

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

NGÔ THỊ SAO

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
INDENOISOQUINOLIN CÓ MẠCH NHÁNH BENZYL
BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHỔ NMR VÀ MS**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2017

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

NGÔ THỊ SAO

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
INDENOISOQUINOLIN CÓ MẠCH NHÁNH BENZYL
BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHỔ NMR VÀ MS**

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 Thắm

THÁI NGUYÊN - 2017

LỜI CẢM ƠN

L luận văn này được hoàn thành tại Phòng thí nghiệm Hóa dược Viện Hóa học – Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn TS Phạm Thị Thắm đã giao đề tài, tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ em trong suốt thời gian em làm luận văn.

Em xin cảm ơn GS. TS Nguyễn Văn Tuyền và các thầy cô, các anh chị, bạn bè phòng Hóa dược, viện Hóa học – Viện Hàn lâm và công nghệ Việt Nam., đã luôn tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình làm luận văn.

Em cũng xin chân thành cảm ơn Ban chủ nhiệm khoa Hóa học, các thầy cô trong khoa Hóa học, các bạn học viên lớp Cao học Hóa K-9B trường Đại học Khoa học – Đại học Thái Nguyên và gia đình đã tạo điều kiện giúp đỡ em hoàn thành luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn gia đình bạn bè đã tạo điều kiện giúp đỡ em trong suốt thời gian em học tập.

Thái Nguyên, tháng 5 năm 2017

Ngô Thị Sao

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN.....	a
MỤC LỤC	b
DANH MỤC VIẾT TẮT	d
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	e
DANH MỤC CÁC HÌNH	f
CÁC CHỮ VIẾT TẮT DÙNG TRONG LUẬN VĂN	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 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)	5
1.2. Phân tích các đồng phân đối quang.....	7
1.2.1. Phương pháp tách các đồng phân đối quang bằng enzym	7
1.2.2. Tách các đồng phân đối quang nhờ tác nhân bất đối hỗ trợ	8
1.2.3. Tách đồng phân đối quang bằng các phương pháp hóa lý hiện đại	9
1.2.4. Phân tích các đối quang nhờ phương pháp NMR	9
1.3 Giới thiệu một số phương pháp tổng hợp indenoisoquinoline.....	14
Chương 2 THỰC NGHIỆM	16
2.1. Hóa chất và thiết bị.....	16
2.1.1. Hóa chất và dung môi	16
2.1.2. Thiết bị xác định và phân tích cấu trúc	16
2.1.3. Phân tích xác định cấu trúc, định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các sản phẩm được chuẩn bị.....	17
2.2. Phân tích cấu trúc của các hợp chất indenisoquinolin	17
2.2.1 Phân tích cấu trúc indenisoquinolin(50)	18

2.2.2 Phân tích cấu trúc indenisoquinolin 51a	19
2.2.3 Phân tích cấu trúc indenisoquinolin 51b	20
KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	22
3.1 Phân tích cấu trúc hợp chất indeno[1,2-c]isochromen-5,11-dion (50)	22
3.2 Phân tích cấu trúc hợp chất indenoisoquinolin 51a	26
3.3 Phân tích cấu trúc hợp chất indenoisoquinolin 51b	30
KẾT LUẬN	34
TÀI LIỆU THAM KHẢO	35

DANH MỤC VIẾT TẮT

BPO	Benzoyl peoxit
Bu ₄ NF	Tetrabutyl amoni florua
DHA	Đihydroartemisinin
DIBAL-H	Điisobutyl nhôm hidrua
DMAP	4-Đimetyl formamit
DMF	Đimetyl formamit
ESI-MS	Electrospray ionization – mas spectrometry
EtOH	Etanol
LC-MS	Liquid chromatography – mass spectrometry
LDA	Liti ddiisopropyl amin
LiHMDS	Liti bis(trimetylsilyl)amit
MCPBA	Axit <i>m</i> -clopeoxitbenzoic
MeOH	Metanol
NBS	<i>N</i> -Bromxucinimit
NCS	<i>N</i> -cloxucinimit
NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>p</i> -TsOH	Axit <i>p</i> -toluen sunfolic
<i>t</i> -BuOH	<i>Ter</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK	Kali <i>ter</i> -butylat
TFA	Axit trifloaxetic
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametyletylendiamin
TMSCl	Trimetyl silyl clorua
THF	Tetrahidrofuran

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.....	8
Sơ đồ 1.2.....	8
Sơ đồ 1.3.....	9
Sơ đồ 1.4.....	10
Sơ đồ 1.5: Các phương pháp chính tổng hợp các dẫn chất indenoisoquinolin...	15
Sơ đồ 2.1.....	18
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp indeno[1,2-c]isochromen-5,11-dion (50).....	22
Sơ đồ 3.2: Sơ đồ tổng hợp hợp chất 51a.....	26
Sơ đồ 3.3: Sơ đồ tổng hợp hợp chất 51b.....	30

