



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Vesna Dvorski

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

WOODWARDOVA SINTEZA KOLESTEROLA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Cindro

Zagreb, 2023. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 20. srpnja 2023.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 22. rujna 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Cindro

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Kolesterol.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	4
2.1. Totalna sinteza kolesterola.....	4
2.1.1. Utrka Robinsona i Woodwarda za prvu sintezu kolesterola.....	4
2.1.2. Važnost sinteze kolesterola	4
2.2. Reakcije Woodwardove sinteze kolesterola	5
2.2.1. Sinteza CD bicikličkog spoja	5
2.2.2. Sinteza BCD tricikličkog spoja.....	13
2.2.3. Sinteza ABCD tetracikličkog spoja.....	17
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXVII

§ Sažetak

Kolesterol je prirodni organski spoj koji spada u skupinu steroida. Nalazi se u stanicama svih životinja gdje ima razne uloge, između ostalog kao prekursor za steroidne hormone, poput primjerice testosterona, ali i sama molekula ima vrlo bitne funkcije u staničnoj membrani. Biosinteza kolesterola je vrlo složen proces koji uključuje mnoge enzime i supstrate te vrlo velik broj koraka, pa je očekivano da totalna sinteza kolesterola razvijena u laboratoriju predstavlja izazovan i složen slijed reakcija.

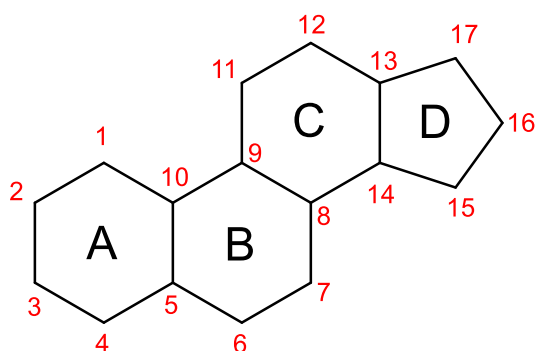
Woodwardova sinteza jedna je od prvih totalnih sinteza kolesterola. Postavila je bitne temelje za razvitak daljih sinteza steroidnih spojeva i razvitak područja sintetske organske kemije.

U ovom radu će molekula kolesterola biti opisana, uključujući njenu strukturu, svojstva i ulogu u organizmu, te će biti prikazani i pojašnjeni koraci Woodwardove sinteze, uključujući principe prema kojima je razvijen ovaj specifični sintetski put, pri čemu će biti prikazani i pobliže opisani mehanizmi složenijih reakcija u sintezi, poput Michaelove adicije, Claisenove kondenzacije, aldolne kondenzacije i drugih.

§ 1. UVOD

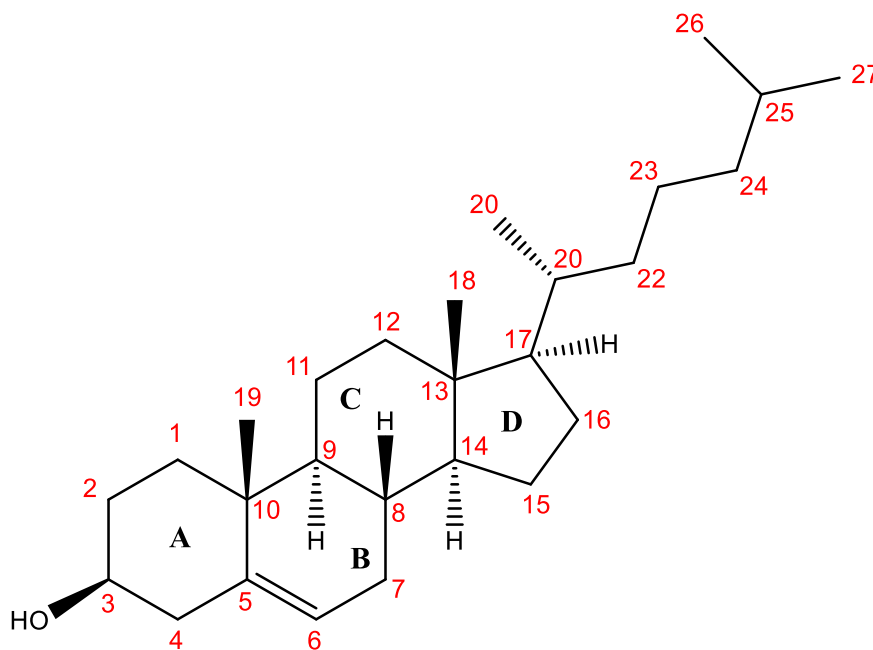
1.1. Kolesterol

Kolesterol je prirodna organska molekula molekulske formule $C_{27}H_{46}O$ koja spada u skupinu steroida, odnosno sterola. Steroidi su membranski lipidi u čijoj se strukturi nalaze četiri kondenzirana ciklička prstena, A, B, C i D (prikazano na na slici 1) od kojih su prva tri šesteročlana, a četvrti je peteročlani prsten te zajedno čine steroidnu jezgu.



Slika 1. Steroidna jezgra s označenim prstenovima A, B, C i D i brojevima C-atoma (1-17)

Steroidna jezgra je gotovo planarna i u njoj nema rotacija C-C veza. Steroidi se dijele prema vrsti supstituenta na C-17 ugljikovom atomu na podskupine. Steroli su podskupina steroida u kojima je taj supstituent alifatski bočni lanac te obično sadrže jednu ili više hidroksilnih skupina na prstenovima.¹ Struktura kolesterola prikazana je na slici 2. Sastoji se od steroidne jezgre, hidroksilne skupine vezane na C-3 ugljikovom atomu i alifatskog lanca vezanog na C-17 ugljikovom atomu. Na slici 2 se može uočiti da je kolesterol kiralna molekula s 8 kiralnih centara, odnosno 8 asimetrično supstituiranih ugljikovih atoma, označenih brojevima 3, 8, 9, 14, 17, 18, 19 i 21. Zbog velikog broja kiralnih centara, kolesterol može imati vrlo veliki broj dijastereoizomera. Točan broj je 255 mogućih dijastereoizomera ($2^8 = 256$). Iz tog razloga je totalna sinteza čistog kolesterola izrazito teška, ponajviše zbog otežanog pročišćavanja stereoizomera.



Slika 2. Strukturna formula molekule kolesterola sa označenim prstenovima A, B, C i D i brojevima ugljikovih atoma

Sve životinjske stanice vrše biosintezu kolesterola. Radi se o složenom procesu u kojem su uključeni mnogi različiti enzimi, a dobivena molekula je ključna komponenta u staničnim membranama životinja.

Kolesterol je molekula izrazito hidrofobnog karaktera zbog čega može ući u stanične membrane i postati dio fosfolipidnog dvosloja, no hidroksilna skupina joj daje djelomično polaran karakter. Hidroksilna skupina je reaktivna te se u stanicama često funkcionalizira drugim skupinama što može dati kolesterolu ulogu u signalizaciji. Ona također daje molekuli kolesterola ulogu „sidrišta“ preko kojeg se makromolekule poput proteina mogu vezati na staničnu membranu zato što je hidroksilna skupina (hidrofilna glava) unutar fosfolipidnog dvosloja okrenuta prema van (prema citosolu ili prema vanstaničnom prostoru) dok se ostatak molekule (hidrofobni rep) nalazi unutar dvosloja.

No, glavna uloga kolesterola u stanici je u regulaciji fluidnosti stanične membrane u različitim uvjetima. Naime, fosfolipidi koji izgrađuju membranu su uske dugačke molekule koje se mogu kompaktno slagati u membrani i tako tvoriti rigidnu supramolekulsku strukturu, a ugrađivanjem molekula kolesterola koje su velike i manje kompaktne se povećava fluidnost membrane.

Osim navedenih uloga same molekule kolesterola, ona je također i prekursor za sintezu steroidnih hormona, poput progesterona i testosterona i preteča za sintezu žučnih soli.^{2,3}

U ovom završnom radu će biti opisana Woodwardova totalna sinteza kolesterola, reakcije koje ju čine te zbog čega je ona važna.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Totalna sinteza kolesterola

2.1.1. Utrka Robinsona i Woodwarda za prvu sintezu kolesterola

Zanimanje za kolesterol je započelo u 19. stoljeću kada je Michel Eugène Chevreul pokušao okarakterizirati kolesterol izoliran iz žučnih kamenaca. Totalnu sintezu kolesterola su u isto vrijeme istraživale dvije skupine znanstvenika. Na Oxfordu ih je predvodio bio Sir Robert Robinson, a na Harvardu je voditelj bio Robert Burns Woodward. Po njima su sinteze dobile ime te tako razlikujemo Robinsonovu i Woodwardovu sintezu kolesterola koja je detaljnije obrađena u ovom radu. Robinson je svoj rad objavio 1951., a Woodward svoj 1952. godine.⁴

Robinsonova sinteza je jednostavnija od Woodwardove. Rađena je tako da su već poznati prirodni spojevi korišteni kao intermedijeri te povezani kemijskim reakcijama, što je bio dokaz da je sinteza kolesterola izvan živih bića moguća. Koraci Robinsonove (a i Woodwardove) sinteze mogu se podijeliti prema strukturnim fragmentima koji nastaju u pojedinom skupu reakcijskih koraka. U ovom slučaju su pojedini strukturni fragmenti ranije spomenuti prstenovi. Robinsonova sinteza prati slijedeću pojednostavljenu shemu: $BC \rightarrow ABC \rightarrow ABCD \rightarrow \text{kolestanol} \rightarrow \text{kolesterol}$, što prikazuje redosljed kojim se prstenovi uvode u strukturu.⁶

Woodwardova totalna sinteza kolesterola sastoji se od ukupno 37 reakcijskih koraka. Sintetske reakcije se provode tako da se prvo kreira prsten C koji se onda kondenzira s prstenom D, a zatim s prstenom B i na kraju s prstenom A. Drugim riječima, sinteza kolesterola prati slijedeću pojednostavljenu shemu: $C \rightarrow CD \rightarrow BCD \rightarrow ABCD \rightarrow \text{kolestanol} \rightarrow \text{kolesterol}$.⁷

Sinteza spoja nakon tricikličkog ketona je predstavila prvu veću prekretnicu u sintezi te je Woodwardova grupa radila je neumorno kako bi došli do sljedećeg intermedijera. Na Božić 1950. godine je Sondheimer, Woodwardov suradnik, došao do ključnog intermedijera koji je zbog toga nazvan „Christmasterone“. Nakon tog intermedijera bilo je potrebno prirediti tetraciklički spoj kako bi se stvorila steroidna jezgra te zatim vezati alkilnu skupinu kako bi se došlo do kolestanola. Sinteza od kolestanola do kolesterola je preuzeta iz Robinsonove sinteze.⁴

2.1.2. Važnost sinteze kolesterola

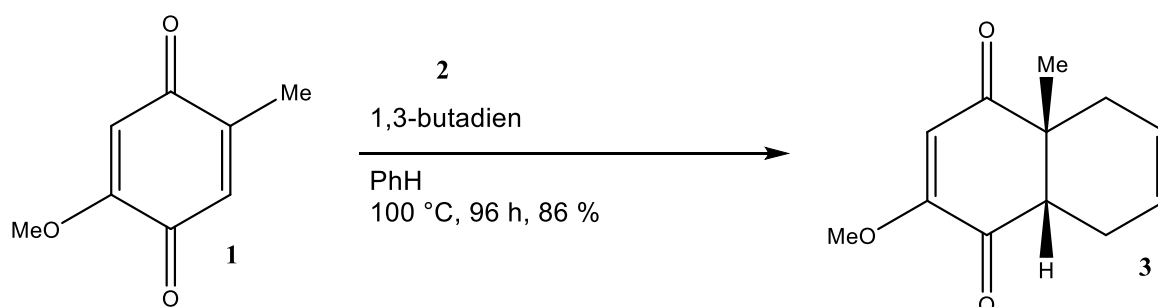
Sinteza kolesterola predstavljala je jedan od najvećih izazova u sintetskoj organskoj kemiji 20. stoljeća te se smatra velikim znanstvenim postignućem. Kolesterol je najkompleksnija

molekula koja je do tada bila sintetizirana i njegova sinteza je popločila put za sintezu mnogih steroidnih hormona koji su zatim našli primjenu u medicini. Važnost steroida, specifično spoja kortizona, otkrivena je 1949. godine kada je primjećeno da pomaže pri liječenju reumatnog artritisa. Tada je porasla potražnja za steroidima koji su se proizvodili kemijskim pretvorbama iz prirodnih izvora što je bio skup proces jer se u živim bićima nalaze u vrlo malim količinama. Također, za sintezu su razvijene mnoge nove reakcije i tehnike koje do tada nisu bile poznate što je omogućilo razvitak polja sintetske organske kemije.⁴

2.2. Reakcije Woodwardove sinteze kolesterola

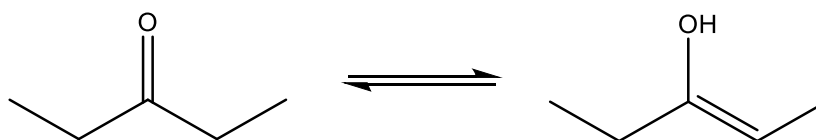
2.2.1. Sinteza CD bicikličkog spoja

Woodwardova sinteza kolesterola započinje molekulom 1-metoksi-4-metilhidrokinona (spoj 1 na shemi 1). Navedeni derivat hidrokinona predstavlja prvi prsten koji se uvodi u strukturu kolesterola - prsten C na slikama 1 i 2.



Shema 1. Pretvorba spoja 1 u spoj 3

Derivati hidrokinona su spojevi koji mogu alternirati između dva oblika – keto i enolnog. Navedena ravnoteža se još naziva i keto-enolnom tautomerijom te je ravnotežna reakcija prikazana na shemi 2.

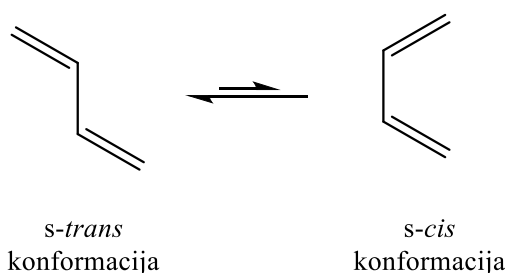


Shema 2. Keto-enolna tautomerija

Polazni spoj **1** mora biti u keto-obliku kako bi mogao ući u prvi korak Woodwardove sinteze kolesterola - Diels-Alderova reakcija 1-metoksi-4-metilhidrokinona i 1,3-butadiena (spoj **2**) prikazana na shemi 2. Kao produkt nastaje biciklički spoj *cis* konfiguracije (spoj **3**).

Diels-Alderova reakcija pripada skupini pericikličkih reakcija. Pericikličke reakcije su one u kojima se elektroni premještaju u cikličkom prijelaznom stanju. Ne dolazi do razvijanja pozitivnog ili negativnog naboja na međuproduktima reakcije, odnosno međuprodukata ni nema. Diels-Alderove reakcije se događaju između konjugiranog diena i dienofila.

Dien je molekula koja ima dvije dvostruke veze razdvojene jednom jednostrukom vezom, te u njoj postoji sustav konjugiranih π -elektrona. Dvostruke veze moraju biti u *s-cis* konformaciji kako bi mogle sudjelovati u reakciji, stoga su ciklički dieni koji su trajno u *s-cis* konformaciji vrlo dobri reaktanti za Diels-Alderovu reakciju. Primjer *s-cis* i *s-trans* konfiguracije diena se nalazi na shemi 3.

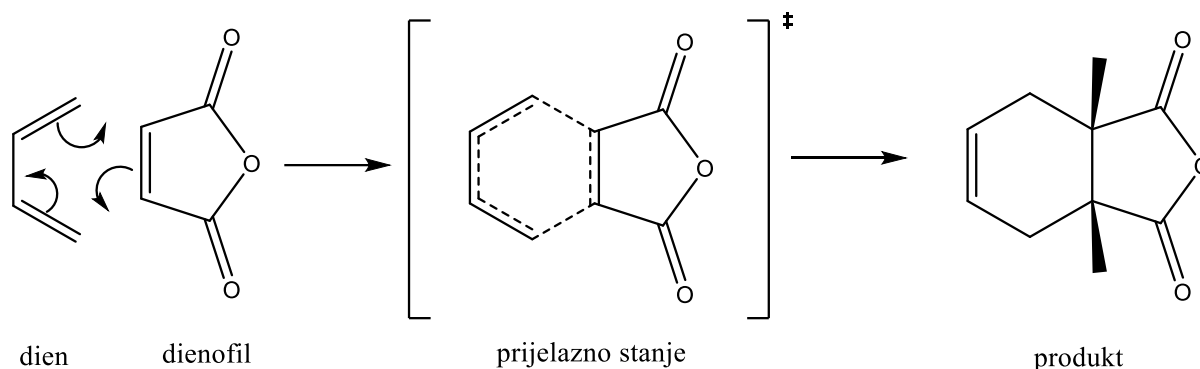


Shema 3. Prikaz *s-trans* i *s-cis* konformacija diena

Dienofil je alken koji je elektron deficijentan. Ima elektron-odvlačeću skupinu konjugiranu sa dvostrukom vezom te je primjer ovakvog spoja, nezasićeni ciklički anhidrid, prikazan na shemi 4.

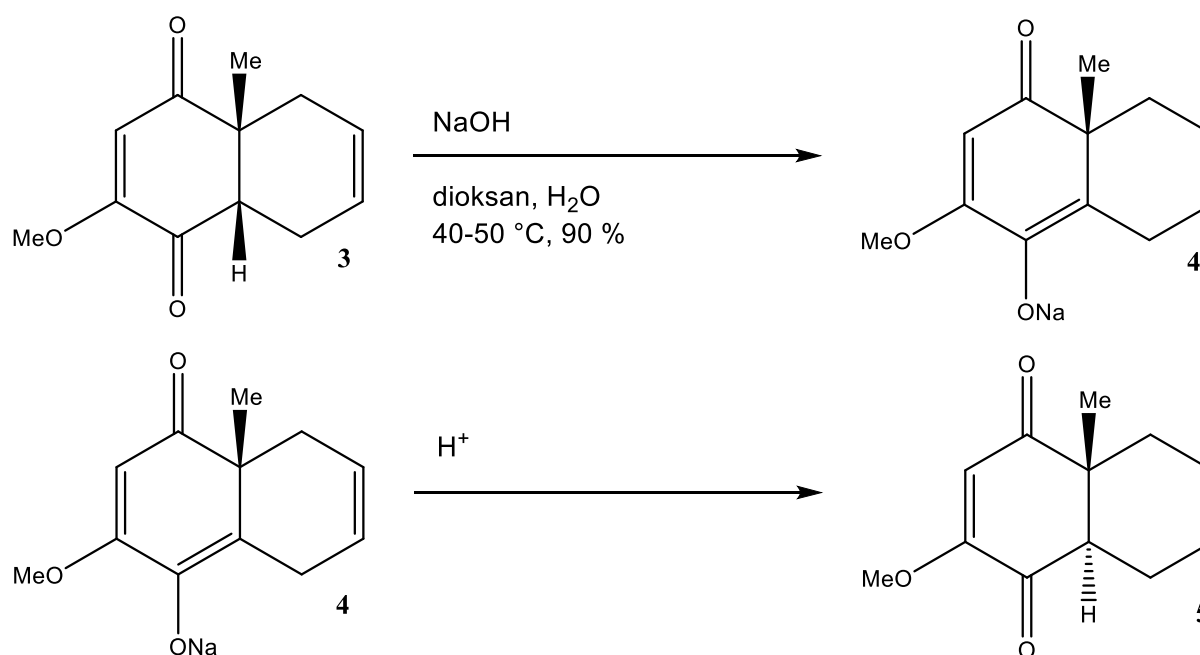
Diels-Alderova reakcija se još naziva i cikloadicijska reakcija, a razlog tome je to što je nastali produkt šesteročlani prsten u kojem se nalazi dvostuka veza, pri čemu se elektron-odvlačeća skupina nalazi izvan prstena i nasuprot dvostrukoj vezi. Produkt nastaje preklapanjem p-orbitala diena i dienofila, što dovodi do nastanka dvije nove σ -veze i jedne nove π -veze. Razlog zbog kojeg je Diels-Alderova reakcija uopće moguća je to što prijelazno stanje ima šest delokaliziranih π -elektrona što mu daje aromatski karakter i stabilizaciju poput one u benzenu. Razlika između ovog prijelaznog stanja i strukture benzena je to što u prijelaznom stanju ne postoje dvije σ -veze koje se nalaze u benzenu. Mehanizam Diels-Alderove reakcije

prikazan je na shemi 4.^{8,9} U Woodwardovoj sintezi u koraku prikazanom na shemi 3, dienofil je spoj **1**, a dien je 1,3-butadien.



Schema 4. Mehanizam Diels-Alderove reakcije

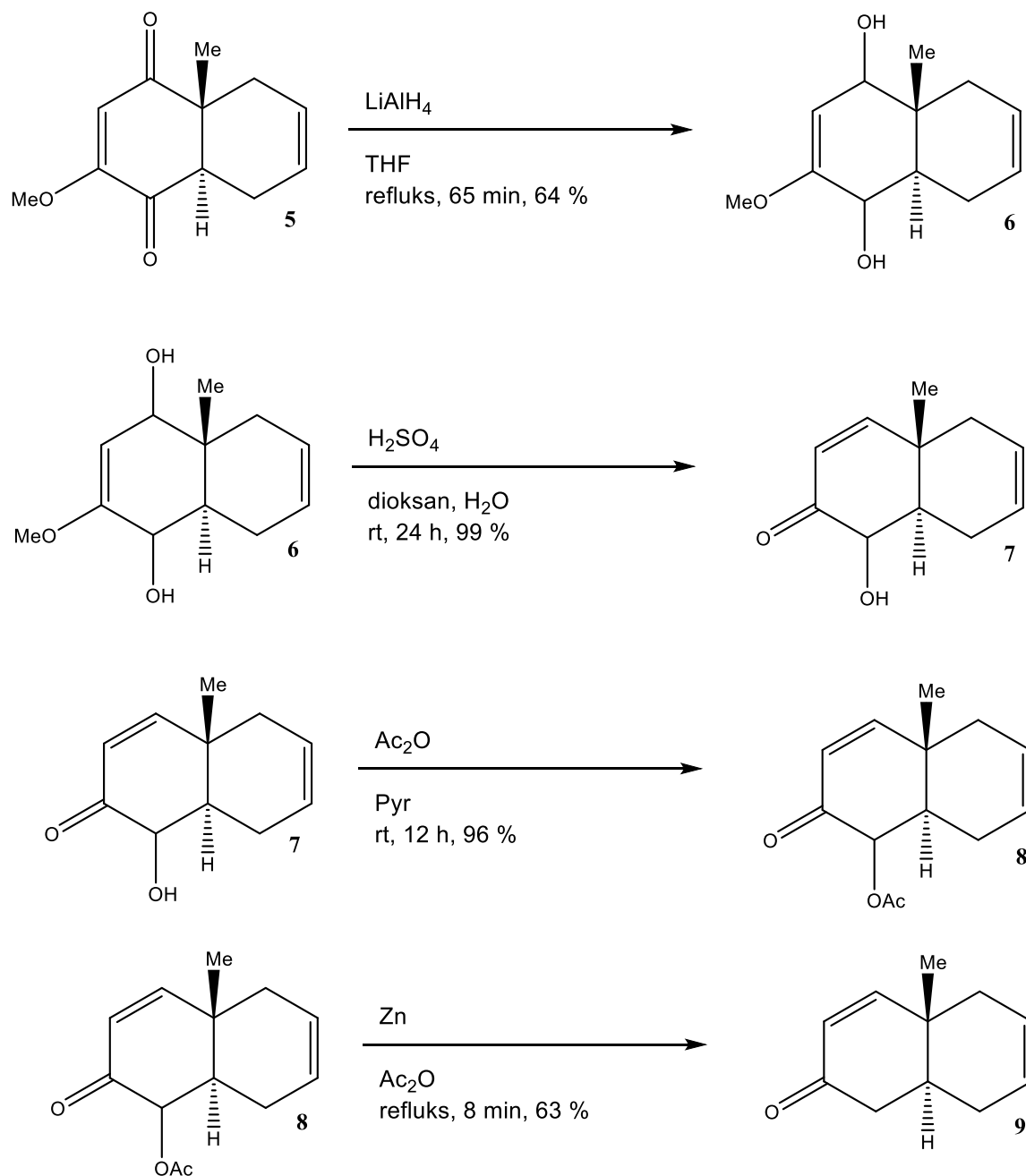
Spoj **3** se iz *cis* konfiguracije prevodi se u *trans* konfiguraciju (spoj **5**) preko spoja **4** kao što je prikazano na shemi 5. U prvom koraku se spoj **3** enolizacijom pomoću NaOH prevede u alkoxid (spoj **4**) kojeg se zatim zakiseljava čime se dobiva spoj **5**.



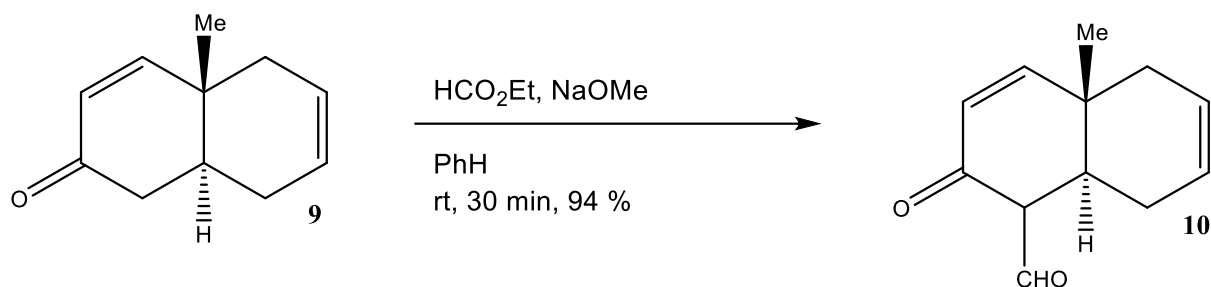
Schema 5. Prevođenje *cis* produkta u *trans* konfiguraciju

Zatim slijedi redukcija ketona (spoj **5**) pomoću LiAlH_4 čime nastaje diol (spoj **6**), odnosno došlo je do redukcije keto skupina u hidroksilne. Nakon toga se provodi kiselinom katalizirana

dehidracija diola **6** do ketola koji je konjugiran s dvostrukom vezom (spoj **7**) acetiliranje hidroksilne skupine spoja **7** acetanhidridom kako bi se zaštitila čime nastaje spoj **8** te deoksigenacija elementarnim cinkom do enona čime nastaje spoj **9**. Prethodno opisane reakcije prikazane su na shemi 6.

Shema 6. Pretvorba spoja **5** do spoja **9**

Sljedeći korak je reakcija Claisenove kondenzacije, kojom je iz enona pripremljen spoj **10** pomoću etil-formijata i natrijevog metoksida. Reakcija je prikazana na shemi 7.

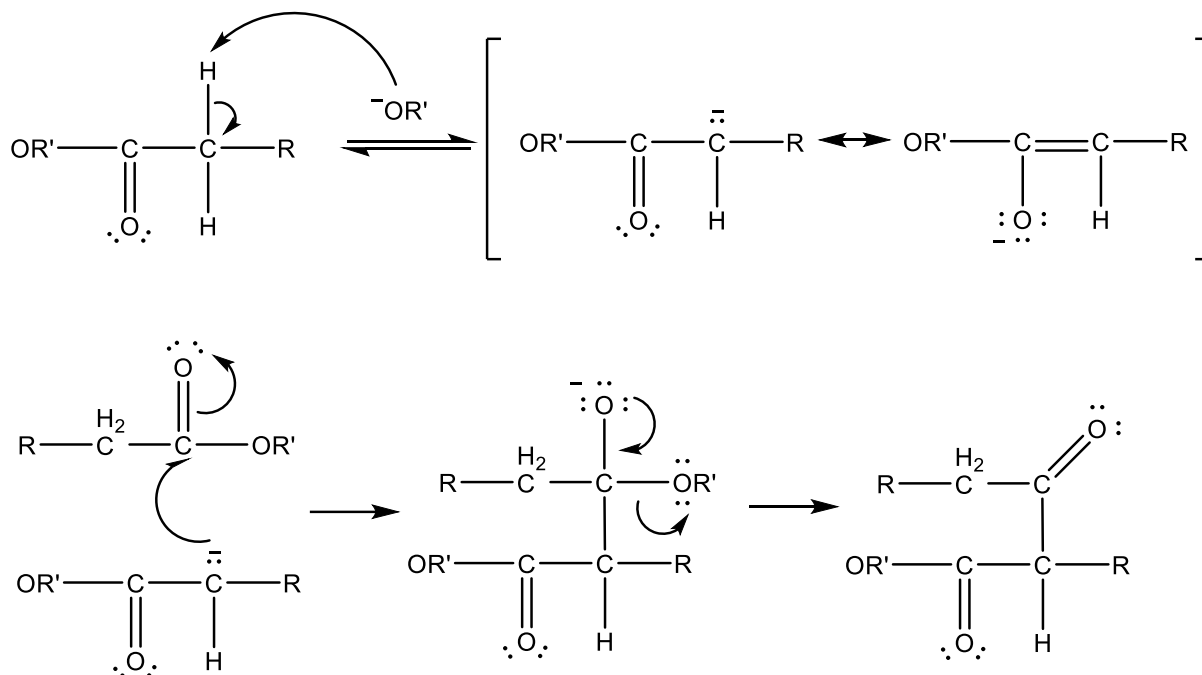


Shema 7. Pretvorba spoja **9** u spoj **10**

Kondenzacijske reakcije su reakcije u kojima se spajaju dvije ili više molekula uz izdvajanje malih molekula poput alkohola ili vode. Claisenova kondenzacija naziva se još i Claisenova esterska kondenzacija zato što se u reakciji događa napad enolatnog iona na molekulu estera (nukleofilna adicija na karbonilnu skupinu). Kao izvor enolata koriste se molekule estera koje se deprotoniraju pomoću jakih alkoksidnih baza. Jaka baza je potrebna jer su α -vodikovi atomi estera slabo kiseli zato što je sama esterska skupina rezonancijski stabilirana (premještanje dvostruke veze između dva kisikova ion) pa stoga karbonilna skupina estera ne sudjeluje toliko u stabilizaciji nastalog negativnog naboja na enolatnom ionu prilikom deprotonacije α -ugljkovog atoma.

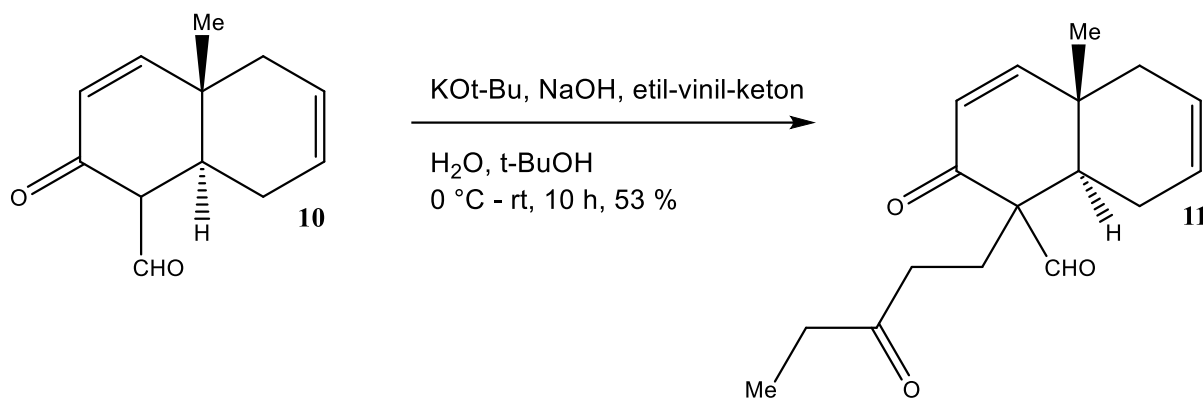
Mehanizam Claisenove kondenzacije započinje nastankom enolatnog iona koji se zatim adira na molekulu estera čime nastaje tetraedarski međuprodukt. Zadnji korak je eliminacija alkoksidne izlazne skupine pri čemu nastaje β -ketoester. Shema mehanizma prikazana je na shemi 8.

β -ketoesteri su kiselijji od estera zato što je nastali enolat stabiliziran preko dvije susjedne karbonilne skupine, dolazi do odcjepljenja vodikovog atoma i nastaje enolatni ion. Reakcija deprotonacije kojom nastaje enolatni ion je vrlo egzotermna što pomiče ravnotežu reakcije prema produktima, odnosno to je „pokretačka sila“ za Claisenovu kondenzaciju. Nastali enolat se pretvara ponovno u β -ketoester protoniranjem, tj. zakiseljavanjem.^{8,9}



Shema 8. Mehanizam Claisenove kondenzacije

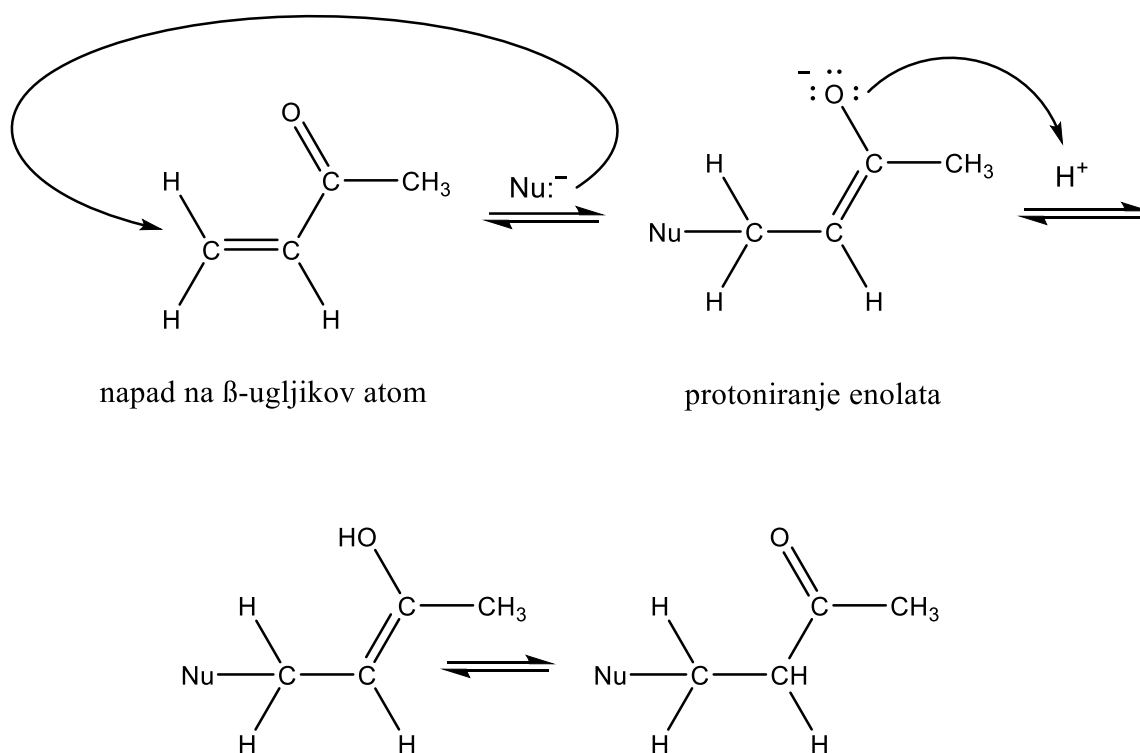
Spoj **10** se Michaleovom adicijom uz etil-vinil-ke-ton prevodi u diketon (spoj **11**) kao što je prikazano na shemi 9.

