

JOANNA KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS, ANNA STOCHMAL

KLOWAMID I JEGO POCHODNE JAKO BIOAKTYWNE ROŚLINNE ZWIĄZKI FENOLOWE

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualne dane dotyczące aktywności biologicznej klowamidu i jego pochodnych, jako grupy bioaktywnych związków pochodzenia roślinnego. Klowamid jest pochodną kwasu kawowego o strukturze chemicznej podobnej do kwasu rozmarynowego. Właściwości biologiczne pochodnych klowamidu stanowią stosunkowo nowe zagadnienie w naukach o żywności. Wzrasta jednak zainteresowanie naukowców tą grupą substancji. Źródłem klowamidu i jego pochodnych w diecie człowieka są produkty zawierające kakao. Poza kakaowcem (*Theobroma cacao*) związki te są wytwarzane m.in. przez koniczyny *Trifolium pallidum* (brak polskiej nazwy) i *Trifolium pratense* (koniczyna łąkowa), a także rośliny z rodzaju *Capsicum* (papryka). W literaturze dotyczącej klowamidu i jego pochodnych wskazuje się na ich działanie przeciwutleniające, przeciwplytkowe (przeciwwakrzepowe), przeciwzapalne, a nawet przeciwnowotworowe. Sugeruje się, że klowamid i jego pochodne mogą być w przyszłości wykorzystane w przemyśle spożywczym, jak również w opracowaniu nowych strategii profilaktycznych i leczniczych chroniących zdrowie człowieka.

Słowa kluczowe: klowamid, pochodzenie roślinne, aktywność biologiczna, właściwości przeciwutleniające

Wprowadzenie

Klowamid (N-kawoilo-L-3,4-dihydroksyfenyloalanina, N-kawoildopamina, N-kawoilo-L-DOPA) jest naturalnym, roślinnym związkiem fenolowym – pochodną kwasu kawowego (3,4-dihydroksycynamonowego) – wykazującym znaczne podobieństwo strukturalne do kwasu rozmarynowego. Po raz pierwszy klowamid zidentyfikowano w koniczynie łąkowej (koniczynie czerwonej – *Trifolium pratense*) [22], stąd też pochodzi nazwa tego związku i jego pochodnych (*clovamide/clovamides* – od ang. *clover* – koniczyna).

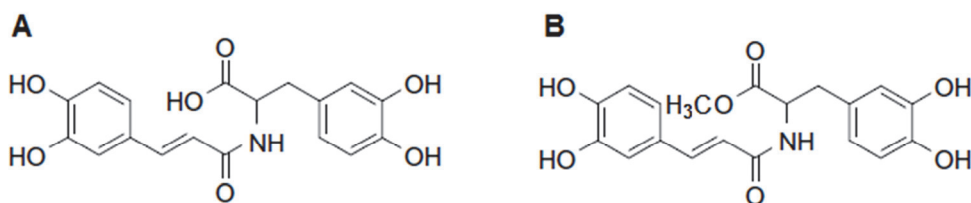
Dr J. Kołodziejczyk-Czepas, Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, prof. dr hab. A. Stochmal, Zakład Biochemii i Jakości Plonów, Instytut Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Czartoryskich 8, 24-100 Puławy.
Kontakt: joannak@biol.uni.lodz.pl

Klowamid i substancje pokrewne syntetyzowane są w wyniku tworzenia wiązania amidowego pomiędzy grupami karboksylowymi kwasów fenylopropenowych, a grupami aminowymi tyrozyny lub jej pochodnych – głównie tyraminy i dopaminy [12]. Związki te należą do metabolitów wtórnych, chroniących tkanki roślinne przed patogenami. Pomimo rosnącego zainteresowania naturalnymi fenolokwasami i ich aktywnością biologiczną [5], rola fenoli klowamidowych jako bioaktywnych składników żywności oraz ich wpływ na zdrowie ludzi stanowią nowe zagadnienia badawcze.

W pracy dokonano przeglądu aktualnych danych dotyczących aktywności biologicznej klowamidu i jego pochodnych w aspekcie możliwości wykorzystania tych związków w przemyśle spożywczym, zwłaszcza w działaniach prozdrowotnych.

Naturalne źródła związków klowamidowych

Źródłem klowamidu i jego pochodnych w diecie człowieka są najczęściej produkty zawierające kakao. Do celów naukowych klowamid izolowany jest z ziaren kakaowca (*Theobroma cacao*). Zawierają one $1,36 \div 2,64$ mg klowamidu/kg suchej masy niepalonego, fermentowanego ziarna, ale jego zawartość zmniejsza się znacząco podczas procesu palenia [1]. Obecność związków klowamidowych stwierdzono także w ziarnach kawy Robusta [3]. Innymi gatunkami syntetyzującymi te substancje są m.in. rośliny z rodzaju *Capsicum* (papryka). W czosnku występuje natomiast N-feruloilotyramina, również zaliczana do związków klowamidowych [14].



Rys. 1. Struktura klowamidu (A) i estru metylowego klowamidu (B)

Fig. 1. Structure of clovamide (A) and clovamide methyl ester (B)

Źródło: / Source:

Modyfikacja własna na podstawie [8] / The authors' own modification on the basis of [8].

Najbogatszym źródłem klowamidów są jednak nadziemne części koniczyny. Spośród 57 gatunków tej rośliny, przebadanych przez Oleszka i wsp. [11] pod względem zawartości związków fenolowych, w pięciu stwierdzono znacznie większą zawartość klowamidu i jego metylowej pochodnej (rys. 1, tab. 1) niż w ziarnach kakaowca [1]. W częściach nadziemnych tych gatunków koniczyny zawartość klowamidów stanowiła $15 \div 37$ % ogólnej ilości związków fenolowych (tab. 1). Największą zawartością tych substancji charakteryzują się części nadziemne koniczyny *T. pallidum* (brak polskiej nazwy) [20].

Tabela 1. Zawartość klowamidów w nadziemnych częściach wybranych gatunków koniczyny
 Table 1. Content of clovamide in aerial parts of selected clover species

<i>Trifolium</i> species	Zawartość klowamidów [mg/g s.m.] Content of clovamide [mg/g dm]	Zawartość związków fenolowych [mg/g s.m.] Content of phenolic compounds [mg/g dm]	Udział klowamidów w sumarycznej zawartości fenoli [%] Percent content of clovamide in total phenols [%]
<i>T. pallidum</i>	12,94	35,06	36,9
<i>T. isodon</i>	9,90	54,77	18,1
<i>T. pratense</i> ss. <i>Sativum</i>	7,91	40,33	19,6
<i>T. squarrosum</i>	7,83	51,77	15,1
<i>T. clypeatum</i>	7,75	27,36	28,3

Źródło: [20] / Source: [20]

Metabolizm związków klowamidowych

Zarówno klowamid, jak i deoksyklowamid (N-*p*-kumaroilo-tyrozyna) wywołują po spożyciu uczucie ściągania w ustach. Charakteryzują się one niskim progiem wy-czuwalnego efektu ściągającego, w zakresie stężeń rzędu kilkudziesięciu $\mu\text{mol/l}$ [19]. Trwają badania dotyczące biodostępności naturalnych pochodnych fenylopropanoido-wych (w tym klowamidów) i ich metabolizmu. W badaniach *in vivo* na myszach wyka-zano w osoczu krwi obecność N-kawoilotyraminy dostarczonej drogą pokarmową [12]. Natomiast w pracach dotyczących absorpcji koniugatów fenylopropanoidowych z ami-nokwasami (NPAs, ang. *N-phenylpropenoyl-L-amino acids*) po spożyciu napoju na bazie kakao stwierdzono, że w odróżnieniu od innych grup roślinnych (poli)fenoli, NPAs nie są metabolizowane szlakiem *O*-glukuronidacji, nie ulegają też sulfonowaniu. Prawdopodobnie w przemianach metabolicznych tych związków istotną rolę odgrywa proces *O*-metylacji lub redukcji w części fenylopropanoidowej [19].

Aktywność biologiczna klowamidu i jego pochodnych

Właściwości przeciwutleniające

Jedne z pierwszych doniesień dotyczących przeciwutleniających właściwości klowamidu i jego pochodnych opublikowali Sanbogi i wsp. [18] w roku 1998. Wyka-zali oni aktywność przeciwutleniającą *in vitro* klowamidu i deoksyklowamidu, wyizo-lowanych z ziaren kakaowca, ocenianą w różnych układach doświadczalnych. Silne właściwości przeciwutleniające stwierdzono na podstawie wyników oznaczeń utlenia-nia kwasu linolowego oraz substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym

(TBARS, ang. *thiobarbituric acid-reactive substances*), jako markera peroksydacji lipidów błon erytrocytów oraz mikrosomów. W układzie z kwasem linolowym klowamid wykazywał silniejsze właściwości przeciwutleniające niż inne roślinne polifenole, takie jak: epikatechina, katechina, kwercetyna, 3-glikozyd kwercetyny, 3-*O*-glikozyd kwercetyny, 3-*O*-arabinozyd kwercetyny oraz dideoksyklowamid (kolejność wymienionych związków odpowiada efektywności ich działania). Ocena peroksydacji lipidów błon erytrocytów wykazała porównywalną efektywność klowamidu, epikatechiny, katechiny i kwercetyny, natomiast 3-*O*-glikozyd kwercetyny, 3-*O*-arabinozyd kwercetyny oraz dideoksyklowamid wykazywały słabsze właściwości przeciwutleniające. Podobne wyniki uzyskano w doświadczeniach *in vitro* obejmujących utlenianie mikrosomów. Locatelli i wsp. [8] podali, że zdolność do neutralizacji wolnych rodników przez klowamid kształtowała się na poziomie porównywalnym z kwasem rozmarynowym i kawowym, ale przewyższała efektywność działania przeciwrodnikowego naturalnych i syntetycznych przeciwutleniaczy, takich jak: (-)-epikatechina, kempferol, troloks czy butylohydroksyanizol (BHA, stosowany jako dodatek do żywności: E-320). W opublikowanych wynikach doświadczeń z wykorzystaniem liposomów, wspomniani badacze stwierdzili także przeciwutleniające właściwości klowamidu oraz ekstraktu z ziaren kakaowca [9]. Przeprowadzono także badania porównawcze, dotyczące działania przeciwutleniającego klowamidu, epikatechiny oraz metanolowego ekstraktu z nasion kakaowca, na modelowym układzie linii komórkowych: monocytów oraz kardiomiocytów H9c2, w warunkach stresu oksydacyjnego. Zarówno klowamid, jak i ekstrakt z ziaren kakaowca (choć w mniejszym zakresie) wykazywały znaczącą aktywność przeciwzapalną oraz przeciwutleniającą. Stwierdzono znaczne zmniejszenie generowania anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\bullet-}$), będącego jedną z ważniejszych reaktywnych form tlenu (RFT), powstających w organizmach żywych. Ponadto zaobserwowano hamujący wpływ badanych substancji na wytwarzanie RFT w kardiomiocytach. Wstępne badania ich potencjalnego ochronnego wpływu na kardiomiocyty wykazały również ograniczenie procesu apoptozy przez klowamid i epikatechinę [2].

W badaniach porównawczych Marinova i wsp. [10] oceniano aktywność przeciwutleniającą amidowych pochodnych kwasów cynamonowych i hydroksycynamonowych: kawoilodopaminy, cynamoilodopaminy, *p*-kumaroilodopaminy, feruloilodopaminy, sinapoilodopaminy, kawoilotyraminy i kawoilotryptaminy w zapobieganiu autoksydacji triacylogliceroli oleju słonecznikowego. Badane związki wykazywały aktywność przeciwutleniającą porównywalną lub wyższą niż kwas kawowy, zastosowany jako związek referencyjny. Najsilniejszą aktywność wykazywała jednak kawoilodopamina (klowamid). Działanie przeciwutleniające wykazują także estrowe pochodne klowamidu: N-kawoilo-L-tyrozyna i N-kawoilo-L-dihydroksyfenyloalanina, które badano pod względem ich przydatności jako potencjalnych dodatków do żywności, zabezpieczających tłuszcze przed utlenianiem. Stwierdzono, że substancje te mogą

chronić lipidy (olej sojowy) przed autooksydacją. Badane związki wykazywały znaczącą aktywność przeciwrodnikową (oznaczenia z zastosowaniem rodnika DPPH[•] – rodnik 2,2-difenylo-1-pikrylhydrazylowy) i anionorodnika ponadtlenkowego (O₂^{•-}) na poziomie porównywalnym lub przewyższającym efektywność działania znanych przeciwutleniaczy – α -tokoferolu i kwasu askorbinowego [7].

