

BỘ Y TẾ
VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

HOÁ HỮU CƠ

HỢP CHẤT HỮU CƠ ĐƠN CHỨC VÀ ĐA CHỨC

SÁCH DÙNG ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

TẬP 2



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ
VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

HOÁ HỮU CƠ

Hợp chất hữu cơ đơn chức và đa chức

(Sách dùng đào tạo dược sĩ đại học)

MÃ SỐ: Đ20 Y13

TẬP II

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2006

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Trương Thế Kỷ

THAM GIA BIÊN SOẠN:

ThS. Nguyễn Anh Tuấn

TS. Phạm Khánh Phong Lan

ThS. Đỗ Thị Thuý

PGS. TS. Đặng Văn Tịnh

ThS. Trương Ngọc Tuyền

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO:

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm

© Bản quyền Thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện Nghị định 43/2000/NĐ-CP ngày 30/08/2000 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn triển khai Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã phê duyệt, ban hành các chương trình khung cho đào tạo Dược sĩ Đại học. Bộ Y tế tổ chức thẩm định sách và tài liệu dạy học các môn học cơ sở và chuyên môn theo chương trình mới nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo Dược sĩ Đại học ngành Y tế.

Bộ sách *Hoá hữu cơ* được biên soạn theo chương trình đào tạo môn Hoá học hữu cơ thuộc chương trình giáo dục của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được Bộ Giáo dục & Đào tạo, Bộ Y tế phê duyệt.

Nội dung bộ sách chỉ đề cập những kiến thức lý thuyết về hoá hữu cơ, gồm 40 chương và chia làm 2 tập trình bày những kiến thức cơ bản về danh pháp, cấu trúc, cơ chế phản ứng, tính chất lý học và tính chất hoá học của các hợp chất hydrocarbon, các hợp chất đơn chức, các hợp chất đa chức, hợp chất tạp chức, hợp chất thiên nhiên và hợp chất cao phân tử.

Đối tượng sử dụng bộ sách này là các sinh viên đang theo học tại Trường đại học Dược, khoa Dược thuộc các trường đại học ngành Y tế. Đồng thời cũng là tài liệu tham khảo tốt cho những học viên sau đại học.

Sách *Hoá hữu cơ* được các giảng viên giàu kinh nghiệm của Khoa Dược - Đại học Y Dược - Thành phố Hồ Chí Minh biên soạn. Sách đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách giáo khoa và tài liệu dạy - học chuyên ngành Dược của Bộ Y tế thẩm định và được Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy - học chính thức dùng đào tạo dược sĩ đại học của Ngành Y tế trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách cần được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Vụ Khoa học và Đào tạo, Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn Khoa Dược - Đại học Y Dược - Thành phố Hồ Chí Minh cùng các tác giả đã bỏ nhiều công sức để biên soạn cuốn sách này. Vì là lần đầu xuất bản nên chắc chắn còn nhiều thiếu sót, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp và bạn đọc để cuốn sách ngày càng hoàn thiện.

**VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ**

MỤC LỤC

<i>Mở đầu</i>	9
HỢP CHẤT TẠP CHỨC	11
CHƯƠNG 25: Halogenoacid (ThS. Đỗ Thị Thúy)	13
1. Phương pháp điều chế	13
2. Các phản ứng hóa học của halogenoacid	14
3. Một số halogenoacid có nhiều ứng dụng	16
CHƯƠNG 26: Hydroxyacid (ThS. Đỗ Thị Thúy)	18
1. Danh pháp	18
2. Đồng phân	18
3. Điều chế	19
4. Tính chất lý học	21
5. Tính chất hóa học	21
6. Ứng dụng	24
CHƯƠNG 27: Hợp chất hai chức có nhóm carbonyl (ThS. Đỗ Thị Thúy)	28
1. Hydroxy - aldehyd và hydroxy - ceton	28
2. Ceto-aldehyd, ceto-acid, ceto-ester	30
CHƯƠNG 28: Carbohydrat (ThS. Đỗ Thị Thúy)	33
1. Monosaccharid	33
2. Oligosaccharid	51
3. Polysaccharid	56
CHƯƠNG 29: Acid amin, peptid và protid (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	62
1. Acid amin	62
2. Peptid	73
3. Protid	75
HỢP CHẤT DỊ VÒNG	79
CHƯƠNG 30: Hợp chất dị vòng (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	79
1. Định nghĩa	79

2. Phân loại hợp chất dị vòng	79
3. Danh pháp hợp chất dị vòng	81
4. Cấu tạo các dị vòng thơm	88
5. Tính chất hóa học của dị vòng có tính thơm	91
CHƯƠNG 31: Hợp chất dị vòng 5 cạnh 1 dị tố (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	93
1. Nhóm furan	94
2. Nhóm pyrrol	97
3. Nhóm thiophen	101
CHƯƠNG 32: Hợp chất dị vòng 6 cạnh 1 dị tố - Dị tố là nitơ hoặc oxy (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	105
1. Pyridin	105
2. Pyran	117
CHƯƠNG 33: Hợp chất dị vòng 5 cạnh nhiều dị tố (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	120
1. Nhóm oxazol	120
2. Nhóm thiazol	122
3. Nhóm imidazol	124
4. Nhóm pyrazol	126
CHƯƠNG 34: Hợp chất dị vòng 6 cạnh 2 dị tố (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	128
1. Hợp chất dị vòng 2 dị tố là nitơ	129
2. Hợp chất dị vòng 2 dị tố là nitơ và lưu huỳnh	134
3. Hợp chất dị vòng 2 dị tố là nitơ và oxy	136
4. Hợp chất dị vòng 2 dị tố là oxy	136
CHƯƠNG 35: Hợp chất dị vòng 7 cạnh (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	137
1. Azepin	138
2. Oxepin và thiepin	139
3. Diazepin và benzodiazepin	140
CHƯƠNG 36: Hợp chất dị vòng ngưng tụ (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	142
1. Dạng hồ biến của vòng lactam	142
2. Tính chất của purin	143
3. Một số alkaloid có khung purin	143
HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN	145
CHƯƠNG 37: Acid nucleic (TS. Phạm Khánh Phong Lan)	145
1. Định nghĩa	145
2. Phần đường của acid nucleic	146

3. Phần base của acid nucleic	146
4. Cấu tạo của các nucleosid	147
5. Cấu tạo của nucleotid	148
6. Cấu tạo của acid nucleic	148
CHƯƠNG 38: Terpen (<i>TS. Phạm Khánh Phong Lan</i>)	150
1. Định nghĩa và phân loại	150
2. Monoterpen	151
3. Sesquiterpen	161
4. Diterpen	165
5. Triterpen	166
6. Tetraterpen	167
7. Polyterpen	170
CHƯƠNG 39: Steroid (<i>TS. Phạm Khánh Phong Lan</i>)	173
1. Đánh số trên khung steroid	174
2. Cấu hình và danh pháp của khung steroid	174
3. Cấu hình và danh pháp các nhóm thế trên khung steroid	175
4. Cấu dạng của steroid	175
5. Sterol	176
6. Các acid mật	179
7. Các hormon	181
Tài liệu tham khảo	183

MỞ ĐẦU

Đối tượng của hóa học hữu cơ:

Hóa học hữu cơ là môn khoa học nghiên cứu thành phần và tính chất các hợp chất của carbon.

Trong thành phần hợp chất hữu cơ, ngoài carbon còn có nhiều nguyên tố khác như H, O, N, S, P, halogen... nhưng carbon được xem là nguyên tố cơ bản cấu tạo nên hợp chất hữu cơ.

Sơ lược lịch sử phát triển của Hóa học hữu cơ

Từ xa xưa người ta đã biết điều chế và sử dụng một số chất hữu cơ trong đời sống như giấm (acid acetic loãng), rượu (ethanol), một số chất màu hữu cơ. Thời kỳ giả kim thuật các nhà hóa học đã điều chế được một số chất hữu cơ như urê, ether etylic...

Cuối thế kỷ 18 đầu thế kỷ 19, các nhà hóa học đã chiết tách từ động, thực vật nhiều acid hữu cơ như acid oxalic, acid citric, acid lactic ... và một số base hữu cơ (alcaloid). Năm 1806 lần đầu tiên nhà hóa học người Thụy Điển Berzelius đã dùng danh từ “Hóa học hữu cơ” để chỉ ngành hóa học nghiên cứu các hợp chất có nguồn gốc động vật và thực vật. Thời điểm này có thể xem như cột mốc đánh dấu sự ra đời của môn hóa học hữu cơ.

Năm 1815 Berzelius đưa ra thuyết “Lực sống” cho rằng các hợp chất hữu cơ chỉ có thể được tạo ra trong cơ thể động vật và thực vật nhờ một “lực sống” chứ con người không thể điều chế được. Thuyết duy tâm này tồn tại trong nhiều năm nhưng dần dần bị đánh đổ bởi các công trình tổng hợp các chất hữu cơ từ các chất vô cơ.

Năm 1824, nhà hóa học người Đức Wohler đã tổng hợp được acid oxalic bằng cách thủy phân dioxian là một chất vô cơ. Năm 1828 cũng chính ông, từ chất vô cơ amoni cyanat đã tổng hợp được urê. Tiếp theo Bertholet (Pháp) tổng hợp được chất béo năm 1854 và Bulerov (Nga) tổng hợp đường glucose từ formalin năm 1861.

Cho đến nay hàng triệu chất hữu cơ đã được tổng hợp trong phòng thí nghiệm và trên quy mô công nghiệp. Con người không chỉ bắt chước tổng hợp các chất giống thiên nhiên mà còn sáng tạo ra nhiều chất hữu cơ, nhiều vật liệu hữu cơ cực kỳ quan trọng và quý giá mà tự nhiên không có.

Tuy nhiên tên gọi hợp chất hữu cơ vẫn được duy trì, nhưng không phải chỉ với nghĩa là các chất có nguồn gốc động vật và thực vật mà mang nội dung mới: đó là các hợp chất của carbon.

Đặc điểm của các hợp chất hữu cơ và phản ứng hữu cơ

Mặc dù ra đời muộn hơn hóa học vô cơ nhưng các hợp chất hữu cơ rất phong phú về số lượng, chủng loại. Số lượng chất hữu cơ cho đến nay nhiều gấp vài chục lần các chất vô cơ đã biết. Nguyên nhân cơ bản là do carbon có khả năng tạo thành mạch dài vô tận theo nhiều kiểu khác nhau. Nói cách khác hiện tượng đồng phân (tức là các chất có cùng thành phần phân tử nhưng khác nhau về cấu tạo) là cực kỳ phổ biến và đặc trưng trong hóa học hữu cơ.

Cấu trúc phân tử của hợp chất hữu cơ có thể đơn giản nhưng cũng có thể rất phức tạp, việc xác định cấu trúc của chúng nhiều khi rất khó khăn, phải sử dụng nhiều phương pháp hóa học và vật lý học hiện đại.

Nếu như liên kết ion khá phổ biến trong hợp chất vô cơ thì liên kết chủ yếu giữa các nguyên tử trong phân tử hữu cơ lại là liên kết cộng hóa trị. Đặc điểm này ảnh hưởng nhiều đến tính chất lý hóa và đặc biệt là khả năng phản ứng của chúng.

Các phản ứng hữu cơ thường xảy ra với tốc độ chậm, không hoàn toàn và thường theo nhiều hướng khác nhau, vì vậy vai trò của nhiệt động học, động học và xúc tác trong hóa hữu cơ rất quan trọng.

Vai trò của hóa học hữu cơ

Các chất hữu cơ có vai trò rất quan trọng trong đời sống của con người. Không những hầu hết thực phẩm chúng ta ăn (glucid, protid, lipid), vật dụng hàng ngày (cellulose, sợi tổng hợp, cao su, chất dẻo...) là các chất hữu cơ mà nhiều chất hữu cơ còn là cơ sở của sự sống (protid, acid nucleic...). Nhiên liệu cho động cơ đốt trong, cho nhà máy như xăng, dầu là hỗn hợp hydrocarbon mạch dài ngắn khác nhau. Các vật liệu hữu cơ nhẹ, không han gỉ, tiện sử dụng, nhiều màu sắc đa dạng đang ngày một thay thế cho các kim loại, hợp kim trong nhiều lĩnh vực, kể cả những lĩnh vực tưởng như không thể thay thế được như bán dẫn, siêu dẫn...

Do tất cả những đặc điểm trên, hóa học hữu cơ được tách ra như một ngành khoa học riêng đòi hỏi những phương pháp nghiên cứu và thiết bị ngày càng hiện đại hơn, đòi hỏi nỗ lực không ngừng của các nhà hóa học để không những bắt chước thiên nhiên tổng hợp nên các chất phức tạp phục vụ cho nhiều lĩnh vực của cuộc sống mà còn vượt xa hơn cả thiên nhiên. Từ cơ sở hóa học hữu cơ, đã có rất nhiều ngành nghiên cứu ứng dụng ra đời: hóa công nghiệp, hóa dầu, công nghiệp dệt, hóa thực phẩm, dược phẩm và hóa mỹ phẩm.

HỢP CHẤT TẠP CHỨC

ĐỊNH NGHĨA

Hợp chất tạp chức là hợp chất hữu cơ, trong phân tử có ít nhất hai nhóm chức khác nhau. Cũng có thể xem hợp chất tạp chức là dẫn xuất của hydrocarbon mà ít nhất có hai hydro được thay thế bởi các nhóm chức hoàn toàn khác nhau.

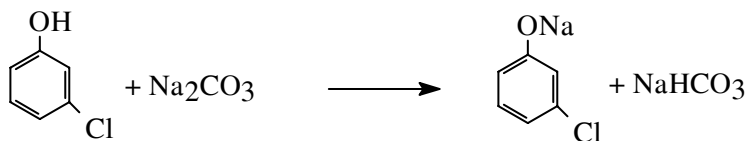
$\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH} = \text{O}$	phân tử có chức alcol và chức aldehyd
$\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$	phân tử có chức amin và chức acid
$\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CHCl} - \text{CH}_2\text{OH}$	phân tử có Cl và chức alcol
$\text{HOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$	phân tử có chức phenol và chức acid
$\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{COOH}$	phân tử có chức amin và chức acid
$\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	phân tử có chức phenol và chức aldehyd

PHÂN BIỆT

- Hợp chất đa chức: nhiều nhóm chức cùng một loại.
- Hợp chất tạp chức: nhiều chức khác nhau (xuất hiện tính chất mới).

Trong các hợp chất tạp chức các nhóm chức ảnh hưởng lẫn nhau làm tăng hoặc giảm khả năng phản ứng của nhóm chức cơ bản hoặc tạo ra những tính chất phản ứng đặc thù của hợp chất tạp chức.

Ví dụ: Phenol có tính acid yếu hơn acid carbonic. Phenol không tác dụng với Na_2CO_3 nhưng clorophenol lại tác dụng với Na_2CO_3



Điều đó chứng tỏ rằng nguyên tử clor đã ảnh hưởng đến tính acid của chức phenol.

Hợp chất tạp chức có nhiều nhóm chức khác nhau rất phổ biến trong đời sống hàng ngày. Các dược phẩm thường có nhiều nhóm chức khác nhau trong phân tử.

DANH PHÁP

Các hợp chất tạp chức có loại gọi theo danh pháp thông thường như các acid amin, nhưng gọi tên theo danh pháp quốc tế là chuẩn mực để biết rõ cấu trúc

của một hợp chất tạp chức phức tạp. Có những quy ước khi gọi tên theo danh pháp hệ thống:

- a- Chọn mạch dài nhất chứa nhóm chức có ưu tiên cao nhất.
- b- Các nhóm chức còn lại được gọi tên theo tiếp đầu ngữ.
- c- Đánh số trên mạch chính từ nhóm chức.

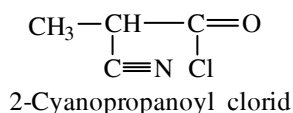
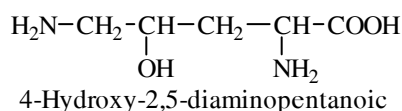
Gọi tên hợp chất có mạch chính tương ứng với nhóm chức ưu tiên có tiếp vĩ ngữ của nhóm chức đó và vị trí, tiếp đầu ngữ của các nhóm chức khác theo thứ tự ưu tiên.

Bảng liệt kê sau trình bày thứ tự ưu tiên của các nhóm chức:

Tên gọi tiếp vĩ ngữ, tiếp đầu ngữ và thứ tự ưu tiên của các nhóm chức

Nhóm chức	Tiếp vĩ ngữ	Tiếp đầu ngữ
Cation	oni	onio
Anion	at, id, ur	ato, ido
-COOH	oic, carboxylic	carboxy
-SO ₃ H	sulfonic	sulfo
-COX	oylhalogenid, carbonylhalogenid	haloformyl
-CONH ₂	amid, carboxamid	carbamoyl
-CONHCO-	imid, dicarboximid.	iminodicarbonyl
-C≡N	nitril, carbonitril.	cyano
-CHO	al, carbaldehyd.	oxo, formyl
C=O	on	oxo
S=O	thion	thioxo
-OH	ol	hydroxyl, hydroxy
-SH	thiol	mercapto
-NH ₂	amin	amino
=NH	imin	imino

Ví dụ V:



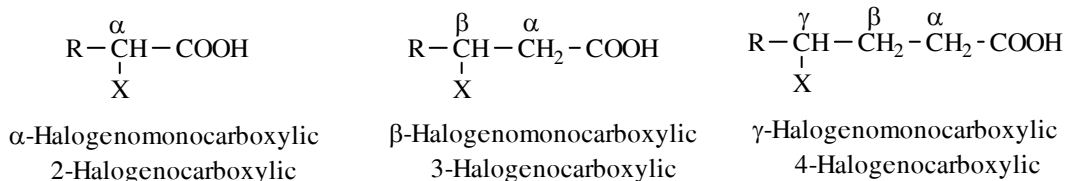
Chương 25

HALOGENOACID

MỤC TIÊU

1. Đọc được tên các halogenoacid.
2. Nêu được hóa tính của halogenoacid và ứng dụng của một số chất điển hình.

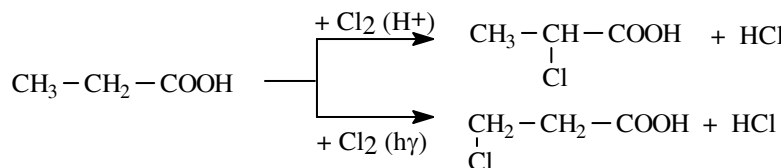
Halogenoacid là những hợp chất được tạo thành do sự thay thế một hay nhiều nguyên tử hydro trên gốc hydrocarbon của acid carboxylic bằng các nguyên tử halogen. Các halogenoacid của acid monocarboxylic no có nhiều ứng dụng, đặc biệt là các α -halogenoacid.



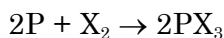
1. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

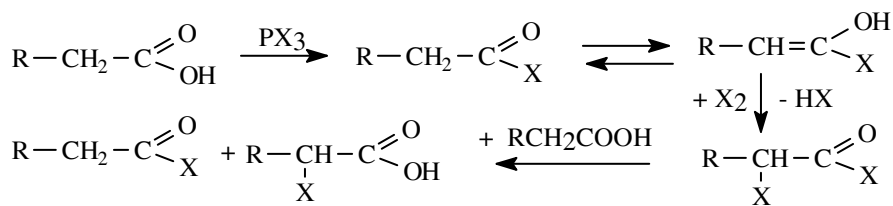
1.1. Halogen hóa acid carboxylic

Acid α -monocarboxylic no có thể được điều chế bằng cách halogen hóa trực tiếp bằng fluor (F_2), clor (Cl_2), brom (Br_2) khi có mặt của acid chứa proton, acid Lewis. Nếu có xúc tác ánh sáng ($h\nu$), phản ứng thế xảy ra theo cơ chế thế gốc và không thế vào vị trí α .



Trong phản ứng halogen hóa acid, để thu được sản phẩm thế vào vị trí α thường sử dụng thêm phosphor đỏ (P) với vai trò tạo acylhalogenid vì sự halogen hóa vào acylhalogenid xảy ra nhanh hơn vào acid carboxylic.





Nhóm COX có hiệu ứng -I mạnh cho nên hydro của C-H ở vị trí α có tính acid hơn so với các hydro khác trong phân tử acid $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

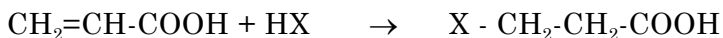
Halogen hóa acid benzoic bằng halogen có xúc tác Lewis tạo acid meta-halogenbenzoic.



Acid carboxylic - RCOOH hoặc $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ bị halogen hóa dễ dàng khi tương tác với thionylchlorid (SOCl_2).

1.2. Cộng hợp HX vào acid chưa no

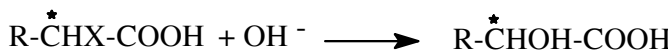
Cộng hợp HX vào acid α, β -chưa no thu được β -halogenoacid. Phản ứng trái quy tắc Markonikov.



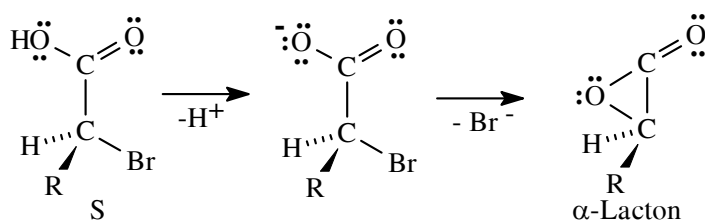
2. CÁC PHẢN ỨNG HÓA HỌC CỦA HALOGENOACID

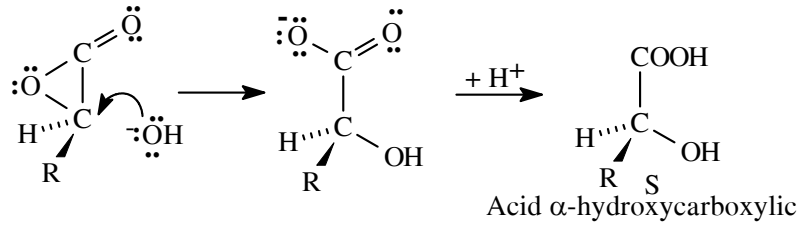
2.1. Phản ứng thế ái nhân - Phản ứng thủy phân

Halogenoacid là acid mạnh hơn acid carboxylic. Nguyên tử halogen của halogenoacid thuộc dãy aliphatic tham gia phản ứng thế ái nhân. Halogenoacid rất dễ thủy phân.

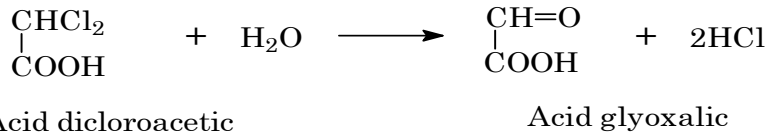


Nhóm carboxyl ảnh hưởng đến sự phân cực của liên kết C-X. Phản ứng thế xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ và không thay đổi cấu hình. Giải thích như sau:

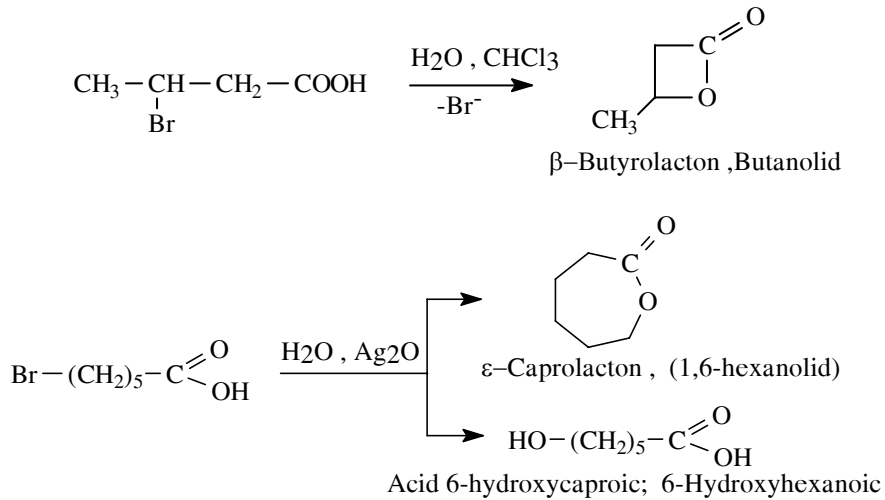




Các gem -dihalogen acid thủy phân bằng H₂O tạo thành oxo acid:

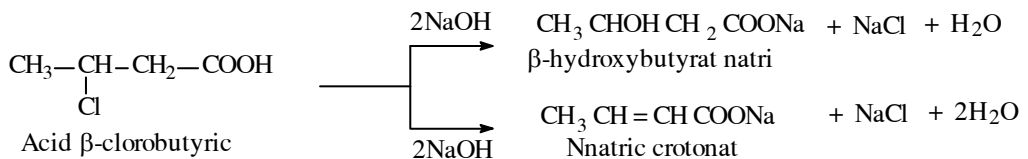


Các hợp chất α , β và γ -halogenoacid có khả năng tạo các vòng lacton tương ứng:

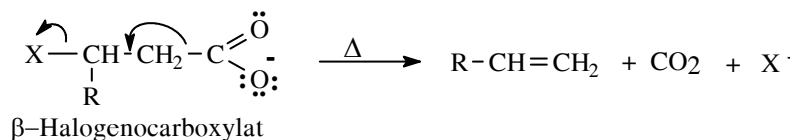


2.2. Phản ứng tách loại tạo acid chưa no

Trong môi trường kiềm đặc - alcol, có phản ứng loại HX.



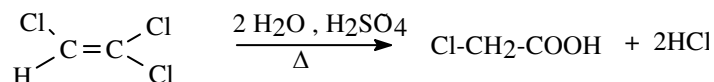
Phản ứng phụ xảy ra khi tách loại có thể là sự decarboxyl hóa và tạo hydrocarbon chưa no. Phản ứng phụ này thường xảy ra đối với hợp chất β -halogenoacid.



3. MỘT SỐ HALOGENOACID CÓ NHIỀU ỨNG DỤNG

3.1. Monocloroacetic – ClCH₂COOH

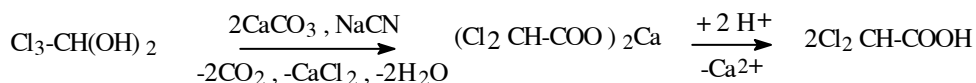
Monocloroacetic được điều chế bằng cách clor hóa acid acetic trong hỗn hợp anhydrid acetic và acid sulfuric đậm đặc hoặc thủy phân trichloroetylen bằng acid sulfuric 75% ở 140°C.



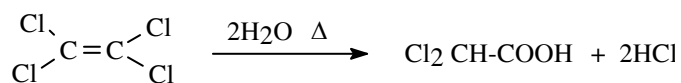
Monocloroacetic là tinh thể, $t_{nc} = 63^\circ\text{C}$, dễ tan trong nước và etanol, được sử dụng để tổng hợp acid malonic, ester malonat và các chất màu.

3.2. Dicloroacetic - Cl₂CHCOOH

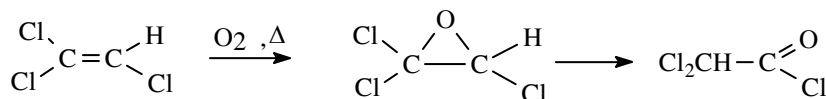
Điều chế dicloroacetic bằng cách đun cloralhydrat với calci carbonat có xúc tác là natri cyanid NaCN.



Hoặc thủy phân tetracloroetylen bằng hơi nước:



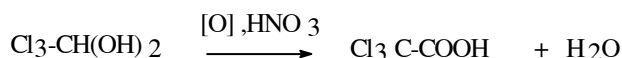
Điều chế dicloroacetylclorid: Oxy hóa trichloroetylen bằng không khí ở 70-100°C. Chất trung gian là trichloroxiran không bền bị chuyển vị.



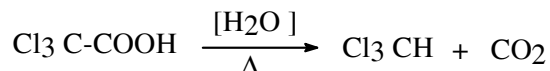
Gốc dicloroacetyl có trong thành phần của chloramphenicol.

3.3. Trichloroacetic - Cl₃C-COOH

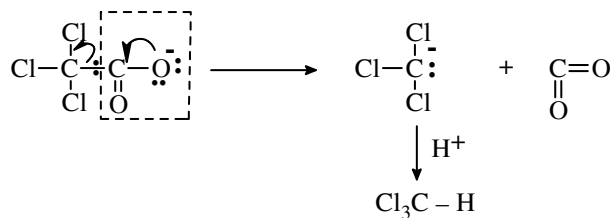
Oxy hóa cloralhydrat bằng acid nitric HNO₃ đậm đặc thu được trichloroacetic.



Oxy hóa tetracloroetylen bằng oxy không khí thu được trichloroacetylclorid Cl₃C-COCl. Trichloroacetic là một acid mạnh. Khi đun nóng trichloroacetic với dung dịch kiềm loãng hoặc hơi nước sẽ thu được cloroform.



Cơ chế:



BÀI TẬP

1. Viết công thức cấu tạo của các chất sau:

- Acid α -bromopropionic.
- Acid γ -chloro- α -methylbutyric
- Acid o-clorobenzoic.
- α, β -Dibromopropionat kali.
- 2,3-Dicloropropionylchlorur.
- Acid p-bromophenylacetic.

2- Viết phản ứng của acid γ -bromobutyric trong các điều kiện sau:

- Thủy phân trong môi trường base.
- Thủy phân khi có Ag_2O .
- Tách loại trong môi trường alcol /KOH.

Chương 26

HYDROXYACID

MỤC TIÊU

1. Đọc được danh pháp các hydroxyacid theo IUPAC và thông thường.
2. Trình bày được hóa tính của hydroxyacid và tính chất tương hỗ giữa hai nhóm chức.

Hydroxyacid còn được gọi là hợp chất oxyacid.

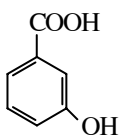
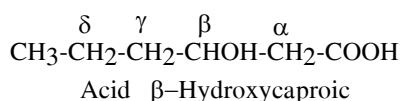
Có hai loại hợp chất hydroxyacid quan trọng:

- Acid carboxylic chứa chức alcol: HO -R-COOH (Alcol-acid)
- Acid carboxylic chứa chức phenol: HO -Ar-COOH (Phenol-acid)

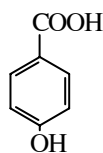
1. DANH PHÁP

Tên và vị trí nhóm OH + Tên acid tương ứng

Đánh số hoặc dùng chữ cái α , β , γ ,... ortho, meta, para để chỉ vị trí của nhóm OH.



Acid 3-Hydroxybenzoic
Acid m-Hydroxybenzoic



Acid 4-Hydroxybenzoic
Acid p-Hydroxybenzoic

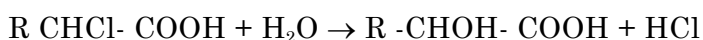
2. ĐỒNG PHÂN

- Số đồng phân phụ thuộc vị trí nhóm OH.
- Thường có đồng phân quang học.

Công thức	Danh pháp	Đồng phân quang học
HO-CH ₂ -COOH	Acid glycolic	-
CH ₂ -CHOH-COOH	Acid lactic	R- Lactic S-Lactic R,S-Lactic
HOOC-CHOH-CH ₂ -COOH	Acid malic	R-Malic S-Malic R,S-Malic
HOOC-CHOH-CHOH-COOH	Acid tartaric	2R,3R-Tartaric 2S,3S-Tartaric. 2R,3S-Mesotartaric
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{COOH} \end{array}$	Acid citric	-
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	Acid tropic	R(+)-Tropic S(-)-Tropic R,S-Tropic
C ₆ H ₅ -CHOH-COOH	Acid mandelic	R(-)-Mandelic

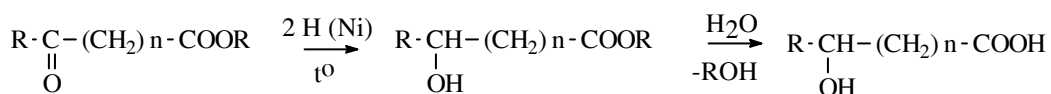
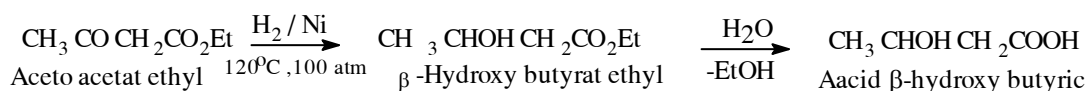
3. ĐIỀU CHẾ

3.1. Thủy phân halogenoacid



3.2. Khử hóa ester của oxoacid (aldehyd-ceton acid)

Khử hóa bằng hydro mới sinh (hỗn hống natri) hay H₂ / Ni



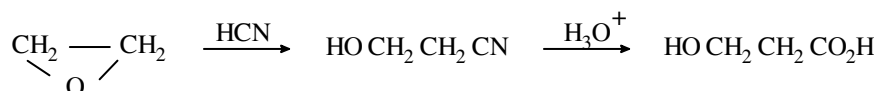
3.3. Từ aldehyd -ceton

Cộng hợp HCN vào aldehyd - ceton, thủy phân tiếp theo thu được α -hydroxyacid.



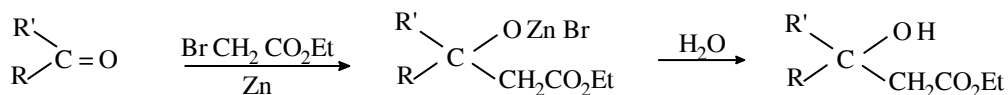
3.4. Từ các hợp chất etylen oxyd

Etylen oxyd tác dụng với HCN và thủy phân tiếp theo thu được β -hydroxyacid.



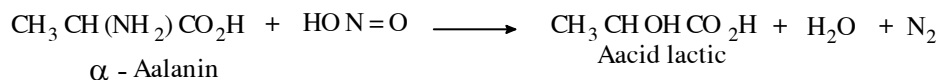
3.5. Phản ứng Reformatski (1889)

Ester của acid α -halogencarboxylic tác dụng với aldehyd hoặc ceton có Zn làm chất trung gian sẽ tạo thành acid β -oxycarboxylic. Phản ứng xảy ra như sau:



3.6. Từ acid amin

Acid amin tác dụng với HNO_2

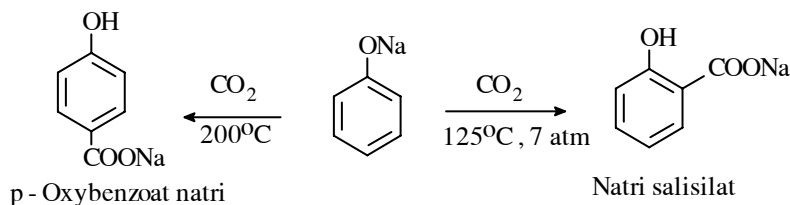


3.7. Điều chế các phenolacid

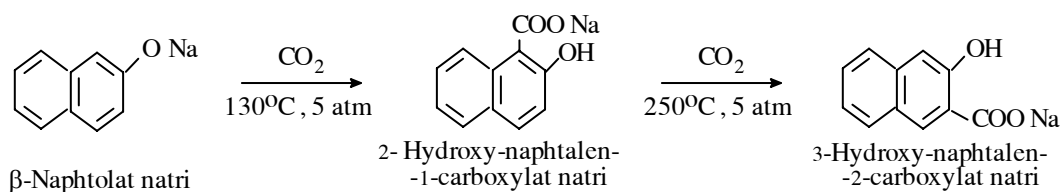
Phương pháp Kolbe -Schmitt

Phenolat khô tác dụng với CO_2 có nhiệt độ và áp suất.

Ứng dụng để sản xuất acid salicylic trong công nghiệp.



Các phenol khác có phản ứng tương tự:



4. TÍNH CHẤT LÝ HỌC

Hydroxyacid thường là chất kết tinh, có liên kết hydro tan tốt trong nước, dễ phân hủy khi có nhiệt độ.

5. TÍNH CHẤT HÓA HỌC

Các hydroxyacid thể hiện tính chất đặc trưng của chức acid COOH, chức OH của alcol hay chức OH của phenol.

5.1. Các phản ứng của alcolacid (HO -R-COOH)

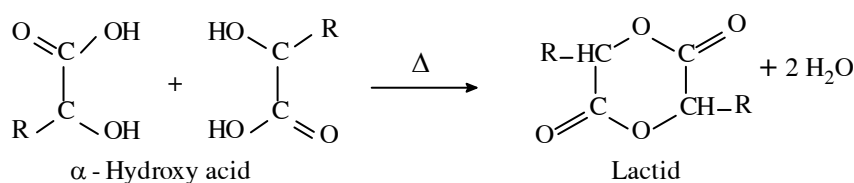
- Phản ứng của chức -COOH (tính acid, tạo ester...)
- Phản ứng của chức -OH (tạo ester với dẫn xuất acid, phản ứng S_N...)

5.2. Phản ứng tách nước

Tùy thuộc vị trí nhóm OH, khi có nhiệt độ, phản ứng tách nước của hydroxyacid xảy ra trong các trường hợp sau đây:

5.2.1. Với α -hydroxy acid

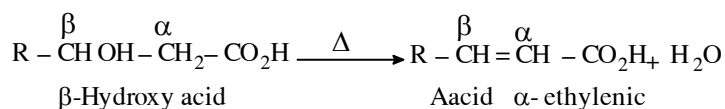
- 2 phân tử α -hydroxy acid tách 2H₂O tạo vòng lactid (diester vòng).



- Các lactid không bền dễ bị thủy phân. Khi chưng cất, các lactid dễ bị decarbonyl hóa (giải phóng CO) và tạo thành aldehyd.

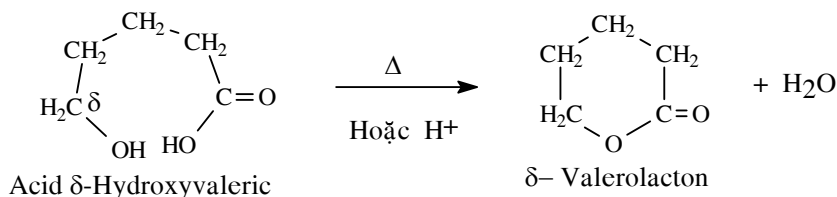
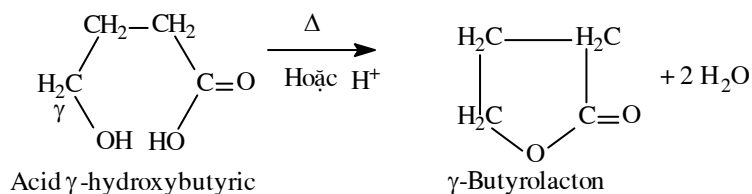
5.2.2. Với β -hydroxy acid.

β -Hydroxacid khi tách H₂O nội phân tử tạo acid chứa no α,β -etylenic

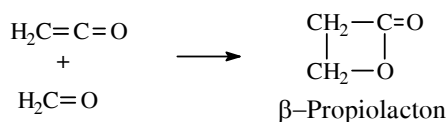


5.2.3. Với γ, δ -hydroxy acid

Khi có nhiệt độ hoặc xúc tác acid, các phân tử γ hoặc δ -hydroxy acid tách H₂O tạo vòng γ và δ -lacton. Nhóm OH alcol và nhóm OH của acid bị loại nước tạo ester nội phân tử (vòng lacton).

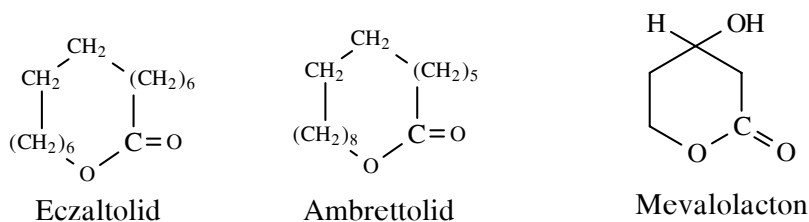


Không thể điều chế vòng β -lacton trực tiếp từ β -hydroxyacid. Có thể điều chế vòng β -lacton bằng cách cho hợp chất ceten tác dụng với aldehyd formic:

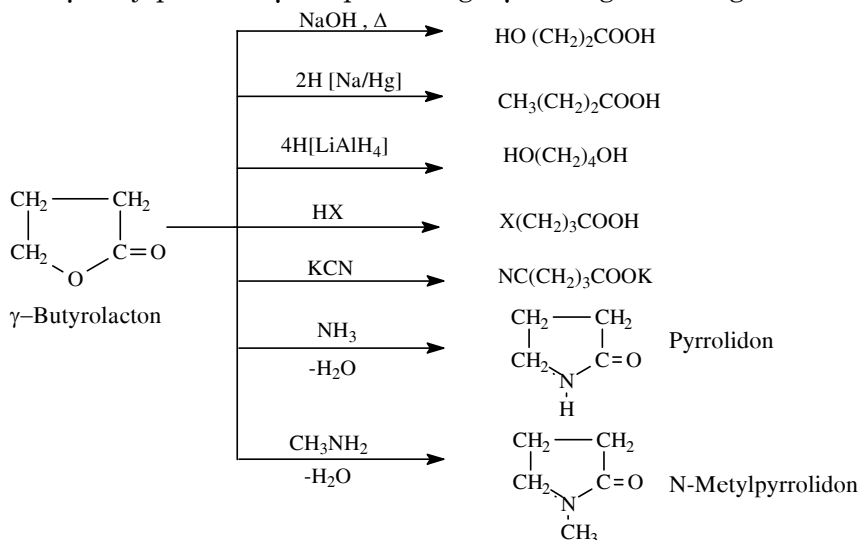


Các hydroxy acid có nhóm OH ở các vị trí ϵ và xa hơn nữa thường không tạo vòng lacton. Trong những điều kiện như trên các acid này thường tạo thành các polyester.

Bằng các phương pháp hóa học đặc biệt, có thể tổng hợp các lacton có vòng lớn:

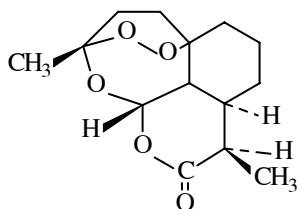


Vòng lacton như là một ester nội phân tử, do đó những hợp chất có vòng lacton rất dễ bị thủy phân. Một số phản ứng đặc trưng của vòng lacton:

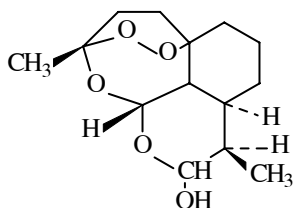


Các vòng lacton có vai trò quan trọng trong một số dược phẩm:

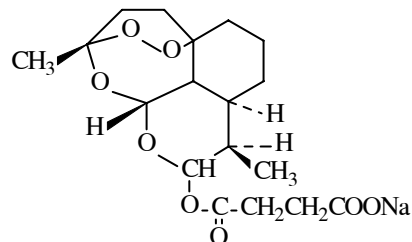
Artemisinin là một chất hữu cơ chiết được từ cây Thanh hao hoa vàng (*Chenopodium ambrosioides*) có chứa vòng lacton. Artemisinin và các dẫn xuất của nó có tác dụng chữa bệnh sốt rét.



Artemisinin



Hydroartemisinin



Natri artesunat

5.3. Các phản ứng của phenolacid (HO -Ar-COOH)

5.3.1. Tác dụng với $FeCl_3$

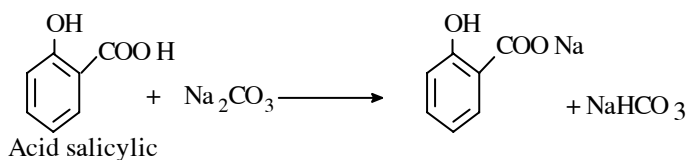
Acid salicylic cho màu tím.

Acid p-hydroxybenzoic cho màu đỏ.

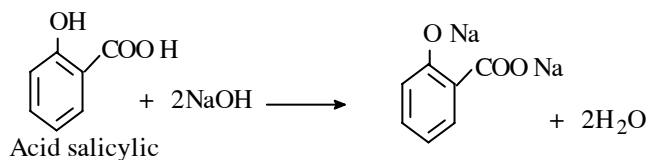
Acid m-hydroxybenzoic không cho màu

5.3.2. Phản ứng với Na_2CO_3 và $NaOH$

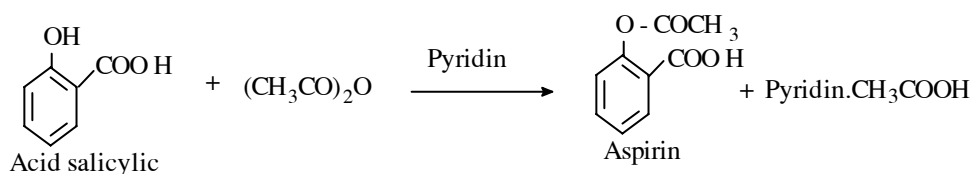
Chỉ có chức acid mới tác dụng với Na_2CO_3



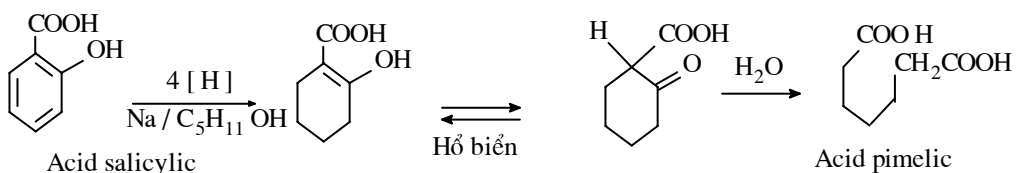
Với $NaOH$ cả 2 chức cùng phản ứng.



5.3.3. Phản ứng acetyl hoá vào chức phenol tạo ester

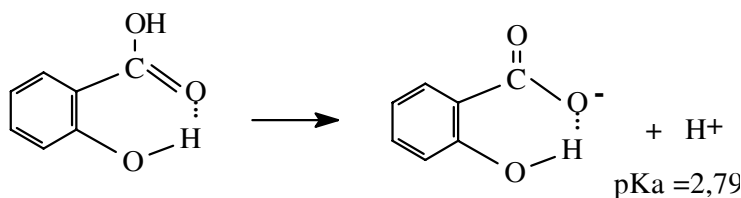


5.3.4. Khử hóa acid salicylic tạo acid pimelic



Acid pimelic hay heptandioic hay 1,5-pentandicarboxylic

Acid salicylic có tính acid mạnh hơn acid benzoic và các đồng phân meta và para. Acid salicylic có liên kết hydro nội phân tử tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân ly proton.

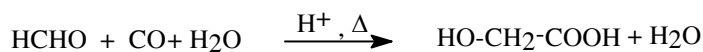


6. ỨNG DỤNG

6.1. Một số alcol acid phổ biến

- *Acid glycolic*: HOCH₂-COOH (Acid hydroxyacetic, hydroxyetanoic).

Điều chế acid glycolic bằng phương pháp điện phân acid oxalic hoặc tổng hợp từ formaldehyd và oxyd carbon:



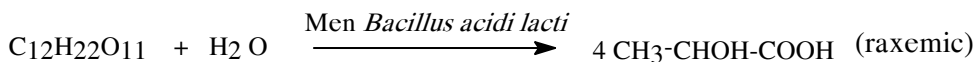
- *Acid lactic*: CH₃CHOH-COOH (Acid α-hydroxypropionic, 2-oxypropanoic).

Phân tử có 1 carbon không đối xứng. Năm 1780 Scheeler phát hiện acid R,S-lactic có trong sữa chua khi lên men sữa. Acid S (+)-lactic có trong các cơ bắp của người và động vật, là sản phẩm trung gian của quá trình glycolyse.

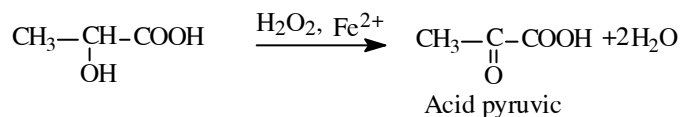
Acid R(-)-lactic thu được từ dung dịch acid R,S-lactic.

Acid L(+)-lactic, acid R(-)-lactic đều ở thể rắn. Acid R,S-lactic ở dạng lỏng.

Điều chế acid lactic bằng phương pháp lên men lactose, maltose hoặc glucose.

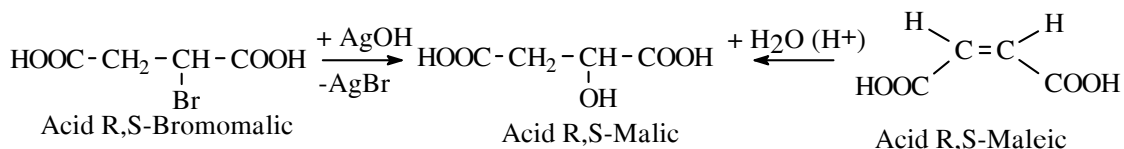


Oxy hóa acid lactic bằng thuốc thử H₂O₂/Fe²⁺ tạo ra acid pyruvic (2-oxopropanoic)



Các lactat có nhiều ứng dụng trong dược phẩm, thực phẩm và công nghiệp.

- *Acid malic*: HOOC-CHOH-CH₂-COOH (Acid hydroxysuccinic; 2-hydroxybutandioic).
Dạng racemic tạo thành do phản ứng tổng hợp từ acid R,S-bromomalic và AgOH hoặc phản ứng hợp nước của acid maleic.

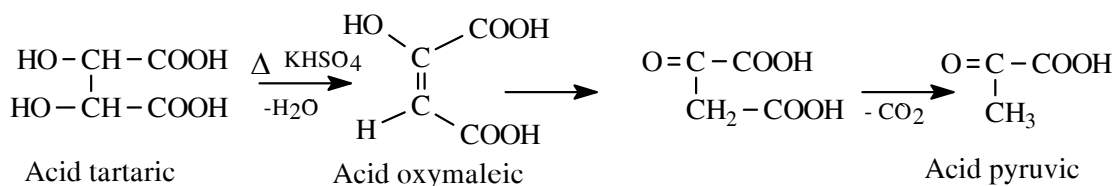


Dạng R (+) và S (-)-malic đều ở dạng tinh thể.

- *Acid tartaric*: HOOC-CHOH-CHOH-COOH (Acid α,α,-dihydroxysuccinic; 2,3-dihydroxybutandioic)

Acid 2R,3R-(+)-tartaric tồn tại dạng tự do hoặc dạng muối tartarat kali có trong dịch quả nho. Acid 2S,3S-(-)-tartaric không có trong thiên nhiên.

Khi đun nóng với sự có mặt của KHSO₄, acid tartaric bị loại nước, loại carbon dioxide và tạo thành acid pyruvic. Phản ứng như sau:

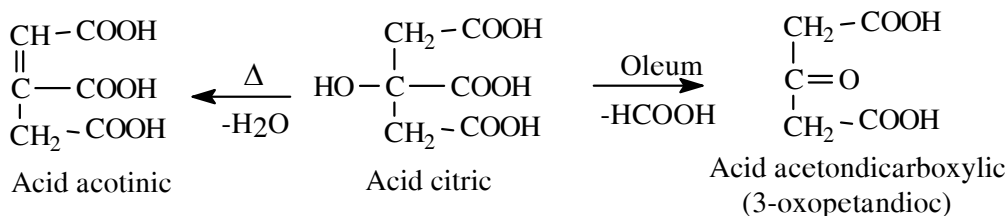


Muối kali, natri tartarat (muối Seignette) được sử dụng để pha thuốc thử Fehling.

- *Acid citric*: HOOC-CH₂-C(OH)(COOH)-CH₂-COOH (Acid 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylic, acid β-hydroxytricarballic).

Acid citric có trong nhiều hoa quả, trong sữa và trong máu. Trong dịch nước chanh có từ 6 - 10% acid citric. Acid citric có vai trò quan trọng trong các chu trình chuyển hóa.

Sản xuất acid citric trên quy mô công nghiệp bằng phương pháp lên men các mono hoặc disaccharid. Đun nóng ở 175°C acid citric bị loại 1 phân tử nước tạo acid chưa no aconitic. Acid citric tác dụng với acid sulfuric đậm đặc hoặc oleum tạo thành acid acetondicarboxylic.

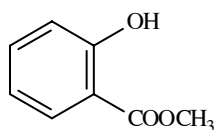


6.2. Một số phenol acid

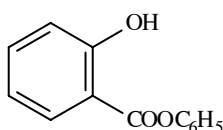
Các ester của phenolacid có nhiều ứng dụng:

- *Acid o-hydroxybenzoic*

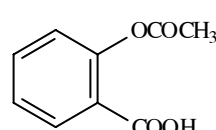
Acid o-hydroxybenzoic hay acid salicylic được dùng để điều chế methylsalicylat có tác dụng giảm đau, được dùng làm hương liệu trong một số dược phẩm và điều chế aspirin (acid acetyl salicylic), phenylsalicylat (salol) có tác dụng kháng nấm.



Methylsalicylat



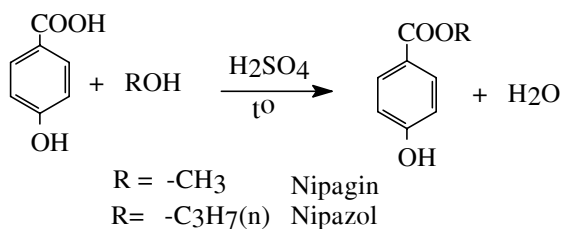
Phenylsalicylat (Salol)



Acid acetylsalicylic (Aspirin)

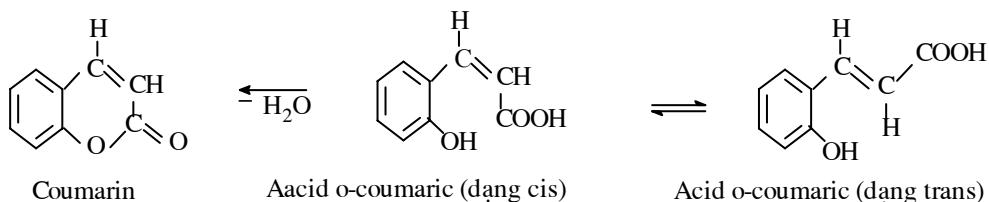
- *Acid p-hydroxybenzoic*

Acid p-hydroxybenzoic được sử dụng để điều chế các ester như methyl -p-hydroxybenzoat (Nipagin), isopropyl-p-hydroxybenzoat (Nipazol) dùng làm chất chống oxy hóa trong dược phẩm và thực phẩm.

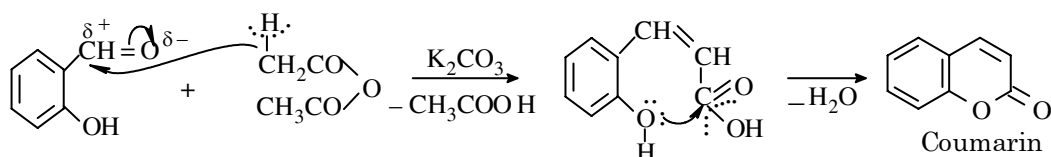


- *Acid o-hydroxy cinnamic*

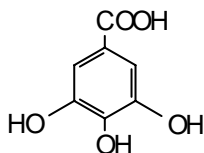
Acid o-hydroxycinnamic còn gọi là acid o-coumaric tồn tại 2 dạng đồng phân hình học *cis* và *trans*. Loại nước từ acid coumaric tạo thành coumarin.



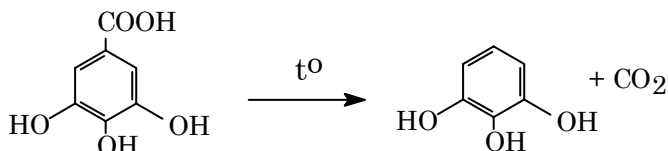
Coumarin có thể được tổng hợp từ aldehyd salicylic (phương pháp Perkin), coumarin được dùng trong kỹ nghệ hương liệu, dược phẩm.



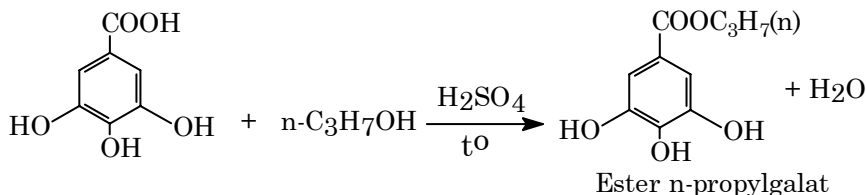
- *Acid Galic*: Acid 3,4,5-trihydroxybenzoic



Trong thiên nhiên acid galic chỉ tồn tại dưới dạng ester. Tannin là nguồn nguyên liệu chính để điều chế acid galic. Acid galic dễ bị decarboxyl hóa dưới tác dụng của nhiệt.



Acid tác dụng với alcol n -propylic tạo ester n -propylgalat ứng dụng làm chất bảo quản trong thực phẩm và dược phẩm.



Acid galic rất dễ bị oxy hóa. Với dung dịch FeCl_3 , acid galic cho màu xanh đen.

BÀI TẬP

- Viết công thức cấu tạo và gọi tên theo danh pháp quốc tế của các acid sau:
 - Acid lactic
 - Acid malic
 - Acid tartaric
 - Acid mandelic
 - Acid citric
- Hãy viết phản ứng các quá trình tổng hợp các acid sau:
 - Acid glycolic từ acid acetic
 - Acid lactic từ acetylen
 - Acid mandelic từ toluen
- Hãy lập sơ đồ tổng hợp các acid sau đây theo phản ứng Reformatski:
 - Acid n-valeric
 - Acid α,γ -dimethylvaleric từ ester malonic
- Khi đun nóng 10-hydroxydecanoic tạo thành hợp chất có phân tử lượng lớn (1000-9000). Viết phản ứng.

Chương 27

HỢP CHẤT HAI CHỨC CÓ NHÓM CARBONYL

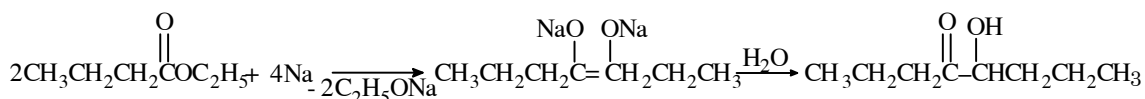
MỤC TIÊU

1. Đọc được tên các hợp chất có hai nhóm chức carbonyl
2. Trình bày được hóa tính của các hợp chất trên

1. HYDROXY Aldehyd và HYDROXY - CETON

1.1. Điều chế

α -Hydroxy-ceton được điều chế bằng cách khử hóa ester bằng natri kim loại trong dung môi trơ về hóa học.



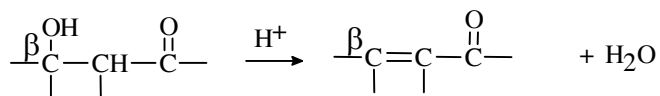
Sản phẩm α -hydroxyceton có liên kết $-\text{CO}-\text{CHOH}-$ là acyloin, vì vậy phản ứng trên gọi là phản ứng ngưng tụ acyloin. Cơ chế phản ứng tương tự với phản ứng pinacolin và cũng giống phản ứng ngưng tụ Claisen.

1.2. Các phản ứng hóa học

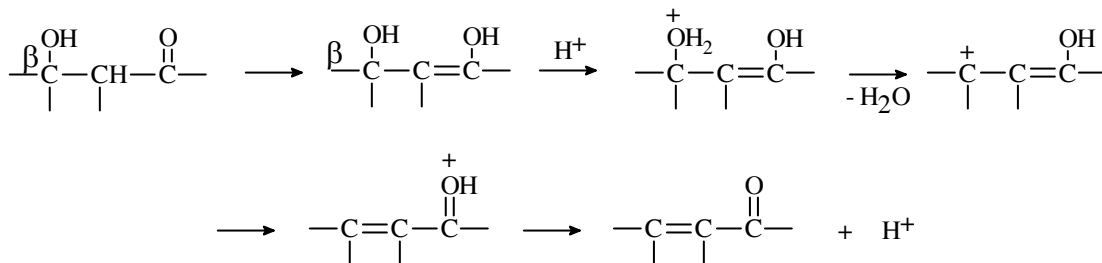
1.2.1. Loại nước

Trong môi trường acid hoặc base, các β -hydroxy-aldehyd hoặc β -hydroxy-ceton đều có khả năng bị loại nước và tạo aldehyd hoặc ceton chưa no.

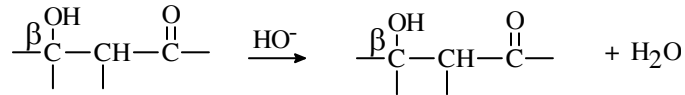
Trong môi trường acid:



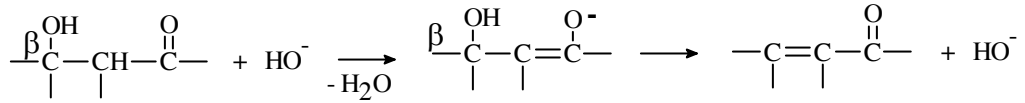
Cơ chế:



Trong môi trường base:



Cơ chế C:

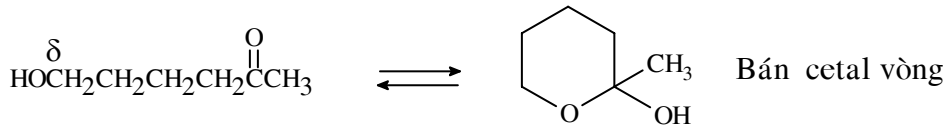
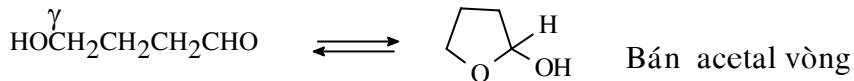


1.2.2. Phản ứng oxy hóa

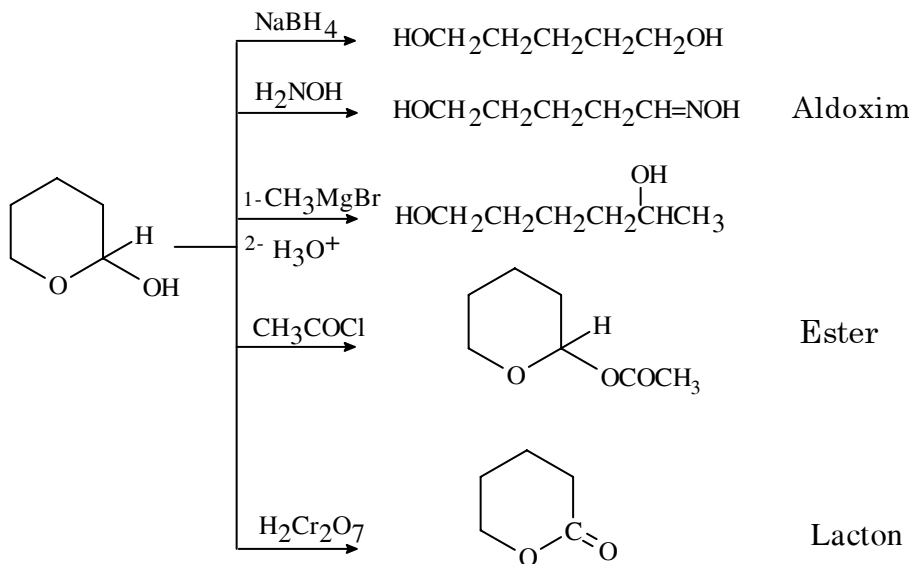
α -Hydroxy-ceton bị oxy hóa bởi acid periodic HIO_4 , mạch carbon bị cắt đứt tạo acid và aldehyd.



1.2.3 Phản ứng tạo bán acetal và bán cetal vòng

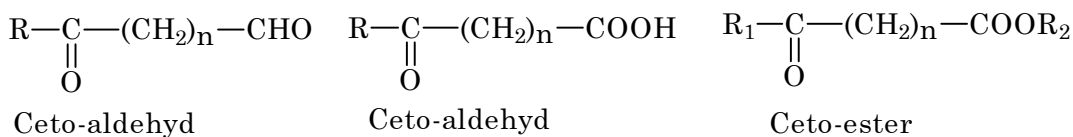


Các bán acetal vòng là những chất trung gian để tổng hợp nhiều hợp chất hữu cơ.



