

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

PHẠM ĐỨC TÔNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC
MỘT SỐ HỢP CHẤT HEMIASTERLIN
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 60.44.01.18

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

Người hướng dẫn khoa học: TS. Phạm Thế Chính

THÁI NGUYÊN - 2016

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn:

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

Em xin chân thành cảm ơn TS. Đặng Thị Tuyết Anh, TS. Phạm Thị Thắm, cô Nguyễn Thị Hạnh, KS. Nguyễn Hoàng Phương và các bạn NCS, HVCH phòng Hóa dược Viện Hóa học đã giúp đỡ em rất nhiều về thực nghiệm trong suốt thời gian làm luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu cùng toàn thể cán bộ giáo viên Trường THPT Lê Quý Đôn - Cẩm Phả - Quảng Ninh đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian và công việc để em hoàn thành luận văn.

Em xin gửi lời cảm ơn đến tất cả các thầy cô đã dạy dỗ em nên người!

Cuối cùng, em xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè đã giúp đỡ em hoàn thành luận văn.

Tác giả luận văn

Phạm Đức Tòng

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC	b
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	d
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	e
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	f
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	g
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về các phương pháp xác định cấu trúc.....	3
1.1.1. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR)	3
1.1.2. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)	4
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS)	6
1.1.4. Phương pháp phổ HMQC và HMBC.....	7
1.2. Tách và phân tích các đồng phân đối quang	9
1.2.1. Phương pháp tách các đồng phân đối quang bằng enzym.....	9
1.2.2. Tách và phân tích đồng phân đối quang bằng các phương pháp hóa lý hiện đại	9
1.2.3. Phân tích các đối quang nhờ phương pháp phổ NMR.....	10
1.2.4. Phương pháp sử dụng tác nhân chuyển dịch (Shift reagent) Mosher ...	10
1.3. Hemiasterlin	12
1.3.1. Phân lập hemiasterlin	12
1.3.2. Hoạt tính sinh học của hemiasterlin.....	14
1.4. Mục tiêu của nghiên cứu	14
Chương 2: THỰC NGHIỆM	16
2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên liệu và thiết bị.....	16
2.1.1. Phương pháp nghiên cứu.....	16
2.1.2. Hóa chất và dung môi	16
2.1.3. Định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các hợp chất bằng sắc kí lớp mỏng	16

2.1.4. Xác nhận cấu trúc	16
2.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc block-3 của hemiassterlin	17
2.2.1. Tổng hợp muối trifloaxetat (block 3).....	17
2.2.2. Phân tích cấu trúc của trifloaxetat của block 3 bằng ¹ H-NMR.....	18
2.3. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của dipeptit block 2-3 hemiassterlin.....	18
2.3.1. Tổng hợp block 2-3 có chứa nhóm bảo vệ.....	18
2.3.2. Phân tích cấu trúc của block 2-3 có chứa nhóm bảo vệ bằng phổ NMR.....	19
2.3.3. Tổng hợp muối trifloaxetat của block 2-3	19
2.3.4. Phân tích cấu trúc của trifloaxetat của block 2-3	19
2.4. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hemiassterlin	20
2.4.1. Tổng hợp các este hemiassterlin chứa nhân naphthalen.....	20
2.4.2. Phân tích cấu trúc của este hemiassterlin chứa nhân naphthalen	20
2.4.3. Tổng hợp các este hemiassterlin chứa nhân benzofuran	22
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	25
3.1. Mục tiêu của luận văn	25
3.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của block 3	26
3.3. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của dipeptit block 2-3.....	27
3.3.1. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của block 2-3 có chứa nhóm bảo vệ Boc....	27
3.3.2. Loại bỏ nhóm bảo vệ Boc của block 2-3	30
3.4. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hemiassterlin	31
3.4.1. Tổng hợp các hemiassterlin có chứa nhóm naphthalen.....	31
3.4.2. Phân tích các đồng phân lập thể của hemiassterlin có chứa nhân naphthalen	31
3.4.3. Tổng hợp các hemiassterlin có chứa benzofuran.....	39
3.4.4. Phân tích các đồng phân lập thể của hemiassterlin có chứa nhân benzofuran.....	39
KẾT LUẬN	42
TÀI LIỆU THAM KHẢO	43
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Boc₂O	Di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcacbodiimit
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butyl nhôm hidrua
DIPEA hoặc DIEA	<i>N,N'</i> -Di - <i>iso</i> -propyletyl amin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DME	Dimetoxyetan
DMF	Dimetyl formamit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
EDC	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit
ESI-MS	Electrospray ionization - <u>mass spectrometry</u>
EtOH	Etanol
HPLC	High-performance liquid chromatography
HOBt	<i>Hydroxybenzotriazole</i>
LC-MS	Liquid chromatography - mass spectrometry
LDA	Lithi diisopropyl amin
LiHMDS	Lithi <i>bis</i> (trimetylsilyl)amit
MeOH	Metanol
NMM	<i>N</i> -Metylmorpholin
NMR	Nuclear magnetic resonance
NMO	<i>N</i> -Metylmorpholine <i>N</i> -oxit
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophospon -hexaflorophospat
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butyl lithi
<i>p</i>-TsOH	Axit <i>p</i> -toluen sunfonic
TBDMSCI	<i>ter</i> -Butyl đimetyl clo silan
<i>t</i>-BuOH	<i>ter</i> -Butanol
<i>t</i>-BuOK	Kali <i>ter</i> -butylat
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahidrofuran
TMSCN	Trimetylsilyl cyanit

