

TERPENOIDI



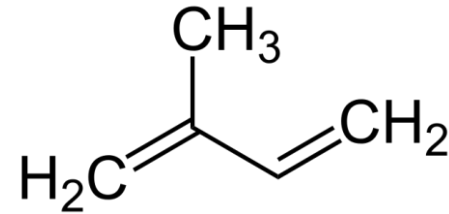
Farmakognozija I
Mijat Božović

Šta su terpenoidi?



Raznovrsna organska jedinjenja izvedena iz izoprenskih jedinica.

- Najbrojnija grupa sekundarnih metabolita;
- Široko rasprostranjeni u biljkama, sporadično se javljaju i u animalnim tkivima;
- **Multiciklični sistemi** koji se razlikuju ne samo po funkcionalnim grupama već i osnovnom C-skeletu;
- **Steroidi** (i fitosteroli) nastaju iz terpenoidnih prekursora;
- **Feromoni** i drugi hormoni insekata, **regulatori** rasta biljaka.



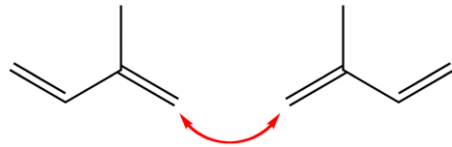
Izopren, C₅H₈
(2-metil-1,3-butadien);
pod standardnim uslovima je bezbojna
tečnost; zbog svoje niske tačke ključanja
je visoko isparljivo jedinjenje.

Istorijski osvrt

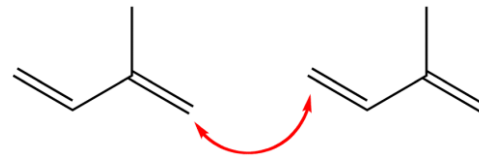
- Razvojem izolacijskih tehnika (u prvom redu **destilacije**) na početku XIX vijeka počelo proučavanje terpena: najveći je problem bio odvajanje čistih sastojaka iz kompleksnih smješa;
- **Valah (1887): izoprensko pravilo** - osnovu mnogih biljnih produkata predstavlja skelet dobijen umnožavanjem izoprenskih jedinica (zato se često ova jedinjenja zovu *izoprenoidi*);
- **Ingold (1925): izoprenske jedinice su povezane u terpenima po principu glava-rep**;
- **Ružička (1953): razjasnio do kraja Valahovu hipotezu i formulisao opšte pravilo povezivanja izoprenskih jedinica, tzv. biogenetsko izoprensko pravilo**, čime je objasnio biosintezu ogromnog broja terpenskih jedinjenja u prirodi.



Vezivanja izoprenskih jedinica



glava-glava, 1-1 veza

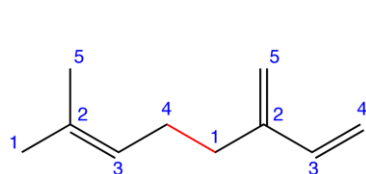


glava-rep, 1-4 veza

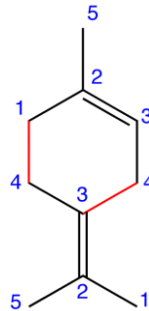


rep-rep, 4-4 veza

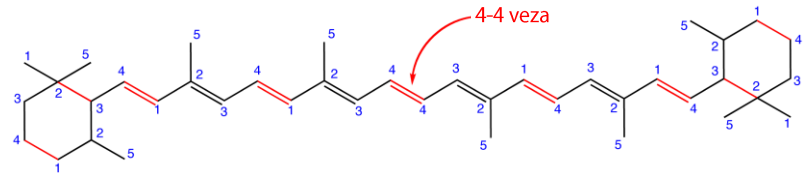
Primjeri:



mircen

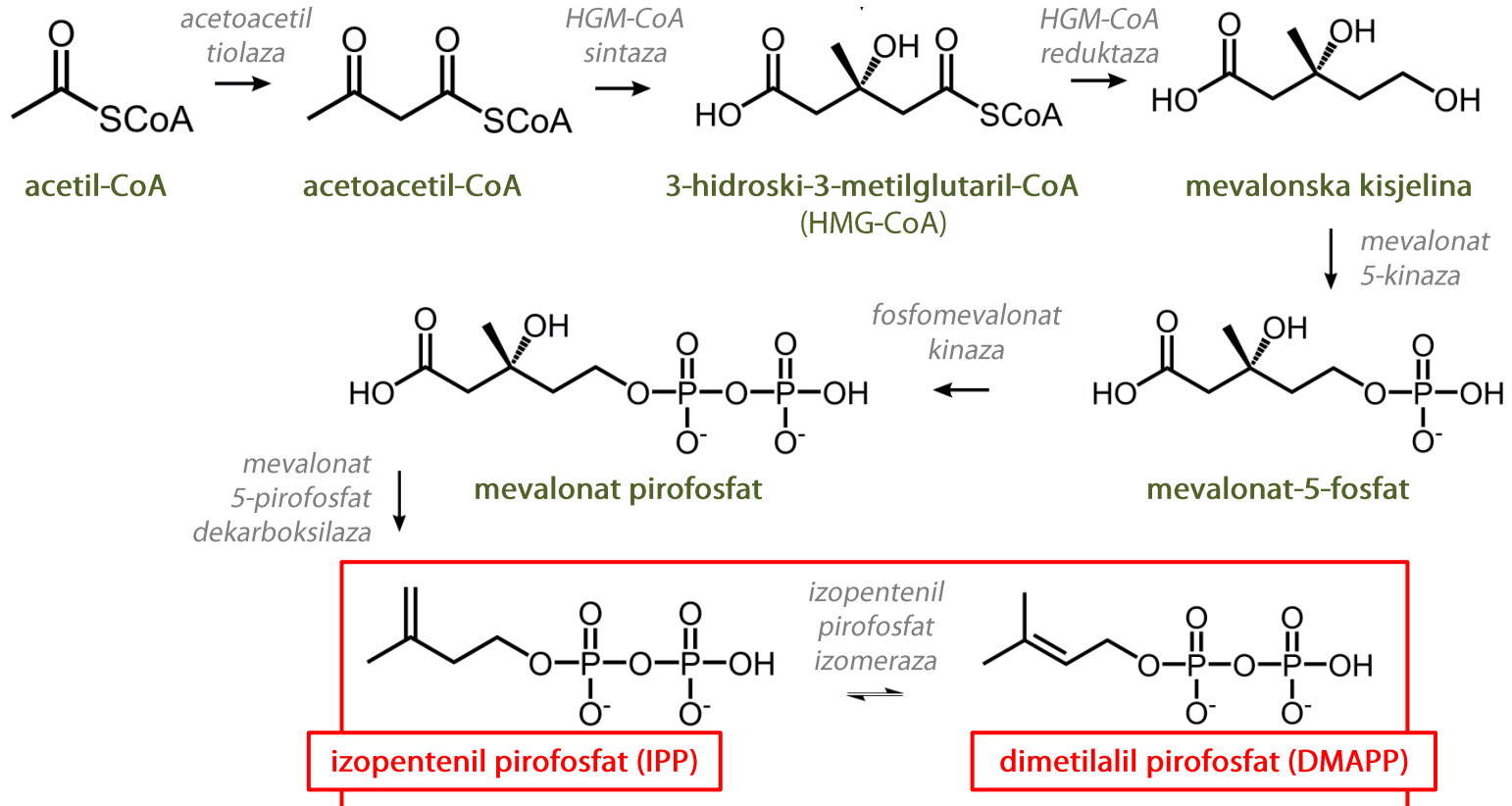


limonen

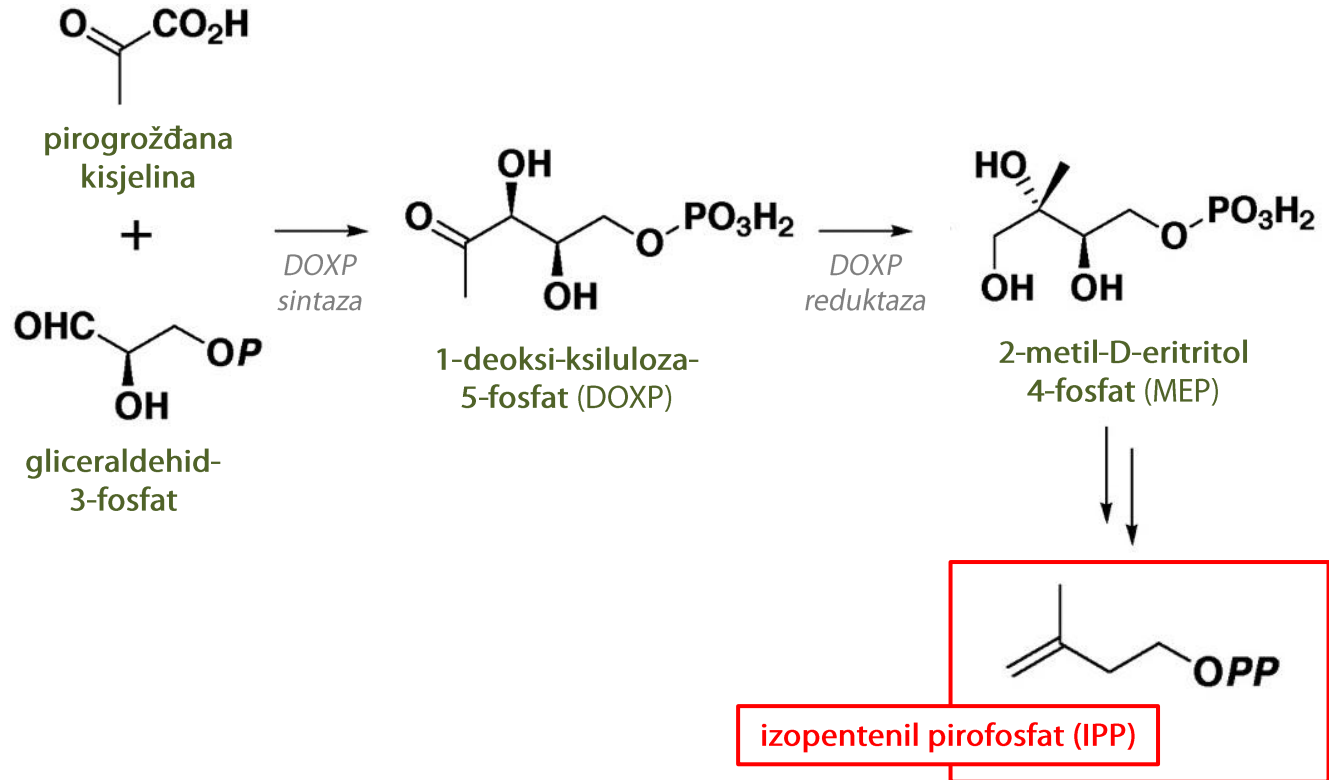


β -karoten

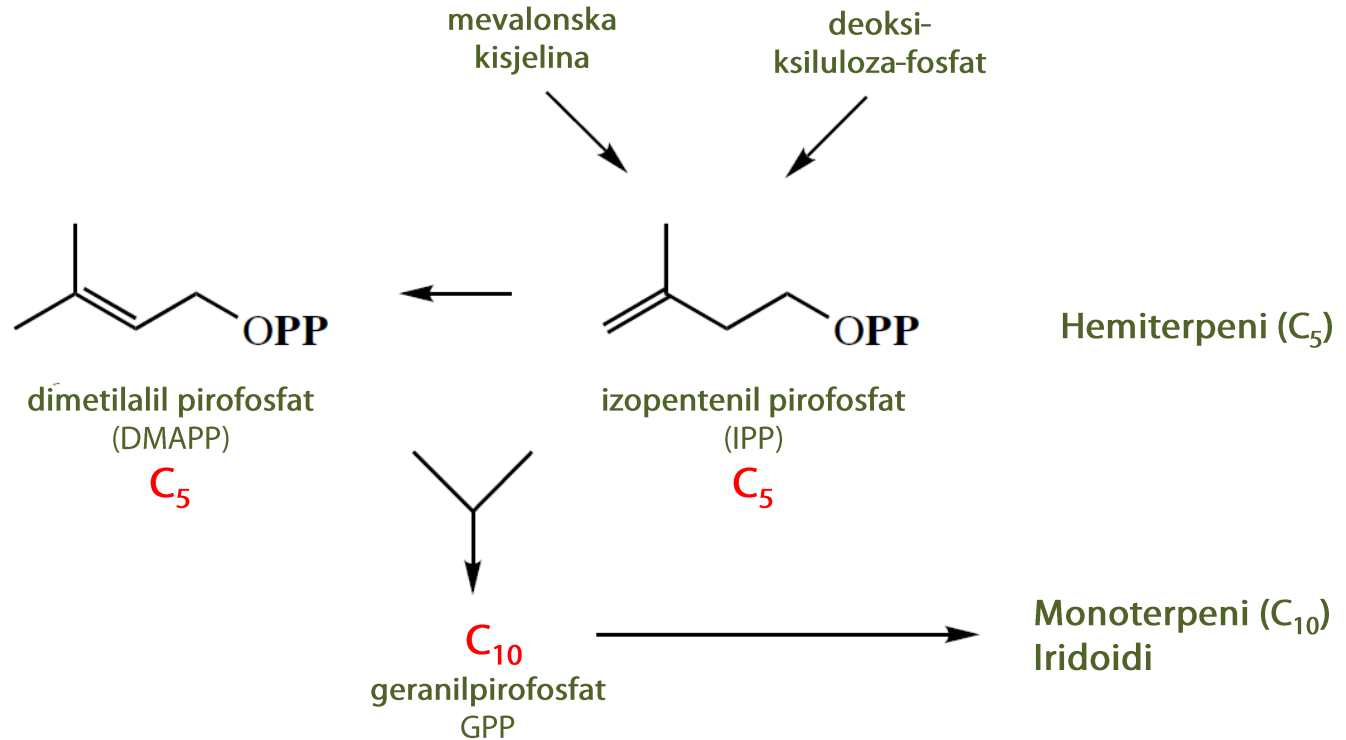
Put mevalonske kisjeline



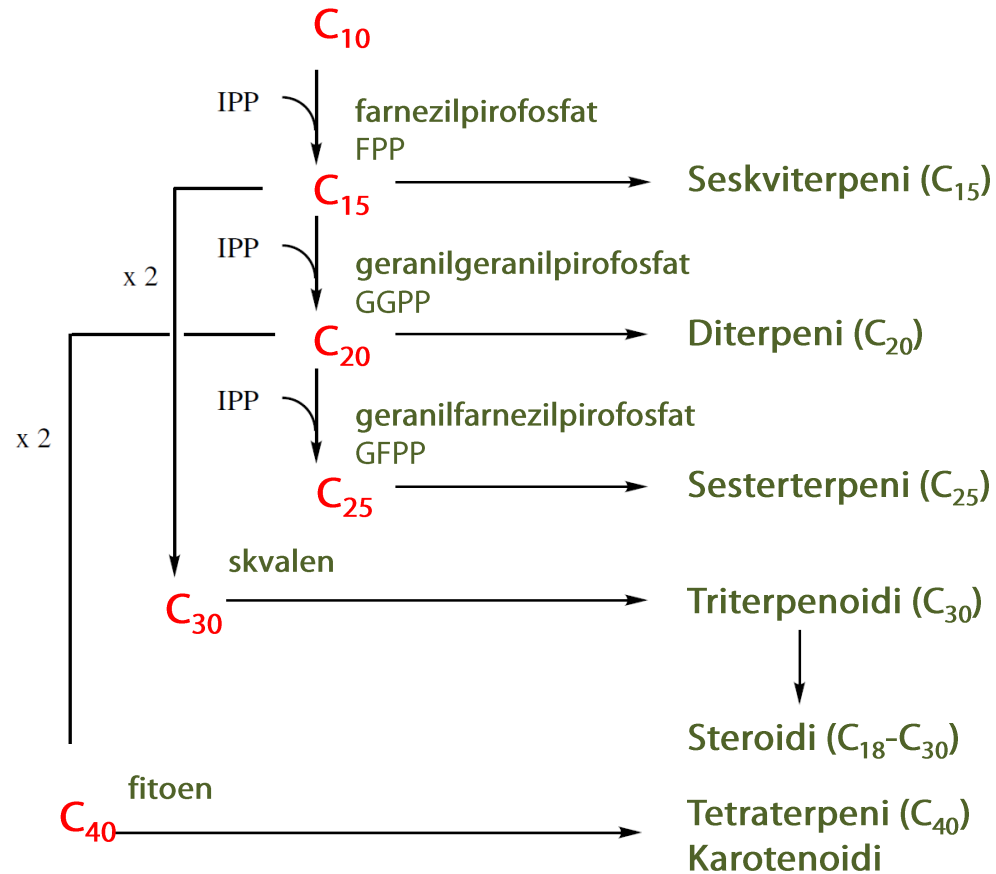
Ne-mevalonatni (MEP) put



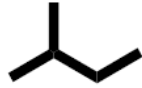
Tipovi terpenoida



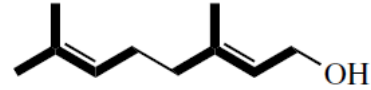
Tipovi terpenoida



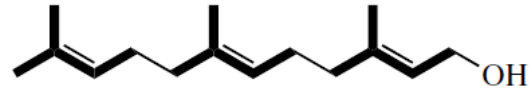
Neki primjeri terpenoida



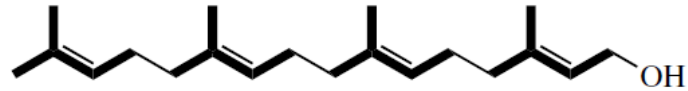
C₅
