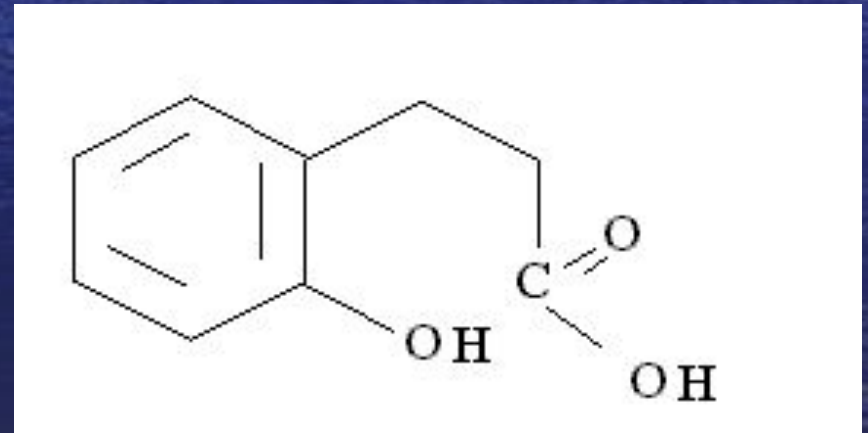
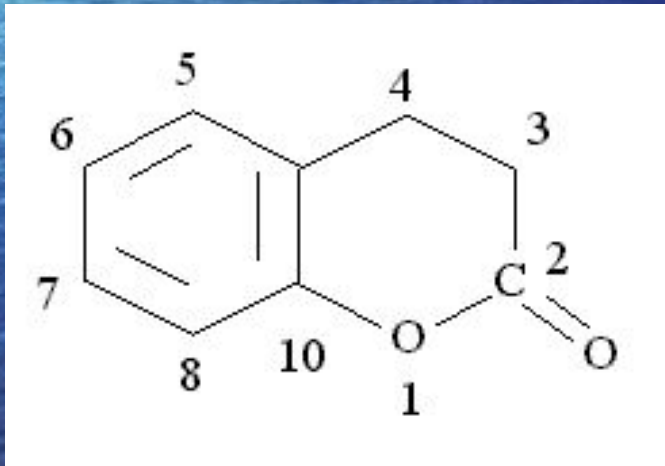


**Лекарственные
растения,
содержащие
кумарины**

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

- 9,10-бензо- α -пирон

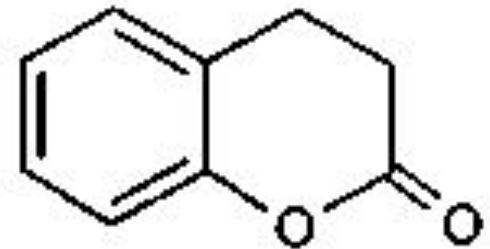
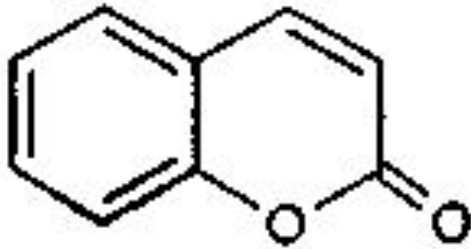
- цис-орто-оксикоричная кислота



- 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

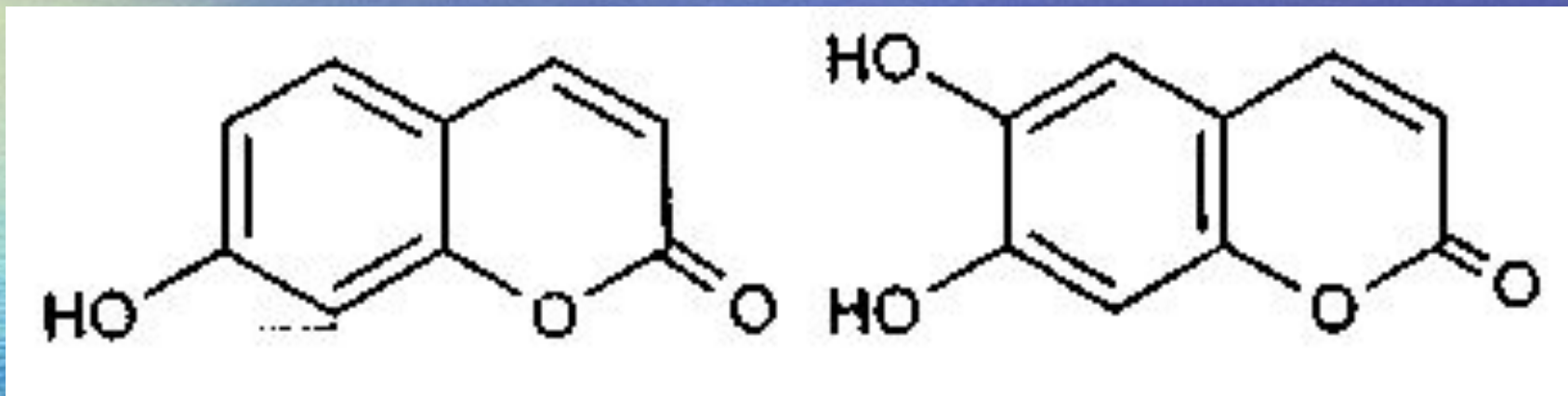
- Эти соединения содержатся в траве донника лекарственного (*Melilotus officinalis*, Fabaceae).



- Кумарин

- Дигидрокумарин

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

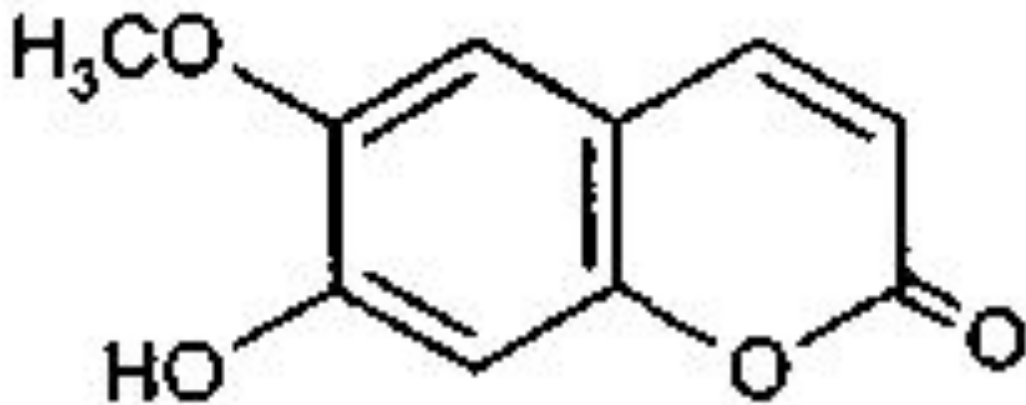


- Умбелиферон
(7-гидроксикумарин)

Эскулетин

- (6,7-
дигидроксикумарин))

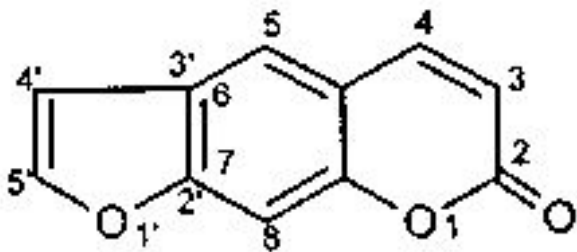
Фраксетин (6-метокси-7,8- дигидроксикумарин



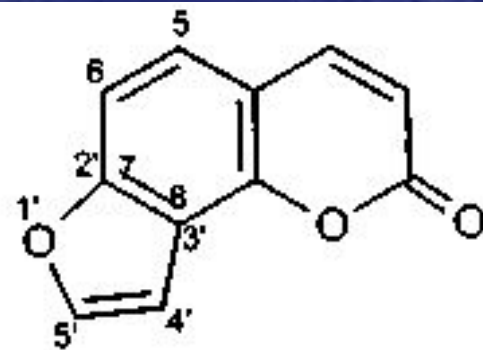
Эти соединения распространены в растениях семейств **зонтичные** и **рутовые**.

3. Фурокумарины, или кумарон -a - 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).



