

Фиалка в парфюмерии. Ионы



Фиалка, Ио, Наполеон и Жозефина

Фиалка душистая (*Viola odorata*) – обожаемый во Франции цветок, который является символом города Тулузы.

Особую роль сыграли фиалки в судьбе Наполеона Бонапарта и Жозефины. Фиалка была символом жизни и счастья для **Жозефины Богарне** (ей в тюрьме подарили лесные фиалки, а на следующий день она вышла на свободу). Страсть Жозефины к фиалкам доходила до крайности: ее платья были затканы фиалками, фиолетовый был ее любимым цветом, а запах живых фиалок пропитывал все вокруг.

Поле смерти Жозефины **фиалка стала символом бонапартизма**. Когда 20 марта (в это время на юге Франции зацветают первые фиалки) **Наполеон** убежал с острова Эльба и появился среди ликующих ветеранов, они встретили его криками: «**Вот он, вот он, отец фиалки!**». Все бонапартисты носили фиалки в петлице; женщины украшали ими шляпы и корсажи. Даже дома и магазины были украшены фиалками в знак надежды на новую весну и возрождение империи.

А вот у древних греков фиалка считалась цветком печали и смерти; ею украшали могилы молодых девушек (кстати, могила Жозефины тоже утопала в фиалках). Одновременно фиалка была эмблемой города Афины – его символом была женщина с венком фиалок на голове.



Слева – картина Франсуа Лемуана «Юпитер и Ио» (1720). Зевс в виде облака и Ио (пока еще женщина, но скоро станет короной).

Справа – портрет Жозефины Богарне в венке из фиалок (и, видимо, чего-то еще).

Древние греки называли фиалку «**ио**» (ἰω), в честь **Ио**, жрицы богини Геры. Ио была дочерью речного бога Инаха, предка царей Аргоса. Жизнь у Ио была тяжелой, поскольку она

связалась с Зевсом, который бы нарциссом и абьюзером, и к тому же большим затейником. Сначала Зевс превратился в облако и овладел Ио (см. картину наверху). Затем, чтобы скрыть эту связь от своей ревливой жены Геры, **Зевс превратил Ио в корову** (корову, Карл!!!). Гера заставила мужа подарить ей эту корову и приставила к ней неусыпного стража Аргуса. Последнего убил посланец Зевса Гермес. Тогда Гера наслала гигантского овода, который долго гонял Ио по Европе, Азии и Африке, ё... Карл!!!

В своих скитаниях **корова Ио** совершила несколько географических открытий, названных в ее честь: она дошла **Ионического моря** и перешла пролив **Босфор** («**коровий брод**»). Наконец, на берегах Нила (уже в Африке, в Египте) Ио вновь стала женщиной и родила сына Элафа. Этот сын Ио и Зевса стал царём Египта и основателем его первой столицы – Мемфиса (это там, где знаменитые египетские пирамиды). **Вот казалось бы, и причем здесь фиалка?** Ну, у нас культа фиалок нет, нам не понять.

В связи с вышесказанным, **воссоздание аромата фиалки стало идеей-фикс для европейских парфюмеров**. Причем, в отличие от ландыша, **фиалковые одоранты можно извлечь из цветов фиалки, но лишь в небольших количествах**. Поэтому требовалось наладить синтез этих душистых веществ – а для начала установить их структуру.

Изучением фиалковых одорантов занимался выдающийся немецкий химик **Фердинанд Тиман**, один из отцов-основателей химии душистых веществ. Тиман разработал промышленный способ синтеза **кумарина**, а также установил строение **ванилина** и предложил несколько путей его синтеза (до этого ванилин был настолько дорог, что его хранили в сейфах).



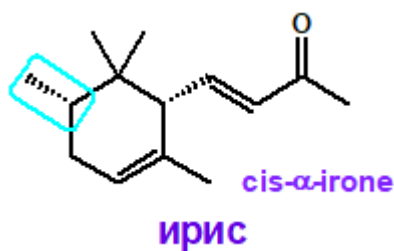
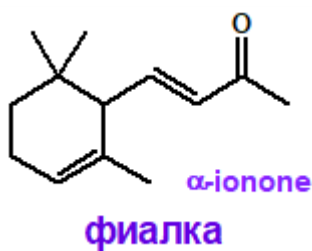
Фердинанд Тиман (Johann Karl Wilhelm Ferdinand Tiemann, 1848-1899)

Открытие фиалковых одорантов – это целая цепочка ляпов и везения, один из самых анекдотичных случаев в истории парфюмерной химии.