izoprenska
jedinica



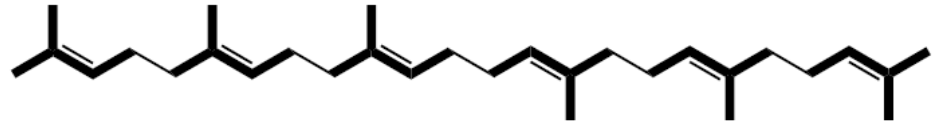
geraniol



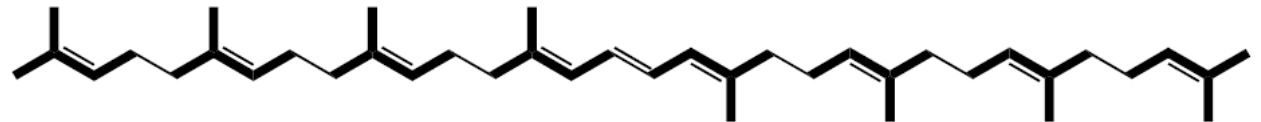
farnesol



geranylgeraniol



skvalen



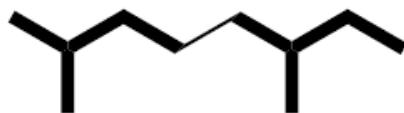
fitoen

Monoterpeni

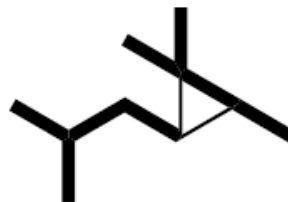
1) Regularni:

- *isparljivi*: sastojci etarskih ulja i oleorezina,
- *neisparljivi*: iridoidi (biciklični sistemi) u vezanom ili slobodnom obliku

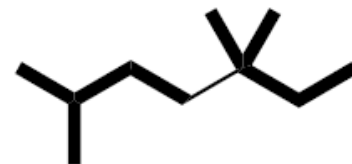
2) Iregularni (srijeću se u piretrinima).



