

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

**NGUYỄN THỊ VÂN**

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA  
ERLOTINIB VÀ CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN  
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC**

**THÁI NGUYÊN - 2017**

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

**NGUYỄN THỊ VÂN**

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA  
ERLOTINIB VÀ CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN  
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. LÊ NHẬT THÙY GIANG**

**THÁI NGUYÊN - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

Trước hết tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô giáo Khoa Hóa học, trường Đại học Khoa học Thái Nguyên đã nhiệt tình giảng dạy và truyền đạt những kiến thức quý báu, bổ ích trong suốt khóa học vừa qua. Đó là những kiến thức vô cùng quan trọng giúp tôi có cơ sở vững vàng trong suốt quá trình nghiên cứu cũng như hoàn thành khoá luận tốt nghiệp này.

Với lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn người hướng dẫn khoa học - TS. Lê Nhật Thùy Giang - cô đã tận tình hướng dẫn, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến tập thể nhân viên, cán bộ phòng Hóa Dược - Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học & Công nghệ Việt Nam đã luôn tạo điều kiện, hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình tôi làm thực nghiệm.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn đến những người thân yêu trong gia đình luôn động viên, ủng hộ trong suốt quá trình thực hiện khoá luận tốt nghiệp này.

**Tác giả luận văn**

*Nguyễn Thị Vân*

## MỤC LỤC

<b>LỜI CẢM ƠN</b> .....	1
<b>MỤC LỤC</b> .....	b
<b>DANH MỤC NHỮNG TỪ VIẾT TẮT</b> .....	e
<b>DANH MỤC HÌNH</b> .....	f
<b>DANH MỤC SƠ ĐỒ</b> .....	g
<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
1.3.4. X-ray tinh thể .....	7
1.2. Tổng quan về erlotinib .....	10
1.2.1. Hoạt tính chống ung thư của erlotinib .....	11
1.2.2. Các phương pháp tổng hợp erlotinib .....	12
<b>Chương 2. THỰC NGHIỆM</b> .....	17
2.1. Hóa chất và phương pháp .....	17
2.1.1. Phương pháp nghiên cứu .....	17
2.1.2. Hóa chất và dung môi .....	17
2.1.3. Định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các hợp chất bằng sắc kí lớp mỏng .....	17
2.1.4. Xác nhận cấu trúc .....	17
2.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của 3,4-bis(2-metoxo ethoxy) benzoic axit 15 .....	18
2.2.1. Quy trình tổng hợp .....	18
2.2.2. Phân tích cấu trúc của 15 bằng phổ IR .....	19
2.2.3. Phân tích cấu trúc của 15 bằng NMR .....	19

2.3. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất 3,4-bis (2-methoxyethoxy) benzonitrile 16.....	20
2.3.1. Quy trình tổng hợp.....	20
2.3.2. Phân tích cấu trúc của 16 bằng phổ IR .....	20
2.3.3. Phân tích cấu trúc của 16 bằng NMR .....	21
2.4. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất 4,5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzo-nitrile 10 .....	21
2.4.1. Quy trình tổng hợp.....	21
2.4.2. Phân tích cấu trúc của 10 bằng phổ IR .....	22
2.4.3. Phân tích cấu trúc của 10 bằng NMR .....	22
2.5. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất 2-amino-4,5-bis(2-methoxyethoxy)-benzo-nitril 11 .....	22
2.5.1. Quy trình tổng hợp.....	22
2.5.2. Phân tích cấu trúc của 11 bằng phổ IR .....	23
2.5.3. Phân tích cấu trúc của 11 bằng NMR .....	23
2.6. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất erlotinib 13 .....	24
2.6.1. Quy trình tổng hợp.....	24
2.6.2. Phân tích cấu trúc của 13 bằng phổ IR .....	24
2.6.3. Phân tích cấu trúc của 13 bằng NMR .....	25
2.7. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất erlotinib hydroclorua 1 .....	25
2.7.1. Quy trình tổng hợp.....	25
2.7.2. Phân tích cấu trúc của 1 bằng phổ IR .....	26
2.7.3. Phân tích cấu trúc của 1 bằng NMR .....	26
<b>Chương 3. KẾT QUẢ THẢO LUẬN .....</b>	<b>27</b>
3.1. Mục tiêu của đề tài .....	27
3.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của 3,4-bis(2-methoxyethoxy)benzoic axit 15.....	28
3.2.1. Tổng hợp hợp chất 15 .....	28

