

Osnove kemije prirodnih organskih spojeva

104333 DSKN i BK 4.-5. god.

73833 MB 2. god.

51069 FK 4.-5. god.

doc. dr. sc. Đani Škalamera

Nastavni sadržaji

- 1. Ugljikohidrati.** Strukturni tipovi, nomenklatura te stereokemija monosaharida. Izvori i funkcije. Kemija monosaharida. Reakcije hidroksilnih skupina. Reakcije na anomernom centru. Glikozidi. Nastajanje i hidroliza glikozida. Povećanje i skraćivanje monosaharidnog lanca. Oligosaharidi i polisaharidi. Određivanje strukture i sinteza oligosaharida. Strukturne karakteristike i biološka svojstva (glikogen, škrob, celuloza, hitin).
- 2. Nukleozidi, nukleotidi i polinukleotidi.** Konformacija, sinteza i biosinteza nukleozida. Nukleotidi. Sinteza i biosinteza nukleotida. Oligo- i polinukleotidi. Sinteza i biosinteza oligo- i polinukleotida.
- 3. Aminokiseline i proteini;** Kiselo-bazna svojstva i stereokemija aminokiselina. Reakcije aminokiselina in vivo i in vitro. Sinteze aminokiselina. Resolucija racemične smjese aminokiselina. Enantioselektivne sinteze aminokiselina. Peptidi i proteini. Sinteze peptida i proteina. N-zaštitne skupine. C-zaštitne skupine. Aktiviranje i spajanje-sinteza peptida na krutoj fazi. Neki specifični linearni i ciklički peptidi i proteini.
- 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.
- 5. Lipidi.** Struktura masnih kiselina. Biosinteza. Kemijske sinteze. Prostaglandini. Strukture, biosinteza i sinteze. Tromboksani i leukotrieni.
- 6. Polifenoli.** Strukturni tipovi. Dolaženje u prirodi. Izolacija i određivanje strukture. Biosinteza. Laboratorijska sinteza.
- 7. Alkaloidi.** Strukturne karakteristike. Dolaženje u prirodi. Izolacija i određivanje strukture. Biosinteza. Alkaloidi iz ornitina i lizina. Alkaloidi iz fenilalanina i tirozina. Alkaloidi iz triptofana. Sinteze alkaloida.

Literatura

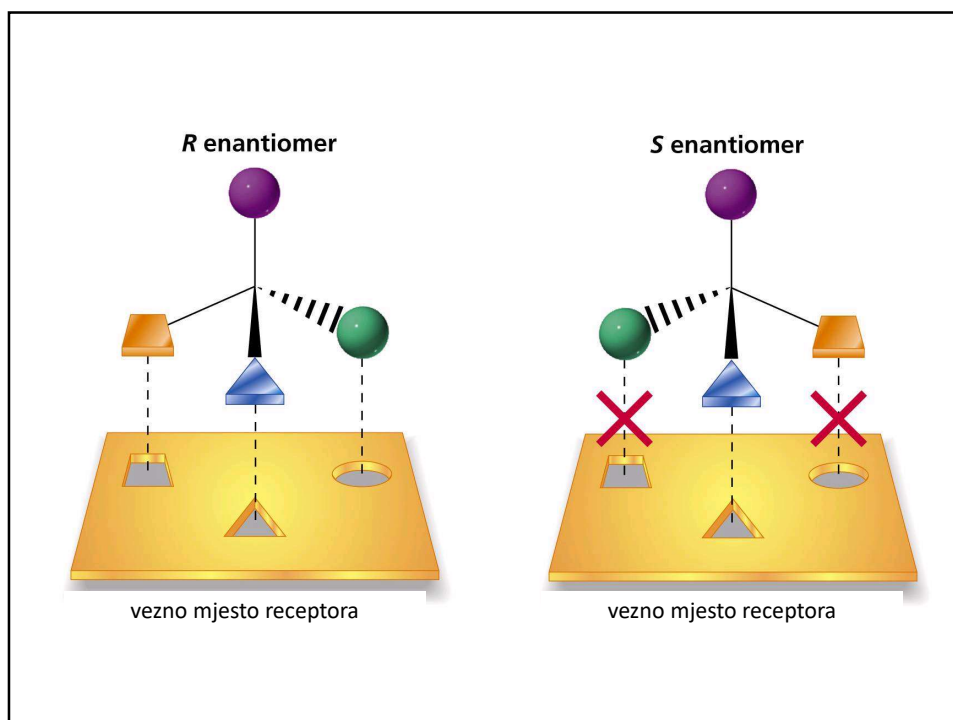
- S. H. Pine: Organska kemija, Školska knjiga, 1994.
- L. G. Wade, ml., Organska kemija, Školska knjiga, 2017.
- J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic Chemistry, 2. izdanje, Oxford University Press, 2012.
- P. M. Dewick, Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. 3. izdanje, Chichester, John Wiley & Sons, 2009.
- J. Mann, R.S. Davidson, J.B. Hobbs, D.V. Banthorpe, J.B. Harborne: Natural Products, Their Chemistry and Biological Significance, Longman, 1996.

STEREOKEMIJA - ponavljanje

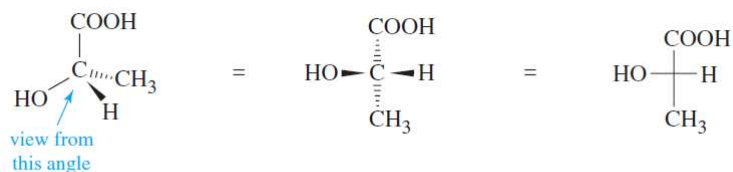
- **Stereoizomeri** - spojevi s istom molekulskom formulom, istim redoslijedom kovalentno vezanih atoma, ali različitim prostornim usmjerenjem tih atoma
- **Enantiomeri** – stereoizomeri koji se odnose kao predmet i njegova slika u zrcalu. Običnom rotacijom molekula ne mogu se međusobno preklopiti. Sva fizikalno-kemijska svojstva su im jednaka, osim svojstva rotacije linearno polariziranog svjetla.
- **Dijastereomeri** – stereoizomeri koji se ne odnose kao predmet i njegova slika u zrcalu. Radi se o različitim spojevima, te su im sukladno tome i fizikalno-kemijska svojstva različita.

STEREOKEMIJA - ponavljanje

- **Asimetrični centar, središte kiralnosti** – sp^3 ugljik s vezana 4 različita supstituenta
- **Optička aktivnost** – sposobnost zakretanja ravnine linearno polariziranog zračenja
- **Kiralni spoj** – spoj koji posjeduje kiralnost, npr. jedan ili više asimetričnih centara, optički je aktivan (akiralni spojevi ne zakreću ravninu polariziranog svjetla)
- **Polarimetar** – uređaj kojim se mjeri kut zakretanja ravnine polariziranog svjetla i određuje specifično zakretanje.



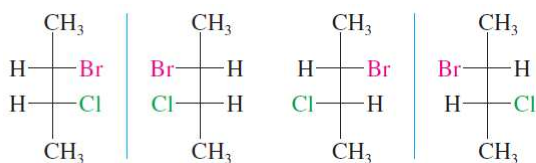
Način prikazivanja - Fischerove projekcijske formule



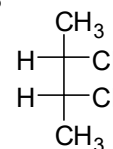
S-mliječna kiselina
crtanje u perspektivi

S-mliječna kiselina
Fischerova projekcija

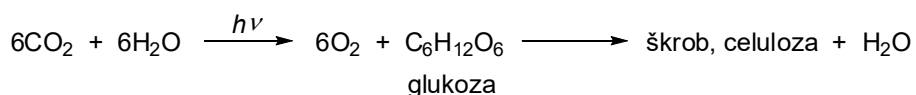
Kako se odnose niže prikazane molekule? (isti spoj, enantiomer, diastereomer)



Odredite apsolutnu konfiguraciju svih C-atoma u sljedećem primjeru. Je li ova molekula optički aktivna?



