

ANETA JABŁOŃSKA^a
PAULINA ŚWITAKOWSKA^a
RADOSŁAW BONIKOWSKI^a
ALINA KUNICKA^b
JÓZEF KULA^a

^aInstytut Podstaw Chemii Żywności

^bInstytut Technologii Fermentacji i Mikrobiologii
Politechnika Łódzka

SYNTEZA 3- ORAZ 4-PIRYDYLOANALOGÓW WYBRANYCH ACYKLICZNYCH TERPENÓW – WŁAŚCIWOŚCI SENSORYCZNE I AKTYWNOŚĆ PRZECIWDROBNOUSTROJOWA

Recenzent: dr hab. inż. Janina Ewa Kamińska, prof. PŁ

Acykliczne związki terpenowe są podstawowymi składnikami kompozycji zapachowych masowo stosowanych w różnych gałęziach przemysłu. Jednakże związki te charakteryzują się stosunkowo wysoką lotnością, a przez to niską trwałością zapachową. Poza tym większość z nich znajduje się na liście potencjalnych alergenów. Z tego powodu uzyskuje się syntetyczne analogi związków zapachowych naturalnie występujących w przyrodzie, np. Phenoxanol[®] – fenyloanalog cytronellołu. Zsyntetyzowane zostały molekuly będące kombinacją elementów strukturalnych terpenów i pirydyny, w których formalnie fragment izobutenylowy (obecny w każdym acyklicznym terpenie) został zastąpiony fragmentem 3- lub 4-pirydylowym. Pirydyloanalogi linalolu, geranyloacetonu oraz nerolidolu zostały poddane ocenie sensorycznej oraz testom aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

1. Wprowadzenie

Układy N-heterocykliczne stanowią liczną grupę związków organicznych. Występują one w większości produktów naturalnych, lekach pochodzenia naturalnego i syntetycznego oraz w środkach ochrony roślin. Poza tym związki te, ze względu na powszechne występowanie w żywności oraz cenne właściwości

organoleptyczne, cieszą się coraz większym zainteresowaniem w przemyśle smaków i aromatów [1].

Liczna grupa związków zawierających w strukturze pierścieni pirydynowy wykazuje wysoką aktywność biologiczną. Można tu wymienić witaminę B₃ (niacynę) mającą działanie przeciwpelagryczne [2], witaminę B₆ (pirydoksynę) stosowaną w leczeniu chorób układu nerwowego i niedokrwistości [3], a także hydrazyd kwasu izonikotynowego (izoniazyd) – jeden z szeroko stosowanych środków przeciwgruźliczych. W medycynie znalazły również zastosowanie dwie najważniejsze pochodne 2-aminopirydyny: sulfapirydyna o silnym działaniu bakteriostatycznym oraz pirybenzamina stosowana w leczeniu uczuleń i dychawicy oskrzelowej [4]. Układ pirydynowy wykorzystuje się także jako element strukturalny w syntezie nowych leków, np. piryd-4-yloanalog aminoglutetymidu, który wykazuje selektywne działanie inhibitujące w przeciwieństwie do stosowanego w leczeniu złośliwego raka piersi aminoglutetymidu [5].

Pierścień pirydynowy występuje w licznych produktach naturalnych, zwłaszcza w alkaloidach. Najpowszechniejszym z nich jest występująca w tytoniu – nikotyna, znana z właściwości uzależniających, która w małych dawkach stymuluje centralny i obwodowy układ nerwowy oraz przyspiesza akcję serca [2].

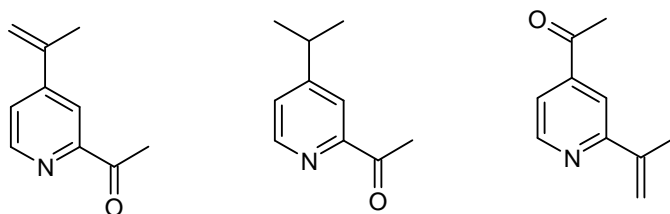
Pirydyna i jej homologi zawierające w łańcuchu nie więcej niż 3 atomy węgla posiadają silny, nieprzyjemny, drażniący, aminowy zapach, natomiast złożone pochodne pirydyny reprezentują dużą różnorodność zapachową – od silnie stęchłego do aromatycznego słodkiego.

Wiele pochodnych pirydyny znajduje się w pieczonych, palonych oraz prażonych produktach spożywczych.

Jedną z nich stanowi 2-acetylopirydyna – obdarzona bardzo silnym, słodkim, pieczonym zapachem, przypominającym prażoną kukurydzą i w nieznanym stopniu kawę. Wykorzystywana jest w aromatach orzechowych. Takie samo zastosowanie ma również 3-acetylopirydyna, która posiada zapach orzechowy, pieczony [6,7].

Pochodne pirydyny charakteryzują się także zapachem miętowym, na przykład z nutą śmietankową w przypadku 3-propylopirydyny lub z nutą jagodową w przypadku 3-izobutylopirydyny [7].

Wiele lotnych pochodnych pirydyny występuje w olejkach eterycznych, między innymi takich jak: petitgrain, pomarańczowy, kolendrowy, palmarozowy, mięty zielonej oraz wetiwerowy. Dla przykładu główny komponent (34%) zasadowej frakcji olejku mięty zielonej to 2-acetylo-4-izopropenylopirydyna, która charakteryzuje się bardzo silnym trawiastym, słodkim i miętowym zapachem.

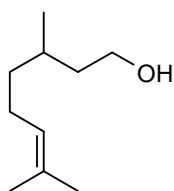


Jej nasycony analog 2-acetylo-4-izopropylpirydyna posiada zapach trawiasty, zielonych liści, zielono-ziołowy, nieco fiołkowy. Natomiast izomer strukturalny 4-acetylo-2-izopropenylpirydyna – słaby, ziołowy, zielony [6].

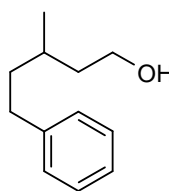
Na uwagę zasługuje również fakt, iż pochodne pirydyny odgrywają istotną rolę w modyfikacji kwiatowego zapachu olejku lawendowego [8].

Acykliczne monotereny, takie jak geraniol, nerol, cytronellol, linalool, bądź seskwiterpeny, np. nerolidol, oraz wiele innych związków terpenowych pozyskiwanych jest ze źródeł naturalnych, jak również na drodze syntezy. Mają one szerokie zastosowanie w kompozycjach perfumeryjnych oraz w produktach kosmetycznych [9]. Jednakże związki te nie są doskonałe, posiadają wady, które ograniczają ich stosowanie, między innymi dużą lotność i wynikającą z tego niską trwałość zapachu (np. linalool) bądź powodowanie alergii, np. geraniol, cytronellal. Z tego względu poszukuje się nowych związków o podobnych właściwościach sensorycznych, ale pozbawionych tych niekorzystnych cech.

Przykładem nowoczesnego związku zapachowego może być Phenoxanol[®]. Jest to fenyloanalog cytronellolu, w którym część izobutenylowa została zastąpiona izosteryczną grupą fenyłową [10]. Podstawnik fenyłowy zwiększa masę molową bez istotnej zmiany kształtu cząsteczki, co skutkuje zachowaniem głównej charakterystyki zapachowej [11].



Citronellol

Phenoxanol[®]

Phenoxanol[®] w porównaniu do cytronellolu charakteryzuje się zapachem bogatszym i łagodniejszym, nieco owocowym, natomiast jego lotność oraz próg wyczuwalności w zestawieniu z cytronellolem są dziesięciokrotnie

niższe. Phenoxanol[®] jest surowcem z powodzeniem wykorzystywanym w przemyśle perfumeryjnym. Znalazł zastosowanie w kompozycjach perfumeryjnych takich jak „Birmane” (Van Cleef&Arpels, 1999), „Bvlgari E.D.P” (Bulgari, 1994) oraz „Ta’if” (Ormande Jayne, 2005) [10,12].

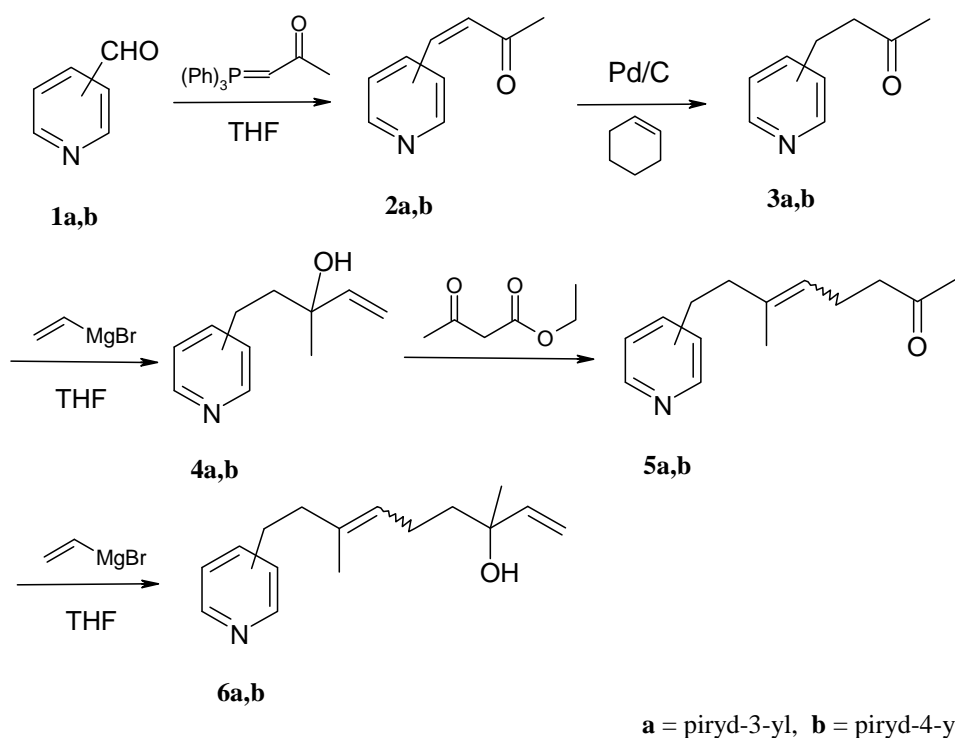
W Instytucie Podstaw Chemii Żywności Politechniki Łódzkiej prowadzone są badania nad nowymi substancjami zapachowymi, które są analogami związków terpenowych. Dotychczas zostały opracowane syntezы furylo- i tienyloanalogów.

Furyloanalogi oraz metylofuryloanalogi acyklicznych monoterpenów w większości wykazywały właściwości zapachowe bardzo zbliżone do macierzystych terpenów [13]. Ich stężenia progowe były podobne, natomiast wszystkie z nich charakteryzowała niższa lotność, a co za tym idzie większa substancywność w porównaniu z macierzystymi terpenami. To powoduje, że w kompozycjach zapachowych związków tych można używać w mniejszych stężeniach i w ten sposób zmniejszyć ryzyko wystąpienia alergii. Związki te okazały się na tyle interesujące, że zostały opatentowane, np. furyloanalog cytronellolu [14].

Przedmiotem naszych badań była synteza nowych analogów acyklicznych monoterpenów zawierających pierścień 3-pirydylowy lub 4-pirydylowy zamiast grupy izobutenylowej i określenie ich właściwości.

2. Wyniki

Materiałami wyjściowymi były nienasycone ketony **2a,b** otrzymane z komercyjnie dostępnych aldehydów nikotynowego **1a** i izonikotynowego **1b** (schemat 1) w reakcji Wittiga z odpowiednim ylidem fosforowym z wydajnością odpowiednio 68% i 60%. Ylid fosforowy otrzymano przez deprotonowanie chlorku acetylometylotrifenylofosfoniowego powstałego z trifenylofosfiny i chloroacetonu [15]. Następnie przeprowadzono redukcję wiązania olefinowego ketonów **2a,b** do nasyconych ketonów **3a,b** z wydajnością odpowiednio 87% i 95% za pomocą cykloheksenu jako donora wodoru w obecności katalizatora palladowego. Pirydyloanalogi linalolu **4a,b** zostały otrzymane z ketonów **3a,b** w reakcji Grignarda przy użyciu bromku winylomagnezowego z wydajnością odpowiednio 85% i 55%. Powstałe trzeciorzędowe alkohole allilowe **4a,b** poddano przegrupowaniu Carrola, w wyniku którego nastąpiło wydłużenie łańcucha o kolejne trzy atomy węgla. Uzyskane pirydyloanalogi geranyloacetonu **5a,b** były mieszaniną izomerów geometrycznych *Z/E* (*cis/trans*). Mieszaninę diastereoizomerów, analogów nerolidolu **6a,b** otrzymano w reakcji ketonów **5a,b** z bromkiem winylomagnezowym. Wydajność reakcji wyniosła odpowiednio 92% i 89%.

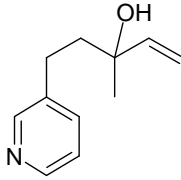
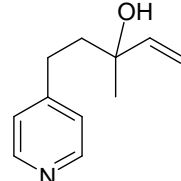
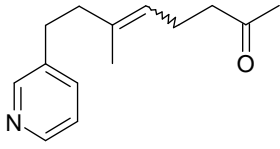
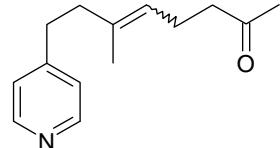
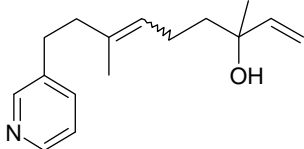
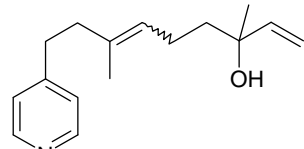


Schemat 1. Synteza 3- i 4-pirydyloanalogów acyklicznych terpenów

Obecność pierścienia pirydynowego ma bardzo duży wpływ na właściwości sensoryczne otrzymanych związków. Aldehyd nikotynowy **1a** charakteryzował się zapachem silnym, aromatycznym, natomiast nienasycony keton **2a** przejawiał zapach słodki, landrynkowy. Aldehyd izonikotynowy **1b** posiadał silny, bardzo intensywny, nieprzyjemny mysi zapach i ta nuta utrzymywała się w syntetyzowanych związkach, przede wszystkim w ketonach **2b** i **3b**. Pirydyloanalogi wykazują swoiste zapachy lub są bezwonne i z całą pewnością można stwierdzić, iż nie posiadają zapachów zbliżonych do macierzystych terpenów. Ocena sensoryczna związków **4-6** została przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1

Właściwości sensoryczne

	Postać związku	Charakterystyka sensoryczna
 <p>3-metylo-5-(piryd-3-ylo)pent-1-en-3-ol (4a)</p>	Bezbarwna ciecz	Bez zapachu
 <p>3-metylo-5-(piryd-4-ylo)pent-1-en-3-ol (4b)</p>	Kryształy o kremowym zabarwieniu	Bez zapachu
 <p>6-metylo-8-(piryd-3-ylo)okt-5-en-2-on (5a)</p>	Gęsta ciecz o żółtym zabarwieniu	Zapach ziołowo-kwiatowy-waniliowy
 <p>6-metylo-8-(piryd-4-ylo)okt-5-en-2-on (5b)</p>	Klarowna, oleista ciecz o ciemnozielonym zabarwieniu	Zapach bardzo silny, mokrego drewna, mokrej ziemi, surowego ciasta
 <p>3,7-dimetylo-9-(piryd-3-ylo)nona-1,6-dien-3-ol (6a)</p>	Bezbarwna ciecz	Bez zapachu
 <p>3,7-dimetylo-9-(piryd-4-ylo)nona-1,6-dien-3-ol (6b)</p>	Gęsta, oleista ciecz o słomkowym zabarwieniu	Zapach korzenny, aromatyczny

Zsyntetyzowane analogi zostały również poddane badaniom aktywności przeciwdrobnoustrojowej w Instytucie Technologii Fermentacji i Mikrobiologii Politechniki Łódzkiej. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2
Aktywność przeciwdrobnoustrojowa MIC [$\mu\text{L}/\text{mL}$]

		linalol	4a	4b	geranylo- aceton	5a	5b	neroli- dol	6b
Bakterie gram-dodatnie	<i>Bacillus subtilis</i>	0,1	1.5	0.9	0.8	0.9	0.9	0.5	1.0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1	0.3	0.2	0.6	0.2	0.2	0.3	0.2
Bakterie gram-ujemne	<i>Escherichia coli</i>	0,2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,2	0.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.6
Drożdże	<i>Candida mycoderma</i>	2,0	1.0	0.6	0.6	0.6	0.8	0.6	0.2
Pleśnie	<i>Aspergillus niger</i>	0,3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.6	0.3
	<i>Penicillium expansum</i>	0,3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2

Pirydyloanalogi linalolu **4a,b** wykazują ogólnie niższe lub porównywalne aktywności bójcze w porównaniu z macierzystym terpenem. Wyjątek stanowi nieco wyższa aktywność w stosunku do drożdży *Candida mycoderma*. Analogi geranyloacetonu **5a,b** posiadają aktywności inhibujące wzrost drobnoustrojów na podobnym poziomie co geranyloaceton. Porównywalne aktywności ma również piryd-4-yloanalog nerolidolu **6b**, który wykazał trochę wyższą aktywność przeciwdrobnoustrojową niż nerolidol w stosunku do badanych bakterii gram-ujemnych, drożdży i pleśni.

3. Część eksperymentalna

Wykorzystano aldehydy: nikotynowy **1a** i izonikotynowy **1b** produkcji Sigma-Aldrich oraz stosowano rozpuszczalniki czyste, bez przygotowania.

Analizy GC na kolumnie kapilarnej wykonywano przy użyciu chromatografu gazowego firmy CARLO ERBA GC 6000 – VEGA z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym, wykorzystując kolumnę CPSIL 5CB (30 m); temperatura programowania 60-250°C (4°C/min); szybkość przepływu gazu nośnego N₂ ~ 1 ml/min. Analizy GC-MS zostały wykonane na chromatografie gazowym Trace GC Ultra, sprzężonym ze spektrometrem masowym DSQ II (Thermo Elektron), wyposażonym

w dozownik SSL i kolumnę Rtx-1ms (60 m). Analizy $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) i $^{13}\text{C-NMR}$ (62,9 MHz) wykonano na spektrometrze BRUKER DPX – 250 Avance.

4-(piryd-3-ylo)but-3-en-2-on (**2a**) i *4-(piryd-4-ylo)but-3-en-2-on* (**2b**): Przygotowanie ylidu (0,103 mola): W kolbie umieszczono 14,1 g K_2CO_3 i 50 ml wody. Po rozpuszczeniu K_2CO_3 dodano 100 ml THF oraz podczas mieszania porcjami dodawano 36,3 g chlorku acetylometylotrifenylofosfoniowego. Do tak przygotowanej mieszaniny wkroplono 10 g (0,093 mola) aldehydu **1** i kontynuowano mieszanie przez 3 h w temperaturze wrzenia. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahowano octanem etylu (200 ml). Warstwę wodną oddzielono, a do warstwy organicznej dodawano małymi porcjami 68,5 ml (0,112 mola) 5% wodnego roztworu HCl. Warstwę organiczną oddzielono, a do wodnej dodano 100 ml octanu etylu, po czym dosypywano małymi porcjami K_2CO_3 , aż do momentu uzyskania pH ~ 8 i przemyto 20 ml wody. Ekstrakt wysuszono bezwodnym MgSO_4 . Nienasycony keton **2** destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

2a: temp. wrzenia 119-122°C / 2 mmHg; wydajność – 68%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 2.40 (s, 3H), 6.75-6.82 (d, J=17.5 Hz), 7.48-7.54 (d, J=15 Hz), 7.35-7.36 (dd, J=8,5 Hz), 7.88-7.99 (dt, J=8,2 Hz), 8.61-8.64 (dd, J=5,2 Hz), 8.76-8.77 (d, J=2 Hz). MS (m/z): 147 (M^+ , 29), 132 (100), 104 (45), 78 (13), 43 (25), 51 (17).

2b: temp. wrzenia 117-120°C / 2 mmHg; temp. topnienia 28-30°C; wydajność – 60%. [dane literaturowe: temp wrzenia 108-110°C/0,1 mmHg][15]. $^1\text{H NMR}$ (δ): 2.42 (s, 3H), 6.86 (d, J=16.25 Hz), 7.41 (dd, J=4.5 Hz 1.75 Hz), 7.44 (d, J=16.5 Hz), 8.66 (dd, J=4.5 Hz 1.75 Hz). MS (m/z): 147 (M^+ , 35), 132 (100), 104 (21), 78 (14), 43 (14), 51 (12). IR (cm^{-1}): 3033, 1664, 1644, 1593-1497, 1411-1340, 977-966

4-(piryd-3-ylo)butan-2-on (**3a**) i *4-(piryd-4-ylo)butan-2-on* (**3b**): Do 1,2 g katalizatora Pd/C ostrożnie dodano kolejno 12 ml cykloheksenu i 1,2 g (0,008 mola) nienasyconego ketonu **2**. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez odpowiednio: 12 h dla ketonu **3a** i 30 h dla ketonu **3b**. Następnie odsączono katalizator i oddestylowano rozpuszczalnik. Produkt **3** destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

3a: temp. wrzenia 108-110°C / 1,8 mmHg; wydajność – 87%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 2.12 (s, 3H), 2.71-2.89 (m, 4H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 26.7, 30.0, 44.5, 123.4, 135.9, 136.4, 147.6, 149.8, 206.9. MS (m/z): 149 (M^+ , 21), 106 (100), 134 (71), 43 (62), 92 (24), 78 (14), 65 (10), 51 (9).