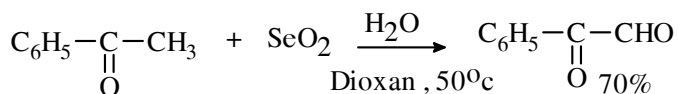
2. CETO-ALDEHYD, CETO-ACID, CETO-ESTER

2.1. Công thức cấu tạo



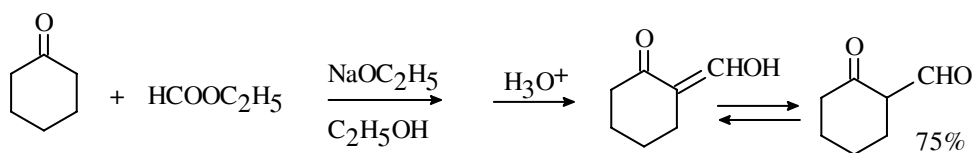
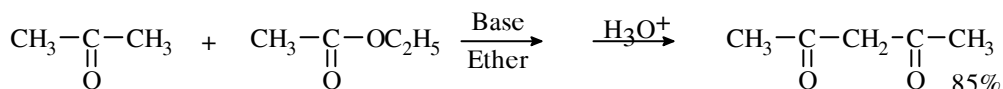
2.2. Phương pháp tổng hợp

2.2.1. Oxy hóa trực tiếp các ceton đơn giản bằng selen dioxyd (SeO_2)



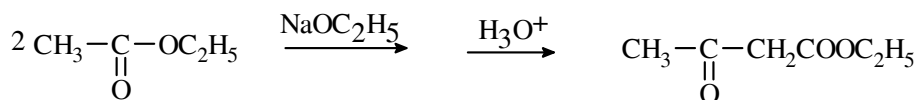
2.2.2. Ứng dụng phản ứng ngưng tụ Claisen

– Ceton ngưng tụ với ester thu được β -diceton và β -ceto-aldehyd:



– Hai phân tử ester ngưng tụ với nhau:

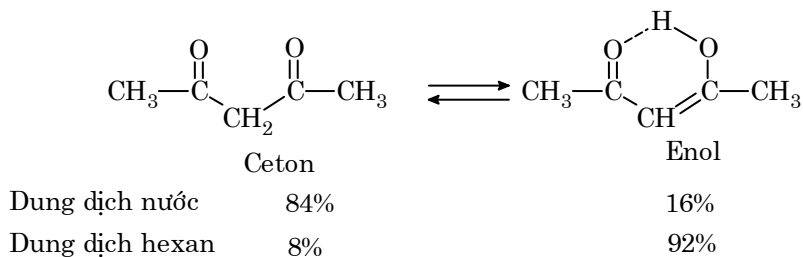
Phản ứng xảy ra trong môi trường base và tạo thành ceto-ester.



2.3. Tính chất

2.3.1. Cân bằng ceton -enol

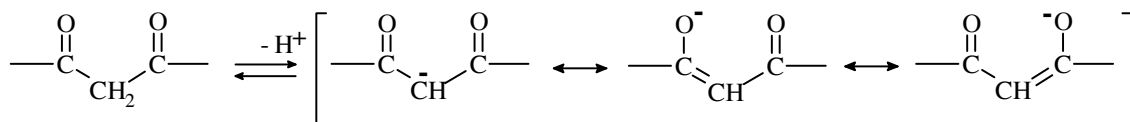
Nguyên tử hydro của nhóm methylen giữa 2 nhóm carbonyl thường rất linh động, sự chuyển vị của nguyên tử hydro này tạo nên sự cân bằng ceton -enol.



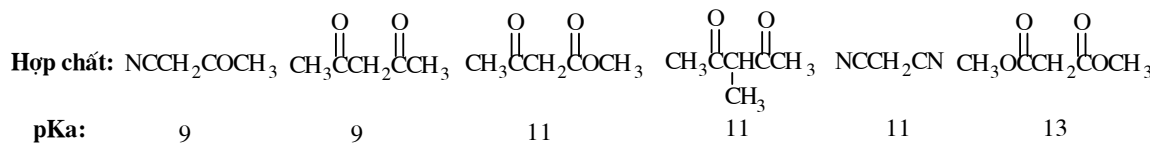
Sự cân bằng này thường xảy ra trong các hợp chất có nhóm carbonyl.

2.3.2. Tính acid của hợp chất có 2 nhóm carbonyl

Hydro trong nhóm methylen của ceto-aldehyd, ceto-acid, ceto-ester có tính acid. Dưới tác dụng của base, carbanion được tạo ra. Carbanion này bền vững do sự không định vị của điện tích âm.



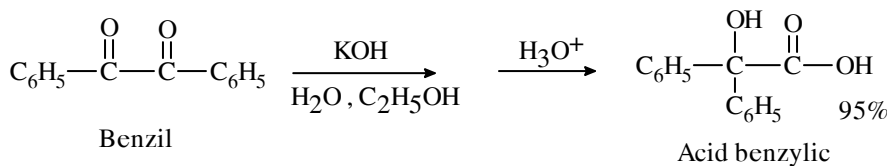
Độ acid của một số hợp chất có 2 nhóm carbonyl được trình bày dưới đây:



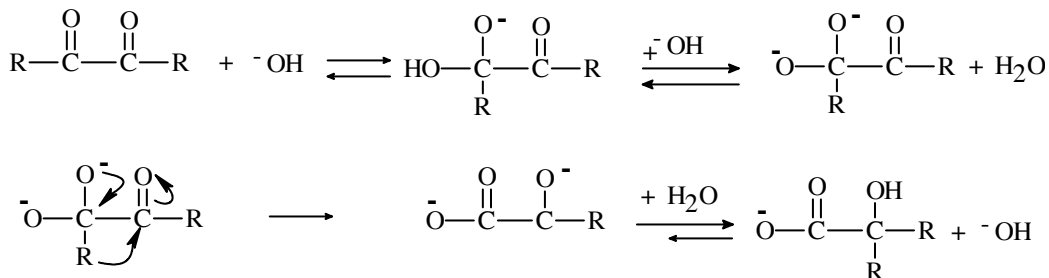
2.3.3. Các phản ứng hóa học

a. Hợp chất α-diceton tham gia chuyển vị benzylic.

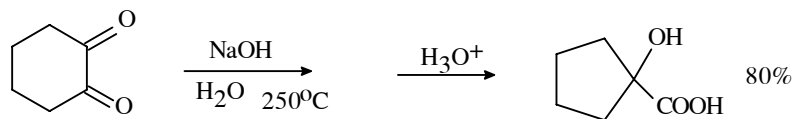
Trong môi trường base mạnh, α-diceton bị chuyển vị và tạo α-hydroxyacid.



Cơ chế:

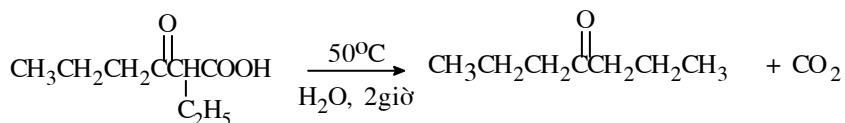


Nếu hợp chất α -diceton vòng, sau khi chuyển vị kiểu benzylic sẽ thu được sản phẩm có vòng bé hơn.

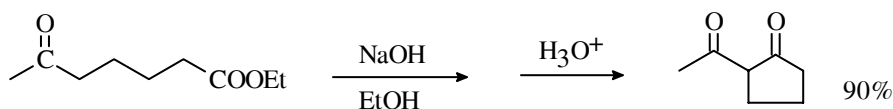


b. Phản ứng decarboxyl.

Khi có tác dụng của nhiệt, hợp chất β -ceto-acid dễ bị decarboxyl hóa và tạo ceton.



c. Các ceto-ester có khả năng ngưng tụ nội phân tử và tạo hợp chất vòng.



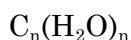
Chương 28

CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU

1. Nắm được cách phân loại chất đường, cấu tạo, danh pháp của chúng.
2. Nêu được hóa tính của glucose.
3. Giải thích được tính khử của chất đường.

Carbohydrat là hợp chất thiên nhiên có thành phần chính là C, H và O.
Có thể xem carbohydrat như là hợp chất mà nguyên tử carbon bị hydrat hóa.



Phân loại:

Tùy theo cấu trúc, tính chất lý học và hóa học, có 3 loại carbohydrat:

- Monosaccharid
- Oligosaccharid
- Polysaccharid

1. MONOSACCHARID

Monosaccharid còn gọi là đường đơn, vì chúng là thành phần đơn giản nhất của carbohydrat và không bị thủy phân. Monosaccharid được xem như là sản phẩm oxy hóa không hoàn toàn của các polyalcol có chức aldehyd hoặc ceton.

Các monosaccharid có số carbon bằng số oxy trong công thức phân tử.

1.1. Danh pháp

Các carbohydrat đều có tiếp vĩ ngữ là **ose**

- Monosaccharid có chức aldehyd gọi là aldose
- Monosaccharid có chức ceton gọi là cetose

1.1.1. Tên gọi monosaccharid phụ thuộc số oxy, chức aldehyd hoặc ceton.

Biose, triose, tetrose, pentose, hexose là tên gọi chung các monosaccharid có 2,3,4,5,6 nguyên tử oxy (cũng là số nguyên tử carbon).

Tên gọi chung các monosaccharid có chức aldehyd và ceton:

Số C và số O	Công thức	Aldose	Cetose
2	$C_2H_4O_2$	Aldo-diose	Ceto-diose
3	$C_3H_6O_3$	Aldo-triose	Ceto-triose
4	$C_4H_8O_4$	Aldo-tetrose	Ceto-tetrose
5	$C_5H_{10}O_5$	Aldo-pentose	Ceto-pentose
6	$C_6H_{12}O_6$	Aldo-hexose	Ceto-hexose

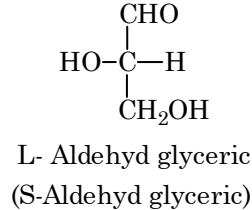
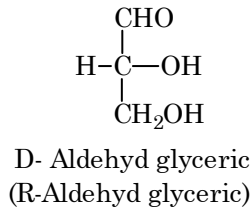
1.1.2. Monosaccharid có tên riêng cho mỗi chất tùy thuộc vào vị trí các nhóm OH.

Ví dụ: Glucose, Fructose, Mannose, Galactose, Ribose, Arabinose...

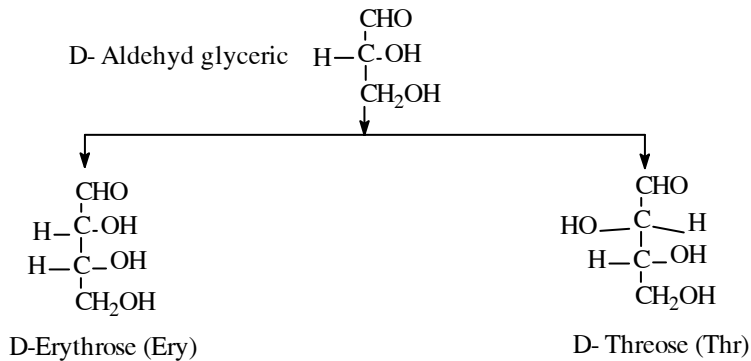
1.1.3. Tên gọi monosaccharid tùy thuộc vào đồng phân quang học

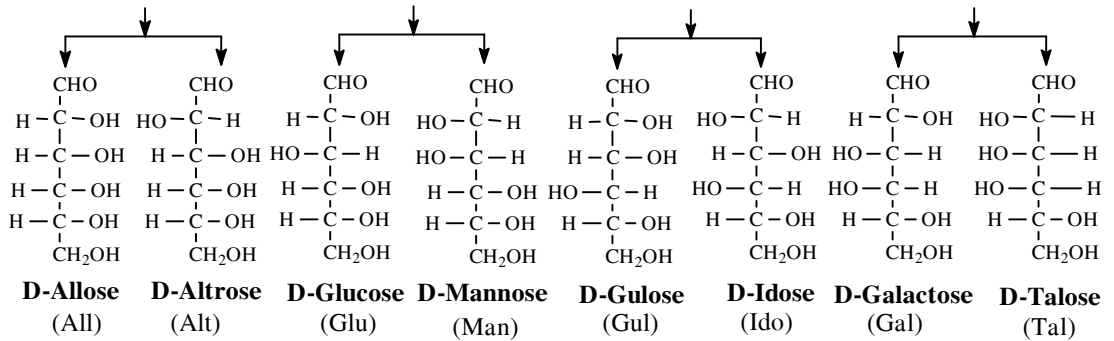
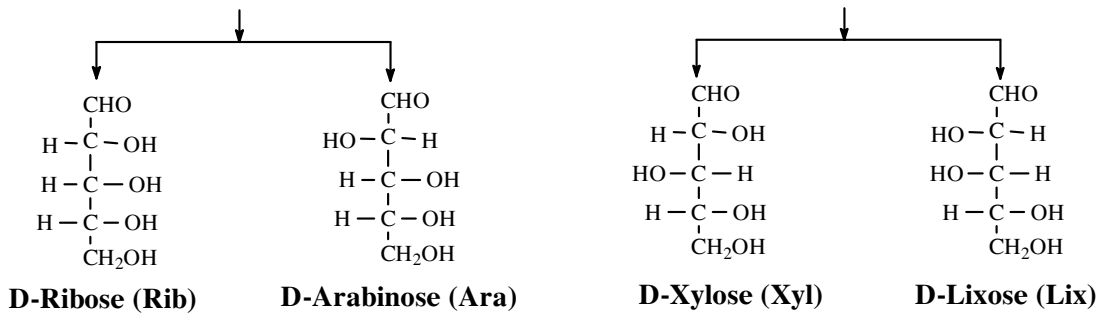
– Danh pháp D và L

Monosaccharid dạng mạch thẳng có nhóm OH ở nguyên tử carbon không đối xứng ở xa nhất so với nhóm carbonyl có cấu hình giống D -Aldehyd glyceric hoặc giống L -Aldehyd glyceric thì monosaccharid đó thuộc dãy D hoặc dãy L.



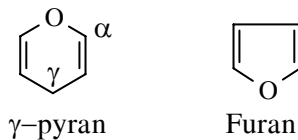
Các đồng phân dãy D của monosaccharid:





1.1.4. Monosaccharid cấu tạo vòng có tên gọi theo vòng

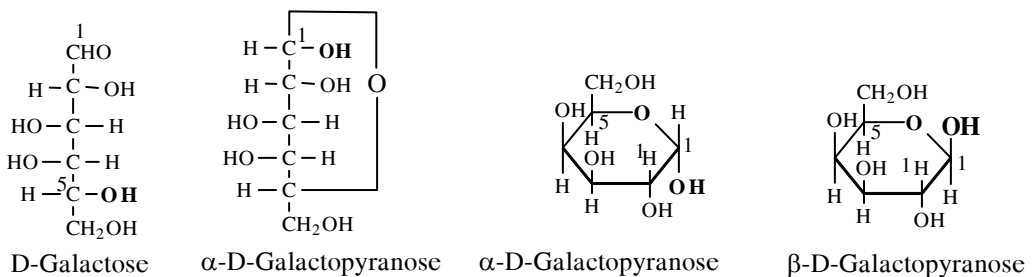
Các monosaccharid có các vòng tương tự vòng pyran và vòng furan.



Cho nên các monosaccharid dạng vòng có tên gọi pyranose và furanose.

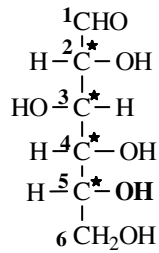
Ví dụ:

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| Glucopyranose (vòng 6 cạnh) | Glucofuranose (vòng 5 cạnh) |
| Fructopyranose (vòng 6 cạnh) | Fructofuranose (vòng 5 cạnh) |
| Mannopyranose (vòng 6 cạnh) | Mannofuranose (vòng 5 cạnh) |
| Galactopyranose (vòng 6 cạnh) | Galatofuranose (vòng 5 cạnh) |



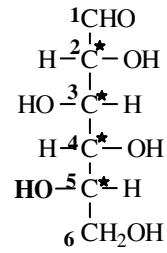
– Danh pháp Cahn -Ingol-Prelog (danh pháp R,S).

D(+)-Glucose và L (-)-Glucose được gọi theo danh pháp R, S như sau:



D (+)Glucose

(2R,3S,4R,5R)-Pentahydroxy-2,3,4,5.6-hexana

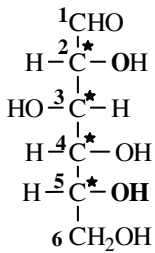


L (-)-Glucose

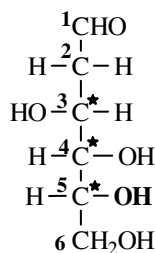
(2R,3S,4R,5S)-Pentahydroxy-2,3,4,5.6-hexana

Ít sử dụng danh pháp R, S để gọi tên monosaccharid.

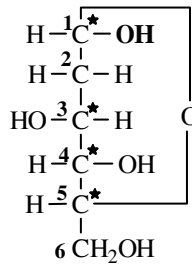
Chú ý: Một số monosaccharid bị loại nguyên tử oxy (deoxy) thì gọi tên chính monosaccharid đó và thêm tiếp đầu ngữ deoxy.



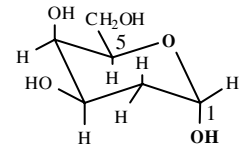
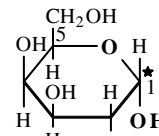
D (+)Glucose



2-Deoxy-D Glucose



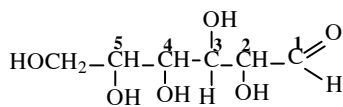
2-Deoxy-D- α - Glucopyranose



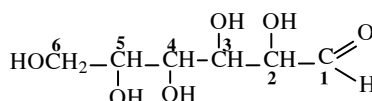
1.2. Cấu tạo

1.2.1. Cấu tạo mạch thẳng của monosaccharid

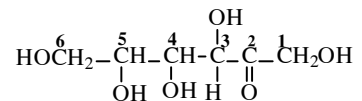
Công thức phân tử $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ có các công thức cấu tạo như sau:



Glucose



Mannose

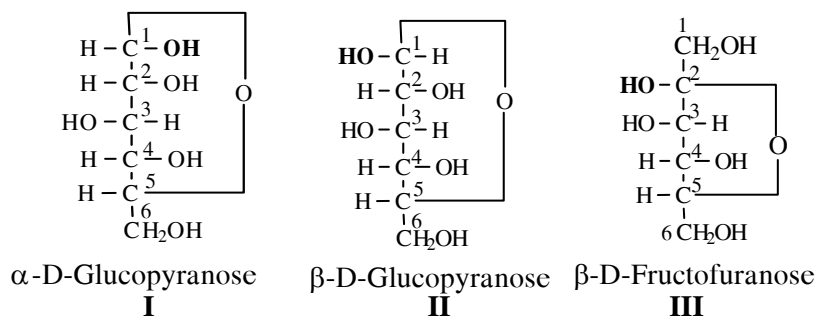


Fructose

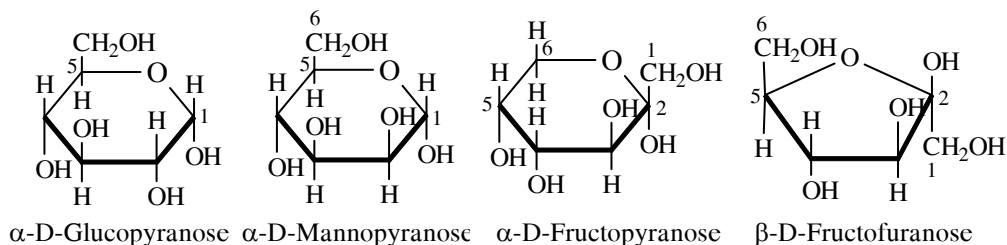
1.2.2. Cấu tạo mạch vòng của monosaccharid

Monosaccharid tồn tại dạng vòng 6 cạnh, 5 cạnh. Trong vòng có nguyên tử oxy.

– Công thức chiếu Fischer:



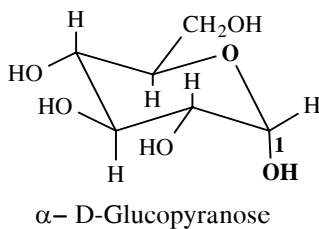
– Công thức chiếu Haworth: Vòng phẳng



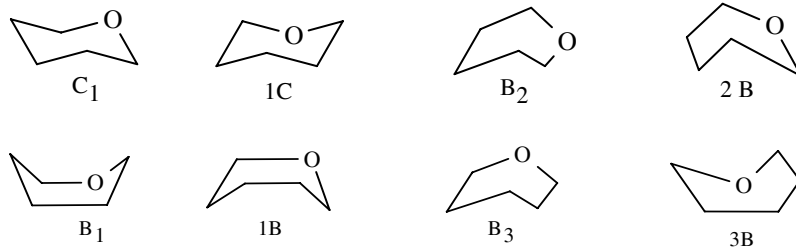
Công thức vòng của monosaccharid là dạng bán acetal hoặc bán cetal vòng. Bán acetal vòng được tạo thành do sự tương tác giữa chức alcol tại carbon số 5 và chức aldehyd hoặc ceton.

– Công thức cấu dạng (Reeves):

Glucose có công thức cấu dạng ghế bền vững



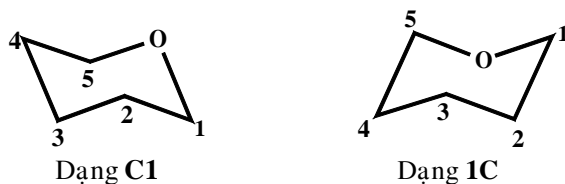
Các cấu dạng lập thể của vòng pyranose: có 8 cấu dạng khác nhau



Theo Reeves cấu dạng C_1 là bền nhất vì có nhiều OH có liên kết e (*equatorial*).

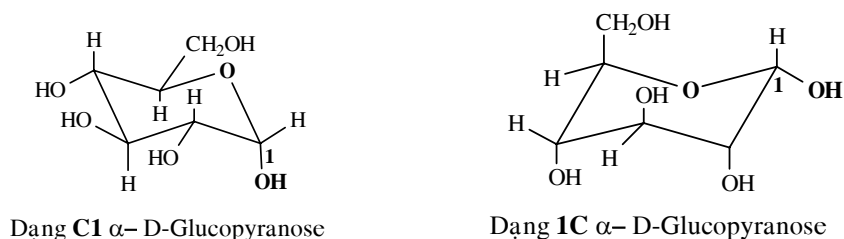
Các monosaccharid vòng 6 cạnh thường có cấu dạng ghế.

Vòng 6 cạnh (pyranose) của monosaccharid tồn tại 2 cấu dạng ghế C1 và 1C như sau:



Mỗi monosaccharid vòng 6 cạnh đều có khả năng tồn tại theo 2 loại cấu dạng trên.

Ví dụ: α -D-glucopyranose có thể có 2 cấu dạng như sau:



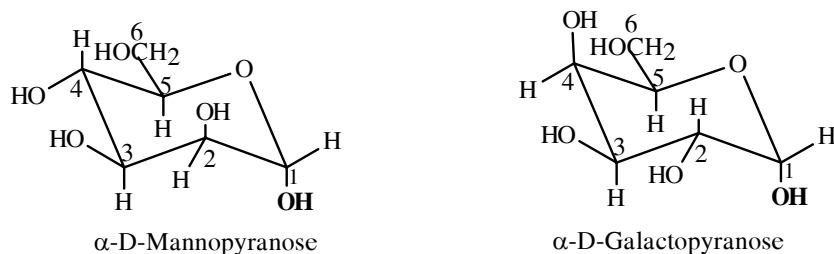
Dạng C1, α -D-glucopyranose các nhóm OH và CH_2OH có vị trí equatorial (e) (trừ nhóm OH ở carbon số 1 có vị trí axial a).

Dạng 1C, α -D-glucopyranose các nhóm OH và CH_2OH có vị trí axial (a) trừ nhóm OH ở carbon số 1 có vị trí equatorial e.

Dạng C1 α -D-glucopyranose bền hơn vì các nhóm OH và CH_2OH có năng lượng thấp hơn dạng 1C α -D-glucopyranose.

Chú ý: Trong các monosaccharid dạng vòng, glucose có các nhóm OH và CH_2OH luôn ở vị trí equatorial (trừ nhóm OH ở vị trí số 1).

Các monosaccharid khác thì các nhóm đó có vị trí tùy thuộc vào các chất cụ thể.



1.3. Đồng phân của monosaccharid

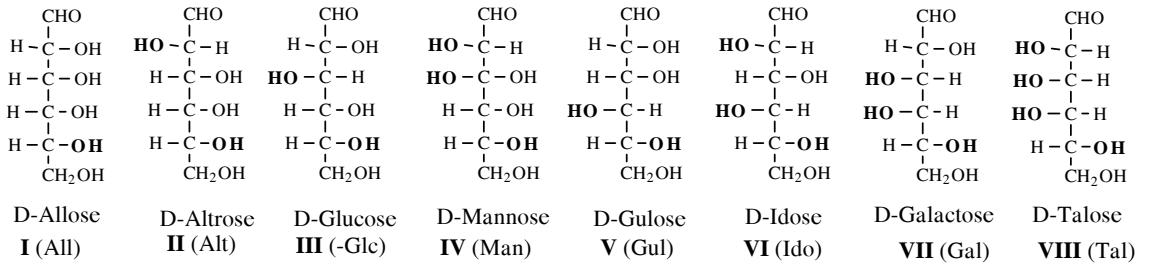
Các monosaccharid cùng công thức phân tử có các loại đồng phân sau:

1.3.1. Đồng phân chức

Glucose và fructose là những đồng phân chức với nhau.

1.3.2. Đồng phân do vị trí của các nhóm OH alcol

Các aldohexose có các đồng phân dây **D** mạch thẳng do vị trí nhóm-OH



1.3.3. Đồng phân quang học

Monosaccharid có nguyên tử carbon không đối xứng nên có đồng phân quang học.

Số đồng phân quang học tùy thuộc vào số carbon không đối xứng và cấu tạo phân tử.

Các aldohexose dạng thẳng có 16 đồng phân quang học.

Cetohexose có 8 đồng phân quang học.

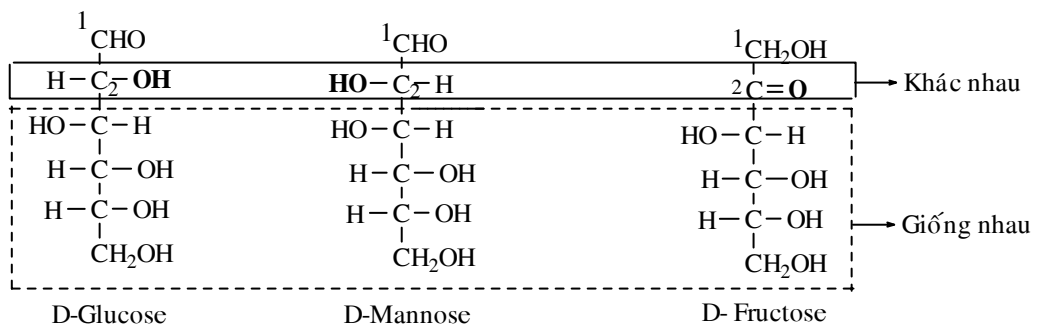
Monosaccharid dạng mạch vòng có số carbon không đối xứng nhiều hơn dạng thẳng tương ứng nên số đồng phân quang học dạng vòng tăng lên.

Đồng phân quang học quyết định khả năng tác dụng sinh học của monosaccharid.

1.3.4. Đồng phân epimer

Các monosaccharid cùng công thức phân tử có cấu hình của cùng một carbon bất đối xứng (kể từ chức aldehyd) hoàn toàn khác nhau thì gọi là đồng phân epimer. Glucose, mannose, fructose là các đồng phân epimer với nhau.

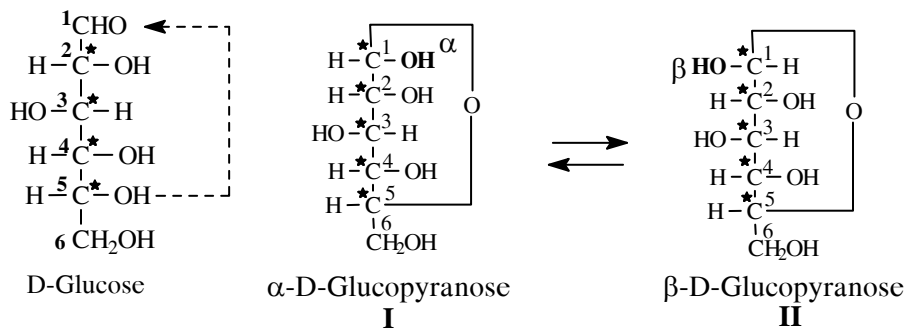
Ví dụ: 4 cặp đồng phân của aldohexose dây D là 4 cặp epimer. Tương tự có 4 cặp của dây L hoặc cặp đồng phân epimer D (+)-erythro và D (+)-threo.



1.3.5. Đồng phân anomer

Trong công thức chiếu mạch thẳng Fischer của phân tử D -glucose, nguyên tử carbon số 1 thuộc chức aldehyd là carbon đối xứng. Khi D -glucose ở dạng vòng, carbon số 1 mang chức OH và trở thành carbon không đối xứng. Nguyên tử carbon số 1 gọi là carbon anomer. Nhóm OH tại carbon anomer được tạo thành do tương tác giữa nhóm OH alcol tại carbon số 5 và chức aldehyd (giống phản ứng tạo bán acetal giữa aldehyd và alcol). Nhóm OH này gọi là nhóm OH bán acetal có tính chất khác với những chức alcol khác.

Trong công thức chiếu vòng (Fischer) nhóm OH bán acetal ở bên phải vòng (cùng phía với vòng) gọi là α -D-glucose (công thức I), nhóm OH ở bên trái vòng (khác phía với vòng) gọi là β -D-glucose (công thức II). α -D-glucose và β -D-glucose là 2 đồng phân anomer với nhau.

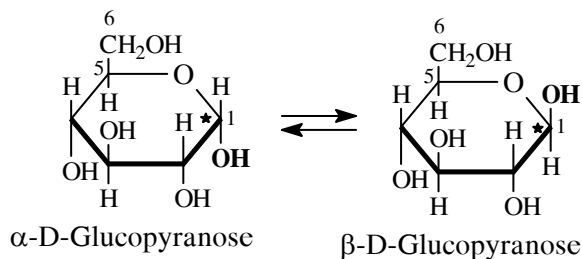


Biểu diễn các đồng phân anomer theo công thức chiếu Haworth:

- Nhóm OH bán acetal về phía dưới vòng là đồng phân α -D-glucose.
- Nhóm OH bán acetal ở phía trên vòng là đồng phân β -D-glucose.

Cách biểu diễn các nhóm OH từ công thức chiếu Fischer sang công thức chiếu Haworth:

- Trên công thức chiếu Fischer *nhóm OH bán acetal ở bên phải* so với mạch thẳng đứng của carbon.
- Trên công thức chiếu Haworth *nhóm OH bán acetal ở phía dưới* của vòng. *Nhóm OH bán acetal ở bên trái* so với mạch thẳng đứng của carbon thì trên công thức chiếu Haworth ở *phía trên* của vòng.

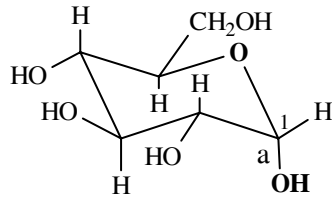


Trên công thức α -D-glucopyranose 2 nhóm OH tại carbon 1 và 2 có vị trí *cis* và trên công thức β -D-glucopyranose 2 nhóm OH tại carbon 1 và 2 có vị trí *trans*.

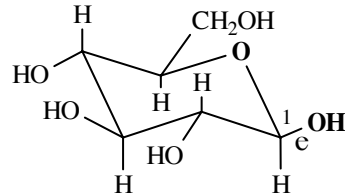
Các đồng phân anomer có thể chuyển hóa lẫn cho nhau.

Trong dung dịch glucose, khi các đồng phân α và β đã được thiết lập sự cân bằng thì có hỗn hợp gồm 36% đồng phân α và 64% đồng phân β .

Biểu diễn các đồng phân anomer của monosaccharid theo công thức cấu dạng:



α -D-Glucopyranose



β -D-Glucopyranose

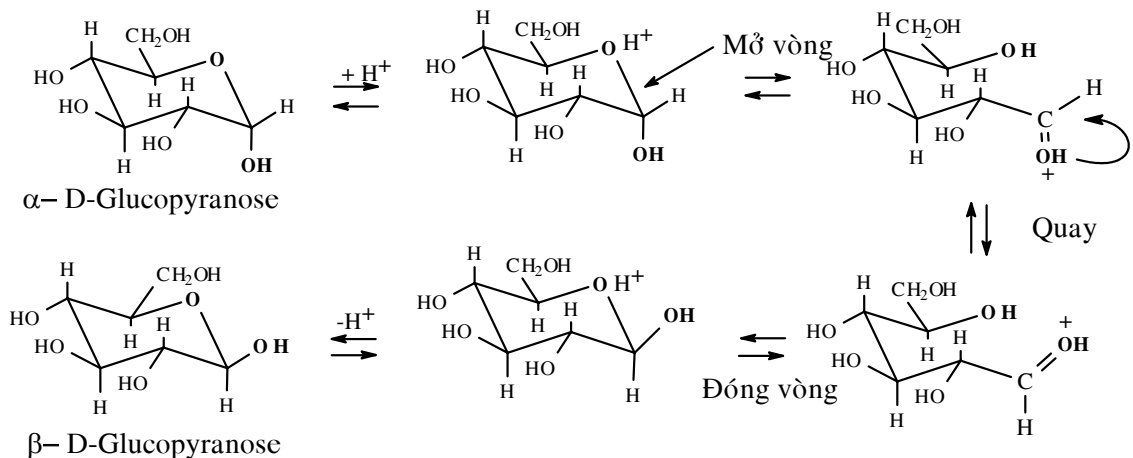
Đồng phân có nhóm OH bán acetal ở vị trí *axial* (a). Đồng phân β có nhóm OH bán acetal ở vị trí *equatorial* (e).

– Hiện tượng bội quay (Mutarotation).

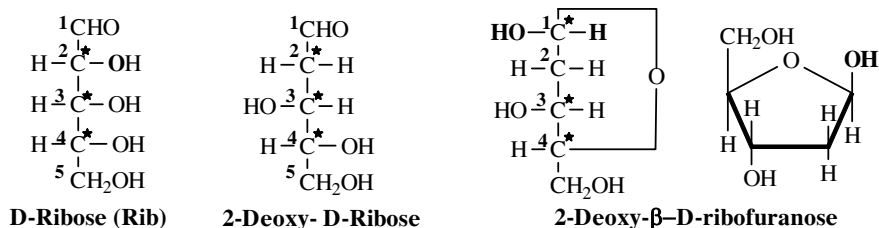
Tinh thể α -D-(+)-glucose có nhiệt độ nóng chảy 146°C.

Khi hòa tan vào nước được dung dịch có độ quay cực +112°. Một thời gian sau độ quay cực giảm dần và đạt đến giá trị không đổi +52,7°. Mặt khác tinh thể β -D-(+)-glucose kết tinh ở nhiệt độ 98°C có nhiệt độ nóng chảy 150°C, khi hòa tan vào nước được dung dịch có độ quay cực +19° và dần dần tăng lên đến giá trị không đổi + 52,7°.

– Giải thích hiện tượng bội quay:



Sự thay đổi độ góc quay cực để đạt đến giá trị cân bằng của mỗi loại đồng phân này gọi là sự bội quay (mutarotation). Tất cả các monosaccharid đều có hiện tượng bội quay (trừ một vài cetose). Hiện tượng bội quay là nguyên nhân tạo ra các đồng phân anomer (sự anomer hóa) trong các monosaccharid.



1.4. Tính chất lý học của monosaccharid

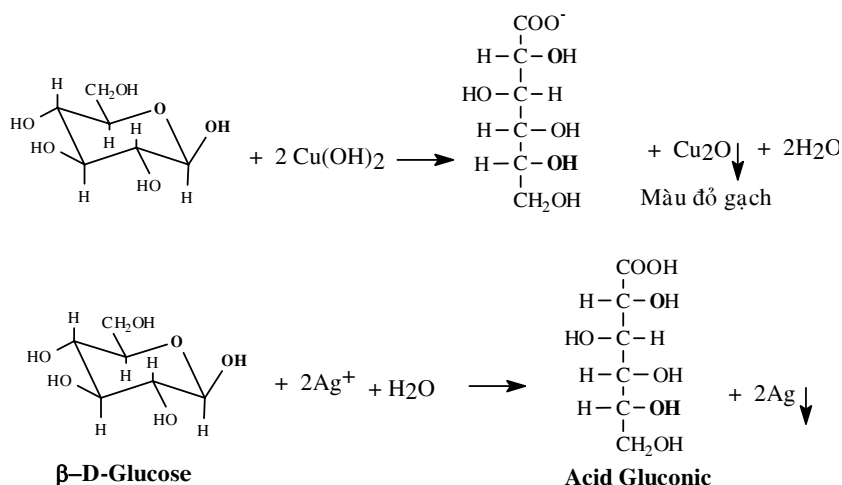
Monosaccharid ở dạng rắn, kết tinh được, khi chưng cất bị phân hủy, không màu, dễ tan trong nước, rất khó tan trong ether hay cloroform, trung tính, có vị ngọt khác nhau, có tính quang hoạt $[\alpha]_D$.

Có hiện tượng bội quay vì có cân bằng động $\alpha \rightleftharpoons \beta$

1.5. Tính chất hóa học của monosaccharid

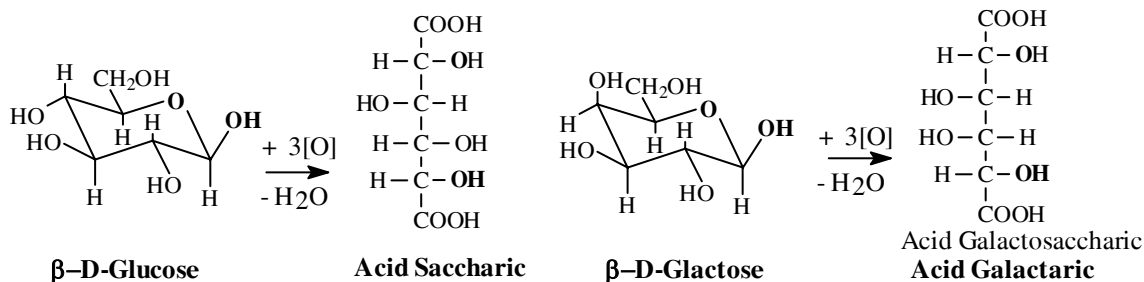
1.5.1. Phản ứng oxy hóa

Giống như các hợp chất α -hydroxycarbonyl (α -oxycarbonyl), monosaccharid rất dễ bị oxy hóa và tạo các acid tương ứng bởi các tác nhân oxy hóa như thuốc thử Fehling $\text{Cu}(\text{OH})_2$, thuốc thử Tollens $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{NO}_3$.

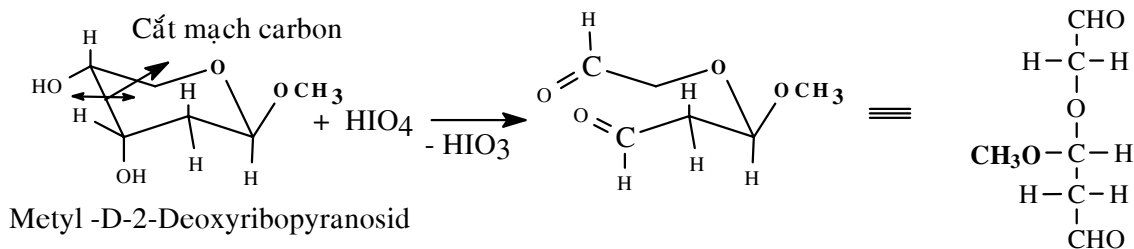
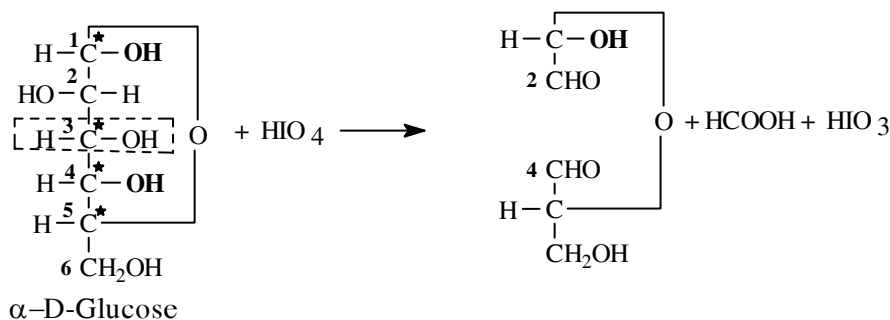


Các phản ứng này dùng để định lượng hàm lượng đường trong nước tiểu và máu. Các monosaccharid bị oxy hóa bởi thuốc thử Fehling và Tollens gọi là *đường khử*. Fructose không bị oxy hóa bởi các thuốc thử trên.

Một số chất oxy hóa khác có thể oxy hóa chức alcol bậc 1 và tạo thành *diacid*.

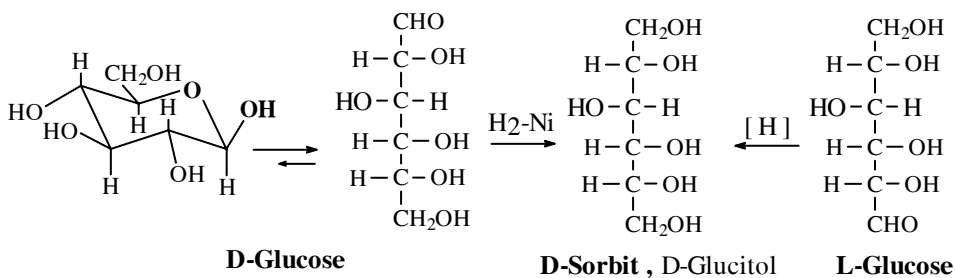


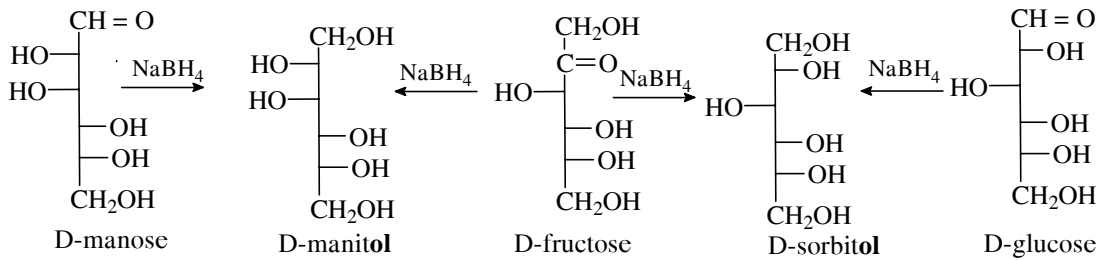
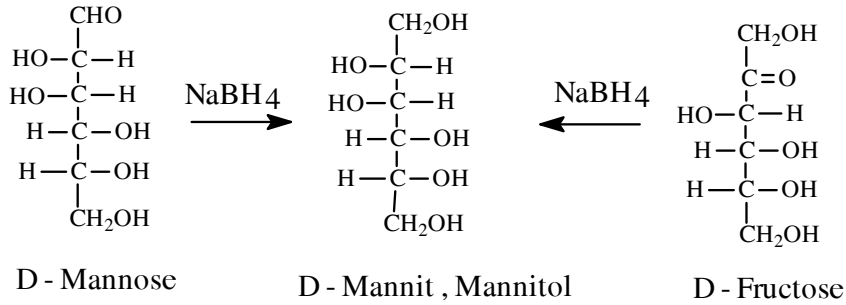
Acid periodic tác dụng với monosaccharid, mạch carbon bị cắt đứt và tạo dialdehyd.



1.5.2. Phản ứng khử

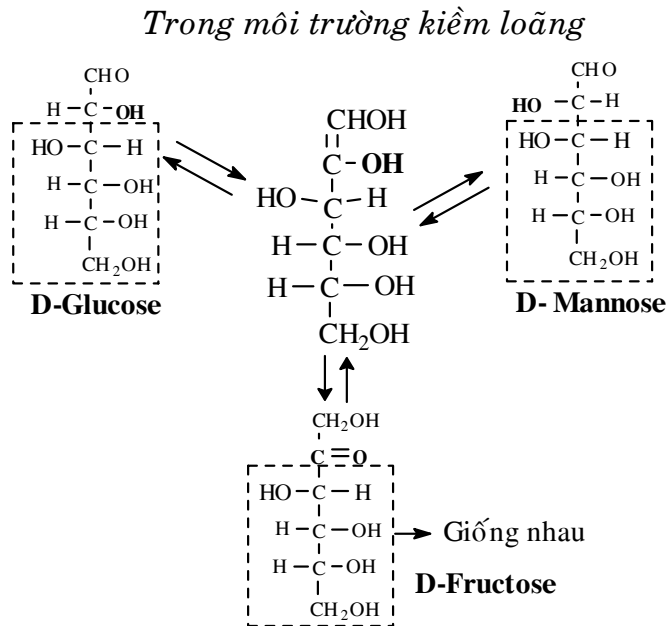
Khử hóa nhóm carbonyl của monosaccharid bằng hỗn hống natri trong H_2SO_4 loãng, natrihydrid bo (NaBH_4) hoặc bằng H_2 có xúc tác thì tạo thành các polyalcol no. Polyalcol tạo thành có tên gọi như monosaccharid tương ứng nhưng thay tiếp vĩ ngữ **ose** bằng **itol** hoặc **itol**.



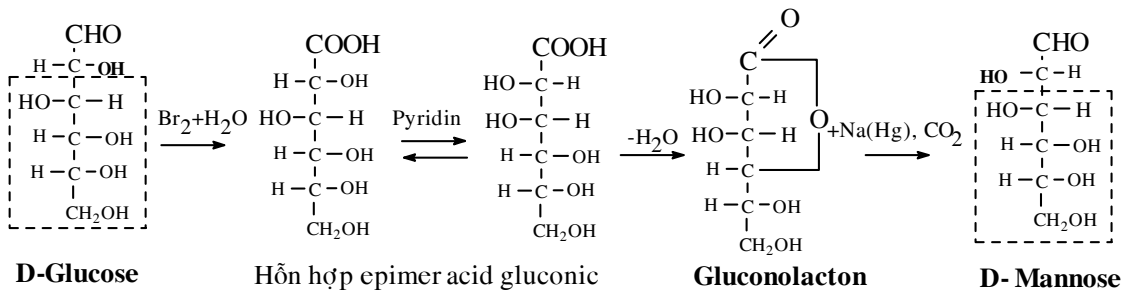


1.5.3. Phản ứng epimer hóa

Trong môi trường kiềm loãng hoặc pyridin, mỗi monosaccharid như D-glucose, D-Mannose, D-Fructose bị epimer hóa và tạo thành hỗn hợp 3 epimer. Sự epimer hóa xảy ra như sau:



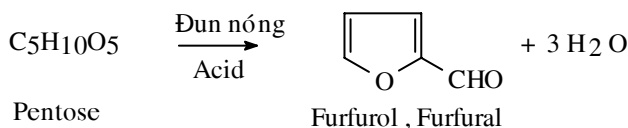
Sự epimer hóa cũng có khả năng xảy ra trong điều kiện khi monosaccharid tiếp xúc với dung dịch brom, pyridin và tiếp theo là quá trình khử hóa.



Chú ý: Trong môi trường kiềm đặc mạch carbon bị cắt đứt và tạo thành các chất có mạch carbon ngắn hơn. Ví dụ D -Fructose trong môi trường kiềm đặc tạo thành hỗn hợp gồm 1,3-dioxyceton, glycerin, aldehyd glycolic và aldehyd formic.

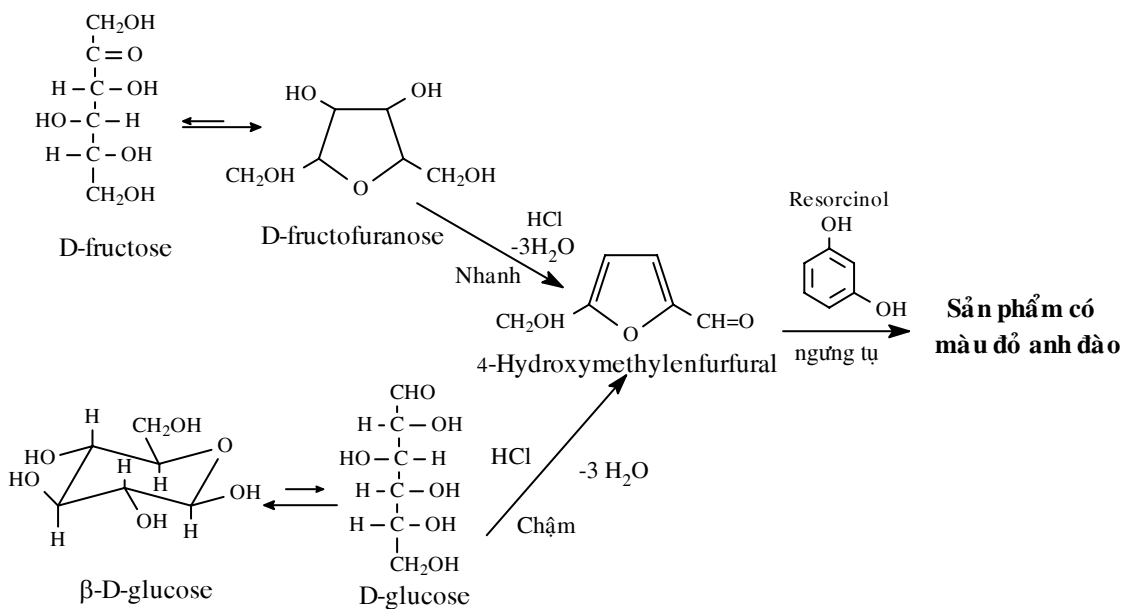
1.5.4. Phản ứng loại nước - dehydrat hóa

Khi đun với acid, các pentose bị loại 3 phân tử H₂O tạo furfural.



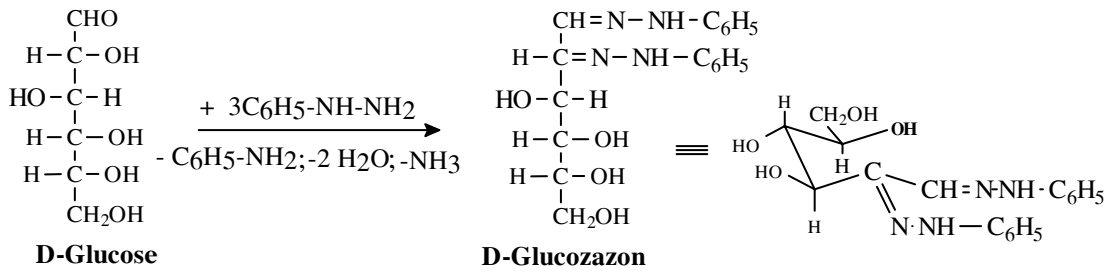
Phản ứng Selivanop

Dưới tác dụng của HCl, các pentose, hexose tạo ra furfural và chuyển hóa nhanh thành hydroxymethylfurfural, nó ngưng tụ tiếp với resorcinol để tạo phẩm vật màu đỏ anh đào (phản ứng này dùng để phân biệt aldose và cetose).



1.5.5. Phản ứng tạo osazon

Monosaccharid tác dụng với 3 mol phenylhydrazin tạo phân tử osazon.



Các đồng phân epimer đều cho cùng một loại osazon.

Osazon là chất kết tinh có hình thể xác định, có thể dùng để nhận biết các monose

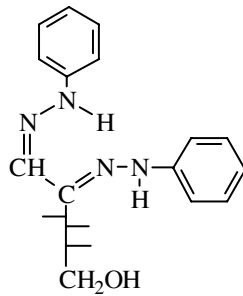
Các đồng phân epimer của aldose và cetose có cấu hình *C₃, *C₄, *C₅ giống nhau chúng có cùng 1 osazon vì khi tạo osazon không còn carbon bất đối xứng tại C₂.

Ví dụ: D-glucose, D-mannose và D-fructose có chung một osazon.

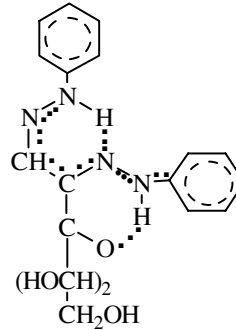
Theo Fischer, osazon bền là do tạo "phức càng cua".

Bằng phổ hồng ngoại (IR), cho thấy phân tử osazon bền vì tồn tại hệ liên hợp và có liên kết hydro nội phân tử (C - O... H - N).

Theo Fischer :



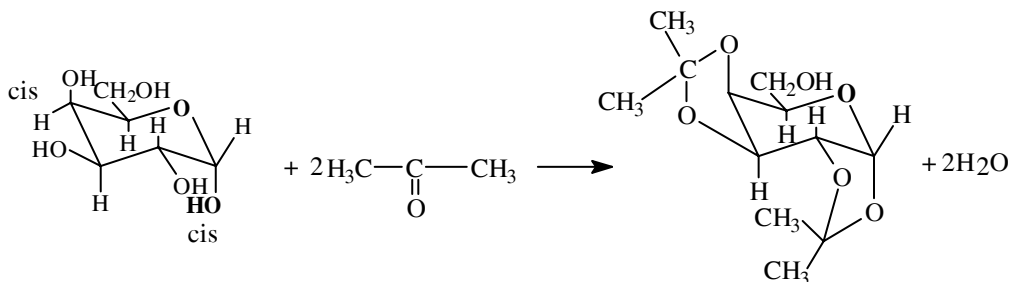
Theo IR :



Osazon của D-glucose

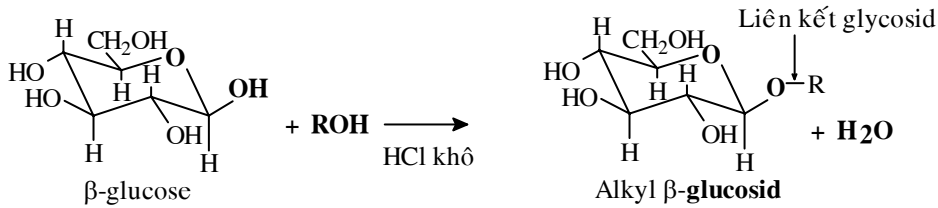
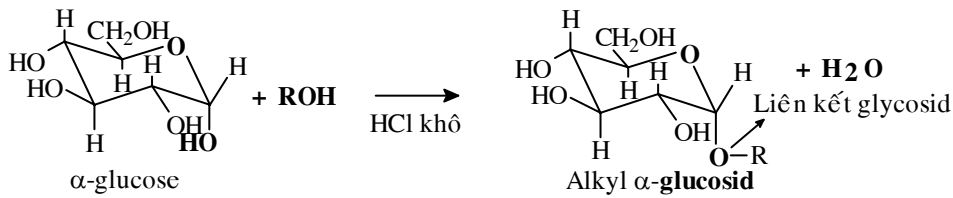
1.5.6. Phản ứng tạo acetal vòng và cetal vòng

Monosaccharid có 2 nhóm OH *cạnh* nhau ở vị trí *cis* ngưng tụ với ceton tạo *cetal*

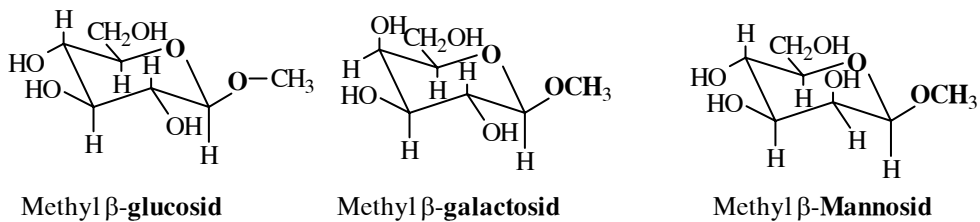


1.5.7. Phản ứng tạo glycosid

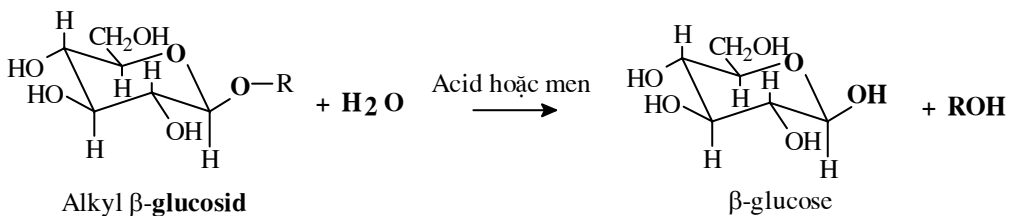
Alcol hoặc phenol tác dụng với nhóm *OH bán acetal* của monosaccharid tạo thành hợp chất alkyl (hoặc aryl) glycosid.



Glycosid tạo thành từ glucose thì gọi là glucosid; từ mannose thì gọi là mannosid; từ galactose gọi là galactosid; từ fructose gọi là fructosid.



Các glycosid bền vững trong môi trường kiềm nhưng rất dễ phân ly thành monosaccharid và alcol trong môi trường acid và dưới tác dụng của enzym.



Các enzym có tác dụng thủy phân rất chọn lọc.

Ví dụ: Enzym maltase chỉ thủy phân α -glycosid.

Enzym tác dụng nhũ hóa chỉ tác dụng với β -glycosid.

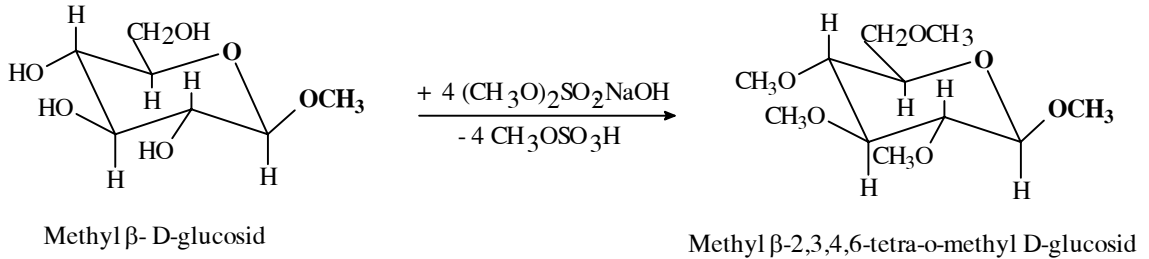
Liên kết glycosid còn được tạo thành giữa các phân tử monosaccharid với nhau để cho ra oligosaccharid (di, tri, tetraose) và polysaccharid.

Các glycosid không có hiện tượng bội quay (Mutarotation) và không tác dụng với thuốc thử Fehling và thuốc thử Tollens.

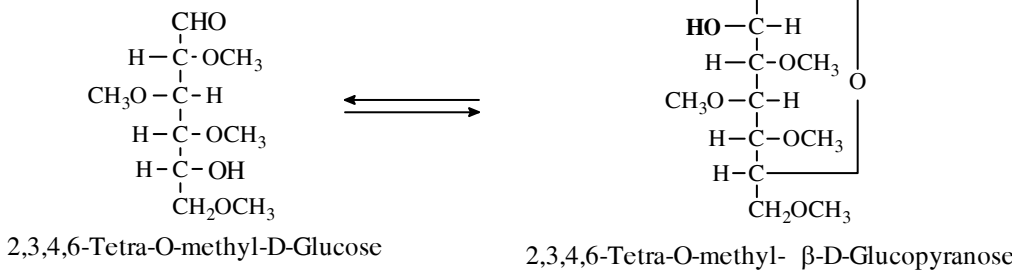
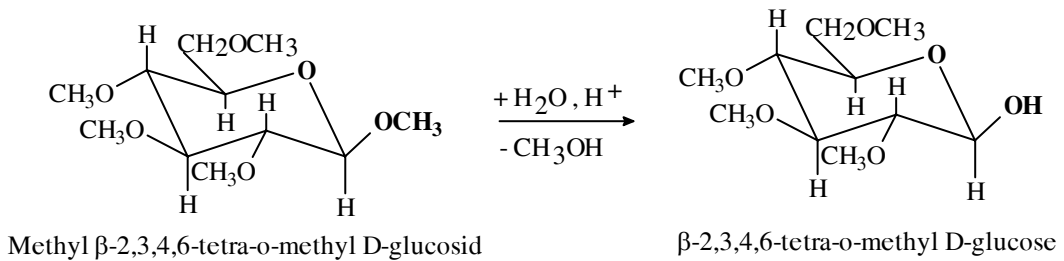
1.5.8. Phản ứng tạo ether

Glucosid tác dụng với dimethylsulfat hoặc methyliodid trong môi trường kiềm tạo thành methyl tetra o -methyl glucosid.

Ví dụ: Khi cho Methyl β -D-glucosid tác dụng với methyliodid hoặc dimethylsulfat và NaOH tạo hợp chất có chức ether là methyl β -2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucosid.



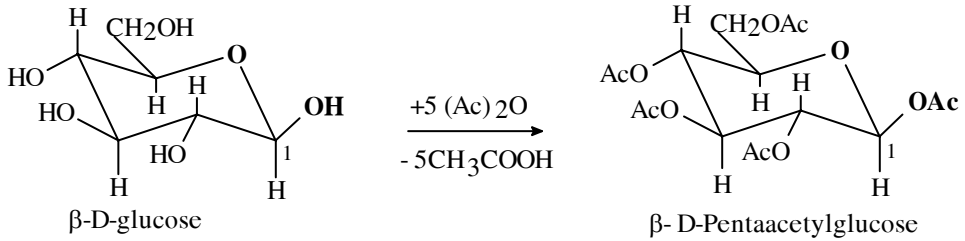
Hợp chất methyl β -2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucosid tác dụng với H_2O trong môi trường acid thì chỉ có liên kết osid O- CH_3 tại nguyên tử carbon số 1 bị thủy phân. Các nhóm O- CH_3 khác hoàn toàn không bị thủy phân (vì chúng là liên kết ether).



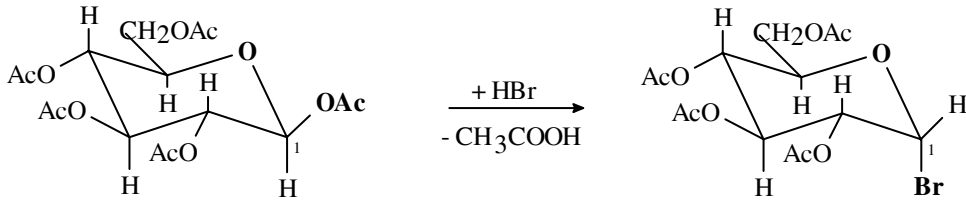
1.5.9. Phản ứng tạo ester

Aldohexose bị acetyl hóa (tạo ester) bởi anhydrid acetic tạo hợp chất acetylpyranose.

Ví dụ: β -D-Glucose tác dụng với anhydrid acetic tạo hợp chất β -D-pentaacetylglucose.



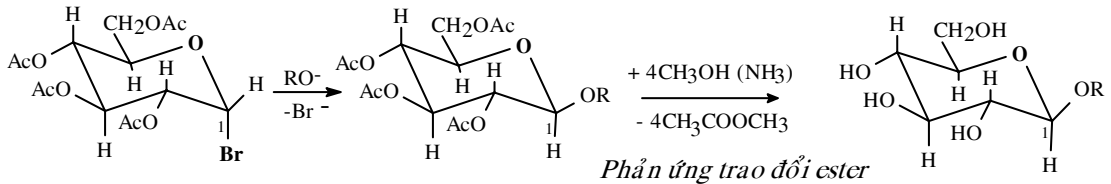
Khi cho $\beta\text{-D-pentaacetylglucose}$ tác dụng HBr trong môi trường acid acetic thì chỉ có chức ester tại carbon số 1 tham gia phản ứng.



1,2,3,4,6-Penta-acetyl- $\beta\text{-D-Glucopyranose}$

1-Brom-2,3,4,6-tetra-acetyl- $\alpha\text{-D-Glucopyranose}$

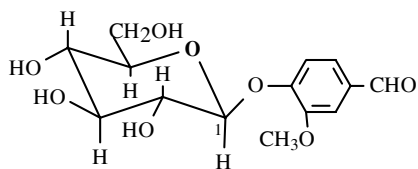
Phản ứng giữa 1-brom-2,3,4,6-tetraacetyl- $\alpha\text{-D-glucose}$ với phenolat hoặc alcolat và sau đó phản ứng với alcol methylic trong amoniac (thực hiện phản ứng trao đổi ester) sẽ thu được phenyl- $\beta\text{-D-glucosid}$ hoặc alkyl- $\beta\text{-D-glucosid}$.