Shema 9. Pretvorba spoja **10** u spoj **11**

Michaelova adicija, odnosno 1,4-konjugirana adicija, je reakcija u kojoj se nukleofil adira na α,β -nezasićeni karbonilni spoj i to na način da se nukleofilni napad desi na β -položaju. Ukoliko imamo napad na α -položaju, to se naziva 1,2-adicija. Nukleofili se nazivaju Michaelovi donori, a α,β -nezasićeni karbonilni spojevi nazivaju se Michaelovi akceptori. Primjeri donora i akceptora prikazani su u tablici 1. U α,β -nezasićenom spoju su β -ugljikov atom i karbonilni ugljikov atom elektrofilni, što je posljedica rezonancije. Hoće li se dogoditi 1,4- ili 1,2-adicija

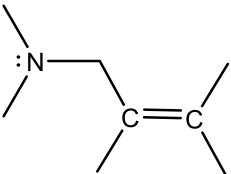
ovisi o uvjetima reakcije. 1,4-adiciji pogoduju visoka temperatura, dugo vrijeme reakcije, amidi ili esteri kao α,β -nezasićeni spojevi, sterički neometen β -ugljikov atom, meki nukleofili i organobakrovi spojevi, dok 1,2-adiciji pogoduju niska temperatura, kratko vrijeme reakcije, aldehidi kao α,β -nezasićeni spojevi, sterički ometan β -ugljikov atom, tvrdi nukleofili i organolitijevi spojevi i Grignardovi reagensi.

Mehanizam Michaelove adicije se odvija u dva stupnja: u prvom stupnju konjugirana adicija nukleofila, a u drugom protonacija enolata i keto-enolna tautomerija.^{8,9} Prikaz mehanizma se nalazi na shemi 9. U Woodwardvoj sintezi, spoj **10** je Michaelov donor, dok je etil-vinil-keton Michaelov akceptor.



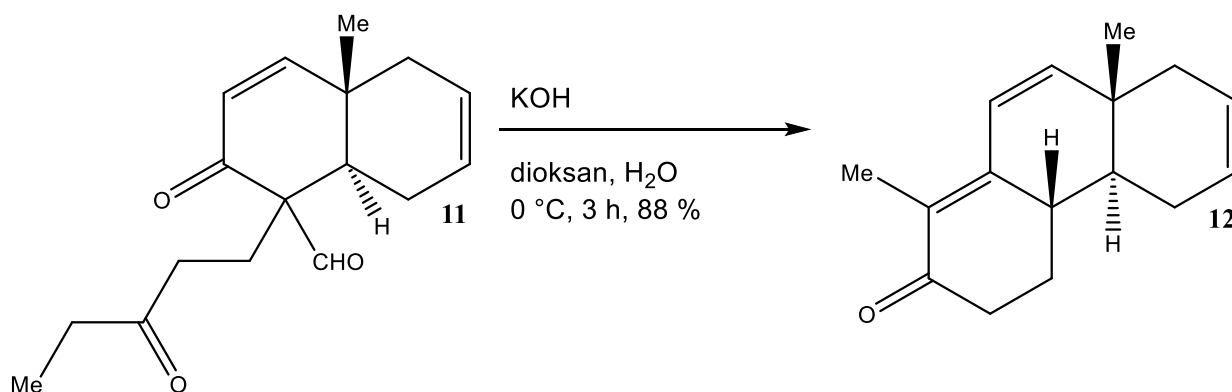
Shema 10. Mehanizam Michaelove reakcije

Tablica 1. Primjeri Michaelovih donora i Michaelovih akceptora

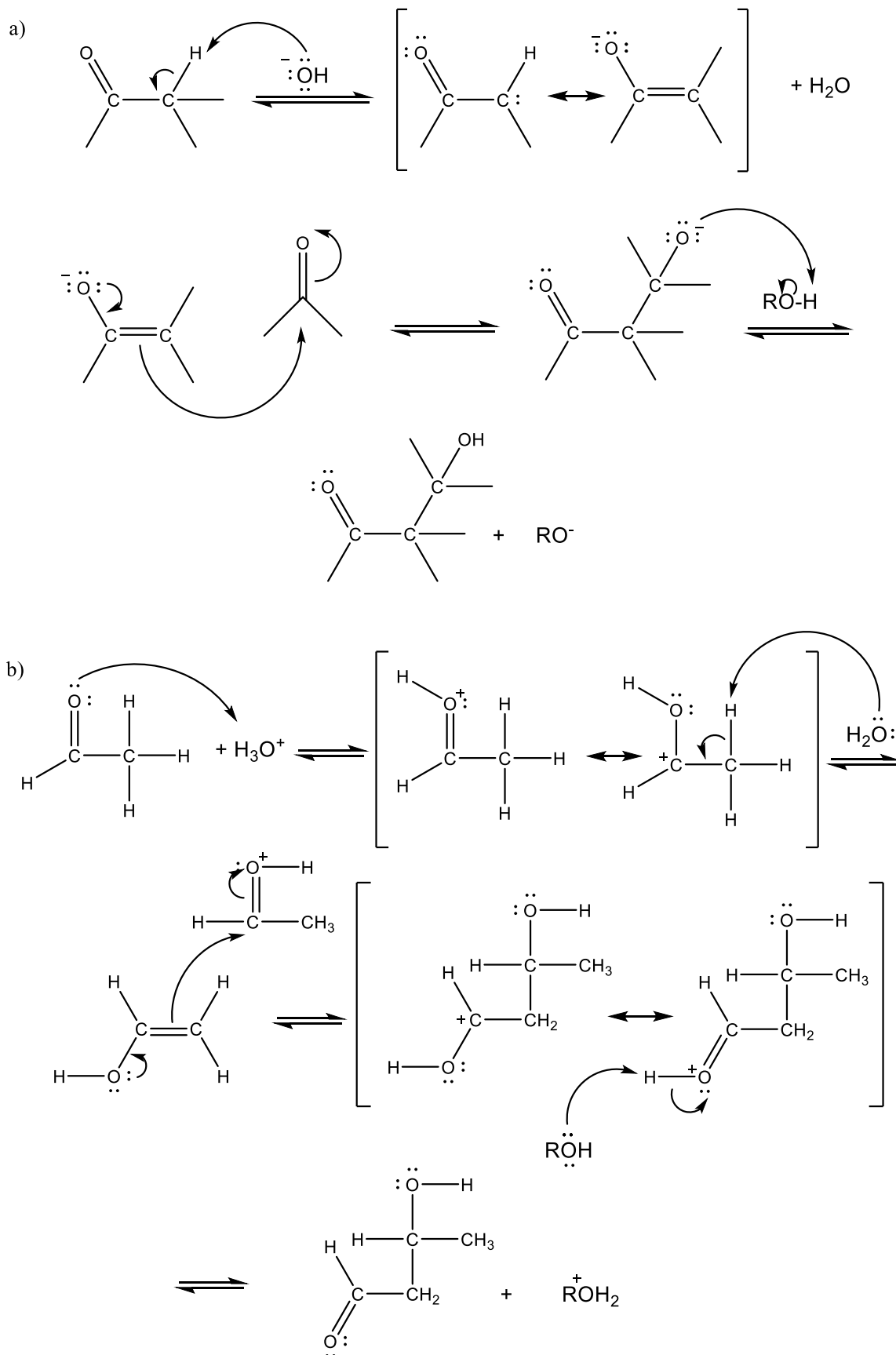
Michaelovi donori		Michaelovi akceptori	
R_2CuLi	litijev dialkil-kuprat	$H_2C=C(H)-C(=O)-H$	konjugirani aldehid
	enamin	$H_2C=C(H)-C(=O)-R$	konjugirani keton
$R-C(=O)-CH_2-C(=O)-R'$	β -diketon	$H_2C=C(H)-C(=O)-OR$	konjugirani ester
$R-C(=O)-CH_2-C(=O)-OR'$	β -ketoester	$H_2C=C(H)-C(=O)-NH_2$	konjugirani amid
$R-C(=O)-CH_2-C\equiv N$	β -ketonitril	$H_2C=C(H)-C\equiv N$	konjugirani nitril
$R-C(=O)-CH_2-NO_2$	α -nitro-keton	$H_2C=C(H)-NO_2$	nitroetilen

2.2.2. Sinteza BCD tricikličkog spoja

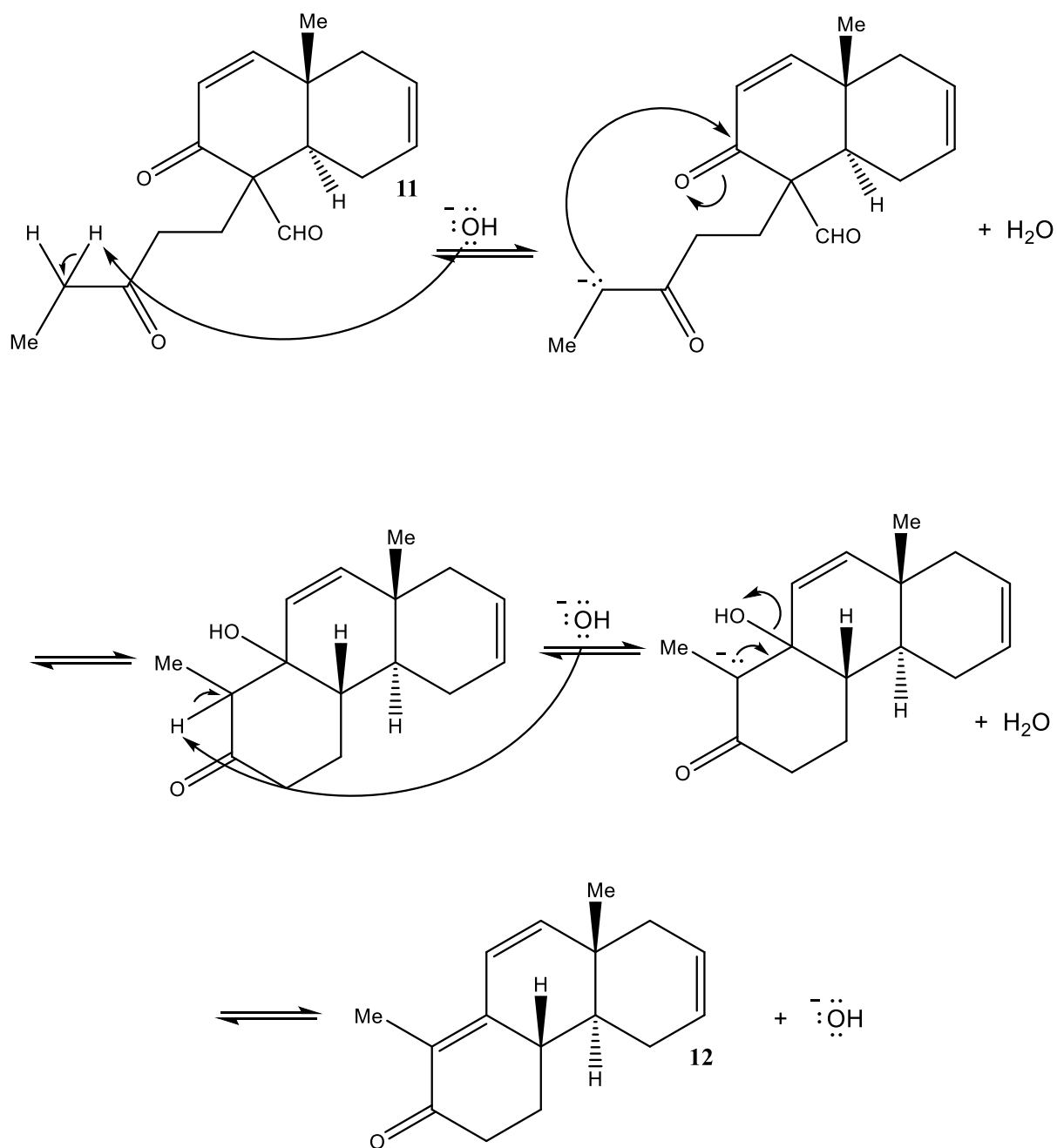
Prsten B uvodi se u strukturi sintezom spoja **12** koji je dobiven reakcijom spoja **11** i kalijevog hidroksida prilikom čega je došlo do eliminacije formilne skupine kako je prikazano na shemi 11. Reakcija se odvija mehanizmom aldolne kondenzacije. Prvo nastaje enol na vinilu, koji zatim napada karbonilni C-atom u prstenu. Dolazi to eliminacije vode i ciklizacije.

Shema 11. Pretvorba spoja **11** u spoj **12**

Aldolna kondenzacija je kondenzacijska reakcija u kojoj su reaktanti aldehidi i ketoni te njihovi enolati. Može biti bazom ili kiselinom katalizirana. U bazom kataliziranoj kondenzaciji dolazi do nukleofilne adicije enolatnog iona na karbonilnu skupinu aldehida/ketona. U kiselinom kataliziranoj kondenzaciji dolazi do napada enola koji je slabi nukleofil na aktiviranu, odnosno protoniranu karbonilnu skupinu aldehida/ketona. U obje reakcije je produkt β -hidroksialdehid/ β -hidroksiketon. Mehanizmi aldolne kondenzacije u kiselim i bazičnim uvjetima prikazani su na shemi 12. Zagrijavanjem nastalog aldola dolazi do dehidratacije te kao produkti nastaju α,β -nezasićeni aldehidi/ketoni. Aldolnom kondenzacijom uz naknadnu dehidrataciju nastaje nova dvostruka veza ugljik-ugljik. U Woodwardovoj sintezi dovođenjem spoja **11** u bazičnu okolinu dolazi do posebne vrste aldolne kondenzacije koja se naziva aldolna ciklizacija. Aldolna ciklizacija je intramolekulska aldolna reakcija diketona u kojoj dolazi do nastanka peteročlanih, ili u ovom slučaju, šesteročlanih prstena.^{8,9} Mehanizam reakcije kojom nastaje spoj **12** iz spoja **11** prikazan je na shemi 13.

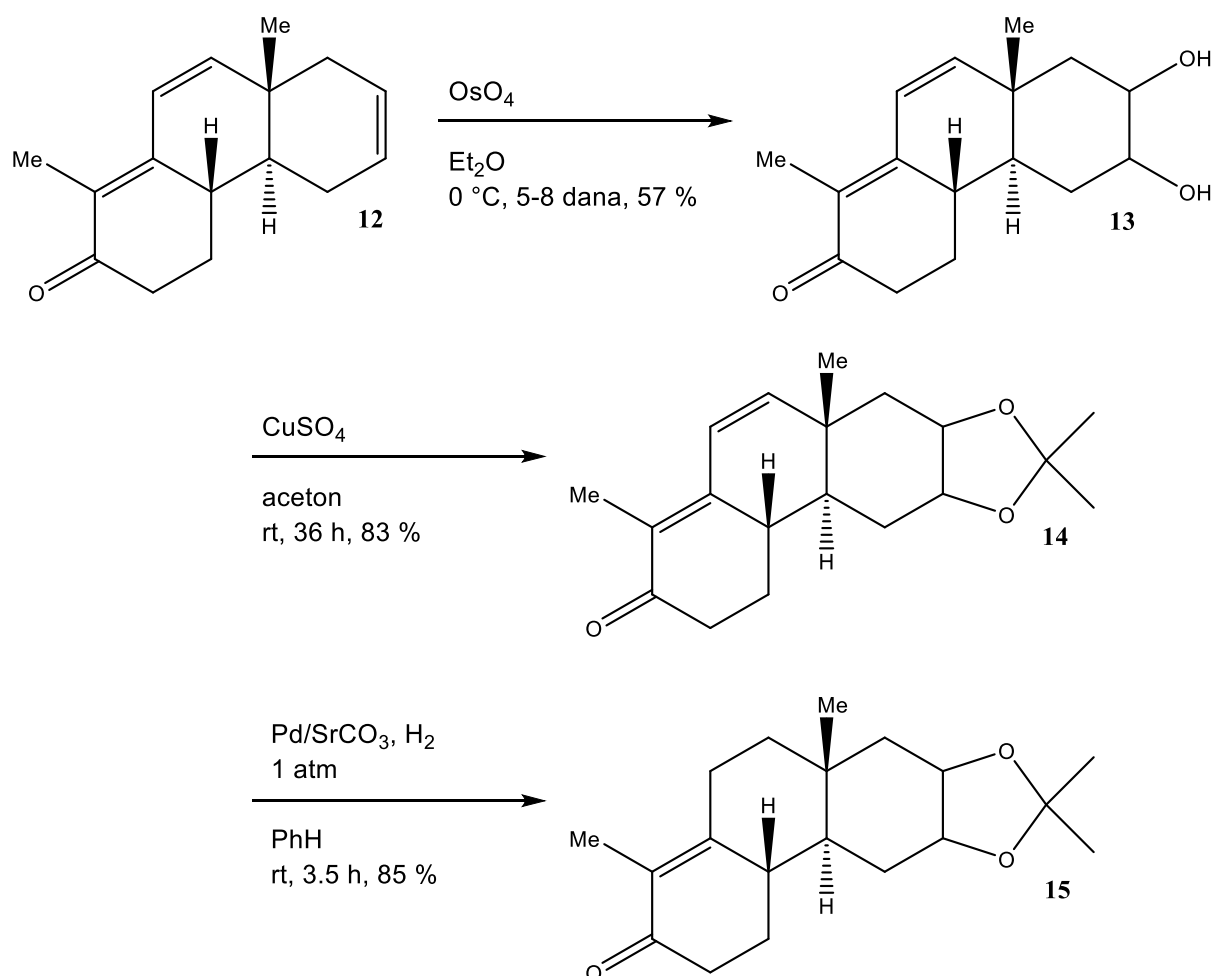


Shema 12. Mehanizam aldolne kondenzacije u a) bazičnim uvjetima, b) kiselim uvjetima



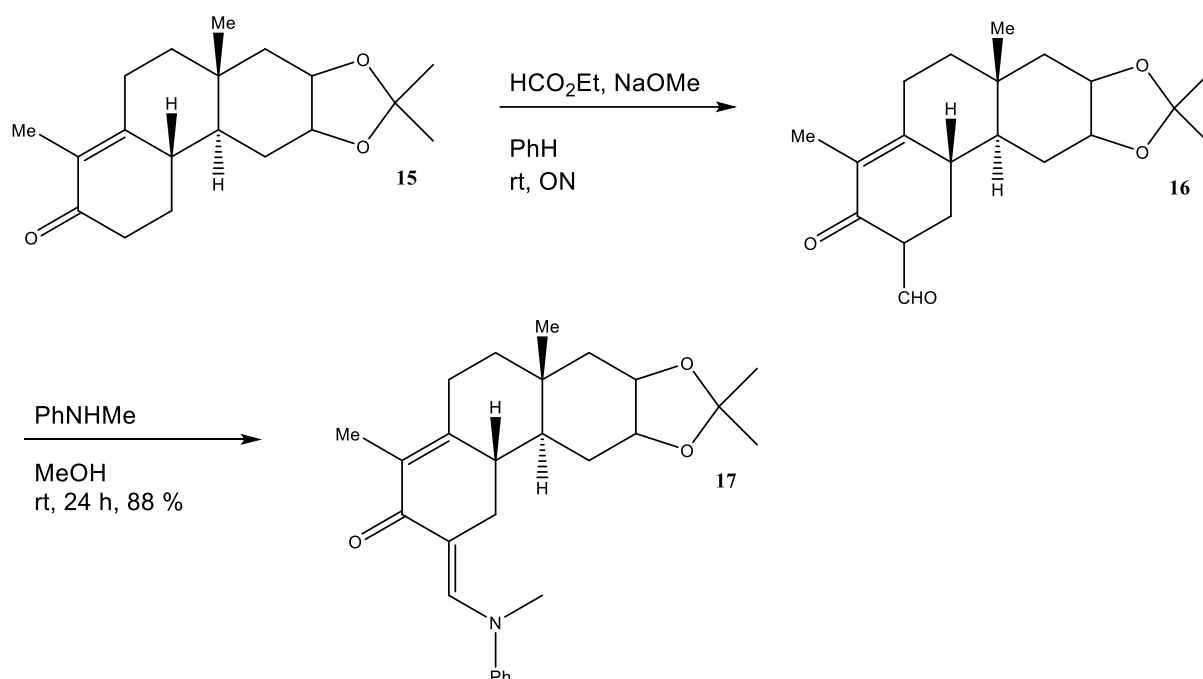
Shema 13. Mehanizam aldolne ciklizacije spoja **11** u spoj **12** u bazičnim uvjetima i dehidracija do nastalog α,β -nezasićenog spoja

U sljedećim koracima Woodwardove sinteze je potrebno zaštititi dvostruku vezu na prstenu D. Spoj **12** se prvo oksidira osmijevim tetroksidom do diola (spoj **13**), a zatim se u reakciji s acetonom u prisutnosti bezvodnog bakrovog(II) sulfata prevodi u acetonid (spoj **14**). Dvostruka veza na C prstenu se zatim selektivno reducira pomoću paladija na SrCO_3 (spoj **15**). Navedene reakcije prikazane su na shemi 14.

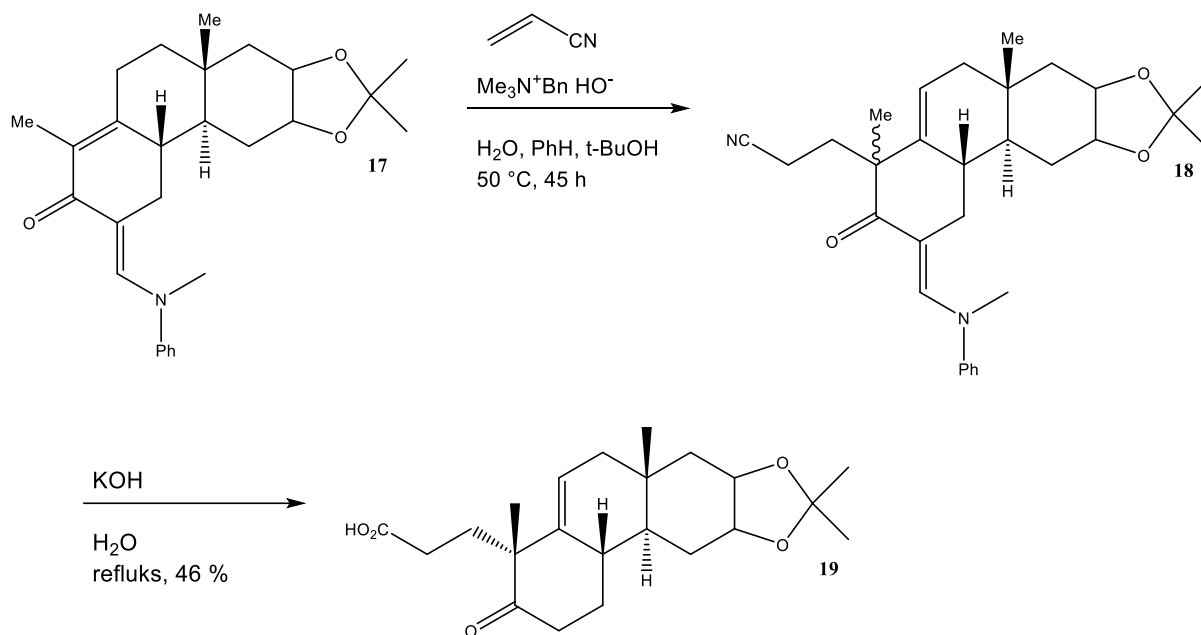
Shema 14. Pretvorba spoja **12** do spoja **15**

