

J. TUCAKOV

FARMAKO-MEDICINSKA VAŽNOST PROUČAVANJA BILJA S KUMARINSKIM I FUROKUMARINSKIM DERIVATIMA U CRNOJ GORI*

Faba Tonco je krupan, veoma mirisan bob koji se dobija od tropske južnoameričke biljke *Dipterix odorata* Willd. ili *Coumarouna odorata* Aubl. (*Papilionaceae*). Tonko se vekovima upotrebljava kao prijatan i jak miris, osobito za cigarete, duvan za lulu i razna alkoholna pića.

Godine 1820. Vogel (1) uspeva da iz tonko-boba izdvoji mirisnu materiju; naziva je *kumarin*. Kasnije je kumarin nađen u više od 50 biljnih rodova.

Godine 1868. W. H. Perkin (2) uspeva da sintetizuje kumarin polazeći od salicilnog aldehida kao ishodne supstance, dokazavši vezu kumarina sa oksicimetnom kiselinom. Najzad je utvrđena strukturna formula kumarina iz koje se vidi da je to 5,6-benzo-alfa-piron.

Danas je u bilju otkriveno više od 160 raznih jedinjenja ove grupe. Ove materije se nalaze u bilju slobodne i vezane u obliku heterozida ili glikozida. Najviše ih ima u biljkama koje pripadaju familijama *Umbelliferae*, *Leguminosae*, *Rutaceae* i *Compositae*, dakle u porodicama međusobno botanički vrlo udaljenim, ali eto, hemijski dosta bliskim.

Kumarini i furokumarini dosad nisu nađeni u bakterijama, gljivama i četinarima.

Od monokotiledona najviše kumarina je nađeno u biljkama iz porodica *Gramineae* (osobito mirisavka, mirišljava trava, *Anthoxanthum odoratum* L., zubrovka, *Hierochloë odorata* P. B. i dr.) i *Orchidaceae* (prijatan miris raznih kaćuna od čijih se osušenih krtola spravljaju čuveni napitak *salep*).

Najviše je kumarina u dikotiledonama, više u gamopetalama nego u dijaliptalama. Među gamopetalama ima više familija koje sadrže znatne količine kumarina i oksikumarina, osobito *Compositae*.

Do danas nije mogla biti utvrđena *taksonomska vrednost* pojave kumarina u izvesnim biljkama, a isto tako ni njihov metabolizam

* Ova proučavanja pomogao je Fond SANU u Beogradu.

i fiziološka aktivnost ovih jedinjenja u bilju. Jedno vreme se pretpostavljalo da bi njihova pojava mogla biti u vezi sa biosintezom lignina, ali je i to neprihvatljivo, jer se kumarini mogu naći i u zeljastim i u drvenastim biljkama.

Iako je kumarin otkriven još pre jednog i po veka, dakle na samom početku biljne hemije, njegova *biogeneza* u bilju dugo vremena nije bila rasvetljena. Tokom XIX i XX veka postavljano je nekoliko hipoteza, ali se one nisu mogle održati. Tek polovinom ovog veka uneseno je više svetlosti u ovo složeno pitanje zahvaljujući obeleženim elementima. Utvrđeno je da postoje odnosi između kumarina i fenolskih jedinjenja s jedne i sa flavonoidima i antocijanima s druge strane. Brown (3) je konačno 1962. god. eksperimentalno dokazao u biljci *Hydrangea cinerea* Small. da je za sintezu kumarinskih jedinjenja zajednički generator *cimetna kiselina*.

I biosinteza furokumarina vezana je za cimetnu kiselinu koja se pretvara u kumarinsku kiselinu, zatim u umbeliferon i dalje u furokumarine.

ORGANOLEPTIČKA I FARMAKODINAMSKA SVOJSTVA KUMARINA I FUROKUMARINA

Farmako-ekonomska važnost kumarinskih biljaka

Mirisna svojstva. Prijatan miris osušene trave (sena) potiče od kumarina i „miris sena“ primljen je kao međunarodni tehnički termin u industriji raznih aromatičnih proizvoda, pogotovo u parfimeriji. Sušenjem pokošene trave oslobađa se glikozidno vezan kumarin tako da on daje svojstven i prijatan miris senu, jer samo slobodan kumarin miriše. Oksikumarini i srodni derivati ili su slabijeg mirisa ili su uopšte bez arome. U industriji parfema koristi se kumarin i sintetska jedinjenja sličnog mirisa, pre svega metil-etoksi-kumarin i metil-dihidro-kumarin.

Antisolarna svojstva kumarina. Na snegu na visokoj planini i na moru nosimo crne naočari da zaštitimo oči. Isto tako upotrebom raznih antisolarnih pomada štitimo kožu od štetnog dejstva izvesnih sunčevih zrakova. Ovi zaštitni kremovi sadrže *umbeliferona*, *beta-metil-umbeliferona* i srodnih jedinjenja.