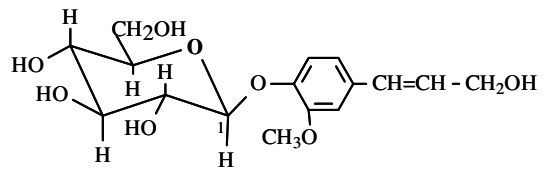
1-Brom-2,3,4,6-tetra-acetyl- $\alpha\text{-D-Glucopyranose}$

Alkyl- $\beta\text{-D-Glucopyranosid}$

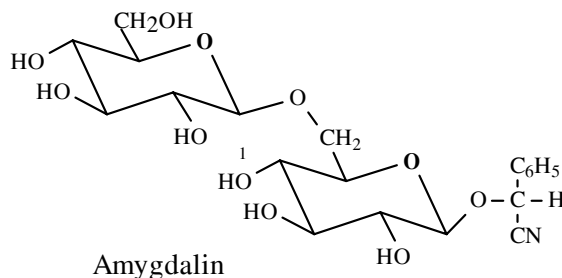
Trong thiên nhiên thường gặp một số glucosid như sau:



Vanilin- $\beta\text{-D-Glucopyranosid}$



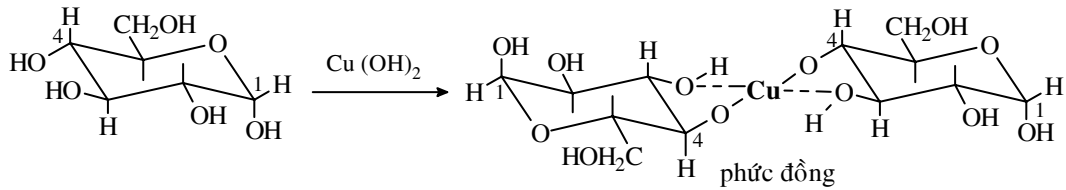
Coniferin- $\beta\text{-D-Glucopyranosid}$



Amygdalin

1.5.10. Phản ứng tạo phức màu xanh với $\text{Cu}(\text{OH})_2$

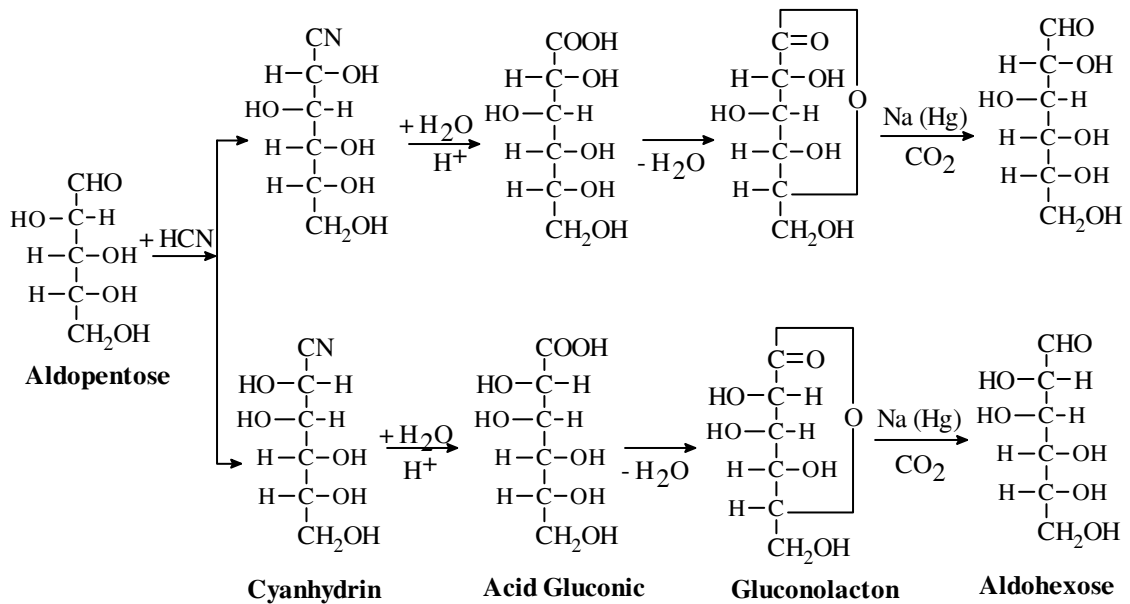
Các 3,4-diol của 2 monosaccharid có thể quay ngược nhau để tạo phức đồng



1.5.11. Phản ứng tăng mạch carbon

Khi cho các aldose tác dụng với HCN , thủy phân, tạo lacton và sau đó khử hóa thì mạch carbon của aldose được tăng lên.

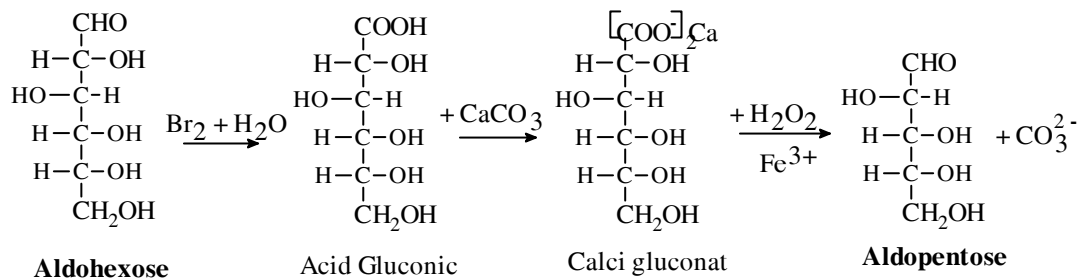
Ví dụ: Từ aldopentose sẽ tạo thành aldohexose.



1.5.12. Phản ứng giảm mạch carbon

Có thể giảm mạch carbon của aldose theo các bước sau:

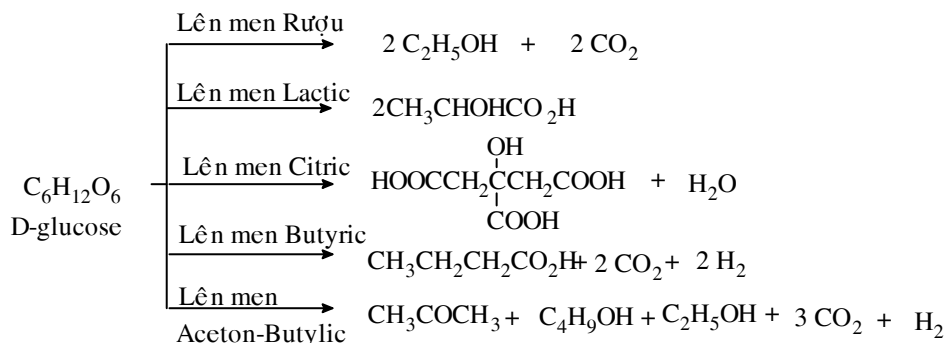
- Oxy hóa aldose bằng dung dịch brom.
- Chuyển hóa thành muối calci. Oxy hóa muối calci bằng H_2O_2 với sự có mặt của muối sắt Fe^{3+} , aldose tạo thành có số carbon giảm một nguyên tử.



Các phản ứng tạo glycosid, tạo ether, ester, tăng, giảm mạch carbon là những phản ứng quan trọng để xác định cấu tạo của monosaccharid.

1.5.13. Phản ứng lên men

Lên men là quá trình sinh hóa rất phức tạp xảy ra do enzym tác dụng lên cơ chất, ngoài sản phẩm chính còn có sản phẩm phụ:



2. OLIGOSACCHARID

Oligosaccharid là những hợp chất được tạo thành do các monosaccharid kết hợp với nhau bằng liên kết glycosid.

Oligosaccharid (oligo: một vài) bị thủy phân cho một vài monosaccharid.

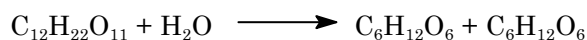
Trong tự nhiên có: maltose, cellobiose, saccharose (đường mía), lactose (đường sữa), melibiose, gentiobiose, manniotriose, raffinose, gentianose.

Đơn giản và quan trọng nhất là các disaccharid.

2.1. Disaccharid

Disaccharid có công thức phân tử: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$.

Thủy phân disaccharid tạo ra 2 phân tử monosaccharid.



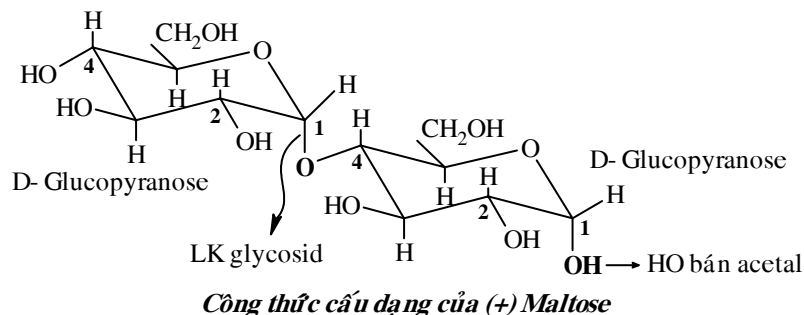
Có thể chia disaccharid thành 2 loại: Đường khử và đường không khử.

2.1.1. Disaccharid có tính khử: Maltose, cellobiose, lactose

Đường khử là đường còn nhóm OH bán acetal có thể chuyển về dạng aldehyd.

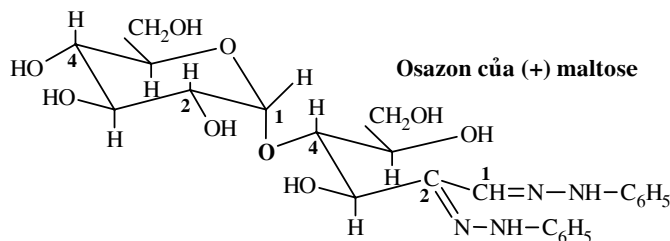
– **(+) Maltose** hay [4-O-(α -D-glucopyranosyl)]-D-Glucopyranose.

Thủy phân maltose tạo ra 2 phân tử α -glucose. Biểu diễn công thức cấu tạo của maltose dưới dạng công thức chiếu Fischer, công thức chiếu Haworth, công thức cấu dạng như sau:

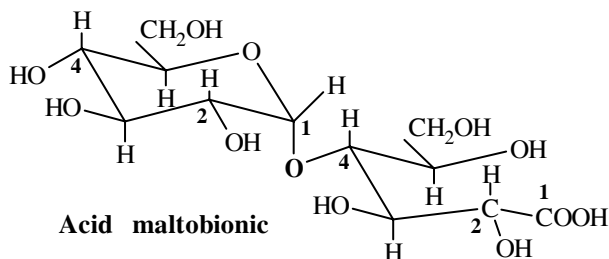


Maltose do 2 phân tử α -D-glucose tạo thành. Liên kết glycosid trong phân tử maltose do nhóm OH bán acetal của phân tử α -glucose thứ nhất tác dụng với nhóm OH alcol ở vị trí số 4 của phân tử α -D-glucose thứ 2. Trong phân tử (+)maltose còn có nhóm OH bán acetal. Nhóm OH bán acetal này có thể chuyển về chức aldehyd. Vậy (+)maltose tác dụng với thuốc thử Fehling và thuốc thử Tollens. (+)Maltose là một đường khử.

Maltose tác dụng với phenylhydrazin tạo osazon $C_{12}H_{20}O_9$ (=N-NH-C₆H₅).

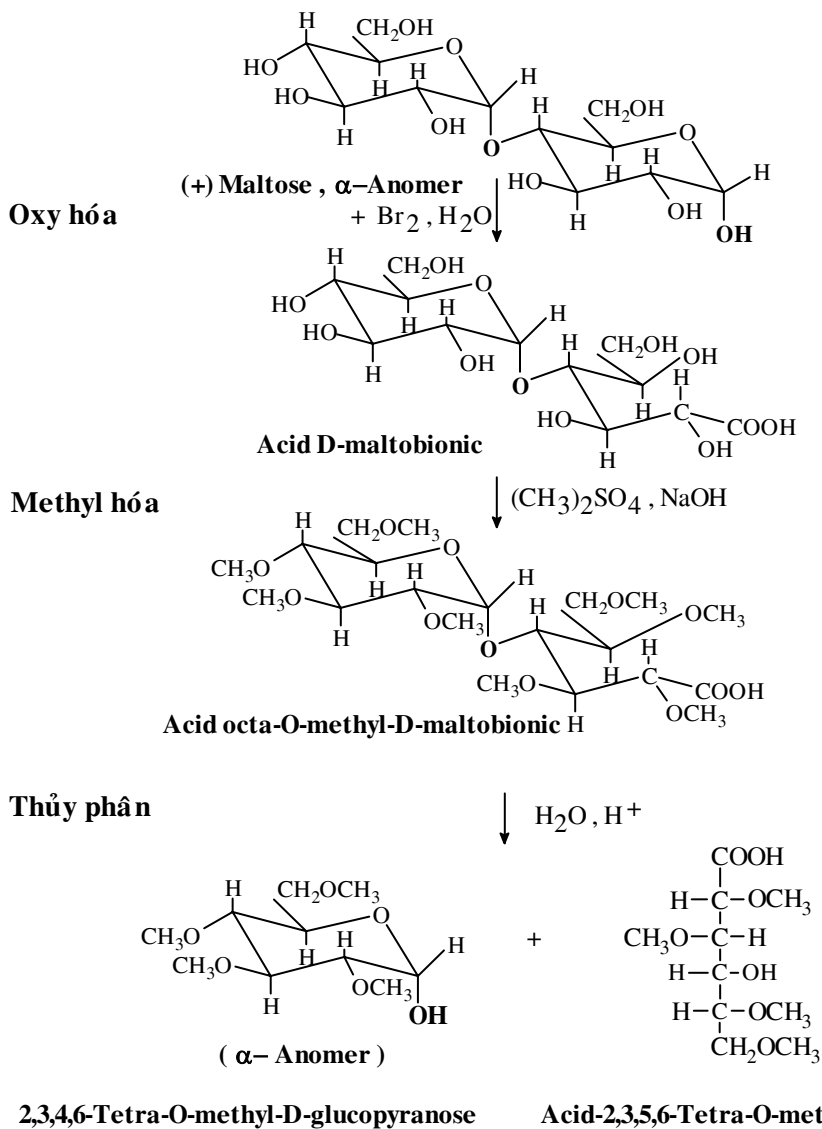


Maltose tác dụng với dung dịch nước brom tạo acid maltobionic ($C_{11}H_{21}O_{10}$)COOH



(+)-Maltose cũng tồn tại anomer α và β . Dưới tác dụng của enzym maltase hoặc thủy phân acid, maltose chuyển hóa hoàn toàn thành 2 phân tử α -(+)-D-glucose.

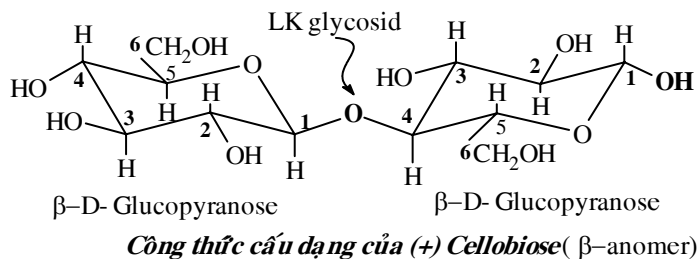
Phản ứng chứng minh (+)matose là [4-O-(α -D-glucopyranosyl)]-D-glucopyranose:



Enzym maltase là enzym chọn lọc đặc trưng chỉ thủy phân với liên kết α -glycosid.

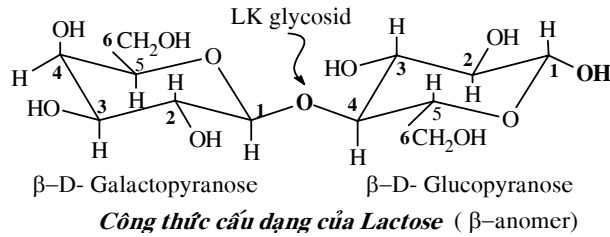
– **Cellobiose** hay [4-O-(β -D-glucopyranosyl)]-D-glucopyranose.

Cellobiose là sản phẩm phân hủy của cellulose. Cellobiose thuộc loại đường khử. Hai phân tử β -D-glucose liên kết với nhau tại vị trí 1 và tạo phân tử cellobiose có liên kết 1,4- β -glycosid.

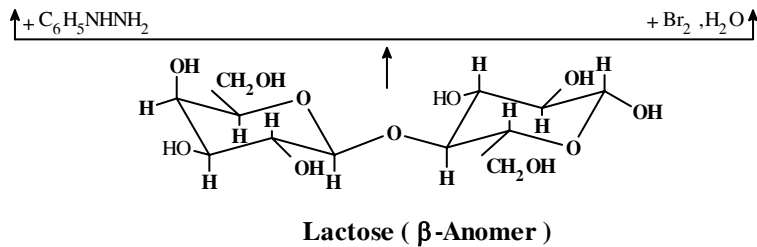
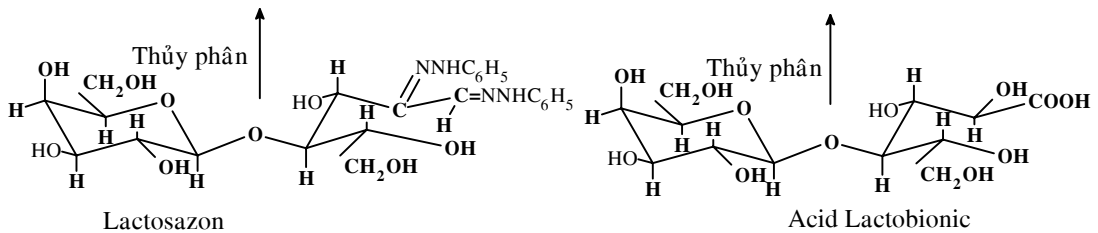
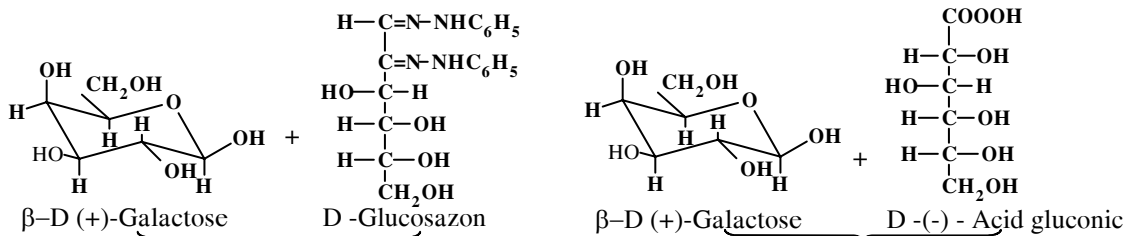


- **Lactose** hay [4-β-(D-galactopyranosido)-D-glucopyranose: Đường sữa.

Thủy phân lactose tạo ra phân tử β-D-galactose và D -glucose. Lactose cũng giống phân tử maltose có 2 dạng đồng phân α và β.

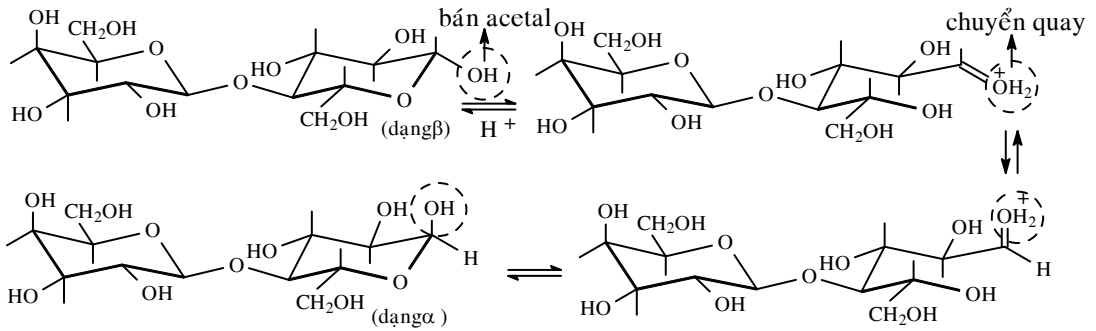


Tính chất: Các loại đường khử đều tham gia các phản ứng như các aldose:



Lactose có đồng phân α và β là do sự chuyển quay.

Sự chuyển quay của lactose có thể minh họa như sau:



2.2. Disaccharid không khử. Đường không khử

Đường không khử là đường không còn nhóm OH bán acetal để chuyển thành aldehyd. Do đó đường không khử không tác dụng với thuốc thử Fehling và thuốc thử Tollens.

2.2.1. Saccharose hay α -Glucopyranosido- β -D-fructofuranosid: Đường mía.

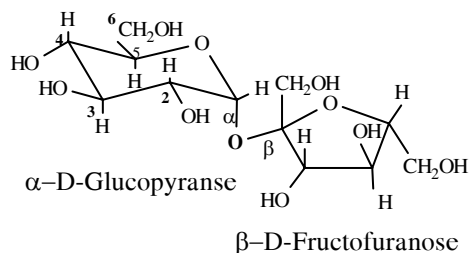
Saccharose có góc quay cực (+), có trong đường mía, đường củ cải.

Saccharose có công thức phân tử $C_{12}H_{22}O_{11}$. Khác với các disaccharid khác, saccharose không tác dụng với các thuốc thử Tollens và Fehling cho nên saccharose là đường không khử.

(+)-Saccharose không tạo osazon, không có đồng phân anomer và cũng không có hiện tượng bội quay trong dung dịch.

Những tính chất trên chứng tỏ (+)-saccharose không có chức aldehyd trong phân tử. Saccharose bị thủy phân tạo thành D -(+)-glucose và D -(-)-fructose.

(+)-Saccharose có công thức cấu tạo như sau:



Thủy phân saccharose bằng dung dịch acid loãng hay enzym invertase sẽ tạo thành hỗn hợp D -(+)-glucose và D -(-)-fructose có khối lượng như nhau. Sự thủy phân này dẫn đến sự thay đổi góc quay cực ban đầu của saccharose. Góc quay cực từ (+) chuyển thành (-). Hiện tượng đó gọi là sự nghịch quay (đảo quay) của (+)saccharose. Hỗn hợp thủy phân trên gọi là "đường nghịch quay". Mật ong là đường nghịch quay.

Sự nghịch quay là do sự bù trừ góc quay cực của D -(+)-glucose và D -(-)-fructose. Góc quay cực của (+) saccharose $+66,5^\circ$, của D -(+)-glucose $+52,7^\circ$ và của

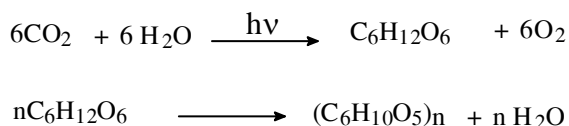
D -(-)-fructose 92,4°. Kết quả là dung dịch saccharose sau khi thủy phân có góc quay cực (-).

Vì vậy D -(+)-glucose còn gọi là *Dextrose* và D -(-)-fructose gọi là *Levulose*.

3. POLYSACCHARID

Polysaccharid là những hợp chất bao gồm hàng trăm đến hàng nghìn gốc monosaccharid kết hợp với nhau bằng liên kết glycosid.

Các polysaccharid quan trọng hay gặp là tinh bột và cellulose. Chúng đều có công thức phân tử là $(C_6H_{10}O_5)_n$. Các polysaccharid là những thành phần quan trọng trong thế giới động vật và thực vật. Polysaccharid được hình thành do quá trình quang hợp trong tự nhiên. Dưới tác dụng của ánh sáng, CO_2 và H_2O tạo thành monosaccharid. Các monosaccharid mất nước tạo thành polysaccharid.



Tinh bột và cellulose là những chất quan trọng đối với con người. Thực phẩm chúng ta dùng hàng ngày, áo ta mặc, vật dụng ta dùng trong gia đình đều có nguồn gốc từ tinh bột và cellulose.

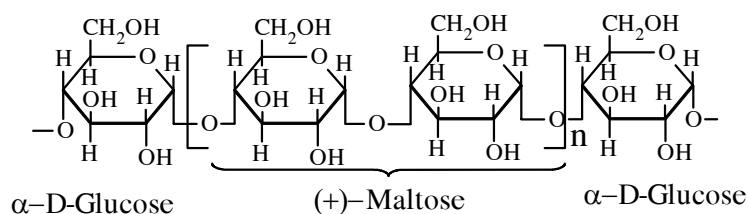
3.1. Tinh bột

Tinh bột có cấu tạo dạng hạt và kích thước khác nhau.

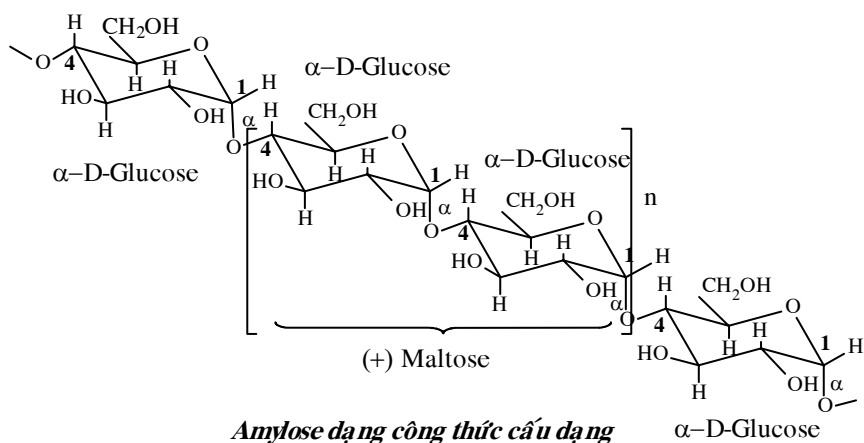
Tinh bột có 20% *amylose* và 80% *amylopectin*. Amylose có cấu trúc mạch thẳng và tan được trong nước. Amylopectin có cấu trúc phân nhánh và không tan trong nước. Dưới tác dụng của acid hoặc enzym, tinh bột bị thủy phân dần thành các phân tử có phân tử lượng nhỏ hơn là dextrin, maltose và glucose.

3.1.1. Cấu trúc của amylose

Amylose có cấu trúc mạch thẳng do các phân tử α -glucose liên kết với nhau bằng liên kết α -[1,4]-glucosid.

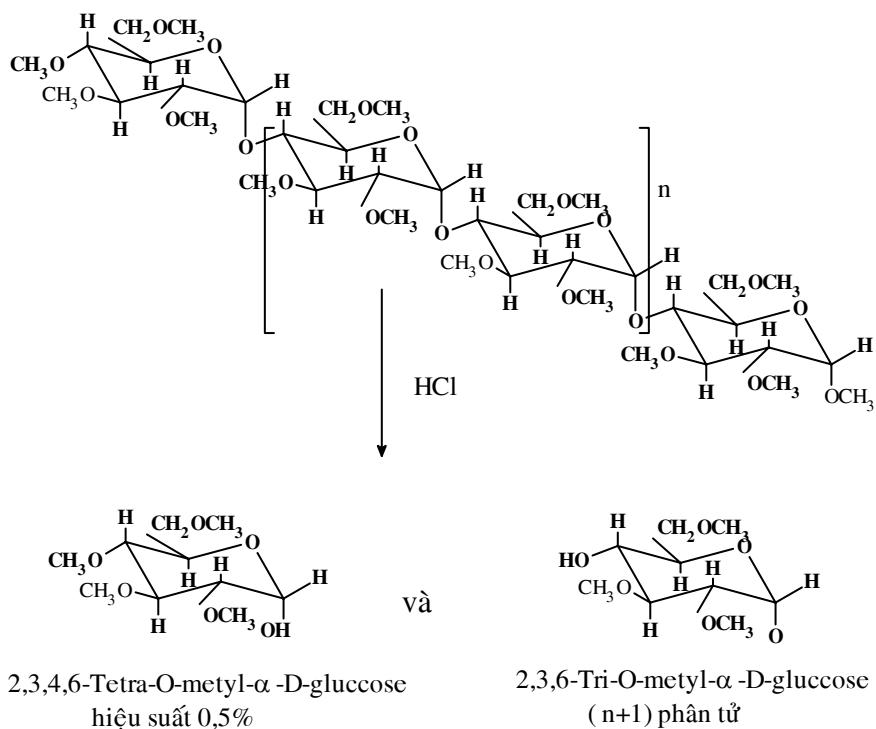


Amylose dạng công thức Haworth



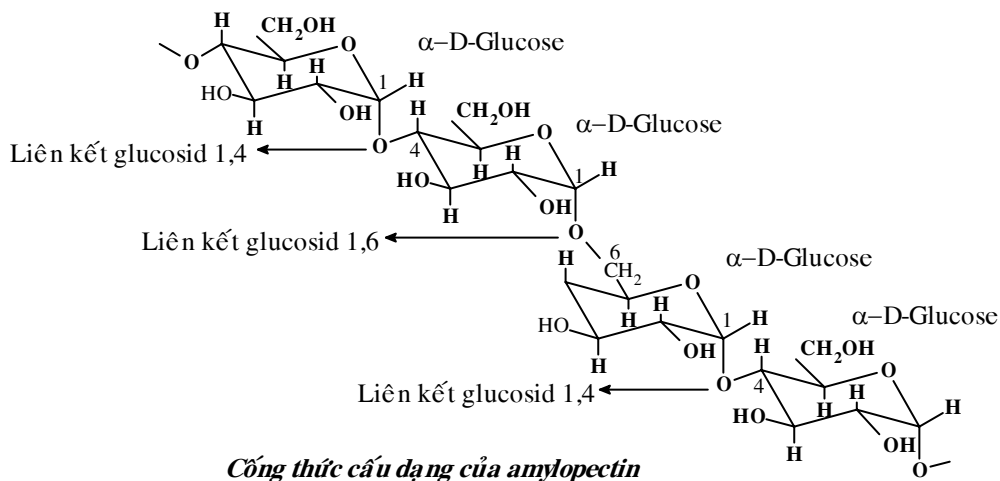
Các phản ứng chứng minh cấu tạo amylose:

Methyl hóa amylose bằng dimethylsulfat và NaOH. Sản phẩm methyl hóa đem thủy phân tạo thành 2,3,4,6-tetra-O-methyl α -D-glucose và 2,3,6-tri-O-metyl- α -D-glucose. Điều đó chứng tỏ trong amylose có liên kết [1-4]-glucosid.



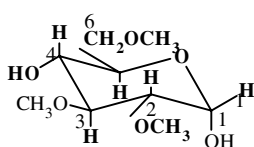
3.1.2. Cấu trúc của amylopectin

Amylopectin cũng gồm các phân tử α -D-glucose tạo thành bằng liên kết glucosid ở vị trí [1-4] và [1-6].

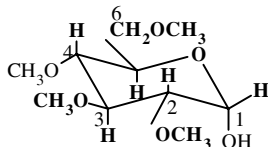


Các phản ứng chứng minh công thức cấu tạo của amylopectin:

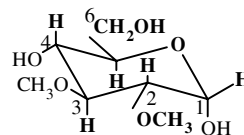
Methyl hóa amylopectin sau đó đem thủy phân trong môi trường acid thì thu được 2,3,6-tri-O-methyl- α -D-glucose (chiếm 90%), 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucose (chiếm khoảng 5%) và 2,3-di-O-methyl- α -D-glucose (chiếm khoảng 5%).



2,3,6-Tri-O-methyl- α -D-Glucose
(90%)



2,3,4,6-Tetra-O-methyl- α -D-Glucose
(Khoảng 5%)



2,3-Di-O-methyl- α -D-Glucose
(Khoảng 5%)

3.1.3. Glycogen

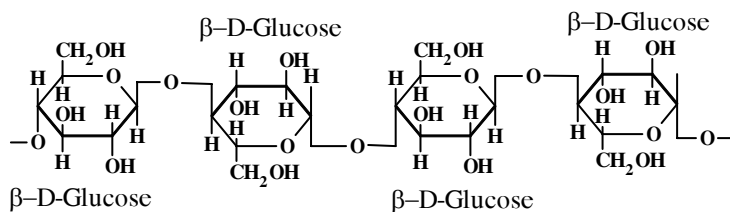
Là hợp chất có cấu tạo gần giống với amylopectin nhưng phân tử glycogen có mạch phân nhánh nhiều hơn và có số đơn vị glucose (12-18 đơn vị glucose) ít hơn amylopectin. Glycogen là hydrat carbon dự trữ của cơ thể.

3.2. Cellulose

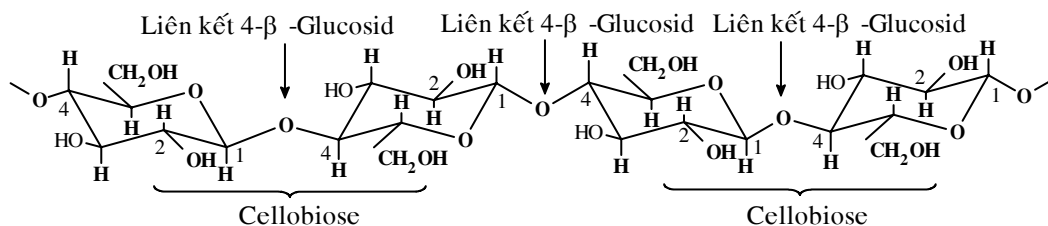
3.2.1. Cấu tạo

Cellulose là thành phần chủ yếu của gỗ và sợi thực vật. Bông được xem là cellulose nguyên chất. Cellulose không tan trong nước. Cellulose không có tính khử. Phân tử lượng của cellulose rất lớn (250.000 - 1.000.000) bao gồm trên 1500 đơn vị glucose. Cellulose có công thức phân tử $(C_6H_{10}O_5)_n$. Thủy phân hoàn toàn cellulose bằng acid chỉ thu được β -D-(+)-glucose.

Trong phân tử cellulose, các phân tử β -D-(+)-glucose liên kết với nhau bằng liên kết β -[1-4]-D-glucosid.



Công thức cấu tạo của cellulose dạng Haworth



Công thức cấu dạng của cellulose

Cellulose có cấu trúc mạch thẳng, do đó cellulose dễ kéo thành sợi.

3.2.2. Các phản ứng của cellulose

Trên mỗi mắt xích D -glucose có 3 nhóm OH tự do. Chính các nhóm OH này tham gia các phản ứng ester hóa và phản ứng tạo ether...

a. Nitrat cellulose

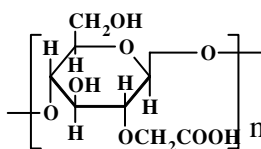
Cellulose tác dụng với hỗn hợp acid nitric và acid sulfuric tạo nitrat cellulose. Nitrat cellulose như là một ester. Tính chất và lĩnh vực sử dụng của nitrat cellulose tùy thuộc vào mức độ nitrat hóa. Nitrat cellulose được ứng dụng làm các màng phim, làm chất dẻo, chất keo dán, thuốc súng không khói...

b. Acetat cellulose

Cellulose tác dụng với hỗn hợp anhydrid acetic và acid acetic có một ít acid sulfuric tạo ra hỗn hợp triacetat cellulose. Acetat cellulose kém bền hơn nitrat cellulose. Acetat cellulose được sử dụng làm phim ảnh. Hoà tan acetat cellulose trong aceton sau đó có thể kéo thành sợi gọi là tơ acetat.

c. Ether cellulose

Alkyl hóa cellulose bằng alkyl halogenid trong môi trường kiềm tạo ra ether cellulose. Các ether methyl, benzyl của cellulose được sử dụng trong công nghiệp dệt, tạo màng mỏng, tạo nguyên liệu chất dẻo. Carboxy Methyl Cellulose (CMC) cũng thuộc loại ether của cellulose.



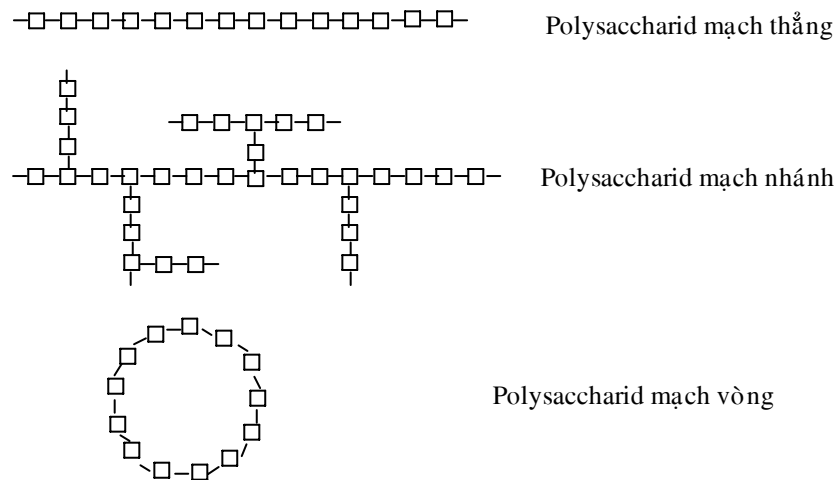
Carboxy Methyl Cellulose (CMC)

d. *Tơ visco và Cellophan*

Cellulose tác dụng với carbon disulfid CS_2 và NaOH tạo dung dịch Xanthogenat cellulose có độ nhớt rất cao gọi là visco. Kéo visco qua khe nhỏ và qua bể đựng acid thu được sợi cellulose gọi là tơ visco.

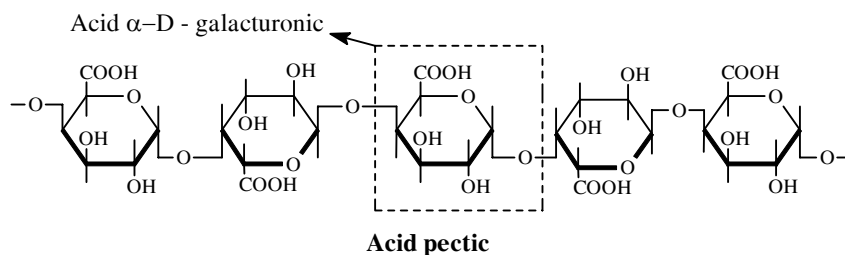
Màng mỏng visco có chất dẻo hoá là glycerin gọi là cellophan. Cellophan thường được gọi là giấy bóng kính, dùng để gói hàng hóa.

Có thể hình dung cấu tạo của các loại polysaccharid như hình vẽ dưới đây:



3.3. Pectin

Pectin có nguồn gốc từ thực vật, được tạo thành từ acid α -D-galacturonic và một số methylester. Acid α -D-galacturonic liên kết với nhau tạo acid pectic. Acid pectic là khung cơ bản của pectin.



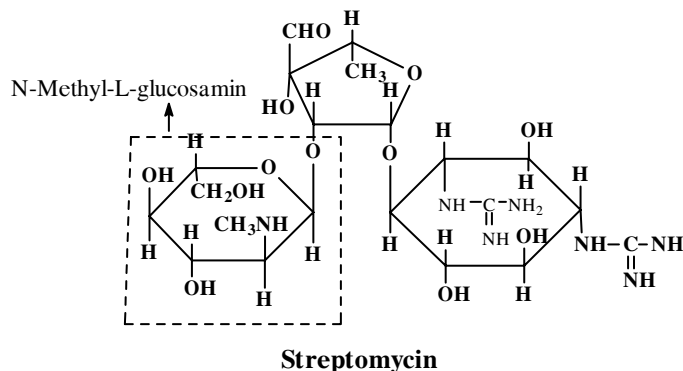
3.4. Acid alginic

Acid alginic có trong một số loài rong biển. Tồn tại ở dạng tự do hoặc dạng muối calci. Thủy phân acid alginic thu được acid D -mannuronic.

3.5. Chitin

Chitin là một loại polysaccharid có trong vỏ tôm, cua... Thủy phân chitin thu được acid acetic và D -glucosamin (chitosamin, 2-aminoglucose). Thủy phân chitin bằng enzym sẽ thu được N -acetylglucosamin.

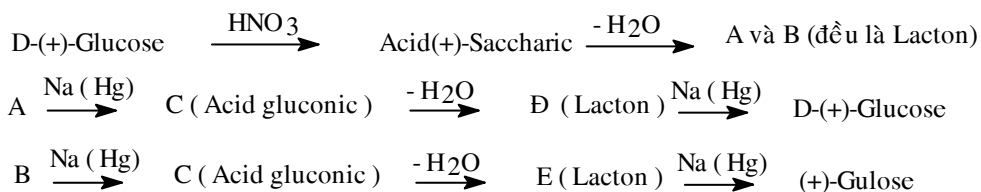
Cấu tạo của chitin cũng giống cấu tạo của cellulose. N -methyl-L-glucosamin là thành phần của streptomycin.



BÀI TẬP

Monosaccharid

- 1- Phân tử (-)-fructose có bao nhiêu nguyên tử carbon không đối xứng?
- 2- Phân tử 2-cetohexose có bao nhiêu cặp đối quang? Vẽ công thức chiếu Fischer và công thức Haworth đối với một cặp đối quang của D -(-)-Fructose.
- 3- Viết phản ứng tạo osazon của các chất sau, các osazon đó có cấu hình thế nào?
a) D-glucose; b) D-Mannose; c) D-Fructose.
- 4- Có bao nhiêu aldotetrose thu được khi xuất phát từ D -(+)-aldehyd glyceric.
- 5- Viết các phương trình phản ứng theo sơ đồ sau:



Viết công thức cấu tạo của các chất A → E.

(+)Gulose thuộc loại cấu hình nào, D hay L ?

Disaccharid

- 6- Viết phương trình phản ứng oxy hóa, methyl hóa và thủy phân của các chất:
(+) - Lactose, (+)-Maltose, (+)-Saccharose.
- 7- Viết công thức cấu hình của:
(+) - Lactose, (+)-Maltose, (+)- Saccharose và (+)- Cellobiose.
- 8- Giải thích sự nghịch quay của (+)-saccharose.

Chương 29

ACID AMIN, PEPTID VÀ PROTID

MỤC TIÊU

1. Gọi được tên và xác định được cấu hình của acid amin.
2. Trình bày được hóa tính của acid amin.
3. Nắm được các kiểu cấu tạo của protid.

1. ACID AMIN

1.1. Định nghĩa

Acid amin là những hợp chất tạp chức, có hai nhóm định chức khác nhau là: chức amin (NH_2) và chức acid (COOH).

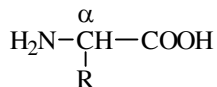
Có 2 loại acid amin:

- $\text{H}_2\text{N-R-COOH}$: R là gốc hydrocarbon no, chưa no, vòng không thơm, dị vòng
- $\text{H}_2\text{N-Ar-COOH}$: Ar là gốc hydrocarbon thơm

1.2. Cấu tạo

1.2.1. Các acid amin thiên nhiên: là những α -aminoacid

Công thức chung:



Trong đó gốc R

- Alkyl (mạch hở hay nhánh)
- Cycloalkyl, Ar -, gốc dị vòng
- Chứa hoặc không chứa một số nhóm chức (-SH, -OH)
(Những nhóm chức này thường ở đầu mạch của gốc R)

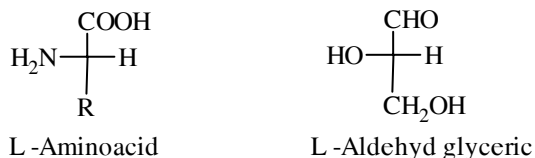
Số nhóm chức của mỗi loại có thể một hoặc hai nhóm:

- Acid monoamino monocarboxylic (1 nhóm NH_2 và 1 nhóm COOH)
- Acid monoamino dicarboxylic (1 nhóm NH_2 và 2 nhóm COOH)
- Acid diamino monocarboxylic (2 nhóm NH_2 và 1 nhóm COOH)
- Acid diamino dicarboxylic (2 nhóm NH_2 và 2 nhóm COOH)

Những acid amin có số chức acid nhiều hơn chức amin thì gọi là acid amino acid và ngược lại thì gọi là acid amino base.

1.2.2. Cấu hình của acid amin

Trừ glycin, các acid amin đều có ít nhất một nguyên tử carbon không đối xứng. Các acid amin thu được từ protid bằng phương pháp thủy phân acid hoặc base đều có tính quang hoạt. Các acid amin thiên nhiên là những α -aminoacid và có cấu hình giống nhau thuộc dãy L so với (-)-L- aldehyd glyceric và C_{α}^* có cấu hình (S).



1.3. Danh pháp

1.3.1. Đọc tên và vị trí nhóm amino và tên acid tương ứng

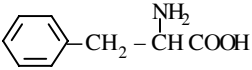
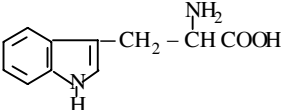
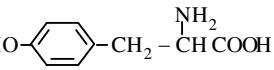
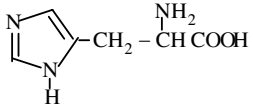
Tên và vị trí nhóm amino + Tên acid tương ứng

1.3.2. Tên riêng và dùng các chữ cái đầu để ký hiệu tên acid

Ví dụ: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$2-\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$
Aminoetanoic	3-Aminopropanoic	2-Aminobenzoic.
Acid aminoacetic	Acid β -Aminopropionic	Acid o-aminobenzoic
Glycin, Glycocol, Gly	β -Alanin, Ala	Acid Anthranilic

Bảng 29.1: 20 acid amin phổ biến

Công thức cấu tạo	Danh pháp	Ký hiệu	pK ₁	pK ₂	PK ₃
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	Glycin	Gly	2.35	9.78	-
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	L (+)-Alanin	Ala	2.35	9.87	-
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	L (+)-Valin	Val	2.29	9.72	-
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	L (-)-Leucin	Leu	2.33	9.74	-
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	L (+)-Isoleucin	Ile	2.32	9.76	-
$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	L (-)-Methionin	Met	2.17	9.72	-
	L (-)-Prolin	Pro	1.95	10.6	-

	L(-)-Phenylalanin	Phe	2.58	9.24	-
	L(-)-Tryptophan	Try	2.43	9.44	-
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	L(-)-Serin	Ser	2.19	9.44	-
$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	L(+)-Threonin	Thr	2.09	9.10	-
$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	L(-)-Cystein	Cys	1.86	8.35	10.34
	L(-)-Tyrosin	Tyr	2.20	9.11	10.0
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	Asparagin	Asn	2.02	8.80	-
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	Glutamin	Gln	2.17	9.13	-
$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	AcidL(-)- Aspartic	Asp	1.99	3.90	10.00
$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	AcidL(+)- Glutamic	Glu	2.13	4.32	9.95
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	L(+)-Lysin	Lys	2.16	9.20	10.80
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Arginin	Arg	1.82	8.99	13.20
	L(-)-Histidin	His	1.81	6.05	9.15

1.4. Tính chất lý học của acid amin

Acid amin là các chất hữu cơ kết tinh không màu, nhiều chất có vị ngọt.

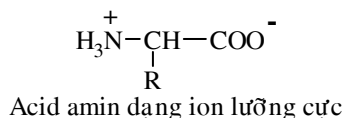
1.4.1. Phân tử acid amin là ion lưỡng cực (muối nội phân tử)

- Có nhiệt độ nóng chảy cao và bị phân hủy.
- Acid amin dễ tan trong nước, không bay hơi, khó tan trong dung môi hữu cơ.
- Hằng số acid và base của nhóm acid $-\text{COOH}$ và base $-\text{NH}_2$ rất nhỏ.

Ví dụ: Đối với glycin có $K_a = 1,6 \cdot 10^{-10}$ và $K_b = 2,5 \cdot 10^{-12}$.

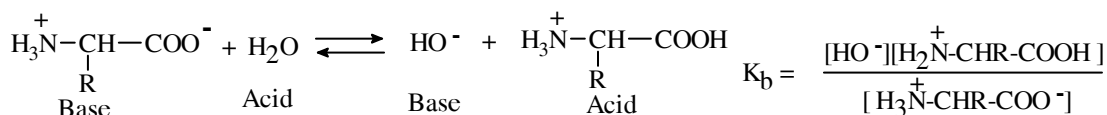
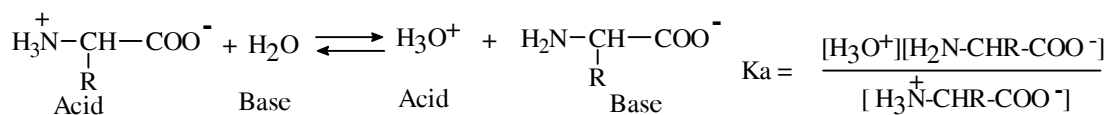
Phần lớn acid carboxylic có $K_a \sim 10^{-5}$ và các amin không vòng có $K_b \sim 10^{-4}$.

– Acid amin có dạng ion lưỡng cực (muối nội phân tử) có công thức cấu tạo



Trong công thức trên ion amoni NH_3^+ có tính acid và ion $-\text{COO}^-$ có tính base.

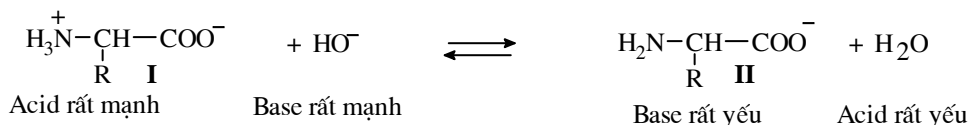
Hằng số K_a của glycin chính là lực acid của ion NH_3^+ và hằng số K_b của glycin chính là lực base của ion $-\text{COO}^-$. Giá trị K_a và K_b được tính theo phương trình phân ly của ion lưỡng cực trong dung dịch nước.



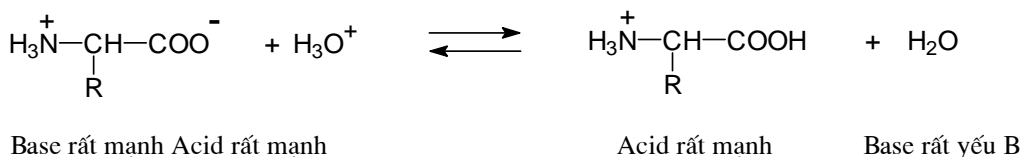
Trong dung dịch nước, lực acid và base của base liên hợp (ví dụ CH_3COOH và CH_3COO^- hoặc CH_3NH_3 và CH_3NH_2) có mối liên hệ $K_a \cdot K_b = 10^{-14}$

Xuất phát từ giá trị K_a của glycin $1,6 \cdot 10^{-10}$, tính được giá trị K_b của chức amin tự do NH_2 . Cũng tương tự từ giá trị K_b của glycin, tính được giá trị K_a của acid tự do $-\text{COOH}$. Khi kiềm hóa dung dịch acid amin (ion lưỡng cực), ion I sẽ chuyển thành ion II.

Một base mạnh (HO^-) đã lấy proton khỏi ion amoni và chuyển thành một base yếu là amin NH_2 .



Khi acid hóa dung dịch acid amin, ion I chuyển thành ion III; acid mạnh H_3O^+ nhường proton cho ion carboxylat và hình thành acid carboxylic rất yếu.



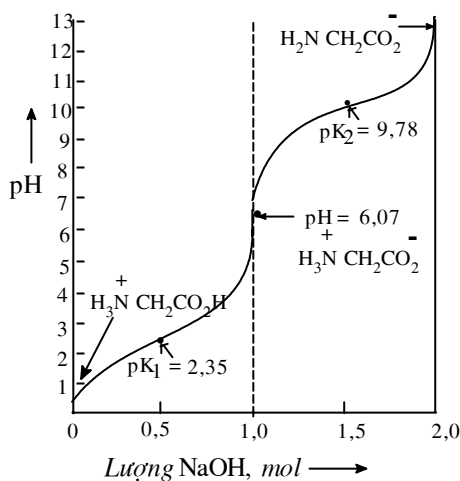
Như vậy trong những acid amin đơn giản:

- COOH không phải là chức acid mà là nhóm NH_3^+
- NH_2 không phải là một base mà là $-\text{COO}^-$

Ion II và III có chức $-\text{NH}_2$ và $-\text{COOH}$ tự do tồn tại ở trạng thái cân bằng với ion I, phản ứng của acid amin là phản ứng của chức amin $-\text{NH}_2$ và chức acid $-\text{COOH}$.

Acid amin có tính chất lưỡng tính. Tính lưỡng tính của acid amin được biểu diễn bằng đường cong chuẩn độ.

Thí dụ: Trường hợp glycin



$\text{H}_3^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ có:

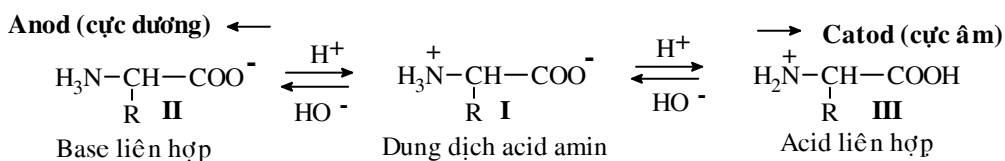
$$P_I = \frac{2,35 + 9,78}{2} = 6,05$$

($pK_2 = pK_b$; $pK_1 = pK_a$)

Đường cong chuẩn độ $\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COOH}$

1.4.2. Điểm đẳng điện của acid amin

Khi đặt dung dịch acid amin vào trong một điện trường, có các trường hợp sau:



- Nếu dung dịch là kiềm mạnh thì nồng độ ion **II** lớn hơn ion **III**, acid amin chuyển dịch về phía anod (cực dương của điện trường).
- Nếu dung dịch là acid mạnh thì nồng độ của ion **III** lớn hơn ion **II**, acid amin chuyển dịch về phía catod (cực âm của điện trường).
- Nếu nồng độ của ion **II** và **III** bằng nhau thì không có sự chuyển dịch nào về hai cực của điện trường.

Giá trị pH (nồng độ ion H^+) không làm chuyển dịch acid amin về các điện cực gọi là *điểm đẳng điện* của acid amin. Tại giá trị này nồng độ của ion âm **II** bằng nồng độ của ion dương **III** và độ hòa tan vào nước của acid amin là nhỏ nhất.

Ví dụ: Acid monoaminocarboxylic $^-OOC-CHR-NH_3^+$ có lực acid lớn hơn một ít so với lực base (glycin có $K_a=1,6.10^{-10}$ và $K_b = 2,5.10^{-12}$). Nếu hòa tan acid vào nước thì nồng độ ion **II** ($H_2N-CHR-COO^-$) lớn hơn ion **III** ($HOOC-CHR-NH_3^+$). Có thể hạn chế sự ion hóa của ion amoni $-NH_3^+$ thành $-NH_2$ bằng cách thêm vào một ít acid (H^+) để đạt đến độ đẳng điện. Nghĩa là để cho nồng độ của **II** và **III** bằng nhau thì giá trị điểm đẳng điện lệch về phía acid. Điểm đẳng điện của glycin có $pH = 6,1$.

Điểm đẳng điện được ký hiệu là P_I .

Công thức tính giá trị P_I khi biết $pK_a = -\log K_a$ và $pK_b = -\log K_b$.

$$P_I = \frac{pK_a + pK_b}{2}$$

Điểm đẳng điện là tính đặc trưng cho mỗi acid amin.

Bảng 29-2 trình bày điểm đẳng điện và chiều quay của một số acid amin.

Bảng 29.2: Giá trị điểm đẳng điện của một số acid amin

Acid	t°C	P_I	Acid	t°C	P_I
Glycin	292	6,10	L(-)-Methionin	280	5,74
L(+)-Alanin	297	6,00	L(-)-Tryptophan	289	5,89
L(+)-Valin	315	5,96	L(-)-Prolin	215	6,30
L(-)-Leucin	337	6,02	L(-)-Hydroxyprolin	270	5,83
L(+)-iso-Leucin	280	5,98	L(-)-Acid Aspartic	251	2,77
L(-)-Phenylalanin	278	5,48	L(-)-Asparagin	227	-
L(-)-Tyrosin	343	5,66	L(+)-Acid Glutamic	248	3,22
L(-)-Serin	228	5,68	L(+)-Glutamin	-	-
L(-)-Cystein	-	5,05	L(+)-Arginin	227	10,76
L(-)-Cystin	260	4,80	L(+)-Lysin	224	9,74
L(-)-Threonin	257	-	L(-)-Histidin	277	7,59

1.5. Tổng hợp các acid amin

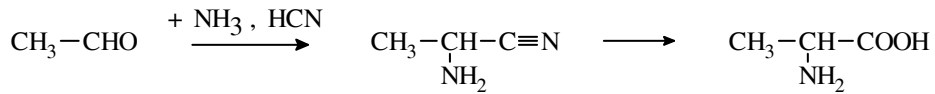
1.5.1. Từ α -halogenoacid

Perkin-Duppa (1858) đã tổng hợp glycin:

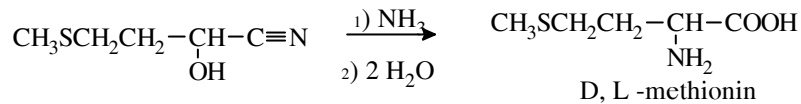
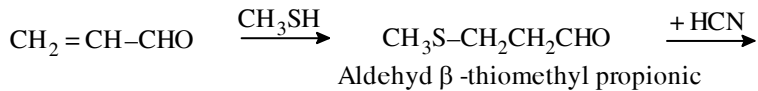


1.5.2. Tổng hợp Strecker (1850)

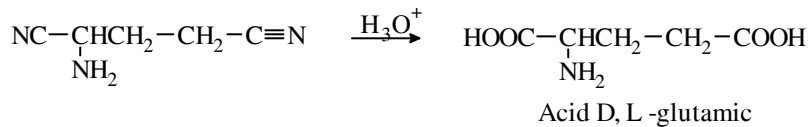
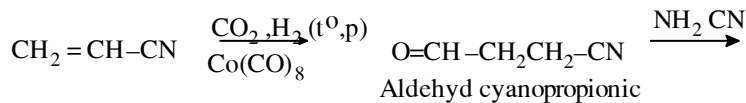
- Tổng hợp (±)-Alanin



- Tổng hợp (±)-Methionin

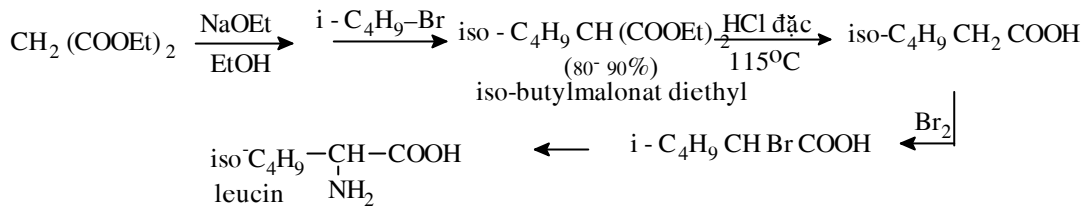


- Tổng hợp acid (±)-glutamic: Kết hợp với tổng hợp oxo

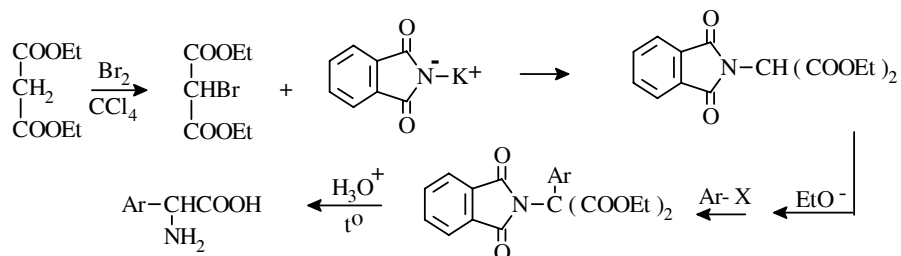


1.5.3. Từ ester malonat

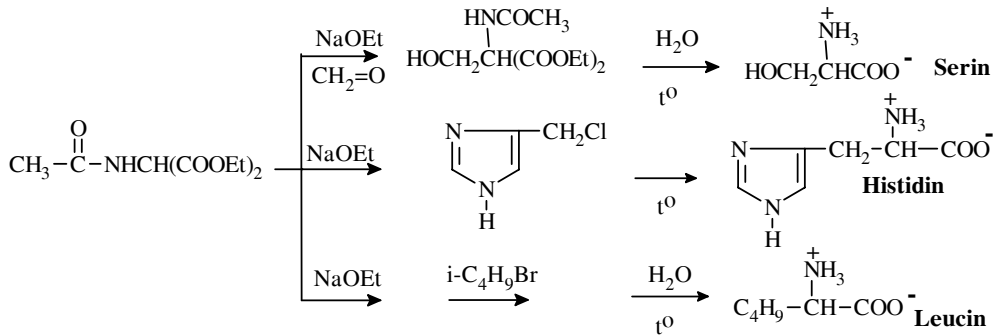
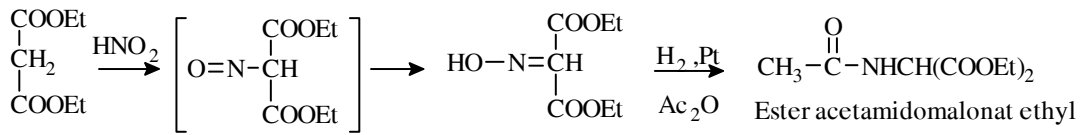
- Tổng hợp ester malonat



- Kết hợp với kali phthalimid (tổng hợp Gabriel)



- Kết hợp với HNO_2

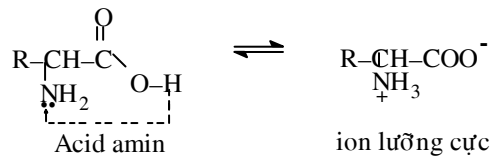


1.6. Tính chất hóa học của acid amin

Các acid amin thể hiện tính chất hóa học đặc trưng của mỗi chức.

1.6.1. Tính acid base của acid amin

Tất cả các acid amin trong dung dịch đều phân ly và tạo nên cân bằng sau:



Trong dung dịch H_2O có cân bằng:

Dung dịch acid amin trong môi trường acid thì acid liên hợp chiếm ưu thế.

Dung dịch acid amin trong môi trường base thì base liên hợp chiếm ưu thế.

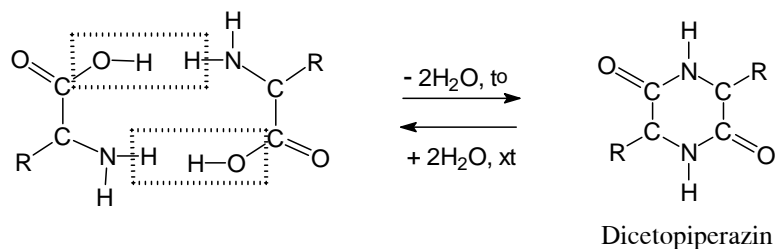
1.6.2. Phản ứng loại nước của acid amin

Acid amin dễ tách H_2O từ NH_2 và COOH tạo ra amid.

Sản phẩm tạo thành phụ thuộc vào vị trí của NH_2 so với COOH . Ngược lại các amid cũng dễ thủy phân cho acid amin.

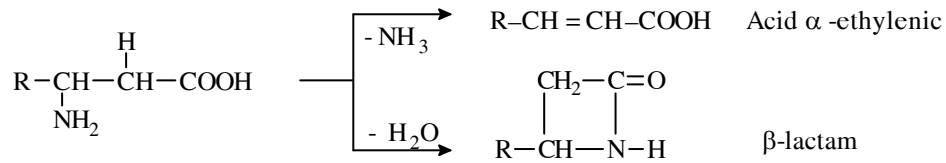
- Phản ứng loại nước α -aminoacid

α - amino acid (đặc biệt ester của nó) dễ tách H_2O (tách ROH) tạo amid vòng dicetopiperazin.