Właściwości przeciwutleniające wykazano ponadto w badaniach dotyczących właściwości biologicznych frakcji klowamidowej ekstraktu uzyskanego z koniczyny *T. pallidum*. Części nadziemne tej rośliny zawierają znaczne ilości klowamidu (0,58 g/g s.m.) oraz jego estru metylowego (0,16 g/g s.m.). Badany ekstrakt wykazywał wyraźne działanie przeciwutleniające w ochronie lipidowych i białkowych składników osocza oraz płytek krwi, w warunkach stresu oksydacyjnego *in vitro* wywołanego działaniem nadtlenoazotynu (ONOO⁻) [6]. W badaniach *in vitro* stwierdzono ponadto neuroprotektoryjne działanie klowamidu, które może być częściowo wynikiem jego działania przeciwutleniającego. W doświadczeniach z wykorzystaniem 3 różnych modeli badawczych komórek ludzkiego nerwiaka (*neuroblastoma*): (1) komórek SH-SY5Y poddanych ekspozycji na stres oksydacyjny, (2) linii komórkowej SK-N-BE traktowanej L-glutaminianem oraz (3) komórek linii SH-SY5Y w warunkach niedotlenienia i reperfuzyj ocenie poddawano ochronne działanie klowamidu oraz kwasu rozmarynowego. Stwierdzono wyraźny efekt neuroprotektoryjny obu związków, sięgający 40 ÷ 60 % redukcji śmiertelności komórek [4].

Aktywność przeciwzapalna

Związki klowamidowe stanowią najsłabiej poznaną grupę fenolowych składników kakao, mogą jednak stanowić ważny składnik przyczyniający się do ogólnego korzystnego, prozdrowotnego działania pochodzących z niego produktów spożywczych (takich jak np. gorzka czekolada). Badania porównawcze działania izolowanego klowamidu oraz ekstraktów uzyskanych z palonych i niepalonych ziaren kakaowca potwierdziły ich działanie przeciwzapalne. W doświadczeniach porównawczych *in vitro*, prowadzonych na ludzkich monocytach, najsilniejszy efekt przeciwzapalny zaobserwowano w próbkach inkubowanych z klowamidem [23]. Natomiast Park i wsp. [13] wykazali, że w badaniach *in vitro* klowamid wykazuje zdolność wiązania się z domeną src SH2 (domena homologiczna do produktu onkogenu *src*), stanowiącą funkcjonalnie ważny fragment wielu białek biorących udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych, m.in. w różnorodnych stanach zapalnych. Obecnie w naukach biologicznych i medycznych poszukuje się związków, które, wiążąc się w sposób specyficzny z domeną SH₂ białek sygnałowych, umożliwiłyby blokowanie niepożądanych szlaków, odgrywających ważną rolę w patofizjologii chorób nowotworowych, zaburzeń autoimmunologicznych oraz przewlekłych procesów zapalnych.

Działanie przeciwplatek

Interesującym aspektem korzystnego wpływu związków klowamidowych na zdrowie człowieka jest ich potencjalne ochronne działanie na układ sercowo-naczyniowy. Ze względu na istotną rolę płytek krwi w patofizjologii chorób układu krążenia prowadzone są liczne prace badawcze dotyczące możliwości profilaktycznego zapobiegania ich aktywacji. W projektowaniu strategii profilaktycznych, których celem jest zapobieganie nadmiernej aktywacji płytek krwi, zwraca się szczególną uwagę na dietę bogatą w naturalne polifenole [21]. Wykazano właściwości przeciwplatekowe klowamidu (N-kawoildopaminy) oraz N-kumaroildopaminy [16]. Związki te hamowały aktywację płytek krwi oraz ich interakcje z leukocytami w warunkach *in vitro*. Przy 0,05 μM (0,018 $\mu\text{g/ml}$) stężeniu badanych pochodnych stwierdzono zmniejszenie ekspresji selektyny P (markera aktywacji płytek krwi) o około 30 %. Efekt przeciwplatekowy potwierdzono również doświadczeniami *in vivo*, w których drogą pokarmową podawano myszom klowamid w dawce 50 i 100 $\mu\text{g}/35$ g masy ciała. Hamujące działanie badanych związków było częściowo znoszone poprzez zastosowanie antagonistów receptorów β_2 -adrenoengicznych, dlatego też sugeruje się udział tych receptorów w obserwowanej inhibicji. Struktura klowamidu jest podobna do niektórych ligandów receptorów β -adrenoengicznych (np. dobutaminy, denopaminy – stosowanych jako leki kardiostimulujące). Dlatego też klowamid i jego pochodne, takie jak N-kumaroildopamina, mogą działać jako agoniści tych receptorów. Efekt przeciwplatekowy klowamidu może być również wynikiem hamowania aktywności cyklooksygenazy (COX), enzymu katalizującego powstawanie różnorodnych biologicznie aktywnych prostanooidów, m.in. związków stymulujących aktywację płytek krwi (tromboksan A_2) oraz biorących udział w procesach zapalnych (prostaglandyny) [13].

Działanie przeciwnowotworowe

Efekt przeciwnowotworowy jest jak do tej pory najsłabiej poznana aktywnością związków klowamidowych. Park i Schoene [15] wskazują na możliwość hamowania proliferacji komórek nowotworowych przez N-kumaroilotyraminę – badania z wykorzystaniem komórek linii U937 (komórki ludzkiej białaczki monoblastycznej) oraz Jurkat (linia limfocytów T ostrej ludzkiej białaczki limfoblastycznej). Prawdopodobnym mechanizmem działania tego związku jest zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie S na skutek inhibicji aktywacji białkowych kinaz tyrozynowych.

Podsumowanie

Aktywność biologiczna klowamidu i jego pochodnych jest dopiero poznawana – większość dostępnych danych pochodzi z ostatnich kilku lat. Literatura dotycząca związków klowamidowych i ich korzystnego działania obejmuje doniesienia potwier-

dzające przede wszystkim ich aktywność przeciwutleniającą, ale przybywa też publikacji wskazujących na inne korzystne efekty działania tych związków, takich jak właściwości przeciwpłytkowe (przeciwzakrzepowe), przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe.

Literatura

- [1] Arlorio M., Locatelli M., Travaglia F., Coisson J.D., Del Grosso E., Minassi A., Appendino G., Martelli A.: Roasting impact on the contents of clovamide (N-caffeoyl-L-DOPA) and the antioxidant activity of cocoa beans (*Theobroma cacao* L.). *Food Chem.*, 2008, **106**, 967-975.
- [2] Arlorio M., Coisson J.D., Travaglia F., Locatelli M., Bordiga M., Zamperone A., Pietronave S., Brunelleschi S., Prat M.: Radical scavenging capacity of cocoa polyphenols triggers anti-inflammatory properties in human monocytes and allows protective effects on H9c2 cardiomyoblast exposed to oxidative stress. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 2011, **61 (suppl 1)**, 22-23.
- [3] Clifford M.N., Kellard B., Ah-Sing E.: Caffeoyltyrosine from green robusta coffee beans. *Phytochemistry*, 1989, **28**, 1989-1990.
- [4] Fallarini S., Miglio G., Paoletti T., Minassi A., Amoruso A., Bardelli C., Brunelleschi S., Lombardi G.: Clovamide and acid induce neuroprotective effects in *in vitro* models of neuronal death. *Brit. J. Pharmacol.*, 2009, **157**, 1072-1084.
- [5] Gawlik-Dziki U. Fenolokwasy jako bioaktywne składniki żywności. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2004, **4 (41)**, 29-40.
- [6] Kołodziejczyk J., Olas B., Wachowicz B., Szajwaj B., Stochmal A., Oleszek W.: Clovamide-rich extract from *Trifolium pallidum* reduces oxidative stress-induced damage to blood platelets and plasma. *J. Physiol. Biochem.*, 2011, **67**, 391-399.
- [7] Ley J.P., Bertram H.J.: Synthesis of lipophilic clovamide derivatives and their antioxidative potential against lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.*, 2003, **51**, 4596-4602.
- [8] Locatelli M., Gindro R., Travaglia F., Coisson J.-D., Rinaldi M., Arlorio M.: Study of the DPPH[•]-scavenging activity: development of a free software for the correct interpretation of data. *Food Chem.*, 2009, **114**, 889-897.
- [9] Locatelli M., Travaglia F., Giovannelli L., Coisson J.D., Bordiga M., Pattarino F., Arlorio M.: Clovamide and phenolics from cocoa beans (*Theobroma cacao* L.) inhibit lipid peroxidation in liposomal systems. *Food Res. Int.* 2013, **50**, 129-134.
- [10] Marinova E., Georgiev L., Totseva I., Seizova K., Milkova T.: Antioxidant activity and mechanism of action of some synthesised phenolic acid amides of aromatic amines. *Czech J. Food Sci.*, 2013, **31**, 5-13.
- [11] Oleszek W., Stochmal A., Janda B.: Concentration of isoflavones and other phenolics in the aerial parts of *Trifolium* species. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, **55**, 8095-8100.
- [12] Park J.B.: Quantitation of clovamide-type phenylpropanoic acid amides in cells and plasma using high-performance liquid chromatography with a coulometric electrochemical detector. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, **53**, 8135-8140.
- [13] Park J.B.: Caffeodymine from cocoa has COX inhibitory activity suppressing the expression of a platelet activation marker, P-selectin. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, **55**, 2171-2175.
- [14] Park J.B.: Isolation and characterization of N-Feruloyltyramine as the P-selectin expression suppressor from garlic (*Allium sativum*). *J. Agric. Food Chem.*, 2009, **57 (19)**, 8868-8872.

