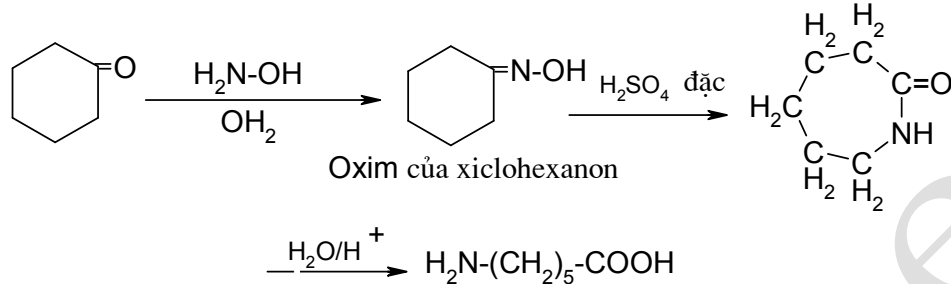


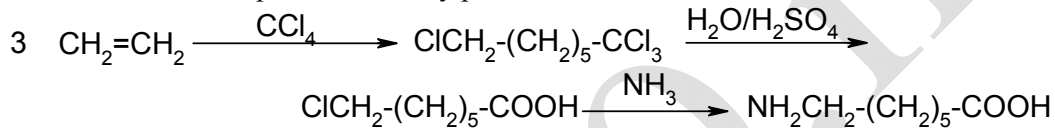
5. Điều chế ϵ và ω -aminoaxit

Axit ϵ - aminocaproic và axit ω - aminoenantoic (đều không có trong thiên nhiên) là nguyên liệu quan trọng để sản xuất tơ capron và tơ enang.

Axit ϵ - aminocaproic được điều chế từ oxim của xiclohexanon. Khi đun nóng oxim này với H_2SO_4 đặc thu được caprolactam, sau đó thủy phân thành axit ϵ -aminocaproic:



Axit ω -aminoenantoic được điều chế từ etilen và cacbon tetraclohua nhờ phản ứng telome hoá tạo thành 1, 1, 1, 7 - tetraclohepan, sau đó thủy phân và amin hoá:



Bài: PEPTIT

I - Trạng thái thiên nhiên:

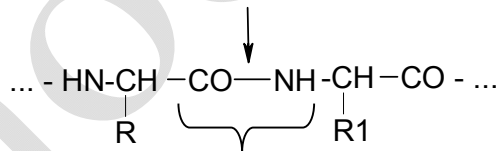
Một số chất peptit có trong cơ thể người. Ví dụ như trong mô cơ có cacnozoin và anserin (đều là dipeptit), ở gan và não có glutation (tripeptit). Glutation còn có trong mầm lúa mì và một số loại nấm. Một số peptit là hormon trong cơ thể sinh vật như insulin, oxytoxin...

II - Cấu trúc và danh pháp:

1. Cấu trúc

Peptit thiên nhiên là hợp chất polime của các α -aminoaxit, gồm từ 2 đến khoảng 50 đơn vị α -aminoaxit kết hợp với nhau nhờ các liên kết peptit.

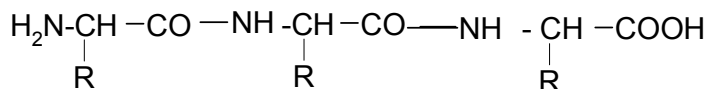
Liên kết peptit



Nhóm peptit

Tùy thuộc vào số đơn vị (2, 3, 4, ..., n) aminoaxit trong phân tử người ta phân chia thành dipeptit, tripeptit, tetrapeptit...polipeptit. Theo quy ước một peptit có phân tử khối trên 10000 được gọi là polipeptit; những peptit có phân tử khối thấp hơn được gọi là oligopeptit.