1. UGLJIKOHIDRATI



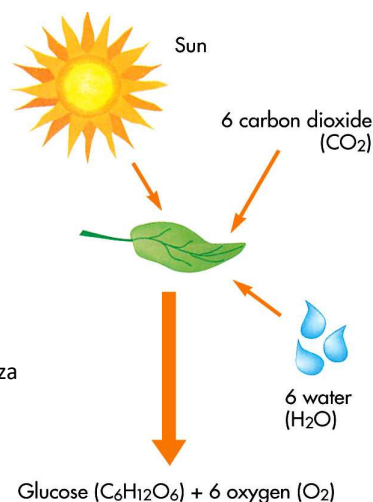
- polihidroksialdehidi i ketoni

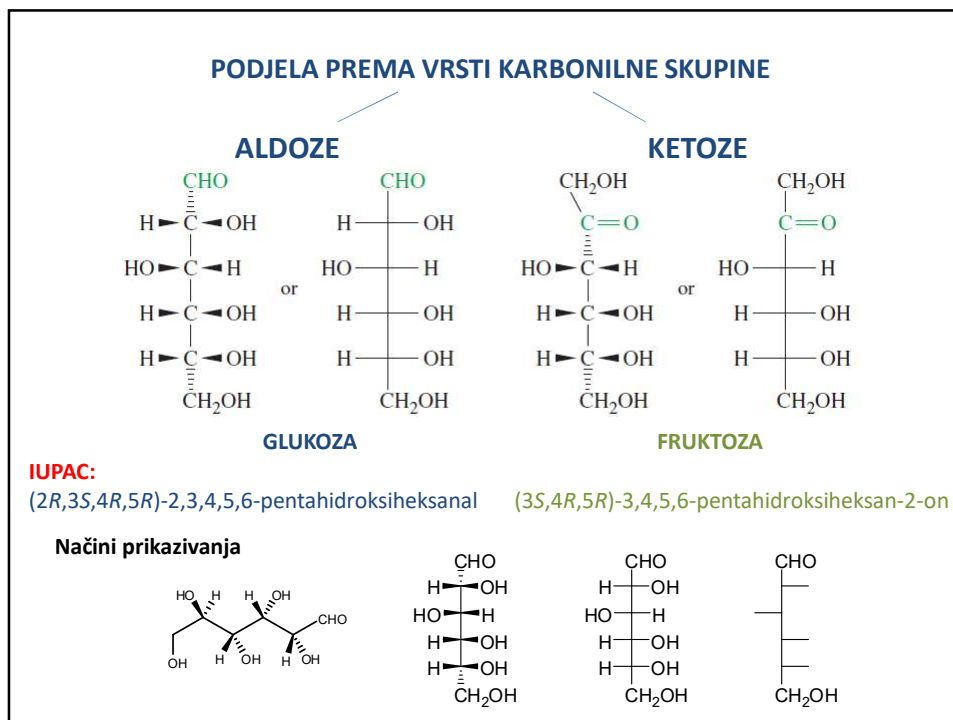
Podjela po broju monosaharidnih jedinica:

MONOSAHARIDI 1 ugljikohidratna jedinica
npr. glukoza, fruktoza

OLIGOSAHARIDI 2-10 ugljikohidratnih jed.
npr. saharoza, laktoza, rafinoza

POLISAHARIDI >10 ugljikohidratnih jed.
npr. škrob, glikogen, celuloza





ŠTO ZNAČE OZNAKE ISPRED NAZIVA?

D-(+)-glukoza
D-(-)-fruktoza

GLUKOZA

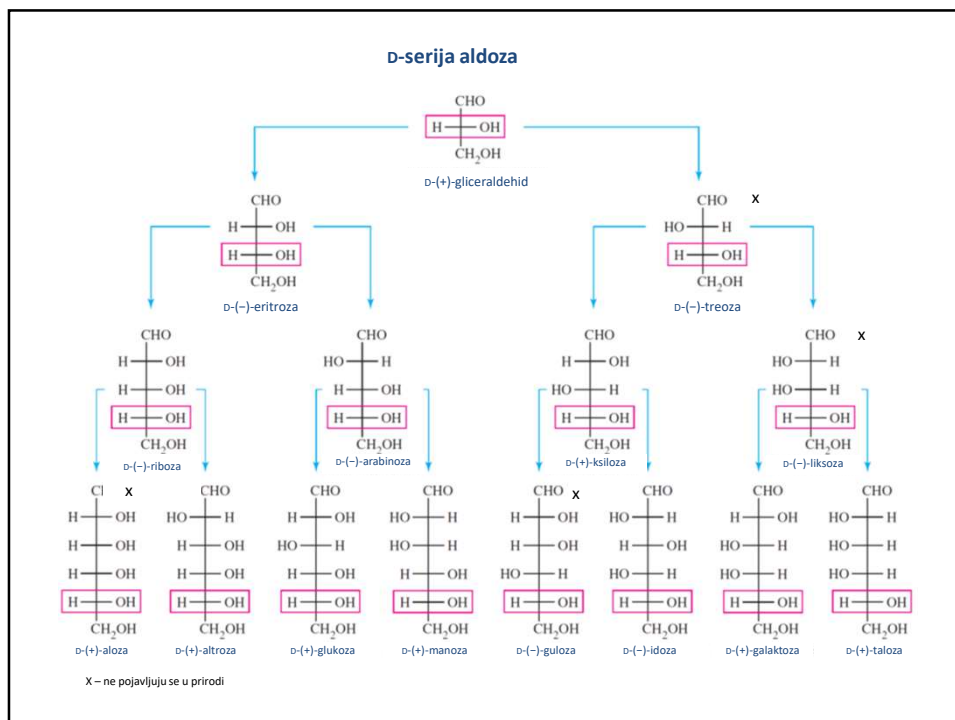
$n = \text{broj asimetrično supst. C-atoma}$

2ⁿ stereoizomera
 $2^4 = 16$
 (dakle, 8 stereoizomera
 s D-konfiguracijom
 na referentnom
 C-atomu)

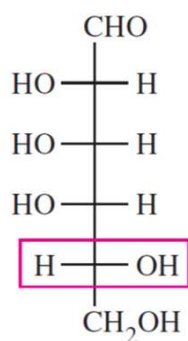
- Nisko veliko slovo D (*small caps d*) – relativna konfiguracija prema gliceraldehidu
- Odnosi se na konfiguraciju asimetričnog C atoma koji je najudaljeniji od karbonilne skupine (referentni C-atom)
- Prirodni ugljikohidrati – svi su D-konfiguracije → ukazuje na zajednički biosintetski put
- (+) ili (-) - smjer zakretanja ravnine polariziranog svjetla

NATRIJEVA LAMPA MONOKROMATORSKI FILTER POLARIZIRAJUĆI FILTER ČELIJA S UZORKOM DETEKTOR

ANALIZIRAJUĆI FILTER – DETEKTOR

**ZADATAK**

Odredite apsolutnu konfiguraciju svih stereogenih centara u D-talozi.
Imenujte spoj prema IUPAC-ovoj nomenklaturi.

