

Laktony jako związki biologicznie czynne

Kinga Libiszewska

Instytut Podstaw Chemii Żywności, Politechnika Łódzka, 90-924 Łódź, Polska

k.libiszewska@gmail.com

Streszczenie: *Wśród produktów naturalnych aktywnych biologicznie licznie reprezentowane są laktony. Częsteczki te wykazują niezwykle zróżnicowanie budowy – od pierścieni 4-6 członowych do struktur makrocyklicznych i szerokie spektrum aktywności. Niniejszy przegląd literatury prezentujący różnorodną aktywność biologiczną laktonów obejmuje głównie publikacje, które ukazały się w ciągu ostatnich pięciu lat.*

Słowa kluczowe: *β -lakton, α -metyleno- γ -butyrolakton, aktywność biologiczna.*

Wstęp

Laktony należą do dobrze znanych związków organicznych. Wykazują one różnorodne działanie biologiczne, np. właściwości przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i inne. Są wśród nich także liczne substancje zapachowe i smakowe. W ostatnich latach nasila się tendencja do poszukiwania substancji aktywnych w przyrodzie. Stosując testy biologiczne, wyodrębnia się związki czynne, identyfikuje, a następnie opracowuje metody syntezy, które pozwalają modyfikować strukturę wiodącą, określić zależność właściwości biologicznych od budowy związku i zaprojektować nowe analogi o silniejszym lub odmiennym działaniu.

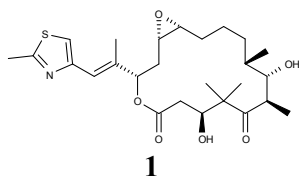
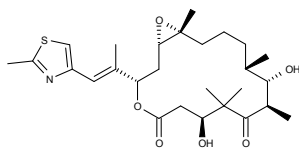
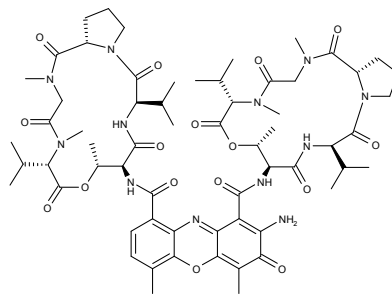
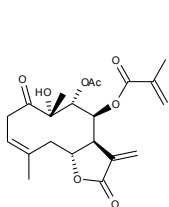
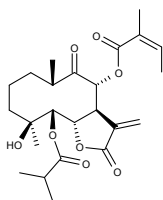
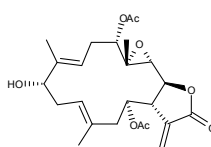
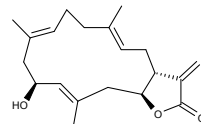
Aktywność przeciwnowotworowa

Właściwości przeciwnowotworowe wykazują laktony makrocykliczne, oraz liczne związki bicykliczne o wieloczłonowym pierścieniu skondensowanym z pierścieniem α -metyleno- γ -butyrolaktonu.

Laktony makrocykliczne stanowią fragment epotilonów stosowanych w leczeniu nowotworów piersi, jajników, jąder oraz trzustki. Epotilony są wtórnymi metabolitami glebowych miksobakterii *Sporangium cellulosum*. Leki te indukują agregację tubuliny, formację multipolarnych wrzecion, a w konsekwencji powodują zatrzymanie mitozy w fazie G₂. Takie właściwości wykazują epotilon A (**1**) oraz B (**2**) [1-3]. Antybiotykami o działaniu cytotatycznym zawierającymi ugrupowanie laktonowe są aktynomycyny wytwarzane przez kultury *Actinomyces antibioticus*. Działanie aktynomycyn polega na wywołaniu zmian w cyklu komórkowym, powodujących spowolnienie przechodzenia komórek przez fazę S i zatrzymanie podziału w fazie G₂. Takie właściwości wykazuje np. aktynomycyna D (**3**) [4,5]. Antybiotyk ten zbudowany

jest z dwóch cyklopentapeptydów, w których wiązanie laktonowe łączy grupę hydroksylową treoniny z grupą karboksylową waliny.

