm sắc thể. Topoisomerase là những đích hiệu quả trong chống ung thư do enzym này hoạt động rất mạnh ở các tế bào đang tăng sinh đặc biệt là các tế bào ung thư [5,7,19,20,21].

Indenoisoquinoline là nhóm chất thể hiện hoạt tính ức chế topoisomerase I, do có đặc tính ổn định, không bị thủy phân, không gây độc giống như Camptothecin nên trong thời gian gần đây có rất nhiều công trình nghiên cứu nhằm cải thiện và nâng cao hoạt tính sinh học của các indenoisoquinolin, một số dẫn chất như Indotecan (**2**) và Indimitecan (**3**) đã được đưa vào nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II. Các hợp chất này có hoạt tính cao hơn so với thuốc hệ camptothecin nhưng không gây hiệu ứng phụ, đặc biệt bền, không bị thủy phân vì không có vòng lacton [6,9,10,12, 14, 15].



Ngày nay, với việc ứng dụng các phương pháp hóa lý hiện đại vào xác định cấu trúc của các hợp chất phức tạp đã góp phần làm sáng tỏ những hoạt tính sinh học của chúng [5÷25]. Do đó, đề tài này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất indenoisoquinolin có hình thành từ phản ứng giữa Indeno[1,2-c]Isochromen-5,11-đion và các amin bậc 1 bằng các phương pháp hóa lý hiện đại, đây sẽ là cơ sở khoa học giá trị cho việc nghiên cứu mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về các phương pháp xác định cấu trúc.

1.1.1. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (phổ CHTHN) viết tắt của tiếng Anh là NMR (nuclear Magnetic Resonance) là một phương pháp vật lý hiện đại nghiên cứu cấu tạo của các hợp chất hữu cơ, nó có ý nghĩa quan trọng để xác định cấu tạo các hợp chất hữu cơ phức tạp như các hợp chất thiên nhiên, các thuốc chữa bệnh, các chất trong thành phần dầu mỏ. Phương pháp phổ biến được sử dụng là CHTHN- ^1H và phổ CHTHN- ^{13}C . Hạt nhân của nguyên tử ^1H và ^{13}C có momen từ. Nếu đặt proton trong từ trường không đổi thì moment từ của nó có thể định hướng cùng chiều hay ngược chiều với từ trường. Đó là spin hạt nhân có tính chất lượng tử với các số lượng tử $+1/2$ và $-1/2$ [2].

Độ chuyển dịch hoá học

Hằng số chắn và từ trường hiệu dụng:

Hằng số chắn xuất hiện do hai nguyên nhân:

- Hiệu ứng nghịch từ: các điện tử bao quanh nguyên tử sinh ra một từ trường riêng, ngược chiều với từ trường ngoài nên làm giảm tác dụng của nó lên hạt nhân nguyên tử. Lớp vỏ điện tử càng dày đặc thì từ trường riêng ngược chiều với từ trường ngoài càng lớn tức hằng số chắn càng lớn.

- Hiệu ứng thuận từ: bao quanh phân tử là lớp vỏ điện tử, các điện tử này chuyển động sinh ra một dòng điện vòng, do đó xuất hiện một từ trường riêng có hướng thay đổi ngược hướng hoặc cùng hướng với từ trường ngoài. Tập hợp tất cả các điểm trên các đường sức mà tại đó tiếp tuyến vuông góc với từ trường ngoài sẽ tạo nên một mặt parabol. Phía trong mặt parabol, từ trường tổng hợp nhỏ hơn B_0 vì từ trường riêng ngược hướng với từ trường ngoài, còn phía ngoài parabol thì từ trường tổng hợp lớn hơn B_0 vì từ trường riêng cùng hướng với từ trường ngoài. Do đó hằng số chắn phía ngoài parabol nhỏ còn phía trong thì có