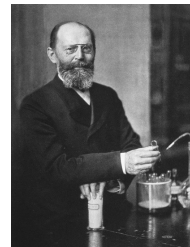


PRODULJENJE I SKRAĆIVANJE MONOSAHARIDNOG LANCA

- **Kiliani-Fischerovom sintezom** lanac aldezo produljuje se na aldehidnom kraju molekule
- Doprinos određivanju strukture postojećih šećera, ali i sintezi novih, do tad nepoznatih
- Ugljikov atom aldehidne skupine nakon adicije postaje kiralan → nastaju diastereomeri
- Koliko god produljili lanac, ugljikov atom na najnižem C-atomu ostaje D-konfiguracije → ponavljanjem postupka produljenja lanca može se pripremiti cijela D-serija polazeći iz D-gliceraldehida

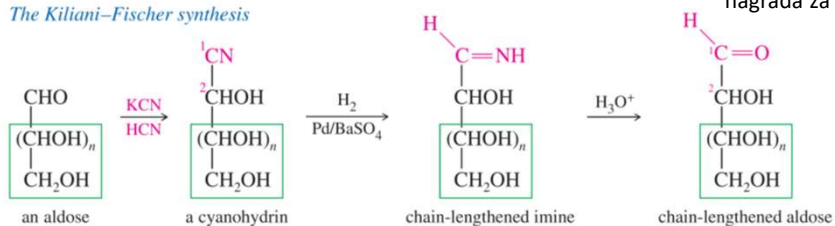


Heinrich Kiliani
(1855.-1945.)

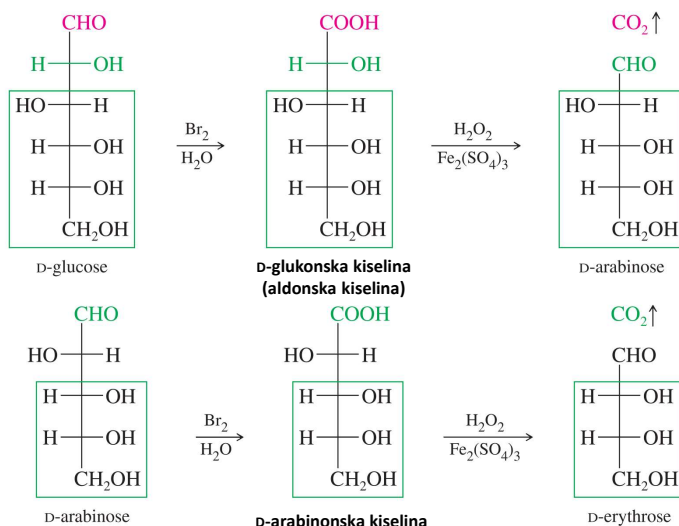


Emil Fischer
(1852.-1919.)
1902. Nobelova
nagrada za kemiju

The Kiliani-Fischer synthesis



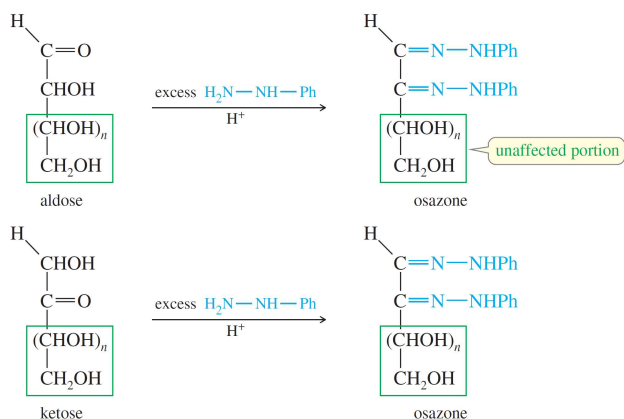
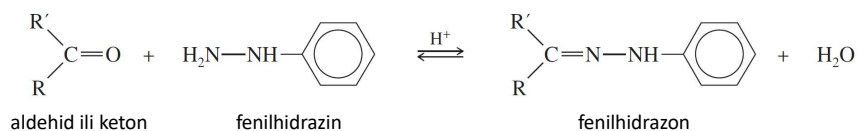
Stupnjevita odgradnja – Wohlova degradacija



- aldezo se oksidiraju s bromnom vodom dajući **aldonske kiseline**
- puno korištena metoda kod određivanja strukture šećera. Gubi se kiralnost na položaju 2, npr. glukoza i manosa daju isti produkt ovom reakcijom → dakle, razlika između ta dva šećera je u apsolutnoj konfiguraciji na drugom ugljikovom atomu

Fenilosazoni

- prije nego što su razvijene spektroskopske metode, najbolji način za identifikaciju ketona i aldehida bilo je stvaranje kristaliničnih fenilosazona



- puno korišteno za određivanje strukture šećera

- C1 i C2 su prevedeni u fenilhidrazon

- ketoza daje isti fenilosazon, kao njezina odgovarajuća aldoza (npr. glukoza i fruktoza daju isti fenilosazon)

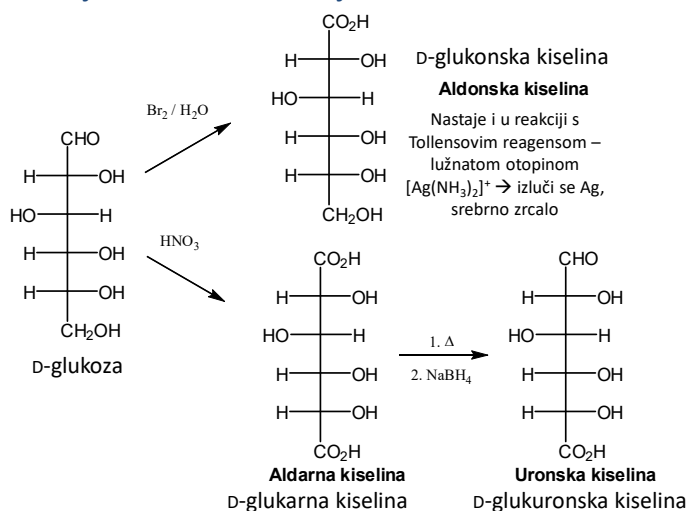
- gubi se stereokemija na položaju C2 u aldozi → C2 epimeri daju iste fenilhidrazone

Zadatak

D-glukoza i D-manoza daju isti fenilosazon. Prikažite oba šećera i njihov fenilosazon. Što nam nastanak istog fenilosazona govori o strukturi ovih šećera?

*Mijenja li se oksidacijsko stanje molekule šećera u ovoj reakciji?

Reakcije saharida - oksidacija

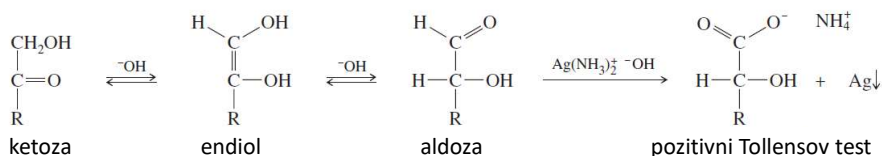


- glukuronska kiselina prvi put izolirana iz urina, važan metabolit. U organizmu se sintetizira enzimskom oksidacijom uracil-difosfat glukoze (*UDP glucose*)
- glukuronidacija – u jetri, prevođenje stranih tvari (toksina, lijekova) u tvari dobro topljive u vodi, kojih se organizam tada može riješiti putem urina ili fecesa

Reakcije saharida - oksidacija

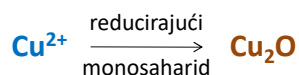
TOLLENSOV TEST – REAKCIJE KETOZA

- ovaj test ne omogućava razlikovanje aldoza i ketoza



- ovakva izomerizacija se događa i u metabolizmu. U glikolizi dolazi do pretvorbe glukoze u fruktozu, u čemu sudjeluju dva enzima – heksokinaza i fosfoglukoza izomeraza

