

WYBRANE SUBSTANCJE CHŁODZĄCE STOSOWANE W KOSMETYKACH

SELECTED COOLING COMPOUNDS USED IN COSMETICS

Michalina Adaszyńska, Maria Swarczewicz

*Zakład Syntezy Organicznej i Technologii Leków,
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej,
Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie,
Al. Piastów 42, 71-065 Szczecin
e-mail: mswar@zut.edu.pl; michalina.adaszynska@gmail.com*

Abstract

Wprowadzenie

1. Receptory występujące w skórze a efekt chłodzenia
2. Substancje o własnościach chłodzących
 - 2.1. Mentol i jego naturalne pochodne
 - 2.2. Amidowe pochodne mentolu
 - 2.3. Nowe syntetyczne substancje chłodzące

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



mgr inż. Michalina Adaszyńska, absolwentka kierunku technologia chemiczna na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. W 2010 roku uzyskała tytuł magistra inżyniera, pracę dyplomową wykonywała w Zakładzie Syntezy Organicznej i Technologii Leków. Obecnie jest słuchaczką Studium Doktoranckiego przy Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT w Szczecinie, gdzie wykonuje pracę doktorską pod kierunkiem dr hab. inż. Marii Swarczewicz. Prowadzone przez nią badania dotyczą związków

naturalnych występujących w roślinach i ich wykorzystywanie w kosmetykach i lekach.



dr hab. inż. Maria Swarczewicz, kierownik Zakładu Syntezy Organicznej i Technologii Leków w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie od 2005. Zainteresowania naukowe: ocena zagrożeń środowiska i metody ich ograniczania zarówno w wodzie jak i w glebie, ze szczególnym uwzględnieniem pestycydów. Ostatnio zajmuje się analizą jakościową kosmetyków. Nowy kierunek badań zespołu to: związki naturalne w kosmetykach i lekach, ich synteza i wyodrębnianie; analiza składu chemicznego;

opracowywanie receptur kosmetycznych oraz badania aktywności przeciwutleniających i mikrobiologicznych ekstraktów roślinnych i olejków eterycznych; izolacja oraz identyfikacja allelozwiązków wybranych roślin.

ABSTRACT

Menthol and new cooling compounds are widely used to improve modern toothpastes, gums, breath fresheners, cosmetic lotions, deodorants, shaving gels, and shaving aid composites. This paper reviews the use of menthol and new classes of cooling agents, that have been discovered since the 1970s, in cosmetic preparations. We have presented here 57 chemical structures. In addition, we briefly touch upon cold receptors and mechanism of action. Finally, we add up, recent findings on the production of cooling ingredients in the world. The underlying process in thermoreception depends on ion transport across cellular membranes. Thermoreceptors belong to a class of transient receptor potential (TRP) channels. Among them are temperature-sensitive thermoreceptors TRPM8 or TRPA1. Certain types of chemical agonists activate the same thermoTRP channels, as for example menthol or icilin. Only the (-)-menthol enantiomer possesses clean, desirable minty odor and intense cooling properties (Fig. 1). Natural menthol is normally about 99.0% to 99.6% pure, with the remaining impurities being other constituents found in the cornmint oil. Synthetic (-)-menthol is normally about 99.8% pure and has less of the minty top note than the natural menthol. The other natural and synthetic compounds being menthol-related coolants are showed in Figure 3, as for example, menthone 1,2-glycerol ketal (17). From among 3-carboxamide-*p*-menthane derivatives as commercial cooling agents (Fig. 4), there are for example *N*-ethyl-*p*-menthane-3-carboxamide (25) as WS-3 and [ethyl 3-(*p*-menthane-3-carboxamido)acetate] as WS-5, which is currently the coldest of all commercial cooling agents (27). Other examples of recently discovered carboxamide coolants belong to a series of analogs of WS-23 (28). Of particular interest are various aryl *p*-menthane-3-carboxamides, such as *N*-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-*p*-menthane-3-carboxamide (36), which was reported to have 100 times more cooling intensity than menthol (Fig. 6). In 2010, Furrer disclosed a series of new *p*-menthane carboxamide and WS-23 analogs as cooling agents [56]. Three particularly potential cooling agents 50, 51 and 52 are shown in Figure 9.

Keywords: cooling ingredients, menthol, menthol-related, carboxamide, cosmetics

Słowa kluczowe: substancje chłodzące, mentol, pochodne mentolu, amidy, kosmetyki

WPROWADZENIE

Wzrastające zainteresowanie przemysłu kosmetycznego na komponenty o właściwościach chłodzących, spowodowało poszukiwanie coraz nowszych związków wykazujących efekt chłodzenia skóry. Kosmetyki chłodzące, czyli preparaty zawierające w swym składzie substancje pobudzające termoreceptory skóry, odgrywają coraz większą rolę w dziedzinie dermatologii i kosmetologii. Do produkcji tego typu preparatów kosmetycznych wykorzystuje się składniki aktywne, zarówno pochodzenia roślinnego, jak i syntetycznego. Związki chłodzące znajdują się w recepturach preparatów do i po goleniu, w preparatach do opalania, w środkach do pielęgnacji stóp, są też składnikami toników, żelów do mycia, balsamów do ciała, szamponów, past do zębów, preparatów do płukania ust oraz preparatów antycellulitowych. Przedstawiono przegląd literatury na temat mentolu i nowych substancji chłodzących, które były syntezowane od lat 70. ubiegłego wieku. Do tej pory jedną z najważniejszych substancji chłodzących był mentol. Związek ten należy do grupy terpenoidów, który może być pozyskiwany ze źródeł naturalnych, a obecnie za pomocą syntezy chemicznej, metod biotechnologicznych oraz biologii molekularnej. Omówiono związek pomiędzy efektem chłodzenia a receptorami występującymi w skórze. Zwrócono uwagę na substancje chłodzące mające zastosowanie w kosmetykach przedstawiając ich budowę chemiczną, nazwy chemiczne i handlowe. Przedstawiono przegląd substancji chłodzących analogów mentolu pochodzenia naturalnego i syntetycznego ze szczególnym uwzględnieniem pochodnych amidowych. W ostatnim rozdziale zwrócono uwagę na nowe struktury chemiczne, które wykazują silniejsze działanie chłodzące niż mentol.

1. RECEPTORY WYSTĘPUJĄCE W SKÓRZE A EFEKT CHŁODZENIA

Zmysły człowieka to zdolność organizmu do odbierania i analizy bodźców zewnętrznych i reagowania na nie. Zmysł dotyku rozmieszczony jest zarówno powierzchniowo (skóra), jak i głęboko (OUN). Skóra pełni funkcję ochronną, biorąc udział w termoregulacji, oddychaniu, wydalaniu (pot) i gospodarce wodnej, zawiera receptory wrażliwe na dotyk, ucisk, ciepło, zimno, ból oraz barwnik melaninę, który decyduje o jej zabarwieniu. Rozmieszczenie receptorów (Tab. 1) odpowiedzialnych za różnego rodzaju odczucia są w skórze nierównomierne [1, 2]. W skórze występują systemy reagujące na zmiany temperatury. Za efekt chłodzenia odpowiedzialne są termoreceptory (m.in. TRPM8 czy TRPA1), które odgrywają istotną rolę w regulacji cieplnej ciała.

