

# Osnove kemije prirodnih organskih spojeva

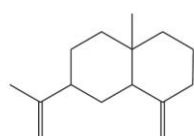
## 4. Terpenoidi

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

doc. dr. sc. Đani Škalamera

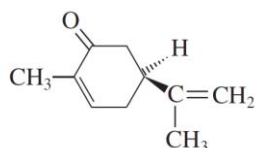
## Terpeni

- 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)



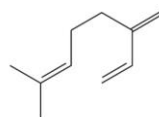
$\beta$ -selinene

celer



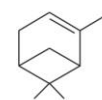
(+)-carvone

kim



myrcene

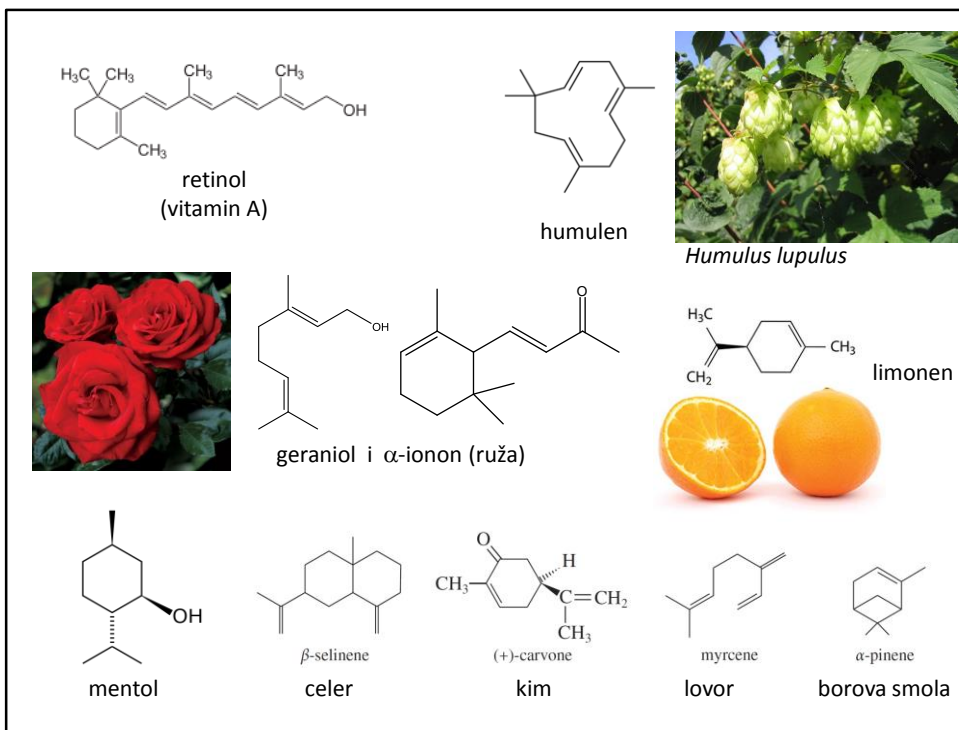
lovor



$\alpha$ -pinene

borova  
smola

Prva skupina sekundarnih metabolita koje ćemo obrađivati su terpeni i terpenoidi. Na slajdu je par vrlo općenitih činjenica terpenima. Ono što je za svih zajedničko je da sadrže broj C-atoma koji je višekratnik broja 5, te je u omjeru s vodikom C:H = 5:8.



Nekoliko primjera spojeva iz skupine terpena. Ovi spojevi su obično hlapljivi i vrlo ugodnog mirisa, štoviše odgovorni su za miris npr. ruže, narančine kore, limuna, borove šume, ...

Retinol ili vitamin A, nastaje cijepanjem molekule beta-karotena (npr. iz mrkve) na dva jednaka dijela. Vrlo je važan za vid, u metabolizmu se pretvara u aldehid (retinal) i kao takav sudjeluje u procesu vida.

Humulen je ugljikovodik koji daje miris i aromu hmelju. /Ova biljka raste na ogradi uz cestu prije nego se dođe do zgrade KO pa u ljetnim mjesecima možete ubrati i protrljati među dlanovima jedan takav osušeni cvijet – osjetit ćete miris humulena, koji zapravo jako podsjeća na miris piva, što ne čudi s obzirom da se hmelj koristi u njegovoj proizvodnji.

Geraniol je samo jedan od spojeva koji daju miris ruži. Postoji i niz drugih spojeva, tzv. „ružinih ketona” koji također pridonose mirisu. Jedan od njih, alfa-ionon, je prikazan na slajdu. Ovi spojevi u čistom obliku izuzetno podsjećaju na miris ruže.

Limonen je spoj kojeg u visokim koncentracijama ima u kori naranče / narančinom ulju. Kako možemo primijetiti, radi se o kiralnom spoju. Spoj upravo suprotne kiralnosti nalazi se u kori limuna i mi ih možemo razlikovati po mirisu i okusu.

Mentola ima u lišću raznih biljaka, no najpoznatija je svakako paprena metvica, po kojoj je i dobio ime. Djeluje kao blagi lokalni anestetik i često se koristi u bombonima, pastilama, sirupima i ostalim sredstvima za umanjivanje iritacije grla. Čisti mentol dolazi u obliku krupnih prozirnih kristala sklonih sublimaciji.

Beta-selinen je samo jedan od selinena koje nalazimo u celeru i za čiju je aromu odgovoran. Drugi selineni razlikuju se samo po položaju dvostrukih veza.

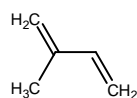
Karvon je odgovoran za miris kima, ali ima ga i u drugim biljkama, npr. spearmintu, kopru i komoraču.

Osim u lovoru, mircena ima i u hmelju, kanabisu, limunskoj travi, kardamomu, ... Može nastati iz geranil-pirofosfata, koji je međuprodukt većeg broja terpenskih spojeva, pa ne čudi da je prisutan u velikom broju biljaka.

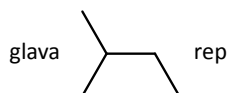
Pineni su terpeni vrlo karakterističnog mirisa na borovu šumu (odnosno obrnuto, borova šuma miriši po pinenima), po čemu su dobili i ime. Prisutni su i u nekim drugim biljkama, npr. alfa-pinen možemo naći i u papru. Dosta se koriste u parfumerijskoj industriji.

## Izoprensko pravilo

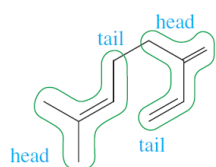
- Otto Wallach u 19. st. i Leopold Ružička polovicom 20. st.
- povezivanje na razne načine: glava-rep, glava-glava, rep-rep



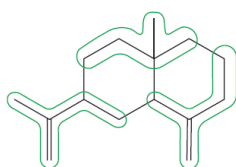
izopren



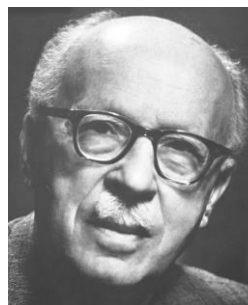
izoprenska strukturna jedinica



myrcene



$\beta$ -selinene



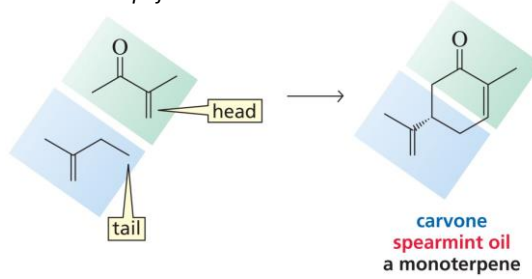
**Leopold Ružička**  
(1887.-1976.)  
1939. Nobelova  
nagrada za kemiju  
za rad na kemiji  
terpena

Kod terpena imamo tzv. izoprensko pravilo, do kojeg su došli Wallach i Ružička. Izopren je ugljikovodik koji sadrži 5 C atoma i 2 konjugirane dvostruke veze (prikazan na slajdu). Ovu strukturu možemo promatrati kao da ima glavu i rep. Povezivanjem ovakvih jedinica u veće strukture nastaju terpeni i terpenoidi. Povezivanje između dviju jedinica se može dogoditi na sljedeće načine: glava-rep, glava-glava ili rep-rep. Najuobičajeniji način je povezivanje glava-rep (pogledajte primjer myrcena na slajdu). U terpenima možemo razaznati izoprenske jedinice, što je prikazano na primjeru selinena. Za vježbu: zaokružite izoprenske jedinice u spojevima na prethodnom slajdu. Kod nekih primjera mogućnosti su višestruke (npr. kod mentola), ali se poznavanjem biosintetskog puta ipak svedu na jednu.