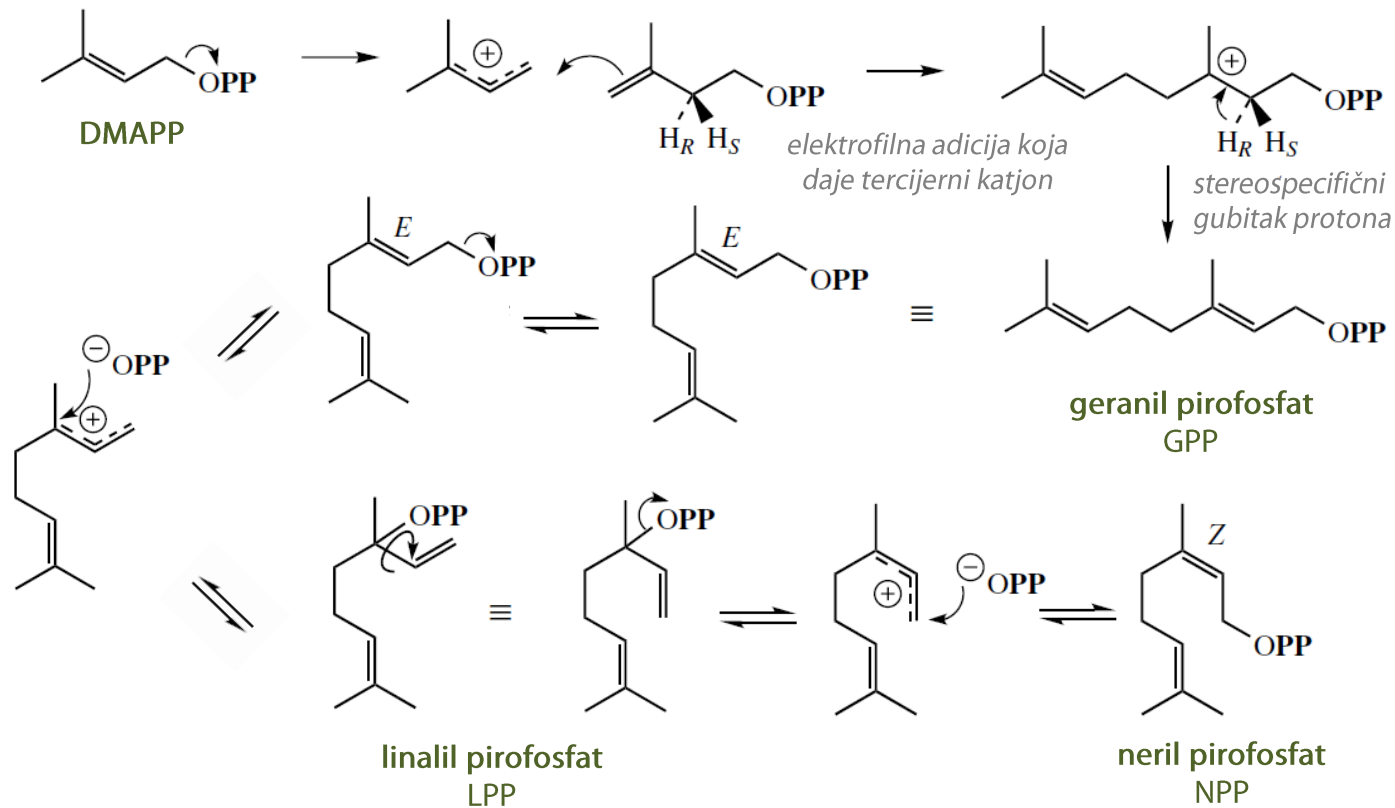
regularni
monoterpenski skelet



iregularni
monoterpenski skelet

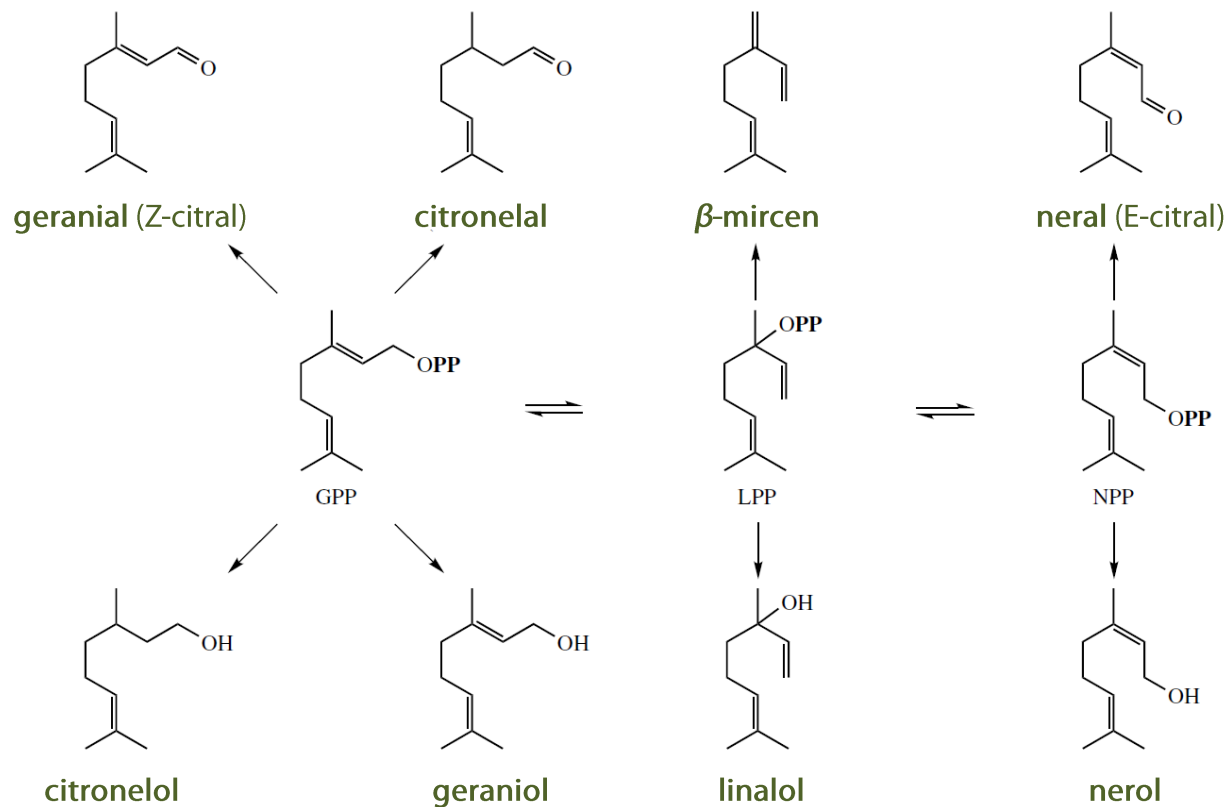


Biosinteza monoterpena



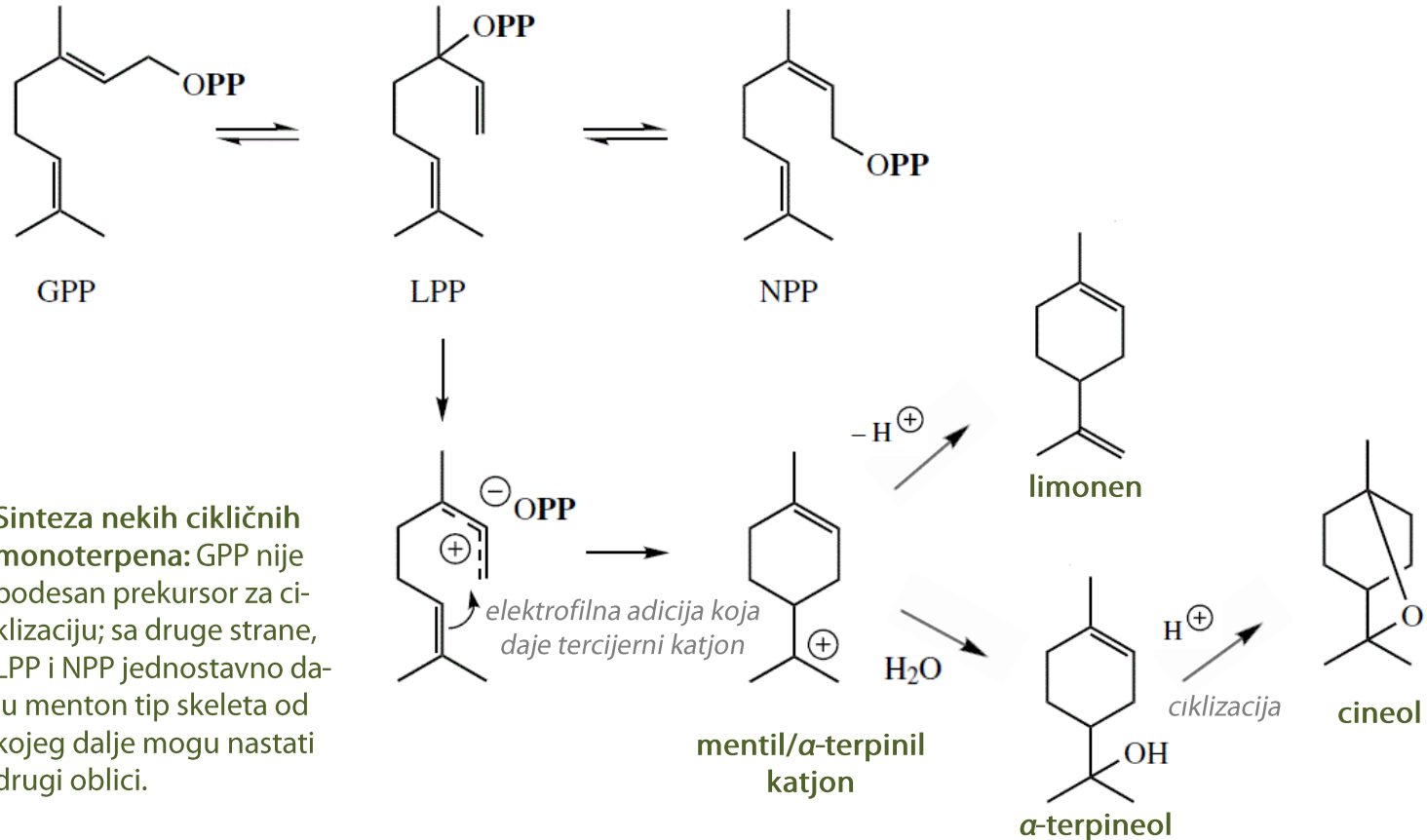
Monoterpeni nastaju od GPP: Prvi koraci sinteze uključuju stvaranje LPP i NPP koji su osnov daljih modifikacija.

Sinteza acikličnih monoterpena



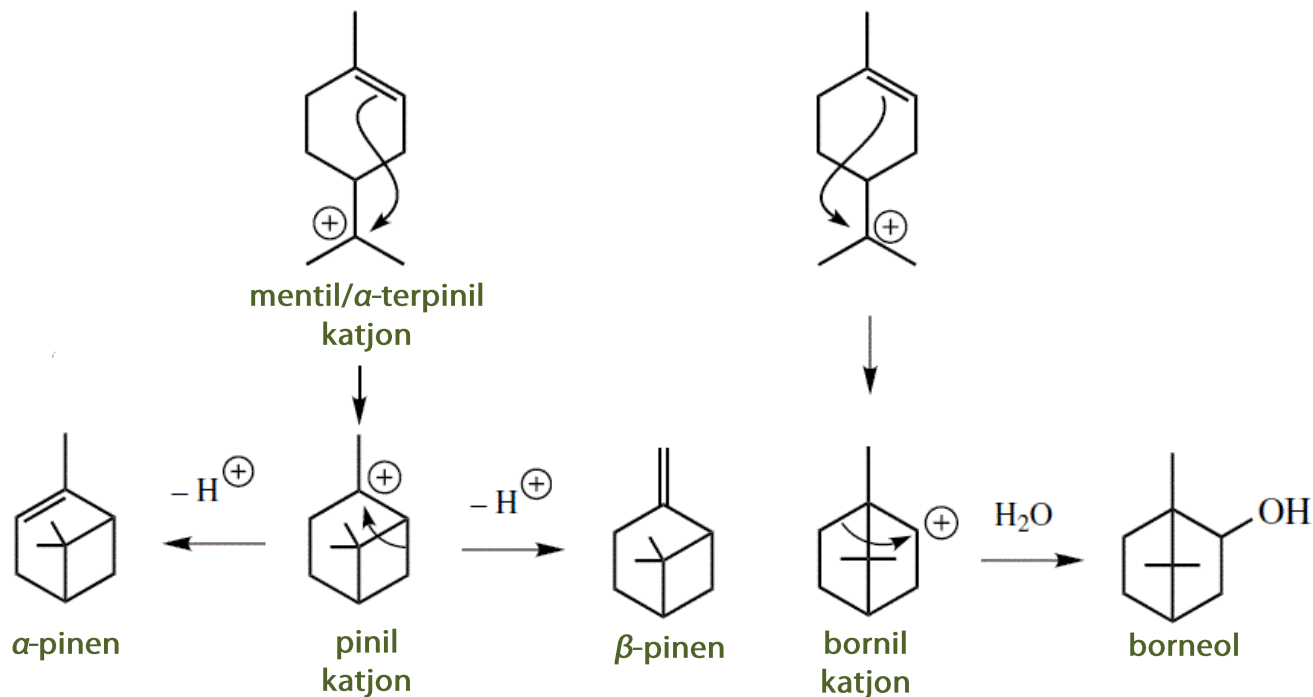
Sinteza nekih monoterpena: GPP, LPP i NPP relativno jednostavnim promjenama daju veliki broj linearnih monoterpenskih oblika.

Sinteza monocikličnih monoterpena



Sinteza nekih cikličnih monoterpena: GPP nije podesan prekursor za ciklizaciju; sa druge strane, LPP i NPP jednostavno daju menton tip skeleta od kojeg dalje mogu nastati drugi oblici.

Sinteza bicikličnih monoterpena



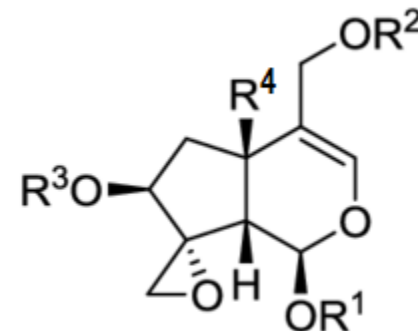
Sinteza nekih bicikličnih monoterpena: Savijanjem katjonskog bočnog lanca prema dvoguboj vezi uslovljava ponovljenu ciklizaciju i nastanak bicikličnih bornil i pinil katjonskih prekursora koji se dalje modifikuju u niz monoterpenskih oblika.