– Phản ứng loại nước β -aminoacid

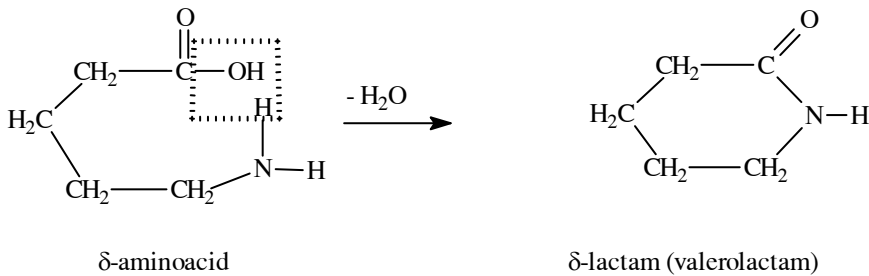
β - amino acid dễ tách NH_3 tạo acid α -etylenic



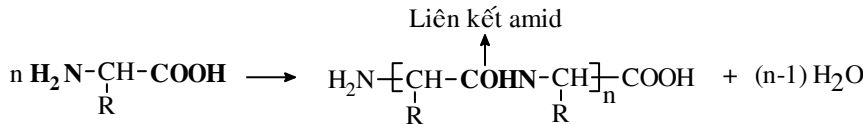
Với chất hút nước cực mạnh có thể tạo vòng β -lacton (trong penicillin).

– Phản ứng loại nước các γ, δ, ϵ -acid amin.

Các γ, δ, ϵ -acid amin dễ tách H_2O từ NH_2 và COOH trong cùng 1 phân tử để tạo γ, δ , hay ϵ -lactam (amid nội phân tử)



Phản ứng loại nước giữa các acid amin là cơ sở tạo liên kết amid trong các polyamid hoặc liên kết peptid trong polypeptid và protein.

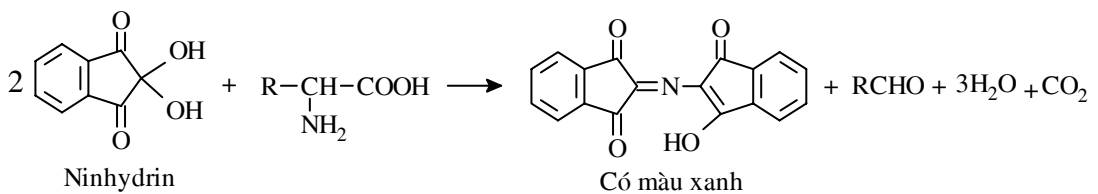


1.6.3. Phản ứng tạo màu của acid amin

Các acid amin có khả năng tạo màu với một số hợp chất nhất định. Dùng phản ứng này để định tính các acid amin:

– Với ninhydrin:

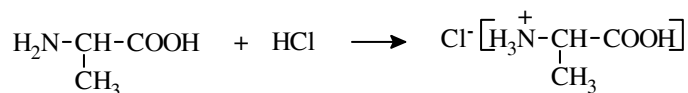
Đun nóng acid amin với dung dịch ninhydrin trong alcol tạo màu xanh tím.



– Phản ứng với một số ion kim loại và các chất hữu cơ và vô cơ khác:

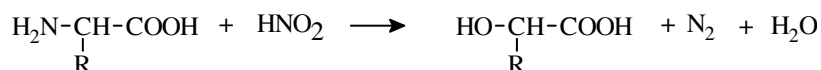
+ Với $\text{Pb}^{2+} / \text{HO}^-$ cho màu đen khi acid amin chứa lưu huỳnh.

+ Với $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 + \text{Hg}(\text{NO}_2)_2$, các acid amin có nhân phenol cho màu hồng.



– Tác dụng với HNO_2

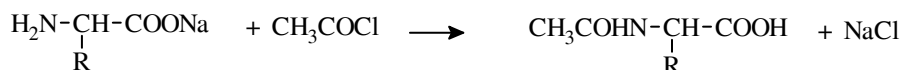
Tạo acid α -hydroxycarboxylic, giải phóng N_2 và H_2O .



Van Slyke dùng phản ứng này để định lượng NH_2 trong acid amin bằng cách đo khí N_2 giải phóng ra (qua nitơ kế).

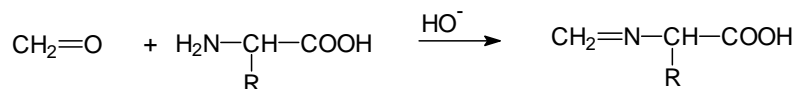
– Tạo dẫn xuất N -acyl

Các acid amin phản ứng với tác nhân acyl hóa như RCOCl , $(\text{RCO})_2\text{O}$, carbobenzyloxychlorid (benzylchloroformiat) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCl}$ tạo dẫn xuất N -acyl.



– Tác dụng với aldehyd

Ở môi trường kiềm, acid amin ngưng tụ với aldehyd tạo base Schiff (liên kết imin).



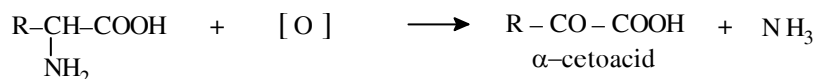
Aldehyd

Liên kết imin

Sorensen dùng phản ứng này để định lượng nhóm $-\text{COOH}$ tự do của acid amin

– Một số phản ứng với enzym

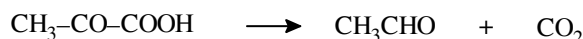
Khi oxy hóa, acid amin bị loại nhóm NH_2 , tạo ceto acid:



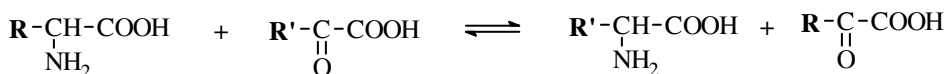
hoặc có thể do enzym oxydase:



Acid này bị loại CO_2 để tạo aldehyd:



Nhờ các enzym đặc hiệu, có thể xảy ra phản ứng *trao đổi gốc R* của các acid amin

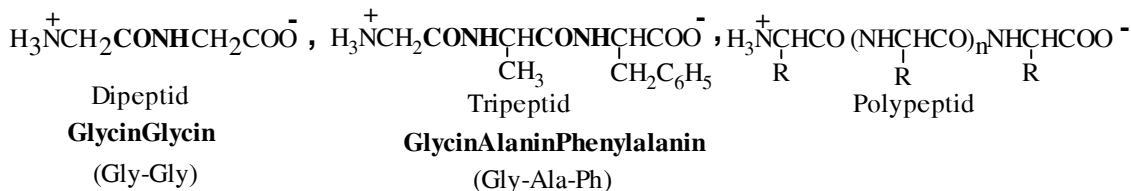


2. PEPTID

2.1. Định nghĩa

Peptid là amid được hình thành do các chức acid và chức amin của acid amin tương tác với nhau. Chức amid -NHCO- được gọi là liên kết peptid.

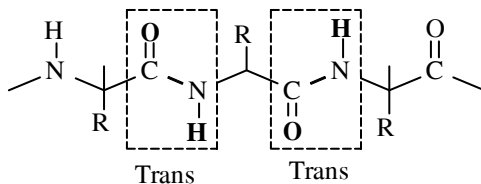
Tùy thuộc số gốc acid amin có trong phân tử người ta phân chia các loại peptid: dipeptid, tripeptid..., polypeptid. Các peptid có phân tử lượng đến 10.000 là polypeptid. Peptid có phân tử lượng lớn hơn là những protid.



2.2. Cấu tạo polypeptid

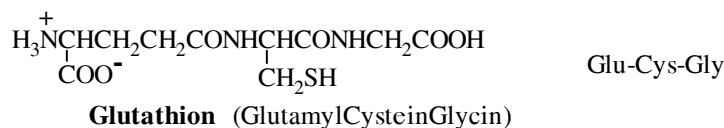
2.2.1. Cấu tạo

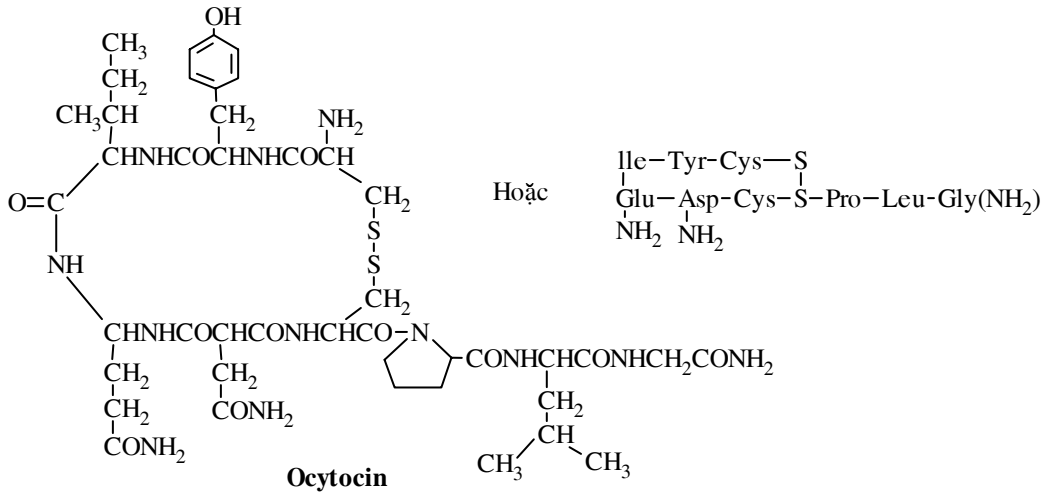
Các phương pháp vật lý đã xác định chức amid (liên kết peptid) có cấu tạo phẳng và có cấu hình *trans*.



Có nhiều trường hợp acid amin có 2 nhóm acid hoặc các nhóm chức khác (OH, SH...). Các nhóm chức này có trong gốc R là cơ sở làm cho cấu trúc của protid có các hình dạng khác nhau.

Ví dụ: Phân tử tripeptid *glutathion*, nonapeptid *ocytocin* minh họa điều đó:

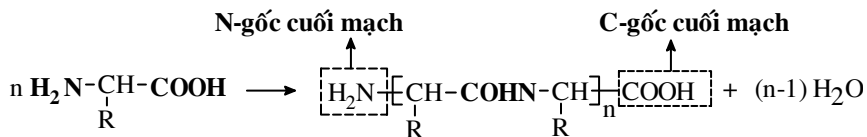




2.2.2. Xác định cấu trúc của peptid

- Có những acid amin nào trong phân tử.
- Có bao nhiêu phân tử acid amin trong phân tử.
- Trật tự liên kết của các acid amin trong phân tử.

a. Áp dụng phương pháp xác định các gốc cuối mạch peptid:



- Nhóm *N-gốc cuối mạch* chứa chức amin tự do được xác định với thuốc thử 2,4-dinitrofluorobenzen (NO₂)₂C₆H₃F hoặc với hợp chất phenylisothiocyanat C₆H₅NCS.
- Nhóm *C-gốc cuối mạch* chứa chức acid tự do được xác định nhờ enzym carboxypeptidase có trong ruột.

b. Áp dụng phương pháp thủy phân từng phần.

Để xác định số lượng và trật tự sắp xếp các acid amin trong phân tử.

2.3. Tổng hợp peptid

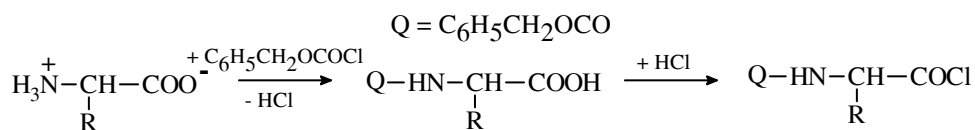
Phương pháp trùng ngưng acid amin chỉ áp dụng để điều chế các peptid đơn giản.

Phương pháp có hiệu quả là phương pháp ghép lần lượt các acid amin lại với nhau.

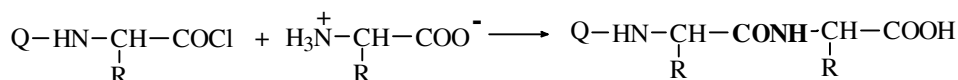
Có các giai đoạn để thực hiện một quá trình tổng hợp peptid như sau:

2.3.1. Bảo vệ nhóm chức amin

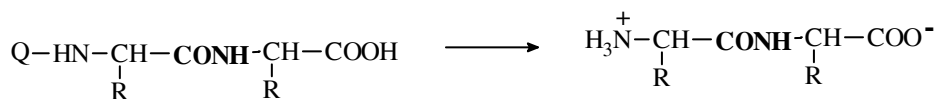
Thực hiện phản ứng acyl hóa bằng carbobenzyloxylchlorid (benzylchloroformiat) $C_6H_5CH_2OCOCl$ và chuyển nhóm acid thành clorid acid.



2.3.2. Tạo liên kết peptid



2.3.3. Giải phóng chức amin



Nhà hóa học Du Vigneaud và cộng sự (1963) đã tổng hợp toàn phần phân tử Insulin có 51 acid amin theo thứ tự xác định.

3. PROTID

3.1. Định nghĩa

Protid là những polypeptid có phân tử lượng lớn (>10.000).

3.2. Phân loại: Có nhiều cách phân loại protid

- Protid có 2 loại, loại protid dạng sợi (không tan trong nước) và protid dạng hình cầu (tan được trong nước, tan trong dung dịch acid, base hoặc dung dịch muối).
- Cách phân loại phổ biến: Protid đơn giản (protein) và protid phức tạp (proteid). *Protid đơn giản* còn gọi là protein, khi thủy phân chỉ thu được các acid amin.

Protein đơn giản tan được trong nước (hoặc acid và kiềm), bị đông vón khi có tác dụng của nhiệt thì và bị kết tủa khi bão hòa bằng dung dịch nhôm sulfat.

Thuộc loại này có: albumin, globulin, prolamin, glutelin, các chất giống albumin (albuminoid, scleroprotein) như keratin, collagen...

Protid phức tạp (conjugated protein) là những protein chứa các nhóm không phải protein như: Acid nucleic, chromoprotein, glycoprotein, phosphoprotein, lipoprotein và protein chứa kim loại nặng.

3.3. Cấu tạo của protid. Có 3 kiểu cấu tạo:

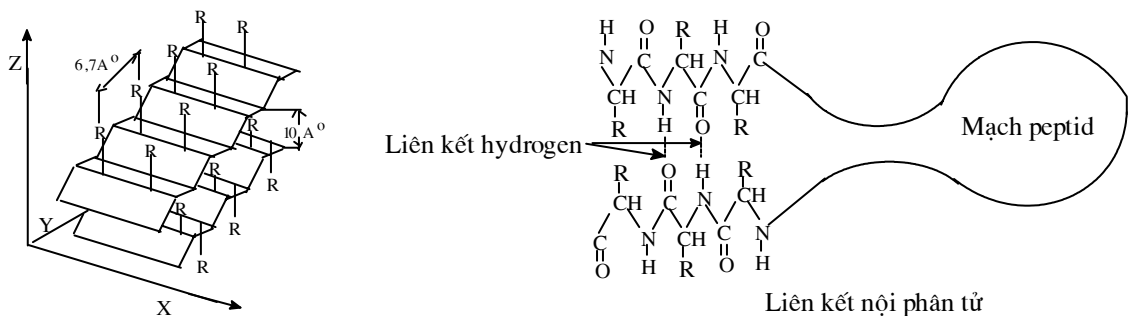
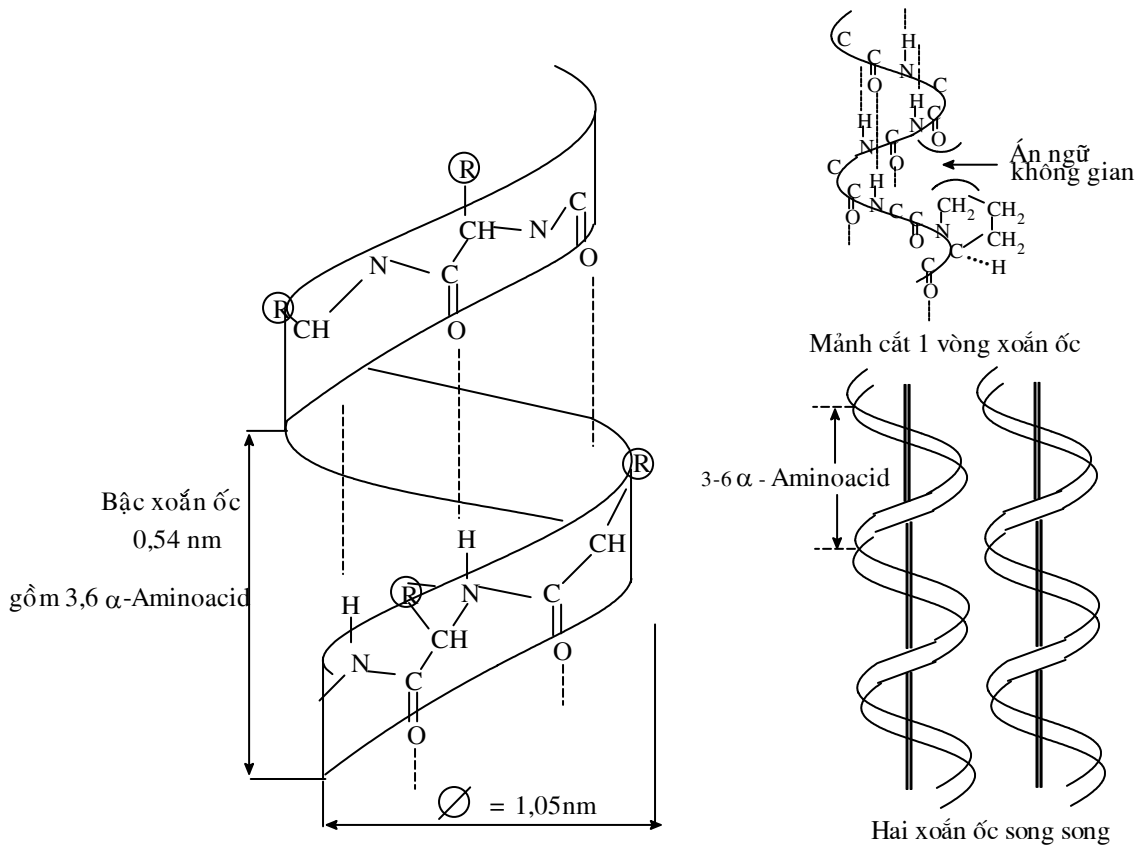
3.3.1. Cấu trúc bậc một

Chỉ số lượng, thành phần và thứ tự nối tiếp của các acid amin thành mạch polypeptid. Các acid amin liên kết với nhau thành một mạch đơn.

Ví dụ: $\text{NH}_2\text{-A-CO-NH-B-COOH}$. hay $\text{HOOC-A-NH-CO-B-NH}_2$

3.3.2. Cấu trúc bậc hai

Mạch polypeptid có dạng xoắn ốc hay gấp khúc do liên kết hydro giữa các nhóm chức C=O , NH_2 , NH_3^+ , COOH và COO^- của hai liên kết amid khác nhau.



3.3.3. Cấu trúc bậc ba

Là hình dáng riêng biệt *thật* trong không gian 3 chiều cho toàn bộ đại phân tử protein và kích thước có thể xác định chính xác.

Khi cuộn lại với nhau hoặc uốn khúc để được peptid dạng xoắn thì các gốc acid amin trong chuỗi peptid đều hướng ra ngoài và các chức hóa học có trong các gốc này có thể tương tác với nhau. Kết quả là trên phân tử protid có các vị trí lồi lõm. Chính cấu hình không gian cấp III có các chỗ lồi lõm mang theo các nhóm chức bên ngoài là nguyên nhân làm phân tử protid có hoạt tính sinh học đặc thù.

Ví dụ: -SH (sulfurhydryl) với SH tạo liên kết disulfur (-S-S-), nó là liên kết cơ bản để duy trì cấu trúc cấp III. Hoặc OH với COOH tạo ester (-O-CO-). Nhóm COOH với NH₂ tạo muối amoni (-COONH₄).

3.3.4. Cấu trúc bậc bốn

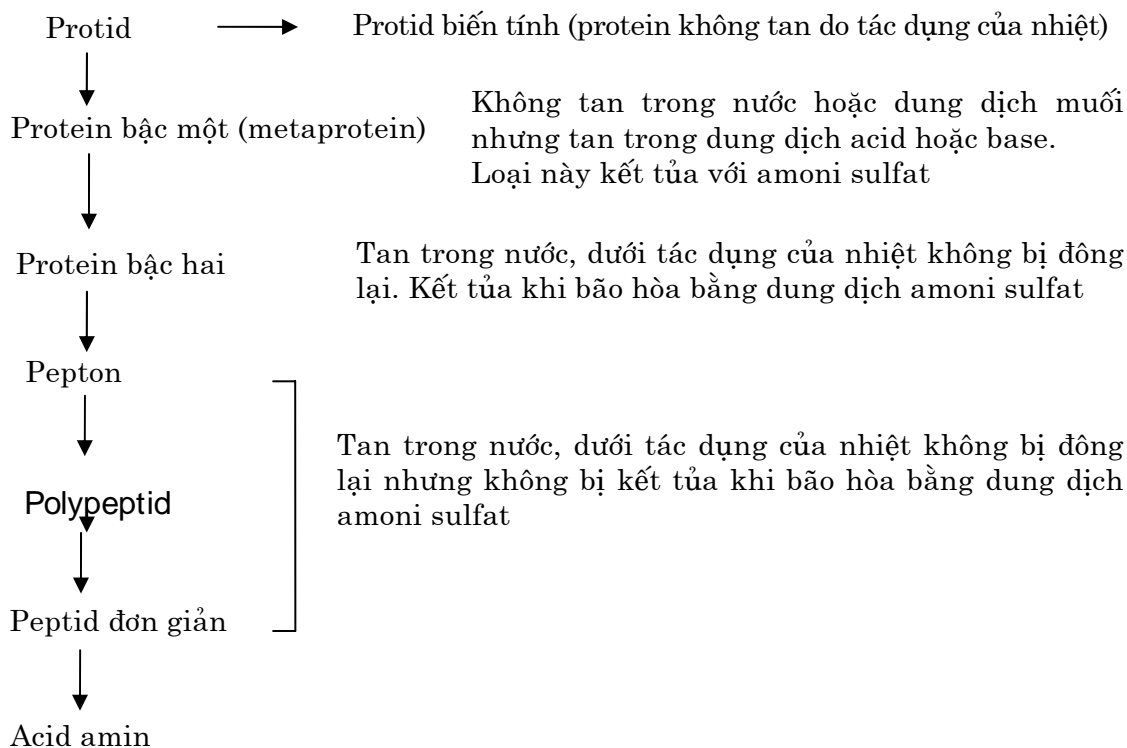
Giống cấu trúc bậc ba nhưng các lực hút tác dụng giữa các phân tử là khác nhau.

3.4. Tính chất của protid

Protid là những chất keo, không có nhiệt độ nóng chảy đặc trưng. Protid có tính quang hoạt và quay trái. Các enzym và một số hormon như insulin là những protein.

Protein có thể bị đông kết khi có tác dụng của nhiệt, acid và base mạnh (sự kết tủa không hoàn nguyên). Protein bị kết tủa không hoàn nguyên gọi là protein biến tính (denatured). Sự biến tính làm thay đổi độ hoà tan, tác dụng sinh học,... của protid.

Các sản phẩm thủy phân do acid, base hoặc các enzym lần lượt qua các giai đoạn:



BÀI TẬP

1. Viết công thức cấu tạo của các acid amin có tên gọi sau:

Glycin, (+)-Alanin, (+)-Valin, (-)-Leucin, Isoleucin, (+)-Lysin, Acid (+)-glutamic, (+)-Glutamin, (-)-Methionin, (-)-Phenylalanin, (-)-Tryptophan, (-)-Histidin.

2. Bằng phương pháp nào có thể tăng tốc độ phản ứng ester hóa và phản ứng acyl hóa của acid amin?

3. Trong dung dịch kiềm mạnh, acid amin chứa 2 nhóm chức $-\text{NH}_2$ và $-\text{COO}^-$. Nhóm chức nào có tính base mạnh hơn? Khi thêm acid vào thì nhóm nào bị proton hóa trước tiên và hợp chất nào được tạo thành?

4. Trong dung dịch acid mạnh, acid amin chứa 2 nhóm chức $-\text{NH}_3^+$ và $-\text{COOH}$. Nhóm chức nào có tính acid mạnh hơn? Nhóm nào dễ nhường proton hơn khi thêm kiềm vào và hợp chất nào được tạo thành?

5. Hãy chọn chất đầu để tổng hợp các acid amin theo các phương pháp đã cho:

- Amin hóa trực tiếp để điều chế: glycin, alanin, valin, leucin, acid asparagic.
- Tổng hợp các chất Glycin, Leucin theo phương pháp Gabriel.
- Tổng hợp các chất Valin, Isoleucin theo phương pháp malonat.

6. Những chất nào được tạo thành khi cho glycin tác dụng với các chất sau:

Dung dịch NaOH; dung dịch HCl; benzoylclorid + dung dịch NaOH anhydrid acetic; $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4$; Carbobenzyloxyclorid $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCl}$.

Chương 30

HỢP CHẤT DỊ VÒNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Giải thích được tính thơm của các loại hợp chất dị vòng.
2. Nêu được danh pháp và đọc được tên theo thông thường các hợp chất dị vòng.
3. Trình bày được công thức cộng hưởng dị vòng 5 và 6 cạnh.

1. ĐỊNH NGHĨA

Dị vòng là những hợp chất vòng. Vòng được tạo thành không những do các nguyên tử carbon mà còn có các nguyên tố khác như oxy O, nitơ N, lưu huỳnh S. Các nguyên tố này gọi là dị tố.

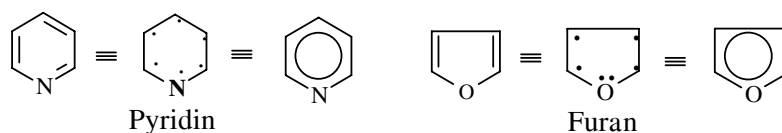
2. PHÂN LOẠI HỢP CHẤT DỊ VÒNG

Tùy theo cấu tạo, có thể chia hợp chất dị vòng thành 2 loại chính:

Dị vòng thơm và dị vòng không thơm.

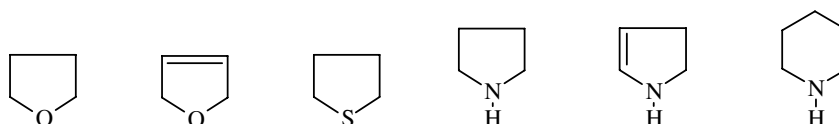
Dị vòng thơm là những dị vòng có cấu trúc điện tử của vòng phù hợp với công thức Huckel $(4n+2) e\pi$

Ví dụ:



Dị vòng không thơm là dị vòng no hoặc chưa no:

Ví dụ:



Trong các hợp chất dị vòng thì dị vòng thơm là quan trọng.

Phân loại dị vòng thơm như sau:

2.1. Dị vòng 5 cạnh, 6 cạnh có 1 dị tố

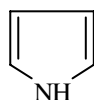
2.1.1. Dị vòng 5 cạnh, 6 cạnh có 1 dị tố



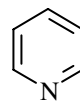
Furan



Thiophen

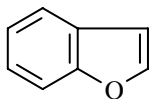


Pyrrol

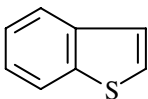


Pyridin

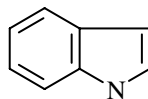
2.1.2. Dị vòng 5 cạnh, 6 cạnh ngưng tụ với vòng benzen



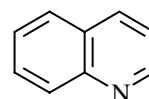
Benzofuran



Benzothiophen



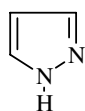
Benzopyrrol



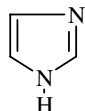
Benzopyridin (Quinolin)

2.2. Dị vòng 5 cạnh, 6 cạnh có nhiều dị tố

2.2.1. Hai dị tố giống nhau



Pyrazol



Imidazol



Pyridazin



Pyrimidin



Pyrazin

2.2.2. Hai dị tố khác nhau

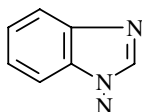


Oxazol

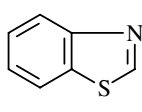


Thiazol

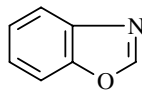
2.2.3. Dị vòng 5 cạnh, 6 cạnh có 2 dị tố ngưng tụ với vòng benzen



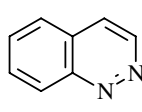
Benzoimidazol



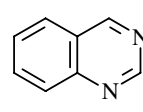
Benzothiazol



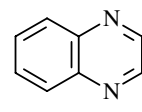
Benzoxazol



Benzopyridazin

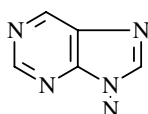


Benzopyrimidin

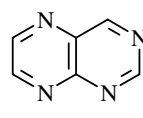


Benzopyrazin

2.3. Các dị vòng ngưng tụ với nhau



Purin

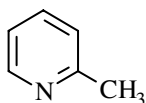


Pteridin

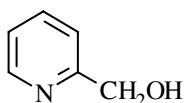
3. DANH PHÁP HỢP CHẤT DỊ VÒNG

3.1. Danh pháp thông thường

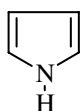
Danh pháp thông thường xuất phát từ nguồn gốc hoặc tính chất của một hợp chất có trong thiên nhiên.



Gọi là Picolin vì chất này lấy từ nhựa than đá (coaltar). Theo tiếng Latinh *Picatus* có nghĩa là giống nhựa hắc ín (tarry).



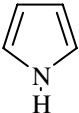
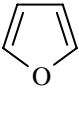
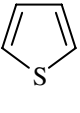
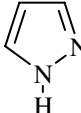
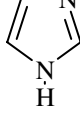
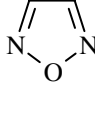
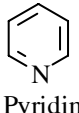
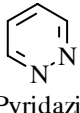
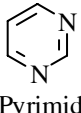
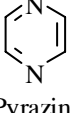
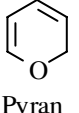
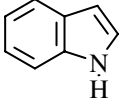
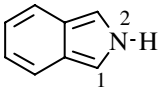
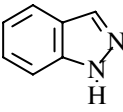
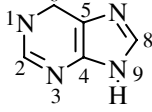
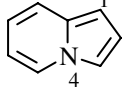
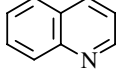
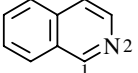
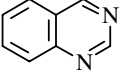
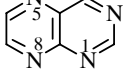
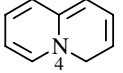
Đây là một alcol trích ly từ cám (bran) gọi là "furfurol" có nghĩa là dầu cám.

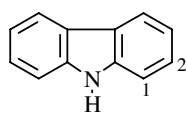


Gọi là "Pyrrol". Pyrrol theo tiếng Hy Lạp có nghĩa là cháy đỏ, vì mẫu gỗ thông có tẩm acid dễ bốc cháy với picolin.

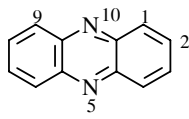
Tên thông thường không phản ánh cấu trúc phân tử. Danh pháp thông thường của hơn 60 hợp chất dị vòng trở thành phổ biến như là một quy ước của hệ thống danh pháp IUPAC. Sau đây là danh pháp thông thường của các chất được quy ước như là danh pháp quốc tế:

Bảng 30.1: Các hợp chất có tên thông thường quy ước.

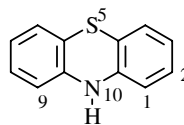
 Pyrrol	 Furan	 Thiophen	 Pyrazol	 Imidazol	 Furazan
 Pyridin	 Pyridazin	 Pyrimidin	 Pyrazin	 a.Pyran	
 Indol	 Isoindol	 Indazol	 Purin	 Indolizin	
 Quinolin	 Isoquinolin	 Quinazolin	 Pteridin	 Quinolizin	



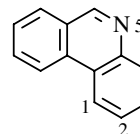
Carbazol



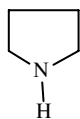
Phenazin



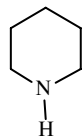
Phenothiazin



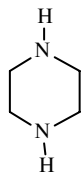
Phenanthridin



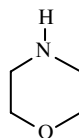
Pyrolidin



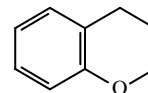
Piperidin



Piperazin



Morpholin



Chroman

Đánh số các dị vòng theo quy ước:

- Xuất phát từ dị tố và theo chiều của dị vòng.
- Đối với hợp chất đa vòng thì đánh số bắt đầu từ nguyên tử cạnh vòng kết hợp.

3.2. Danh pháp hệ thống đối với hợp chất đơn vòng

Danh pháp Hantzsh -Widman

Hantzsh-Widman đã đề nghị hệ thống danh pháp đối với hợp chất đơn vòng được ứng dụng rộng rãi như sau: Tên gọi của dị vòng gồm 2 phần.

- Phần tiếp đầu ngữ (Prefixes): Chỉ tên các dị tố.
- Phần thân (stems): Chỉ khung vòng, độ lớn của vòng no hoặc chưa no có số nối đôi lớn nhất.

Bảng 30.2: Tiếp đầu ngữ chỉ tên các dị tố.

Dị tố	Hóa trị	Tiếp đầu ngữ
Oxy	O	Oxa
Lưu huỳnh	S	Thia
Selen	Se	Selena
Telur	Te	Telura
Nitơ	N	Aza
Phosphor	P	Phospha
Arsen	As	Arsa
Silic	Si	Sila
Germani	Ge	Germa
Bo	B	Bora

Bảng 30.3: Tên gọi phần thân các vòng đơn

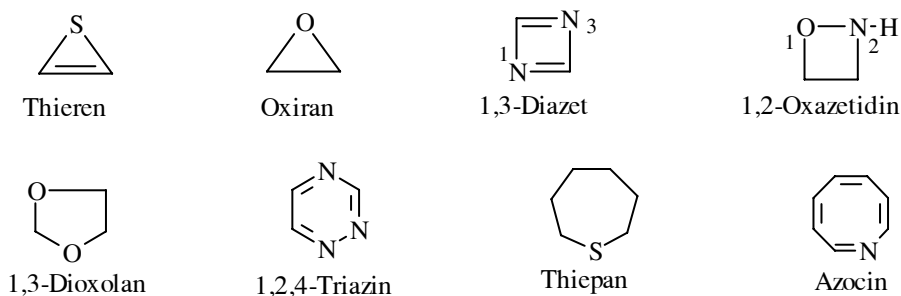
Độ lớn của vòng	Vòng không có N		Vòng có N	
	Vòng chưa no	Vòng no	Vòng chưa no	Vòng no V
3	iren	iran	irin	iridin
4	et	etan	et	etidin
5	ol	olan	ol	olidin
6	in	inan	in	perhydro
7	epin	epan	epin	perhydro
8	ocin	ocan	ocin	perhydro
9	onin	onan	onin	perhydro
10	ecin	ecan	ecin	perhydro

– Nguyên tắc đánh số:

+ Nếu dị vòng có nhiều dị tố thì đánh số theo chiều ưu tiên theo thứ tự các dị tố sắp xếp trong bảng 30.2: O > S > N > P

+ Nếu dị vòng có nhiều dị tố cùng loại thì bắt đầu từ dị tố cao nhất và dùng các chữ *di, tri, tetra...* để chỉ số lượng dị tố cùng loại.

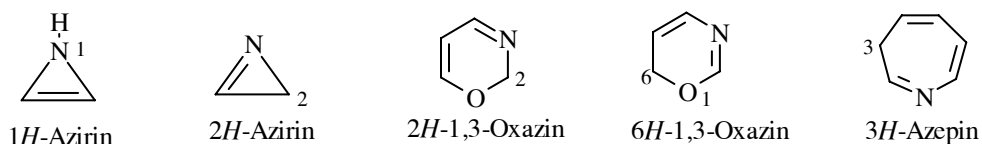
Ví dụ:



Khi hệ thống vòng có số nối đôi cực đại đã được no hóa dần, cách gọi tên như sau:

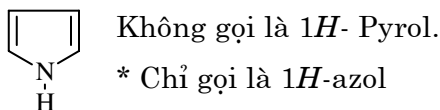
Vị trí của *nguyên tố bão hòa* được đánh số kèm theo tiếp đầu ngữ (preffixe) **H** và gọi tên của dị vòng chưa no (với số nối đôi cực đại) tương ứng.

Ví dụ:



Cách gọi tên như thế này không áp dụng với cách gọi tên theo danh pháp thông thường.

Ví dụ:

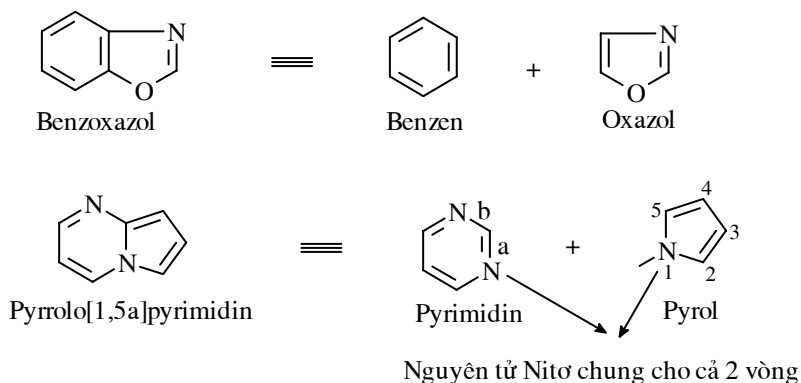


3.3. Danh pháp của hệ thống vòng ngưng tụ

Phần lớn các hợp chất dị vòng đều chứa hai hay nhiều vòng ngưng tụ với nhau. Một số hợp chất loại vòng ngưng tụ đã có tên thông thường quy ước. Nhưng phần lớn hợp chất loại này phải có danh pháp hệ thống để dễ dàng khi gọi tên chúng.

Tên gọi các dị vòng ngưng tụ phải xuất phát từ nguyên tử chung thuộc cả hệ thống vòng. Tên gọi dị vòng ngưng tụ được gọi bằng cách kết hợp tên gọi của các dị vòng riêng biệt.

Ví dụ:



3.3.1. Nguyên tắc gọi tên

Phải biết cách chọn và gọi tên các thành phần ngưng tụ với nhau.

- Tên gọi các thành phần ngưng tụ phải là tên thông thường đã được quy ước.

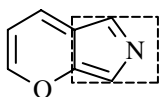
Nếu hợp chất đơn vòng chưa có tên thông thường quy ước thì dị vòng đó gọi tên theo hệ thống Hantzsch-Widman. Vòng lớn có tên gọi thông thường quy ước sẽ được chọn ưu tiên. Ví dụ nếu trong hệ thống đa vòng có chứa vòng indol và pyrrol thì vòng indol sẽ được chọn hơn là vòng pyrrol.

- Tên gọi của dị vòng ngưng tụ có hai thành phần: Thành phần cơ sở và thành phần thứ hai. Ví dụ: Trong công thức Pyrrolo [1,5-*a*] pyrimidin thì pyrimidin là thành phần cơ sở. Pyrrol là thành phần thứ hai.

3.3.2. Cách chọn thành phần cơ sở theo quy tắc sau

- Nếu dị vòng chỉ có một thành phần nitơ N: chọn thành phần cơ sở chứa nitơ.

Ví dụ:

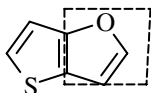


Thành phần cơ sở là pyrrol



- Nếu dị vòng không có nitơ: chọn thành phần cơ sở là vòng có dị tố cao hơn.

Ví dụ:

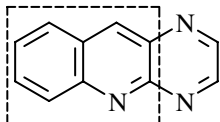


Thành phần cơ sở là Furan

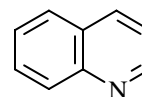


- Nếu vòng ngưng tụ có số vòng lớn hơn hai vòng: chọn thành phần cơ sở chứa số vòng lớn nhất.

Ví dụ:

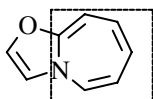


Thành phần cơ sở là quinolin

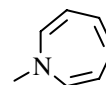


- Nếu hai vòng có độ lớn khác nhau: chọn vòng lớn nhất là thành phần cơ sở.

Ví dụ:

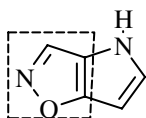


Thành phần cơ sở là vòng 7 cạnh azepin



- Các vòng chứa số dị tố khác nhau: chọn vòng có số dị tố nhiều nhất.

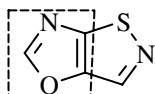
Ví dụ:



Thành phần cơ sở là vòng isoxazol



- Có sự khác nhau về số loại dị tố trên 2 vòng: Chọn vòng có nguyên tử với vị trí lớn nhất (sắp xếp theo thứ tự lớn giảm dần trong bảng 30.2).



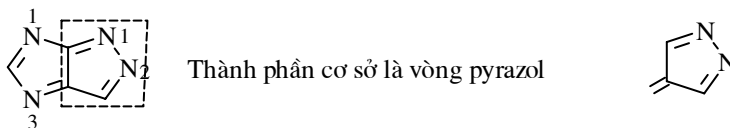
Thành phần cơ sở là vòng oxazol



Vì vòng oxazol chứa oxy có thứ tự ưu tiên hơn lưu huỳnh trong vòng thiazol.

- Thành phần cơ sở là vòng có dị tố được đánh số nhỏ hơn.

Ví dụ:



3.3.3. Cấu tạo tiếp đầu ngữ

Tên của thành phần thứ hai như là tiếp đầu ngữ của thành phần cơ sở. Cấu tạo tiếp đầu ngữ bằng cách thêm chữ "O" sau tên gọi của dị vòng thứ hai.

Ví dụ: Tên dị vòng là pyrazin thì cấu tạo thành tiếp đầu ngữ là pyrazino

Tên dị vòng là pyrol có cấu tạo thành tiếp đầu ngữ là Pyrolo

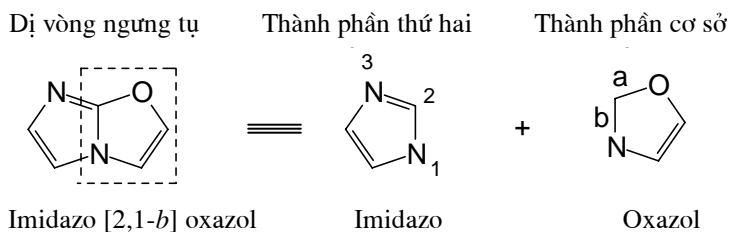
Bảng 30.4: Một số ngoại lệ về tiếp đầu ngữ

Tên dị vòng	Tên tiếp đầu ngữ
Furan	Furo
Imidazol	Imidazo
Isoquinolin	Isoquino
Pyridin	Pyrido
Quinolin	Quino
Thiophen	Thieno

3.3.4. Ký hiệu và gọi tên

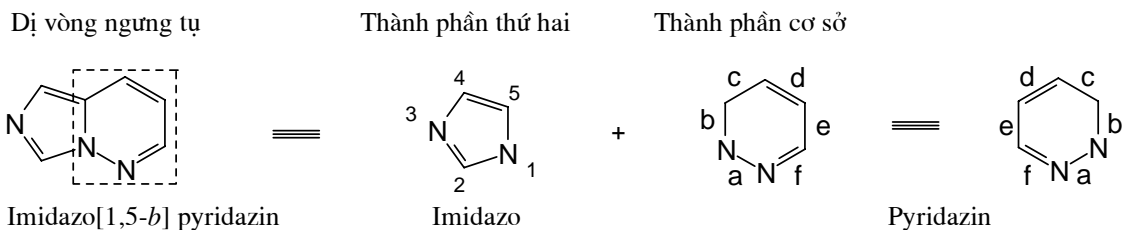
Các cạnh của vòng trong thành phần cơ sở được ký hiệu bằng các chữ cái *a, b, c, d, e...* theo chiều đánh số. Các nguyên tử tạo vòng của thành phần thứ hai được đánh số bằng các chữ số 1, 2, 3.. (như đánh số dị vòng). Cạnh chung của cả 2 vòng được gọi theo chữ số của thành phần thứ 2 và chữ cái của thành phần cơ sở (tất cả đặt trong dấu móc vuông).

Ví dụ 1:



Chọn oxazol là thành phần cơ sở vì oxazol có oxy O ưu tiên hơn nitơ N trong vòng imidazol.

Ví dụ 2:

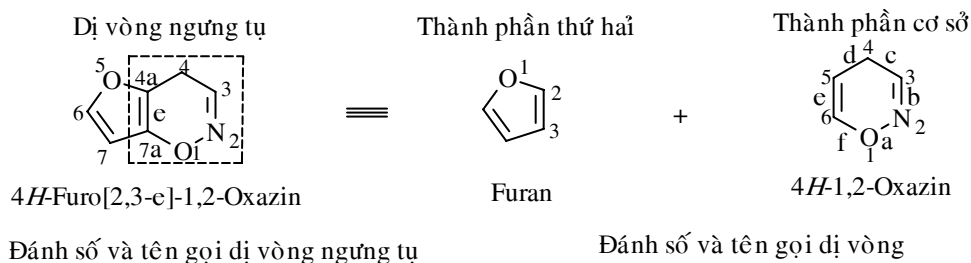


Chọn pyridazin là thành phần cơ sở vì pyridazin là vòng lớn hơn vòng imidazol.

3.3.5. Cách đánh số trên dị vòng ngưng tụ

Cách đánh số trên dị vòng ngưng tụ không phụ thuộc vào cách đánh số trên các thành phần cơ sở và thành phần thứ hai. Đánh số trên dị vòng ngưng tụ xuất phát từ nguyên tử cạnh nguyên tử đầu cầu (nguyên tử chung cho 2 vòng) đi theo chiều sao cho các dị tố có số nhỏ nhất. Nếu không thỏa mãn điều kiện này thì dị tố được ưu tiên đánh số bé nhất. "Chỉ số hydro" **H** được chỉ ra trên hệ vòng đơn (nếu có).

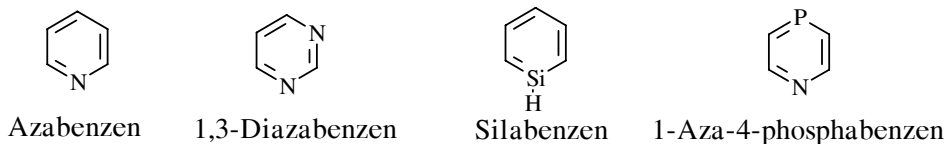
Ví dụ:



3.4. Danh pháp thế

Có thể xem hợp chất dị vòng là hợp chất vòng hydrocarbon mà một hay nhiều nguyên tử carbon được thay thế bởi các dị tố. Vì vậy gọi tên như sau:

- Tên dị tố như là tiếp đầu ngữ và tên hydrocarbon vòng tương ứng.



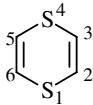
Các tiếp đầu ngữ ghi trong bảng 2 được sử dụng trong danh pháp thế.

Danh pháp thế ít thông dụng với hợp chất dị vòng.

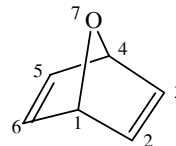
Danh pháp thế thường được sử dụng với hợp chất dị vòng chứa các dị tố ít phổ biến và hay áp dụng danh pháp thế để gọi tên các hợp chất vòng spiro, hợp chất vòng có cầu (đa vòng ngưng tụ).



Oxacyclopentan



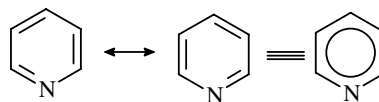
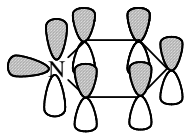
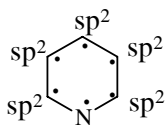
1,4-Dithiacyclohexa-2,5-dien



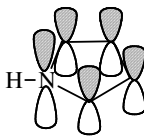
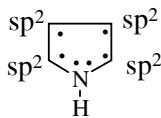
7-Oxabicyclo[2,2,1]hepta-2,5-dien

4. CẤU TẠO CÁC DỊ VÒNG THƠM

Vòng được tạo thành do sự xen phủ của nguyên tử carbon trạng thái lai hóa sp^2 và các orbital của các dị tố. Hệ thống điện tử của dị vòng thơm là hệ liên hợp và số điện tử trong vòng phù hợp với công thức Huckel ($4n+2$) điện tử π .



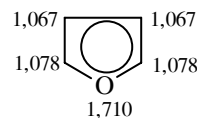
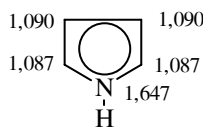
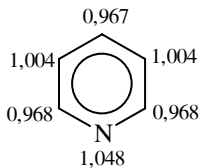
Cấu tạo của pyridin



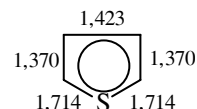
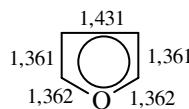
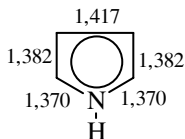
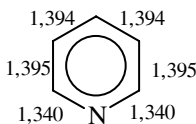
Cấu tạo của pyrrol

- Mật độ điện tử.

Mật độ điện tử trên các nguyên tử có khác nhau tùy theo vị trí của chúng trong dị vòng.



- Độ dài liên kết



Căn cứ vào độ dài liên kết có thể xác định dị vòng thơm hoặc không thơm. Các số liệu về độ dài liên kết của dị vòng thơm và không thơm trong bảng 30.5.

Bảng 30.5: Độ dài liên kết trong các dị vòng

C-C	1,48	C=C	1,34
C-N	1,45	C=N	1,27
C-O	1,36	C=O	1,22
C-S	1,75	C=S	1,64
N-N	1,41	N=N	1,23

– Năng lượng cộng hưởng và năng lượng thơm hóa.

Theo phương pháp tính gần đúng Huckel, giá trị năng lượng cộng hưởng được đặc trưng với giá trị β . β là giá trị của tích phân cộng hưởng. Giá trị năng lượng thơm hóa có đơn vị là $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Giá trị năng lượng cộng hưởng (REPE) và năng lượng thơm hóa của một số dị vòng trình bày trong bảng 30-6 và 30-7 (giá trị lý thuyết).

Bảng 30.6: Giá trị năng lượng cộng hưởng và năng lượng thơm hóa (theo lý thuyết)

Dị vòng	Năng lượng cộng hưởng (β)	Năng lượng thơm hóa ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
Pyridin	0,058	107
Pyrimidin	0,049	104
Pyrazin	0,049	103
Quinolin	0,052	-
Isoquinolin	0,051	-
Pyrol	0,039	94
Pyrazol	0,055	-
Imidazol	0,042	-
Thiophen	0,032	69
Furan	0,007	51
Indol	0,047	-
Benzofuran	0,036	-
Benzo[b]thiophen	0,044	-
Isoindol	0,029	-
Isobenzofuran	0,002	-
Benzo[c]thiophen	0,025	-

Bảng 30.7: Năng lượng cộng hưởng thực nghiệm một số dị vòng

Hợp chất	Kcal.mol ⁻¹	Kj.mol ⁻¹
Benzen	35,9	150
Pyridin	27,9	117
Quinolin	48,4	200
Pyrol	21,6	90
Indol	46,8	196
Thiophen	29,1	122
Furan	16,2	68

Qua các giá trị trên chúng ta thấy rằng:

Benzen có tính thơm mạnh hơn pyridin và các dị vòng 5 cạnh một dị tố.

Benzen có tính thơm yếu hơn quinolin và indol.

Có thể so sánh tính thơm: Benzen > Thiophen > Pyridin > Pyrol > Furan

Các đặc trưng về cấu tạo còn thể hiện qua các giá trị về phổ tử ngoại UV, phổ hồng ngoại IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR.

Bảng 30.8: Phổ tử ngoại của một số hợp chất dị vòng

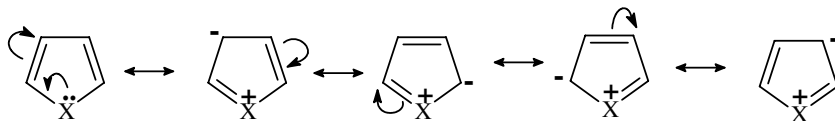
Hợp chất	$\lambda_m (\pi \rightarrow \pi^*)$	$\log \epsilon$	$\lambda_m (\pi \rightarrow \pi^*)$	$\log \epsilon$
Benzen	256	2,40		
Pyridin	251	3,30	270	2,65
Pyridazin	246	3,11	340	2,50
Pyrimidin	243	3,31	298	2,51
Pyrazin	260	3,75	328	3,02
1,2,4,5-tetrazin	252	3,33	542	2,92
Naphtalen	218 ; 275 ; 311	5,10; 3,75; 2,39	-	-
Quinolin	225 ; 270 ; 311	4,48; 3,59; 3,37	-	-
Isoquinolin	217 ; 266 ; 317	4,57; 3,61; 3,49	-	-
Quinazolin	220 ; 267 ; 311	4,61; 3,45; 3,32	330	2,30
1,5-Naphtyridin	206 ; 257 ; 308	4,73; 3,69; 3,84	330	2,70
Indol	215 ; 226 ; 279	4,38; 3,70; 3,62		

5. TÍNH CHẤT HÓA HỌC CỦA DỊ VÒNG CÓ TÍNH THƠM

5.1. Tính thơm của dị vòng

Các dị vòng thơm có hệ thống liên hợp cho nên các dị vòng có sự phân bố mật độ điện tử trên các nguyên tử. Có thể minh họa các công thức giới hạn (công thức trung gian) của một số dị vòng như sau:

– Dị vòng thơm 5 cạnh:

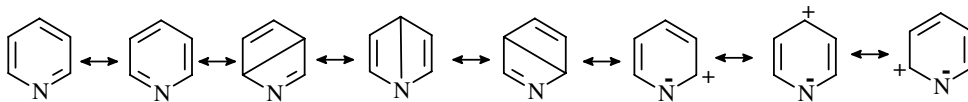


X là S, N-H, O

Nhận xét: Tại các vị trí có điện tích (-) dễ xảy ra phản ứng thế ái điện tử ở vị trí 2 và 3. Vòng thơm 5 cạnh có hệ thống dien liên hợp nên thể hiện tính chất của hydrocarbon chứa no. Có các phản ứng cộng hợp, phản ứng cộng Diels - Alder, phản ứng oxy hóa.

– Dị vòng thơm 6 cạnh:

Các công thức cấu tạo và công thức giới hạn có thể có của dị vòng pyridin:



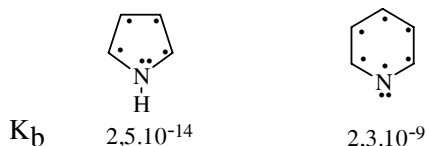
Nhận xét:

Điện tích âm tập trung trên dị tố. Pyridin có tính base.

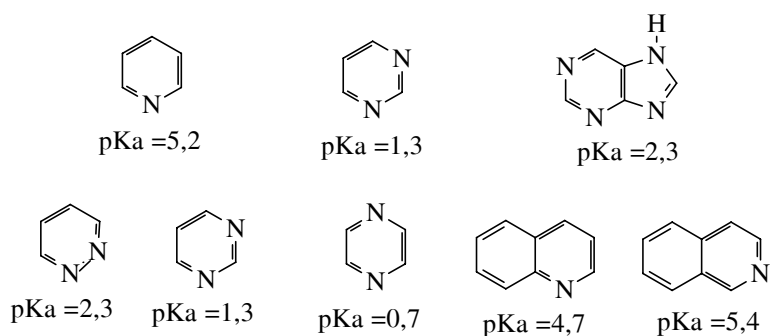
Điện tích dương xuất hiện ở carbon 2,4, 6. Phản ứng thế ái nhân xảy ra ở các vị trí này. Ở dị vòng thơm 6 cạnh, phản ứng thế ái điện tử xảy ra khó khăn tại vị trí 3, 5. Dị vòng thơm 6 cạnh có cấu trúc như benzen cho nên nhân dị vòng khó bị oxy hóa. Cũng như các đồng đẳng của benzen, dị vòng chỉ bị oxy hóa ở mạch nhánh.

5.2. Tính chất của dị tố

Dị tố có điện tích âm hoặc có cặp điện tử không liên kết nên dị vòng có tính base. Cặp điện tử của dị tố trên dị vòng thơm 5 cạnh đã tham gia tạo hệ thống thơm (hệ thống lục tử) cho nên tính base của dị vòng thơm 5 cạnh yếu hơn tính base của dị vòng thơm 6 cạnh. Tính base của pyridin mạnh hơn pyrrol là do cặp điện tử tự do trên nitơ không tham gia hệ thống thơm. Pyridin thể hiện tính base như một amin bậc ba.



Tính base của dị vòng không phụ thuộc vào số lượng dị tố có trong vòng. Yếu tố phân bố mật độ điện tử và yếu tố lập thể ảnh hưởng mạnh đến tính base.



BÀI TẬP

1- Gọi tên các chất sau:

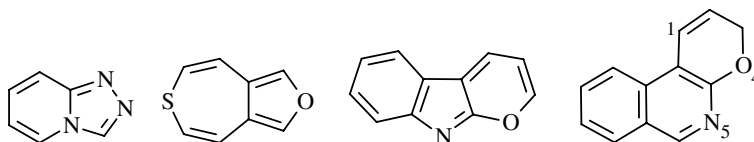


- a- Theo danh pháp thông thường.
- b- Theo danh pháp Hantzsch -Widman.
- c- Theo danh pháp thế.

2- Vẽ công thức cấu tạo các chất có tên gọi sau:

- | | |
|------------------------------------|--|
| a- 1,8-Diazanaphthalen; | b- 1-Oxa-2-azacyclobut-2-en; |
| c- Selenacyclopentan; | d- 1-Thia-3-azacycloheptatrien; |
| e- 2H-1,2-benzoxazin; | g- Thieno [3,4- <i>b</i>]furan; |
| h- Furo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin ; | i- 4H-[1,3]thiazino[3,4- <i>a</i>]azepin. |

3- Gọi tên các chất sau đây theo danh pháp Hantzsch -Widman.



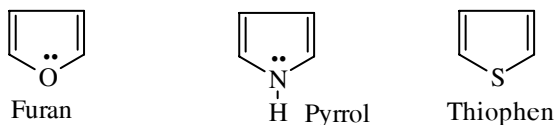
Chương 31

HỢP CHẤT DỊ VÒNG 5 CẠNH 1 DỊ TỐ

MỤC TIÊU

1. Giải thích được cấu tạo của furan, pyrrol và thiophen.
2. Trình bày được tính chất hóa học của chúng.

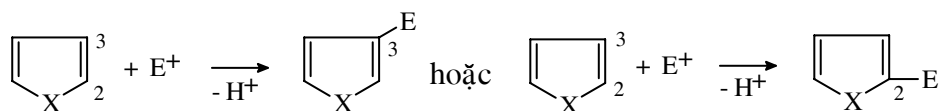
Furan, pyrrol, thiophen là những dị vòng đơn giản nhất của hợp chất dị vòng 5 cạnh một dị tố.



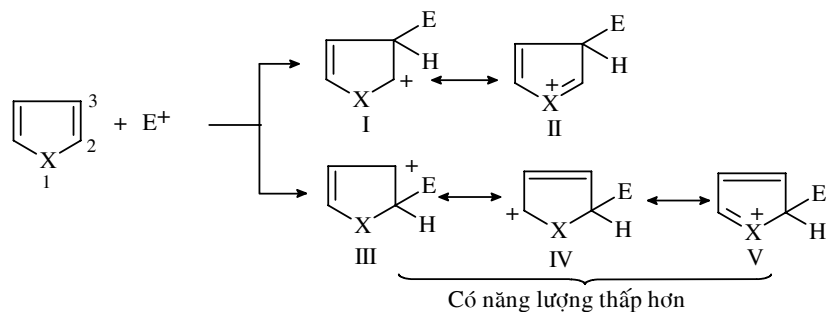
Các dị vòng 5 cạnh 1 dị tố như là các dien liên hợp. Furan như là một ether vòng, pyrrol như là một amin vòng và thiophen như là một sulfid vòng. Nhưng những hợp chất này không thể hiện đầy đủ tính chất của một ether, amin, sulfur. Ví dụ: ở điều kiện thường thiophen không bị oxy hóa (phản ứng đặc trưng của sulfur), pyrrol không có tính base như một amin.

Cặp điện tử tự do trên dị tố cùng với các điện tử p của những nguyên tử carbon xen phủ với nhau tạo hệ thống liên hợp có tính thơm nên đã làm mất đi tính chất cơ bản của ether, amin và sulfid.

Các dị vòng thơm 5 cạnh một dị tố thể hiện những tính chất của hydrocarbon thơm như phản ứng thế ái điện tử: phản ứng nitro hóa, phản ứng sulfon hóa, phản ứng halogen hóa, phản ứng acyl hóa theo Friedel -Crafts và cũng có thể tham gia phản ứng Reimer -Tieman, phản ứng ngưng tụ với muối diazoni. Phản ứng thế ái điện tử ở hợp chất dị vòng thơm 5 cạnh một dị tố có thể xảy ra theo sự định hướng như sau:



Nếu tác nhân thế ái điện tử E^+ tương tác vào vị trí 3 sẽ tạo thành 2 carbocation có thể có là I và II. Nếu tác nhân E^+ tương tác vào vị trí 2 thì tạo thành 3 carbocation có thể có là III, IV và V.

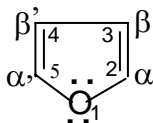


Thực tế khi tác nhân ái điện tử tương tác vào vị trí 2 thì carbocation bền vững hơn (vì có 3 trạng thái carbocation). Vậy sự thế ái điện tử vào dị vòng thơm 5 cạnh ưu tiên xảy ra ở vị trí 2 (vị trí α). Mỗi dị vòng thơm 5 cạnh có những điều kiện khác nhau về phản ứng thế ái điện tử. Khả năng phản ứng thế ái điện tử có thể sắp xếp theo thứ tự:

Pyrrol > Furan > Thiophen > Benzen

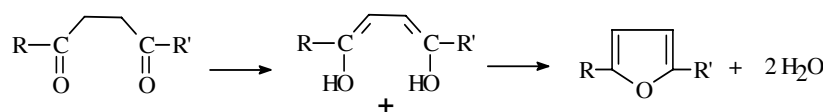
1. NHÓM FURAN

Đánh số: Số 1 tại dị tố oxy. Vị trí 2 gọi là α , vị trí 3 là β .

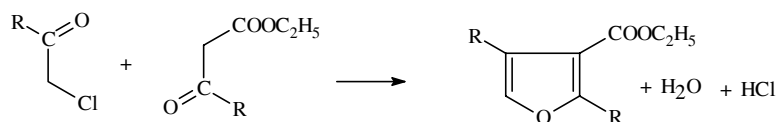


1.1. Tổng hợp nhân furan

1.1.1. Dehydrat hóa hợp chất 1,4-dicarbonyl

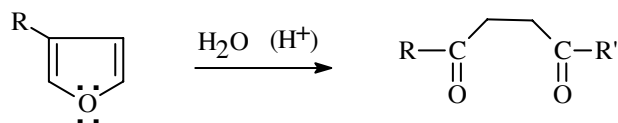


1.1.2. Ngưng tụ α -halogenoceton với ester của β -ceton acid

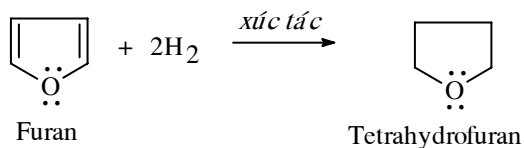


1.2. Tính chất hóa học

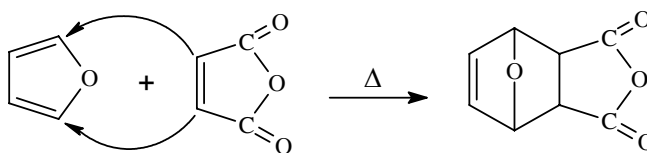
Furan có tính thơm yếu, thể hiện tính chất của dien -1,3, có khuynh hướng tham gia phản ứng cộng hợp. Trong môi trường H_2SO_4 đặc furan bị polymer hóa. Trong môi trường acid loãng vòng furan bị phá vỡ thành hợp chất dicarbonyl.