3b: $n_D^{20}=1,5143$, wydajność – 95%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 2.18 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 7.12 (dd, $J=4,5$ Hz 1.75 Hz), 8.66 (dd, $J=4,5$ Hz 1.75 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 27.4, 28.5, 42.0, 122.6, 148.5, 149.0, 205.3. MS (m/z): 149 (M^+ , 61), 106 (100), 43 (66), 78 (10), 51 (10), 134 (5), 65 (5), 92 (4). IR (cm^{-1}): 3027, 1700, 1600-1496, 1415-1356

3-metylo-5-(piryd-3-ylo)pent-1-en-3-ol (4a) i *3-metylo-5-(piryd-4-ylo)pent-1-en-3-ol (4b)*: W kolbie zabezpieczonej przed dostępem wilgoci umieszczono 101 ml (0,1 mola) 1M roztworu bromku winylomagnezowego w THF. W trakcie mieszania wkroplono 10 g (0,067 mola) nasyconego ketonu **3** rozpuszczonego w 20 ml THF, utrzymując temperaturę nie większą niż 40°C. Mieszanie kontynuowano przez 4 h. Następnie wkroplono 15 ml wody, a powstały biały galaretowaty osad rozpuszczono, dodając 50 ml nasyconego roztworu NH_4Cl . Po uzyskaniu klarownej warstwy organicznej przeniesiono mieszaninę do rozdzielacza i warstwę organiczną oddzielono od wodnej, a tę ostatnią ekstrahowano 3 x 40 ml octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemywano nasyconym roztworem NaCl do odczynu obojętnego i wysuszono bezwodnym MgSO_4 . Produkt **4** destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

4a: temp. wrzenia 125-131°C / 1,5 mmHg; wydajność – 85%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.37 (s, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 5.13 (d, $J=12,5$ Hz), 5.29 (d, $J=17,5$ Hz), 5.97 (dd, $J=17,5$ Hz 10 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 27.5, 28.1, 43.6, 72.8, 112.2, 123.2, 135.8, 137.8, 144.6, 147.0, 149.7. MS (m/z): 177 (M^+ , 1), 71 (100), 107 (84), 43 (24), 93 (16), 65 (14), 144 (10), 162 (8), 150 (5).

4b: temp. wrzenia 113-120°C / 0,6 mmHg; temp. topnienia 45-47°C; wydajność – 55%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.36 (s, 3H), 1.73-1.94 (m, 2H), 2.59-2.79 (m, 2H), 3.29 (s, 1H); 5.12 (dd, 1H, $J=10,75$ Hz 1.25 Hz), 5.30 (dd, 1H, $J=17,25$ Hz 1.25 Hz), 5.98 (dd, 1H, $J=17,25$ Hz 10.75 Hz), 7.11 (dd, 2H, $J=4,5$ Hz 1.75 Hz), 8.44 (dd, 2H, $J=4,5$ Hz 1.75 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 26.3, 27.9, 41.0, 70.2, 110.1, 122.1, 143.2, 147.0, 150.6. MS (m/z): 177 (M^+ , 0), 71 (100), 107 (87), 43 (29), 93 (19), 65 (10), 162 (8), 150 (5), 144 (4). IR (cm^{-1}): 3178, 3027, 2982-2868, 1600-1501, 1462-1372, 1113, 1029-1002, 977-966

6-metylo-8-(piryd-3-ylo)okt-5-en-2-on (5a) i *6-metylo-8-(piryd-4-ylo)okt-5-en-2-on (5b)*: W kolbie z nasadką mikrodestylacyjną zaopatrzoną w termometr umieszczono 8,7 g (0,049 mola) analogu **4** oraz 12,8 g (0,098 mola) acetylooctanu etylu. Roztwór ogrzewano do łagodnego wrzenia (170-180°C), w trakcie ogrzewania oddestylowywano etanol. Reakcję prowadzono do momentu zaniku wydzielania CO_2 . Następnie oddestylowano nadmiar acetylooctanu etylu i destylowano produkt **5** pod zmniejszonym ciśnieniem.

