

# Osnove kemije prirodnih organskih spojeva

## 4. Terpenoidi

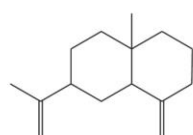
Općeniti putovi biogeneze. Određivanje strukture terpenoida. Monoterpenoidi. Seskviterpenoidi. Diterpenoidi. Triterpenoidi. Tetraterpenoidi. Poliizoprenoidi. Steroidi. Kolesterol. Žučne kiseline. Spolni hormoni. Saponini. Vitamin D. Fitosteroli. Stereokemija, biosinteza, kemijske sinteze i transformacije.

doc. dr. sc. Đani Škalamera

1

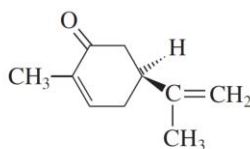
## Terpeni

- vrsta hlapivih spojeva od kojih potječe miris biljaka i cvijeća
- naziv potječe od terpentina, hlapljive tekućine iz borova drveta
- sadrže  $N \times 5C$  atoma, omjer C:H = 5:8
- terpenoidi – terpeni koji sadrže i kisik (alkoholi, ketoni, aldehidi)



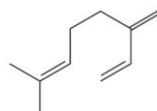
$\beta$ -selinene

celer



(+)-carvone

kim



myrcene

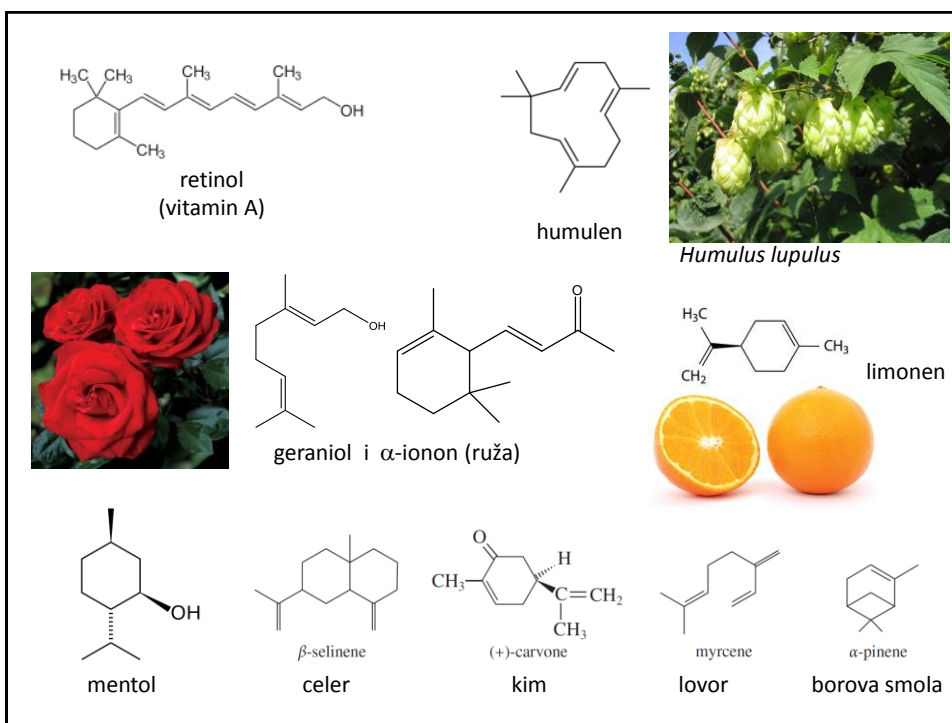
lovor



$\alpha$ -pinene

borova smola

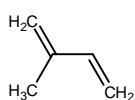
2



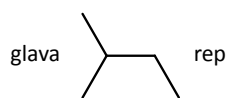
3

### Izoprensko pravilo

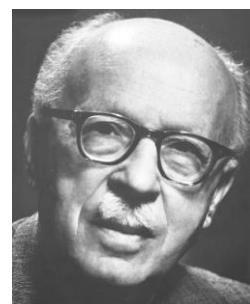
- Otto Wallach u 19. st. i Leopold Ružička polovicom 20. st.
- povezivanje na razne načine: glava-rep, glava-glava, rep-rep



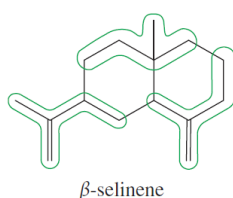
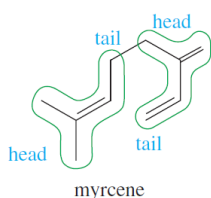
izopren



izoprenska strukturna jedinica



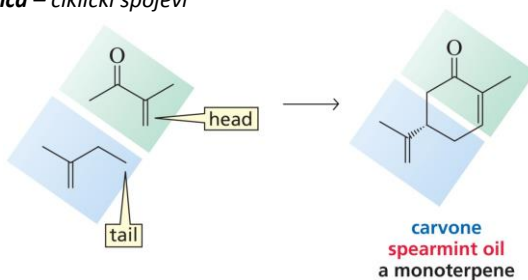
**Leopold Ružička**  
(1887.-1976.)  
1939. Nobelova nagrada za kemiju za rad na kemiji terpena



