

WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIE POCHODNYCH 2H-1-BENZOPIRAN-2-ONU JAKO ZWIĄZKÓW POCHODZENIA NATURALNEGO

SPECTROSCOPIC PROPERTIES AND APPLICATIONS OF 2H-BENZOPYRAN-2-ONE DERIVATIVES AS A COMPOUND OF NATURAL BACKGROUND

Magdalena Czarna

Iwona Kamińska

Joanna Ortyl

Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki

Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej

Katedra Biotechnologii i Chemii Fizycznej

ul. Warszawska 24

31-155 Kraków

e-mail: jortyl@chemia.pk.edu.pl

Abstract: This article is a detailed literature overview about properties and wide application of coumarin derivatives, whose representative is 2H-1-benzopyran-2-one. It turns out that this compounds can be found in many places all around the world. Huge part of them is already isolated and synthesized in laboratory conditions, however there are assumptions that many of them are not known at all and they might have an influence on science development. Considering to the structural variety of coumarin, its derivatives are characterized by different properties, what reflects numerous possibilities of their application and also attracts the interest of the world of science.

Keywords: coumarin, 2H-1-benzopyran-2-one, furanocoumarin, pyranocoumarin.

Wprowadzenie

2H-1-benzopirany-2-on jest związkiem pochodzenia naturalnego, potocznie nazywany kumaryną. Swoją nazwę zawdzięcza roślinie, z której został po raz pierwszy wyizolowany. W 1820 roku związek ten został odkryty przez monachijskiego chemika A. Vogela, który poddał badaniu nasiona pochodzące z drzewa *Coumarou* [1]. Charakterystyczną cechą rodziny tych substancji jest specyficzny słodki zapach, przypominający woń skoszonej trawy. Ta właśnie właściwość decyduje o dodawaniu do nazwy niektórych roślin bogatych w te związki członu „słodka”, jak np. słodka trawa czy słodka koniczyna. Kumaryny nadają produktom roślinnym gorzkawy posmak, co jest bardzo podchwytliwym połączeniem wraz ze słodkim zapachem i sprawia, że dla roślin

stanowią one ochronę przeciwko drapieżnikom, którym taki smak zdecydowanie nie odpowiada [2].

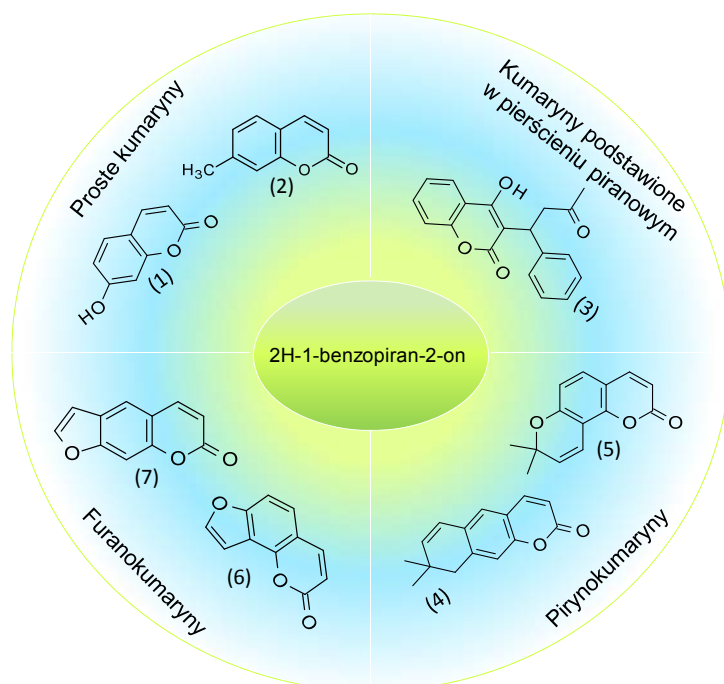
Pochodne 2H-1-benzopirany-2-onu

Pod względem struktury chemicznej kumaryna zaliczana jest do rodziny benzopirany, a więc posiada połączony pierścień benzenowy i pirany. Strukturę taką możemy podzielić na dwie podgrupy, związki oparte na benzo- α -piranie i benzo- γ -piranie. Kumaryna jest zaliczana do tych pierwszych i ze względu na swoją prostą budowę reprezentuje tę właśnie grupę związków organicznych [3].