Umbeliferon i njegovi derivati služe kao filtri za ultravioletna zračenja, propuštajući izvesne radijacije koje izazivaju pigmentaciju kože, tj. da što brže pocrnimo na planini ili na plaži. Maksimum spektra apsorpcije umbeliferona je na 315 milimikrona, zbog čega kremovi na bazi umbeliferona omogućuju melanogenezu bez eritema.

Fotosenzibilizacija kože. Stanovnici Crnogorskog primorja klonu se *smokve* (*Ficus carica* L.) i *rude* ili *rute* (*Ruta graveo-*

lens L.), jer i samim dodiranjem sa čovekovom kožom ove biljke izazivaju mehurice i dermatitis s pigmentacijom kože. Ove pojave se naročito ističu ako su lice i ruke istovremeno izloženi jakom suncu, što je redovan slučaj u primorju, „zemlji sunca“.

Vekovima se u narodnoj medicini u Egiptu leči vitiligo ispiranjem i oblaganjem pomoću ekstrakta iz biljke *Ammi majus* L. i istovremeno se bolesnik izlaže uticaju sunčeve svetlosti. Godine 1947. kairski farmakognost Fami sa saradnicima (4) iz iste biljke izolovao je furokumarine ksantotoksin i bergapten, koje danas dermatolozi upotrebljavaju oralno i lokalno za lečenje vitiliga, udružujući ovu terapiju primenom zračenja pomoću ultravioletne lampe.

Oksifurokumarini uopšte nisu aktivni.

Antibiotska svojstva. Em. Greib i P. Duquenois (5) su 1954. god. dokazali antibrucelozna svojstva zečje lobode (*Hieracium pilosella* L.) na kravama, kozama i ovcama na ispaši na Vogezi. Posle dužeg lutanja (izolovanu aktivnu materiju nazvali su pilozelin, misleći da su otkrili novo jedinjenje, dotle nepoznato u bilju) uspeali su da dokažu da antibrucelozno dejstvo ove male, ali vrlo rasprostranjene biljke potiče od umbeliferona, jedinjenja izolovanog još 1880. god. Maltska groznica ili bruceloza je široko rasprostranjena opaka zarazna bolest domaćih životinja i čoveka. Zaražene životinje, pored ostalog, pobaćuju, što za nacionalnu ekonomiju predstavlja velike gubitke, osobito za zemlje Mediterana.

Dejstvo na krv i krvne sudove. Prijatan i svojstven miris se na potiče od raznih kumarinskih biljaka, pre svega od raznih vrsta kokoca ili ždraljike (*Melilotus albus* Desr., *M. altissimus* Thuil., *M. officinalis* Lam.) i mirisavke (*Anthoxanthum odoratum* L.). Žive i sveže pokošene, ove biljke nemaju miris na kumarin, nego tek kad se osuše i nakon dužeg stajanja, jer se zato vreme odigrava fermentacija, pri čemu se razlažu, hidrolizuju kumarinski heterozidi i oslobađa kumarinska i melilotna kiselina, koje dalje prelaze u kumarin i melilotin.

Kokotac raste svuda. To je kozmopolitska biljka. Ukoliko ga na nekoj livadi ima više, utoliko će i seno biti mirisnije a i hranljivije, jer je to biljka iz familije *Papilionaceae*, a one su bogate biljnim belančevinama. Prema tome, svaki domaćin, pogotovo stočar, želeo je da ima na svojoj livadi i pašnjaku što više kokoca.

Međutim, u Kanadi i SAD zabeleženi su 1931. god. slučajevi teških i masovnih trovanja, čak i smrtnih hemoragija stoke koja je jela trulo seno. Posle dužeg lutanja otkriveno je da je u senu bilo mnogo trulog kokoca.

Godine 1941. su Campbell i Link (6) ustanovili da trovanje izaziva dikumarol koji nastaje od kumarina pod uticajem jedne gljivice na trulom kokocu.

Dikumarol je antagonist vitaminu K, ima svojstva da se suprotstavlja antihemoragičnom dejstvu ovog vitamina, jer sprečava stvaranje protromboze u krvi, zbog čega ova ne može da se zgruša. Ako se stoci daje hrana bogata vitaminom K (na pr. lucerka, *Medicago sativa* L.), nestaje hemoragije prouzrokovane trulim kokocem. U Crnoj Gori ima vrlo mnogo kokoca, lucerka se veoma malo gaji, a zemlja je donedavna živela uglavnom od stočarstva zbog konfiguracije zemljišta i još više zbog zaostalosti u poljoprivredi. Prema tome, ovo pitanje ima velik značaj za nacionalnu ekonomiju svake zemlje.

Antikoagulans je eskulin ili eskulozid, glikozid 6,7-hidroksi-umbeliferona nađen u velikoj količini u divljem kestenu (*Aesculus hippocastanum* L.), supstancija koja ima blagotvorno zaštitno dejstvo na vaskularnu permeabilnost, specijalno kapilara. Eskulozid i eskuletol iz kore divljeg kestena imaju svojstva vitamina P.

VAŽNIJE KUMARINSKO I FUROKUMARINSKO BILJE CRNE GORE

Aesculus hippocastanum L. — Hippocastanaceae

Ammi majus L. — Umbelliferae

Angelica silvestris L. — Umbelliferae

Anthoxanthum odoratum L. — Gramineae

Apium graveolens L. — Umbelliferae

Artemisia abrotanum L. — Compositae

Atropa belladonna L. — Solanaceae

Avena sativa L. — Gramineae

Cichorium intybus L. — Compositae

Citrus div. — Rutaceae

Coronilla glauca L. — Papilionaceae

Crataegus div. — Rosaceae

Eucalyptus div. — Myrtaceae

Ficus carica L. — Moraceae

Foeniculum vulgare Mill. — Umbelliferae

Fraxinus div. — Oleaceae

Helianthus annuus L. — Compositae

Heracleum sphondylium L. — Umbelliferae

Herniaria div. — Caryophyllaceae

Hieracium pilosella L. — Compositae

Lavandula div. — Labiatae

Levisticum officinale Koch — Umbelliferae

Matricaria chamomilla L. — Compositae

Medicago sativa L. — Papilionaceae

Melilotus div. — Papilionaceae

Nicotiana tabacum L. — Solanaceae
Orchis div. — Orchidaceae
Postinaca sativa L. — Umbelliferae
Petroselinum sativum Hoffm. — Umbelliferae
Peucedanum div. — Umbelliferae
Pimpinella div. — Umbelliferae
Prunus spinosa L. — Rosaceae
Raphanus sativus L. — Cruciferae
Ruta graveolens L. — Rutaceae
Siler trilobum Crantz. — Umbelliferae
Tamarix gallica L. — Tamaricaceae
Trifolium repens L. Papilionaceae
Triticum vulgare Vill. — Gramineae
Zea mays L. — Gramineae

Dakle, najviše (skoro trećina) biljaka pripada familiji *Umbelliferae*.

U primorju je najrasprostranjenije ovo bilje: *Foeniculum vulgare*, *Ficus carica*, *Fraxinus ornus*, *Ruta graveolens*, *Citrus* div., *Melilotus* div., *Lavandula* div., *Eucalyptus* div., *Tamarix*.

U planinskim delovima: *Siler trilobum*, *Orchis* div., *Peucedanum* div., *Angelica silvestris*, *Atropa belladonna*, *Fraxinus* div., *Heracleum*, *Pimpinella* div., *Prunus spinosa*, *Levisticum*, *Crataegus* div., *Herniaria*, *Hieracium* div.

RASPROSTRANJENOST POJEDINIH KUMARINA I FUROKUMARINA U VAŽNIJEM BILJU

I — Kumarini

Kumarin: *Leguminosae* (*Melilotus* div.), *Orchidaceae* (*Orchis* div.), *Gramineae* (*Anthoxanthum*, *Hierochloë*), *Compositae*, *Rosaceae* (*Prunus*), *Labiatae* (*Lavandula* div.).

Umbeliferon: *Umbelliferae* (*Angelica*, *Heracleum*, *Pimpinella*, *Peucedanum*), *Compositae* (*Hieracium*).

Dihidro-kumarin (melilotin): *Umbelliferae* (*Angelica* div., *Pimpinella* div., *Peucedanum* div., *Heracleum*).

Herniarin: *Herniaria* div., *Lavandula* div., *Matricaria chamomilla*, *Ruta*.

Limetin: *Citrus* div.

Eskuletin: *Aesculus hippocastanum*, *Tamarix* div., *Prunus spinosa*.

Fraksetin: *Fraxinus*, *Aesculus*.

II — Furokumarini

Bergapten: *Rutaceae* (*Citrus* div.), *Umbelliferae* (*Levisticum*, *Angelica* div., *Ammi majus*, *Pimpinella*, *Pastinaca*, *Petroselinum*, *Heracleum*).

Psoralen: *Moraceae* (*Ficus carica*), *Leguminosae* (*Coronilla*).

Ksantotoksin: *Rutaceae* (*Ruta*), *Umbelliferae* (*Angelica*, *Ammi*, *Heracleum*, *Pastinaca*).

ZAKLJUČCI I PREPORUKE

Dugogodišnjim farmakogeografskim radom na proučavanju spontane medicinske i srodne flore u SR Crnoj Gori od 1945. god. do danas, beležene su, pored ostalog, i vrste, količine i bogata nalazišta i onog bilja koje ima manje ili više kumarina, furokumarina i njihovih derivata. Otkriće antibruceloznih svojstava umbeliferona 1954. god. uzrok je još većem obraćanju pažnje na spontanu floru bogatu kumarinima s obzirom na stočarstvo, glavnu poljoprivrednu granu Crne Gore.

Ova uporedna istraživanja u prirodi i laboratoriji vršena su iz naučnih, privrednih i društvenih razloga. Razumljivo je da je krajnji cilj ovih radova da se nađeno bilje racionalno i planski koristi u farmakomedicinske i veterinske svrhe, preventivne i kurativne, za domaće potrebe i za izvoz i po potrebi za gajenje radi dobijanja dovoljnih količina kvalitetnih droga standardnog sastava.

Pada u oči velik broj biljaka bogatih ovim važnim benzopironskim jedinjenjima na relativno malom prostoru kakva je SR Crna Gora. Osobito su mnogobrojne kumarinske i furokumarinske biljke iz familije *Umbelliferae*, kako u primorskim, tako i u kontinentalnim oblastima. Najviše je bilja iz ovih porodica: *Umbelliferae*, *Rutaceae*, *Compositae* i *Leguminosae*. Visokoplaninski pašnjaci i livade osobito su bogati raznim mirisnim kaćunima (*Orchidaceae*) koje treba zakonom zaštititi od naglog iskorišćavanja (*Salep tuber*).

Za ekstrakciju medicinski važnih furokumarina, kao što su psoralen, ksantotoksin i bergapten, od osobitog je značaja primorsko bilje: razni agrumi, ruta, smokva i drugi.

Širokom dugogodišnjom anketom neposredno među pastirima po katunima nisu mogli biti dobijeni podaci o hemoragijama stoke

nastalim od upotrebe trulog sena. Čak i nepismeni stari čobani ni za živu glavu neće dati da stoka jede trulo ili plesnivo seno smatrajući da je „otrovno“. Radije će stoci „položiti“ suv „lisnik“ vrlo male hranljive vrednosti nego buđavo seno.

Isto tako nije moglo biti dokazano da narod proučavanog područja zna za upotrebu furokumarinskih biljaka za lečenje vitiliga (pogrešni podaci dobijeni od nekih školovanih ljudi). Za lečenje ove bolesti narod traži pomoć lekara, ali, na žalost, zasad ima malo uspeha.

Ogledi postavljani od 1954. god. na raznim mestima od 1 do 1.400 m nadmorske visine ukazuju da se može dobiti i veći prinos i bolji kvalitet ovog bilja: *Foeniculum vulgare*, *Lavandula vera*, *Ruta graveolens*, *Melilotus officinalis*, *Matricaria chamomilla* i *Levisticum officinale*.

Zahvaljujući svom geografskom položaju i raznovrsnosti klime, reljefa i podloge, SR Crna Gora ima bogatu i raznovrsnu medicinsku i srodnu floru, koja je dosad malo proučena i zbog toga slabo korišćena (sem u narodnoj medicini).

Ovo je prvi pokušaj da se ukaže na bogat fond bilja sa kumarinskim i furokumarinskim derivatima, na jedinjenja važna u fitoterapiji i hemoterapiji.

Iz svih navedenih razloga preporučuje se svestrano istraživanje medicinske i srodne flore SR Crne Gore, jer za to postoji i naučna i privredna opravdanost.

Institut za Farmakognozu Farmaceutskog fakulteta Beogradskog univerziteta i Institut za proučavanje lekovitog bilja u Beogradu.

LITERATURA

1. Vogel A.: *Gibb. Ann. Physik.*, Bd. 64, S. 161, 1820.
2. Perkin W. H.: *Zeitschr. f. Chemie*, Bd. IV, 5, 260, 1868.
3. Brown S. A.: *Science*, v. 137, p. 977, 1962.
4. Fahmy I. R. et coll.: *Nature*, v. 160, p. 468, 1947.
5. Greib Em. et Duquénos P.: *Bull. Acad. nat. méd.*, Paris, v. 138, p. 63, 1954.
6. Campbell H. A. et Link K. P.: *J. Biol. Chem.*, v. 138, p. 21, 1941.
7. Zbornik (I—VI) i elaborati za proučavanje lekovitog i srodnog bilja Jugoslavije u Institutu za proučavanje lekovitog bilja u Beogradu.
8. Tucakov J.: *Farmakognozija*, Beograd, 1948. i 1964.

SUMMARY

PHARMACO-MEDICAL IMPORTANCE OF THE STUDY OF PLANTS
CONTAINING COUMARIN AND FUROCUMARIN DERIVATIVES
IN MONTENEGRO

by

J. Tucakov

In year-long pharmaco-geographical studies of medicinal and allied flora in Montenegro, as have been going on since 1945, there have been recorded, among others, also a great many kinds of plants containing coumarin, furocoumarin, and their derivatives. The discovery of the antibrucellous property of umbelliferone in 1954 has focused even greater attention on coumarin-containing flora, since cattle-breeding is the principal agricultural activity in Montenegro.

Comparative studies carried out in nature and the laboratory have had scientific, economic, and social reasons. Their primary aim has been to develop methods for a planned, rational use of discovered plants for pharmaco-medical and veterinary purposes, both in prevention and cure, to cover domestic needs, to offer them to foreign markets, and also to cultivate these plants for the preparation of adequate amounts of standard-quality drugs.

It is striking to find in a relatively small area of Montenegro such a large number of plants abounding in important benzo-pyronic derivatives. Particularly numerous are coumarin and furocoumarin plants from the family *Umbelliferae*, both in littoral and continental regions. Most plants also come from the families *Rutaceae*, *Compositae*, and *Leguminosae*. High mountainous pastures and meadows abound in fragrant plants (*Orchidaceae*) which should be protected from too rapid exploitation (*Salep tuber*).

For the extraction of medicinally important furocoumarins, such as psoralene, xanthotoxin, and bergapten, littoral plants, such as various rutaceous plants, figs, and the like, are of particular importance.

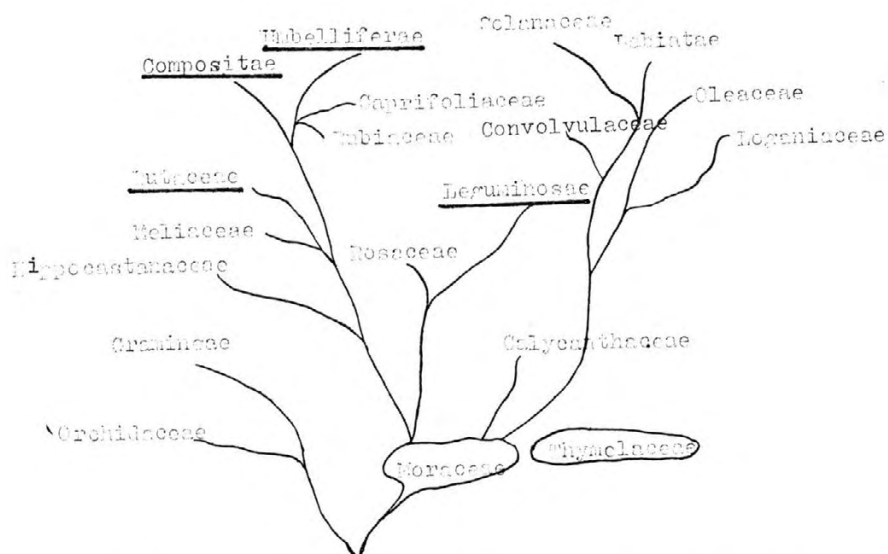
A prolonged inquiry among shepherds has given no data on the hemorrhage of cattle caused by rotten hay. Even illiterate old shepherds would not allow the cattle, under any circumstances, to take decayed or mouldy hay, considering it poisonous. They would sooner offer the cattle some leafy plants of poor nutritive value than to allow it to eat decomposed hay. Equally, it has not been possible to prove that the people of the regions surveyed use furocoumarin plants against vitiligo (wrong information obtained from educated persons). For the treatment of vitiligo they seek medical help but so far, unfortunately, with little success.

Experiments conducted in various places of high altitudes (1—1400 m) have shown that in these regions a much higher yield and a better quality of a great many plants could be obtained. This particularly relates to the following plants: *Foeniculum vulgare*, *Lavandula vera*, *Ruta graveolens*, *Melilotus officinalis*, *Matricaria chamomilla*, and *Levisticum officinale*.

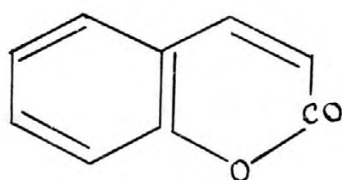
Owing to its geographical position and most varied climate, soil, and topography, the Republic of Montenegro has an equally varied and extremely rich medicinal flora which has not as yet been fully investigated and even less fully utilized (except in folk medicine).

This is the first attempt to point to a wealth of plants that can be found in Montenegro containing coumarin and furocoumarin derivatives which could be so well used in phytotherapy and chemotherapy.

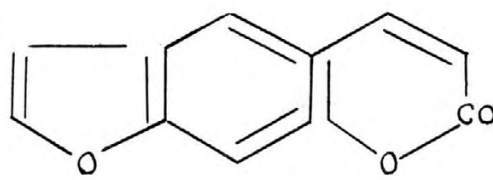
For all these reasons, all-round studies of the medicinal and related flora of Montenegro are strongly recommended as being scientifically and economically fully grounded.



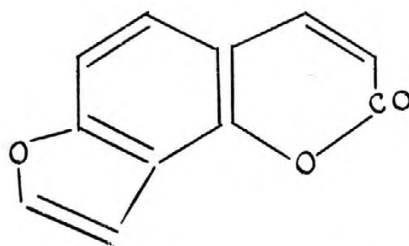
Biljne familije sa kumarinskim i furokumarinskim derivatima



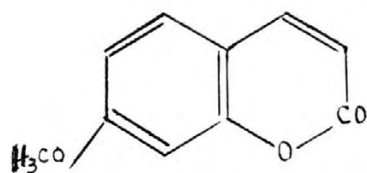
Kumarin



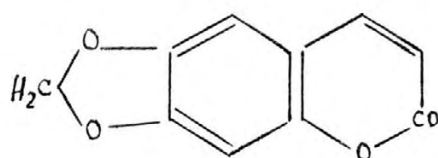
Furokumarin — prava struktura



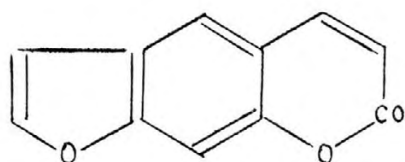
Furokumarin — uglasta struktura



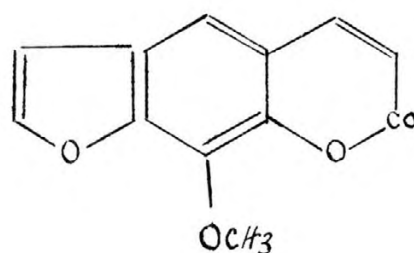
Herniarin



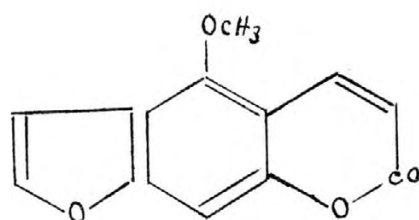
Ajapin



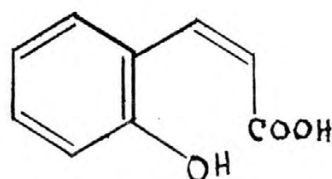
Psoralen



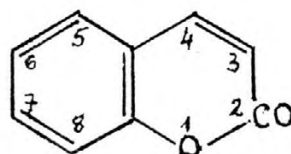
Ksantotoksin



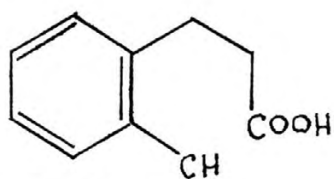
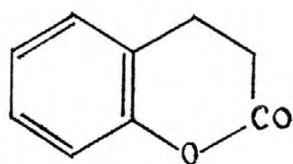
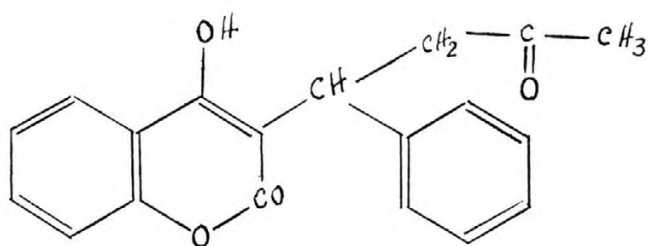
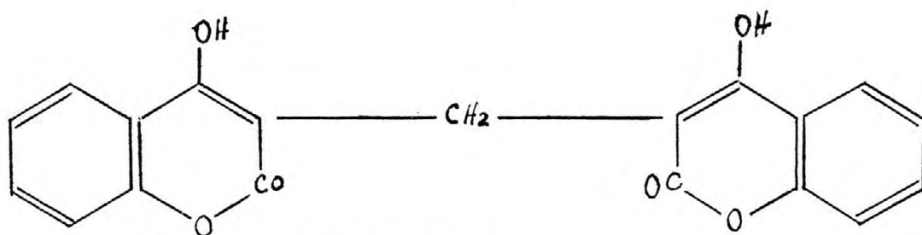
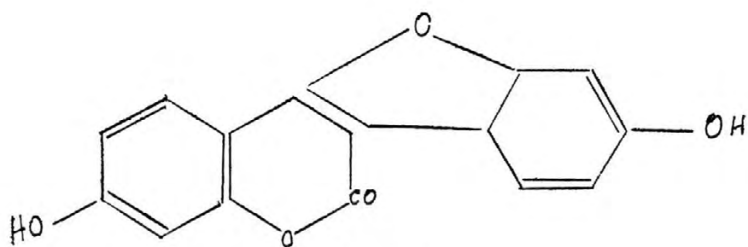
Bergapten

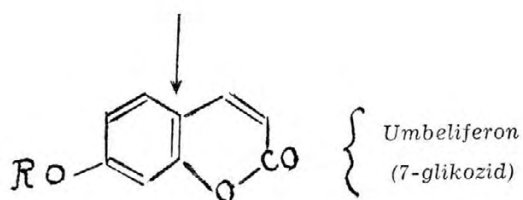
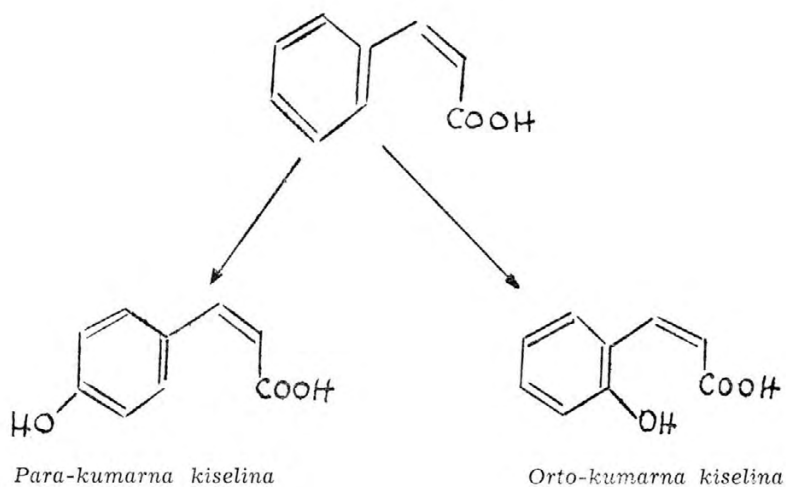


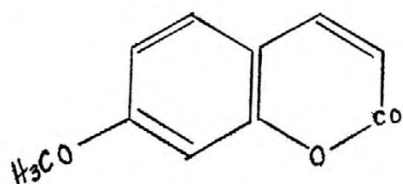
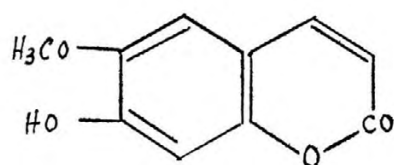
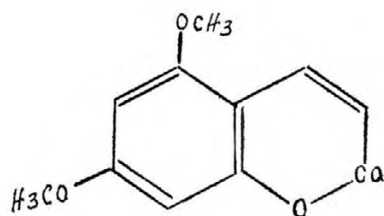
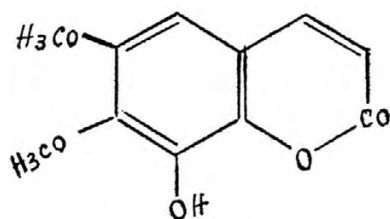
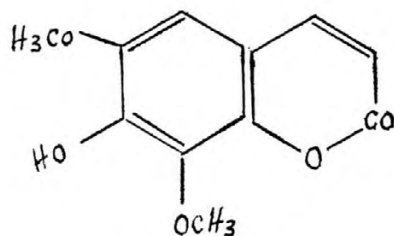
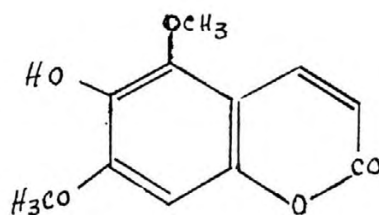
Kumarinska kiselina

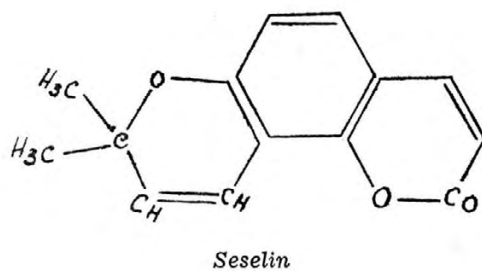
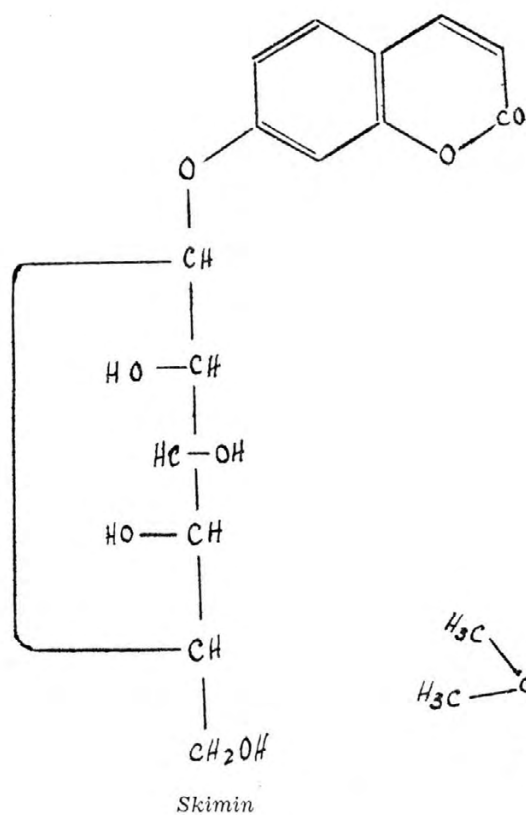
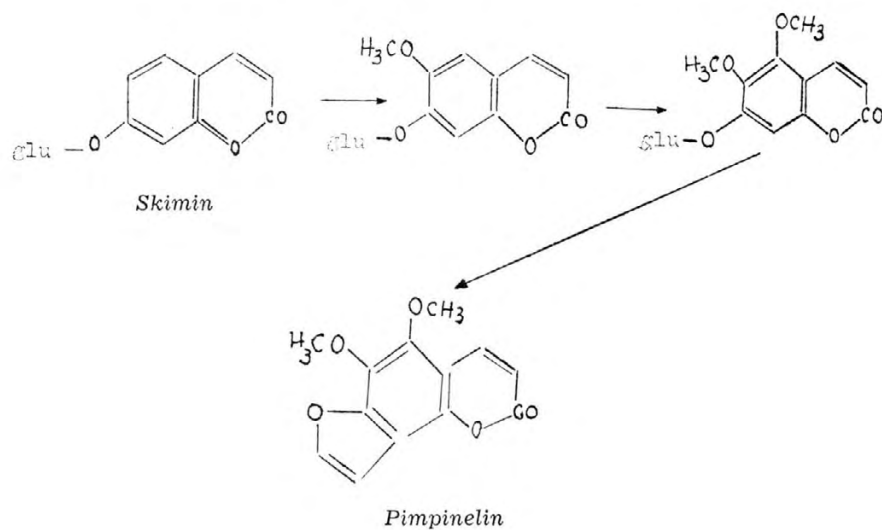