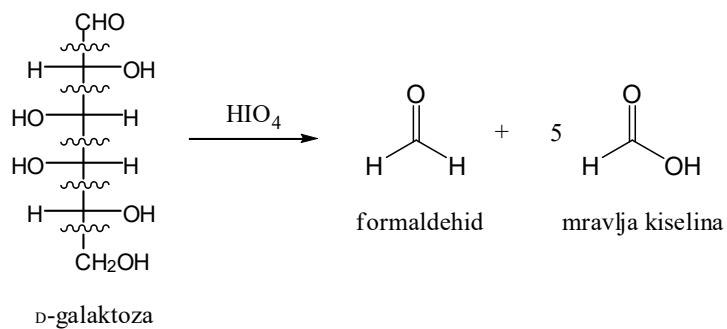
BENEDICTOV, FEHLINGOV I BARFOEDOV REAGENS



- ne omogućava razlikovanje između aldoza i ketoza zbog gore prikazane ravnoteže u bazičnim uvjetima

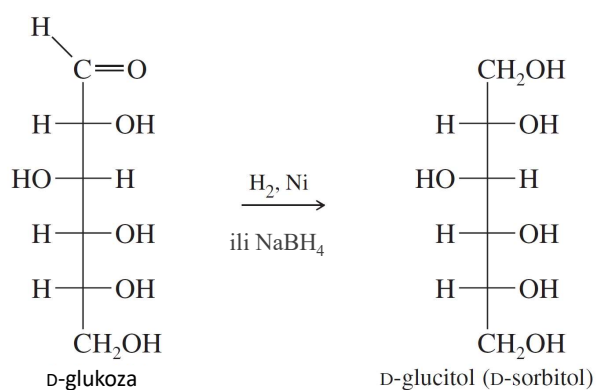
Reakcije saharida - oksidacija

Oksidacija s perjodatom (HIO_4)



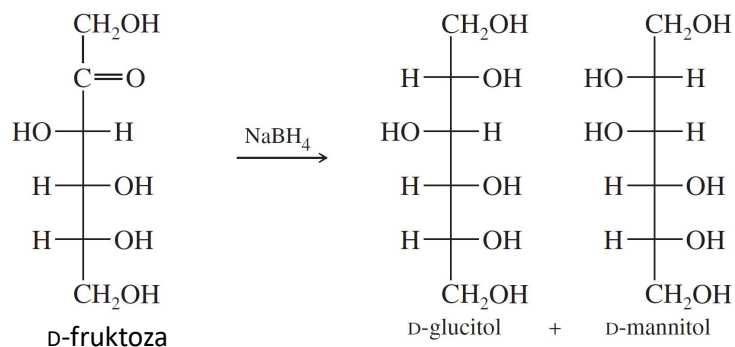
- perjodat cijepa 1,2-diole (vicinalni dioli), α -hidroksialdehide, ketone, α -diketone, α -hidroksikiseline
- analizom nastalih produkata može se doći do zaključaka o strukturi (broj CHOH fragmenata, broj i vrsta karbonylnih skupina), ali ne i o stereokemiji

Reakcije saharida - redukcija



- sorbitol se vrlo sporo metabolizira, enzimska oksidacija **sorbitol-6-fosfat dehidrogenazom** do fruktoze
- sorbitol se kod dijabetičara nakuplja u oku, što dovodi do stvaranja mrežnice
- prisutan u voću, koristi se kao zaslađivač i sredstvo za zadržavanje vlage

Reakcije saharida - redukcija



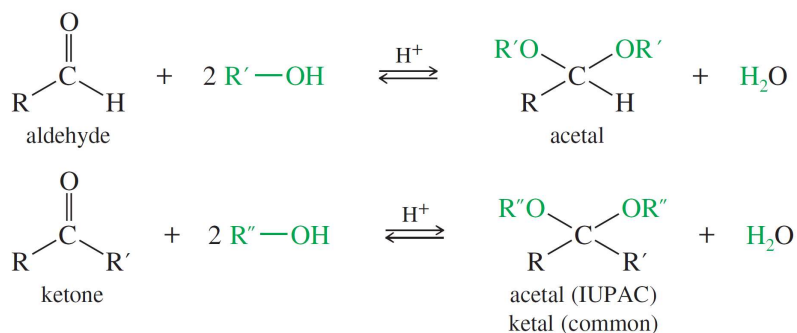
- nastaje novi kiralni centar → rezultat je smjesa **epimera**

Zadatak

Objasnite zašto oksidacijom optički aktivne galaktoze nastaje optički inaktivna galaktarna kiselina.

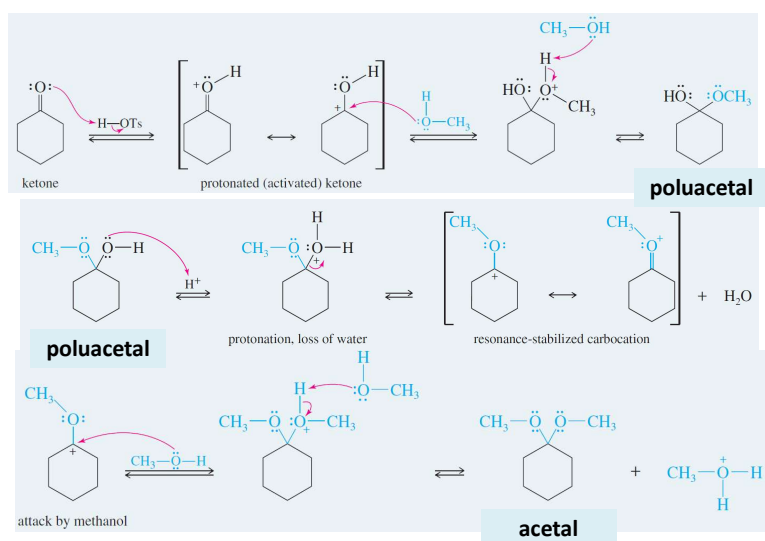
CIKLIČKE STRUKTURE MONOSAHARIDA

- kiselo kataliziranom reakcijom alkohola s aldehidom ili ketonom nastaju poluacetal i poluketali, a iz njih odgovarajući acetal i ketali



