

УДК 615.273.53; 547.587.51; 615.322; 544.165

ПРИРОДНЫЕ КОВАЛЕНТНО КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2Н-1-БЕНЗОПИРАН-2-ОНА

А.З. Абышев¹, К.Б. Нгуен^{1*}

Резюме. Кумарины, известные как производные 2Н-1-бензопиран-2-она (или 2Н-хромен-2-она), присутствуют в значительных количествах в растениях, они также обнаружены в микроорганизмах и продуктах животного происхождения. Структурное разнообразие, найденное в этом семействе соединений, привело к их разделению на различные классы, от простых кумаринов до разных видов полициклических кумаринов, обладающих чрезвычайно важной фармакологической активностью. В данной работе представлены результаты полного анализа отечественной и иностранной литературы в области исследования ковалентно комбинированных производных 2Н-1-бензопиран-2-она природного происхождения. При этом показано, что в настоящее время исследователи уделяют исключительное внимание данному классу соединений исходя из многих точек зрения и интенсивно расширяют области их практического применения, особенно при профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой и иммунной системы организма.

Ключевые слова: кумарины, природные комбинированные кумарины, лекарственные препараты, «структура – активность».

NATURAL COVALENTLY COMBINED DERIVATIVES OF 2H-1-BENZOPYRAN-2-ONE

A.Z. Abyshev¹, C.B. Nguyen^{1*}

Abstract. Coumarins, known as 2H-1-benzopyran-2-one (or 2H-chromen-2-one), are present in remarkable amounts in plants, also have been detected in microorganisms and animal sources. The structural diversity found in this family of compounds led to the division into different categories, from simple coumarins to many other kinds of polycyclic coumarins, which possess extremely important pharmacological activity. This paper presents the results of a full analysis of domestic and foreign literature in the field of research on the combined covalent derivatives 2H-1-benzopyran-2-one of natural origin. It is shown that at the present time, researchers are paying extraordinary attention to this class of compounds, based on the many points of view and actively expand the area of their practical application, especially in the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular and immune systems.

Keywords: coumarins, combined natural coumarins, drugs, «structure – activity» relationship.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Ministry of Healthcare, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: nguyencongbang.ru@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Природные кумарины и их многочисленные производные являются гетероциклическими соединениями, в основе химического строения которых лежит скелет кумарина. Сюда также относят фурукумарины и пиранокумарины, 4-фенилкумарины (или неофлавоноиды), терпеноидные кумарины, лигнанокумарины и множество других природных соединений, содержащих в своих структурах ядро кумарина. Кумарины характерны в основном для растений семейств сельдерейных, рутовых, бобовых и др. В них они находятся преимущественно в свободном виде и очень редко – в форме гликозидов [1, 2].

В зависимости от химического строения кумарины обладают широким спектром уникального биологического действия: спазмолитической, капилляроукрепляющей, курареподобной, успокаивающей, мочегонной, противоглистной, обезболивающей, противомикробной актив-

ностью и др. [1, 3]. Некоторые из них стимулируют функции центральной нервной системы, понижают уровень холестерина в крови, препятствуют образованию тромбов в кровеносных сосудах и способствуют их растворению. Имеются кумарины, повышающие чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам (их используют для лечения лейкодермии), обладающие спазмолитическим и коронарорасширяющим действием, ускоряющие заживление язв, стимулирующие дыхание и повышающие артериальное давление [2, 3]. Некоторые кумарины и фурукумарины задерживают деление клеток и поэтому обладают противоопухолевой активностью. Наиболее выражено это у некоторых кумаринов и фурукумаринов, например остола, пейцеданина, кансатотоксина, прангенина и др. [1–3].

Необходимо отметить, что, хотя первое вещество – родоначальник данного ряда 2Н-1-бензопиран-2-он (кумарин) – выделен

Н.А. Vogel [4] из *Coumarouna odorata* (*Dipteryx odorata*) более 196 лет тому назад, химия и фармакология соединений кумаринового ряда получила интенсивное развитие лишь в течение последних 15–20 лет. Это связано с тем, что в последние годы все большее число крупнейших химиков-биооргаников и фармакологов различных стран направляют свои усилия на развитие этой интереснейшей области химии природных соединений, используя при этом самые современные методы исследования физической и органической химии: все разновидности хроматографии, спектроскопии, классической биоорганической химии и рентгеноструктурного анализа. За это время учеными различных стран было выделено и изучено более 2500 индивидуальных соединений данного ряда, многие из них получены встречным синтезом, что чрезвычайно важно при внедрении их субстанций в практическую медицину и организации производства лечебных препаратов [5–7].

В связи с тем, что более подробная информация по химии и фармакологии различно замещенных производных кумарина представлена в некоторых монографиях профессора А.З. Абышева с соавторами [8–12], в данной статье мы рассматриваем только данные последних лет по ковалентно комбинированным производным кумарина, встречающимся в растениях и микроорганизмах.

Природные комбинированные производные 2-Н-1-бензопиран-2-она (кумарина)

Следует отметить, что в зависимости от конденсации цикла кумарина с другими гетероциклами (фурановым, пирановым и их дигидроаналогами) и степени замещенности (алифатическими или циклическими заместителями) данного ядра в растениях и микроорганизмах встречается ряд ковалентно комбинированных димерных и тримерных производных кумарина, обладающих чрезвычайно важной фармакологической активностью [1, 3, 13]. Некоторые из таких соединений представлены на рисунке 1.