Trong phân tử peptit, đầu mạch chứa đơn vị aminoaxit còn nhóm $-NH_2$ ($+NH_3$) được gọi là "đầu N", còn đầu mạch kia chứa đơn vị aminoaxit còn nhóm $-COOH$ (hay COO^-) được gọi là "đuôi C". Theo quy ước, đầu mạch có nhóm $-NH_2$ được viết ở phía bên trái, còn đầu có nhóm $-COOH$ được viết ở phía bên phải:



Aminoaxit đầu N

Aminoaxit đầu C

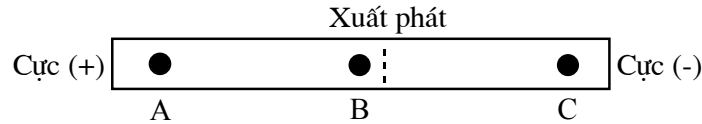
Nhóm peptit -CO -NH- có cấu trúc phẳng, nguyên tử H của nhóm -NH- nằm ở vị trí anti đối nguyên tử O của nhóm cacbonyl. Liên kết peptit C-N mang một phần đặc điểm của liên kết đôi C=N

Do vậy liên kết peptit khó quay tự do xung quanh trục C-N, trong khi đó khả năng quay tự do của các liên kết đơn giữa C α với nhóm peptit là rất lớn. Đó là nguyên nhân dẫn đến cấu trúc xoắn của mạch polipeptit (xem bài protein).

Tương tự aminoxit, phân tử peptit cũng tồn tại ở dạng ion lưỡng cực, peptit là hợp chất lưỡng tính.

***Tính axit và bazơ**

Ví dụ: Có một hỗn hợp protit gồm pepsin (pH_I = 1,1), hemoglobin (pH_I = 6,8) và prolamin (pH_I = 12,0). Khi tiến hành điện di dung dịch protit nêu trên ở pH = 7,0 thì được ba vết chất (xem hình)



Cho biết mỗi vết chất đặc trưng cho protit nào? Giải thích.

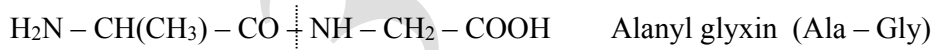
Bài giải: Vết A là pepsin, vết B là hemoglobin và vết C là prolamin.

Giải thích: Pepsin là protit có tính axit mạnh (pH_I = 1,1) nên tồn tại ở dạng anion khi pH = 7, dưới tác dụng của điện trường sẽ chuyển về cực dương (anot). Hemoglobin (pH_I = 6,8) hầu như tồn tại ở lưỡng cực với điện tích bằng không khi pH = 7, do đó gần như không chuyển dịch. Prolamin là protit có tính bazơ mạnh (pH_I = 12,0) nên tồn tại ở dạng cation khi pH = 7, dưới tác dụng của điện trường sẽ chuyển về cực âm (catot).

2. Danh pháp

Tên của các peptit được gọi theo quy tắc sau:

- Ghép tên các aminoaxit tạo nên phân tử peptit theo trật tự sắp xếp của chúng trong mạch.
- Những aminoaxit có nhóm cacboxyl tham gia tạo liên kết peptit được gọi tên bằng cách đổi đuôi in thành đuôi yl (xem bài 17.1), aminoaxit đứng cuối mạch còn nhóm cacboxyl (đuôi C) được giữ nguyên tên. Ví dụ:



III- Tính chất:

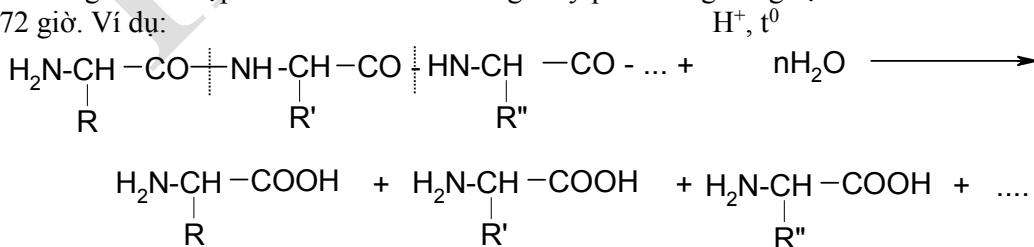
1. Tính chất vật lý:

Những peptit có phân tử khối thấp là những chất kết tinh tan tốt trong nước. Các peptit có phân tử khối lớn là những chất vô định hình, tạo thành dung dịch keo với nước.

