

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

**NGUYỄN ĐÌNH LONG**

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC**  
**CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT 2-AZA-ANTHRAQUINON**  
**BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ HIỆN ĐẠI**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC**

**THÁI NGUYÊN - 2017**

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

**NGUYỄN ĐÌNH LONG**

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC**  
**CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT 2-AZA-ANTHRAQUINON**  
**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: GS.TS. NGUYỄN VĂN TUYẾN**

**THÁI NGUYÊN - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền, T.S Phạm Thế Chính và T.S Phạm Thị Thắm 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, thuộc Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tận tình giảng dạy và hướng dẫn em trong quá trình học tập, thực nghiệm và thực hiện đề tài.

Em xin cảm ơn các thầy cô khoa Hóa Học - Trường Đại Học Khoa Học Thái Nguyên đã trang bị cho em kiến thức để tiếp cận với các vấn đề nghiên cứu khoa học và các bạn học viên lớp K9B - lớp Cao học Hóa đã trao đổi và giúp đỡ em trong suốt thời gian thực hiện đề tài.

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

*Hà Nội, ngày 14 tháng 5 năm 2017*

**Tác giả luận văn**

**Nguyễn Đình Long**

## MỤC LỤC

|  |    |
|--|----|
| <b>LỜI CẢM ƠN</b> .....  | a  |
| <b>MỤC LỤC</b> .....   | b  |
| <b>DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT</b> .....  | d  |
| <b>DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ</b> .....  | e  |
| <b>DANH MỤC CÁC HÌNH</b> .....   | f  |
| <b>MỞ ĐẦU</b> .....  | 1  |
| <b>Chương 1. TỔNG QUAN</b> .....   | 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  |
| 1.2. Phân tích các đồng phân đối quang.....  | 8  |
| 1.2.1. Phương pháp tách các đồng phân đối quang bằng enzym.....  | 9  |
| 1.2.2. Tách các đồng phân đối quang nhờ tác nhân bất đối hỗ trợ .....  | 9  |
| 1.2.3. Tách đồng phân đối quang bằng các phương pháp hóa lý hiện đại .....   | 10 |
| 1.2.4. Phân tích các đối quang nhờ phương pháp NMR.....  | 11 |
| <b>Chương 2. THỰC NGHIỆM</b> .....   | 17 |
| 2.1. Hóa chất và thiết bị .....  | 17 |
| 2.1.1. Hóa chất và dung môi .....  | 17 |
| 2.1.2. Thiết bị xác định và phân tích cấu trúc .....   | 17 |
| 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..... | 18 |
| 2.2. Phân tích cấu trúc của một số hợp chất 2-aza-anthraquinon .....   | 18 |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2.1. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-metyl-benz[g]isoquinolin-5,10-dion (39a).....             | 18        |
| 2.2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-isopropyl-benz[g]isoquinolin-5,10-dion (39b).....         | 20        |
| 2.2.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-phenylbenz[g]isoquinolin (39c) .                          | 21        |
| 2.2.4. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-(4'-florophenyl)-benz[g]isoquinolin-5,10-dion (39d) ..... | 23        |
| <b>Chương 3. KẾT QUẢ THẢO LUẬN .....</b>  | <b>26</b> |
| 3.1. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-metyl-benz[g]isoquinolin-5,10-dion (39a).....               | 26        |
| 3.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-isopropyl-benz[g]isoquinolin-5,10-dion (39b).....           | 30        |
| 3.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-phenylbenz[g]isoquinolin (39c)....                          | 32        |
| 3.4. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc 3-(4'-florophenyl)-benz [g]isoquinolin-5,10-dion (39d) .....  | 36        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>PHỤ LỤC</b>  |           |

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

|  |  |
|--|--|
| $^{13}\text{C}$ - NMR                  | Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 ( $^{13}\text{C}$ Nuclear Magnetic Resonance) |
| DMSO                                   | Dimethyl sulfoxide   |
| $^1\text{H}$ - NMR                     | Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ( $^1\text{H}$ 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)                 |
| $\delta_{\text{H}}, \delta_{\text{C}}$ | Độ chuyển dịch hóa học của proton và cacbon  |
| ppm                                    | Phần triệu ( parts per million )   |
| s                                      | singlet  |
| dd                                     | Double doublet   |
| $\text{CHCl}_3$                        | Clorofom   |
| EtOH                                   | Etanol   |
| MW                                     | Microwave; v.sáng  |
| MeOH                                   | Metanol  |
| OMe                                    | Metoxy   |
| $\text{SOCl}_2$                        | Sulfonylclorua   |

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

|            |                                 |    |
|------------|---------------------------------|----|
| Sơ đồ 1.1: | .....                           | 9  |
| Sơ đồ 1.2: | .....                           | 9  |
| Sơ đồ 1.3: | .....                           | 10 |
| Sơ đồ 1.4: | .....                           | 12 |
| Sơ đồ 3.1: | Chuẩn bị mẫu hợp chất 39a ..... | 27 |
| Sơ đồ 3.2: | Chuẩn bị mẫu hợp chất 39b ..... | 30 |
| Sơ đồ 3.3: | Chuẩn bị mẫu hợp chất 39c. .... | 33 |
| Sơ đồ 3.4: | Chuẩn bị mẫu hợp chất 39d ..... | 37 |

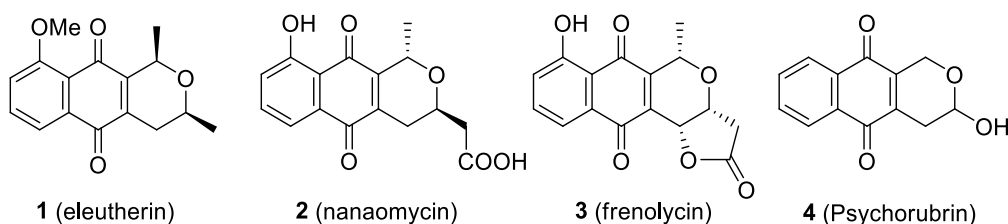
## DANH MỤC CÁC HÌNH

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Hình 1.1.  | Phổ hồng ngoại của toluen.....  | 4  |
| Hình 1.2.  | Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của etanal.....  | 6  |
| Hình 1.3.  | Phổ khối lượng của 2,4 dimethylpentane .....  | 8  |
| Hình 1.4.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hỗn hợp este Mosher (S)-1-phenylbutan-1-ol và (R)-1-phenylbutan-1-ol ..... | 12 |
| Hình 1.5.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của este Mosher (R)-1-phenylbutan-1-ol và (S)-1-phenylbutan-1-ol.....          | 13 |
| Hình 1.6.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của (-)-enriched và hỗn hợp (-)-enriched với CSA...                            | 14 |
| Hình 1.7.  | Tín hiệu $^1\text{H-NMR}$ của $\text{CH}_3$ trong một số trường hợp.....                            | 16 |
| Hình 3.1.  | Phổ IR của hợp chất 39a.....  | 27 |
| Hình 3.2.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 39a .....   | 28 |
| Hình 3.3.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của hợp chất 39a .....  | 28 |
| Hình 3.4.  | Phổ MS của hợp chất 39a .....   | 29 |
| Hình 3.5.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 39b .....   | 31 |
| Hình 3.6.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của chất 39b .....  | 31 |
| Hình 3.7.  | Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 39b.....   | 32 |
| Hình 3.8.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 39c .....   | 33 |
| Hình 3.9.  | Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của hợp chất 39c .....  | 34 |
| Hình 3.10. | Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 39c. ....  | 34 |
| Hình 3.11. | Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ giãn của hợp chất 39c .....   | 35 |
| Hình 3.12. | Phổ MS của hợp chất 39c .....   | 36 |
| Hình 3.13. | Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 39d .....   | 38 |
| Hình 3.14. | Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 39d.....   | 38 |
| Hình 3.15. | Phổ HSQC của hợp chất 39d.....  | 39 |
| Hình 3.16. | Phổ MS của hợp chất 39d.....  | 40 |

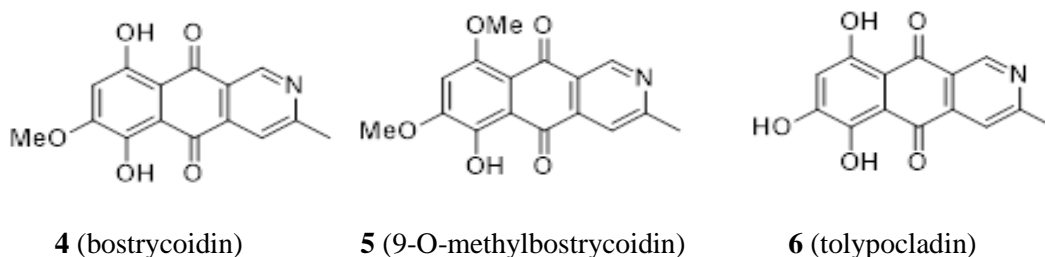


## MỞ ĐẦU

Pyranonaphthoquinon là lớp chất kháng sinh thiên nhiên có khung 1*H*-naphtho[2,3-*c*]pyran-5,10-dion như eleutherin (1), nanaomycin A (2) và frenolycin B (3), psychorubrin (4) được chiết tách từ *Psychotria rubra*. Các hợp chất thiên nhiên thuộc lớp chất này có hoạt tính sinh học rất lý thú như kháng khuẩn, kháng nấm, chống ung thư và chống virut.



Mặc dù pyranonaphthoquinon là lớp chất được tìm thấy rất nhiều trong tự nhiên, nhưng dẫn chất 2-aza-anthraquinon của nó lại rất ít gặp trong tự nhiên. Cho đến nay, mới chỉ có 8 chất thuộc khung này được tìm thấy, chủ yếu được phát hiện từ nấm. Hợp chất 2-aza-anthraquinon đầu tiên được tách ra từ *Fusarium bostricoidin*, vào năm 1953. Nó là chất màu đỏ và được đặt tên là bostricoidin. Nghiên cứu hoạt tính sinh học của chất này đã xác định rằng bostricoidin có hoạt tính kháng lao (*Mycobacterium tuberculosis*) [44]. Chất 9-O-methylbostricoidin (5) là dẫn chất 2-aza-anthraquinon tiếp theo được tách ra trong quá trình nuôi cấy chủng *Fusarium moniliformate*. Nghiên cứu hoạt tính sinh học đã xác định, chất này (5) có hoạt tính kháng khuẩn Gram (+) rất mạnh [45,46]. Tolypocladin (6) tách được từ nấm *Tolypocladium inflatum*. Chất này thể hiện hoạt tính metal-chelating [47].



2-Aza-anthraquinon có hoạt tính gắn kết của DNA topoisomerases và được xem như là những tác nhân chống ung thư (intercalating DNA binding agents) [51]. Những tác nhân intercalating DNA như ametantrone (**7**) và mitoxantrone (**8**) là hai ví dụ về các chất đang được sử dụng trong lâm sàng để chữa bệnh ung thư. Trong quá trình nghiên cứu, người ta nhận thấy rằng cấu trúc của lớp chất 2-aza-anthraquinon có ảnh hưởng lớn đến hoạt tính của chúng. Vì vậy, việc xác định cấu trúc lớp chất này rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Do đó đề tài này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất 2-aza-anthraquinon bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ khối lượng (MS).