

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

NGUYỄN THỊ BÍCH THỦY

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ DẪN CHẤT
CHỨA TRITECPENOIT VÀ AZT 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 THỊ BÍCH THỦY

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ DẪN CHẤT
CHỨA TRITECPENOIT VÀ AZT 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: 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.

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 anh chị, 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, 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

Nguyễn Thị Bích Thủy

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	1
1.1. Tổng quan về một số phương pháp phân tích phổ hiện đại	2
1.1.1. Phân tích cấu trúc các hợp chất bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹ H-NMR và ¹³ C-NMR.....	2
1.1.2. Phân tích cấu trúc của hợp chất bằng phương pháp phổ khối lượng (MS)	3
1.1.3. Phân tích cấu trúc của một chất bằng phương pháp phổ hồng ngoại (IR)	5
1.2. Tổng quan về lớp chất tritecpenoit và các thuốc chống HIV	6
1.2.1. Hợp chất tritecpenoit.....	6
1.2.2. Nhóm các thuốc chống HIV /AIDS	8
1.2.3. Tổng hợp các hợp chất lai tritecpen-triazole với AZT	9
Chương 2. THỰC NGHIỆM	14
2.1. Hóa chất và thiết bị	14
2.1.1. Hóa chất và dung môi	14
2.1.2. Thiết bị xác định cấu trúc.....	14
2.1.3. Xác định cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được.....	15
2.2. Tổng hợp một số dẫn chất lai của tritecpenoit với AZT qua cầu nối amit-triazole	15
2.2.1 Tổng hợp chất 54.....	15
2.2.2. Tổng hợp chất 55.....	16

2.2.3. Tổng hợp chất 57.....	17
2.2.4. Tổng hợp chất 58.....	19
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	21
3.1. Tổng hợp cấu trúc lai của axit betulinic với AZT qua cầu amit-triazole..	21
3.1.1. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hợp chất amit 54	22
3.1.2 Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hợp chất chứa acid betulinic và AZT..	24
3.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hợp chất chứa dẫn xuất triterpenoit 57 và AZT	27
3.2.1 Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hợp chất amit 57	28
3.2.2 Tổng hợp và phân tích cấu trúc của hợp chất lai giữ triterpenoit 57 và AZT	29
KẾT LUẬN	33
TÀI LIỆU THAM KHẢO	34

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

^{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)
IR	Phổ hồng ngoại (Infrared Spectroscopy)
MS	Phổ khối lượng va chạm điện tử (Electron Impact-Mass Spectrometry)
δ_{H} , δ_{C}	Độ chuyển dịch hóa học của proton và cacbon
ppm	Phần triệu (parts per million)
s	Singlet
dd	Double doulet
m	multiplet
t	triplet
Hep-G2	Ung thư gan người
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
DIPEA	N,N-diisopropylethylamine
<i>t</i> -BuOH	tert-Butanol
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
TMS	Tetrametyl Silan (chất chuẩn)
EtOAc	Ethylacetat
h	Giờ
NRT	2',3'-Dihydroxynucleozit
d4T	Stavudin
AZT	Azidothymidine
3TC	Lamivudin
ddI	Didanosin

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 khối lượng của benzamit ($C_6H_5CONH_2$)	5
Hình 1.3. Phổ hồng ngoại của benzyl ancol.....	6
Hình 3.1: Phổ 1H -NMR của chất 54	24
Hình 3.2: Phổ ^{13}C -NMR của chất 54	24
Hình 3.3: Phổ 1H -NMR của chất 55	25
Hình 3.4: Phổ ^{13}C -NMR của chất 55	26
Hình 3.5: Phổ 1H -NMR của chất 58	31
Hình 3.6: Phổ ^{13}C -NMR của chất 58	32

Sơ đồ:

Sơ đồ 1.1.....	10
Sơ đồ 1.2.....	10
Sơ đồ 1.3.....	11
Sơ đồ 1.4.....	12
Sơ đồ 1.5.....	13
Sơ đồ 3.1.....	22
Sơ đồ 3.1,1.....	22
Sơ đồ 3.1.2.....	25
Sơ đồ 3.2	28
Sơ đồ 3.2.1.....	28
Sơ đồ 3.2.2.....	30

MỞ ĐẦU

Hiện nay, các nhà khoa học đã nghiên cứu tổng hợp các thuốc có cấu trúc lai, chứa hai thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau hoặc hai hợp chất có hoạt tính sinh học khác nhau nhằm tạo ra hợp chất lai có tính năng vượt trội hơn so với các chất ban đầu.