- [15] Park J.B., Schoene N.: Synthesis and characterization of N-coumaroyltyramine as a potent phytochemical which arrests human transformed cells via inhibiting protein tyrosine kinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, **292**, 1104-1110.
- [16] Park J.B., Schoene N.: Clovamide-type phenylpropenoic acid amides, N-coumaroyldopamine and N-caffeoyldopamine, inhibit platelet-leukocyte interactions via suppressing P-selectin expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2006, **317**, 813-819.
- [17] Park S.-H., Oh H.-S., Kang M.-A., Cho H., Prasad J.B., Won J., Lee K.-H.: The structure-activity relationship of the series of non-peptide small antagonists for p56lck SH2 domain. *Bioorganic Med. Chem.*, 2007, **15**, 3938-3950.
- [18] Sanbongi C., Osakabe N., Natsume M., Takizawa T., Gomi S., Osawa T.: Antioxidative polyphenols isolated from *Theobroma cacao*. *J. Agric. Food Chem.*, 1998, **46**, 454-457.
- [19] Stark T., Lang R., Keller D., Hense A., Hofmann T.: Absorption of N-phenylpropenoyl-L-amino acids in healthy humans by oral administration of cocoa (*Theobroma cacao*). *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008, **52**, 1201-1214.
- [20] Szajwaj B., Moldoch J., Masullo M., Piacente S., Oleszek W., Stochmal A.: Amides and esters of phenylpropenoic acids from the aerial parts of *Trifolium pallidum*. *Nat. Prod. Commun.*, 2011, **6** (9), 1293-1296.
- [21] Vasanthi H.R., ShriShriMal N., Das D.K.: Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Curr. Med. Chem.*, 2012, **19**, 2242-2251.
- [22] Yoshihara T., Yoshikawa H., Sakamura S., Sakuma T.: Clovamides: L-DOPA conjugated with *trans*- and *cis*-caffeic acids in red clover. *Agric. Biol. Chem.*, 1974, **38**, 1107-1109.
- [23] Zeng H.-W., Locatelli M., Bardelli C., Amoroso A., Coisson J.D., Travaglia F., Arlorio M., Brunelleschi S.: Anti-inflammatory properties of clovamide and *Theobroma cacao* phenolic extracts in human monocytes: evaluation of respiratory burst, cytokine release, NF- κ B activation, and PPAR γ modulation. *J. Agric. Food Chem.*, 2011, **59**, 5342-5350.

CLOVAMIDE AND ITS DERIVATIVES AS BIOACTIVE PHENOLIC COMPOUNDS OF PLANT ORIGIN

S u m m a r y

In the paper, there are presented up to date data on the biological activity of clovamide and its derivatives as a group of bioactive compounds of plant origin. Clovamide is a derivative of caffeic acid and its chemical structure is similar to that of the rosmarinic acid. Biological properties of the clovamide-type compounds are a relatively new issue in the biological and medicinal sciences. However, scientists show a growing interest in that group of substances. In the human diet, products containing cocoa are a source of clovamide and its derivatives. In addition to *Theobroma cacao*, those compounds are also synthesized, among other things, by *Trifolium pallidum* clover and *Trifolium pratense* (red clover), and species of the *Capsicum* genus. The reference literature on clovamide and its derivatives points to their antioxidative, antiplatelet (antithrombotic), anti-inflammatory, and even anticancer action. It is suggested that, in the future, those properties might be utilized in the food and cosmetic industry as well as when developing new prophylactic and therapeutic strategies to protect human health.

Key words: clovamide, plant origin, biological activity, antioxidant properties ☒