Tabela 1. Receptory występujące w skórze
Table 1. Receptors present in skin

Położenie	Receptor	Rodzaj czucia
Skóra owłosiona	Wolne zakończenia nerwowe	Dotyk, temperatura, ból
	Receptory koszyczkowe mieszków włosowych	
Skóra warg, opuszek palców, skóra nieowłosiona	Wolne zakończenia nerwowe	Dotyk, ból, skrajne temperatury
	Tarczki Merckla	Dotyk
	Ciałka czuciowe Meissnera	Lekki dotyk
	Kolbki końcowe Krausego	Zimno
	Narząd końcowy Ruffiniego	Ciepło, długi dotyk
Warstwa podskórna	Ciałka balszkowate (Pacinięgo)	Ucisk, wibracje

Termoreceptory są to narządy zmysłów rejestrujące zmiany temperatury środowiska zewnętrznego lub wewnętrznego organizmu. Organizm człowieka należy do stałocięplnych, a to oznacza, że jego temperatura wewnętrzna jest utrzymywana na takim samym poziomie, tj. 37°C, niezależnie od temperatury otoczenia. Aby utrzymać stałą temperaturę, w której mogą zachodzić przemiany biochemiczne, konieczne jest sprawne działanie ośrodków termoregulacyjnych, na które składają się właśnie termoreceptory ciepła i zimna. Termoreceptory są to bezosłonowe zakończenia dendrytów protoneuronów w bardzo małych polach recepcyjnych, przy czym receptorów zimna jest od trzy do dziesięciu razy więcej niż receptorów ciepła. Receptory zimna, czyli ciała Krausego, których jest około sto pięćdziesiąt tysięcy, znajdują się w górnych warstwach skóry, blisko jej powierzchni (Tab. 2). Temperaturowe zero fizjologiczne to stan, w którym notuje się jednakową temperaturę powierzchni skóry z otoczeniem. W takiej sytuacji nie są pobudzone żadne receptory. Ciała Krausego reagują w zakresie temperatur 12–35°C, natomiast ich analogi ciepłe, których jest około trzydziestu tysięcy, odbierane są przez zlokalizowane w głębszych warstwach skóry ciała Ruffiniego, które reagują w przedziale 25–45°C [2].

Tabela 2. Termoreceptory skóry
Table 2. Skin thermoreceptors

Receptor	Bodziec progowy	Wrażenie	Zakres temperatury
Termoreceptor ciepła	Wzrost temp. o 0,0001°C/s	Wzrost temperatury skóry	25–45°C
Termoreceptor zimna	Spadek temp. o 0,0004°C/s	Spadek temperatury skóry	12–35°C

Receptory zimna uruchamiane są poniżej 25°C, receptory ciepła powyżej 35°C, natomiast w przedziale temperaturowym 25–35°C działają oba rodzaje termoreceptorów, jednakże w różnych proporcjach. Efekt termiczny jest rodzajem odpowiedzi na bodziec zewnętrzny docierający do termoreceptorów. Bodźcem tym, oprócz zmian temperatury otoczenia, może być działanie różnych substancji. Substancje wywołu-

jące efekt chłodzenia skóry wykazują specyficzne działanie na receptory zimna. W pierwszej fazie krótkotrwałego działania zimna na skórę obserwuje się błądź, spowodowaną skurczem naczyń krwionośnych, wskutek działania mechanizmów regulujących. Aby mechanizm regulujący zadziałał, konieczne jest dotarcie do wnętrza systemów rejestrujących przez odpowiednie wyspecjalizowane kanały jonowe TRP (ang. *Transient Receptor Potential*). Dwa kanały wykazują silną wrażliwość na niskie temperatury: TRPM8 ($< -28^{\circ}\text{C}$) i TRPA1 ($< -18^{\circ}\text{C}$). TRPM8 może być aktywowany przez temperatury poniżej 28°C , lub przez związki wywołujące uczucie chłodu, np. (-)-mentol, icilin. Stwierdzono, że (-)-mentol posiada zdolność uruchomienia reakcji łańcuchowych receptorów czułych na zimno TRPM8, kiedy jest dozowany na skórę [3]. Główną rolę w tym procesie odgrywają kanały jonów wapnia(II). Substancje chłodzące powodują wzrost stężenia jonów wapnia w neuronach receptorów zimna. Pobudzenie neuronów receptorów zimna związane jest z indukowaniem obiegu jonów [2–5]. Ważnymi czynnikami związanymi z efektem chłodzenia są: struktura molekularna cząsteczki, skład jakościowy i ilościowy związku oraz środek wiążący, w którym znajduje się substancja chłodząca [3]. Zucker (2002) wyjaśnił jak odkrycie jonowych kanałów czułych na zimno będzie pomocne w analizie wpływu temperatury na system nerwowy [6]. Peier i in. (2002) opisali aktywację TRPM8, która zależy od obecności mentolu czy iciliny lub obecności niskiej temperatury [7]. Behrendt i in. (2004) przedstawili wyniki badań 70 odorantów i pochodnych mentolu wpływających na rekombinacje receptora zimna TRPM8 (mTRPM8). W dziesięciu substancjach (linalol, geraniol, hydroksycitronellal, WS-3, WS-23, Frescolat MGA, Frescolat ML, PMD38, Coolact P and Cooling Agent 10) stwierdzono, że są one agonistyczne [8]. Wymienione substancje chłodzące i ich struktury chemiczne opisano w dalszych rozdziałach.

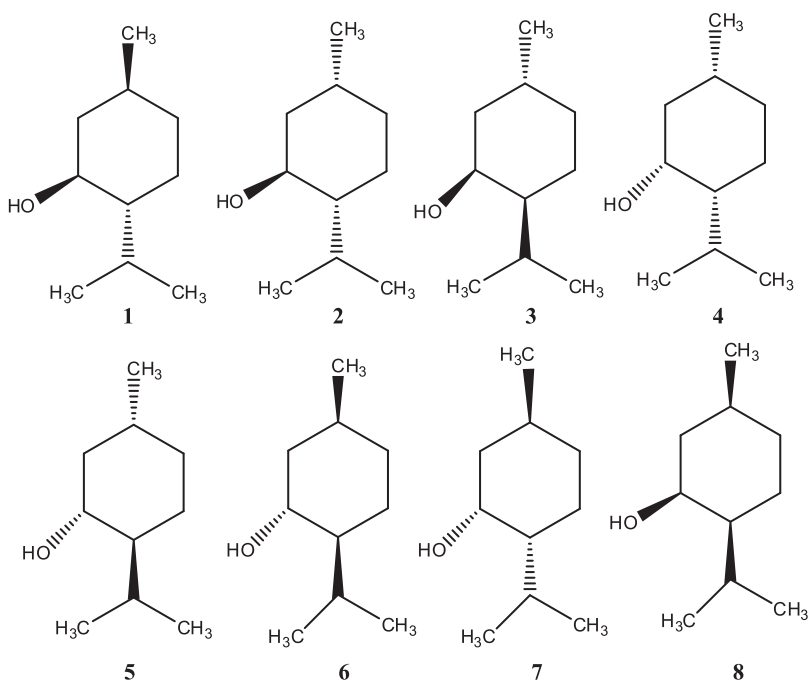
Andersson i in. (2004) stwierdzili, że aktywacja receptora zimna TRPM8 zachodzi w obecności iciliny i niskiej temperatury, ale nie w obecności mentolu i jest raczej modulowana przez pH wewnątrzkomórkowe, w granicach fizjologicznych. To pokazuje, że aktywacja iciliną i niską temperaturą ma inny mechanizm niż aktywacja przez mentol [9]. W 2005 roku McKemy publikuje artykuł przeglądowy na temat receptorów zimna [10]. Mechanizm działania składników chłodzących obszernie omawia w swojej publikacji Leffingell [11].

2. SUBSTANCJE O WŁASNOŚCIACH CHŁODZĄCYCH

W przemyśle kosmetycznym mają zastosowanie związki generujące uczucie zimna bez faktycznego obniżenia temperatury otoczenia. Ich obecność nadaje skórze przyjemną świeżość. Związki chłodzące znajdują się w recepturach preparatów po goleniu, opalaniu, środkach do pielęgnacji stóp, także są składnikami toników, żelów do mycia, balsamów do ciała, szamponów, past do zębów, preparatów do płukania ust oraz preparatów antycellulitowych [1–3]. Substancje chłodzące mogą być podzielone na dwie zasadnicze grupy: pochodzenia naturalnego i syntetycznego.