2. Tính chất hoá học:

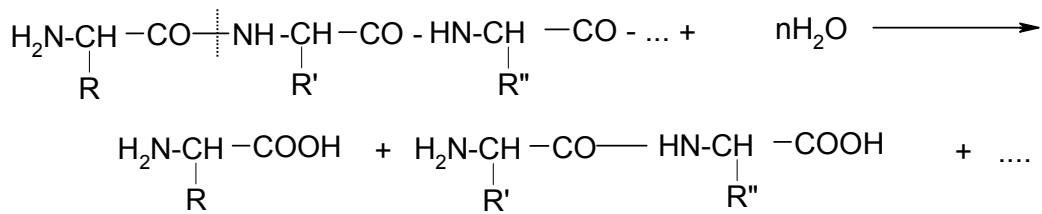
a, Phản ứng thủy phân:

Các peptit bị thủy phân hoàn toàn trong dung dịch axit nóng hoặc dung dịch kiềm nóng cho sản phẩm cuối cùng là hỗn hợp các aminoaxit. Thường thủy phân bằng dung dịch HCl 2N ở 110⁰C trong khoảng 24 - 72 giờ. Ví dụ:

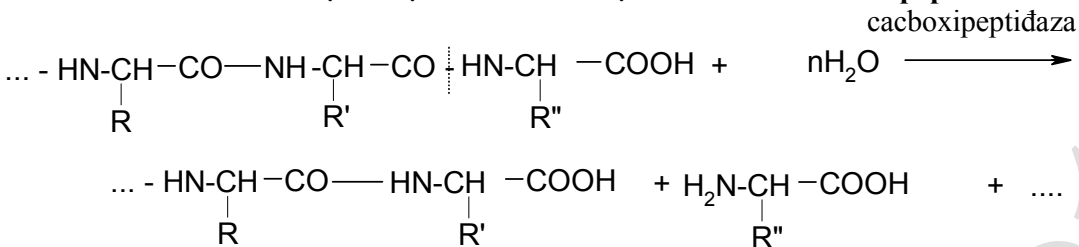


Các peptit có thể được thủy phân không hoàn toàn những đoạn peptit ngắn hơn nhờ các enzym đặc hiệu:

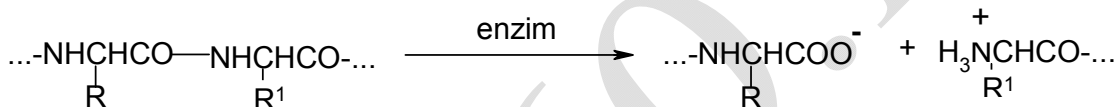
- Aminoaxit N-đầu mạch được tách ra khỏi mạch nhờ **enzim aminopeptidaza**. Ví dụ: aminopeptidaza



- Aminoaxit C-đầu mạch được tách ra khỏi mạch nhờ **enzim cacboxipeptidaza**.



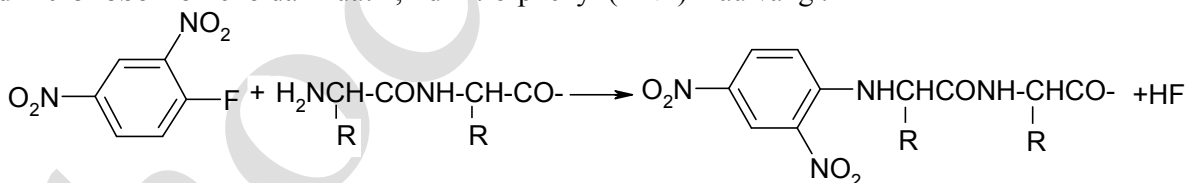
- Để phân cách một số liên kết peptit xác định trong phân tử peptit (hoặc protein) có thể dùng các enzym proteaza như tripsin, chimotri-psi-n, pepsin... . Tripsin xúc tác cho sự phân cắt liên kết peptit ở sau gốc lysin hoặc arginin. Chimotripsin xúc tác cho sự phân cắt liên kết peptit ở sau các gốc phenylalanin, tryptophan, tyrosin, leuxin, axit aspactic hoặc axit glu tamic. Ví dụ:



Enzim	Aminoaxit đầu N
Tripsin	Lys, Arg
Chi motripsin	Phe, Trp, Tyr
Pepsin	Phe, Trp, Tyr, Leu, Asp, Glu

b, Phản ứng với 2,4 - dinitroflobenzen:

Tương tự aminoaxit, nhóm $-\text{NH}_2$ của đơn vị aminoaxit N-đầu mạch phản ứng được với **2,4-dinitroflobenzen** cho dẫn xuất 2,4-dinitro-phenyl (DNP) màu vàng :



Phản ứng này được dùng để xác định trật tự sắp xếp các đơn vị aminoaxit trong phân tử peptit (Phương pháp Sanger).

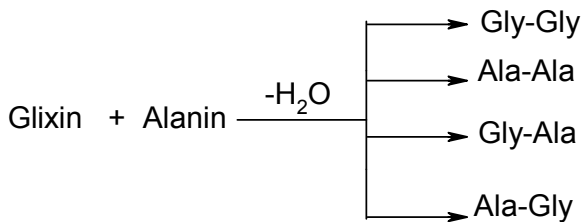
c, Phản ứng màu biure

Phản ứng màu biure đặc trưng cho liên kết peptit, tất cả cá peptit có từ hai liên kết peptit trở lên đều phản ứng với dung dịch CuSO_4 loãng trong môi trường kiềm cho dung dịch hợp chất phức có màu tím hoặc tím đỏ.

Phản ứng biure được dùng để phân tích định tính (nhận biết) và phân tích định lượng peptit và prrotein.

IV - Tổng hợp peptit:

Khác với nhiều loại hợp chất hữu cơ khác, các phản ứng tổng hợp (điều chế) peptit rất phức tạp. Không thể tổng hợp được peptit mong muốn nhờ phản ứng trùng ngưng các phân tử aminoaxit khác nhau, vì sẽ tạo ra hỗn hợp các peptit. Ví dụ trường hợp đơn giản nhất là ngưng tụ hai phân tử aminoaxit khác nhau sẽ tạo ra 4 dipeptit:

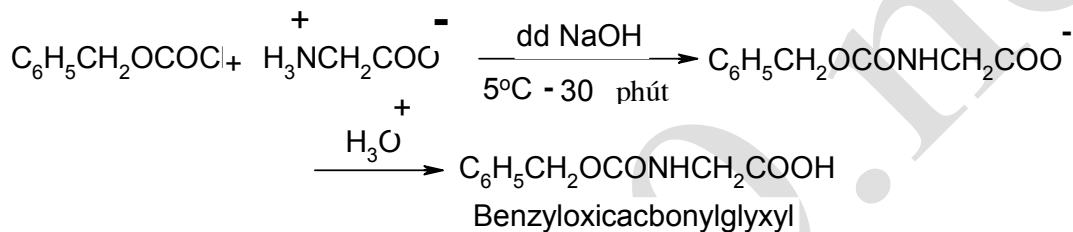


Do vậy để tổng hợp một peptit có trật tự xác định các đơn vị aminoaxit trong phân tử cần phải “bảo vệ” nhóm amino hay nhóm cacboxyl nào đó khi không cần chngs tham gia phản ứng tạo ra liên kết peptit. Nhóm bảo vệ cần thoả mãn một số tiêu chuẩn sau:

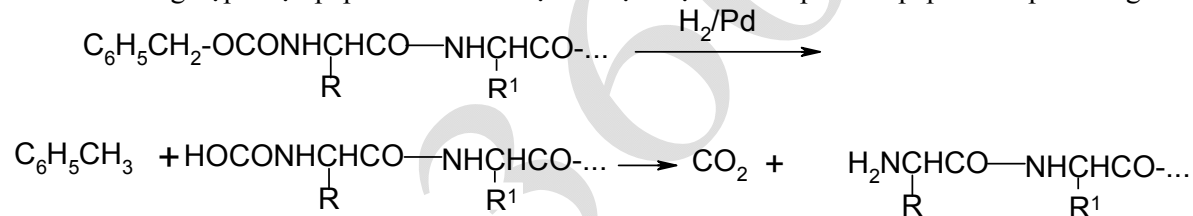
- Dễ gắn vào phân tử aminoaxit.
- Bảo vệ được nhóm chức trong điều kiện hình thành các liên kết peptit.
- Dễ loại ra mà không ảnh hưởng đến sự tồn tại của các liên kết peptit.

1. Bảo vệ nhóm amino:

Nhóm amino thường được bảo vệ bởi nhóm benzyloxycarbonyl ($\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2\text{O} - \text{C}(=\text{O}) -$, còn gọi là cacbobenzonxi và được kí hiệu là C_{bz}) bằng cách cho aminoaxit phản ứng với benzyl clofomat ($\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{Cl}$, cacbonbenzoxi clorua) trong dung dịch. Ví dụ:

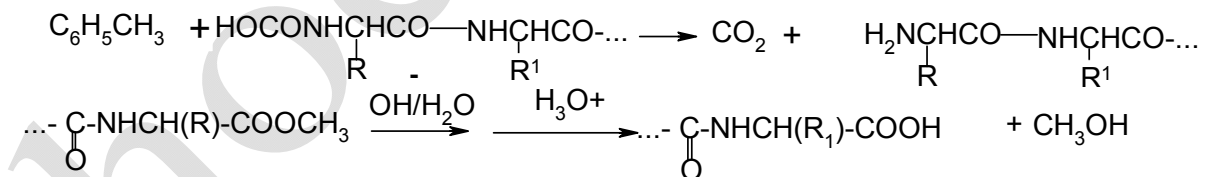


Sau khi tổng hợp được peptit nhóm bảo vệ sẽ được loại ra khỏi phân tử peptit nhờ phản ứng hydro phân:

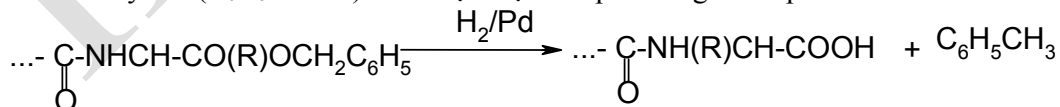


2. Bảo vệ nhóm cacboxyl:

Nhóm cacboxyl thường được bảo vệ bằng cách chuyển thành metyl hay etyl hoặc benzyl este. Nhóm este dễ thủy phân hơn nhóm peptit nên được loại ra khỏi phân tử peptit bằng cách thủy phân bởi dung dịch kiềm:

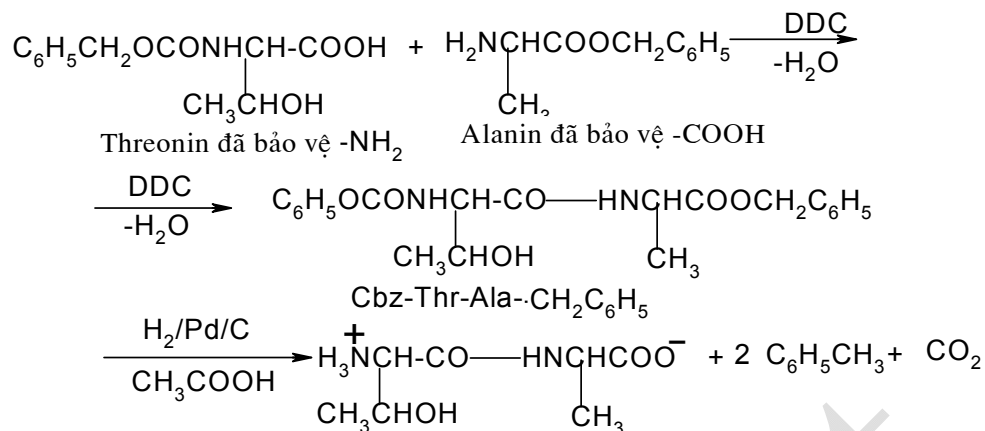


Riêng nhóm benzyloxi ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$) còn được loại nhờ phản ứng hydro phân:



3. Ngưng tụ các aminoaxit đã được bảo vệ

Thực hiện phản ứng ngưng tụ các aminoaxit có nhóm chức đã được bảo vệ sẽ thu được peptit mong muốn. Ví dụ tổng hợp đi peptitthreonylalanin:



V – XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC

Để xác định cấu trúc của peptit thường thực hiện các bước cơ bản sau:

1. Xác định thành phần các aminoaxit trong phân tử peptit:

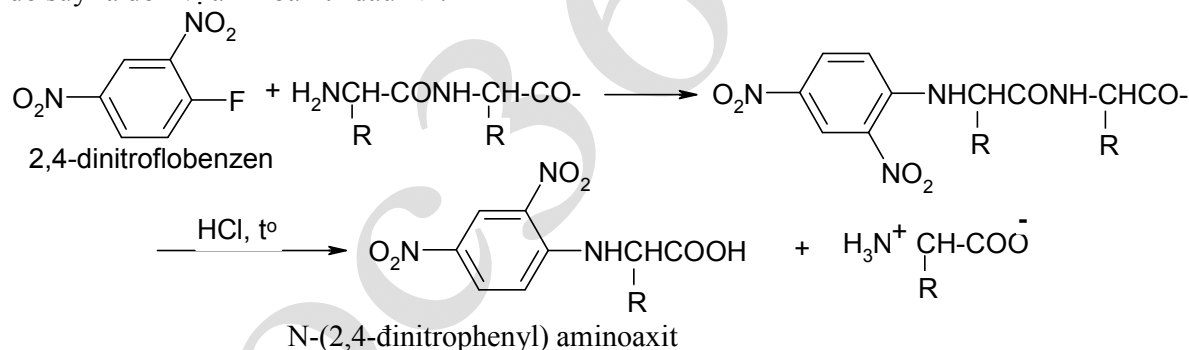
Thủy phân hoàn toàn peptit thành hỗn hợp các aminoaxit (thường thủy phân bằng dung dịch HCl 6N ở 110°C trong khoảng 24-72 giờ). Sau khi làm sạch dung dịch thủy phân, tách riêng từng aminoaxit nhờ phương pháp sắc kí. Để nhận biết từng aminoaxit cần tiến hành sắc kí thêm một dung dịch chuẩn chứa hỗn hợp các aminoaxit đã biết và có nồng độ xác định. So sánh các sắc kí đồ của dung dịch chuẩn sẽ biết được thành phần và tỉ lệ từng aminoaxit trong phân tử peptit.

2. Xác định trình tự sắp xếp các đơn vị aminoaxit trong phân tử peptit:

2.1. Xác định aminoaxit “đầu N”

- Phương pháp Sanger

Cho peptit phản ứng với 2,4-dinitro-flobenzen thu được dẫn xuất 2,4-dinitrophenyl của peptit. Thủy phân dẫn xuất này trong môi trường axit thu được hỗn hợp các aminoaxit và 2,4-dinitrophenyl của aminoaxit “đầu N”, dẫn xuất DNP của aminoaxit có thể nhận biết được bằng các phương pháp sắc kí, từ đó suy ra đơn vị aminoaxit “đầu N”:



- Phương pháp Edman

Cho peptit tác dụng với phenylisothiocyanat $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{S}$, nhóm NH_2 của đơn vị aminoaxit “đầu N” phản ứng tạo ra dẫn xuất phenylisothiocarbonyl peptit (dẫn xuất phenyl thioure của peptit), sau đó cho dẫn xuất thu được tác dụng với HCl trong metanol sẽ xảy ra sự phân cắt liên kết peptit ở góc aminoaxit “đầu N”, tạo thành peptit ngắn hơn và phenylthiohydantoin:

