

**Общая характеристика кумаринов. Классификация, биосинтез, физико-химические свойства, распространение, применение в медицине.**

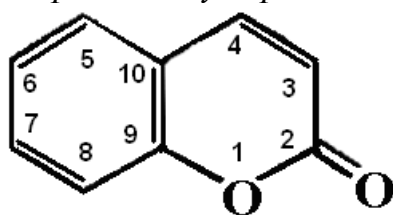
### Кумарины

**Кумарины** - природные соединения, в основе которых лежит 9,10-бензо-альфа-пирон (лактон кислоты *цис-орто*-гидроксикоричной).

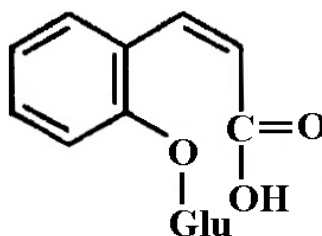
Впервые кумарин выделен в индивидуальном виде из плодов южно-американского дерева - *Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd. (сем. Fabaceae) в 1820 году Фогелем. По местному названию дерева «кумаруна» вещество и было названо кумарином.

Все известные кумарины в зависимости от их химической структуры делят на следующие группы:

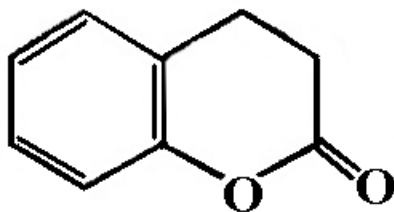
#### 1. Простые кумарины и их гликозиды:



Кумарин



Мелилотозид

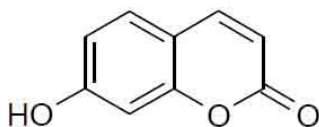


Дигидрокумарин

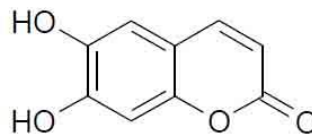
(содержатся в траве донника лекарственного и донника рослого)

#### 2. Гидрокси-, метокси- (алкокси-) и метилendigидроксикумарины и их гликозиды.

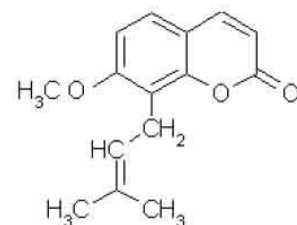
Заместители могут быть в бензольном или пирановом кольце, а также в обоих кольцах одновременно.



Умбеллиферон



Эскулетин

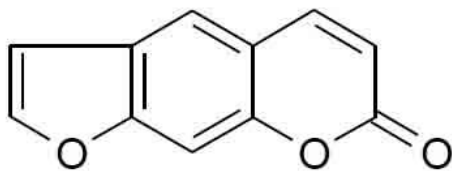


Остхол

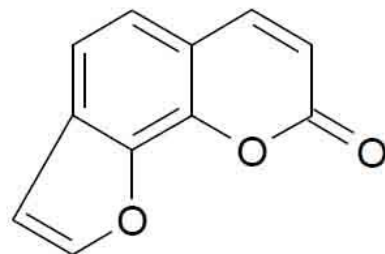
#### 3. Фурокумарины.

Соединения, которые образуются в результате конденсации кумаринов с фурановым циклом.

В зависимости от расположения фуранового кольца делятся на производные псоралена (фурановое ядро сконденсировано с кумарином в 6,7-положении) и производные ангелицина (изопсоралена), у которых фурановое кольцо сконденсировано с кумарином в 7,8-положении.



Псорален  
(6,7-фурукумарин)

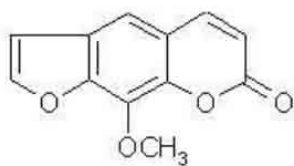


Ангелицин  
(7,8-фурукумарин)

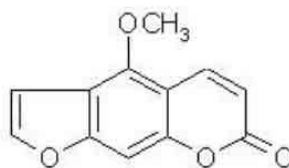
(содержится в листьях инжира, плодах псоралеи костянковой)  
(содержится в плодах пастернака посевного)

К производным псоралена относятся его метоксипроизводные:

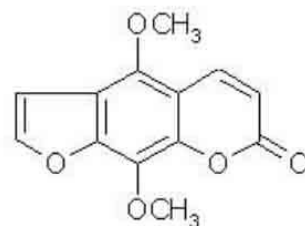
К производным псоралена относятся его метоксипроизводные:



Ксантотоксин



Бергаптен

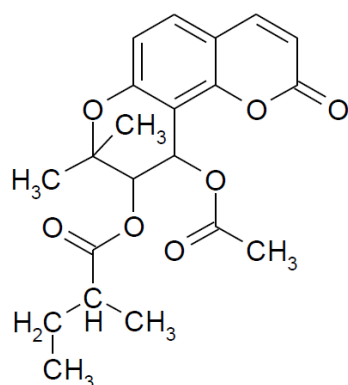


Изопимпинеллин

(содержатся в плодах пастернака, амми большой, листьях инжира)

Фурукумарины - самая многочисленная группа, широко представленная в семействах зонтичных и бобовых.

4. *Пиранокумарины.*



Виснадин

(содержится в корневищах и корнях вздутоплодника сибирского и плодах укропа огородного)

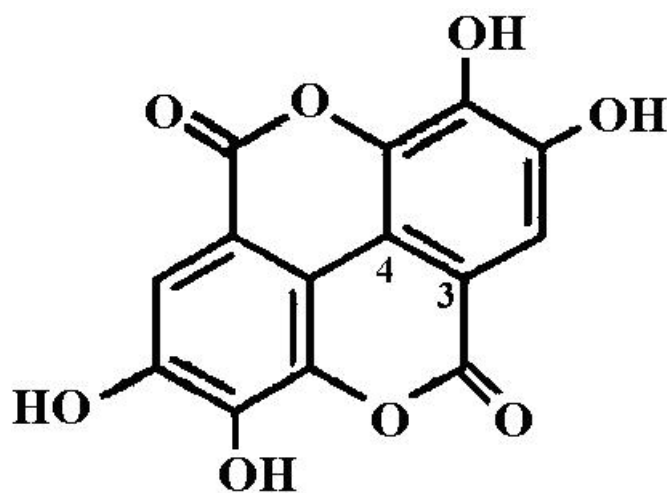
Содержат ядро пирана, сконденсированное с кумарином в 5,6-, 6,7-, 7,8- положениях, имеют заместители в пирановом, бензольном или пирановом кольце.

Виснадин

(содержится в корневищах и корнях вздутоплодника сибирского и плодах укропа огородного)

#### 5. Бензокумарины.

Содержат бензольное кольцо, сконденсированное с кумарином в 3,4-положении.

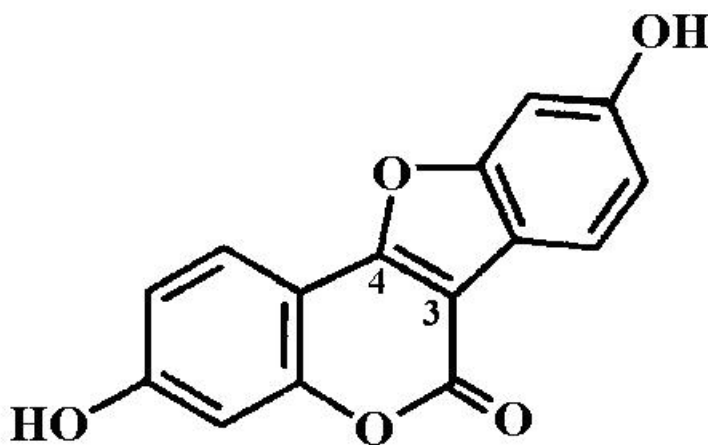


Эллаговая кислота

Занимают промежуточное положение между кумаринами и гидроксibenзойными кислотами. Эллаговая кислота является структурным элементом гидролизующих дубильных веществ. Содержится в растениях семейства розоцветных (кровахлебка лекарственная, лапчатка прямостоячая).

#### 6. Куместаны.

Кумарины, содержащие систему бензофурана, сконденсированную с кумарином в 3,4-положении.



Куместрол

(содержится в траве клевера лугового, обладает эстрогенной активностью)

Кумарины широко распространены в растительном мире, особенно среди представителей семейств зонтичных, бобовых, рутовых. В природе чаще всего встречаются наиболее простые производные кумарина и фурукумарина. Основное количество представителей соединений этой группы найдено в свободном состоянии и лишь незначительное число в виде гликозидов.

Кумарины локализуются в различных органах растений, чаще всего в корнях, коре, плодах. Содержание кумаринов в разных растениях колеблется от 0,2 до 10 %, причем часто можно встретить 5-10 кумаринов различной структуры в одном растении.

Качественный и количественный состав кумаринов различен у разных видов внутри одного рода; он изменяется также в онтогенезе растения.

Роль кумаринов в жизнедеятельности растений еще недостаточно выяснена. Согласно существующим в настоящее время теориям одни кумарины являются стимуляторами роста растений, другие, наоборот, ингибиторами роста. Считают также, что кумарины защищают растения от некоторых вирусных заболеваний, а также от чрезмерного солнечного облучения.

### **Сырьевая база растений, содержащих кумарины**

Лекарственное сырье заготавливают как от дикорастущих, так и культивируемых лекарственных растений. В диком виде произрастают:

- вздутоплодник сибирский растет в горно-степных районах юга Восточной Сибири по склонам сопок, в степи;
- донник лекарственный растет по лугам, на пустырях в лесостепной и степной зонах европейской части России и в Сибири;
- пастернак посевной встречается (в одичавшем виде) на лугах и травянистых склонах, среди кустарников, как сорняк в европейской части России и в Сибири в лесной и лесостепной зонах; заготовку сырья с

дикорастущих растений не производят. Пастернак посевной возделывают как пищевое растение.

Культивируют растения иноземной флоры:

- конский каштан возделывают как декоративное растение (родина – Европа (Балканы));

- амми большая - возделывают в Краснодарском крае (Северный Кавказ) как промышленную культуру (родина - страны Средиземноморья).

Импортируют сырье смоковницы обыкновенной (инжир) из Средней Азии и Грузии.

### **Особенности сбора, сушки и хранения сырья, содержащего кумарины**

Заготовку сырья, содержащего кумарины, проводят с соблюдением определенных правил техники безопасности. Кумарины обладают способностью повышать чувствительность кожи к действию УФ-лучей. В солнечную погоду даже незначительное прикосновение к содержащим кумарины растениям может вызвать ожоги. Поэтому, в целях соблюдения техники безопасности, сбор сырья проводят в сухую, но не солнечную погоду, с использованием рукавиц.

Траву донника заготавливают в период цветения, после сушки сырье обмолачивают.

Листья инжира собирают осенью, после заготовки плодов.

Плоды пастернака и амми большой заготавливают в период восковой спелости, семена конского каштана собирают в период созревания.

Подземные органы заготавливают в конце лета и осенью.

Сушат сырье в тени или в сушилках при температуре 50-60 °С.

Хранят сырье в хорошо проветриваемых помещениях без доступа солнечного света.

### **Физико-химические свойства кумаринов**

**Физические свойства.** Выделенные в индивидуальном состоянии кумарины представляют собой кристаллические вещества, бесцветные или слегка желтоватые.

Они обладают приятным запахом, напоминающим запах свежего сена. Кумарины хорошо растворимы в органических растворителях: хлороформе, эфире диэтиловом, спиртах этиловом и метиловом, а также жирах и жирных маслах. В воде кумарины в большинстве случаев нерастворимы; гликозиды же их, как правило, растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях.

При нагревании до 100 °С кумарины возгоняются с образованием игольчатых кристаллов.

Многие кумарины проявляют очень характерную флуоресценцию (голубую, синюю, фиолетовую, зеленую или желтую) в УФ-свете в нейтральных спиртовых растворах, растворах щелочей и кислоте серной концентрированной.

Флуоресценция усиливается при обработке щелочами или парами аммиака.

Особенно интенсивно флуоресцируют производные умбеллиферона (7-гидроксикумарина), проявляя ярко-голубую флуоресценцию, что связано с образованием хиноидной структуры в щелочной среде. В УФ- и ИК-областях имеют характерные спектры поглощения.