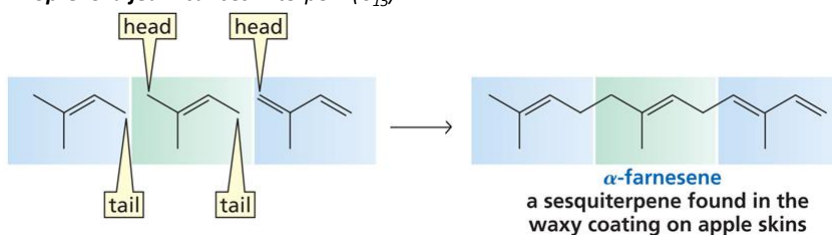
4

## Izoprensko pravilo

*Izoprenska jedinica – ciklički spojevi*



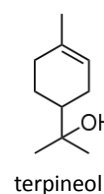
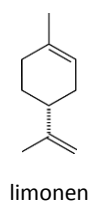
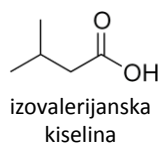
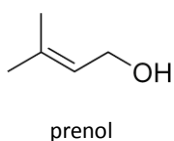
*Izoprenska jedinica- seskviterpeni (C<sub>15</sub>)*



5

## Nomenklatura

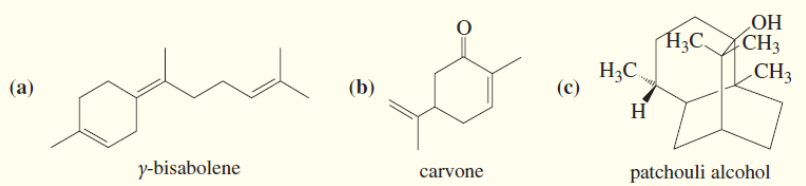
Naziv	Broj ugljikovih atoma	Broj izoprenskih jedinica
• hemiterpeni	5	1
• monoterpen	10	2
• seskviterpen	15	3
• diterpen	20	4
• triterpen	30	6
• tetraterpen	40	8



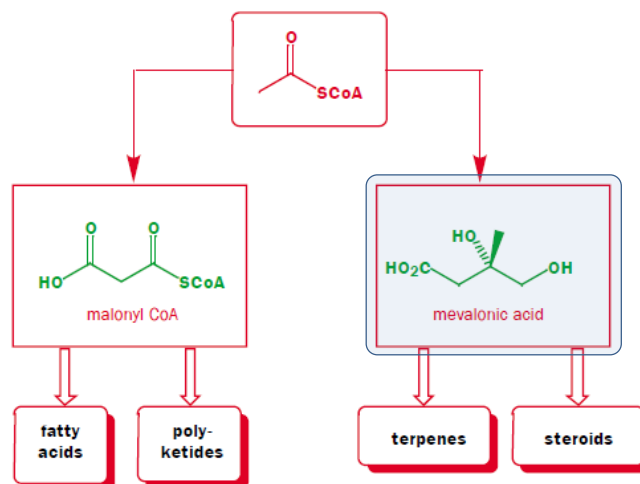
6

**ZADATAK**

Zaokružite izoprenske jedinice u sljedećim spojevima te pripišite spoju koja je vrsta terpena (monoterpen, diterpen, seskviterpen)