2.1. MENTOL I JEGO NATURALNE POCHODNE

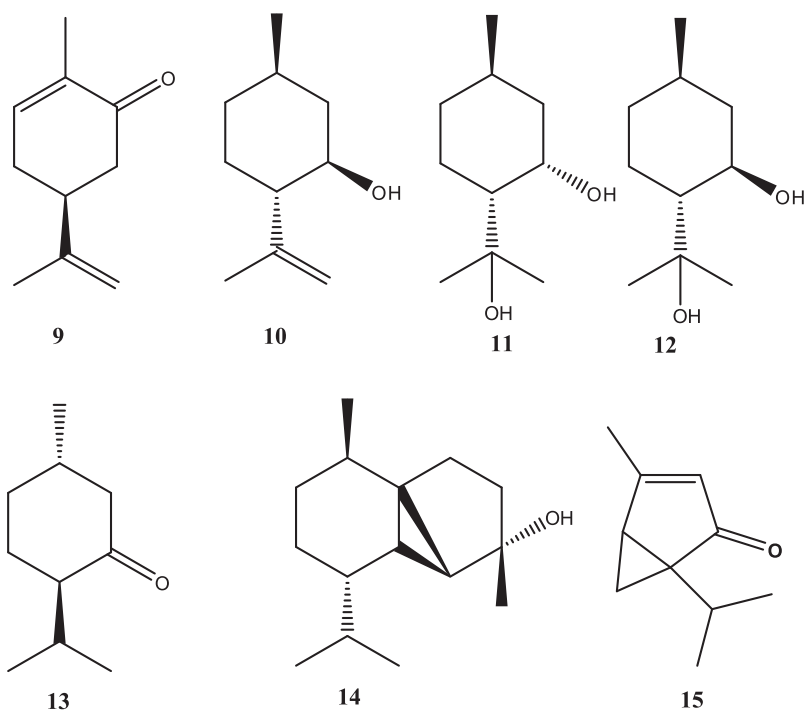
Mentol, w grupie związków naturalnych jest powszechnie stosowany w preparatach kosmetycznych jako środek chłodzący. Działa on chłodząco, znieczulająco, dezynfekująco i pilomotorycznie [3, 4, 11]. Mentol należy do grupy terpenoidów, może być pozyskiwany ze źródeł naturalnych, a także za pomocą syntez chemicznych i biochemicznych [12–16]. Należy do alkoholi terpenowych, posiada trzy centra stereogeniczne, osiem izomerów optycznych (+)-mentol (1), (+)-izomentol (2), (+)-neomentol (3), (+)-neoizomentol (4), (–)-mentol (5), (–)-izomentol (6), (–)-neomentol (7), (–)-neoizomentol (8), z których cztery otrzymane zostały na drodze syntezy, lecz tylko jeden z ośmiu izomerów, (–)-mentol czyli forma (1*R*,3*R*,4*S*) wykazuje efekt chłodzenia na skórze (Rys. 1) [2, 17].



Rysunek 1. Stereoizomery mentolu
Figure 1. Stereoisomers of menthol

Naturalny mentol posiada czystość od 99,0 do 99,6% z pozostałościami innych składników. W syntetycznym (–)-mentolu czystość wzrasta do 99,8% i posiada on mniej zanieczyszczeń. Mentol jest związkiem lotnym, z tego powodu uzyskany efekt chłodzenia jest krótkotrwały i nie trwa dłużej niż dwadzieścia pięć minut dla roztworu 100 ppm. Należy do związków drażniących, dlatego należy stosować go w odpowiednich stężeniach, na ogół nie przekraczających 0,02%. Jedną z wad mentolu jest jego charakterystyczny zapach, co uniemożliwia uzyskanie w preparatach kosmetycznych innych zapachów. Z tego powodu poszukiwano innych związków

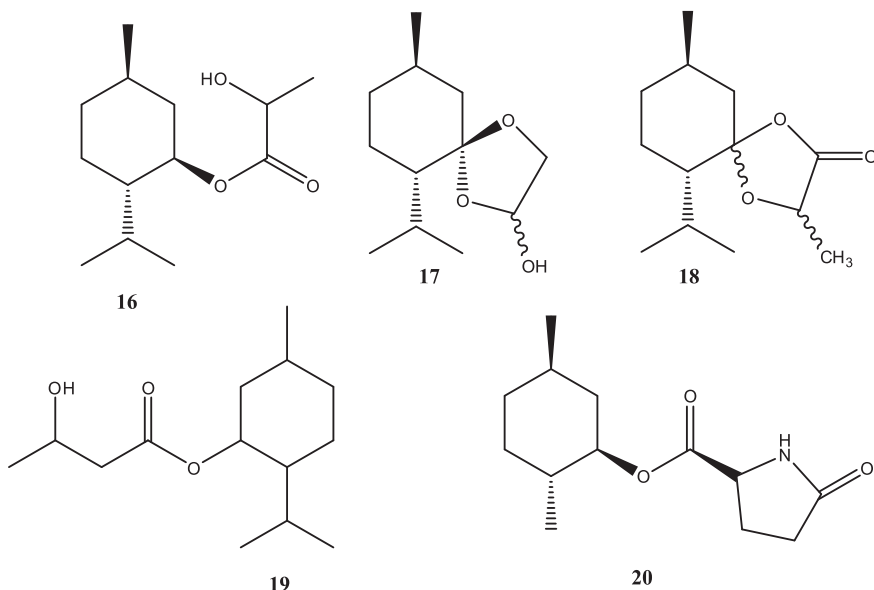
o właściwościach chłodzących, często z pochodnych mentolu. Przykładami związków o właściwościach chłodzących są mleczan i octan mentylu, które stosuje się w kosmetykach w stężeniu około 0,4–1,2%, czyli znacznie wyższym, niż w przypadku czystego mentolu. Działanie chłodzące może być wywołane przez inne substancje, głównie z grup monoterpenu, seskwiterpenu oraz ich pochodnych [3, 11]. Obecnie największe zapotrzebowanie, w przemyśle kosmetycznym, spośród związków terpenoidowych, mają (-) mentol i *R*(-)-karwon (**9**) (Rys. 2).



Rysunek 2. Naturalne pochodne mentolu wykazujące własności chłodzące
Figure 2. Natural menthol derivatives having cooling properties

Innymi substancjami naturalnymi są analogi mentolu (estry, etery, ketale), np.: (-)izopulegol (**10**), (+)-*cis*- i (-)-*trans*-*p*-mentan-3,8-diol (**11**, **12**), menton (**13**) (Rys. 2) [1]. Menton (**13**) – keton terpenowy jest cieczą o przyjemnym, orzeźwiająjącym zapachu mięty. Produkt Takasago International (Coolact P, FEMA 2962) czyli (-)izopulegol (**10**) w połączeniu z mięcią wykazuje odczucie zimna. Odkryto, że związek ten o wysokiej czystości (99,7%) jest bezzapachowy i posiada optycznie aktywną formę oraz powoduje poczucie świeżości, orzeźwienia i chłodzenia. Jego siła chłodzenia jest od 20 do 30% większa niż mentolu [18]. Z grupy seskwiterpenów opatentowany został kubebol (**14**) (FEMA 4497) jako substancja chłodząca i orzeźwiająca [19]. Otrzymywany jest z oleju kubebowego, w którym występuje w ilości od 10% do 30% [20]. Badania wykonane przez analizę czuciową pokazały, iż umbellulon (**15**) oraz (1*R*,2*R*,4*S*)-dihydroumbellulol wykazują znaczne uczucie