**Химические свойства** обусловлены наличием бензольного и лактонного (пиронового) колец. Кумарины вступают в реакции:

1. Реакция разрыва лактонного кольца (лактонная проба). Основана на разрыве лактонного кольца под действием щелочи с образованием солей кислоты *орто*- гидроксикоричной (*орто*-кумаровой), растворимых в воде, которые легко окисляются до соединений хиноидной структуры, имеющих желтый цвет. Реакция обратима, т.е. под действием кислот лактонное кольцо вновь замыкается, образуя исходный кумарин. Лактонное кольцо не раскрывается при кипячении с водой и при воздействии карбонатов щелочных металлов.

Это одна из наиболее характерных реакций на кумарины, которая используется как для обнаружения кумаринов в сырье, так и для их очистки.

2. Реакция азосочетания с солями диазония. Продукты щелочного гидролиза (после раскрытия лактонного кольца) образуют в слабощелочной среде соли кислоты *цис-орто*-гидроксикоричной (кумаринаты), фенольный гидроксил которой ориентирует азогруппу в *орто*- или *пара*-положение 6 или 8 с образованием азокрасителя. При избытке диазореактива образуются бидиазосоединения. Окраска азокрасителя зависит от заместителей в исходном кумарине и может варьировать от коричнево-красной до вишневой.

3. Реакция сплавления со щелочью. При сплавлении с кристаллическим натрия гидроксидом происходит разрыв лактонного кольца с образованием простых фенолов (например, резорцина).

4. При повышенном давлении и в присутствии катализатора возможно присоединение водорода в положении 3,4 и гидрирование двойных связей в ароматическом кольце.

### **Пути использования сырья, содержащего кумарины**

Сырье, содержащее кумарины, поступает в основном на химико-фармацевтические предприятия, где получают готовые лекарственные средства.

Траву донника отпускают без рецепта врача как лекарственное средство.

#### **1. Экстемпоральные лекарственные формы:**

- настой травы донника;
- успокоительный сбор (травы донника).

#### **2. Экстракционные препараты:**

- «Эскузан ликвидум» (Германия) - водно-спиртовой экстракт семян конского каштана (по 20 мл);
- «Эскузан» - водно-спиртовой экстракт семян конского каштана, выпускается в виде драже.

#### **3. Препараты, получаемые на химико-фармацевтических заводах.**

##### **3.1. Препараты, содержащие сумму веществ:**

- «Эсфлазид» - сумма сапонинов и кумаринов (из семян) и флавоноидов (из листьев) конского каштана (табл. 0,1 N 30);
- «Бероксан» - смесь ксантотоксина и бергаптена из плодов пастернака посевного (табл. 0,02 N 50; 0,25 % и 0,5 % растворы по 50 мл).
- «Аммифурин» - смесь бергаптена, ксантотоксина и изопимпинеллина из сырья амми большой (табл. 0,02 N 100; 0,3 % раствор по 50 мл);
- «Псоберан» - смесь фурукумаринов псоралена и бергаптена, выделенных из листьев инжира (табл. 0,01 N 50; 0,1 % раствор по 50 мл).
- «Фловерин» - смесь пиранокумаринов (дигидросамидина и виснадина) из корневищ и корней вздутоплодника сибирского (табл. 0,05 N 100).

### 3.2. Комплексные препараты:

- «Сафинор» - входят: фловерин, сапарал, рибоксин и калия оротат (табл. 0,65 N 50).

## Медицинское применение сырья и препаратов, содержащих кумарины

Природные производные кумарина обладают многосторонней биологической активностью.

1. Сырье, содержащее простые кумарины, обладает **мягчительным** действием. Траву донника используют в виде припарок, способствующих вскрытию и рассасыванию нарывов. Также она входит в состав успокоительных сборов, проявляет успокаивающее, противосудорожное и антикоагулянтное действие. Трава донника обладает противовоспалительным, венотонизирующим, анальгезирующим, фибринолитическим и спазмолитическим действием.

2. Сырье, содержащее гидроксикумарины, обладает **антикоагулянтным** действием, гидроксикумарины препятствуют свертываемости крови, оказывают венотонизирующее и Р-витаминное действие. Для профилактики и лечения тромбозов, тромбозов, тромбозов, тромбозов, тромбозов назначают препараты «Эсфлазид», «Эскузан», «Эскузан».