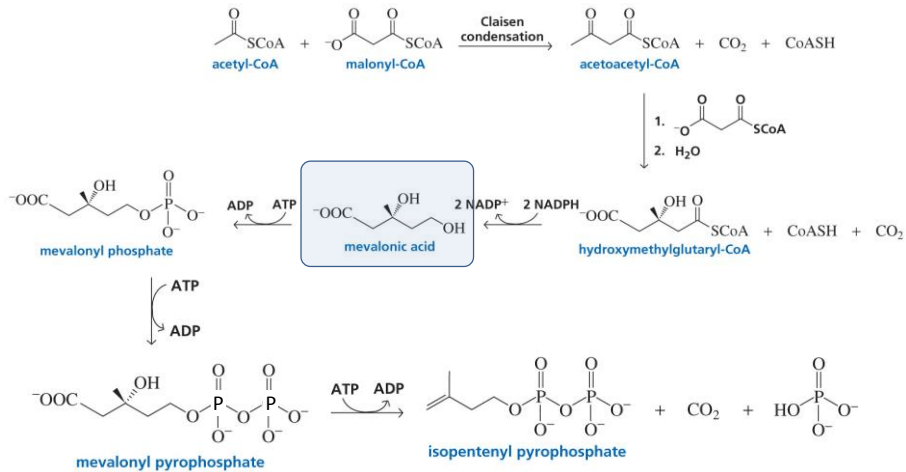


7

**Biosinteza terpenoida**

8

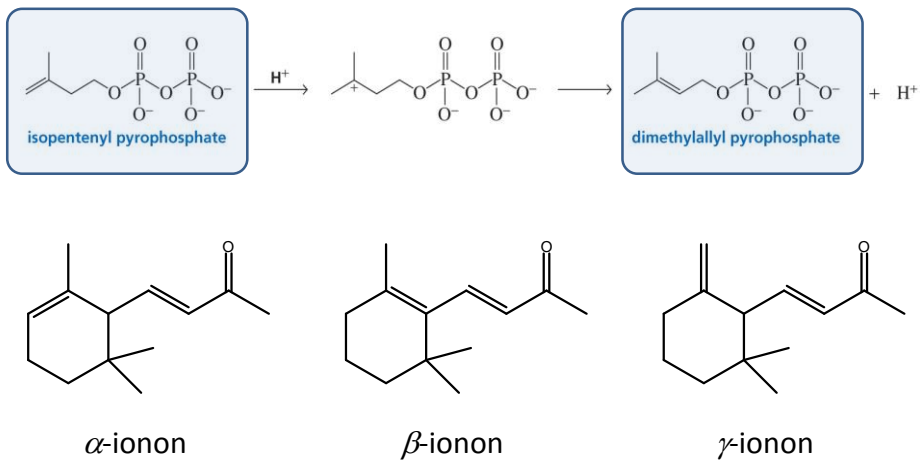
## Biosinteza terpenoida



9

## Biosinteza terpenoida

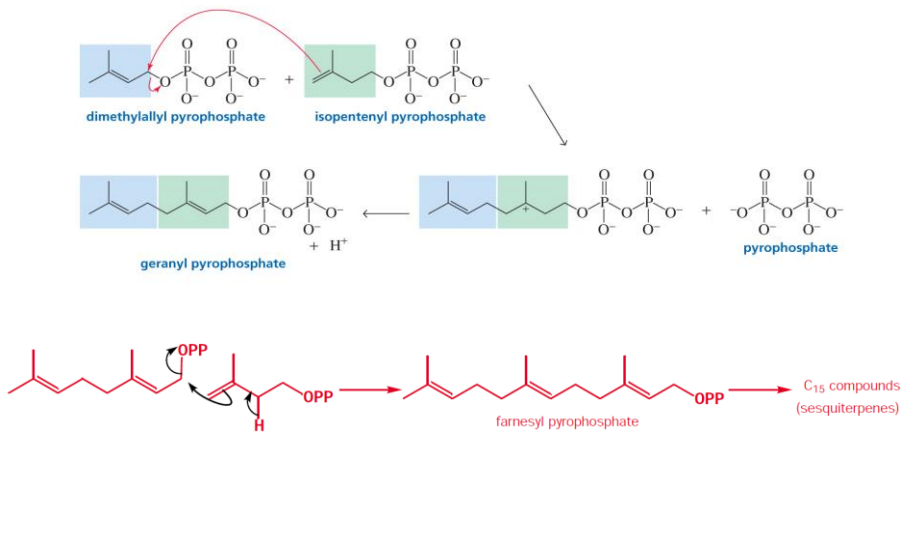
Izomerizacija C<sub>5</sub>-gradivnih blokova koji sudjeluju u biosintezi terpena



10

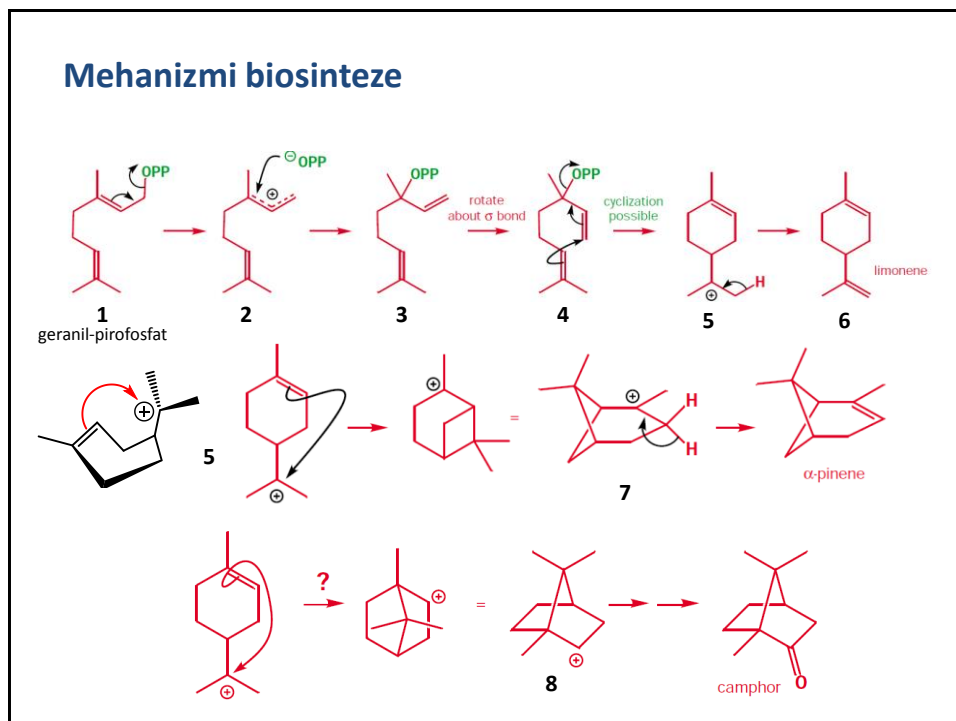
## Biosinteza terpenoida

### Biosinteza monoterpena



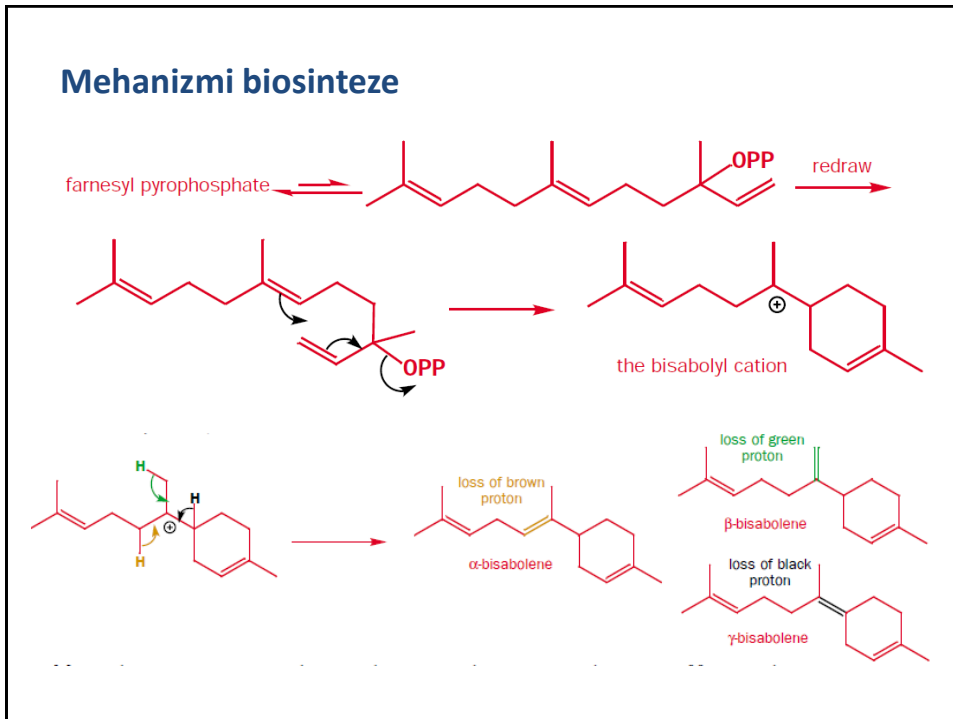
11

### Mehanizmi biosinteze



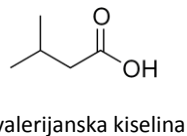
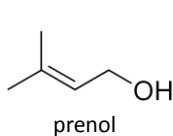
12

## Mehanizmi biosinteze

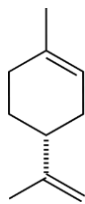


13

**Hemiterpenoidi** - prenol (u citrusnom voću, brusnicama, grožđu, kupinama, malinama, rajčici, bijelom kruhu, ...) i izovalerijanska kiselina (u esencijalnim uljima)

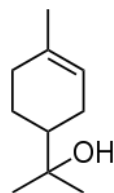


**Monoterpenoidi** - geraniol (ruža), limonen (citrusi), terpineol (bor), mentol

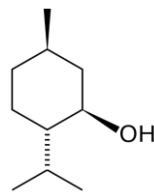


limonen

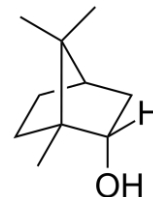
*R*-limonen – naranče  
*S*-limonen – limun



terpineol



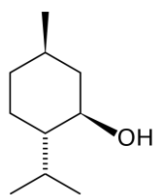
mentol



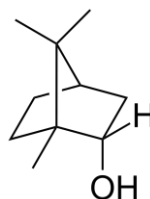
borneol

14

**ZADATAK** – zaokružite izoprenske jedinice u strukturama mentola i borneola.



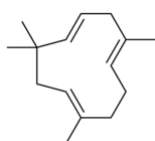
mentol



borneol

15

**Seskviterpenoidi** - humulen, farnezen, farnezolprenol

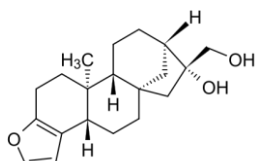


humulen

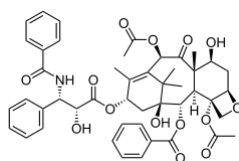


*Humulus lupulus*

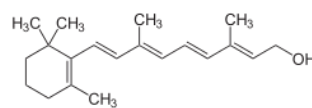
**Diterpenoidi** - kafestol, kaveol, cembren, taksadien (prekursor taksola). Diterpeni su baza za važne biološke spojeve kao što su retinol, retinal i fitol. Za mnoge diterpenoide poznato je da imaju antimikrobno i protuupalno djelovanje.



kafestol  
(u kavi)



taksol  
(kemoterapeutik)



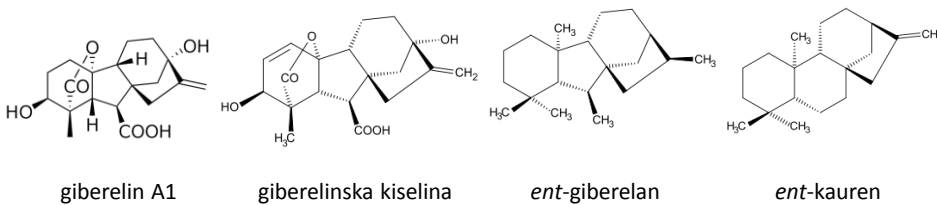
retinol  
(vitamin A)

16



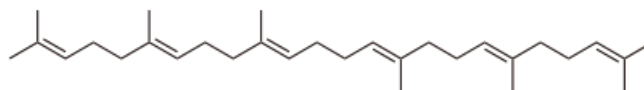
### Diterpenoidi - giberelini

- 1926. E. Kurosawa – proučavao “foolish seedling” bolest kod riže
- smatralo se da do izduženja stabljike dolazi zbog zaraze gljivicom *Giberella fujikuroi*, međutim giberelini su otkriveni (1956.) i u zdravim biljkama u nezrelom sjemenju i plodovima
- to su biljni hormoni koji reguliraju rast i utječu na procese razvoja kod biljaka
- utječu na: izduživanje biljaka, germinaciju, dormantni period, cvatnju, spol biljaka, proizvodnju određenih enzima te starenje listova i plodova

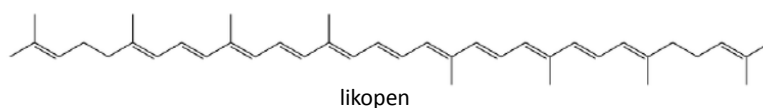
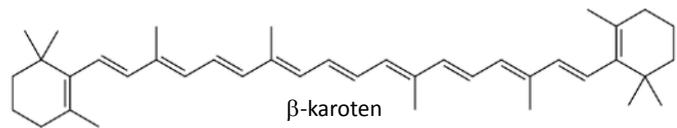
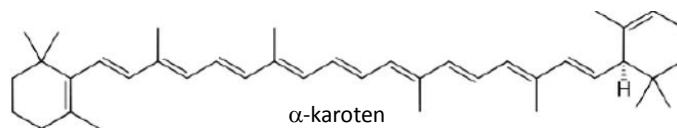


17

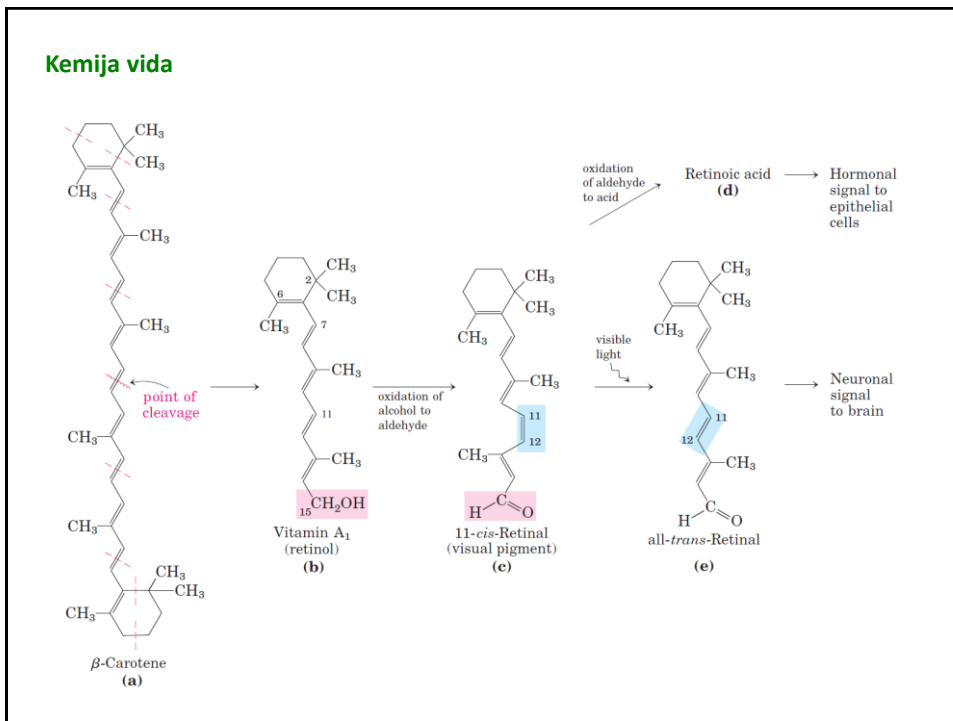
### Triterpenoidi - skvalen (ulje jetre morskog psa)



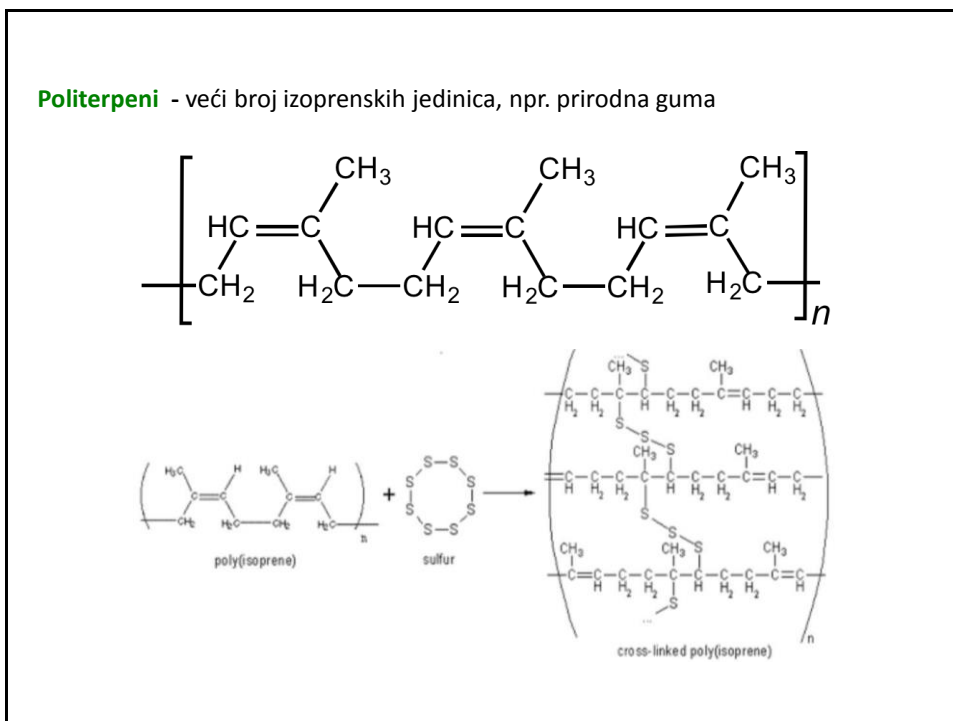
### Tetraterpenoidi - likopen, monociklički gama-karoten, biciklički alfa- i beta-karoteni



18



19



20

## Određivanje strukture terpena

- **Spektroskopske metode**

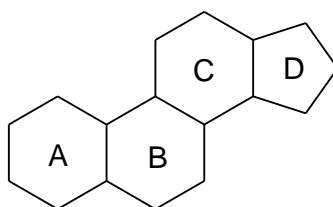
- masena spektrometrija → molarna masa
- infracrvena spektroskopija → funkcionalne skupine
- NMR spektroskopija → najčešće kompletna slika strukture

- **Kemijske metode**

- reakcije karakteristične za funkcionalne skupine (hidrogeniranje, halogeniranje, hidroksilacija dvostrukih veza)
- cijepanje na manje fragmente (ozonoliza)
- reakcije karbnilne skupine (oksimi, karbazoni i hidrazoni)

21

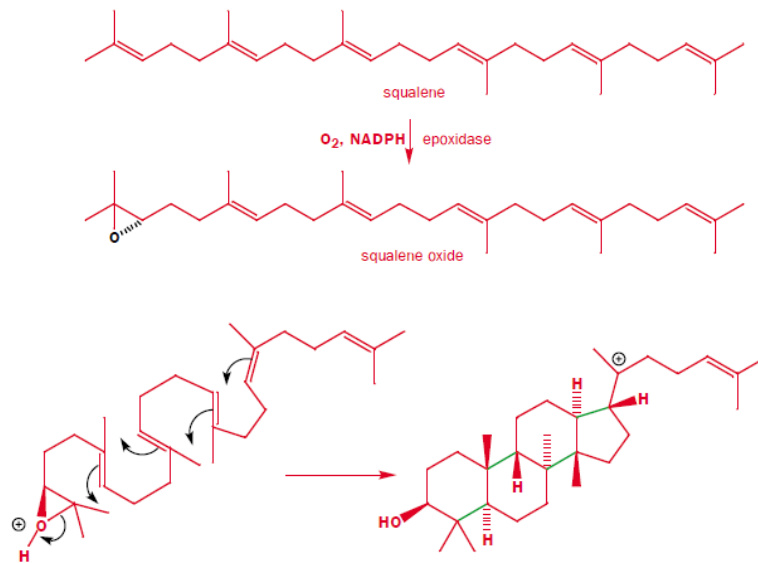
## Steroidi



- **Steroidi** – lipidi / terpenoidi koji sadrže steroidnu jezgru: sustav sraštenih prstenova (tri cikloheksanska i jedan ciklopentanski)
- Prstenovi se uobičajeno označavaju slovima A-D
- Osnovna struktura je ista, različite funkcionalne skupine – bitna razlika u ulozi i biološkoj aktivnosti – kolesterol, žučne kiseline i steroidni hormoni

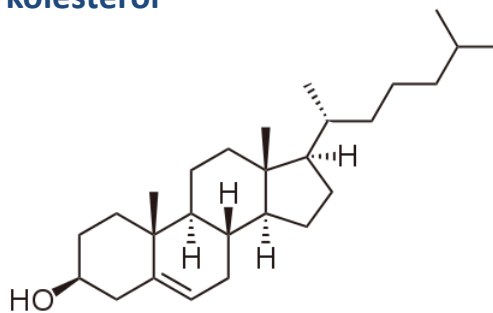
22

## Biosinteza steroida



23

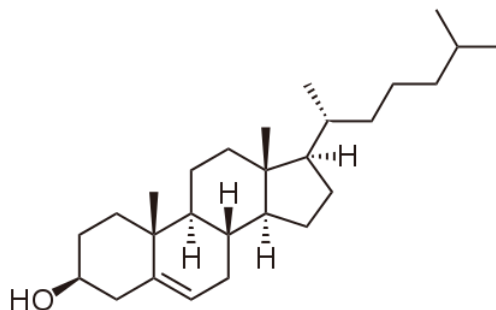
## Steroidi - kolesterol



- Najčešći steroid kod životinja – najviše u mozgu i leđnoj moždini (biljke sadrže vrlo male količine, ali sadrže druge spojeve slične strukture, npr. stigmasterol)
- U membranama stanice – utječe na fluidnost membrane
- Prekursor je u sintezi mnogih drugih steroida
- Žučni kamenci su najčešće od kolesterola

24

## ZADATAK

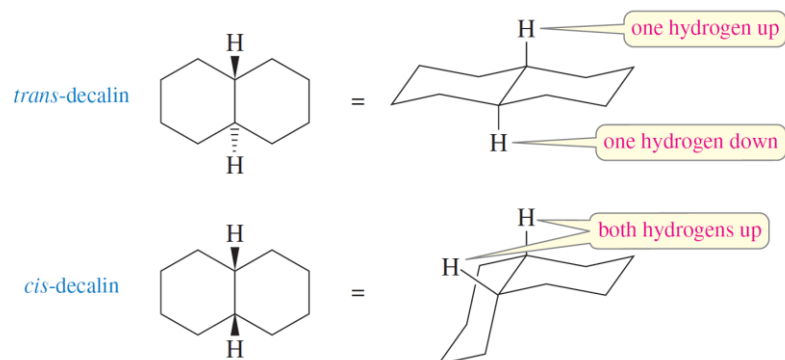


- (a) Odredite broj mogućih stereoizomera kolesterola.
- (b) Nacrtajte prostorni prikaz molekule kolesterola (prstenovi u konformaciji stolca, gdje je to moguće).

25

## Kolesterol

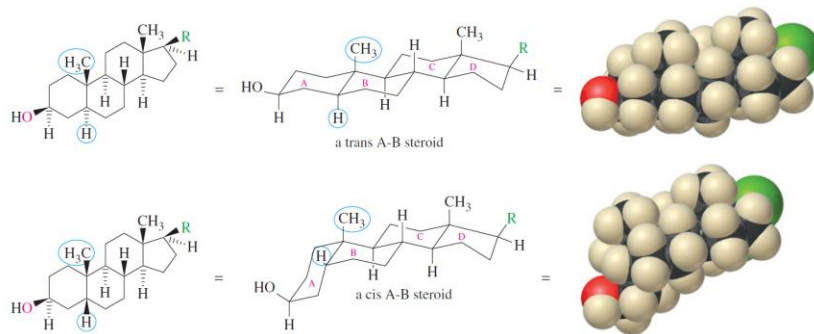
Stereokemija je kod steroida jako važna za njihovu konformaciju.



26

## Kolesterol

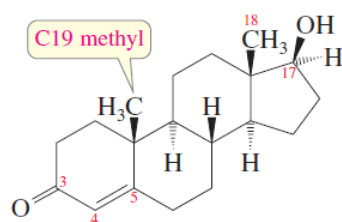
Stereokemija je kod steroida jako važna za njihovu konformaciju.



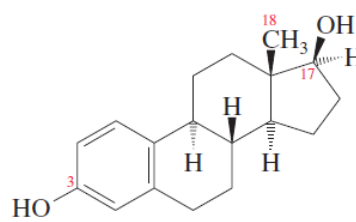
Uobičajeno steroidi imaju *cis* ili *trans* sraštene prstenove A i B, dok su ostali prstenovi *trans*-srašteni.

27

## Spolni hormoni

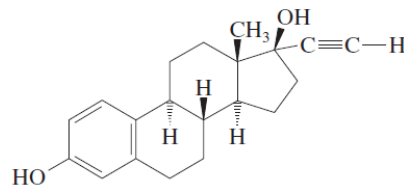


testosteron  
muški spolni hormon



estradiol (estrogen)  
ženski spolni hormon

Sintetski analog – aktivniji od prirodnog

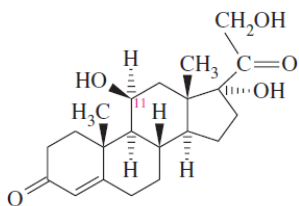


etinilestradiol – u kontracepcijskim pilulama  
i kod hormonske terapije u menopauzi

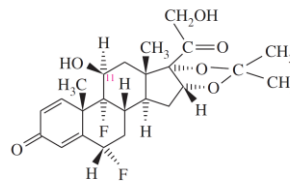
28

## Hormoni adrenalnih žlijezda

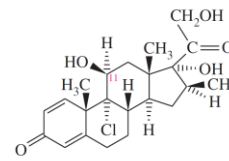
- kortizol – koristi se kao protuupalni lijek (kod psorijaze, artritisa, astme)



cortisol



flucinolone acetonide



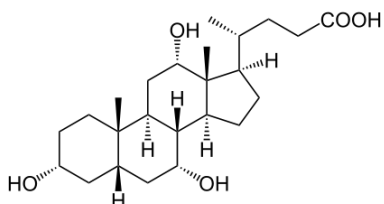
beclomethasone

Sintetski analozi – aktivniji od prirodnog  
(za tretiranje kožnih upala, odnosno astme)

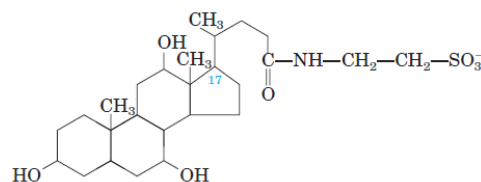
29

## Žučne kiseline

- polarni derivati kolesterola
- u crijevima djeluju kao deterđenti – emulgiraju masti i na taj ih način čine dostupnijima probavnim lipazama



kolna kiselina

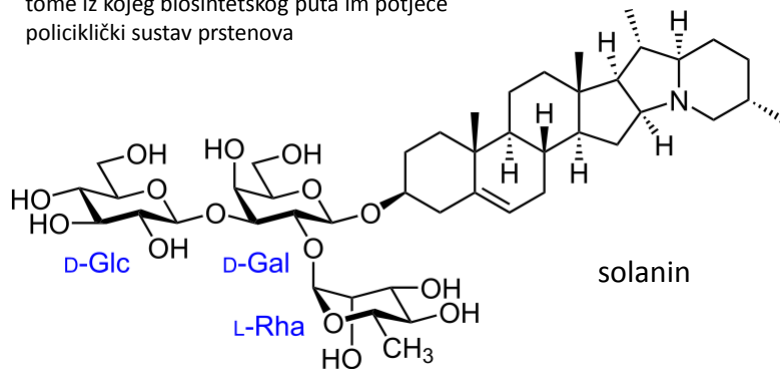


taurokolna kiselina

30

## Saponini

- pri mućkanju u vodi uzrokuju pjenjenje
- jedna ili više glikozidna jedinica vezana na osnovnu strukturu steroida
- Razlikujemo steroidne i triterpenske stereoide, ovisno o tome iz kojeg biosintetskog puta im potjeće policiklički sustav prstenova

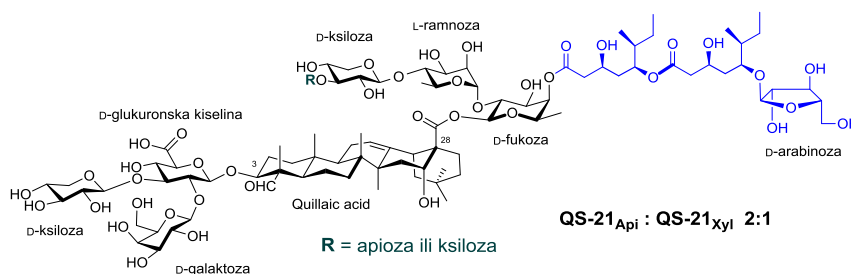


- u krumpiru, rajčici, patliđanu
- pesticidna svojstva → prirodna obrana biljke

31

## Saponini – QS-21

- iz kore drveta *Quillaja saponaria* (raste u šumama Čilea)
- **jedan od najjaćih adjuvanata koji su poznati**
- uravnoteženi Th1/Th2 imunološki odgovor
- više od 100 klinićkih studija, konaćno odobren za upotrebu u cjevivima za humanu upotrebu, GlaxoSmithKline-ovo cjevivo **Shingrix**

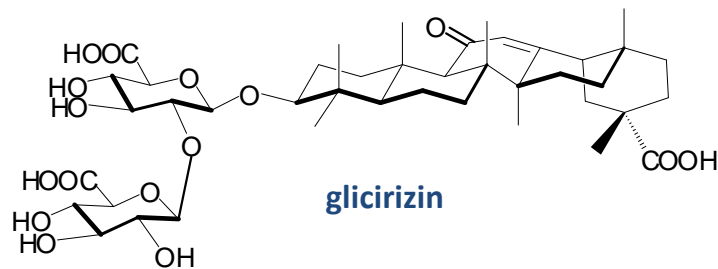


32



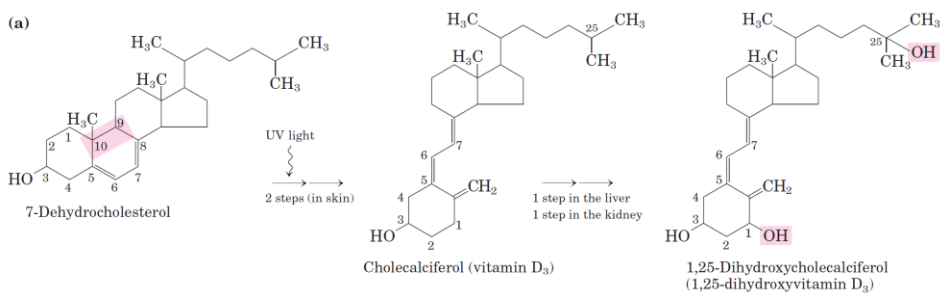
## Saponin sladića (*Glycyrrhiza glabra*)

- Velika koncentracija u korijenu sladića (5-10% mase)
- Puno se koristi kao emulgator u hrani ili kozmetičkim proizvodima
- Poznat cijeli niz povoljnih bioloških aktivnosti u liječenju raznih bolesti ili stanja
- 2005. pokazano da vrlo učinkovito inhibira replikaciju SARS-CoV virusa *in vitro*
- Zasad je računalno pokazano da je struktura obećavajuća za razvoj antivirusnih lijekova protiv COVID-19



33

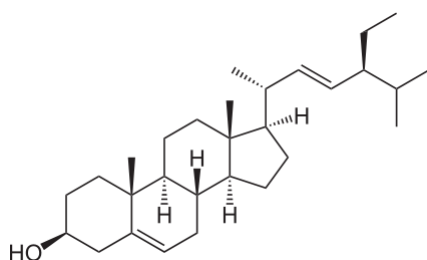
## Vitamin D



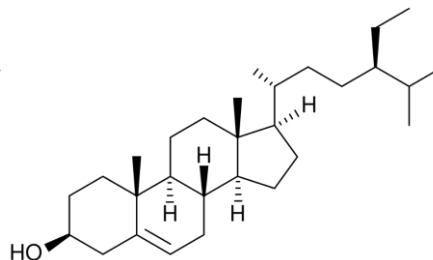
- 1,25-dihidroksikolekalciferol regulira apsorpciju kalcija u crijevima i njegovu razinu u bubrezima i kostima. Regulira ekspresiju gena – potiče sintezu Ca<sup>2+</sup>-vezujućeg proteina u crijevima

34

## Fitosteroli



stigmasterol

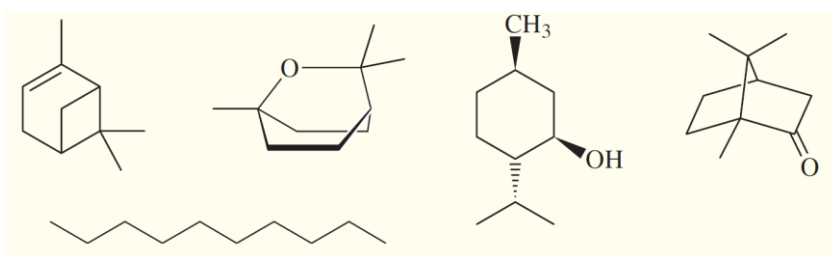
 $\beta$ -sitosterol

- biljni steroidi, strukturno slični kolesterolu
- u biljnim uljima i mastima
- bijele voskaste krutine karakterističnog mirisa
- stigmasterol je važan prekursor u sintezi semisintetskog progesterona
- biološki aktivni – smatra se da snižuju LDL razinu kolesterola u krvi čovjeka
- pasterizacija mlijeka uništava stigmasterol

35

## Domaća zadaća

1. Zaokružite izoprenske jedinice u strukturi kolesterola.
2. Sljedeće strukture se mogu pronaći u Vicksovom proizvodu Vapo-Rub®. Jesu li svi ovi spojevi terpeni? Zaokružite izoprenske jedinice.



36