

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

HOÀNG THỊ THU HƯƠNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
INDENOISOQUINOLIN CÓ MẠCH NHÁNH PROPYL
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ 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 THỊ THẨM

Thái Nguyên - 2017

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

HOÀNG THỊ THU HƯƠNG

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
INDENOISOQUINOLIN CÓ MẠCH NHÁNH PROPYL
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ 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 THỊ THẨM

Thái Nguyên - 2017

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn TS. Phạm Thị Thắm - Nguyên giảng viên trường Đại học Khoa Học - Đại học Thái Nguyên nay là giảng viên Đại học Công nghiệp Hà Nội 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 TS Dương Nghĩa Bang, 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 20 tháng 6 năm 2017

Học viên

Hoàng Thị Thu Hương

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC	b
CÁC CHỮ VIẾT TẮT DÙNG TRONG LUẬN VĂN	d
DANH MỤC CÁC HÌNH	e
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	f
DANH MỤC BẢNG	g
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 cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).....	2
1.1.2. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR).....	5
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS)	7
1.2. Phân tích các đồng phân đối quang.....	9
1.2.1. Tách đồng phân đối quang bằng các phương pháp hóa lý hiện đại	9
1.2.2. Phương pháp tách các đồng phân đối quang bằng enzym	9
1.2.3. Tách các đồng phân đối quang nhờ tác nhân bất đối hỗ trợ	10
1.2.4. Phân tích các đối quang nhờ phương pháp NMR	11
1.2.5. X-ray tinh thể	15
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 Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc hợp chất 6-allyl-5H-indeno[1,2- c]isoquinolin-5,11(6H)-đion (41)	20
2.2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc hợp chất 6-(3'-bromo-2'- hydroxypropyl)-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11(6H)-đion(42)	21

2.2.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc hợp chất 6-(2',3'-đibromopropyl)-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11(6H)-đion (43).....	24
Chương 3: KẾT QUẢ THẢO LUẬN.....	28
3.1 Sơ đồ chuẩn bị các mẫu phân tích.....	28
3.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 41	28
3.2.1. Chuẩn bị mẫu 41	28
3.2.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 41	29
3.3 Phân tích cấu trúc của hợp chất 42 và 43	31
KẾT LUẬN.....	37
DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU THAM KHẢO	38
PHỤ LỤC

CÁC CHỮ VIẾT TẮT DÙNG TRONG LUẬN VĂN

¹³ C- NMR:	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
¹ H-NMR:	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
CC(Column Chromatography)	Sắc ký cột (SKC)
d	doublet
dd	Double doublet
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
EI-MS(Electronic Impact Mass Spectroscopy)	Phổ khối lượng
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR(Infrared Spectroscopy)	Phổ hồng ngoại
m	multiplet
MIC	Minimum inhibitory concentration(nồng độ ức chế tối thiểu)
ppm	Par per milion
q	quartet
s	singlet
t	Triplet
TLC(Thin Layer Chromatography)	Sắc ký lớp mỏng(SKLM)
tt	Triplet triplet

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Phổ ^1H -NMR của 1-xiclopropylbut-1-en-3-on.....	5
Hình 1.2: Phổ hấp thụ hồng ngoại của but-2 en-1 ol	6
Hình 1.3. Phổ khối lượng của benzetothiazol	8
Hình 1.4. Phổ ^1H -NMR của hỗn hợp este Mosher (S)-1-phenylbutan-1-ol và (R)-1-phenylbutan-1-ol.....	12
Hình 1.5. Phổ ^1H -NMR của este Mosher (R)-1-phenylbutan-1-ol và (S)-1- phenylbutan-1-ol.....	12
Hình 1.6. Phổ ^1H -NMR của (-)-enriched và hỗn hợp (-)-enriched với CSA	14
Hình 1.7. Tín hiệu ^1H -NMR của CH_3 trong một số trường hợp	15
Hình 1.8. Cặp tín hiệu Fiedel	16
Hình 1.9. Sơ đồ tóm tắt quá trình phân tích cấu trúc	16
Hình 2.1. Cấu trúc X-ray đơn tinh thể của hợp chất 42	23
Hình 2.2. Cấu trúc X-ray đơn tinh thể của hợp chất 43	26
Hình 3.1: Phổ IR của hợp chất 41	29
Hình 3.2. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 41.....	30
Hình 3.3: Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 41	31
Hình 3.4. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 43.....	32
Hình 3.5. Phổ ^1H -NMR giãn rộng của hợp chất 43	33
Hình 3.6. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 43	33
Hình 3.7. Mô hình cấu trúc X-ray đơn tinh thể của hợp chất 43	34
Hình 3.8. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 42.....	35
Hình 3.9. Phổ ^1H -NMR giãn rộng của hợp chất 42	35
Hình 3.10. Mô hình cấu trúc X-ray đơn tinh thể của hợp chất 42	36