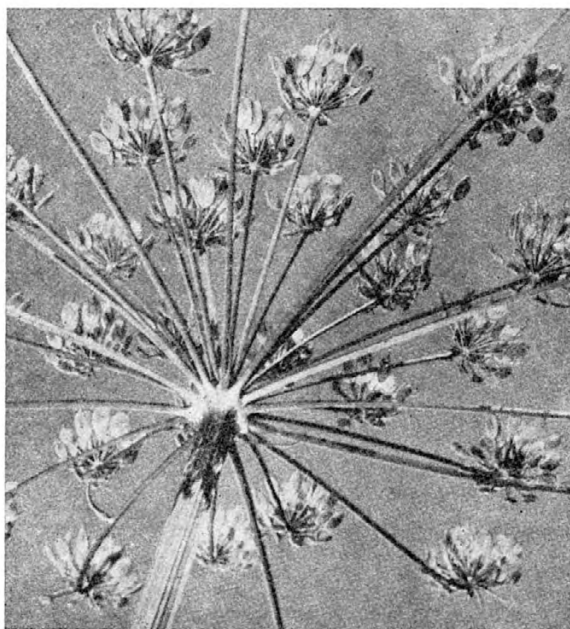
Kumarin

*Melilotna kiselina**Melilotin**Kumafen (varfarin)**3—3' Bis-hidroksi-metilen kumarin
(dikumarol)**Kumestrol*

Cimetna kiselina

*Herniarin**Skopoletin*
(hrizotropinska kiselina)*Limetin (citropten)**Fraksidin**Izofraksidin**Fraksinol*





Sl. 1. *Heracleum sphondylium* L. — Mečja šapa



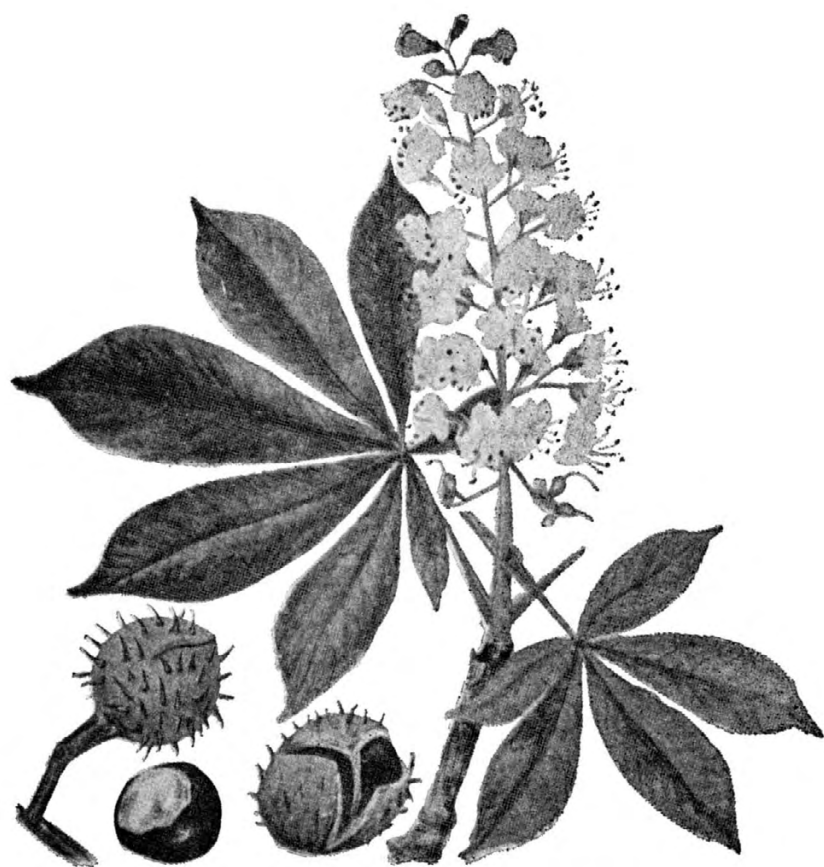
Sl. 2. *Crataegus monogyna* Jacq — Beli glog



Sl. 3. *Foeniculum vulgare* Mill. — Morač



Sl. 4. *Matricaria chamomilla* L. — Kamilica



Sl. 5. *Aesculus hippocastanum* L. — Divlji kesten



Sl. 6. *Citrus aurantium* L. — Pomo-
randža



Sl. 7. *Eucalyptus globulus* Lab. —
Eukalipt



Sl. 8. *Trifolium pratense* L. — Kravljača, crvena detelina