Воссоздание аромата фиалки. Серия неудач

Итак, в 1893 году Фердинанд Тиман, окрыленный успехом в деле изучения им **ванилина** (1874), решил найти вещества, придающие аромат фиалке. Для извлечения фиалковых одорантов требовалось дорогущее сырье – **абсолют фиалки** (концентрированный экстракт из цветков). Цветы фиалки содержат очень мало душистых веществ – для получения 1 кг абсолюта требуется аж 33 тонны лепестков! А потому **абсолют фиалки** имеет конскую цену – это вообще **один из самых дорогих парфюмерных материалов**.

Однако, как было хорошо известно, **запах абсолюта цветков фиалки очень похож на запах абсолюта корней ириса** (*Iris pallida*). Абсолют ириса гораздо более дешев; его получают из ферментированных ризом (подземных стеблей) ириса, выдержанных 3 года в сухом виде. Тиман решил, что **характерный запах абсолютов фиалки и ириса обусловлен одним и тем же веществом**, и вместо дорогущего абсолюта фиалки стал исследовать дешевый абсолют корней ириса. Это был **прокол №1**: как установят позже, за запах фиалки и ириса отвечают разные вещества, хотя и похожие по строению: в фиалке – **иононы**, а в ирисе – **ироны** (аналоги **иононов** с добавочным метилом в кольце):

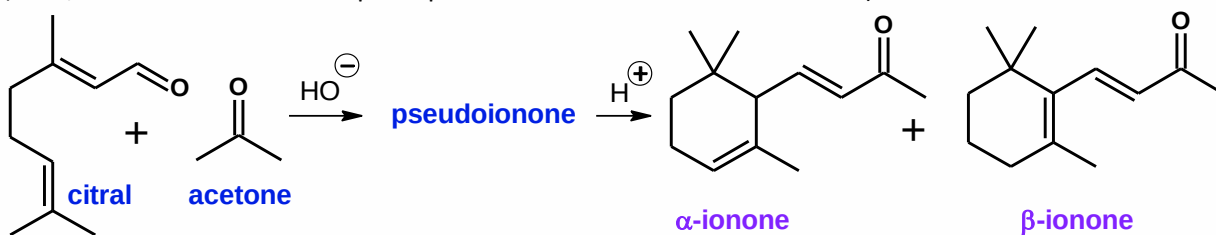


В отличие от фиалки, абсолют корней ириса содержит высокую концентрацию вещества с характерным «фиалковым» запахом (~ 70%). Фердинанд Тиман и его коллега Пауль Крюгер выделили это вещество и назвали его **ирон** (*irone*). Для установления структуры **ирона** был выполнен элементный анализ, который стал **проколом №2**: брутто-формулу ирона установили неверно – $C_{13}H_{20}O$ вместо $C_{14}H_{22}O$. Но ирония судьбы была в том, что **фиалковый ионон** (в отличие от ирисового ирона) **действительно имеет формулу $C_{13}H_{20}O$** !

Ученые попытались установить структуру **ирона** как тогда было принято – по продуктам окисления. Здесь они в очередной раз облажались (**прокол №3**), сделав вывод, что это ненасыщенный ациклический (то есть не содержащий цикла, что опять мимо) **кетон** (здесь попали). Анализ структуры предполагаемого кетона привел Тимана и Крюгера к мысли, что его можно получить **альдольно-кратоновой конденсацией цитраля с ацетоном**. Сказано – сделано: был проведен эксперимент по конденсации **цитраля с ацетоном**. Запах продукта разочарованные химики описали как «слабый, странный и имеющий мало общего с фиалками». На этом было принято решение признать фиаско и закончить исследования.

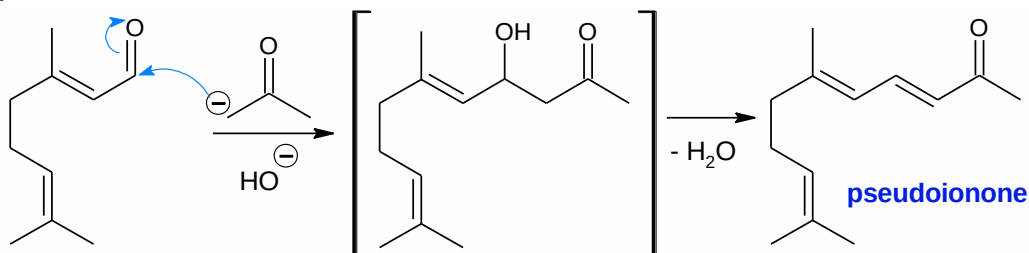
Воссоздание аромата фиалки. Счастливый случай

