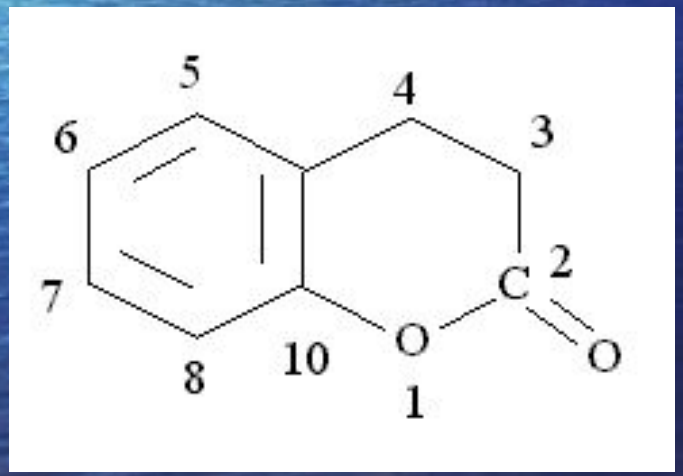
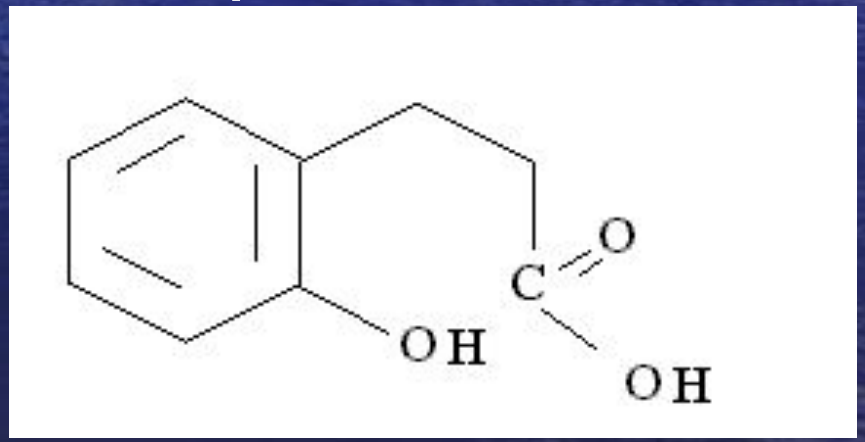
Лекарственные растения, содержащие кумарины

Кумарины – это природные соединения, в основе которых лежит скелет бензо-α-пирона (лактон цис-орто-гидроксикоричной кислоты)

- 9,10-бензо-α-пирон



- цис-орто-оксикоричная кислота



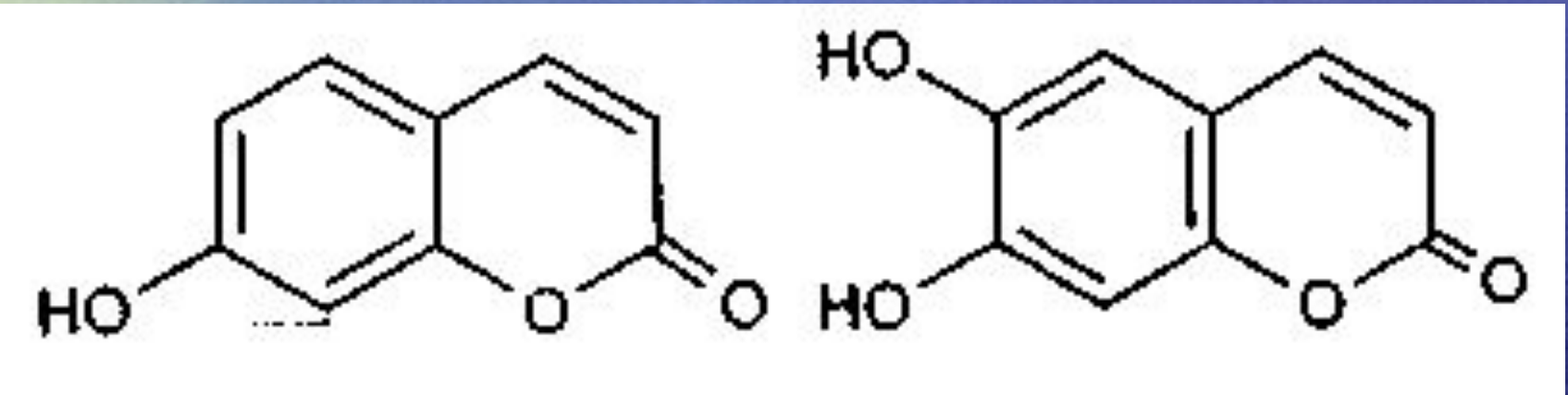
- Кумарин впервые был выделен Фогелем в 1820 г. с плодов дерева тонко (Dipterix odorata; семейства Fabaceae – бобовые). Свое название получил от местного названия южноамериканского дерева

1.Простые кумарины

- Эти соединения содержатся в траве донника лекарственного (Melilotus officinalis, Fabaceae).

- Кумарин Дигидрокумарин

2.Гидрокси-, метокси- и метилендигидроксикумарины. Заместители могут быть как в бензольном, так и в пирановом кольце

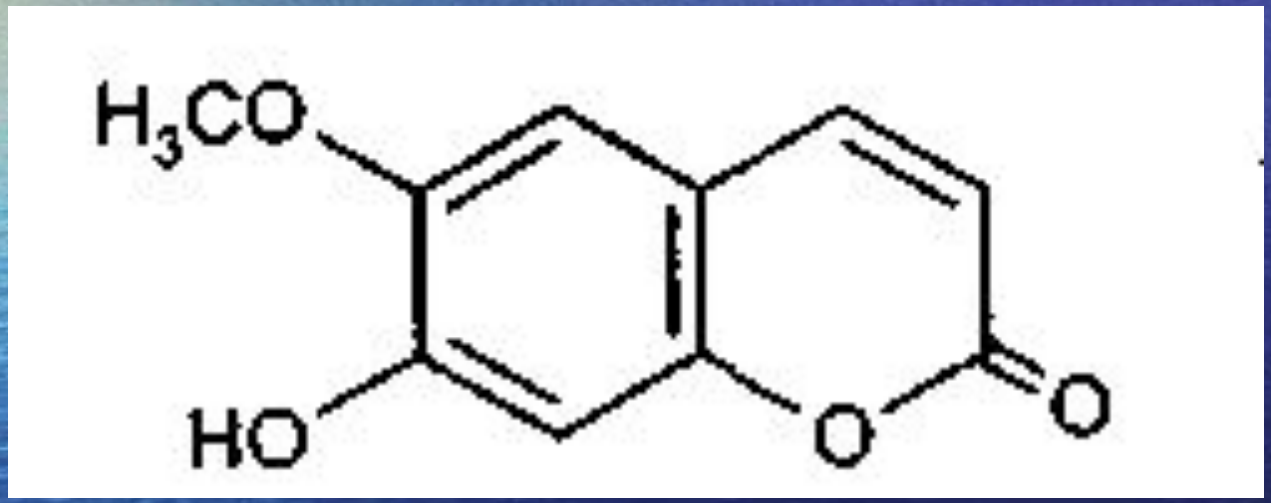


- Умбелиферон (7-гидроксикумарин)