– Furan bị hydro hóa có xúc tác tạo tetrahydrofuran

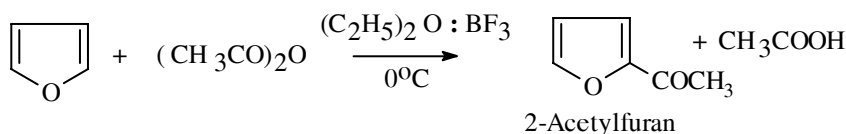
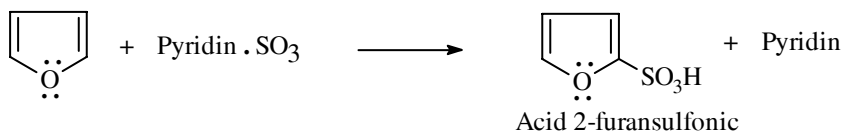
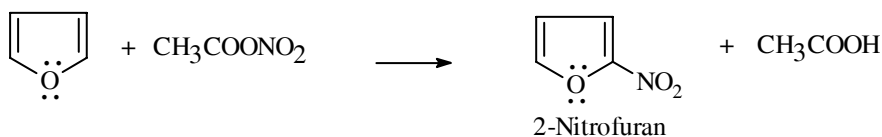
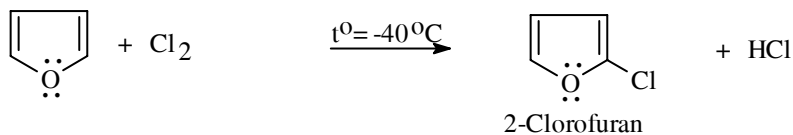


– Furan tham gia cộng hợp dien (Phản ứng Diels -Alder)

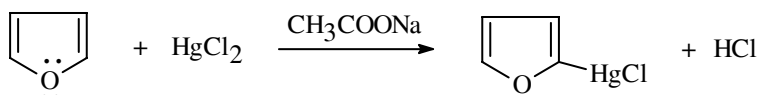


– Furan chỉ tham gia phản ứng thế ái điện tử trong điều kiện rất nhẹ nhàng.

Furan có thể bị halogen hóa tạo 2-clorofuran hoặc 2,5-diclorofuran; nitro hóa hay sulfon hóa.

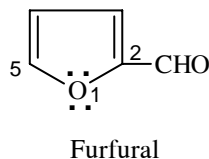


Furan dễ dàng tạo hợp chất cơ thủy ngân theo phản ứng sau:



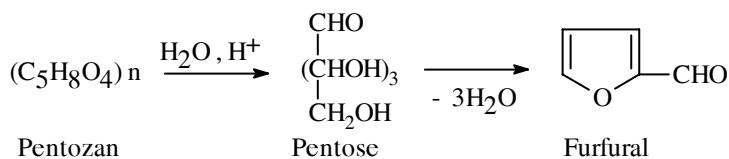
1.3. Các dẫn xuất quan trọng của furan

1.3.1. Furfural. Furan-2-aldehyd



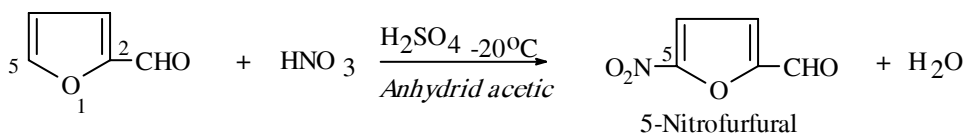
Điều chế:

- Furfural có thể được trích ly từ lõi ngô hoặc trấu bằng phương pháp cất lôi cuốn hơi nước. Trong ngô, trấu, cám có pentozan.

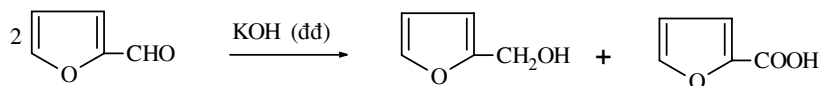


Hóa tính: Furfural có tính chất giống như furan.

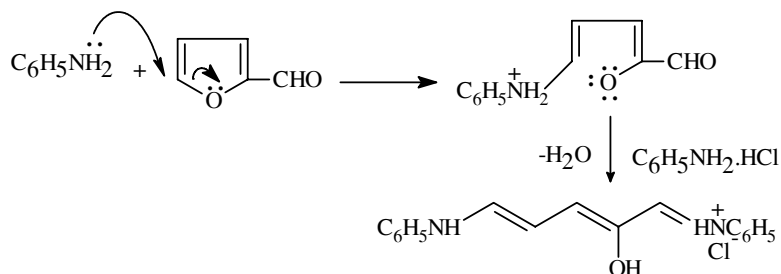
- Có thể nitro hoá furfural bằng hỗn hợp acid HNO₃ và H₂SO₄ đậm đặc khi có anhydrid acetic làm dung môi và ở nhiệt độ thấp (-20°C). Phản ứng thế ở vị trí 5.



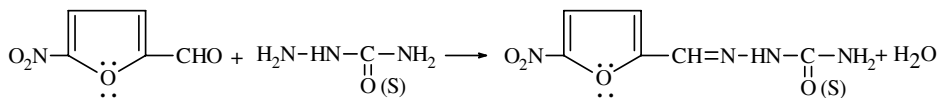
- Furfural có tính chất của một aldehyd thơm, tham gia phản ứng Cannizzaro tạo acid và alcol.



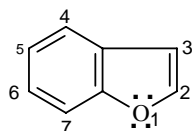
- Furfural tác dụng với anilin khi có mặt của acid HCl, vòng furan bị phá vỡ và tạo hợp chất có màu (phản ứng Dieckmann 1905) ứng với công thức cấu tạo sau:



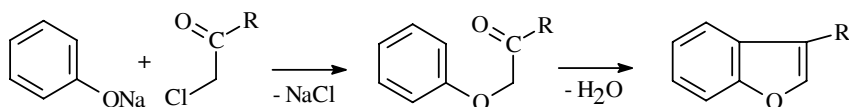
- Hợp chất 5-nitrofurfural ngưng tụ với các chất semicarbazid, thiosemicarbazid tạo thành các chất semicarbazon và thiosemicarbazon của 2-nitrofurfural có tác dụng kháng nấm.



1.3.2. Benzofuran - Coumaron

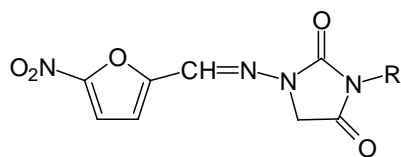


Coumaron được tổng hợp bằng cách cho phenolat tác dụng với α -halogenoceton và loại nước tiếp theo.

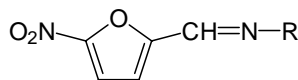


1.3.3. Một số dược chất có nhân furan

Nitrofuran:

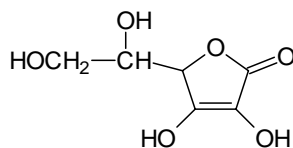


Kháng khuẩn đường tiểu tiện

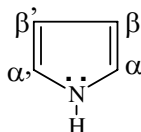


Kháng khuẩn đường ruột

Acid ascorbic (Vitamin C):

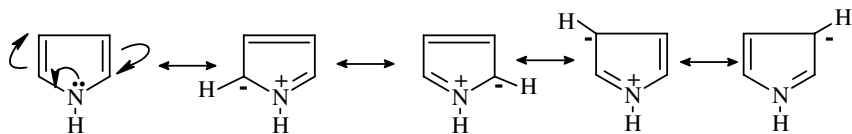


2. NHÓM PYRROL



Sự phân bố mật độ điện tử π làm cho vòng pyrrol trở nên bền vững. Cặp điện tử tự do của nitơ tham gia tạo hệ thống thơm nên nitơ mất khả năng tương tác với proton H^+ của acid nên tính base của pyrrol giảm.

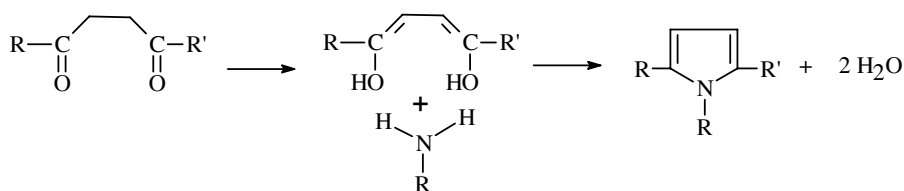
Pyrrol có các công thức giới hạn:



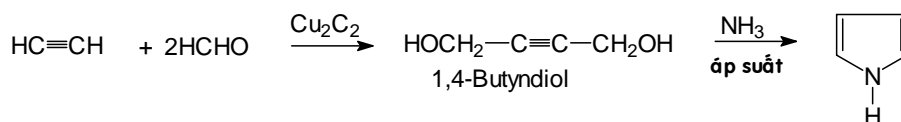
2.1. Tổng hợp vòng pyrrol

2.1.1. Phương pháp Knorr 1885

Cho amoniac, amin bậc 1 hoặc hydrazin tác dụng với hợp chất 1,4-dicarbonyl



2.1.2. Đi từ acetylen và aldehyd formic sau đó tác dụng với amoniac

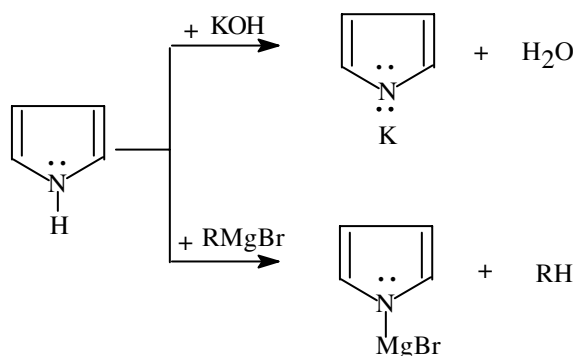


2.2. Tính chất hóa học

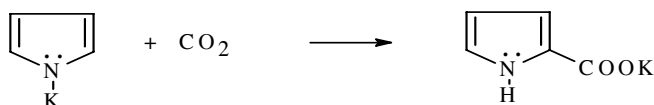
2.2.1. Tính acid -base

– Pyrrol là một base rất yếu ($K_b = 10^{-14}$). Pyrrol lại là một acid yếu ($pK_a \approx 15$).

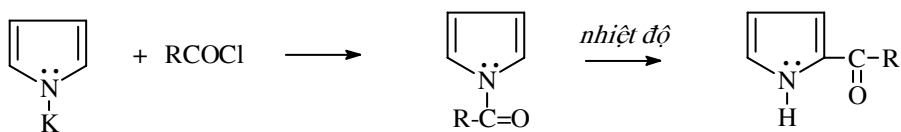
Trong trường hợp ở vị trí 1 có một nguyên tử H, pyrrol tạo muối kali và magnesi theo các phản ứng sau:



– Pyrrolat kali tác dụng với CO₂ tạo muối kali pyrrol -2-carboxylat (giống phản ứng Kolbe -Schmidt)



- Pyrolat tác dụng với acylclorid hoặc với anhydrid acid tạo thành 1-acylpyrrol.

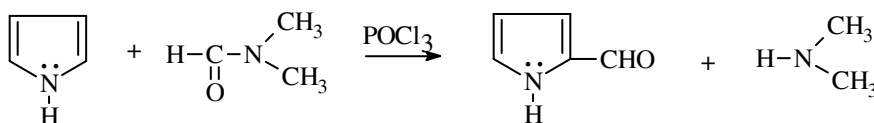


1-Acylpyrrol ở nhiệt độ cao chuyển vị thành α -acylpyrrol.

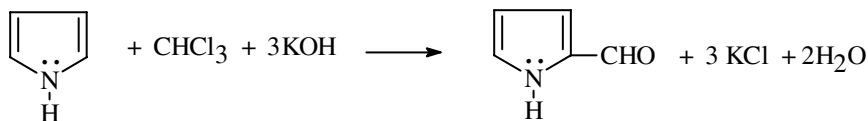
Pyrolat kali tác dụng với diclorocarben (từ cloroform và etylatnatri) tạo thành 3-cloropyridin.

2.2.2. Phản ứng thế ái điện tử

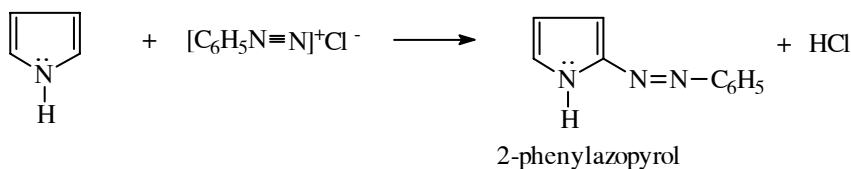
- Clor hoá pyrol bằng SO_2Cl_2 ở 20°C sẽ tạo thành 2-cloropyrrol hoặc 2,5-dicloropyrrol. Brom hóa pyrol bằng N-bromosuccinimid thu được 2-bromopyrrol. Nitro hoá pyrol bằng hỗn hợp HNO_3 và anhydrid acetic thu được 2-nitropyrrol. Sulfon hóa pyrol bằng SO_3 trong pyridin thu được acid pyrrol-2-sulfonic.
- Pyrol tác dụng với N,N-dimetylformamid và POCl_3 thu được pyrrol-2-aldehyd



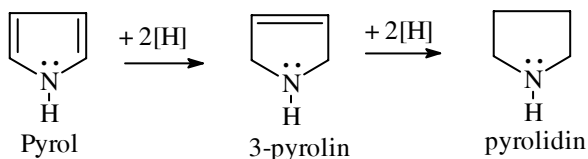
Pyrol-2-aldehyd cũng có thể thu được bằng phản ứng Reimer-Tieman:



- Giống anilin, pyrol ngưng tụ với muối diazoni tạo hợp chất azo.



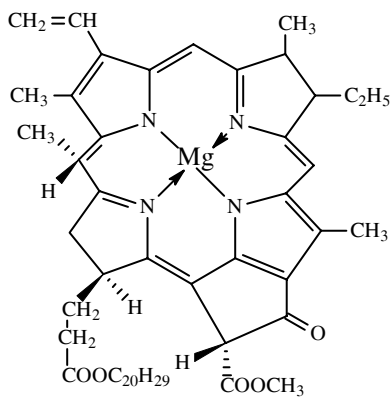
2.2.3. Phản ứng cộng hợp: Pyrol dễ tham gia phản ứng cộng hợp



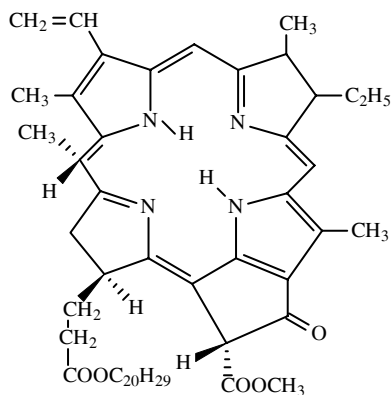
Pyrolin và pyrolidin có tính base mạnh hơn pyrol. Chúng được xem như một amin bậc hai.

2.3. Ứng dụng

Pyrol là thành phần chính tạo thành khung chlorophyl và Pheophorbid.

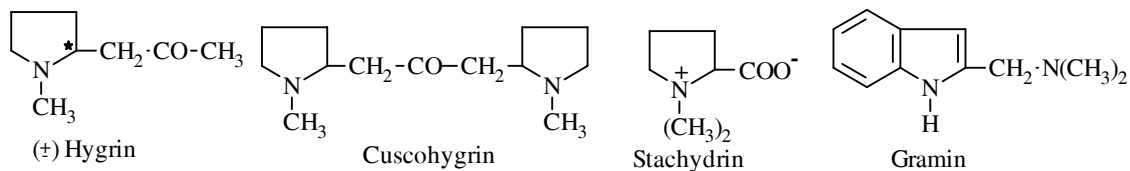


Chlorophyll a

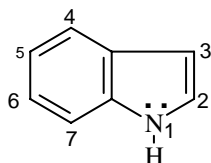


Pheophorbid a

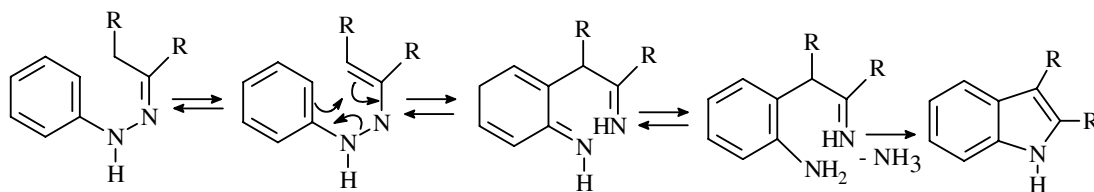
Các alkaloid thuộc nhóm pyrrolidin: Hygrin, Cuscohygrin, Stachydrin, Gramin.



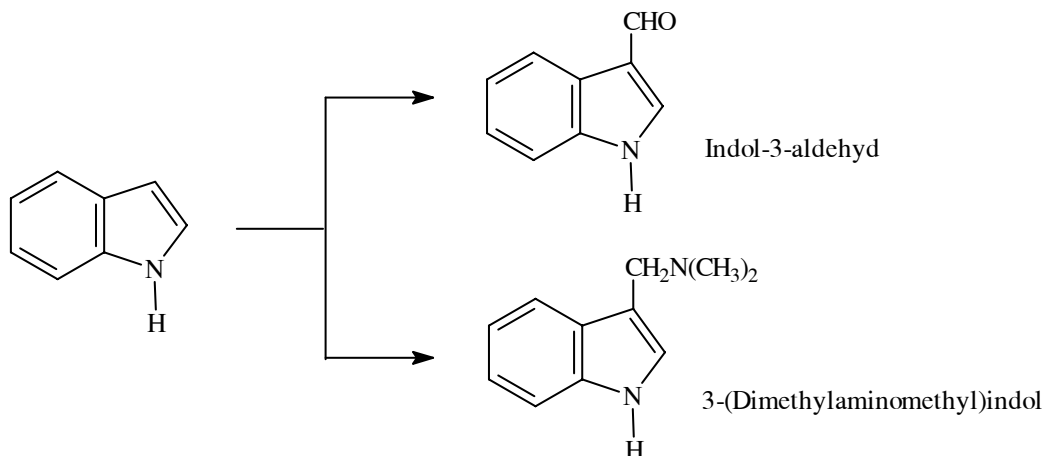
2.4. Benzopyrrol (Indol)



Vòng Indol có thể được tổng hợp bằng cách đun nóng phenylhydrazon với $ZnCl_2$, H_2SO_4 hoặc acid polyphosphoric.

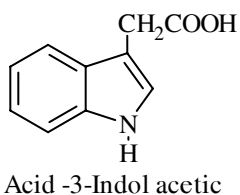


Sự thế ái điện tử xảy ra ở vị trí 3. Nếu khi vị trí 3 đã thế thì sự thế xảy ra vào vị trí 2.

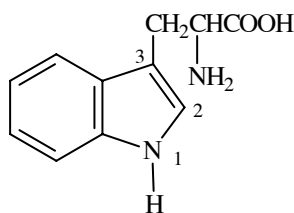


Các hợp chất có chứa khung Indol

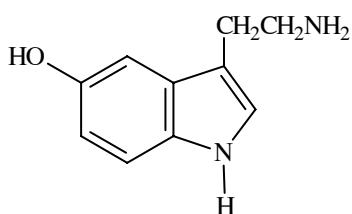
Acid indol-3-acetic có tác dụng kích thích sự phát triển của thực vật.



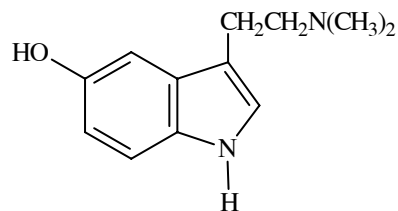
Một số acid amin có chứa khung Indol:



Tryptophan

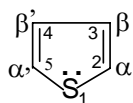


Serotonin



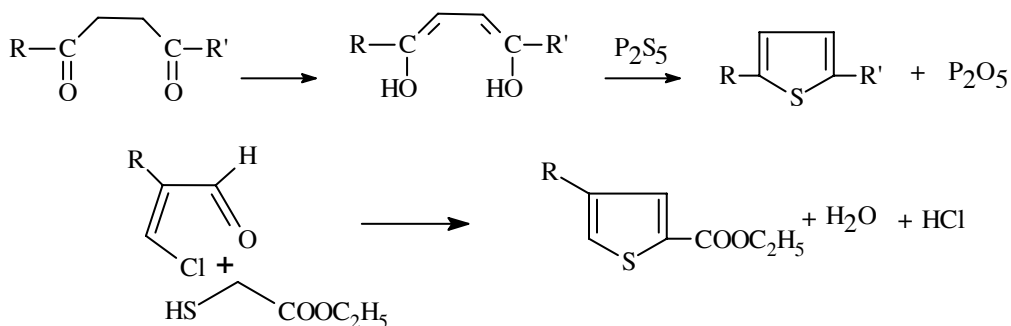
Bufotonin

3. NHÓM THIOPHEN



3.1. Tổng hợp nhân thiophen

Nhân thiophen được tổng hợp bằng cách cho phosphor pentasulfid tác dụng với hợp chất 1,4-dicarbonyl hoặc cho hợp chất β -clovinylcarbonyl hay hợp chất 1,3-dicarbonyl ngưng tụ với các dẫn xuất của acid thioglycolic.

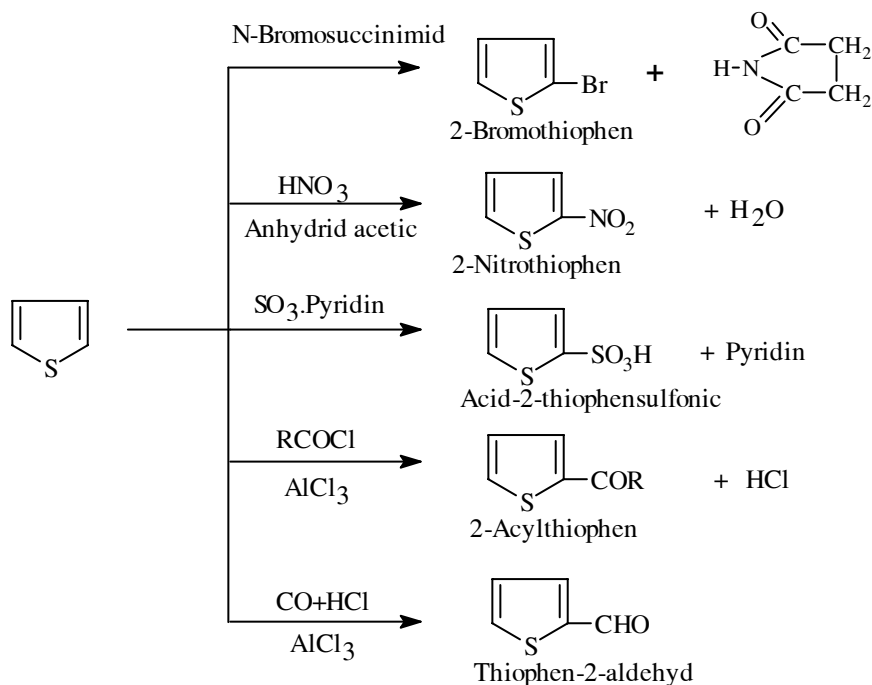


3.2. Tính chất hóa học

3.2.1. Phản ứng thế ái điện tử

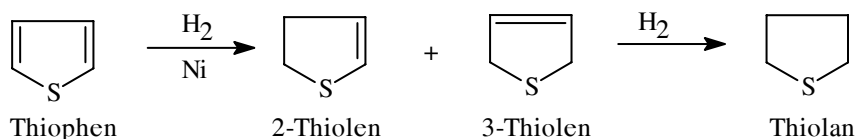
Giống như furan, thiophen có hệ thống liên hợp. Thiophen có tính thơm mạnh hơn furan và pyrrol. Thiophen tham gia phản ứng thế ái điện tử.

Brom hóa thiophen bằng N-bromosuccinimid thu được 2-bromothiophen. Nitro hóa thiophen thu được 2-nitrothiophen. Sulfon hóa thiophen bằng H₂SO₄ đặc thu được acid thiophen-2-sulfonic. Thiophen cũng có thể bị formyl và acyl hóa.

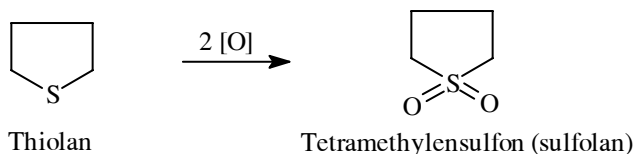


3.2.2. Phản ứng cộng

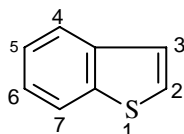
Với Hydro có xúc tác



Oxy hóa tetrahydrothiophen (thiolan) tạo ra tetramethylensulfon (sulfolan) được sử dụng làm dung môi.



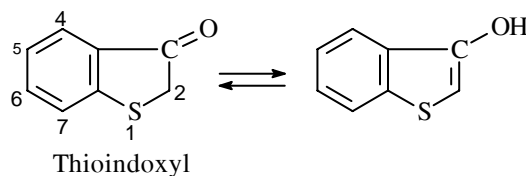
3.3. Benzo[*b*]thiophen - Thianaphthen - Thionaphthen



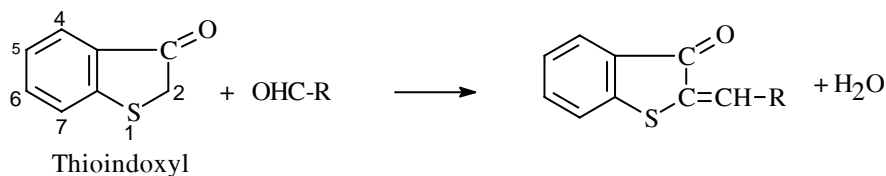
Benzo[*b*] thiophen có tính chất giống naphthalen.

Có mùi. Nhiệt độ nóng chảy 32°C, sôi ở 221°C.

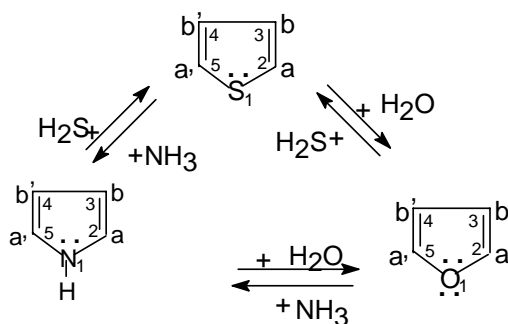
3-Hydroxythianaphthen thường được gọi là Thioindoxyl. Thioindoxyl có đồng phân hỗ biến.



Thioindoxyl ngưng tụ với aldehyd hoặc ceton tạo hợp chất có màu.

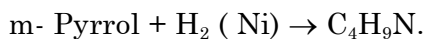
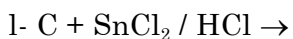
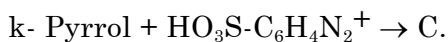
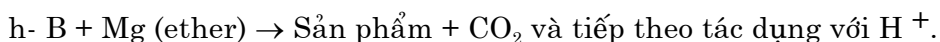
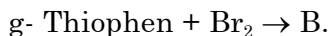
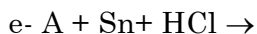
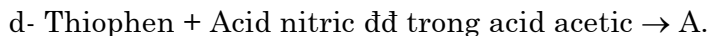
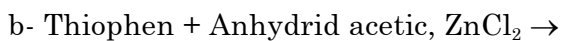
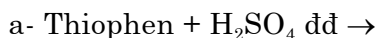


Thiophen, Furan và Pyrrol có thể chuyển hóa lẫn nhau qua các phản ứng sau:



BÀI TẬP

1- Viết công thức cấu tạo và gọi tên các sản phẩm tạo thành của các phản ứng sau:

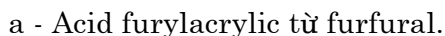


2- Furan và các dẫn xuất của nó dễ dàng tác dụng với H^+ .

Viết công thức cấu tạo các sản phẩm tạo thành:



3- Hãy viết phương trình phản ứng điều chế:



Chương 32

HỢP CHẤT DỊ VÒNG 6 CẠNH 1 DỊ TỐ DỊ TỐ LÀ NITƠ HOẶC OXY

MỤC TIÊU

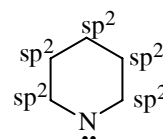
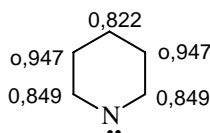
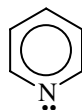
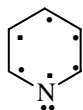
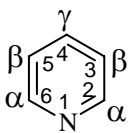
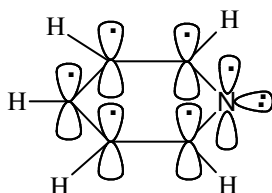
1. Nêu được cấu tạo và tính chất thơm của dị vòng 6 cạnh.
2. Nêu được các hóa tính của pyridin.

1. PYRIDIN

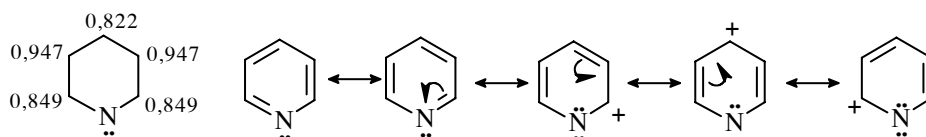
1.1. Cấu tạo của pyridin

Pyridin tương tự với benzen. Nhóm CH của benzen được thay thế bằng nguyên tử nitơ. Cặp điện tử không liên kết của N chiếm một orbital sp^2 và thẳng góc với hệ thống điện tử π của vòng. Hệ thống điện tử π của vòng được tạo thành do 5 điện tử p của 5 nguyên tử carbon và 1 điện tử p của nitơ. Có thể minh họa công thức của pyridin theo các công thức sau:

Cấu trúc orbital của pyridin



Khác với benzen mật độ điện tử trên các nguyên tử carbon của pyridin khác nhau. Nguyên tử N có độ âm điện lớn hơn nên phân tử pyridin có sự phân cực. Momen lưỡng cực của pyridin là 2,5 D. Pyridin có các công thức giới hạn sau:



Mật độ điện tử ở các vị trí 2, 4 và 6 nhỏ hơn so với các vị trí 3 và 5.

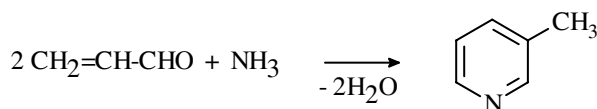
Đánh số và ký hiệu các nguyên tử trên vòng pyridin:



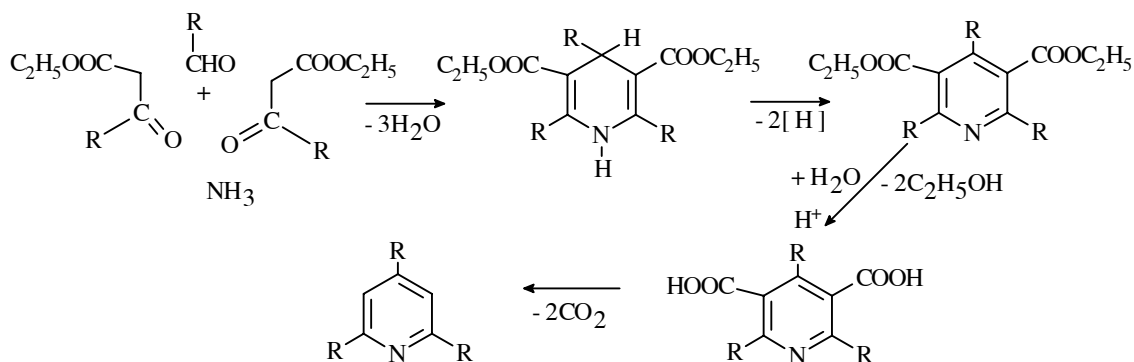
1.2. Tổng hợp vòng Pyridin

Pyridin có trong nhựa than đá (khoảng 0,1%). Khi chưng cất nhựa than đá có thể thu được hỗn hợp gồm pyridin, metylpyridin (picolin), dimethylpyridin (lutidin) và trimethylpyridin (colidin). Vòng pyridin có thể được tổng hợp theo các phương pháp:

1.2.1. Ngưng tụ hợp chất α,β -aldehyd chưa no với amoniac



1.2.2. Ngưng tụ β -cetoester với aldehyd và amoniac - Tổng hợp Hantzsch



Với phương pháp này có thể tổng hợp được các alkylpyridin.

1.3. Tính chất hóa học của pyridin

Pyridin có hệ thống liên hợp giống benzen nên thể hiện tính chất hydrocarbon thơm.

Pyridin có tính base.

Pyridin là chất lỏng không màu, rất bền, sôi ở 115 - 116^oC, có mùi hôi đặc trưng.

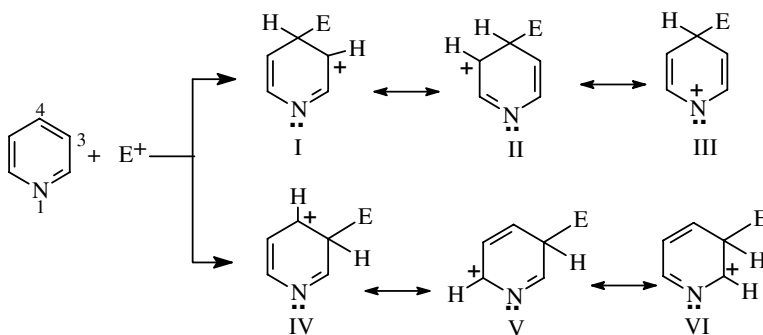
1.3.1. Phản ứng thế ái điện tử

Pyridin tác dụng yếu với các tác nhân ái điện tử so với benzen.

Ứng dụng độ bền của ion carbonium trung gian để giải thích sự định hướng của tác nhân thế ái điện tử vào nhân pyridin:

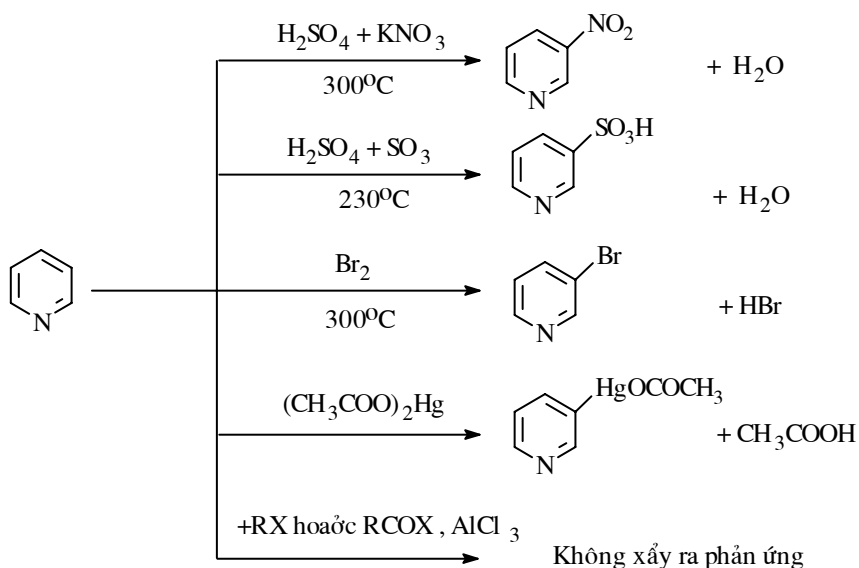
Nếu tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí 4 hoặc vị trí 2 thì ion carbonium là sự tổ hợp của 3 công thức I, II, III.

Nếu tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí 3 thì ion carbonium là sự tổ hợp của các công thức IV, V, VI.



Tất cả trạng thái trên đều kém bền so với các trạng thái của benzen, vì nguyên tử nitơ N hút điện tử về phía mình. Trong các trạng thái trên thì trạng thái III kém bền nhất vì nguyên tử nitơ N chỉ có 6 điện tử. Phản ứng thế ái điện tử xảy ra tại các vị trí 3 và 5 (vị trí β) là chủ yếu và phản ứng xảy ra chậm hơn phản ứng của benzen.

- Phản ứng nitro hóa trực tiếp bằng HNO_3 và H_2SO_4 hoặc KNO_3 ở 300°C thu được 3-nitropyridin với hiệu suất thấp (vài phần trăm).
- Phản ứng sulfon hóa pyridin xảy ra với hỗn hợp $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$ (oleum 20%) ở nhiệt độ 230°C trong 24 giờ thu được acid pyridin - 3-sulfonic với hiệu suất khá cao.
- Halogen hóa trực tiếp pyridin bằng clo, brom hoặc iod, ở 300°C thu được hỗn hợp 3-halogenopyridin và 3,5-dihalogenopyridin.
- Pyridin không xảy ra phản ứng alkyl hóa, acyl hóa theo Friedel -Craft.

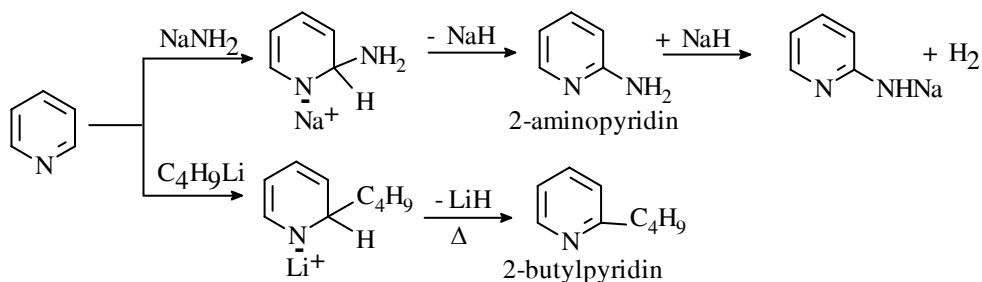


1.3.2. Phản ứng thế ái nhân

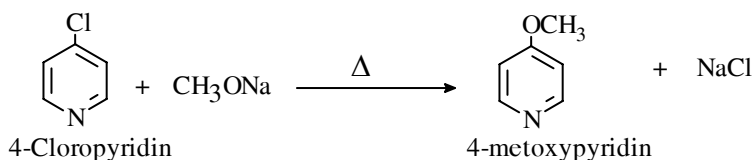
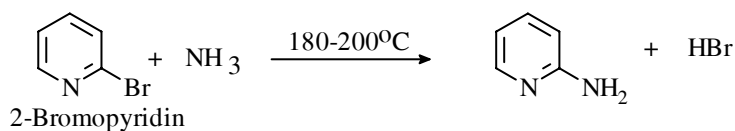
Các tác nhân ái nhân tương tác với pyridin tại các vị trí 2, 6 và 4 (vị trí α và γ).

Đun nóng natri amidid với pyridin trong dung môi toluen thu được 2-aminopyridin hoặc 2,6-diaminopyridin. Nếu vị trí 2, 6 đã có nhóm thế thì phản ứng thế ái nhân xảy ra ở vị trí 4.

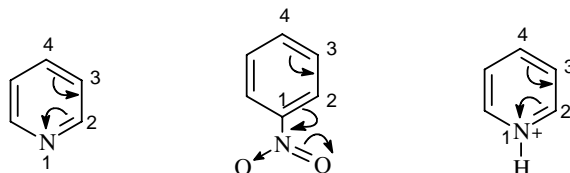
n-Butyllithium hoặc phenyllithium là những tác nhân ái nhân mạnh tác dụng với pyridin thu được 2-n-butylpyridin hoặc 2-phenylpyridin.



Các dẫn xuất của pyridin cũng dễ bị thay thế bởi các tác nhân ái nhân.



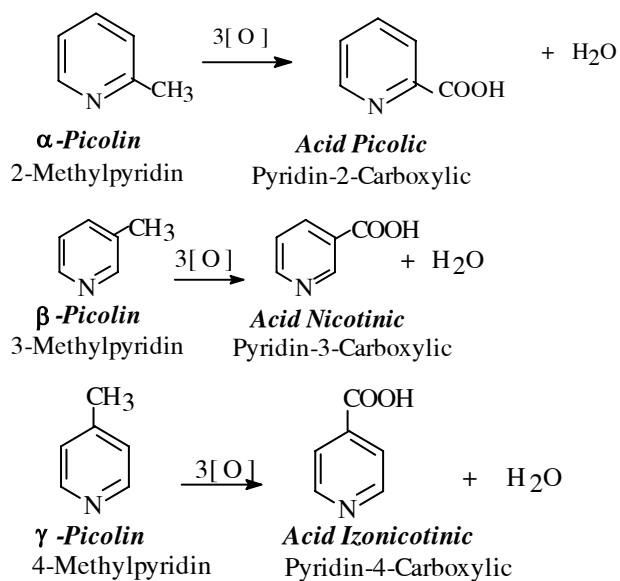
Phản ứng thế ái điện tử và thế ái nhân vào pyridin rất giống phản ứng thế của nitrobenzen. Tính chất của pyridin gần giống tính chất của nitrobenzen. Vị trí 3 của nitrobenzen có tính ái điện tử, vị trí 2 và 4 có tính ái nhân tương tự với pyridin.



1.3.3. Phản ứng oxy hoá

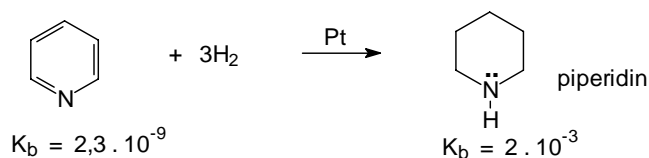
Vòng pyridin không bị oxy hoá bởi dung dịch brom và dung dịch KMnO_4 loãng.

Gốc hydrocarbon gắn trên khung pyridin dễ bị oxy hóa tạo acid.

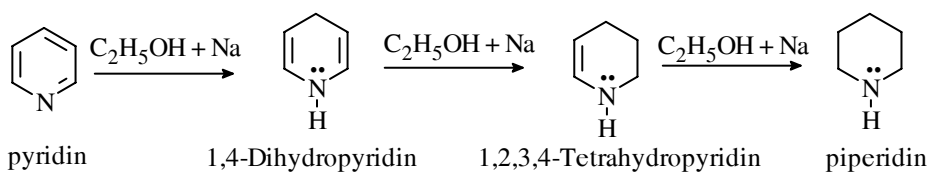


1.3.4. Phản ứng khử

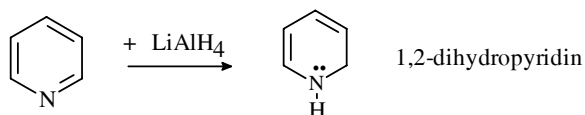
Phản ứng hydro hóa có xúc tác



Có thể khử hoá pyridin bằng hỗn hợp alcol và natri



Pyridin bị khử bởi lithium nhôm hydrid LiAlH_4 tạo 1,2-dihydropyridin

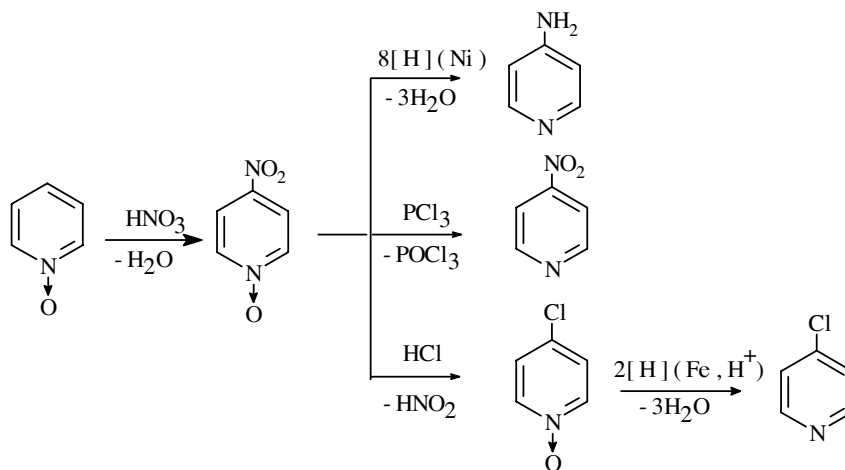


1.3.5. Tính base của pyridin

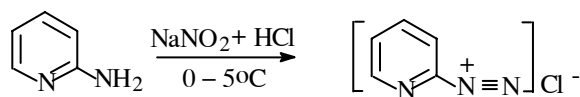
Pyridin là một base yếu ($K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$).

Pyridin cũng như các alkylpyridin tạo muối với các acid mạnh. Tính base của một số dẫn xuất của pyridin được trình bày trong bảng sau:

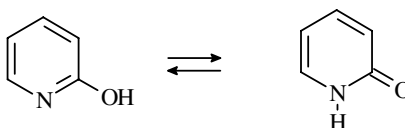
N-oxyl pyridin là chất trung gian để tổng hợp các hóa chất khác gắn trên vòng pyridin. Các dẫn xuất thu được có tính chất tương tự các dẫn xuất của benzen.



Chức amin của aminopyridin có khả năng bị diazo hóa.



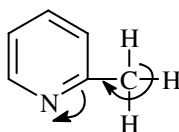
Chức phenol có hiện tượng hỗ biến.



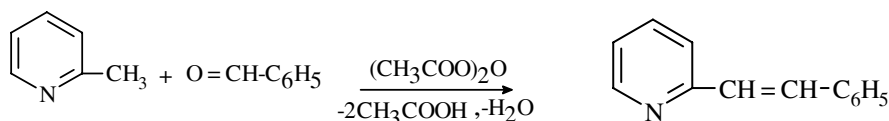
1.4. Một số hợp chất chứa dị vòng pyridin

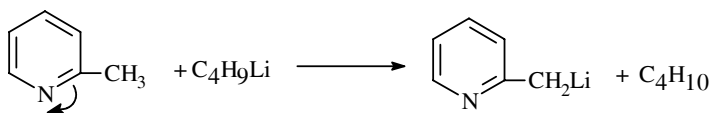
1.4.1. Picolin

Nhóm CH_3 gắn trực tiếp với vòng pyridin gọi là picolin. Liên kết C-H của nhóm CH_3 trở nên linh động vì có ảnh hưởng siêu liên hợp và sự hút điện tử của nguyên tử N. Các picolin có tính acid mạnh hơn toluen và tác dụng với các hợp chất có chức aldehyd theo kiểu phản ứng ngưng tụ aldol.

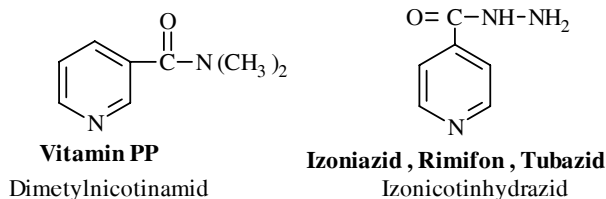


Ảnh hưởng siêu liên hợp





Nhóm CH_3 rất dễ bị oxy hóa tạo acid pyridin carboxylic. Các amid và hydrazid của acid picolin carboxylic có nhiều ứng dụng trong dược phẩm như Vitamin PP, Rimifon.



1.4.2. Quinolin: Benzo[b]pyridin

Quinolin $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$ chứa nhân benzen và nhân pyridin có công thức như sau:

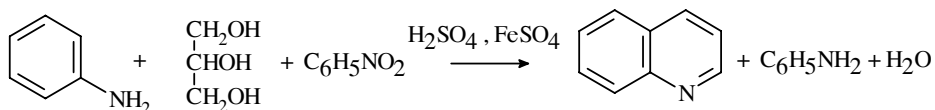


Quinolin có trong nhựa than đá. Tính chất của quinolin cũng gần với tính chất của naphthalen và pyridin.

a. Tổng hợp quinolin

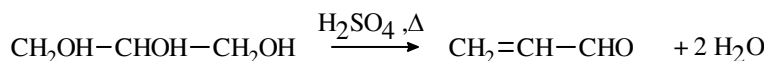
- *Tổng hợp Skraup (1880):*

Amin thơm bậc một tác dụng với glycerin, acid sulfuric đậm đặc, nitrobenzen và sulfat sắt (II).



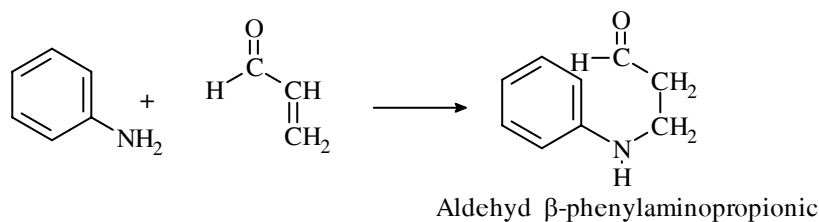
- *Cơ chế:*

– Dưới tác dụng của H_2SO_4 và nhiệt độ, glycerin bị loại nước tạo aldehyd acrylic

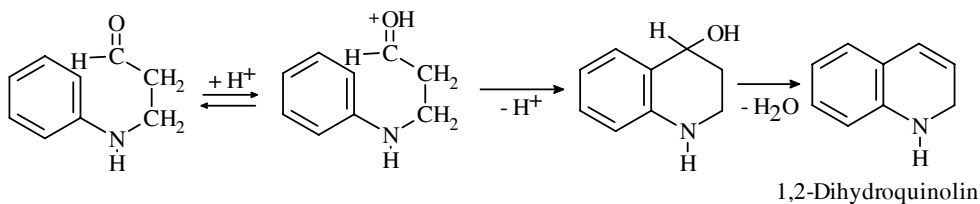


Aldehyd acrylic

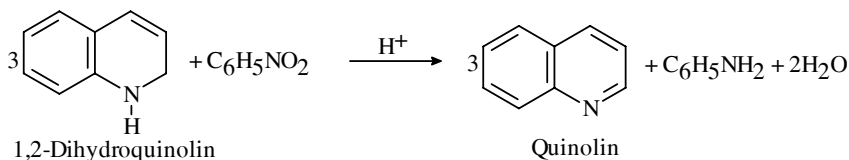
- Cộng hợp ái nhân của anilin vào aldehyd acrylic:



- Tương tác ái điện tử của nhóm carbonyl đã proton hóa vào nhân benzen (quá trình đóng vòng).



- Oxy hóa bằng nitrobenzen:

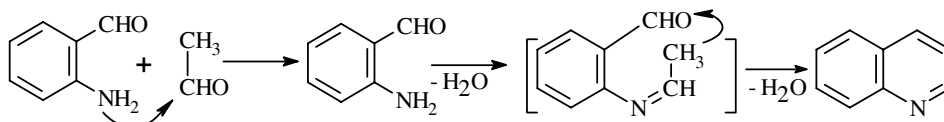


Sulfat sắt (II) có tác dụng tăng tốc độ phản ứng.

Nếu thay đổi bản chất các chất phản ứng thì có thể thu được các dẫn xuất của quinolin. Ví dụ:

- Nếu cho anilin tác dụng với aldehyd crotonic thì thu được 2-metylquinolin.
- Nếu cho 3-nitro-4-aminoanisol tác dụng với glycerin tạo thành 6-metoxi-8-nitroquinolin.

- Tổng hợp Friedlander (1882):



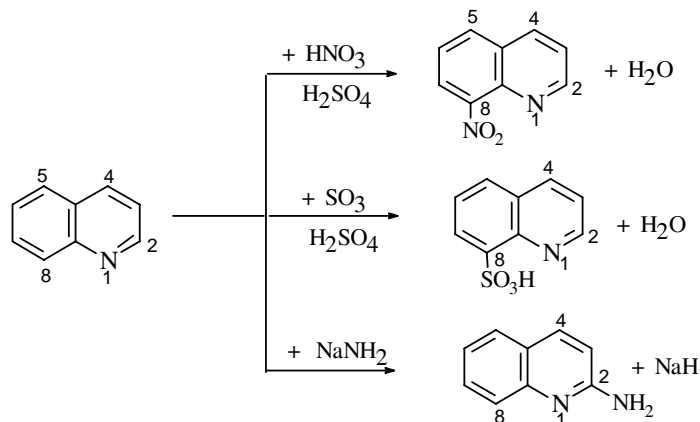
b. Tính chất của quinolin.

Quinolin là chất lỏng ($t_s = 238^\circ\text{C}$). Tính chất hóa học của quinolin giống pyridin.

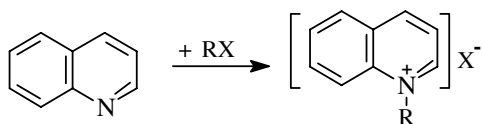
Quinolin là một base yếu hơn pyridin. Quinolin tạo muối khó tan với một số acid mạnh như acid dicromic $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ hoặc với acid H_2PtCl_6 tạo muối $(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_7)$ H_2CrO_7 và muối $(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_7)$ $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Quinolin tạo muối picrat với acid picric.

Phản ứng thế ái điện tử xảy ra trên vòng benzen có sự định hướng như vòng naphthalen. Nitro hóa bằng hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 ở 0°C thu được hỗn hợp 5 và 8-nitroquinolin. Sulfon hóa ở 200°C thu được acid quinolin-8-sulfonic.

Phản ứng thế ái nhân chủ yếu xảy ra trên vòng pyridin. Các tác nhân ái nhân như NaNH_2 , RMgX hoặc KOH (ở 250°C) đều thế vào vị trí 2 của pyridin.

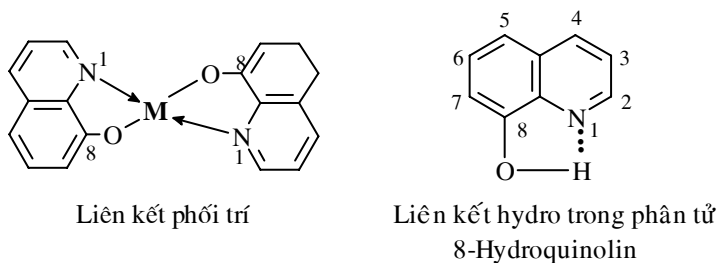


Quinolinol tác dụng với các alkylhalogenid RX , các acylhalogenid RCOX hoặc dialkylsulfat $(\text{RO})_2\text{SO}_2$ đều tạo muối bậc 4 tương ứng.



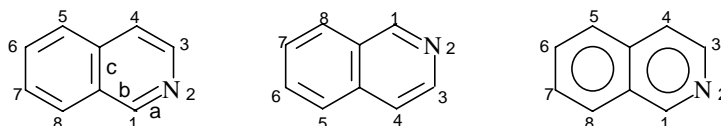
Hợp chất 8-hydroxyquinolinol là hợp chất hữu cơ quan trọng được dùng trong phân tích hữu cơ cũng như được dùng để tách các ion kim loại như Al^{3+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} . Các ion kim loại tạo phức không tan với 8-hydroxyquinolinol.

8-Hydroxyquinolinol tạo liên kết hydro nội phân tử:



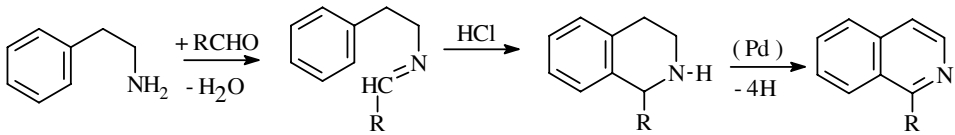
1.4.3. Isoquinolin: Benzoc[pyridin]

Isoquinolin có vòng benzen và dị vòng pyridin ngưng tụ với nhau và có công thức:

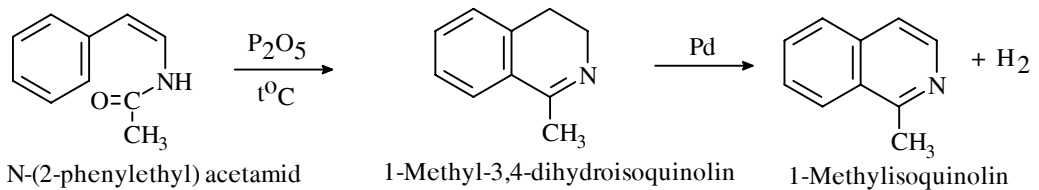


Tổng hợp vòng isoquinolin:

Sự đóng vòng của một base Schiff trong môi trường acid và sau đó khử hóa.



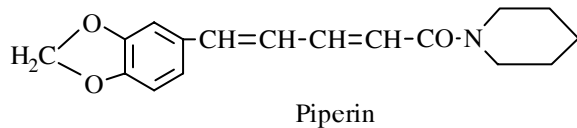
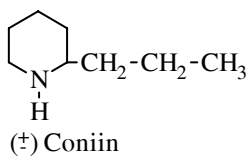
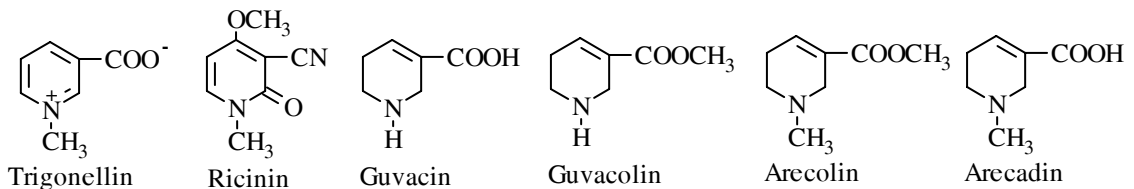
Cũng có thể tạo vòng isoquinolin bằng phản ứng đóng vòng dẫn xuất acyl hóa của β -phenylethylamin khi có mặt của acid (thường sử dụng P_2O_5).



1.4.4. Các hợp chất alcaloid chứa khung pyridin

- **Nhóm pyridin:** Các alcaloid chứa vòng pyridin đã bị hydro hóa.

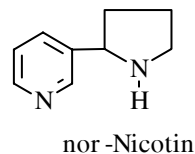
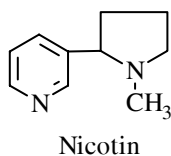
Thuộc nhóm này có các alcaloid như: Trigonellin có trong hạt cà phê; Ricinin có trong dầu thầu dầu; Guvacin, guvacolin, Arecadin, Arecolin là những alcaloid chiết xuất từ các bộ phận của cây cau ; Coniin có trong cây độc cần (hemlock); Piperin có trong hạt tiêu đen.

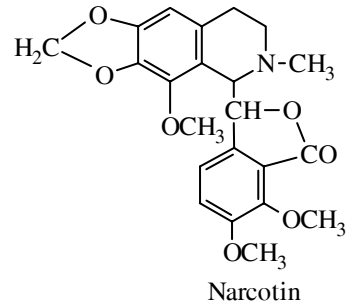
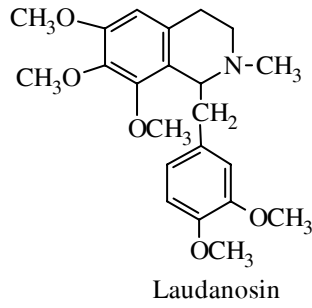
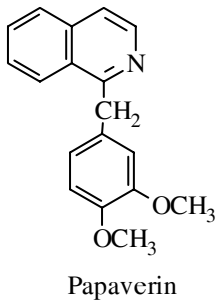


- **Nhóm Pyrolidin -Pyridin:**

– Nicotin

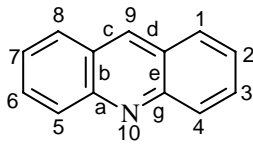
Có trong thuốc lá. Trong thiên nhiên tồn tại dạng (-)nicotin có nhiệt độ nóng chảy 247°C và $[\alpha]_D = -169^\circ$. Nicotin bị mất nhóm methyl gọi là nor-nicotin.



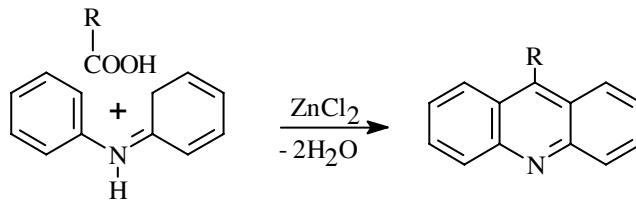


1.4.7. Acridin-Dibenzo[b,e]pyridin

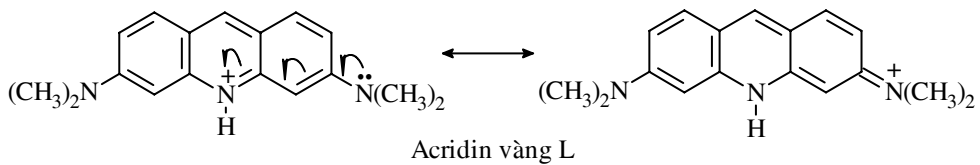
Acridin có cấu trúc phẳng giống anthracen.



Có thể tổng hợp nhân acridin theo phương pháp sau:

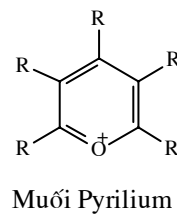
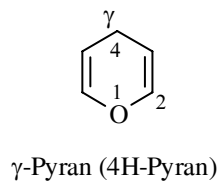
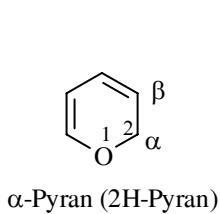


Một số aminoacridin như 9-aminoacridin, 3,6-diaminoacridin có tác dụng kháng khuẩn. Một số aminoacridin dùng làm thuốc nhuộm như 3,6-dimetylaminoacridin. Cation của nó có hệ liên hợp kéo dài gọi là acridin vàng L.



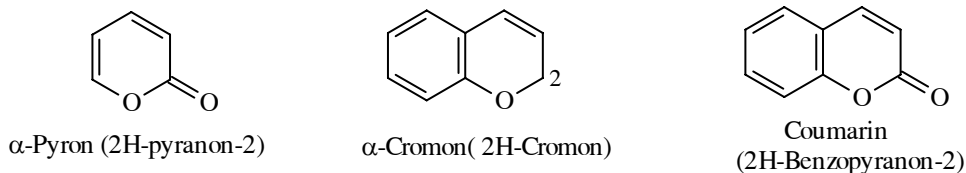
2. PYRAN

Pyran tồn tại 2 dạng cấu tạo: α -Pyran và γ -Pyran

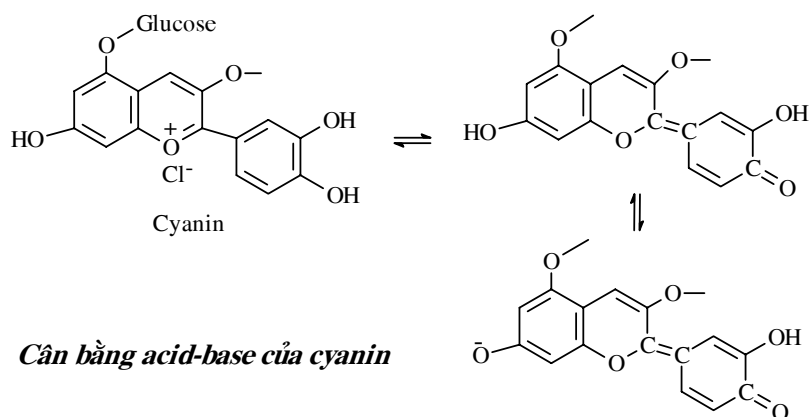


2.1. α -Pyran: 2H-pyran ; 1,2-oxin

α -Pyran có hệ thống liên hợp. Pyran không tồn tại dạng tự do. Khung α -pyran chỉ có trong hợp chất dưới dạng muối pyrilium. Thường gặp hợp chất của α -pyran dưới dạng α -pyron và α -cromon.

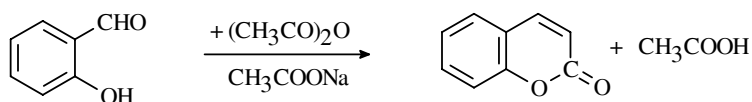


Muối pyrilium thường gặp dạng benzopyrilium. Benzopyrilium có trong thành phần cấu tạo của chất màu thực vật cyanin. Cyanin tồn tại ở các dạng công thức khác nhau có giá trị pH thay đổi.

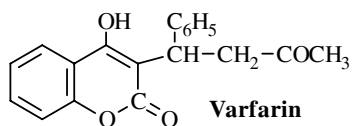


α -Pyron:

α -Pyron có trong khung coumarin. Coumarin có thể được tổng hợp bằng cách cho aldehyd salicylic tác dụng với anhydrid acetic có xúc tác là natri acetat.



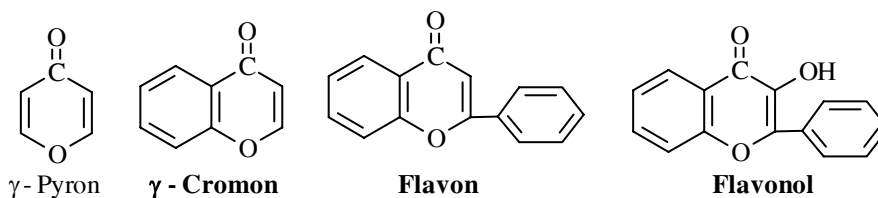
Khung coumarin có trong công thức cấu tạo của hợp chất varfarin có tác dụng chống đông máu.



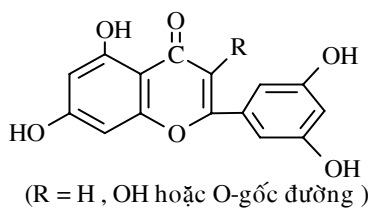
2.2. γ -Pyran hay 4H-Pyran; 1,4-oxin

Thường gặp ở dạng γ -Pyron và γ -Cromon.