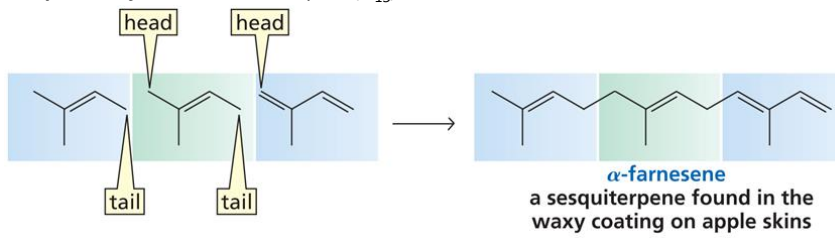
Ružička je počeo svoja istraživanja na insekticidnim spojevima iz buhača (*Tanacetum cinerariifolium*). Tako su piretrin i njegovi derivati (piretroidi) postali vrlo učinkoviti i široko korišteni insekticidi. Usputno otkriće bila je i struktura terpineola, koji je bio vrlo interesantan parfumerijskoj industriji. Tako je krenulo Ružičkino zanimanje za kemiju terpena. Valja svakako spomenuti da je Ružička prvi sintetski pripravio spolne hormone androsteron i testosteron (također terpeni), što je sintetski izuzetno zahtjevno, a pogotovo za to vrijeme (1920-e/30-e). Zbog toga je bio poznat i cijenjen organski kemičar u čitavom svijetu te konačno 1939. dobio Nobelovu nagradu za kemiju.

## Izoprensko pravilo

*Izoprenska jedinica – ciklički spojevi*



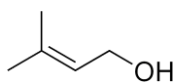
*Izoprenska jedinica- seskviterpeni (C<sub>15</sub>)*



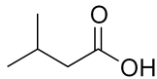
Primjeri povezivanja izoprenskih jedinica u cikličku i lančastu strukturu.

## Nomenklatura

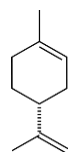
| Naziv          | Broj ugljikovih atoma | Broj izoprenskih jedinica |
|----------------|-----------------------|---------------------------|
| • hemiterpeni  | 5                     | 1                         |
| • monoterpen   | 10                    | 2                         |
| • seskviterpen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



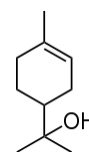
prenol



izovalerijanska  
kiselina



limonen



terpineol

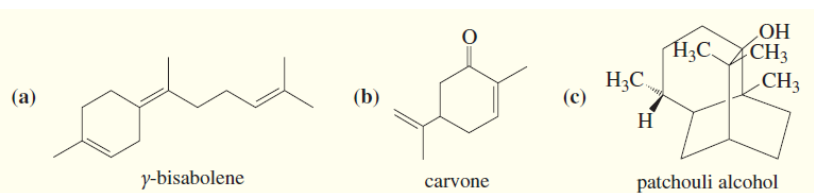
Nomenklatura terpena: zapamtite da prefiksi mono, di, tri, ... vrijede za jedinice od 10 ugljikovih atoma, odnosno višekratnik od 2 izoprenske jedinice

Hemi i seskvi znače 5, odnosno 15 C atoma, tj. 1 ili 3 izoprenske jedinice.

Prenol i izovalerijanska kiselina su primjeri hemiterpena, dok su limonen i terpineol primjeri monoterpena. Vratite se na 3. slajd gdje ima puno primjera pa odredite koji spoj pripada u koju skupinu.

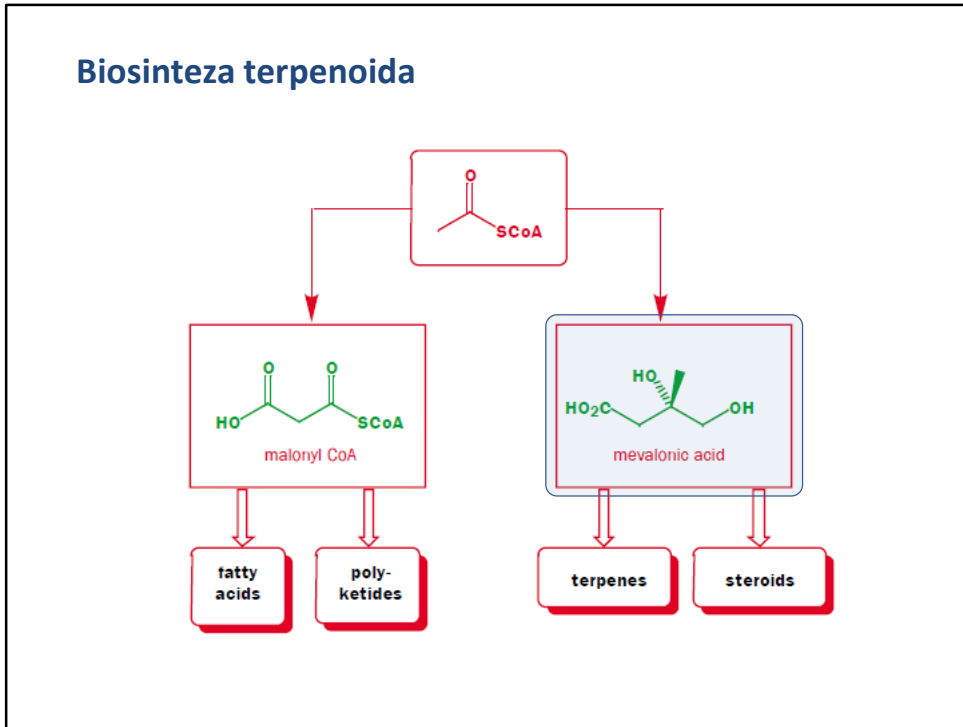
## ZADATAK

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



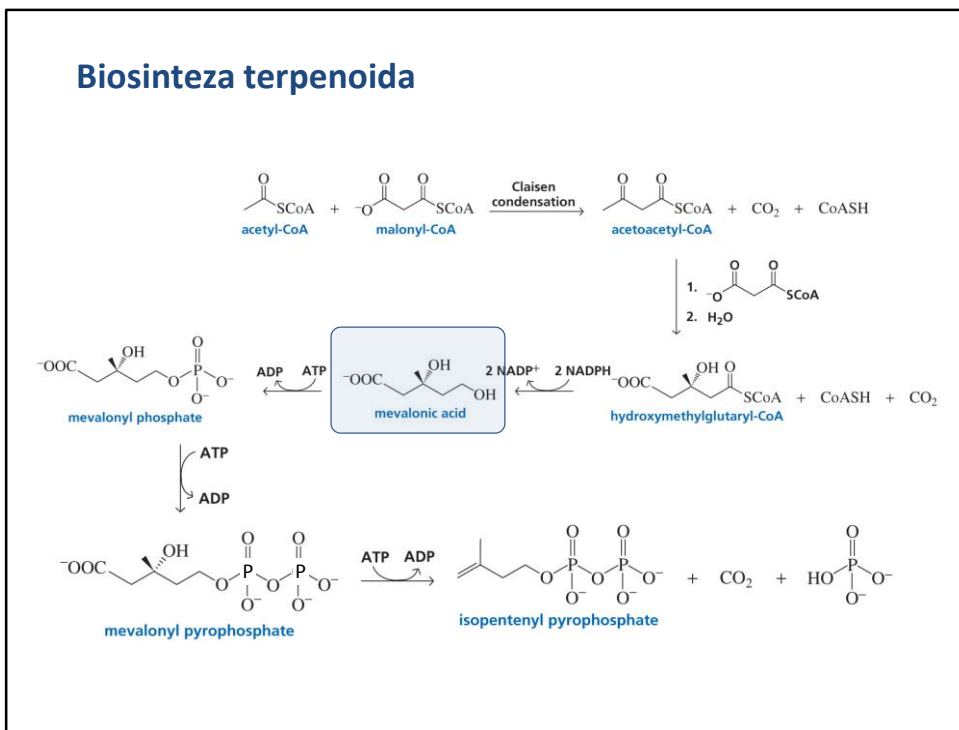


## Biosinteza terpenoida



Terpenoidi su sekundarni metaboliti čiji je metabolički prekursor acetil-koenzim A (AcSCoA). Acetil-koenzim A je metabolit vrlo bitan u mnogim metaboličkim putevima. U idućim poglavljima ovog kolegija pozabavit ćemo se putevima kojima nastaju masne kiseline i poliketidi, a tema ovog predavanja su terpenoidi, čiji je zajednički prekursor mevalonska kiselina.

## Biosinteza terpenoida

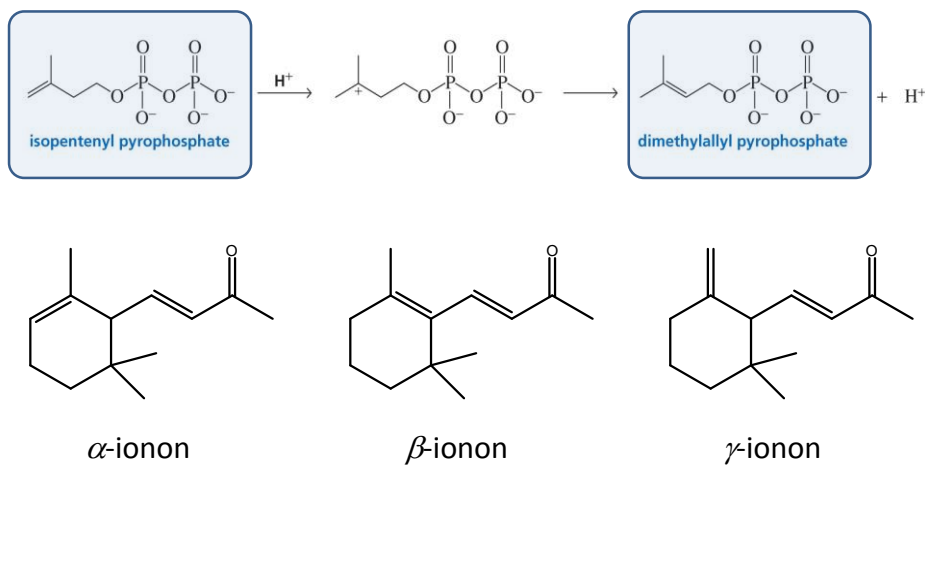


Metabolički put nastanka mevalonske kiseline i jednostavnih terpena.

U prvom koraku dolazi do Claisenove kondenzacije između acetil-koenzima A i malonil-koenzima A. Malonil-koenzim A metabolički nastaje iz acetil-koenzima A. / Vjerojatno ste to učili na Biokemiji kod sinteze masnih kiselina. / U reakciji Claisenove kondenzacije dolazi do stvaranja stabilnog karbaniona na središnjem ugljiku malonil-koenzima A (može se rezonancijski stabilizirati delokalizacijom u dvije susjedne karbonilne skupine), nakon čega on vrši nukleofilni napad na acetil-koenzim A, gdje SCo A služi kao dobra odlazeća skupina. Nakon toga dolazi do dekarboksilacije - jedna COOH skupina se pretvara u CO<sub>2</sub>, pri čemu nastaje acetoacetyl-koenzim A. Reakcija se još jednom ponavlja, ali u ovom slučaju umjesto acetil-koenzima A, u reakciju ulazi malonil-koenzim A. Kao produkt nastaje hidroksimetilglutaril-CoA, čija se desno prikazana karboksilna skupina pomoću NADPH reducira do alkohola, tj. nastaje **mevalonska kiselina**, koja je važan zajednički prekursor svih terpena i terpenoida. Nakon toga dolazi do fosforilacije alkoholne OH skupine, pri čemu najprije nastaje fosfat, a potom pirofosfat. Utroškom još jedne molekule ATP-a doći će do reakcije eliminacije, u kojoj će molekula biti skraćena za 1 C-atom (izlazi kao CO<sub>2</sub>), a OH skupina će zajedno sa H sa susjednog C-atoma izaći kao voda, ostavljajući za sobom dvostruku vezu. Izopentenil-pirofosfat (izopentenil-PP) može reagirati u daljnjim metaboličkim reakcijama dajući mono, seskvi, di, tri...-terpene, ili može u reakciji s vodom (hidroliza) dati odgovarajući alkohol (izoprenol, PP skupinu pretvorite u OH). Valja naglasiti da se sve navedene reakcije odvijaju enzimatski.

## Biosinteza terpenoida

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

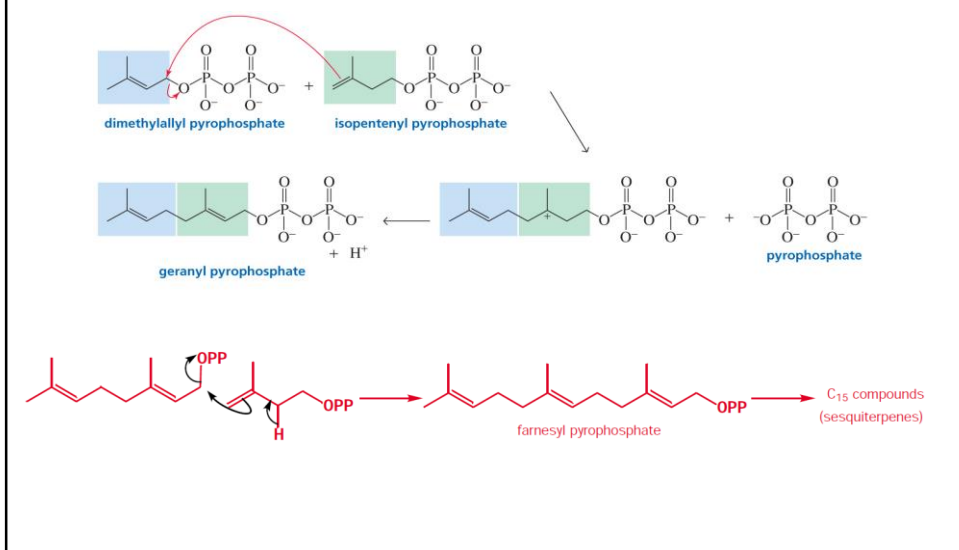


Izopentenil-pirofosfata može nastati i prenil, prikazan par slajdova ranije. Ako se dvostruka veza protonira pa se nakon toga proton otcijepi s drugog C-atoma, produkt će se razlikovati od reaktanta u položaju dvostruke veze. Ovdje je ovakva **izomerizacija** prikazana na jednostavnom primjeru. Iz dimetilalil-PP može nastati prenil u reakciji hidrolize. Fosfatne/pirofosfatne skupine su vezane esterskom vezom, a znamo da se esteri mogu hidrolizirati na odgovarajući alkohol i karboksilnu kiselinu.

Izomerizacije / premještanje dvostrukih veza vrlo su važni procesi u kemiji terpena i terpenoida. Upravo zbog njih imamo ogromnu raznolikost ovih spojeva. Dobar primjer za to su alfa-, beta- i gama-iononi kod ruže, za koje je očito da su nastali iz istog prekursora. Moguće su i transformacije alfa u beta ili beta u gama (ili neka druga kombinacija).

## Biosinteza terpenoida

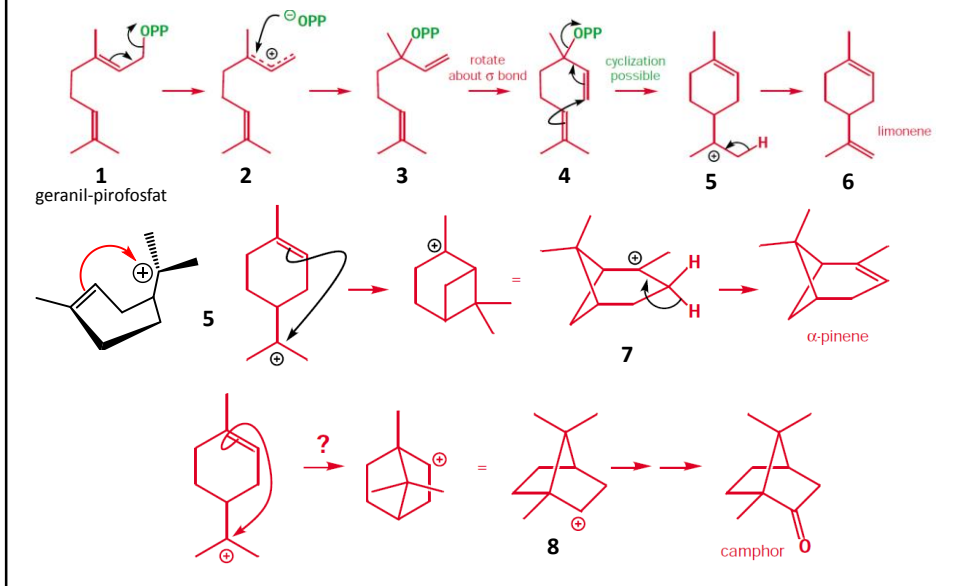
### Biosinteza monoterpena



Monoterpeni nastaju kondenzacijom dviju terpenskih jedinica. Primijetite da se razlikuju u položaju dvostrukih veza. Dvostruka veza izopentenil PP vrši nukleofilni napad, pri čemu PP skupina iz dimetilalil-PP služi kao dobra odlazeća skupina. Kao što nam u organskoj kemiji kao dobre odlazeće skupine služe halogenidi, tosiliati, u istu svrhu priroda koristi pirofosfate i fosfate. Anioni koji nastaju izlaskom ovih skupina odlično su stabilizirani (npr. hidrogenfosfat), što je razlog zbog kojeg lako dolazi do reakcije.

Naravno, reakcija se može ponoviti pa će se lanac produžiti za još 5 C atoma (jednu izoprensku jedinicu), te je to način kako nastaju seskvi-, di-, tri- i viši terpeni.

## Mehanizmi biosinteze



Mehanizam biosinteza u kojima nastaju ciklički terpeni. Kod geranyl-PP, pirofosfatna skupina može izaći (slično kao kod  $S_N1$  reakcija), pri čemu nastaje karbokation, koji je stabiliziran delokalizacijom. \*Prikažite rezonancijske strukture tog karbokationa

U sljedećem koraku PP skupina može se vratiti, ali na drugi ugljikov atom – onaj koji je u rezonancijskoj strukturi bio tercijarni karbokation, pa iz tog razloga više doprinosi rezonancijskom hibridu.

U strukturi 3 može se dogoditi rotacija oko jednostruke veze, što će dvije dvostruke veze dovesti u neposrednu blizinu. Sada može doći do nukleofilnog napada pri čemu izlazi PP skupina na drugom kraju molekule. Na taj način smo dobili kation na izopropilnom dijelu molekule. Ovaj je kation lokaliziran (nije stabiliziran rezonancijom) te je jedino što ga čini stabilnim činjenica da je tercijarni. Kod mogućnosti nastanka različitih kationa, uvijek je puno vjerojatnije da će nastati onaj stabilniji (tercijarni, pa sekundarni, a tek onda možda primarni). Kation 5 bi se mogao deprotonirati na 2 načina, od čega je jedan prikazan na shemi i rezultira nastankom limonena. Drugi bi bio uklanjanje protona sa C-atoma prstena, odmah do kationskog centra, pri čemu bi nastao  $\delta$ -terpinen (terpinolen).

\*U kojem koraku nastaje kiralni centar u limonenu? Prikažite mehanizam nastanka terpinolena.

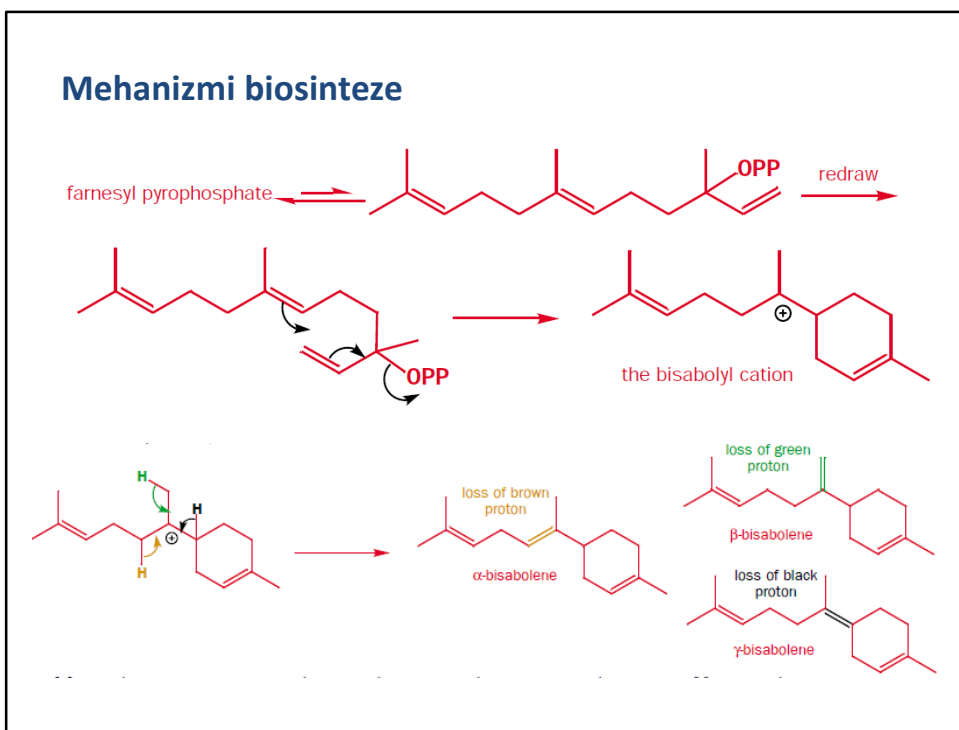
Osim deprotonacije kojom nastaje dvostruka veza, u kationu 5 mogu se dogoditi i reakcije intramolekulske pregradnje. Takve reakcije su inače česte kod karbokationa i upravo zbog toga prate  $S_N1$  i E1 reakcije. Kationski centar i dvostruka veza možda izgledaju prostorno udaljeno, ali ako prikažemo konformacijski, tada vidimo da nisu, zapravo su u prilično povoljnom položaju da se reakcija odvije. No, pitanje je koji će od dvaju C-atoma koji tvore dvostruku vezu vršiti nukleofilni napad. Prikazan je ishod za oba slučaja. U prvom, dolazi do napada ugljika =CH, te je konačni produkt  $\alpha$ -pinen nastao preko kationa 7.  $\beta$ -Pinen je izomer  $\alpha$ -pinena koji se razlikuje samo po položaju dvostruke veze, koja je kod  $\beta$ -pinena s egzocikličkom metilenskom skupinom (nastaje iz metilne skupine izvan prstena, možete pokušati prikazati mehanizam koji je vrlo sličan prikazanom na slajdu u strukturi 7). U drugom slučaju, napad na karbokation u 5 vrši =CMe ugljikov atom dvostruke veze te je konačni produkt kamfor, koji nastaje preko kationa 8. U prvom koraku dolazi do adicije vode na kation 8, dajući alkohol, da bi nakon toga došlo do oksidacije OH u keto-skupinu.

Ono što je važno primijetiti jest da svi prikazani diterpeni imaju jednak prekursor, tj. dijele dio biosintetskog puta. Ovakvi biosintetski putevi mogu se proučavati npr. ugradnjom radioaktivnog ugljika u acetil-koenzim A i analizom položaja radioaktivnog ugljika u konačnim produktima.

Neke od ovih struktura nacrtane su na dva načina - kao šesteročlani prsten ili prostorno (konformacijski). Između njih je znak =, što znači da su identične. Nekad iz crteža nije odmah jasno kako je moglo doći do određene reakcije, kao što je npr. u kationu 5 – u crvenoj strukturi se skupine čine prilično udaljene, dok kad se prikaže na drugi način (ili još bolje modelom!), tada je uočljivo da su relativno blizu. Ovakve reakcije izuzetan su primjer reakcija pregradnje koje srećemo u klasičnoj organskoj kemiji.

/ Predlažem da si sve reakcije / mehanizme sa slajda raspisete, biti će Vam jasnije.

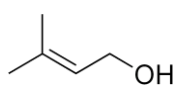
## Mehanizmi biosinteze



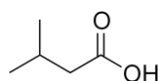
Bisabolil-pirofosfat je izuzetno važan međuprodukt u biosintezi seskviterpena. U farnezil-PP (struktura prikazana par slajdova ranije) može doći do jednakog pomaka PP grupe kao što smo na prošlom slajdu vidjetli kod geranil-PP. Sljedeća reakcija slična je transformaciji  $4 \rightarrow 5$  s prethodnog slajda. U njoj nastaje bisabolilni kation koji se može deprotonirati na nekoliko raznih načina dajući alfa, beta i gama-bisabolene.

Mnoge druge reakcije daju još veće i složenije terpene s raznovrsnijim funkcijskim skupinama. Reakcije na većim supstratima su slične iznesenim na ovom i prethodnom slajdu, ali se broj mogućnosti, pa tako i produkata povećava s porastom broja izoprenskih jedinica. Iz prikazanog je jasno zbog čega se u terpenima i terpenoidima ugljik i vodik nalaze u omjeru 5:8, odnosno zbog čega u svakom od njih možemo pronaći izoprenske gradivne jedinice.

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

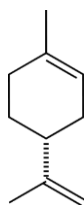


prenol



izovalerijanska kiselina

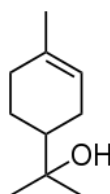
**Monoterpenoidi** - geraniol (ruža), limonen (citrusi), terpineol (bor), mentol



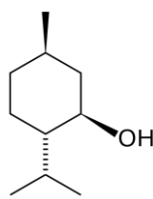
limonen

*R*-limonen – naranče

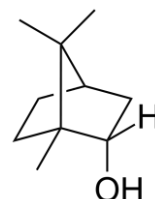
*S*-limonen – limun



terpineol



mentol

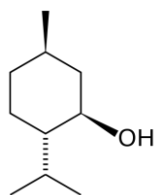


borneol

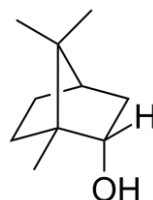
Na sljedećim slajdovima biti će dan pregled terpena po skupinama, uz primjere. Za svaku skupinu spojeva možete probati pronaći izoprenske jedinice u strukturi i zaokružiti ih. U slučajevima kad postoji više mogućnosti, treba uzeti u obzir biosintetski put iz kojeg je nedvojbeno jasno koji ugljikovi atomi predstavljaju pojedinu izoprensku jedinicu.



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

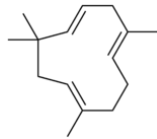


mentol



borneol

**Seskviterpenoidi** - humulen, farnezen, farnezolprenol

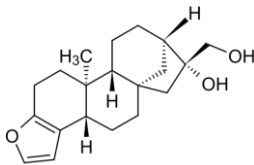


humulen

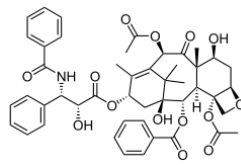


*Humulus lupulus*

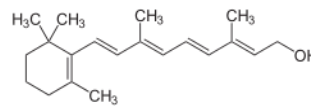
**Diterpenoidi** - kafestol, kaveol, cembren, taksadien (prekursor taksola). Diterpeni su baza za važne biološke spojeve kao što su retinol, retinal i fitol. Za mnoge diterpenoide poznato je da imaju antimikrobno i protuupalno djelovanje.



kafestol  
(u kavi)



taksol  
(kemoterapeutik)

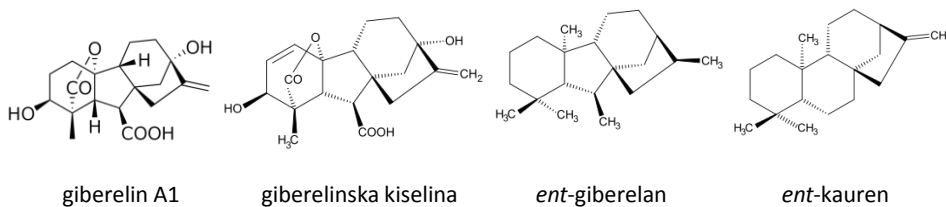


retinol  
(vitamin A)

Taksol je kemoterapeutik koji se pokazao iznimno učinkovitim kod tretmana raznih vrsta karcinoma. Nerijetko su lijekovi semisintetske supstancije – jedan dio potječe iz prirodnog spoja (što ne znači da je nužno i izoliran iz prirodnog materijala, nekad je jeftinije sintetizirati ga), a drugi dio je potpuno sintetski.

### Diterpenoidi - giberelini

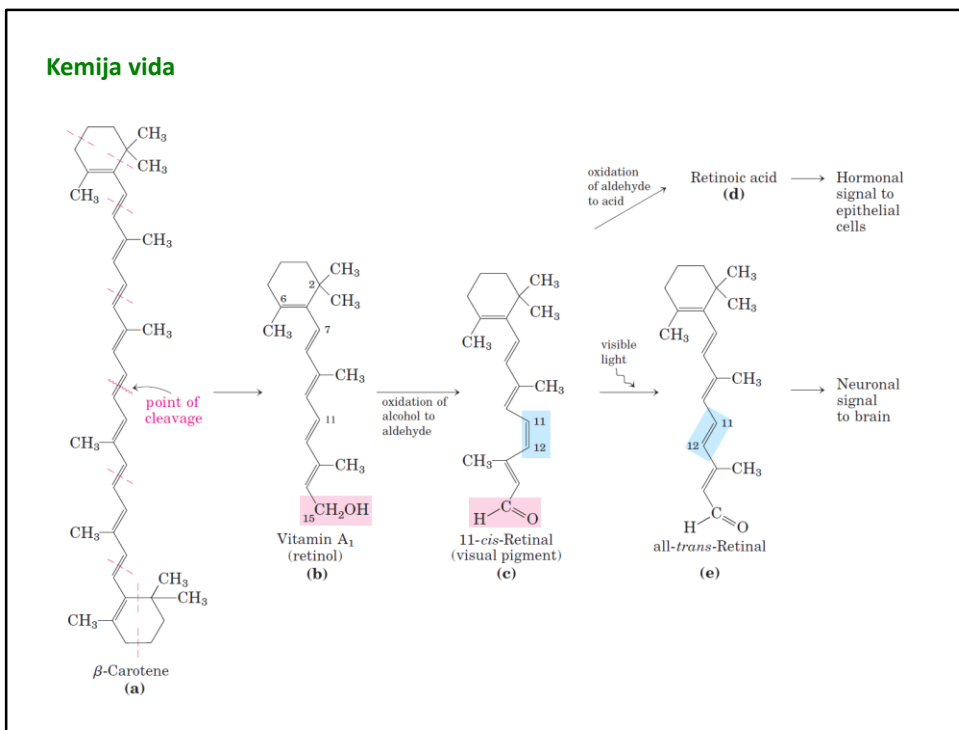
- 1926. E. Kurosawa – proučavao “foolish seedling” bolest kod riže
- smatralo se da do izduženja stabljike dolazi zbog zaraze gljivicom *Giberella fujikuroi*, međutim giberelini su otkriveni (1956.) i u zdravim biljkama u nezrelom sjemenju i plodovima
- to su biljni hormoni koji reguliraju rast i utječu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



Na totalnoj sintezi spojeva ovakve strukture obično radi velika grupa ljudi kroz nekoliko godina (npr. 20 ljudi-diplomanada, doktoranada, znanstvenika).

Danas se giberelin može nabaviti (smjesa spojeva) te dodavati biljkama kako bi pospješio njihov rast.

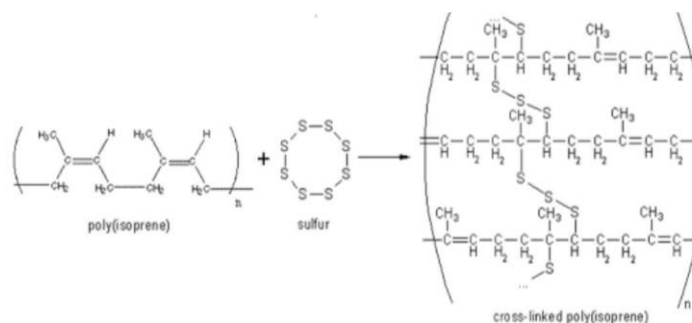
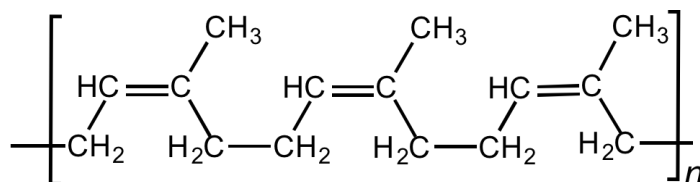




Možemo uočiti sličnost molekule beta-karotena i vitamina A. Nekad se beta-karoten još naziva i pro-vitamin A, jer cijepanjem na 2 jednaka dijela daje vitamin A (metabolički, pomoću enzima). Kako vidimo, radi se o nepolarnoj molekuli, pa će vitamin A biti vitamin topljiv u uljima, ali ne i u vodi.

Nadalje, alkoholna skupina vitamina A oksidira se do alhidne i pri tome dolazi do izomerizacije dvostruke veze između C11 i C12. Ovakav *cis*-retinal veže se preko alhidne skupine na amino-kraj peptidnog lanca rodopsina te nakon apsorpcije svjetla dolazi do izomerizacije dvostruke veze u *trans*, što se preko proteina prenosi do živčanih vlakana koja vode do centra za vid u mozgu i pretvaraju signal u sliku.

**Politerpeni** - veći broj izoprenskih jedinica, npr. prirodna guma



Najpoznatiji polimer terpena je lateks. On nastaje povezivanjem ogromnog broja izoprenskih jedinica u duge lance. Molarna masa ovakvih polimera je obično između 100 000 i 1 000 000 Da. Dobiva se iz drva kaučukovca (*Hevea brasiliensis*), gdje se nakon urezivanja kore cijedi kao mliječno bijela tekućina – sirovi lateks. Rafinacijom se dobiva čišći lateks koji se rabi u proizvodnji većeg broja proizvoda: lateksni cement, rukavice, čizme, adhezivi, izolatori, ...

Dodatna čvrstoća polimera postiže se njihovim umrežavanjem, tj. međusobnim povezivanjem različitih lanaca polimera čvrstim kemijskim vezama. To se kod lateksa postiže vulkanizacijom, tj. procesom gdje se lanci premošćuju sumporovim atomima. Takav materijal nazivamo guma i odlikuje se iznimnom mehaničkom i termičkom stabilnošću.

## Određivanje strukture terpena

- **Spektroskopske metode**

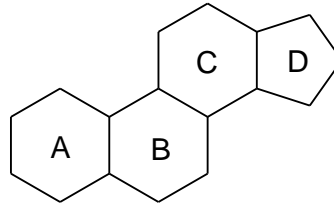
- masena spektrometrija → molarna masa
- infracrvena spektroskopija → funkcionalne skupine
- NMR spektroskopija → najčešće kompletna slika strukture

- **Kemijske metode**

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

Na slajdu je dan pregled metoda određivanja strukture terpena. Kemija prirodnih organskih spojeva ponajprije uključuje procese pročišćavanja spojeva, koji su često vrlo zahtjevni zbog prisutstva ogromnog broja različitih spojeva u smjesi. Naravno, da bismo odredili strukturu nekog spoja koji nas zanima, u prvom redu moramo ga moći izolirati u čistom stanju ili ga sintetski pripremiti u čistom stanju pa potvrditi strukturu usporedbom određenih parametara sa spojem iz prirodnog materijala (npr. retencijsko vrijeme u HPLC-u + MS s fragmentacijom).

## Steroidi

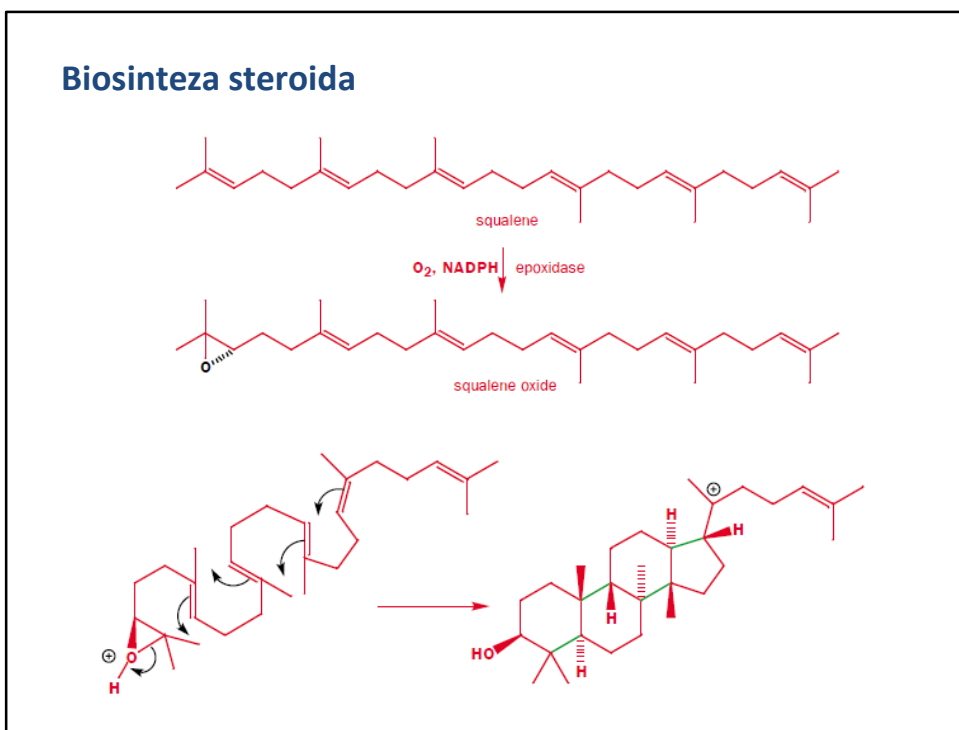


- **Steroidi** – lipidi / terpenoidi koji sadrže steroidnu jezgru: sustav sraštenih prstenova (tri cikloheksanska i jedan ciklopentanski)
- Prstenovi se uobičajeno označavaju slovima A-D
- Osnovna struktura je ista, različite funkcionalne skupine – bitna razlika u ulozi i biološkoj aktivnosti – kolesterol,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

Steroide možemo prepoznati po tipičnim strukturnim karakteristikama – četiri prstena A, B, C i D, kako je prikazano na slajdu. Radi se o izuzetno važnim biološki aktivnim spojevima koji imaju dvije glavne uloge. Prva je održavanje razine fluidnosti staničnih membrana. Tako npr. ugradnjom kolesterola u membranu one postaju čvršće, manje fluidne. Druga izuzetno važna uloga je signalna (kod steroidnih hormona).

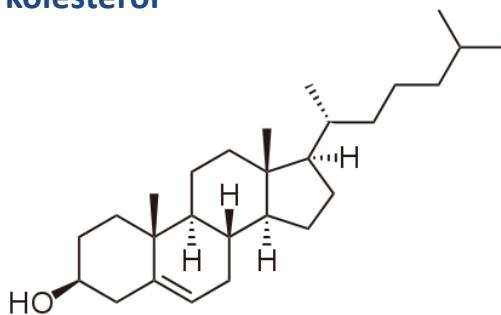


## Biosinteza steroida



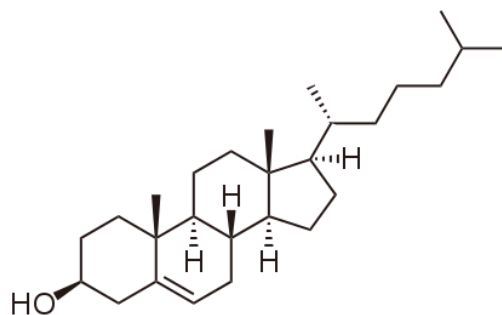
Biosinteza steroida kreće iz skvalena, koji se enzimatski oksidira do epoksida. Tročlani prstenovi vrlo su napeti i podložni nukleofilnom napadu u kojem će se otvoriti. Kod epoksida je to pogotovo slučaj ako je kisikov atom protoniran. Molekulu skvalena možemo nacrtati u drukčijoj konformaciji (dolje lijevo), iz čega je vidljivo na koji način dolazi do stvaranja steroidnog sustava od 4 prstena. U ovoj reakciji nastaje kolesterol, važan prekursor mnogih drugih steroida.

## 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

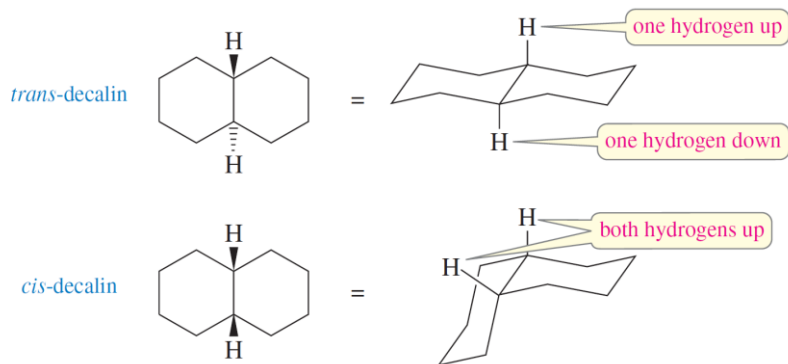
## ZADATAK



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

## Kolesterol

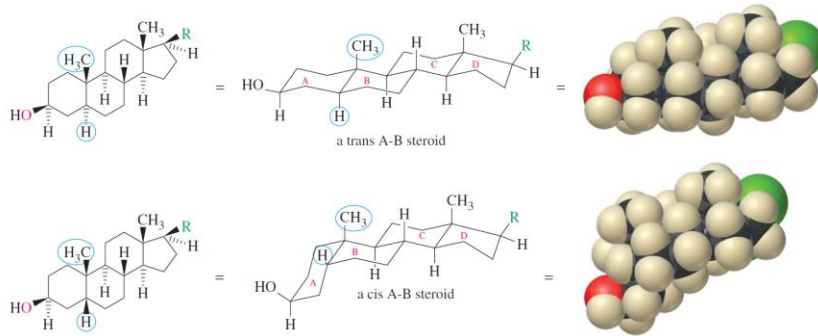
Stereokemija je kod steroida jako važna za njihovu konformaciju.



Prstenovi mogu biti srašteni na dva načina – cis ili trans. Pri tome se razmatra međusobni odnos skupina koje su vezane na zajedničkim C-atomima oba prstena. U primjeru dekalina su to vodikovi atomi, a u steroidima najčešće vodikovi atomi i/ili metilne skupine.

## Kolesterol

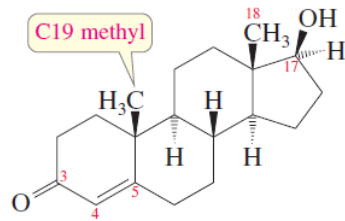
Stereokemija je kod steroida jako važna za njihovu konformaciju.



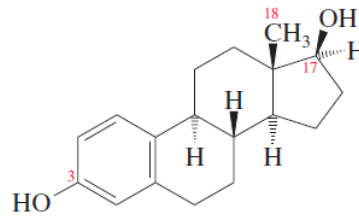
Uobičajeno steroidi imaju *cis* ili *trans* sraštene prstenove A i B, dok su ostali prstenovi *trans*-srašteni.

Možemo na modelu vidjeti kako različita konfiguracija samo jednog ugljikovog atoma (pronađite kojeg!) znatno utječe na konformaciju molekule, tj. njezin oblik u prostoru. To je vrlo važno kod ostvarivanja interakcija s određenim receptorima, jer će jedan oblik biti prepoznat, a drugi neće.

## Spolni hormoni

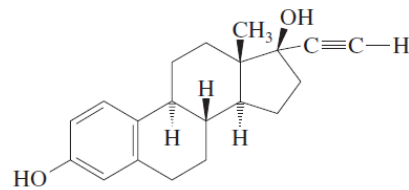


testosteron  
muški spolni hormon



estradiol (estrogen)  
ženski spolni hormon

Sintetski analog – aktivniji od prirodnog

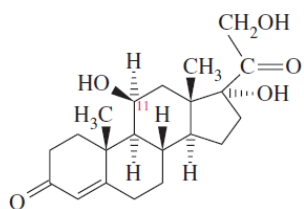


etinilestradiol – u kontracepcijskim pilulama  
i kod hormonske terapije u menopauzi

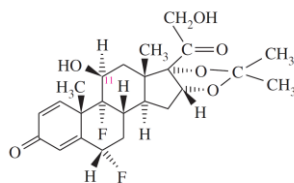
Spolni hormoni testosteron i estrogen po strukturi su također steroidi. Jedina razlika između ove dvije strukture je u prstenu A. Sintetski derivati pokazuju veću aktivnost od prirodnih, npr. etinilestradiol, koji se nalazi u nekim vrstama kontracepcijskih pilula, a koristi se i kod hormonske terapije u menopauzi. Jedan od razloga zašto sintetski derivati pokazuju veću aktivnost jest njihovo dulje vrijeme života, tj. metabolički enzimi ih ne prepoznaju, pa ih neće razgraditi (ili će ih razgrađivati bitno sporije od prirodnih spojeva). Tako se postiže da je njihova koncentracija visoka kroz dulji vremenski period, što u konačnici rezultira većom aktivnosti od prirodnih analoga.

## Hormoni adrenalnih žlijezda

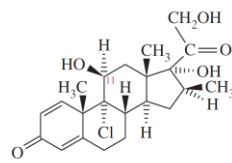
- kortizol – koristi se kao protuupalni lijek (kod psorijaze, artritisa, astme)



cortisol



flucinolone acetonide



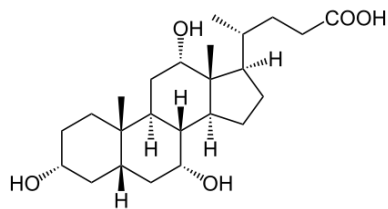
beclomethasone

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

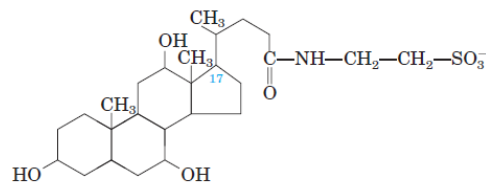
Pokušajte uočiti razlike između prirodnog spoja kortizola i njegovih sintetskih analoga.

## Žučne kiseline

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



kolna kiselina



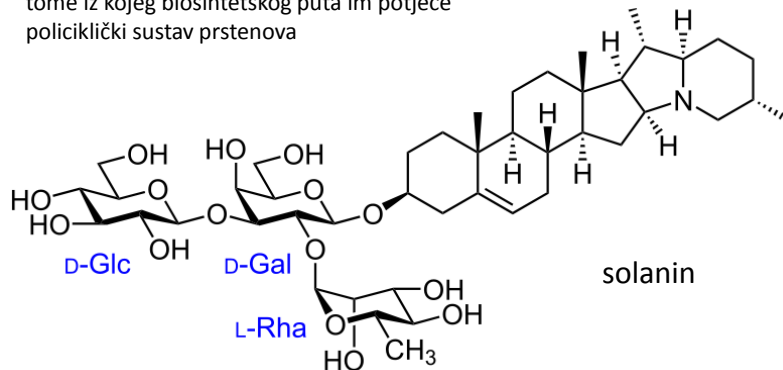
taurokolna kiselina

Vrlo važni steroidni spojevi su žučne kiseline. Njihovo djelovanje je potpuno analogno djelovanju sapuna. Također, možemo uočiti i analogiju među strukturama. Taurokolna kiselina sadrži polarnu sulfonsku skupinu na kraju lanca, dok je ostatak molekule prilično nepolaran, što će omogućiti stvaranje micela, a time i emulgiranje masti.



## Saponini

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



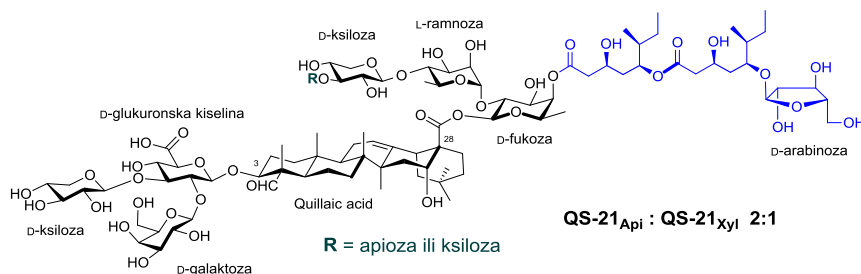
- u krumpiru, rajčici, patliđanu
- pesticidna svojstva → prirodna obrana biljke

Saponini su velika skupina spojeva kojima je zajedničko postojanje šećernih jedinica i velike nepolarne jedinice, koja može biti steroidne ili triterpenske strukture.

