

**NATURALNE I SYNTETYCZNE ANALOGI  
STRUKTURALNE JONONÓW**

**NATURAL AND SYNTHETIC STRUCTURAL  
ANALOGS OF IONONES**

**Małgorzata Grabarczyk\*, Katarzyna Wińska,  
Wanda Mączka**

*Katedra Chemii, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław  
\*e-mail: magrab@onet.pl*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Naturalne pochodne jononów i ich aktywność biologiczna
2. Aktywność allelopatyczna
3. Aktywność ichtiotoksyczna
4. Bioluminescencja
5. Glikozydowe i sulfonowe pochodne jononów
6. Syntetyczne pochodne jononów
7. Wykorzystanie biotransformacji do otrzymywania pochodnych jononów

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr hab. Małgorzata Grabarczyk** w roku 1989 ukończyła chemię na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1995 roku pracuje w Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. W 2003 roku obroniła pracę doktorską w dziedzinie chemii organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W 2015 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego. Specjalność – synteza organiczna, biotransformacje.

**Dr inż. Katarzyna Wińska** w roku 1999 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Tytuł doktora nauk chemicznych uzyskała w 2008 roku. W 2011 roku otrzymała wyróżnienie w konkursie „Wynalazczyni 2011” organizowanym przez Naczelną Organizację Techniczną, Urząd Patentowy RP, Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów oraz redakcję „Przeglądu Technicznego”. Obecnie jest adiunktem w Katedrze Chemii na Wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Specjalność – chemia związków zapachowych, biokataliza.

**Dr inż. Wanda Mączka** w roku 1999 ukończyła Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej. Stopień doktora nauk biologicznych, specjalność – biotechnologia uzyskała w 2003 roku. Jest adiunktem w Katedrze Chemii na wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Specjalność – biokataliza, aktywność biologiczna związków organicznych.

**ABSTRACT**

Both plants and animals in the process of evolution gained the ability to produce compounds that affect their existence in the wild. These compounds may affect the organisms producing them, and may also be used by completely different individuals. Among huge number of molecules characterized by extremely essential features are, among others, ionones and their derivatives. Ionones are ketones composed of 13 carbon atoms. They are found in many essential oils being the products of degradation of carotenoids. Both they and their structural analogues can play various biological functions such as being deterrent to other individuals or, conversely, attractant. Compounds found in plants, containing like ionone carbon skeleton, and having in their structure additional hydroxyl groups or epoxide ring (4)–(23) often exhibit allelopathic activity [1–15] (Fig. 2–5). Marine animals may in turn use them as ichthyotoxic compounds (27) and (28) [19] (Fig. 7). A compound called luciferin *Latia* (29) is responsible for the bioluminescent properties of marine snail [20] (Fig. 8). Plants used for centuries in traditional folk medicine of different countries are a source of glycoside derived  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone (37)–(55) [22–31] (Fig. 11–14). These compounds may also be used in modern medicine, inter alia, in the regulation of neurodegenerative diseases or for the treatment of osteoporosis. Because of the potential biological properties of structural analogs of ionones they are also obtained by chemical synthesis (56)–(69) [32–39] (Fig. 15–18) or biotransformation (70)–(89) [40–47] (Fig. 19–25), and then subjected to careful examination of their biological activities. By applying these methods we can also obtain a molecules whose acquisition from natural sources is unprofitable. We have received such derivatives which have no counterpart in nature.

Słowa kluczowe: pochodne jononów, aktywność biologiczna

Keywords: ionone derivatives, biological activity

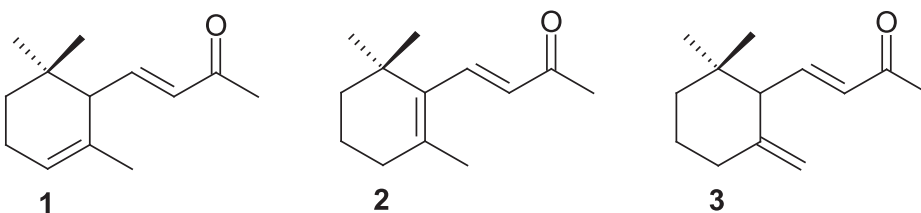
---

## WPROWADZENIE

Organizmy żywe żyjące na Ziemi w ciągu milionów lat rozwoju wykształciły w sobie zdolność do wytwarzania różnorodnych związków chemicznych, spośród których na szczególną uwagę zasługują jonony i ich analogi strukturalne. Jonony występują w olejkach eterycznych różnych roślin, m.in. w olejku różanym. Ze względu na ich interesujący zapach są one często wykorzystywane w przemyśle kosmetycznym. Analogi strukturalne jononów zazwyczaj nie posiadają już pięknego zapachu, ale za to wykazują szereg innych interesujących właściwości. Wiele pochodnych jononów wyizolowanych z różnych roślin charakteryzuje się znacznym wpływem na otaczające te rośliny środowisko naturalne. Charakteryzuje je np. aktywność allelopatyczna lub ichtiotoksyczna. Jednakże analogi strukturalne jononów nie muszą być konieczne otrzymywane ze źródeł naturalnych. W poszukiwaniu nowych leków zsyntezowano szereg pochodnych jononów, z których niektóre mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w terapii rozmaitych schorzeń. Analogi strukturalne jononów posiadające w swojej cząsteczce dodatkowe grupy hydroksylowe można również otrzymywać na drodze biotransformacji. Taka modyfikacja często zwiększa aktywność biologiczną związków w stosunku do ich prekursorów.

### 1. NATURALNE POCHODNE JONONÓW I ICH AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

Jonony to cykliczne nienasycone ketony, należące do grupy związków terpenoidowych. Ich głównymi przedstawicielami są naturalnie występujące izomery –  $\alpha$ -jonon (1) i  $\beta$ -jonon (2) oraz  $\gamma$ -jonon (3), który otrzymany został jedynie na drodze syntezy chemicznej (Rys. 1).



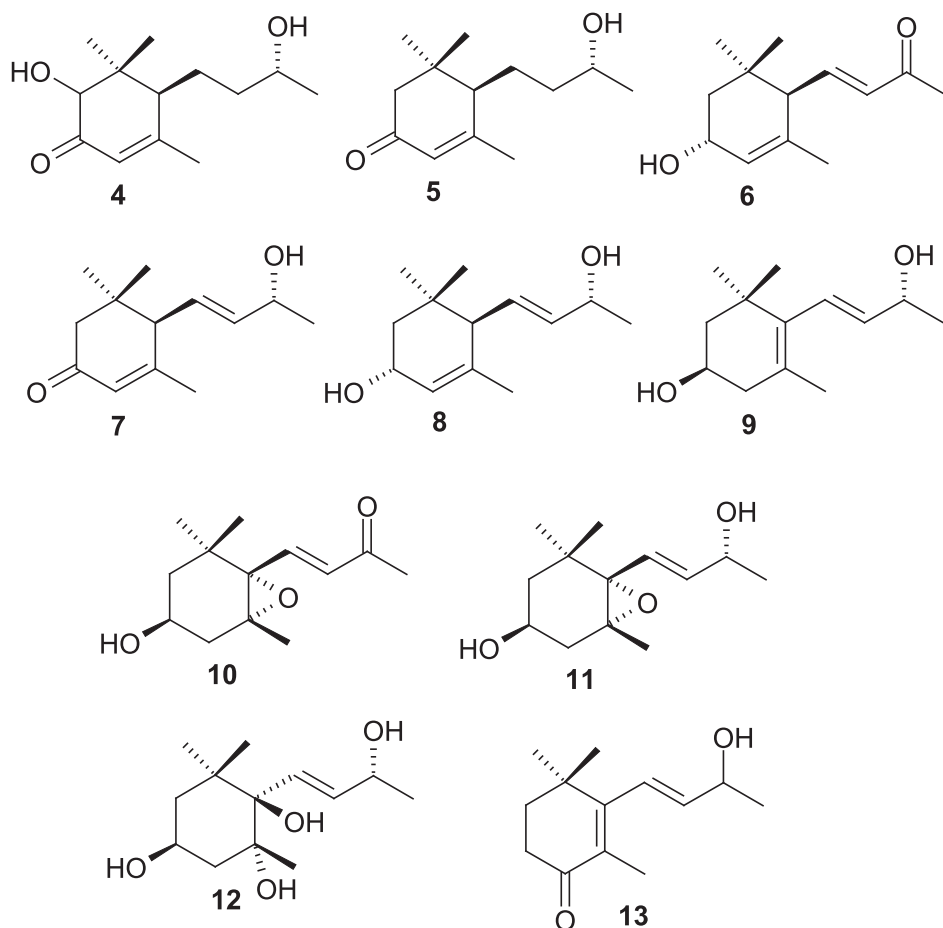
Rysunek 1.    Struktury jononów  
Figure 1.    Structures of ionones