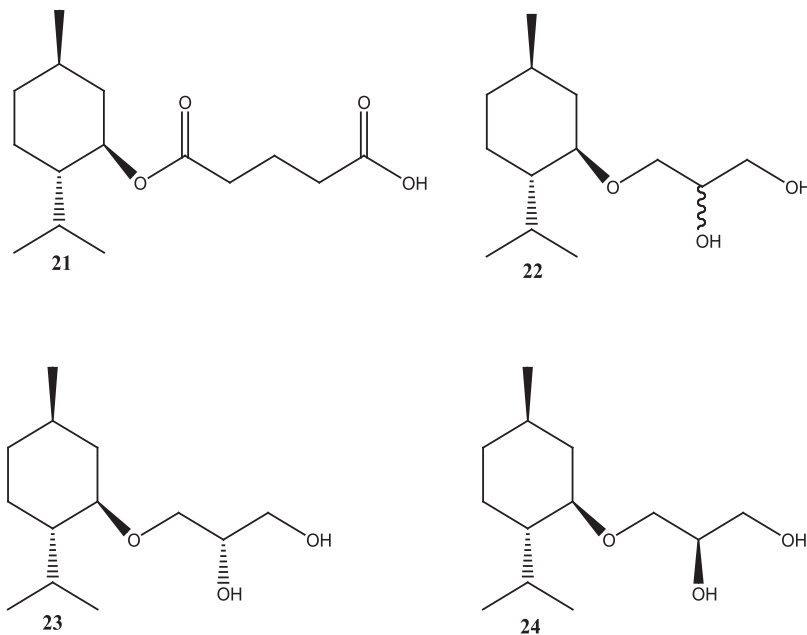
chłodzenia, lecz dwa–trzy razy mniejsze niż (–)-mentol [17, 21–23]. Inne pochodne mentolu posiadające właściwości chłodzące a występujące w handlu, przedstawiono na Rysunku 3.



Rysunek 3. Handlowe substancje chłodzące – pochodne (–)-mentolu
Figure 3. Commercial cooling substances – derivatives of (–)-menthol

Mieszanina zawierająca (–)-izopulegol (**10**), mleczan (–)-mentylu (**16**) (Frescolat ML) i (–)-mentoksypropano-1,2-diol (**22**) została opatentowana dla przemysłu kosmetycznego jako MPD, Coolact®, [24]. Z tej samej firmy pochodzi substancja chłodząca będąca mieszaniną dwóch izomerów *cis*- i *trans-p*-mentan-3,8-diol (**11**, **12**) (FEMA 4053), w stosunku około 62:38, pod nazwą Coolact 38D®, PMD38. Mieszanina ta posiada około 11% większą moc chłodzenia niż mentol [24, 25]. Występuje w olejkach eterycznych bogatych w citronellal, np. *Litsea cubeba*, *Eucalyptus citriodora*, oprócz tego jest efektywnym repelentem insektycydowym [25, 26]. Spośród substancji chłodzących na uwagę zasługuje bursztynian monomentylu (MMS, FEMA 3810) [27], który został opatentowany przez Mane [28], jako substancja chłodząca o szerokim spektrum zastosowania. Związek ten został wyizolowany z *Lycium barbarum* i *M. piperita* [29]. Z pochodnych mentolu dostępny jest również w handlu ketal 1,2-glicerolomentonu (Frescolat MGA) firmy Haarmann i Reimer, w dwóch formach (leavo FEMA 3807 (**17**) i racemat FEMA 3808) [30]. W firmie Firmenich odkryto, że mieszanina diastereoizomerów 6-izopropyl-3,9-dimetylo-1,4-dioskospiro-[4,5]dekan-2-on (**18**), otrzymana w reakcji kwasu mlekowego z *cis*- i *trans*-mentonem, która prowadzi do otrzymania miętowego, świeżego zapachu typu piperita. Stwierdzono synergistyczny efekt, zwiększający siłę chłodzenia, w kombinacji z innymi substancjami chłodzącymi (np. bursztynianem men-

tylu czy mentolem). Te właściwości miały, w szczególności, izomery (3*S*,5*R*,6*S*,9*R*) i (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*) [31]. 3-Hydroksybutenian (–)-mentyl (MHB, FEMA 4308) (**19**), według firmy Takasago, posiada długo trwający efekt chłodzenia, jest bezwonny i bezsmakowy, wykazuje około 0,45 razy silniejszy efekt od mentolu. Posiada więc szerokie zastosowanie, nie tylko w kosmetykach, lecz także w żywności, napojach, lekach czy papierosach [32, 33]. Podobne własności ujawniają inne związki chemiczne pochodne mentolu, np. 1-hydroksy-2,9-cineol, 3-alkilo-*p*-mentan-3-ol czy pirolidyno-2-on-5-karboksymentyl (Questice®, FEMA 4155) (**20**). Ten ostatni związek ma duże zastosowanie w różnych kosmetykach, lotionach i jako składnik pasty do zębów, a jego właściwości chłodzące są wynikiem hydrolityczno-enzymatycznego uwalniania mentolu. Erman ostatnio wykazał, że forma ciekła Questice jest mieszaniną diastereoizomerów pirolidyno-2-on-5-karboksymentylu, w stosunku konfiguracji 5*S*:5*R* jak 91:8, podczas gdy forma stała ma stosunek 46:53 [34]. (–)-Glutaran monometrylowy (**21**) (Physcool 2, MMG, FEMA 4006) jest następną naturalną substancją chłodzącą, którą wykryto w *Litchi sinensis*, w obecności (–)-dimentyloglutaranu[29]. Prawdopodobnie jest to substancja chłodząca o najdłuższym efekcie chłodzenia [35]. Inną substancją chłodzącą jest (–)-mentoksypropano-1,2-diol (**22**), występująca jako MPD, Coolant Agent 10, firmy Takasago International (FEMA 3784). Zawiera dwa izomery (**23**, **24**) 2*S* i 2*R* (Rys. 4). Stwierdzono, że właściwości chłodzące izomeru 2*S* są od dwóch do trzech razy silniejsze niż dla izomeru 2*R* i od półtora do dwu razy od tego racematu [36–38].

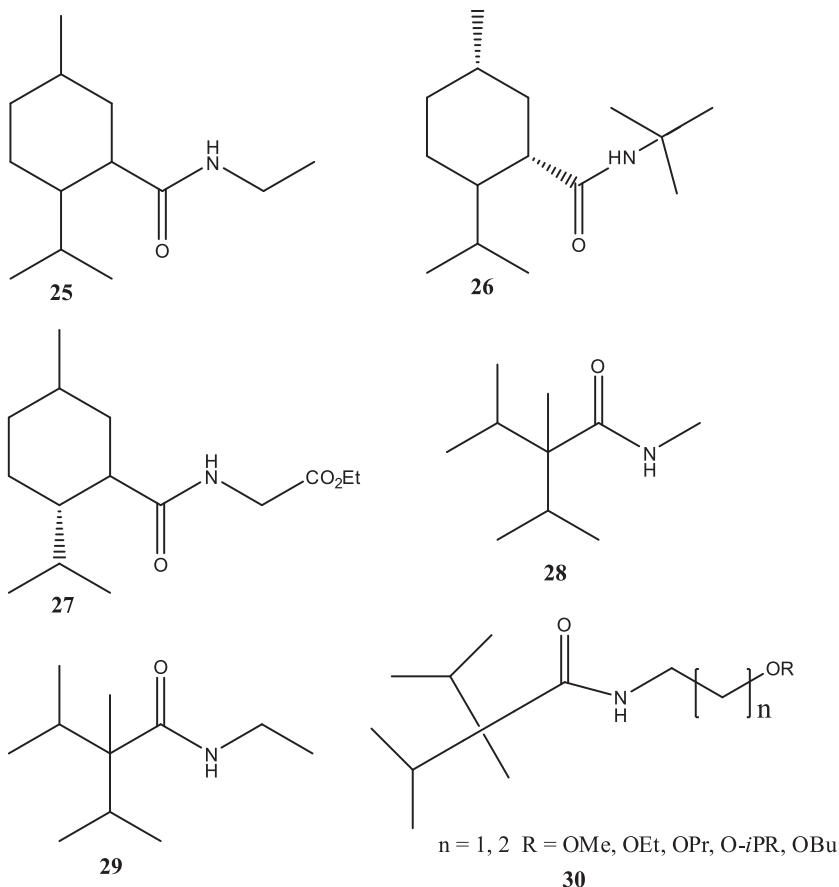


Rysunek 4. Struktury chemiczne pochodnych 3-karboksyamido-*p*-mentanu jako handlowe substancje chłodzące