Простые кумарины, как природные соединения, обладают ароматным запахом, характерным для многих растений. Они широко распространены в растительном мире, особенно в представителях более чем 30 семейств, например сельдерейных (Ariaceae), рутовых (Rutaceae), включающих приблизительно 150 видов растений. Очевидно поэтому, что почти все имеющиеся в литературе обзорные работы в основном посвящены исследованию именно этих семейств. Однако в настоящее время производные кумарина обнаружены в растениях других семейств: Leguminosae, Saxifragaceae, Solanaceae, Olceaceae, Guttiferae, Thymelaeaceae, Compositae, Orchidaceae, Graminaceae, Myrtaceae, Melastomaceae, Rosaceae, Araliaceae, Acanthaceae,

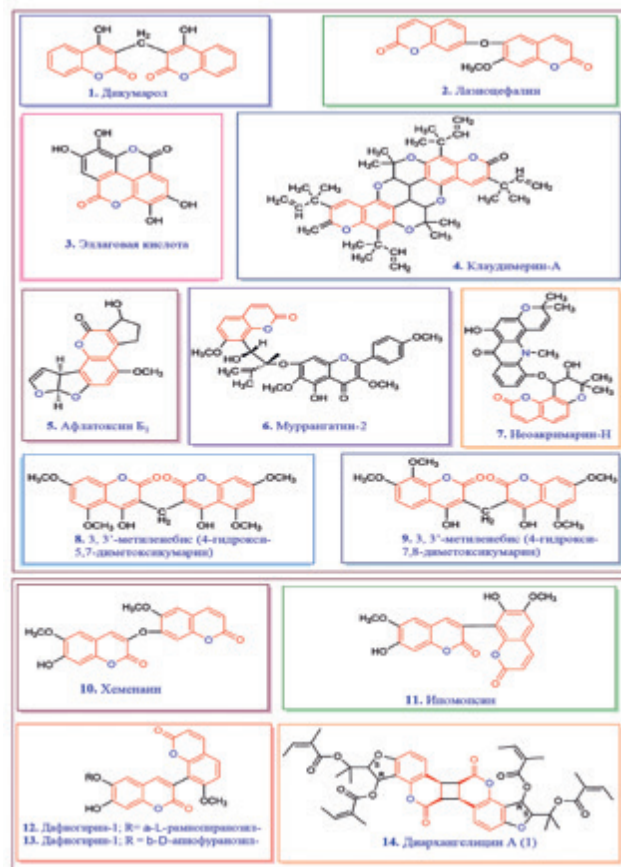


Рисунок 1. Структуры некоторых ковалентно комбинированных производных кумарина, найденных в растениях и микроорганизмах

Carifoliaceae, Rubiaceae, Apocynaceae, Polypodiaceae, Casuarriaceae, Betulaceae, Fagaceae, Nymphaeaceae, Dipterocarpaceae, Theaceae, Hamamelidaceae – и микроорганизмах: *Streptomyces chartreuse*, *Streptomyces viridis*, *Streptomyces niveus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus melles*, *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium canescens* и др. [1–4].

Комбинированные с другими гетероциклическими соединениями кумарины часто встречаются в растениях семейства Rutaceae, Thymelaeaceae и Myrtaceae [14–19]. Например, из корней *Citrus paradise* Macf. недавно выделена целая группа комбинированных кумаринов, названных неоакримаринами (акридонкумаринами) [18], в плодах *Murraya exotica* L. найдены комбинированные кумарины – муррангатины 1 и 2 (флавоноидокумарины) [19], а в корнях *Citrus hassaku* обнаружены новые производные кумарина, имеющие октациклическую структуру (клаудимерин-А и -В) [17]. В данном семействе встречаются и другие производные кумарина, но с более простой структурой (фебалин и кетанин) (рисунок 2).

В растениях семейства Myrtaceae преимущественно распространены производные эллаговой кислоты [16], а для Guttiferae и Clusiaceae характерны 3- или 4-алкил- и фенилкумарины (рисунок 3).

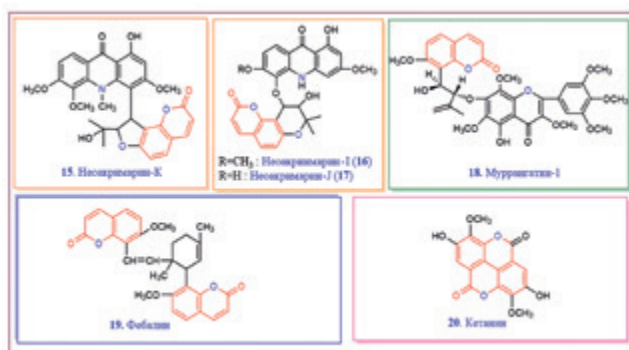


Рисунок 2. Структуры некоторых неоакримаринов

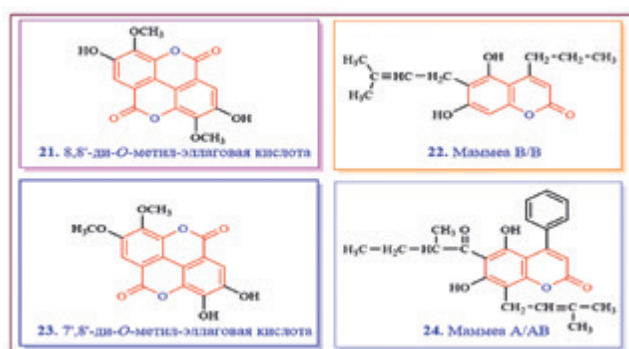


Рисунок 3. Структуры производных эллаговой кислоты и алкилкумаринов

Комбинированные производные 4-гидроксикумарина встречаются в растениях и микроорганизмах. Например, многие природные антибиотики кумаринового ряда, такие как новобиоцин (**25**), клоробиоцин (**26**) и коумерацин А1 (рисунок 4), получены из различных видов *Streptomyces*. Все они обладают противоопухолевой активностью, которая обусловлена наличием в их молекулах углеводного компонента новиозила. Это семейство антибиотиков оказывает антибактериальное действие путем ингибирования ДНК-топоизомеразы типа II и ДНК-гиразы. Удаление карбамоильной группы из молекулы новобиоцина или его перенесение к 2-гидроксильной группе новобиозы приводит к полной потере активности [20, 21]. Тем не менее замена карбамоильной группы 5-метил-2-пирролилкарбамоильной группой, которая присутствует в структуре коумерацина, приводит к увеличению антибактериальной активности в отношении ДНК-гиразы в 10 раз в обоих антибиотиках. Аминокумариновые антибиотики новобиоцин и клоробиоцин содержат фрагмент 3-амино-4,7-дигидроксикумарина (ADHC), который находится на одной плоскости L-новиозы, а на другой плоскости – фрагмент 3-диметилаллил-4-гидроксibenзоила (DMAHB). Оба, ADHC и L-новиоза, имеют важное значение для антибактериальной активности рассматриваемых антибиотиков, и заместители, присоеди-

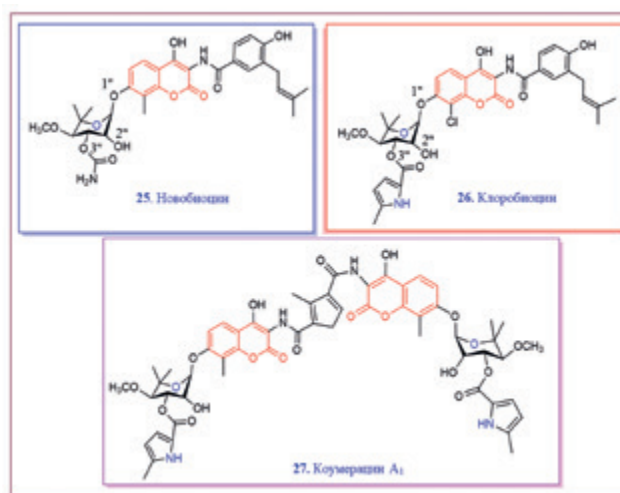


Рисунок 4. Структуры и стереохимия новобиоцина (25), клоробиоцина (26) и коумерацина А₁ (27)

ненные к этим фрагментам, оказывают значительное влияние на их биологическую активность.

Рентгеноструктурное исследование антибиотик-ферментных комплексов показал, что каждый из этих фрагментов – и ADHC и L-новиоза – участвуют в процессе связывания антибиотиков с В-субъединицей ДНК-гиразы [22].

Димерные кумарины альтерналиолового типа – веррулактоны А и Б (рисунок 5) выделены из культуры грибов *Penicillium verruculosum* F375. Они, в отличие от производных 4-гидроксикумарина, активно и селективно ингибируют редуктазу *Staphylococcus aureus* в концентрации 1,41 μM и IC₅₀ = 0,92 соответственно. Также показано, что антибактериальная активность веррулактонов А и Б против *S. aureus*, включая MRSA с MICs, находится в интервале от 8 до 16 мг/мл соответственно [23] (рисунок 5).

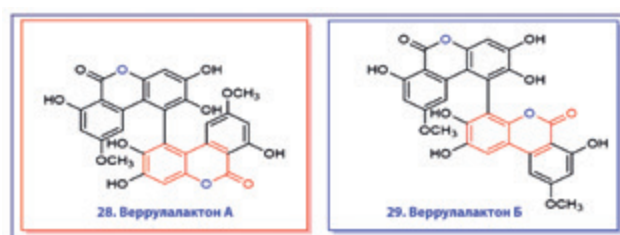


Рисунок 5. Структуры веррулактонов А и Б

В последние годы в некоторых растениях были обнаружены новые типы комбинированных дикумаринов, например бискоумастихамин, выделенный из корней *Stellera chamaejasme* (или «Ланга Дю», применяемый в китайской народной медицине), в котором две молекулы кумарина связаны между собой непосредственно в положениях 8-б' [24]. Книдимонал и

книдимарин выделены из традиционной китайской лекарственной травы *Cnidium monnieri* [25]. В них две молекулы кумарина связаны между собой в положениях 8–8' и 8–5' соответственно. При изучении химического состава растений *Fatoua pilosa* были выделены новые дикумарины: (+)-фатоуанин G и -фатоуанин H, в которых две молекулы замещенных кумаринов связаны между собой через кислородный мостик [26] (рисунк 6).

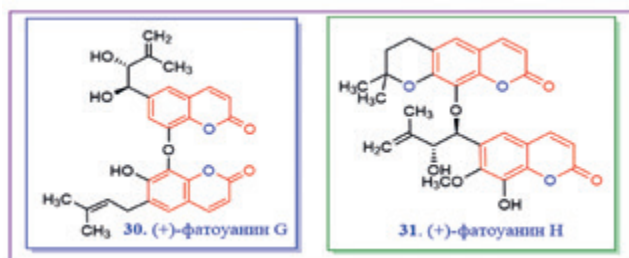


Рисунок 6. Структуры комбинированных кумаринов: (+)-фатоуанинов G и H

Обычно природа связи в таких дикумаринах формируется между двумя простыми кумаринами или пиранокумаринами в линейно-линейной или линейно-ангулярной форме через кислород, метиленовой или другие группы. Например, для дикумарола связывающей единицей является -C-3-CH₂-C-3'.

Однако в растительном мире много дикумаринов, которые связаны через C-8 одной единицы кумарина с C-3, C-5, C-6, C-7 или C-8 другой единицы кумарина.

Например, в трех основных комбинированных кумаринах – эдгеворине (EDN) (32), эдгеворозиде A (EdeA) (33) и эдгеворозиде C (EdeC) (34) (см. рисунок 7), изолированные из *Edgeworthia chrysantha* L., кумариновые циклы связаны между собой через связи C-3 – O – C-7 и C-8 – C-8'. При испытании указанные соединения

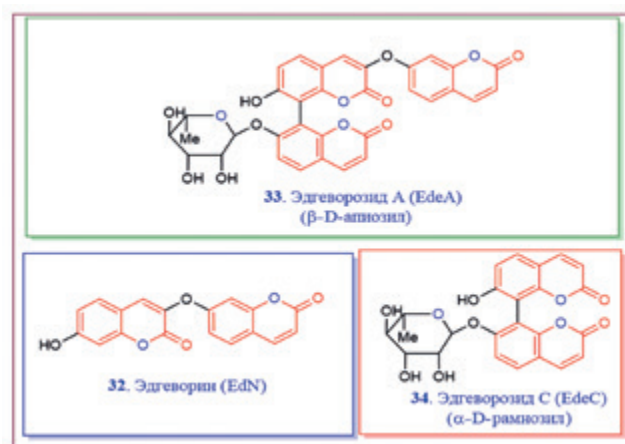


Рисунок 7. Структуры эдгеворина и эдгеворозидов A и C

32-34 проявляли противовоспалительное и обезболивающее действие. Результаты исследования показали, что EDN и ЭдеА проявляют противовоспалительное действие при $p < 0,05-0,01$, а обезболивающее – при $p < 0,001$, в то время как EdeC показывал только обезболивающий эффект [20].

Недавно один из производных 4-гидроксикумарина сесквитерпеноидного типа – пренилфурукумарин (35) был выделен из *Ferula ferulaeoides*, в котором гидроксильная группа в положении 4 связана с пренильной боковой цепью в положении 3, формируя при этом фурановый цикл [27]. Гидроксильная группа в 4-м положении может также формировать хромонокумарин в 3,4-положениях, как, например, фрутинон А (36) (рисунок 8), выделенный из *Polygala fruticosa*. Фрутинон А проявляет выраженную противобактериальную активность и представляет большой интерес для медицинской практики [28].