### 3. Фотосенсибилизирующее (антилейкодермическое) действие.

Фурукумарины обладают способностью повышать чувствительность кожи к действию УФ-лучей, стимулировать образование пигмента меланина (т.е. способствовать восстановлению пигментации кожи и волос). Также фурукумарины способствуют росту волос. Для лечения болезни витилиго (лейкодермия), гнездной плешивости, тотального облысения, псориаза назначают препараты «Бероксан»,

«Псорален», «Аммифурин», «Псоберан». Применяют за 30 минут до еды внутрь или наружно, затем облучают ртутно-кварцевой лампой или летом выходят на солнце. Побочное действие - гепатотоксическое.

4. **Коронарорасширяющее и спазмолитическое** действие. Характерно для пиранокумаринов и некоторых фурукумаринов, на основе которых созданы препараты:

- «Фловерин» - применяют при неспецифических ангиоспазмах и эндартериитах различной этиологии;

- «Сафинор» - применяют при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, тяжелых заболеваниях и нагрузках, которые сопровождаются астеноневротическими реакциями и вегетативной дистонией; для лечения алкоголизма и абстинентных состояний.

**Методы химического анализа кумаринов в лекарственном растительном сырье. Хромоны. Общая характеристика и применение в медицине.**

**Оценка качества сырья, содержащего кумарины. Методы анализа**

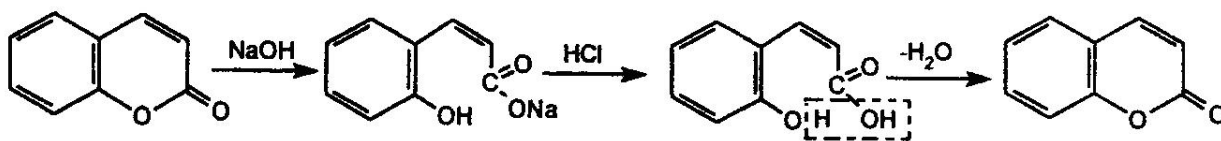
Выделяют кумарины из сырья экстракцией органическими растворителями, чаще всего метанолом или этанолом. Спиртовое извлечение очищают от сопутствующих веществ осаждением раствором свинца ацетата основного.

#### **Качественный анализ**

Проводят качественные реакции и хроматографическое исследование, используя способность кумаринов:

- вступать в реакцию разрыва лактонного кольца (лактонная проба);
- давать окрашенные растворы с диазосоединениями;
- флуоресцировать в УФ-свете.

1. *Лактонная проба* (предложена Г.А. Кузнецовой). Реакция проводится с контрольным опытом. Извлечение, содержащее кумарины, наливают в две пробирки. В одну из них добавляют несколько капель 10 % раствора натрия гидроксида. Обе пробирки нагревают на водяной бане, затем в обе прибавляют по 5 мл дистиллированной воды и хорошо перемешивают. Если в пробирке, куда добавляли щелочь, раствор остался желтым и прозрачным, значит, реакция положительная, так как образуется желтая растворимая в воде соль кислоты кумаровой. В контрольной пробирке при добавлении воды раствор мутнеет, кумарины не растворяются в воде и выпадают в осадок. При подкислении щелочного раствора лактонное кольцо замыкается, и кумарины выпадают в осадок.



2. *Реакция образования азокрасителя.* Реакция проводится с продуктами, полученными после разрыва лактонного кольца. В пробирку добавляют несколько капель свежеприготовленного диазореактива. Чаще всего в качестве диазореактива используют диазотированную кислоту сульфаниловую. При наличии кумаринов раствор приобретает коричнево-красную или вишневую окраску (образуется азокраситель).

3. *Реакция микросублимации.* Поскольку, как было отмечено выше, при нагревании до 100 °С кумарины возгоняются с образованием игольчатых кристаллов, для обнаружения их в сырье можно использовать реакцию микросублимации (методика – как для антраценпроизводных).



Игольчатые кристаллы (возгон) растворяются в спирте, затем проводится диазореакция.

Для идентификации кумаринов используют методы бумажной и тонкослойной хроматографии. При этом используют системы растворителей:

- н-гексан-бензол-метанол (5:4:1);
- петролейный эфир-бензол-метанол (5:4:1);
- н-бутанол-кислота уксусная-вода (4:1:5).

После высушивания хроматограммы сначала просматривают в УФ-свете. Кумарины в зависимости от структуры имеют голубую, синюю, фиолетовую, зеленую, желтую флуоресценцию. Флуоресцирующие пятна кумаринов отмечают, и хроматограммы обрабатывают 10 % спиртовым раствором щелочи, после чего их высушивают в сушильном шкафу при температуре 110-120 °С в течение 2-3 мин и вновь просматривают в УФ-свете (как правило, флуоресценция усиливается). Затем хроматограммы опрыскивают свежеприготовленным реактивом Паули по Кутачеку (диазореактивом), от действия которого кумарины, в зависимости от структуры, окрашиваются в оранжевый, красно-оранжевый и фиолетовый цвета.

#### ***Количественное определение***

По существующей нормативной документации для количественного определения кумаринов в лекарственном растительном сырье используют физико-химические методы анализа.

1. *Полярографический метод.* Основан на восстановлении кумаринов на ртутно-капельном электроде в *альфа*-пироновом кольце по месту двойной связи в положении 3,4. Присоединяют галоген - йод, в качестве реактива используют тетраэтиламмония йодид.

Используют для определения содержания фурукумаринов в плодах пастернака посевного. Содержание кумаринов в пересчете на ксантотоксин не менее 1 %.

2. *Спектрофотометрический метод.* Основан на способности кумаринов поглощать монохроматический свет при определенной длине волны в зависимости от концентрации исследуемого раствора.

Используют для определения содержания простых кумаринов в траве донника лекарственного (не менее 0,4 %) и пиранокумаринов в корневищах и корнях вздутоплодника сибирского (не менее 3 %). Получают хлороформное извлечение из сырья и измеряют у него оптическую плотность с помощью спектрофотометра.

3. *Хроматоспектрофотометрический метод.* Применяют для определения содержания фурукумаринов в плодах амми большой, псоралеи костянковой и листьях инжира.

Стадии определения:

1. Получение хлороформного извлечения из сырья.
2. Разделение суммы кумаринов методом хроматографии на бумаге в системе растворителей, указанной в нормативной документации.
3. Идентификация кумаринов в УФ-свете по характерному свечению.

4. Элюирование веществ с бумаги. Каждое вещество отдельно элюируют 95 % этанолом.

5. Измерение оптической плотности растворов с помощью спектрофотометра при длине волны, указанной в нормативной документации.

6. Расчет содержания каждого соединения с учетом удельного показателя поглощения.

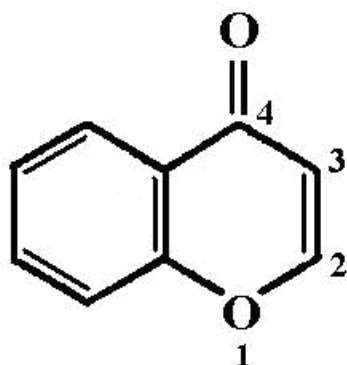
Плоды амми большой: бергаптена и изопимпинеллина не менее 0,6 %.

Плоды псоралеи костянковой: псоралена и изопсоралена не менее 0,9 %.

Листья инжира: псоралена и бергаптена не менее 0,7 %, отдельно псоралена не менее 0,42 %.

### Хромоны

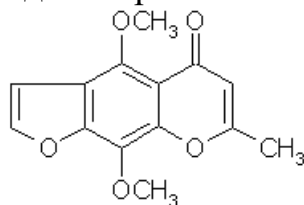
**Хромоны** - это природные фенольные гетероциклические соединения, производные бензо-*гамма*-пирона.



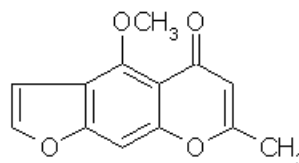
Хромон

По своей структуре хромоны близки к кумаринам и флавоноидам, но в природе встречаются реже. В настоящее время известно более 50 производных хромона.

Подобно кумаринам, хромоны могут образовывать гидрокси-, метоксипроизводные. При конденсации с бензольным, пирановым или фурановым кольцами образуют разнообразные производные (соответственно бензо-, пирано- или фуранохромоны). Медицинское значение из производных хромонов имеют пока только фуранохромоны.



Келлин



Виснагин

Фуранохромоны содержатся в плодах виснаги морковевидной (амми зубной).

**Физические и химические свойства хромонов. Оценка качества сырья, содержащего хромоны. Методы анализа**

**Физические свойства.** Фуранохромоны - белые или желтоватые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса. Нерастворимы в воде,

хорошо растворимы в органических растворителях (эфир, хлороформ, метанол, этанол).

Большинство хромонов флуоресцируют в УФ-свете желтым или желто-зеленым цветом. Интенсивность флуоресценции усиливается под воздействием паров аммиака или после обработки спиртовыми растворами щелочей. В отличие от кумаринов, хромоны усиливают флуоресценцию в УФ-свете после обработки кислотой серной. Также отличаются от кумаринов по спектрам поглощения.

**Химические свойства** обусловлены наличием в структуре бензольного кольца и *гамма*-пиронового цикла.

Специфические **качественные реакции**:

1. Реакция с 0,1 % раствором уранилацетата. При взаимодействии с 0,1 % водным раствором уранилацетата хромоны, в зависимости от структуры, образуют окрашенные растворы (оранжевые, красные, фиолетовые) или желтый осадок.

2. Борно-лимонная реакция. Хромоны, в отличие от флавоноидов, не дают реакцию со смесью кислот борной и лимонной.

**Количественное определение**

1. *Фотоэлектроколориметрический метод*. Метод используется для определения суммы хромонов в плодах виснаги морковевидной. Получают хлороформное извлечение, удаляют растворитель, сухой остаток хромонов растворяют в кислоте серной и у полученного окрашенного раствора измеряют оптическую плотность с помощью фотоэлектроколориметра.

2. *Хроматоспектрофотометрический метод*. Используется для определения келлина в плодах виснаги

виснаги морковевидной. Метод основан на получении спиртового извлечения, разделении суммы хромонов методом тонкослойной хроматографии и определении оптической плотности элюата келлина с помощью спектрофотометра.

**Сырьевая база растений, содержащих хромоны. Особенности сбора, сушки и хранения сырья, содержащего хромоны**

Медицинское применение нашли фуранохромоны, выделенные из сырья морковевидной (амми зубной).

Родина виснаги морковевидной - страны Средиземноморья; в одичавшем виде встречается на Кавказе. Для медицинских целей культивируется в Краснодарском крае (Северный Кавказ).

В качестве лекарственного растительного сырья используют плоды и смесь плодов с половой.

Сырье заготавливают на плантациях во время созревания плодов (в конце сентября). Растения скашивают и после подсыхания обмолачивают самоходными комбайнами. При такой уборке сырье состоит из созревших плодов, недозрелых плодов (до 35 %) и других частей растения. Недозрелые плоды и зеленые части растения содержат больше действующих веществ и улучшают качество сырья.

Плоды в сырье могут быть как целыми, так и распавшимися на полуплодики (мерикарпии). Полова представляет собой смесь измельченных цветков, плодоножек и других частей растения. При наличии половы, содержание плодов в сырье должно быть не менее 50 %.

### **Пути использования сырья, медицинское применение препаратов, содержащих хромоны**

Из сырья виснаги морковевидной на фармацевтических заводах получают препараты, расширяющие коронарные сосуды сердца и бронхи, а также расслабляющие мышечную ткань органов брюшной полости и мускулатуру мочеочников:

- «Келлин» используется как спазмолитическое и седативное средство при стенокардии и бронхиальной астме;

- «Ависан» - препарат, содержащий сумму фуранохромонов, пиранокумаринов и флавоноидов виснаги морковевидной. Является эффективным спазмолитическим средством при спазмах мочеочников, почечных коликах и выведении почечных камней.

Келлин в настоящее время как самостоятельное средство почти не применяется. Он используется главным образом в составе комплексных препаратов «Викалин» и «Марелин». «Викалин» применяется при язве желудка, двенадцатиперстной кишки и гиперацидных гастритах. «Марелин» как спазмолитическое и противовоспалительное, а также способствующее отхождению почечных конкрементов средство применяется при почечных коликах, для профилактики рецидивов после операционного удаления камней и их самопроизвольных отхождений.