Slobodni iridoidi

- Lipofilni estri bicikličnih, epoksidnih, trohidroksilnih alkohola;
- Dvije grupe: 8,10-epoksi-3(4)-5(6)-dieni (*valtrat*, *izovaltrat*, *acevaltrat*) ili 8,10-epoksi-3(4)-monodieni (*dihidrovaltrat*, *izovaleoksihidroksidihidrovaltrat*);
- Razlike u strukturi zavise od kiseline koja esterifikuje OH-grupe na položajima 1, 7 i 11, broju i položaju dvogubih veza te prisustvu ili odsustvu epoksidne grupe.

Opšta formula valepotrijata:

R¹⁻³: neka kiselina koja esterifikuje OH-grupa (obično izovalerenska ili sirćetna); R⁴: OH ili H (samo kod monodienskih struktura).



Valtrat



biološki
izvor

Valerianae radix et rhizoma

Valeriana officinalis, Valerianaceae

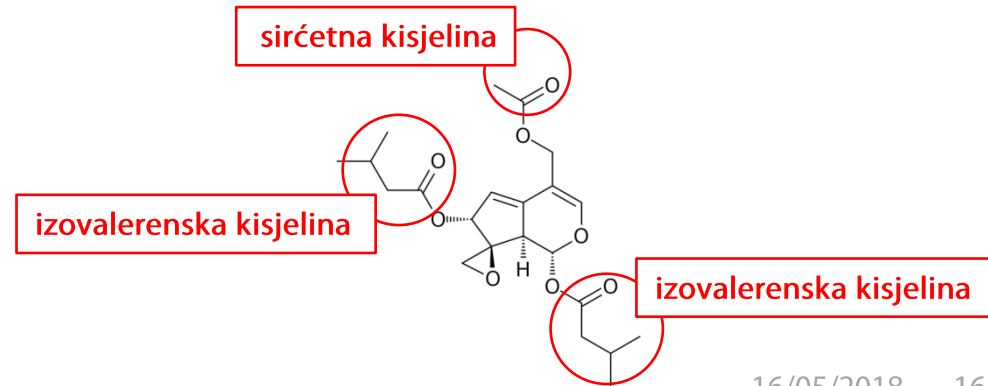


- Dominantan valepotrijat u drogi: 80%.



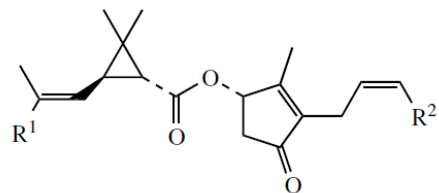
djelovanje

- Sedativno; *in vitro* citotoksično i mutageno djelovanje.

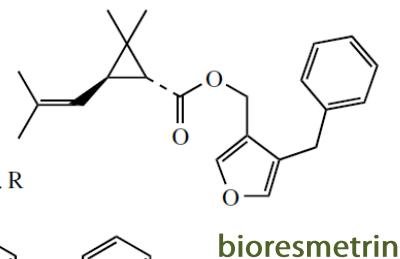
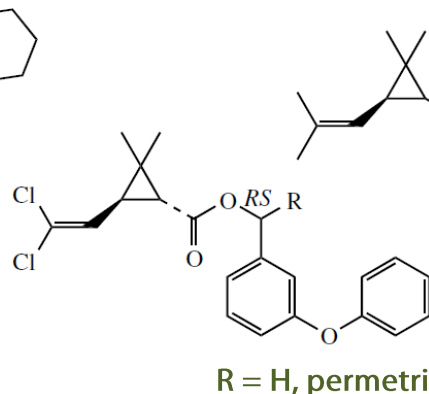
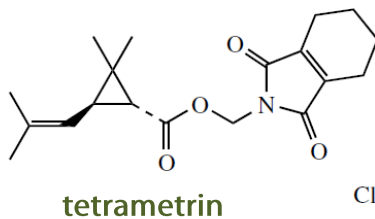
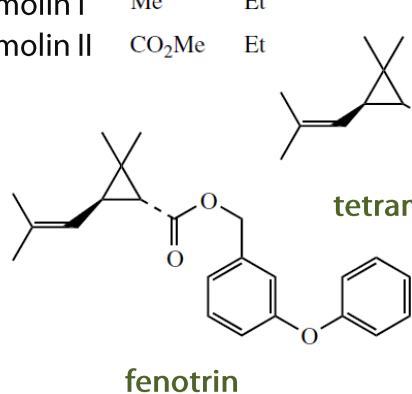
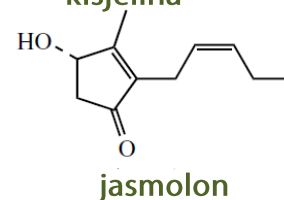
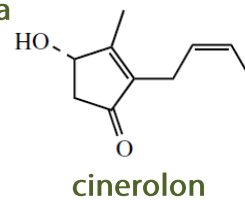
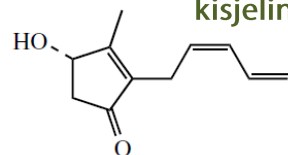
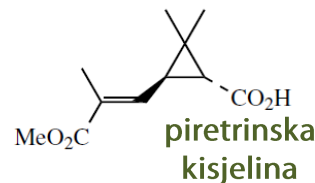
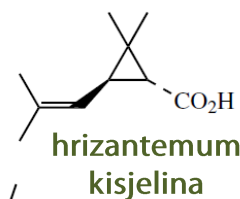


Terpenoidi

Iregularni monoterpeni



	R ¹	R ²
piretrin I	Me	CH=CH ₂
piretrin II	CO ₂ Me	CH=CH ₂
cinerin I	Me	Me
cinerin II	CO ₂ Me	Me
jasmolin I	Me	Et
jasmolin II	CO ₂ Me	Et



Monoterpenski sastojci buhača



biološki
izvor

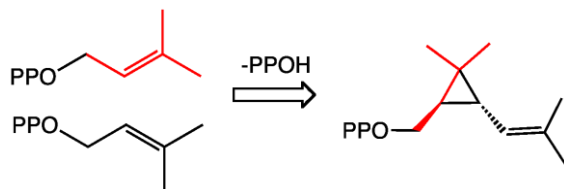
Pyrethri flos

Pyrethrum (Tanacetum) cinerariifolium, Asteraceae



djelovanje

- Insekticidno: kontakti, neuromuskularni otrov.

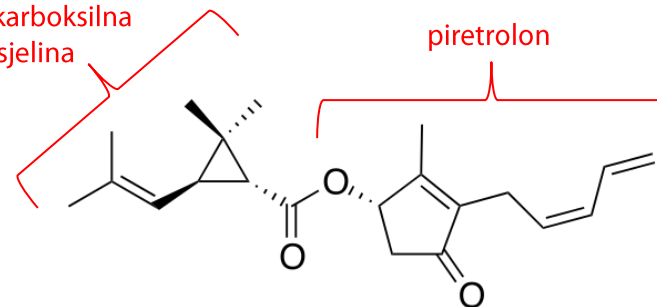


2 molekula
DMAPP

hriantemil-difosfat
(intermedijer u sintezi
hriantemum kiseline)

hriantemum
monokarboksilna
kisjelina

piretrolon



piretrin I

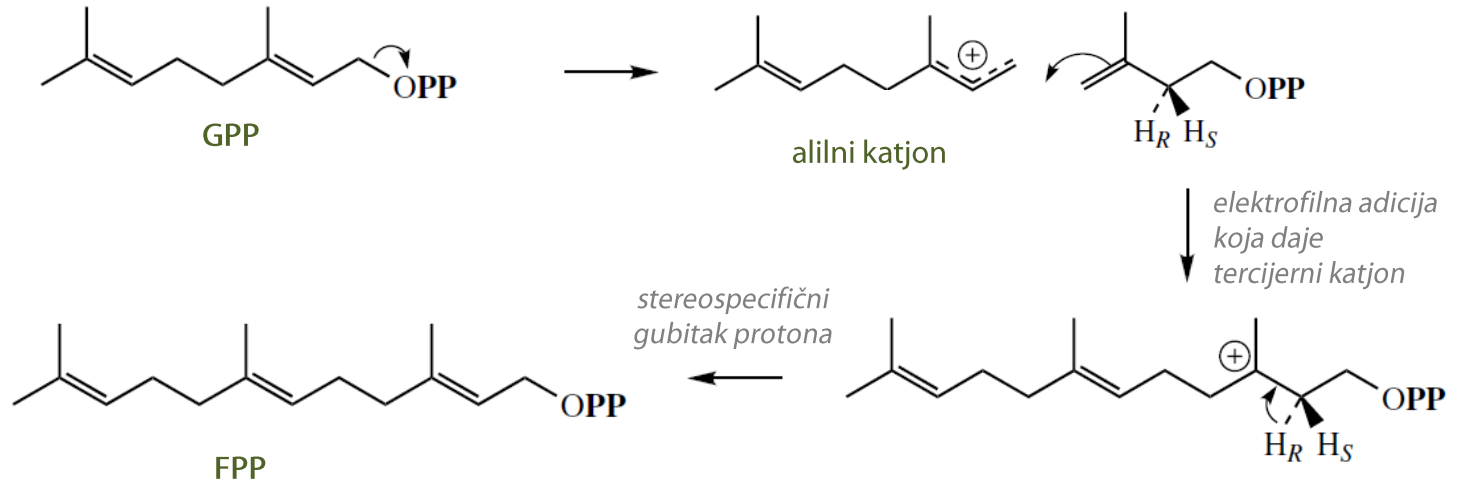
Terpenoidi

Seskviterpeni

- 1) **Isparljivi:** sastojci su etarskih ulja – doprinose farmakološkom djelovanju ulja/droge, značajni u regulisanju odnosa biljke i insekata (atraktantno, antifidno djelovanje), neki su i **regulatori rasta** ili **fitoaleksini**,
- 2) **Neisparljivi: seskviterpenski laktoni** – gorki su i doprinose gorkom ukusu nekih droga, slobodni ili vezani za šećere, izrazitih i raznovrsnih farmakoloških aktivnosti (antimikrobni i antitumorni agensi, citostatici, antiparazitici, stomahici, holagozi i dr.); ispoljavaju i **alergijsku aktivnost** (tipa kontaktnog dermatitisa).



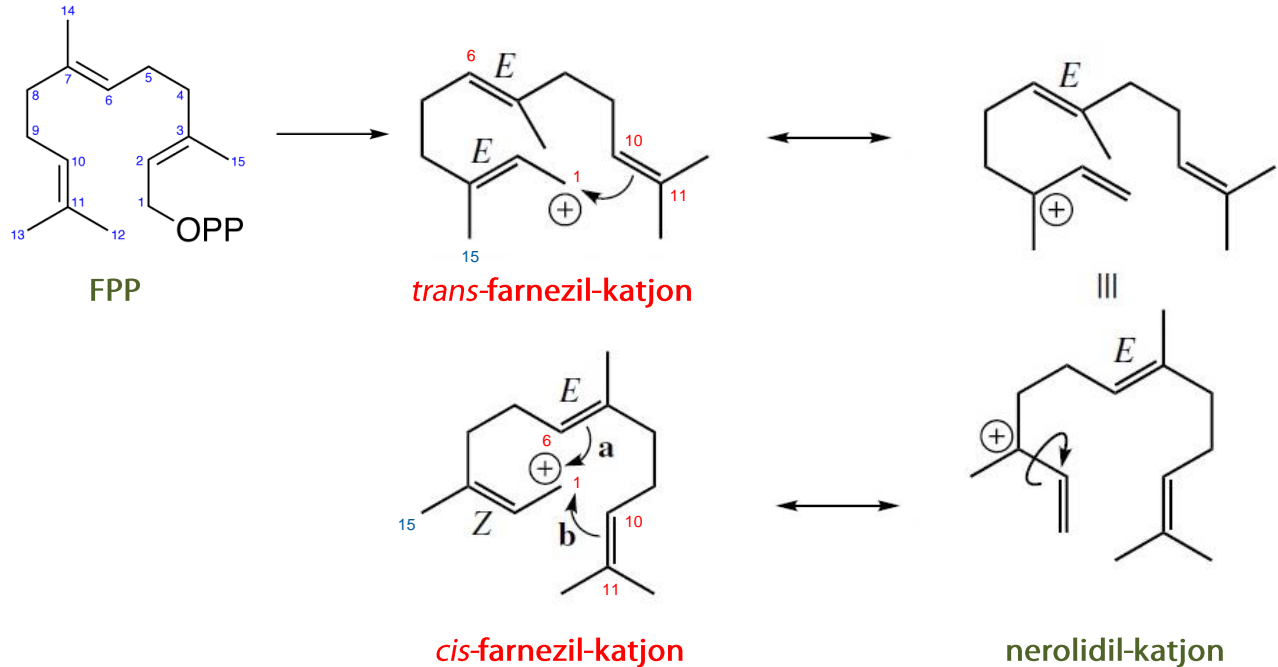
Biosinteza seskviterpena



Seskviterpeni nastaju od FPP:

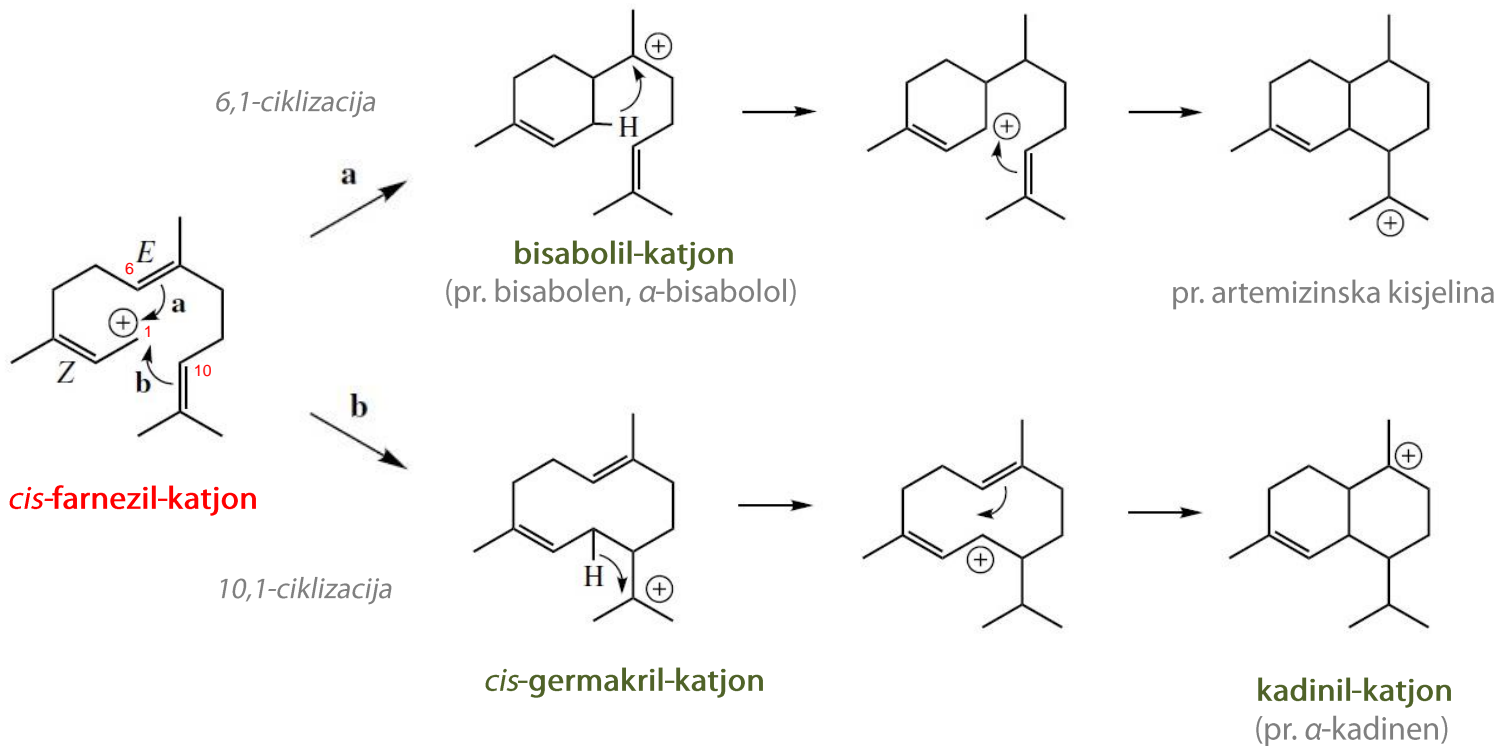
adicija dodatne C₅ jedinica na GPP daje FPP od kojeg, intramolekularnim ciklizacijama, reorganizacijama i oksidacijama nastaje veoma veliki broj raznovrsnih struktura; zbog uvećane dužine lanca i dodatne dvogube veze, broj mogućih ciklizacija je takođe povećan.

