

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

PHẠM THỊ THANH DUNG

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT  
HEXAHYDROPYRAZIN-[1,2*b*]-ISOQUINOLIN  
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

**PHẠM THỊ THANH DUNG**

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT  
HEXAHYDROPYRAZIN-[1,2*b*]-ISOQUINOLIN  
BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP PHỔ HIỆN ĐẠI**

**Chuyên ngành: Hoá 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 Tuyên – viện trưởng Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tin tưởng giao đề tài, định hướng nghiên cứu, tận tình hướng dẫn và tạo những điều kiện tốt nhất cho em hoàn thành luận văn thạc sỹ này.

Em 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 - ĐH Thái Nguyên đã tạo điều kiện, giúp đỡ em trong quá trình triển khai nghiên cứu, thực hiện đề tài.

Em xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo cùng các thầy, cô, cán bộ, kỹ thuật viên phòng Hóa Dược, thuộc Viện Hóa học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công Nghệ Việt Nam đã tận tình chỉ dạy và hướng dẫn em trong quá trình học tập, thực nghiệm và thực hiện đề tài.

Cuối cùng, em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới gia đình, bạn bè lớp Cao học khóa 2015 – 2017 đã giúp đỡ và động viên em trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận văn này.

**Tác giả luận văn**

***Phạm Thị Thanh Dung***

## MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN .....	a
MỤC LỤC .....	b
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT .....	e
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ .....	f
DANH MỤC CÁC HÌNH .....	g
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	1
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN</b> .....	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) .....	4
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MMS) .....	6
1.2. Phân tích các đồng phân đối quang .....	7
1.2.1. Phương pháp phân tách các đồng phân đối quang bằng enzym .....	8
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 .....	10
<b>CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM</b> .....	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 tổng hợp được .....	17

2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc .....	17
2.2.1. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của chất	
2,3-bis(bromometyl)-1,4-dimetoxinaphtale .....	17
2.2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của chất	
etyl 5,10-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-3-carboxylat .	18
2.2.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của chất etyl 2-(2-cloroaxetyl)	
-5,10-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-3-carboxylat .....	20
2.2.4. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của các hợp chất piperazinedion	
có khung hexahidropyrazin-[1,2b]-isoquinolin .....	21
<b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....</b>	<b>25</b>
3.1. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của hợp chất	
2,3-bis(bromometyl)-1,4-dimetoxinaphtale (38) .....	25
3.1.1. Chuẩn bị hợp chất 38 .....	25
3.1.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 38 bằng phổ NMR .....	26
3.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của hợp chất etyl 5,10-dimetoxi	
-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-3-carboxylat (39) .....	27
3.2.1. Chuẩn bị hợp chất 39 .....	27
3.2.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 39 bằng phổ NMR .....	27
3.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của chất etyl 2-(2-cloroaxetyl)	
-5,10-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-3-carboxylat (40) .	29
3.3.1. Chuẩn bị hợp chất trung gian 40 .....	29
3.3.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất trung gian 40 bằng phổ NMR .....	29
3.4. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc của các hợp chất piperazinedion	

có khung hexahidropyrazin-[1,2b]-isoqiunolin .....	30
3.4.1. Hợp chất 41a .....	30
3.4.2. Hợp chất 41b .....	34
<b>KẾT LUẬN</b> .....	<b>37</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b> .....	<b>38</b>
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

$^{13}\text{C}$ - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 ( $^{13}\text{C}$ Nuclear Magnetic Resonance)
DMSO	Đimetyl sunfoxit (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 (High Performance Liquid Chromatography)
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 ( Vi sóng )
MeOH	Metanol
OMe	Methoxy
$\text{SOCl}_2$	Sunfonylclorua

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. ....	8
Sơ đồ 1.2. ....	9
Sơ đồ 1.3. ....	9
Sơ đồ 1.4. ....	11
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp hợp chất 38 .....	26
Sơ đồ 3.2: Tổng hợp hợp chất 39 .....	27
Sơ đồ 3.3: Tổng hợp hợp chất trung gian 40 .....	29
Sơ đồ 3.4: Tổng hợp hợp chất 41a .....	31
Sơ đồ 3.5: Tổng hợp hợp chất 41b .....	34

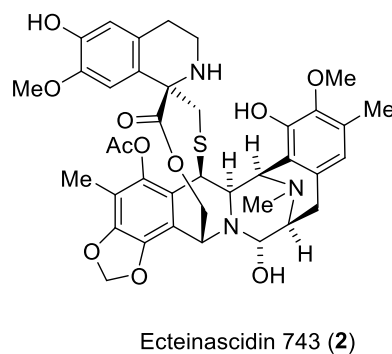
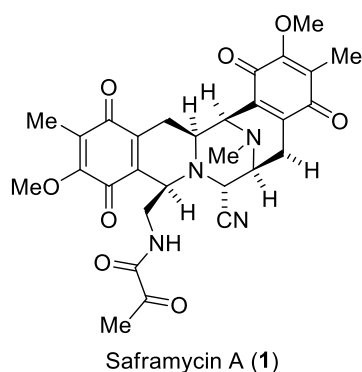


## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Phổ hồng ngoại của axit benzoic (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH) .....	3
Hình 1.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của ethanol .....	5
Hình 1.3. Phổ khối lượng của hexan (C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> ) .....	7
Hình 1.4. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hỗn hợp este Mosher (S)-1-phenylbutan-1-ol và (R)-1-phenylbutan-1-ol .....	12
Hình 1.5. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của este Mosher (R)-1-phenylbutan-1-ol và (S)-1-phenylbutan-1-ol .....	12
Hình 1.6. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (-)-enriched và hỗn hợp (-)-enriched với CSA..	14
Hình 1.7. Tín hiệu <sup>1</sup> H-NMR của CH <sub>3</sub> trong một số trường hợp .....	15
Hình 3.1: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất 38 .....	26
Hình 3.2: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất 39 .....	27
Hình 3.3: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của hợp chất 39 .....	28
Hình 3.4: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất trung gian 40 .....	30
Hình 3.5: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất 41a .....	31
Hình 3.6: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của hợp chất 41a .....	32
Hình 3.7: Phổ IR của hợp chất 41a .....	33
Hình 3.8: Phổ MS của hợp chất 41a .....	33
Hình 3.9: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất 41b .....	34
Hình 3.10: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của hợp chất 41b .....	35

## MỞ ĐẦU

Các dẫn xuất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin có nhiều hoạt tính sinh học quý như chống ung thư và kháng khuẩn nên được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu [1-3]. Trong đó, saframycin (**1**) được phân lập từ loài *Streptomyces lavendulae* có hoạt tính ức chế mạnh tế bào ung thư [1-3], phần cấu trúc quan trọng của saframycin là khung hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin. Tương tự, ecteinascidin (**2**) cũng là dẫn xuất của hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin có hoạt tính mạnh với các tế bào ung thư, được phân lập từ sinh vật biển *Ecteinascidia turbinata* [4-6]. Do đó hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin còn là các synthon quan trọng cho tổng hợp toàn phần và bán tổng hợp nhiều hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học mạnh có khung cấu trúc tương tự saframycin (**1**) và ecteinascidin (**2**) [1-12]. Các hợp chất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin thường có cấu trúc phức tạp việc phân tích cấu trúc của hợp chất này đòi hỏi phải có sự kết hợp của nhiều phương pháp phổ hiện đại. Luận văn này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin, nhằm tìm kiếm các hợp chất có cấu trúc mới rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.



Đề tài này tập trung nghiên cứu phân tích cấu trúc của một số hợp chất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ hồng ngoại (IR), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ khối lượng (MS).