5a: temp. wrzenia 120-126°C / 0,4 mmHg; wydajność – 40%. ^1H NMR (δ): 1.67 *Z* / 1.72 *E* (s, 3H), 2.08 *Z* / 2.11 *E* (s, 3H), 2.22-2.28 (m, 4H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.67-2.70 (m, 2H), 5.03-5.11 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 8.41-8.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (δ): *Z*-izomer: 22.1, 23.3, 29.9, 31.1, 40.9, 43.5, 123.2, 124.8, 135.9, 136.9, 147.2, 149.9, 208.4, *E*-izomer: 15.9, 22.3, 29.9, 31.4, 40.9, 43.5, 123.2, 124.1, 134.7, 135.8, 137.3, 147.3, 149.9, 208.5. MS (m/z): *Z*-izomer: 217 (M^+ , 0), 93 (100), 43 (44), 65 (7), 174 (6), 160 (3), 144 (2), 130 (2), 106 (2), 117 (1), *E*-izomer: 217 (M^+ , 0), 93 (100), 43 (44), 65 (7), 174 (6), 160 (3), 144 (2), 130 (2), 106 (2), 117 (1).

5b: temp. wrzenia 146°C / 0,9 mmHg, $n_{\text{D}}^{20}=1,5190$; wydajność – 24%. ^1H NMR (δ): 1.66 *Z* / 1.71 *E* (s, 3H), 2.09 *Z* / 2.11 *E* (s, 3H), 2.22-2.31 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 5.01-5.13 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 8.46-8.50 (m, 2H). ^{13}C NMR (δ): *Z*-izomer: 15.8, 22.1, 29.7, 32.4, 33.2, 43.2, 123.8, 123.9, 134.2, 149.4, 150.9, 208.3, *E*-izomer: 21.9, 23.1, 29.7, 32.4, 33.5, 39.9, 123.7, 124.7, 134.5, 149.4, 150.8, 208.3. MS (m/z): *Z*-izomer: 217 (M^+ , 0), 93 (100), 43 (30), 106 (4), 65 (4), 160 (3), 174 (2), 144 (2), 130 (2), 117 (2), *E*-izomer: 217 (M^+ , 0), 93 (100), 43 (29), 106 (4), 65 (4), 144 (3), 174 (2), 160 (2), 130 (2), 117 (1). IR (cm^{-1}): 2926, 1700, 1600-1495, 1413-1359.

3,7-dimetylo-9-(piryd-4-ylo)nona-1,6-dien-3-ol (6a) i *3,7-dimetylo-9-(piryd-4-ylo)nona-1,6-dien-3-ol (6b)*: Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny jak w przypadku alkoholu **4**. Do 6,9 ml (0,0069 mola) 1M roztworu bromku winylomagnezowego w THF wkroplono 1 g (0,0046 mola) ketonu **5** rozpuszczonego w 2 ml THF, utrzymując temperaturę poniżej 40°C. Mieszanie kontynuowano przez 4 h. Następnie wkroplono 2 ml wody, a powstały biały galaretowaty osad rozpuszczono za pomocą 5 ml nasyconego roztworu NH_4Cl . Ekstrahowano 2 x 10 ml octanem etylu. Produkt **6** w celu oczyszczenia naniesiono na kolumnę o pojemności 25 ml wypełnionej w $\frac{3}{4}$ silikazelem nasączonym octanem etylu. Jako eluent stosowano octan etylu. Otrzymywane frakcje kontrolowano za pomocą TLC. Frakcje zawierające czysty produkt **6** połączono i oddestylowano rozpuszczalnik.

6a: wydajność – 92%. ^1H NMR (δ): 1.22 *Z* / 1.27 *E* (s, 3H), 1.72 *Z* / 1.55 *E* (s, 3H), 2.27-2.35 (m, 5H), 2.67-2.70 (m, 4H), 5.03-5.24 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.42-8.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (δ): *Z*-izomer: 22.4, 23.2, 27.8, 31.2, 33.4, 42.0, 73.1, 111.6, 125.6, 133.5, 135.9, 137.3, 144.9, 149.9, *E*-izomer: 15.9, 22.6, 27.8, 32.7, 31.5, 41.0, 41.9, 73.2, 110.6, 111.6, 123.1, 126.5, 133.8, 135.8, 144.9, 149.9.

6b: $n_D^{20}=1,5235$, wydajność – 88,5%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.25 *Z* / 1.28 *E* (s, 3H), 1.39-1.56 (m, 2H), 1.64 *Z* / 1.71 *E* (s, 3H), 1.89-2.10 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 3H, $\text{CH}_2 + \text{OH}$), 5.02-5.25 (m, 3H), 7.07-7.11 (m, 2H), 8.44-8.47 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): *Z*-izomer: 15.1, 21.7, 22.5, 31.8, 39.3, 41.4, 77.2, 110.6, 123.2, 125.3, 132.2, 144.8, 148.1, 150.6, *E*-izomer: 15.1, 21.9, 26.9, 32.7, 32.9, 41.7, 71.6, 110.6, 123.2, 126.1, 132.1, 141.2, 148.1, 150.7. MS (*m/z*): *Z*-izomer: 245 (M^+ , 0), 93 (100), 71 (27), 106 (15), 43 (14), 227 (8), 132 (7), 230 (4), 227 (4), 174 (4), 144 (2), *E*-izomer: 245 (M^+ , 0), 93 (100), 71 (26), 106 (16), 43 (14), 227 (7), 132 (6), 230 (4), 227 (4), 174 (4), 144 (4). IR (cm^{-1}): 3266, 2967-2926, 1603-1559, 1452-1366, 1112, 916

Literatura

- [1] **Rowe D.J.:** Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances. Blackwell Publishing (2005).
- [2] **Kołodziejczyk A.:** Naturalne związki organiczne, PWN, Warszawa (2004).
- [3] **Sikorski Z.E. (red.):** Chemia żywności, WN-T, (2000).
- [4] **Woliński J.:** Chemia organiczna podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa (1985).
- [5] **Foster A.B., Jarman M., Leung C.S., Rowlands M.G., Taylor G.N.:** Analogs of aminoglutethimide: selective inhibition of aromatase. *J. Med. Chem.*, **28**, 200-204 (1985).
- [6] **Boelens M.H., Genert L.J.:** Characterization and Sensory Properties of Volatile Nitrogen Compounds from Natural Isolates. *Perfumer & Flavorist*, **19**, 51-65, (1994).
- [7] **Wright J.:** Flavor Creation. Allured Publishing Corporation, (2005).
- [8] **Góra J., Lis A.:** Najcenniejsze olejki eteryczne. WUMK, Toruń, (2005).
- [9] **Bauer K., Garbe D., Surburg H.:** Common Fragrance and Flavor Material – Preparation, Properties and Uses. WILEY VCH, Weinheim (2001)
- [10] **Kraft P., Bajgrowicz J.A., Denis C., Fräter G.:** Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2980-3010, (2000).
- [11] **Fräter G., Bajgrowicz J.A., Kraft P.:** Fragrance Chemistry. *Tetrahedron*, **54**, 7633-7703, (1998).
- [12] **Matteoli U., Ciappa A., Bovo S., Bertoldini M., Scrivanti A.:** Asymmetric catalysis in fragrance chemistry: a new synthetic approach to enantiopure Phenoxanol[®], Citralis[®] and Citralis Nitrile[®]. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 797-802, (2007).
- [13] **Kula J., Sikora M., Hammad D., Bonikowski R., Balawejder M., Nowicki J.:** Synthesis of furyl analogues of acyclic monoterpenes. *Flavour Fragr. J.*, **20**, 487-491 (2005).
- [14] **Kula J., Sikora M., Majda T., Ulatowska-Wdowiak E., Tichek A.:** Nowy związek, analog cytronelolu. PL197719B1.
- [15] **Benington F., Morin R. D., Khaled M.A.:** An Efficient Procedure for the Synthesis of *trans*-2-, -3-, and -4-Pyridalacetones. *Synth. Commun.*, **14**, 619-620 (1984).

SYNTHESIS OF 3- AND 4-PYRIDYL ANALOGUES OF ACYCLIC MONOTERPENES – SENSORY PROPERTIES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Summary

Acyclic terpenes are basic components of fragrance compositions in many products. Starting from commercially available aldehydes: nicotinic and isonicotinic, the 3-pyridyl and 4-pyridyl analogues of linalool, geranyloacetone and nerolidol have been synthesized. In these compounds the isobutenyl moiety was replaced by a 3-, 4-pyridine substituent. The olfactory properties of new products are not corresponding of parent terpenes type. The antimicrobial activities of new compounds against pathogenic microflora have also been studied (showing MIC 0.2-1.0 $\mu\text{L}/\text{mL}$).