3.2.2. Phân tích cấu trúc hợp chất 15 bằng phổ IR .....	28
3.3.3. Phân tích cấu trúc của hợp chất 15 bằng phổ NMR .....	29
3.3. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất 3,4-bis (2-methoxyethoxy) benzonitrile 16.....	30
3.3.1 Tổng hợp hợp chất 16 .....	30
3.3.2. Phân tích cấu trúc của chất 16 bằng IR.....	31
3.3.3. Phân tích cấu trúc của chất 16 bằng phổ NMR.....	32
3.4. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất 4,5-bis (2-methoxyethoxy) -2-nitrobenzonitrile 10 .....	33
3.4.1. Tổng hợp hợp chất 10 .....	33
3.4.2. Phân tích cấu trúc của chất 10 bằng IR.....	33
3.4.3. Phân tích cấu trúc của chất 10 bằng phổ NMR.....	33
3.5. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất 2-amino-4,5-bis (2-methoxyethoxy) -benzo-nitril 11 .....	35
3.5.1 Tổng hợp hợp chất 11 .....	35
3.5.2. Phân tích cấu trúc của chất 11 bằng IR.....	35
3.5.3. Phân tích cấu trúc của chất 11 bằng phổ NMR.....	36
3.6. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất erlotinib 13 .....	37
3.6.1. Tổng hợp hợp chất erlotinib 13.....	37
3.6.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 13 bằng phổ NMR .....	37
3.6.3. Phân tích cấu trúc của hợp chất 13 bằng phổ HRMS .....	40
3.7. Tổng hợp và phân tích cấu trúc hợp chất erlotinib hydroclorua 1 .....	40
3.7.1 Tổng hợp hợp chất erotinib hydroclorua 1 .....	40
3.7.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 1 bằng phổ NMR .....	41
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>44</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>	<b>45</b>

## DANH MỤC NHỮNG TỪ VIẾT TẮT

UTPKPTBN	Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ
CHTHN	Cộng hưởng từ hạt nhân
IR	Phương pháp phổ hồng ngoại
NMR	Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân
MS	Phương pháp phổ khối lượng

## DANH MỤC 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.	Cặp tín hiệu Fiedel .....	8
Hình 1.5.	Sơ đồ tóm tắt quá trình phân tích cấu trúc bằng phương pháp X-Ray .....	9
Hình 1.6.	Cấu trúc của erlotinib hydroclorid .....	10
Hình 3.1.	Phổ IR của hợp chất 15 .....	29
Hình 3.2.	Phổ IR của hợp chất 16 .....	31
Hình 3.3.	Phổ $^1H$ NMR của hợp chất 10 .....	34
Hình 3.4.	Phổ giãn $^1H$ NMR của hợp chất 10 .....	34
Hình 3.5.	Phổ IR của hợp chất 11 .....	35
Hình 3.6.	Phổ $^1H$ NMR của hợp chất erlotinib 13 .....	38
Hình 3.7.	Phổ giãn $^1H$ NMR của hợp chất 13 .....	38
Hình 3.8.	Phổ giãn $^1H$ NMR của hợp chất 13 .....	39
Hình 3.9.	Phổ HRMS của hợp chất erlotinib 13 .....	40
Hình 3.10.	Phổ $^1H$ NMR của hợp chất 1 .....	41
Hình 3.11.	Phổ giãn $^1H$ NMR của hợp chất 1 .....	41
Hình 3.12.	Phổ giãn $^1H$ NMR của hợp chất 1 .....	42
Hình 3.13.	Phổ giãn $^{13}C$ NMR của hợp chất 1 .....	43



## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Tổng hợp erlotinib từ methyl-3,4-dihydroxybenzoat .....	13
Sơ đồ 1.2.	Tổng hợp erlotinib hydrochlorid từ hợp chất 6 .....	14
Sơ đồ 1.3.	Tổng hợp erlotinib hydrochlorid từ hợp chất 10 .....	14
Sơ đồ 1.4.	Tổng hợp erlotinib từ hợp chất 3,4-dihydroxybenzoic acid .....	15
Sơ đồ 3.1.	Quy trình tổng hợp erlotinib hydroclorit 1 .....	27
Sơ đồ 3.2.	Tổng hợp hợp chất 15 .....	28
Sơ đồ 3.3.	Tổng hợp hợp chất 3,4-bis(2-methoxyethoxy)benzonitrile 16... ..	30
Sơ đồ 3.4.	Tổng hợp hợp chất 10 .....	33
Sơ đồ 3.5.	Tổng hợp hợp chất 11 .....	35
Sơ đồ 3.6 .	Tổng hợp erlotinib 13 .....	37
Sơ đồ 3.7.	Tổng hợp erlotinib hydroclorua 1 .....	40

## MỞ ĐẦU

Theo số liệu thống kê của Globocan, trên biểu đồ các bệnh ung thư toàn cầu năm 2008, ung thư phổi chiếm 13% tổng số ca bệnh mới và 18,2% số ca tử vong. Bệnh ung thư phổi là một trong những bệnh rất nguy hiểm hiện nay trên thế giới, trong đó, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKPTBN) rất phổ biến và được xem là một căn bệnh nguy hiểm. Căn bệnh này đang gia tăng đáng kể ở các nước thu nhập thấp và trung bình. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 về số ca bệnh và số lượng bệnh nhân tử vong trong tổng số các loại ung thư hàng năm ở cả hai giới nam và nữ. Ung thư phổi được chia làm hai loại: ung thư phổi tế bào nhỏ và UTPKPTBN. Mỗi loại phát triển theo những cách khác nhau và hướng điều trị cũng khác nhau. Trong đó, UTPKPTBN chiếm khoảng 80% tổng số ca bệnh ung thư phổi. Việc điều trị UTPKPTBN thường được biết đến với phương pháp hóa trị hoặc xạ trị. Tuy nhiên, các liệu pháp này có một số hạn chế như khả năng kéo dài thời gian sống của bệnh nhân thường ngắn, thông thường dưới 1 năm đi kèm với chất lượng sống bị ảnh hưởng nặng nề. Người bệnh phải gánh chịu nhiều tác dụng phụ của thuốc, đặc biệt là các tác dụng phụ trên tủy xương, gây ra tình trạng thiếu máu, chảy máu và giảm sức đề kháng của cơ thể dẫn đến các khả năng nhiễm khuẩn huyết làm cho bệnh nhân sớm tử vong. Với các UTPKPTBN có đột biến hoạt hóa EGFR sẽ làm cho bệnh với mức độ ác tính mạnh hơn và thời gian sống của bệnh nhân ngắn hơn, khả năng đáp ứng với hóa trị liệu thông thường kém hơn.

Erlotinib (Tarceva) là thuốc được sản xuất bởi hãng dược phẩm Hoffmann - La Roche sử dụng có hiệu quả cao để điều trị bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKPTBN) có đột biến hoạt hóa EGFR. Đây là phương pháp đột phá trong điều trị UTPKPTBN tạo ra cơ hội kéo dài thời gian sống với chất lượng sống cao hơn.

Ở Việt Nam, thuốc Tarceva chứa erlotinib hydrochlorid chưa được sử dụng rộng rãi, trước hết vì chi phí điều trị bằng Tarceva rất đắt tiền, 2.000 USD/chu kỳ điều trị (một chu kỳ = 1 tháng), giá bán trên thị trường Việt Nam khoảng 42 triệu đồng/lọ /30 viên loại 150mg.