## 1.1. AKTYWNOŚĆ ALLELOPATYCZNA

Szereg związków, będących analogami strukturalnymi zarówno  $\alpha$ -jononu jak i  $\beta$ -jononu wyizolowano z metanolowego ekstraktu z liści krzewu *Cestrum parqui*. Były to: 2,9-dihydroksy-4-megastigmen-3-on (4), 9-hydroksy-4-megastigmen-3-on (5), 3-hydroksy-4,7-megastigmadien-9-on (6), 9-hydroksy-4,7-megastigmadien-3-on (7), 3,9-dihydroksy-4,7-megastigmadien (8), 3,9-dihydroksy-5,7-megastigmadien (9), 5,6-epoksy-3-hydroksy-7-megastigmen-9-on (10), 5,6-epoksy-3,9-dihydroksy-7-megastigmen (11), 3,5,6,9-tetrahydroksy-7-megastigmen (12), 9-hydroksy-5,7-megastigmadien-4-on (13). Krzew *Cestrum parqui* występuje głównie w rejonie Morza Śródziemnego, charakteryzuje się dużą ekspansywnością, ponadto jest on bardzo toksyczny dla zwierząt gospodarskich. Ta ostatnia właściwość skłoniła badaczy do identyfikacji występujących w niej związków, a następnie przetestowania ich wpływu na kiełkowanie oraz długość korzeni i pędów sałaty (*Lactuca sativa* L.) Do testów stosowano wodne roztwory o stężeniu  $10^{-4}$ – $10^{-7}$  M. Stwierdzono, że związki (4) i (6) hamowały kiełkowanie nasion, przy czym ten drugi w dużo większym stopniu. Związki (4), (6), (8), (9) i (10) ograniczały wzrost korzeni, najsilniejszy efekt zaobserwowano dla związku (8). Hamowany był również wzrost pędów, najsilniejszy przy zastosowaniu związków (6), (7), (9), w mniejszym zaś stopniu – (5), (8), (10). Co ciekawe związek (5) przy stężeniach  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  i  $10^{-6}$  wpływał hamująco, zaś przy stężeniu  $10^{-7}$  indukująco na wzrost pędów [1]. Okazało się ponadto, że niektóre związki znalezione w liściach krzewu *Cestrum parqui* zostały już wcześniej zidentyfikowane w innych roślinach. Pochodne (5) i (8) – w tytoniu szlachetnym (*Nicotiana tabacum*) [2, 3], (5) – w *Vilburnum dilatatum* [4], (9) – w tytoniu *Burley* [5]. Związek (10) został również wcześniej znaleziony w *Athyrium yokoscense* i przetestowano wówczas jego wpływ na kiełkowanie nasion sałaty. Testy wykazały, że 100% zahamowanie kiełkowania nasion obserwuje się przy stężeniu tego związku wynoszącym 10 ppm [6]. Z kolei związki (10) i (11) zidentyfikowano jako składniki wodnego roztworu z liści rukiewnika wschodniego (*Bunias orientalis*). Stwierdzono, że m. in. związki te są odpowiedzialne za hamowanie wzrostu nasion maruny bezwonnej (*Matricaria inodora* L.), sałaty siewnej (*Lactuca sativa* L.) oraz jęczmienia zwyczajnego (*Hordeum vulgare* L.) [7] (Rys. 2).

Związki (6) oraz (7) znaleziono również w roślinie wulpia mysi ogon (*Vulpia myuros* L.). Stwierdzono, że związki te hamują wzrost korzeni i pędów rzeżuchy (*Lepidium sativum* L.), sałaty siewnej (*Lactuca sativa* L.), lucerny siewnej (*Medicago sativa* L.), tymotki łąkowej (*Phleum pratense* L.), paluszniaka krwawego (*Digitaria sanguinalis*) oraz życicy wielokwiatowej (*Lolium multiflorum* Lam.). Obie substancje hamowały wzrost korzeni i pędów rzeżuchy przy stężeniach większych niż 0,3  $\mu$ M. Stężenia wymagane dla 50% zahamowania wzrostu korzeni i pędów rzeżuchy, sałaty, lucerny, tymotki i paluszniaka i życicy wynosiły 2,1–34,5  $\mu$ M dla związku (6) i 2,7–19,7  $\mu$ M dla związku (7). Oznacza to, że substancje te wykazują działanie allelopatyczne chroniąc wulpię mysi ogon poprzez hamowanie wzrostu

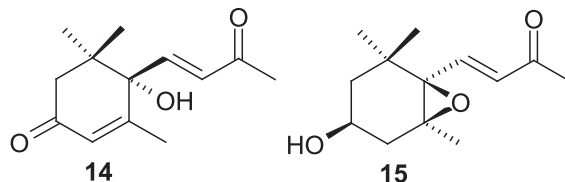
sąsiednich roślin [8]. Związek (6) wyizolowano także z olejków eterycznych kudzu (*Pueraria lobata* Ohwi) [9] oraz z liści *Chamaecyparis formosensis* Matsum [10] (Rys. 2).



Rysunek 2. Pochodne jononów wyizolowane z *Cestrum parqui*  
 Figure 2. Ionone derivatives isolated from *Cestrum parqui*

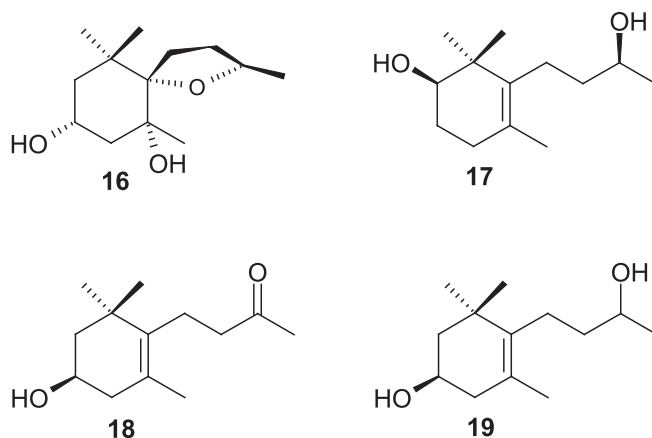
Kolejne dwa związki (+)-dehydrowomifoliol (14) i annujonon D (15) znaleziono w liściach słonecznika cv. Peredovick. Związki te zostały przetestowane pod kątem ich aktywności allelopatycznej pod kątem wpływu na kiełkowanie oraz wzrost korzeni i pędów sałaty siewnej (*Lactuca sativa*), rzeżuchy (*Lepidium sativum*), cebuli zwyczajnej (*Allium cepa*) oraz jęczmienia zwyczajnego (*Horedum vulgare*). Związek (14) wykazywał wyraźny wpływ hamujący na kiełkowanie nasion *Lactuca sativa* wynoszący średnio 45% przy stężeniu  $10^{-4}$ – $10^{-6}$  M. Związek (15) stymulował wzrost korzeni *Allium cepa* w zakresie od 67% dla stężenia  $10^{-5}$  M do 34% dla stężenia  $10^{-9}$  M. Obydwa związki wykazywały wpływ stymulujący wzrost

korzeni i pędów *Horedum vulgare* (średnio 35%) [11]. Związek (14) znaleziono również w liściach *Croton tiglium* L. [12] (Rys. 3).



Rysunek 3. Pochodne jononów wyizolowane ze słonecznika cv. Peredovick  
Figure 3. Ionone derivatives isolated from sunflower cv. Peredovick

Związki będące pochodnymi jononów znaleziono również w liściach dębu indyjskiego (*Tectona grandis* L.), rosnącego w lasach południowo-wschodniej Azji. Ze względu na duże zapotrzebowanie na drewno tekowe otrzymywane z tego drzewa w połowie XIX rozpoczęto jego uprawę na dużą skalę, wykorzystując do tego celu również pola uprawne. Okazało się, że drzewa tekowe wpływają pozytywnie na te uprawy, zwiększając ich wydajność i równocześnie minimalizują zachwaszczenie. Z liści *Tectona grandis* wyizolowano tektojonol A (16), tektojonol B (17), 3-hydroxymegastigm-5-en-9-on (18) wyizolowany wcześniej z *Chamaecyparis formosensis* Matsum. oraz 3-hydroxymegastigm-5-en-9-ol (19). Związki te wykazywały wpływ hamujący na wzrost korzeni i pędów sałaty, pomidora zwyczajnego (*Lycopersicon esculentum* Mill.) i cebuli. Wartości  $IC_{50}$  dla tych związków wynoszą odpowiednio: 0,41 mM (17), 1,37 mM (18) oraz 13,17 mM (19). Fitotoksyczność związku (19) względem sałaty i pomidorów jest porównywalna z działaniem handlowego herbicydu o nazwie Logran<sup>®</sup>. Wynika z tego, że związek ten może być odpowiedzialny za działanie allelopacyjne wykazywane przez dąb indyjski [13] (Rys. 4).

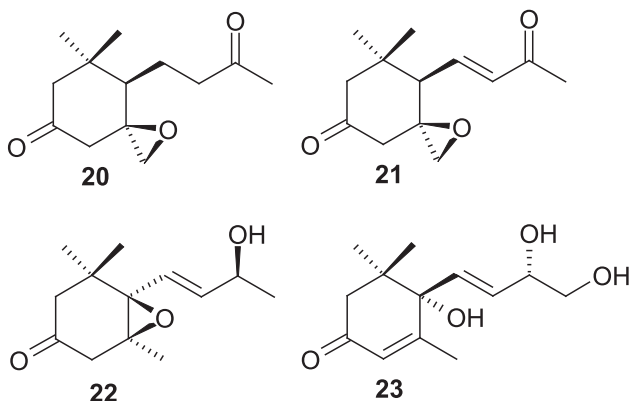


Rysunek 4. Pochodne  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu wyizolowane z liści dębu indyjskiego *Tectona grandis*  
Figure 4. Ionone derivatives isolated from indian oak *Tectona grandis* leaves

9-Hydroksy-4,7-megastigmadien-3-on (7), annujonon A (20), annujonon B (21) i annujonon C (22) wyizolowano ze słonecznika zwyczajnego (*Helianthus annuus* L.). Związki te zostały przebadane pod kątem ich aktywności allelopacyjnej. Sprawdzone ich wpływ na wzrost korzeni i pędów sałaty, rzeżuchy, cebuli oraz jęczmienia. Związek (21) w największym stopniu stymulował wzrost korzeni roślin dwuliściennych *Lactuca sativa* i *Lepidium sativum* już przy niskich stężeniach wynoszących  $10^{-8}$  M (47%) oraz  $10^{-9}$  M (32%). Co ciekawe w przypadku gatunków jednoliściennych zaobserwowano różne działanie w zależności od gatunku. Kielkowanie cebuli hamowały odpowiednio związki: (7)  $10^{-4}$  M (38%), (20)  $10^{-4}$  M (47%), natomiast wzrost korzeni stymulowały odpowiednio: (7)  $10^{-4}$  M (63%),  $10^{-8}$  M (54%), (20)  $10^{-4}$  M (42%),  $10^{-5}$  M (48%),  $10^{-6}$  M (49%). W przypadku jęczmienia zaobserwowano jedynie działanie stymulujące wzrost korzeni i pędów. W stosunku do tej rośliny związek (22) stymulował wzrost korzeni, średnio o 35% ( $10^{-5}$  M) i 40% ( $10^{-9}$  M).

Powyższe wyniki sugerowały, że związki (7) i (20)–(22) są prawdopodobnie znacznie zaangażowane w allelopacyjne działanie odmian słonecznika wobec gatunków jednoliściennych. W związku z tym, można stwierdzić, że związki (7) i (20) mogą znaleźć zastosowanie jako potencjalne naturalne herbicydy [14] (Rys. 5).

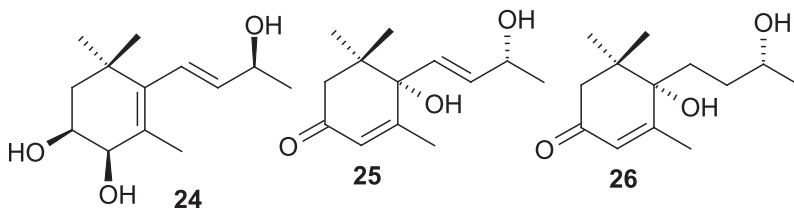
Związek (7) i 6,9,10-trihydroksy-4,7-megastigmadien-3-on (23) o działaniu allelopacyjnym wyizolowano z ogórka (*Cucumis sativus* L. cv. Phung Tuong). Pochodna (6) hamowała wzrost rzeżuchy (*Lepidium sativum* L.) i chwastnicy jednostronnej (*Echinochloa crus-galli* L. Beauv) w stężeniu odpowiednio 0,3 i 1,0  $\mu$ M. Pochodna (23) hamowała wzrost rzeżuchy i chwastnicy jednostronnej w stężeniach odpowiednio 1,0 i 3,0  $\mu$ M. Stężenia wymagane dla 50% zahamowania wzrostu korzeni i pędów badanych roślin wynosiły 2,4–29,3  $\mu$ M dla (7) i 8,1–52,2  $\mu$ M dla (23). Autorzy zasugerowali więc, że rośliny ogórkowe mogą znaleźć potencjalne zastosowanie jako biologiczne czynniki zwalczania chwastów w środowisku rolniczym [15] (Rys. 5).



Rysunek 5. Pochodne jononów wyizolowane z *Helianthus annuus* L. i *Cucumis sativus* L.  
Figure 5. Ionone derivatives isolated from *Helianthus annuus* L. i *Cucumis sativus* L.



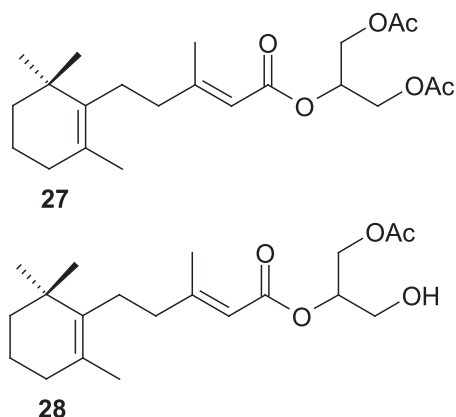
Kolejne pochodne jononów 3,4,9-trihydroksy-5,7-megastigmadien (**24**) i blumenol A (**25**) oraz wspomniane wcześniej związki (**7**) i (**11**) wyizolowano z *Brassica fruticulosa* Cirillo, rośliny kapustnej rozpowszechnionej w rejonie Morza Śródziemnego [16]. Blumenol A (**25**) i blumenol B (**26**) znaleziono z kolei w liściach *Heliotropium angiospermum* Vahl [17]. Związek (**25**) został również wyizolowany z *Rauvolfia womitoria* Afzel., *Croton sparsiflorus* oraz *Podocarpus blumei* [18] a także z liści *Croton tiglium* [9] (Rys. 6).



Rysunek 6. Pochodne jononów wyizolowane z *Brassica fruticulosa* oraz *Heliotropium angiospermum*  
 Figure 6. Ionone derivatives isolated from *Brassica fruticulosa* and *Heliotropium angiospermum*

## 1.2. AKTYWNOŚĆ ICHTIOTOKSYCZNA

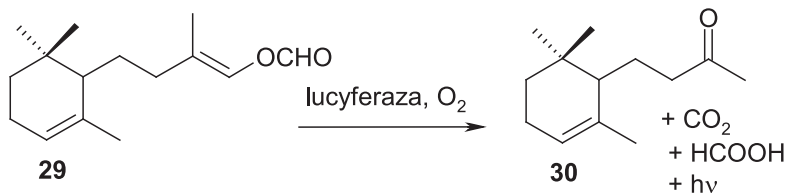
Dwa związki będące pochodnymi  $\beta$ -jononu tanjolid A (**27**) i tanjolid B (**28**) wyizolowano z organizmów mięczaków morskich *Sclerodoris tanya*, występujących w strefie przybrzeżnej południowej Kalifornii. Obecność tych związków wykryto głównie w płaszczu grzbietowym mięczaków. Wiadomo, że gdy mięczak zostanie w jakikolwiek sposób zaatakowany natychmiast wydziela śluz w okolicy miejsca ataku, broniąc się przed napastnikiem. Śluz ten zawiera w sobie skoncentrowany tanjolid B (**28**). W związku z tym przeprowadzono badania na dwóch gatunkach ryb drapieżnych *Gibbonsia elegans* i *Paraclinus integrippinis*, żywiących się mięczakami, występującymi w tym samym rejonie co *Sclerodoris tanya*. Okazało się, że obydwa tanjolidy (**27**) i (**28**) charakteryzuje ichtiotoksyczność względem tych dwóch gatunków ryb, już w ilości 1 mg. Ponieważ zawartość związku (**28**) w organizmach mięczaków *S. tanya* sięga około 3 mg, oznacza to, że ochronę przed rybami drapieżnymi można uzyskać bez używania środków chemicznych, wykorzystując do tego celu mięczaki. Przeprowadzone badania sugerują, że za aktywność tych związków odpowiada głównie łańcuch boczny, zaś fragment terpenowy odpowiada za jej transport. Jednocześnie związki te nie mają wpływu na inne ryby, żyjące w tych samych wodach [19] (Rys. 7).



Rysunek 7. Pochodne  $\beta$ -jononu wyizolowane z mięczaków morskich *Sclerodoris tanya*  
 Figure 7.  $\beta$ -Ionone derivatives isolated from sea mollusc *Sclerodoris tanya*

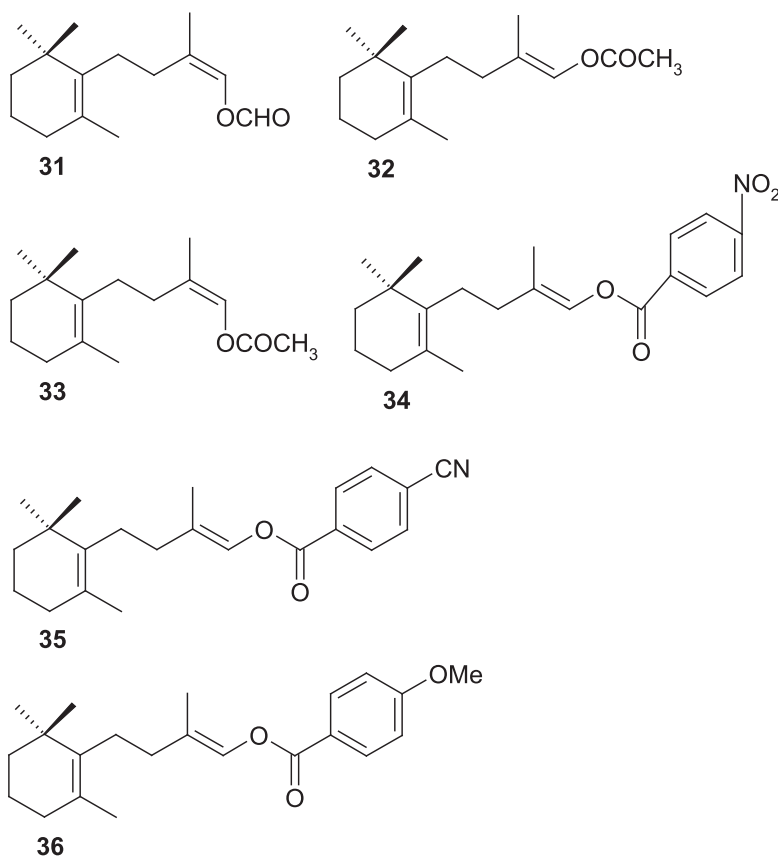
### 1.3. BIOLUMINESCENCJA

Bardzo interesujące wykorzystanie pochodnych  $\beta$ -jononu zaobserwowano w przypadku ślimaka (*Latia neritoides*), występującego w czystych strumieniach Wyspy Północnej Nowej Zelandii. Ślimak ten jest jedynym przedstawicielem zwierząt żyjących w słodkich wodach wykorzystujących bioluminescencję. Za luminescencję odpowiada związek lucyferyna *Latii* (**29**), który w wyniku utlenienia ulega przekształceniu do ketonu (**30**) (Rys. 8).



Rysunek 8. Reakcja bioluminescencji wykorzystywana przez ślimaka *Latia neritoides*  
 Figure 8. The bioluminescence reaction used by the worm *Latia neritoides*

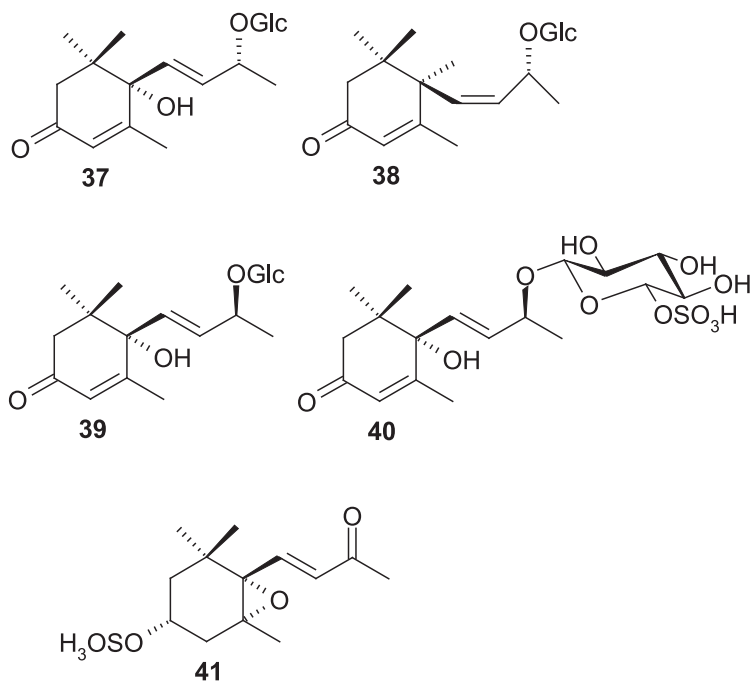
W celu sprawdzenia mechanizmu reakcji zsyntezowano zarówno lucyferynę *Latii* jak i szereg jej analogów strukturalnych. W warunkach laboratoryjnych przetestowano luminescencję związku wyjściowego, określając jej poziom jako 100%. Z otrzymanych analogów zdolność do luminescencji wykazywały jedynie związki (**31**) (60%) (**32**) (44%) oraz (**33**) (66%). Stwierdzono, że za efekt luminescencyjny odpowiada enol tworzący się podczas reakcji utlenienia, jakkolwiek ważna jest również obecność podstawionego pierścienia cykloheksenowego [20]. Podczas dalszych badań otrzymano kolejne pochodne lucyferyny, z których trzy najlepsze charakteryzowały się dużo niższym poziomem bioluminescencji niż lucyferyna: (**34**) (4,2%), (**35**) (3,2%) oraz (**36**) (2,9%) [21] (Rys. 9).



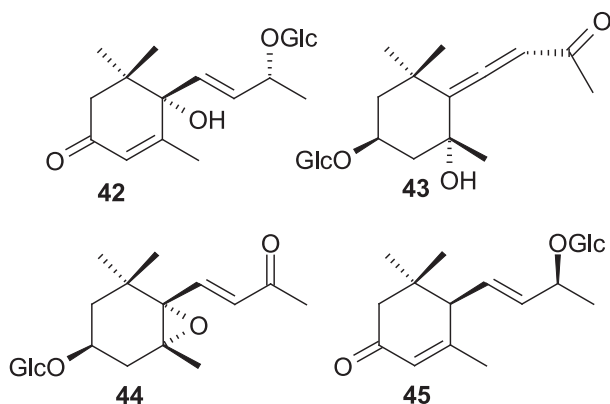
Rysunek 9. Lucyferyna występująca w *Latia neritoides* i jej analogi strukturalne  
 Figure 9. Luciferin present in *Latia neritoides* and its structural analogues

## 2. GLIKOZYDOWE I SULFONOWE POCHODNE JONONÓW

Pochodne jononów zawierające w swojej strukturze reszty cukrowe lub sulfonowe w większości izolowane z roślin znanych z właściwości leczniczych i wykorzystywanych w związku z tym w miejscowej medycynie ludowej. Rozeozyd (37) wyizolowano z korzeni smotrawy okazałej (*Telekia speciosa*) należącej do rodziny astrowatych [22]. Glikozyd ten odkryto również w nadziemnych częściach rosnącej w Egipcie rośliny *Cleome brachycarpa* [23]. Znalaziono go również w korze korzeni azjatyckiej rośliny *Ulmus davidiana* var. *japonica* wraz z jego izomerem *cis* (38) [24]. Analog związku (37) korchojonozyd C (39) oraz jego sulfonową pochodną (40) znaleziono w nadziemnych częściach mlecza (*Sonchus erzinicanicus*) [25]. Inną sulfonową pochodną  $\beta$ -jononu (41) wyizolowano z mangrowca (*Laguncularia racemosa* (L.) Gaertn. F.), występującego na zachodnich wybrzeżach Afryki [26] (Rys. 10).