Но черная полоса не может длиться вечно, и дальше пошёл фарт. Всё, как обычно, произошло случайно. Закончив синтез, Тиман решил помыть реакционную колбу с остатками продукта конденсации серной кислотой. И едва ополоснув колбу кислотой, Тиман ощутил аромат цветущих фиалок! Продукт конденсации (сейчас его называют **псевдоионон**) в кислой среде превратился в вещество, которое действительно обладает фиалковым запахом и мало того – отвечает за запах реальной фиалки! Это душистое вещество назвали **иононом** (как выяснилось далее, это была смесь изомеров с различным положением C=C связи):



Задача 1. Напишите схему альдольно-кратоновой конденсации цитраля с ацетоном в соотношении 1:1 и структуру образующегося псевдоионона.

Ответ.



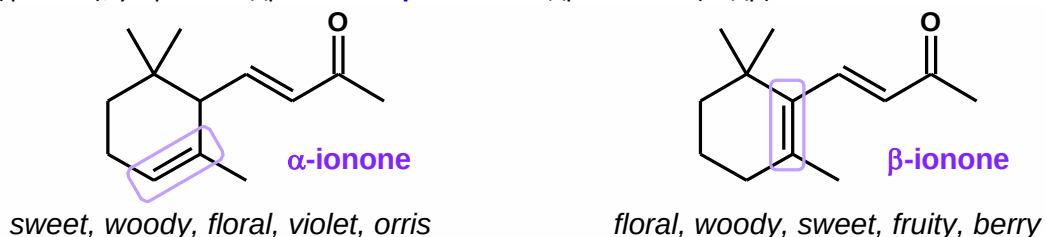
Но даже на этом цепочка нелепостей не закончилась. В 1951 году был опубликован обзор фиалковых одорантов, в котором утверждалось, что **иононы не встречаются в природе**. По

другим данным, в 1927 году Пенфолд обнаружил **β-ионон** в австралийском кустарнике *Boronia megastigma*. В 1937 году легендарный химик Леопольд Ружичка выделил из абсолюта фиалки кетон, который он назвал **пармон (Parmone)** – именно оно и считалась природным одорантом фиалки. И только с появлением новых методов анализа в 1972 году Олофф доказал, что пармон Ружички – это смесь изомерных **ионов** и **дигидроионов**. В любом случае, **ионы были сначала синтезированы Тиманом в 1893 году, и лишь затем найдены в природных эфирных маслах.**

А вот установить реальное строение «ирисового кетона» **ирона** смогли только в 1947 году химики компании **Givaudan** и, независимо от них, команда все того же Леопольда Ружички в компании **Firmenich**.

К настоящему времени известно, что **аромат фиалки формируют: на ~ 36% α-ионон, на ~ 21% β-ионон и на ~ 18% дигидро-β-ионон.** То есть на 75% запах фиалки определяют именно **ионы**. Кстати, данные соединения участвуют в формировании аромата многих цветов, не только фиалок.

На примере двух изомерных **ионов** можно рассмотреть влияние положения двойной C=C связи в молекуле на запах. У свежего и цветочного **α-ионона** более явно выражен цветочный аспект (фиалка), у ирисово-древесного **β-ионона** – древесный (кедр):



Ионы как одоранты имеют одну особенность – человек не привыкает к их аромату и может слышать его долгое время, в отличие от остальных запахов. Почему так происходит?

Человек (и не только он) быстро привыкает к любым запахам, переставая их слышать. Поскольку анализ запахов сильно утомляет мозг, те запахи, которые мозг регистрирует как постоянные и считает неопасными, он устраняет. Именно поэтому, кстати, после нанесения духов люди быстро привыкают к их аромату и перестают его замечать.

Однако **ионы необычно взаимодействуют с обонятельными рецепторами.** Они устраивают «короткое замыкание» обоняния, временно снижая чувствительность рецепторов при связывании. Поскольку это «отключение» временное, ионы вскоре вновь обнаруживаются обонянием и регистрируются мозгом как новый запах. В итоге **запах фиалки то исчезает, то снова появляется!**

Промышленный синтез ионов был налажен очень быстро. Уже в 1894 году появился первый фиалковый аромат Roger&Gallet **Vera Violetta** на основе синтетических **α- и β-ионов**. Парфюмеры жадно набросились на ставшие доступными фиалковые материалы. **В начале 20 века возникло огромное число духов с доминирующей нотой фиалки.** Ионы добавляли щедрой рукой – ведь они вызвали ассоциацию с красивой жизнью, с «дорого-богато».

