

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

ĐỖ THỊ HẠNH

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC VÀ HÀM LƯỢNG CỦA
THUỐC TRỊ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG GLIBENCLAMID
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

Thái Nguyên - 2016

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

ĐỖ THỊ HẠNH

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC VÀ HÀM LƯỢNG CỦA
THUỐC TRỊ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG GLIBENCLAMID
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 60440118

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. Đặng Thị Tuyết Anh

Thái Nguyên - 2016

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn T.S Đặng Thị Tuyết Anh và GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền 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 luận văn.

Tôi xin cảm ơn các anh chị, các bạn học viên lớp K8Đ- lớp Cao học Hóa đã trao đổi và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới gia đình tôi, bạn bè 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.

Thái Nguyên, ngày 12 tháng 10 năm 2016

Học viên

Đỗ Thị Hạnh

MỤC LỤC

| | |
|--|-----------|
| LỜI CẢM ƠN | i |
| MỤC LỤC..... | ii |
| DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT | iv |
| DANH MỤC CÁC BẢNG VÀ HÌNH..... | v |
| DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ | vi |
| MỞ ĐẦU | 1 |
| CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN | 4 |
| 1.1- TỔNG QUAN VỀ GLIBENCLAMIDE | 4 |
| 1.1.Khái quát về bệnh tiểu đường. | 4 |
| 1.1.1. Phân loại bệnh tiểu đường..... | 4 |
| 1.1.2. Các thuốc điều trị bệnh tăng đường huyết | 4 |
| 1.1.3. Quan niệm của y học cổ truyền về bệnh tiểu đường. | 6 |
| 1.1.4. Các thuốc Đông y điều trị bệnh tiểu đường. | 6 |
| 1.1.5. Thuốc chữa bệnh tiểu đường Glibenclamide. | 6 |
| 1.2- TỔNG QUAN VỀ CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HÓA LÝ..... | 8 |
| 1.2.1. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)..... | 8 |
| 1.2.2. Phương pháp phổ khối lượng (MS). | 10 |
| 1.2.3. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR)..... | 11 |
| 1.2.4. Phương pháp xác định độ ẩm (theo Karl Fischer) | 13 |
| CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM | 14 |
| 2.1.Hóa chất và thiết bị. | 14 |
| 2.1.1.Hóa chất và dung môi. | 14 |
| 2.1.2. Thiết bị xác định cấu trúc..... | 14 |
| 2.1.3. Xác định cấu trúc, định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các sản phẩm tổng hợp được..... | 15 |
| 2.2.Tổng hợp Glibenclamide | 15 |
| 2.2.1. Tổng hợp 5-chloro-2-methoxybenzoyl chloride. | 15 |
| 2.2.2. Tổng hợp chất trung gian(4). | 16 |
| 2.2.3. Tổng hợp Glibenclamide (5)..... | 17 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.4. Phân tích hàm lượng sản phẩm glibenclamide (5)..... | 18 |
| CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN | 21 |
| 3.1. Phân tích và xác định cấu trúc của Glibenclamide của các sản phẩm trung gian đã tổng hợp được..... | 21 |
| 3.1.1. Tổng hợp 5-chloro-2-methoxybenzoyl chloride. | 22 |
| 3.1.2. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất trung gian 5-chloro-2-methoxy-N-(4-sulfamoylphenethyl)benzamide (4) tổng hợp được. | 22 |
| 3.1.3. Tổng hợp glibenclamide..... | 265 |
| 3.2. Phân tích cấu trúc và hàm lượng của glibenclamide bằng các phương pháp hóa lý hiện đại | 26 |
| 3.2.1. Phân tích cấu trúc của Glibenclamide bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton $^1\text{H-NMR}$ | 26 |
| 3.2.2. Phân tích cấu trúc của Glibenclamide bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon $^{13}\text{C-NMR}$ | 27 |
| 3.2.3 Phân tích cấu trúc của Glibenclamide bằng phương pháp phổ khối lượng | 28 |
| 3.2.4. Phân tích hàm lượng sản phẩm glibenclamide(4) bằng phương pháp chuẩn độ | 28 |
| 3.2.5. Phân tích một số chỉ tiêu hóa lý khác của sản phẩm Glibenclamide. | 29 |
| KẾT LUẬN | 32 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | 33 |
| PHỤ LỤC | 35 |

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|---|--|
| ^{13}C - NMR | Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 (^{13}C Nuclear Magnetic Resonance) |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide |
| ^1H - NMR | Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H Nuclear Magnetic Resonance) |
| HPLC | Sắc ký lỏng hiệu năng cao |
| IR | Phổ hồng ngoại (Infrared Spectroscopy) |
| MS | Phổ khối lượng va chạm điện tử (Electron Impact-Mass Spectrometry) |
| δ_{H} , δ_{C} | Độ chuyển dịch hóa học của proton và cacbon |
| ppm | Phần triệu (parts per million) |
| s | singlet |
| dd | Double doublet |
| CHCl_3 | Clorofoc |
| EtOH | Etanol |
| MeOH | Metanol |
| OMe | Methoxy |
| SOCl_2 | Sulfonylchlorua |