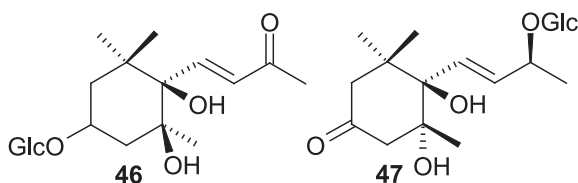
Rysunek 10. Glikozydowe i sulfonowe pochodne  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononuFigure 10. Glycoside and sulfonide derivatives of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone

Kilka innych pochodnych glikozydowych jononów wyizolowano z nadziemnych części *Salsola komarovii*. Były to: wspomniany wcześniej związek (37),  $\beta$ -D-glukopiranozyd blumenylu A (42), stafylionozyd D (43), ikaryzyd B2 (44),  $\beta$ -D-glukopiranozyd 3-oxo- $\alpha$ -ionolu (45). Związek (37) wywołuje zwiększenie wydzielania czynnika wzrostu nerwów (NGF). NGF jest neuropeptydem wykorzystywanym przez organizm przede wszystkim do regulacji wzrostu, proliferacji i przeżycia neuronów. Czynnikiem ten ma również wpływ na przetrwanie komórek beta trzustki oraz regulację układu odpornościowego. Związek (37) może więc znaleźć potencjalne zastosowanie jako środek neuroochronny w regulacji chorób neurodegeneracyjnych [27] (Rys. 11).



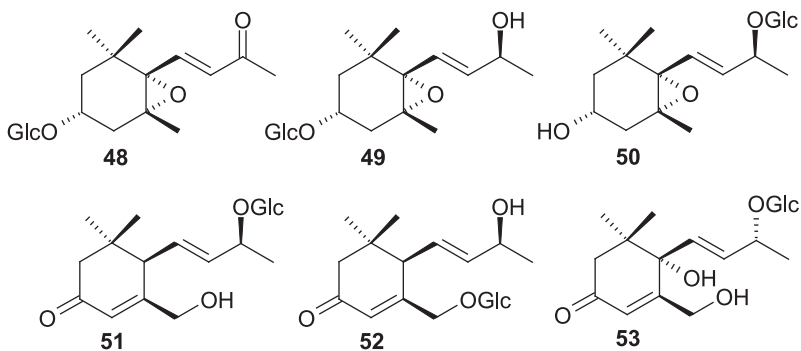
Rysunek 11. Glikozydowe pochodne  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu wyizolowane z *Salsola komarovii*  
 Figure 11. Glycoside derivatives of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone isolated from *Salsola komarovii*

Kolejne glikozydy pizumionozyd (46) i jinksiankaozyd B (47) wyizolowane zostały z *Chloranthus japonicus* Sieb., rośliny z rodziny zieleńcowych, używanej w Chinach w tradycyjnej medycynie ludowej [28] (Rys. 12).



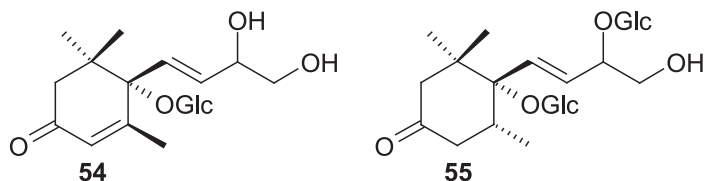
Rysunek 12. Glikozydowe pochodne  $\beta$ -jononu wyizolowane z *Chloranthus japonicus* Sieb.  
 Figure 12. Glycoside derivatives of  $\beta$ -ionone isolated from *Chloranthus japonicus* Sieb.

W alkoholowym ekstrakcie z liści drzewa *Euodia meliaeifolia* (Hance) Benth. rosnącego na Okinawie znaleziono euodionozyd A (48), euodionozyd B (49), euodionozyd C (50), euodionozyd F (51), euodionozyd G (52), spinozyd A (53) [29] (Rys. 13).



Rysunek 13. Glikozydowe pochodne  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu wyizolowane z *Euodia meliaeifolia*  
 Figure 13. Glycoside derivatives of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone isolated from *Euodia meliaeifolia*

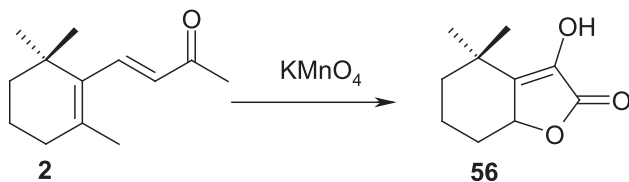
Z łądyg cissusa *Cissus quadrangularis* L. – rośliny powszechnie stosowanej w medycynie ludowej Indii w leczeniu osteoporozy, wyizolowano dwa kolejne glikozydy: 6,9,10-trihydroksy-4,7-megastigmadien-3-on (**54**) oraz 6,9,10-trihydroksy-7-megastigman-3-on (**55**) [30, 31] (Rys. 14).



Rysunek 14. Glikozydowe pochodne  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu wyizolowane z *Cissus quadrangularis*  
Figure 14. Glycoside derivatives of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone isolated from *Cissus quadrangularis*

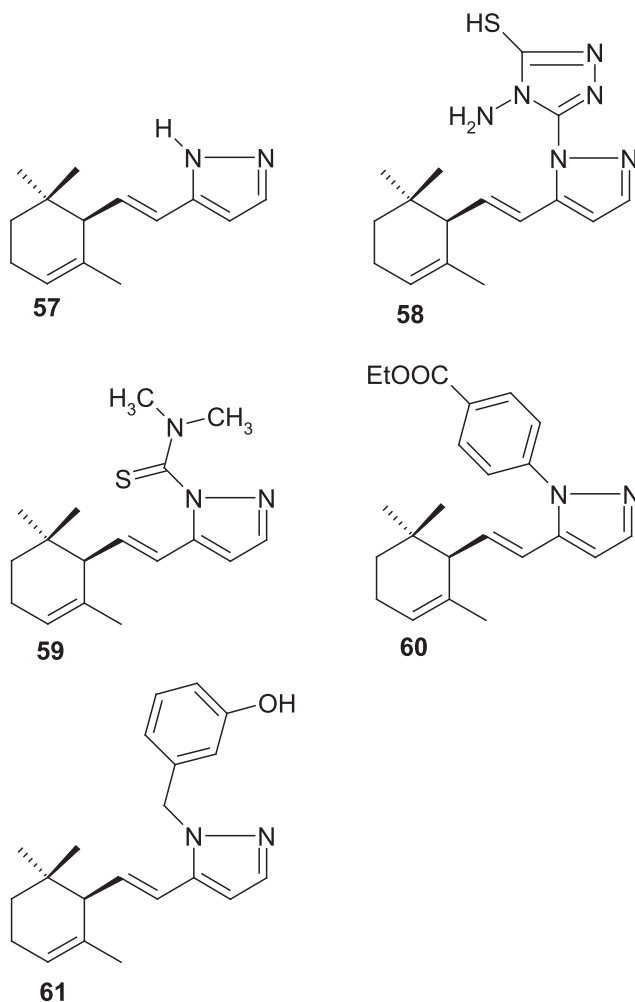
### 3. SYNTETYCZNE POCHODNE JONONÓW

Ze względu na interesujące właściwości pochodnych jononów od dawna poszukuje się innych analogów strukturalnych tych związków, ale nie posiadających swych odpowiedników w naturze. W tym celu stosuje się metody syntezy chemicznej bądź też mniej szkodliwe dla środowiska metody biotechnologiczne. Metody te pozwalają na otrzymywanie związków, których przyroda jeszcze nie zdążyła wymyślić. Bardzo interesującym przykładem jest otrzymywanie hydroksyjonolaktonu (**56**) w wyniku utleniania  $\beta$ -jononu przy użyciu  $\text{KMnO}_4$ , przy czym wydajność tej reakcji wynosi 10% [32] (Rys. 15).



Rysunek 15. Otrzymywanie hydroksyjonolaktonu z  $\beta$ -jononu  
Figure 15. Preparation of hydroxyionolactone from  $\beta$ -ionone

Związki izolowane z surowców naturalnych są zazwyczaj czystymi enancjomerami. Z tego powodu badacze poszukują metod pozwalających na otrzymywanie na drodze chemicznej związków charakteryzujących się wysoką czystością optyczną. W tym miejscu należy wspomnieć o metodzie zaprezentowanej przez Kikuchi i wsp. dotyczącej otrzymywania czystych enancjomerycznie pochodnych jononów. W wyniku 12 etapowej syntezy z wydajnością 8,5% otrzymano (+)-3-hydroksy-4,7-megastigmadien-9-on (**6**), (+)-9-hydroksy-4,7-megastigmadien-9-on (**7**) oraz (+)-3,9-dihydroksy-4,7-megastigmadien (**8**) [33].

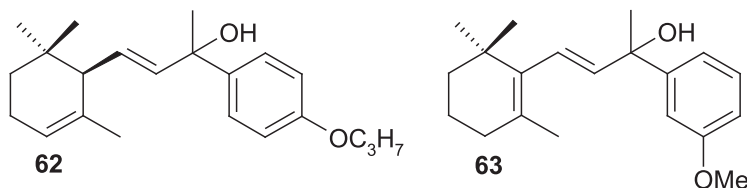


Rysunek 16. Otrzymywanie aminowych pochodnych  $\alpha$ -jononu  
Figure 16. Preparation of amine derivatives from  $\alpha$ -ionone

Prężny rynek farmaceutyczny wymusza tworzenie coraz to nowych leków, nie tylko tych pochodzenia naturalnego. Również wśród tej grupy związków możemy znaleźć syntetyczne pochodne jononów o właściwościach przeciwzapalnych. Otrzymano je  $\alpha$ -jononu, który poddano reakcji Vilsmeiera uzyskując produkt pośredni, a następnie reakcji cyklizacji z użyciem różnych pochodnych aminowych co pozwoliło na otrzymanie m.in. związków (**57**) (z wydajnością 89%) i (**58**) (z wydajnością 65%). Związki te wykazały się dużą aktywnością przeciwzapalną, co oznacza, że mogą one znaleźć zastosowanie jako leki prototypowe w łuszczycy i innych dermatozach neutrofilowych [34]. Ten sam produkt pośredni został wykorzystany jako substrat do syntezy kolejnych pochodnych  $\alpha$ -jononu (**59**), (**60**), (**61**)

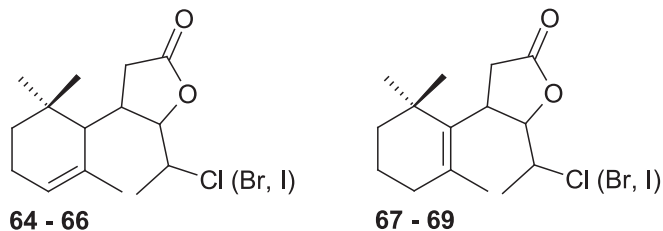
wykazujących zdolność do hamowania wzrostu komórek linii ludzkiej białaczki promielocytowej HL-60 oraz indukowania ich apoptozy. Związki te otrzymano z wydajnością odpowiednio 55%, 92% i 87% [35]. Pochodne (**59**)–(**61**) przetestowane zostały również pod kątem aktywności antyproliferacyjnej wobec linii komórkowych gruczolakoraka jajnika A2780, raka płuc A549 oraz białaczki mysiej P388. Niestety związki te okazały się być mało aktywne wobec testowanych linii komórkowych [36] (Rys. 16).

Z kolei otrzymane w wyniku reakcji  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu z odpowiednimi związkami Grignarda pochodne (**62**) i (**63**) mogą znaleźć zastosowanie jako środki neuroprotektyjne w niedokrwieniu mózgu. Wydajności tych reakcji wynoszą odpowiednio 85% i 87% [37]. (Rys. 17).



Rysunek 17. Otrzymywanie aromatycznych pochodnych  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu  
Figure 17. Preparation of aromatic derivatives from  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone

Jonony znalazły również zastosowanie jako substraty do syntezy chlorowcolaktonów. W wyniku kilkietapowej reakcji z  $\alpha$ - oraz  $\beta$ -jononu otrzymano odpowiednie chloro- (**64**) i (**67**) z wydajnością 14%, bromo- (**65**) i (**68**) z wydajnością 15% oraz jodolaktony (**65**) i (**69**) z wydajnością 11%. Związki te przetestowano pod kątem ich aktywności antybakteryjnej i antygrzybiczej. Laktony otrzymane z  $\alpha$ -jononu wykazywały się aktywnością względem szczepów bakterii: *Micrococcus flavus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*. Z kolei pochodne otrzymane z  $\beta$ -jononu hamowały wzrost szczepów bakterii *Bacillus subtilis* – związek (**67**) oraz grzybów *Aspergillus niger* – związek (**68**) [38, 39] (Rys. 18).



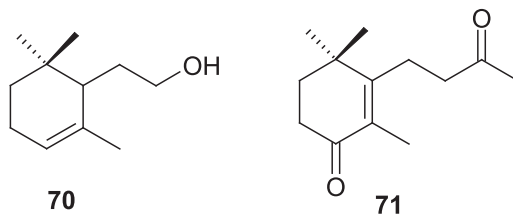
Rysunek 18. Otrzymywanie chlorowcolaktonów z  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu  
Figure 18. Preparation of halolactones from  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone



#### 4. WYKORZYSTANIE BIOTRANSFORMACJI DO OTRZYMYWANIA POCHODNYCH JONONÓW

Różne pochodne  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu można również otrzymać podczas biotransformacji prowadzonych przy użyciu zarówno szczepów drożdży, grzybów strzępkowych, jak i całych organizmów żywych.

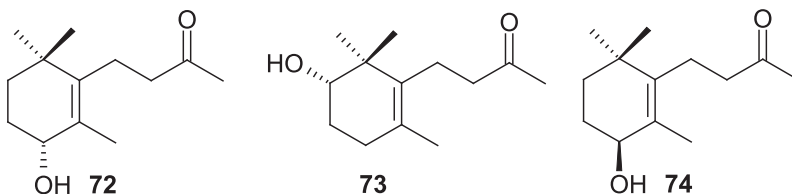
W wyniku zastosowania do transformacji  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu szczepu drożdży *Trichosporum cutaneum* CCT 1903 otrzymano odpowiednio  $\alpha$ -homo-cyklogeraniol (**70**) oraz 4-oxo-7,8-dihydro- $\beta$ -jonon (**71**), obydwa z wydajnością 5% [40] (Rys. 19).



Rysunek 19. Związki otrzymywane w wyniku biotransformacji  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu szczepem drożdży *Trichosporum cutaneum*

Figure 19. The compounds obtained during biotransformation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone by yeast *Trichosporum cutaneum* strain

Wykorzystanie szczepu *Aspergillus niger* JTS 191 do biotransformacji  $\beta$ -jononu pozwoliło na otrzymanie szeregu pochodnych, wśród których głównymi produktami były (*R*)-4-hydrokso- $\beta$ -jonon (**72**) oraz (*S*)-2-hydrokso- $\beta$ -jonon (**73**) z wydajnościami odpowiednio 24% i 18% [41]. Związek (**72**) otrzymano również wykorzystując szczep *Escherichia coli* zawierający zmutowaną monooksygenazę zależną od cytochromu P450<sub>BM-3</sub> [42]. Enancjomer związku (**72**) czyli (*S*)-4-hydrokso- $\beta$ -jonon (**74**) z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 89% otrzymano z w wyniku poddania mieszaniny racemicznej obu alkoholi transestryfikacji katalizowanej przez lipazę PPL, pochodzącej z trzustki świni [43] (Rys. 20).

