

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

BÙI THỊ ĐIỀN

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ
HỢP CHẤT LAI GIỮA TRITECPENOIT VÀ
CHẤT CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG HIV**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2018

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

BÙI THỊ ĐIỀN

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ
HỢP CHẤT LAI GIỮA TRITECPENOIT VÀ
CHẤT CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG HIV**

Ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8.44.01.18

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

Người hướng dẫn khoa học: TS. ĐẶNG THỊ TUYẾT ANH

THÁI NGUYÊN - 2018

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành được khoá luận này em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc T.S Đặng Thị Tuyết Anh đã giao đề tài và tận tình hướng dẫn em trong suốt thời gian thực hiện đề tài.

Em xin chân thành cảm ơn các cán bộ phòng Hóa Dược và các em sinh viên phòng Hóa Dược đã giúp đỡ em rất nhiều trong quá trình thực nghiệm và hoàn thành.

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

Trong quá trình thực hiện, mặc dù đã hết sức cố gắng nhưng chắc chắn không thể tránh được những thiếu sót. Vì vậy em kính mong nhận được ý kiến đóng góp, chỉ bảo của các quý thầy cô.

Hà Nội, ngày 20 tháng 4 năm 2018

Tác giả luận văn

Bùi Thị Điền

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC.....	b
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	c
DANH MỤC BẢNG BIỂU	d
DANH MỤC SƠ ĐỒ	d
DANH MỤC HÌNH	e
DANH MỤC PHỤ LỤC	f
MỞ ĐẦU	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về betulin.....	3
1.2. Tổng quan về các phương pháp phân tích.....	9
1.2.1. Các phương pháp chiết.....	3
1.2.2. Phương pháp phân tích, phân tách các hỗn hợp và phân lập các hợp chất	4
1.2.3. Các phương pháp xác định cấu trúc của các hợp chất	6
Chương 2. THỰC NGHIỆM	11
2.1. Hóa chất và thiết bị	11
2.1.1. Hóa chất và dung môi	11
2.1.2. Thiết bị xác định cấu trúc.....	11
2.1.3. Xác định cấu trúc của các mẫu chất hữu cơ chuẩn bị được	11
2.2. Chuẩn bị mẫu và xác định cấu trúc một số dẫn xuất của tritecpenoit.....	12
2.2.1. Chuẩn bị mẫu và xác định cấu trúc chất 6a-b	12
2.2.2. Chuẩn bị mẫu và xác định cấu trúc chất 7a-b	14
2.2.3. Chuẩn bị mẫu và xác định cấu trúc chất 8 a-b	15
Chương 3. KẾT QUẢ THẢO LUẬN	18
3.1. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất 6 a-b.....	18
3.2. Phân tích và xác định cấu trúc của các hợp chất 6a-b với 7a-b	20
3.3. Phân tích và xác định cấu trúc các hợp chất lai giữa hợp chất 7a-b với AZT	26
KẾT LUẬN	33
TÀI LIỆU THAM KHẢO	34
PHỤ LỤC PHỔ	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

δ_H, δ_C	Độ chuyển dịch hóa học của proton và cacbon
^{13}C - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 (^{13}C Nuclear Magnetic Resonance)
^1H - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H Nuclear Magnetic Resonance)
CHCl_3	Clorofoc
dd	Double doublet
DMF	Dimethylformamide
EtOH	Etanol
IR	Phổ hồng ngoại (Infrared Spectroscopy)
MS	Phổ khối lượng va chạm điện tử (Electron Impact-Mass Spectrometry)
OMe	Methoxy
ppm	Phần triệu (parts per million)
s	Singlet
TLC	Thin-layer chromatography

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 3.1.	Một số tín hiệu đặc trưng khung lupan trong các hợp chất 6a-b	19
Bảng 3.2.	Các pic cộng hưởng đặc trưng của các este 7a-b δ (ppm); (số proton); J (Hz)	23
Bảng 3.3.	Một số tín hiệu đặc trưng phổ ^{13}C -NMR của các hợp chất 7a-b	25
Bảng 3.4.	Các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng phổ ^1H của các hợp chất 8a-b δ (ppm); s, m, hoặc d, t, J (Hz); số proton.....	29
Bảng 3.5.	Tín hiệu cộng hưởng ^{13}C đặc trưng của các hợp chất 8a-b δ (ppm).....	32

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1.	Tổng hợp các chất lai betulin và AZT qua cầu este-triazol	12
Sơ đồ 3.2.	Tổng hợp các propagyl este 7a-b	20
Sơ đồ 3.3.	Phản ứng “Click” tổng hợp các hợp chất lai 8a-b.....	27

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.	Hợp chất lai triterpenoit-AZT	2
Hình 1.1.	Một số dẫn xuất este của betulin có hoạt tính gây độc tế bào	9
Hình 3.1.	Cấu trúc hóa học và một số đặc trưng vật lí của các hợp chất 6 a-b ...	19
Hình 3.2.	Phổ NOESY của hợp chất 6b.....	20
Hình 3.3.	Phổ giãn $^1\text{H-NMR}$ của este 7a	22
Hình 3.4.	Phổ giãn $^1\text{H-NMR}$ của este 7a phần H-C_{sp^3}	22
Hình 3.5.	Cấu trúc hóa học và một số đặc trưng vật lí của các hợp chất 7a-b ..	24
Hình 3.6.	Phổ giãn $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 7a.....	26
Hình 3.7.	Cấu trúc hóa học và một số đặc trưng vật lí của các hợp chất 8a-b....	27
Hình 3.8.	Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8a.....	29
Hình 3.9.	Phổ giãn $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8b	30
Hình 3.10.	Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 8a.....	31
Hình 3.11.	Phổ giãn $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 8a.....	31