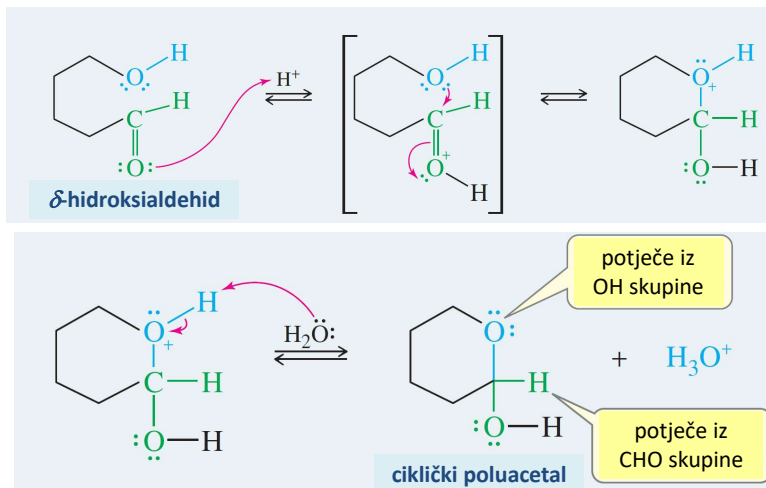
CIKLIČKE STRUKTURE MONOSAHARIDA

- nastanak acetala/ketala - mehanizam



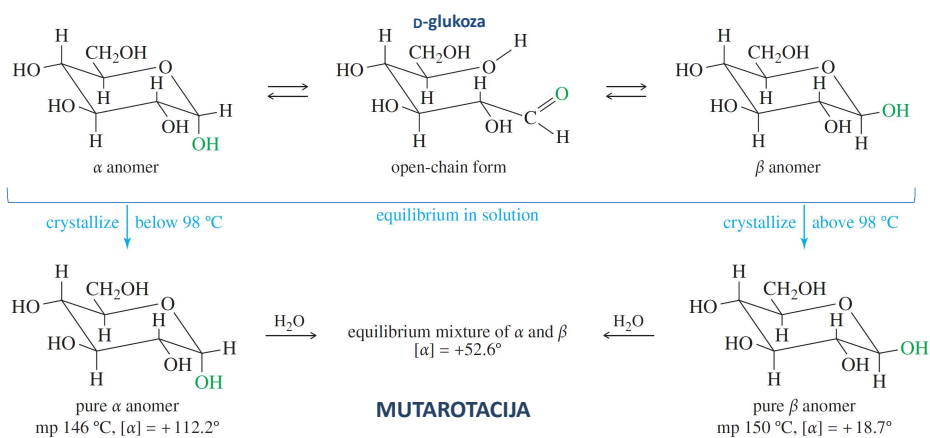
CIKLIČKE STRUKTURE MONOSAHARIDA

- monosaharidi – polihidroksialdehidi ili polihidroksiketoni → mogućnost stvaranja acetala ili ketala intramolekulskom reakcijom karbonilne i hidroksilne skupine
- poluacetali/poluketali inače nisu naročito stabilni, ali kod šećera postoji mogućnost nastanka peteročlanog ili šestoročlanog prstena, što jako pridonosi njihovoj stabilnosti



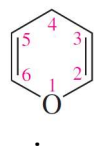
CIKLIČKE STRUKTURE MONOSAHARIDA

- krutine/kristali aldozâ sadrže molekule u obliku poluacetala
- otopina: smjesa cikličkog i lančastog oblika, za većinu šećera je favoriziran ciklički oblik
- ciklizacijom nastaje novi kiralni centar – nastaju **anomeri**

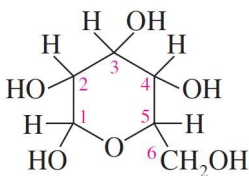


CIKLIČKE STRUKTURE MONOSAHARIDA

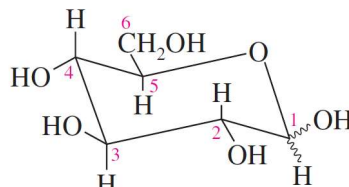
• Podjela na **PIRANOZE** i **FURANOZE**



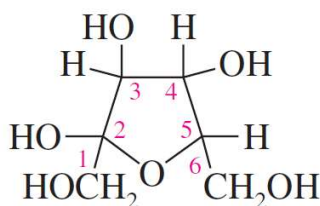
piran



D-glukopiranoza

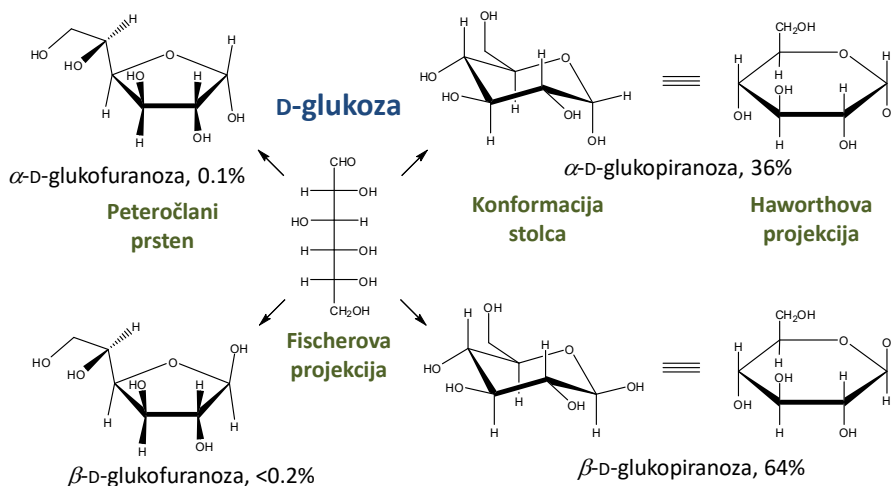


furan



D-fruktofuranosa

Načini prikazivanja cikličkih struktura

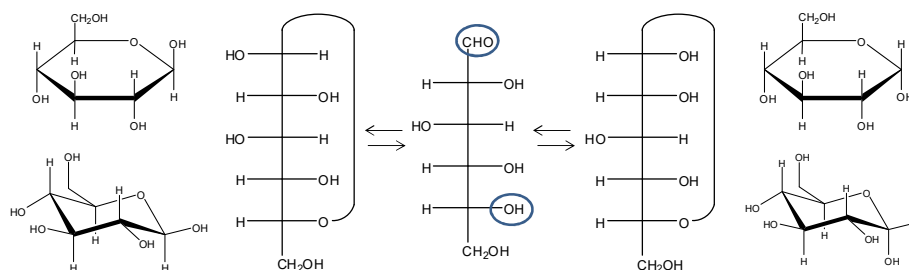


* Navedeni postotak odnosi se na ravnotežnu količinu u otopini

• još dvije podjele saharida:

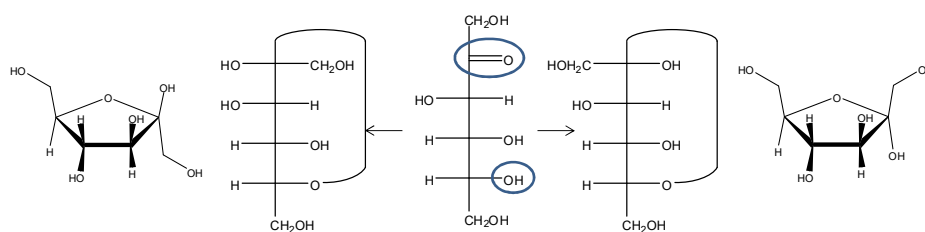
- prema veličini poluacetalnog ili poluketalnog prstena: **PIRANOZE** i **FURANOZE**
- prema konfiguraciji anomernog (poluacetalnog) ugljikovog atoma: α - i β -šećeri

Kako iz Fischerove projekcije nacrtati cikličku strukturu?

 β -D-glukopiranoza**D-glukoza** α -D-glukopiranoza

- OH skupine koje su u Fischerovoj projekciji na desnoj strani, u Haworthovoj projekciji i prikazu konformacije stolca su s donje strane

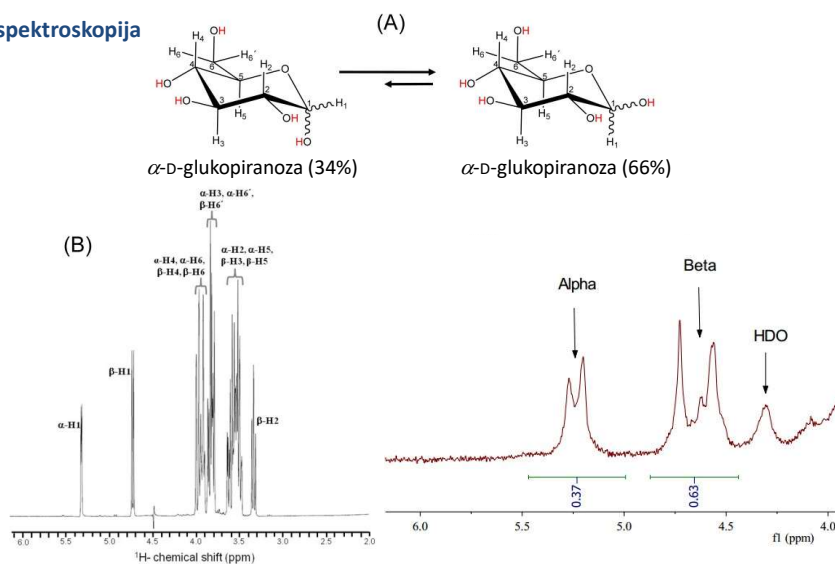
Kako iz Fischerove projekcije nacrtati cikličku strukturu?