Популярность **ионов** можно объяснить также их универсальностью: они сочетаются практически со всеми душистыми материалами. Без ионов невозможно представить парфюмерные аккорды розы, фрезии, чая, фруктов. К тому же, помимо парфюмерии и косметики (где они идут в качестве отдушек для мыл и кремов), ионы широко применяют как ароматизаторы в пищевой промышленности.

Композиция легендарного парфюма **«Красная Москва»** (1925, «Новая Заря») **состоит из ионов примерно на треть.** Культовым и вызвавшим волну подражаний в 1990-е стал аромат от Ланком **«Трезор»**, чей цветочный аккорд содержит внушительное количество **метилов**.



Промышленный синтез иононов

А теперь переходим от басен к химии. Промышленный синтез **ионона** основан на альдольно-кетоновой конденсации **цитраля** с **ацетоном** в водном растворе NaOH при 25°C. Затем продукт конденсации (**псевдоионон**) кипятят в толуоле в присутствии H_3PO_4 .

Псевдоионон при кислотном катализе циклизуется с образованием двух изомеров: **α -ионона** и **β -ионона**; при этом в присутствии конц. H_2SO_4 преимущественно образуется **β -ионон**, а в присутствии H_3PO_4 – более ценный для парфюмеров **α -ионон**. Разделение изомерных **ионов** основано на различной растворимости их гидросульфитных производных. Смесь **ионов** обрабатывают NaHSO_3 в присутствии солей аммония; полученные соли разделяют. Обратный процесс – разложение гидросульфитных производных с выделением свободных **ионов** – идет под действием слабого раствора NaOH или соды.

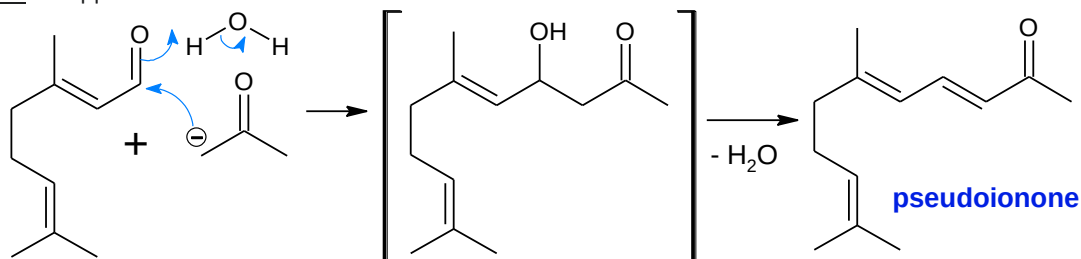
Задача 2. 1) Напишите схему альдольно-кетоновой конденсации **цитраля** с **ацетоном** (в соотношении 1:1) и структуру образующегося **псевдоионона**.

2) Предложите механизм циклизации **псевдоионона** в кислой среде в **ионы**.

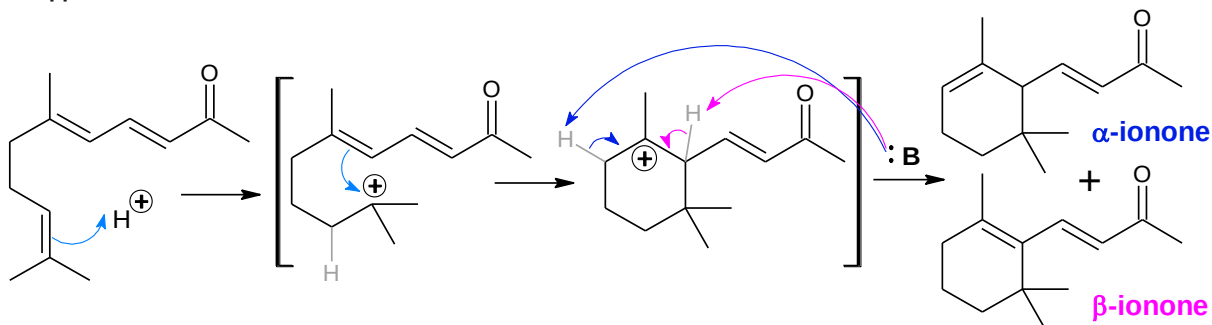
3) Какой из изомеров – **α -ионон** или **β -ионон** – может существовать в виде двух энантиомеров?

4) Нарисуйте продукт взаимодействия **α -ионона** с гидросульфитом натрия.

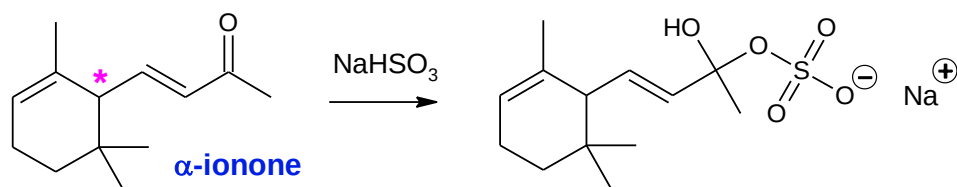
Ответ. 1. Здесь легко:



2. А вот здесь все о-о-очень сложно. Вот предполагаемый механизм циклизации в кислой среде **псевдоионона** в **ионы**:



3, 4) Асимметрический атом углерода есть только у **α -ионона** (помечен *). На его примере показано и гидросульфитное производное:



На волне повального увлечения фиалковыми одорантами химики вошли в раж и стали конденсировать **цитраль** с другими кетонами помимо **ацетона (диметилкетона)**. Выяснилось, что с **диэтил-** и **дипропилкетонам** (то есть с кетонами, у которых нет хотя бы одной метильной группы) конденсация идет очень трудно. Из **метилпропилкетона** получается продукт с сильным запахом фиалки (**этилионон**), а из **метилфенилкетона** (ацетофенона) – почти без запаха.

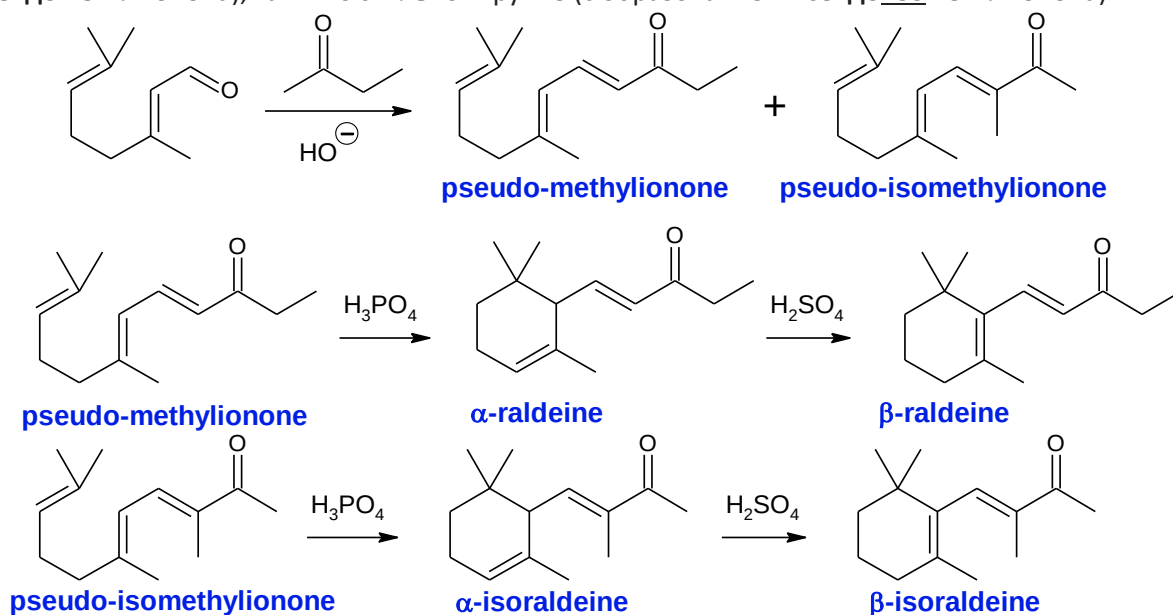
Конденсацией **цитрала** с **метилэтилкетонам** с последующей циклизацией были получены не найденные в природе **метилиононы** – **ральдеин** и **изоральдеин**, которые стали коммерчески успешными одорантами и выпускаются множеством компаний под разными торговыми марками. Поскольку в результате циклизации получается смесь большого числа изомеров, у разных фирм запах **метилиононов** может различаться (запах зависит от состава изомерной смеси, а тот от условий синтеза). Наиболее ценным из изомеров считается **α -изоральдеин** с запахом фиалки в 2-3 раза сильнее чем у **α -иона**.