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

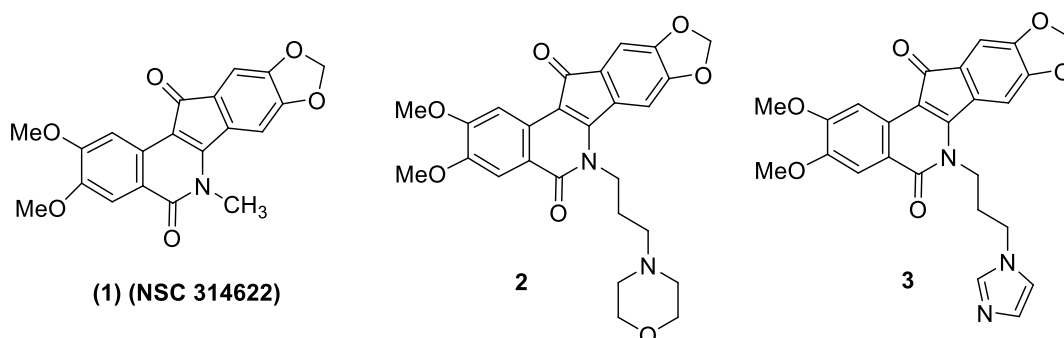
Sơ đồ 1.1.	9
Sơ đồ 1.2.	10
Sơ đồ 1.3.....	11
Sơ đồ 1.4.....	12
Sơ đồ 1.5.....	18
Sơ đồ 3.1.	28

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Độ dài các liên kết trong hợp chất 42	23
Bảng 2.2. Các góc liên kết trong hợp chất 42	24
Bảng 2.3. Độ dài các liên kết trong hợp chất 43	26
Bảng 2.4. Các góc liên kết trong hợp chất 43	27

MỞ ĐẦU

Hợp chất indenoisoquinolin (**1**) có hoạt tính chống ung thư nhờ ức chế enzym topoisomerase I (Top 1) ngăn cản quá trình tháo xoắn của DNA. Hợp chất **2** (indotecan) và **3** (indimitecan) đang được thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn II. Những nghiên cứu về lớp chất indenoisoquinolin cũng đã chỉ ra rằng nhóm thế ở vòng B tại vị trí nguyên tử nitơ (N-6) là các nhóm aminopropyl, morpholinopropyl, imdazolopropyl cho khả năng gây độc tế bào rất tốt, trong đó có 2 thuốc đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II là Indotecan (**5**) và Indimitecan (**6**). Bên cạnh đó các chất chứa hợp phần của aminopropanol cũng được biết đến là các lớp chất cho nhiều hoạt tính sinh học lí thú như hoạt tính chống ung thư, chống sốt rét, kháng khuẩn, kháng nấm.



Phân tích xác định cấu trúc của các hợp chất này là một nhiệm vụ quan trọng để có thể tìm được cơ chế lý giải những hoạt tính sinh học của chúng. Vì vậy, đề tài này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất indenoisoquinolin có chứa mạch nhánh propyl bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ hồng ngoại (IR), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ khối lượng (MS). Kết quả của luận văn sẽ là cơ sở khoa học giá trị cho việc nghiên cứu định tính và định lượng các dẫn xuất indenoisoquinolin chứa mạch nhánh propyl.