Solanin možemo istovremeno smatrati saponinom i alkaloidom (zbog dušika u strukturi). To je spoj kojeg ima u krumpiru i nekim drugim biljkama, ali u manjim koncentracijama (npr. patliđan, rajčica, ...). Odlikuje se visokom otrovnošću, što zapravo predstavlja prirodnu obranu biljke. U uobičajenim sortama krumpira ga ima malo, no postoje sorte u kojima mu je koncentracija izuzetno visoka. Ukoliko je običan krumpir izložen svjetlu, nastat će veća količina solanina (u predjelu kore) koja može predstavljati opasnost. Srećom, uništava se termičkom obradom (prženjem, ne nužno i kuhanjem). Ukoliko je krumpir izložen svjetlu, počat će sa sintezom klorofila i zbog toga poprimiti zelenu boju. To je znak da taj krumpir vrlo vjerojatno sadrži i solanin pa treba izbjegavati njegovu konzumaciju. Iz istog razloga su zeleni nadzemni plodovi krumpira nejestivi. Trovanje solaninom izaziva simptome koji podsjećaju na tipičnu alergijsku reakciju: oticanje grla, mućninu, povišenu temperaturu i osip/plikove. Svi simptomi nestaju kroz tjedan dana, a pomažu kortikosteroidne kreme (jednim steroidom protiv drugog :)

## Saponini – QS-21

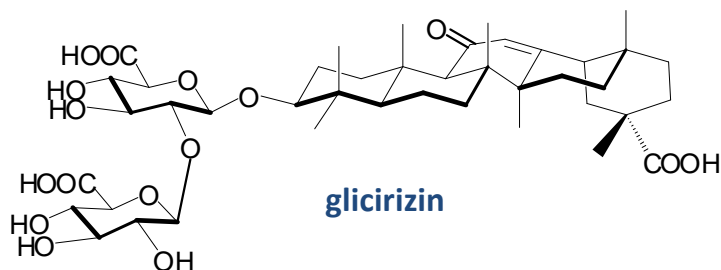
- iz kore drveta *Quillaja saponaria* (raste u šumama Čilea)
- **jedan od najjačih adjuvanata koji su poznati**
- uravnoteženi Th1/Th2 imunološki odgovor
- više od 100 kliničkih studija, konačno odobren za upotrebu u cjevivima za humanu upotrebu, GlaxoSmithKline-ovo cjevivo **Shingrix**



Saponini kvilaje se jako puno istražuju i predmet su mog znanstvenog interesa, pa koristim priliku da ih spomenem. Svakako je najznačajniji predstavnik ove skupine spojeva QS-21, koji je jedan od najjačih poznatih adjuvanata i nedavno je ušao u upotrebu u cjevivu protiv herpesa zoster. Očekuje se da će u nadolazećim godinama naći primjene i u brojnim drugim cjevivima. Struktura mu je prilično komplicirana i zapravo se radi o smjesi dva spoja (razlika je u jednoj šećernoj jedinici), čija je biološka aktivnost otprilike jednaka. Sintetski kemičari nastoje pojednostaviti ovu strukturu, čime bi se dobio dostupniji i stabilniji spoj, pa bi potencijal njegove primjene bio veći. Zbog izuzetnih imunopotencirajućih svojstava, istražuje se njegova upotreba u cjevivima protiv raka, a također i cjevivima protiv proteinopatija, kao što je Alzheimerova bolest.

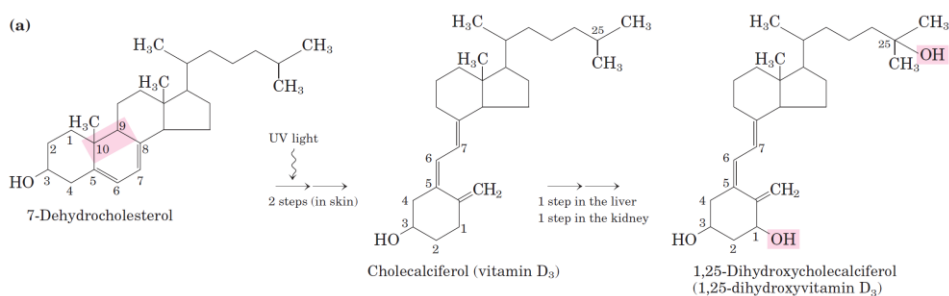
## Saponin sladića (*Glycyrrhiza glabra*)

- 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



Još jedan saponin, koji se u ovo vrijeme ne može ne spomenuti, je glicirizin, a nalazimo ga u korijenu sladića. Zbog relativno visoke koncentracije i lake dostupnosti, ovaj spoj ima relativno nisku cijenu. Postoje radovi u kojima je definiran kao izuzetno obećavajuća struktura u borbi protiv COVID-19, u smislu razvoja antivirusnih lijekova - onih koji bi služili kao profilaksa, a također i onih koji bi potencijalno mogli ublažiti simptome i skratiti tijek bolesti koju uzrokuje COVID-19.

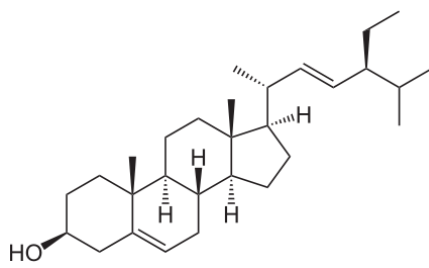
## Vitamin D



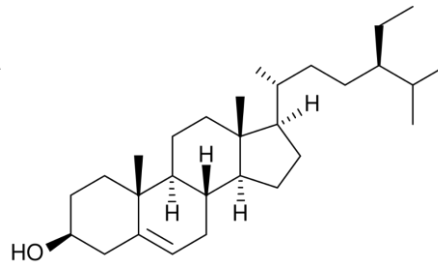
- 1,25-dihidroksikolekalciferol regulira apsorpciju kalcija u crijevima i njegovu razinu u bubrežima i kostima. Regulira ekspresiju gena – potiče sintezu Ca<sup>2+</sup>-vezujućeg proteina u crijevima

Vitamin D u metabolizmu nastaje iz kolesterola. U prvom koraku nastaje još jedna dvostruka veza u molekuli kolesterola, dajući 7-dehidrokolesterol, koji je podložan otvaranju prstena B uz utjecaj UV-zračenja (290-315 nm, UVB). Zbog tog procesa nam je nužno povremeno se izložiti sunčevom zračenju (osim ako ne nadomještamo vitamin D hranom ili vitaminskim pripravcima). Tako nastaje vitamin D<sub>3</sub>. Sljedeća dva koraka reakcije odvijaju se u jetri, odnosno bubrežima, dajući kao produkt aktivni oblik vitamina D.

## Fitosteroli



stigmasterol



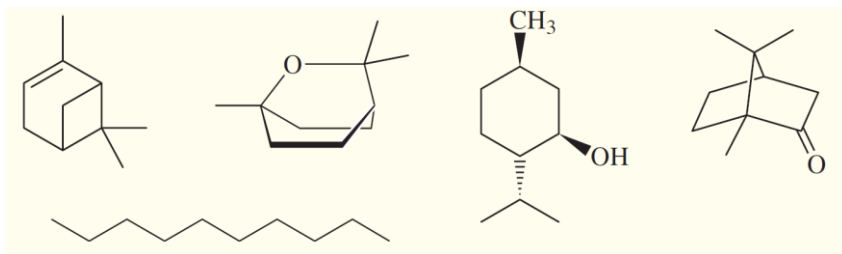
$\beta$ -sitosterol

- 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

U biljkama možemo naći vrlo male količine kolesterola, a puno su češći tzv. fitosteroli, koji su biljni steroidi. Njih ima jako puno vrsta s puno raznih funkcija, od kojih su dva primjera prikazana na slajdu.

## 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.



\* 1. zadatak – hint: vratite se na slajd gdje je prikazana biosinteza kolesterola iz skvalena. Usput, pronađite izoprenske jedinice u molekuli skvalena i zaokružite ih. Na koji način su povezane? (glava-rep, glava-glava, rep-rep)