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1.	Phổ hồng ngoại của propagyl ancol (4)	3
Hình 1.2.	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của tricloetan	5
Hình 1.3.	Phổ khối lượng của benzamit ($C_6H_5CONH_2$).....	7
Hình 1.4.	Phổ 1H -NMR của hỗn hợp este Mosher (S)-1-phenylbutan-1-ol và (R)-1-phenylbutan-1-ol.....	11
Hình 1.5.	Phổ 1H -NMR của este Mosher (R)-1-phenylbutan-1-ol và (S)-1-phenylbutan-1-ol.....	11
Hình 1.6.	Phổ 1H -NMR của (-)-enriched và hỗn hợp (-)-enriched với CSA..	13
Hình 1.7.	Tín hiệu 1H -NMR của CH_3 trong một số trường hợp.....	14
Hình 3.1.	Phổ 1H -NMR của hợp chất 50	23
Hình 3.2.	Phổ 1H -NMR giãn rộng của hợp chất 50.....	24
Hình 3.3.	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 50.....	25
Hình 3.4.	Phổ ^{13}C -NMR giãn rộng của hợp chất 50.....	25
Hình 3.5.	Phổ IR của hợp chất 51a	27
Hình 3.6.	Phổ 1H -NMR của hợp chất 51a	27
Hình 3.7.	Phổ 1H -NMR giãn rộng của hợp chất 51a	28
Hình 3.8.	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 51a	29
Hình 3.9:	Phổ IR của hợp chất 51b.....	30
Hình 3.10:	Phổ 1H -NMR của hợp chất 51b	32
Hình 3.11:	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 51b	33

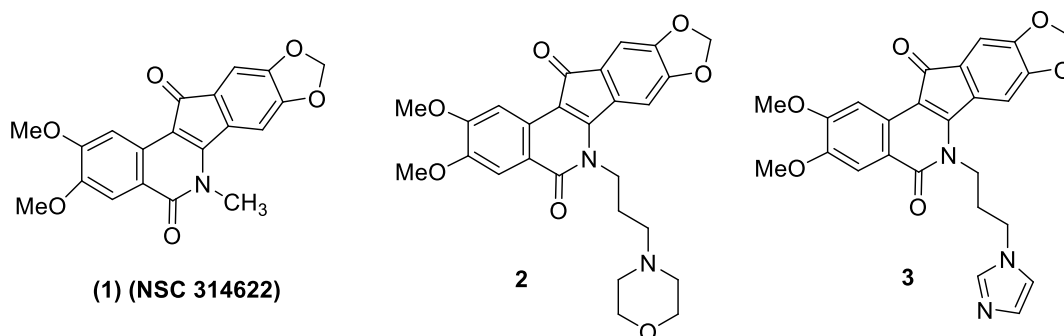
CÁC CHỮ VIẾT TẮT DÙNG TRONG LUẬN VĂN

¹³ C- NMR:	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
¹ H-NMR:	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
DEPT	Differential Phase Contrastless Enhancement by Polarisation Transfer
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
IR(Infrared Spectroscopy)	hồng ngoại
EI-MS(Electronic Impact Mass Spectroscopy)	khối lượng
CC(Column Chromatography)	ý cột(SKCC)
TLC(Thin Layer Chromatography)	ý lớp mỏng(SKLM)
ppm	er milion
Hz	
s	et
d	et
dd	le doublet
t	et
tt	et triplet
q	tet
m	plet
MIC	Minimum inhibitory concentration (nồng độ ức chế tối thiểu)

MỞ ĐẦU

Phân tích các hợp chất hữu cơ được coi là phương pháp của hóa học hữu cơ, nó là một phương tiện nghiên cứu giúp đi sâu tìm hiểu bản chất cấu tạo của các hợp chất hữu cơ, nắm được những quy luật chi phối những đặc tính lý hóa sinh của chúng. Phân tích hữu cơ là một phần không thể thiếu trong lĩnh vực hóa phân tích. Đây là phần kết hợp giữa hóa hữu cơ, hóa phân tích và hóa lý hiện đại.

Hợp chất indenoisoquinolin (**1**) được biết đến có hoạt tính chống ung thư nhờ ức chế enzym topoisomerase I (Top 1) ngăn cản quá trình tháo xoắn của DNA. Các dẫn xuất của indenoisoquinolin đã được nghiên cứu, tổng hợp như **1**, **2**, **3** đều cho hoạt tính ức chế Top 1. Hợp chất **2** (indotecan) và **3** (indimitecan) đang được thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn II. Các hợp chất này có hoạt tính cao hơn so với thuốc chống ung thư hệ camptothecin, không gây hiệu ứng phụ, đặc biệt bền và không bị thủy phân vì không có vòng lacton nên trong thời gian gần đây có rất nhiều công trình nghiên cứu tổng hợp hợp chất này.



Vì cấu trúc của lớp chất này rất phức tạp, nên việc phân tích và xác định cấu trúc của các hợp chất indenoisoquinolin rất quan trọng và cần thiết.

Đề tài này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất indenoisoquinolin có chứa mạch nhánh benzyl bằng các phương pháp hóa lý hiện đại. 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 benzyl.