

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

TRẦN THỊ KIM NGỌC

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
6-ARYL PIPERAZINDION 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

TRẦN THỊ KIM NGỌC

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT
6-ARYL PIPERAZINDION 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 THẾ CHÍNH

THÁI NGUYÊN - 2017

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn:

Lời đầu tiên, em xin chân thành cảm ơn TS. Phạm Thế Chính người thầy đã giao đề tài, tận tình chỉ bảo và truyền đam mê nghiên cứu cho em trong suốt quá trình hoàn thành luận văn, người thầy đã tận tình hướng dẫn để em hoàn thành luận văn này.

Em xin chân thành cảm ơn GS.TS Nguyễn Văn Tuyên, TS. Phạm Thị Thắm và các bạn HVCH phòng Hóa dược Viện Hóa học đã giúp đỡ em rất nhiều về thực nghiệm trong suốt thời gian làm luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn PGS.TS Dương Nghĩa Bang và các bạn HVCH phòng Hóa hữu cơ khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN đã giúp đỡ em rất nhiều trong suốt quá trình làm luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN, tập thể các thầy cô, anh chị và các bạn tại khoa Hóa học trường Đại học Khoa học - ĐHTN đã tạo điều kiện giúp đỡ em trong suốt quá trình hoàn thành luận văn.

Em xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu cùng toàn thể cán bộ giáo viên Trường THPT Marie Curie - Hải Phòng đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian và công việc để em hoàn thành luận văn.

Em xin gửi lời cảm ơn đến tất cả các thầy cô đã dạy dỗ em nên người!

Cuối cùng, em xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè đã giúp đỡ em hoàn thành luận văn.

Tác giả luận văn

Trần Thị Kim Ngọc

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC	b
DANH MỤC SƠ ĐỒ	e
DANH MỤC HÌNH	f
DANH MỤC PHỤ LỤC	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) [1]	2
1.1.2. Phương pháp phổ khối lượng (MS) [1,4].....	3
1.1.3. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) [4].....	5
1.2. Tách và phân tích các đồng phân đối quang [5]	8
1.2.1. Phương pháp tách các đồng phân đối quang bằng enzym	8
1.2.2. Tách và phân tích đồng phân đối quang bằng các phương pháp hóa lý hiện đại	8
1.2.3. Phân tích các đối quang nhờ phương pháp NMR.	9
1.2.4. Phương pháp sử dụng tác nhân chuyển dịch (Shift reagent) Mosher. 9	
1.3. Hợp chất PIPERAZINEDION	11
1.3.1. Cấu trúc của piperazinedion.....	11
1.3.2. Hoạt tính sinh học của piperazinedion	12
1.4. Mục tiêu của luận văn	16
Chương 2: THỰC NGHIỆM	17
2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên liệu và thiết bị.....	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. Phân tích cấu trúc hợp chất trung gian 5a,b	18
2.2.1. Tổng hợp ethyl (1S,3S)-1-(3-methoxyphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylate.....	18
2.2.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất 5a,b	19
2.3. Tổng hợp chất trung gian 6a,b	20
2.4. Phân tích cấu trúc của các piperazinedion 7a,b	20
2.4.1. Tổng hợp các hợp chất piperazinedion từ 7a,b	20
2.4.2. Phân tích cấu trúc của 7a bằng phổ IR	21
2.4.3. Phân tích cấu trúc của 7a,b bằng phương pháp phổ NMR.....	21
2.4.4. Phân tích cấu trúc của 7a,b bằng phương pháp phổ MS	22
2.5. Phân tích cấu trúc của các piperazinedion 8a,8b	23
2.5.1. Tổng hợp các hợp chất piperazinedion từ 8a,b	23
2.5.2. Phân tích cấu trúc của 8a,b bằng phương pháp phổ NMR.....	23
2.6. Phân tích cấu trúc của các piperazinedion 9a,b	24
2.6.1. Tổng hợp các hợp chất piperazinedion từ 9a,b	24
2.6.2. Phân tích cấu trúc của 9a,b bằng phương pháp phổ NMR.....	25
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	27
3.1. Mục tiêu của luận văn	27
3.2. Phân tích cấu trúc của các hợp chất trung gian 5a,b	28
3.2.1. Chuẩn bị mẫu nguyên liệu trung gian 5a,b	28
3.2.2. Phân tích cấu trúc của trung gian 5a,b bằng phổ NMR.....	28
3.3. Chuẩn bị các hợp chất trung gian 6a,b	31
3.4. Phân tích cấu trúc của các piperazinedion 7a và 7b	32
3.5. Phân tích cấu trúc của các piperazinedion 8a và 8b	36
3.6. Phân tích cấu trúc của các piperazinedion 9a và 9b	38
KẾT LUẬN.....	41
TÀI LIỆU THAM KHẢO	42
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MS	Phương pháp phổ khối lượng
EI	Phương pháp bắn phá bằng dòng electron
CI	Phương pháp ion hóa hóa học
FAB	Phương pháp bắn phá nguyên tử nhanh
GC	Phương pháp sắc ký khí
HPLC	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
DHA	Dihydroartemisinin
SKLM	Sắc kí lớp mỏng
TMS	Chất chuẩn
NTD.01	Ete allyl của artemisinin
NTD.031	Dẫn xuất epoxit
NTD.039	Dẫn xuất mở vòng epoxit
<i>m</i> CPBA	meta-Chloroperoxybenzoic acid
NMR	Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1. Mục tiêu nghiên cứu của luận văn.....	27
Sơ đồ 3.2. Tổng hợp chất trung gian 5a, 5b	28
Sơ đồ 3.3. Tổng hợp chất trung gian 6a,b	31
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp hợp chất piperazinedion 7a	33

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Phổ hồng ngoại của hept- 1-in	2
Hình 1.2. Thiết bị phân tích phổ khối lượng (MS)	3
Hình 1.3. Phổ khối lượng của 3,4-Dimethoxyacetophenone.....	5
Hình 1.4. Hệ thống phân tích phổ hạt nhân	6
Hình 1.5. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của 1-etoxy-4-metoxynaphthalen	7
Hình 1.6. Phổ ¹ H-NMR của hỗn hợp (R,S)-1-phenylbutan-1-ol	10
Hình 1.7. Phổ ¹ H-NMR của (R)-1-phenylbutan-1-ol và (R)-1-phenylbutan-1-ol.....	11
Hình 1.8: Hợp chất piperazinedion đơn giản	12
Hình 1.9. Các hợp chất tryprostatin.	13
Hình 1.10. Cấu trúc của các cyclotryprostatins A-D	13
Hình 1.11. Tác nhân ức chế trùng hợp Tubulin	14
Hình 1.12 Cấu trúc của một số hợp chất ức chế PDE-5	14
Hình 1.13. Các chất đối kháng oxytoxin.....	15
Hình 3.1. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất cis- 5a	29
Hình 3.2. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất trans- 5b	31
Hình 3.3. Phổ IR của hợp chất 7a	33
Hình 3.4. Phổ MS của hợp chất 7a	34
Hình 3.5: Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 7a	35
Hình 3.6. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất 7a	36
Hình 3.7: Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 7b	36
Hình 3.8. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 8a	37
Hình 3.9. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 8b	38
Hình 3.10. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 9a	39
Hình 3.11. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 9b	40

DANH MỤC PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất cis- 5a	1- PL
Phụ lục 2: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất trans- 5b	1- PL
Phụ lục 3: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8b	2- PL
Phụ lục 4: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8a	2- PL
Phụ lục 5: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 9a	3- PL
Phụ lục 6: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 9b	3- PL
Phụ lục 7: Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 9b	4- PL
Phụ lục 8: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 7b	4- PL
Phụ lục 9: Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 7b	5- PL
Phụ lục 10: Phổ IR của hợp chất 7b	5- PL
Phụ lục 11: Phổ MS của hợp chất 7b	6- PL
Phụ lục 12: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 7a	6- PL
Phụ lục 13: Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 7a	7- PL
Phụ lục 14: Phổ IR của hợp chất 7a	7- PL
Phụ lục 15: Phổ MS của hợp chất 7a	8- PL

MỞ ĐẦU

Phân tích cấu trúc các hợp chất hữu cơ là một trong số các nhiệm vụ quan trọng của Hóa học vì chỉ khi biết chính xác cấu trúc, chúng ta mới có câu trả lời chính xác cho việc định tính, định lượng và phân tích chúng trong các mẫu nghiên cứu thực cũng như trong đời sống và công nghệ. Để phân tích cấu trúc của các hợp chất hữu cơ có thể sử dụng các phương pháp phổ như phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại khả kiến, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối lượng. Mỗi phương pháp cho phép xác định một số thông tin khác nhau của cấu trúc phân tử và hỗ trợ lẫn nhau trong việc xác định cấu trúc các hợp chất hữu cơ.

Piperazinedion là lớp cấu trúc phổ biến nhất được tìm thấy trong tự nhiên có hoạt tính chống ung thư như tryprostatins A (1) và B (2), trong đó cyclotryprostatin A-D có hoạt tính ức chế chu kỳ phát triển của tế bào động vật có vú, phenylahistin (8) có hoạt tính chống ung thư nhờ ức chế quá trình trùng hợp tubulin. Ngoài ra các hợp chất piperazinedion còn có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virut... Do có hoạt tính sinh học quý nên các hợp chất này được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu tổng hợp nhằm tìm kiếm các hợp chất mới có hoạt tính sinh học lý thú.

Các hợp chất thiên nhiên có nguồn gốc sinh vật biển như piperazinedion thường có cấu trúc rất phức tạp với phân tử có nhiều nhân thơm, có nhiều trung tâm bất đối xứng nên việc phân tích cấu trúc của các hợp chất này gặp nhiều khó khăn, đòi hỏi phải có sự kết hợp nhiều phương pháp phân tích cấu trúc. Do đó đề tài “*Phân tích cấu trúc của một số hợp chất 6-aryl piperazindione bằng các phương pháp phổ hiện đại*” rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.