2.2.3. Sinteza ABCD tetracikličkog spoja

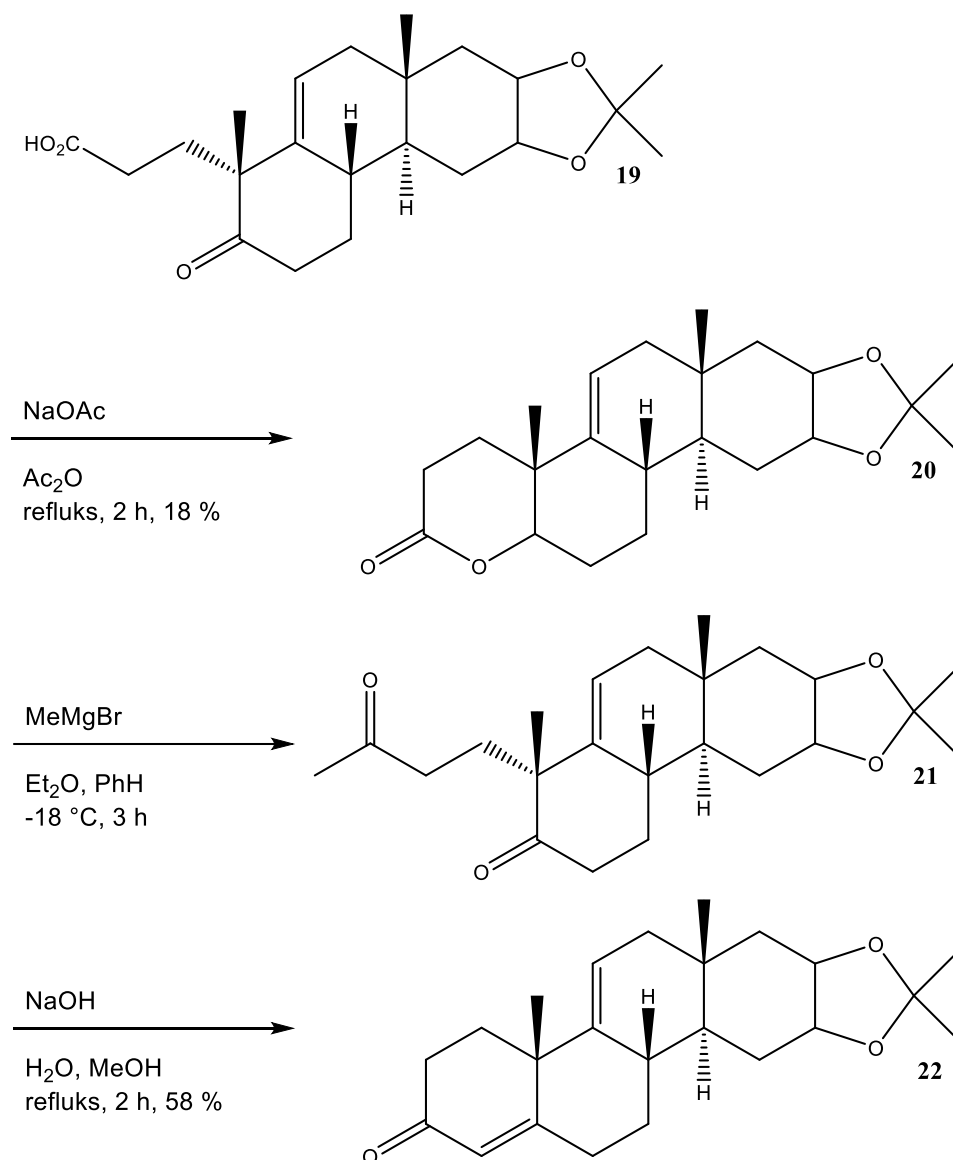
Budući da se na alfa-ugljikovom atomu u odnosu na keto skupinu na prstenu B nalaze kiseli vodikovi atomi, potrebno ih je zaštititi kako ne bi reagirali u daljnjim koracima sinteze. Dodaje se etil-formijat i dolazi do Claisenove kondenzacije čime nastaje spoj **16**. U slijedećem koraku uvodi se zaštitna skupina pomoću *N*-metilanilina čime nastaje enamin (spoj **17**). Navedene reakcije su prikazane na shemi 15.

Shema 15. Pretvorba spoja **15** do spoja **17**

Spoj **17** se zatim cijanoetilira pomoću akrilonitrila uz prisutnost baze Triton B[®] do spoja **18** kojeg kalijev hidroksid prevodi u spoj **19** koji ima karboksilnu kiselinu na mjestu dotadašnje cijano-skupine. Navedene reakcije su prikazane na shemi 16.

Shema 16. Pretvorba spoja **17** do spoja **19**

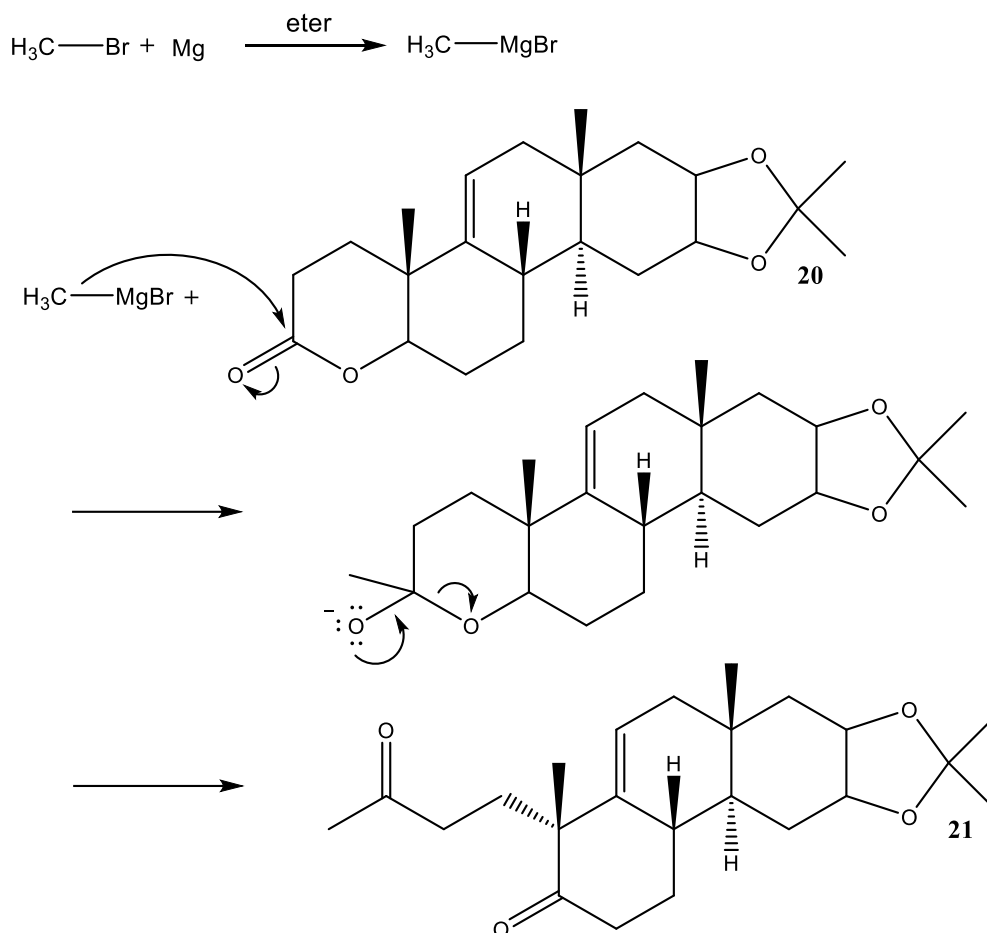
Spoj **19** se prevodi iz kiseline u lakton (spoj **20**) u reakciji sa natrijevim acetatom. Zatim se Grignardovom reakcijom (spoj **21**) s metilmagnezijevim bromidom i aldolnom kondenzacijom uz natrijev hidroksid kao bazom prevodi u tetraciklički keton (spoj **22**) čime se formira zadnji prsten (A) u strukturi kolesterola. Navedene reakcije su prikazane na shemi 17.



Shema 17. Pretvorba spoja 19 do spoja 22

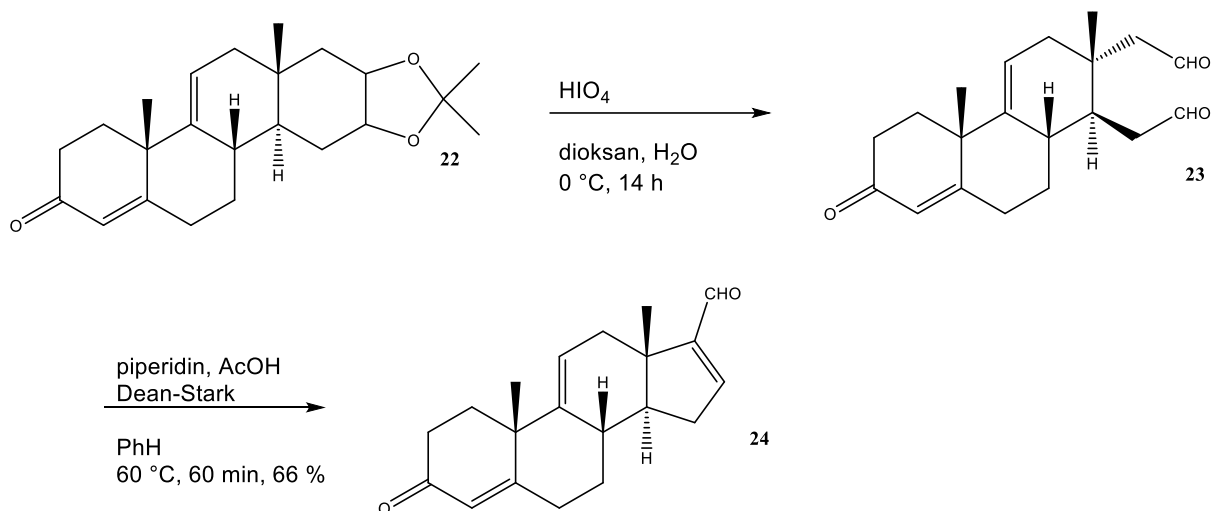
U Grignardovoj reakciji koriste se Grignardovi reagensi. Grignardovi reagensi su organomagnezijevi halogenidi čija je formula R-Mg-X te su jaki nukleofili. Pripremaju se reakcijom alkil- ili aril-halogenida s magnezijevim strugotinama u suhom eteru kao otapalu radi stabilizacije samog reagensa. Može se pripremati s metilnim, primarnim, sekundarnim, tercijarnim alkil halogenidima te također vinil-halogenidima, dok se od halogenih elemenata mogu koristiti jod, brom i klor. Mehanizam nastanka Grignardovog reagensa uključuje umetanje magnezija u vezu između halogena i ugljikovog atoma. Dolazi i do promjene oksidacijskog broja atoma magnezija od 0 do +II zbog čega se ta reakcija naziva oksidativna

adicija. Budući da je Mg(II) stabilniji od Mg(0), reakcija je pomaknuta prema produktima zbog niskog redukcijskog potencijala magnezija^{8,9} Mehanizam pripreme Grignardovog reagensa i reakcije sa spojem **20** prikazan je na shemi 18.