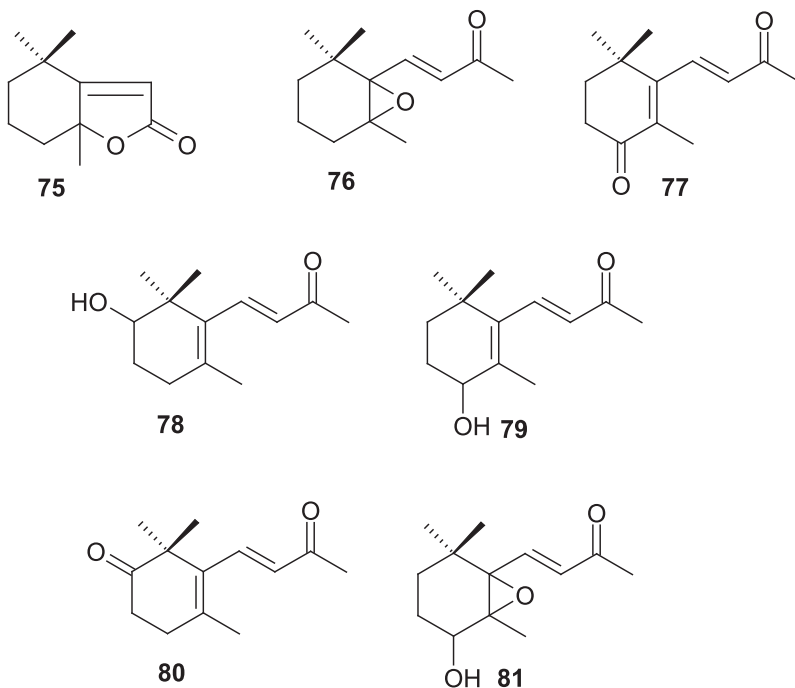


Rysunek 20. Otrzymywanie hydroksylowych pochodnych  $\beta$ -jononu

Figure 20. Preparation of hydroxy derivatives from  $\beta$ -ionone

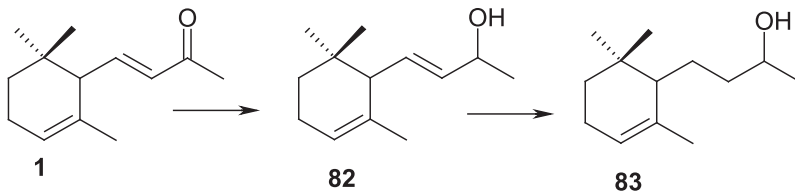
Z kolei dzięki wykorzystaniu szczepu *Aspergillus niger* IFO 8541 immobilizowanego w alginianie i zastosowaniu dwufazowego układu rozpuszczalników otrzymano kilka różnych pochodnych, w tym: dihydroaktinidiolid (**75**), 5,6-epoxy-

$\beta$ -ionone (**76**), 4-okso- $\beta$ -jonon (**77**), 2-hydrokso- $\beta$ -jonon (**78**), 4-hydrokso- $\beta$ -jonon (**79**), 2-okso- $\beta$ -jonon (**80**), 4-hydrokso-5,6-epokso- $\beta$ -jonon (**81**) [44] (Rys. 21).



Rysunek 21. Zastosowanie szczepu *Aspergillus niger* do otrzymywania pochodnych  $\beta$ -jononu  
Figure 21. The use of *Aspergillus niger* strain to obtain derivatives of  $\beta$ -ionone

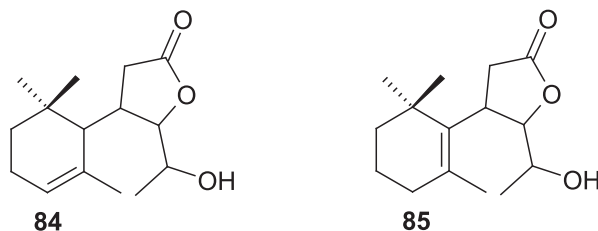
Z kolei zastosowanie jako bioreagenta szczepu *Glomerella cingulata* do transformacji  $\alpha$ -jononu pozwoliło na otrzymanie w pierwszym etapie  $\alpha$ -jonolu (**82**) (63%), a w kolejnym dihydro- $\alpha$ -jonolu (**83**) (26%) [45] (Rys. 22).



Rysunek 22. Związki otrzymane w wyniku biotransformacji  $\alpha$ -jononu szczepem *Glomerella cingulata*  
Figure 22. The compounds obtained during biotransformation of  $\alpha$ -ionone by *Glomerella cingulata* strain

Wspomniane wcześniej chlorowcolaktony (**64**)–(**69**) otrzymane z  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu zostały wykorzystane jako substraty do biotransformacji przy użyciu kilku szczepów grzybów strzępkowych, głównie z rodzaju *Fusarium*. W ich wyniku otrzymano odpowiednie hydroksylaktony (**84**) i (**85**). Najlepszym biokatalizatorem okazał się szczep *F. culmorum*, który pozwolił na otrzymanie hydroksylaktonu (**84**) z wydaj-

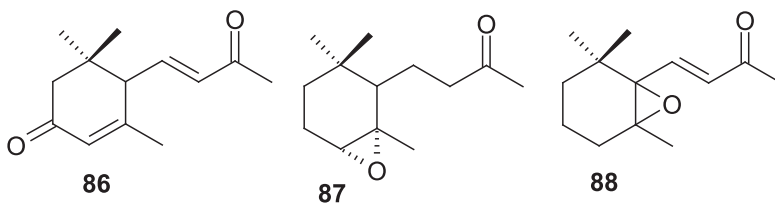
nością 24% i z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 62% oraz hydroksylaktonu (**85**) z wydajnością 38% i z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 30% [38, 39] (Rys. 23).



Rysunek 23. Związki otrzymane w wyniku biotransformacji  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu grzybami strzępkowymi z rodzaju *Fusarium*

Figure 23. The compounds obtained by biotransformation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone by filamentous fungi *Fusarium*

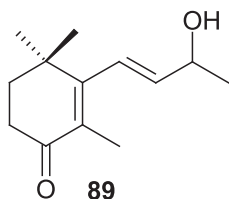
Do biotransformacji jononów wykorzystano również kulturę kalusa pozyskanego z liści *Caragana chamlagu*. W przypadku  $\alpha$ -jononu otrzymano mieszaninę racemiczną 3-oksyo- $\alpha$ -jononu (**86**) z wydajnością 50%, 3 $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -jonon (**6**) (16%) oraz 4,5-epoxy- $\alpha$ -jonon (**87**) (20%). W wyniku dodania do kultury kalusa 1-aminobenzotriazolu, będącego inhibitorem cytochromu P-450  $\alpha$ -jonon był transformowany do tych samych trzech produktów z wydajnością odpowiednio 33%, 25% oraz 15%. Z kolei  $\beta$ -jonon był przekształcany przez kulturę kalusa do 5,6-epoxy- $\beta$ -jononu (**88**) z wydajnością 87% [46] (Rys. 24).



Rysunek 24. Związki otrzymane w wyniku biotransformacji  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononu tkanką kalusa z liści *Caragana chamlagu*

Figure 24. The compounds obtained by biotransformation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -ionone by callus tissue from the leaves of *Caragana chamlagu*

Interesującym przykładem jest zastosowanie larw chrząszczy *Allomyrina dichotoma* do biotransformacji  $\beta$ -jononu. Podczas transformacji zaobserwowano, że zarówno grupa karbonylowa jak i wiązanie podwójne w łańcuchu bocznym uległo redukcji, zaś węgiel znajdujący się w pozycji allilowej uległ utlenieniu dając jako produkt mieszaninę racemiczną 4-oxo-7,8-dihydro- $\beta$ -jonolu z wydajnością 20% (**89**) [47] (Rys. 25).



