

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

BÙI THỊ THẨM

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC
MỘT SỐ DẪN CHẤT TRITECPENOIT KHUNG LUPAN
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

BÙI THỊ THẨM

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC
MỘT SỐ DẪN CHẤT TRITECPENOIT KHUNG LUPAN
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. ĐẶNG THỊ TUYẾT ANH

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 và T.S Đặng Thị Tuyết Anh 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 và các em sinh viên phòng Hóa Dược đã giúp đỡ em rất nhiều trong quá trình thực nghiệm và hoàn thành luận văn.

Tôi 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 anh chị, các bạn học viên lớp K9B- lớp Cao học Hóa đã trao đổi và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian thực hiện đề tài.

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

Hà Nội, ngày 15 tháng 5 năm 2017

Học viên

Bùi Thị Thắm

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC	b
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	d
DANH MỤC CÁC HÌNH VÀ SƠ ĐỒ	e
MỞ ĐẦU	1
Chương 1. TỔNG QUAN	2
1.1. Tổng quan về một số phương pháp phổ hiện đại.....	2
1.1.1. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$	2
1.1.2. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR).....	3
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS)	5
1.2. Tổng quát về một số dẫn chất triterpenoit khung lupan	7
1.2.1 Cấu tạo hóa học khung lupan.....	7
1.2.2. Một số triterpenoit khung lupan tiêu biểu như Lupeol, Betulin, axit Betulinic	7
1.2.3 Một số chuyển hóa của lupeol, betulin và axit betulinic	10
Chương 2. THỰC NGHIỆM	15
2.1. Hóa chất và thiết bị	15
2.1.1. Hóa chất và dung môi	15
2.1.2. Thiết bị xác định cấu trúc.....	15
2.1.3. Xác định cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được.....	16
2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc một số dẫn xuất của Triterpenoit khung Lupan.....	16
2.2.1. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc chất 38	16
2.2.2. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc chất 39	17
2.2.3. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc chất 40	18

2.2.4. Chuẩn bị mẫu và phân tích cấu trúc chất 41	19
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	21
3.1. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất lai giữa axit betulinic với AZT qua cầu este-triazole	21
3.1.1. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất 38.....	22
3.1.2. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất chứa acid betulinic và AZT 39	25
3.2. Phân tích và xác định cấu trúc lai của dẫn xuất tecpenoids 42 với AZT qua cầu este-triazole	27
3.2.1. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất 40.....	28
3.2.2. Phân tích và xác định cấu trúc của hợp chất lai của dẫn xuất tecpenoid 42 với AZT qua cầu este-triazole 41	31
KẾT LUẬN	34
TÀI LIỆU THAM KHẢO	35
PHỤ LỤC PHỔ	1

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

δ_H, δ_C	Độ chuyển dịch hóa học của proton và cacbon
^{13}C - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 (^{13}C Nuclear Magnetic Resonance)
^1H - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H Nuclear Magnetic Resonance)
CHCl_3	Clorofoc
dd	Double doublet
DMF	Dimethylformamide
EtOH	Etanol
IR	Phổ hồng ngoại (Infrared Spectroscopy)
MeOH	Metanol
MS	Phổ khối lượng va chạm điện tử (Electron Impact-Mass Spectrometry)
OMe	Methoxy
ppm	Phần triệu (parts per million)
s	Singlet
SOCl_2	Sulfonylchlorua
TLC	Thin-layer chromatography

DANH MỤC CÁC HÌNH VÀ SƠ ĐỒ

HÌNH

Hình 1.1.	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của benzyl axetat	3
Hình 1.2.	Phổ hồng ngoại của benzyl ancol	4
Hình 1.3.	Phổ khối lượng của benzamit ($C_6H_5CONH_2$).....	6
Hình 3.1:	Phổ 1H -NMR của hợp chất 38	24
Hình 3.2:	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 38	24
Hình 3.3:	Phổ 1H -NMR của hợp chất 39	26
Hình 3.4:	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 39	27
Hình 3.5:	Phổ 1H -NMR của hợp chất 40	30
Hình 3.6:	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 40	30
Hình 3.7:	Phổ 1H -NMR của hợp chất 41	32
Hình 3.8:	Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 41	33

SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1:	Một số chuyển hóa nhóm OH và nhóm anken của lupeol.....	10
Sơ đồ 1.2:	Este hóa axit betulinic ở vị trí 3β -OH.....	11
Sơ đồ 1.3:	Chuyển hóa axit betulinic thành điamit tại C-3 và C-28.....	12
Sơ đồ 1.4:	Tổng hợp các dẫn xuất amit của axit betulinic với các piperidin.....	13
Sơ đồ 1.5:	Tổng hợp một số dẫn xuất C-3 của axit betulinic.....	13
Sơ đồ 1.6:	Một số dẫn xuất của axit betulinic và vitamin C	14
Sơ đồ 1.7:	Một số dẫn xuất của axit betulinic và AZT	14
Sơ đồ 3.1:	Chuẩn bị hợp chất lai giữa axit betulinic với AZT qua cầu este-triazole	22
Sơ đồ 3.2:	Chuẩn bị hợp chất betulinic este propagyl 38	22
Sơ đồ 3.3:	Chuẩn bị hợp chất lai chất triazole-este AZT-betulinic acid 39.....	25
Sơ đồ 3.4:	Chuẩn bị dẫn xuất tecpenoids 42 với AZT qua cầu este-triazole	28
Sơ đồ 3.5:	Chuẩn bị dẫn chất tritecpenoit este propagyl 40.....	28
Sơ đồ 3.6:	Chuẩn bị dẫn chất lai 41	31

MỞ ĐẦU

Trong tự nhiên, lớp chất terpenoit là một trong những lớp chất trao đổi thứ cấp tồn tại phổ biến và có cấu trúc đa dạng nhất. Hiện nay đã phát hiện được hơn 40.000 hợp chất và rất nhiều chất mới được phát hiện mỗi năm. Các hợp chất terpenoit có mặt phổ biến trong tự nhiên và có thể tìm thấy trong tất cả các sinh vật từ sinh vật nhân sơ cũng như sinh vật nhân chuẩn. Tuy nhiên, phần lớn các terpenoit có hoạt tính sinh học thường được tìm thấy trong các thực vật bậc cao.

Các hợp chất terpenoid được cấu tạo từ các đơn vị isopren. Dựa vào số lượng đơn vị isopren mà terpenoit được phân thành nhiều lớp như: monoterpenoit (hai đơn vị isopren), sesquiterpenoit (ba đơn vị isopren), diterpenoit (bốn đơn vị isopren), sesterpenoit (năm đơn vị isopren), triterpenoit (sáu đơn vị isopren) và tetraterpenoit (tám đơn vị isopren).

Hoạt tính sinh học của các terpenoit rất đa dạng bao gồm: hoạt tính chống ung thư, kháng khuẩn, kháng nấm, chống ký sinh trùng, kháng virus, chống dị ứng, chống co thắt, kháng viêm và các đặc tính điều hòa miễn dịch hoặc thuốc bổ. Ngoài ra, một số terpenoit còn có thể được sử dụng như chất kháng côn trùng.

Do có nhiều hoạt tính sinh học rất có giá trị như vậy, việc nghiên cứu phân tích cấu trúc một số dẫn xuất triterpenoit khung lupan nhằm tìm ra các cấu trúc mới có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành lựa chọn đề tài: “***Phân tích cấu trúc một số dẫn chất Triterpenoit khung lupan bằng các phương pháp phổ hiện đại***”. Đây là đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Mục tiêu chính của luận văn:

- Chuẩn bị một số dẫn xuất triterpenoit khung lupan
- Sử dụng các phương pháp phân tích phổ hiện đại: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR để xác định cấu trúc của các dẫn xuất chuẩn bị được.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về một số phương pháp phân tích cấu trúc hiện đại

1.1.1. Phân tích cấu trúc bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của các hợp chất hữu cơ. Phương pháp phổ biến được sử dụng là phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$. Hạt nhân của nguyên tử ^1H và ^{13}C có momen từ. Nếu đặt proton trong từ trường không đổi thì moment từ của nó có thể định hướng cùng chiều hay ngược chiều với từ trường. Đó là spin hạt nhân có tính chất lượng tử với các số lượng tử $+1/2$ và $-1/2$.

Độ chuyển dịch hóa học δ : Do hiệu ứng chắn từ khác nhau nên các hạt nhân ^1H và ^{13}C trong phân tử có tần số cộng hưởng khác nhau. Đặc trưng cho các hạt nhân ^1H và ^{13}C trong phân tử có độ chuyển dịch hóa học δ ; đối với hạt nhân ^1H thì:

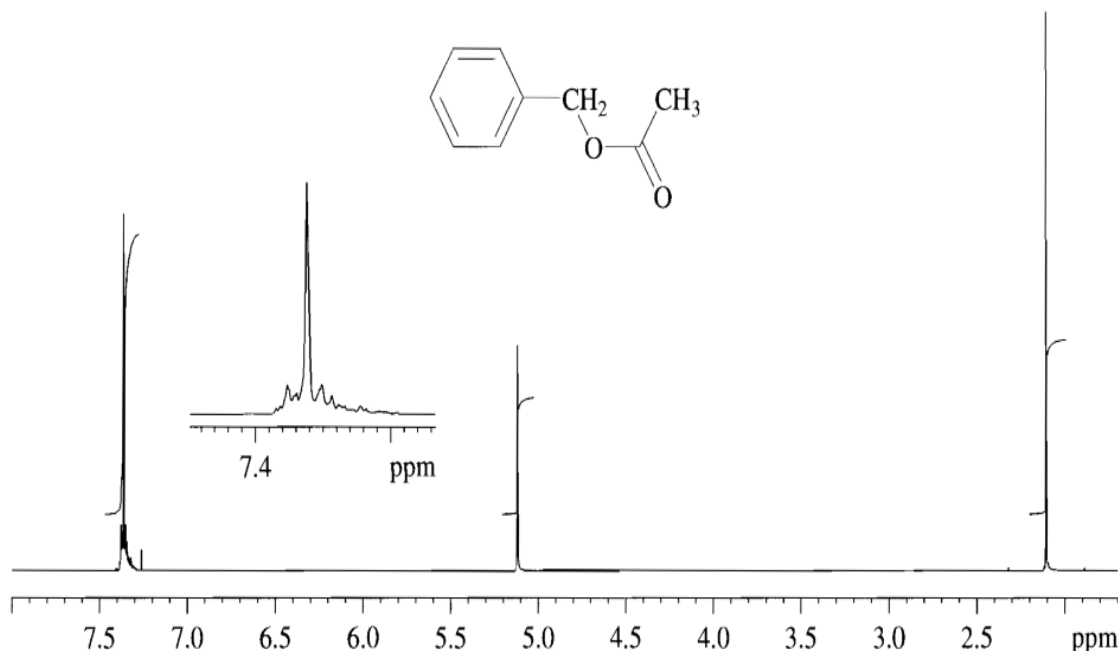
Trong đó: ν_{TMS} , ν_x là tần số cộng hưởng của chất chuẩn TMS và của hạt nhân mẫu đo, ν_0 là tần số cộng hưởng của máy phổ.

Đối với các hạt nhân khác thì độ chuyển dịch hóa học được định nghĩa một cách tổng quát như sau:

Trong đó: ν_{chuan} , ν_x là tần số cộng hưởng của chất chuẩn và của hạt nhân mẫu đo, ν_0 là tần số cộng hưởng của máy phổ.

Hằng số chắn σ xuất hiện do ảnh hưởng của đám mây electron bao quanh hạt nhân nguyên tử, do đó tùy thuộc vào vị trí của hạt nhân ^1H và ^{13}C trong phân tử khác nhau mà mật độ electron bao quanh nó khác nhau dẫn đến chúng có giá trị hằng số chắn σ khác nhau và do đó độ chuyển dịch hóa học của mỗi hạt nhân khác nhau. Theo đó proton nào cộng hưởng ở trường yếu hơn sẽ có độ chuyển dịch hóa học lớn hơn.

Dựa vào độ chuyển dịch hóa học δ ta biết được loại proton nào có mặt trong chất được khảo sát. Giá trị độ chuyển dịch hóa học không có thứ nguyên mà được tính bằng phần triệu (ppm). Đối với $^1\text{H-NMR}$ thì δ có giá trị từ 0-12 ppm, đối với $^{13}\text{C-NMR}$ thì δ có giá trị từ 0-230 ppm.



Hình 1.1. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của benzyl axetat

Hằng số tương tác spin-spin J : Trên phổ NMR, mỗi nhóm hạt nhân không tương đương sẽ thể hiện bởi một cụm tín hiệu gọi là vân phổ, mỗi vân phổ có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp phần. Nguyên nhân gây nên sự tách tín hiệu cộng hưởng thành nhiều hợp phần là do tương tác của các hạt nhân có từ tính ở cạnh nhau. Tương tác đó thể hiện qua các electron liên kết. Giá trị J phụ thuộc vào bản chất của hạt nhân tương tác, số liên kết và bản chất các liên kết ngăn giữa các tương tác.

Hằng số tương tác spin-spin J được xác định bằng khoảng cách giữa các hợp phần của một vân phổ. Dựa vào hằng số tương tác spin-spin J ta có thể rút ra kết luận về vị trí tương đối của các hạt nhân có tương tác với nhau.

1.1.2. Phân tích cấu trúc bằng phương pháp phổ hồng ngoại (IR)

Trong số các phương pháp phân tích cấu trúc, phổ hồng ngoại cho nhiều thông tin quan trọng về cấu trúc của hợp chất [21-23].