В вышеупомянутой альдольно-кетоновой конденсации **цитрала** с **метилэтилкетонам** в щелочной среде получается не один продукт, а два – **псевдометилионон** (продукт реакции по CH_3 группе метилэтилкетона) и **псевдоизометилионон** (продукт реакции по CH_2 группе). Реакция в зависимости от щелочного агента может идти селективно: в присутствии RONa – по CH_3 группе, а в присутствии NaOH – по CH_2 группе. Последующая циклизация псевдометилиононов при катализе фосфорной кислотой приводит к **α -метилиононам**. Действием серной кислоты α -метилиононы изомеризуют в **β -метилиононы**.

Задача 3. 1) Напишите схему альдольно-кетоновой конденсации **цитрала** с **метилэтилкетонам** (в соотношении 1:1) в щелочной среде и структуры двух образующихся региоизомеров – **псевдометилионона** и **псевдоизометилионона**.

2) Напишите структуры продуктов циклизации псевдометилиононов в кислой среде: α - и β -ральдеинов и α - и β -изоральдеинов.

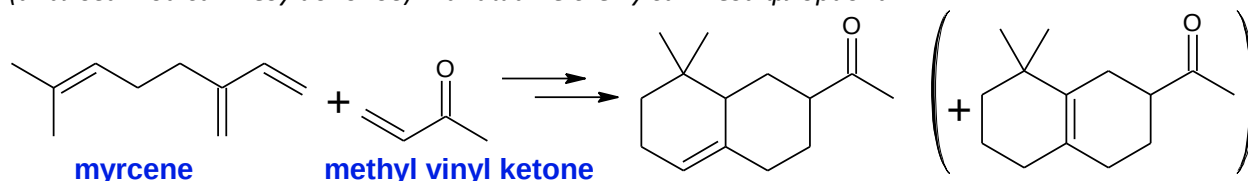
Ответ. Метилэтилкетон может конденсироваться как по метильной группе (с образованием **псевдометилионона**), так и по этильной группе (с образованием **псевдоизометилионона**):



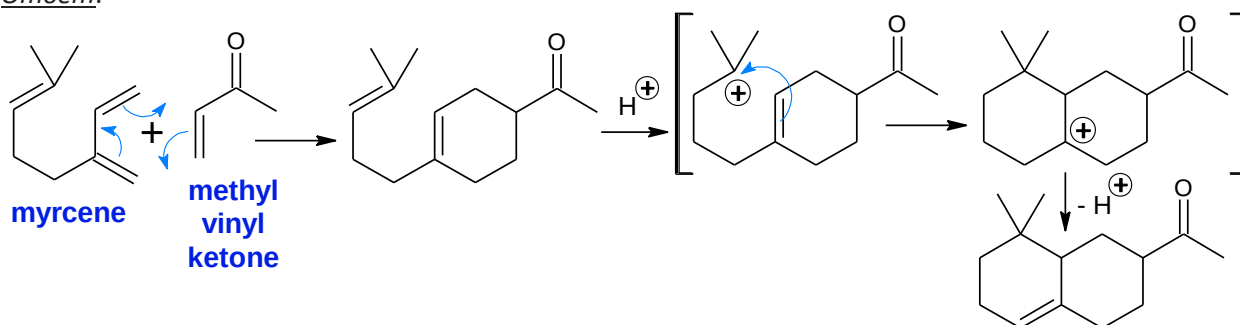
Метилиононы имеют следующие запахи:

α-метилюнон (α-ральдеин) – фруктово-древесный с нотой фиалки;
β-метилюнон (β-ральдеин) – древесный с оттенком кожи;
α-изометилюнон (α-изоральдеин) – наиболее близкий к запаху фиалки, интенсивный и нежный;
β-изометилюнон (β-изоральдеин) – древесный и ветиверовый.

Задача 4. Душистое вещество с фиалковым запахом **флорион** с бициклическим скелетом (впервые получено в СССР) синтезируют реакцией Дильса-Альдера **мирцена** с **метилвинилкетонам** с последующей циклизацией в присутствии ортофосфорной кислоты (аналогичной синтезу иононов). Напишите схему синтеза флориона:



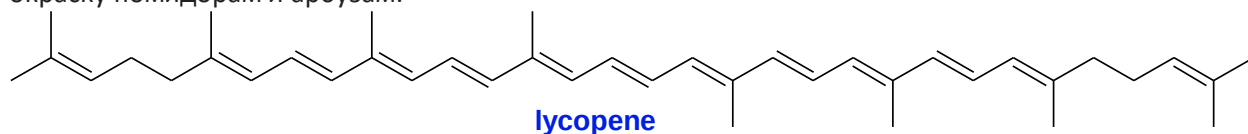
Ответ.