Figure 4. The chemical structures of *p*-menthane-3-carboxamide derivatives as commercial coolants

2.2. AMIDOWE POCHODNE MENTOLU

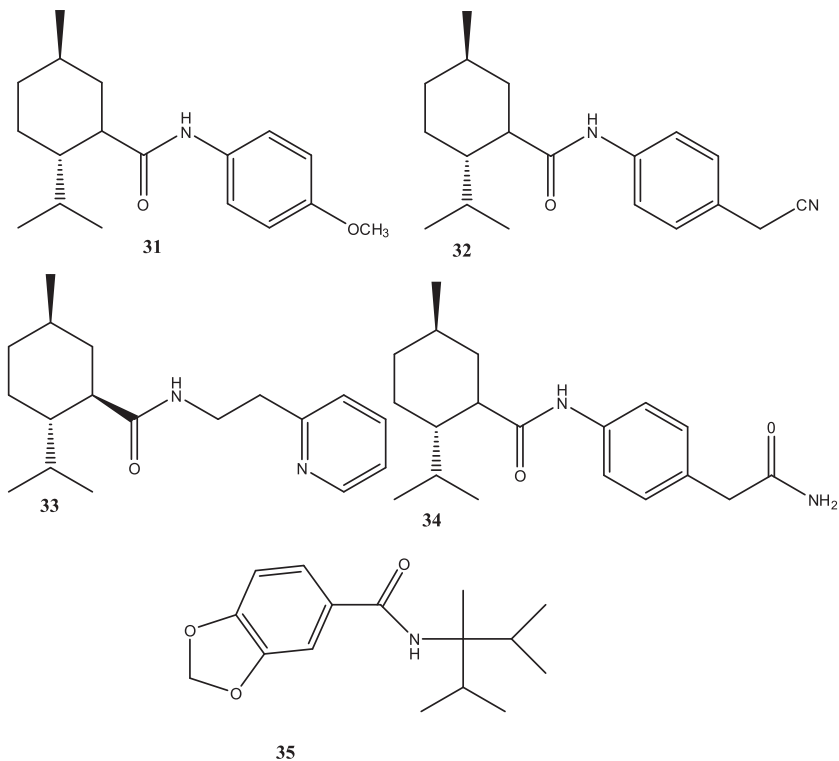
W latach 70. ubiegłego wieku firma Wilkinson Sword Ltd. prowadziła intensywne badania, które doprowadziły do odkrycia około 1200 związków chemicznych wykazujących aktywność chłodzącą [39]. Przykładami takich związków (Rys. 5) są syntetyczne pochodne mentolu zawierające w swej cząsteczce fragment 3-karboksyamido-*p*-mentanu [11, 40, 41].



Rysunek 5. Struktury chemiczne pochodnych 3-karboksyamido-*p*-mentanu
Figure 5. The chemical structures of *p*-menthane-3-carboxamide derivatives

Na Rysunku 5 przedstawiono *N*-etylo-3-karboksyamido-*p*-mentan, (**25**) który nosi nazwę handlową WS-3 lub FEMA 3455. Erman i in. (2004, 2007) stwierdzili, że wyodrębnienie czystego izomeru (1*R*,3*R*,4*S*) z powyższego związku powoduje zwiększenie działania chłodzącego o około trzy razy w porównaniu do WS-3 [42, 43]. Struktura chemiczna (**26**) to *N*-1,1-dimetyloetylo -3-karboksyamido-*p*-mentan. Związek ten występuje w handlu jako WS-14 [44]. *N*-[(etoksykarbonylo)

metylo]-3-karboksyamido-*p*-mentan (**27**) występuje w handlu pod symbolem WS-5 lub FEMA 4309, jest obecnie jednym z najsilniejszych komercyjnych preparatów chłodzących [45]. Stwierdzono również, że na własności chłodzące ma duży wpływ wysoka czystość związku [46]. Struktura chemiczna (**28**) to WS-23 lub FEMA 3804 (amid kwasu 2-izopropylu-*N*-2,3-trimetylobutenowego) i wraz z WS-3 należą do dwóch najczęściej produkowanych obecnie związków [11]. Mają one szerokie zastosowanie jako dodatki do przypraw, a specjalnie w gumach do żucia, w preparatach odświeżających oddech, w wyrobach cukierniczych czy w preparatach pielęgnacyjnych. Stosowane są też w kosmetykach, np. lotionach po goleniu. Pochodną WS-23 przedstawia struktura chemiczna (**29**), czyli amid kwasu *N*-etylo-2,2-diizopropyllobutenowego, FEMA 4557. Inny przykład nowo odkrytych pochodnych amidowych to analog WS-23, taki jak amid kwasu *N*-(2-etoksyetylo)-2-izopropylu-2,3-dimetylobutenowego (**30**), opatentowany przez Qaroma [50]. Rysunek 6 przedstawia dalsze pochodne 3-karboksyamido-*p*-mentanu, z z pierścieniami aromatycznym lub heterocyklicznym, które występują w handlu.



Rysunek 6. Nowe pochodne karboksamidu *p*-mentanu
Figure 6. New derivatives of *p*-menthane carboxamide

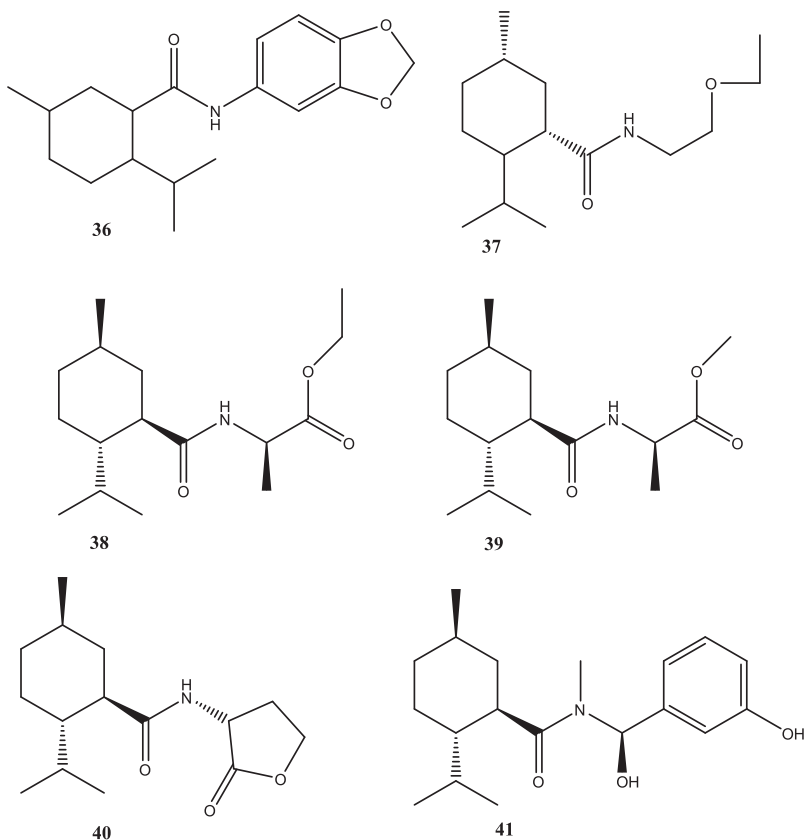
N-(4-metoksyfenylo)-3-karboksyamido-*p*-mentan występuje pod nazwami WS-12 lub FEMA 4681 jako struktura chemiczna (31). Stwierdzono, że związek ten posiada półtora razy silniejsze działanie chłodzące w porównaniu do (-)-mentolu [47].