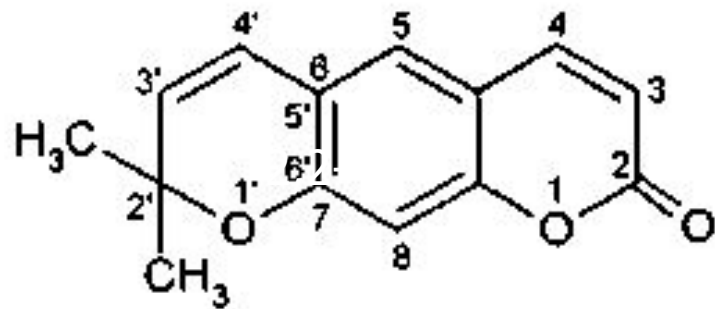
Псорален



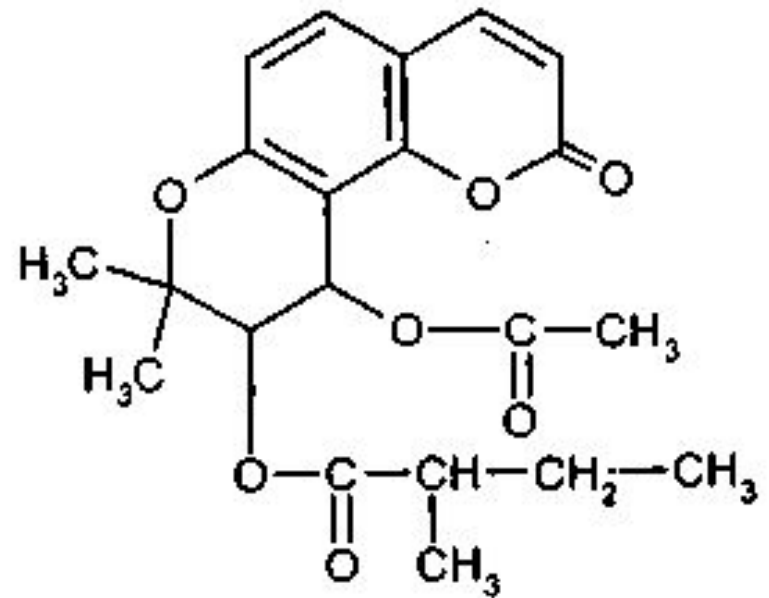
Ангелицин

4. Пиранокумарины, или хромено-а - пироны.

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



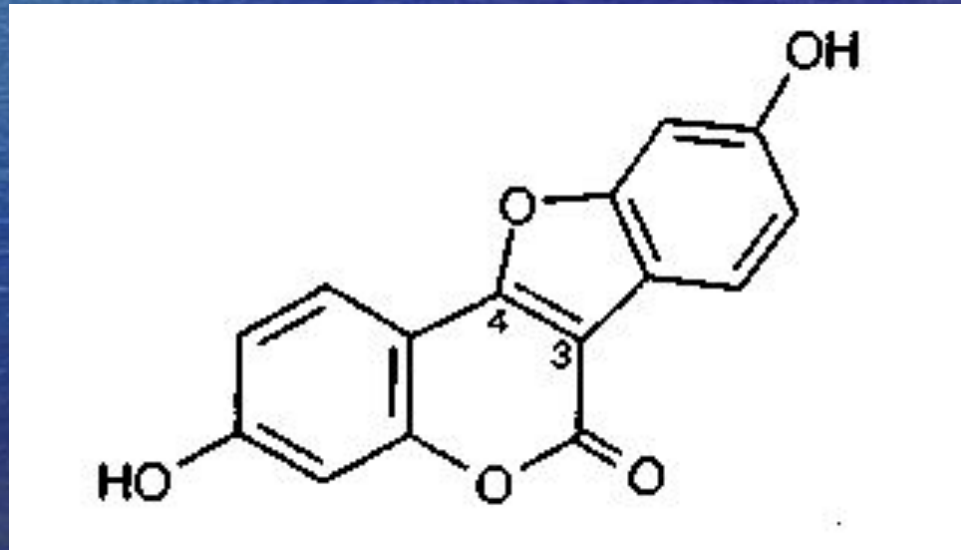
диметилксантилен



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 щелочной 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 алюминия, 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 обрабатывают щелочью. После этого их высушивают в сушильном шкафу при температуре 120 °С и вновь просматривают под УФ лампой; как правило, флуоресценция усиливается.**

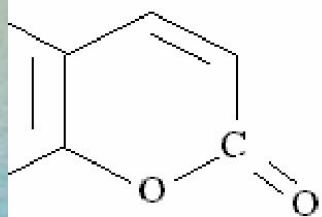
- хроматограмму обрабатывают диазотированным сульфаниламидом, от действия которого кумарины в зависимости от структуры окрашиваются в оранжевый, красно-оранжевый, фиолетовый цвета. В некоторых случаях после просматривания хроматограммы в УФ свете ее обрабатывают реактивом Драгендорфа или иодом. Кумарины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

Качественное обнаружение

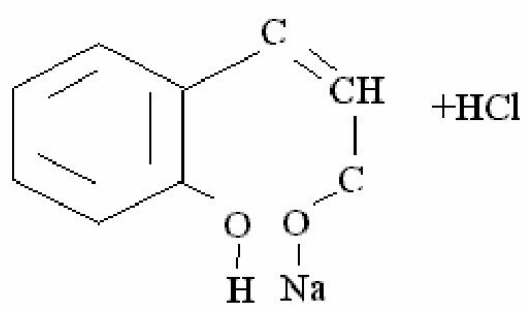
- Для обнаружения кумаринов в растительном сырье используют их лактонные свойства, способность флуоресцировать при УФ освещении и давать окрашенные растворы с диазосоединениями, микросублимацию и хроматографический анализ спиртовых или хлороформных экстрактов сырья.

Характерное свойство кумаринов как лактонов – их специфическое отношение к щелочи

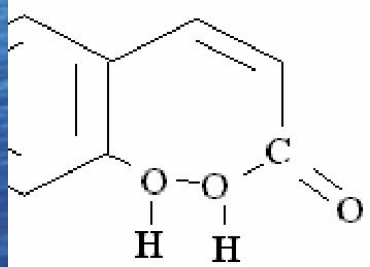
- При действии горячей разбавленной щелочи кумарины медленно гидролизуются, при этом образуются желтые растворы солей кумариновой кислоты (цис-, орто-оксикоричной). При подливании щелочных растворов, или при насыщении их CO_2 кумарины регенерируются в исходное состояние.



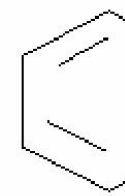
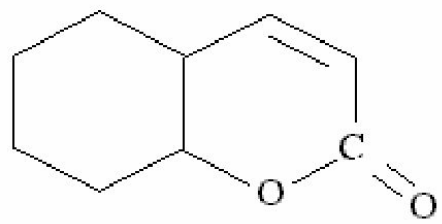
+ NaOH



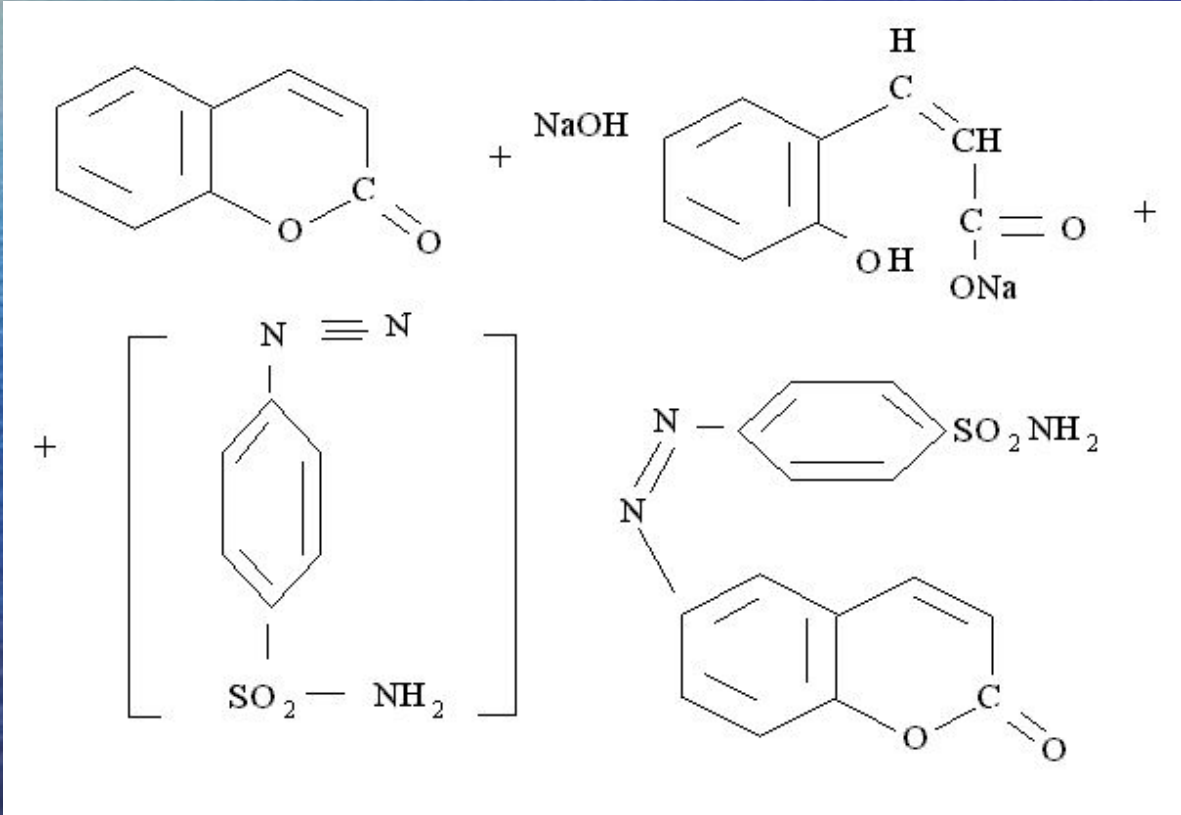
+HCl



$-\text{H}_2\text{O}$



- 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.



Количественное определение

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

- 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 *Ariaceae* 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 костьянковой .
-

- 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 **эстрогенной** 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 Ficusі caricae, инжир обыкновенный – Ficus carica, Тутовые – Moraceae. Обладает фотосенсибилизирующим действием.



- **Амифурин** получают (сумма фурукумаринов) из плодов амми большой – *Fructus Ammi majoris*, Амми большая – *Ammi majus*, Сельдерейные – *Ariaceae*. Препарат используется как фотосенсибилизирующее средство.
- **Бероксан** производят из плодов пастернака – *Fructus Pastinaceae sativae*, пастернак посевной – *Pastinaca sativa*, Сельдерейные – *Ariaceae*. 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 – *Аріасеае*. 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 – *Аріасеае*. 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 graveolens, укроп пахучий Aneth graveolens, 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, смягчительное и антикоагулянтное средство. **Дикумарин** обладает способностью тормозить оседание крови. Входит в состав кардиопротекторного средства **кардиофит**.



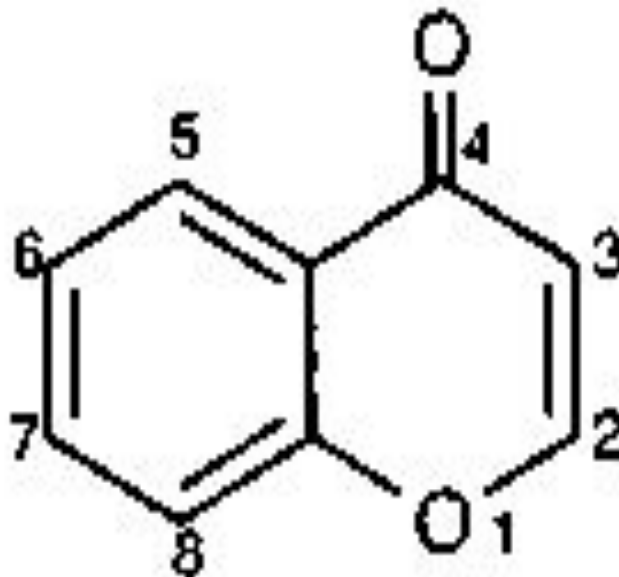
Из семян каштана – *Semina Hippocastani*,
Листья каштана – *folia Hippocastani*,
Каштан конский – *Aesculus*
hippocastanum, Каштановые –
Hippocastanaceae

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



- **Лекарственные растения, содержащие хромоны**

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

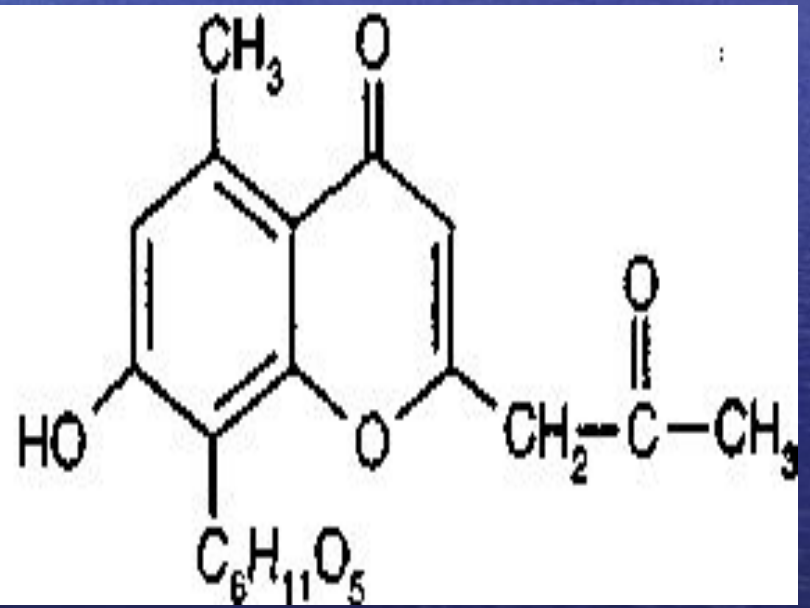
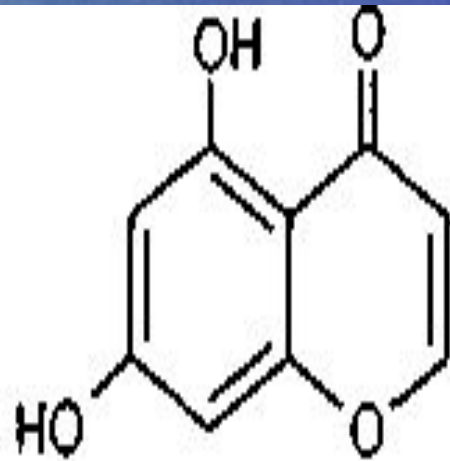
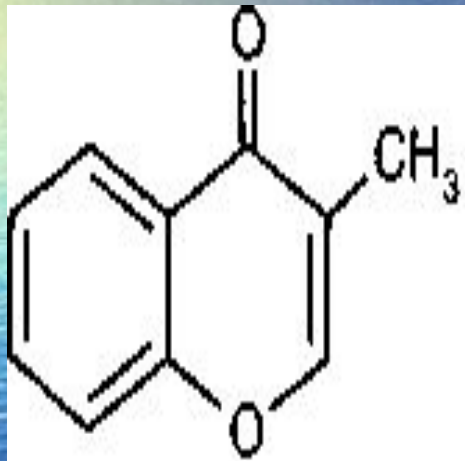


- Они образуются в результате конденсации γ -пиронового и бензольного кольца
- по структуре близки как к кумаринам , так и к флавоноидам.
- Родоначальником обоих является кольцевая система , именуемая пироном

Классификация

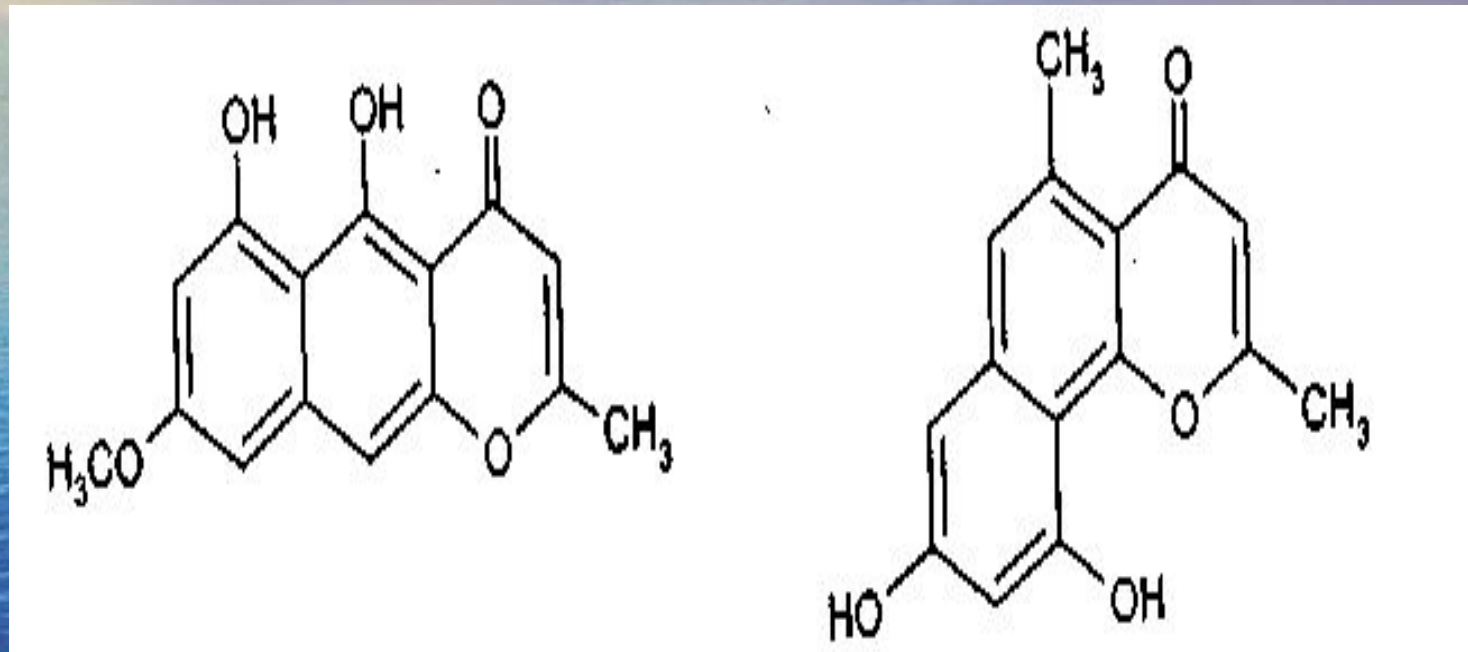
- 1. Простые хромоны, содержащие гидрокси-, алкокси-, алкильные и гидроксиметилалкильные радикали и их гликозиди:
- замещенные в γ -пироновом кольце;
- замещенные в бензольном кольце
- замещенные в бензольном и γ -пироновом кольце
-

