
COUMARIN, ITS DERIVATIVES, PROPERTIES AND APPLICATION

Filip Jovanovski

Faculty of technology and metallurgy, University St. Cyril and Methodius, Skopje, Macedonia

f.jovanovski95@yahoo.com

Blagica Cekova

MIT University, Faculty of ecological resources management, Skopje, Macedonia cekovab@yahoo.com

Viktorija Bezhovska

Faculty of technology and metallurgy, University St. Cyril and Methodius, Skopje, Macedonia

bezhovska@gmail.com

Abstract: Coumarin and its derivatives are widely distributed in nature and are found in the majority of different herbs, fruits and vegetables. It is widely used in medicine and in the tobacco industry, the industry producing alcoholic drinks and others. Coumarin and its derivatives show a variety of biological activities, however their use is limited and permissible concentration in foods is determined by law. Very often as a model for studying the toxicity of coumarin are used rats, but new research has shown that the metabolism, and therefore the harmfulness of coumarin in humans and rats is different. This paper will give a detailed overview of the basic biological properties of coumarin, how it can be produced and how it works in humans.

Keywords: coumarin, metabolism, biological activity, toxicity.

КУМАРИН, НЕГОВИ ДЕРИВАТИ, СВОЈСТВА И ПРИМЕНА

Филип Јовановски

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Технолошко – металуршки факултет, Скопје, Република

Македонија f.jovanovski95@yahoo.com

Благица Цекова

МИТ Универзитет, Факултет за менаџмент на еколошки ресурси, Скопје, Република Македонија

cekovab@yahoo.com

Викторија Бежовска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Технолошко – металуршки факултет, Скопје, Република

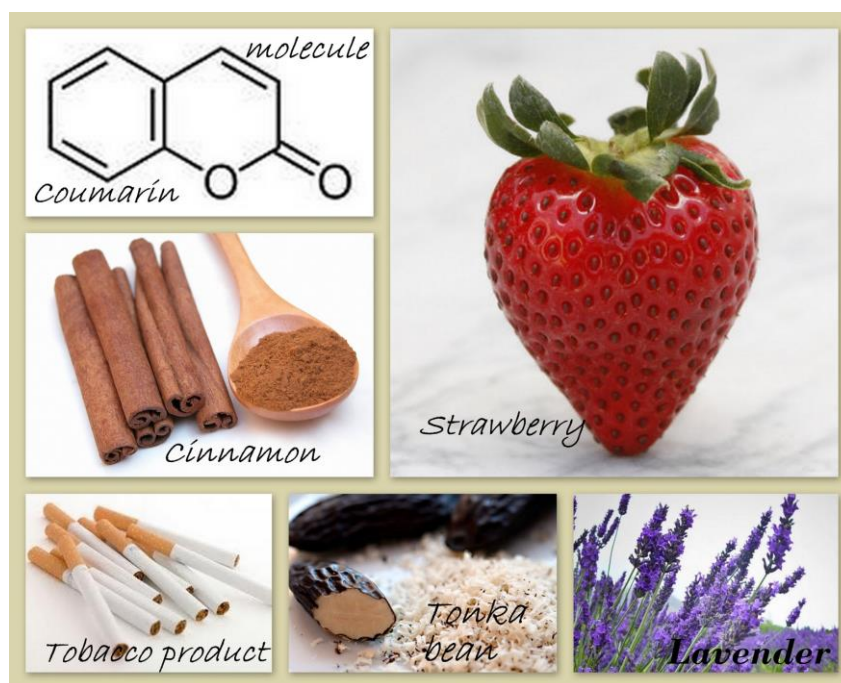
Македонија bezhovska@gmail.com

Резиме: Кумаринот и неговите деривати се широко распространети во природата и се наоѓаат во мнозинството на различни билки, овошје и зеленчук. Тој наоѓа голема примена и тоа во медицината, во тутунската индустрија, во алкохолната индустрија и др. Кумаринот и неговите деривати покажуваат низа биолошки активности, но сепак нивната употреба е ограничена, а дозволената концентрација во намирниците е одредена со закон. Многу често како модел за проучување токсичност на кумаринот се користат стаорците, но поновите истражувања покажале дека метаболизмот, а со самото тоа и штетноста на кумаринот, кај луѓето и стаорците е различно. Во овој труд ќе биде детално прикажан прегледот за основните биолошки својства на кумаринот, како може да се произведе и како тој делува кај човекот.

Клучни зборови: кумарин, метаболизам, биолошка активност, токсичност

ВОВЕД

Проучувањето на кумаринот започнало пред 200 години, а прв пат кумаринот бил изолиран од билката *Coumarona odorata* Aube (*Dipteryx odorata*) во 1820 година по кој и го добил името (kumarí е име за дрво на јазикот на јужноамериканските индијанци од Француска Гвајана). Кумаринот се наоѓа во многу билки растенија дел од нив се прикажани на Слика 1.

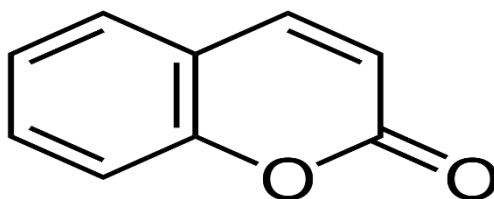


Слика 1 . Намирници во кои е присутен кумариноот

Кумариноот е хемиско соединение кое се наоѓа во многу билки, особено во тонка семето, исто така се наоѓа и во јагодите, вишни, циметот и многу други плодови. Кумариноот се наоѓа во поголема количина во некои етерични масла, особено во масло од цимет, масло од лаванда (*Lavandulalatifolia*, *Lavandulastoechas*, *Lavandulaangustifolia*). Кумариноот во природата се наоѓа слободен или пак во облик на хетерозид во многу дикотиледонски фамилии, вклучувајќи ги *Apiaceae* (*Amnimajus*), *Asteraceae* (*Trilisaodoratissima*), *Fabiaceae* (*Melilotusofficinalis*), *Rosaceae* (*Prunusmahaleb L.*), *Rubiaceae* (*Asperulaodorata*) и *Solanaceae* (*Atropa belladonna*).

Кумариноот е познат по убавиот мирис на ванила, додека пак некои автори мирисот на кумарин го карактеризираат како мирис на свежо косено сено.

Кумариноот хетероциклично соединение кое во својата структура како хетероатоми содржи атоми на кислород. Кумариноот по хемиски состав е е 5,6-бензо-2-пиран(Слика 2).



Слика 2 . Хемиска форма на кумариноот

Со оглед на тоа дека на кумаринскиот прстен постојат 6 места на кои може да се врши супституција, познати се многубројни деривати на кумариноот било тоа дали се синтетички или природни, а таквата структурна разноликост е причина за многубројните различни биолошки активности. Присутноста на кумаринските деривати во билките е многу честа, а многу од тие билки се употребуваат во традиционалната медицина. Кумариноот се користи како средство за фиксирање и појачување во парфемите, а исто така и се додава и во сапуни, детергенти, пасти за заби, во некои алкохолни пијалоци се користи како засладувач, додаток во храна во комбинација со ванилата. Големи количини се користат како додатоци во гуми и пластични материјали, како и во бои и спрејови за неутрализација на непријатни мириси. Содржината на кумариноот во козметичките производи е регулиран со закон EU (European Commission, 1976), според кој треба да се

означуваат производите доколку кумаринот е присутет во поголема концентрација од 10 ppm за производи кои се задржуваат на кожата и 100ppm за производи кои не се задржуваат на кожата. Кумаринот се користи и како адитив во парфемите и мирисни производи во концентрација од 0,5 до 6,4 % и помалку од 0,01% во детергентите. Тој често се наоѓа и во тутунот како и надоместок за ванила, иако во многу земји е забранет како додаток во храната. Кумаринот е многу застапен во зрелата тонка Слика 3.



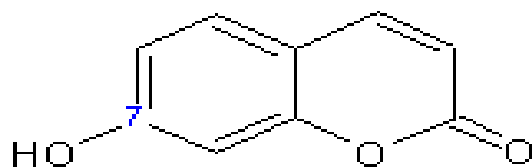
Слика 3. Изглед на зрела тонка

БИОЛОШКА АКТИВНОСТ НА КУМАРИНОТ И НЕГОВИТЕ ДЕРИВАТИ

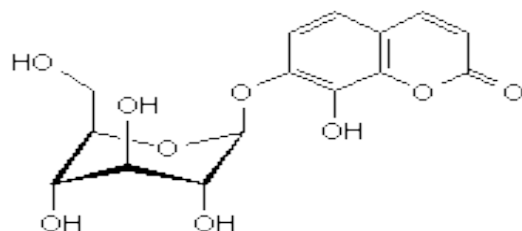
Кумарините покажуваат многубројни биолошки активности вклучувајќи антикоагулација, вазодилатација, антимикробна активност, делуваат како глисти во живите организми, седативи, хипнотици, а покажуваат и аналгетско и хипотермичко делување. Останатите биолошки активности вклучуваат инхибиција на крвните плочки, цитокром P450, стереоидни 5 α -редуктази. Тие уште покажуваат и спазмолитичка, антикоагулациска, антибактериска, антиканцерогена и анти HIV активност. Значајна е и превенцијата од болести, антиоксидациони својства, додека пак некои кумари може да предизвикаат значајни промени во имунолошкиот одговор, растењето на клетките и диференцијација.

Од дериватите на кумаринот најмногу се издвојуваат алфатоксините кои покажуваат значајна хепатотоксичност и канцерогеност, дикумарол со антикоагулациско дејство како и кумермицин А со антибиотичко дејство.

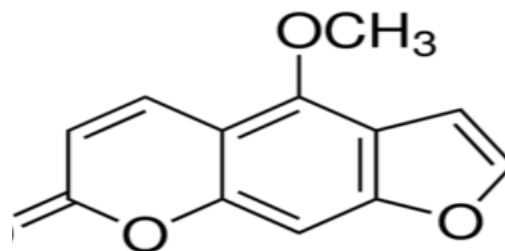
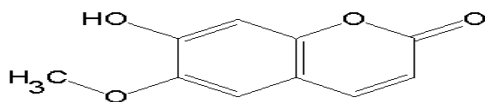
Некои побитни кумарински соединенија се прикажани на сликата:



Umbelliferon



Skop
oleti
n



Од дериватите на кумаринот најмногу се издвојуваат дикумарол со антикоагулациско делување и ново биоцин и кумермицин А со антибиотичка активност кон одредени алфатоксини кои покажуваат значајна хепатотоксичност и канцерогеност. Алфатоксините се хетероциклични соединенија кои содржат кумаринска

основа. Тие се продукти на метаболизмот на поедини родови како *Aspergillus niger*. Физиолошки се многу активни и е докажано дека делуваат канцерогено на црниот дроб. Канцерогеноста на алфатоксините отпаѓа од нај јакиот алфатоксин В1 спрема најслабиот G1, B2 и M3.

ТОКСИЧНОСТ И УПОТРЕБА ВО ХРАНА, ПИЈАЛОЦИ, КОЗМЕТИКА И ТУТУН

Кумаринот е умерено токсичен за црниот дроб и бубрезите, со средна смртоносна доза (LD50) од 275 mg / kg, притоа има ниска токсичност во споредба со сродни соединенија. Иако тоа е малку опасно за луѓето, кумаринот е хепатотоксичен за стаорците, но помалку за глувците. Глодарите го метаболизираат главно како 3,4-кумарин епоксид, токсично нестабилно соединение кое при понатамошен диференцијален метаболизам може да предизвика рак на црниот дроб кај стаорци и тумор на белите дробови кај глувците. Луѓето го метаболизираат главно како 7-хидрокси кумарин, соединение со пониска токсичност. Германскиот институт за оценка на ризик има воспоставено толерантна дневна доза (TDI) од 0,1 mg кумарин на килограм телесна тежина, но исто така советува дека повисока доза за кратко време не е опасно. Безбедност и здравје при работа (БЗР) на САД не го класифицираат кумаринот како канцероген за луѓето. Европските здравствени агенции предупредуваат за конзумирањето на големи количини на *Cassia* кората, една од четирите главни видови на цимет, поради нејзината содржина на кумарин. Според германскиот институт за оценка на ризик (BFR), 1 kg (*Cassia*) (Слика 4) цимет во прав содржи околу 2,1 до 4,4 g кумарин. *Cassia* цимет во прав има тежина од 0.56 g/cm³, па килограм *Cassia* цимет во прав е еднаква на 362,29 лажички. Затоа една лажичка *Cassia* цимет во прав содржи 5,8-12,1 mg на кумарин, која може да биде над вредноста не толерантна дневна доза за помали индивидуи. Сепак, BFR предупредува само за високиот дневен внес на храна која содржи кумарин.



Слика 4. Изглед на цимет . *Cassia* цимет во прав

Европската Регулатива ги опишува следните максимални граници за кумарин: 50 mg/ kg во традиционалните или сезонски пекарници и тоа, 20 mg/kg во житарици, вклучувајќи мусли, 5 mg / kg во десерти. Истрагата од Данската управа за ветеринарство и храна во 2013 година покажува дека пекарските производи го надминуваат европскиот лимит (15 mg / kg) во речиси 50% од случаите. Во весниците се споменува дека чајот се смета како дополнителен фактор кој придонесува за целокупниот внес на кумарин, особено за децата. Кумарин природно се наоѓа во многу јадливи растенија како што се јагоди, црни рибизли, кајсии и цреси. Кумарин често се наоѓа во вештачка замена на ванила, и покрај тоа што е забранет како додаток на храна во голем број земји од средината на 20 век. Кумаринот бил забранета како додаток на храна во САД во 1954 година, во голема мера поради резултатите од хепатотоксичност кај глодарите. Кумаринот во моментот е наведен од страна на Администрацијата за храна и лекови (FDA) на САД меѓу "супстанции забранети за директно додавање или употреба како човековата исхрана", но некои природни адитиви кои содржат кумарин, дозволени е да се применуваат само во алкохолни пијалоци. Вистинскиот цимет има многу малку кумарин, за разлика од *Cassia* циметот. Во 2010 година Германска студија покажа дека во просек, *Cassia* цимет во прав имаат до 63 пати повеќе кумарин во споредба со Цејлон цимет во прав, додека *Cassia* цимет стапчиња содржат 18 пати повеќе кумарин од Цејлон цимет стапчиња (прикажано е на сликата долу Слика 5).



Слика 5 : Цејлон цимет (лево), *Cassia* цимет (десно)

Кумарин е предмет на ограничувања на неговата употреба во парфимеријата, како што некои луѓе можат да станат осетливи на него, сепак доказите дека кумаринот може да предизвика алергиска реакција кај луѓето

се спорни. Мала невролошка дисфункција е пронајдена кај децата изложени на кумарин за време на бременоста. 306 деца биле тестирани на возраст од 7-15 години за да се утврдат суптилните невролошки ефекти од изложеност на кумарин. Резултатите покажале постои врска помеѓу изложеноста на кумарин и блага невролошка дисфункција. Генерално, забележано е зголемување од 1.9 т.е 90% на малата невролошка дисфункција кај децата изложени на кумарин. Во заклучок, истражувачите, изјавиле: "Резултатите покажуваат дека кумаринот имаа влијание врз развојот на мозокот што може да доведе до благи невролошки пореметувања кај децата на училишна возраст. Кумаринот наоѓа примена и во тутунската индустрија особено за производство на пури со вкус и мирис. Меѓутоа неговото присуство во цигарите се смета за токсично, па во Германија кумаринот е забранет како додаток на тутунот. Кумаринот се применува и во алкохолната индустрија. Најчесто Cassia кората се користи за да даде вкус на цимет во алкохолот. Алкохолните пијалоци кои се продаваат во Европската Унија со закон се ограничени на 10mg/L кумарин.

УПОТРЕБА НА КУМАРИНОТ ВО МЕДИЦИНАТА

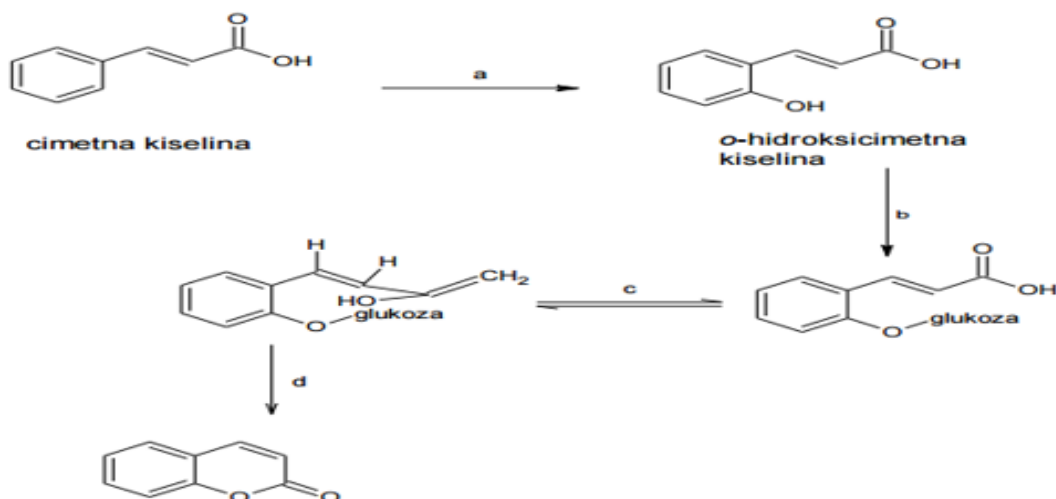
Досега некои кумарини како што се варфарин, аценокумарол, армиларизин А, химекромон и карбокромон одобрени се за клиничка употреба. Ескулинот кој што е дериват на кумаринот се користи во медицината како компонента на лекот Proctosedyla, за третирање на хеморонидите и ректални јазли. Новобиоцинот и клоробиоцинот се антибиотици од природно потекло на база на кумарин, а инхибираат DNA гираза и покажуваат широк спектар на активност спрема грам позитивни бактерии, вклучувајќи ги *Staphylococcus* видовите отпорни на метицилин. Спрема некои клинички испитувања кумаринот во комбинација со аспирирот ја смалува појавата на гушење после фибрилоза кај пациенти со акутен миокарден инфаркт, но исто така се докажало и дека спречува компликации после срцева ангиопластика. Кумаринот моментално поминува низ различни клинички испитувања поврзани со лечење на лимфоедеми, рак на дојката, карцином на белите дробови и бубрезите. Кумаринот ја намалува глукозата во крвта и некои истражувања покажале дека кумаринот не само што го индуцира изоензимот алдо-кеторедуктази кој учествува во метаболизмот на алфатоксините, туку и GSTA5 (glutathion S-transferaza alfa 5) и други ензими кои метаболизираат лекови. Поради имуномодулациските својства постои можност за примена во третман на бруцелоза. Остолот пак инхибира агрегација на тромбоцитите, додека клорикромон инхибира агрегација *in vivo* и *in vitro* и предизвикува вазодилатација. Остол спречува прогресија на хепатитис Ц и карцином на црниот дроб кај луѓето, а неговите деривати покажуваат својство на топливост во вода поголема од самиот остол и од неодамна се предложени за употреба како хепатопротективни лекови. Колинот покажува негативен ефект на репликација на DNA вирусот, хепатитис Б. Одредени димери на кумаринот, особено оние кои содржат хидрофобни делови, се покажале како потенцијални инхибитори на HIV-1, додека пак 5,7,4-трихидрокси-4-стирилкумарин покажува значајна активност спрема Herpes simplex вирусот. Геипарваринот покажува значајна *in vitro* цитостатска активност, а некои природни и синтетички кумарини се инхибитори на колинстераза, што би можело да дојде до лечење на Алцхејмерова како и Паркинсонова болест. Фуранокумарините се користат во фотохемотерапевски третмани за некои кожни болести, лимфоми и автоимуни пореметувања. Билките кои содржат псорален се користат за третирање на кожни болести кои се одликуваат со недостаток на пигментација. Некои имаат и фармаколошки својства и без зрачење се покажале делотворни за лечење на депресија, а се користат и како лекови за третман на мултиплекс склероза, со блокирање на калиум канали. Варфаринот денеска е едно од основните антикоагулациски средства, иако некои деривати како 4-хидроксикумарин покажуваат уште поголема антикоагулациска активност од варфаринот. Варфарин таблетите (Сликаб,)го намалуваат згрутчувањето на крвта во вените и артериите со што се намалува ризикот од мозочен удар, срцев удар или други сериозни болести.



Слика 6. Изглед на таблетите Варфарин

БИОСИНТЕЗА НА КУМАРИН ВО БИЛКИТЕ

Биосинтезата на кумаринот е специфична за некои ткива во билките и се регулира во текот на нејзиниот развој. Биосинтезата се индуцира како одговор на многубројни биотички и абиотички стресови, недостаток на нутриенти и хемиски сигнали како што се билни хормони и метаболити, како и ксенобиотици. Има доста хипотези како настанал кумаринот и неговите деривати во билките, меѓутоа денеска е познато дека јадрото на едноставните кумарини настанале од циметна киселина, чија синтеза се одвива со спојување на ацетатни единици. Прво се одвива хидроксилација на бензенското јадро во орто положба (a), а потоа на кислород се врзува глукоза во орто положба (b) па доаѓа до изомеризација на двојните врски на бочниот ланец со помош на ензимот изомераза (c). Со оваа постапка настанува о-кумаринска киселина на која е врзана глукозата. Со отстранување на глукозата и со лактонизација доаѓа до затворање на пиринскиот прстен и настанува кумарин (d). Овде глукозата е приносна група која помага при cis-trans изомеризација. Реакцијата на биосинтеза која се одвива во билките е прикажана со следната реакција.

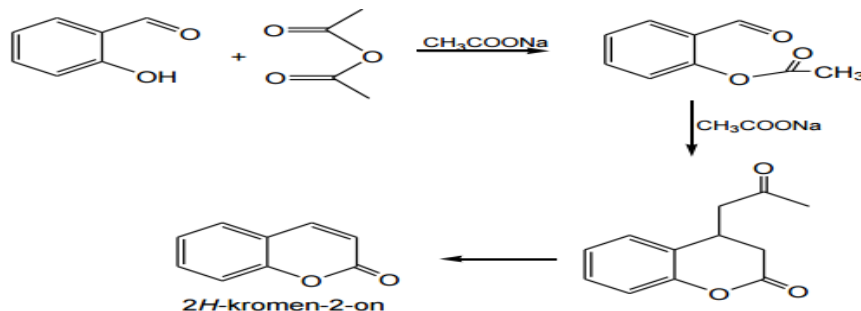


ХЕМИСКА СИНТЕЗА НА КУМАРИНОТ

Хемиската синтеза на кумарин започнала во средината на 19 век, кога Перкин за прв пат го синтетизирал кумаринот, а реакцијата денес го носи неговото име.

Кумарините може да се синтетизираат со Перкинова, Печманова или Кноевенагелова реакција како и Wittig-ова, Kostanecki-Robinson-ова и Reformatskyje-ова реакција.

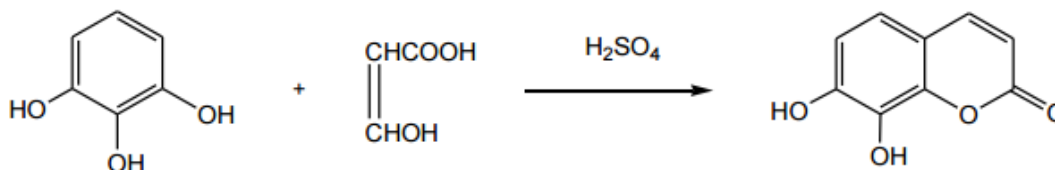
- **Перкиновата синтеза, односно Перкиновата реакција** (Слика 7) -подразбира синтеза на кумарин со алдолна кондензација на ароматично о-хидроксибензалдехид и анхидридна киселина во присуство на алкални соли и киселини.



Слика 7. Перкинова синтеза

• **Печманова кондензација**

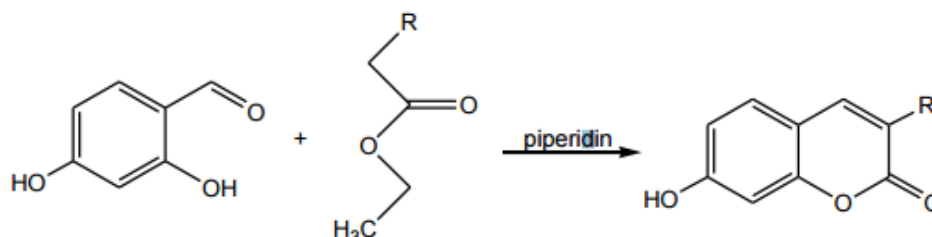
Реакцијата се темели на делување на фенол со јаболкова киселина или кетоестери во присуство на сулфурна киселина или други кондензирани агенски. Текот на оваа реакција зависи од природата на фенолите, структурата на кетоестрите и од кондензирачките агенски.



Слика 8 . Печманова биосинтеза

• **Кноевенагелова синтеза**

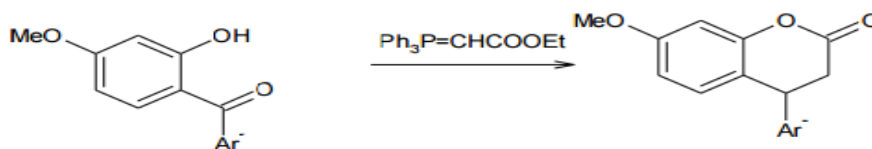
Оваа метода на синтеза се заоснова на реакција на о-хидроксибензалдеhid со етил- малонат, етил-ацетат или етил-цијаноацетат во присуство на пиридин или пипердин.



Слика 9. Кноевенагелова синтеза

• **Wittig-ова синтеза**

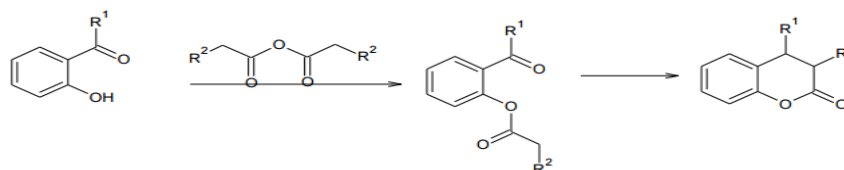
Синтезата на кумарин која се темели на оваа реакција вклучува кондензација на 2-хидроксибензофенон, етоксикарбонил-метилен-трифенилфосфин во бензенот. Метокси-деривати 4-фенилкумарин се припремаат со користење на β-хидрокси-4метоксибензофенон како почетен материјал.



Слика 10. Wittig-ова синтеза

• **Kostanecki-Robins-ова реакција**

Во Kostanecki-Robins-овата реакција кумарините, најчесто γ- и 4-супституирани кумарини настануваат во реакција на ацилација на о-хидроксиарил кетон со анхидрид на алифатични киселини, а после тоа следи циклизација .



Слика 11. Kostanecki-Robins-ова реакција

ЗАКЛУЧОК

Кумарините се сеприсутни во природата и многу често ги внесуваме преку конзумирање на одредена храна, овошје и зеленчук. Тие се карактеризираат со широк спектар на биолошка активност, во зависност од супституентите на самиот прстен на кумаринот.

Кумаринот е забранет како додаток на храна, а максималната концентрација дозволена во прехранбени производи е пропишана со закон. Со испитување на метаболизмот на кумаринот, се доаѓа до многу важни заклучоци бидејќи е докажано дека стаорците не се подогден модел за испитување на токсичноста на кумаринот кај луѓето. Поточно, кај стаорците при метаболизмот доминантна реакција е 3,4-епоксидација при тоа главен метаболит е црно дробните микрозоми о-НРА, кои што се поврзуваат со акутната белодробна токсичност и белодробните тумори кај глумците, додека главен уринарен метаболит е о-НРАА.

Кај луѓето метаболитскиот пат за разградувањето на кумаринот е различен од тој кај стаорците, и вклучува 7-хидроксилација, кој треба да биде детоксификација

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

[1] L. Foglar – Ekotoksikologija

[2] J.Papić- Biološka aktivnost i djelovanje cimeta kao začina i dodatka prehrani