Biosinteza seskviterpena

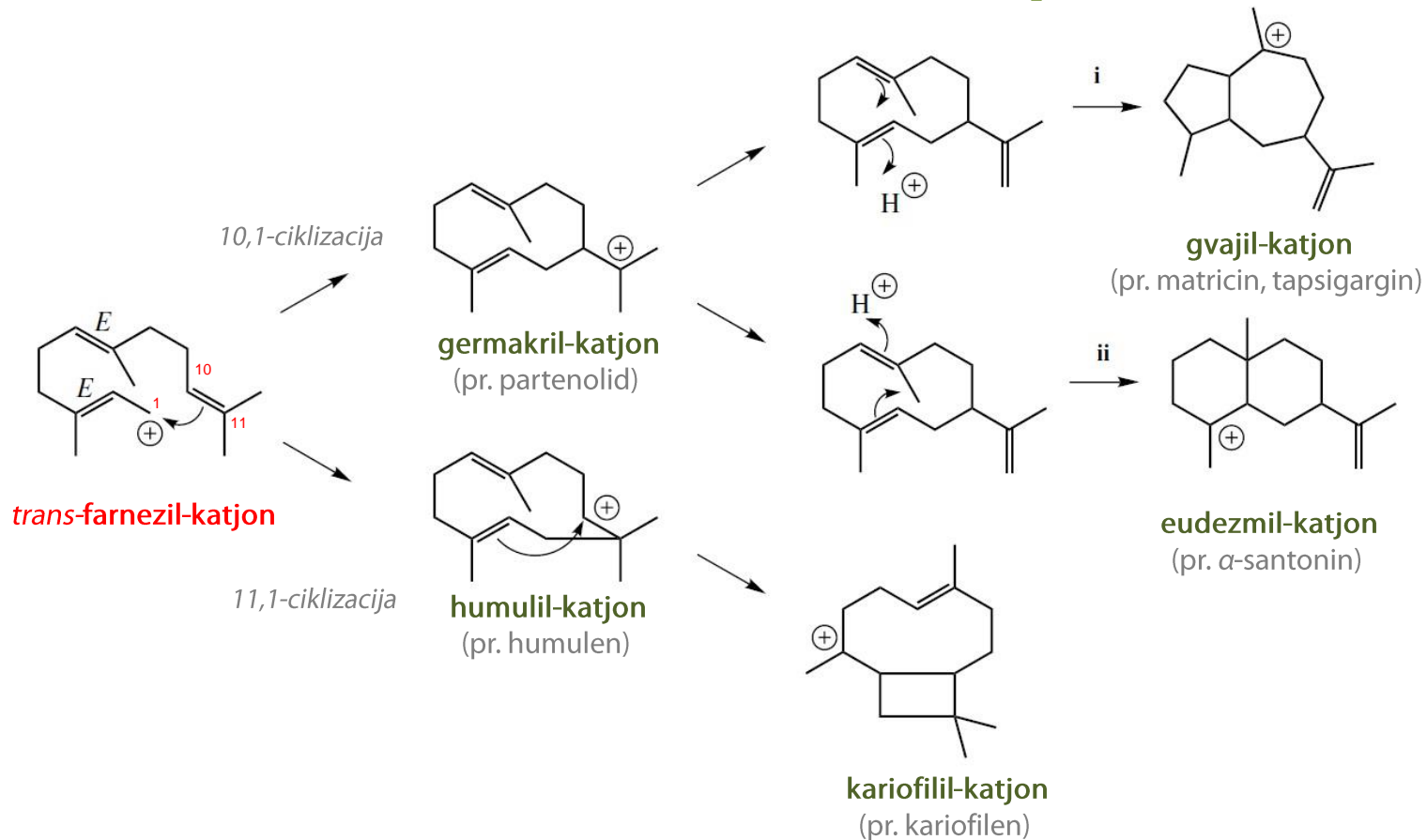


Aktivacija molekula FPP: Stereohemija dvogube veze blizu difosfatnog ostatka uslovljava postojanje *trans* (*E*) konfiguracije (formiranje *trans*-farnesil katjona) ili *cis* (*Z*) konfiguracija (formiranje *cis*-farnesil katjona) preko nerolidil-katjona koji u nekim slučajevima sam može biti neposredni prekursor FPP; ovi intermedijeri su osnov daljih transformacija: acikličnih (pr. farnezen i njegov oksidacioni oblik farnezol) i cikličnih oblika.

Sinteza cikličnih seskviterpena

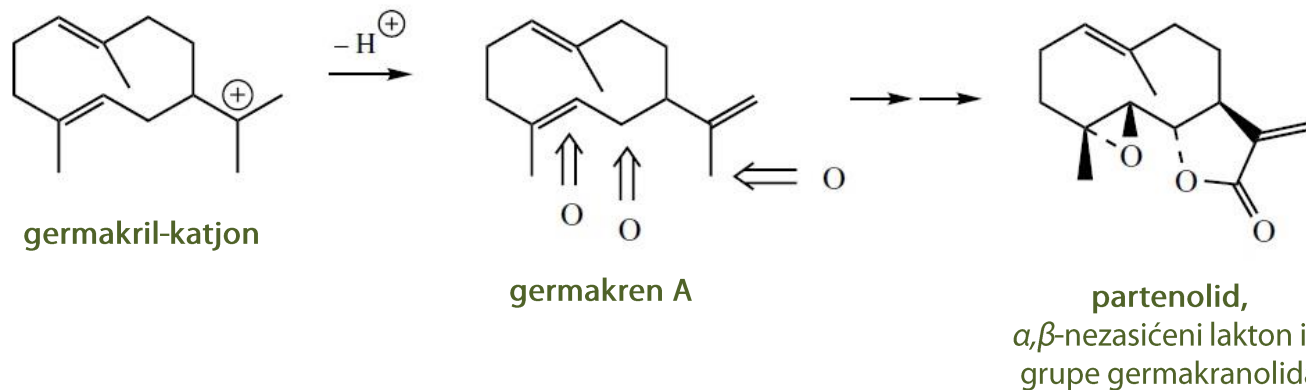


Sinteza cikličnih seskviterpena



Seskviterpenski laktoni

- Predstavljaju modifikaciju germakrenolida koji nastaje od ciklodekadineskog katjona *germakradiena*;
- Izrazita farmakološka aktivnost povezana sa prisustvom α,β -nezasićenog γ -laktonskog prstena;
- Prisustvo epoksidne grupe intenzivira aktivnost laktona.



Matricin



biološki
izvor

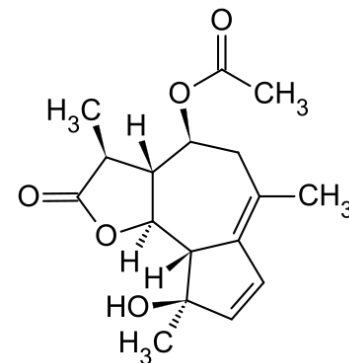
Chamomillae (Matricariae) flos

Matricaria chamomilla, Asteraceae



djelovanje

- Antiinflamatorno djelovanje, naročito nakon transformacije u hamazulen.



Ahilicin



biološki
izvor

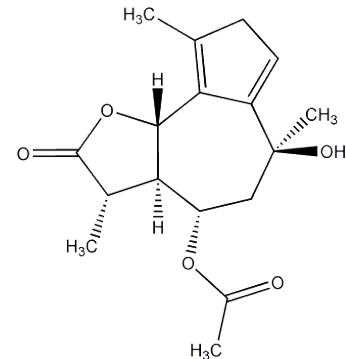
Millefolii herba

Achillea millefolium, Asteraceae



djelovanje

- **Gorki je sastojak zaslužan** (sa ostalim seskviterpenskim laktonima) za gorki ukus droge i njenu primjenu u tom smislu.



Absintin



biološki
izvor

Absinthii herba

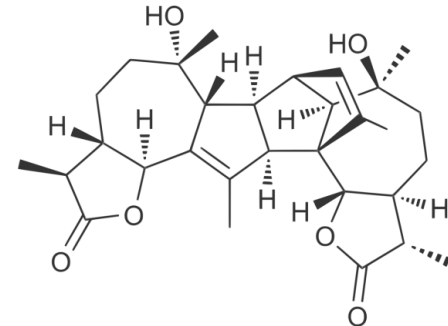
Artemisia absinthium, Asteraceae



djelovanje

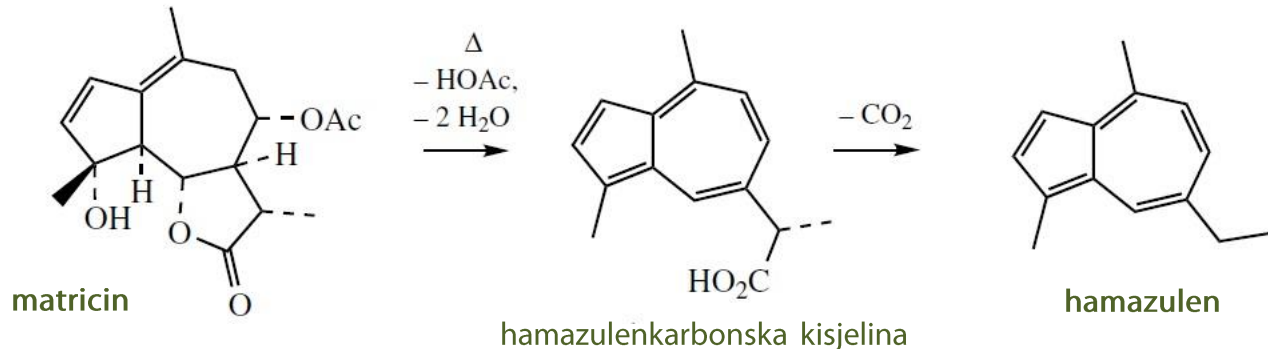
- **Gorki je sastojak** zaslužan (sa ostalim seskviterpenskim laktonima) za izrazito gorki ukus droge i njenu primjenu u tom smislu;
- **Antiinflamatorna aktivnost.**

Absintin je dimer
gvajanolida **artabsina**.