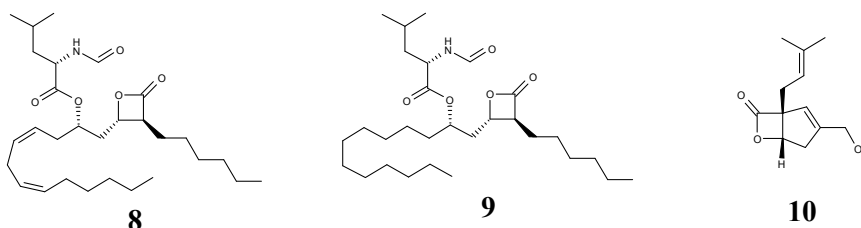
Właściwości przeciwnowotworowe wykazują także germakranolidy, w których α -metyleno- γ -butyrolakton jest skondensowany z nienasyconym lub nasyconym dziesięcioczłonowym ketonem. Do tej grupy należą kalealakton C (**4**) izolowany z *Calea urticifolia* oraz germakranolid **5** wyodrębniony z nasion *Carpesium triste*, wykazujące aktywność cytostatyczną wobec komórek ludzkiej białaczki. W leczeniu nowotworów układu krwionośnego oraz jelita grubego aktywność wykazują inne germakranolidy – michaolid A (**6**) oraz krassumolid A (**7**), wyizolowane z koralowców rodziny *Labophytum*. W obydwu przypadkach mechanizm toksyczności dla komórek nowotworowych jest obecnie badany [6].

**1****2****3****4****5****6****7**

Inhibicja enzymów

Podstawione laktony o pierścieniu czteroczłonowym wykazują często zdolność hamowania enzymów. Wymienić tu można lipstatynę (**8**) wyizolowaną ze *Streptomyces toxytricini* oraz jej nasycony analog tetrahydrolipstatynę (**9**). Oba związki są inhibitorami lipazy trzustkowej, co sprawia iż znajdują zastosowanie w leczeniu otyłości [7,8]. Są składnikami Orlistatu[®], preparatu na otyłość, który blokuje enzymy trawienne, w wyniku czego tłuszcze z pożywienia

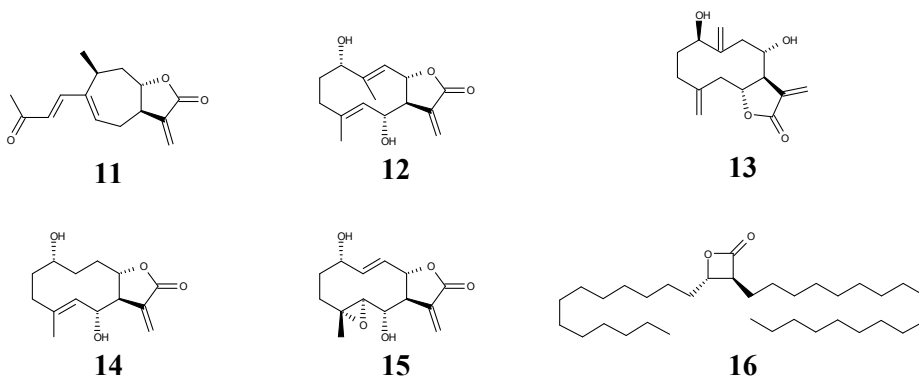
nie ulegają hydrolizie i nie są wchłaniane w przewodzie pokarmowym [9]. Opisana aktywność jest związana z obecnością w strukturze tych związków reaktywnego pierścienia β -laktonowego, który acyluje grupę hydroksylową seryny w centrum katalitycznym lipazy. Podobnym działaniem charakteryzuje się wibralakton (**10**) [10].



Właściwości przeciwbakteryjne

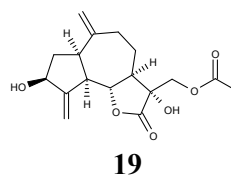
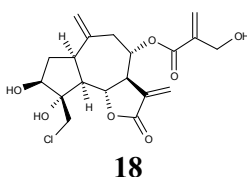
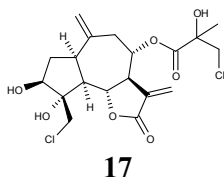
Działanie przeciwbakteryjne, głównie bakteriostatyczne wykazują substancje, w których ugrupowanie laktonowe występuje w małym pierścieniu, pięcio- lub czteroczłonowym.

Ksantatyna (**11**), bicykliczny lakton wyizolowany z *Xanthium pensylvanicum*, *Xanthium strumarium* i innych gatunków z rodzaju *Xanthium* przejawia aktywność wobec *Staphylococcus aureus*, w tym szczepów metycylinoopornych MRSA [11,12]. Właściwości przeciwbakteryjne wykazują również α -metyleno- γ -butyrolaktony skondensowane z pierścieniem dziesięcioczłonowym. Do tej grupy należą: tawulina (**12**), dentyna A (**13**), tanachina (**14**), izospicyformina (**15**), wyodrębnione z *Tanacetum argyrophyllum*, wykazujące aktywność przeciwko *S. aureus*, *Escherichia coli* oraz *Bacillus subtilis* [13]. Przeciwko bakteriom Gram⁺, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 aktywność wykazuje nokardiolakton (**16**). Ten dwupodstawiony *trans*- β -lakton wyizolowano z chorobotwórczego szczepu *Nocardia* [14].



Aktywność przeciwwirusowa

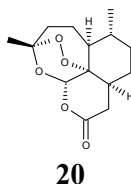
Właściwości przeciwwirusowe wykazują skondensowane układy policykliczne zawierające pierścień α -metyleno- γ -butyrolaktonowy. Należą do nich centaurepensyna (chlorohyssopifolina A) (**17**), chlorojaneryna (**18**), 13-acetylosolstitialina A (**19**), wyizolowane z nadziemnych części *Centaurea solstitialis*. Stosowane są głównie w leczeniu infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych, chorobach układu pokarmowego oraz opryszczki wywołanej przez HPV 2 (wirus opryszczki narządów płciowych) [15].



Działanie przeciwmalaryczne

Malaria jest groźną chorobą zakaźną przenoszoną przez komary widliszki, a wywołowaną przez pierwotniaki rodzaju *Plasmodium*. Cierpi na nią wielu mieszkańców krajów tropikalnych, szczególnie południowo-wschodniej Azji oraz zachodniej Afryki. Właściwości przeciwmalaryczne wykazuje artemizynina (**20**), seskwiterpenowy lakton występujący w *Artemisia annua* [16-18].

Spośród wielu hipotez dotyczących mechanizmu działania artemizyniny, żadna nie została w pełni potwierdzona. Wiadomo jedynie, że istotnym ze względu na działanie przeciwmalaryczne elementem struktury artemizyniny jest obecność układu nadtlenkowego. Co więcej, wiadomo, że wpływ na aktywność tego laktonu wywierają jony Fe^{2+} pochodzące z hemoglobiny. Jedną z hipotez zakłada, że w wyniku reakcji zachodzących między jonami Fe^{2+} i artemizyniną, powstaje znaczna ilość reaktywnych form tlenu, co w konsekwencji prowadzi do „przeciążenia” zabezpieczeń antyoksydacyjnych pasożyta [16-19].

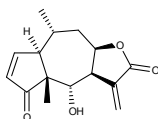


Właściwości przeciwzapalne

Niektóre laktony wykazują właściwości przeciwzapalne. Należy do nich seskwiterpenowy lakton helenalina (**21**), wyodrębniona z *Arnica Montana* i *Arnica chamissonis* ssp. *foliosa*. Przez wiele lat ekstrakt alkoholowy z arniki zawierający helenalinę oraz jej pochodne był stosowany w tradycyjnej medycynie

w leczeniu krwiałków, chorób reumatycznych oraz powierzchniowych stanów zapalnych skóry.

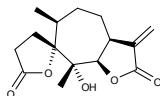
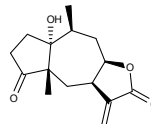
Helenalina jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej na infekcje. Lakton ten wpływa na białka NF- κ B obecne w komórkach T i powoduje uruchomienie mitochondrialnego szlaku apoptozy oraz zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G₂/M, co w konsekwencji przyczynia się do znacznego osłabienia odpowiedzi immunologicznej [20].

**21**

Aktywność przeciw pasożytnicza

Wywoływane przez pasożyty choroby, takie jak trypanosomoza czy leiszmanioza są głównym zagrożeniem zdrowia mieszkańców krajów rozwijających się i przyczyniają się do ogromnej liczby zgonów rocznie.

Aktywność przeciw świdrowcom z rodziny *Trypanosoma* wykazuje wspomniana już wcześniej helenalina (**21**), natomiast psylostachyina (**22**) i peruwina (**23**) stosowane są na wiciowce z rodzaju *Leishmania* [21-23].

**22****23**

Zapach i smak

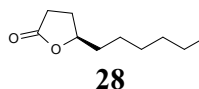
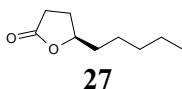
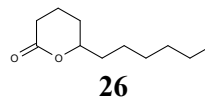
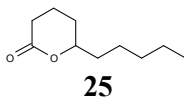
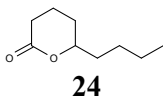
Dobrze znanymi naturalnie występującymi chiralnymi związkami zapachowymi są γ - i δ -laktony. Podczas gdy γ -laktony są ważnymi składnikami zapachowymi wielu owoców, δ -laktony nadają także zapach produktom mlecznym oraz innym produktom należącym do żywności fermentowanej [24].

Do najbardziej znanych oraz najczęściej wykorzystywanych w przemyśle spożywczym δ -laktonów należy między innymi δ -nonalakton (**24**). Charakteryzuje się on kremowym, słodkim, kokosowym i mlecznym zapachem. Występuje przede wszystkim w owocach tropikalnych, a jego niewielką ilość można znaleźć m. in. w maśle oraz mleku.

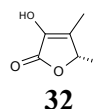
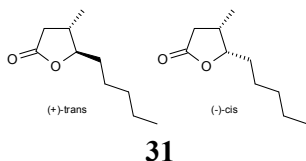
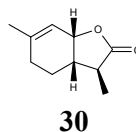
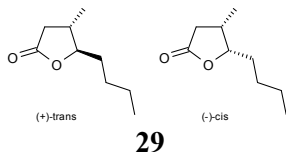
Podobnymi właściwościami odznacza się δ -dekalakton (**25**), o kremowym, słodkim, mlecznym, kokosowo-brzoskwiniowym aromacie, występujący głównie w owocach mango, kokosie oraz malinie. δ -Undekalakton (**26**) natomiast charakteryzuje się kremowym, woskowym, owocowym, kokosowo-brzoskwini-

niowym zapachem. Jego głównym źródłem jest kokos, zaś w mleku i maśle znajduje się niewielka ilość tego związku.

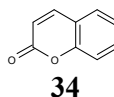
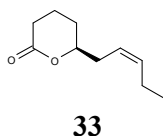
Spośród laktonów pięcioczłonowych γ -nonalakton (**27**) charakteryzuje się słodkim, kokosowym, woskowym zapachem, a jego obecność stwierdzono w chlebie i brzoskwiniach. Jego homolog γ -dekalakton (**28**) o zapachu słodkim, woskowym, owocowym z nutą brzoskwińową występuje w truskawkach [25, 26].



Laktony są także znane jako komponenty smakowe i zapachowe napojów alkoholowych przede wszystkim whisky (**29**), wina (**30**) oraz koniaku (**31**). Charakterystyczny zapach słynnego, japońskiego sake jest spowodowany obecnością sotolonu (**32**) [24].



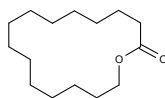
W przemyśle perfumeryjnym stosowany jest lakton jaśminowy (**33**). Charakteryzuje się on słodkim, kwiatowym, trwałym zapachem. Występuje głównie w kwiatach ogrodowych takich jak jaśmin czy tuberoza [26,27].



Laktonem jest także kumaryna (**34**). Ten bicykliczny lakton zawierający pierścień aromatyczny jest stosowany w wielu produktach przemysłu perfumeryjnego nadając im ostry zielony aromat. Sam lakton charakteryzuje się zapachem siana. Jest on dość szeroko rozpowszechniony w przyrodzie. Występuje

głównie w takich roślinach jak: tonka wonna, nastrzyk lekarski, marzanka wonna oraz turówka wonna. Prócz perfumerii, kumaryna znalazła szerokie zastosowanie w medycynie, głównie w kardiologii jako składnik leków rozszerzających naczynia krwionośne. Podobne właściwości wykazują również pochodne kumaryny: furanokumaryny i piranokumaryny. Sama kumaryna jest bowiem wycofywana ze składu leków, jak i produktów spożywczych z powodu toksycznego działania na wątrobę [28].

Prócz laktonów mono- i bicyklicznych na uwagę zasługują również laktony wielopierścieniowe. Jednym z ważniejszych przedstawicieli tej grupy jest egzaltolid (**35**).

**35**

Jego obecność nadaje kompozycji zapach piżmowy, słodki, balsamiczny. Występuje on w olejkach roślinnych (np. olejku arcydzięgłowym). Wielopierścieniowe laktony są jednocześnie cennymi składnikami zapachowymi i utrwalaczami wielu kompozycji perfumeryjnych.

Podsumowanie

Przyroda jest niewyczerpanym źródłem substancji biologicznie czynnych. Chemia produktów naturalnych przeżywa obecnie renesans, gdyż dzięki postępowi w technikach separacji, metodach analitycznych oraz testach biologicznych możliwe jest wyodrębnianie substancji obecnej w badanym materiale w niewielkich ilościach. Dostępność związku umożliwia badanie mechanizmu działania oraz zależności aktywności biologicznej od struktury. Zaprezentowane w artykule przykłady pozwalają sądzić, że reaktywne ugrupowanie laktonowe odgrywa kluczową rolę w oddziaływaniu z innymi biocząsteczkami (enzymami, receptorami), którego skutkiem jest obserwowana czynność biologiczna.

Literatura

1. Zhu B, Panek JS. Total synthesis of epothilone A. *Org Lett* **2000**, 2:2575-2578.
2. Altmann KH. Recent developments in the chemical biology of epothilones. *Curr Pharm Design* **2005**, 11: 1595-1613
3. Goodin S, Kane MP, Rubin EH. Epothilones: mechanism of action and biologic activity. *J. Clin. Oncol.* **2004**, 22:2015-2025
4. Koba M. Zależność aktywności biologicznej aktynomycyn od ich budowy chemicznej na przykładzie modyfikacji struktury aktynomycyny D. *Post Hig Med Dośw* **2005**, 59:276-282.
5. Koba M, Konopa J. Aktynomycyna D i mechanizmy jej działania. *Post Hig Med Dośw* **2005**, 59:290-298.
6. Kitson RAR, Millemaggi A, Taylor RJK. The renaissance of α -methylene- γ -butyrolactones: new synthetic approaches. *Angew Chem Int Ed* **2009**, 48:9426-9451.

7. Venukadasula PKM, Chegondi R, Maitra S, Hanson PR. A concise, phosphate – mediated approach to the total synthesis of (-)-Tetrahydrolipstatin. *Org Lett* **2010**, 12:1556-1559.
8. Ghosh AK, Shurrush K, Kulkarni S. Asymmetric synthesis of *anti*-aldol segments via a nonaldol route: synthetic applications to statines and (-)-Tetrahydrolipstatin. *J Org Chem* **2009**, 74:4508-4518.
9. Yadav JS, Rao KV, Prasad AR. A chiron approach to (-)-Tetrahydrolipstatin. *Synthesis* **2006**, 22:3888-3894
10. Liu D, Wang F, Liao T, Tang J, Steglich W, Zhu H, Liu J. Vibralactone: a lipase inhibitor with an unusual fused β -lactone produced by cultures of the Basidiomycete *Boreostreum vibrans*. *Org Lett* **2006**, 8:5749-5752.
11. Yokoe H, Yoshida M, Shishido K. Total synthesis of (-)-Xanthatin. *Tetrahedron Lett* **2008**, 49:3504-3506.
12. Matsuo K, Ohtsuki K, Yoshikawa T, Shisho K, Yokotani-Tomita K, Shinto M. Total synthesis of xanthanolides. *Tetrahedron* **2010**, 66:8407-8419.
13. Goven N, Jakupovic J, Topal S. Sesquiterpene lactones with antibacterial activity from *Tanacetum argyrophyllum* ar. *Argyrophyllum*. *Phytochemistry* **1990**, 29:1467-1469.
14. Kumaraswamy G, Markondaiah B. Proline-catalyzed stereoselective synthesis of natural and unnatural nocardiolactone. *Tetrahedron* **2008**, 64:5861-5865.
15. Ozcelik B, Gürbüz I, Karaoglu T, Yeşiloda E. Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *Solstitialis*. *Microbiol Res* **2009**, 164:545-552.
16. Bharati A, Sabat SC. A spectrophotometric assay for quantification of artemisinin. *Talanta* **2010**, 82:1033-1037.
17. Nibret E, Wink M. Volatile components of four Ethiopian *Artemisia* species extracts and their *in vivo* antitrypanosomal and cytotoxic activities. *Phytomedicine* **2010**, 17:369-374.
18. Woerdenbag HJ, Luers JFJ, van Uden W, Pras N, Malingre TM, Alfermann AW. Production of the new antimalarial drug artemisinin in shoot cultures of *Artemisia annua* L. *Plant Cell Tiss Org* **1993**, 32:247-257.
19. Krishna S, Uhlemann A, Haynes R. Artemisinins: mechanisms of action and potential for resistance. *Drug Resist Update* **2004**, 7:233-244.
20. Berges C, Fuchs D, Opel G, Daniel V, Naujokat C. Helenalin suppresses essential immune functions of activated CD4⁺ T cells by multiple mechanisms. *Mol Immun* **2009**, 46:2892-2901.
21. Schmidt T, Brun R, Willuhn G, Khalid S. Anti-trypanosomal activity of helenalin and some structurally related sesquiterpene lactones. *Planta Med* **2002**, 68:750-751.
22. Schmidt TJ, Nour AMM, Khalid SA, Kaiser M, Brun R. Quantitative structure – antiprotozoal activity relationships of sesquiterpene lactones. *Molecules* **2009**, 14: 2063-2076.
23. Sulsen VP, Frank FM, Cazorla SI, Anesini CA, Machiodi EL, Freixa B, Vila R, Muschietti LV, Martino VS. Trypanocidal and leishmanicidal activities of sesquiterpene lactones from *Ambrosia tenuifolia* Sprengel (*Asteraceae*). *Antimicrob Agents Chemother* **2008**, 52:2415-2419.
24. Brenna E, Fuganti C, Serra S. Enantioselective perception of chiral odorants. *Tetrahedron Asymmetr* **2003**, 14:1-42.
25. Mosandl A, Gunther C. Stereoisomeric flavor compounds. 20.1 Structure and properties of γ -lactone enantiomers. *J Agric: Food Chem* **1989**, 37:413-418.

26. Obara R, Szumny A, Wzorek A, Szmigiel-Pieczewska M, Białońska A, Ciunik Z, Wawrzeńczyk C. Lactones 31. Synthetic odoriferous unsaturated γ -lactones. *Flavour Fragr J* **2008**, 23:416-425.
27. Kiyota H, Higashi E, Koike T, Oritani T. Syntheses and odor descriptions of jasmine lactone and *cis*-jasnone analogues bearing cyclopropane moieties. *Flavour Fragr J* **2001**, 16:175-179.
28. Scotter MJ, Roberts DPT, Rees GO. Development and single – laboratory validation of an HPLC method for the determination of coumarin in foodstuffs using internal standardization and solid – phase extraction cleanup. *Anal Methods* **2011**, 3: 414-419.

Lactones as biologically active compounds

***Abstract:** Among natural, biologically active products, numerous lactones can be found. These molecules exhibit highly diversified structures-starting from 4-6 membered rings, up to macrocyclic structures, and show a wide spectrum of activities. This review covers mainly publications from the last five years and presents different bioactivities of lactones*