

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

**VŨ NGỌC TÂN**

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC MỘT SỐ  
INDENOISOQUINOLIN CÓ DỊ VÒNG NO  
Ở MẠCH NHÁNH BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP  
HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC**

**THÁI NGUYÊN - 2019**

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

**VŨ NGỌC TÂN**

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC MỘT SỐ  
INDENOISOQUINOLIN CÓ DỊ VÒNG NO  
Ở MẠCH NHÁNH BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP  
HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

**Chuyên ngành: Hóa phân tích**

**Mã số: 8440118**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC  
NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. LỤC QUANG TÂN**

**THÁI NGUYÊN - 2019**

## 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, PGS. Phạm Thị Thắm, PGS.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 18 tháng 5 năm 2019*

Học viên

**Vũ Ngọc Tân**

## MỤC LỤC

MỞ ĐẦU .....	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	2
1.1. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).....	2
1.1.1. Phương pháp phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H}$ .....	5
1.1.2. Phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^{13}\text{C}$ .....	12
1.2. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR). .....	15
1.3. Tổng quan về nhiễu xạ tia X đơn tinh thể .....	17
Chương 2. THỰC NGHIỆM .....	19
2.1. Hóa chất và thiết bị.....	19
2.1.1. Hóa chất và dung môi.....	19
2.1.2. Thiết bị xác định và phân tích cấu trúc .....	19
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 .....	20
2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc các dẫn xuất indenosiquinolin .....	20
2.2.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 6.....	21
2.2.2. Phân tích hợp chất 7 .....	22
2.2.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc hợp chất 8 .....	23
2.2.4. Phân tích hợp chất 9 .....	27
2.2.5. Phân tích hợp chất 10 .....	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 6.....	31
3.2.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 6 bằng phổ $^1\text{H-NMR}$ .....	31
3.2.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 6 bằng phổ $^{13}\text{C-NMR}$ .....	32
3.3. Phân tích cấu trúc indenoisoquinolin 7.....	34
3.3.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 7 bằng phổ hồng ngoại (IR) .....	34
3.3.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 7 bằng $^1\text{H-NMR}$ .....	35
3.3.3. Phân tích cấu trúc hợp chất 7 bằng $^{13}\text{C-NMR}$ .....	36
3.4. Phân tích cấu trúc hợp chất indenoisoquinolin 8.....	37
3.4.1. Phân tích cấu trúc hợp chất 8 bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ ...	37

3.4.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 8 bằng $^{13}\text{C}$ -NMR.....	39
3.4.3. Phân tích cấu trúc hợp chất 8 bằng nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.....	40
3.5. Phân tích cấu trúc hợp chất indenoisoquinolin 9.....	41
3.5.1 Phân tích cấu trúc hợp chất 9 bằng phổ hồng ngoại (IR).....	41
3.5.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 9 bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H}$ -NMR.....	42
3.5.3.Phân tích cấu trúc hợp chất 9 bằng phổ $^{13}\text{C}$ -NMR.....	43
3.6. Phân tích cấu trúc hợp chất indenoisoquinolin 10.....	44
3.6.1.Phân tích cấu trúc hợp chất 10 bằng phổ hồng ngoại (IR).....	45
3.6.2.Phân tích cấu trúc hợp chất 10 bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H}$ -NMR ..	45
3.6.3.Phân tích cấu trúc hợp chất 10 bằng phổ $^{13}\text{C}$ -NMR.....	47
KẾT LUẬN .....	48
TÀI LIỆU THAM KHẢO .....	49
PHỤ LỤC CÁC PHỔ.....	54

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

$^{13}\text{C}$ - NMR:	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
$^1\text{H}$ -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 Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
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-Range Couplings
APT	Attached Proton Test
DEPT	Distortionless 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. Chuẩn bị mẫu indeno [1,2-c] isochromen-5,11-đion 6 .....	31
Sơ đồ 3.3. Sơ đồ tổng hợp indenoisoquinolin 7 .....	34
Sơ đồ 3.4. Sơ đồ chuẩn bị mẫu indenoisoquinolin 8. ....	37
Sơ đồ 3.5. Sơ đồ chuẩn bị mẫu indenoisoquinolin 9. ....	41
Sơ đồ 3.6. Sơ đồ chuẩn bị mẫu indenoisoquinolin 10. ....	44