DANH MỤC CÁC BẢNG VÀ HÌNH

| | |
|---|----|
| Hình 1.1. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của benzyl axetat..... | 9 |
| Hình 1.2. Phổ khối lượng của benzamit ($C_6H_5CONH_2$) | 11 |
| Hình 1.3. Phổ hồng ngoại của benzyl ancol | 12 |
| Hình 3.1: Phổ 1H -NMR của chất trung gian (4)..... | 24 |
| Hình 3.2: Phổ ^{13}C -NMR của chất trung gian (4)..... | 25 |
| Hình 3.3: Phổ 1H -NMR của chất glibenclamide 5. | 27 |
| Hình 3.4: : Phổ ^{13}C -NMR của chất glibenclamide (5) | 28 |
| Hình 3.5: Phổ EI-MS của glibenclamide (5)..... | 29 |

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

| | |
|---|----|
| Sơ đồ 3.1. Tổng hợp chung về glibenclamide. | 22 |
| Sơ đồ 3.1.1. Tổng hợp 5-chloro-2-methoxybenzoyl chloride (2) | 22 |
| Sơ đồ 3.1.2. Tổng hợp hợp chất trung gian 4 | 23 |
| Sơ đồ 3.1.3. Tổng hợp glibenclamide | 26 |

MỞ ĐẦU

Tiểu đường là một trong những căn bệnh nguy hiểm có thể gây ảnh hưởng rất lớn đến cuộc sống của người mắc bệnh theo nhiều cách khác nhau, đe dọa nghiêm trọng sức khỏe con người và gây nhiều biến chứng nguy hiểm, đặc biệt là tiểu đường tuýp II (chiếm tới 90-95%). Theo Hiệp hội thế giới về tiểu đường, tử vong của bệnh này đứng hàng thứ tư ở các nước phát triển, bệnh có thể gây nhiều tai biến nguy hiểm như: mù loà và giảm thị lực ở người trưởng thành; suy thận giai đoạn cuối nên cần phải chạy thận hoặc thay thận nhân tạo; gây ra những biến chứng tim mạch nguy hiểm. Theo tổ chức Liên đoàn tiểu đường quốc tế (IDF- International Diabetes Federation) thì trên thế giới hiện nay:

- Mỗi 6 giây có 1 người chết vì bệnh tiểu đường (tương đương với 5 triệu ca tử vong)
- Cứ 11 người thì có 1 người lớn mắc bệnh tiểu đường (tương đương với 415 triệu người)
- Trong 7 ca sinh thì có 1 ca bị ảnh hưởng bởi tiểu đường thai kì.
- Dự báo đến năm 2040 sẽ có khoảng 642 triệu người mắc bệnh.

Tại Mỹ ước tính có khoảng 26 triệu người mắc bệnh tiểu đường, khoảng 7 triệu người có bệnh lí trong đó có quá nhiều đường trong máu.

Nước Anh cũng có khoảng 3 triệu người mắc và con số này không ngừng tăng lên. Tại Đức, theo số liệu mới đây nhất vào ngày Tiểu đường thế giới (14/11/2015) thì có hơn 6 triệu người mắc bệnh.

Ở Việt Nam, theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tỷ lệ mắc tiểu đường ngày càng gia tăng. Bộ Y tế thống kê trong 10 năm qua, số bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường ở nước ta tăng 211% và với con số này, Việt Nam nằm trong số các quốc gia có tốc độ tăng bệnh nhân tiểu đường cao nhất thế giới và tạo

ra gánh nặng kinh tế cho gia đình, xã hội trong quá trình điều trị căn bệnh này.

Thống kê từ các cơ sở y tế từ địa phương, toàn quốc hiện có:

- Khoảng 5 triệu bệnh nhân tiểu đường.
- 60% các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường được chẩn đoán là có biến chứng cực kì nguy hiểm, có thể dẫn tới mù lòa, tàn phế, thậm chí là tử vong.
- Mỗi ngày có khoảng 150 người tử vong do các nguyên nhân liên quan đến bệnh tiểu đường (tương đương với 54.943 trường hợp tử vong của người trưởng thành mỗi năm).

Trong danh sách thuốc thiết yếu của WHO 2007 và trong danh mục thuốc thiết yếu của Bộ Y tế, glibenclamide và metformin là một trong hai thuốc tiểu đường duy nhất sử dụng theo đường uống chữa bệnh tiểu đường tuýp II. Glibenclamide và metformin được dùng riêng rẽ hoặc dùng tổ hợp với nhau. Glucovance (thuốc tổ hợp của glibenclamide và metformin) dùng để chữa bệnh tiểu đường có đường huyết cao. Glibenclamide kích thích tuyến tụy tiết insulin còn metformin làm chậm hấp thụ đường trong ruột non; ngăn cản gan chuyển đường dự trữ vào trong máu và giúp cơ thể sử dụng insulin tự nhiên hiệu quả hơn. Vì vậy, sử dụng glucovance rất hiệu quả và ít gây phản ứng phụ. Như vậy nếu tổng hợp được glibenclamide và metformin thì chúng ta có thể chủ động sản xuất được hai loại thuốc thiết yếu nhất để chữa bệnh tiểu đường tuýp II, làm tăng thêm sự lựa chọn, tăng tính hiệu quả của việc chữa bệnh tiểu đường và chủ động sản xuất thuốc generic chữa bệnh tiểu đường giá rẻ ở Việt Nam. Chiến lược quốc gia phát triển ngành Dược Việt Nam giai đoạn đến năm 2020 và tầm nhìn đến năm 2030 đề ra mục tiêu cụ thể đến năm 2020 là 100% thuốc được cung ứng kịp thời cho nhu cầu phòng bệnh, chữa bệnh; phần đầu sản xuất được 20% nhu cầu nguyên liệu cho sản xuất thuốc