DANH MỤC PHỤ LỤC

Phụ lục 1:	Phổ NOESY của hợp chất 6b	1
Phụ lục 2:	Phổ giãn $^1\text{H-NMR}$ của este 7a.....	2
Phụ lục 3:	Phổ giãn $^1\text{H-NMR}$ của este 7a phần H-C_{sp^3}	2
Phụ lục 4:	Phổ giãn $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 7a	3
Phụ lục 5:	Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8a	3
Phụ lục 6:	Phổ giãn $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8b.	4
Phụ lục 7:	Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 8a	4
Phụ lục 8:	Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 8a	5

MỞ ĐẦU

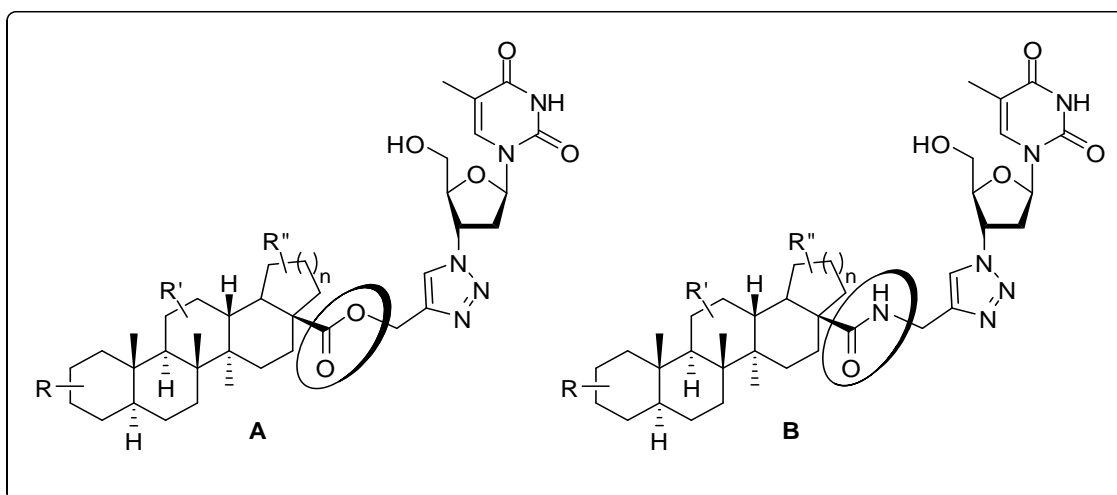
Hiện nay, các nhà khoa học đã nghiên cứu tổng hợp các thuốc có cấu trúc lai, chứa hai thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau, hoặc hai hợp chất có hoạt tính sinh học khác nhau tạo ra hợp chất lai có tính năng vượt trội so với các chất ban đầu. Đây là hướng nghiên cứu mới và rất được quan tâm hiện nay.

Phản ứng "Click" là phương pháp hiệu quả để tổng hợp các dẫn xuất triazol, đặc biệt là tổng hợp các hợp chất lai có cầu nối triazol. Triazol là những hợp chất dị vòng có hoạt tính sinh học lý thú. Một số hợp chất triazole đã được sử dụng trong dược phẩm như thuốc chống nấm miconazol, fluconazol, thuốc chống ung thư letrozol...

Hoạt tính sinh học của các triterpenoit rất đa dạng bao gồm: hoạt tính chống ung thư, kháng khuẩn, kháng nấm, chống ký sinh trùng, kháng virus, chống dị ứng, chống co thắt, kháng viêm và các đặc tính điều hòa miễn dịch hoặc thuốc bổ. Ngoài ra, một số triterpenoit còn có thể được sử dụng như chất kháng côn trùng. Axit betulinic, betulin, axit oleanolic và axit ursolic là triterpenoit có hoạt tính chống HIV, kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm, chống ung thư [42-44]. Do có nhiều hoạt tính sinh học rất có giá trị như vậy, việc nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất triterpenoit nhằm tìm ra các hợp chất mới là có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Hợp chất nucleoside AZT ức chế enzym phiên mã ngược của virút HIV được sử dụng để điều trị bệnh HIV.

Hiện nay, tổng hợp các chất lai giữa các nucleozit với các thuốc chống HIV khác đã được nghiên cứu. Tuy nhiên, các chất lai giữa triterpenoit và AZT rất ít được nghiên cứu.



Hình 1. Hợp chất lai triterpenoit-AZT

Việc phân tích cấu trúc các hợp chất hữu cơ là một trong số các nhiệm vụ quan trọng của Hóa học 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.

Vì vậy, luận văn đã tiến hành lựa chọn đề tài: “***Phân tích cấu trúc của một số hợp chất lai giữa tritepenoit và chất có hoạt tính kháng HIV***”.

Mục tiêu chính của luận văn:

Phân tích cấu trúc của một số sản phẩm chuyển hóa giữa tritepenoit và chất có hoạt tính kháng HIV bằng các phương pháp phổ.