Związki 2H-1-benzopirany-2-onu możemy podzielić na cztery główne podtypy, a mianowicie proste kumaryny, furanokumaryny, fenylokumaryny i kumaryny podstawione w

pierścieniu piranowym. Do prostych kumaryn zaliczamy pochodne zawierające podstawniki hydroksylowe, alkoksylowe czy alkilowe w

pierścieniu benzenowym. Do tej grupy zaliczamy więc 7-hydroksykumarynę (1) czy też 7-metylokumarynę (2) (rys. 1).



Rys. 1. Klasyfikacja pochodnych 2H-1-benzopirany-2-onu.

W przypadku grupy kumaryn furanowych charakterystyczne jest występowanie pięciocłonowego pierścienia furanowego przyłączonego do pierścienia benzenu w sposób liniowy lub kątowy. Analogiczne do furanopochodnych są fenylokumaryny, z tym że zawierają one dokondensowany pierścień sześciocłonowy (Psoralen (7), Angelicin (6)) (rys. 1). Natomiast kumaryny podstawione w pierścieniu piranowym zawierają grupy funkcyjne dołączone w pozycji 3 bądź 4 tego pierścienia (np. Seselin (5), Xnanthyletin (4)) (rys. 1) [4]. Przykładem może być np. warfaryna (3) (rys. 1).

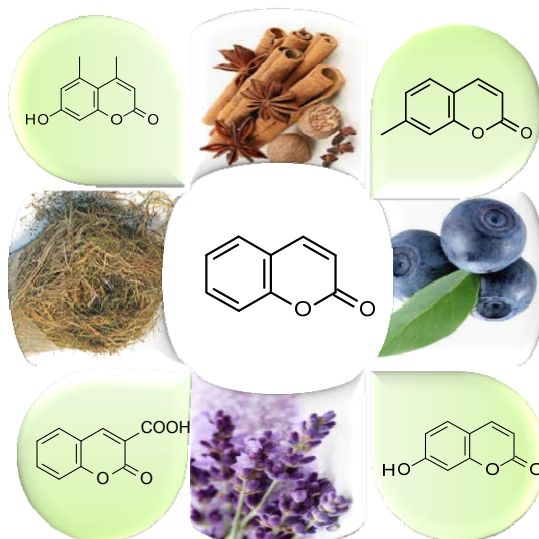
Pochodzenie naturalne

Kumaryny stanowią ogromną grupę związków, które można spotkać w całym królestwie roślin i nie tylko. Dotychczas zidentyfikowano ponad 1300 różnych pochodnych obecnych głównie jako metabolity wtórne w organizmach bakteryjnych, roślinnych i grzybach wykazujących właściwości przeciwzapalne i antynowotworowe [5]. Pochodne 2H-1-benzopirany-2-onu można znaleźć w dużych ilościach w olejkach

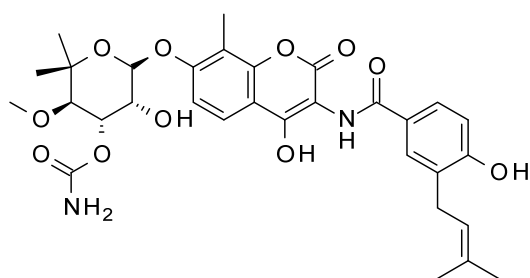
eterycznych, zwłaszcza w olejku cyamonomowym, lawendowym czy olejku z liści Cassia. Równie bogatym źródłem kumaryny są różnego rodzaju owoce, tj. np. borówka czy malina moroszka, a nawet truskawka. Związek ten znajdziemy również w zielonej herbacie czy cykorii. Jednakże za najwartościowsze źródło kumaryny uważa się rośliny wyższe z rodziny rutowatych i baldaszkowatych [6] (rys. 2).

Kumaryna jest ona obecna we wszystkich organach roślin, jednak w zależności od miejsca występowania jej stężenie jest zmienne. W największych ilościach możemy spotkać kumarynę w owocach i nasionach, nieco mniej związku znajduje się w korzeniach, natomiast w łodydze i liściach ilości te są najmniejsze. Całość oczywiście w dużym stopniu zależy od warunków środowiskowych czy też pory roku, dlatego też wartości te mogą się zmieniać.

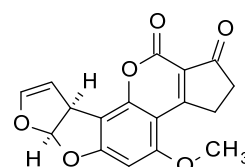
Innym źródłem związków z rodziny kumaryn są mikroorganizmy. Jako przykład można tutaj podać nowobiocyny (8) będąca metabolitem bakterii *Streptomyces* czy też aflatoksyny (9) z gatunków *Aspergillus* (rys. 3.).



Rys. 2. Naturalne źródła kumaryny.



(1) Nowobiocyna



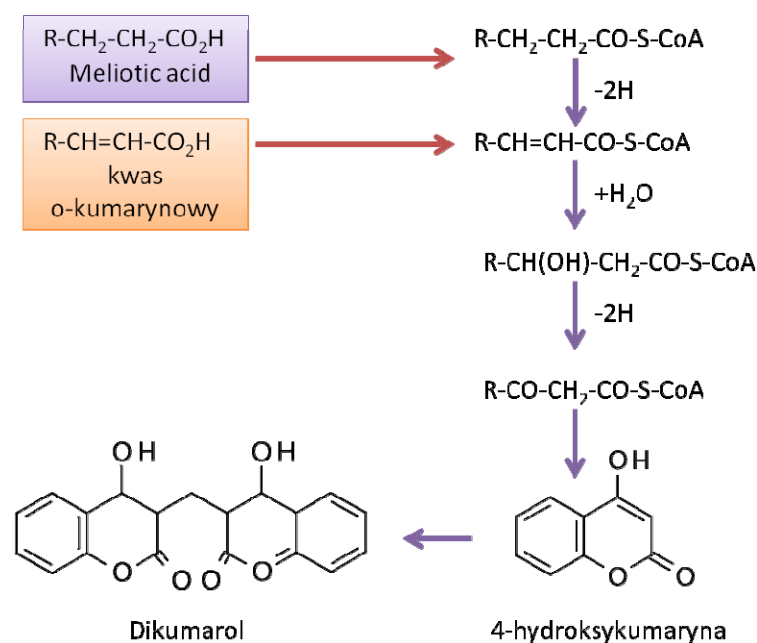
(2) Aflatoksyna

Rys. 3. Wzory strukturalne nowiobiocyny (1) oraz aflatoksyny (2).

Aflatoksyny są grupą bardzo toksycznych związków, charakteryzujących się działaniem mutagennym, teratogennym i hepatotoksycznym. Nowiobiocyny zaś stanowią grupę antybiotyków. Ich budowa oparta jest na 3-amino-4-hydroksykumarynie połączonej z resztą cukrową [6]. Bakterie *Streptomyces* nie są jedynymi mikroorganizmami, które w aktywny sposób metabolizują pochodne kumaryny. Organizmów takiego typu jest znacznie więcej, a występowanie kumaryn w świecie roślin, grzybów i bakterii jest bardzo szeroko rozpowszechnione.

Interesującym przypadkiem pod kątem pochodzenia naturalnego wydaje się być 4-hydroksykumaryna i dikumarol ze względu na to że oba związki są biosynteżowane przez kropidlaka popielatego (*Aspergillus fumigatus*

Fresenius). Jest to grzyb z rodziny *Trichocomaceae*, którego środowisko życia stanowią gnijące resztki roślin. Szczep ten, wyizolowany z psującego się siana, potrafił przekształcać kwas o-kumarynowy w 4-hydroksykumarynę i dikumarol. Schemat przeprowadzanych reakcji przedstawiono poniżej (rys. 4.). Ważne w całym procesie jest to, że każdy etap biosyntezy wymaga obecności enzymów (CoA), oprócz ostatniego etapu kiedy 4-hydroksykumaryna zostaje przekształcona do dikumarolu, gdzie katalizator nie jest konieczny. Proces przekształcenia 4-hydroksykumaryny w dikumarol zachodzi w obecności naturalnie występującego formaldehydu, który umożliwia zwiążanie się dwóch cząsteczek 4-hydroksykumaryny, udostępniając swój węgiel jako czynnik łączący [7].



Rys. 4. Schemat syntezy 4-hydroksykumaryny i dikumarolu.

Właściwości i zastosowanie

W zależności od rodzaju grupy funkcyjnej i miejsca jej podstawienia kumaryny charakteryzują się różnymi właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi, a więc też szerokim wachlarzem zastosowań. Do jednej z najważniejszych dziedzin wykorzystujących układy 2H-1-benzopiran-2-onu należy przemysł farmaceutyczny, co wynika z wysokiej aktywności biologicznej tych układów [8]. Niektóre pochodne kumaryn wraz z ich właściwościami farmakologicznymi przedstawiono w tabeli (tabela 1). Wśród przedstawionych związków obecne są substancje charakteryzujące się właściwościami przeciwzapalnymi w medycynie stosowane głównie w leczeniu obrzęków. Przykładem związku przeciwzapalnego z rodziny furanokumaryn jest Imperatorin (10) natomiast z grupy prostych kumaryn Esculetin (11), który został wyizolowany z cykorii [9]. Aktywność tych związków sprawdzano przeprowadzając badania laboratoryjne na szczurach z zapaleniem jelita grubego [10]. W obydwu przypadkach uzyskane wyniki wskazywały na aktywną reakcję kumaryny na komórki objęte stanem zapalnym. Esculetin (11) hamuje działanie takich enzymów jak cyklooksygenaza i lipoksygenaza. Lipoksygenazy są rodziną enzymów, zawierających w swojej strukturze niehemowe żelazo, które

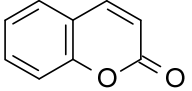
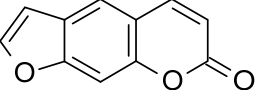
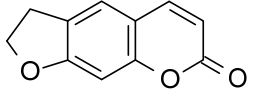
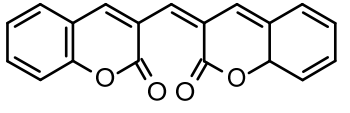
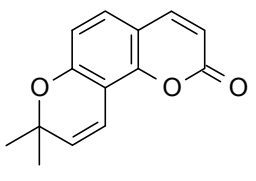
katalizują oksygenację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, do jakich zaliczyć możemy kwas arachidonowy, czyli składnik fosfolipidowej błony komórkowej. Produktem utlenienia są leukotrieny, czyli lipidy biorące udział w mechanizmach odpornościowych i procesach zapalnych takich chorób jak astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rak, osteoporoza czy miażdżyca. Obecnie na rynku farmakologicznym istnieje mnóstwo leków przeciwzapalnych jednak stosowanie ich wiąże się z występowaniem wielu efektów ubocznych. Dlatego też ważnym stało się znalezienie inhibitorów lipoksygenazy mających swoje źródło w naturalnych produktach dietetycznych. Efektywne pod tym względem okazały się być różne pochodne kumaryny, a szczególnie Imperatorin (10), Esculetin (11) [11] (rys. 5).

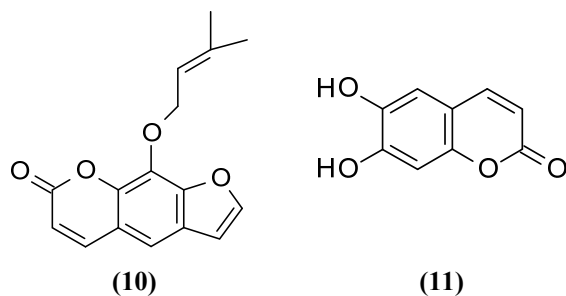
Przedstawicielem kolejnej grupy substancji o właściwościach antykoagulacyjnych są pochodne 4-hydroksykumaryny (12). Pochodne te posiadająca grupę hydroksylową w pozycji 4 są wykorzystywane przez firmy farmaceutyczne do produkcji leków tj. np. Syncumar, Sintrom czy Warfin. Każdy z tych środków stosowany jest leczeniu i prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów cierpiących na zatorowość płucną zakrzepicę żył głębokich, w zapobieganiu zatorowości systemowej u osób z zastawką serca czy,

migotaniem przedsionków, a także dla zmniejszenia ryzyka nawrotu zawału serca [12]. Wśród innych najczęściej stosowanych