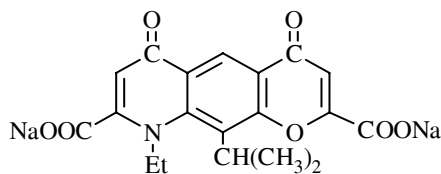
Trong các hợp chất flavonoid có chứa khung γ -Cromon



Các chất màu thực vật thường chứa khung flavon. Một số chất hữu cơ chứa khung γ -cromon dùng trong dược phẩm như nedocromilnatri.



Các flavon màu vàng



Nedocromilnatri

BÀI TẬP

1- Viết công thức cấu tạo và gọi tên sản phẩm tạo thành của các phản ứng sau (nếu xảy ra):

a- Pyridin + Br₂ ở 300°C.

b- Pyridin + H₂SO₄, 350°C.

c- Pyridin + Acetyl clorid, AlCl₃.

d- Pyridin + KNO₃, H₂SO₄, 300°C.

e- Pyridin + NaNH₂, đun nóng.

g- Pyridin + C₆H₅Li.

h- Pyridin + HCl loãng.

i- Pyridin + NaOH loãng.

k- Pyridin + Anhydrid acetic.

l- Pyridin + Benzensulfoclorid.

m- Pyridin + Etylbromid.

n- Pyridin + Benzylclorid.

o- Pyridin + Acid peracetic.

p- Pyridin + H₂, Pt.

2- Cũng như amin bậc ba, pyridin tác dụng với acid peracetic tạo thành hợp chất N -oxyd pyridin. Khác với pyridin, N-oxyd pyridin nitro hóa xảy ra dễ dàng ở vị trí 4. Hãy giải thích khả năng phản ứng đó và sự định hướng.

3. N-oxyd pyridin không những có khả năng thế ái điện tử mà còn có khả năng có phản ứng thế ái nhân vào vị trí 2 và 4.

Ví dụ: N-oxyd-4-nitro pyridin tác dụng với HBr tạo thành 4-bromo-N-oxyd pyridin. Giải thích khả năng phản ứng đó.

4- Những sản phẩm nào được tạo thành khi thực hiện phản ứng tổng hợp Skraup với các chất sau:

a- o-Nitroanilin.

b- o-Aminophenol.

c- o-Phenylendiamin.

d- m-Phenylendiamin.

e- p-Toluidin.

Chương 33

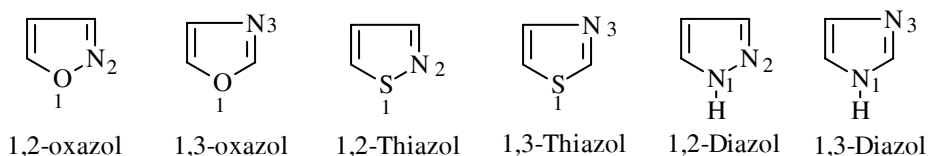
HỢP CHẤT DỊ VÒNG 5 CẠNH NHIỀU DỊ TỐ

MỤC TIÊU

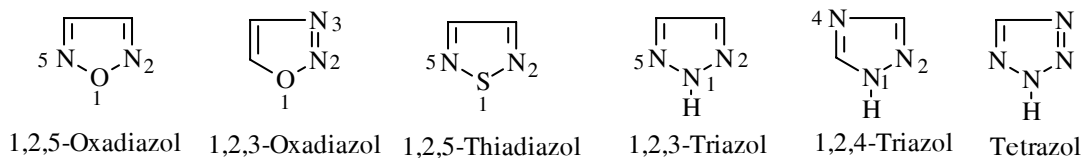
1. Nêu được cách phân loại và đọc được tên dị vòng 5 cạnh nhiều dị tố.
2. Nêu được một số ứng dụng của dị vòng 5 cạnh nhiều dị tố trong ngành Dược.

Phân loại. Các dị vòng 5 cạnh nhiều dị tố thường gặp

- Dị vòng thơm 2 dị tố khác nhau và giống nhau:



- Dị vòng 3 và 4 dị tố khác nhau và giống nhau:

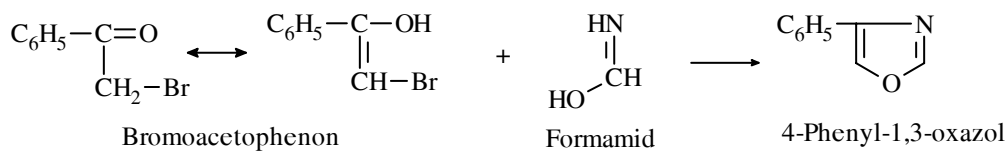


1. NHÓM OXAZOL

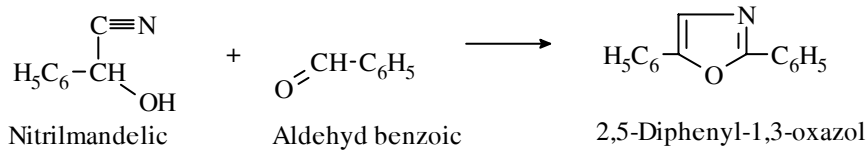
1.1. Tổng hợp nhân oxazol

Có nhiều phương pháp tổng hợp nhân oxazol

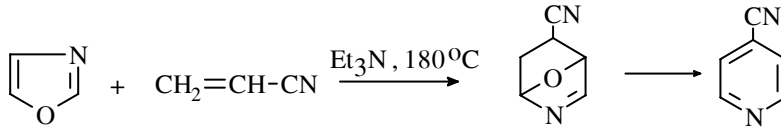
1.1.1. Ngưng tụ α -bromoceton với amid



1.1.2. Ngưng tụ hợp chất nitrilmandelic với aldehyd thơm

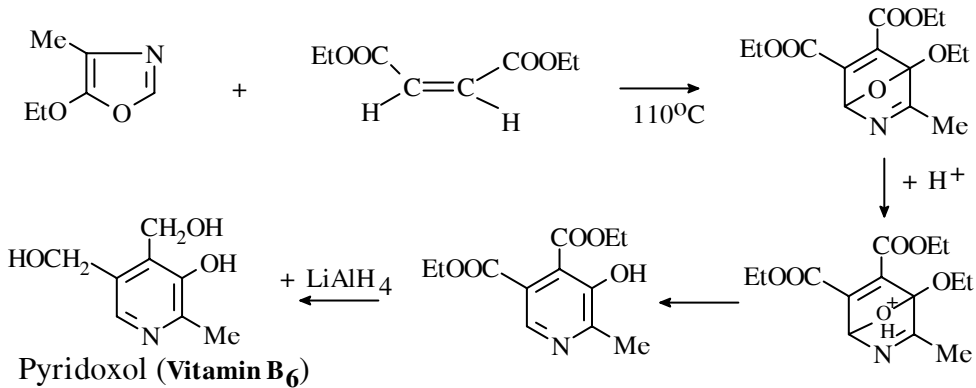


Tính thơm của oxazol thấp hơn thiazol. Oxazol thể hiện tính chất của một dien liên hợp có phản ứng cộng Diels -Alder.

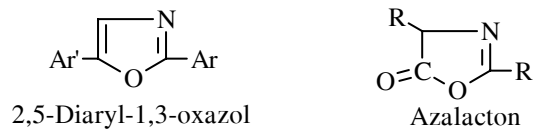


Ứng dụng phản ứng này để tổng hợp các dẫn chất của pyridin.

Ví dụ: Vitamin B₆ có chứa dị vòng pyridin được tổng hợp như sau:

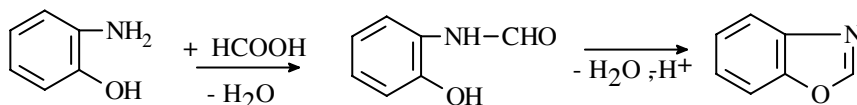


Một vài hợp chất chứa vòng oxazol như 2,5-diaryloxazol có tính huỳnh quang được sử dụng như một tác nhân phát quang. 5 (4H)-oxazolone còn gọi là azalacton như là một anhydrid của N-acylaminoacid.



1.2. Benzoxazol

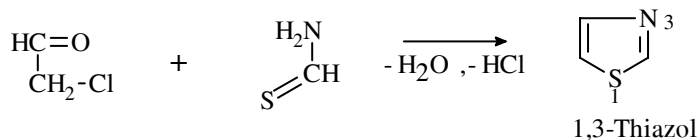
Benzoxazol được điều chế bằng cách đun o-aminophenol với acid carboxylic hoặc anhydrid acid ở 160°C.



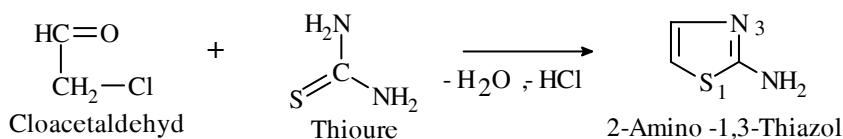
2. NHÓM THIAZOL

2.1. Tổng hợp nhân thiazol

2.1.1. Cho cloracetaldehyd tác dụng với thioformamid



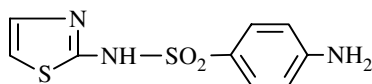
2.1.2. Cho cloracetaldehyd tác dụng với thioure tạo 2-amino-1,3-thiazol



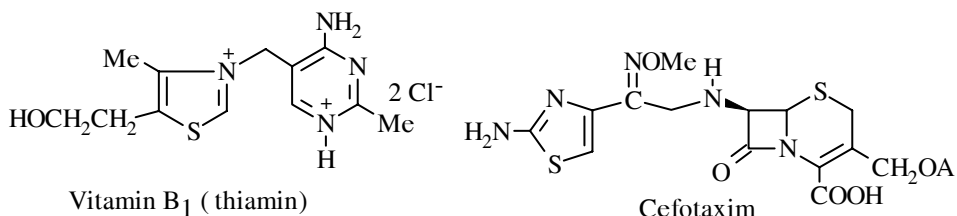
Thiazol là chất lỏng không màu có $t_s = 117^\circ\text{C}$.

2-Aminothiazol là tinh thể không màu có $t_{nc} = 90^\circ\text{C}$.

Sulfathiazol là một loại sulfamid có vòng thiazol.

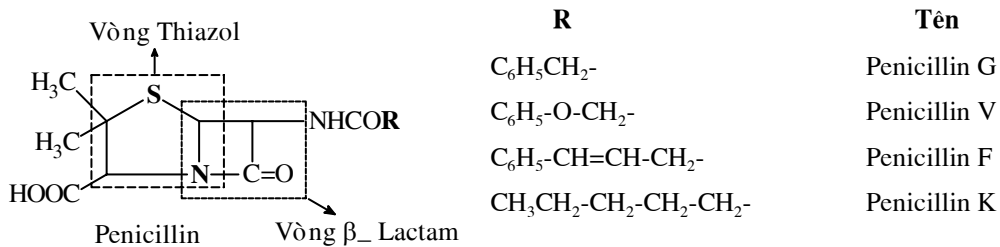


Nhân thiazol có trong hợp chất tự nhiên như penicillin, vitamin B₁ (thiamin), kháng sinh bleomycin là phức hợp có cấu trúc aminoglycosid chứa vòng thiazol. Một số hợp chất tổng hợp vòng β -lactam, vòng 2-aminothiazol có tác dụng trị liệu như cefotaxim.

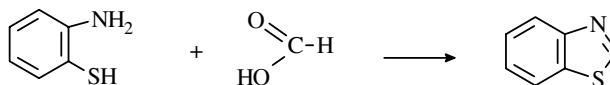


2.2. Penicillin

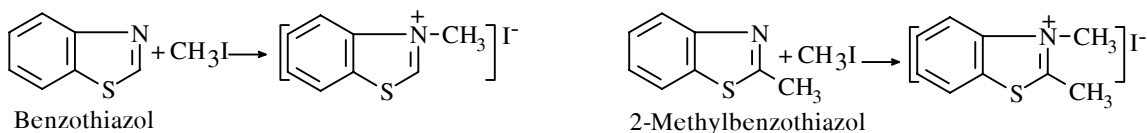
Trong phân tử các penicillin thường có vòng thiazol ngưng tụ với vòng β -lactam. Phụ thuộc vào gốc R ta có các penicillin khác nhau.



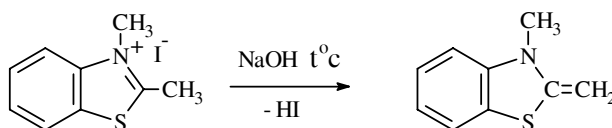
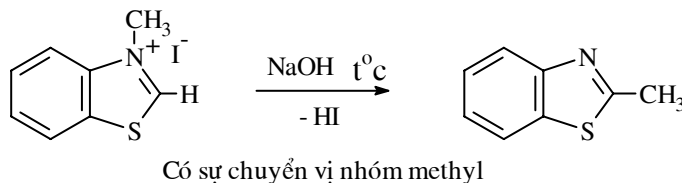
2.3. Benzothiazol



Benzothiazol có tính base yếu. Tác dụng với alkylhalogenid tạo muối amoni bậc 4

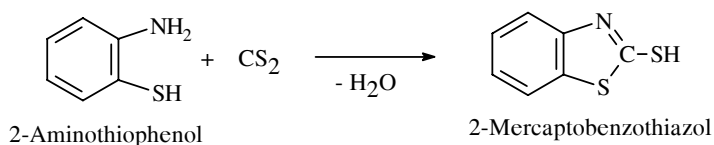


Trong môi trường kiềm bị mất một phân tử HI và chuyển vị theo phản ứng:



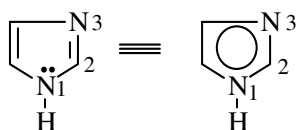
Muối 3-alkyl-2-methylbenzothiazol dễ tham gia phản ứng kiểu aldol hóa.

2-Mercaptobenzothiazol được sử dụng làm chất tăng nhanh quá trình lưu hóa trong công nghiệp chế biến cao su.

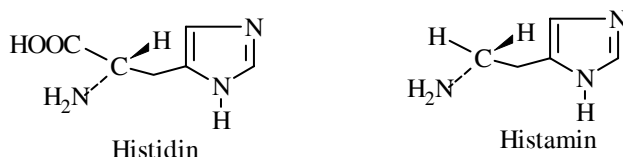


3. NHÓM IMIDAZOL: 1,3-Diazol

Imidazol là một dị vòng phẳng có năng lượng cộng hưởng cao hơn một ít so với pyrrol.

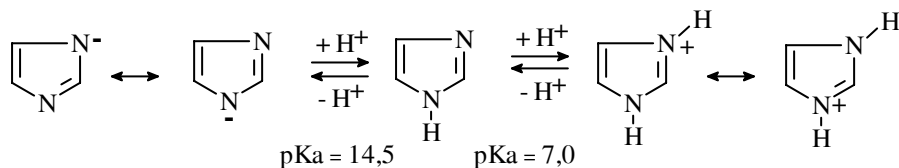


Vòng imidazol có vai trò quan trọng vì nó có trong thành phần của acid amin cần thiết là histidin. Sản phẩm decarboxyl hóa histidin là histamin.



Thành phần histidin là trung tâm hoạt động của ribonuclease và của một số enzym (men). Chức năng của imidazol trong các enzym đóng vai trò xúc tác trao đổi proton.

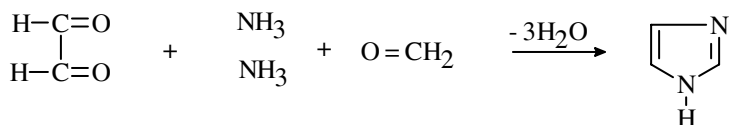
Hệ thống imidazol có tác dụng như một base hoặc một acid. Imidazol tự do là một base "cứng" ($pK_a = 7.0$) và nó cũng tác dụng như một acid "mềm" ($pK_a = 14,5$). Cation và anion của nó là những cấu trúc đối xứng không ổn định. Có thể minh họa các cấu trúc đó như sau:



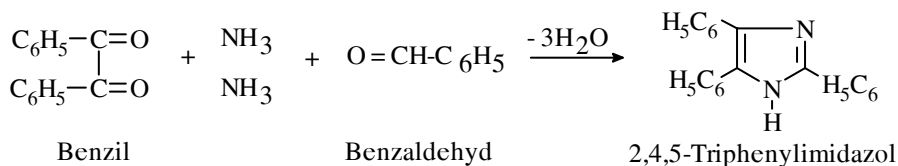
Dung dịch sinh lý có pH khoảng 7, 4 ở đó nồng độ của các đơn vị imidazol tự do cũng như imidazol đã proton hóa có giá trị gần nhau, do đó trung tâm này của enzym tác dụng như một base thì ở trung tâm kia tác dụng như một acid.

3.1. Tổng hợp nhân imidazol

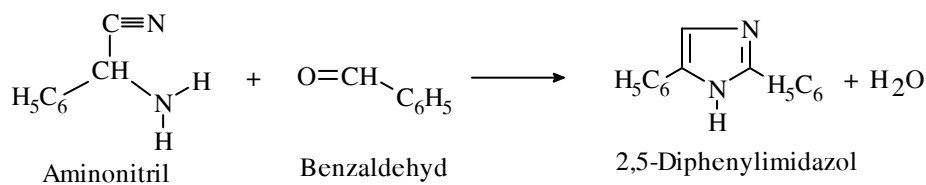
3.1.1. Đun nóng glyoxal với amoniac và aldehyd



3.1.2. Có thể thay thế glyoxal bằng hợp chất dicarbonyl khác



3.1.3. Cho α -aminonitril tác dụng với aldehyd thơm

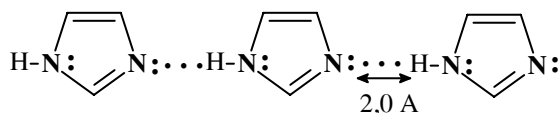


3.2. Tính chất

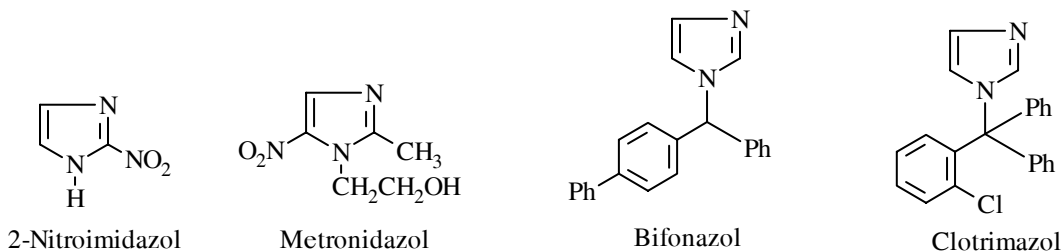
Bảng 33.1: Nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ sôi của một vài hợp chất azol

	Pyrol	Imidazol	1,3,4-Triazol	Tetrazol
t_s°	130°	256°	260°	Thăng hoa
t_{nc}°	Chất lỏng	90°	121°	156°

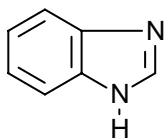
Imidazol có nhiệt độ sôi cao là do giữa các phân tử imidazol có liên kết hydro:



Một số dược phẩm có vòng imidazol như 2-nitroimidazol (azomycin), metronidazol, bifonazol, clotrimazol.

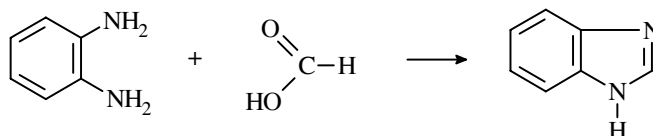


3.3. Benzimidazol

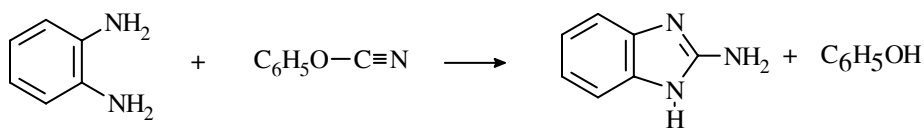


Tổng hợp nhân benzimidazol:

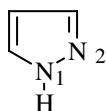
– Ngưng tụ o-phenyldiamin với formaldehyd



- Ngưng tụ o-phenyldiamin với ester phenylcyanat

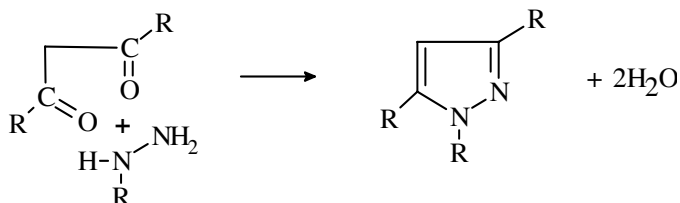


4. PYRAZOL: 1,2-Diazol

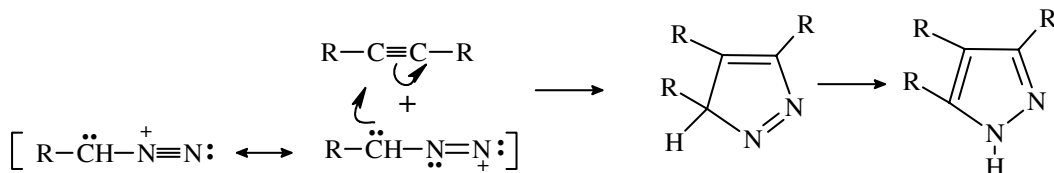


4.1. Tổng hợp nhân pyrazol

- Ngưng tụ hydrazin, alkyl hoặc arylhydrazin với hợp chất 1,3-dicarbonyl



- Cộng hợp diazoalkan hoặc diazoceton với alkyn



4.2. Tính chất

Pyrazol tạo liên kết hydro giữa 2 phân tử với nhau. Pyrazol tạo muối với kim loại.

Pyrazol là một base yếu và có khả năng tạo muối picrat.

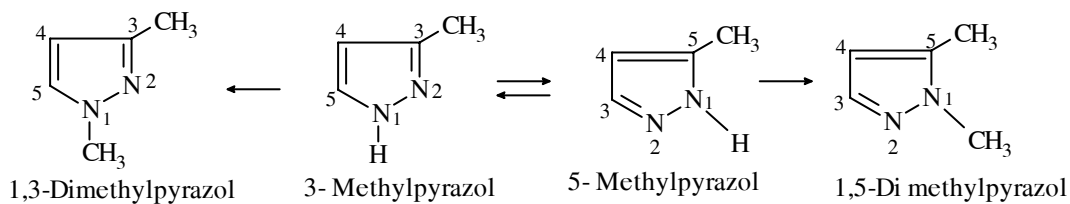
Pyrazol có khả năng phản ứng kém hơn pyrrol. Khó bị khử và oxy hoá. Metylpirazol bị oxy hóa tạo acid pyrazolcarboxylic.

Pyrazol tham gia phản ứng halogen hoá, nitro hóa và sulfon hóa. Sự thế ái điện tử xảy ra ở vị trí 4.

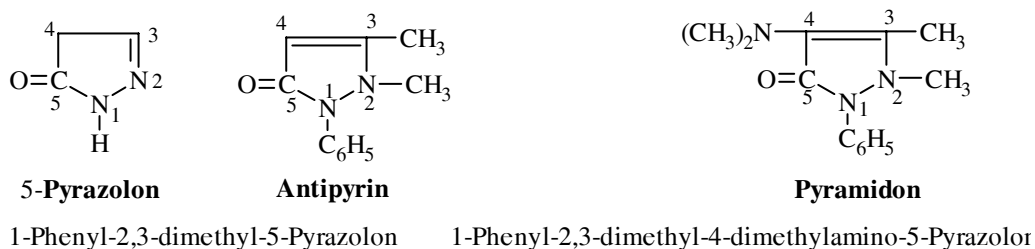
4-Aminopyrazol có thể diazo hóa.

Vòng pyrazol có hiện tượng hỗ biến. Ví dụ: 3-metylpirazol và 5-metylpirazol là 2 đồng phân hỗ biến.

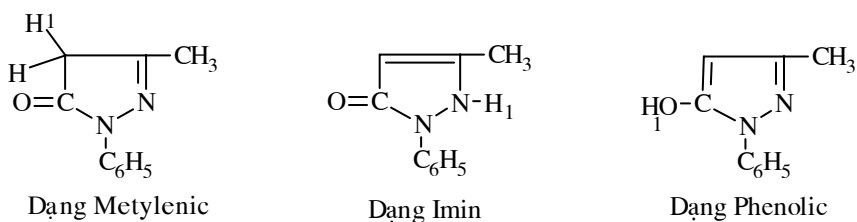
Vì vậy từ 3-methylpyrazol có thể methyl hóa và thu được hỗn hợp gồm 1, 3 và 1,5-dimethylpyrazol.



Khung pyrazol có chức ceton ở vị trí 5 gọi là 5-pyrazolon. 5-Pyrazolon là khung cơ bản của các thuốc hạ nhiệt như antipyrin và pyramidon.



Khung pyrazolon có dạng hỗn biến.



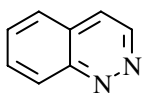
Chương 34

HỢP CHẤT DỊ VÒNG 6 CẠNH 2 DỊ TỐ

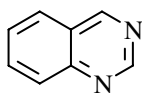
MỤC TIÊU

1. Biết cách phân loại và gọi được tên dị vòng 6 cạnh có 2 dị tố.
2. Nêu được một số ứng dụng của chúng trong ngành Dược.

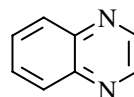
Hợp chất dị vòng thơm 6 cạnh chứa 2, 3, 4 nguyên tử nitơ N được gọi theo danh pháp hệ thống là diazin, triazin, tetrazin. Hợp chất dị vòng thơm 6 cạnh 2 dị tố N quan trọng có 3 chất theo danh pháp thông thường được qui ước là pyridazin (1,2-diazin), pyrimidin (1,3-diazin), pyrazin (1,4-diazin). Các benzodiazin theo danh pháp thông thường quy ước có các chất phổ biến như cinnolin, quinazolin, quinoxalin.



Cinnolin



Quinazolin



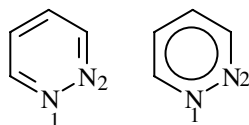
Quinoxalin

Dị vòng 2 dị tố khác nhau chứa oxy, nitơ và lưu huỳnh, nitơ.

Hệ thống dị vòng loại này thường không thể hiện tính thơm và tính chất của chúng biểu hiện như là các hợp chất không vòng chứa các chức tương ứng.

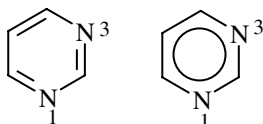
Phân loại

- Dị tố là 2 nguyên tử N



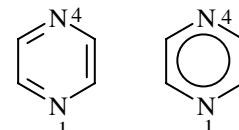
1,2- Diazin

Pyridazin



1,3- Diazin

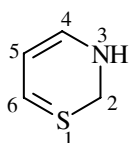
Pyrimidin



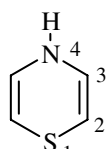
1,4- Diazin

Pyrazin

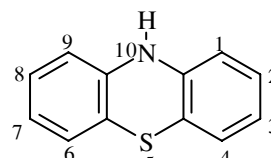
- Dị tố là N và S



2,3-Dihydro- 1,3- Thiazin

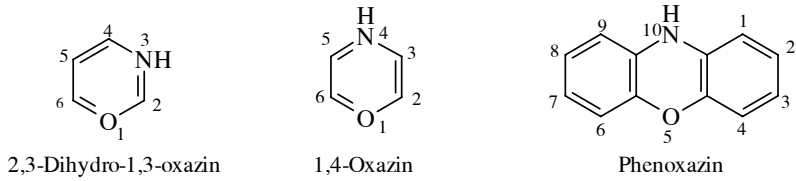


1,4- Thiazin

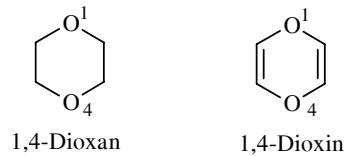


Phenothiazin

– Dị tố là N và O

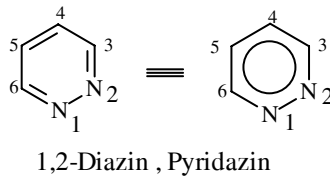


– Dị tố là 2 nguyên tử O



1. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 2 DỊ TỐ LÀ NITƠ (2N)

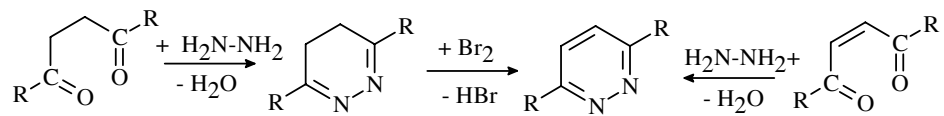
1.1. Pyridazin 1,2 -Diazin



Các vị trí 3, 5 và 4, 6 như vị trí orto và para so với nguyên tử nitơ N trong vòng.

1.1.1. Tổng hợp

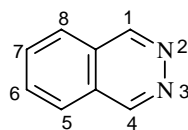
Ngưng tụ hydrazin với hợp chất 1,4-dicarbonyl no hoặc chưa no.



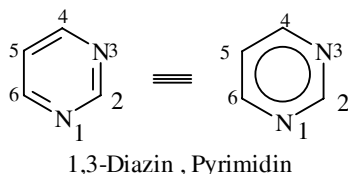
Pyridazin là chất lỏng sôi ở 207°C. Là một base yếu ($pK_a = 2,24$), tạo muối với HCl và tạo picrat khi tác dụng với acid picric. Phản ứng thế ái điện tử và phản ứng thế ái nhân xảy ra yếu.

Vòng pyridazin bị phá vỡ khi tác dụng với chất oxy hóa mạnh.

1.1.2. Phtalazin: Benzo[d]pyridazin



1.2. Pyrimidin. 1,3-Diazin

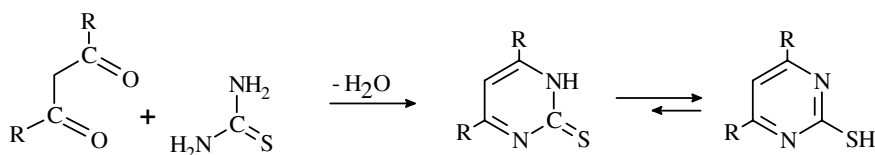


1,3-Diazin, Pyrimidin

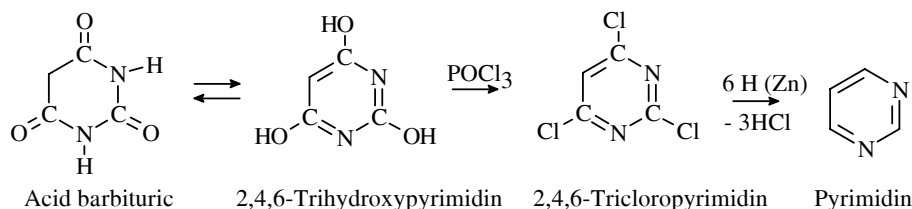
Vị trí 5 như là vị trí meta. Vị trí 2,4, 6 như là vị trí orto, para so với mỗi nguyên tử nitơ N

1.2.1. Tổng hợp nhân pyrimidin

– Ngưng tụ urê hoặc thiourê với hợp chất 1,3-dicarbonyl



– Từ acid barbituric.

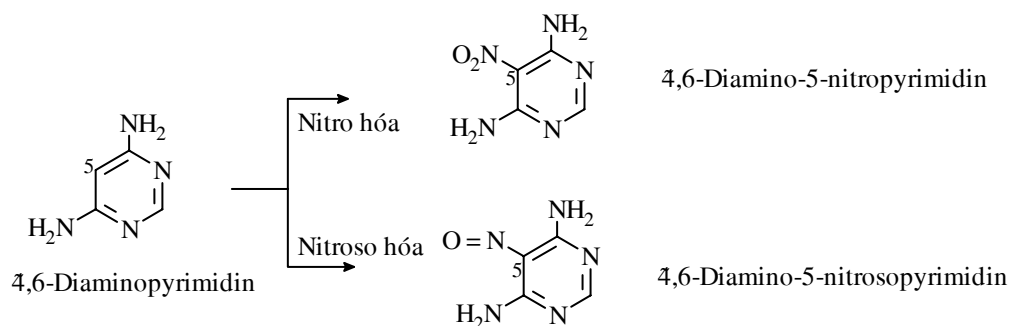


1.2.2. Tính chất

Pyrimidin nóng chảy ở 22,5°C, sôi ở 124°C. Pyrimidin là một base yếu hơn so với pyridazin và pyridin ($pK_a = 1,23$).

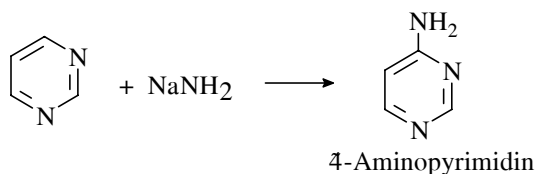
Các phản ứng thế ái điện tử xảy ra khó khăn ở vị trí 5. Vị trí 5 như là vị trí meta giảm khả năng hoạt hóa do nguyên tử nitơ của vòng. Nếu trên vòng pyrimidin có các nhóm thế đẩy electron thì phản ứng thế ái điện tử xảy ra ở vị trí 5 dễ dàng hơn.

Ví dụ: Nitro hóa hoặc nitroso hóa 4,6-diaminopyrimidin

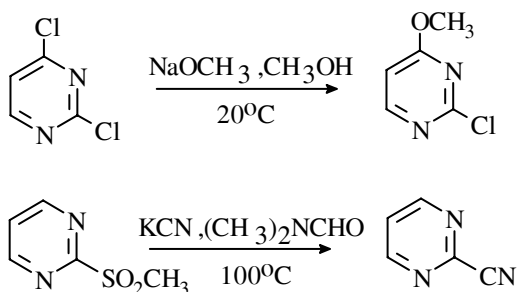


Phản ứng thế ái nhân xảy ra dễ hơn ở vị trí 2 và 4.

Ví dụ: Sản phẩm thế ở vị trí 4 là chủ yếu.



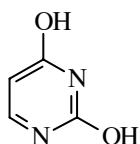
Các nguyên tử halogen, nhóm metylsulfonyl gắn vào các vị trí 2 và 4 dễ dàng được thay thế bởi các tác nhân ái nhân.



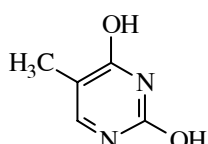
Hydro của nhóm metyl có trên vòng pyrimidin ở các vị trí 2, 4 có tính acid và dễ ngưng tụ với các chất có nhóm carbonyl.

Pyrimidin tác dụng với HgCl₂ tạo phức khó tan.

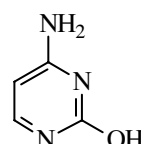
Các dẫn xuất thế của pyrimidin tách được từ các sản phẩm thủy phân acid nucleic.



Uracil



Thymin



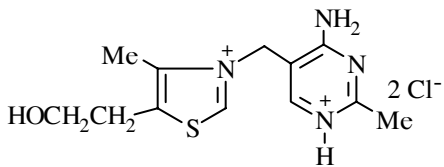
Cytosin

Các hợp chất trên có các dạng hồ biến. Các hydroxypyrimidin tồn tại dạng hồ biến chủ yếu ở dạng vòng lacton. Các aminopyrimidin tồn tại dạng hồ biến enamini.

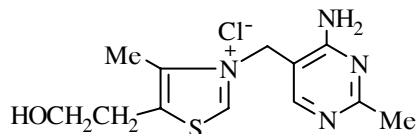
Các aminopyrimidin tạo được muối diazoni.

Nhiều dạng thuốc là dẫn xuất của hydroxy -, amino- và mercaptopyrimidin.

Công thức cấu tạo của vitamin B₁ (Thiamin) chứa khung pyrimidin và khung thiazol.

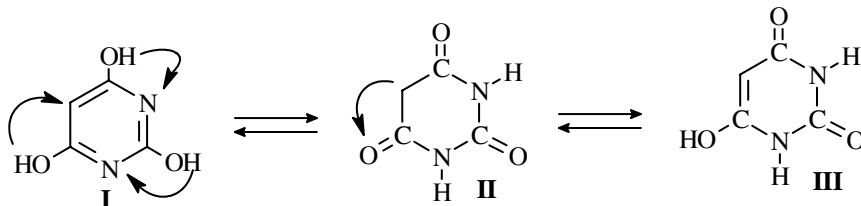


Vitamin B₁ (thiamin) dạng clohydrat



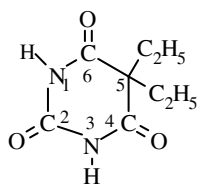
Vitamin B₁ (thiamin)

Acid barbituric là 2,4,6-trihydroxypyrimidin (I), dạng hồ biến 2,4,6-tricetohexahydropyrimidin (II) có thể xem như là ureid vòng của acid malonic (III) (malonylurê).



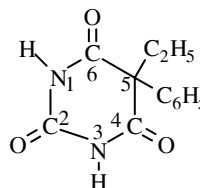
Khung acid barbituric là dẫn xuất của một số dược phẩm:

Veronal và Luminal là các thuốc gây ngủ chứa khung acid barbituric



Veronal

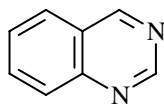
5,5-Diethylbarbituric



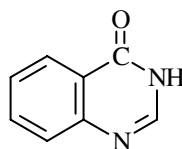
Luminal

5-Etyl-5-Phenylbarbituric

Trong nhiều hợp chất quinazolin, quinazolon chứa dị vòng pyrimidin.

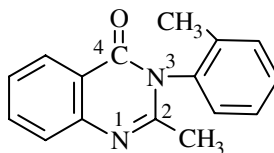


Quinazolin



Quinazolon-4

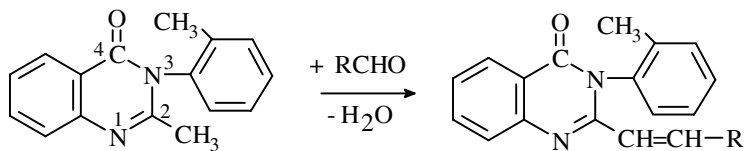
Một số chất hữu cơ thuộc dãy quinazolon -4 có tác dụng gây ngủ như metaqualon



Metaqualon

2-Metyl-3-(o-Tolyl)-quinazolon-4

Trong phân tử metaqualon, nhóm CH_3 ở vị trí số 2 có hiệu ứng siêu liên hợp nên các nguyên tử hydro linh động. Do đó có thể ngưng tụ metaqualon với các hợp chất có nhóm carbonyl để tạo thành các hợp chất mới có tính chất thay đổi.



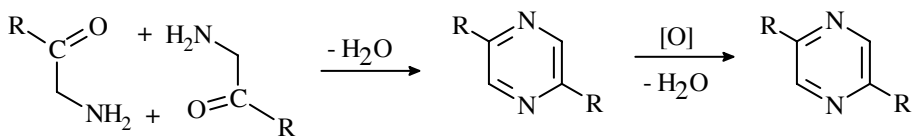
2-Methyl-3-(o-Tolyl)-quinazolon-4

1.3. Pyrazin

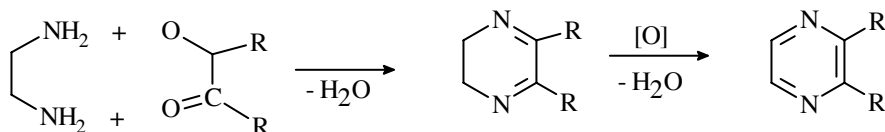


1.3.1. Tổng hợp nhân pyrazin

– Tự ngưng tụ của phân tử α -aminoceton và oxy hóa tiếp theo

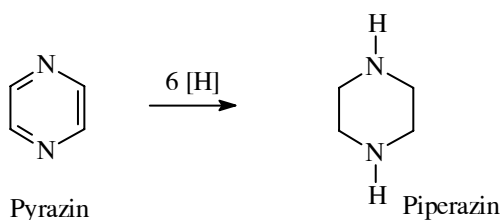


– Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất 1,2-diamino với hợp chất 1,2-dicarbonyl



1.3.2. Tính chất của pyrazin

Pyrazin là một base yếu hơn pyridin và pyrimidin ($\text{pK}_a = 0,51$). Khi tác dụng với alkylhalogenid thì chỉ tạo một muối amoni bậc 4 trên một nguyên tử nitơ. Khi tác dụng với peracid, pyrazin bị oxy hóa tạo mono và di N-oxyd. Phản ứng thế ái điện tử xảy ra rất chậm. Phản ứng thế ái nhân xảy ra nhanh hơn. Pyrazin dễ cộng hợp với hydro tạo piperazin. Piperazin là thuốc trị giun.

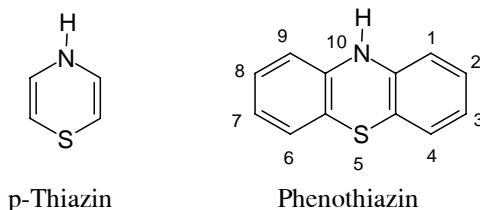


Piperazin có tính base như một base bậc 2, có khả năng tạo muối với acid hữu cơ

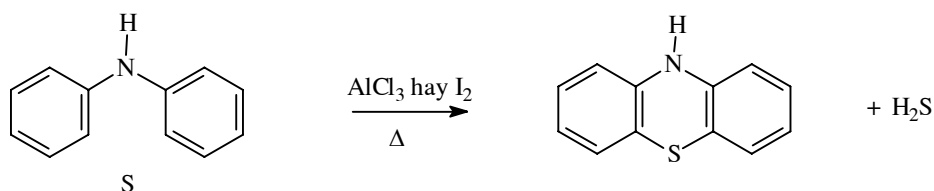
Ví dụ: Piperazin tác dụng với acid citric tạo muối citrat piperazin.

2. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 2 DỊ TỐ LÀ NITƠ VÀ LƯU HUỖNH

Dẫn chất quan trọng của p-thiazin là phenothiazin hay dibenzo-p-thiazin



2.1. Tổng hợp nhân phenothiazin

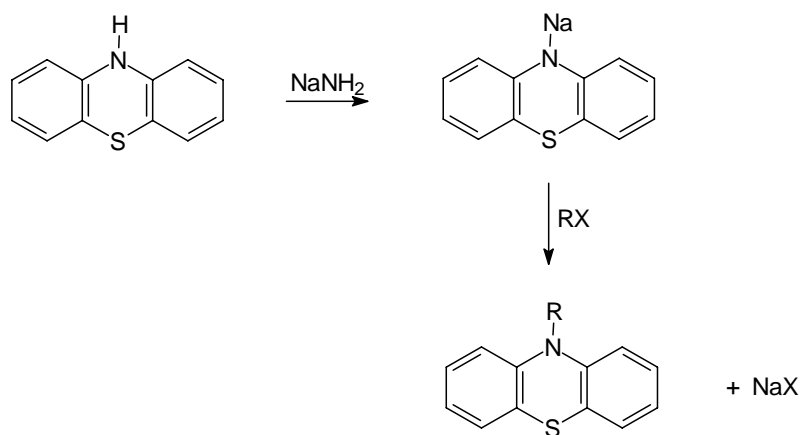


2.2. Tính chất

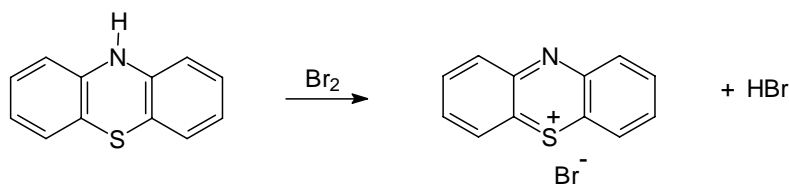
Phenothiazin là tinh thể không màu đến vàng nhạt, t[°]nc = 180°C

Tính base không đáng kể

Nguyên tử H linh động: tạo các dẫn chất alkyl hóa hay aryl hóa

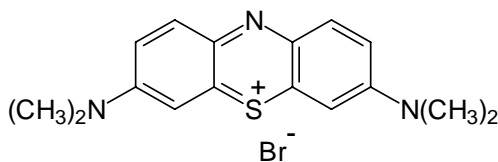


Có thể tạo muối với halogen:



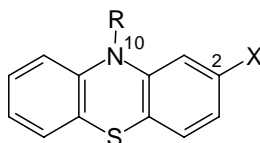
2.3. Ứng dụng

Phenothiazin là khung của một loạt phẩm nhuộm, trong đó có xanh methylen.



Xanh methylen

Dãy hợp chất phenothiazin có nhân amino -alkyl hóa ở vị trí 10 và nhóm thế ở vị trí 2 thường có tác dụng giảm áp trên hệ thần kinh trung ương, được dùng làm: thuốc an thần, kháng histamin, chống nôn.

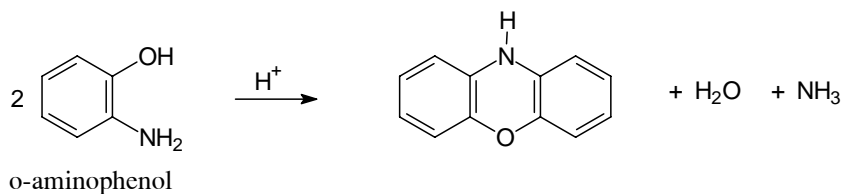


Hoạt chất	X	R	Hoạt tính
Promethazin	H	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Kháng His H ₁
Chlorpromazin	H, Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	An thần
Alimemazin	CN, CF ₃		An thần
Fenoverin	H		Liệt cơ
Diethazin	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Trị Parkinson

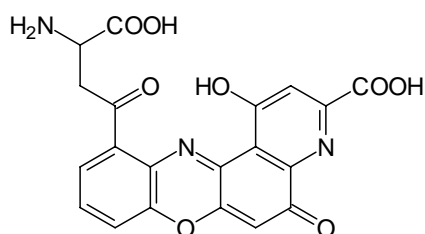
3. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 2 DỊ TỐ LÀ NITƠ VÀ OXY

Dẫn chất quan trọng là phenoxazin

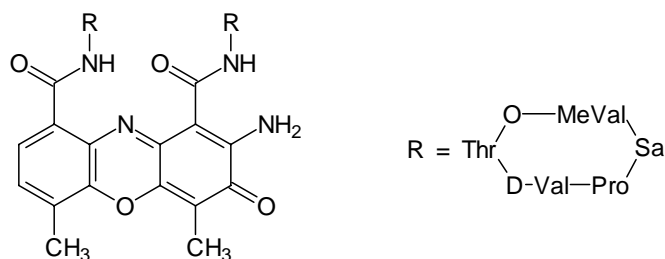
Tổng hợp nhân phenoxazin:



Ứng dụng:

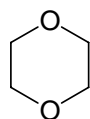


Xanthommatin: chất màu trong nấm, địa y và bướm bướm.



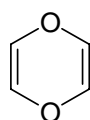
Actinomycin tìm được ở nhiều chủng *Streptomyces*: Tác nhân ngưng bào trong trị liệu ung thư (DNA Intercalant)

4. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 2 DỊ TỐ LÀ OXY



1,4-dioxan

Có tính chất như một ether vòng, dùng làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ.



1,4-dioxin: chất độc hóa học

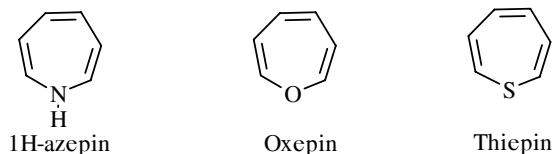
Chương 35

HỢP CHẤT DỊ VÒNG 7 CẠNH

MỤC TIÊU

1. Nêu được cấu tạo và cách gọi tên dị vòng 7 cạnh.
2. Kể được tên các dị vòng 7 cạnh quan trọng và ứng dụng của chúng.

Hợp chất dị vòng 7 cạnh có dị tố là Nitơ, Oxy hoặc Lưu huỳnh (N, O, S) có tên gọi tương ứng là azepin, oxepin và thiepin.



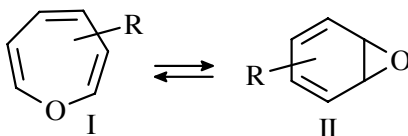
Thiopin chỉ tồn tại dạng hợp chất có nhóm thế lớn. Bằng các phương pháp tổng hợp đã thu được 1H-azepin và oxepin.

1H-azepin và oxepin không đồng phẳng, thế nhưng hệ thống điện tử của những phân tử này lại không định xứ. Khác với pyrrol, nguyên tử hydro gắn trên nguyên tử nitơ có hiện tượng hồ biến. Vì vậy azepin có 2 đồng phân 1H-azepin và 3H-azepin. Điều đó liên quan đến sự khác nhau về số điện tử trong vòng pyrrol và vòng azepin.

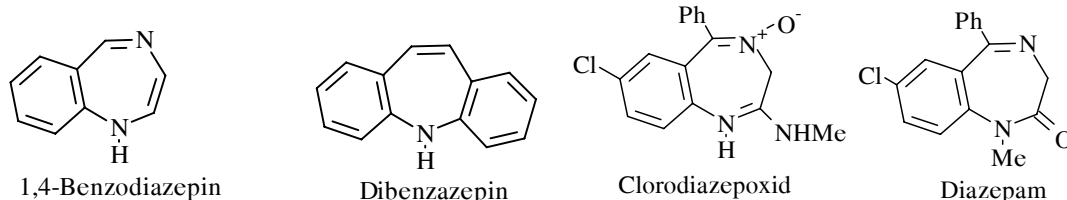


Nếu 1H-azepin là đồng phẳng thì hệ thống điện tử vòng phải có 8 điện tử π . Theo tính toán cấu trúc phẳng này có năng lượng cộng hưởng với giá trị âm so với hệ thống không vòng, do đó azepin có tính thơm.

Oxepin có cân bằng giữa công thức I và II.

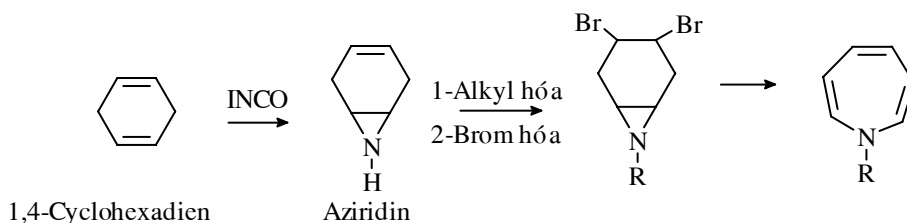


Như vậy, oxepin tự nó như là hỗn hợp không tách được của benzenoxyd. Các aren oxyd như là chất trung gian khi oxy hóa hydrocarbon thơm bằng các enzym. Sự cân bằng oxepin và aren oxyd là điều lý thú trong nghiên cứu các hợp chất hữu cơ. Các nghiên cứu trong lĩnh vực hợp chất dị vòng 7 cạnh đã tìm được nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học như benzodiazepin, dibenzazepin, clordiazepoxid và diazepam.

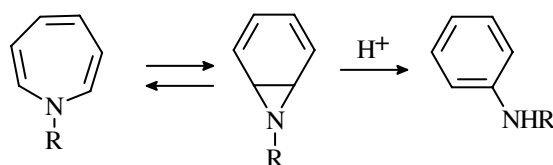


1. AZEPIN

1H-azepin không có nhóm thế trên nitơ (N) rất không bền và lập tức chuyển thành đồng phân hồ biến bền vững **3H-azepin**. Hợp chất azepin thế tại nguyên tử nitơ N được tổng hợp từ aziridin. Aziridin thu được từ phản ứng cộng hợp iodoisocyanat I -N=C=O với 1,4-cyclohexadien. Tiếp theo alkyl hóa, brom hoá và loại HBr thì thu được azepin thế.

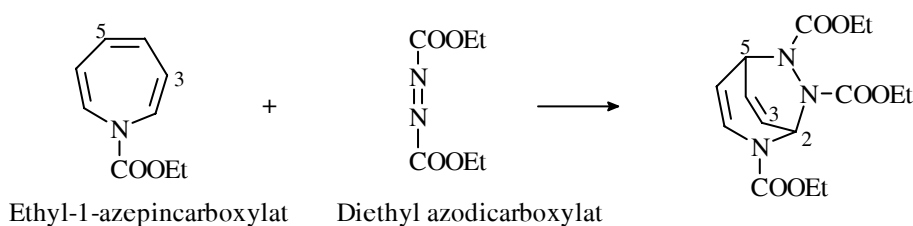


Không giống với oxepin, **1H-azepin** có khuynh hướng đồng phân hóa thành cấu trúc bicyclo. Bicyclo này bị proton hóa và chuyển thành dẫn xuất của benzen.

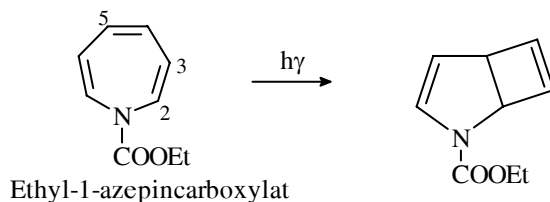


Tính chất *polyen* liên hợp của azepin thể hiện ở phản ứng cộng hợp Diels -Alder.

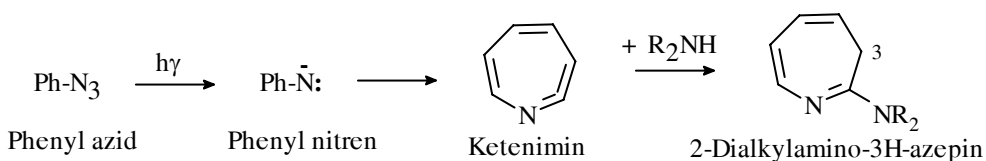
Ethyl-1-azepincarboxylat cộng hợp với ester diethyl azodicarboxylat. Phản ứng cộng hợp xảy ra ở vị trí C₂ và C₅.



Khi chiếu ánh sáng vào azepin thì có sự đóng vòng bicyclo.

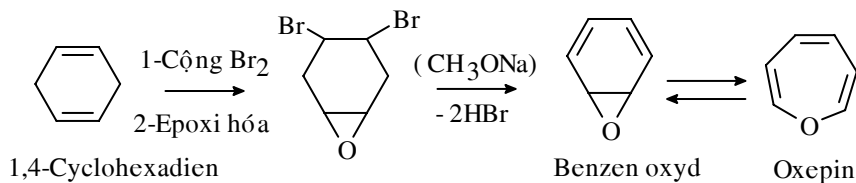


3H-Azepin được điều chế từ phenyl azid và amin bậc nhất hoặc bậc hai khi có chiếu sáng. Dưới tác dụng của ánh sáng phenyl azid chuyển thành phenyl nitren. Chất trung gian được tạo thành là ketenimin. Chất này xảy ra phản ứng cộng hợp ái nhân với amin và tạo thành 3H-azepin.



2. OXEPIN VÀ THIEPIN

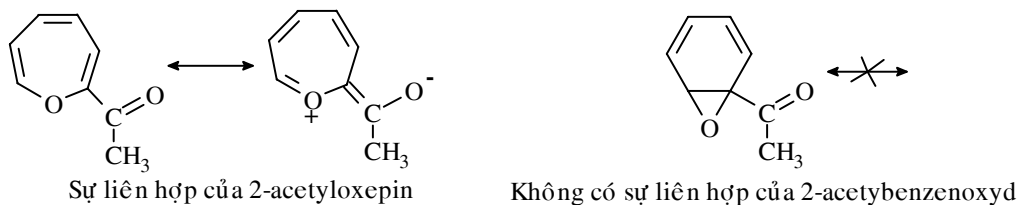
Oxepin có thể được điều chế bằng phản ứng cộng hợp brom với 1,4-cyclohexadien và sau đó tách loại HBr.



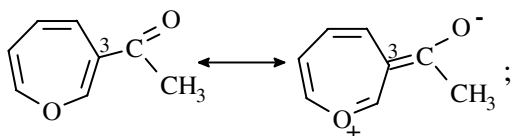
Sự cân bằng benzen oxyd và oxepin phụ thuộc vào vị trí và bản chất nhóm thế có trên vòng oxepin. Các nhóm thế hút điện tử ở vị trí 2 làm cho vòng oxepin bền, còn ở vị trí 3 thì thuận lợi cho benzen oxyd. Sự ổn định của các công thức cộng hưởng (công thức giới hạn) có thể giải thích cho sự cân bằng trên.

Ví dụ: 2-Acetyloxepin có sự liên hợp nội phân tử với vòng oxy.

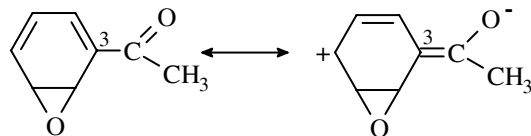
2-Acetylbenzenoxyd không có sự liên hợp với vòng oxy và nhóm acetyl.



Sự liên hợp của 3-acetyloxepin không trải rộng ra, nhưng 3-acetylbenzenoxyd có hệ thống liên hợp với nhóm acetyl, vì vậy sự tồn tại của 3-acetylbenzenoxyd có nhiều khả năng hơn 2-acetylbenzenoxyd.

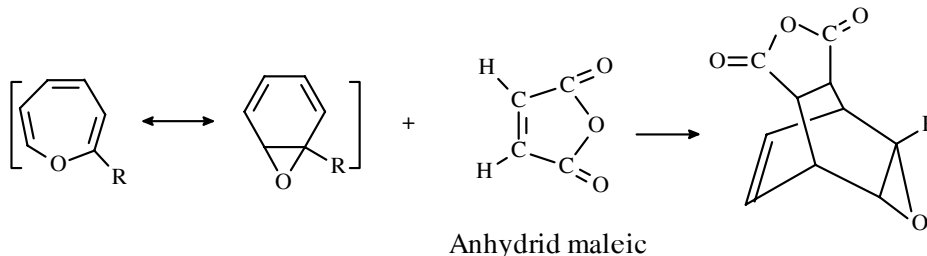


Sự liên hợp của 3-acetyloxepin



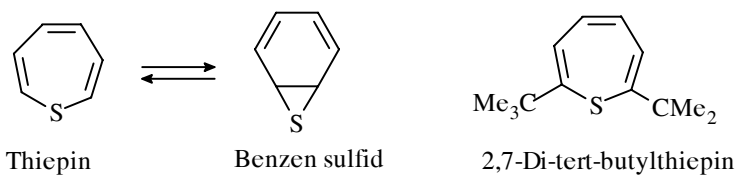
Có sự liên hợp của 3-acetybenzenoxyd

Oxepin cộng hợp với anhydrid maleic, chứng tỏ oxepin có hệ thống liên hợp.



Anhydrid maleic

Thiepin đơn giản không bền khi có nhiệt độ, nguyên tử lưu huỳnh bị đẩy ra khỏi vòng và đồng phân hóa thành benzen sulfid. Các thiepin với nhóm thế có cản trở không gian lớn thì các thiepin này có thể phân riêng được. Ví dụ: 2,7-di-tert-butylthiepin rất bền, vì các nhóm thế lớn ngăn cản sự tạo thành đồng phân benzen sulfid.



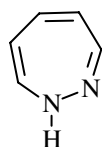
Thiepin

Benzen sulfid

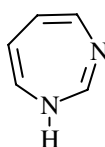
2,7-Di-tert-butylthiepin

3. DIAZEPIN VÀ BENZODIAZEPIN

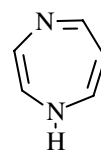
Có 3 loại diazepin một vòng:



1,2-Diazepin

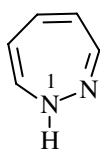


1,3-Diazepin

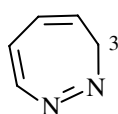


1,4-Diazepin

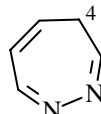
Hợp chất 1H-1,2-diazepin được nghiên cứu nhiều. 1,2-Diazepin có 4 đồng phân.



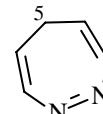
1H-1,2-Diazepin



3H-1,2-Diazepin



4H-1,2-Diazepin

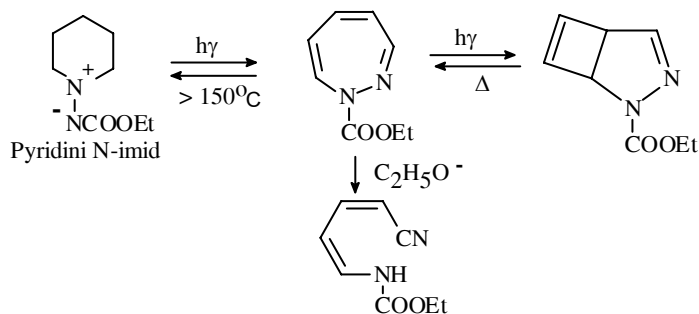


5H-1,2-Diazepin

Hợp chất 1H-1,2-diazepin có nhóm thế tại N -1 được tổng hợp bằng phương pháp chiếu ánh sáng lên hợp chất pyridin imid và polyolefin thích hợp.

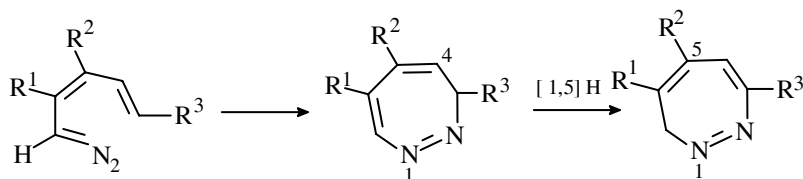
Dưới tác dụng của nhiệt độ 150°C , $1H$ -1,2-diazepin tái tạo ra pyridini N-imid.

Trong môi trường base có phản ứng mở vòng $1H$ -1,2-diazepin.



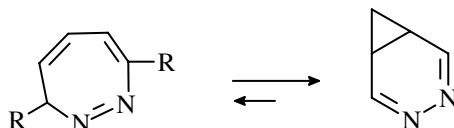
Phản ứng của etyl-1,2-diazepin-1-carboxylat

$3H$ -1,2-Diazepin được tổng hợp bằng phản ứng đóng vòng hợp chất diazo chưa no.



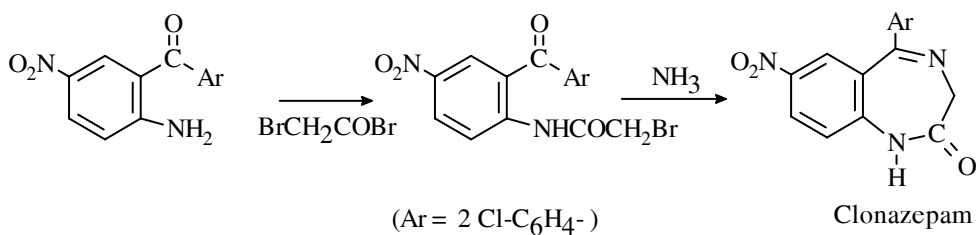
Sự tạo thành $3H$ -1,2-diazepin

$5H$ -1,2-Diazepin có khuynh hướng tồn tại đồng phân bicyclo, vì dạng bicyclo là azin có sự liên hợp hơn hợp chất azo.



Đối với hợp chất benzodiazepin thì dẫn xuất của hệ thống 1,4-diazepin là quan trọng vì có rất nhiều chất thuộc loại này là thuốc chữa bệnh. Tổng hợp loại hợp chất này đều xuất phát từ các dẫn xuất thế 1, 2 của benzen.

Sơ đồ tổng hợp clonazepam như sau:



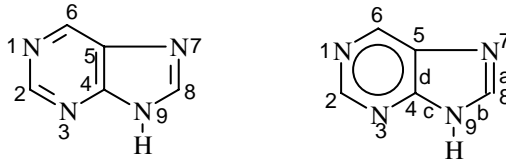
Chương 36

HỢP CHẤT DỊ VÒNG NGỪNG TỰ

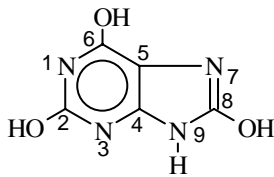
MỤC TIÊU

1. Gọi được tên các hợp chất dị vòng ngưng tụ theo quốc tế và thông thường.
2. Nêu được ứng dụng của chúng và alkaloid.

Purin: Imidazo[4,5-d]pyrimidin

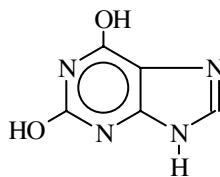


Purin là khung dị vòng ngưng tụ cơ bản của nhiều hợp chất thiên nhiên có trong động vật và thực vật như acid uric, xanthin, hypoxanthin và adenin.



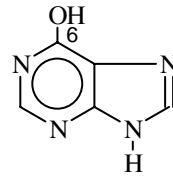
Acid Uric

2,6,8-Trihydroxypurin



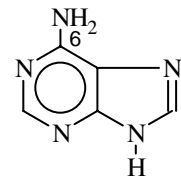
Xanthin

2,6-Dihydroxypurin



Hypoxanthin

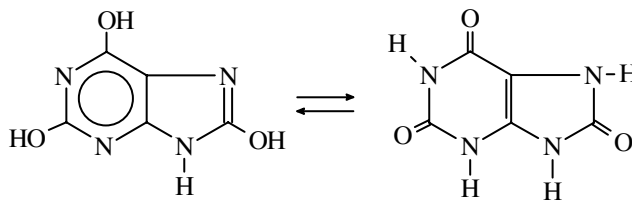
6-Hydroxypurin



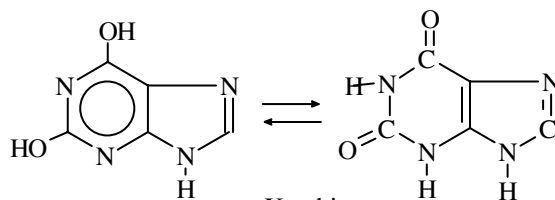
Adenin

6-Aminopurin

1. DẠNG HỖ BIẾN CỦA VÒNG LACTAM

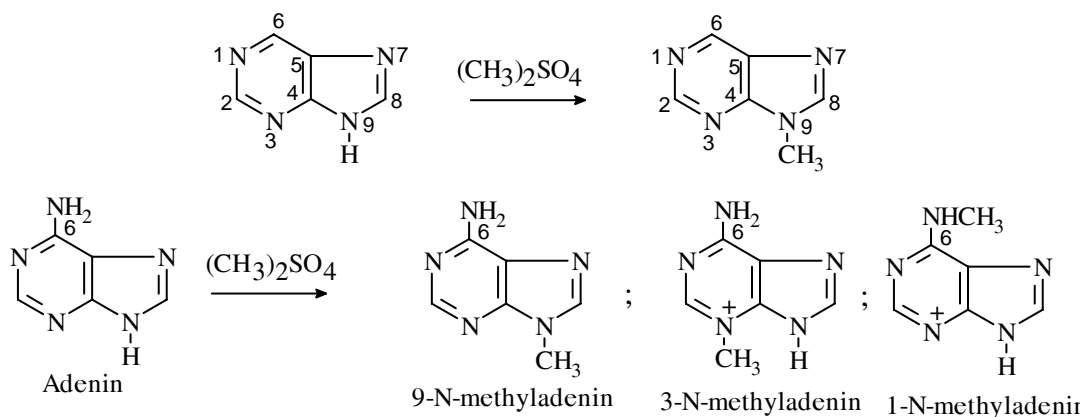


Acid Uric



Xanthin

Có thể alkyl hóa purin và tạo liên kết N -oxyd. Khả năng và vị trí của phản ứng tùy thuộc vào vị trí của các nhóm thế có trên khung purin. Metyl hóa purin bằng dimetyl sulfat trong môi trường nước xảy ra ở vị trí 9, nhưng metyl hóa adenin thì xảy ra ở vị trí N -9, N-3 hoặc N -1.

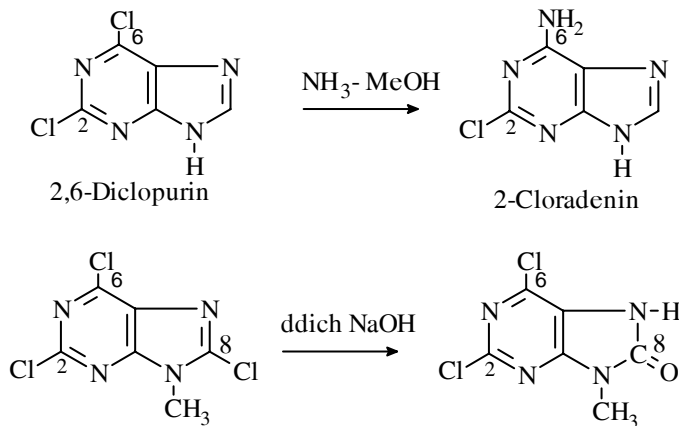


2. TÍNH CHẤT CỦA PURIN

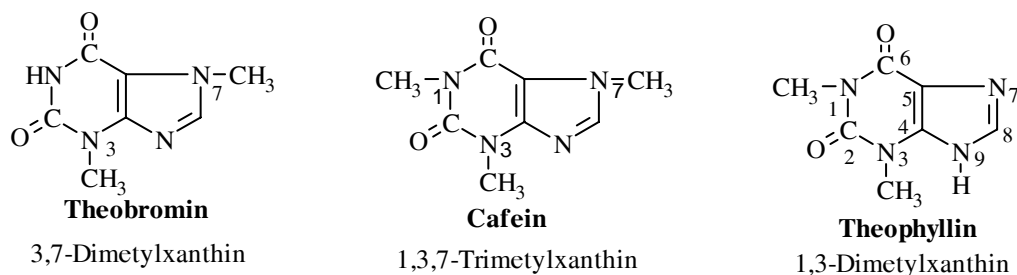
Phản ứng thế ái điện tử có thể xảy ra ở vị trí 8 nhưng với hiệu suất rất thấp.

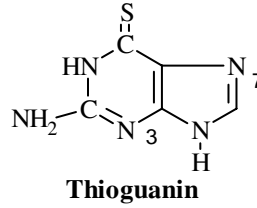
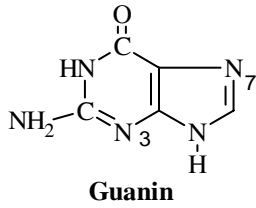
Phản ứng thế ái nhân xảy ra ở các vị trí 2,6, 8. Khả năng phản ứng ở các vị trí có khác nhau. Vị trí $8 > 6 > 2$

Ví dụ:

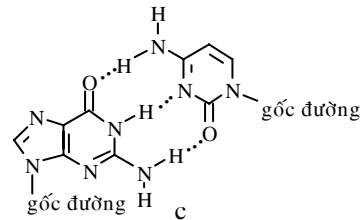
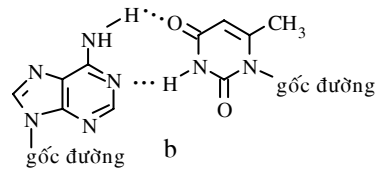
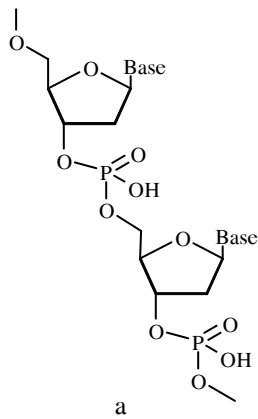


3. MỘT SỐ ALCALOID CÓ KHUNG PURIN





Adenin có trong thành phần của acid nucleic. Acid desoxyribonucleic (ADN) có 4 dị vòng base là thymin, cytosin, adenin và guanin. Các base này kết hợp với từng đơn vị desoxyribose.



- a - Hai đơn vị cấu trúc bậc nhất của ADN
- b - Adenin-thymin
- c - Guanin - cytosin

HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN

Chương 37

ACID NUCLEIC

MỤC TIÊU

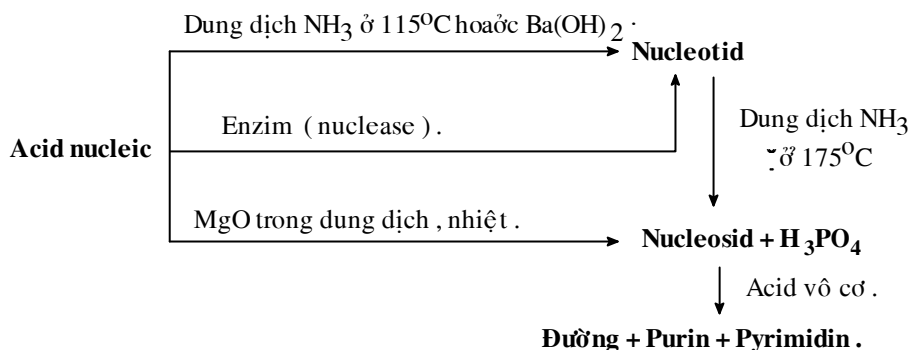
1. Nêu được các cấu tạo của acid nucleic.

1. ĐỊNH NGHĨA

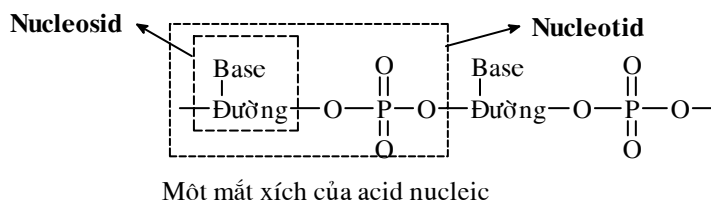
Trong các tế bào chứa nucleoprotein. Nucleoprotein là một protid phức tạp. Thủy phân nucleoprotein thu được protein và acid nucleic. Acid nucleic chính là phần không protein trong protid phức tạp.

Acid nucleic là một polyester của acid phosphoric với đường pentose (D-(-)-ribose và 2-desoxy-D-(-)-ribose) và các base hữu cơ (purin, pyrimidin). Thành phần nguyên tố của acid nucleic gồm C, H, O, N và P.

Acid nucleic là những chất rắn, không màu. Khi thủy phân acid nucleic trong các điều kiện khác nhau thì tạo thành các phân đoạn như sau:



Nếu mạch polyamid là khung cơ bản của protid thì mạch polyester là khung phân tử của acid nucleic. Có thể mô tả một mắt xích của acid nucleic như sau:

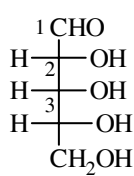


Trong mắt xích trên:

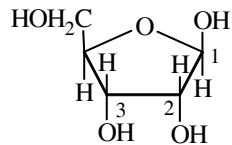
- Tổ hợp liên kết giữa đường ribose và các base purin hoặc pyrimidin gọi là nucleosid.
- Tổ hợp liên kết giữa nucleosid với acid phosphoric gọi là **nucleotid**.

2. PHẦN ĐƯỜNG TRONG ACID NUCLEIC

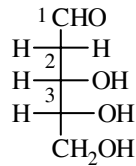
Có hai loại đường thu được khi thủy phân acid nucleic là D (-)-ribose và 2-desoxy-D(-)-ribose. Chúng là những pentose.



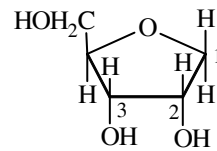
D (-)-Ribose



β -D (-)-Ribofuranose



2-Deoxy-D (-)-Ribose



2-Deoxy-D (-)-Ribofuranose

Người ta phân loại acid nucleic căn cứ trên sự có mặt các loại đường này. Acid nucleic có phần đường là Ribose (pentose) thì acid nucleic được gọi là Acid RiboNucleic (ARN) hay còn gọi là pentonucleic acid. Acid nucleic chứa desoxyribose (desoxypentose) thì acid nucleic được gọi là Acid Desoxyribo Nucleic (ADN).

Ribonucleoprotein là thành phần chủ yếu của nguyên sinh chất (cytoplasma). Trong nhân tế bào có desoxyribonucleoprotein.

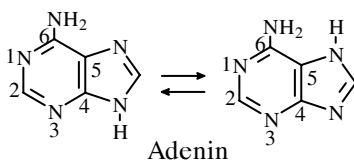
Có các ký hiệu s.ARN, t.ARN, r.ARN và m.ARN.

- s-ARN ký hiệu các ARN có chức năng chuyển tải acid amin (t.ARN).
- r-ARN là ký hiệu ARN có trong ribosom. Ribosom có trong tế bào là ribonucleoprotein gồm 40-50% ARN và 50-60% protein.
- mARN là ký hiệu của ARN được tạo thành từ ADN trong quá trình sinh tổng hợp protein (mARN là ARN truyền các thông tin, m = messenger).

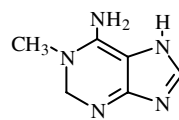
3. PHẦN BASE CỦA ACID NUCLEIC

3.1. Các base purin

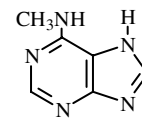
Có 2 base purin được phân lập từ acid nucleic là Adenin và Guanin.



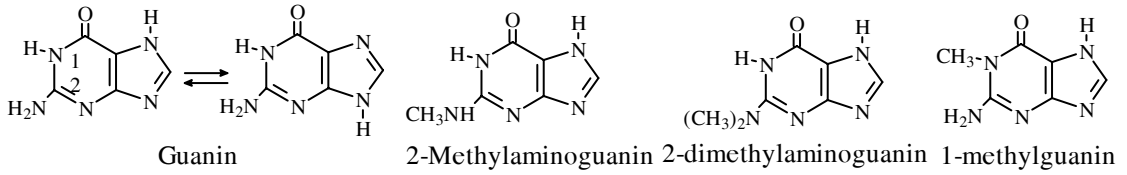
Adenin



1-Methyladenin



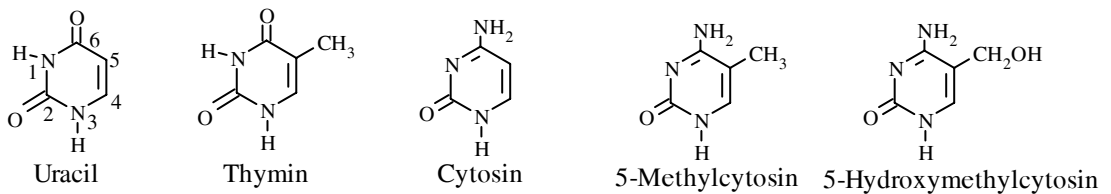
6-Methylaminopyrimidin



Chúng thường ở dưới dạng 1-methyladenin, 6-methylaminopurin, 2-methylaminoguanin hoặc 2-dimethylaminoguanin. Các base này có trong thành phần của ribosom.

3.2. Các base pyrimidin

Có 5 base pyrimidin đã tách được từ acid nucleic là Uracil, Thymin, Cytosin, 5-Methylcytosin và 5-Hydroxymethylcytosin.



Nucleosid: Là tổ hợp giữa đường ribose hoặc desoxyribose với các base (pyrimidin và purin). Nucleosid là những glycosid.

Các loại nucleosid:

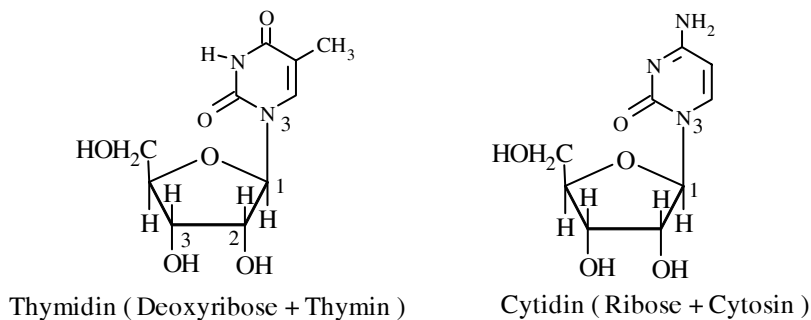
- Adenosin (Ribose + Adenin),
- Cytidin (Ribose + Cytosin),
- Thymidin (Desoxyribose + Thymin).
- Guanosin (Ribose + Guanin)
- Uridin (Ribose + Uracil)

Nucleotid: Là tổ hợp giữa nucleosid với acid phosphoric. Nucleotid là nucleosid phosphat.

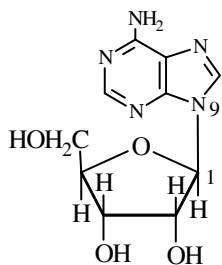
Các loại nucleotid: Adenylic, Guanylic, Cytidilic và Uridilic

4. CẤU TẠO CỦA CÁC NUCLEOSID

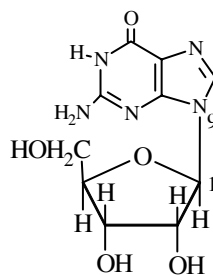
Liên kết giữa đường ribose và base pyrimidin được tạo thành tại vị trí C₁ của ribose và nguyên tử Nitơ N₃ (vị trí 3) của pyrimidin (uracil, thymin, cytosin...).



Liên kết giữa đường ribose và các base purin (Adenin, Guanin) được tạo thành tại vị trí C_1 của ribose và nguyên tử N_9 của purin.



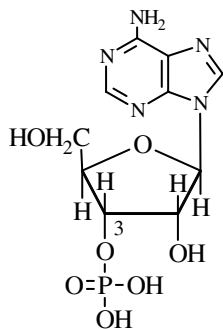
Adenosin (Ribose + Adenin)



Guanosin (Ribose + Guanin)

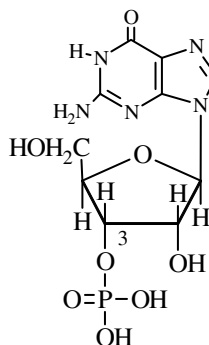
5. CẤU TẠO CỦA NUCLEOTID

Nucleotid là nucleosid phosphat. Liên kết ester được tạo thành do nhóm OH tại C_3 của đường ribose với acid phosphoric.



Adenylic

(Adenosin + Acid phosphoric)

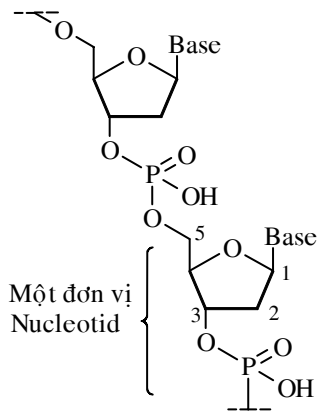


Guanylic

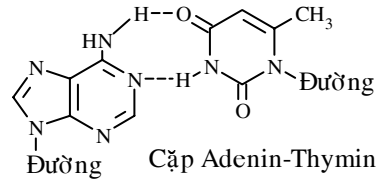
(Guanin + Acid phosphoric)

6. CẤU TẠO CỦA ACID NUCLEIC

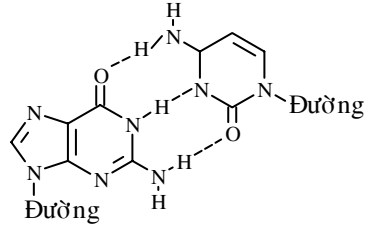
Acid nucleic có cấu trúc polymer gồm 2 mạch cấu trúc bậc một xoắn ốc với nhau nhờ liên kết hydro giữa các base với nhau. Mỗi mạch cấu trúc bậc một bao gồm các mắt xích nucleotid. Nucleosid từ mạch này tạo liên kết hydro với nucleosid của mạch kia được mô tả qua từng cặp Adenin - Thymin (A=T), Guanin-Cytosin (G≡C).



Hai đơn vị nucleotid trong cấu trúc bậc một



Cặp Adenin-Thymin



Cặp Guanin-Cytosin

Thứ tự trao đổi hình thành liên kết hydro giữa các cặp nucleosid với nhau làm biến đổi các chức năng của acid nucleic.

Acid nucleic đóng vai trò quan trọng trong sinh tổng hợp protein và tính chất di truyền.

Chương 38

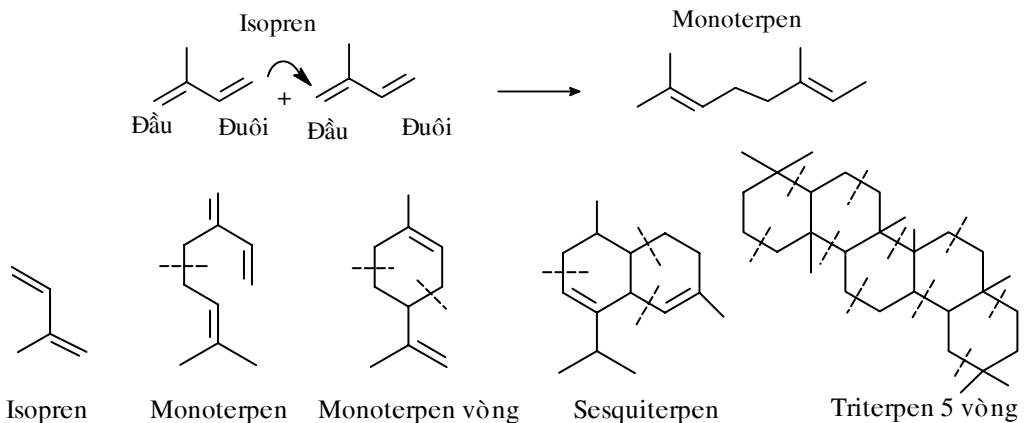
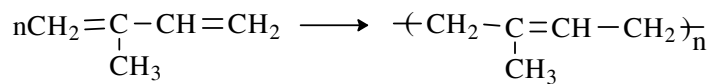
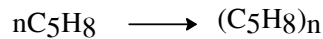
TERPEN

MỤC TIÊU

1. Nêu được cách phân loại và gọi được tên các terpen và dẫn chất của chúng.
2. Nêu được tính chất hóa học và ứng dụng của chúng trong các loại tinh dầu gặp trong thiên nhiên.

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

Terpen là những hydrocarbon chưa no có công thức chung $(C_5H_8)_n$, được tạo thành bằng các đơn vị isopren liên kết với nhau ở dạng mạch hở hay mạch vòng, theo nguyên tắc cộng hợp "đầu - đuôi".



Giá trị n được dùng để phân loại terpen:

- | | | | |
|-------|---------------------------|-------|---|
| n = 1 | Hemiterpen C_5H_8 ; | n = 6 | Triterpen $(C_5H_8)_6$ |
| n = 2 | Monoterpen $(C_5H_8)_2$ | n = 8 | Tetraterpen $(C_5H_8)_8$ trong đó có Carotenoid |
| n = 3 | Sesquiterpen $(C_5H_8)_3$ | n = n | Polyterpen $(C_5H_8)_n$ cao su |
| n = 4 | Diterpen $(C_5H_8)_4$ | | |

Terpen tồn tại trong thiên nhiên phổ biến trong tinh dầu thực vật (thu được bằng cách cất kéo theo hơi nước hay chiết bằng dung môi hữu cơ các bộ phận thực vật). Trong tinh dầu, ngoài terpen còn có các dẫn xuất oxy của chúng, thường là alcol, aldehyd, ceton, acid. Tất cả được gọi chung là terpenoid

Các terpenoid có dạng cấu tạo không vòng hoặc cấu tạo vòng, đơn vòng hay đa vòng.

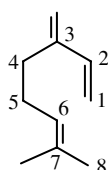
2. MONOTERPEN $C_{10}H_{16}$

Có 3 loại monoterpen:

- Monoterpen không vòng (có 3 liên kết đôi)
- Monoterpen 1 vòng (có 2 liên kết đôi)
- Monoterpen 2 vòng (có 1 liên kết đôi)

2.1. Monoterpen không vòng

- Myrcen.



7-Metyl-3-metylenoctadien-1,6

Myrcen

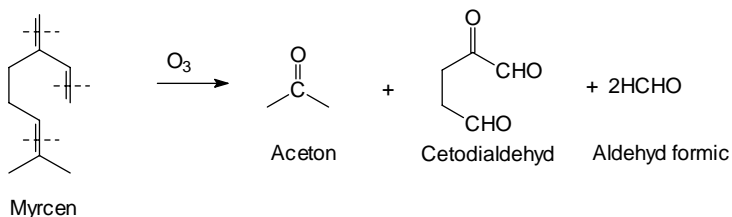
Myrcen có trong tinh dầu cây *Myrcia acris*

Myrcen là một hydrocarbon terpenic không vòng có 3 liên kết đôi. Myrcen là chất lỏng có $t_s = 166-168^\circ C$.

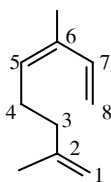
Hydro hóa có xúc tác thu được decan $C_{10}H_{22}$

Myrcen có 2 liên kết đôi liên hợp nên có phản ứng Diels -Alder với anhydrid maleic.

Ozon hóa myrcen tạo thành acetone, formaldehyd và cetodialdehyd $C_5H_6O_3$.



- Ocimen



2,6-Dimetyloctatrien-1,5,7

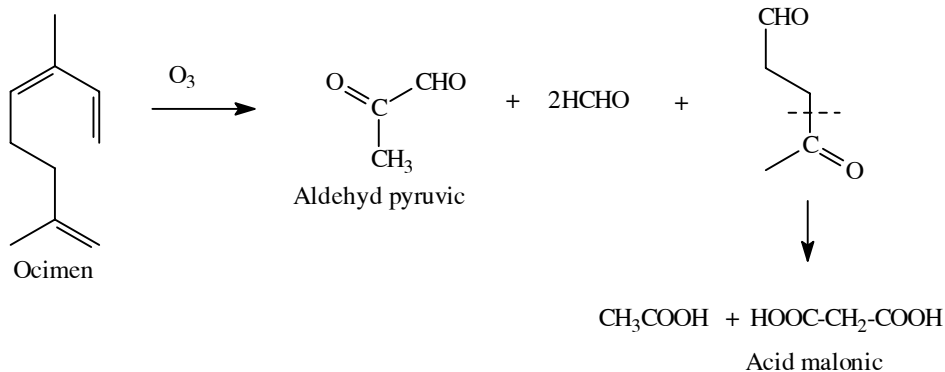
Ocimen

Ocimen có trong tinh dầu lá húng quế (*Ocimum basilicum*).

Ocimen là chất lỏng, $t_s = 81^\circ C / 30mmHg$.

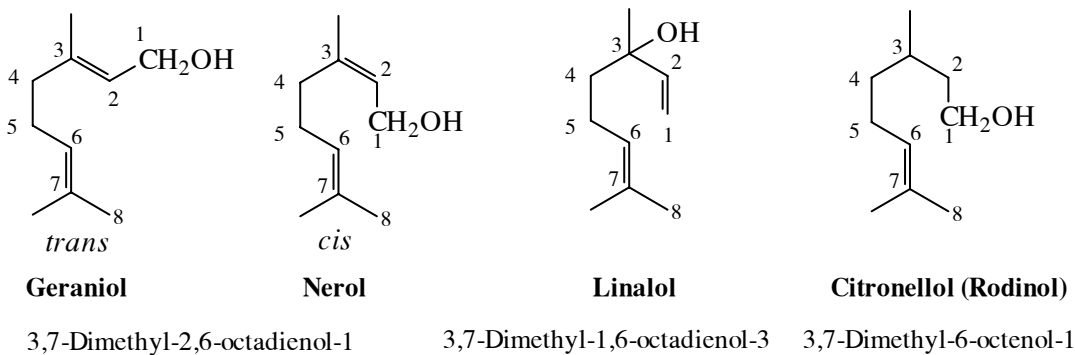
Cũng như myrcen, ocimen có 3 liên kết đôi, bị hydro hóa có xúc tác tạo decan, tác dụng được với anhydrid maleic (phản ứng Diels -Alder).

Oxy hóa ocimen tạo thành formaldehyd, aldehyd pyruvic, acid acetic và acid malonic.

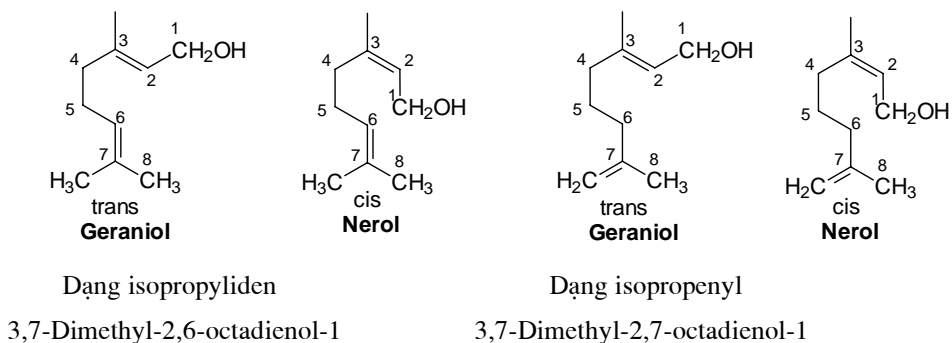


2.1.1. Các dẫn xuất của monoterpen không vòng

– Các alcol của monoterpen không vòng.

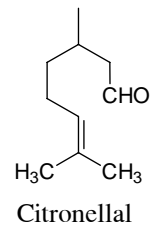
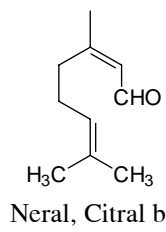
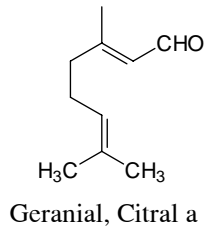


Geraniol và Nerol là các đồng phân *cis* và *trans* với nhau.



Geraniol, Nerol, Linalol, Citronellol là thành phần chủ yếu trong một số tinh dầu làm hương liệu: hoa hồng, cam, chanh, sả, geranium...

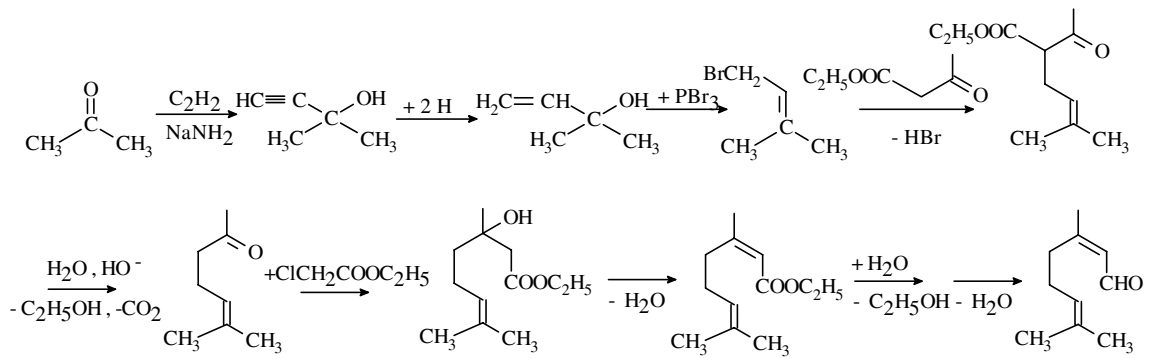
– Các aldehyd của monoterpren không vòng.



Citral, citronellal có nhiều trong tinh dầu sả, tinh dầu bạch đàn.

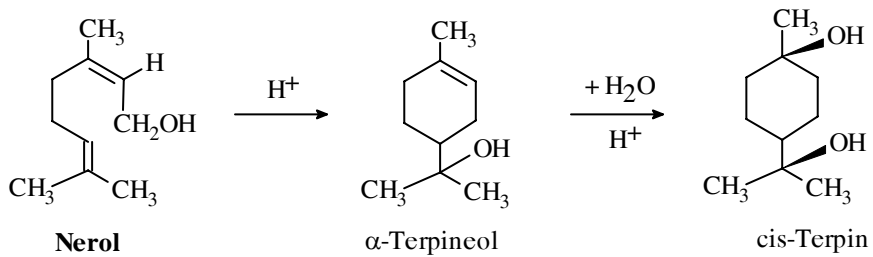
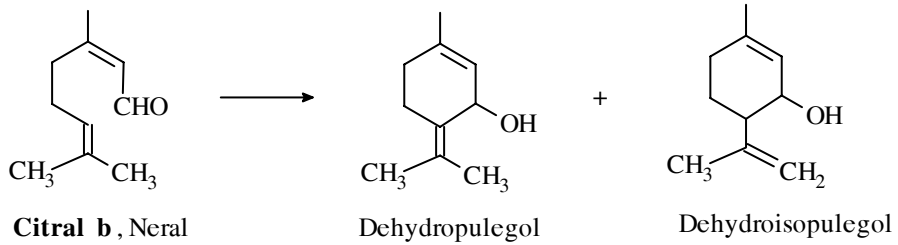
Tổng hợp Citral b

Trong công nghiệp, citral b được điều chế từ aceton và acetylen.



2.1.2. Tính chất của các monoterprenoid không vòng

– Sự đóng vòng xảy ra theo hướng tạo khung p-mentan.

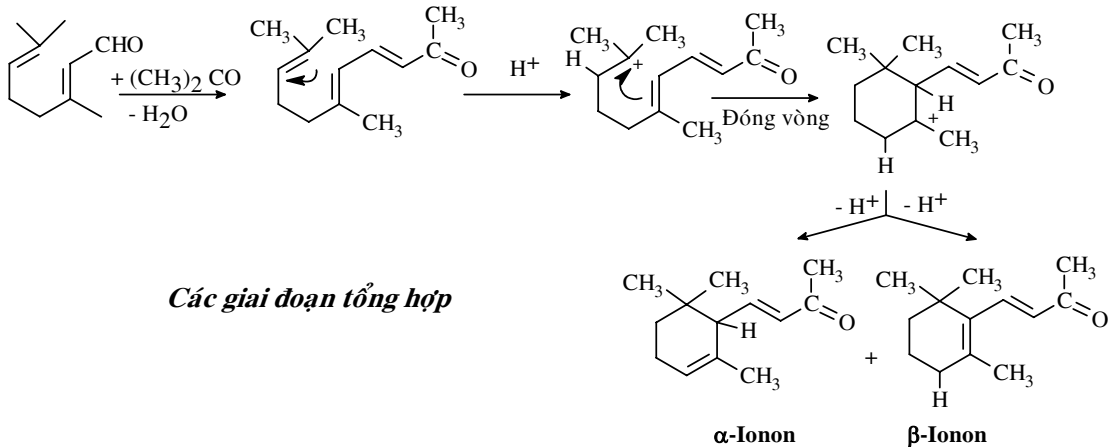


– Sự đóng vòng xảy ra theo hướng tạo vòng ionon

Tổng hợp α -ionon và β -ionon

Ionon có trong thiên nhiên, là thành phần quan trọng trong nhiều hương liệu và có trong thành phần cấu tạo của caroten và vitamin A.

Citral ngưng tụ với aceton có xúc tác base hoặc acid thì tạo thành ionon. Tùy thuộc vào tác nhân đóng vòng có thể tạo α -ionon hoặc β -ionon. Xúc tác là acid phosphoric thì α -ionon được tạo thành chủ yếu; xúc tác là acid sulfuric thì β -ionon là chủ yếu. Phản ứng tạo ionon qua nhiều giai đoạn:

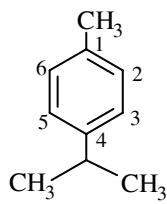


2.2. Monoterpen 1 vòng

2.2.1. Limonen và đồng phân

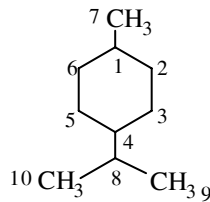
Các hợp chất thuộc loại monoterpen 1 vòng có khung p-cymen hoặc khung p-mentan

– Khung p-mentan là hexahydro-p-cymen



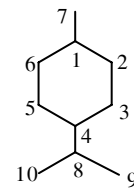
p-Cymen

1-Methyl-4-isopropylbenzen



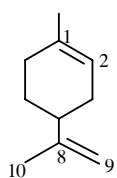
p-Mentan

1-Methyl-4-isopropylcyclohexan

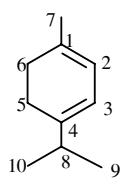


Khung p-Mentan

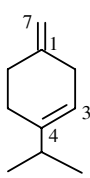
Tất cả các monoterpen 1 vòng có công thức $C_{10}H_{16}$ mang khung mentadien



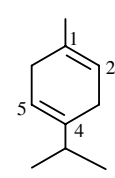
Limonen



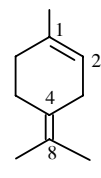
α -Terpinen



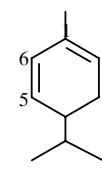
β -Terpinen



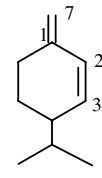
γ -Terpinen



Terpinolen



α -Phelandren



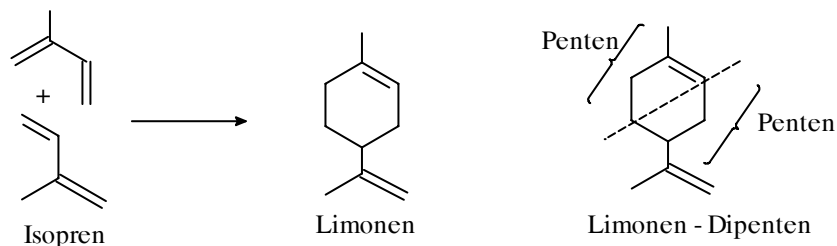
β -Phelandren

- Danh pháp:

Đánh số chỉ vị trí liên kết đôi. Vị trí carbon thứ nhất và vị trí carbon thứ hai đặt trong ngoặc, có khi liên kết đôi được ký hiệu bằng chữ Δ .

Limonen	1,8-Mentadien	$\Delta^{1,8}$ -Mentadien
α -Terpinen	1,3-Mentadien	$\Delta^{1,3}$ -Mentadien
β -Terpinen	1(7),3-Mentadien	$\Delta^{1(7),3}$ -Mentadien
γ -Terpinen	1,4-Mentadien	$\Delta^{1,4}$ -Mentadien
Terpinolen	1,4(8)-Mentadien	$\Delta^{1,4(8)}$ -Mentadien
α -Phelandren	1,5-Mentadien	$\Delta^{1,5}$ -Mentadien
β -Phelandren	1(7),2-Mentadien	$\Delta^{1(7),2}$ -Mentadien

- Tổng hợp limonen



Limonen có nhiệt độ sôi 175-176°C.

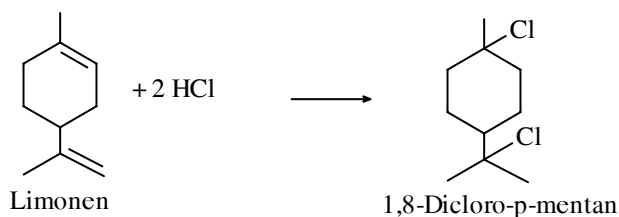
Limonen có tính quang hoạt. (+)Limonen có trong tinh dầu cam, chanh, (-)Limonen có trong tinh bạc hà, chanh, (\pm)Limonen có trong tinh dầu thông. Ở nhiệt độ 250°C limonen bị racemic hóa.

Phân tử limonen còn gọi là dipenten vì có thể xem limonen như 2 phân tử penten đóng vòng với nhau.

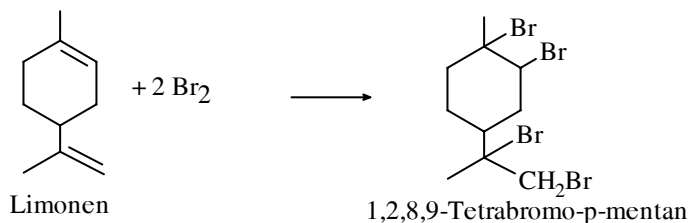
2.2.2. Tính chất chung của monoterpen 1 vòng

- Phản ứng cộng hợp.

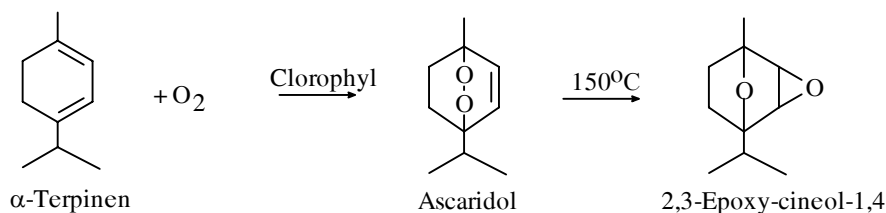
Cộng hợp với HX (X = Cl, Br ,HO⁻)



Cộng hợp với halogen:

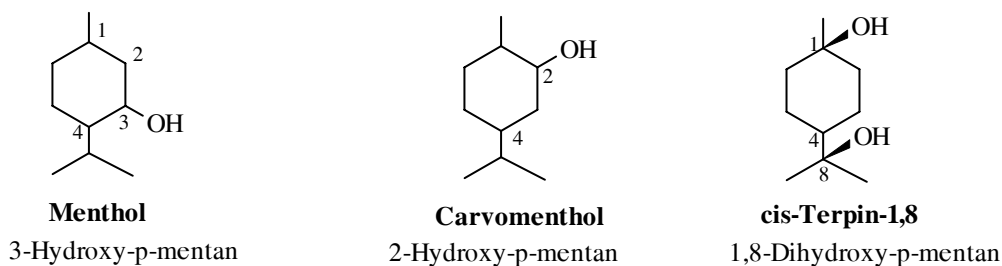


– Phản ứng oxy hoá:

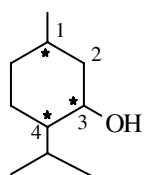


2.2.3. Các dẫn xuất của monoterpen 1 vòng (Terpenoid 1 vòng)

a. Alcol vòng no



– Menthol.



Menthol

3-Hydroxy-p-mentan

Menthol là thành phần chủ yếu trong tinh dầu bạc hà (*Mentha piperita*). Menthol có tính quang hoạt. Trong thiên nhiên chỉ tồn tại dạng (-) menthol.

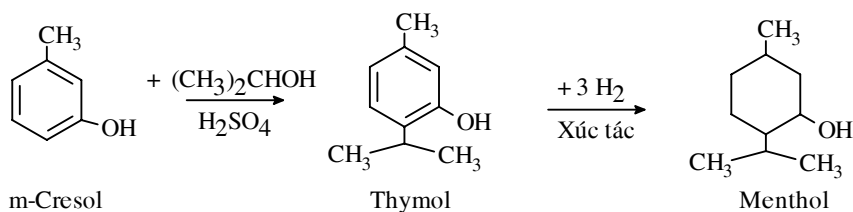
Menthol ở dạng kết tinh nóng chảy ở 34°C.

Nhóm OH của menthol có thể bị ester hóa tạo ester và oxy hóa tạo menthon (p-mentanon-3).

Menthol có nhiều ứng dụng trong dược phẩm, thực phẩm. Menthol được chiết xuất từ tinh dầu bạc hà hoặc tổng hợp hóa học.

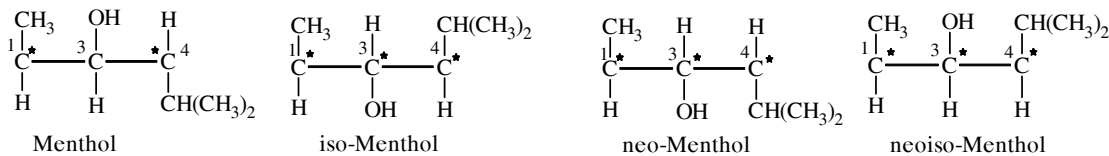
– Tổng hợp menthol

Khử hóa thymol (từ phản ứng của alcol iso-propylic với m-cresol có xúc tác acid)



– Đồng phân của menthol

Menthol có 3 carbon không đối xứng sẽ tồn tại 8 đồng phân quang học, 4 biến thể racemic. Nếu hình dung mặt phẳng vòng cyclohexan là đường thẳng đậm nằm ngang, 8 đối quang có thể trình bày như sau:



Mỗi công thức đều có đối quang (đối gương). Nếu lấy nhóm isopropyl làm chuẩn:

Menthol:

Nhóm CH (CH₃)₂ có vị trí **trans** với cả 2 nhóm CH₃ và OH.

neo-Menthol:

Nhóm CH (CH₃)₂ có vị trí **trans** với nhóm CH₃ và **cis** với nhóm OH

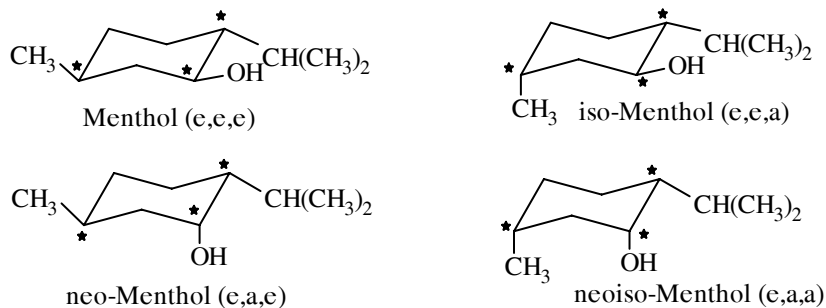
iso-Menthol:

Nhóm CH (CH₃)₂ có vị trí **cis** với nhóm CH₃ và **trans** với nhóm OH.

neoiso-Menthol:

Nhóm CH (CH₃)₂ có vị trí **cis** với với cả 2 nhóm CH₃ và OH.

Có thể minh họa các đồng phân trên theo cấu dạng ghế của vòng cyclohexan:

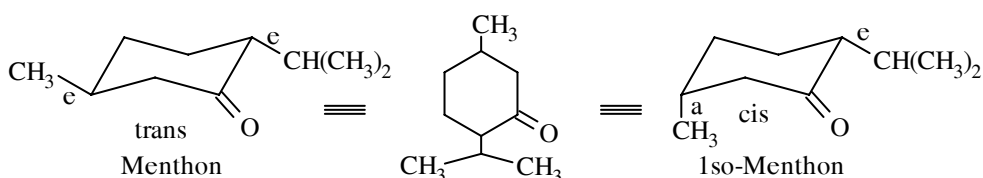


Phản ứng ester hóa vào menthol phụ thuộc vào cấu hình của nhóm OH. Tốc độ xảy ra như sau: Menthol > iso-Menthol > neoiso-Menthol > neo-Menthol.

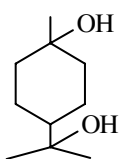
Điều đó chứng tỏ nhóm OH cấu hình equatorial dễ xảy ra phản ứng ester hóa.

Oxy hóa menthol và neo-menthol tạo thành menthon (đồng phân *trans*).

Oxy hóa iso-menthol và neoiso-menthol tạo thành iso-menthon (đồng phân *cis*).



– *cis*-Terpin



cis-Terpin-1,8
1,8-Dihydroxy-p-mentan

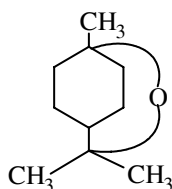
Terpin ở dạng kết tinh không màu, không mùi. Hai nhóm OH của 1,8-dihydro-p-mentan ở vị trí *cis* gọi là *cis*-terpin-1, 8. Terpin có ngậm một phân tử nước gọi là terpin hydrat, có $t_{nc} = 115-117^{\circ}\text{C}$ được quy định là loại dược dụng.

Terpin dễ dàng mất một phân tử nước để tạo α -terpineol hoặc cineol (eucalyptol), ngoài ra còn tạo β -terpineol và limonen.

Terpin được tổng hợp từ α -pinen hoặc từ 1,8-dicloro-p-mentan.

Terpin được dùng làm thuốc ho nhờ tác dụng long đàm, sát trùng hô hấp.

– Cineol -1,8 (Eucalyptol).



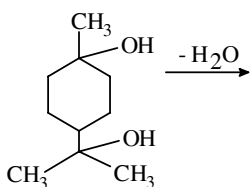
Cineol-1,8

Cineol có thể có 2 loại, cineol -1, 4 và cineol-1,8.

Cineol-1, 8 là thành phần chủ yếu của tinh dầu Eucalyptus (tinh dầu trà, bạch đàn). Loại nước từ terpin -1, 8 cũng thu được cineol-1,8.

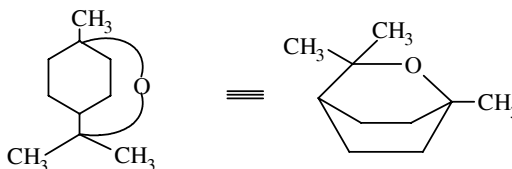
Có thể xem cineol là một ether nội phân tử có cấu trúc loại bicyclo có carbon chung và một nguyên tử carbon trên một mạch cầu được thay thế bằng nguyên tử oxy.

Cineol có tác dụng sát trùng đường hô hấp.



cis-Terpin-1,8

p-Mentandi-ol-1,8

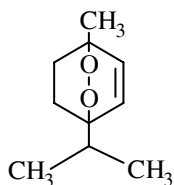


Cineol-1,8

1,8-epoxy-p-mentan

1,3,3-trimetyl-2-oxabicyclo[2.2.1]octan

– Ascaridol



Ascaridol

1,4-Epidioxy-2-p-menten

Ascaridol có công thức phân tử $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Nếu cineol là oxyd thì ascaridol là peroxyd. Ascaridol có trong tinh dầu giun.

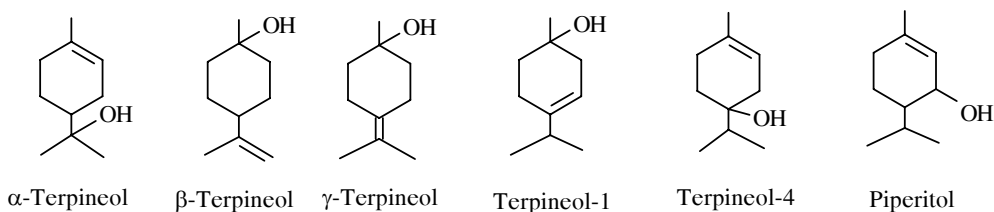
Ascaridol được tạo thành khi chiếu ánh sáng vào α -terpinen có xúc tác chlorophyl. Phản ứng theo cơ chế gốc tự do.

Khử hóa ascaridol có xúc tác tạo thành terpin -1,4.

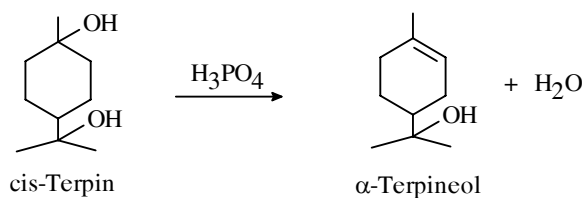
Ascaridol được sử dụng làm thuốc tẩy giun.

b. Alcol có 1 liên kết đôi.

Là những monoterpenoid 1 vòng không no.

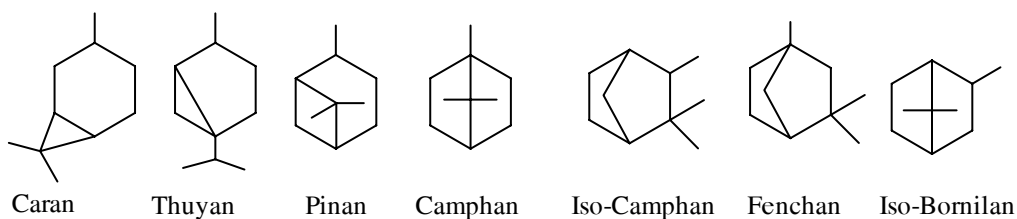


Terpineol được điều chế từ terpin.



2.3. Monoterpen 2 vòng (bicyclo)

Công thức cấu tạo cơ bản của các monoterpen 2 vòng có các loại sau:



Chia monoterpen 2 vòng thành 3 loại phụ thuộc và độ lớn của vòng thứ hai.

Loại 1: Vòng 6 cạnh ngưng tụ với vòng 3 cạnh có caran và thuyan.

Loại 2: Vòng 6 cạnh ngưng tụ với vòng 4 cạnh có pinan.

Loại 3: Vòng 6 cạnh ngưng tụ với vòng 5 cạnh có camphan, *iso*-camphan, fenchan, isobornilan.

Có thể gọi tên theo danh pháp IUPAC của các chất trên như sau:

Caran	3,7,7-trimethyl bicyclo[4.1.0]heptan
Thuyan	1-isopropyl-4-methylbicyclo[3.1.0]heptan
Pinan	2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptan
Camphan (Bornan)	1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan
isocamphan	2,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan
Fenchan	1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan
isobornilan	2,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan

Trong các loại hợp chất này thì nhóm hợp chất thuộc dãy pinan và camphan có nhiều ứng dụng về lý thuyết cũng như thực tế.

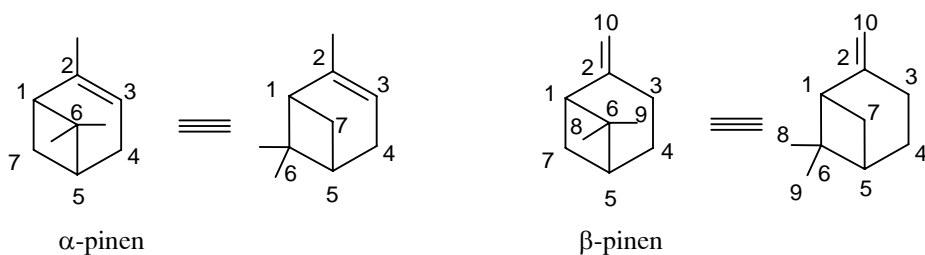
2.3.1. Nhóm pinan

Pinan không tồn tại ở dạng tự do trong thiên nhiên. Hợp chất chứa nó có một nối đôi của pinan là pinen. Pinen có nhiều ứng dụng.

– Pinen

Pinen có 2 loại: α -Pinen (2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hepten-3⁽³⁾).

β -Pinen (6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hepten-2⁽¹⁰⁾).

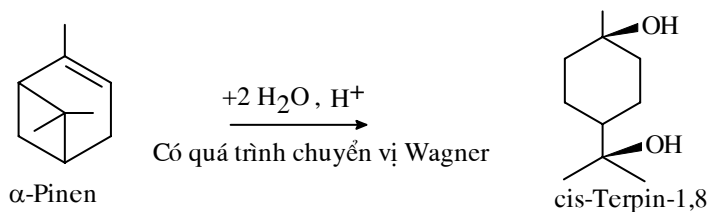
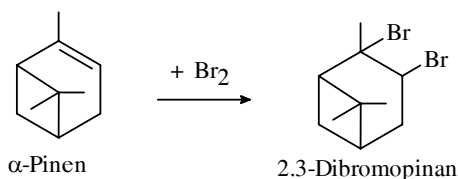


Pinen là thành phần chủ yếu của tinh dầu thông. α -pinen chiếm 65-90%, β -pinen chiếm 5-20%.

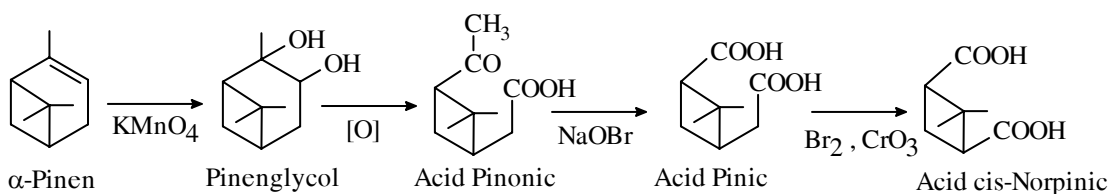
Điều chế: nhựa thông + Na carbonat đem cất kéo theo hơi nước thu được tinh dầu thông. Cất phân đoạn tinh dầu thông thu được α -pinen và β -pinen.

Tính chất của pinen:

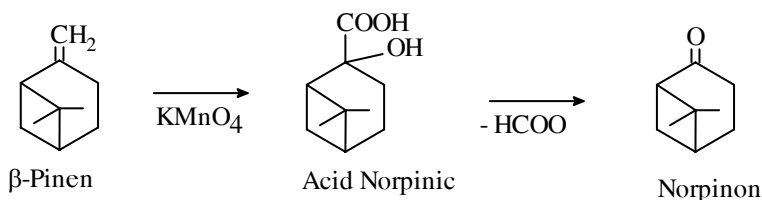
– Phản ứng cộng hợp:



– Phản ứng oxy hóa.



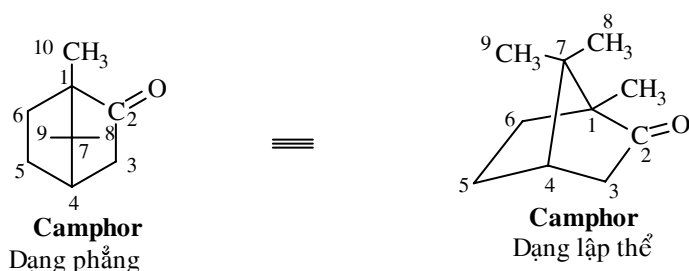
– Oxy hóa β -pinen:



2.3.2. Nhóm Camphan.

Dẫn xuất quan trọng của camphan (bornan) là Camphor và Borneol.

– **Camphor** 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptanon-2

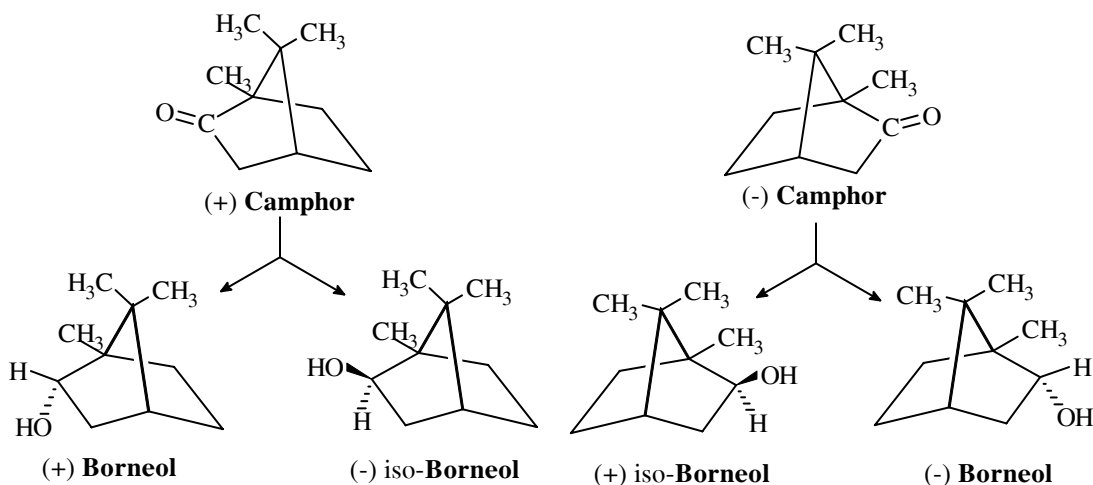


Tính chất của camphor.

Camphor là chất rắn nóng chảy ở 179°C, có tính quang hoạt. Camphor có 2 nguyên tử carbon bất đối xứng (1 và 4), nhưng chỉ có một cặp đối quang và một racemic.

(+)Camphor và (-)Camphor có trong tinh dầu long não *Cinnamomum camphora*, thu được bằng cách cất kéo theo hơi nước. (\pm)Camphor thu được bằng phương pháp tổng hợp từ Camphor α -pinen.

Camphor tạo oxim. Chứng cất camphor có mặt của ZnCl_2 hoặc P_2O_5 sẽ tạo thành p-cymen. Từ camphor có thể tạo thành borneol.



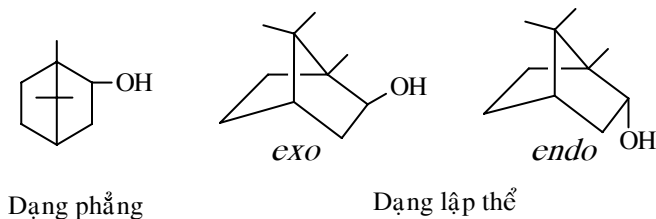
– **Borneol**

Borneol là alcol no của bornan (camphan).

Cấu trúc lập thể của borneol và isoborneol:

Borneol có cấu hình *endo*. Nhóm *gem*-dimethyl ở phía trên mặt phẳng vòng cyclohexan. Nhóm OH nằm phía dưới mặt phẳng đó.

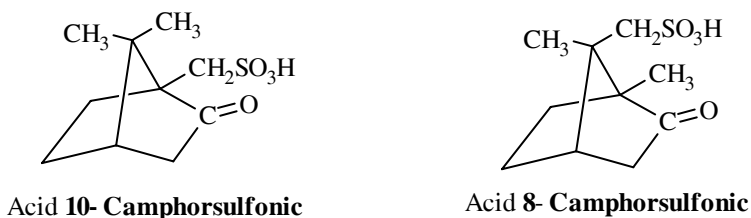
iso-Borneol có cấu hình *exo*. Nhóm *gem*-dimethyl và nhóm OH đều ở phía trên mặt phẳng của vòng cyclohexan.



– **Acid camphorsulfonic**

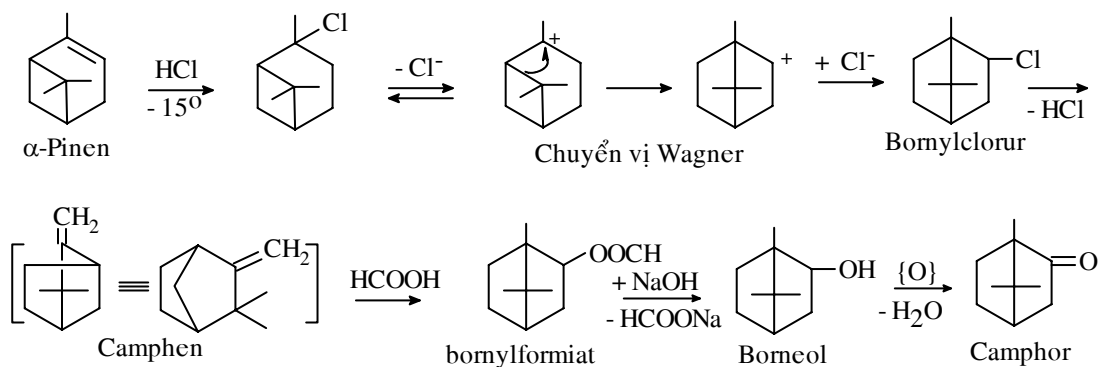
Có thể sulfon hóa camphor tạo thành acid.

Sự sulfon hóa xảy ra ở vị trí 10 hoặc vị trí 8.



– **Tổng hợp Camphor từ α -pinen**

Tổng hợp camphor có các giai đoạn: từ α -pinen qua các giai đoạn tạo bornylclorid, tạo camphen, tạo iso-bornylacetat, tạo iso-borneol và cuối cùng là camphor.



Có thể tổng hợp camphor từ α -pinen qua giai đoạn tạo camphen. Oxy hóa α -pinen bằng titan oxyd tạo thành camphen. Từ camphen tổng hợp camphor.

3. SESQUITERPEN (C_5H_8)₃

Sesquiterpen có 3 đơn vị isopren.

3.1. Phân loại

Sesquiterpen không vòng có 4 liên kết đôi.

Sesquiterpen 1 vòng có 3 liên kết đôi.

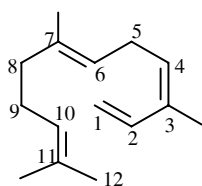
Sesquiterpen 2 vòng (bicyclo) có 2 liên kết đôi.

Sesquiterpen 3 vòng (tricyclo) có 1 liên kết đôi.

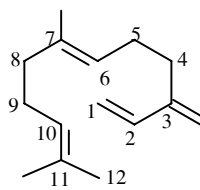
3.2. Các hợp chất sesquiterpen

3.2.1. Sesquiterpen không vòng

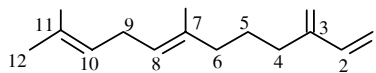
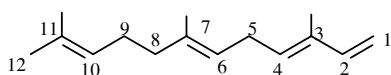
Farnesen $C_{15}H_{24}$: tồn tại 2 dạng đồng phân α và β .



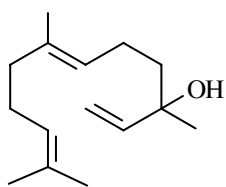
α -Farnesen



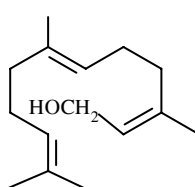
β -Farnesen



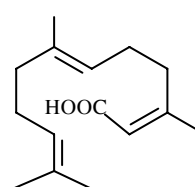
Các dẫn xuất có oxy của farnesen là Nerolidol, Farnesol, acid Farnesenic.



Nerolidol



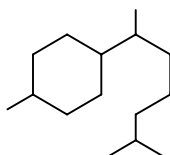
Farnesol



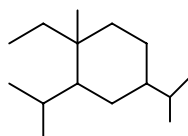
Acid farnesenic

3.2.2. Sesquiterpen 1 vòng

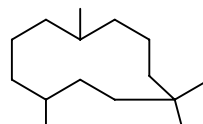
Có các khung cơ bản Bisabolan, Eleman, Humulan, Germacran.



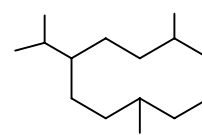
Bisabolan



Eleman

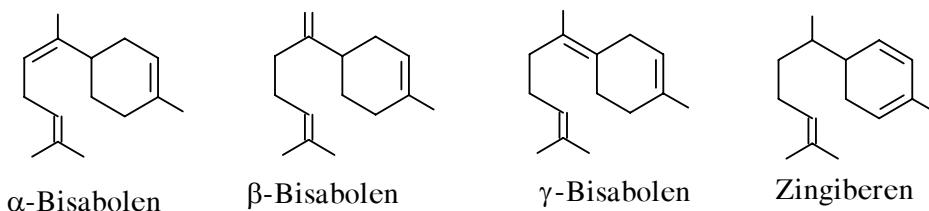


Humulan



Germacran

Các sesquiterpen có khung bisabolan là bisabolen ($C_{15}H_{24}$), Zingiberen ($C_{15}H_{24}$), Bisabolen có 3 đồng phân do khác nhau về vị trí của liên kết đôi.

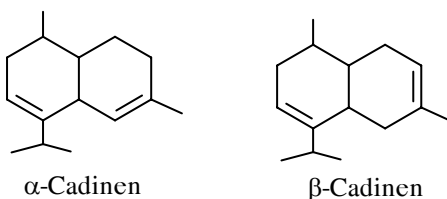


3.2.3. Sesquiterpen 2 vòng: Bicyclosesquiterpen.

Sesquiterpen 2 vòng có các chất như Cadinen, Selinen, Azulen

Cadinen

Hai công thức đồng phân có thể có:

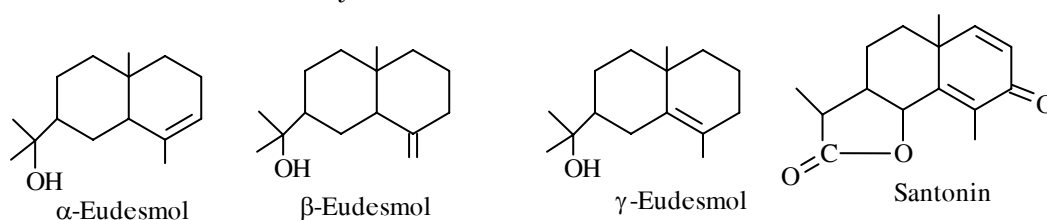


Selinen

Có 2 đồng phân.

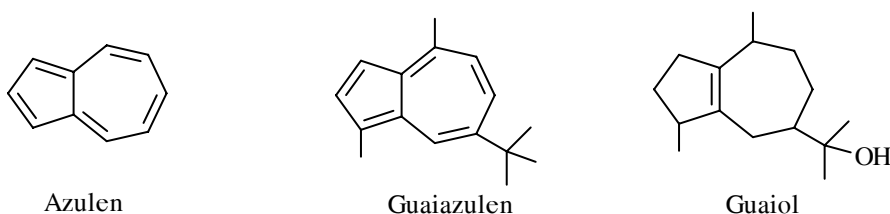


Các dẫn xuất chứa oxy của salinen là Eudesmol và Santonin.



Guaiazulen

Phần lớn các tinh dầu đều chứa các hợp chất có màu xanh hoặc tím. Các chất màu đỏ có khung azulen và sesquiterpen là guaiazulen. Dẫn xuất chứa oxy của guaiazulen là guaiol.



4. DITERPEN (C_5H_8)₄

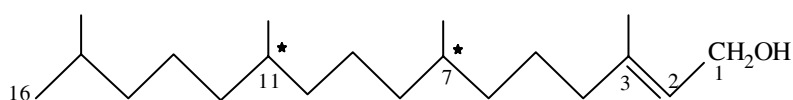
Diterpen có công thức phân tử ($C_{20}H_{32}$) 4 gồm 4 đơn vị isopren.

Có 2 loại diterpen: Diterpen không vòng và diterpen vòng

4.1. Diterpen không vòng

Phytol

Phytol là dẫn xuất chứa oxy của diterpen không vòng có công thức phân tử $C_{20}H_{40}O$, là chất lỏng, nhiệt độ sôi $145^\circ C / 0,03 mmHg$. Phytol có 1 liên kết đôi và một chức alcol bậc nhất. Thủy phân chlorophyl thu được Phytol. Phytol là một phần cấu trúc của vitamin E và vitamin K. Công thức cấu tạo của Phytol như sau:

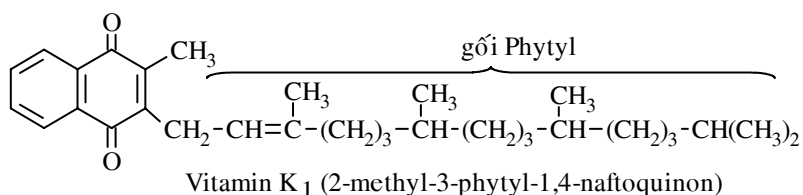


Phytol

(2E)-(7R,11R)-3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol

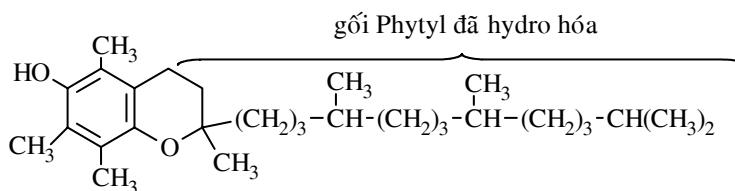
Phytol có 2 nguyên tử carbon không đối xứng (7 và 11) và một nối đôi ở carbon 2 và 3. Phytol thiên nhiên có góc quay cực bên phải (+) và có cấu hình D ở cả 2 nguyên tử carbon không đối xứng (Weedon, 1959), nhưng theo Djerassi, 1959 thì chỉ C_7 mới có cấu hình D.

Trong công thức cấu tạo của vitamin K_1 và nhóm vitamin E có gốc phytyl.



Vitamin K_1 (2-methyl-3-phytyl-1,4-naftoquinon)

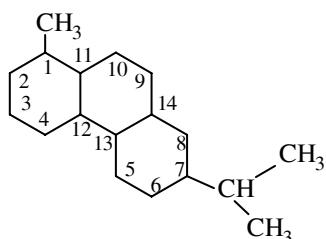
Dãy vitamin E thuộc nhóm *tocopherol* gồm 2 thành phần cấu tạo là cromanol và gốc phytyl đã hydro hóa.



(±) α -Tocopherol (thuộc nhóm vitamin E)

4.2. Diterpen vòng

Diterpen 3 vòng đều có khung carbon 1-methyl-7-isopropylphenanthren đã hydro hóa.

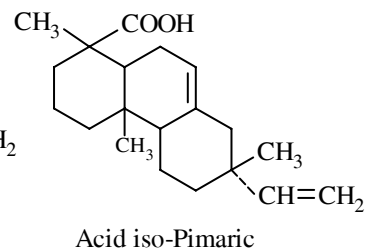
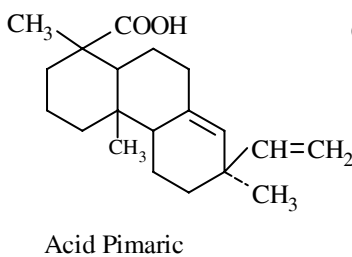
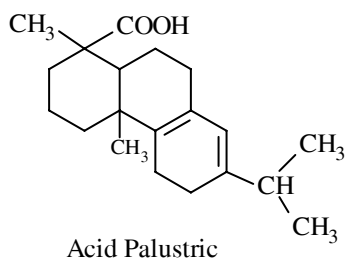
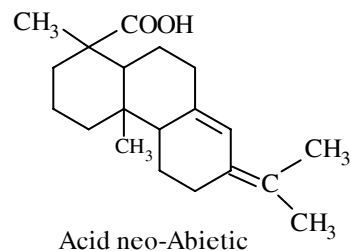
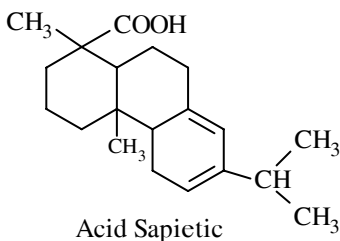
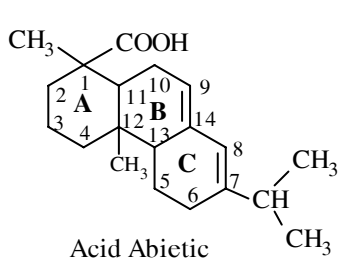


Khung carbon của tricycloditerpen

Các diterpen vòng loại này gồm có: acid abietic, acid sapietic, acid neo-abietic, acid palustric, acid pimaric, acid iso-pimaric. Chúng đều là những hợp chất có 2 nối đôi có vị trí khác nhau. Chức acid tại nguyên tử carbon số 1 của vòng.

Acid abietic là dẫn xuất chứa oxy tiêu biểu của diterpen 3 vòng (tricycloditerpen).

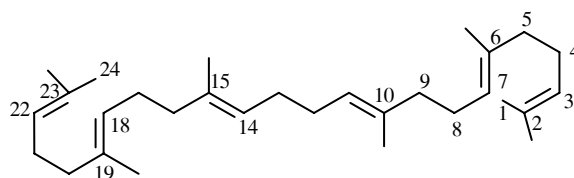
Acid abietic có trong thành phần của collophan phế thải khi chưng cất nhựa thông. Acid abietic là chất rắn nóng chảy ở 170-174°C.



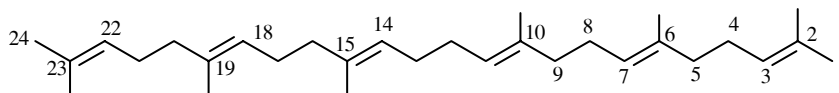
5. TRITERPEN ($C_{50}H_{80}$)₆

Triterpen có công thức phân tử ($C_{50}H_{80}$)₆. Chất tiêu biểu thuộc triterpen là squalen.

Squalen có cấu trúc không vòng, có 6 liên kết đôi. Có 4 đơn vị isopren, trong đó có 2 đơn vị isopren kết hợp với nhau theo "đuôi" và "đuôi". Công thức cấu tạo như sau:



Squalen



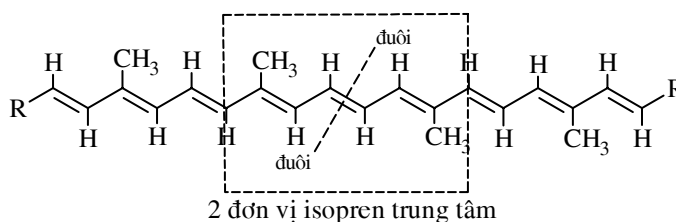
Squalen có trong một số tinh dầu thực vật và dầu ô liu.

6. TETRATERPEN (C_5H_8)₈

Tetraterpen có công thức phân tử (C_5H_8)₈ gồm 8 đơn vị isopren. Tetraterpen có dạng vòng và dạng không vòng. Carotenoid thuộc loại tetraterpen.

6.1. Carotenoid

Những hợp chất thuộc dãy caroten gọi là carotenoid có công thức cấu tạo như sau:



Khung carbon của carotenoid có cấu trúc polyisopren.

Về cấu tạo các carotenoid, phần trung tâm là mạch dài carbon liên hợp gồm 4 đơn vị isopren mà tâm là điểm kết hợp "đuôi" và "đuôi" với nhau của 2 đơn vị isopren.

Ở 2 đầu mạch trung tâm là 2 gốc R. Cấu tạo của gốc R có thể cả hai đều là mạch hở, cả hai đều mạch vòng hoặc gốc này là mạch hở thì gốc kia là mạch vòng.

Carotenoid là các chất màu thực vật hoặc động vật có màu vàng hoặc vàng cam caroten và lutein kết hợp với chlorophyl. Khi kết hợp với chlorophyl, carotenoid có tác dụng như là một chất nhạy cảm quang hóa. Trong các loại nấm không chứa chlorophyl thì màu của nấm là màu của các carotenoid. Carotenoid tan được trong dầu, mỡ vì vậy các lipid và các lipoid đều có màu vàng nhạt.

Carotenoid kết hợp với acid sulfuric đậm đặc và với dung dịch $SbCl_3$ trong cloroform tạo màu xanh đậm (Phản ứng Carr -Price). Ứng dụng phản ứng Carr -Price để định lượng carotenoid.

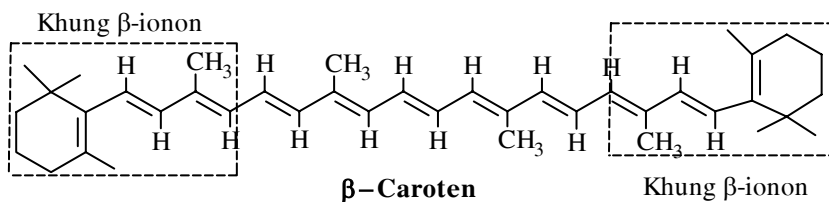
Một số carotenoid là hydrocarbon như caroten, một số khác là dẫn xuất chứa oxy của caroten như xanthophyl, acid carotenoid, ester của xanthophyl.

6.1.1. Caroten

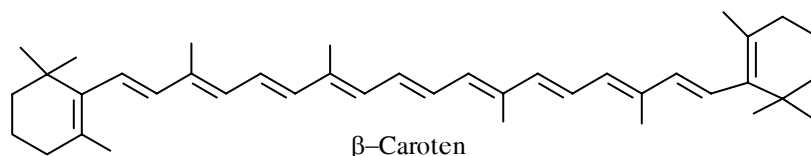
Caroten có công thức phân tử $C_{40}H_{56}$. Có các đồng phân α , β , γ , δ và ϵ -caroten. Caroten chiết được từ củ cà rốt, vì vậy hợp chất này đầu tiên có tên gọi là carotin sau này đổi thành caroten. Caroten chiết từ cà rốt có 15% đồng phân α , 85% đồng phân β và khoảng 0 - 1% đồng phân γ -caroten.

– β -Caroten

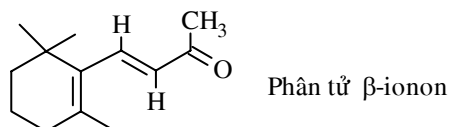
β -Caroten có nhiệt độ nóng chảy 184-185°C, chứa 11 liên kết đôi và chứa 2 vòng β -ionon trong phân tử. Không quang hoạt.



Có thể viết dưới dạng:



Khi tiếp xúc ngoài không khí β -caroten bị oxy hóa và chuyển thành màu tím, màu đặc trưng của vòng β -ionon.

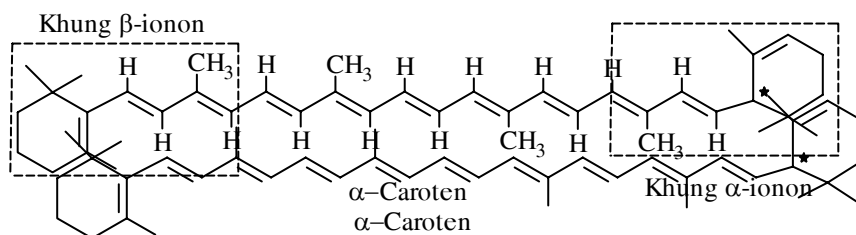


– α -Caroten

α -Caroten là đồng phân của β -caroten, nóng chảy 187-187,5°C.

α -Caroten dễ chuyển thành β -caroten. Trong phân tử α -caroten có vòng α -ionon và vòng β -ionon.

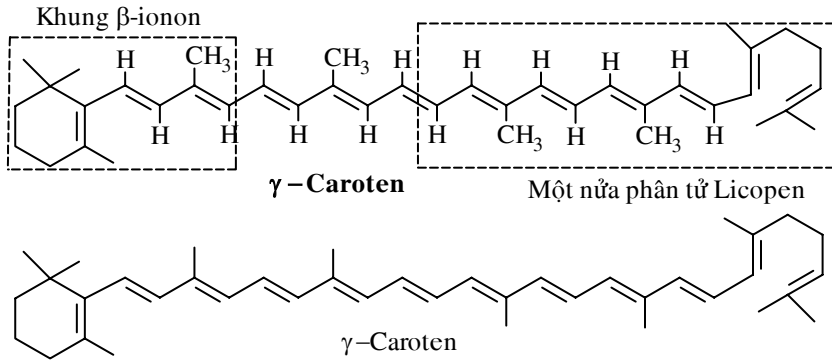
α -Caroten có một carbon không đối xứng nên α -caroten quang hoạt và quay phải.



- γ Caroten

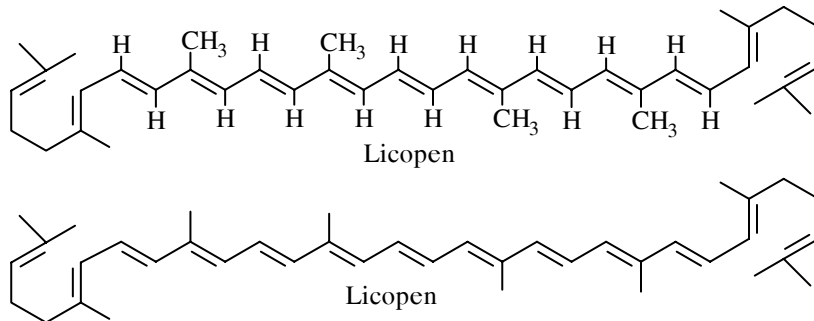
Nhiệt độ nóng chảy 176,5°C, không quang hoạt. Có 12 liên kết đôi. Trong phân tử có một vòng β -ionon.

Có thể xem phân tử γ -caroten gồm một nửa phân tử β -caroten và một nửa phân tử lycopene kết hợp lại với nhau.



6.1.2. Lycopene

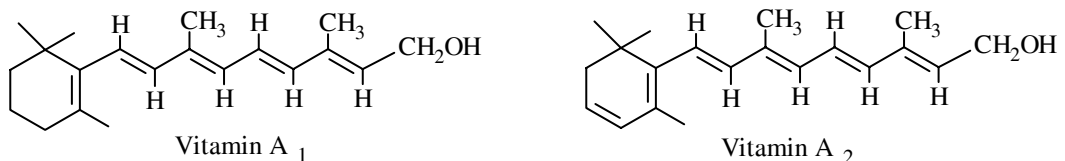
Công thức phân tử $C_{40}H_{56}$, có 13 liên kết đôi trong phân tử. Lycopene là màu của cà chua. Phân tử không quang hoạt và không có vòng ionon.



6.1.3. Vitamin A

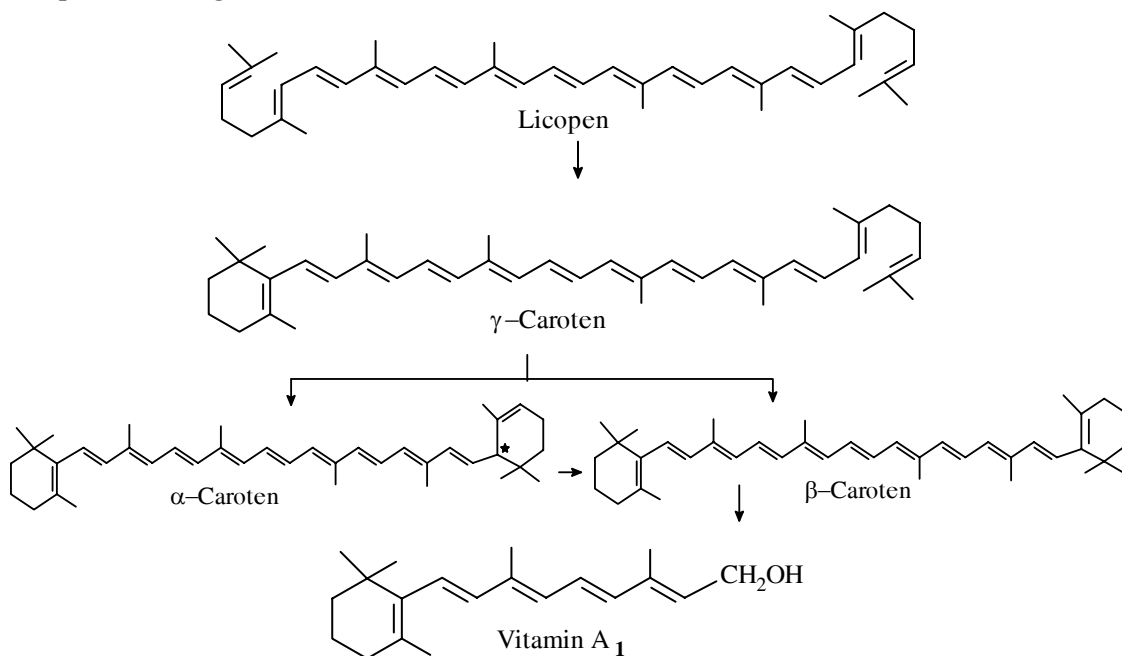
Công thức phân tử $C_{20}H_{30}O$.

Các vitamin A có nguồn gốc từ β -caroten, như là một nửa phân tử β -caroten và chứa nhóm chức alcol. Vitamin A_1 và A_2 khác nhau một liên kết đôi ở trong vòng.



Vitamin A còn gọi là Retinol vì nó có thể thu được khi khử hóa Retinal.

Các caroten còn gọi là tiền sinh tố A. Có thể minh họa sự chuyển hóa Lycopene có trong cà chua thành vitamin theo sơ đồ:

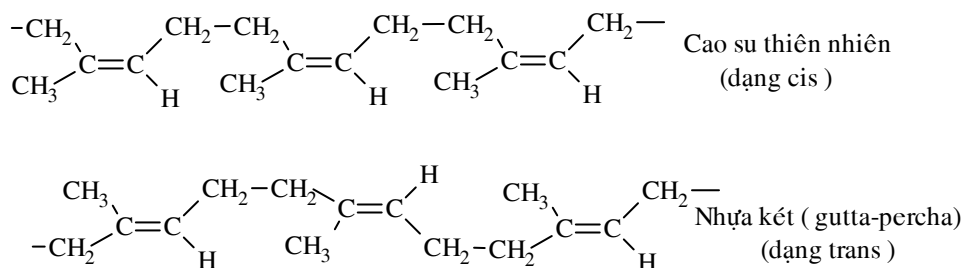


7. POLYTERPEN

7.1. Cao su thiên nhiên

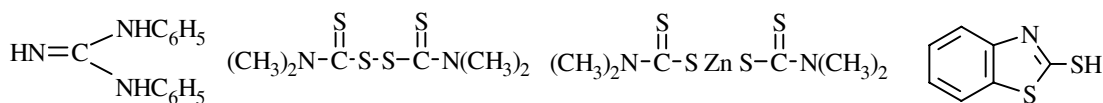
Cao su thuộc loại polyterpen có công thức phân tử $(C_5H_8)_n$. Cao su thiên nhiên được trích ly từ mủ cao su. Trong mủ cao su có hydrocarbon (90-95%), protein, đường, acid béo và nhựa. Thêm acid acetic hoặc acid formic vào mủ cao su thì cao su đông vón lại và tách ra khỏi dung dịch. Ép, đóng khuôn và sấy khô bằng không khí hoặc hun khói thu được cao su thô.

Cao su tự nhiên là polyisopren có cấu hình *cis*. Cao su thiên nhiên mềm, dính kết và dễ hóa nhựa khi có nhiệt độ. Tính đàn hồi và tính dẻo của cao su thiên nhiên thấp. Cao su thiên nhiên phần lớn hòa tan được trong dung môi hữu cơ như benzen, eter, eter dầu hỏa. Phần không tan là các protein không tinh khiết. Cao su không tan trong aceton, methanol. Có một số nhựa như nhựa kết (gutta-percha) có thành phần giống cao su thiên nhiên nhưng có cấu hình *trans*.



Tiến hành lưu hóa cao su thì tính chất lý hóa của cao su thay đổi phù hợp với yêu cầu sử dụng. Đun cao su với một lượng nhỏ lưu huỳnh thì cao su bị lưu hóa. Cao su lưu hóa có độ đàn hồi tốt hơn cao su thiên nhiên. Cao su lưu hóa không hòa tan trong dung môi hữu cơ. Sự lưu hóa có tác dụng nối mạng các mạch cao su lại với nhau.

Sự lưu hóa có thể tăng nhanh hơn và thực hiện ở nhiệt độ bình thường bằng cách sử dụng thêm các chất xúc tiến sự lưu hóa chứa lưu huỳnh và nitơ như diphenylguanidin, tetramethylthiuramsulphid, Kẽm dimetyldithiocarbamat và mercaptobenzothiazol.



Diphenylguanidin Tetramethylthiuramdisulphid Kẽm dimetyldithiocarbamat Mercaptobenzothiazol

7.2. Cao su tổng hợp

Nhiều công trình nghiên cứu tổng hợp cao su thiên nhiên nhưng khó thực hiện cấu hình *cis*. Nhiều loại cao su tổng hợp đã được sản xuất và ứng dụng rộng rãi.

– Cao su Buna

Polymer hóa butadien có natri thu được cao su Buna. Thực hiện phản ứng đồng trùng hợp giữa butadien và vinylcyanur thu được cao su Buna N. Cao su Buna S là sản phẩm đồng trùng hợp giữa butadien và styren.

– Cao su Butyl

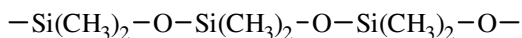
Đồng trùng hợp isobutylen với một lượng nhỏ isopren thu được polyisobutylen gọi là cao su Butyl.

– Neopren

Khi qua dung dịch đồng (I) clorid trong amoni clorid, acetylen bị dimer hóa thành vinylacetylen. Vinylacetylen cộng hợp với HCl thu được cloropren (2-clobutadien-1,3). Trùng hợp cloropren thu được chất cao phân tử gọi là neopren.

7.3. Cao su silicon

Cao su silicon có thành phần cấu tạo:



Điều chế cao su silicon bằng cách tác dụng các sản phẩm thủy phân của dimethyldiclorosilan (CH₃)₂SiCl₂ với các chất có khả năng lưới hóa và tăng trọng lượng phân tử. Cao su silicon có tính cách điện cao, không bị thay đổi khi tiếp xúc với ánh sáng, không tác dụng với acid và kiềm.

BÀI TẬP

1- Chất A có tên gọi theo danh pháp IUPAC là 1-methyl-4-isopropylcyclohexadien-1,5. Đánh dấu để chỉ rõ chất A thuộc loại terpen nào:

a/ Monoterpen không vòng.

b/ Monoterpen 2 vòng.

c/ Diterpen.

d/ Sesquiterpen.

e/ Monoterpen 1 vòng

2- Viết công thức cấu tạo các hợp chất sau đây và đọc tên chúng theo danh pháp IUPAC

a- Citral a (geranial)

e- Nerol

b- Citral b (Neral)

f- Terpin

c- Citronellal

g- Cineol

d- Geraniol

h- Camphor.

3- Từ citral a hãy viết các phản ứng điều chế α -ionon và β -ionon. Giải thích cơ chế của phản ứng.

4- Trình bày các dạng đồng phân quang học của menthol.

5- Đánh dấu để chỉ rõ tên gọi đúng của chất có công thức có cấu tạo sau

a- α -pinen

b- β -pinen

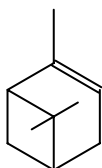
c- 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]hepten-3

d- 2,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]hepten-2

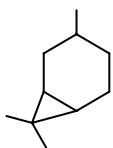
e- 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hepten-2

g- 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]hepten-2

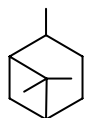
f- 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]hepten-3



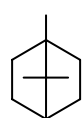
6- Các công thức có ký hiệu a,b,c,d,e,f, g dưới đây:



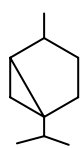
a



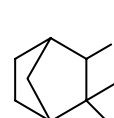
b



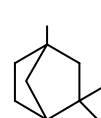
c



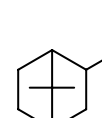
d



e



f



g

- Công thức nào là camphan?

- Công thức nào là pinan?

- Gắn thêm một nhóm OH vào công thức nào ở trên thì thu được borneol?

Chương 39

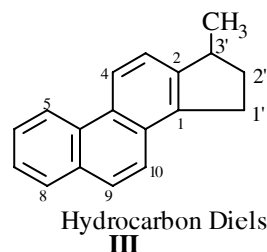
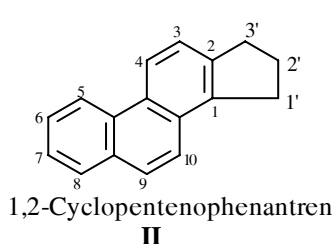
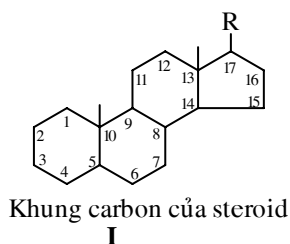
STEROID

MỤC TIÊU

1. *Nắm được cấu tạo của steroid, thế vào 5α và 5β .*
2. *Biết cách phân loại các steroid.*

Steroid là một nhóm hợp chất có cấu trúc tương tự nhau có trong thực vật và động vật. Steroid bao gồm các loại hợp chất như sterol, vitamin D, acid mật, các hormon sinh dục, các hormon tuyến thượng thận, các hydrocarbon gây ung thư và một số saponin.

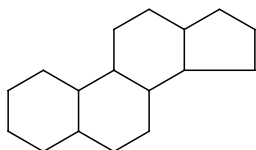
Steroid là những hợp chất có khung carbon: cyclopentanoperhydrophenanthren (I).



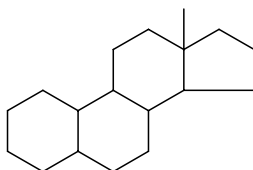
Theo Diels (1927), nếu dehydro hóa các steroid có xúc tác Selen (Se) ở 360°C thì tạo thành một hydrocarbon thơm là 3'-metyl-1,2-cyclopentenophenanthren gọi là hydrocarbon Diels (**III**). Vì vậy còn có thể xem các steroid như là các hợp chất có nguồn gốc của hydrocarbon Diels. Đó là nguyên tắc Diels trong các phương pháp phân loại và định nghĩa steroid.

Các loại steroid khác nhau do có các nhóm thế khác nhau hoặc vị trí các liên kết đôi khác nhau trên khung steroid.

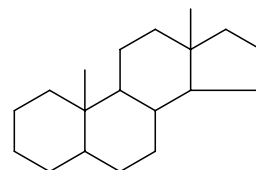
Tùy thuộc các nhóm thế có trên khung 1,2-cyclopentanoperhydrophenanthren mà có các khung steroid no như:



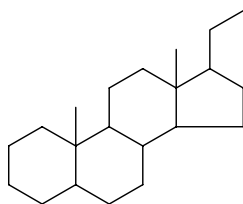
Steran (Gonan)



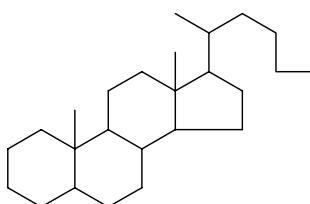
Estran



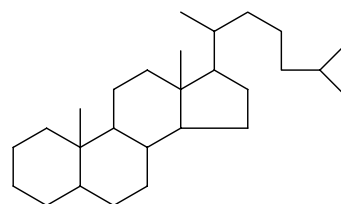
Androstan



Pregnan



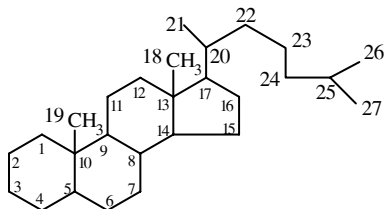
Cholan



Cholestan

1. ĐÁNH SỐ TRÊN KHUNG STEROID

Khác với cách đánh số trên vòng phenanthren, đánh số trên khung steroid được quy định thống nhất như trên công thức I. Nếu trên khung steroid có các mạch carbon thì đánh số lần lượt tiếp theo các nguyên tử carbon trên mạch carbon đó theo quy định.

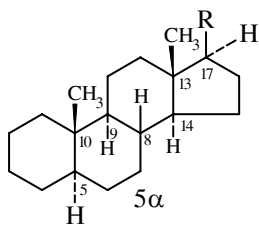


Đánh số trên khung Cholestan

2. CẤU HÌNH VÀ DANH PHÁP CỦA KHUNG STEROID

Khung steroid có 6 nguyên tử carbon bất đối xứng (5, 8, 9, 10, 13 và 14) do đó có $2^6 = 64$ đồng phân quang học. Khung steroid có các vòng 6 cạnh A, B, C và vòng 5 cạnh D.

Vòng B và C luôn có vị trí *trans* với nhau. Các vòng A/B, C/D có thể *cis* hoặc *trans* với nhau. Các khung steroid no có nguồn gốc thiên nhiên chia làm 2 dãy:



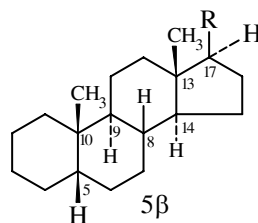
Cholestan

A/B *trans*

B/C *trans*

C/D *trans*

Dãy 5 α hoặc dãy normal



Coprostan

A/B *cis*

B/C *trans*

C/D *trans*

Dãy 5 β hoặc dãy allo

- Dãy Cholestan: vòng A / B ở vị trí *trans*.
- Dãy Coprostan: vòng A / B ở vị trí *cis*.
- Trong cả 2 dãy đó các vòng B / C và C / D đều có vị trí *trans* với nhau.
- Các nhóm methyl ở vị trí 10 và 13 luôn luôn ở trên mặt phẳng của vòng và biểu diễn bằng đường liền nét (hoặc đường đậm nét).
- Trong dãy cholestan nguyên tử H hydro tại carbon C₅ ở phía dưới mặt phẳng, biểu diễn bằng đường rời nét. Cấu hình carbon này gọi là cấu hình 5 α . Nhóm methyl ở vị trí 10, nguyên tử H hydro ở vị trí 5 có cấu hình *trans*.
- Trong dãy coprostan, nguyên tử hydro H ở vị trí C₅ có vị trí *cis* (ở trên mặt phẳng vòng) so với nhóm methyl CH₃ ở C₁₀, được biểu diễn bằng đường liền nét (đậm nét) và có cấu hình 5 β .

- Các nguyên tử hydro trên C₈ và C₉ luôn có vị trí *trans* với nhau. Nguyên tử hydro ở C₁₄ và nhóm methyl CH₃ ở vị trí 13 luôn có vị trí *trans*.
- Mạch nhánh R gắn vào C₁₇ ở trên mặt phẳng, cùng vị trí *cis* với 2 nhóm CH₃ ở vị trí 10 và 13.

Những steroid là dẫn xuất của cholestan có tên gọi hợp chất normal (dãy *normal*).

Những steroid là dẫn xuất của coprostan có tên gọi hợp chất allo (dãy *allo*).

3. CẤU HÌNH VÀ DANH PHÁP CÁC NHÓM THỂ TRÊN KHUNG STEROID

- Nhóm OH alcol ở vị trí C₃. Ví dụ: phân tử Cholestanol và Cholesterol.

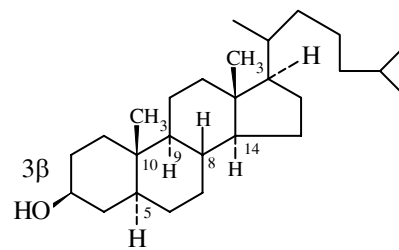
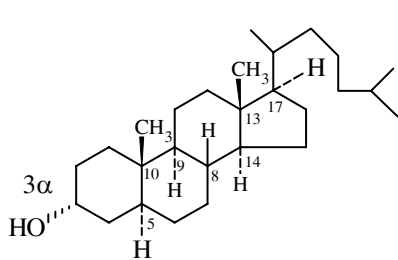
Nhóm OH ở trên mặt phẳng vòng, có vị trí *cis* so với nhóm methyl CH₃ ở vị trí 10 thuộc cấu hình β.

Nhóm OH ở phía dưới mặt phẳng vòng thuộc cấu hình α hay *epi*.

Các sterol thiên nhiên đều có nhóm OH với cấu hình β, chúng thuộc dãy β.

- Tiếp đầu ngữ β luôn chỉ vị trí của nhóm thế ở trên mặt phẳng vòng.
- Tiếp đầu ngữ *epi* chỉ đồng phân *epimer* do nghịch đảo cấu hình tại carbon C3.

Các hợp chất steroid thiên nhiên có cấu hình tại bất kỳ trung tâm bất đối trên khung steroid khác với cấu hình của C₅ (có sự đảo ngược cấu hình) thì gọi là hợp chất *iso*

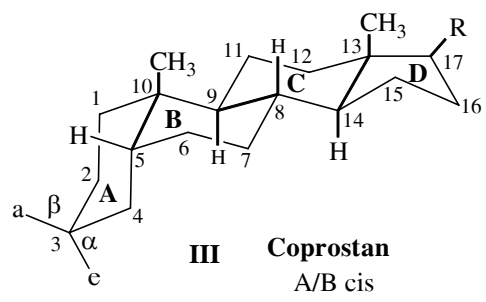
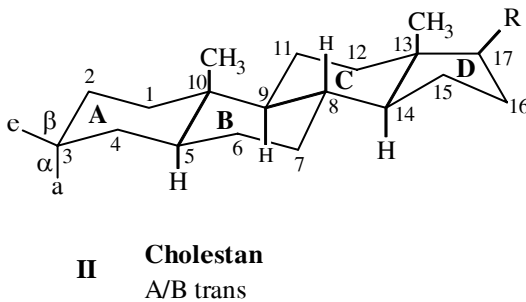


3β-Cholestanol

4. CẤU DẠNG CỦA STEROID

Các vòng cyclohexan trong khung steroid đều có cấu dạng "ghế".

Cholestan và coprostan có cấu dạng như sau:

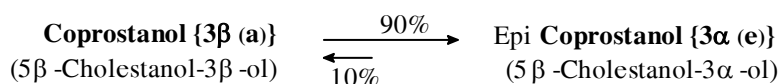
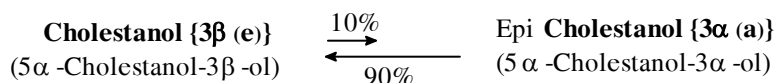


Trong cấu dạng cholestan, nhóm CH₃ ở C₁₀ và H ở C₅; H ở C₈ và H ở C₉; nhóm CH₃ ở C₁₃ và H ở C₁₄ đều có hướng axial (a).

Trong cấu dạng của coprostan nhóm CH₃ ở C₁₀ có hướng axial (a) và H ở C₅ có hướng equatorial (e); H ở C₈ và H ở C₉; nhóm CH₃ ở C₁₃ và H ở C₁₄ đều có hướng axial (a). Các hướng cấu dạng có ảnh hưởng đến khả năng phản ứng:

- Nhóm thế và hydro có hướng equatorial bền hơn hướng axial. Trong dung dịch kiềm alcol bậc hai dạng vòng có hướng equatorial chiếm nhiều hơn trong hỗn hợp cân bằng. Tương tự, khi khử hóa ceton đa vòng bằng Na/C₂H₅OH thì đồng phân cấu dạng equatorial của alcol được tạo thành nhiều hơn.

- Sự cân bằng của các sterol trong dung dịch natri etylat ở 180°C như sau:



- Nhóm -OH alcol và nhóm -COOH có hướng equatorial (e) bị ester hóa nhanh hơn hướng axial (a). Tương tự khi thủy phân các ester, nhóm acyloxy có hướng equatorial xảy ra nhanh hơn hướng axial.

- Các alcol bậc hai có hướng axial (a) dễ bị oxy hóa hơn hướng equatorial.

5. STEROL (Sterin)

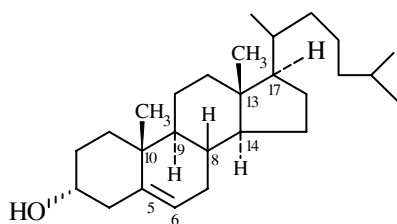
Sterol có trong mỡ và dầu thực vật, là những chất kết tinh. Trong phân tử chứa chức alcol. Sterol tồn tại dạng tự do hoặc dạng ester với các acid béo cao.

Cholesterol, cholestanol, coprostanol (coprosterol) là những sterol động vật (zoosterol).

Ergosterol, stigmasterol là những sterol thực vật (phytosterol).

Có những sterol tách được từ nấm, mốc gọi là các sterol vi sinh vật.

5.1. Cholesterol



Cholesterol

Cholesterol có công thức phân tử C₂₇H₄₆O, là tinh thể, nhiệt độ nóng chảy ở 149°C, quang hoạt [α]_D = - 39°.

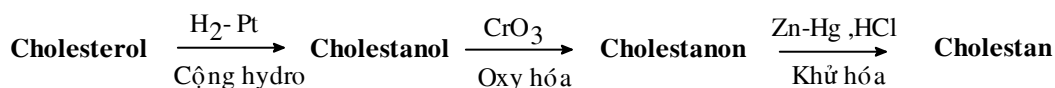
Cholesterol có trong mật, trong dầu gan cá, trong não bộ, trong cột sống. Lanolin, chất béo trích ly từ gô là hỗn hợp ester cholesteryl palmetat, stearat và oleat.

Trong phân tử có một liên kết đôi ở C₅=C₆.

Các phản ứng màu đặc trưng của cholesterol:

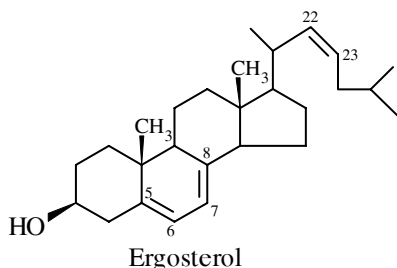
- Dung dịch cholesterol trong cloroform với acid sulfuric tạo màu đỏ (phản ứng Salkowski).
- Dung dịch cholesterol trong cloroform tác dụng với hỗn hợp acid sulfuric đậm đặc và anhydrid acetic cho màu xanh lá cây (phản ứng Liebermann - Burchard).

Cholesterol có phản ứng của nhóm OH alcol:



Cholesterol giữ vai trò quan trọng trong sự hình thành cấu trúc tế bào và các kích thích tố (hormon). Vì không tan trong nước, cholesterol nối kết với lipoprotein LDL (low-density lipoprotein) và HDL (high-density lipoprotein) để lưu hành trong máu. LDL có nhiệm vụ chuyển cholesterol tới các tế bào, HDL chuyển cholesterol về gan để bài tiết. Vậy khi lượng LDL nhiều hơn HDL thì tỷ lệ cholesterol trong máu sẽ tăng lên gây các triệu chứng bệnh tim mạch nguy hiểm.

5.2. Ergosterol



Công thức phân tử $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}$, nhiệt độ nóng chảy 163°C , quang hoạt, $[\alpha]_D = -130^\circ$.

Có 3 liên kết đôi tại $\text{C}_5=\text{C}_6$; $\text{C}_7=\text{C}_8$ và $\text{C}_{22}=\text{C}_{23}$.

Ergosterol tạo ester với acid.

Khử hóa ergosterol tạo ergostanol $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}$.

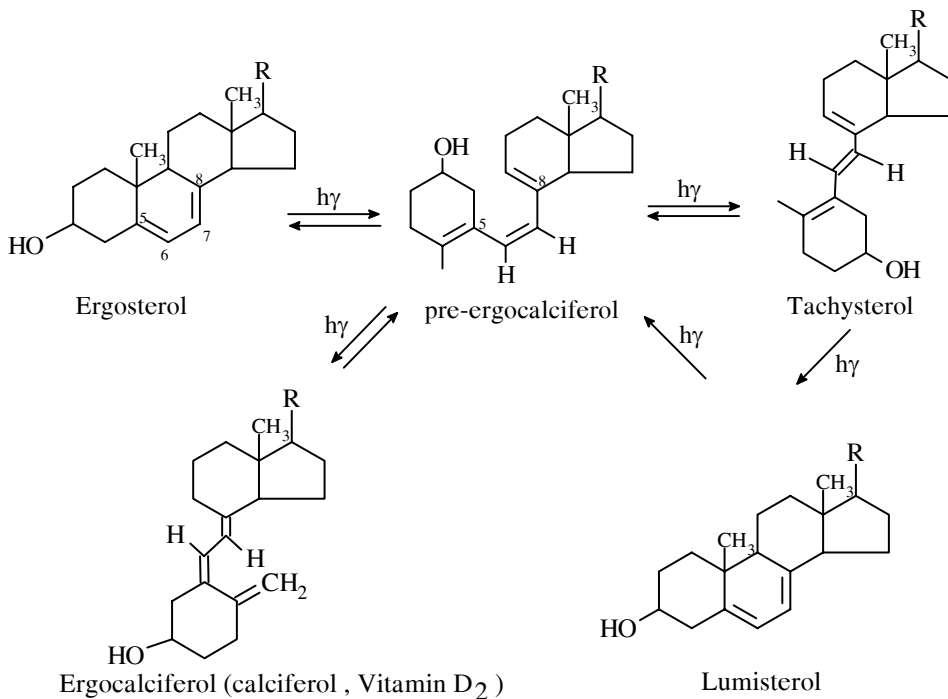
Oxy hóa ergostanyl acetat, liên kết σ tại $\text{C}_{22}=\text{C}_{23}$ bị cắt đứt và tạo thành acid 3β -hydroxynorrallocholic.

Nhóm OH alcol của ergosterol có thể bị oxy hóa tạo thành ceton.

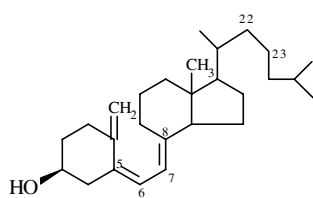
Ergosterol là tiền vitamin D.

5.3. Vitamin D

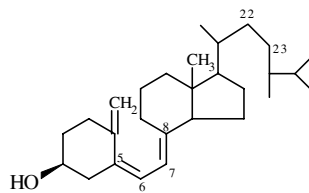
Dưới tác dụng của ánh sáng, ergosterol hấp thụ tia tử ngoại tạo thành hợp chất có tác dụng chống bệnh còi xương. Hợp chất này gọi là Calciferol (theo Medical Research Council 1931) hay vitamin D_1 (theo Windaus 1931). Nhưng đem kết tinh phân đoạn thu được hai chất có phân tử lượng giống nhau là Calciferol và Lumisterol. Calciferol tinh khiết này gọi là vitamin D_2 (Windaus 1932) hoặc ergocalciferol (theo Chemical Society 1951). Sự tạo thành các vitamin D từ ergosterol theo sơ đồ phản ứng sau: (Ký hiệu mạch nhánh ở vị trí 17 của ergosterol bằng gốc R).



Các vitamin D₃ là 5,6-*cis*-cholecalciferol, Vitamin D₄ là 22,23-dehydro-5,6-*cis*-ergocalciferol. Một số vitamin khác thuộc nhóm này là các vitamin D₅, D₆, D₇.



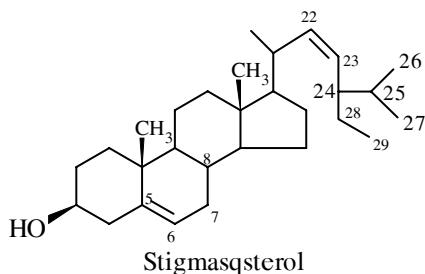
Vitamin D₃



Vitamin D₄

Các vitamin D có chức năng chuyển hóa calci và phosphor trong cơ thể.

5.4. Stigmasterol



Stigmasterol

Công thức phân tử C₂₉H₄₈O. Nhiệt độ nóng chảy 170°C, quang hoạt và [α]_D = - 40°.

Stigmasterol có trong dầu đậu nành và tồn tại dưới dạng acetat.

Stigmasterol có 2 liên kết đôi ở vị trí C₅=C₆ và C₂₂=C₂₃. Brom hóa stigmasterol tạo sản phẩm cộng hợp có 4 nguyên tử brom.

Các sterol thiên nhiên và cơ thể được hình thành bằng quá trình sinh tổng hợp.

6. CÁC ACID MẬT

Acid mật có trong túi mật. Acid mật thường ở dưới dạng amid của acid cholic, acid allocholic với glycin (H₂N-CH₂-COOH) hoặc với taurin (H₂N-CH₂-CH₂-SO₃H).

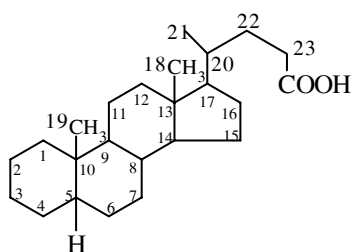
Các amid đó gọi là glycocholic (glycin + acid cholic) và taurocholic (taurin + acid cholic). Acid mật dưới dạng muối kiềm có chức năng nhũ hóa để chất béo thấm được vào ruột.

Acid mật được xem là dẫn xuất hydroxy của acid cholanic và acid allocholanic. Loại nước acid mật và hydro hóa sẽ tạo thành acid cholanic và acid allocholanic. Có khoảng 20 acid mật tự nhiên và một số acid mật tổng hợp.

Vị trí của nhóm OH thường gắn vào các nguyên tử carbon 3, 6, 7, 11, 12 và 23. Trong các acid mật tự do nhóm OH có cấu hình α .

Nếu thế các nhóm OH vào acid cholanic thu được những acid mật:

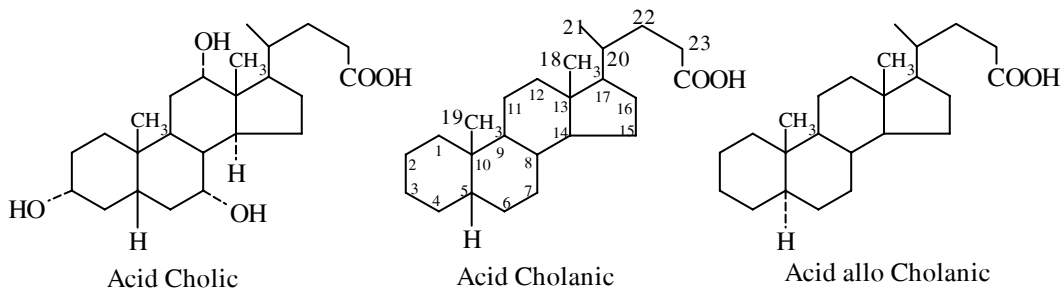
Tên acid mật t °C Vị trí nhóm OH [α]°D



Acid Cholanic

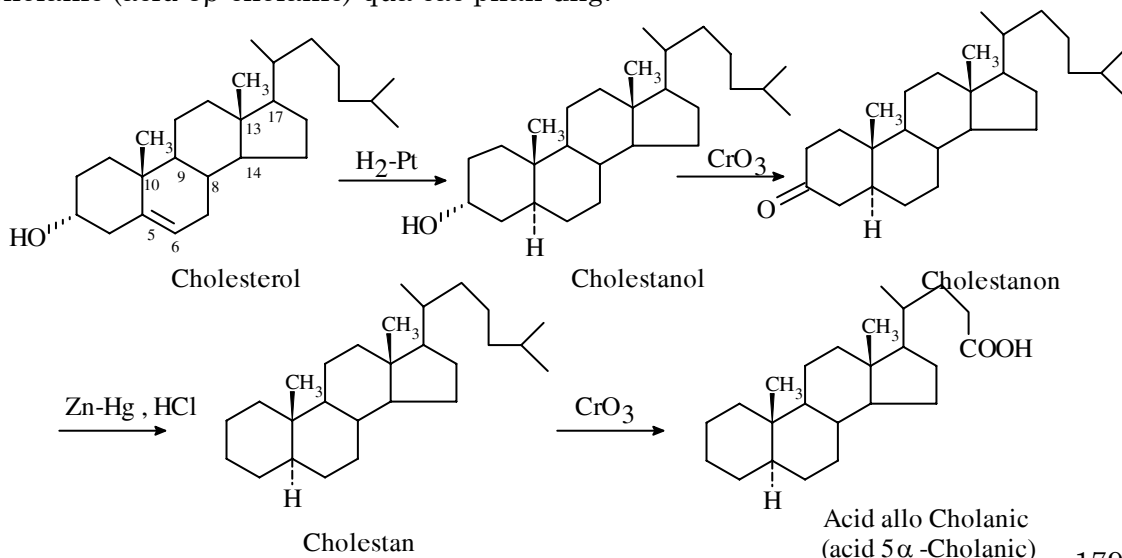
Acid Cholic	195°	3 α , 7 α , 12 α	+37
Acid Deoxycholic	172°	3 α , 12 α	+53
Acid Lithocholic	186°	3 α	+32
Acid Chenodeoxycholic	140°	3 α , 7 α	+11
Acid Hyodeoxycholic	197°	3 α , 6 α	+8

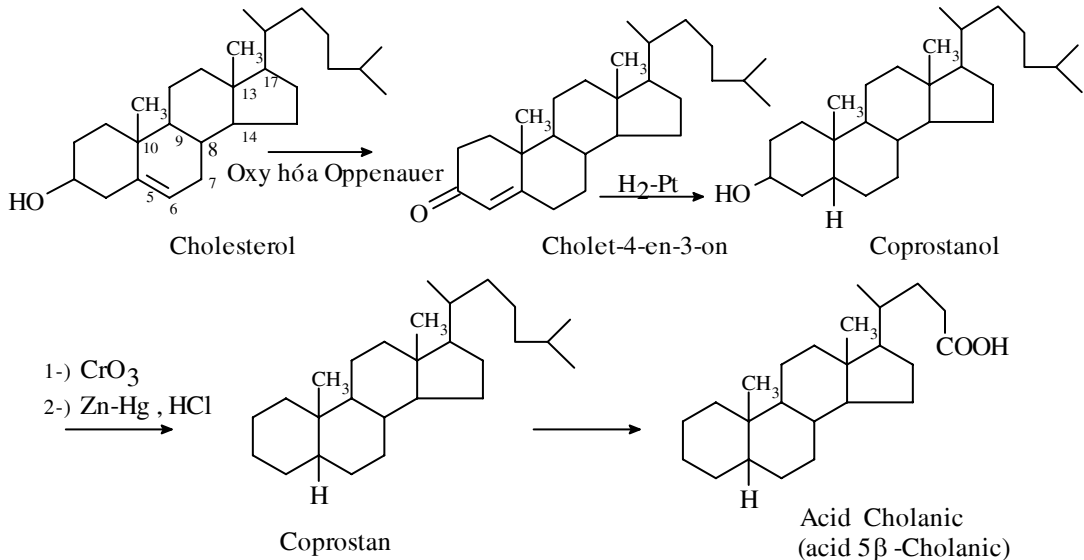
Cấu tạo của acid cholic, acid cholanic và acid allocholanic như sau:



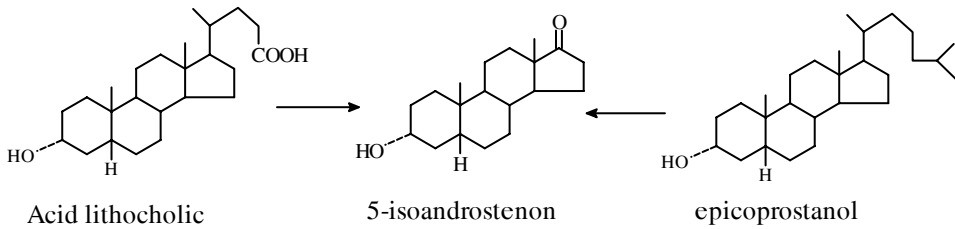
Acid cholanic có cấu hình 5 β . Acid allocholic có cấu hình 5 α . Acid cholic có 3 nhóm OH ở vị trí 3, 7 và 12 của acid cholanic.

Từ cholesterol có thể tạo thành acid allocholanic (acid-5 α -cholanic) và acid cholanic (acid 5 β -cholanic) qua các phản ứng:





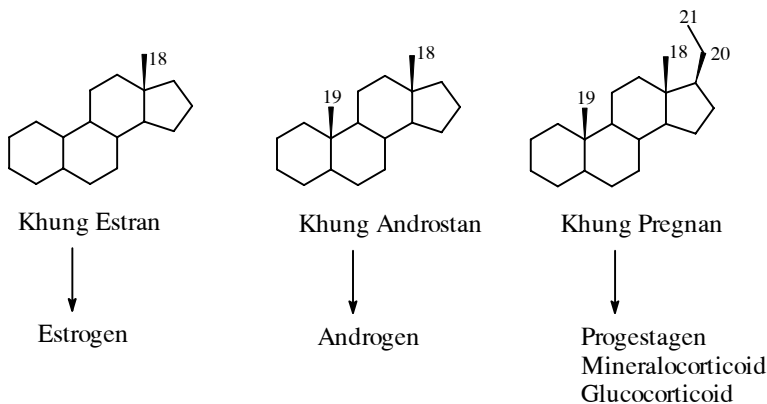
Các acid mật có nhóm OH ở vị trí số 3 với cấu hình 3 α gọi là acid lithocholic.



7. CÁC HORMON

Hormon là những chất do các tuyến nội tiết sinh ra, có tác dụng gây nên các phản ứng sinh lý khác nhau. Phân loại các hormon dựa vào tính chất sinh lý. Có hơn 80 hormon khác nhau, hơn một nửa số đó thuộc loại steroid.

Ba khung steroid cơ bản cấu thành hormon:



7.1. Các hormon sinh dục

Các hormon thuộc loại steroid có trong các tuyến sinh dục nam và nữ. Các hormon sinh dục điều khiển quá trình giao hợp và có chức năng phân biệt giới tính nam và nữ

Có 3 loại hormon sinh dục:

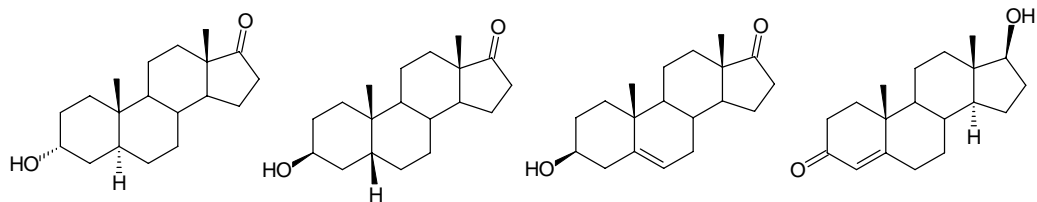
Androgen (hormon nam),

Estrogen (hormon nữ),

Gestogen (the corpus luteum hormones)..

– **Androgen**

Có khung cơ bản Androstan. Androsteron có công thức phân tử $C_{19}H_{30}O_2$, có một nhóm OH alcol và một chức ceton. Tùy thuộc vị trí của các nhóm chức mà có nhiều loại androsteron khác nhau:



Androsteron

5-iso-androsteron

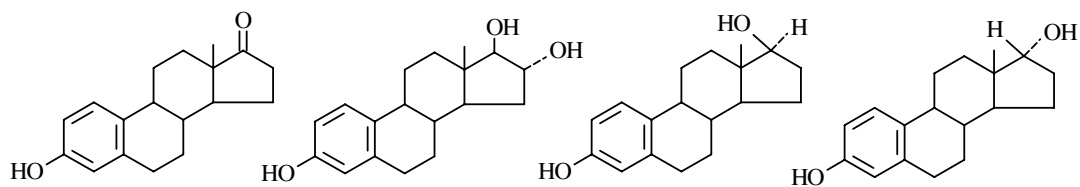
Dehydro epi androsteron

Testosteron

(17 β -hydroxyandrost-4-en-3-one)

– **Estrogen**

Với khung estran, trong phân tử của nhóm estrogen có một vòng benzen, chức OH alcol, chức ceton và chỉ có một nhóm methyl CH_3 . Thuộc nhóm estrogen có các chất sau:



Estron

Estriol

α -Estradiol

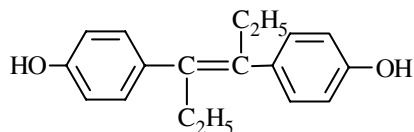
β -Estradiol

(3-Oxycestratrien-1,3,5(10)-on-17)

(Estradiol-17 β)

(Estradiol-17 α)

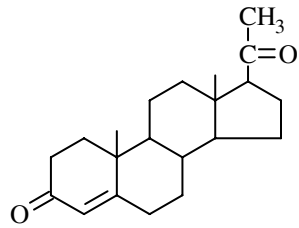
Một số hợp chất có tác dụng giống các hormon estrogen nhưng không có khung steroid như Stilbestrol (4,4'-dihydroxydiethylstilben) đã được tổng hợp (Dodds1939).



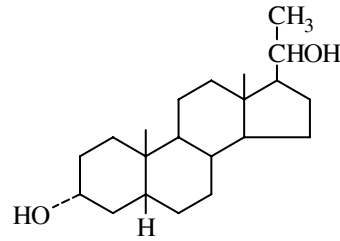
trans- **Stilbestrol**

– **Gestogen** (Progestagen)

Khung cơ bản là Pregnan. Thuộc nhóm gestogen có Progesteron ($C_{21}H_{30}O_2$), Pregnanđiol ($C_{21}H_{36}O_2$).



Progesteron
(Pregnen-4-dion-3,20)

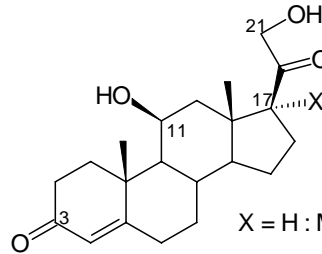


Pregnanediol
(5β-Pregnan-3 α :20α -diol)

7.2. Các hormon tuyến thượng thận

Ở tuyến thượng thận có 2 vùng, một vùng tiết ra adrenalin và một vùng tiết ra các hormon steroid. Các hormon này gọi là hormon vỏ thượng thận.

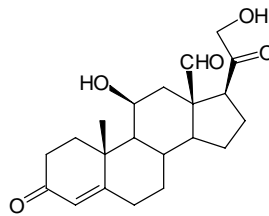
Hormon vỏ thượng thận - Corticosteroid có 21 nguyên tử carbon sắp xếp theo khung Pregnan. Tùy theo bản chất của X mà ta có Mineralocorticoid (X = H) hay Glucocorticoid (X = OH)



X = H : Mineralocorticoid

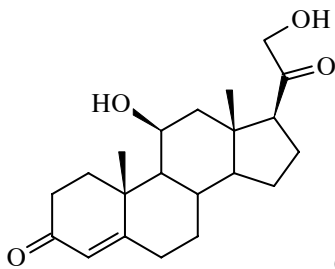
X = OH : Glucocorticoid

Các mineralocorticoid có tác dụng tăng thải K^+ , H^+ , tái hấp thu Na^+ và giữ nước. Đại diện cho nhóm này là Aldosteron (tự nhiên) và các thuốc tổng hợp.



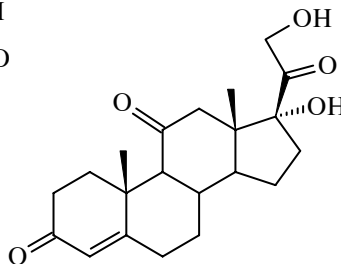
Aldosteron

Các glucocorticoid tác động trên sự chuyển hóa glucid, protid, lipid. Từ các glucocorticoid tự nhiên (cortisone, cortisol, corticosteron...), đã có những nỗ lực tìm ra những glucocorticoid tổng hợp nhằm tăng tác dụng kháng viêm, chống thải ghép và giảm các tác dụng phụ (dexamethason, betamethason, prednisolon, triamcinolon...)

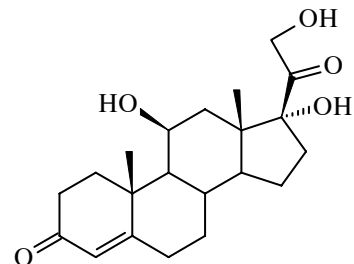


Corticosteron

(11,21-dihydroxyprogesteron)



Cortison



Cortisol

(Hydrocortison)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. E.Angeletcu - *Những vấn đề lý thuyết của Hoá hữu cơ* - Rumani - Bucarest, 1969.
2. Clayden, Greeves, Warren, Wothers - *Organic chemistry* - Oxford, 2001
3. I.L.Finar - *Organic chemistry*, 1969
4. Boyd Harrison - *Organic chemistry*, 1999
5. Jerry March - *Advanced organic chemistry* - Wiley, 1992
6. C.D. Neninetscu - *Hoá học hữu cơ* - Nga - Matxcova, 1963
7. Trần Quốc Sơn - *Cơ sở lý thuyết Hoá hữu cơ* - Nhà xuất bản Giáo dục, 1974
8. Phan Tống Sơn, Trần Quốc Sơn, Đặng Nh Tại, *Cơ sở Hoá học hữu cơ* - Hà Nội, 1976 - 1978.
9. Streitwieser, Heathcock - *Introduction à la chimie organique*, 1995
10. Lê Văn Thới - *Hoá học lập thể hữu cơ* - Bộ Văn hoá Giáo dục và Thanh niên, 1974
11. [http:// www.uis.edu](http://www.uis.edu) - University off lllnois
12. [http:// www.ouc.bc.ca/chem](http://www.ouc.bc.ca/chem)