## DANH MỤC HÌNH

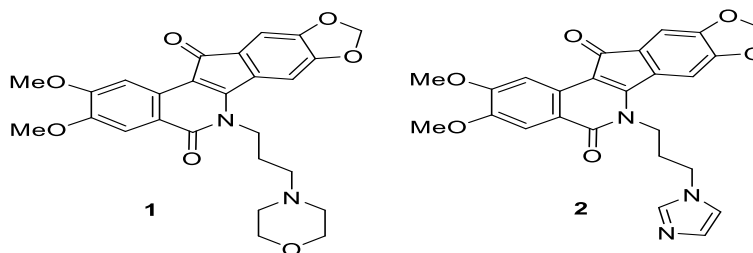
Hình 1.1. Phổ $^1\text{H}$ NMR của 1-xiclopropylbut-1-en-3-on .....	5
Hình 1.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của etylbenzen. Chiều cao bậc thang đường cong tích phân tỷ lệ với số proton ở mỗi nhóm .....	6
Hình 1.3. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của một số hợp chất .....	8
Hình 1.4. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của 3-brom-2-tert-butoxihiophen .....	9
Hình 1.5. Phổ lý thuyết $A_2B$ .....	9
Hình 1.6. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của 1,3,4-tribrombut-1-in .....	10
Hình 1.7. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của stirenoxit.....	10
Hình 1.8. Phổ lý thuyết hệ ABX với $J_{AX}$ và $J_{BX}$ a) ngược dấu, b) cùng dấu .....	11
Hình 1.9. Phổ lý thuyết $A_2B_2$ .....	12
Hình 1.10. Phổ CHTN- $^{13}\text{C}$ có tương tác C-H (a) và xóa tương tác C-H (b).....	14
Hình 1.11. Phổ hấp thụ hồng ngoại của but-2 en-1 ol.....	16
Hình 3.1. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 6 .....	31
Hình 3.2. Phổ $^1\text{H}$ -NMR giãn rộng của hợp chất 6.....	32
Hình 3.3. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 6.....	33
Hình 3.4. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR giãn rộng của hợp chất 6.....	33
Hình 3.5. Phổ IR của hợp chất 7.....	35
Hình 3.6. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 7.....	35
Hình 3.7. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 8.....	37
Hình 3.8. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 8.....	38
Hình 3.9. Phổ $^1\text{H}$ -NMR giãn rộng của hợp chất 8.....	39
Hình 3.10. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 8.....	39
Hình 3.11. Mô hình cấu trúc phân tử của hợp chất 8 theo phương pháp X-ray tinh thể.....	40
Hình 3.12. Phổ IR của hợp chất 9.....	41
Hình 3.13. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 9.....	43
Hình 3.14. Phổ $^1\text{H}$ -NMR giãn rộng của hợp chất 9.....	43
Hình 3.14. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 9.....	44
Hình 3.15. Phổ IR của hợp chất 10.....	45
Hình 3.16. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 10.....	46
Hình 3.17. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 10.....	47



## MỞ ĐẦU

Phân tích cấu trúc các hợp chất hữu cơ là một trong số nhiệm vụ quan trọng của Hóa học vì khi biết chính xác cấu trúc giúp chúng ta có câu trả lời chính xác cho việc phân tích định tính, định lượng các chất, góp phần làm sáng tỏ các ứng dụng của hợp chất đó trong đời sống và công nghệ. Để phân tích cấu trúc của các hợp chất hữu cơ có thể sử dụng kết hợp các phương pháp hóa lý hiện đại khác nhau. Mỗi phương pháp cho phép xác định một số thông tin khác nhau của cấu trúc phân tử và hỗ trợ lẫn nhau trong việc xác định cấu trúc của các hợp chất hữu cơ.

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 [6÷26]. Indenoisoquinolin là nhóm chất đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu tổng hợp, phân tích cấu trúc và xác định hoạt tính sinh học trong thời gian gần đây do có khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư theo cơ chế ức chế topoisomerase I. Indenoisoquinoline có đặc tính ổn định, không bị thủy phân, không gây độc giống như Camptothecin, một số dẫn chất như Indotecan (**1**) và Indimitecan (**2**) 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]. Do đó, luận văn này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất indenoisoquinolin có dị vòng no ở nhánh 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 của chúng.



## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 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-  $^1\text{H}$  và phổ CHTHN-  $^{13}\text{C}$ . Hạt nhân của nguyên tử  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$  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 hằng số chắn lớn nghĩa là độ chuyển dịch học cùng các proton nằm phía ngoài parabol sẽ lớn còn phía trong sẽ nhỏ.