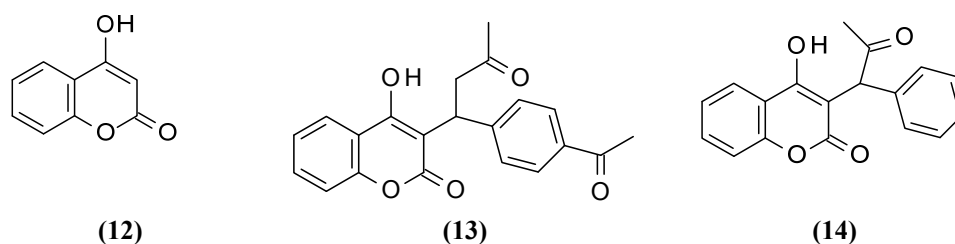
preparatów przeciwzakrzepowych są Acenokumarol (13) i Warfaryna (14) (rys. 6).

Tabela 1. Farmaceutyczne właściwości pochodnych kumaryn.

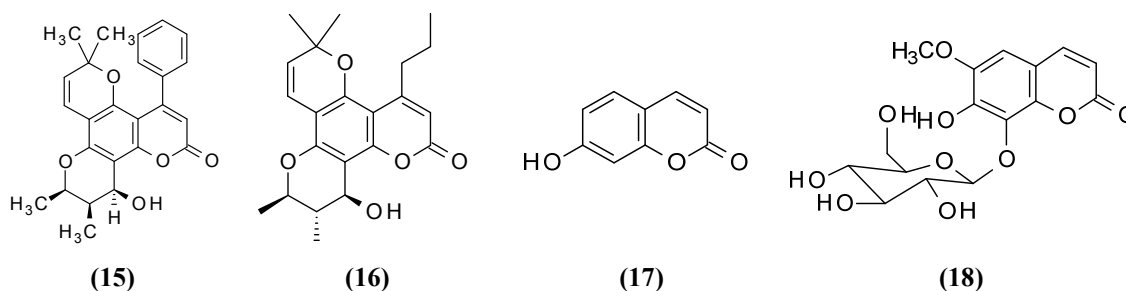
Różne typy kumaryn i ich farmaceutyczne właściwości						
Rodzaj kumaryny	Podstawowa struktura	Przykłady odniesienia	Farmaceutyczna aktywność			
Proste kumaryny		Coumarin	przeciwzapalne przeciwzapalne przeciwnowotworowe			
		Esculetin (2)	przeciwutleniacz neuroprotekcyjne przeciwbakteryjny			
		Osthole (14)	antybakteryjne przeciwgrzybicze przeciwnowotworowe przeciwdrgawkowe przeciwutleniacz			
		Novobiocin (1)	przeciwbakteryjny			
		Coumermycin (12)	przeciwbakteryjny			
		Chartreusin (13)	przeciwbakteryjny			
		Fraxin (20)	przeciwnowotworowe przeciwutleniacz			
		Furano kumaryny		Imperatorin (3)	przeciwzapalne przeciwbakteryjny przeciwgrzybicze przeciwwirusowe przeciwnowotworowe przeciwdrgawkowe przeciwzapalne przeciwgrzybicze Anti-TB	
Dihydrofurano kumaryny					Anthogenol (11)	przeciwbakteryjny
					Bicoumarins	
Angular type						
					Dihydrocalanolide A i B	przeciwwirusowe



Rys. 5. Wzory strukturalne wybranych pochodnych kumaryny, Imperatorin, Esuletin.



Rys. 6. Wzory strukturalne 4-hydroksykumaryny, Acenokumarolu, Warfaryny.



Rys. 7. Struktury takich pochodnych jak Inophyllum, Calanolides, Umbelliferone i Fraxin.

Wśród pochodnych kumaryny możemy znaleźć też takie, które wykazują właściwości przeciwwirusowe. Do jednej z poważniejszych chorób wirusowych, następczących wciąż wiele problemów zaliczyć możemy AIDS. Okazuje się, że Inophyllum (16) czy Calanolides (17) będące pochodnymi kumaryny, charakteryzują się właściwościami hamującymi replikację wirusa HIV [13].

Kumaryna wykazuje też właściwości przeciwgruźlicze. Pochodna o nazwie Umbelliferone (15) jest obecna w wielu organizmach roślinnych. Związek ten działa przeciwko *Mycobacterium tuberculosis*, czyli prątkowi gruźlicy - bakterii będącej czynnikiem etiologicznym gruźlicy. Minimalne stężenie hamujące (MIC - ang. *Minimal Inhibitory Concentration*) dla tego związku wynosi 58,3 µg/ml

[14]. Oprócz Umbelliferonu istnieją też inne pochodne mające podobne właściwości, jednak wartość MIC w ich przypadku jest zdecydowanie wyższa.

Ostatnimi czasy popularne stały się związki będące naturalnymi antyoksydantami, czyli substancjami odpowiedzialnymi za wychwytywanie wolnych rodników. Właściwości takie możemy przypisać Fraxinowi (18), który chroni komórki przed powstawaniem stresu oksydacyjnego i przed cząsteczkami nadtlenu wodoru [13].

Podsumowanie

Nie trudno zauważyć jak ważną rolę w przemyśle farmaceutycznym odgrywają kumaryny, zarówno proste pochodne jak i bardziej

skomplikowane struktury. Ze względu na szeroki wachlarz możliwości nieustannie syntezowane i badane są nowe pochodne. Naukowcy nieprzerwanie szukają związków, które zapiszą się w historii medycyny i staną się

przełomem dla ludzkości. Trzeba jednak pamiętać, że farmakologia to tylko jedna z wielu dziedzin wykorzystująca te interesujące związki.

Literatura

1. Venugopala, K.N., Rashmi, V., Odhav, B., Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity, *BioMed Research International*, 2013, pp. 1-15.
2. Paullink, K., The Discovery of Dicumarol and Its Sequels, *Circulation*, 1959, pp. 97-107.
3. Lacy, A., O'Kennedy, R., Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer, *Current Pharmaceutical Design*, 2004, pp. 3797-3811.
4. Keating, G., O'Kennedy, R., The Chemistry and Occurrence of Coumarins. Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action, John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
5. Murray, R.D.H., Mendez, J., Brown, R.A., The Natural Coumarins, John Wiley & Sons, 1982.
6. Choi, J., Lee, K.T., Ka, H., Jung, W.T., Jung H.J., Park, H.J., Constituents of the essential oil of the Cinnamomum cassiastem bark and the biological properties, *Archives of Pharmacal Research*, 2001, pp. 418-423.
7. Bye, A., King, H.K., The Biosynthesis of 4-Hydroxycoumarin and Dicoumarol by *Aspergillus fumigatus* Fresenius, *Biochem. J.*, 1970, 117, pp. 237-245.
8. Wu, L., Wang, X., Xu, W., Farzaneh, F., Xu, R., 2009. The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives, *Curr. Med. Chem.*, 2009, 6(32), pp. 4236-4260.
9. Fylaktakidou, K.C., Hadjipavlou-Litina, D.J., Litinas, K.E., Nicolaides, D.N., Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities, *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10(30), pp. 3813-3833.
10. Kwon, O.S., Choi, J.S., Islam, M.N., et al., Inhibition of 5-lipoxygenase and skin inflammation by the aerial parts of *Artemisia capillaris* and its constituents, *Archives of Pharmacal Research*, 2011. pp. 34(9), pp. 1561-1569.
11. Iranshahi, M., Askari, M., Sahebkar, A., Hadjipavlou-Litina, D., Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin, *DARU JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE*, 2009, pp. 99-103.
12. Au N., Rettie A.E., Pharmacogenomics of 4-Hydroxycoumarin Anticoagulants, *Drug metabolism review*, 2008, 40(2), pp. 355-375.
13. Patil, A.D., Freyer, A.J., Eggleston D.S., et al., The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* Linn, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36(26), pp. 4131-4138.
14. Chiang, C.C., Cheng, M.J., Peng, C.F., Huang, H.Y., Chen, I.S., 2010. Anovel dimeric coumarin analog and antimycobacterial constituents from *Fatoua pilosa*, *Chemistry and Biodiversity*, 2010, 7(7), pp. 1728-1736.

Praca współfinansowana w ramach projektu „Bioinżynier chemiczny (BINC)” w ramach POKL 4.1.2 „Zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy” umowa nr POKL.04.01.02-00-217/11-00 oraz w ramach projektu LIDER Narodowego Centrum Badan i Rozwoju (nr umowy LIDER/014/471/L-4/12/NCBR/2013)