3- метилхромон 5,7- дигидроксихромон алоэзин



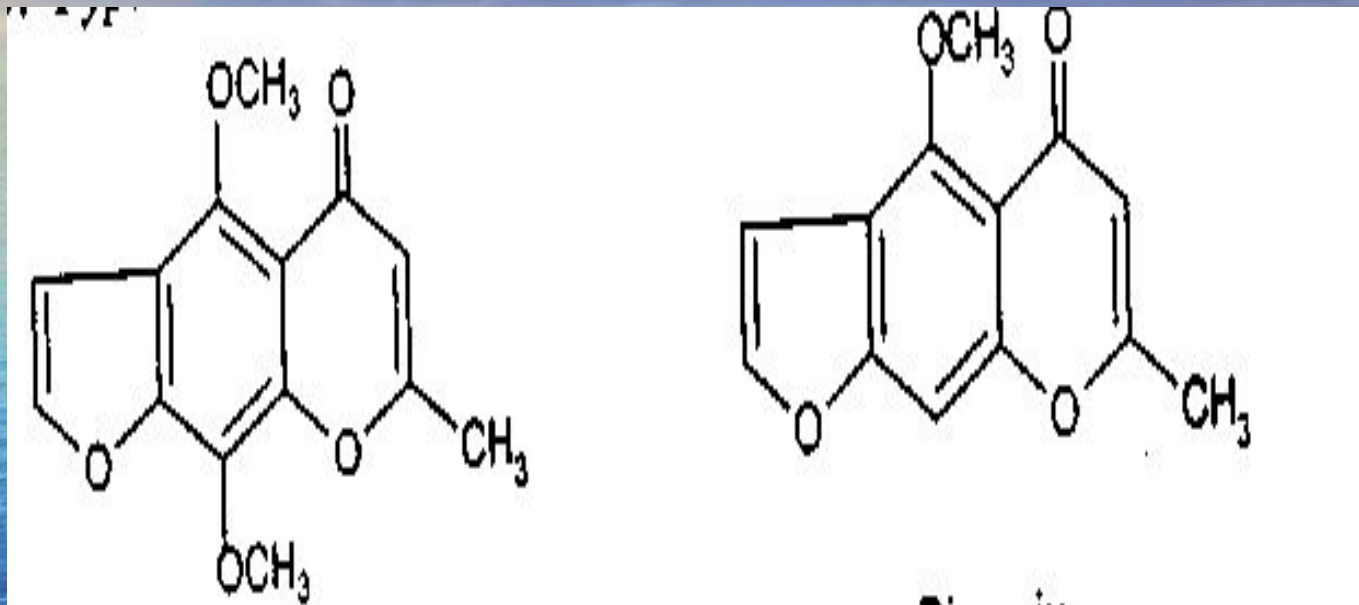
2, *Бензохромоны.*

линейного строения (6,7-бензохромоны);
ангулярного строения (7,8-
бензохромоны).



- руброфузарин
- элеутеринол

3.Фурано и дигидрофуранохромоны и их гликозиды



келлин

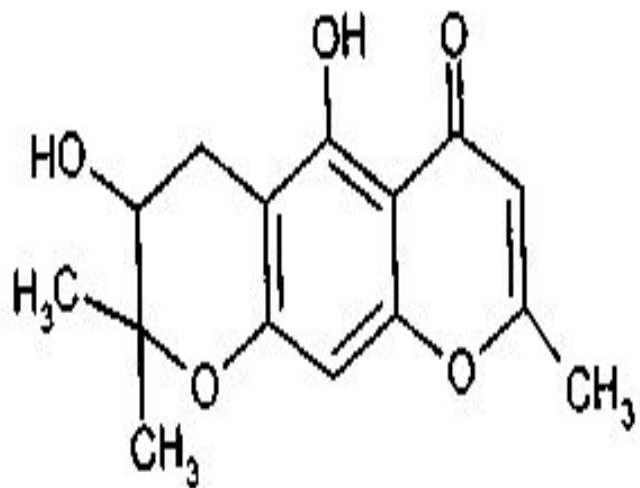
виснагин

● 4. **Пиранохромоны**

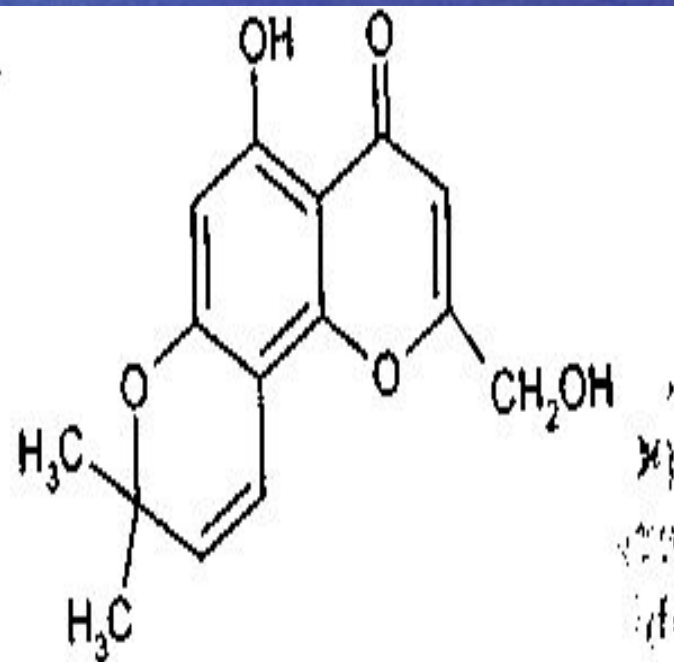
линейного строения (6,7-
пиранохромоны) (6,7-
бензохромоны);

ангулярного строения (7,8-
пиранохромоны).

Гамаудол



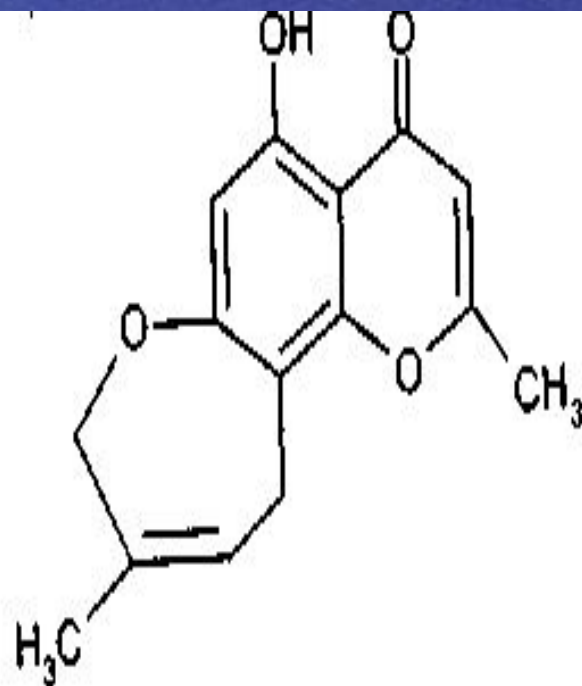
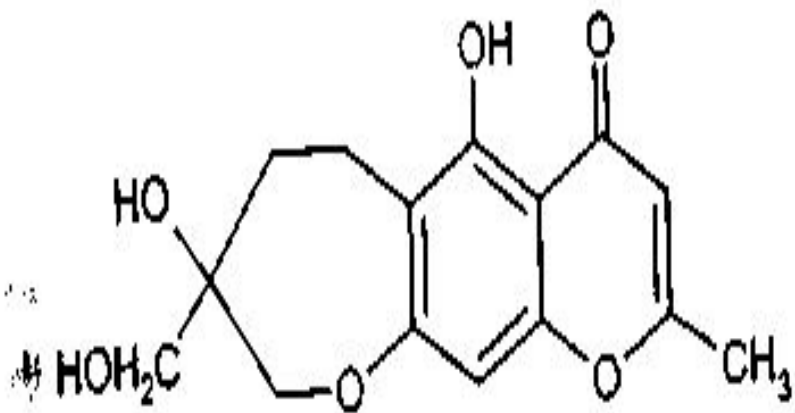
Птерохроманол



- **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 *Ariaceae*.
- *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 безвозвратным раскрытием - пиренового кольца, в то время как кумарины при последующем подкислении раствора регенерируются в исходные соединения, то есть происходит рециклизация а-пиренового кольца.**

- Для обнаружения хромонов используют их способность флуоресцировать в фильтрованном ультрафиолетовом свете. Большинство хромонов в этих условиях характеризуются желтой или зеленовато-желтой флуоресценцией, интенсивность которой обычно усиливается под воздействием паров аммиака или после обработки (опрыскивания) спиртовым раствором щелочи.

- Хромоны обнаруживают в растительном сырье при помощи химических реакций. Эти реакции основаны на их свойствах образовывать с концентрированными минеральными кислотами (серной, хлористоводородной, ортофосфорной) окрашенные оксониевые соли, характерного лимонно-желтого цвета. Для определения хромонов в растительном сырье используют также реакцию с концентрированными едкими щелочами, с которыми хромоны образуют пурпурно-красное окрашивание.

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

- Плоды содержат фуранохромы виснагин и келлин, пиранокумарин виснадин и флавоноиды кверцетин, изорамнетин, кемпферол. Все растение богато эфирным маслом, которого особенно много в плодах (2,14 %).

- . 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.