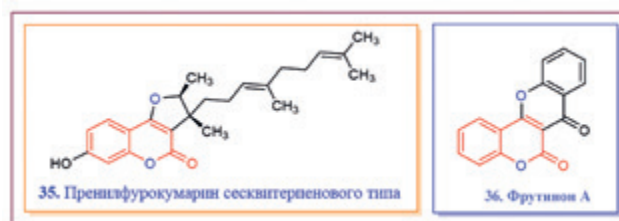


Рисунок 8. Структуры пренилфурукумарина и хромонокумарина (фрутинона А)

Два димерных монотерпеновых производных, связанных с глюкозидом кумарина, – паратримерины А (37) и В (38) – были выделены из корней и стеблей *Paramignya trimera* (Олив.) Guill., Rutaceae, собранных в провинции Кханьхоа, Вьетнам [29]. Стебли и корни данного растения применяются в народной медицине для лечения заболеваний печени, особенно при циррозе. Соединение 37 состоит из двух 7-О-β-D-глюкопиранозидов кумарина, связанное в положениях 6,6 через 1,3,4,4-тетразамещенного циклогексена, в качестве монотерпеновый мостик, тогда как соединение 38 представляет собой β-D-апиофуранозил (1 → 6)-β-D-глюкопиранозил производным (рисунок 9).

В данном случае комбинированные соединения **37** и **38** являются первыми монотерпенами, связанными с кумарином в виде гликозидов – бискумарин, выделенных из растений.

Каланолиды – дипиранокумарины, широко представленные в различных видах *Calophyllum* L. Это новый класс пиранокумарин нуклеозидного типа, ингибиторов транскриптазы (NNRTIs) ВИЧ-1. Они относятся к трем основным структурным типам: (а) тетра-

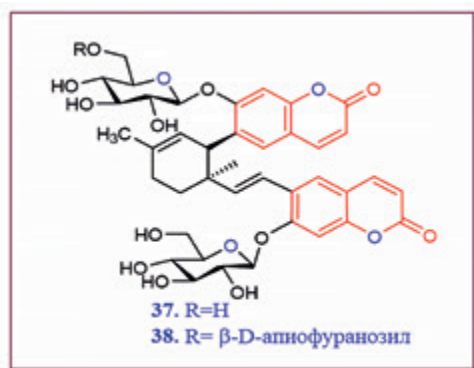


Рисунок 9. Структуры паратримеринов А (37) и В (38)

циклические дипиранокумарины, в которых у кольца С имеется гемдиметильная группа, такая как у (+)-каланолида А (39); (б) тетрациклические дипиранокумарины с полностью измененными пирановыми циклами С и D, то есть гемдиметильная группа присутствует в кольце D, как в (+)-псевдокордатолиде С (40); (с) трициклические пиранокумарины, такие как калофиллоид (41), который содержит нециклическую цепь, эквивалентную циклу D в структуре каланолида. Отдельные представители данной группы веществ содержат в положении 4 лактонного цикла такие группы заместителей, как метильная, пропильная или фенильная, подобно калофиллолиду (рисунки 10 и 11).

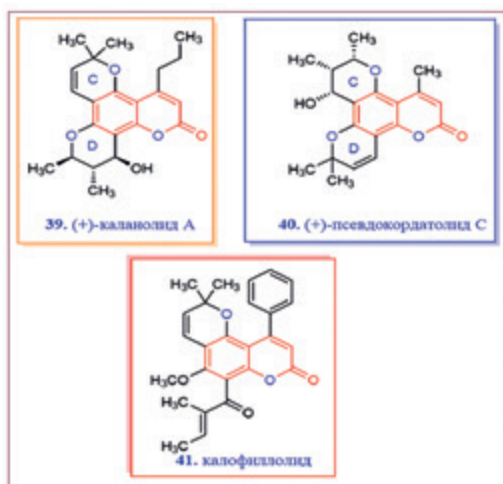


Рисунок 10. Структуры (+)-каланолида А (39), (+)-псевдокордатолида С (40) и калофиллолида (41)

Два диастереомерных тетрациклических комбинарованных кумарина – каланолид А₁ (43) и каланолид В₂ (остатолид) (44), выделенных из *Calophyllum lanigerum*, также оказались ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 [30]. Они проявляют новый механизм ингибирования RT в двух различных шаблонах: праймера системы рибосомальной РНК и гомополимерного поли(rA)-oligo(dT)12-18 [30].

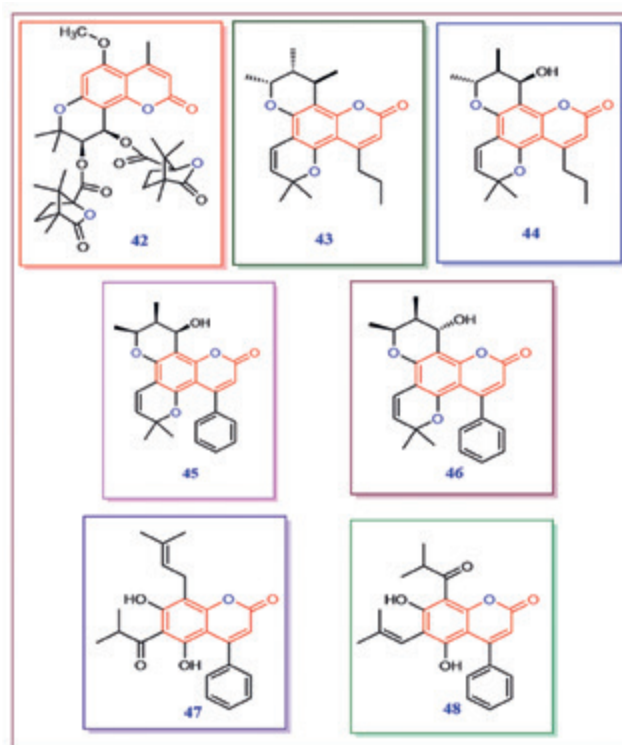


Рисунок 11. Структуры некоторых тетрациклических комбинарованных кумаринов, выделенных из *Calophyllum lanigerum* и *Calophyllum ionophyllum*

Представители другой группы тетрациклических комбинарованных пиранокумаринов, выделенных из *Calophyllum ionophyllum*, способны более активно ингибировать транскриптазы ВИЧ-1. Они, (45) и (46), имеют другую стереохимию (см. рисунок 11) [30]. Необходимо отметить, что исследования взаимосвязи «структура – активность» показывают, что в их молекулах в положении С-4 должны быть более объемные заместители, а в кольце хроманола в положениях С-10 и С-11 необходимо наличие метильных групп в транс-диаксиальной конфигурации и оба требуют акцептора водородной связи в положении С-12. В случае каланолидов гидроксильная группа при С-12 должна быть в S-конфигурации [31].

Таким образом, можно заключить, что (+)-каланолид А, выделенный из *Calophyllum lanigerum austrocoriaceum*, обладает выраженной избирательной антиВИЧ-активностью. Проведенные исследования показали, что транс-ориентация заместителей (метильных групп) в положениях 10, 11 и 12 β-ОН насыщенного кольца D имеет важное значение для биологической активности (+)-каланолида А, который в настоящее время находится в фазе II клинических испытаний. Однако его содержание в растительном сырье не обеспечивает практических нужд. Поэтому в настоящее время осуществлен полный синтез рацемического каланолида А и его оптически активного изомера – (+)-каланолида.

Также были выполнены структурные модификации (+)-каланолида А. Однако пока не найдены соединения, которые показали бы антиВИЧ-1-активность выше исходного каланолида. Хотелось бы надеяться, что каланолид А будет многообещающим антиВИЧ-препаратом в ближайшем будущем.

Совсем недавно в литературе появилось сообщение [32] о выделении из австралийского эндемичного вида *Geijera parviflora* (Rutaceae) двух новых производных умбеллиферона – парвифлоранина А (**49**) и парвифлоранина В (**50**), обладающих необычным 11-углеродным скелетом, связанным с аминокислотами. Как видно из нижепредставленных структур, рассматриваемые соединения **49** и **50** являются аналогами известного противоракового препарата гейпарварина (**51**) (рисунок 12).

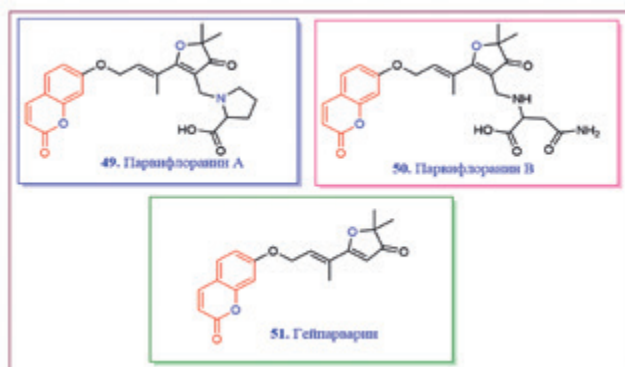


Рисунок 12. Структуры некоторых производных умбеллиферона

Димер 7-изопентенилоксикумарина (**52**) (рисунок 13) был выделен из надземных частей *Harporarpus deserticola* [1, 12].

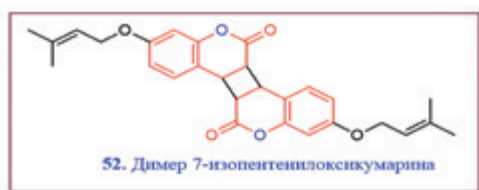


Рисунок 13. Структура димера 7-изопентенилоксикумарина (**52**)

При изучении фармакологических свойств *in vivo*, димер 7-изопентенилоксикумарина (**52**) показал химическую защиту в ответ на инфекции, вызванные фитопатогенными грибами, поскольку он специфически биосинтезируется после грибковой обработки раздражителя (**elicitor**) *in vitro* [1, 33]. Он эффективно затормозил рост человеческой патогенной плесени *Epidermophyton floccosum* в концентрации 10 $\mu\text{g/ml}$, так что можно сопоставить его потенциал с потенци-

алом **миконазола** [34]. Когда тестировали его в качестве антимуtagenного и противоопухолевого агента, его активность оказалось обыкновенной: он давал защиту только на 19–36% от мутации, вызванной **бензо- α -пиреном (не замещенным кумарином)**, у *Salmonella typhimurium* штамма TA 100, и значения IC_{50} цитостатической активности против клеточных линий NSCLC-N6 (человеческий носоглоточный рак) и KB (человеческая эпидермоидная карцинома) были 10.6 и 9.9 $\mu\text{g/ml}$ соответственно [34].

По сравнению с фурукумаринами, имеющими прениловую цепь в пятом положении, 8-геранилоксифурукумарины менее распространены в природе. Наиболее интересным из них является бергамоттин (BG) (**53**), два его насыщенных кислородом производных – 6',7'-эпоксибергамоттин (EBG) (**54**) и 6',7'-дигидроксибергамоттин (DHB) (**55**) – и три димера, которые известны в литературе под названиями **парадизины А (56)**, **В (57)** и **С (58)** (рисунок 14). Все ими изобилуют различные виды рода *Citrus* (в частности, сок грейпфрута) [35], также они обнаружены в *Ferulago* [36] и *Glehnia* [37].

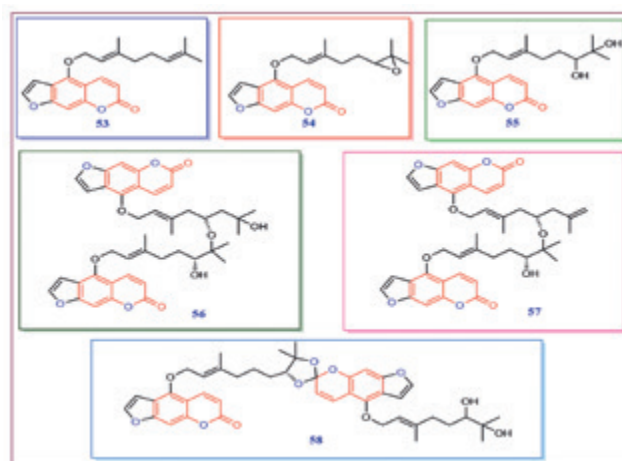


Рисунок 14. Структуры некоторых 5-геранилоксифурукумаринов

Совсем недавно в литературе появилась статья [38], в которой сообщается о выделении из этилацетатного экстракта кожицы плодов *Citrus hystrix*, наряду с другими компонентами (**59**, **60**, **60a** и **61a**), нового диглюкозида, названного **цитрусозидом-О (61)**. Последний представляет собой бесцветную жидкость ($[\alpha]_D - 19,0$ (с, 0,06, MeOH)) и имеет достаточно сложную структуру (рисунок 15, **61**), а именно является конъюгатом диоксипроизводного пренилфуранокумарина (оксипейседанина) с 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислотой и диглюкозидом 7-оксикумарина (умбеллиферона). Некоторые из выделенных соединений оценивали на ингибирующую активность в от-

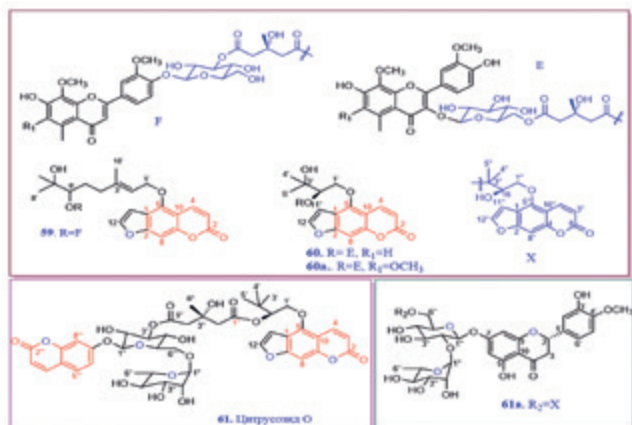


Рисунок 15. Структуры некоторых комбинированных соединений, выделенных из экстракта кожицы плодов *Citrus hystrix*

ношении холинэстеразы, но только конъюгат 3-О-β-D-глюкопиранозил-3,5,7,4'-тетрагидрокси-6,8,3'-триметоксифлавонола с пренилфуранокумарином-НМГА (59) показал высокую активность.

Два геракленоловых производных, а именно О-[β-D-апиофуранозил-(1,6)-D-глюкопиранозил]-геракленол (62) и соответствующий эфир (63), были выделены из *Heracleum rapula* [39] (рисунок 16).

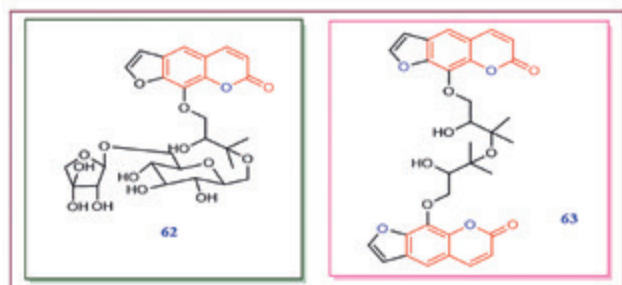


Рисунок 16. Структуры соединений 62 и 63

В процессе тестирования соединений 62 и 63 против скопления тромбоцитов было установлено, что они менее активны, чем геракленол. Другие, более сложные димерные фурукумарины были найдены в *Pleurospermum rivulorum* [ривулобирин (64), С (65), D (66)] [40, 41] и в *Heracleum candidans* [кандиканин (67)] [42] (рисунок 17).

Афлатоксины (микотоксины) по своим структурным особенностям также принадлежат к группе ковалентно комбинированных фурукумаринов [1, 20], поскольку все они содержат ядро кумарина, сконденсированное с фурановым циклом (рисунок 18).

В настоящее время к группе афлатоксинов, кроме основных их представителей – афлатоксинов B₁, B₂, Г₁ и Г₂, относят ряд их производных (афлатокси-

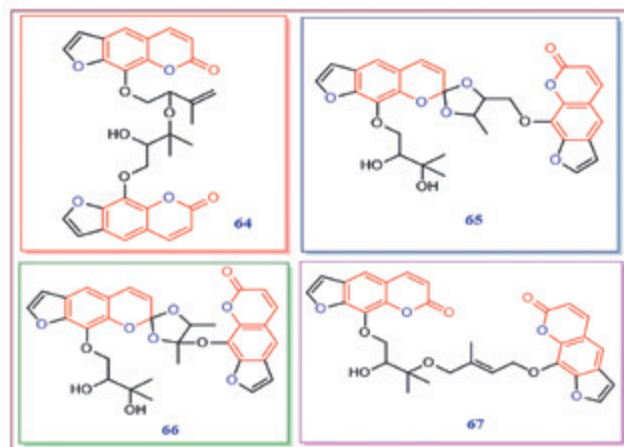


Рисунок 17. Структуры димерных фурукумаринов 64-67

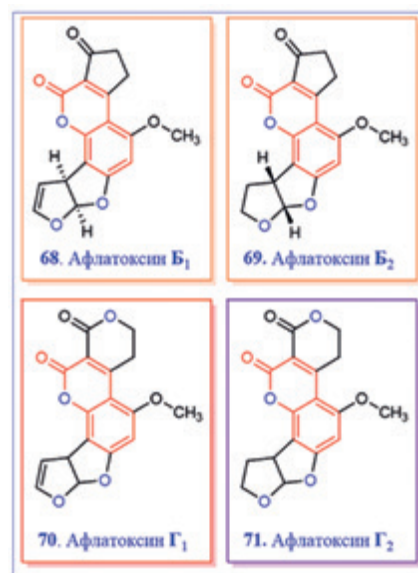


Рисунок 18. Структуры афлатоксинов B₁, B₂, Г₁ и Г₂

ны M₁, M₂, B_{2a}, Г_{2a}, ГМ, P₁, Q и др.) (рисунок 19), выделенных из различных природных источников. В отличие от других производных кумарина афлатоксины главным образом продуцируются грибами рода *Aspergillus*.

К настоящему времени, кроме арахиса, афлатоксины найдены в пшенице, кукурузе, ячмене, рисе, овсе, горохе, в различных орехах, бобах, зернах, какао, кофе, в семенах хлопка, в копчёной и сушеной рыбе, а также в некоторых овощах [1–12, 19]. Очевидно, это объясняется тем, что различные виды рода *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. effusus*, *A. parasiticus*) широко распространены на пищевых продуктах. Поэтому, вероятно, загрязнение указанных продуктов, в первую очередь арахиса, афлатоксинами является следствием как климатических условий, так и практики сбора и хранения урожая, так как установлено, что основными факторами, влияющими на образование афлаток-

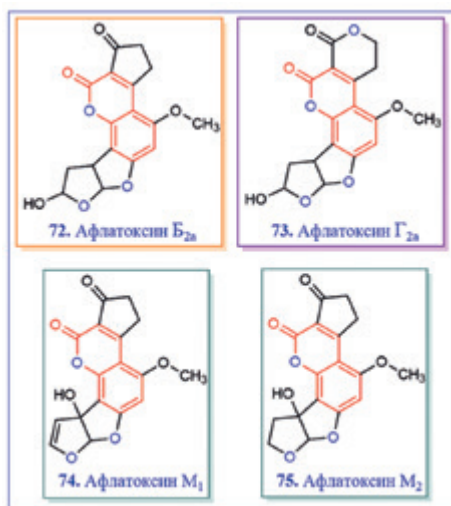


Рисунок 19. Структуры афлатоксинов B_{2a}, G_{2a}, M₁ и M₂

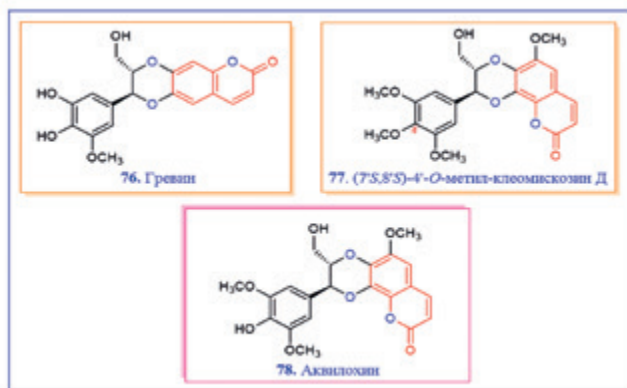


Рисунок 20. Структуры некоторых комбинированных кумаринолигнанов

синов, являются влажность и температура окружающей среды [1].

Кумаринолигнаны широко распространены в растениях семейств Aceraceae, Asclepiadaceae, Bombacaceae, Burseraceae, Carragaceae, Chenopodiaceae, Ericaceae, Euphorbiaceae, Hippocastanaceae, Malvaceae, Meliaceae, Ranunculaceae, Putaceae, Sapindaceae, Simaroubaceae, Solanaceae, Thymelaeaceae, Tiliaceae, Verbenaceae и др. [1].

Приблизительно в 44 видах растений, принадлежащих 19 различным семействам, обнаружены кумаринолигнаны, например гревин, (7'S,8'S)-4'-O-метилклеомискозин D, аквилохин и др. (рисунок 20).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из представленной в данной обзорной статье информации, ковалентно комбинированные производные кумарина широко распространены в растительном мире и в микроорганизмах. Они имеют достаточно разнообразные химические структуры и поэтому проявляют множество разно-

направленных фармакологических свойств, включая противораковую, антилейкозную, противовоспалительную, антиВИЧ-, антикоагулянтную, антибактериальную, обезболивающую активность и сравнительную иммуно-модуляцию.

Поэтому они являются важными фармакологически высокоактивными средствами и, следовательно, могут служить перспективными источниками для разработки разнообразных лекарственных препаратов для профилактики и лечения некоторых тяжелых заболеваний, особенно болезней сердечно-сосудистой системы, рака, СПИДа и многих других.

Для того чтобы полностью описать достигнутый в настоящее время прогресс во взаимосвязи отношения между **структурой и активностью** рассматриваемого класса комбинированных соединений, экспериментальных данных пока недостаточно, и этот вопрос не является легкой задачей и целью данной обзорной статьи. Тем не менее полезно определить некоторые корреляции с доступными данными, чтобы помочь исследователям в раскрытии и дальнейшем развитии новых активных соединений. Таким образом, достаточно сложная химическая структура комбинированных производных кумарина позволяет создать на их основе важные и высокоактивные субстанции для клинических исследований, особенно комбинированные с другими субстанциями, в попытке улучшить эффективность, безвредность и растворимость искомого вещества.

Из вышепредставленных данных вытекает, что исследование ковалентно комбинированных производных 2H-1-бензопиран-2-она является чрезвычайно перспективным научным направлением разработки новых высокоактивных субстанций и их лекарственных форм, необходимых для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и вирусных инфекций, особенно ВИЧ-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Р.А. Абышев. Природные и синтетические кумарины и флавоноиды. – Санкт-Петербург; Баку: Прима, 2014. 463 с.
2. M.J. Matos et al. Coumarins – an important class of phytochemicals // *Phytochemicals-Isolation, Characterisation and Role in Human Health*. 2015. P. 113–140.
3. K.N. Venugopala, V. Rashmi, B. Odhav. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity // *BioMed Research International*. 2013.
4. R.D. Murray. The naturally occurring coumarins // *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 2002. V. 83. P. 654.
5. R.A. Bernhard. Occurrence of coumarin analogues in Lemon luice // *Nature*. 1958. V. 182. № 11. P. 1171–1174.
6. A.G. Gonzalez, R.J. Moreno, L.F. Rodriguez. Nuevas fuentes de cumarinas XXV. Cumarinas del *Haplophyllum hispanicum* Spach.

- (*H. linifolium* L.) // *Anales de Quim.* 1973. V. 63. № 6. P. 781–786.
7. D.L. Dreyer. Coumarins and alkaloids of the genus *Ptelea* // *Phytochem.* 1969. V. 8. № 6. P. 1013.
 8. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Ю.Б. Керимов. Химия и фармакология природных кумаринов. – Баку: Caspian Supplies, 2003. 112 с.
 9. А.З. Абышев, Р.А. Абышев., С.В. Гадзиковский, В.Х. Нгуен, В.А. Морозова. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда. Ч. 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5. № 1. С. 34–41.
 10. А.З. Абышев, Р.А. Абышев, С.В. Гадзиковский, В.Х. Нгуен, В.А. Морозова. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда. Ч. 2 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5. № 2. С. 25–34.
 11. А.З. Абышев, Р.А. Абышев, С.В. Гадзиковский, В.Х. Нгуен, В.А. Морозова. Современное состояние синтеза и исследования антиВИЧ-активности соединений ряда 2Н-1-бензопиран-2-она // *Бутлеровские сообщения.* 2013. Т. 33. № 1. С. 1-21.
 12. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Е.В. Семенов. Антагонисты ионов кальция нового поколения. – Баку: АМУ, 2003. 236 с.
 13. R.D. Murray. Coumarins // *Natural product reports.* 1989. V. 6. № 6. P. 591–624.
 14. Л.И. Тихомирова, М.Г. Пименов, Г.А. Кузнецова. Кумарины из *Haplophyllum dzhungaricum* и *H. multicaule* // *Химия природ. соедин.* 1974. Т. 10. № 3. С. 401–405.
 15. Л.И. Тихомирова, М.Г. Пименов, Г.А. Кузнецова. Кумарины из *Haplophyllum alberti-regelii* и *H. dubium* // *Химия природ. соедин.* 1977. Т. 13. № 6. С. 859–863.
 16. A.J. Sepulveda, L.J. Viguera, P.J. Sanchez. Aislamiento e identificación de chalconas y chalconas de la *Ruta montana* // *Anales de Quim.* 1974. V. 70. № 12. P. 1020–1022.
 17. J.F. Fisher, H.S. Nordby. Two new coumarins from Grapefruit peel oil // *Tetrah.* 1966. V. 22. № 8. P. 1489–1493.
 18. R.E. Reyes, A.G. Gonzalez. Chemistry of Rutaceae. Part VI. Coumarins from the essential oil of the leaves of *R. pinnata* L. Fil. and *R. oroojasma* Webb. New systems for the paper chromatography of coumarins // *Anales de Quim.* 1966. V. 62. № 10. P. 981–988.
 19. R. Storer, D.W. Young. Constituents of the root of *Dictamnus albus* L. (Rutaceae) // *Tetrah.* 1973. V. 29. № 9. P. 1217.
 20. L. Wu, X. Wang et al. The Structure and Pharmacological Functions of Coumarins and Their Derivatives // *Current Medicinal Chemistry.* 2009. № 16. P. 4236–4260.
 21. A. Maxwell. The interaction between coumarin drugs and DNA gyrase // *Mol. Microbiol.* 1993. V. 9. № 4. P. 681–686.
 22. R.J. Lewis, O.M. Singh et al. The nature of inhibition of DNA gyrase by the coumarins and the cyclothialidines revealed by X-ray crystallography // *EMBO J.* 1996. № 15. P. 1412–1420.
 23. Ya.L. Garazd, M.M. Garazd. Natural Dibenzo [b, d] Pyran-6-Ones: Structural Diversity and Biological Activity // *Chemistry of natural compounds.* 2016. V. 52. № 1. P. 1–18.
 24. L. Jie et al. A New Dicoumarinyl Ether from the Roots of *Stellera chamaejasme* L. // *Molecules.* 2014. V. 19. № 2. P. 1603–1607.
 25. J.N. Cai, P. Basnet et al. Coumarins from the fruits of *Cnidium monnieri* // *Journal of natural products.* 2000. V. 63. № 4. P. 485–488.
 26. C.C. Chiang et al. Prenyl coumarins from *Fatoua pilosa* // *Journal of natural products.* 2010. V. 73. № 10. P. 1718–1722.
 27. H. Meng, G. Li et al. Sesquiterpene coumarin and sesquiterpene chromone derivatives from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. // *Fitoterapia.* 2013. V. 86. P. 70–77.
 28. R.S. Thelingwani, K. Dhansay et al. Potent inhibition of CYP1A2 by Frutinone A, an active ingredient of the broad spectrum antimicrobial herbal extract from *P. fruticosa* // *Xenobiotica.* 2012. V. 42. № 10. P. 989–1000.
 29. N.M. Cuong et al. Paratrimerins A and B, Two New Dimeric Monoterpene-Linked Coumarin Glycosides from the Roots and Stems of *Paramignya trimera* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2015. V. 63. № 11. P. 945–949.
 30. Y. Kashman, K.R. Gustafson, W.R. Fuller et al. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum* // *J. Med. Chem.* 1992. № 35. P. 2735.
 31. D. Yu, M. Suzuki, L. Xie et al. Recent progress in the development of coumarin derivatives as potent anti-HIV agents // *Med. Res. Rev.* 2003. № 23. P. 322–345.
 32. K. Kawabata, T. Tanaka et al. Suppression of N-Nitrosomethylbenzyl-Amine-induced rat esophageal tumorigenesis by dietary feeding of auraptene // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2000. V. 19. № 1. P. 45–52.
 33. L.B. Weymarn, S.E. Murphy. CYP 2A13-catalyzed coumarin metabolism, Comparison to CYP2A5 and CYP2A6 // *Xenobiotica.* 2003. № 33. P. 73–81.
 34. J.D. Vassallo, S.M. Hicks et al. Metabolic detoxification determines species differences in coumarin-induced hepatotoxicity // *Toxicol. Sci.* 2004. № 80. P. 249–257.
 35. T. Saita, H. Fujito, M. Mori. Screening of furanocoumarin derivatives in citrus fruits by enzyme-linked immunosorbent assay // *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27. № 7. P. 974–977.
 36. B. Jimenez, M.C. Grande et al. Coumarins from *Ferulago capillaris* and *F. brachyloba* // *Phytochem.* 2000. V. 53. № 8. P. 1025–1031.
 37. N. Hiraoka, J.I. Chang, L.R. Bohm et al. Furanocoumarin and polyacetylenic compound composition of wild *Glehnia littoralis* in North America // *Biochem. System. Ecol.* 2002. V. 30. № 4. P. 321–325.
 38. C. Seeka, P. Sutthivaiyakit et al. Prenyl-furanocoumarin-HMGA – flavonol glucoside conjugates and other constituents of the fruit peels of *Citrus hystrix* and their anticholinesterase activity // *Phytochemistry.* 2016. V. 127. P. 38–49.
 39. O. Thastrup, J. Lemmich. Furocoumarin glucosides of *Angelica archangelica* subsp. *littoralis* // *Phytochem.* 1983. V. 22. № 9. P. 2035–2037.
 40. Y.Q. Xiao, X.H. Liu et al. Bicomarins from *Pleurospermum rivulorum* // *Phytochem.* 1997. V. 45. № 6. P. 1275–1277.
 41. M. Taniguchi, Y.Q. Xiao, X.H. Liu et al. Chemistry of α -fluoro- α -amino acids: The first synthesis of α -fluoroglycine-containing dipeptides // *Chem. Pharm. Bull.* 1998. V. 46. № 6. P. 1065–1077.
 42. M. Bhandopadhyay, S.B. Malik, T.R. Seshadri. Candicanin, a novel bicoumarinyl derivative from the roots of *Heracleum candicans* // *Tetrahedron Lett.* 1971. V. 12. № 45. P. 4221–4222