 β -D-fruktofuranoza**D-fruktoza** α -D-fruktofuranoza

- OH skupine koje su u Fischerovoj projekciji na desnoj strani, u Haworthovoj projekciji i prikazu konformacije stolca su s donje strane

Kako određujemo konfiguraciju anomernog centra?
Kako možemo odrediti udio pojedinog anomera u smjesi?

NMR spektroskopija



Zadatak

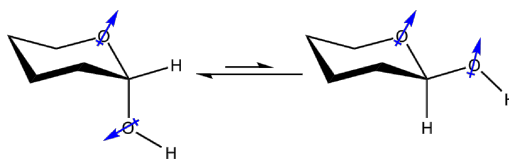
Nacrtajte dvije konformacije stolca β -D-glukoze. Koja će od njih prikazivati najstabilniju konformaciju β -D-glukoze?

ANOMERNI EFEKT

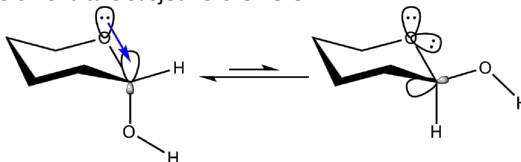
- kod saharida je najčeće stabilniji oblik u kojem je anomerna OH skupina u aksijalnom položaju

Dva modela:

1. Odbijajuće n-n interakcije se minimiziraju

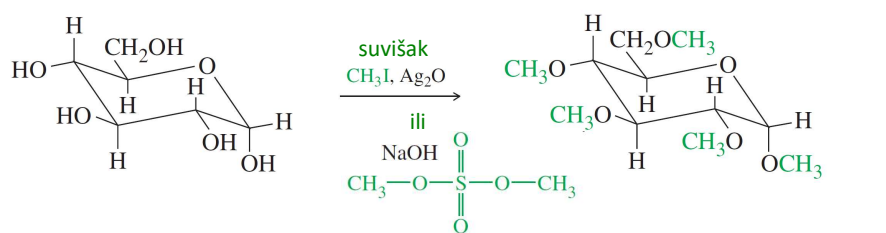


2. Stabilizirajuća interakcija između nesprenog para elektrona na kisiku i protuvezne σ^* orbitale susjedne C-O veze

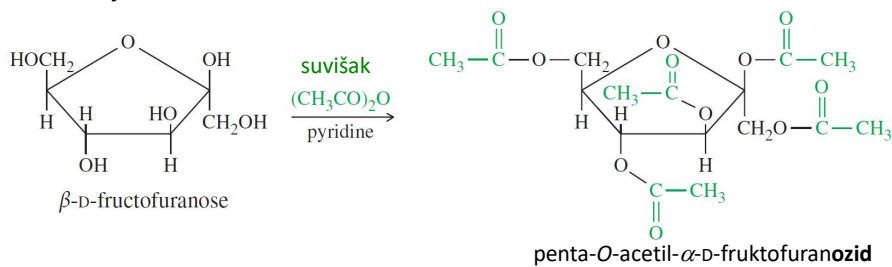


Reakcije hidroksilnih skupina

Alkiliranje

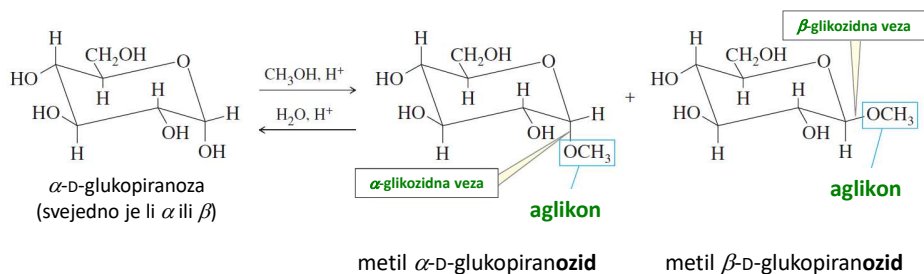


Aciliranje



Reakcije na anomernom centru

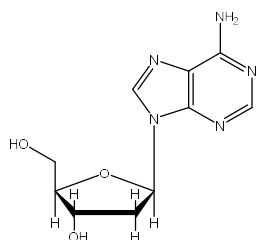
Formiranje acetala / ketala u reakciji s alkoholima - GLIKOZIDI



• acetali/ketali su u bazičnim uvjetima stabilni, dok u vodenoj otopini kiseline hidroliziraju dajući šećer i alkohol

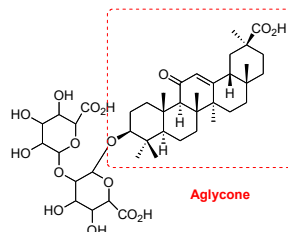
• O, N, S-glikozidi – ovisno preko kojeg atoma je skupina povezana na saharid

Glikozidi

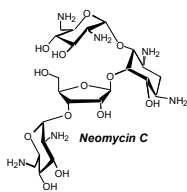


Adenzin

β -glikozid adenina i D-ribofuranoze
riboza je ovdje u obliku deoksi-šećera



Saponin iz korijena lakrizije -
liječak za infekcije respiratornog
trakta



Neomicin C
Aminoglikozidni antibiotik

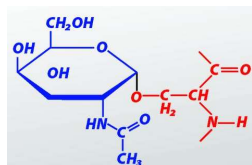


→ Aminošćeri – jedna ili više
OH skupina zamijenjena je
amino-skupinom

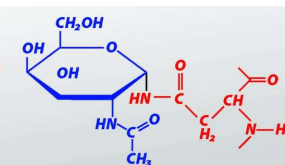
Glikoproteini su također glikozidi

- endoplazmatski retikulum – proizvodi proteine koji su *N*-glikozidi
- Golgijev aparat – proizvodi proteine koji su *O*-glikozidi

O-glikozidi

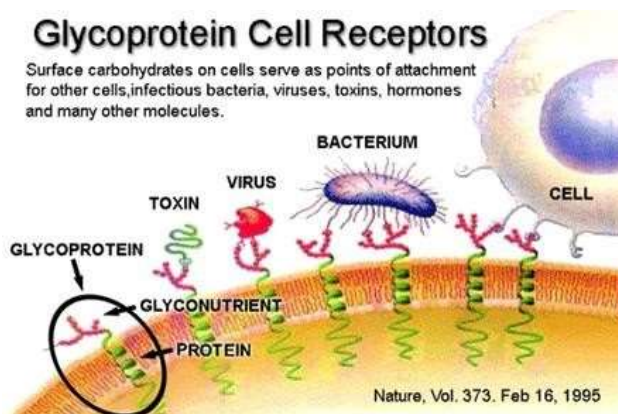


N-glikozidi



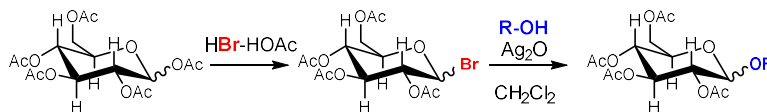
Glycoprotein Cell Receptors

Surface carbohydrates on cells serve as points of attachment for other cells, infectious bacteria, viruses, toxins, hormones and many other molecules.

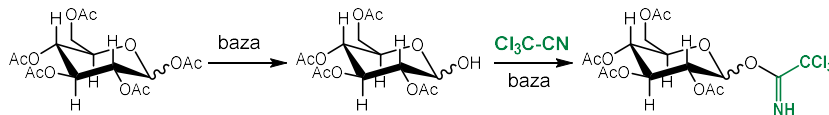


Kemijska sinteza glikozida

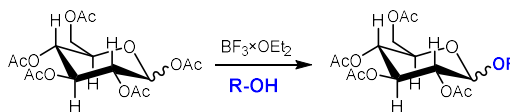
- Königs-Knorr metoda



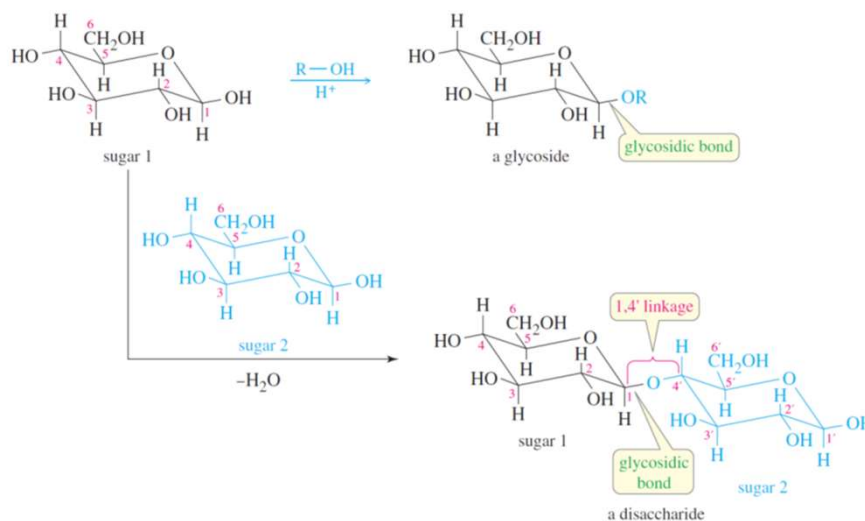
- trikloracetimidatna metoda



- izravna metoda

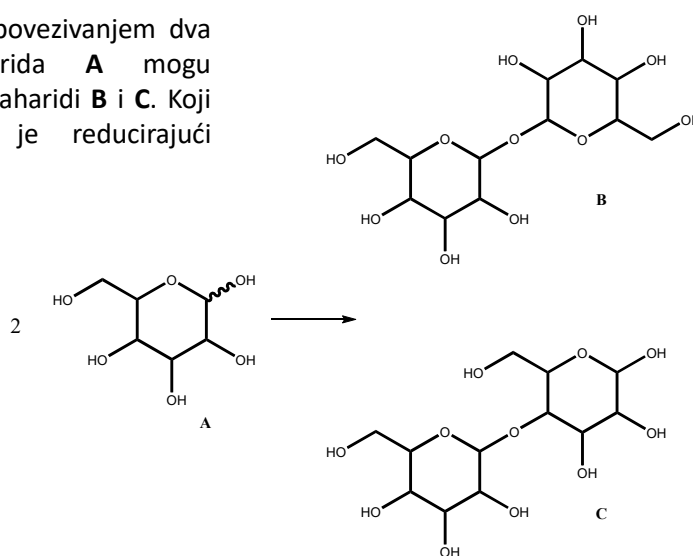


Disaharidi

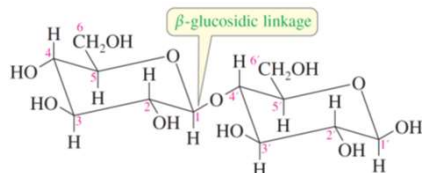


Disaharidi

Zadatak: povezivanjem dva monosaharida **A** mogu nastati disaharidi **B** i **C**. Koji od njih je reducirajući šećer?

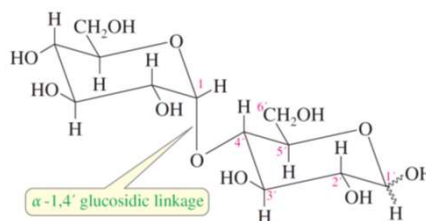


Disaharidi



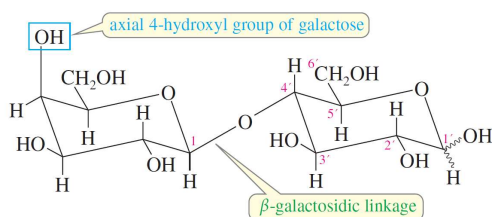
Celbioza

β -1,4' glikozidna veza
4-O-(β -D-glukopiranozil)- β -D-glukopiranoza



Maltoza

α -1,4' glikozidna veza
4-O-(α -D-glukopiranozil)-D-glukopiranoza

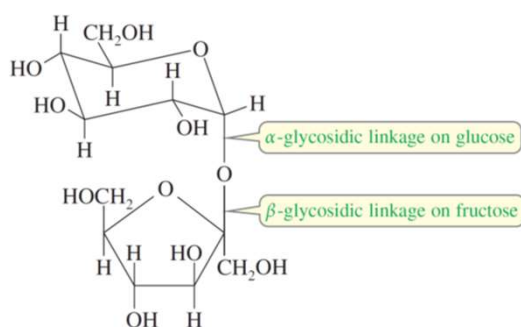


Laktoza

β -1,4' glikozidna veza
4-O-(β -D-galaktopiranozil)-D-glukopiranoza

- Laktoza se hidrolizira enzimom β -galaktozidazom (laktaza)
- Nedostatak enzima – netolerancija na laktozu zbog nemogućnosti hidrolize, tj. cijepanja glikozidne veze između dviju monosaharidnih jedinica

Disaharidi



saharoz

α -1,1' glikozidna veza na glukoz
 β -1,1' glikozidna veza na fruktozi

α -D-glukopiranozil- β -D-fruktofuranozid

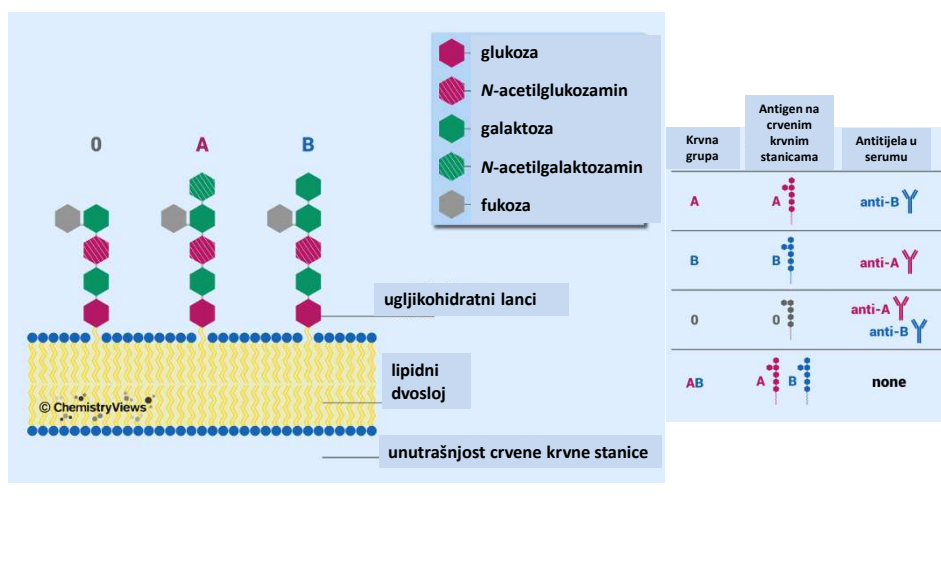
ili

β -D-fruktofuranozil- α -D-glukopiranozil

Zadatak

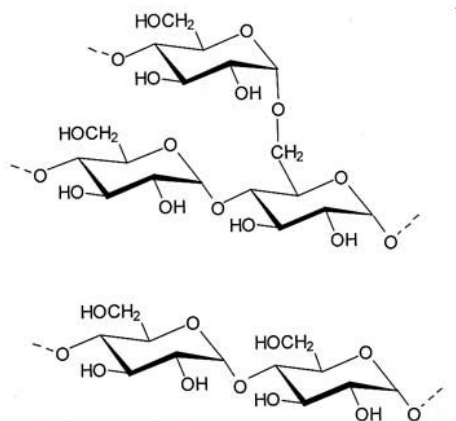
Zašto su maltoza, celobioza i laktoza reducirajući šećeri, dok saharoza to nije? Možete li to povezati sa svojstvom saharoze da se može koristiti kao konzervans?

Oligosaharidi – šećeri krvnih grupa



Polisaharidi - škrob

- polimer glukoze, α -glikozidna veza
- α -amilaza razgrađuje škrob (probava, fermentacija ječma u pivo)



ŠKROB =

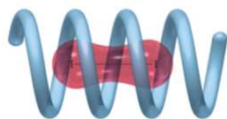
25% amiloza + 75% amilopektin

Amilopektin

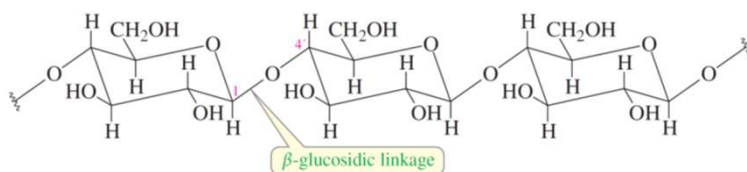
- α -1,4' i α -1,6' glikozidne veze
- Razgranat polimer, otprilike svakih 25 jedinica dolazi do razgranjenja (α -1,6)
- topljiv u vodi

Amiloza

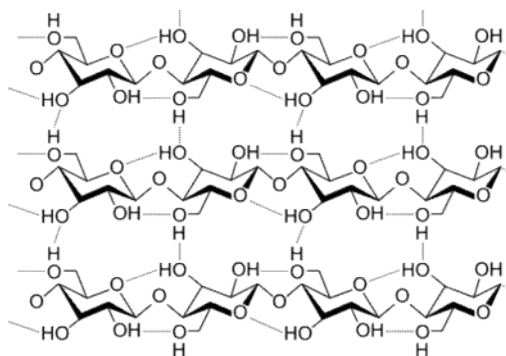
- Nerazgranata
- α -1,4' glikozidna veza
- Helikalna struktura (zbog α -veze!)
- netopljiva u vodi
- plavi kompleks s jodom (I_5^-)



Polisaharidi - celuloza

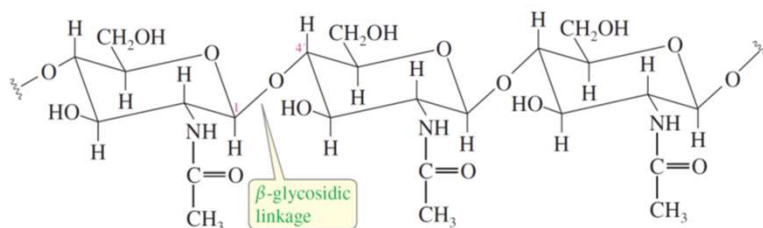


- Polimer glukoze, β -glikozidna veza
- mikrofibrili – lanci polimera se međusobno povezuju vodikovim vezama
- Ljudi nemaju enzim β -glukozidazu pa ne mogu koristiti celulozu kao izvor energije
- Neke životinje (termiti, krave) u probavnom traktu imaju bakterije koje mogu hidrolizirati celulozu



Polisaharidi - hitin

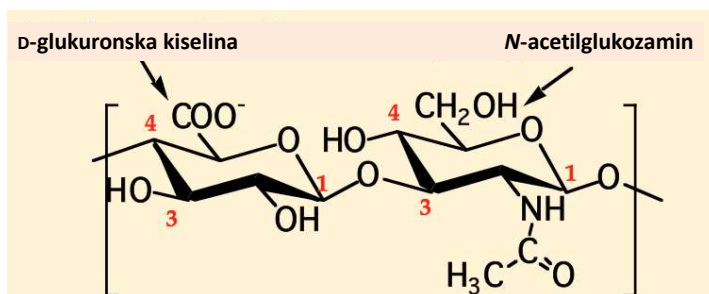
- Polimer glukozamina, β -glikozidna veza
- Vodikove veze među lancima polimera, slično kao kod celuloze



- Amidi tvore izuzetno jake vodikove veze
- Rigidnost i čvrstoća polimera je veća nego kod celuloze → nemogućnost ekspanzije pa životinja tijekom rasta povremeno odbacuje oklop

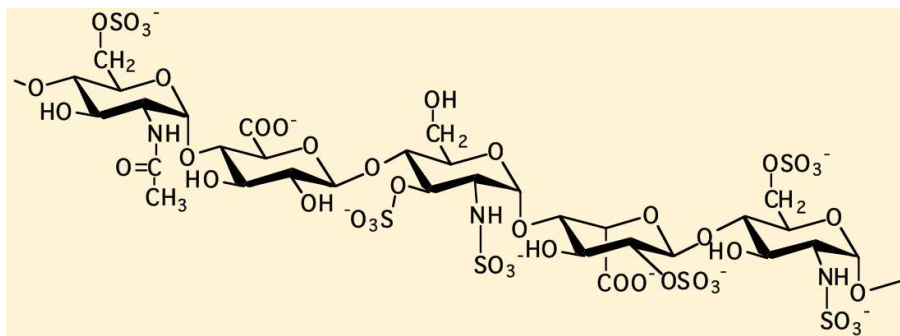
Polisaharidi – hijaluronska kiselina

- Kiseli polisaharid prisutan u vezivnom, epitelnom i neuralnom tkivu
- Molekulska masa polimera često dostiže milijun Da
- Značajno sudjeluje u proliferaciji i migraciji stanica, često je povezano s progresijom nekih vrsta malignih tumora
- Može ubrzati cijeljenje rana



Polisaharidi – heparin

- Negativno nabijeni saharidni polimer
- Važna uloga u reguliranju koagulacije krvi
- upotrebljava se kao antikoagulacijsko sredstvo



Zadatak

Metiliranjem amilopektina i potom njegovom hidrolizom nastat će tri različita polimetilirana glukoza fragmenta iz kojih se mogu donijeti zaključci o njegovoj strukturi. Prikažite navedene metilirane fragmente.

Domaća zadaća

1. Prikažite molekulu manoze Fischerovom projekcijskom formulom i odredite apsolutnu konfiguraciju svih kiralnih centara. Haworthovom projekcijom i konformacijom stolca prikažite ciklički oblik manoze: α -D-manopiranozu i β -D-manopiranozu.
2. Koji bi produkti nastali ako bi amilozu podvrgnuli reakciji metilacije i potom hidrolizirali?