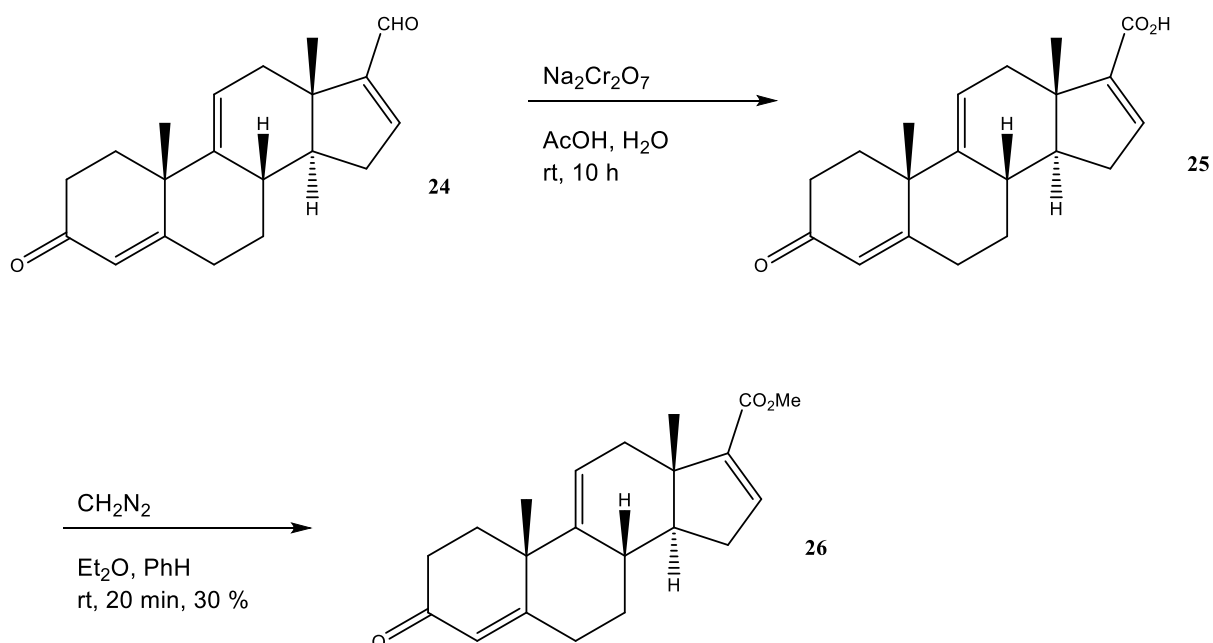


Shema 18. Mehanizam Grignardove reakcije spoja **20** kojom nastaje spoj **21**

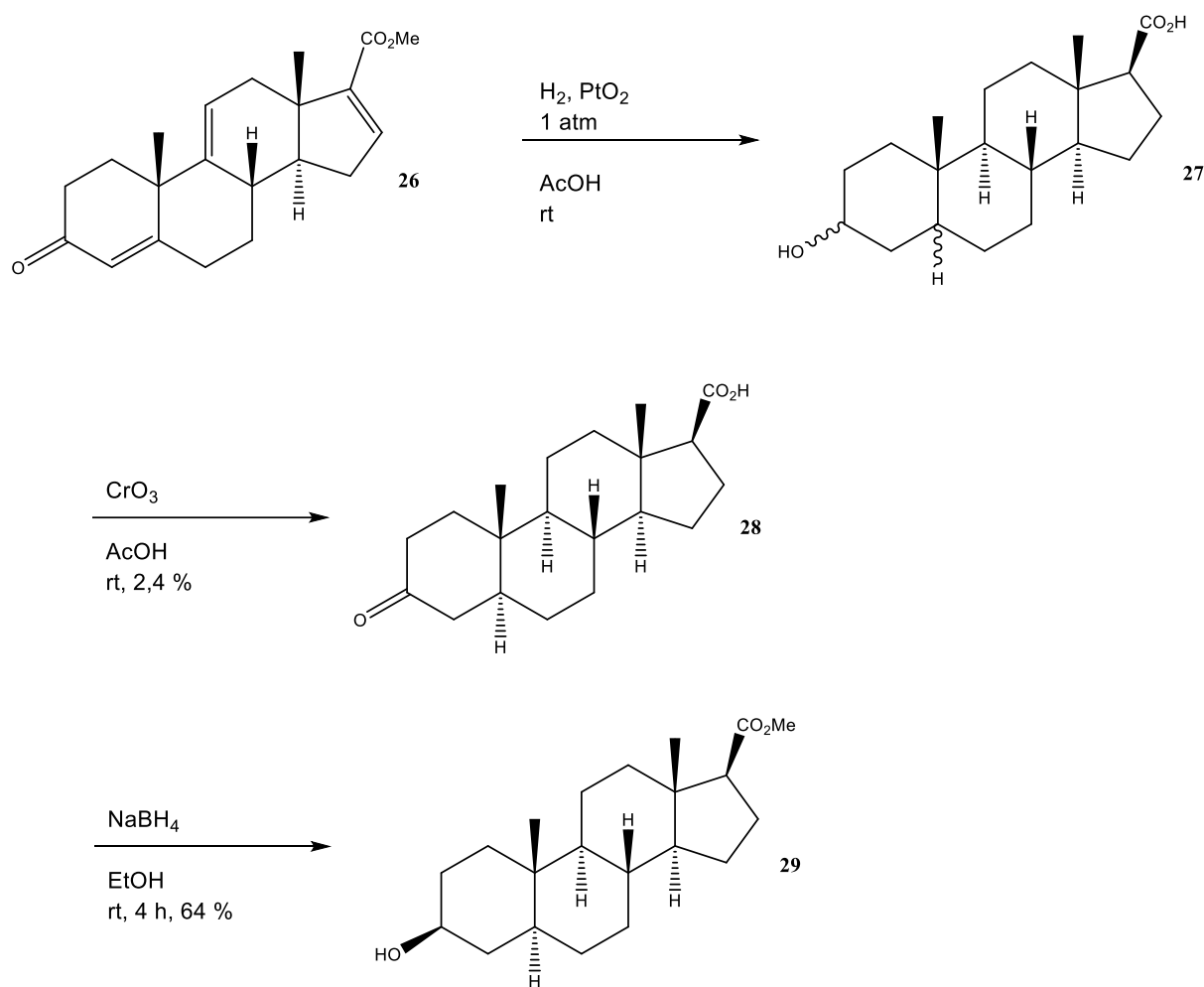
Kako bi se uklonila zaštita na D prstenu te prsten preveo iz šesteročlanog u peteročlani provodi se niz reakcija: oksidacija perjodnom kiselinom u spoj **23** i aldolna kondenzacija pomoću piperidina i octene kiseline u aldehyd (spoj **24**). Navedene reakcije su prikazane na shemi 19.

Shema 19. Pretvorba spoja **22** do spoja **24**

Sljedeće reakcije su oksidacija natrijevim dikromatom do karboksilne kiseline (spoj **25**), a zatim reakcija s diazometanom do metilnog estera (spoj **26**). Navedene reakcije su prikazane na shemi 20.

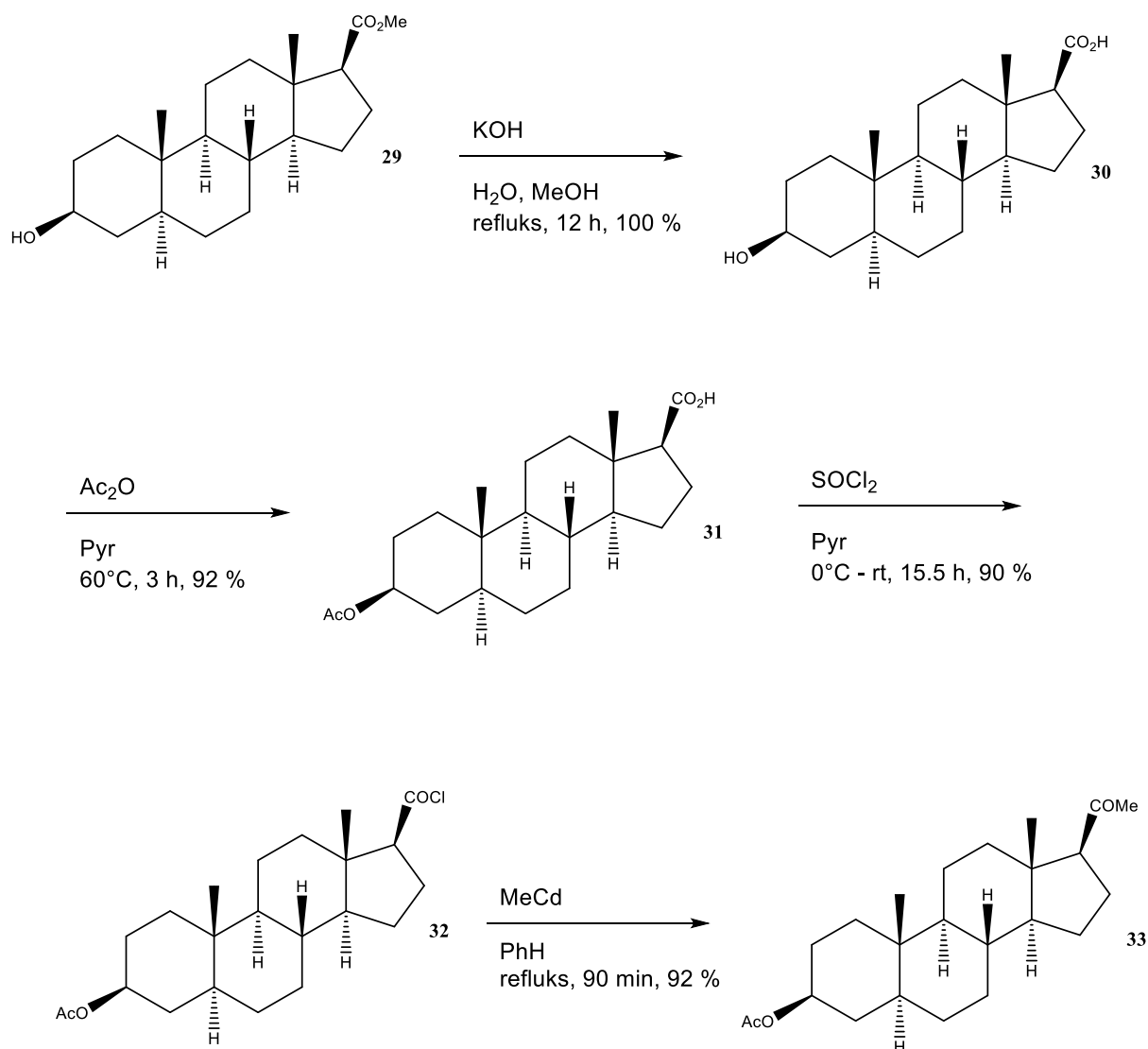
Shema 20. Pretvorba spoja **24** do spoja **26**

Zatim se spoj **26** hidrogenira pomoću Adamsovog katalizatora, platine(IV) oksida do alkohola (spoj **27**). Alkohol se oksidira kromovim(VI) oksidom kako bi se povratila keto-skupina dajući spoj **28**. Slijedi redukcija natrijevim borhidridom kojom nastaje samo jedan stereoisomer (spoj **29**). Navedene reakcije su prikazane na shemi 21.



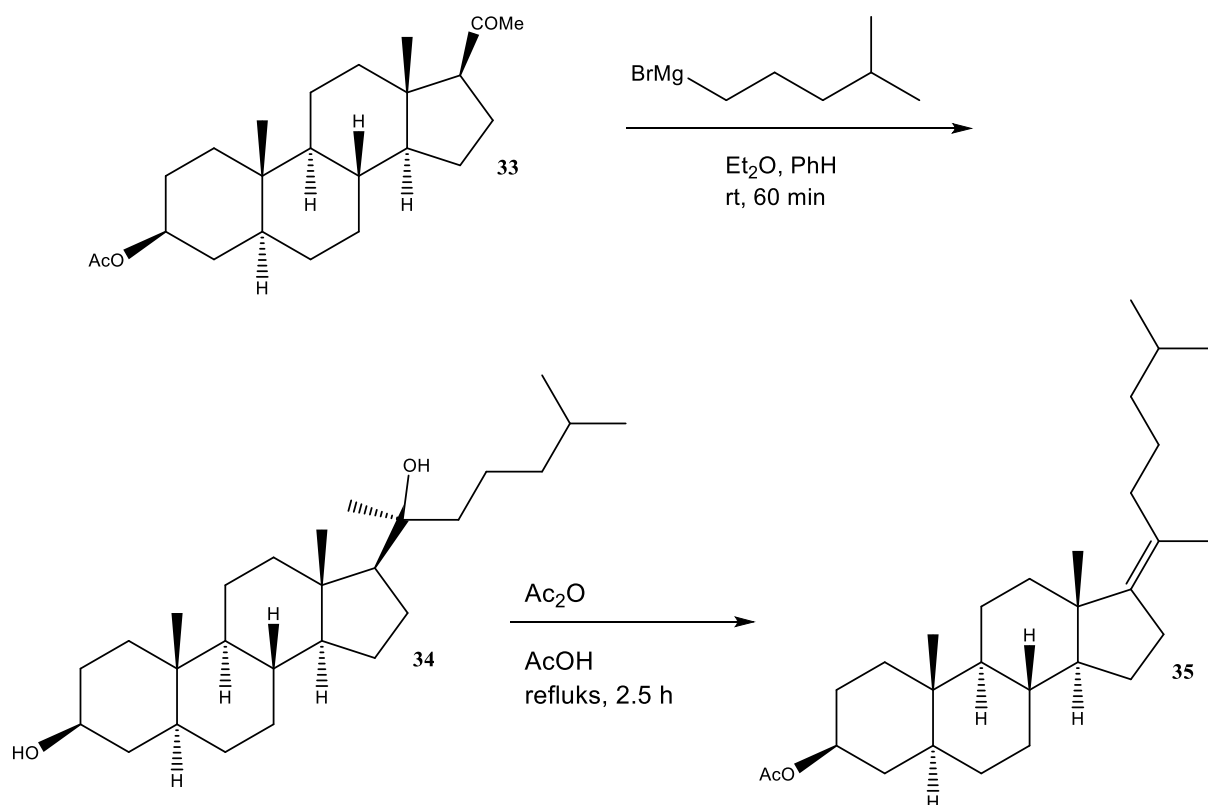
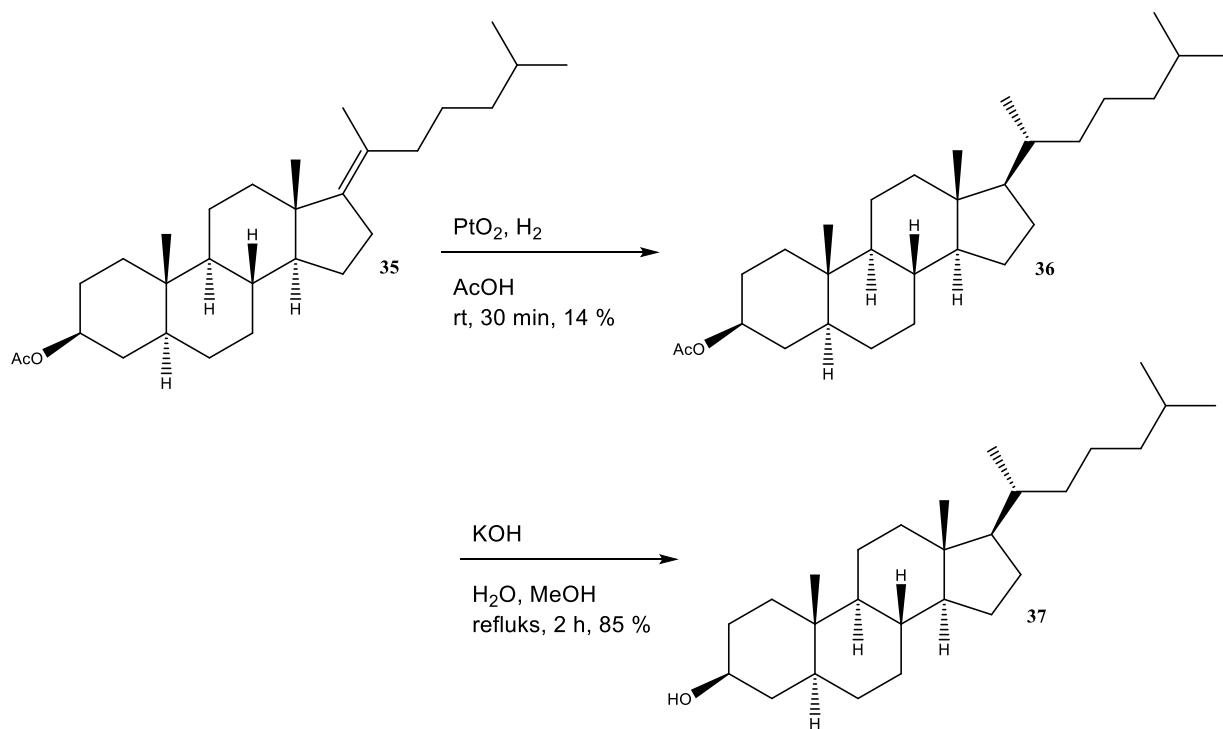
Shema 21. Pretvorba spoja **26** do spoja **29**

Metilni ester na prstenu D se hidrolizira kalijevim hidroksidom u spoj **30**, a zatim acetilira pomoću acetanhidrida u spoj **31** koji ima karboksilnu skupinu. Karboksilna kiselina reagira sa tionil-kloridom te nastaje acil-klorid (spoj **32**) koji reakcijom s metil-kadmijem daje keton (spoj **33**). Navedene reakcije su prikazane na shemi 22.



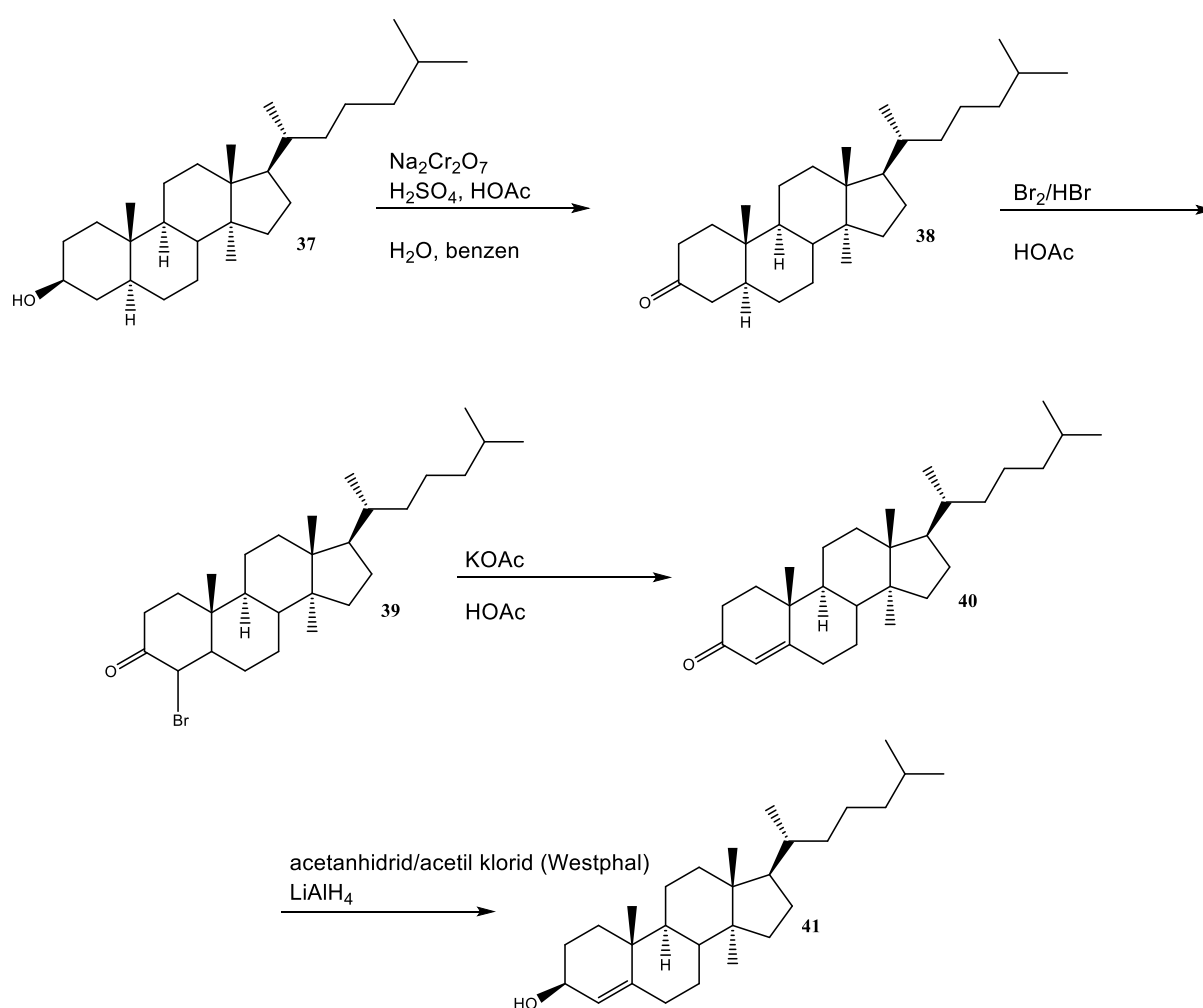
Shema 22. Pretvorba spoja 29 do spoja 33

Alifatski lanac se uvodi Grignardovom reakcijom izoheksilmagnezijevog bromida sa spojem 33 čime nastaje diol (spoj 34). Hidroksilna skupina se s alifatskog lanca uklanja dehidratacijom pomoću octene kiseline. Acetanhidrid acetilira preostalu hidroksilnu skupinu (uvođenje acetilne zaštitne skupine) čime nastaje spoj 35. Hidrogeniranjem pomoću PtO₂ se reducira dvostruka veza čime nastaje alifatski lanac spoja 36. Esterska skupina spoja 36 se hidrolizira uz kalijev hidroksid čime se uklanja acetilna zaštita s hidroksilne skupine te nastaje spoj koji se naziva kolestanol (spoj 37). Navedene reakcije su prikazane na shemi 23 i 24.^{5,7}

Shema 23. Pretvorba spoja **33** do spoja **35**Shema 24. Pretvorba spoja **35** do spoja **37**

Sinteza kolesterola iz kolestanola je već ranije bila poznata i opisana je u Robinsonovoj sintezi te ne spada u Woodwardovu sintezu kolesterola.⁶

Reakcije konverzije u kolesterol su: oksidacija do ketona (spoj 38)⁹, bromiranje do bromoketona (spoj 39)¹⁰ te eliminacija do enona (spoj 40)¹². Zadnja reakcija, odnosno pretvorba kolestenona (spoj 40) u kolesterol (spoj 41) pripravljena je Daubenovom i Easthamovom metodom tako da se pomoću LiAlH_4 reducira enol acetat te se frakcionira digitoninom kako bi došlo do izolacije ispravnog izomera. Enol acetat je iz kolestenona pripremljen Westphalovom metodom.¹³ Navedeni slijed reakcija prikazan je na shemi 25.



Shema 25. Pretvorba kolestanola u kolesterol

§ 3. ZAKLJUČAK

Woodwardova sinteza kolesterola predstavlja izvanredno postignuće sintetske organske kemije. Kroz rad Roberta Burnsa Woodwarda i njegovog tima, sinteza ove izrazito bitne biomolekule, vrlo složene strukture, dala je duboke uvide u polje kemije sterola, što se odrazilo na daljnja znanstvena istraživanja u tom području i na napredak medicine.

Kroz prikaz totalne sinteze kolesterola omogućen je uvid u složenost razvitka laboratorijskog sintetskog puta za jedan prirodni organski spoj. Iako je sintetski put gotovo jednako složen kao i njegov biosintetski put, u procesu istraživanja znanstvenici mogu doći do spoznaja koje otkrivaju i ističu neka druga svojstva molekula i reakcija koje su uključene u sintezu.

Istraživanje sinteze kolesterola nije stalo na Woodwardovoj sintezi te su se razvili i drugi sintetski putevi. 1966. godine W.S. Johnson je sintetizirao racemični kolesterol,¹⁴ dok su enantiomer prirodnog kolesterola po prvi puta sintetizirali Rychnovsky i Mickus 1996. godine,¹⁵ odnosno skoro 50 godine nakon što je Woodward objavio svoju sintezu, što ukazuje na složenost ovog problema, a time i svake organske sinteze.

Iako je Woodwardova sinteza kolesterola razvijena prije više od pola stoljeća, njezino nasljeđe je u tome da služi kao dokaz značaja fundamentalnih znanstvenih istraživanja vezanih uz totalnu sintezu bioloških molekula, kako za razvijanje novih i unaprijeđivanje poznatih sintetskih strategija, tako i za razvoj medicine.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. G. P. Moss, *Pure and Applied Chemistry* **61(10)** (1989) 1783–1785.
2. D. L. Nelson, M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman & Co., 2013, str. 368-369
3. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto Jr., L. Stryer, *Biochemistry*, W.H. Freeman & Co., 2019. str. 378-393, 872-878
4. G. Mulheirn, *Endeavour* **24 (3)** (2000) 107-110
5. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **74 (17)** (1952) 4223–4251
6. H. M. E. Cardwell, J. W. Cornforth, S. R. Duff, H. Holtermann, R. Robinson, *Journal of the Chemical Society* **76** (1953) 361-384
7. <https://synarchive.com/syn/39> (datum pristupa 11.6.2023.)
8. L. G. Wade, *Organska kemija*, ŠKOLSKA KNJIGA, d.d., Zagreb, 2017, str. 437-438, 1057-1069, 1081-1085
9. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 182-196, 499-511, 640-655, 887-893
10. <http://www.orgsyn.org/demo.aspx?prep=cv2p0139> (datum pristupa 17.08.2023.)
11. A. Butenandt, A. Wolff, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **68(11)** (1935) 2091–2094
12. L. Ruzicka, P. A. Plattner, R. Aeschbacher, *Helvetica Chimica Acta* **21(1)** (1938) 866–872
13. W. G. Dauben, J. F. Eastham, *Journal of the American Chemical Society* **72(5)** (1950) 2305
14. W. S. Johnson, J. A. Marshall, J. F. W. Keana, R. W. Franck, D. G. Martin and J. V. Bauer *Tetrahedron* **22(8)** (1966) 541-601
15. S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus, *J. Org. Chem.* **57(9)** (1992) 2732–2736