Эскулетин

- (6,7-дидроксикумарин))

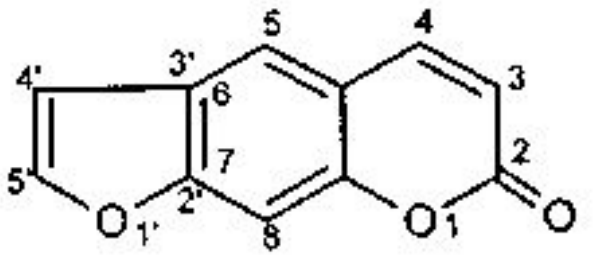
Фраксетин (6-метокси-7,8-дигидроксикумарин

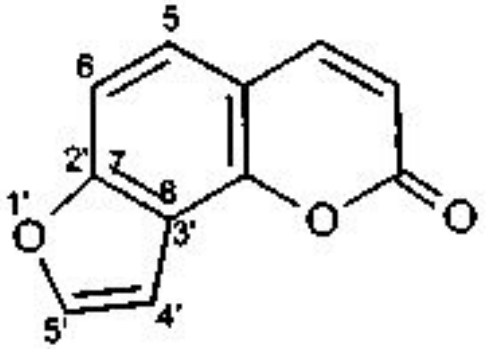


Эти соединения распространены в растениях семейств **зонтичные и рутовые.**

3.Фурокумарины, или кумарон -α - пирон

- Эти соединения образуются в результате конденсации фуранового кольца с кумариновым ядром в 6,7 – положении (производные псоралена) или в 7,8-положении (производные ангелицина).

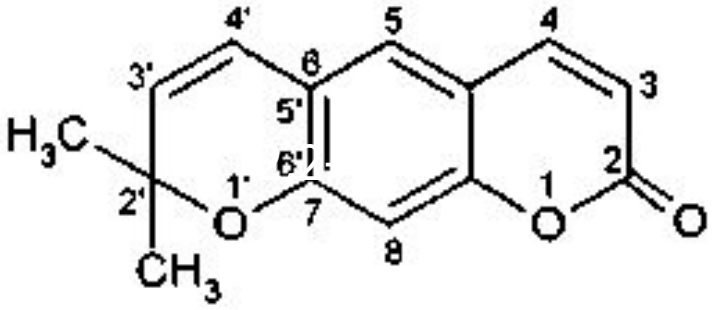


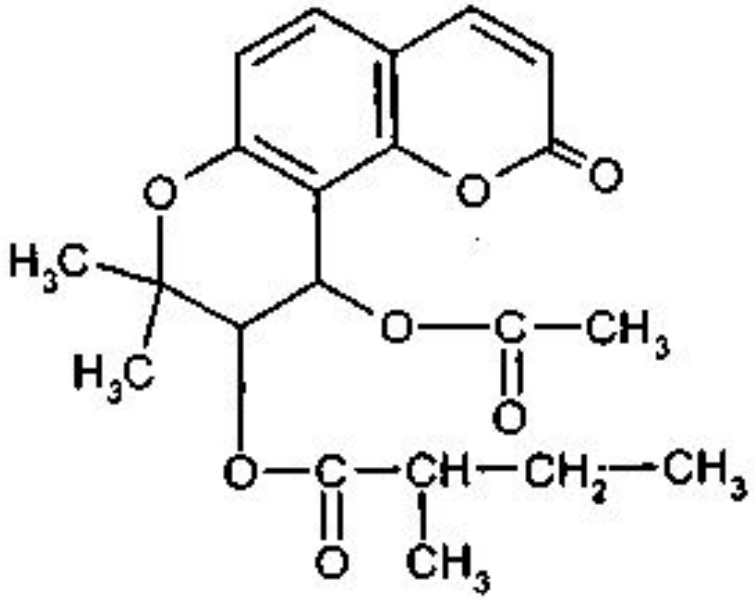


Псорален **Ангелицин**

4. Пиранокумарины, или хромено-α - пироны.

- Они образуются вследствии конденсации кумарина с 2,2 – диметилпираном в положениях 5,6 или 7,8.

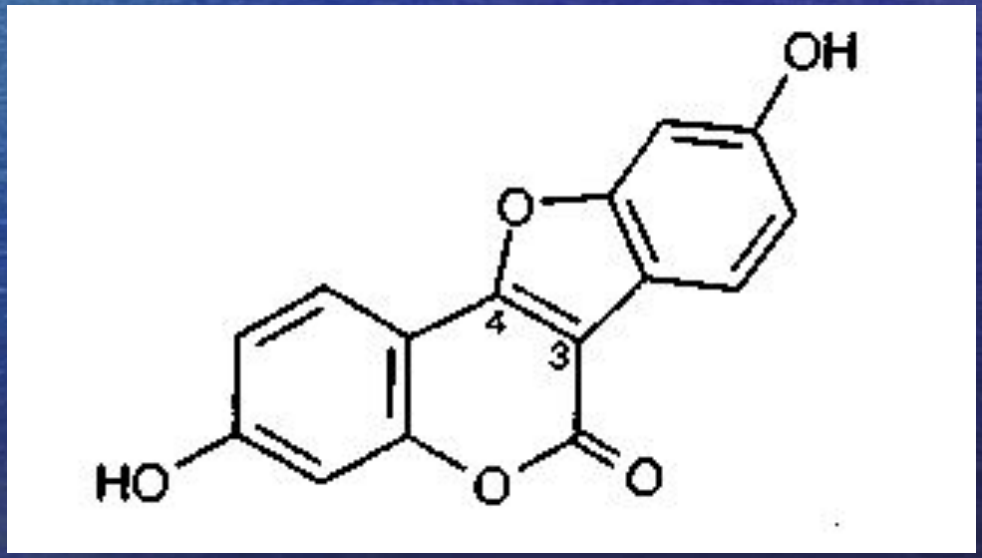




диметилксантилен **Виснадин**

5. **Бензокумарины**

- **Содержат бензольное кольцо, сконденсированное с кумарином в 3,4 – положении. Они встречаются в растениях семейств розоцветные и сумаховые.**



Куместрол

6. Кумариновые соединения, содержащие систему бензофурана, сконденсированную с кумарином в 3,4-положении .

- Выделены из различных видов клевера семейства бобовые.

Физико-химические свойства

- кристаллические вещества
- бесцветные или слегка желтоватые
- хорошо растворимы в органических растворителях: хлороформе, этиловом эфире, этиловом спирте, жирах и жирных маслах
-

- В воде кумарины, в большинстве случаев, нерастворимы;
- гликозиды растворяются, как правило, в воде и практически нерастворимы в органических растворителях.
- Кумарины хорошо растворяются в водных растворителях щелочей (особенно при нагревании) за счет образования солей оксикоричных кислот.
- При нагревании до 100 °С кумарины возгоняются в виде игольчатых кристаллов

- Многие кумарины проявляют очень характерную флуоресценцию при УФ возбуждении в нейтральных спиртовых растворах, в растворах щелочей и концентрированной серной кислоте в видимой области спектра.
- Особенно этим отличаются производные умбеллиферона, проявляя ярко-голубую флуоресценцию.
- В щеочной среде флуоресценция наиболее интенсивная, при подкислении флуоресценция становится менее интенсивной и характер флуоресценции меняется.

Выделение

- Выделяют экстракцией спиртом, хлороформом, бензолом, эфиром.
- Полученный после отгонки спирта (растворителя) густой экстракт для очистки и фракционирования, обрабатывают растворителями: петролейным эфиром, бензолом и хлороформом.
- Для освобождения от пигментов и эфирных масел при промышленном получении кумаринов обрабатывают экстракты активированным углем.
- С колонок кумарины элюируют смесью органических растворителей

- В виду плохой растворимости кумаринов в водных и лучшей с неполярных фазах разделение их осуществляется путем хроматографии на колонках сорбентов силикагеля и оксида алюминии,я. распределительной хроматографии на бумаге.
- В качестве подвижной фазы используют бензин, петролейный эфир смесь петролейный эфир — бензол — метиловый спирт (5:4:1), в качестве неподвижной фазы — 20 %-ный водный раствор этиленгликоля или пропиленгликоля, 10 %-ный формамид в метиловом спирте. Как правило, неподвижной фазой предварительно пропитывается хроматографическая бумага.

- Хроматографирование осуществляется нисходящим способом в течение 1,5—2 ч. Хроматограммы после высушивания просматривают в УФ свете. Кумарины в зависимости от структуры имеют голубую, синюю, фиолетовую, зеленую, желтую флуоресценцию, флуоресцирующие пятна кумаринов отмечают и хроматограммы обрабаты вают щелочью. После этого их высушивают в сушильном шкафу при температуре 120 °С и вновь просматривают под УФ лампой; как правило, флуоресценция усиливается.

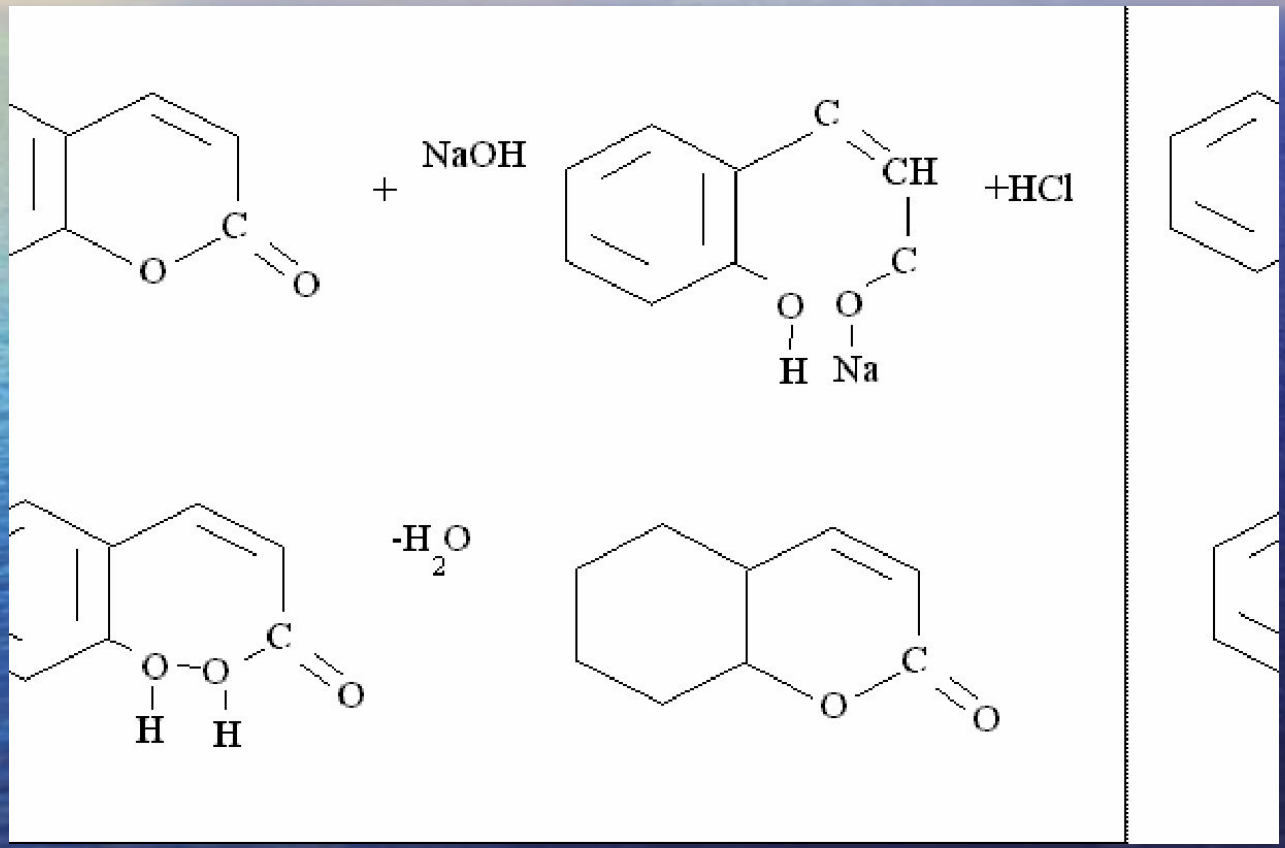
- **хроматограмму обрабатывают диазотированным сульфаниламидом, от действия которого кумарины в зависимости от структуры окрашиваются в оранжевый, красно-оранжевый, фиолетовый цвета. В некоторых случаях после просматривания хроматограммы в УФ свете ее обрабатывают реактивом Драгендорфа или иодом. Кумарины проявляются в виде ' пятен, окрашенных в коричневый цвет.**

Качественное обнаружение

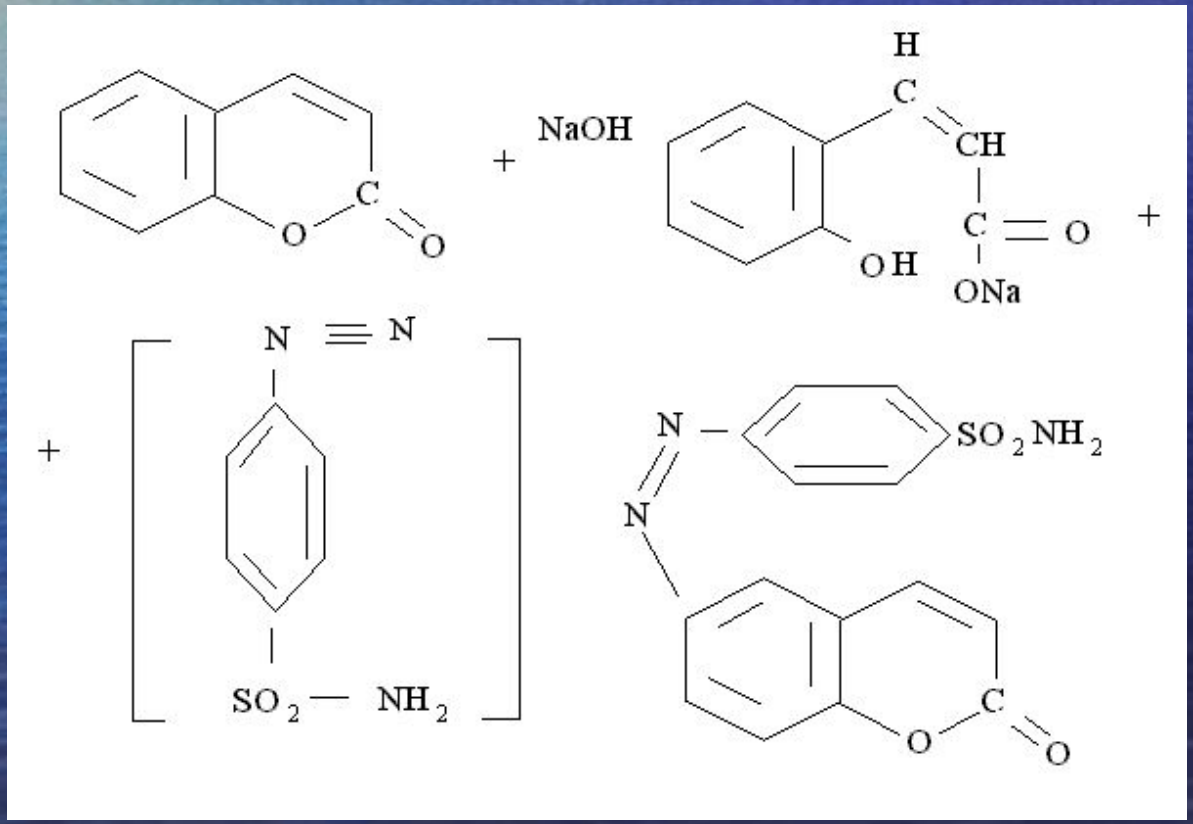
- Для обнаружения кумаринов в растительном сырье используют их лактонные свойства, способность флуоресцировать при УФ освещении и давать окрашенные растворы с диазосоединениями, микросублимацию и хроматографический анализ спиртовых или хлороформных экстрактов сырья.

Характерное свойство кумаринов как лактонов – их специфическое отношение к щелочи

- При действии горячей разбавленной щелочи кумарины медленно гидролизуются, при этом образуются желтые растворы солей кумариновой кислоты (цис-, орто-оксикоричной). При подливании щелочных растворов, или при насыщении их CO_2 кумарины регенерируются в исходное состояние.


NaOH
+HCl
-H2O

- При взаимодействии солей диазония с кумаринами в слабощелочной среде диазорадикал присоединяется к 6-положение кумариновой системы, т.е. в пара- положение к фенольному гидроксилу цис-, ортооксикоричной кислоты. При этом раствор окрашивается в красный цвет.


NaOH
H
C
CH
C
O
OH
ONa
N
N
SO2NH2
SO2
NH2
O

Количественное определение

- При количественном определении кумаринов учитывается то или иное их свойство.
- Способность лактонного кольца кумарина к обратному размыканию и замыканию в зависимости от pH-среды используется в гравиметрическом методе.
- Специфическое отношение кумаринов к щелочи лежит в основе метода нейтрализации (обратное титрирование).

- Способность кумаринов давать устойчивые красно-оранжевые и красно-пурпурные растворы с диазотированным сульфаниламидом в щелочной среде используют в колориметрических методах.

- **Спектрофотометрические методы учитывают изменение оптической плотности растворов кумаринов при длине волны максимума поглощения в УФ области спектра того или иного кумарина, в зависимости от его концентрации на основе удельных показателей поглощения.**
- **Методу ,как правило, предшествует хроматографическое распределение кумаринов на бумаге и в тонком слое сорбента, поэтому эти методы называют хромато-оптическими**

Количественного определения кумаринов в плодах пастернака Fructus Pastinacae sativae). семейства сельдерейных Apiaceae проводится полярографическим методом в пересчете на ксантотоксин.

- **1.Первый этап - это извлечение кумаринов из растительного сырья. Наиболее исчерпывающая экстракция достигается с помощью этилового спирта, то в качестве экстрагента используют этиловый спирт.**
- **2.Второй этап -это выделение кумаринов из извлечения , что достигается кристаллизацией из упаренных растворов кумариновых соединений полученного извлечения.**
- **3.Третий этап является является полярографирование.**

Схема количественного определения кумаринов в плодах пастернака

- точная навеска измельченных плодов
- извлечение
- сухой остаток
- Полярографирование
расчет процентного содержания в пересчете на ксантотоксин

Фармакологическое действие

- Кумарины обладают антикоагулянтными свойствами.
- Дикумарол был предложен как препарат для профилактики и лечения тромбозов и тромбофлебитов. На основе дикумарола получены синтетические препараты, обладающие более высокими антикоагулянтными свойствами.

- Некоторые кумарины обладают фотодинамической активностью, т. е. способны повышать чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, и поэтому находят применение в терапии витилиго такие препараты, как
- аммифурин из плодов амми большой
- бероксан из плодов пастернака посевного,
- псорален из плодов псоралеи ко стянковой .
-

- Многие кумарины обладают спазмолитической активностью;
- коронарорасширяющее действие оказывают виснадин и дигидросамидин из корней вздутоплодника сибирского, атамантин из корней и плодов горичника горного,
- птериксин из порезника густоцветного .

- Некоторым кумаринам свойственна **антимикробная** активность (**остхол** из жгун-корня);
- ряд кумаринов обладает **экстрогенной** активностью (куместролы клевера).
- Таким образом, кумарины характеризуются разнообразным действием на организм человека, однако широкого использования в медицине они не получили из-за отсутствия оптимальных лекарственных форм, создание которых затруднено плохой растворимостью кумаринов в воде.

Фотосенсибилизирующие средства : препараты псоберан ,псорален, амифурин, бероксан

- Псорален получают из плодов псоралеи – Fructus Psoraleae, Псоралея костянковая- Psoralea drupacea, Бобовые – Fabaceae. Применяют для лечения тотальной и гнездной плешивости и витилиго.
- Псоберан производят из листа инжира – Folia Ficusi caricae,инжир обыкновенный – Ficus carica,Тутовые – Moraceae. Обладает фотосенсибилизирующим действием.
-

- **Амифурин** получают (сумма фурокумаринов) из плодов амми большой – Fructus Ammi majoris , Амми большая – Aammi majus, Сельдерейные – Apiaceae. Препарат используется как фотосенсибилизирующее средство.
- **Бероксан** производят из плодов пастернака – Fructus Pastinaceae sativae, пастернак посевной – Pastinaca sativa, Сельдерейные – Apiaceae. Используют как средство фотосенсибилизирующего действия. **пастинацин** спазмолитического действия.

Спазмолитики: Препараты фловерин, отвар корней и корневищ дягиля, келлин, анетин, уролесан, пастинацин

- **Фловерин** получают из корневища и корней вздутоплодника сибирского – Rhizoma et radices Phlojodicarpi sibirici, Вздутоплодник сибирский – Phlojodocarpus sibiricus, Зонтичные – Apiaceae. Используют препарат при спазмах периферических сосудов, спастических формах эндартериита, болезни Рейно, легких формах коронарной недостаточности.
- **Пастинацин** производят из плодов пастернака – Fructus Pastinaceae sativae,пастернак посевной – Pastinaca sativa,Сельдерейные – Apiaceae. Используют как средство спазмолитического действия.
- .

- Отвар корневищ и корней дягеля – Rhizoma et radices Angeliceae,Дягель лекарственный – Angelica archangelica,Сельдерейные – Apiaceae обладает спазмолитическим, противовоспалительным, седативным действием при миозите, радикулите, невралгии.
- **Анетин** получают из плодов укропа пахучего Fructus Anethi qraveolens, укроп пахучий Aneth qraveolens, зонтичные Apiaceae.
- Уролесан получают из плодов моркови дикой Fructus Dauci carotae, морковь дикая Daucus carota, семейство Apiaceae.
- Келин из плодов амии зубной Fructus Ammi visnaga, зонтичные Apiaceae

Антикоагулянтные препараты настой травы донника и препараты каштана.

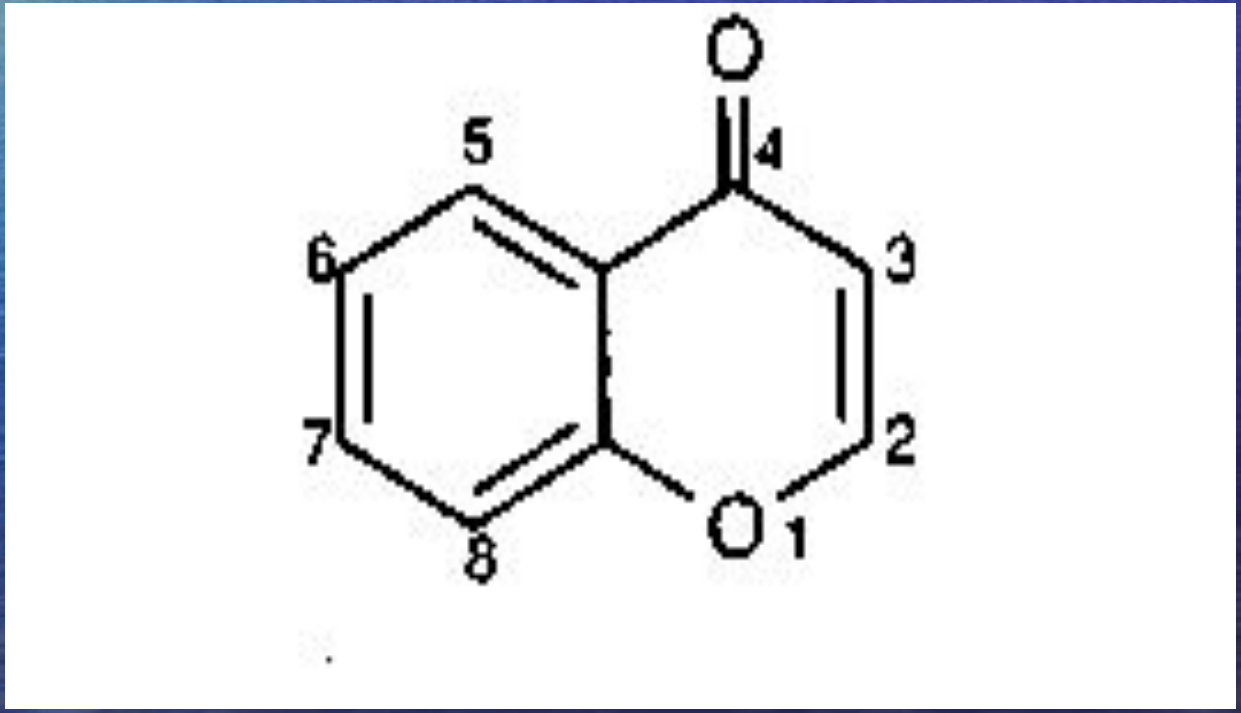
- **Настой травы донника лекарственного** – Herba Meliloti, Донник лекарственный – Melilotus officinalis, Бобовые – Fabaceae используют как отхаркивающее, мягчительное и антикоагулянтное средство. **Дикумарин** обладает способностью тормозить оседанине крови. Входит в состав кардиопротекторного средства **кардиофит**.
-

Из семян каштана – Semina Hippocastani, Листья каштана – folia Hippocastani, Каштан конский – Aesculus hippocastanum, Каштановые – Hippocastanaceae

- **производят водно-спиртовый экстракт под названием эскузан и эсцин, которые применяются как венотонизирующее средство.**
- **Препараты эсцин, есцингель на основе санонинов,**
- **эсфлазид и эскузан укрепляют стенки капиляров, тонизируют венозные сосуды, уменьшают воспалительный и аллергический отек.**

- **Лекарственные растения, содержащие хромоны**

- Хромоны-это ненасыщенные гетероциклические кетоны, относящиеся к кондесированной системе бензо- γ -пирона.

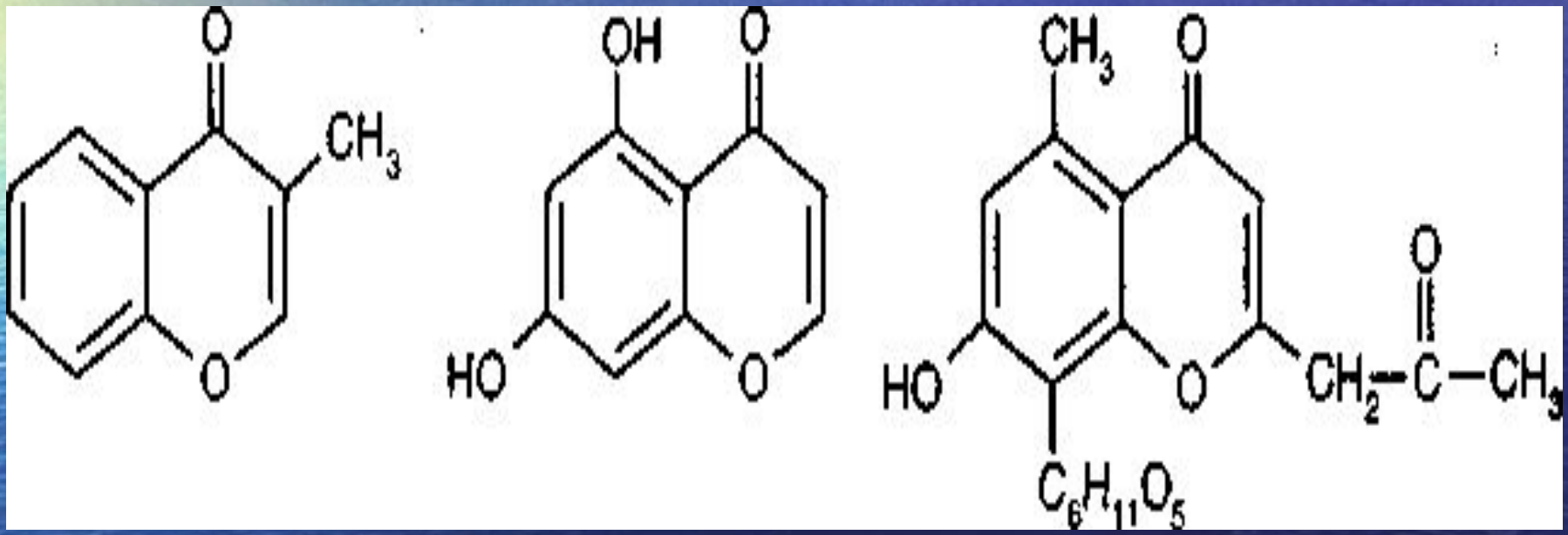


- Они образуются в результате конденсации γ -пиронового и бензольного кольца
- по структуре близки как к кумаринам , так и к флавоноидам.
- Родоначальником обоих является кольцевая система , именуемая пироном

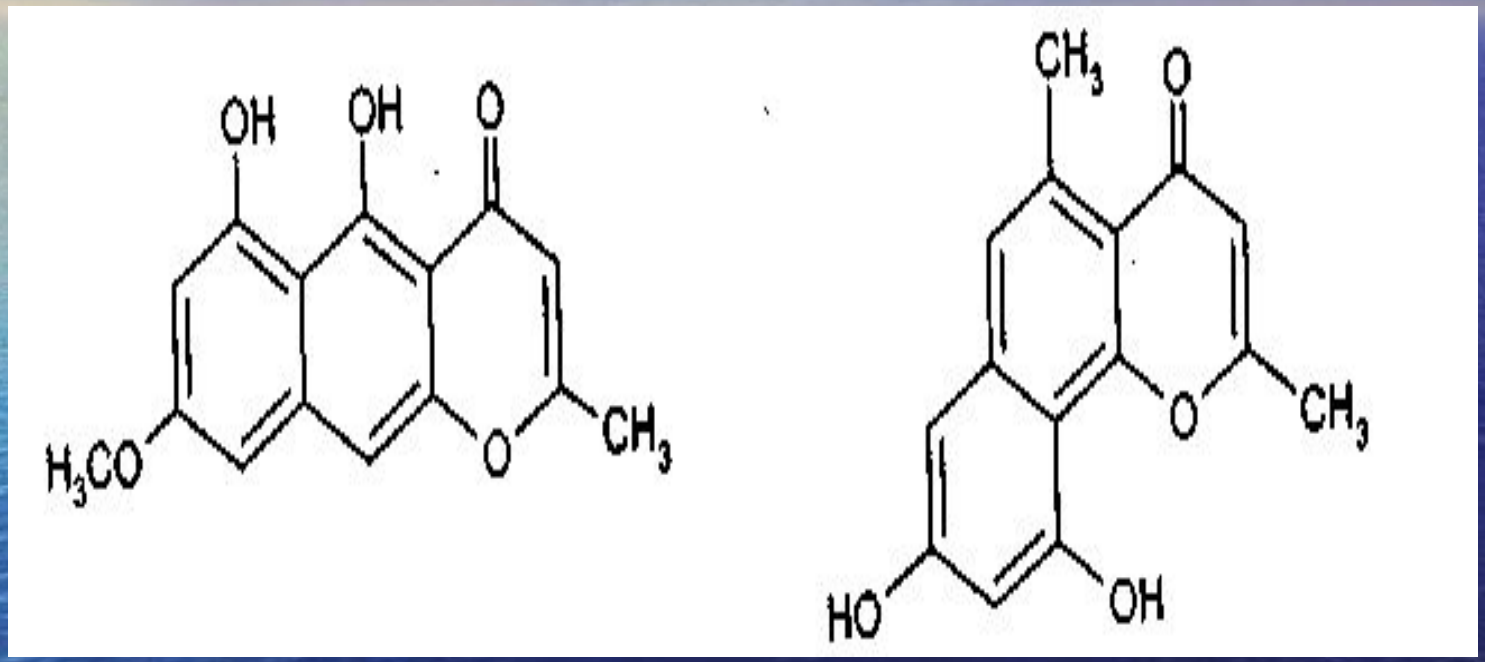
Классификация

- 1. Простые хромоны, содержащие гидрокси-, алкокси-, алкильные и гидроксиметилалкильные радикали и их гликозиди:
- замещенные в γ-пироновом кольце;
- замещенные в бензольном кольце
- замещенные в бензольном и γ-пироновом кольце

3- метилхромон **5,7- дигидроксихромон** **алоэзин**

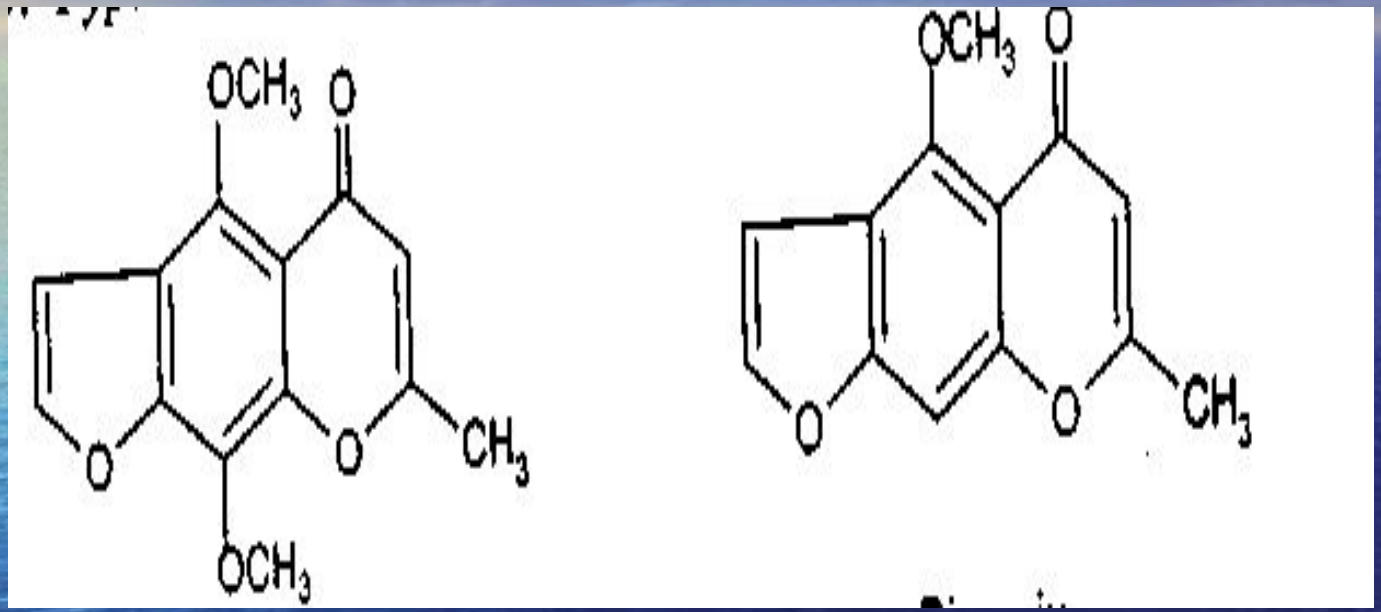


2, *Бензохромоны*:
линейного строения (6,7-бензохромоны); ангулярного строения (7,8-бензохромоны).



- руброфузарин
- элеутеринол

3.Фурано и дигидрофуранохромоны и их гликозиды



келлин

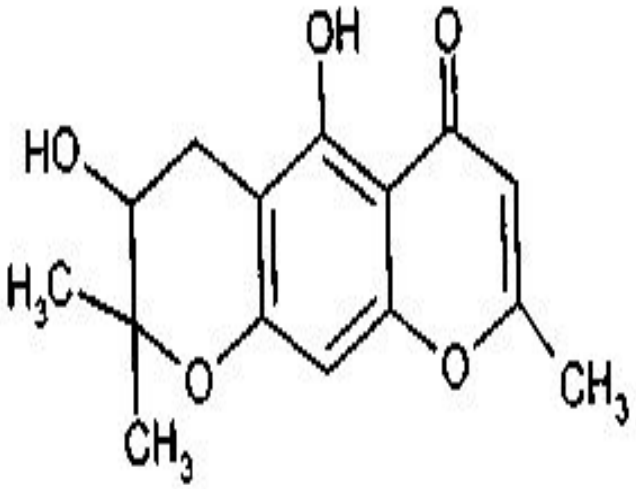
виснагин

- **4.Пиранохромоны**

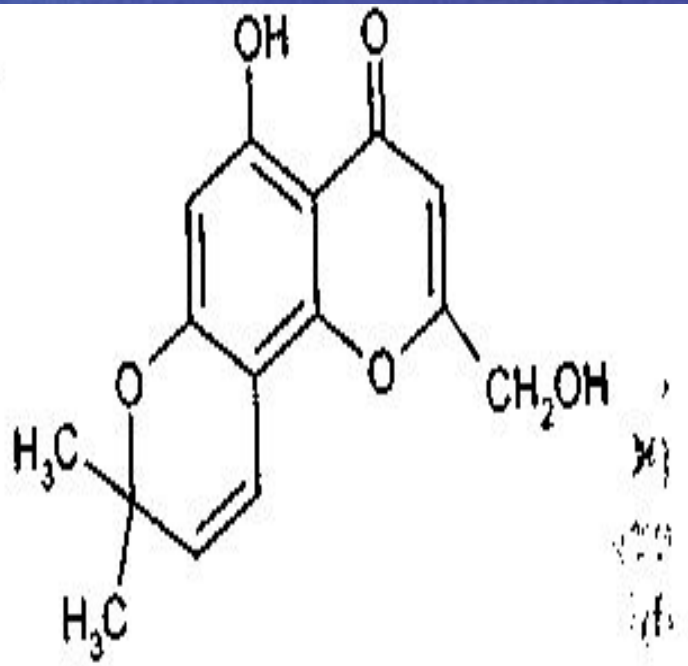
линейного строения (6,7-пиранохромоны) (6,7-бензохромоны);

ангулярного строения (7,8-пиранохромоны).

Гамаудол



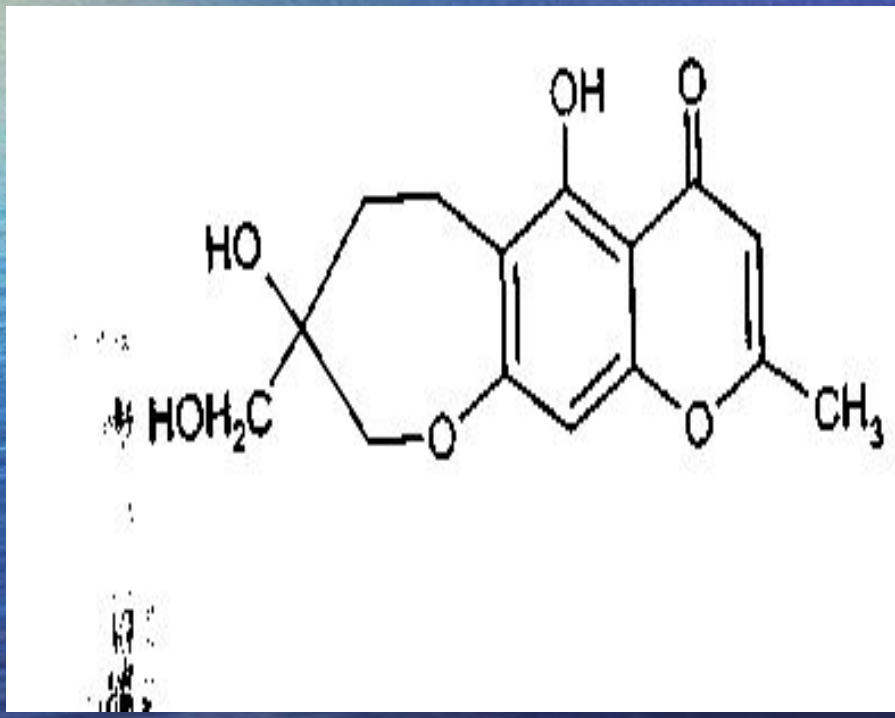
Птерохроманол

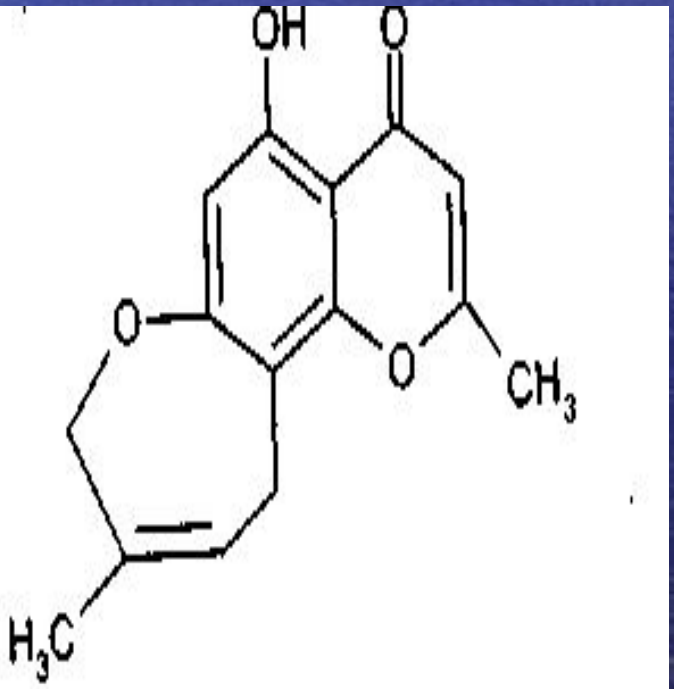


- 5.Оксепинохромоны.
- линейного строения (6,7-гидроксипинохромоны)
- ангулярного строения (7,8-гидроксипинохромоны

Птерогликоль

Птероксилин





- Для выделения и очистки природных хромонов широко применяется метод колоночной хроматографии.
- С этой целью растительное сырье экстрагируют петролейным или диэтиловым эфиром, хлороформом, ацетоном, метиловым или этиловым спиртом. Упаренные извлечения хроматографируют в колонках из силикагеля.
- В некоторых случаях эфирный экстракт упаривают и вещества выделяют путем фракционной кристаллизации из различных растворителей

- Уролесан получают из плодов моркови дикой Fructus Dauci carotae, морковь дикая Daucus carota, семейство Apiaceae.
- Fructus Ammi visnaga, Плод амми зубной — Fructus Ammi visnagae (плод виснаги морковевидной — Fructus Visnagae daucoidis) ,Амми зубная — Ammi visnaga (L). Lam.; (виснага морковевидная — Visnaga daucoides Gaert.); семейство

- Химический состав. Во всех частях растения содержатся фуранохромоны келлин, виснагин, а также пиранокумарин виснадин и флавоноиды. Основным действующим веществом является келлин, количество которого может достигать 2,5%,

- Из амми зубной вырабатывается два препарата — «Ависан» и «Келлин». Ависан (суммарный препарат) обладает спазмолитическим свойством. Оказывает расслабляющее действие на мускулатуру мочеточников. В таблетках по 0,05 г, покрытых оболочкой, назначается при спазмах мочеточников и почечных коликах. Келлин оказывает спазмолитическое и легкое гедативное

- Реакция хромонов со щелочами дает ценные сведения о структуре
этих соединений и позволяет отличить их от кумаринов при совместном
присутствии в растительном сырье. Так, при обработке хромонов щелочью
или этилатом натрия сначала образуются ортоокси- -дикетоны с безвоз-
вратным раскрытием - пиронового кольца, в то время как кумарины при
последующем подкислении раствора регенерируются в исходные соединения,
то есть происходит рециклизация а-пиронового кольца.

- **Для обнаружения хромонов используют их способность флуоресциро-вать в фильтрованном ультрафиолетовом свете. Большинство хромонов в этих условиях характеризуются желтой или зеленовато-желтой флуорес-ценцией, интенсивность которой обычно усиливается под воздействием паров аммиака или после обработки (опрыскивания) спиртовым раство-ром щелочи.**

- Хромоны обнаруживают в растительном сырье при помощи
мических реакций. Эти реакции основаны на их свойствах образовывать
с концентрированными минеральными кислотами (серной, хлористоводо-
родной, ортофосфорной) окрашенные оксониевые соли, характерного лимон
но-желтого цвета. Для определения хромонов в растительном сырье ис
пользуют также реакцию с концентрированными едкими щелочами, с ко
торыми хромоны образуют пурпурно-красное окрашивание.

- Анетин получают из плодов укропа пахучего Fructus Anethi qraveolens, укроп пахучий Anethum qraveolens, зонтичные Apiaceae.
-
- Укроп огородный — Anethum graveolens L.; семейство сельдерейные — Apiaceae.

- Плоды содержат фуранохромоны виснагин и келлин, пиранокумарин виснадин и флавоноиды кверцетин, изорамнетин, кемпферол. Все растение боги то эфирным маслом, которого особенно много в плодах (2,Н 4 %).

- . Из плодов вырабатывается препарат «Анетин» (в таблетках), содержащий сумму указанных выше фенольных соединений. Он обладает спазмолитическим действием, может применяться для профилактики астмы и лечения хронической коронарной недостаточности. Водные настои травы рекомендуются при гипертонической болезни и как мочегонные.
-