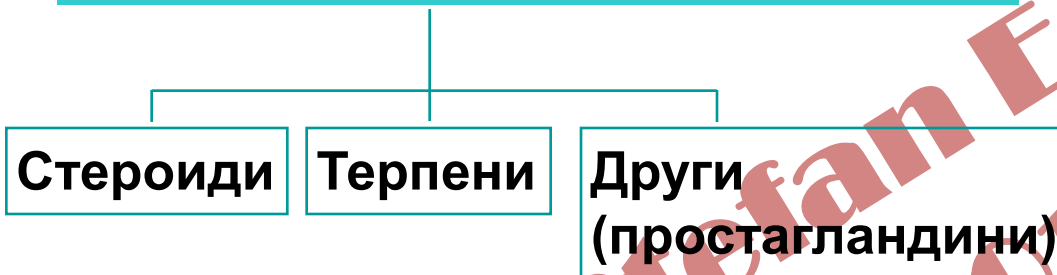


***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018

Липиди, които не се хидролизират



Липидите, които не се разкъсват на части от алкална хидролиза спадат към тази група.

Към тези липиди спадат също мастноразтворимите витамини (напр. А, D, Е и К) и простагландини.

49. Терпени. Изопрен и важни за биосинтеза пиррофосфати. Фарнезол, Витамин А, ретинал, сквален, β -каротен.

Терпени – голям и разнороден клас съединения, синтезирани в много растения, главно иглолистни. У човека се срещат терпеноиди. Терпените са въглеводороди, докато терпеноидите съдържат функционални групи – условно разграничение.

Важните за човека стероиди, хормони и жлъчни киселини, се биосинтезират от терпеноиди.

Стероидите ще бъдат разгледани от химична и биохимична гледна точка в Тема 50.

Смола от иглолистно дърво, от която може да се изолират терпени.

Терпентиновото дърво дава груповото наименование.





Терпени и терпеноиди са главните съставки на **етеричните масла**.



Терпените се наричат също **изопреноиди**, защото са родствени или произлизат от **изопрен**.

Функционалните групи в терпеноидите са прости, кислородсъдържащи, като -OH , C=O и др.

Растителните терпеноиди притежават приятна миризма и са главните съставки на етерични масла от роза, мента, лавандула, здравец, лимон, евкалипт и много други. Терпеноидите допринасят за аромата и вкуса на редица растения – цитруси (бергамот), джинджифил, канела, детелина, както и за цвета на жълти цветя. Използват се предимно заради ароматите им в козметиката, парфюмерията, медицината, за придаване аромат на напитки и храни, в ароматизатори (горими пръчици, свещи) и в почистващи препарати.

Терпени и терпеноиди се прилагат много отдавна в традиционната медицина, билкови лекове. Те продължават да се изследват понастоящем за антибактериална, антинеопластична и друга фармакологична активност.

Copyright
PhD, DSC

Класификация на терпени:

1: според броя изопренови единици

- **монотерпени** $(C_5H_8)_2$, състоят се от **две изопренови единици**
- **сескитерпени** $(C_5H_8)_3$, представката сески- означава “един и половина”
- **дитерпени** $(C_5H_8)_4$, **с четири изопренови единици**
- **тритерпени** $(C_5H_8)_6$
- **тетратерпени** $(C_5H_8)_8$
- **политерпени** $(C_5H_8)_n$

2: според природата на въглеродородната верига

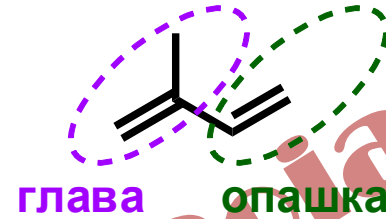
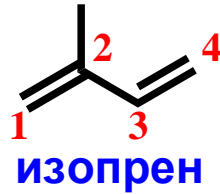
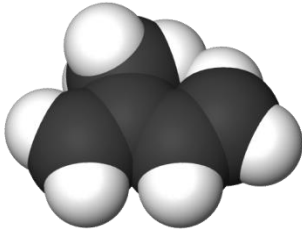
- **алифатни** с отворена верига,
- **алициклени** (главно **моноциклени** и **бициклени**, но са познати и трициклени).

3: според вида на присъстваща функционална група

- алкохоли, алдехиди, кетони, карбоксилни киселини.

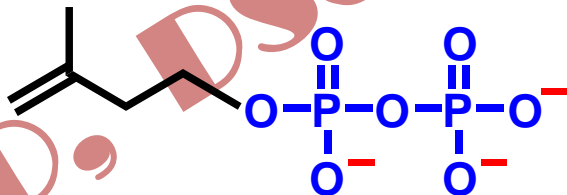
Изопрен и важни за биосинтеза пирофосфати

Един терпен съдържа свързани **изопренови звена**.

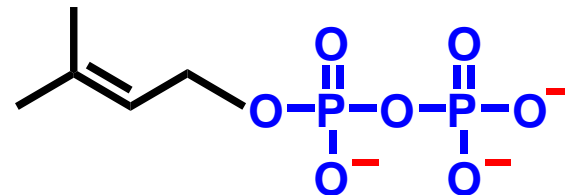


Изопрен Въглеродородът 2-метил-бута-1,3-диен, C_5H_8 , е фундаменталната градивна единица на терпеноидите в природата. Те не се биосинтезират директно от изопрен,

Биохимичните предшественици на терпеноидите са **изопентенилпирофосфат** (ново – -дифосфат) и **диметилаллилпирофосфат**, които се получават от ацетил-CoA и са региоизомери (позиционни). Изчисленото количество изопрен, което се преработва в човешко тяло е около 17 mg/ден.

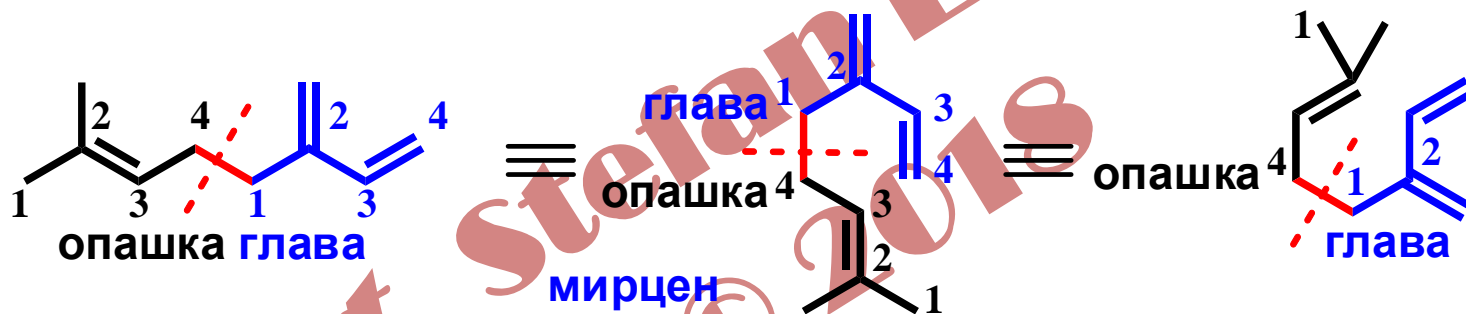


изопентенилпирофосфат

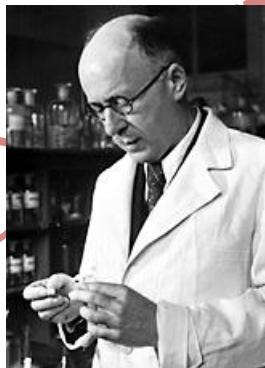


диметилаллилпирофосфат

Изопентенилпирофосфатът и диметилаллилпирофосфатът се редуват в подреждането си при изграждане на терпеноидната верига с различна дължина. Начинът на изопреновото свързване в природата е познат с името **изопреново биогенетично правило** (Ружичка 1953 г.): терпеноидите са построени от изопренови единици (Валах 1877 г.), които са “глава” към “опашка” свързани, линейно или пръстеновидно, например въглеводородът мирцен:

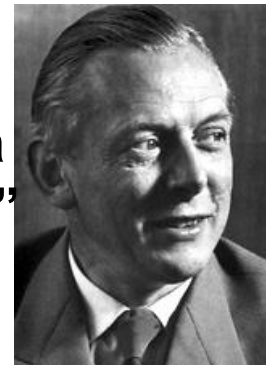


Правилото е приложимо към строежа на каротеноиди и кулминира с обяснение на стероидния биосинтез.

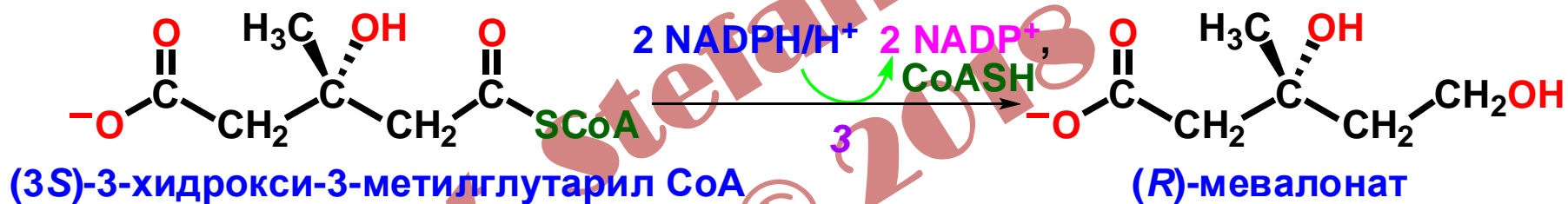
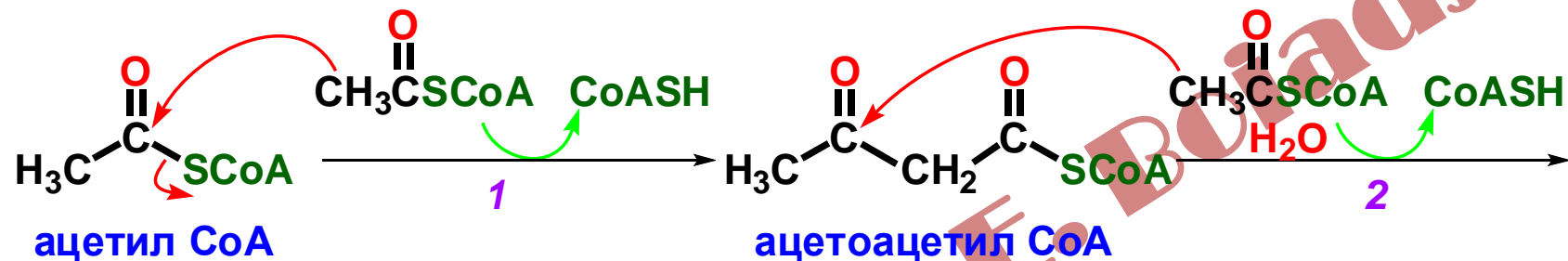


Нобелова награда за химия, 1939 г.
 Леополд Ружичка
 “за неговата работа
 по полиметилени
 и по-висши терпени“
 Биогенезис на терпени 1953 г.

Адолф Бутенанд
 “за неговата работа
 по полови хормони”



Един от биохимичните пътища до ИПП и ДМАП е мевалонатният. Той започва с Клайзенова кондензация между две молекули ацетил-CoA до ацетоацетил-CoA, 1.



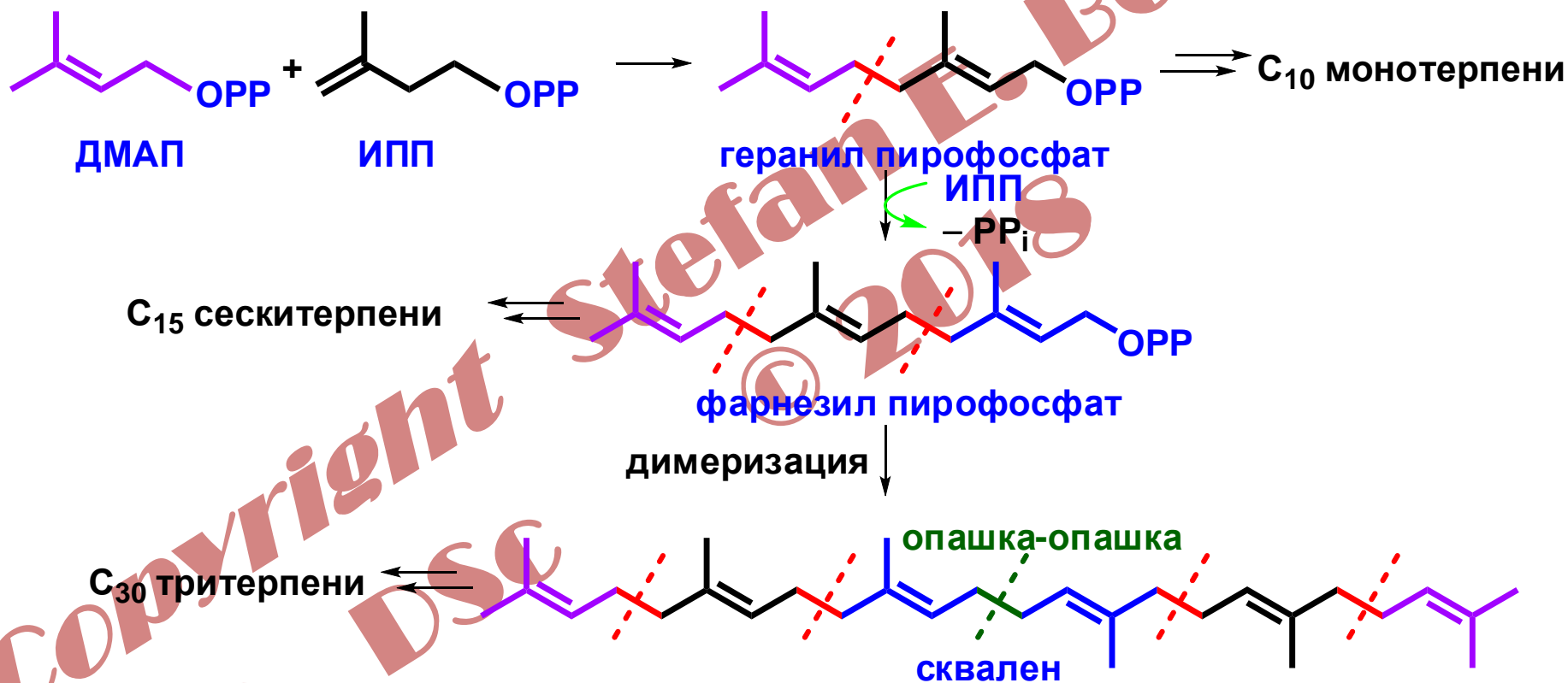
Подобна на алдолна кондензация с трета молекула ацетил-CoA, следвана от хидролиза, дава производно на глутарил-CoA, 2.

Редукция на тиоестера с 2 eq NADPH води до (R)-мевалонат, една дихидрокси карбоксилна киселина, 3.

Фосфорилиране на третичната OH група и дифосфорилиране на първичната OH в мевалоната, следвани от декарбоксилиране и отстраняване на фосфат дава изопентенил пирофосфат, който е предшественик на терпеноиди.



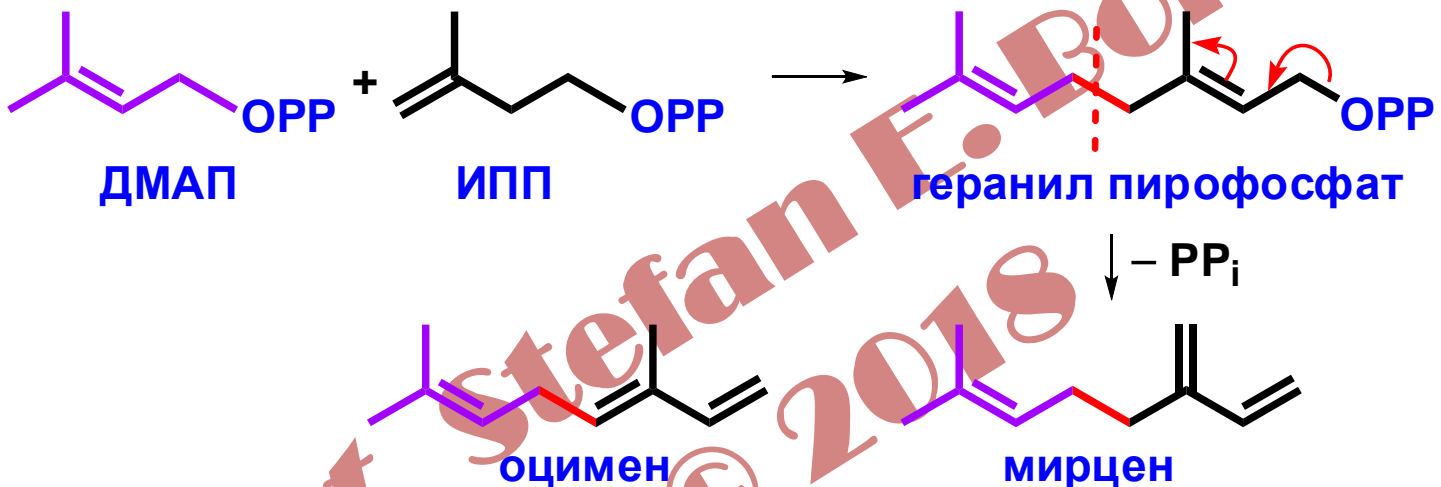
Най-общо представено, следващите биохимични трансформации водят до **геранил пирофосфат** (предшественик на монотерпени), **фарнезил пирофосфат** и неговата димеризация – до **скавален** (предшественик на редица стероиди, включително, на холестерол).



Монотерпени и монотерпеноиди

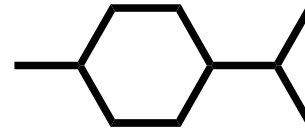
Ациклени монотерпени

Елиминиране на пирофосфатната група от геранил пирофосфат дава мирцен, ациклен монотерпен.



Неговият позиционен изомер е оцимен

Моноциклени монотерпени

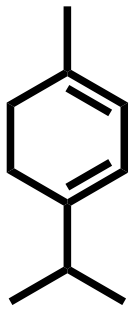


ментан

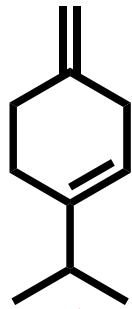
$C_{10}H_{20}$



Те се разглеждат като диенови производни от ментан. Изомерни **ментадиени** имат състава $C_{10}H_{16}$ отговарящ на монотерпен. Те се съдържат в някои етерични масла.



α -терпинен



β -



γ -



δ -

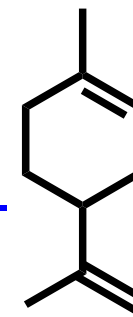
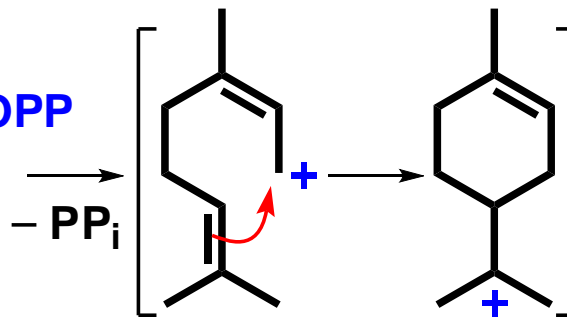


лимонен
(+)- и (-)-

Лимонен се биосинтезира чрез циклизация на геранил пирофосфат.



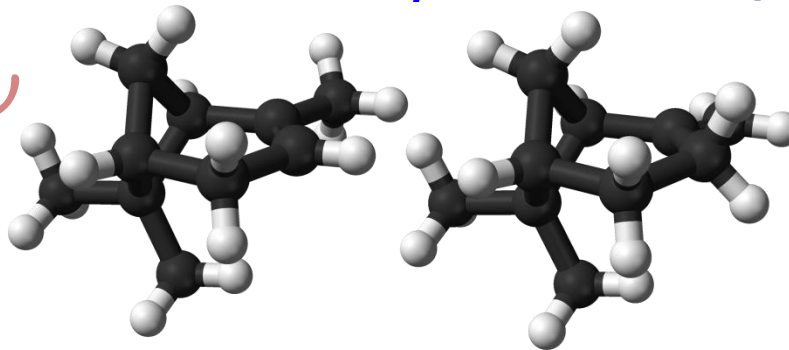
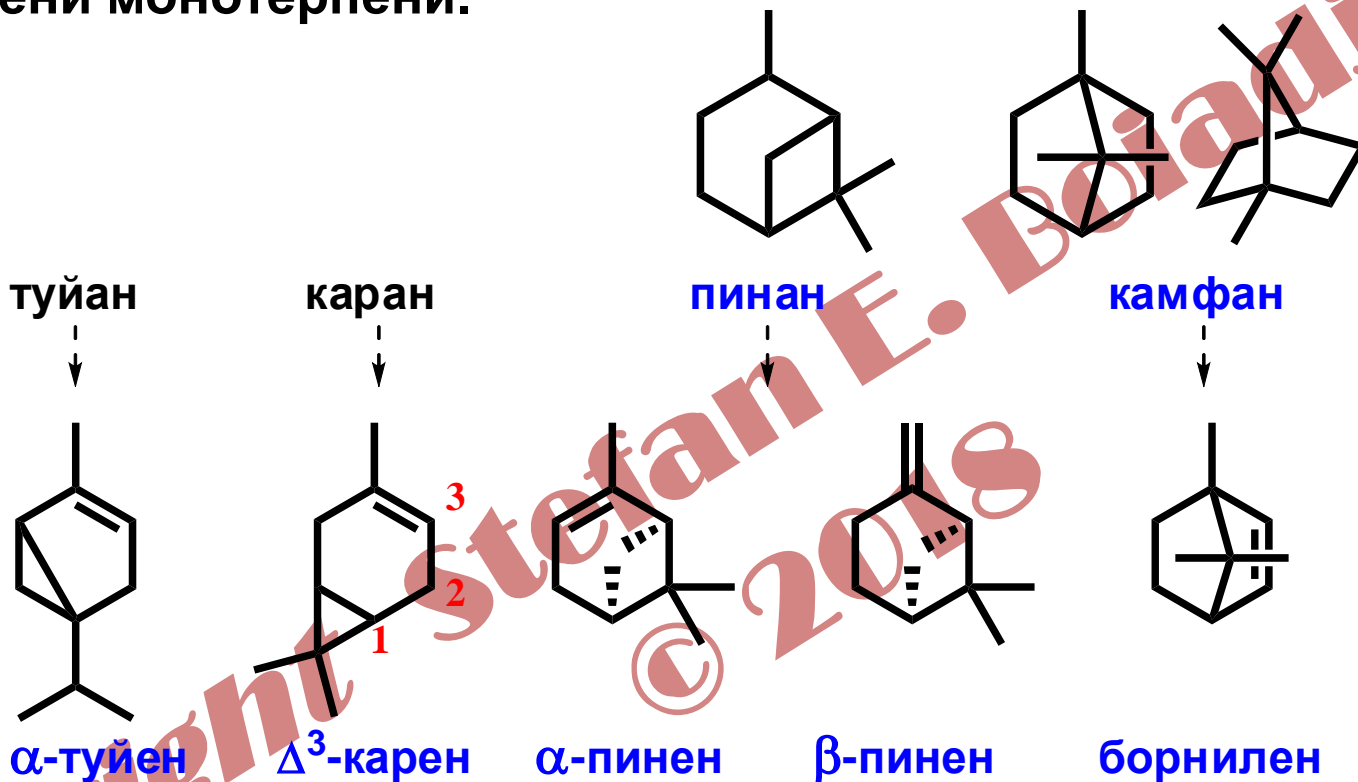
геранил пирофосфат



лимонен

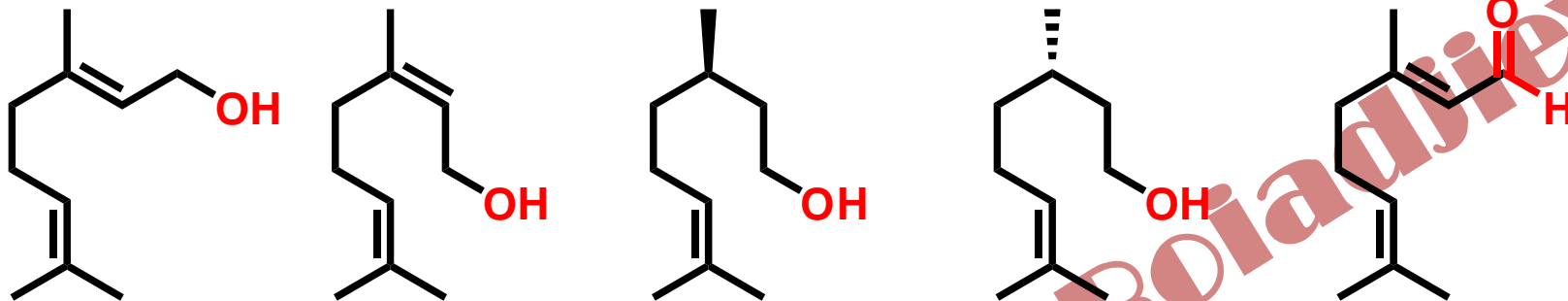
Бициклени монотерпени

Показани са по-важните структури на $C_{10}H_{16}$, ненаситените бициклени монотерпени.



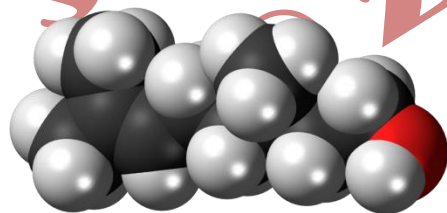
α-Пиненът е най-разпространен в природата.

Ациклени монотерпеноиди



(E)- гераниол (Z)- нерол (+)-цитронелол (-)-цитронелол (E)- гераниал

Гераниол е главна съставка на масла от роза, палмароза, цитронела (лимонова трева) и много други **етерични масла**. Притежава подобен на роза мирис и се употребява в **парфюми**. Негов π -диастереомер е **нерол**. Гераниал е познат и като цитрал.



(+)-цитронелол

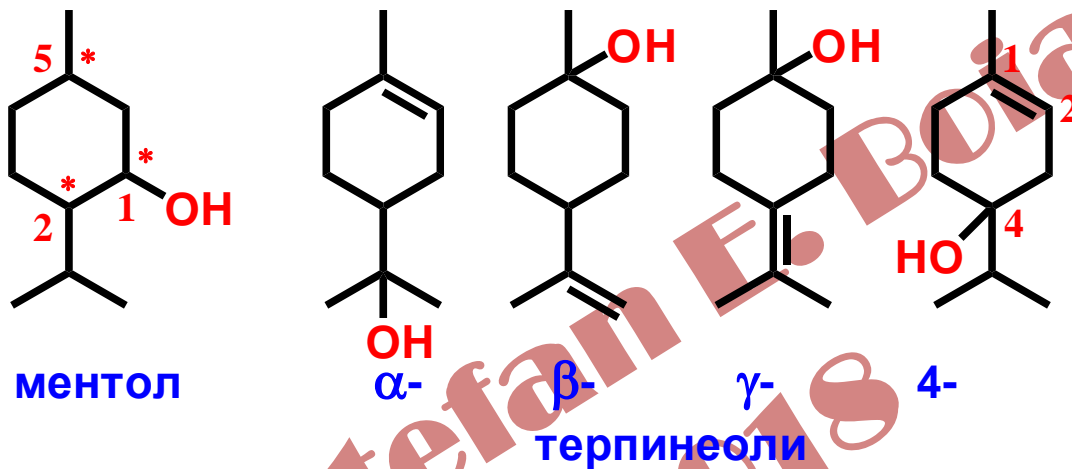
(+)-Цитронелол е по-разпространеният енантиомер; в цитронела.
(-)-Цитронелол се намира в масло от роза (18-55% и други ~10% гераниол), от видове мушкато (*Pelargonium*) и от здравец (*Geranium*).

обикновен здравец



Моноциклени монотерпеноиди

Представителни примери за алкохоли са:



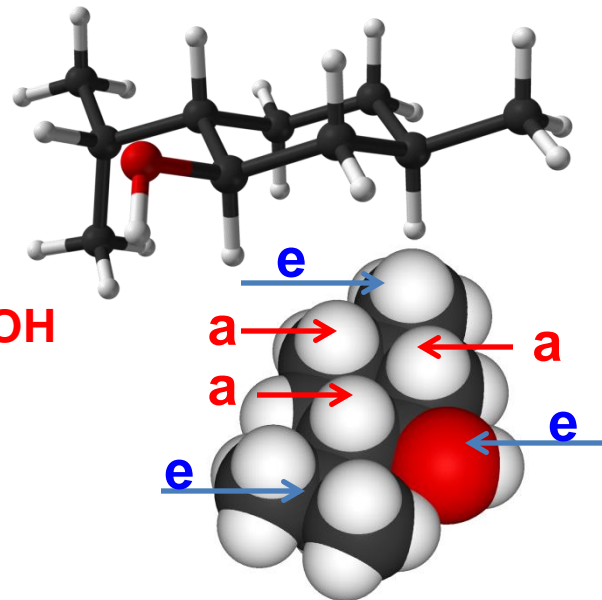
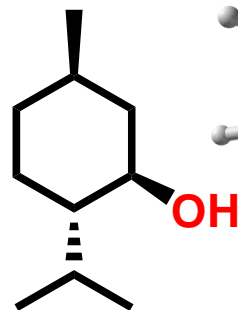
Те също се намират в някои етерични масла, имат приятна миризма и се употребяват в парфюмерията, козметиката, медицината.

Ментол, (–)-(1*R*,2*S*,5*R*)-5-метил-2-(проп-2-ил)циклохексан-1-ол
Изолира се от мента, ментови масла или се синтезира. Бяло, кристално вещество с ниска т.т., което сублимира. В ментола има три хирални центъра; възможни са $2^3=8$ стереоизомера. Те се различават по физични свойства и мирис.

Природният енантиомер е (–)-ментол. Всички групи в него са екваториални. Той е локален анестетик (в стоматология) и често се прилага срещу незначително възпаление на гърлото, в ментолови дражета. Ментолът възбужда повърхностни рецептори за усет на студ и това свойство предизвиква познатото усещане за охлаждане когато съединението се приема през устата, вдишва или прилага кожно. Добавя се към пасти за зъби, сапуни, бонбони и някои лекарствени формулировки.

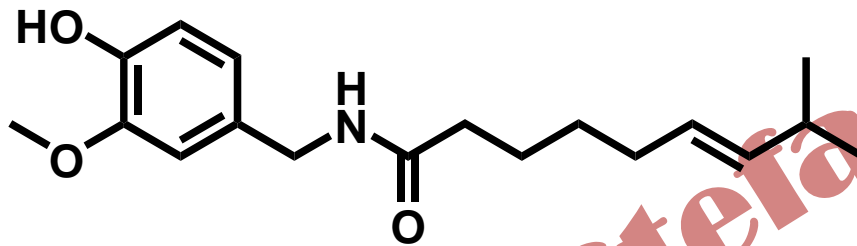


1 см кристали ментол



Само информативно:

Физиологичното действие на ментола е подобно на поведението на **капсаицин**, който се намира в лютите чушки. Капсаицинът стимулира сензорите за топлина, без да предизвиква покачване на телесната температура.



капсаицин

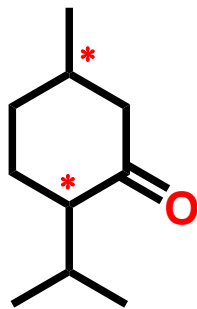


Copyright
PhD, DSC

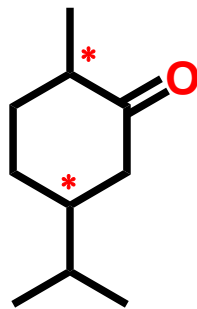
Stefan F. Boiadjiev,
© 20

Boiadjiev,

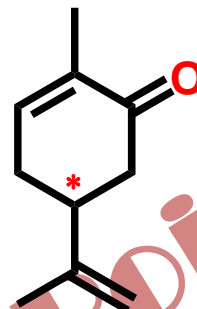
Сред карбонилните моноциклени терпеноиди се отбелязват:



ментон



карвоментон

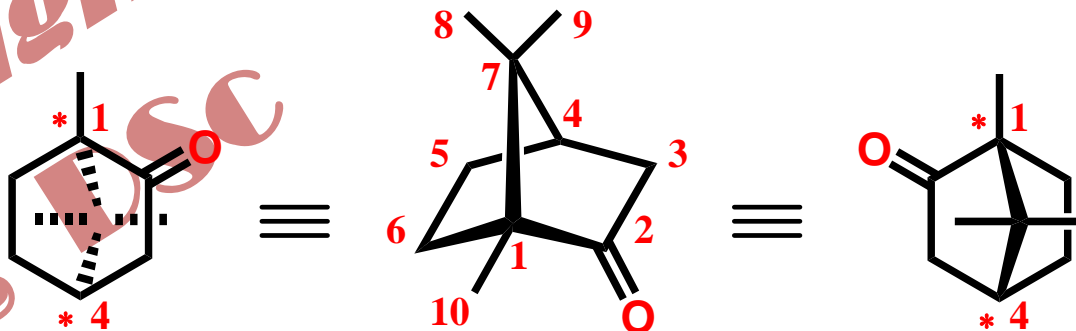


карвон

Те са компоненти в етерични масла, напр. ментово.

Бициклени монотерпеноиди

Специално внимание се обръща върху камфор.



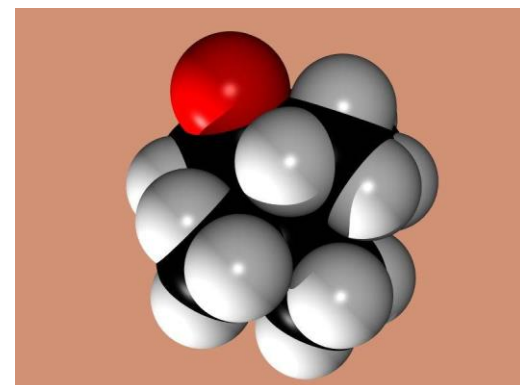
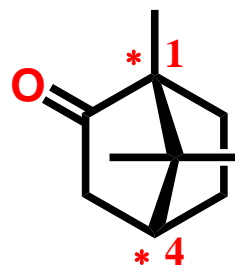
(1R,4R)-(+)-камфор

Камфор Природният е (+)-(1*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он. Намира се в камфорово дърво (*Cinnamomum camphora*) – голямо вечнозелено дърво в Азия (Китай, Виетнам, Корея) и в други лаврови дървета. Съединението е твърдо, восъко-образно, неразтворимо във вода, със силен специфичен аромат. Характерна за него е голяма скорост на сублимация поради високото му парно налягане при стайна температура.

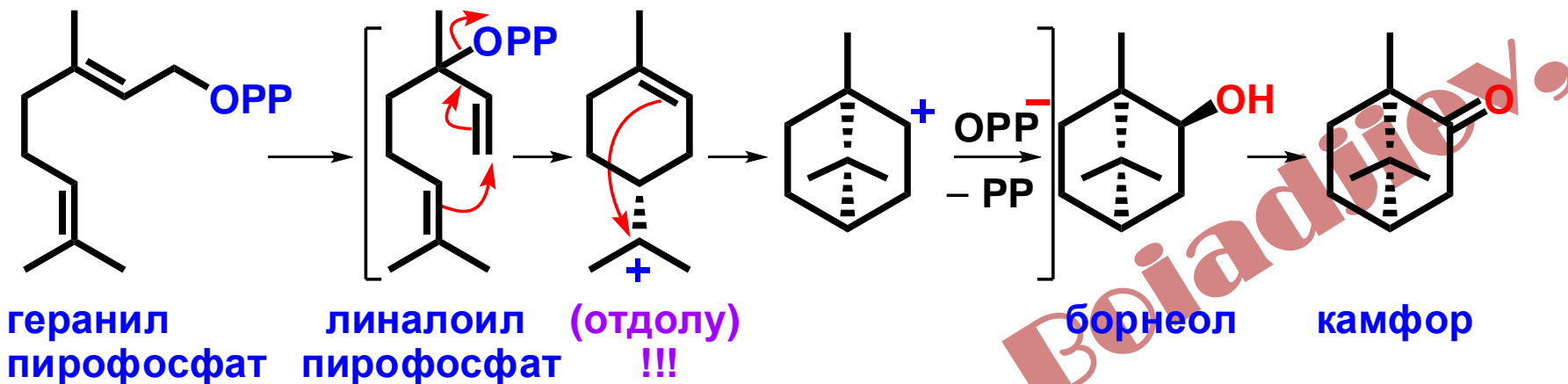
Камфорът се използва отдавна в медицината.

Той се абсорбира лесно през кожата и причинява усещане за охлаждане, подобно на ментола. Той има меко анестетично и антимикробно действие. Камфорът е активната субстанция в редица медикаменти за локално приложение, напр. в кремове за масаж при настинка, сърбеж и ставни проблеми, в инхалатори за потискане на кашлица и хрема. Не бива да се нанася върху открити рани. Рядко се прилага орално за повлияване на сърдечни симптоми.

Камфор се използва като пластификатор в целулоид.



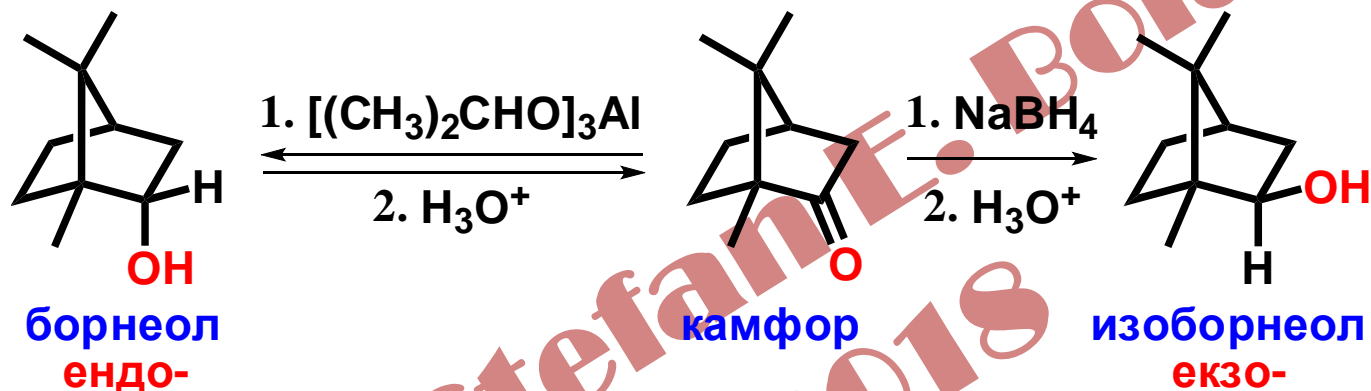
собствено изчислена структура



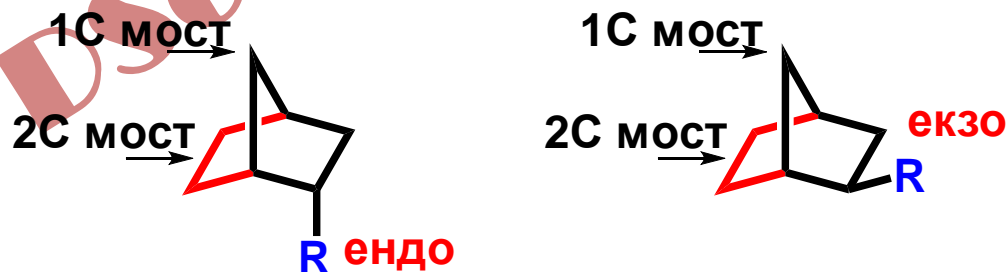
Биосинтезът на камфор протича през двойна циклизация на геранил пирофосфат, която преминава през борнил пирофосфат, неговата хидролиза до **борнеол**, следвана от окисление.

Борнеолът също е природен продукт, но без ценни за медицината качества. Той се използва като хирален лиганд в енантоселективни синтези и като достъпно енантиомерно чисто изходно съединение.

Борнеол се синтезира чрез редукция по Меервайн-Пондорф-Верлей (Тема 19) с алуминиев триизопропоксид. Реакцията е обратима, под термодинамичен контрол и дава по-стабилния борнеол с **ендо-ОН**. Редукция с NaBH_4 (бърза и необратима) води до изоборнеол с **екзо-ОН** – продукт на кинетичен контрол.



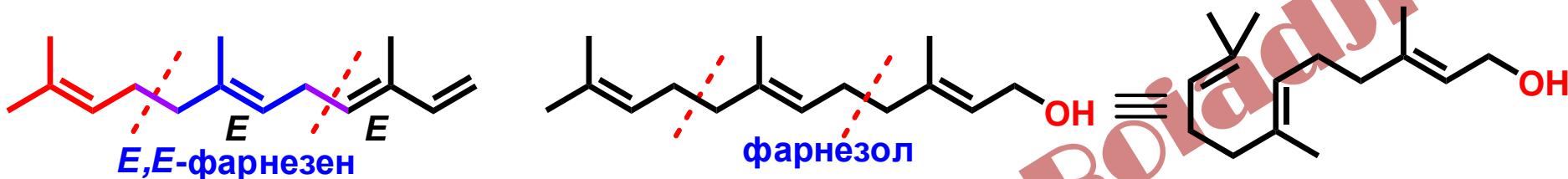
Номенклатурните означения ендо- / екзо- се използват в бициклени системи. С **ендо-** се означава заместител, който е **сближен** (“син”) спрямо най-дългия мост; с **екзо-** се означава заместител, който е **отдалечен** (“анти”) спрямо най-дългия мост.



В учебника на проф. Г. Петров, стр. 603, има неточности.

Сескитерпени; Фарнезол

Основната структура е на въглеводорода с 15 C атома **фарнезен**.



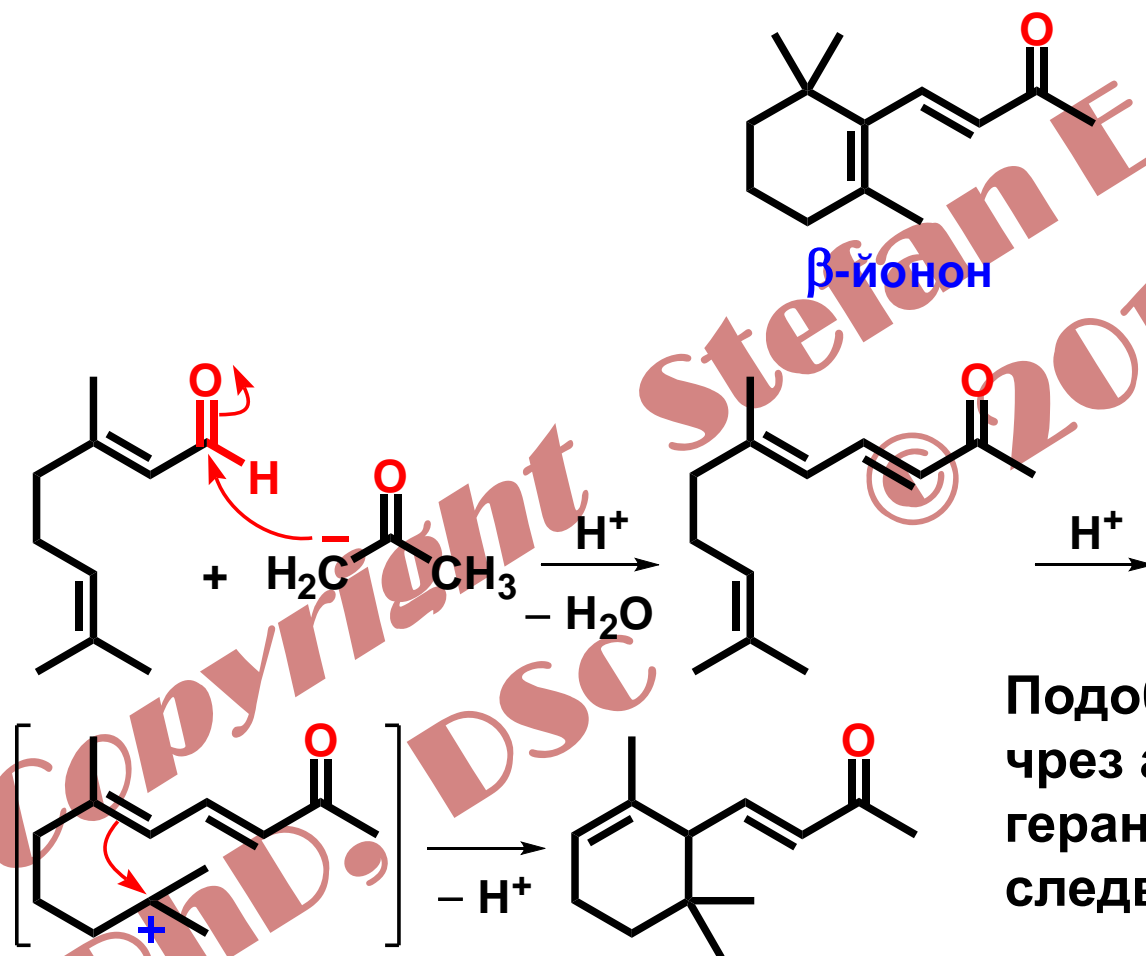
Фарнезолът е ациклен **сескитерпеноид** (с 15 C атома), първичен алкохол. Той е безцветна течност, неразтворим във вода, разтворим в органични разтворители. Активирано като пирофосфат производно е строителният блок на повечето (вероятно всички) сескитерпеноиди, напр. хормони – полови стерилизатори в насекоми. **Фарнезол пирофосфат** димеризира в живи организми до 30 C сквален, който е предшественикът за биосинтез на стероиди в растения и животни.

Фарнезолът има приятна миризма на липа и някои акации. Среща се в много етерични масла: от citronella, роза, циклама, акация, мускус. Използва се в парфюмерията да подчертае аромата на други съставки чрез регулиране на летливостта им. Биогенетично е свързан с ювенилни хормони, които са отговорни за развитието на насекоми.

Макар с незавършен сескитерпенов скелет на молекулата, към тази група може да се причислят и някои изомерни кетони, наречени йонони (кетони в роза), напр. β -йонон. Той съдържа характерен за следващи съединения пръстен. Йононите се използват в парфюмерията.



роза Дамасцена

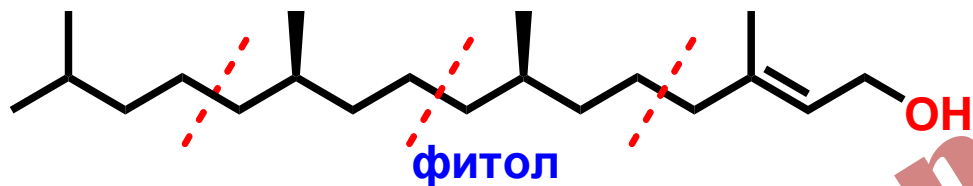


Подобни кетони се синтезират чрез алдолна кондензация на гераниал (цитрал) с ацетон и следваща циклизация.

Дитерпени Те са съединения, изградени от 4 изопренови звена и съдържат **20 C атома**.

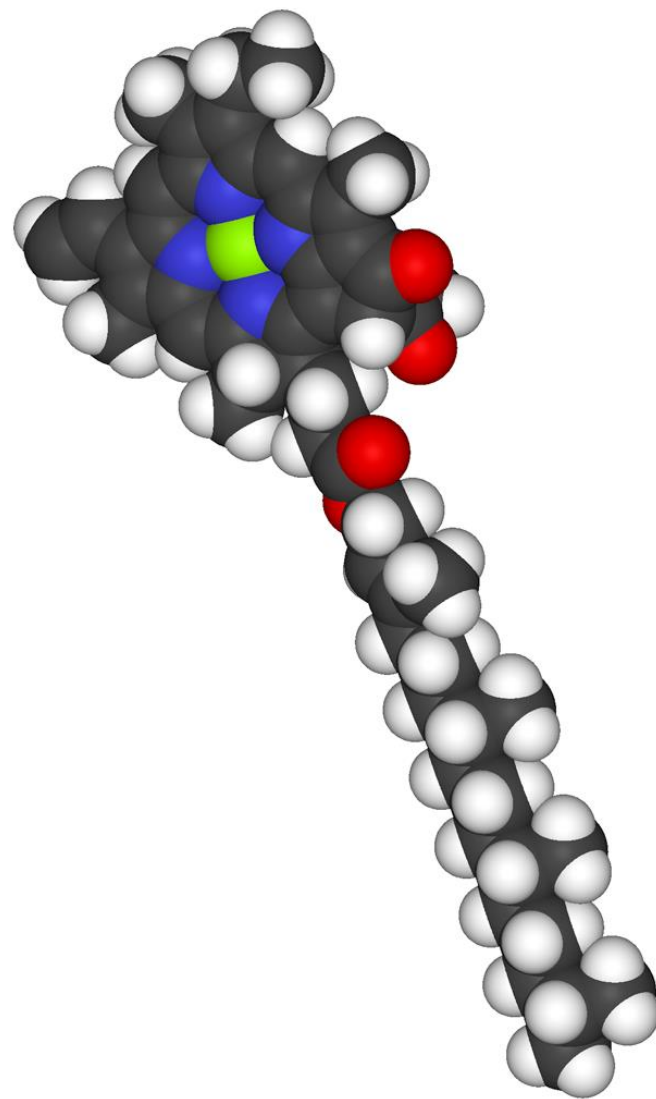
Фитол

Той е дитерпенов първичен алкохол.



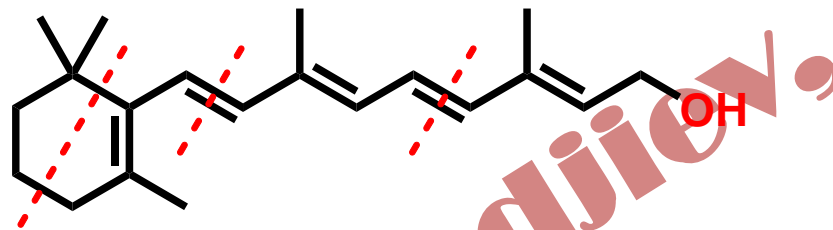
Фитолът е изключително често срещаш се в природата. Той е свързан като **естер в хлорофила** (за липофилност) във всички зелени растения. Затова се намира в нефтени седименти и е интересен за органичната геохимия.

Фитилов остатък влиза в състава на **витами Е и К₁**.



Витамин А₁

Той е моноциклен дитерпенов алкохол, наречен **ретинол**.

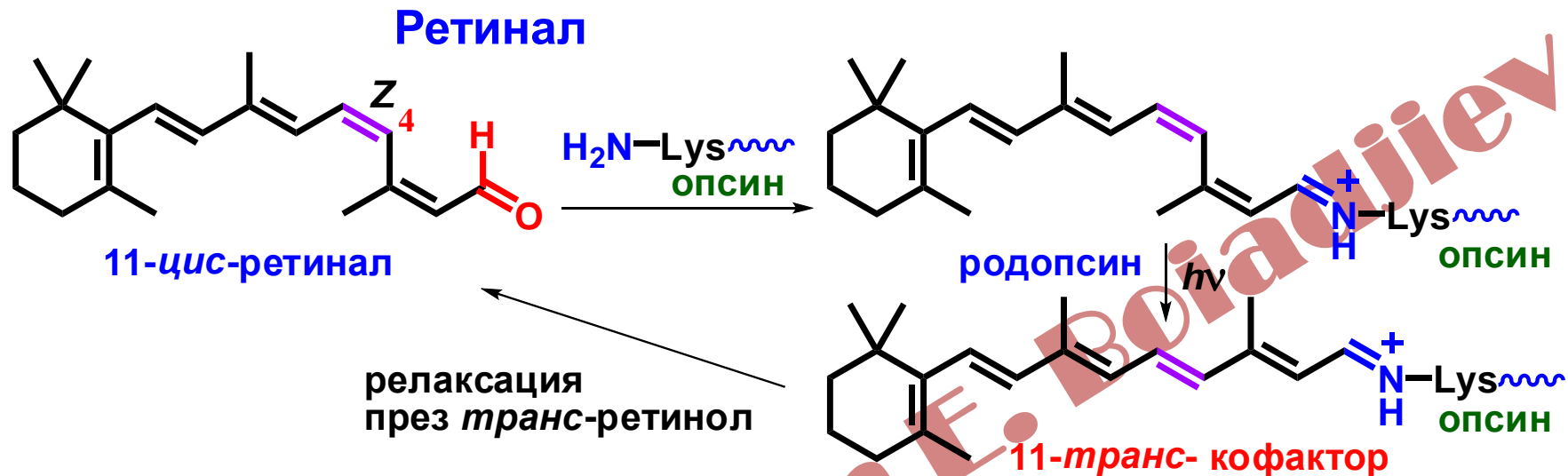


Витамин А₁, ретинол

Той е жълт мастноразтворим витамин (животинската форма на витамин А), който осигурява нормално зрение, растеж на младия организъм, развитие на кости и зъби, регулира хормона на щитовидната жлеза. Витамин А поддържа имунната система и е много съществен за ембрионалното развитие и растежа. Затова се нарича **витамин на растежа**. Ретинолът е усвояемата форма на **витамин А**, който включва също **ретинал** (алдехид), **ретиноева киселина** (карбоксилна) и **ретинилови естери** (ацетат и др.). Тези съединения се наричат общо ретиноиди и всички те притежават биологичната активност на *всички-транс* ретинола, чиято конфигурация е обща за тяхната структура.

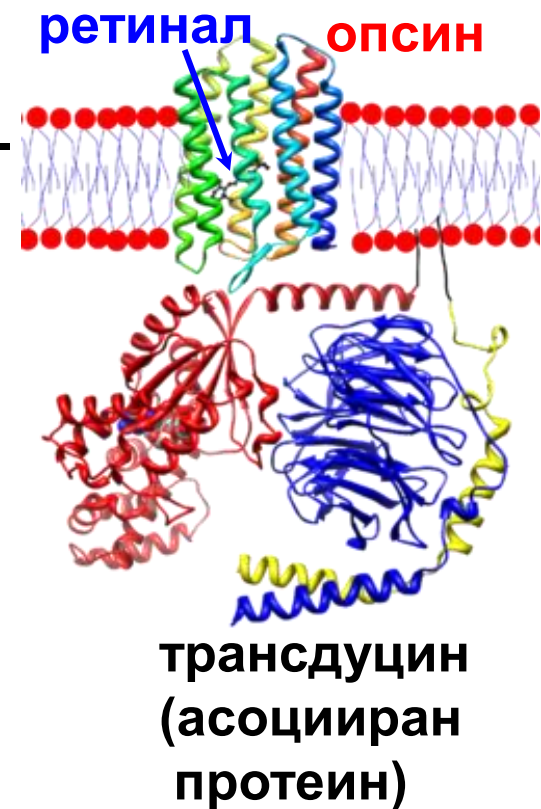
Източници на ретинол: от животински произход са рибено масло, черен дроб, жълтък в яйца, които съдържат ретинилови естери; от растителен произход са кайсии, шипки, спанак, моркови, които доставят **провитамин А** (каротеноиди).

β-Каротен се окислява и разкъсва на две (следва) до ретинол.



Изомерът **11-цис-ретинал** е **хромофорът** на **родопсин** в ретината, **фоторецепторната** молекула у гръбначни. Родопсинът съдържа 11-цис-ретинал, ковалентно свързан като **Шифова база (с лизин)** към протеина **опсин** (или в пръчиците, или фотопсини в чувствителни към синьо, зелено, червено конусни клетки).

Първичният акт на зрението е иницирана от светлина **изомеризация на хромофора от 11-цис в 11-транс**. Тя променя конформацията на родопсина и сигналът се предава във вътрешността на клетката към куплирания **G протеин, трансдуцин**.



Ранен признак за недостиг на витамин А е нощна слепота, последвана от намалена острота на зрението. Дефицитът на витамин А уврежда роговицата (*cornea*) и ретината, изразява се в по-бавен растеж, телесно отслабване, замяна на секретирани клетки с кератин-произвеждащи.

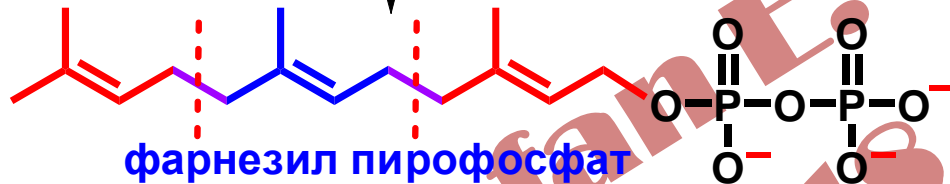
Ретиноевата киселина, чрез рецептори за нея, повлиява клетъчната диференциация и е съществен фактор за растежа и развитието на ембриона.

Витамин А е необходим също за правилното функциониране на епителните клетки.

Тритерпени; Сквален

Скваленът е ациклен въглеводород, $C_{30}H_{50}$, състоящ се от 6 изопренови звена. В живи организми, две молекули фарнезил пирофосфат кондензират опашка към опашка, следвано от редукция до сквален. Той е биопредшественик на холестерол синтезиран в черния дроб (Тема 50).

геранил пирофосфат

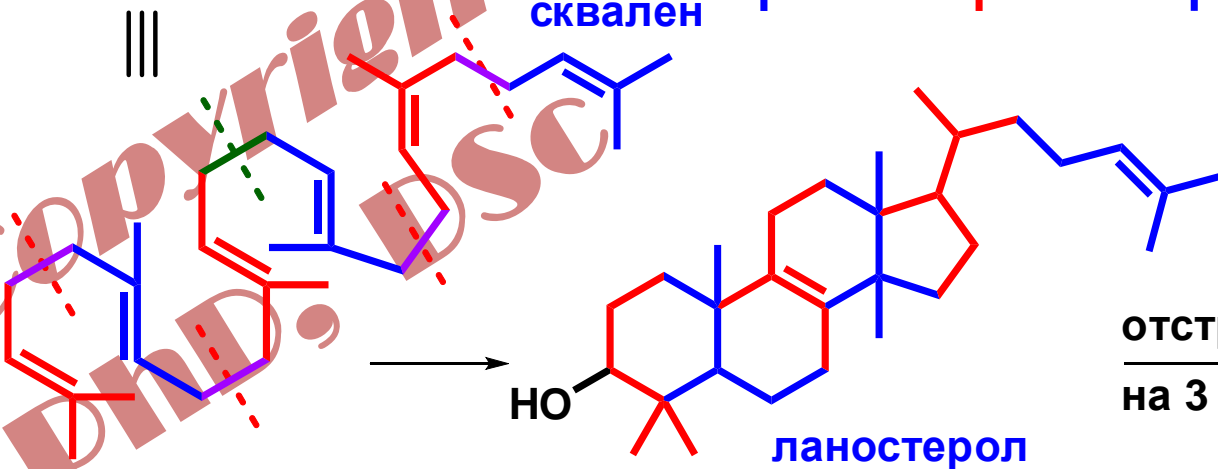


фарнезил пирофосфат



опашка-опашка

сквален



НО

ланостерол

отстраняване

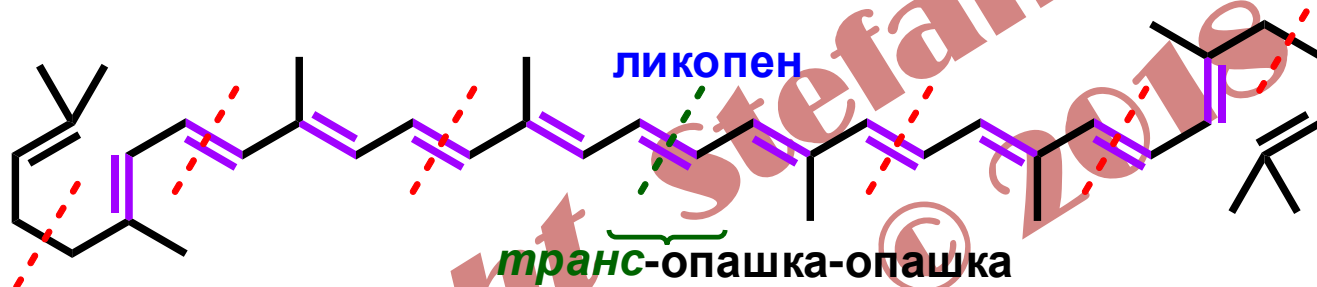
на 3 въглерада

холестерол

Тетратерпени, $C_{40}H_x$, съдържат 8 изопренови звена.

Ликопен Той е **яркочервен** олефинов тетратерпен, $C_{40}H_{56}$. Той е широко разпространен фитохимичен пигмент, който дава **цвета** на домати, дини, червени чушки, шипки, нар, грейпфрут и други червени плодове.

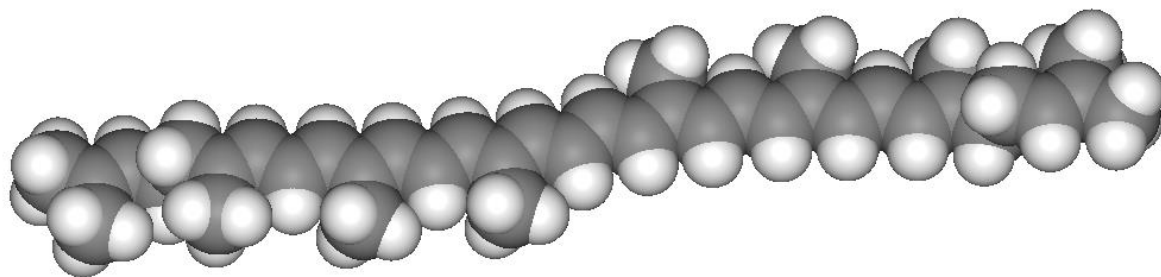
Във фотосинтезиращи растения и водорасли, ликопенът е важен междинен продукт в биосинтеза на β -каротен, който освен за цвета е отговорен за фотосинтеза и фотозащита на организма.



(Структурата е извита нарочно за да наподобява β -каротен)



пречистен ликопен



зрели гак плодове (вид тиква от югоизточна Азия, Виетнам с най-голяма конц. ликопен)

Биосинтезът на ликопен включва опашка-към-опашка кондензация на две молекули геранилгеранил (20 C) пирофосфат.

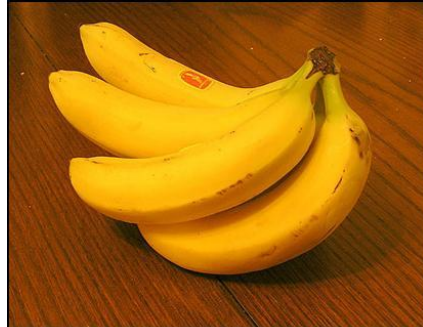
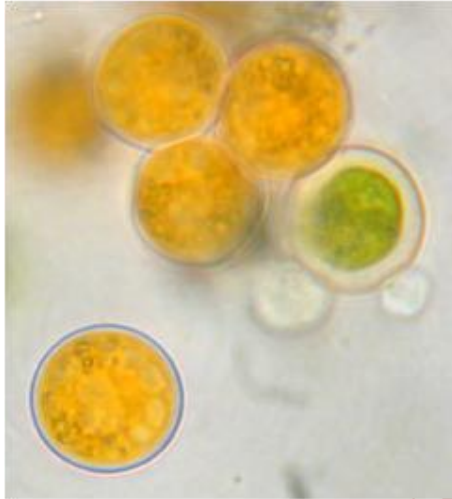
Ликопенът съдържа **11 спрегнати двойни връзки** и **още 2 извън спрежението**. Малката енергетична разлика между HOMO и LUMO позволява абсорбция на светлина във видимата синя област, която води до яркочервения му цвят. Двойните връзки са фактор в антиоксидантната му активност.

Поради яркия цвят и нетоксичност, ликопенът се използва за оцветяване на храни.

Ликопен не служи като провитамин А, няма активността на витамин А, въпреки структурното подобие с β -каротен.

(Вероятно, структурата на ликопен може да се запамети по-лесно като се има предвид ретинол и две негови молекули се скачат опашка-към-опашка, след отваряне на крайните им пръстени.)

Каротени (въглеродороди) и **каротеноиди** (кислород съдържащи производни) са природни **органични пигменти** с 40 C, които се съдържат във всички живи видове, напр. в хромопластите на растения и други фотосинтезиращи организми, като микроскопични водорасли (в ляво) и някои бактерии.



Каротеноиди се биосинтезират като се следва изопреновото биогенетично правило.



Тези съединения са най-съществената част на фотосинтезиращи мембрани във всички растения. Каротените участват във фотосинтезата като поглъщат и предават слънчева енергия на хлорофил.

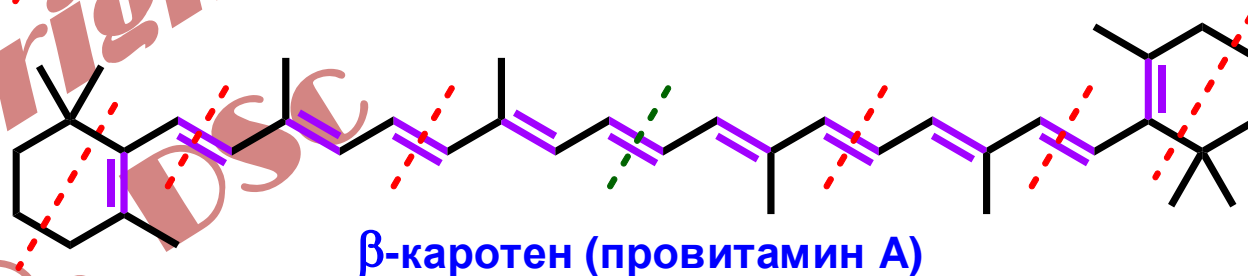
Структурата определя цвета им, който варира от светло жълто, през тъмно оранжево до ясно червено. Ксантофилите са жълти съединения и от тук е името им (от гръцки, $\xi\alpha\nu\theta\omicron\varsigma$ жълт).

Вероятно, най-известното съединение от тази група е **каротен**, който дава и груповото име. Той придава оцветяването на моркови, кайсии и много други зеленчуци и плодове. Най-богат природен източник на каротеноиди (под форма на еквиваленти ретинол) е суровото палмово масло.



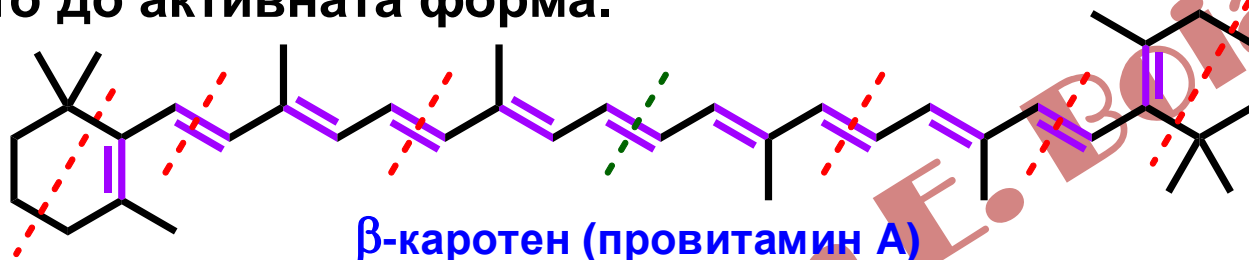
Количеството каротеноиди (от скариди) в диетата на фламинго влияе върху цвета на перата им.

β-Каротен Той е циклен тетратерпен, липофилен въглеродород с формула $C_{40}H_{56}$. Съдържа **11 спрегнати двойни връзки** и **два крайни пръстена** (сродни с β-йонон, до който се метаболизира). Изобилен оранжевочервен пигмент в растения, където се синтезира. Среца в мляко, масло, серум, ретина. Природно изолираният каротен е смес от α-, β-, и γ- изомери, като най-честата форма е β-каротен. Каротенът е предшественик (неактивна форма) на витамин А – най-отдавна откритият витамин в рибено масло от дроб от треска, 1909 г.



α-Каротен е изомер по мястото на двойната връзка в десния пръстен, а γ-каротен е с отворен десен пръстен (както в ликопен).

Групата съединения, означена с общ символ “витамин А” включва **ретинол, ретинал и много каротеноиди** (витамери, от англ.). Всяко едно от тях проявява присъщата на витамина биологична активност и те често се превръщат едно в друго в тялото до активната форма.



β-каротен (провитамин А)
+ 2 H₂O
(бета-каротен ↓ 15,15'-монооксигеназа)



Ензимът β-каротен-15,15'-монооксигеназа окислява въглеродорода през 15,15'-епоксид, диол, разкъсване до два алдехида и редукция.

β-Каротен се съдържа и придава оранжевия цвят на моркови, следователно те, както и кайсии, спанак, тиква, пипер са полезни за зрението. β-Каротен е стабилен в киселини или основи и към топлина (приготвяне на храна).

Важността на разгледаните съединения е получила признание с присъждане на Нобеловите награди за химия в две последователни години.



Пол Карер
Нобелова награда за
химия 1937 г.

“за неговите изследвания
на каротеноиди, фламини
и витамини А и В₂”

Карер и Инхофен
осъществяват синтез на
ликопен и β -каротен в 1950 г.
Каротен е синтезиран
индустриално в 1956 г., BASF
използвайки патенти с Витиг.

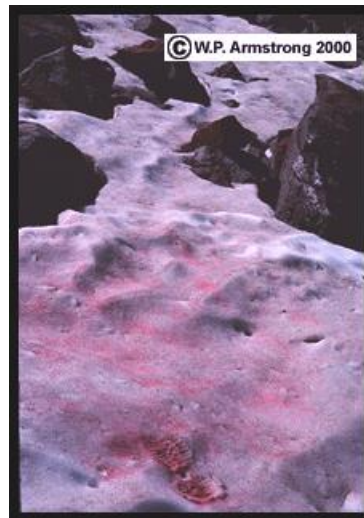
Ричард Куун
Нобелова награда за
химия 1938 г. (заедно с
Норман Хауърд; Тема 43)

“за неговата работа по
каротеноиди и витамини”





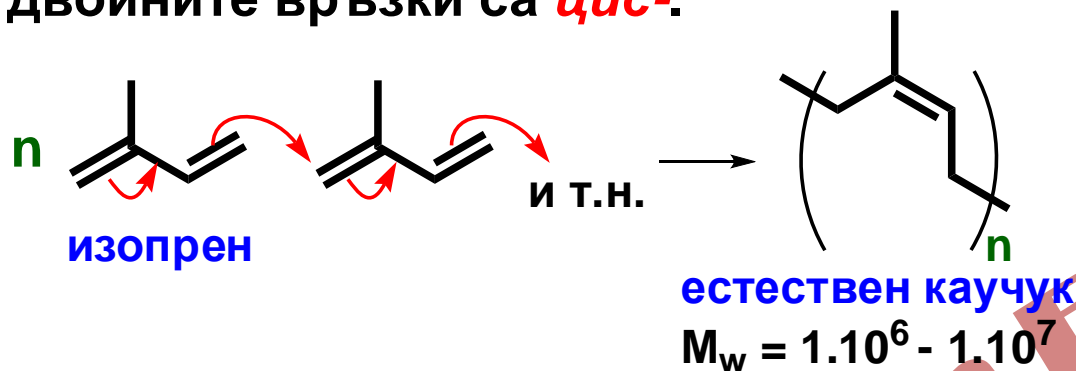
Преспи ясно розово оцветен сняг се виждат често през лятото по високите склонове на Сиера Невада в южна Калифорния. (Езерата Гейлор, Йосемити, 3300 м).



Чудните нюанси на червено по високия сняг в късна пролет и лято се дължи на безброй клетки червено оцветени от каротеноиди водорасли.

“Цъфтенето” достига > 25 cm дълбочина. Всяка сферична клетка е около 30 μm в диаметър, четири пъти по-голям от човешки еритроцит. Оценено е, че една чаена лъжичка стопен сняг съдържа повече от милион клетки водорасли. Уплътняването на снега от стъпки увеличава плътността на червените клетки и прави цвета по-ярък. Тъй като пигментът поглъща енергия, клетките стопяват снега под тях и допринасят за по-бързо топене на преспи и ледници.

Политерпени Дълги вериги от *много* *изопренови* звена.
Естественият каучук е полиизопрен, в който двойните връзки са **цис-**.



Някои растения произвеждат полиизопрен с *транс-* двойни връзки, познат като гутаперча.

Природният каучук е еластомер – еластичен въглеродороден полимер, който първоначално се е добивал от млечна колоидна суспензия, *латекс*, отделяна в сока на някои дървета. Най-големите производители на естествен латекс са Малайзия, Бразилия, Индия, Индонезия, Конго.

Гумата е вулканизиран каучук с помощта на сяра и други вещества.

***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018