Struktura chemiczna (32) to *N*-(4-cyjanometylofenylo)-3-karboksyamido-*p*-mentan (FEMA 4496, G-180). Związek ten posiada próg zimna doustny na poziomie 0,5 µg, w porównaniu do 0,25 µg (-)-mentolu. Wskazuje to, że związek ten posiada około 50% większą siłę chłodzącą niż mentol [48]. Własności chłodzące ujawnia izomer *N*-(4-cyjanometylofenylo)-3-karboksyamido-*p*-mentanu, występujący w handlu pod nazwą Neo-G-180. Mieszanina dwóch izomerów G-180 i Neo G-180 daje lepsze efekty chłodzenia niż sam izomer (32). Struktura chemiczna (33) to *N*-[2-(pirydino-2-yl)etylo]-3-karboksyamido-*p*-mentan (FEMA 4549). Struktura chemiczna (34) to (2*S*,5*R*)-*N*-[4-(2-amino-2-oksoetylo)fenylo]-3-karboksyamido-*p*-mentan (FEMA 4684). Związki chemiczne z tej grupy zostały opatentowane w 2010 roku przez Bardsleya i in. [49] w USA. Firma Givaudan w 2006 roku opatentowała następną serię pochodnych karboksamidów *p*-mentanu, a przykładem jest struktura chemiczna (35) czyli *N*-(1-izopropyl-1,2-dimetylopropyl)-5-karboksyamido-1,3-benzodioksol, który posiada dwukrotnie silniejsze działanie niż 2 ppm mentol [51].

Szczególnie interesujące okazały się arylo-pochodne 3-karboksamidów-*p*-mentanu, takich jak *N*-benzo[1,3]dioksol-5-yl-3-karboksyamido-*p*-mentan (36) czy *N*-(benzooksazol-4-yl)-3-karboksyamido-*p*-mentan, które wykazywały sto razy większą intensywność chłodzenia od mentolu [52], którą przedstawiono na Rysunku 7 jako nową pochodną.

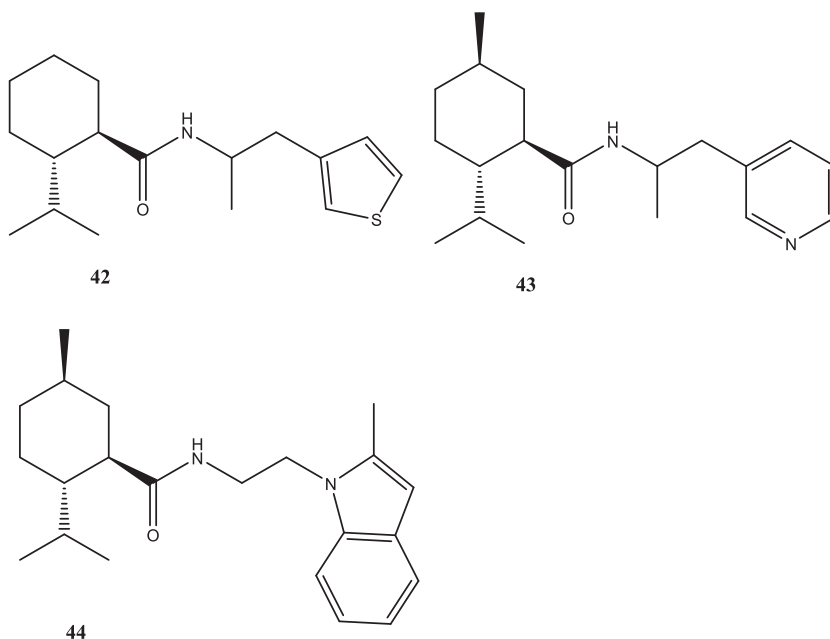
Firma T. Hasegawa Co. Ltd. opatentowała nową serię silnych związków chłodzących na bazie amidów alkiloksowych pochodnych *p*-mentanu, gdzie przykładem jest struktura chemiczna (37) (Rys. 7) [53].

Wei (2006, 2007) przedstawił cztery substancje (38-41) pochodne do WS-5 (27). Substancje (38, 39) otrzymano z D-alaniny i nazwano odpowiednio D-ALA-O-ME i D-Ala-O-Et. Podobnie z D-homoseryny otrzymano *N*-(*R*)-2-okso-tetrahydrofuran-3-yl-(1*R*,2*S*,5*R*), struktura chemiczna (40), którą nazwano D-HSL będącym mocnym, długotrwałym czynnikiem chłodzącym. Te same własności posiadał związek z pochodnych *p*-mentano-3-karboksamidów, struktura chemiczna (41) to L-fenylo-efiryna *p*-mentano-3-karboksamid nazwana CPS-195 [54, 55].



Rysunek 7. Nowe pochodne karboksamido-*p*-mentanu wykazujące efekt chłodzenia skóry
Figure 7. New derivatives of *p*-menthane carboxamide as active cooling

Furrer (2010) przedstawił nową serię pochodnych karboksamidu *p*-mentanu zawierającymi pierścienie heterocykliczne, struktury chemiczne (42–44) (Rys. 8), które wykazują silne własności chłodzące, od 200 do 1000 razy silniejsze od mentolu [56].

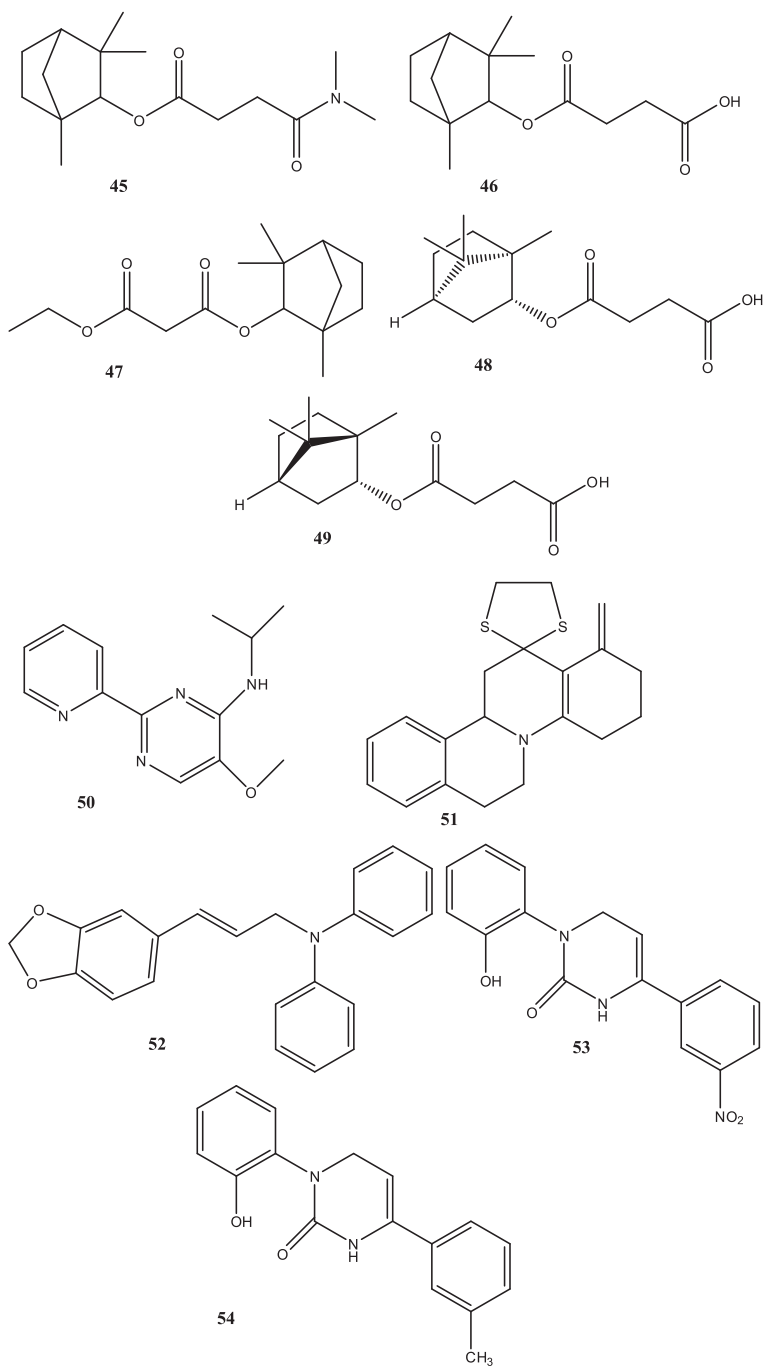


Rysunek 8. Związki chemiczne o różnej strukturze mające własności chłodzące
 Figure 8. Cooling agents with various chemical structures

2.3. NOWE SYNTETYCZNE SUBSTANCJE CHŁODZĄCE

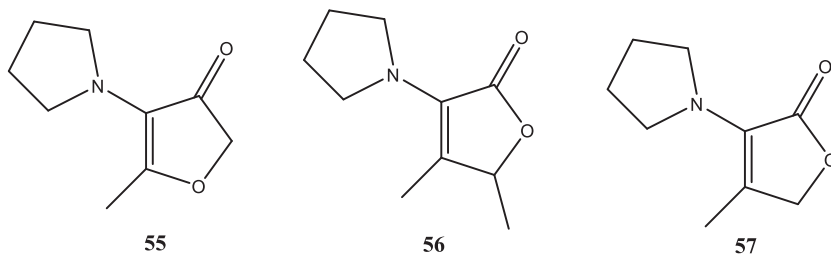
Własności chłodzące posiadają również inne struktury chemiczne, co przedstawiono na Rysunku 9. Struktury chemiczne (45–49) zostały opatentowane w 2008 roku jako seria pochodnych: fenchylu, D-bornylu, L-bornylu, eksonbornylu, 2-metyloizobornylu, 2-etylofenchylu, 2-metylobornylu, *cis*-pinanu-2-ylu, werbanylu i izobornylu posiadających do 2000 razy silniejsze własności chłodzące od mentolu. Związek chemiczny (45) wykazuje 1000 razy silniejsze działanie chłodzące od mentolu, a związki chemiczne (46, 47) 20-krotne.

Najsilniejsze własności chłodzące wykazywał bursztynian izobornylu (48), – 2000 razy większe od mentolu [11, 47], a bursztynian bornylu (49) już tylko 670 razy większe. W 2009 roku Surburg i in. opatentowali pochodne oksomentanu [57]. Schoening i Wiedwald w Symrise opisali zastosowanie pochodnych estrów 3-okso-karboksyłowych *p*-mentanu [58]. W 2010 roku opatentowano nowe mieszaniny pochodnych karboksamidów *p*-mentanu i analogów WS-23 jako czynników chłodzących [56]. Trzy z nich przedstawiono na Rysunku 9, jako struktury chemiczne (50–52). W 2004 roku firma Unilever Home i Personal Care USA, A Division of Conopco, Inc., wprowadziła na rynek pochodne iciliny, struktury chemiczne (53, 54), które wykazywały podobne własności chłodzące jak mentol [59].



Rysunek 9. Nowe związki chemiczne o własnościach chłodzących
Figure 9. New chemicals as cooling agents

W ostatnim czasie pojawiły się interesujące publikacje Furrer i in. (2008), czy Leffingwell (2009) [11, 47] dotyczące substancji o własnościach chłodzących. Ottinger i in. (2001) ogłosili, że pochodne furanonu, np. 4-metylo-3-(1-pirolidyno)-2[5H]-furanon (**55**), posiadają silniejsze działanie chłodzące niż mentol [61, 62]. Trzy struktury chemiczne (**55**, **56**, **57**) otrzymane na drodze syntezy przedstawiono na Rysunku 10. Jednak Erman (2003) prezentował odmienne wyniki badań struktury chemicznej (**55**), stwierdzając małą przydatność tego związku dla kosmetyków z uwagi na słaby efekt chłodzenia [63].



Rysunek 10. Struktury chemiczne pochodnych furanonu
Figure 10. The chemical structures of furanone derivatives

PODSUMOWANIE

Zastosowanie „oczyszczonych” substancji chłodzących w farmaceutykach i kosmetykach pochodzenia naturalnego datowane jest od lat osiemdziesiątych XIX wieku w Japonii, gdzie mentol produkowano na skalę przemysłową z olejku miętowego (*Mentha arvensis*) [64]. Przed II Wojną Światową produkcja mentolu była kontrolowana przez dwa kraje: Japonię i Chiny. Podczas wojny dołączyła do tej grupy Brazylia, a po wojnie Indie. Do lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku syntetyczny mentol produkowany był przez półsyntezy na mniejszą skalę [3, 65]. Następnie rozwinęto wielostopniowe procesy otrzymywania tego związku zaczynając od (+)-karenu, (-)- α -fellandrenu czy β -pinenu. Żadne z tych procesów nie były dopracowane i wykazywały wiele niedociągnięć. Przełom w produkcji syntetycznego mentolu nastąpił, kiedy producenci: Haarman i Reimer oraz Takasago International Co. i AG Bayer-Levercusen znacząco zainwestowali w produkcję na szeroką skalę stosując różne technologie. Jedną z najważniejszych metod syntezy mentolu jest metoda Noyori, który za nią otrzymał nagrodę Nobla w 2001 roku [16]. Z drugiej strony, można zauważyć dynamiczny rozwój przemysłu kosmetycznego w kierunku poszukiwania nowych syntetycznych związków chemicznych mających znaczenie aplikacyjne [66]. Na zainteresowanie odkrywaniem nowych substancji chemicznych posiadających własności chłodzące wskazuje liczba patentów, w ostatnich dziesięciu latach. I tak, pomiędzy 1998 a 2007 rokiem ukazało się ponad 280 patentów, a od stycznia 2005 do grudnia 2007 zgłoszono ponad 300 patentów [11]. Oprócz poszu-

kiwania pojedynczych substancji, uwaga badaczy zwrócona jest na badania mieszanin oraz określenie siły efektu chłodzenia [67, 68, 70]. Tabela 3 przedstawia wyniki badań nad efektem chłodzenia wybranych substancji, w stosunku do mentolu [69, 70].

Tabela 3. Przybliżony efekt chłodzenia substancji w stosunku do mentolu (jako 100) [69, 70]
Table 3. Estimated cooling effect of different substances compared to menthol (as 100) [69, 70]

Lp	Substancja chłodząca	Relatywny efekt chłodzenia
1	WS-5	400
2	WS-3	150
3	(-)-mentol	100
4	WS-14	75
5	WS-23	75
6	MHB	48
7	Frescolat ML	43
8	Frescolat MGA	41
9	(2S)-MPD	40
10	Coolact P	25
11	(2RS)-MPD	23
12	WS-30	23
13	PMD 38	11

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Kolski, *Chemia Piękna*, PWN, Warszawa, 2009.
- [2] M.M. Claude, *Kosmetologia i farmakologia skóry*, PZWL, Warszawa, 2008.
- [3] R. Eccles, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1994, **46**, 618.
- [4] W.Z. Traczyk, A. Trzebski, *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*, PZWL, Warszawa, 1990.
- [5] D. Zoe, *Kosmeciutyki. Dermatologia kosmetyczna*, Elsevier Inc., 2005.
- [6] C. Zucker, *Nature*, 2002, **416**, 27.
- [7] A.M. Peier, A. Moqrich, A.C. Hergarden A.J.Reeve, D.A. Andersson, G.M. Story, *Cell*, 2002, **108**, 705.
- [8] H.J. Behrendt, T. Germann, C. Gillen, H. Hatt, R. Jostock, *Br. J. Pharm.*, 2004, **141**, 737.
- [9] D.A. Andersson, H. Chase, S. Bevan, *J. Neuroscience*, 2004, **24**, 5364.
- [10] D.D. McKemy, *Molecular Pain*, 2005, **1**, 16.
- [11] J.C. Leffingwell, [w:] *Handbook of cosmetic science and technology*, A. Barel, M. Paye, H. Maibach (Eds.), Informa Healthcare, New York, 2009, 661.
- [12] R. Hopp, B.M. Lawrence, [w:] *Mint: The Genus Mentha*, B.M. Lawrence (Ed.), Boca Raton, FL, CRC Press, 2006, 371.
- [13] J. Fleischer, K. Bauer, R. Hopp, patent USA 3 943 181, 9.03.19676.
- [14] S. Akutagawa, *Top Catal*, 1997, **4**, 271.
- [15] T. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, T. Kumobayashi, H. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 5208.

- [16] R. Noyori, *Asymmetric catalysis: science and opportunities*. Dostęp w Internecie: <http://nobelprize.org/nobelprizes/chemistry/laureates/2001/noyori-lecture.pdf>.
- [17] Ch. Starkenmann, I. Cayeux, R. Brauchli, F. Maynezet, J. Agric. Food Chem., 2011, **59**, 677.
- [18] H. Oertling, A. Reckziegel, H. Surburg, H. Bertram, Chem. Rev., 2007, **107**, 2136.
- [19] T. Yamamoto, patent USA 5 773 410, 30.06.1998.
- [20] M.I. Velazco, L. Wuensche, P. Deladoey, patent USA 6 214 788, 1.03.1999.
- [21] C. Fuganti, D. Joulain, F. Maggloni, L. Malpezzi, S. Serra, A. Vecchione, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2425.
- [22] S. Serra, C. Fuganti, F.G. Gatti, Eur. J. Org. Chem., 2008, **6**, 1031.
- [23] K.F. Gassenmeier, *Flavour Fragrance J.*, 2006, **2**, 725.
- [24] K. Shiroyama, K. Sawano, H. Ohta, patent USA 6 328 982, 30.12. 2001.
- [25] H. Kenmochi, T. Akiyama, Y. Yuasa, patent USA 5 959 161, 28.08.1999.
- [26] D.T. Beldock, J.A. Beldock, G. Mudge, patent USA 5 621 013, kwiecień 15.04.1997.
- [27] C.H. Jarboe, patent USA 3 111 127, 19.11.1963.
- [28] J.M. Mane, patent USA 5 725 865, 19.03.1998.
- [29] R. Hiserodt, J. Adedeji, T. John, M.L. Dewis, J. Agric. Food Chem., 2004, **52**, 3536.
- [30] H. Grub, R. Pelzer, R. Hopp, patent USA 5 266 592, 30.11.1993.
- [31] W. K. Giersch, C.L.A. Vanrietvelde, zgłoszony patent USA 2006/0249167, 9.11. 2006.
- [32] T. Yamamoto, A. Amano, T. Kobayashi, patent japoński 6 119 4049, 1986.
- [33] S. Pringle, D. Brassington, *Perfumer & Flavorist*, 2007, **32**, 38.
- [34] M. Erman, *Perfumer & Flavorist*, 2007, **32**, 20.
- [35] M.L. Dewis [w:] *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*, D.J. Dowe (Ed.) Oxford, Blackwell Pub. Ltd., 2004, 199.
- [36] A. Amano, M. Moroe, T. Yoshida, patent USA 4 459 425, 10.06. 1984.
- [37] A. Amano, K.Tokoro, patent USA 5 608 119, 4.03.1997.
- [38] K. Shiroyama, K. Sawano, H. Ohta, patent USA 6 328 982, 11.12.2011.
- [39] H.R. Watson, R.Hems, D.Roswell, D.J. Spring, J. Soc. Cosmet. Chem., 1978, **29**, 185.
- [40] U. Bornscheuer, I. Gatfield, E. Hilmer, patent UE, EP 1 223223 A1, 2002.
- [41] J. Crosby [w:] *Chirality in Industry – an Overview*, A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby (Eds.), Wiley, Chichester, New York, 1992, 1–66.
- [42] S.M. Furrer, G.L. Yep, E. Flamme, zgłoszenie patentowe USA 2008/0311232, 18.12. 2008.
- [43] S.M. Furrer, G.L. Yep, E. Flamme, patent USA 7 959 958, 14.06. 2011.
- [44] H. Watson, D. Rowsell, D. Spring, patent USA 4 178 459, 11.12.1979.
- [45] W.J. Waddell, S.M. Cohen, V.J. Feron, L.J. Marnett, P.S. Portoghese, *Food Technol.*, 2007, **61** (8), 22.
- [46] M.B. Erman, P. Whelan, patent USA 7 189 760, marzec 13, 2007.
- [47] S.M. Furrer, J.P. Slack, T. Scott, S.T. McCluskey, I.M. Ungureanu, A.T. Daniher, G. Blancher, K. Bel, *Chem. Percept.*, 2008, **1**, 119.
- [48] H. Watson, D. Rowsell, D. Spring, patent USA 4 150 052, 17.04.1979.
- [49] K. Bardsley, zgłoszenie patentowe USA 2010/00272655, 29.10.2010.
- [50] H. Sun, patent USA 7 030 273, 18.04. 2007.
- [51] L. Cole, S. Furrer, C. Galopin, patent PCT WO 2006/099762, 28.08.2006.
- [52] L. Cole, S. Furrer, C. Galopin, patent PCT WO 2006/092074, 8.09. 2006.
- [53] O.Takazawa, H.Wanatabe, M. Iso, patent japoński 2004/4059474, 26.02. 2004.
- [54] E.T. Wei, patent PCT WO 2006/103401, 5.10. 2006.
- [55] E.T. Wei, zgłoszenie patentowe USA 2007/0155755, 5.07. 2007.
- [56] S.M. Furrer, zgłoszenie patentowe WIPO WO/2010/128026.

- [57] H. Surburg, J. Looft, H. Oertling, T. Vessing, zgłoszenie patentowe USA 2009/0054520, 26.02.2009.
- [58] A. Schoening, B. Wiedwald, zgłoszenie patentowe USA 2008/0175800, 24.07.2008.
- [59] A.J. Foster, C.P.E. Van Der Logt, E.W. Tareilus, zgłoszenie patentowe USA 2004/0067970, 8.04.2004.
- [60] S.M. Furrer, J.P. Slack, S.T. McCluskey, *Chem. Percept*, 2006, **2**, 128.
- [61] H. Ottinger, T. Soldo, T. Hoffmann, *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 5383.
- [62] T. Hofmann, H. Ottinger, O. Frank, patent USA 6 592 884, 15.07.2003.
- [63] M. Erman, *Meeting of the Society of Flavor Chemists*. Millennium Specialty Chemicals, the December 4, 2003.
- [64] E. Guenther, [w:] *The essential oils*, N.Y. Huntington (Ed.), R.E. Krieger Pub. Co., 1974, 640.
- [65] H.R. Watson, R. Hems, D. Roswell, D.J. Spring, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1978, **29**, 185.
- [66] J.C. Leffingwel, R.E. Shackelford, *Cosmetics and Perfumery*, 1974, **89**, 169.
- [67] J. Kiefer, J.E. Harvey, zgłoszenie patentowe USA 2007/70077331, 5.04.2007.
- [68] S.S. Johnson, B.Z. Stawski, G.T. Sheldon, zgłoszenie patentowe USA 2007/70248717, 25.10.2007.
- [69] M. Erman, *Perfumer & Flavorist*, 2004, **29**, 34.
- [70] J.C. Leffingwel, *Cool without menthol and cooler than menthol and cooling compounds as insect repellents*. 2011. Dostęp w Internecie: www.leffingwell.com/cooler_than_menthol.htm

Praca wpłynęła do Redakcji 16 lutego 2012