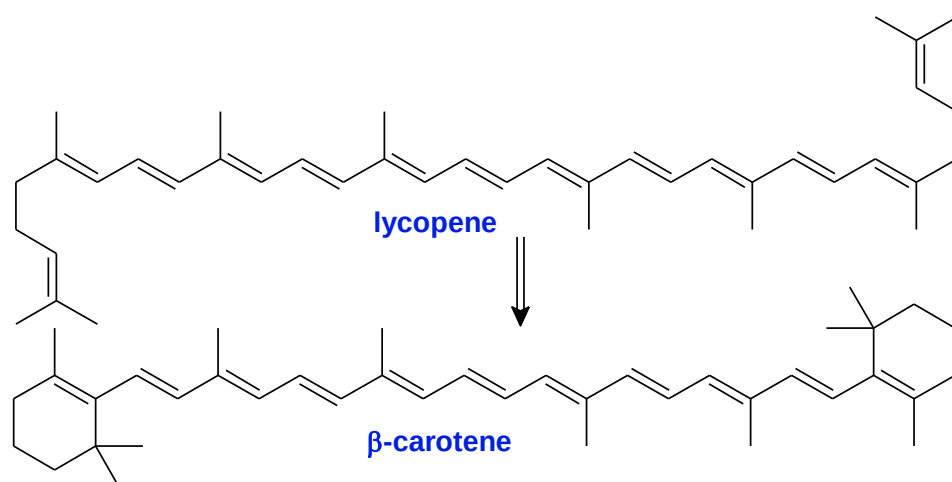
Биосинтез иононов

В природе **иононы** образуются в результате окислительного расщепления **каротина**. **Каротин** (от лат. *carota* «морковь») – это жёлто-оранжевый пигмент, придающий характерную окраску моркови; он является тетратерпеном и имеет состав **C₄₀H₅₆**. Помимо моркови, каротин содержится в листьях всех растений, а также в плодах – например, шиповника. В растениях **каротины** и **каротиноиды** выполняют функции антиоксидантов, защищая мембраны клеток от разрушительного действия свободных радикалов.

Каротины формально являются продуктами изомеризации и дегидрирования ациклического тетратерпена **ликопина**. **Ликопин** – это красно-фиолетовый пигмент, придающий окраску помидорам и арбузам:



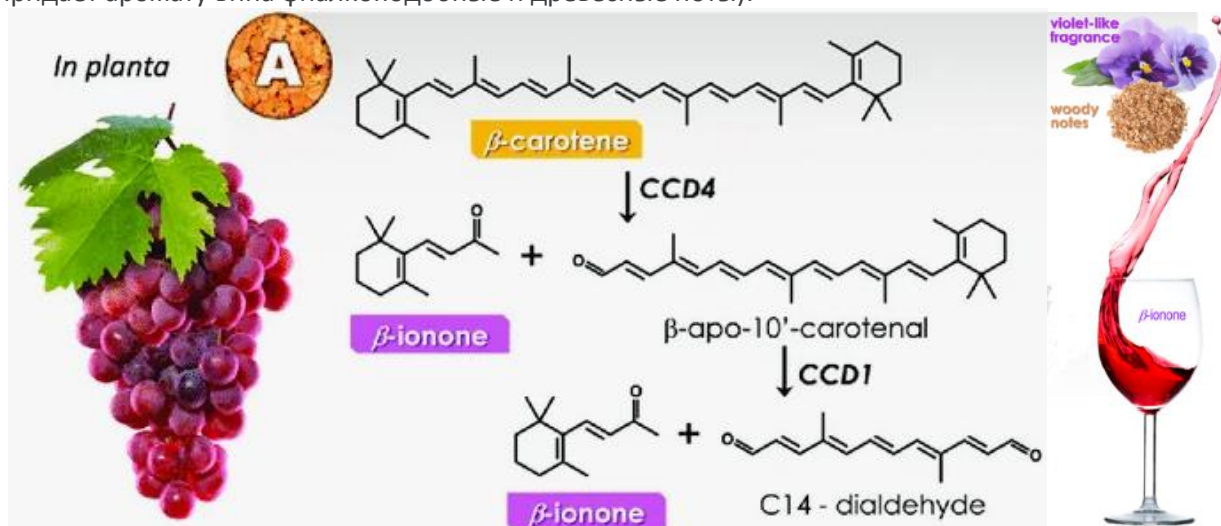
Концевые фрагменты **ликопина** могут замыкаться в циклы, чаще 6-членные – как в случае **каротина**. Различают два изомера каротина: **α-каротин** и **β-каротин (провитамин А)**. Два концевых фрагмента молекулы **β-каротина** структурно идентичны (в отличие от **α-каротина**):



Многие продукты окислительного расщепления **каротиноидов** являются душистыми веществами, определяющими запах цветов и пищевых продуктов – например, те же **иононы**, а также **дамасконы** и **дамасценоны**.

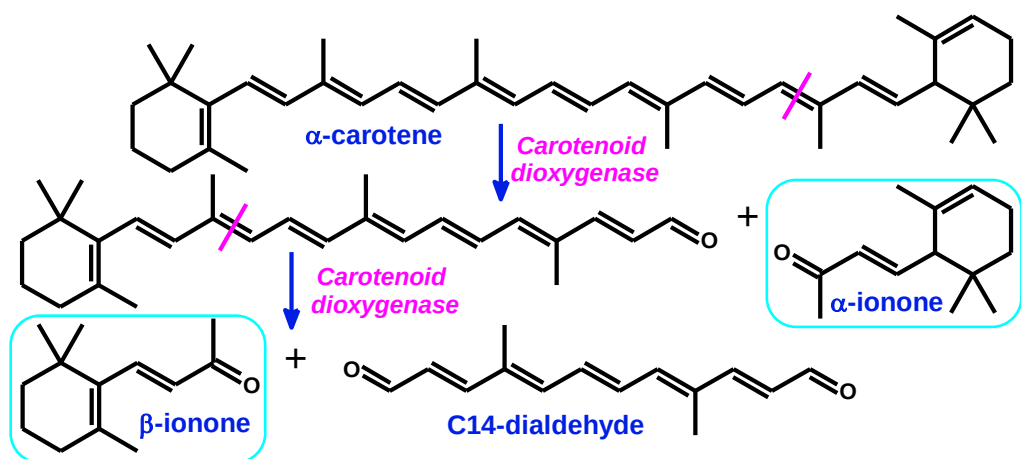
Для примера рассмотрим биосинтез **β-ионона** в растениях. **β-Ионон** образуется как побочный продукт действия на **β-каротин** ферментов – **каротиноид-расщепляющих диоксигеназ** (*carotenoid cleavage dioxygenases*, **CCDs**). Несмотря на одинаковые концевые фрагменты в **β-каротине**, их отщепление с образованием 2-х молекул **β-ионона** идет в две стадии и под действием разных ферментов. Вероятный путь деградации **β-каротина в растениях** включает последовательное действие двух групп **CCD**:

1. Сначала в **пластидах** (там гидрофобная среда) на **β-каротин** действует **CCD4** (в листьях и ягодах) или **CCD7** (в корнях и стебле).
2. Затем промежуточный метаболит переходит в **цитозоль** (там гидрофильная среда), где на него действует **CCD1**. Такое разделение субстратов и ферментов в пространстве и времени приводит к поэтапному высвобождению **β-ионона** (картинка взята из статьи про виноделие, где **β-ионон** придает аромату вина фиалкоподобные и древесные ноты):



Источник: J. Timmins, H. Kroukamp, I. Paulsen, I. Pretorius «The Sensory Significance of Apocarotenoids in Wine: Importance of Carotenoid Cleavage Dioxygenase 1 (CCD1) in the Production of β-Ionone» (Molecules 2020, 25, 2779)

При аналогичном расщеплении **α-каротина** из его двух разных концевых фрагментов образуются соответственно молекулы **α-** и **β-иононов**, причем также в две стадии:



Сейчас **иононы** можно получать с помощью биотехнологий. Так, в бактерию *Escherichia coli*, а затем и в дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* научились внедрять гены, отвечающие за выработку ферментов **CCD**. Затем эти ферменты могут высвободиться (например, в процессе виноделия), действуя на тот же **β -каротин** в винограде. При этом, в отличие от природных, в рекомбинантных системах **CCD1** действует на оба конца молекулы **β -каротина** одновременно:

