

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

TRẦN THỊ THU HẰNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ
DẪN XUẤT QUINOLINE – DIKETOPIPERAZINE
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ HIỆN ĐẠI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN -2020

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

TRẦN THỊ THU HẰNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ
DẪN XUẤT QUINOLINE – DIKETOPIPERAZINE
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ HIỆN ĐẠI**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8 44 01 18

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: PGS.TS. PHẠM THẾ CHÍNH
PGS.TS. CHEN XUEBING**

THÁI NGUYÊN -2020

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 PGS.TS Phạm Thị Thắm và các bạn HVCH tại phòng Hóa dược Khoa Hóa học - Trường Đại học Khoa học - ĐHTN đã giúp đỡ em rất nhiều trong suốt quá trình làm luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ thực nghiệm và kinh phí từ đề tài nafosted mã số 104.01-2016.18.

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

Em xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu cùng toàn thể cán bộ giáo viên Trường THPT Marie Curie – Hải Phòng đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian và công việc để em hoàn thành luận văn.

Cuối cùng em xin bày tỏ sự cảm ơn đến gia đình, bạn bè đã luôn quan tâm, động viên giúp đỡ tôi.

Một lần nữa em xin chân thành cảm ơn.

Tác giả luận văn

Trần Thị Thu Hằng

MỤC LỤC

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 hồng ngoại (IR).....	2
1.1.2. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)	3
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS)	7
1.2. Nhóm hợp chất quinoline	8
1.2.1. Giới thiệu chung	8
1.2.2. Hoạt tính chống ký sinh trùng sốt rét.....	9
1.2.3. Hoạt tính kháng sinh.....	10
1.2.4. Hoạt tính chống ung thư	11
1.3. Nhóm hợp chất piperazinedion	11
1.4. Mục tiêu của luận văn	13
Chương 2: THỰC NGHIỆM.....	15
2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên liệu và thiết bị.....	15
2.1.1. Phương pháp nghiên cứu	15
2.1.2. Hóa chất và thiết bị	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	16
2.2. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu	16
2.2.1. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu 31	17
2.2.2. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu 33	17
2.2.3. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu 35	17
2.2.4. Chuẩn bị mẫu nghiên cứu 36.....	18
2.3. Phân tích cấu trúc của hợp chất theo sơ đồ 2.1	18
2.3.1. Quy trình phân tích chất 31 và chất 33 bằng phổ IR	18
2.3.2. Quy trình phân tích chất 31 và chất 33 bằng phổ NMR.....	18

2.3.3. Phân tích cấu trúc của 31 bằng phổ 2D (HSQC, HMBC)	19
2.4. Quy trình phân tích cấu trúc của hợp chất theo sơ đồ 2.2.....	19
2.3.1. Quy trình phân tích chất 35 bằng phổ IR.....	19
2.4.2. Quy trình phân tích chất 35 và 36 bằng NMR.....	19
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	21
3.1. Mục tiêu của đề tài	21
3.2. Phân tích cấu trúc của quinoline-piperazindione	21
3.2.1. Phân tích cấu trúc của hợp chất 31	22
3.2.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất quinoline-piperazindione 33	26
3.3. Phân tích cấu trúc của các hợp chất plinabulin	27
KẾT LUẬN	32
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	33

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

CI	Phương pháp ion hóa hóa học
DMF	Dimetyl formamit
MS	Phương pháp phổ khối lượng
NMR	Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân
EI	Phương pháp bắn phá bằng dòng electron
FAB	Phương pháp bắn phá nguyên tử nhanh
SKLM	Sắc kí lớp mỏng
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Chất chuẩn nội tetrametylsilan

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Phổ hồng ngoại của Dichloromethane.....	3
Hình 1.2. Mô phỏng spin của electron	3
Hình 1.3. Phổ ^1H -NMR của 4-hydroxybenzylalcohol	5
Hình 1.4. Phổ ^{13}C -NMR của methyl methacrylate.....	6
Hình 1.5. Phổ HSQC của một hợp chất hữu cơ.....	6
Hình 1.6. Phổ HMBC của Gentsamide (2,5 – Dihydroxybenzamide).....	7
Hình 1.7. Phổ EI-MS và cơ chế phân mảnh của benzamid.....	8
Hình 1.8. Một số hợp chất diketopiperazin	13
Hình 3.1. Phổ IR của hợp chất 31.....	22
Hình 3.2. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 31.....	23
Hình 3.3. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 31.....	24
Hình 3.4. Phổ HSQC của hợp chất 31.....	25
Hình 3.5. Phổ HMBC của hợp chất 31.....	25
Hình 3.6. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 33.....	27
Hình 3.7. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 35.....	28
Hình 3.8. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 35.....	29
Hình 3.9. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 36.....	30
Hình 3.10. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 36.....	30

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Quy trình chuẩn bị mẫu quinoline-diketonpiperazine.....	16
Sơ đồ 2.2. Quy trình chuẩn bị mẫu plinabulin.....	16

MỞ ĐẦU

Phân tích cấu trúc các hợp chất hữu cơ là một trong số các nhiệm vụ quan trọng của hóa học, hóa dược vì chỉ khi biết chính xác cấu trúc, chúng ta mới có câu trả lời chính xác cho việc định tính, định lượng và phân tích chúng trong các mẫu nghiên cứu thực cũng như trong đời sống và công nghệ. Để phân tích cấu trúc của các hợp chất hữu cơ, người ta có thể sử dụng các phương pháp phổ như phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại khả kiến, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối lượng. 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 các hợp chất hữu cơ.

Các dẫn xuất của quinoline thường có hoạt tính sinh học quý như chống ký sinh trùng sốt rét, hoạt tính kháng sinh và hoạt tính chống ung thư, do đó nhóm chất này đã được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng để điều trị bệnh. Một trong những ứng dụng quan trọng nhất của quinoline là xây dựng khung cấu trúc của thuốc chống sốt rét.

Piperazinedione hay còn gọi là diketopiperazine là lớp cấu trúc phổ biến nhất được tìm thấy trong tự nhiên, có nhiều hoạt tính sinh học quý như: ức chế chu kỳ phát triển tế bào động vật có vú đặc biệt là hoạt tính ức chế trùng hợp tubulin. Do đó, các hợp chất diketopiperazine được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu tổng hợp.

Sự kết hợp giữa quinoline và diketopiperazine sẽ tạo thành nhóm hợp chất mới có cấu trúc rất phức tạp nên việc nghiên cứu phân tích cấu trúc của chúng đòi hỏi kết hợp nhiều phương pháp phân tích phổ khác nhau. Do đó luận văn **“Phân tích cấu trúc của một số dẫn xuất quinoline-diketopiperazine bằng các phương pháp phổ hiện đại”** rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Chương 1

TỔNG QUAN

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

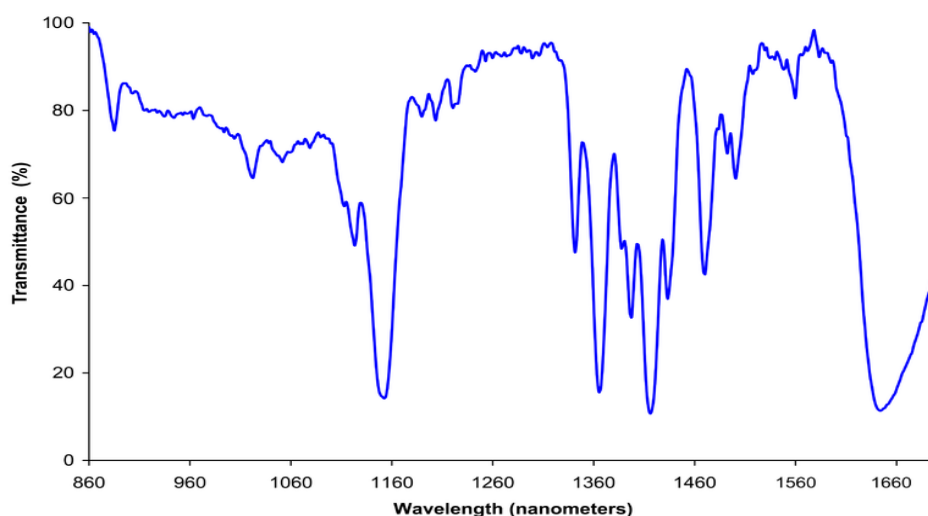
1.1.1. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR)

Để giải thích cấu tạo các hợp chất hữu cơ hiện nay người ta sử dụng nhiều phương pháp vật lý khác nhau nhưng trước tiên là các phương pháp phổ như phổ hồng ngoại (IR), tử ngoại-khả kiến (UV-VIS), phổ huỳnh quang lân quang, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối lượng (MS)...

Trong phân tử hợp chất hữu cơ có một số dao động khi ta chiếu các bức xạ hồng ngoại vào phân tử bức xạ hồng ngoại kích thích các dao động phân tử. Những dao động dẫn tới sự biến đổi momen lưỡng cực của phân tử mới quan sát được trên phổ hồng ngoại. Có hai loại dao động khi bị tác động bởi bức xạ hồng ngoại là dao động hóa trị và biến dạng, dao động hóa trị (ν) là dao động làm thay đổi độ dài liên kết, dao động biến dạng (δ) là dao động làm thay đổi góc liên kết. Các đám phổ khác nhau có mặt trong phổ hồng ngoại tương ứng với các nhóm chức đặc trưng và các liên kết có trong phân tử.

Trên phổ hồng ngoại trục hoành biểu diễn số sóng với trị số giảm dần ($4000 - 400\text{cm}^{-1}$). Trong đó các nhóm nguyên tử trong hợp chất hữu cơ hấp thụ ở vùng $4000 - 650\text{cm}^{-1}$. Vùng phổ từ $4000 - 1500\text{cm}^{-1}$ được gọi là vùng nhóm chức vì chứa hầu hết các đỉnh hấp thụ của các nhóm chức như OH, NH, C=O, C=N, C=C... Vùng phổ nhóm chức tập trung vào bốn vùng mà ở mỗi vùng, tần số đặc trưng của nhóm có giá trị thay đổi phụ thuộc vào cấu tạo của phân tử. Vùng $3650 - 2400\text{cm}^{-1}$ chứa các đỉnh dao động hóa trị của X-H (X: O, N, C, S, P); vùng $2400 - 1900\text{cm}^{-1}$ gồm các đỉnh do dao động hóa trị của các nhóm mang liên kết ba hoặc hai liên kết đôi kề nhau; vùng $1900 - 1500\text{cm}^{-1}$ chứa các đỉnh hấp thụ của dao động hóa trị của các nhóm mang liên kết đôi và do dao động biến dạng của nhóm $-\text{NH}_2$. Vùng phổ $1500 - 700\text{cm}^{-1}$ mặc dù có chứa các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của các liên kết đơn như C-C, C-N, C-O và các đỉnh hấp thụ do dao động biến dạng của các liên kết C-H, C-C... nhưng thường được dùng để nhận dạng toàn phân tử hơn là để xác định các nhóm

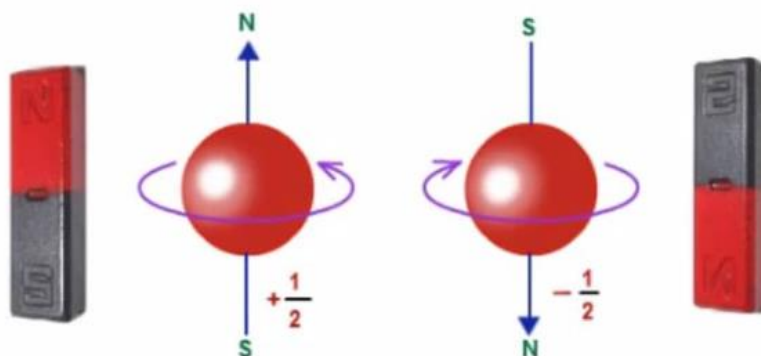
chức, vì ngoài đỉnh hấp thụ trên còn có nhiều đỉnh hấp thụ xuất hiện do tương tác mạnh giữa các dao động.



Hình 1.1. Phổ hồng ngoại của Dichloromethane

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

Thông thường, hạt nhân nguyên tử mang điện tích dương và luôn tự quay quanh mình nó, khi quay nó sinh ra momen quán tính được gọi là momen spin và momen từ μ đồng thời mỗi hạt nhân nguyên tử còn được đặc trưng bởi số lượng tử spin I.



Hình 1.2. Mô phỏng spin của electron

Khi hạt nhân nguyên tử nằm trong từ trường hấp thụ hoặc phát xạ một bức xạ điện từ, thì chỉ có hạt nhân chứa số lẻ các proton hay neutron mới có momen từ sẽ được nhận diện và phân tích. Phổ NMR dựa trên sự ghi lại quá trình cộng hưởng từ