Rysunek 25. Związek otrzymany w wyniku zastosowania do biotransformacji  $\beta$ -jononu larw chrząszczy *Allomyrina dichotoma*

Figure 25. The compounds obtained by biotransformation of  $\beta$ -ionone by using beetle larvae *Allomyrina dichotoma*

## UWAGI KOŃCOWE

Pochodne jononów izolowane z roślin lub zwierząt charakteryzują się zazwyczaj interesującymi właściwościami biologicznymi. Ze względu na możliwość ich zastosowania w różnorodnych dziedzinach przemysłu niezwykle istotny staje się fakt ich opłacalnego otrzymywania. Metody pozyskiwania ze źródeł naturalnych mają jedną zasadniczą wadę – zazwyczaj są bardzo pracochłonne i kosztowne. Należy również pamiętać, że każdego roku wymiera coraz więcej gatunków roślin i zwierząt, co tym samym ogranicza nam możliwość pozyskiwania na szeroką skalę interesujących nas cząsteczek. Dlatego do otrzymywania większych ilości związków wykorzystuje się mało ekologiczną metodę syntezy chemicznej. W trosce o naturalne środowisko coraz częściej wybiera się metody biotechnologiczne, które stają się lepszą alternatywą. W przypadku jononów najczęściej łączone są metody syntezy chemicznej z biotransformacjami. W ten sposób dzięki wykorzystaniu mikroorganizmów otrzymujemy szereg pochodnych hydroksylowych, których synteza byłaby albo niemożliwa, albo bardzo kosztowna. Tak otrzymane hydroksypochodne są zazwyczaj bardziej aktywne biologiczne niż ich prekursorzy.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] B. D'Abrosca, M. DellaGreca, A. Fiorentino, P. Monaco, P. Oriano, F. Temussi, *Phytochemistry*, 2004, **65**, 497.
- [2] A.J. Aasen, B. Kimland, C.R. Enzell, *Acta Chem. Scand.*, 1971, **25**, 1481.
- [3] D. Behr, I. Wahlberg, T. Nishida, C.R. Enzell, *Acta Chem. Scand. B*, 1978, **32**, 391.
- [4] K. Machida, M. Kikuchi, *Phytochemistry*, 1996, **41**, 1333.
- [5] T. Fujimori, R. Kasuga, H. Kaneko, M. Noguchi, *Agr. Biol. Chem.*, 1975, **39**, 913.
- [6] M. Kurokawa, T. Hirose, Y. Sugata, M. Tokumasu, Y. Hiraga, T. Suga, *Nat. Prod. Lett.*, 1998, **12**, 35.
- [7] H. Dietz, P. Winterhalte, *Phytochemistry*, 1996, **42**, 1005.
- [8] H. Kato-Noguchi, M. Yamamoto, K. Tamura, T. Teruya, K. Suenaga, Y. Fujii, *Plant Growth Regul.*, 2010, **60**, 127.
- [9] S. Shibata, A. Katsuyama, M. Noguchi, *Agric. Biol. Chem.*, 1978, **42**, 195.
- [10] T.C. Lin, J.M. Fang, Y.S. Cheng, *Phytochemistry*, 1999, **51**, 793.

- [11] F.A. Macias, R.M. Oliva, R.M. Varela, A. Torres, J.M.G. Molinillo, *Phytochemistry*, 1999, **52**, 613.
- [12] W. Bu, Y.N. Shi, Y.M. Yan, Q. Lu, G.M. Liu, Y. Li, Y.X. Cheng, *Nat. Prod. Bioprospect.*, 2011, **1**, 134.
- [13] F.A. Macias, R. Lacret, R.M. Varela, C. Nogureiras, J.M.G. Molinillo, *Phytochemistry*, 2008, **69**, 2708.
- [14] F.A. Macias, R.M. Varela, A. Torres, R.M. Oliva, J.M.G. Molinillo, *Phytochemistry*, 1998, **48**, 631.
- [15] H. Kato-Noguchi, H.L. Thi, T. Teruya, K. Suenaga, *Sci. Hort.*, 2011, **129**, 894.
- [16] F. Cutillo, M. Dellagrecia, L. Previtera, A. Zarrelli, *Nat. Prod. Res.*, 2005, **19**, 99.
- [17] G. Erosa-Rejón, L.M. Peña-Rodríguez, O. Sterner, *J. Mex. Chem. Soc.*, 2009, **53**, 44.
- [18] A.J. Aasen, B. Kimland, C.R. Enzell, *Acta Chem. Scand.*, 1973, **27**, 2107.
- [19] P.J. Krug, K.G. Boyd, D.J. Faulkner, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 11063.
- [20] S. Kojima, S. Maki, T. Hirano, Y. Ohmiya, H. Niwa, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4409.
- [21] M. Nakamura, M. Masaki, S. Maki, R. Matsui, M. Hieda, M. Mamino, T. Hirano, Y. Ohmiya, H. Niwa, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 2203.
- [22] A. Stojakowska, J. Malarz, W. Kisiel, *Acta Soc. Bot. Pol.*, 2011, **80**, 253.
- [23] M.S. Afifi, *IJPSR*, 2014, **5**, 4008.
- [24] M.S. Zheng, J.H. Yang, Y. Li, X. Li, H.W. Chang, J.K. Son, *Biomol. Ther.*, 2010, **18**, 321.
- [25] U. Ozgen, H. Sevindik, C. Kazaz, D. Yigit, A. Kandemir, H. Secen, I. Calis, *Molecules*, 2010, **15**, 2593.
- [26] D.Q. Xue, J.D. Wang, Y.W. Guo, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2008, **10**, 319.
- [27] H.K. Cho, W.S. Suh, K.H. Kim, S.Y. Kim, K.R. Lee, *Nat. Prod. Sci.*, 2014, **20**, 95.
- [28] H. Kuang, Y. Xia, B. Yang, Q. Wang, S. Lu, *Chem. Biodivers.*, 2008, **5**, 1736.
- [29] M. Yamamoto, T. Akita, Y. Koyama, E. Sueyoshi, K. Matsunami, H. Otsuka, T. Shinzato, A. Takashima, M. Aramoto, Y. Takeda, *Phytochemistry*, 2008, **69**, 1586.
- [30] A.S. Rao, A. Satyanarayana, D.R. Reddy, I.A. Khan, *IJPBR*, 2013, **4**, 52.
- [31] B.K. Potu, M.S. Rao, G.K. Nampurath, M.R. Chamallamudi, K. Prasad, S.R. Nayak, P.K. Dharmavarapu, V. Kedage, K.M.R. Bhat, *Upsala J. Med. Sci.*, 2009, **114**, 140.
- [32] S.P. Kamat, A.M.D. Souza, S.K. Pahnkar, M.B. Bhadbhade, R.G. Gonnade, *Indian J. Chem.*, 2007, **46B**, 1038.
- [33] D. Kikuchi, M. Yoshida, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 145.
- [34] A. Balbi, M. Anzaldi, M. Mazzei, M. Miele, M. Bertolotto, L. Ottonello, F. Dallegri, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 5152.
- [35] M. Anzaldi, C. Macciò, M. Mazzei, M. Bertolotto, L. Ottonello, F. Dallegri, A. Balbi, *Chem. Biodivers.*, 2009, **6**, 1674.
- [36] A. Balbi, M. Anzaldi, C. Macciò, C. Aiello, M. Mazzei, R. Gangemi, P. Castagnola, M. Miele, C. Rosano, M. Viale, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 5293.
- [37] A.K. Srivastava, P. Dohare, M. Ray, G. Panda, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 1964.
- [38] M. Grabarczyk, W. Mączka, K. Wińska, B. Żarowska, M. Anioł, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2014, **102**, 195.
- [39] M. Grabarczyk, B. Żarowska, G. Maciejewska, K. Dancewicz, B. Gabryś, K. Wińska, W. Mączka, M. Anioł (*Tetrahedron*, doi: 10.1016/j.tet.2015.12.005).
- [40] L. Pinheiro, A.J. Marsaioli, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2007, **44**, 78.
- [41] Y. Mikami, Y. Fukunaga, M. Arita, T. Kasaki, *Appl. Environ. Microb.*, 1981, **41**, 610.
- [42] D. Zehentgruber, V. B. Urlacher, S. Lütz, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2012, **84**, 62.
- [43] G.P. More, S.V. Bhat, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 4148.
- [44] F. Grivel, C. Larroche, *Biochem. Eng. J.*, 2001, **7**, 27.
- [45] M. Miyazawa, K. Shimizu, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2012, **74**, 6.
- [46] H. Sakamaki, K.I. Itoh, W. Chai, Y. Hayashida, S. Kitanaka, C.A. Horiuchi, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2004, **27**, 177.

- [47] K. Uwai, Y. Okuyama, H. Nakano, K. Furukawa, E. Hiroshima, H. Azuma, M. Watanabe, T. Matsumoto, M. Tokiwa, M. Takeshita, *Biocatal. and Agric. Biotechnol.*, 2014, **3**, 129.

Praca wpłynęła do Redakcji 20 października 2015