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1. Tóm tắt một số dữ liệu $^1\text{H-NMR}$ của chất 14a (cấu hình SSS), 14a' (cấu hình R,S,S) và hemiasterlin (1) (cấu hình SSS)	38
--	----

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các hemiasterlin.....	25
Sơ đồ 3.2.....	26
Sơ đồ 3.3.....	28
Sơ đồ 3.4.....	30
Sơ đồ 3.5.....	31
Sơ đồ 3.6.....	35
Sơ đồ 3.7.....	38
Sơ đồ 3.8.....	39

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Phổ hồng ngoại của benzyl ancol.....	3
Hình 1.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của benzyl axetat	5
Hình 1.3. Phổ khối lượng của benzamit ($C_6H_5CONH_2$)	7
Hình 1.4. Phổ HMQC của ipsenol	7
Hình 1.5. Phổ HMBC của ipsenol.....	8
Hình 1.6. Phổ 1H -NMR của hỗn hợp (R,S)-1-phenylbutan-1-ol	11
Hình 1.7. Phổ 1H -NMR của (R)-1-phenylbutan-1-ol và (R)-1-phenylbutan-1-ol	12
Hình 3.1. Phổ 1H -NMR của 9	27
Hình 3.2. Phổ 1H -NMR của 11	29
Hình 3.3. Phổ ^{13}C -NMR của 11	29
Hình 3.4. Phổ 1H -NMR của hợp chất 12	30
Hình 3.5. Phổ IR của 14a	32
Hình 3.6. Phổ IR của 14a'.....	32
Hình 3.7. Phổ 1H -NMR của hợp chất 14a.....	33
Hình 3.8. Phổ 1H -NMR của hợp chất 14a'.....	34
Hình 3.9. Phổ NOESY của 14a.....	36
Hình 3.10. Phổ NOESY của 14a'	36
Hình 3.11. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 14a.....	37
Hình 3.12. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 14a'.....	37
Hình 3.13. Phổ 1H -NMR của hợp chất 14b	40
Hình 3.14. Phổ 1H -NMR của hợp chất 14b'.....	41

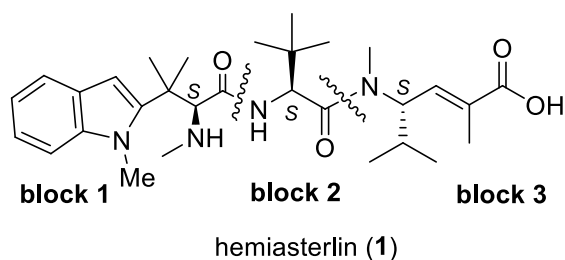
MỞ ĐẦU

Hiện nay ở nước ta việc ứng dụng các phương pháp phổ đã trở nên phổ biến và rất cần thiết trong giảng dạy, học tập, trong nghiên cứu khoa học, và trong đời sống sản xuất. Các ứng dụng của phương pháp phổ không chỉ trong phạm vi ngành hóa học mà còn ở nhiều ngành khác nhau như hóa sinh, y dược, nông nghiệp, dầu khí, vật liệu, môi trường....

Ngày nay ngành Hóa học đang phát triển mạnh mẽ về cả lý thuyết và ứng dụng, hàng năm có hàng vạn chất mới được tổng hợp hoặc tách từ thiên nhiên ra do đó yêu cầu tách tinh khiết và xác minh cấu tạo của chúng là rất cần thiết, nó đòi hỏi phải nhanh và chính xác. Xưa kia để chứng minh cấu tạo của một chất có thể mất hàng năm hoặc có khi kéo dài hàng chục năm thì nay có thể thực hiện sau vài giờ, sở dĩ làm được như vậy là nhờ sự hỗ trợ của các phương pháp vật lý hiện đại.

Để phân tích cấu trúc của các hợp chất hữu cơ 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.

Hemiasterlin là một tripeptit có hoạt tính chống ung thư ở ngưỡng nM (0,3 nM) với nhiều dòng tế bào ung thư thực nghiệm, được phân lập từ loài hải miên *Hemiasterella minor* vào năm 1994 [1]. Hoạt tính gây độc tế bào của hemiasterlin do làm ngưng trệ sự phân bào ở giai đoạn metaphase của động học tế bào nhờ ức chế quá trình polyme hóa tubulin và depolyme hóa microtubule do gắn lên vị trí vinca peptit trên tubulin. Tác động này tương tự như một số thuốc gắn lên tubulin đã được ứng dụng trong điều trị ung thư như paclitaxel (3,9 nM) hoặc vinblastin (0,79 nM) [4].



Mặt khác, do hàm lượng trong thiên nhiên thấp và cấu trúc độc đáo nên được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu tổng hợp nhằm tìm kiếm các hợp chất mới và hoạt tính sinh học lý thú. Hemiasterlin là tripeptit có nhiều trung tâm bất đối trong phân tử, nên việc phân tích cấu trúc các đồng phân quang học của hemiasterlin gặp nhiều khó khăn đòi hỏi cần phải áp dụng cùng lúc nhiều phương pháp phân tích hóa lý hiện đại. Vì vậy đề tài **“Phân tích cấu trúc một số hợp chất hemiasterlin bằng các phương pháp hóa lý hiện đại”** như phương pháp phổ hồng ngoại IR, phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân NMR 1D và 2D và phương pháp phổ khối lượng MS.

Nội dung và nhiệm vụ chính của luận án được đặt ra là:

- 1) Tổng hợp các mẫu hemiasterlin
- 2) Phân tích cấu trúc của các hemiasterlin