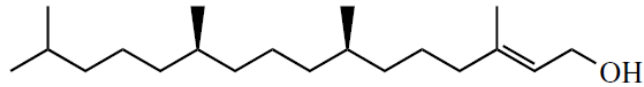


Azuleni

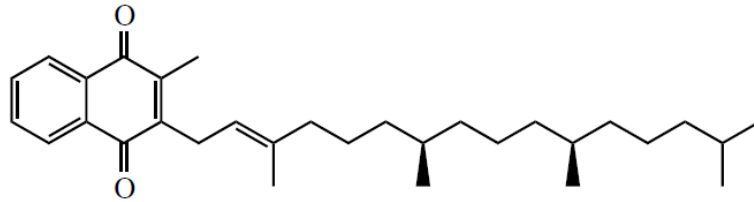
- Biciklični, nezasićeni seskviterpeni opšte formule $C_{15}H_{18}$;
- Nijesu primarni, genuini sastojci droge;
- Nastaju tokom izolacije etarskog ulja (destilacijom) od određenih, bezbojnih, neisparljivih seskviterpenskih laktona (*proazuleni/azulogeni seskviterpeni* poput matricina i ahilicina) zagrijavanjem u slabo kisjeloj sredini;
- Isparljivi, lipofilni sastojci koji se rastvaraju u etarskom ulju i specifično ga boje (plavo-ljubičasta boja azulena).



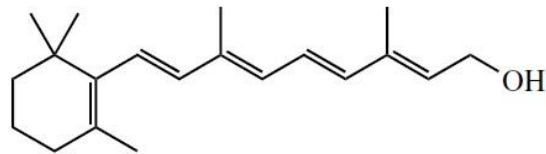
Primjeri diterpena



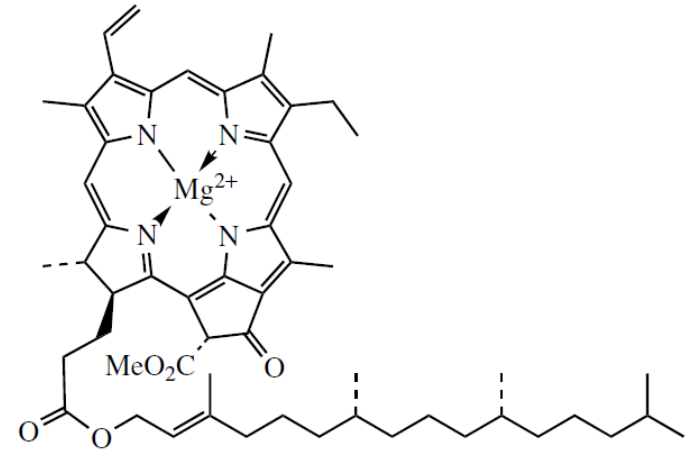
fitol



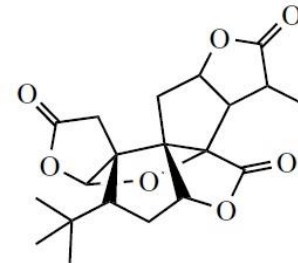
vitamin K₁
filohinon



retinol
vitamin A₁



hlorofil a

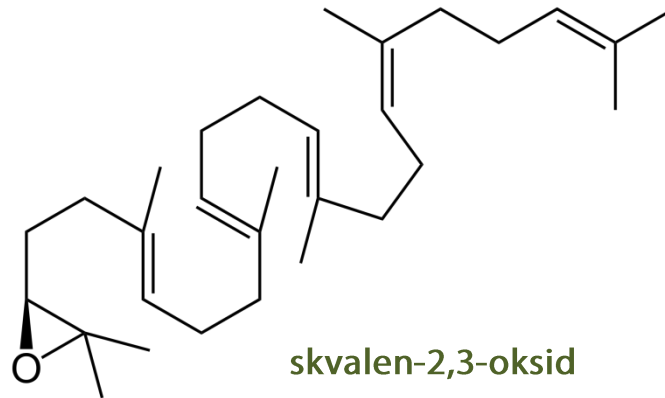


ginkgolid



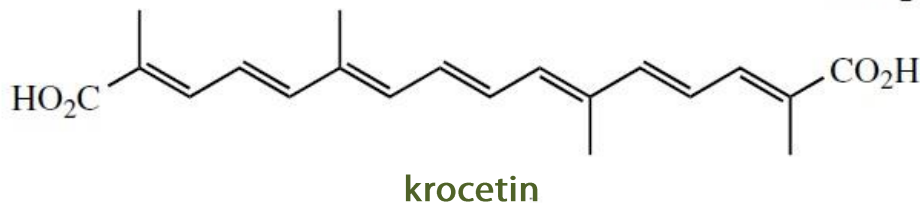
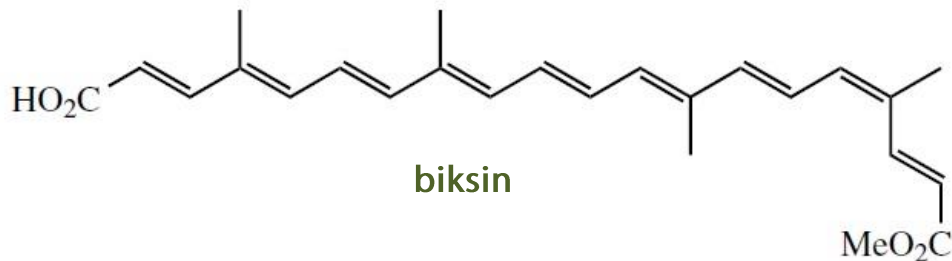
Triterpeni i steroidi

- **3S-2,3-epoksi-2,3-skvalen**: osnov za nastanak velikog broja triterpenskikh i steroidnih jedinjenja;
- **Triterpeni**: gotovo uvijek sadrže OH-grupu na C₃, tetra ili pentaciklični skelet; javljaju se kao slobodni, sapogenini ili sastojci smola;
- **Steroidi**: fitosteroli, sapogenini, steroidni alkaloidi, aglikoni kardiotoničnih heterozida.



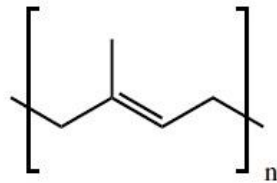
Tetraterpeni

- Karotenoidi: žuti i narandžasti pigmenti;
- Provitamini A i prirodne boje: **biksin** (*Bixa orellana*, Bixaceae), **kapsantin** i **kapsorubrin** (*Capsicum annum*, Solanaceae), **krocetin** i **krocin** (*Crocus* vrste, Iridaceae) i **fukoksantin** (*Fucus* vrste, Fucaceae).



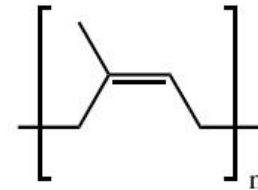
Politerpeni

- Nastaju povezivanjem velikog broja izoprenskih jedinica;
- Imaju masu od 100.000: prave gume;
- U mliječnom soku biljaka Euphorbiaceae, Apocynaceae, Moraceae i Asclepidaceae porodica.



$$n \approx 10^2 - 10^4$$

Gutaperka: mliječni sok iz *Palaquium* i *Payena* vrsta (Sapotaceae); hloroformski ekstrakt se koristi za izradu flastera.



$$n \approx 10^3 - 10^5$$

Kaučuk: komercijalno se dobija iz kaučukovog drveta *Hevea brasiliensis* (Euphorbiaceae); nema terapijsku primjenu i koristi se za dobijanje tehničke gume.

Pitanja?



- Šta su terpeni?
- Kako nastaju terpenska jedinjenja?
- Kako se klasifikuju terpenska jedinjanja?
- Šta predstavljaju monoterpeni?
- Šta su valepotrijati?
- Šta predstavljaju seskviterpeni?
- Šta su sesviterpenski laktoni?
- Šta je hamazulen?
- Kako nastaju triterpeni i steroidi?

