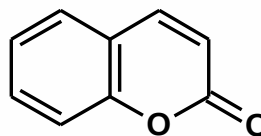


Кумарин и бобы тонка



Coumarin

Кумарин – популярное душистое вещество с пьянящим ванильно-миндальным запахом. Впервые натуральный **кумарин** был выделен в 1813 году немцем Августом Фогелем из **бобов тонка**; Фогель при этом ошибочно принял **кумарин** за **бензойную кислоту**. В 1820 году француз Николя Гибур выделил кумарин из того же источника и понял, что это не бензойная кислота. Гибур назвал новое соединение **кумарином** от французского названия **бобов тонка** – **coumarou**. И только в 1856 году Фридрих Вёлер сумел наконец установить структуру кумарина.

Наблюдательные люди отмечают, что названия «**кумарин**» и «**coumarou**» схожи с русским жаргонным словом «**кумарить**» (пребывать в состоянии наркотического опьянения). Связаны ли эти слова – сложный вопрос. По разным версиям, рус. «кумарить» может идти от араб. khumar – головная боль после попойки или «кумарить» – это кемарить (спать).

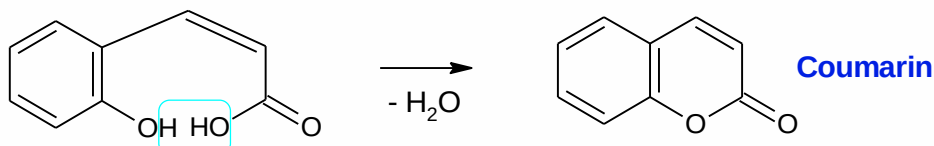
Кумарин обладает горьким вкусом. В природе он содержится в виде глюкозидов в огромном количестве растений, причем большая концентрация кумарина делает растение горьким и несъедобным. Поэтому считается, что **кумарин служит растениям «химической защитой» от хищников**. В небольших количествах кумарин присутствует во многих фруктах (например, в вишне, клубнике, чёрной смородине, абрикосах).

Сейчас кумарин выделяют из **бобов тонка** и из листьев **желтого донника** (*Melilotus officinalis*). Знаменитая пряность **бобы тонка** (**Tonka Bean**) – это черные семена плодов **диптерикса душистого** (*Dipteryx odorata*), дерева из тропиков Южной Америки. Содержание **кумарина** в бобах тонка составляет 1-3% (а в абсолюте бобов тонка его уже 90%). При хранении бобов на их поверхности со временем появляется белый кристаллический налет чистого кумарина. На фото – **плод диптерикса душистого и его семена (бобы тонка)**:



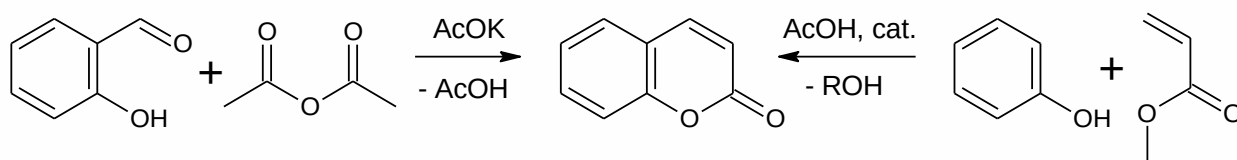
Структура и синтез кумарина

Кумарин – это внутренний сложный эфир (лактон) **орто-гидроксикоричной кислоты**:

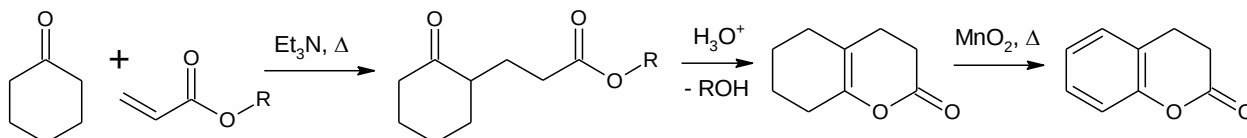


Знаменитый английский химик Уильям Перкин-старший (создатель красителя мовеина) впервые синтезировал кумарин в 1868 году, а в 1877 году разработал его промышленный синтез.

Сейчас в промышленности кумарин получают либо конденсацией **салицилового альдегида** с **уксусным ангидридом** (синтез по Перкину), либо конденсацией **фенола** с **акрилатом** (например, **метилакрилатом**) под давлением и при катализе ацетатами меди и палладия:



Еще один способ синтеза, но уже **3,4-дигидрокумарина**, основан на реакции Михаэля – сопряженном 1,4-присоединении **циклогексанона** к эфиру **акриловой кислоты**. Образовавшийся аддукт в условиях кислотного гидролиза циклизуется в **гексагидрокумарин**, который затем подвергают ароматизации нагреванием в присутствии диоксида марганца.



Кумарин – популярное душистое вещество

Сейчас подавляющее большинство душистых веществ являются синтетическими. Считается что именно **кумарин** стал первым синтетическим душистым веществом в парфюмерии (до этого духи делали исключительно из природного сырья). Хотя следует отметить, что **кумарин** встречается в природе, поэтому правильнее говорить, что **синтетический кумарин** – это «вещество, идентичное натуральному».

Началом эры современной парфюмерии принято считать 1884 год, когда Поль Парке из компании **Houbigant** создал духи **Fougère Royale** («Королевский папоротник», во фр. **fougere** – папоротник). Считается, что в состав именно этого аромата впервые вошло синтетическое душистое вещество – **кумарин**. В этом новаторском парфюме с фантазийным «запахом папоротника» (сам папоротник не пахнет) центральный аккорд был построен из лаванды, дубового мха и **кумарина** (последнего в составе композиции было аж 10%). **Fougère Royale** имел оглушительный успех, и в подражание ему возникло отдельное направление в парфюмерии – мужские «**фужерные**», или «**папоротниковые**» ароматы. Те, кто не в курсе данной истории, с недоумением обнюхивают папоротник, пытаясь услышать его запах (а он не пахнет, гы-гы):



В 1889 году появился еще один знаковый аромат, на этот раз от дома **Guerlain** – **Jicky** (Жики); его создал сын основателя дома **Guerlain** Эме Герлен. В состав **Jicky** также вошли синтетические компоненты – **кумарин**, **ванилин** и **линалоол**, придававшие ему необыкновенные стойкость и силу.

Jicky перевернул мир парфюмерии. Считается, что именно в композиции **Jicky** впервые появилась «пирамида» аромата – начальные, сердечные и базовые ноты. **Jicky** также стал первым унисекс-ароматом (по легенде, **Jicky** – это имя как любимой девушки Герлена, так и его племянника). Судя по рекламному постеру, парфюм **Jicky** предназначался для героини нового времени – независимой, деловой и при этом модной женщины-эмансипе:



Запах кумарина

Запах кумарина принято описывать штампом «**freshly/newly mown hay**» – «**запах свежескошенного сена**». Однако кумарин не пахнет зеленой травой, хотя в низкой концентрации его запах напоминает вяленое сено. В более высокой концентрации запах у кумарина сладкий, кондитерский ванильно-миндальный.

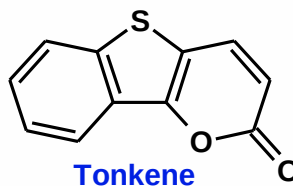
Запах кумарина похож на запах **бобов тонка**, поскольку именно **кумарин** придает бобам жаркую и пьянящую ноту. Бобам тонка приписывают свойства афродизиака; их аромат похож на аромат **ванили**. Бобы и использовали как заменитель ванили под названием «**мексиканская ваниль**». Запах у бобов тонка сложный, он дополняется нотами карамели, миндаля и чернослива. Раньше бобы тонка щедрой рукой добавляли в десерты, однако сейчас их забанили почти везде (в том числе в России).

Кумарин широко используют для **ароматизации табака**, поэтому у людей **запах табака ассоциируется именно с запахом кумарина**. И хотя в абсолюте самого табака (растения рода *Nicotiana*) кумарина очень мало, для создания парфюмерного «табачного аккорда» кумарин используют в обязательном порядке.

Духи с отчетливой нотой кумарина имеют яркий **ориентальный (восточный) колорит** – они чувственные, гипнотические и дурмящие. В соответствии со сказанным выше, о наличии кумарина в парфюмерной композиции сигнализируют кодовые слова «бобы тонка», «ваниль», «марципан» и «табак».

А вообще **кумарин** универсален, он в разной концентрации входит в состав более 90% ароматов. Когда во ~~влаших в глубокий маразм~~ Европах кумарин признали опасным для здоровья и ограничили, то заменить его в парфюмах другими одорантами стало огромной проблемой – с учетом специфичности его запаха.

Биофизик и парфюмерный критик Лука Турин любит рассказывать историю появления душистого вещества **Tonkene (тонкин)** с запахом кумарина. Лука Турин является горячим сторонником вибрационной теории обоняния, которая предполагает, что запах молекулы определяется частотой ее колебаний в ИК диапазоне. Когда кумарин в Европах забанили, несчастные парфюмеры попросили Луку Турина в качестве доказательства его теории синтезировать новое душистое вещество с похожим на кумарин запахом. Причем фраза французского парфюмера звучала как провокация – «**Вы не сможете создать новый кумарин!**».

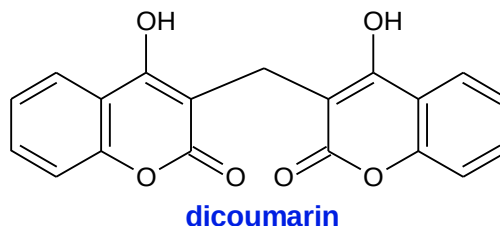


Лука Турин со товарищи приняли вызов. Методом компьютерного моделирования они нашли структуру молекулы с расчетным ИК-спектром, максимально близким к спектру кумарина. Когда вещество (**Tonkene**) было синтезировано, оно действительно оказалось по запаху очень близко к кумарину – и это был триумф вибрационной теории обоняния!

Варфарин – крысиный яд и антикоагулянт

Вокруг кумарина и его производных ходит много легенд. Одна из страшилок – это то, что кумарин якобы является ядом (что неправда).

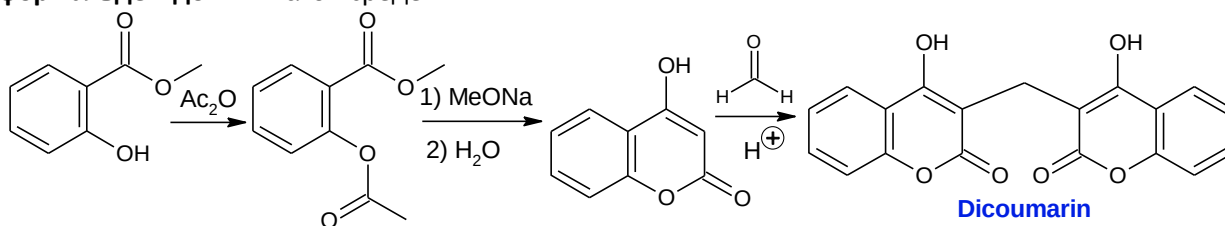
Началась вся история в 1920-х, когда на севере США возникла вспышка странного заболевания коров – геморрагического диатеза. Свертываемость крови у коров была столь низкой, что даже после небольших хирургических процедур животные гибли от потери крови. Было установлено, что все коровы ели заплесневелый силос из сладкого клевера, или донника (*Melilotus officinalis*). В этом силосе и содержался мощный антикоагулянт, который удалось обнаружить только в 1940 году американскому химику Карлу Линку. Поскольку в структуре вещества содержалось два фрагмента кумарина, его назвали **дикумарином** (**дикумаролом**). На фото слева – донник:



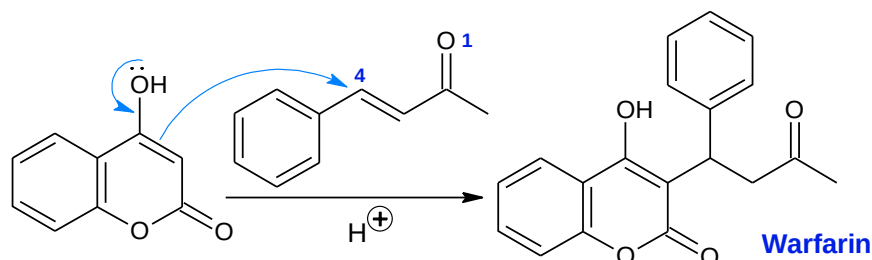
В самом **сладком клевере (доннике)** дикумарина нет, зато в нем много **кумарина**. Ни кумарин, ни донник сами по себе не влияют на свёртываемость крови. А вот в силосе из донника под действием плесневых грибов **кумарин** превращается сначала в **4-гидроксикумарин**, а затем (в присутствии природного формальдегида) – в антикоагулянт **дикумарин**.