Gần đây, xuất hiện một số công trình nghiên cứu tổng hợp và đánh giá hoạt tính chống ung thư và HIV của các hợp chất có cấu trúc lai bao gồm một thuốc ức chế enzym phiên mã ngược và một thuốc loại ức chế HIV proteaza, hoặc một thành phần nucleozit ức chế HIV phiên mã ngược (NRTI) và phần thuốc không phải là nucleozit ức chế enzym phiên mã ngược (NNRTI). Rất nhiều hợp chất tổng hợp có hoạt tính chống HIV cao hơn nhiều so với các thuốc ban đầu. Nhóm các thuốc chống HIV/AIDS ức chế enzym phiên mã ngược nucleozit có chứa 2',3'-dihydroxynucleozit (NRT) là nhóm chất quan trọng nhất của các chất chống HIV/AIDS, gồm có zidovudin (AZT), stavudin (d4T), didanosin (ddI), lamivudin (3TC)....

Các tritecpenoit như là axit betulinic, betulin, axit oleanoic và axit ursolic có hoạt tính chống HIV rất tốt. Một số dẫn xuất tritecpenoit đã được nghiên cứu lâm sàng. Việc tổng hợp các hợp chất có chứa một thuốc chống HIV(AZT) và một tritecpenoit có hoạt tính chống HIV như đã nói ở trên là vấn đề hết sức lý thú, mới mẻ và có ý nghĩa khoa học thực tiễn cao. Hiện nay trên thế giới mới chỉ có một vài công trình nghiên cứu về lớp chất này. Trong nước có nhóm nghiên cứu của GS Nguyễn Văn Tuyên và TS Đặng Thị Tuyết Anh đã có một vài công bố về lớp chất này. Tiếp theo các công trình nghiên cứu trước đây, luận văn của chúng tôi đã tiến hành lựa chọn đề tài: ***“Phân tích cấu trúc một số dẫn chất chứa Triecpenoit và AZT bằng các phương pháp phổ hiện đại”***. Đây là đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao.

Mục tiêu chính của luận văn:

Sử dụng các phương pháp phân tích phổ hiện đại: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, MS để xác định cấu trúc của một số dẫn xuất chứa tritecpenoit và AZT.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

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

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

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (CHTHN) [1-2] là phương pháp vật lý hiện đại nghiên cứu cấu trúc 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:
$$\delta = \frac{V_{TMS} - V_x}{\nu_o} \cdot 10^6 \text{ (ppm)}$$

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

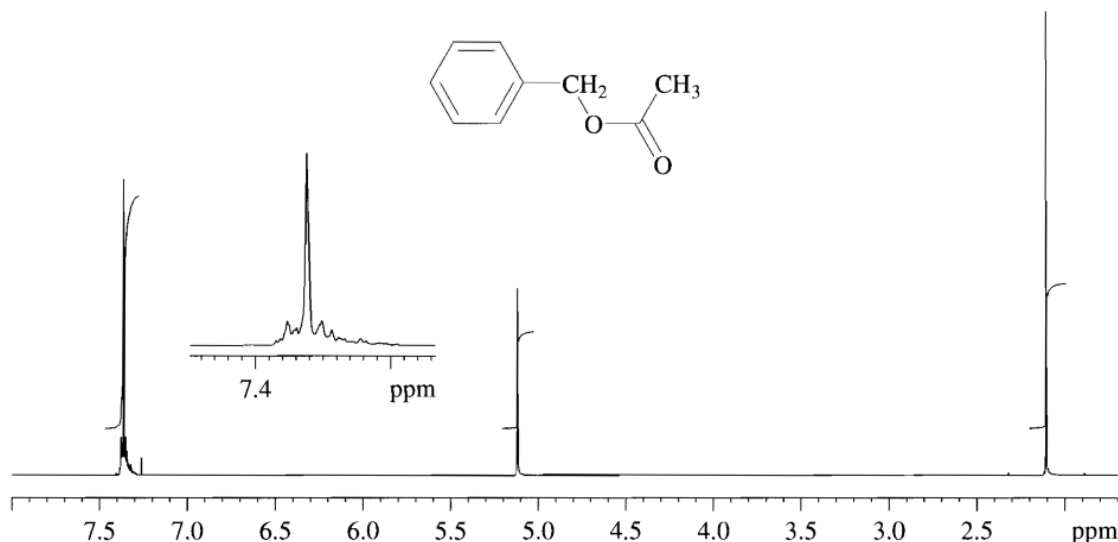
Đối với các hạt nhân khác thì độ chuyển dịch hóa học được định nghĩa một cách tổng quát như sau:

$$\delta = \frac{V_{chuan} - V_x}{\nu_o} \cdot 10^6 \text{ (ppm)}$$

Trong đó: ν_{chuan} , ν_x là tần số cộng hưởng của chất chuẩn và của hạt nhân mẫu đo, ν_o 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 của hợp chất bằng phương pháp phổ khối lượng (MS)

Nguyên tắc chung của phương pháp phổ khối lượng là phá vỡ phân tử trung hòa thành ion phân tử và các mảnh ion dương có số khối $z = m/e$. Sau