Обнаружив **дикумарин**, Карл Линк с коллегами развернули работу по созданию еще более мощных кумариновых антикоагулянтов на базе кумарина. Выяснилось, что многие производные **4-гидроксикумарина** обладают похожим действием. В 1948 году Линк с коллегами синтезировали препарат, которому дали название **варфарин (warfarin)** от аббревиатуры **WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation)** + окончание **arin** (как у кумарина).

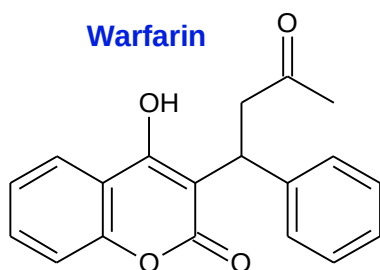
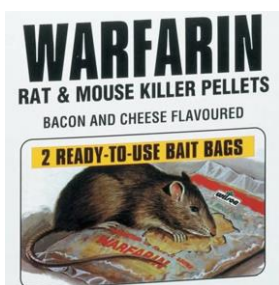
В итоге из всех антикоагулянтов на основе кумарина наибольшее распространение получили **дикумарол** и **варфарин**. Исходным веществом в их промышленном синтезе служит **метилсалицилат**. Его О-ацилируют до диэфира, который в присутствии сильного основания (метилата натрия) вступает в реакцию внутримолекулярной циклоконденсации с образованием **4-гидроксикумарина**. Для получения **дикумарина** **4-гидроксикумарин** нагревают с **формальдегидом** в кислой среде:



Синтез **варфарина** из **4-гидроксикумарина** является одним из самых известных примеров знаменитой **реакции Михаэля (Michael addition reaction)** – **1,4-присоединения нуклеофилов к α,β -ненасыщенной системе**. В данном случае реакция идет между **4-гидроксикумарином** (донор Михаэля) и **бензилиденацетоном** (акцептор Михаэля):



Изначально **варфарин** (он же **зоокумарин**) был зарегистрирован Карлом Линком в США как зооцид – **яд для крыс и мышей**; в этом качестве он сразу же стал популярным:



Варфарин числился просто крысиным ядом, пока в 1951 году призывник армии США не попытался покончить с собой, приняв лошадиную дозу этой отравы. На удивление, парень не умер, а в результате лечения **витамином К** полностью поправился. После этого инцидента на варфарин обратили внимание медики и стали применять его в качестве **антикоагулянта** для профилактики тромбообразования. Так, в 1955 году варфарином лечили после сердечного приступа не кого-нибудь, а самого президента США Эйзенхауэра. Возникает вопрос – каким же образом связано действие **варфарина** и **витамина К** в организме?

Варфарин блокирует действие витамина К в печени

Только в 1978 году был наконец выяснен механизм действия **варфарина**. **Варфарин** ингибирует фермент **витамин К-эпоксидредуктазу**, блокируя синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания крови в печени. **Витамин К** в активной форме (гидрохинонной) участвует в карбоксилировании остатков **глутаминовой кислоты (Glu)** в белках, активируя эти белки. Карбоксилирование приводит к образованию **γ-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla)**, которая способна связывать кальций. Активированный таким образом **протромбин**, связавшись с кальцием и ещё двумя факторами свёртываемости крови (Ха и Va), способен превращаться в **тромбин**, необходимый для свертывания крови.

Карбоксилирование глутаминовой кислоты катализируется ферментом **витамин К-зависимой карбоксилазой**. В процессе карбоксилирования активная гидрохинонная форма **витамина К** переходит в неактивную эпоксидную форму, которая вновь превращается в активную форму (через хинон) действием ферментов **эпоксидредуктазы** и **редуктазы**. **Варфарин** и **дикумарин** ингибируют **эпоксидредуктазу**, поэтому в их присутствии **витамин К** не может вернуться в активную форму. В итоге протромбин не активируется, и кровь не сворачивается:

