

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



DEPTO. DE PASANTES Y
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

CUMARINAS

TRABAJO MONOGRAFICO

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a :

ARTURO MARTINEZ RAMOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO	Págs.
Introducción	2
Cumarinas Naturales, presencia en plantas y estructura	5
Clasificación:	
Hidroxycumarinas	8
Furocumarinas	9
Métodos de extracción e identificación;	
Extracción por solventes	17
Extracción por cromatografía	21
Identificación	25
Determinación Espectroscopica de Cumarinas;	
Ultravioleta	28
Infrarrojo	35
Resonancia Magnética Nuclear	39
Masas	44
Uso de las Cumarinas:	
Anticoagulantes	48
Coagulación de la sangre	49
Mecanismo general	50
Acción farmacológica y estructura química	52
Absorción, destino y excreción	53
Intoxicación	54
Raticida	57
Efecto en plantas	60
Saborizantes	64
Perfumería	65
Propiedades insecticidas y bactericidas	66
Conclusiones	70
Bibliografía	73

Introducción

**cumarinas y su relación
con los
productos naturales.**

I N T R O D U C C I O N

Los productos naturales de origen vegetal son recursos renovables de variado uso. Estos desde la antigüedad le han proporcionado al hombre alimento para su subsistencia, fibras textiles para cubrirse del frío, así como medicamentos para curar sus males.

Por otro lado, los vegetales deleitan con su aroma y alegran el panorama con su colorido, pero principalmente nos benefician regenerando el aire que respiramos.

Debido a su intervención en los ciclos biológicos, los vegetales son de gran importancia para la supervivencia del hombre. La información que se obtenga en la investigación de compuestos que de ellos provenga ayudará a comprender la fisiología y bioquímica de los organismos -- que los producen para así lograr su mejor aprovechamiento con fines tanto científicos como económicos.

CUMARINAS Y SU RELACION
CON LOS PRODUCTOS NATURALES

El presente trabajo fué realizado con la finalidad de mostrar algunos aspectos importantes de las sustancias químicas llamadas CUMARINAS, las cuales se presentan en la naturaleza como constituyentes de diversas plantas.

En general, haremos un análisis de Cumarinas naturales, las cuales son sólidos de agradable aroma que encuentran aplicación en la fabricación de perfumes sintéticos, (6), también se les emplea como aditivos en alimentos para darles a éstos un olor agradable, (2). En medicina, su uso principal ha sido como anticoagulante, (30); así también, han encontrado aplicación para el control de la rata de campo, (40), y se ha encontrado que poseen propiedades que alteran el crecimiento de los vegetales, (44).

parte uno

cumarinas naturales

presencia en plantas

estructura

clasificación

-hidroxicumarinas

-furocumarinas

CUMARINAS NATURALES
PRESENCIA EN PLANTAS Y ESTRUCTURA

Las Cumarinas, un grupo de las Lactonas, se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y son una clase importante de compuestos, (8). La mayoría de -- Cumarinas conocidas han sido aisladas de las plantas, (1) unas pocas de animales y otras de ciertos microorganismos, (8).

La CUMARINA (I), es la sustancia olorosa de las plantas meliloto (*Melilotus officinalis*), la espérula (*Asperula odorata*) y el Haba tonka (*Dipterix odorata*) (2), siendo esta última una de las fuentes más ricas, ya que su proporción es del 2.3 %, (5).

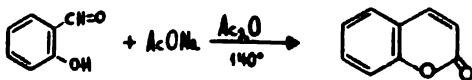


(I)

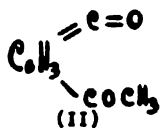
Son poco más de 66 plantas pertenecientes a unas 24 familias (3), en las que la Cumarina ha sido encontrada. Entre las principalmente estudiadas están las leguminosas (*Leguminoceae*), las orquídeas (*Orchidaceae*), las rutáceas (*Rutaceae*) y umbelíferas (*Umbelliferae*),-

(1)

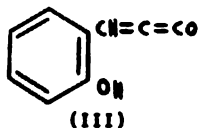
La Cumarina fue aislada del Haba tonka por Vogel en 1820. Inicialmente la consideró como un derivado del ácido benzoico; en 1868 W. H. Perkin la sintetizó haciendo reaccionar el derivado sódico del salicilaldehído y el anhídrido acético, por medio de su reacción clásica. Estableció así su relación con el ácido O-hidroxicinámico, el cual pierde una molécula de agua para formar el anillo lactona, (6, 7).



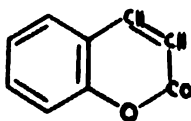
Diferentes fórmulas fueron propuestas por: Perkin (II), Basecke (III), y Morgan y Micklethwait (V), - de las cuales, la fórmula (I) fué encontrada estar en - completo acuerdo con las reacciones de la Cumarina y es - la aceptada actualmente, (20).



PERKIN (1868)



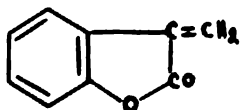
BASECKE (1870)



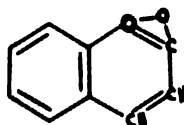
STRECKER (1867)

FITTING (1868)

TIEMANN (1877)



SALKOWSKI (1877)



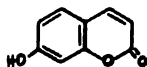
MORGAN Y MICKLETAWAIT (1906)

CLAYTON (1908)

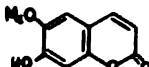
Desde el punto de vista de su constitución química las cumarinas y sus derivados son un grupo de lactonas derivadas del ácido O-hidroxicinámico; se ha establecido que un sistema de anillos cumarina está formado por la fusión de un benceno y un anillo 1, 2 - pirano, es decir, las cumarinas son una clase de compuestos heterocíclicos que contienen oxígeno, (20).

CLASIFICACION. Ha medida que se aislaron e identificaron nuevas cumarinas, surgió la necesidad de clasificarlas. La primera clasificación que se hizo las divide en Hidroxicumarinas y Furocumarinas, (2), :

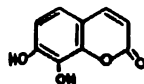
HIDROXICUMARINAS.- Estas cumarinas muestran el esqueleto básico de la Cumarina y uno o más grupos -OH que en algunos casos pueden estar esterificados. La más sencilla e importante es la Umbeliferona (VI) o 7-Hidroxicumarina. También es llamada eskimmetina porque se ha aislado de la Skimmia japónica, (2). Se le encuentra libre en la corteza de Dafne mezereum y se separa en la destilación seca de numerosas resinas de umbelíferas, (9).



(VI)



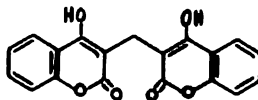
(VII)



(VIII)

Otras Hidroxicumarinas que han sido ampliamente - estudiadas son: La Escopoletina (VII), extraída de la raíz de Scopolia japónica (2, 9), y la Dafnetina (VIII) que se encuentra en especies del género dafne (2, 9).

De entre las Hidroxicumarinas sobresale el Dicumarol (IX), que químicamente es la 3,3-metilen-bis-(4-Hidroxicumarina), por sus propiedades anticoagulantes, (2,9).



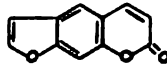
(IX)

FUROCUMARINAS.- Las Furocumarinas se hallan formadas por un núcleo de cumarina condensado con otro de furano, - (2). Dependiendo de la posición del anillo furano - (20), se les puede subdividir en:

Tipo lineal; Si la fusión del anillo de furano está en - la posición 6,7 del anillo cumarina. Un ejemplo se tiene

en el Psoraleno, (6, 7-furocumarina), (X).

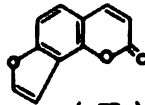
Se le encuentra en *Psoralea corylifolia* y en *Ficus carica* (ficusina), (2, 9).



(X)

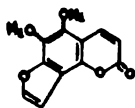
Tipo angular; Si la fusión del anillo de furano está en la posición 7, 8 del anillo cumarina. Un ejemplo se tiene en la Angelicina, (7,8-furocumarina), (XI).

Se le ha aislado de las semillas y raíces de *Angelica archangelica* (2, 9).

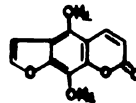


(XI)

Otras furocumarinas interesantes son: La pimpinelina (XII) y la iso-pimpinelina (XIII), las cuales fueron aisladas de *Pimpinella saxifraga*.

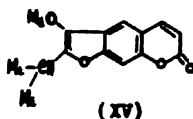
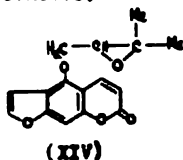


(XII)

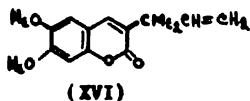


(XIII)

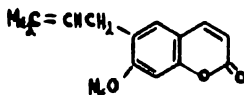
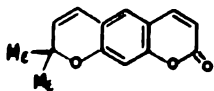
La oxipeucedanina (XIV) obtenida de *Archangelica officinalis* y la peucedanina (XV), encontrada en *Peucedanum officinalis*.



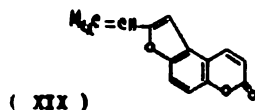
Steck, W., et al., han aislado varias cumarinas de la *Ruta graveolens*, de entre las cuales se obtuvo una nueva que es la retacultina, (XVI), (10).



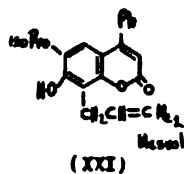
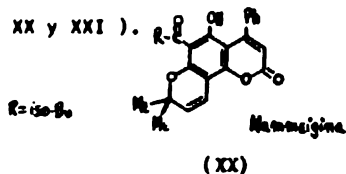
Desai, H. K., et al., aislaron dos nuevas cumarinas de la madera de *Brosimum paraense*, (XVII y XVIII), (12).



Abu-Mustafa, E. A., et al., aislaron e identificaron otra nueva cumarina, la majurina (XIX), obtenida de los frutos de *Amni majus*, (13).



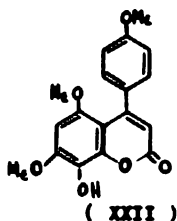
Bala, K. R., et al., aislaron del aceite de semilla de *Mesua ferrea* (14), cumarinas cuyas estructuras son - (XX y XXI).



Primenov, M., et al. determinaron que de 121 especies de plantas que representan 60 géneros, las cumarinas habfan sido encontradas en 59 especies que representan 24 géneros, (15). También se han encontrado en la corteza de variedades *Aesculus* (16).

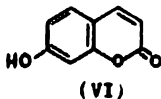
Sánchez Viesca, F., aisló y determinó por métodos -- espectroscópicos, la estructura de otra nueva cumarina - (XXII), que es la 8-Hidroxi,5,7-dimetoxi,4-(p-metoxife-

nil) cumarina, la cual fué obtenida de *Exostemma caribæum*
(Rubiaceæ), (17).

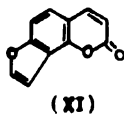


Debido a la cantidad de Cumarinas que se han encontrado, Nakanishi y colaboradores (8), las han clasificado de la siguiente manera:

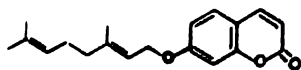
a.- Cumarinas sustituidas con uno o más grupos - - hidroxilo o metoxilo en el anillo de benceno. Por ejemplo, la umbeliferona, (VI).



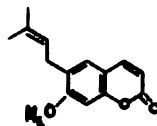
b.- Furocumarinas, que son cumarinas combinadas -- con un anillo furano, por ejemplo la angelicina, (XI).



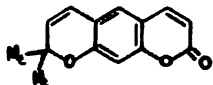
c.- Cumarinas sustituidas con un residuo isoprenoide.
Por ejemplo; Aurapteno (XXIII), Suberosina (XXIV), Xan-
tiletina (XVII) y Samidina (XXVI), (8).



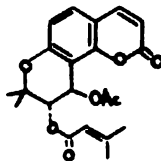
(XXIII)



(XXIV)

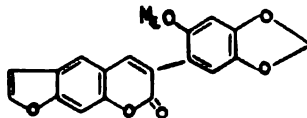


(XVII)



(XXVI)

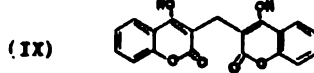
d.- 3-Fenil-cumarinas. Por ejemplo, la Pachirrhizina
(XXVII).



(XXVII)

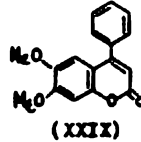
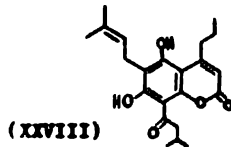
e.- Cumarinas 4-sustituídas:

4-Hidroxycumarinas. P. Ej.; Dicumarol, (IX).



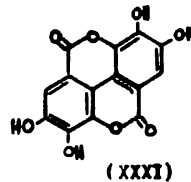
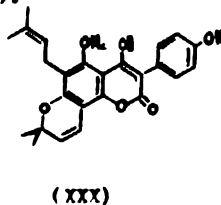
4-Alkylcumarinas. P. Ej.; Mameina (XXVIII).

4-Fenilcumarinas. P. Ej.; Dalbergina (XXIX).



f.- 3-Fenil-4-hidroxycumarinas. P. Ej.; Escandenina, (XXX).

g.- 3,4-Benzocumarinas. P. Ej.; Acido elegico (XXXI).



La presencia de Cumarinas tipo a, b y c es frecuente en los vegetales, no así los otros tipos, (B).

parte dos

métodos de extracción
e identificación
de cumarinas

EXTRACCION E IDENTIFICACION DE CUMARINAS.

La cumarina y sus derivados pueden encontrarse libres o combinadas como glucósidos en diferentes partes de las plantas, (1, 20, 68). Para su extracción se puede hacer uso de diferentes métodos, como por ejemplo:

Se pueden extraer utilizando SOLVENTES de polaridad creciente. Así, el éter de petróleo o el éter etílico extraen aceites que ayudan a solubilizar las cumarinas por lo que es frecuente que cristalicen durante las extracciones, al concentrar las soluciones (extractos), que las contienen, (1).

Las cumarinas también pueden ser obtenidas por extracción exhaustiva con metanol, (69).

Shumeiko (21), sugiere el siguiente método para el aislamiento y purificación de cumarinas cuando éstas se encuentran formando mezclas complejas con sustancias orgánicas neutras. El método consiste en tratar al producto crudo con un peso igual de ácido sulfúrico al 60-65 %, mezclar durante 30 minutos, separar la capa inferior y extraer la capa superior con la mitad del peso del mismo ácido.

Repetir tres o cuatro veces. Calentar el extracto a - - 50-60 °C, adicionarle formalina hasta que el olor permanezca, filtrar y adicionar suficiente agua caliente para diluir el ácido al 30 %. Lavar la capa superior con agua caliente (70-75 °C), hasta reacción neutra al rojo Congo. Secar a vacío y destilar a 3-5 mmHg. Se recristaliza en alcohol.

Las cumarinas se solubilizan en soluciones básicas (11), así cuando son calentadas a ebullición por un lapso breve en medio básico, las cumarinas forman la sal del ácido cumárico del cual la cumarina puede ser regenerada y precipitada por tratamiento ácido, por ejemplo:

Sethna y Shah (20) aplicaron el método siguiente para el aislamiento de la cumarina o cumarinas que carezcan de grupos glucósidos. Este tratamiento consiste en utilizar una solución alcalina diluida (KOH al 5 %), que separe ácidos y sustancias fenólicas que puedan estar presentes en el extracto, el cual posteriormente es tratado con solución alcalina en alcohol (KOH al 5 %) por algún tiempo. Por este tratamiento la cumarina es transformada -

en la sal de potasio del correspondiente ácido cumárico, ya que el anillo lactona se abre. Otra reacción que se lleva a cabo simultáneamente es la saponificación de cualquier material graso presente, saponificación que va a depender de las condiciones de reacción. Esta mezcla es diluida con agua y extraída con éter, con lo cual otras sustancias neutras son separadas. La capa alcalina es acidificada con lo cual la cumarina y otras sustancias ácidas son regeneradas. Esta mezcla es tratada con éter en exceso y con solución alcalina diluida, así, el ácido se disuelve y las cumarinas permanecen. Este proceso es repetido, por lo que los ácidos junto con una fracción de cumarina son separados.

La separación final de la cumarina del extracto -- etéreo es efectuado por destilación a vacío. La cumarina es entonces purificada por cristalización o cualquier método conveniente.

Si en el material original de la planta hubiera alguna hidroxycumarina, será extraída en la porción acuosa -- alcalina por el tratamiento inicial. Esa fracción es -

separada, acidificada, extraída con éter y purificada de -
otras sustancias grasas por extracción con éter de petróleo.
Se destila a vacío y se recristaliza. Para reconocer -
la presencia de la hidroxycumarina, una porción del líquido
antes acidificado es tratado con diazometano y entonces tra-
tada con exceso de éter y solución alcalina diluida, para -
separar los ácidos y obtener la cumarina. Si una meto-
xicumarina es encontrada, una hidroxycumarina estaba presen-
te en el material original.

Las cumarinas que se encuentran combinadas con gru-
pos glucósido no pueden ser extraídas por el método anteri-
ormente descrito, sino que son detectados de la manera si-
guiente:

El extracto es tratado con solución acuosa de KOH
al 5 %, la fracción soluble es liberada de impurezas por --
extracción con éter, el glucósido es entonces descompuesto
por tratamiento con ácido sulfúrico diluido, y si una aglu-
cona es detectada, el producto es probado por cumarina. --
(20).

Las cumarinas pueden ser aisladas más convenientemente por CROMATOGRAFIA, (1).

Stanley y Vannier (68), fueron los primeros que aplicaron la cromatografía para separar cumarinas y furocumarinas que se encontraban en el aceite de limón, para lo cual utilizaron una columna de ácido silícico. Las sustancias fueron observadas con luz UV.

El absorbente más utilizado para la separación de las cumarinas por cromatografía ha sido la Gel de sílice G y los eluyentes pueden ser muy variados, por ejemplo; éter de petróleo - acetato de etilo, (97:3 tolueno - formato - de etilo - ácido fórmico, (50:40:10); cloroformo - metanol, (90:10); CHCl_3 - AcOEt , (50:50); y hexano- AcOEt , (30:10) v/v. Las sustancias se localizan con luz UV, (1), así por ejemplo:

Daenens, P. y Van Boven, M., (26), separaron e identificaron cumarinas por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílica gel G, estabilizadas a pH 11 con buffer de fosfato y utilizando como eluyente una mezcla de CHCl_3 - C_6H_6 - Acetilacetona - HCO_2H , (49:48:1:2).

La posición de las cumarinas en las placas fue detectada - por tratamiento con NaOH al 8 % e irradiación con luz UV, o por revelado con 2,6-dibromoquinone-4-cloromida y calentando a 100 °C. Las cumarinas así identificadas fueron el dicumarol y la 4-hidroxycumarina.

Pozetti, G.L., et al. (27), separaron la umbelliferona, la esculetina, el bergaptol y la 4-metil-esculetina por cromatografía en capa fina de sílica gel- celulosa, --- (1:1), usando como eluyentes hexano - AcOEt (3:1); hexano - AcOEt - AcOH - H₂O, (20:20:10:2); C₆H₆ - Me₂CO - Ac₂H, - (9:1:1); y C₆H₆ - Me₂CO - AcOH (9:1:1) y (9:1:1.5). Las sustancias fueron observadas con luz UV o por revelado con solución de FeCl₃.

Un método para separar e identificar cumarinas en frutos cítricos fué desarrollado por Martín, E., (29). El método consiste en una extracción líquido-líquido de la cumarina seguido por cromatografía en capa fina. La determinación está basada en la fluorescencia del ácido cumárico, obtenido por un tratamiento adecuado, (11).

Sund y Saccardi, (28), han conseguido separar 5

cumarinas en capa de sílica gel G, utilizando como eluyen-
tes éter de petróleo - AcOEt, (67:33) o hexano - AcOEt, -
(72:28). Las cumarinas encontradas fueron; la cumarin
a, la 6-metilcumarina, la di-hidroxycumarina, la 3-metilcum
arina y la 3-etilcumarina.

Las cumarinas que carezcan de polaridad también --
pueden ser separadas por cromatografía en placas de sílica
gel, utilizando como eluyente el benceno o sistemas benceno
- acetona, (90:10); CHCl_3 - MeOH, (97:3) y tolueno --
formato de etilo - ácido fórmico, (50:40:10).

Beyrich ha encontrado que las furocumarinas pueden tener -
una buena separación en capas de sílica gel impregnadas con
formamida y utilizando como solvente el di-butil éter, --
(28).

Otras separaciones de cumarinas en sílica gel fue-
ron las realizadas por:

Wagner et al., (68), quién separó el raticida --
Warfarina usando como eluyentes el 1,2-dicloro-etileno - a-
cetona, (9:1).

Ramaut y Benoit, (68), separaron también la War-

farina con placas de sílica gel preparadas con solución de acetato de sodio 0.3 M. El eluyente fué una mezcla de tolueno - formato de etilo - ácido fórmico, (5:4:1).

La sustancia fue visualizada por tratamiento con peróxido de hidrógeno al 5 %, secando a 100 °C y posteriormente tratando con cloruro férrico al 2 %. Un secado final a - 105°C produce manchas cafés.

También por cromatografía en papel pueden ser -- aisladas cumarinas, para ello se utiliza papel Whatman # 1 y como eluyente ácido acético - agua, (98:2) v/v. Las sustancias se observan con luz UV, (1).

Aunque existe una buena cantidad de información acerca de la aplicabilidad de la cromatografía en papel para separar cumarinas, los resultados indican que la cromatografía en capa fina en placas de sílica es la que rinde mejores resultados, (69).

Para IDENTIFICAR a la cumarina y sus derivados, puede hacerse de la siguiente forma:

La cumarina sublima fácilmente sin sufrir descomposición y se le identifica por su punto de fusión, (1). Así también, presenta reacciones características que pueden ser utilizadas para identificarle, como por ejemplo:

Por adición de solución de yodo 0.1 N, la cumarina forma un precipitado el cual es primero de color café floculento, pero al ser agitado forma una masa cuajosa de color-verde oscuro, separándose una fase líquida sobrenadante, -- (22).

De acuerdo a Dodge, Dey y Row, (23, 24, 25), la cumarina es soluble en solución de sulfito de sodio o bisulfito de sodio, en la cual se forma el sulfonato de sodio de hidrocumarina, $C_9H_6ONaHSO_4 \cdot H_2O$, el cual por acidificación es convertido al ácido o-cumárico, $HOC_6H_4CH=CHCOOH$, que funde a $208^\circ C$. También calentando con álcali concentrado o hidróxido de potasio alcohólico, la cumarina forma la sal del ácido cumárico del cual la cumarina se puede regenerar por tratamiento con ácido clorhídrico o dióxido de carbono.

Las cumarinas pueden ser también identificadas por su FLUORESCENCIA ya que la mayoría presentan fluorescencia azul cuando son expuestas a luz UV, las que tienen oxígeno en la posición 7 pueden exhibir fluorescencia verde, (1).

También se les puede identificar por REACCIÓN COLORDIDA, ya que al ser lactonas, (70), se pueden disolver en soluciones alcalinas acuosas, (23, 24, 25), o alcohólicas (11), con aparición de una coloración amarilla, la cual desaparece al acidular, (1).

Si la cumarina presenta un anillo furano, este puede determinarse utilizando el reactivo de Ehrlich, que está formado por una solución al 5 % de p-dimetil-aminobenzaldehído en etanol, al cual se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso. La reacción es positiva si se produce una coloración naranja, (1).

parte tres

**determinación espectroscopica
de cumarinas.**

ultravioleta

infra-rojo

resonancia magnetica nuclear

masas

DETERMINACION ESPECTROSCOPICA DE CUMARINAS.

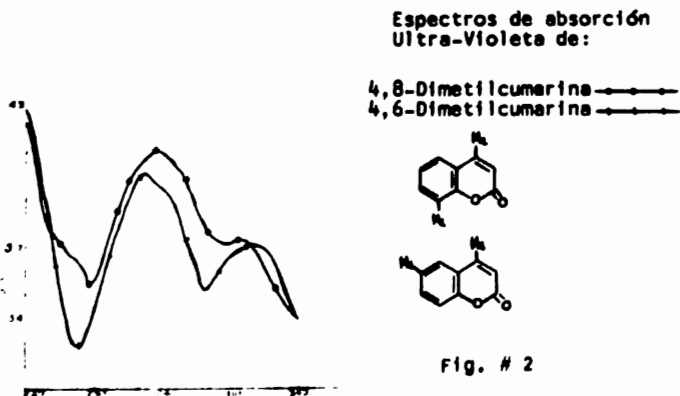
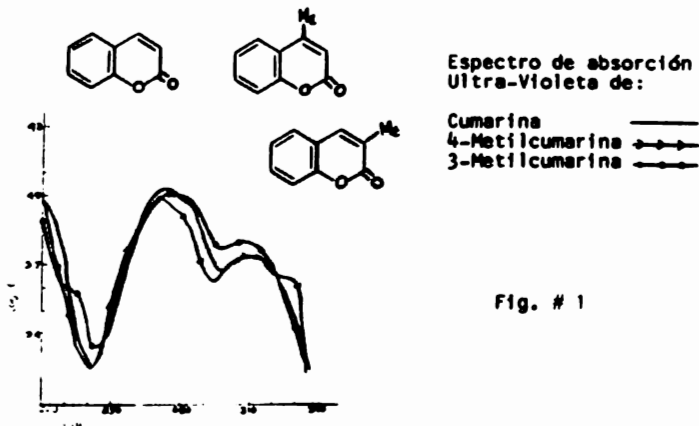
En recientes años, el análisis de absorción ULTRAVIOLETA, INFRA-ROJO, RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN) -- y MASAS, ha encontrado una amplia aplicación para identificar y determinar la estructura de moléculas orgánicas, -- (4), entre las que se encuentran las cumarinas.

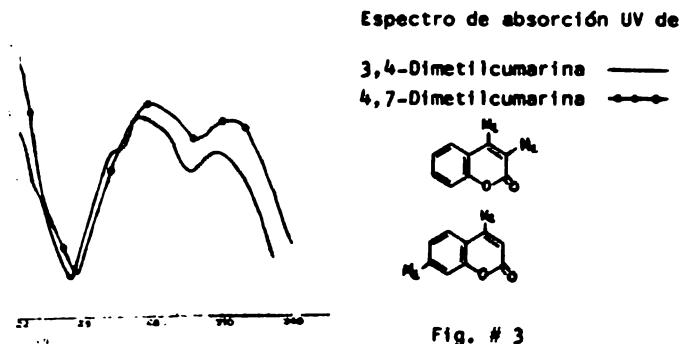
ULTRAVIOLETA

Las cumarinas, poseen un sistema cromóforo característico originado por los 20 electrones Pi que se encuentran en el sistema conjugado, (71, 70), esto hace que presenten bandas de absorción bien definidas en los espectros de UV, -- (1). Así, presentan un mínimo principal en $244 \pm 4 \text{ m}\mu$ -- y un máximo principal en $275 \pm 4 \text{ m}\mu$; un segundo mínimo en $300 \pm 5 \text{ m}\mu$ y un segundo máximo en $315 \pm 8 \text{ m}\mu$, fig. # 1. Sólo en el caso de la 4,8-dimetilcumarina, el segundo máximo y mínimo no están presentes y en su lugar se observa una onda plana en dicha región, fig. # 2.

En la mayoría de cumarinas la banda de absorción máxima y mínima principal son agudas y bien definidas, no

así, el segundo máximo y mínimo que, excepto unos pocos casos, en general es amplio, fig. # 3, (71).





La introducción de un grupo hidroxilo (-OH), en la molécula de cumarina, ya sea en el núcleo benceno o en el núcleo heterociclo, modifica la absorción caracterfstica causando en general un cambio batocrómico de una o más bandas de absorción, (72); así por ejemplo:

La 6-hidroxi,4-metilcumarina presenta el mínimo -- caracterfstico en 244 ~~mμ~~, el máximo en 275 ~~mμ~~ y el segundo-mínimo en 305 ~~mμ~~. Pero el segundo máximo ha sido afectado batocrómicamente por la presencia del grupo hidroxil en el anillo aromático y se le encuentra en 227 ~~mμ~~, fig. # 4.

Para el caso de la 7-hidroxicumarina y la 7-hidroxi, 4-metilcumarina, ambas sustancias presentan espectros muy parecidos; en ambos, el primer mínimo está situado a 261 $m\mu$.

En ambos, las bandas K y B se han unido originando una sola banda, lo cual se verifica por la presencia de dos picos iguales en el espectro de la 7-hidroxicumarina fig. # 4. La presencia del grupo metilo en la posición 4, en la 7-hidroxi,4-metilcumarina no causa ningún cambio significativo en el espectro, fig. # 4.

En el espectro de la 7-hidroxicumarina se observa una inflexión en 240 $m\mu$ bien definida, no así, en los 4-metilderivados que presentan una inflexión de menor intensidad en 228 $m\mu$, fig. # 4.

En las hidroxycumarinas, en las cuales el grupo hidroxilo se encuentra en el núcleo heterocíclico, 4-hidroxycumarina, 4-hidroxi,3-metilcumarina y 3-hidroxycumarina, presentan espectros muy semejantes; el mínimo característico a 260 $m\mu$ se encuentra presente en cada caso, fig. # 5.

La 4-hidroxycumarina presenta una inflexión a 231

m μ ; la cual, en el caso de la 4-hidroxi,3-metilcumarina de
sensuelve en una onda con una corta cresta a 293 m μ .

En el caso de la 3-hidroxycumarina se observa una banda --
bien definida con longitud de onda máxima de 241 m μ , fig.-
5.

Otro hecho importante es la aparición de otra ban
da intensa entre las longitudes de onda 280 y 325 m μ .
Estas bandas invariablemente presentan una cresta idéntica
y son, posiblemente, formadas por la fusión de las bandas-
K y B. Así, comparando las curvas de la 4-hidroxycuma-
rina y la 4-hidroxi,3-metilcumarina se observa que ésta ban
da se ha desplazado batocrómicamente en el caso del metil--
derivado. La banda K-B de la 3-hidroxycumarina se ob--
serva como una banda menos intensa, cuya longitud de onda -
máxima se encuentra alrededor de los 322 m μ . Después -
de 325 m μ la absorción de estos compuestos decaen rápidamen
te, fig. # 5. (72, 73).

Para el caso de las furocumarinas, estas muestran
bandas en 240, 290 y 342 m μ , (1, 73).

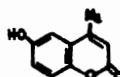
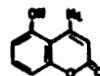
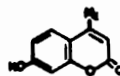
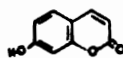
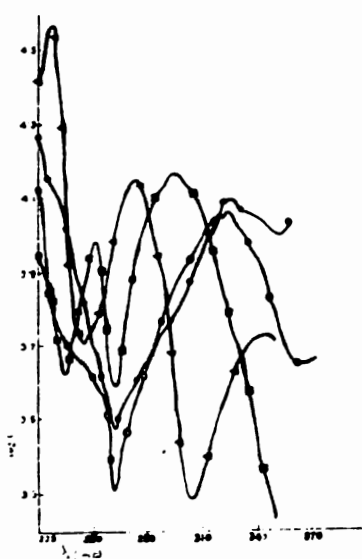


Fig. # 4

Espectro de absorción UV de:

7-hidroxicumarina



7-hidroxi,4-metilcumarina



5-hidroxi,4-metilcumarina



6-hidroxi,4-metilcumarina



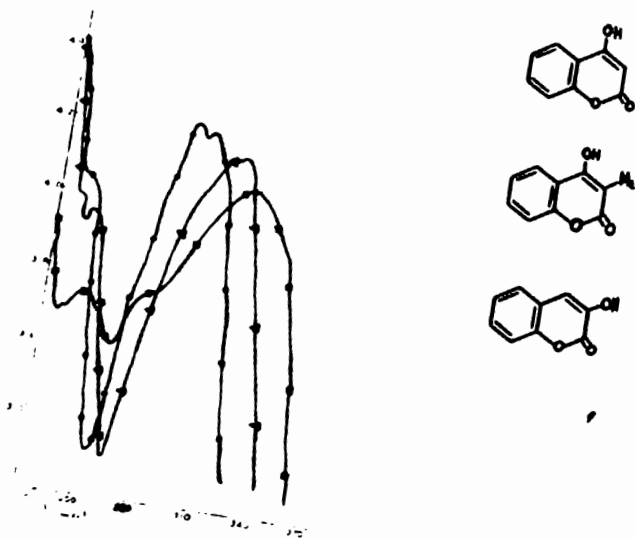


Fig. # 5

Espectro de absorción UV de:

- 4-hidroxycumarina
- 4-hidroxi,3-metilcumarina
- 3-hidroxycumarina



INFRARROJO

Los espectros de infrarrojo de los compuestos orgánicos proporcionan bastante información a través de numerosas bandas de absorción, en contraste con los espectros de UV, donde las bandas de absorción son anchas y su número es reducido. Muchas de las bandas de los espectros IR no pueden ser asignadas con exactitud, pero las que se pueden asignar proporcionan una gran información sobre los compuestos en estudio, (76).

Así, los espectros de IR de las CUMARINAS muestran la presencia de las funciones unidas al núcleo de la cumarina y permiten localizar al grupo lactona cuyo carbonilo absorbe a $1715 - 1745 \text{ cm}^{-1}$ y el enlace C-O a $1130 - 1160 \text{ cm}^{-1}$. Se observara además una banda del doble enlace conjugado al anillo aromático y al carbonilo a $1625 - 1640 \text{ cm}^{-1}$, (1, 8, 70). Las bandas de aromáticos aparecen en las regiones caracterfsticas; 3030 cm^{-1} (estiramiento C-H), $1667 - 1429 \text{ cm}^{-1}$ (vibraciones de la estructura C=C en el plano), $1000 - 667 \text{ cm}^{-1}$ (vibraciones de deformación C-H), y $2000 - 1667 \text{ cm}^{-1}$ (bandas de combinación o armoni-

cos, son bandas de baja intensidad), (76).

Por ejemplo, Rosochačka, J. (74), estableció la estructura de la cumarina y el dicumarol basándose en sus espectros de IR, figs. I y II.

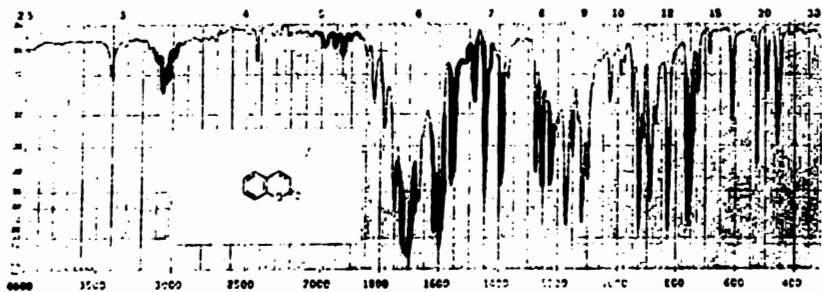


Fig. I

La cumarina presenta una banda característica a 1720 cm^{-1} debida al carbonilo, bandas a 1600 y 1620 cm^{-1} debidas al doble enlace conjugado al carbonilo y al anillo aromático, y banda a 1400 cm^{-1} debida al estiramiento $\text{C}\equiv\text{C}$ así como bandas en 1220 y 1250 cm^{-1} de vibración $\text{C}-\text{O}$. Las bandas del núcleo aromático se visualizan muy claramente como se muestra en la fig. I.

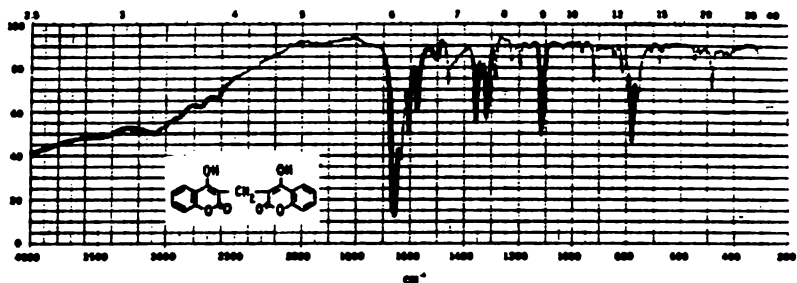
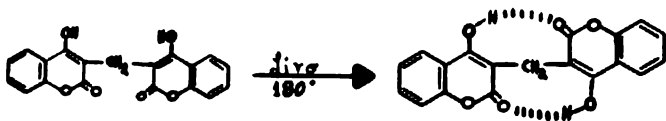


Fig. II

El dicumarol, (3,3'-Metileno-bis(4-hidroxicumarina)), fig. II, muestra las bandas características de aromáticos a 1450 - 1600 cm^{-1} , así como en 780 cm^{-1} banda de - - sustitución en orto; banda a 1320 cm^{-1} de estiramiento - -- C---O y una banda a 1120 cm^{-1} de alcohol 2 μ que se verifica en 1350 cm^{-1} .

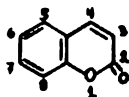
La banda del carbonilo se halla a 1660 cm^{-1} , más desplazado a menor energía que la absorción usual del grupo lactona, esto posiblemente se deba a que el dicumarol gire libremente sobre el metileno y adquiere la estructura siguiente:



La formación de puentes de hidrógeno intramolecu-
lar provoca el desplazamiento de la banda del carbonilo de
su región normal, esto es confirmado por la banda intensa
y ancha del O-H mostrada en la región de $4000 - 2500 \text{ cm}^{-1}$.

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.

Los espectros de RMN proporcionan un medio adecuado para identificar a las cumarinas, así como a sus derivados, basados en la posición de las señales (δ en ppm) y sus -- constantes de acoplamiento (J en ciclos por segundo), - - (75).



Para el caso de la cumarina, los protones de los - átomos de Carbono 3 y 4 dan dobletes a $\delta=5.03$ y $\delta=6.46$ ppm- respectivamente, y son casi igual a los valores observados- de los protones etilénicos en el ácido cinámico, ($\delta=5.11$ y $\delta=6.60$ ppm respectivamente), lo que indica que el doble en lace entre los átomos de carbono 3 y 4 en la cumarina es de naturaleza etilénica, (1, 70, 75), lo cual es confirmado- por la constante de acoplamiento ($J_{34}=9.8$ cps), que ade - más indica que los protones 3 y 4 son de orientación cis, - (75).

En la región aromática los cuatro protones de la cu marina exhiben los desplazamientos y constantes de acopla -

miento esperados, (75).

La amplia diferencia de la posición de las señales de los protones 3 y 4 de la cumarina, permite distinguir -- entre cumarinas 3 y 4 sustituidas por medio de sus espec -- tros de resonancia. Por ejemplo, cuando la posición 3 es sustituida por un grupo fenilo, las señales en $\delta=4.96$ y $\delta=5.10$ ppm, encontradas en la cumarina desaparecen y se obtienen señales debidas a los protones del fenilo, una que - aparece como línea simple alrededor de 6.50 ppm. Por otro lado, en la 4-fenilcumarina es observado un singulete alrededor de 5.03 ppm.

Cuando la sustitución es hecha en el núcleo bencénico de la cumarina, los espectros se vuelven más simples, por ejemplo,

El efecto de los sustituyentes que ceden o quitan electrones es muy notorio en los desplazamientos químicos. Así, cuando la cumarina es sustituida en la posición 6 por un grupo que cede electrones, las posiciones 5 y 7 son más reactivas; por el contrario, si el sustituyente en 6 es un grupo que quita electrones, las posiciones 5 y 7 son las -

menos reactivas. Es decir, que la densidad electrónica del anillo como un todo decrece cuando el sustituyente es - un grupo que quita electrones y viceversa. Esta tendencia puede confirmarse en la tabla por los datos de los desplazamientos químicos para varios compuestos con las características mencionadas.

En resumen, se puede decir, que el estudio adecuado de los espectros de RMN son decisivos para esclarecer la estructura de las cumarinas, (75).

tabla

desplazamientos químicos

compuesto	desplazamientos químicos en ppm relativos al ciclohexano					
	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆	d ₇	d ₈
cumarina	5.03	6.48	6.31	5.90	6.13	5.88
3-fenil 7,8-di- hidroxicumarina	..	6.57	no	analizado		
3-fenil 7,8-di- metoxicumarina	..	6.55	no	analizado		
4-fenil 6,7-di- hidroxicumarina	4.60	..	no	analizado		
5-hidroxi,4-me- tilcumarina	4.50	5.18	5.80	5.20
6-hidroxi,4-me- tilcumarina	4.66	..	5.59	..	5.59	5.59
7-hidroxi,4-me- tilcumarina	4.57	..	6.05	5.34	..	5.18
7-hidroxicuma- rina	4.61	6.22	5.89	5.23	..	5.18

tabla

constantes de acoplamiento

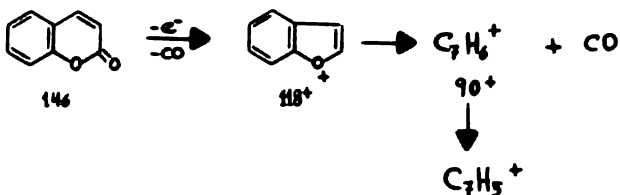
compuesto	constantes de acoplamiento en cps						
	J ₃₄	J ₅₆	J ₅₇	J ₅₈	J ₆₇	J ₆₈	J ₇₈
cumarina	9.8	8.5	2.0	0.0	8.6	1.8	8.5
3-fenil 7,8-di-hidroxicumarina
3-fenil 7,8-di-metoxicumarina
4-fenil 6,7-di-metoxicumarina
4-fenil 6,7-di-hidroxicumarina
5-hidroxi,4-metilcumarina	8.3	2.5	8.3
6-hidroxi,4-metilcumarina	n o	a n a l i z a d o					
7-hidroxi,4-metilcumarina	..	8.6	..	0.0	..	2.0	..
7-hidroxicumarina	9.8	8.8	..	0.0	..	2.5	..

ESPECTROSCOPIA DE MASAS

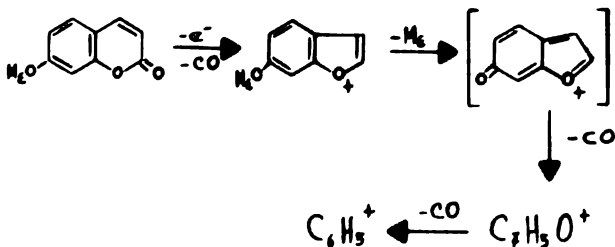
Los espectros de masas de las cumarinas, se han utilizado para determinar su peso molecular, además se ha investigado la correlación entre los detalles estructurales de estas sustancias y sus patrones de fragmentación, y se ha observado cierta constancia en las señales más intensas, (1).

En las cumarinas, la aromaticidad del anillo del heteroátomo es relativamente más baja comparado con los tipos quinolina e isoquinolina. Por lo tanto, el ión de fragmentación más abundante (pico base), bien puede ser esperado.

Así, para la cumarina, la fragmentación más abundante del ión padre es la pérdida de una molécula de monóxido de carbono para la formación del catión benzofurano, 118^+ . Una pérdida posterior de otra molécula de CO del catión benzofurano, lleva a la formación del catión $C_7H_6^+$, 90^+ , cuya estructura es incierta y la manera en que se forma es insospechada;



La 7-metoxicumarina se comporta en forma semejante a la cumarina en el primer paso de fragmentación, pero en el segundo paso se lleva a cabo la pérdida del grupo metilo, probablemente como resultado del debilitamiento del enlace α/β del grupo metoxilo. Sucesivas pérdidas de dos moléculas de monóxido de carbono dan finalmente el catión fenilo, (70);



De lo dicho anteriormente, se concluye que la cumarina presenta fragmentos de masa a M-28, por pérdida de dos moléculas de CO; la 7-hidroxycumarina pierde un total de 3CO. Otros fragmentos de masa corresponden a la pérdida de agua (M-18), metilo (M-15), cadenas de alquilo, particularmente las de isopropilo $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, e hidroxil-isopropilo $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ -, la cual se desprende como acetona (M-58), (1).

parte cuatro

uso de las cumarinas

anticoagulantes

acción farmacológica y estructura química

absorción, destino y excreción

intoxicación

raticidas

efecto en plantas

saborizantes

perfumería

propiedades insecticidas y bactericidas

USO DE LAS CUMARINAS

Las cumarinas, pese a su abundancia en la naturaleza y a su diversidad estructural, su utilidad práctica sólo se conoce parcialmente, (1). Se le ha utilizado para aromatizar alimentos, perfumes, el tabaco, (2). Se ha encontrado que pueden ser anticoagulantes y que alteran el crecimiento de los vegetales (1).

ANTICOAGULANTES.

Las cumarinas con propiedades anticoagulantes aquí estudiadas son de origen sintético y se les llama anticoagulantes orales por utilizarse habitualmente por vía bucal, - (30).

El uso de anticoagulantes por vía bucal se remonta a los años 1922 - 24, época en que fué descrita la enfermedad del trébol dulce que había estado asolando al ganado vacuno, (33). Esta enfermedad se caracterizaba por una tendencia hemorrágica grave y se demostró que era causada - porque las reses comían heno de trébol dulce en mal estado, el cual contenía una sustancia tóxica que interrumpía los -

mecanismos normales de la coagulación de la sangre.

Por estudios posteriores (1929 - 31) se halló que la alteración en la coagulación se debía a una deficiencia de protrombina y que el agente tóxico del heno era un producto de CUMARINA. En 1934 Link y Campbell lograron aislar, identificar y sintetizar el principio activo del --trebol dulce podrido; la 3,3 -Metilenobis-(4-hidroxicumarina), cuyo nombre oficial de la U.S.P. es Bishidroxicumarina, (31).

Coagulación de la Sangre.

Aún no se conoce con exactitud el mecanismo como se lleva a cabo la coagulación de la sangre, ya que se han encontrado en la sangre y tejidos más de 30 sustancias diferentes que afectan la coagulación; algunas de esas sustancias promueven la coagulación y se les llama PROCOAGULANTES y otras la inhiben y se les llama ANTICOAGULANTES, (33).

El que la sangre coagule depende de estos dos grupos, normalmente el grupo de los anticoagulantes se encuentra en mayor proporción impidiendo la coagulación dentro de

los vasos sanguíneos y destruyendo además los coágulos que se lleguen a formar. Cuando se llega a romper algún vaso sanguíneo, entonces intervienen los procoagulantes.

Mecanismo General:

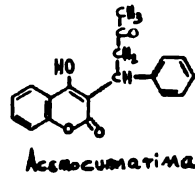
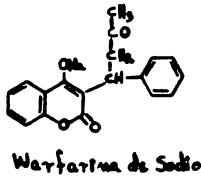
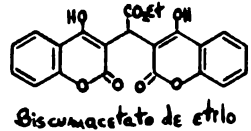
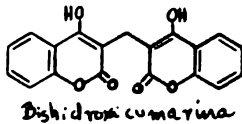
Se considera que se lleva a cabo siguiendo tres pasos esencialmente:

- 1.- Se forma una sustancia Activadora de la protrombina, en respuesta a la ruptura de un vaso o daño en la sangre -- misma.
- 2.- El activador de la protrombina cataliza la conversión de la protrombina a trombina y,
- 3.- La trombina actúa como enzima para convertir el Fibrinógeno en fibrina, que enreda las células rotas de la sangre y plasma para formar el coágulo mismo, (30).

La bishidroxícumarina actúa como anticoagulante protrombopénico, ya que este inhibe competitivamente a la vitamina K en la producción de protrombinógeno que es el -- inmediato precursor de la protrombina, por lo tanto el contenido de protrombina en el plasma es reducido y disminuye

la coagulación de la sangre, (31).

Posteriormente se sintetizaron otros anticoagulantes derivados de la cumarina, como son; el biscumacetato de etilo (Tromexan), la warfarina sódica (Cumadan sódico) y la acenocumarina (Sintrom), (30).



La bishidroxicumarina (Dibromol); es un compuesto capaz de causar un retardamiento en la cantidad de coagulación de la sangre, probablemente por bloqueo de la enzima responsable para la síntesis de protrombina. Es un compuesto utilizado como profiláctico contra la trombosis y -- embolia, (33).

La warfarina, la acenocumarina y el biscumacetato -- de etilo son también anticoagulantes, (18, 32), de estos

el biscumacetato de etilo es considerado como el más satisfactorio, (32), por ser de rápida absorción y baja actividad.

ACCION FARMACOLOGICA Y ESTRUCTURA QUIMICA.

La actividad anticoagulante de las cumarinas mencionadas depende de la presencia de la estructura correspondiente a la 4-hidroxycumarina. La introducción en la -- posición 3 de grupos alifáticos, arílicos o aril-alifáticos, (warfarina sódica, acenocumarina) da origen a potentes -- drogas hipoprotrombinémicas, en cambio, la introducción en la posición 3 de un segundo grupo cumarínico, (bishidroxycumarina, biscumacetato de etilo) , disminuye la potencia anticoagulante con respecto a las otras cumarinas.

Desde el punto de vista cualitativo todas actúan en la misma forma; cuantitativamente varían en su potencia y en la duración de su acción. Así, tomando en cuenta su acción anticoagulante, se les puede clasificar en:

I.- Muy activas: Acenocumarina y Warfarina

II.- Medianamente activas: Bishidroxycumarina

III.- Poco activas: Biscumacetato de etilo

Actividad que se refiere a la dosis, (30).

ABSORCION, DESTINO Y EXCRESION.

Las cumarinas se absorben perfectamente cuando se administran por vfa bucal, aunque todas presentan velocidades de absorción diferentes. Hace excepción la bishidroxycumarina, la cual puede ser recuperada hasta en un -- 25 % de la heces.

La concentración máxima en la sangre se produce alrededor de las 24 horas con la bishidroxycumarina -absorción lenta-, a las 6 horas con la warfarina sódica y a las 3 horas con el biscumacetato de etilo, -absorción rápida-.

Las sales sódicas de las cumarinas hidrosolubles, se absorben por vfa parenteral, pero su solución es demasiado alcalina e inestable para poder usarse en la práctica, - una excepción la constituye la warfarina sódica, cuya solución acuosa es apenas alcalina y lo suficientemente estable como para poder administrarse por vfa intravenosa o intramuscular.

En el plasma sanguíneo las cumarinas circulan combinadas parcialmente con las protefmas, sobre todo la albúmina y en ese sentido la bishidroxycumarina se encuentra -- unida en un 98 % con dichas protefmas, lo que constituye un depósito de liberación lenta de la droga. Pasan luego a los tejidos sobre todo al hígado, pulmón, bazo y riñón. En el organismo se metabolizan en su mayor parte, pero los productos de trasformación no se conocen bien, (30).

INTOXICACION.

En general, la causa de los accidentes producidos con las cumarinas, especialmente las hemorrágicas, obedecen a un exceso de dosis. La droga más peligrosa es la bis--hidroxycumarina, por su acción prolongada y la menos temible el biscumacetato de etilo.

Los trastornos hemorrágicos más importantes que se manifiestan son epitaxis, encías sangrantes, hematesis, ne--crosis hemorrágica del intestino con obstrucción, hematuria hemorrágica con taponamiento cardíaco que puede ser mortal, equimosis y necrosis hemorrágica en los miembros inferiores

y en la mama en la mujer.

Además de las hemorragias descritas, pueden presentarse otros trastornos, generalmente leves que consisten en náuseas, vómitos, cólicos y diarrea, (33).

De los estudios particulares que se han realizado sobre cumarinas con propiedades anticoagulantes podemos mencionar:

Lukomskii, P.E., et al., utilizaron la 3-(~~4~~-fenil-~~3~~-propioniletil)-4-hidroxicumarina, para prevenir y tratar el tromboembolismo, (34).

Stark, U., et al., estudiaron como las dosis altas de cumarina causan fuertes sangrados en animales de experimentación, así como en el hombre. Así también observaron que si al mismo tiempo se administra vitamina K no hay efectos tóxicos colaterales, (35).

Weiner, M., ha estudiado como el hidrato de cloral afecta la actividad anticoagulante de la bishidroxicumarina cuando es aplicada en perros. Así, los perros previamente tratados con 1 g. de hidrato de cloral durante 2 semanas, seguido por una inyección intravenosa de 20 mg. de

bishidroxicumarina presentaron un aumento de protrombina como respuesta en comparación con los perros a los que sólo se les administró bishidroxicumarina.

El hidrato de cloral actúo similarmente en un paciente al cual se le daban 5 mg. de warfarina por día durante 70 días y 500 mg. de hidrato de cloral por día después del 20-avo día del tratamiento con warfarina, (36).

DiMaggio, G. y Clareri, G., estudiaron como el meprobamato disminuye el tiempo de protrombina en ratas, en las cuales el tiempo de protrombina habfa sido incrementado por el tromexan (biscumacetato de etilo). Si el meprobamato es administrado por tres días previamente al tromexan, la acción anticoagulante es notablemente inhibida, (37).

Otros estudios importantes donde intervienen cumarinas con propiedades anticoagulantes son:

Estudio comparativo de la unión de anticoagulantes de cumarina y la albumina en suero, realizado por Gerten y Wosilait, (38). Así también, efecto de los anticoagulantes en las ovejas, de Morgan y Smith, (39).

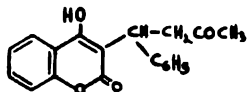
R A T I C I D A S.

Se les puede definir como sustancias tóxicas de tipo crónico o de dosis múltiple, ya que para causar la muerte, el animal que los ingiere necesita consumir durante varios días el alimento envenenado. Es por esto que también se les denomina venenos de acción acumulativa. Se les considera inofensivos y seguros para el hombre y animales domésticos.

Como raticidas se emplean cumarinas que actúan interfiriendo la coagulación de la sangre y por lo tanto causan la muerte por hemorragias internas que van siendo graduables conforme alcanzan su dosis letal, (67).

El uso de sustancias anticoagulantes para el control de ratas fué introducido como resultado de los trabajos realizados por el investigador inglés J. A. Connor, - - quien en 1948 logró el control de ratas mediante la utilización del Dicumarol. Este producto probó ser un fuerte raticida, sin embargo se presentaron problemas, tales como el envenenamiento de animales que consumían ratas muertas, (40).

Por investigaciones posteriores se llegó a la síntesis del compuesto 3-(-Acetonilbenzil)-4-(hidroxicumarina) el cual es un compuesto estable, prácticamente insoluble en agua, insípido e inodoro, (18). La síntesis fue realizada por el Dr. P. Link, del departamento de química de la Universidad de Wisconsin, (41), y cuya fórmula es;



Este compuesto, de nombre común Warfarina promete - resultados importantes para la agricultura, ya que ofrece - control efectivo de las ratas que atacan la caña, el maíz, arroz, trigo, algodón, etc.

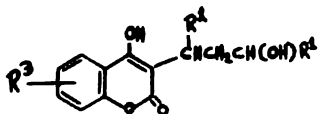
La acción de la Warfarina es completamente eficaz. Una sola ingestión rara vez es fatal. Los roedores deben comerlo cuando menos tres días para morir y generalmente se necesita una quincena para lograr el exterminio completo. Las ratas y ratones que ingieren la warfarina - mueren por hemorragias internas. Los roedores no advierten que se les envenena, ya que la hemorragia llega sin -

dolor, por lo que la rata no puede establecer asociación nerviosa, (41).

Otros raticidas derivados de cumarina que se han obtenido son:

La Bactocumarina que fué producida por crecimiento bacterial género 5170 o bacterias isochenko. Esta es segura para los animales de granja y efectiva contra los ratones, pero no muy conveniente para las ratas, (42).

Otro raticida es un derivado de la 4-hidroxícumarina, el cual produce una disminución en la producción de trombos en el animal, (43), y cuya estructura es la siguiente;



R^1 = alquilo, ph o bifenilo

R^2 = H, aril, metilendioxifenil o furil

R^3 = H, o haluro

EFFECTO EN PLANTAS.

Se sabe que la Cumarina (I), afecta tanto la germinación como el crecimiento de las plantas, (1).

Así, por ejemplo se ha observado que la cumarina causa la -- inhibición de las semillas de lechuga cuando les es aplicada en concentraciones de 10 a 50 ppm, (45). También se - ha observado que inhibe la germinación de otras especies como son el trigo, el maíz, arroz y tomate, (44).

Svensson, S. B. llevó a cabo estudios con raíces de - trigo y maíz, (46) y mostró que la cumarina ejerce un efecto de inhibición en el crecimiento de éstas, efecto que no - es contrarrestado por el ácido indol acético, el ácido giberélico o la Kinetina. Estos estudios también muestran - que la cumarina suprime el crecimiento de las raíces, (44)

Otros estudios llevados a cabo también en raíces de - maíz y trigo, por Svensson, (47) mostraron que la cumarina inhibe la división transversal en todas las capas celulares, de las cuales la capa perivascular resultó ser la más sensitiva, así también fue inhibida la actividad mitótica ---

envuelta en la iniciación de retoños.

Otro experimento fué realizado en semillas de arroz - y retoños, (plantas de semillero), por Oshio, H. de la - Universidad de Tokyo, (48). Dicho investigador observó que la cumarina inhibía el brote y el crecimiento de las plantas. También observó que la absorción de - - oxígeno por las plantas jóvenes era inhibida por la 4-hi--droxicumarina, pero no por la cumarina, la cual incrementa la respiración en concentraciones de 5×10^{-4} y 5×10^{-3} Molar.

Por otro lado, se determinó que la absorción de oxígeno, así como la fosforilación oxidativa no era inhibida en la cebada, aun en concentraciones que fueron desfavorables para los brotes o para el crecimiento.

Dumitru, I. F. estudió el efecto que produce la cumarina sobre las semillas de trigo germinadas a 23°C en cámara cerrada. El efecto de la cumarina sobre la peroxidasa fue examinado a intervalos de 24, 48 y 72 horas y expresado como μg de purpurogalin/mg protefna/ml/ $37^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Dumitru observó que la actividad de la peroxidasa se -

incrementa durante la germinación y se triplica después de 72 horas. La solución de cumarina (conc. 0.34×10^{-6} M) no influyó en la actividad, pero si la concentración - se aumenta (6.85×10^{-3} M), inhibe grandemente la actividad de la peroxidasa, (49).

Se ha determinado que la absorción de cumarina, - - - (10, 50 y 100 ppm), por el maíz, arroz, haba, chícharo y avena estimula la longitud y floración de los cultivos, -- (44). Así, Stallknecht, G.F., ha observado que la cu marina estimula la iniciación de tubérculos sobre germinados de *Solanum tuberosum* in vitro. La concentración - óptima para este efecto fué de 25 a 50 mg de cumarina/litro (50).

Valio, I.F.M., observó que aplicando cumarina en concentración de 0.4 a 4.0 mM a semillas de *Cumara odorata* no inhibe su germinación, sino que acrecenta su crecimiento. También observó que si coloca una sólo semilla de *Cumara odorata* en una caja petri, inhibe drásticamente - la germinación de las semillas de lechuga, rábano y tomate que se encuentren próximas, (51).

Otros estudios particulares sobre el efecto de la -
cumarina han sido llevados a cabo por;

Harada, H., quien observó que la cumarina en concen-
traciones de 4.0×10^{-4} M, induce la inflamación de las -
células mesophyll aisladas de *Calystegia sepium*, *Ipomoea* --
hederifolia, *Asparagus officinalis* y *Nicotiana tabacum*, -
(52).

Asai, T. ha observado que las hojas de la planta --
Daphne odora thu. contienen cantidades variables de Daphni-
na de acuerdo con el período de vegetación. Así, los -
retoños de las hojas contienen del 7. al 21. % de Daphnina -
(sobre la base del material seco), en tanto que los reto-
ños desarrollados contienen sólo del 6. al 7. % y el valor
final disminuye hasta el 1. y 3. % y permanece constante --
hasta que las hojas se caen. Así, en base a estos --
resultados concluye que la Daphnina juega el papel de prote-
ger a las plantas del efecto perjudicial de las radiaciones
de onda corta, (53).

SABORIZANTE

La cumarina fué utilizada por los fabricantes de --
saborizantes para alimento para ampliar y fijar el sabor y
aroma de estas sustancias, (6). Así también, se le --
empleo para aromatizar a la mantequilla y otros alimentos,
varias bebidas y el tabaco, (2).

El olor peculiar del queso suizo schabzieger es debido
a la cumarina existente en el meliloto que es empleado --
en su manufactura, (54).

En Alemania, la aspérula, alif llamada Waldmeister --
se emplea macerándola en vino blanco, para preparar la bebida
llamada maiwein o maitrank. Con el mismo fin se --
utiliza una solución alcohólica de cumarina, que se vende --
con el nombre de Maiweinessenz. Se ha observado que a
grandes dosis, la cumarina ejerce una acción narcótica, --
(7,54).

También se le ha usado en flanes (55), pero ahora
se le considera un ingrediente no deseable (56), ya que --
se sospecha que promueve condiciones cancerígenas (55, 57).

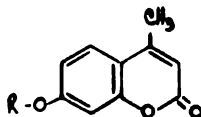
Debido a que la cumarina tiene el mismo olor agra- -

doble que la vainillina, con frecuencia se usa para adu-
lar el extracto de ésta, (7, 58, 64).

PERFUMERIA

Los fabricantes de perfume añaden cumarina como -
agente fijador y para intensificar el olor de los aceites -
esenciales. La cantidad de cumarina suele ser pequeña,
de 0.25 a 1.00 gramo por litro de perfume. También se
emplea en jabones de tocador para mejorar y fijar su perfu-
me, (26). No se le ha reportado acción dermatológica
(59).

Theimer, E. T., sintetizó un éter cumarínico cuyas
características son: ser incoloro, estable, inodoro, no -
irritante, así como ser efectivo contra las quemaduras del
sol, por lo que fué incorporado en la preparación de cosmé-
ticos, (60).



Pashkov, A.L., adicionó cumarina a desodorantes para

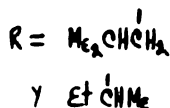
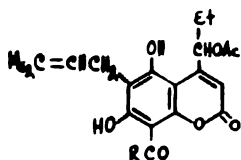
aumentarles la propiedad antiséptica y desodorante.

Una fórmula de desodorante es la siguiente; cumarina 5, naftaleno 10 - 5, principios aromáticos tales como Citronelol y Geraniol 35 - 40 % en peso y se balancea con Sílica - gel, (61).

PROPIEDADES INSECTICIDAS,
ANTIMICROBIANAS Y BACTERICIDAS

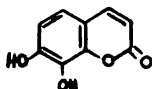
La cumarina también se emplea como insecticida, (6), en solución de 1 : 200, (2).

Crombie, L. y colaboradores aislaron el siguiente derivado de cumarina del extracto de petróleo ligero de - Mammea americana, el cual presentó propiedades insecticidas (62).

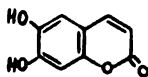


Las propiedades antimicrobianas de derivados de - cumarina han sido estudiados por Jurd, L. y colaboradores. Las sustancias fueron; la Dapnetina (VIII), la Esculetina (XXVII), la Escopoletina (VII), la 6-hidroxycumarina

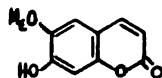
(XXXIII) y la 8-hidroxycumarina (VI).



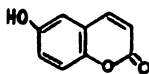
(VIII)



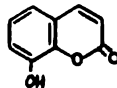
(XXXII)



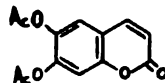
(VII)



(XXXIII)



(VI)



(XXXIV)

De éstas sustancias, la dafnetina y la esculetina presentaron actividad bactericida, pero no afectaron el crecimiento de los hongos que fueron también estudiados, (63) La 6,7-diacetoxycumarina (XXXIV), también mostró un efecto bactericida y fungistático. La escopoletina no mostró efecto bactericida, aunque inhibió el crecimiento de -- los mohos de *Penicillium chrysogenum* y *Byssosclamyces fulva*. La 6-hidroxycumarina fué completamente inefectiva contra -- todas las bacterias y hongos estudiados, con la excepción -- de *Botrytis cinerea*. La 6-metoxycumarina (XXXIII),

inhibió el crecimiento de todas las bacterias y mohos estudiados. La 8-hidroxicumarina resultó inefectiva contra las bacterias y hongos estudiados. La concentración mínima de inhibición de la dafnetina, esculetina, 6,7-diacetoxicumarina y 6-metoxicumarina fue entre 250 y 500 ppm., (63).

Estos estudios experimentales manifiestan que las cumarinas, en su mayoría son bactericidas, (66).

conclusiones

CONCLUSIONES

En el presente trabajo he tratado de contribuir al mejor conocimiento de las sustancias químicas llamadas -- CUMARINAS. Estas, como hemos visto, presentan muy diversas estructuras. Son sustancias que se encuentran en una gran cantidad de plantas y cuya utilidad es bastante -- diversa. Así, hemos visto que se les utiliza como anti-- coagulantes, dicha propiedad es empleada en el tratamiento-- de diversas enfermedades como la embolia y la trombosis. También, en base a su propiedad anticoagulante se les ha -- utilizado como raticidas, lo cual ha rendido buenos resulta-- dos, ya que han disminuido las pérdidas ocasionadas por los roedores sobre las cosechas.

Otra propiedad es que pueden actuar como activado-- res del crecimiento vegetal, propiedad importante, porque, -- encaminando los estudios en forma adecuada puede llegarse -- a tener un mayor rendimiento en los cultivos.

También, han tenido aplicación en el campo de los -- alimentos, ya sea como aromatizante o saborizante, aunque --

en la actualidad su empleo se considera una adulteración de la vainillina. Estudios recientes indican que su empleo en alimentos puede favorecer condiciones carcinogénicas.

En perfumería, se han utilizado como agentes fijadores y como aditivos pues protegen la piel de los rayos solares.

Con lo anterior, se puede visualizar la enorme importancia que tienen estas sustancias, de origen natural, y como en todos los tópicos científicos siempre queda un camino abierto hacia la búsqueda de un mejor aprovechamiento del hombre por sus recursos naturales.

bibliograffa

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- DOMINGUEZ, X.A.
Métodos de Investigación Fitoquímica
Limusa, S.A.
México. (1973).
- 2.- GIRAL, F.
Productos Químicos y Farmaceuticos
Atlante, S.A.
México. (1956).
- 3.- SPATH, E. Ber. A70. 83. (1937).
- 4.- DOMINGUEZ, X.A.
Química Orgánica Fundamental
Limusa, S.A.
México, (1980).
- 5.- WINTON, A.L. and WINTON, K.B.
The Analysis of Foods
John Wiley and Sons, Inc.
London. (1947).
- 6.- KIRT, R.E. y OTHMER, O.F.
Enciclopedia de Tecnología Química
Vol. 6
UTHEA
México. (1966).
- 7.- Diccionario Enciclopédico UTHEA
Pag. 740
UTHEA
México. (1953).
- 8.- NAKANISHI, et al.
Natural Products Chemistry
vol. 2
Academic Press
New York. (1975).

- 9.- DICTIONARY OF ORGANIC COMPOUNDS
4th Edition
Eyre and Spottiswoode Publishers. LTD.
London. (1965).
- 10.- STECK, W. et al. Phytochemistry. 10. (1971).
C.A. 75. 16134f. (1971).
- 11.- AN EXTRA PHARMACOPOCIA COMPANION
General Editor R.G. Todd F.P.S.
Edited by E.G.C. Clarks
The Pharmacopocia Press
London. (1969).
- 12.- DESAI, H.K. et al. Indian J. Chem. 9. (1971).
Cf. C.A. 75. 59802a. (1971).
- 13.- ABU-MUSTAFA, E.A., et al. Tetrahedron Lett. 20. (1971)
Cf. C.A. 75. 45668b. (1971).
- 14.- BALA, K.R., et al. Phytochemistry. 10. (1971).
Cf. C.A. 75. 45664j. (1971).
- 15.- PRIMENOV, M., et al. Tr. Uses. Nauch. Issled. Inst.
Lek. Aromat. Rast. 15. (1969).
Cf. C.A. 75. 40314k. (1971).
- 16.- FRIEDRICH, H., et al. Pharm. Weekbl. 106. (1971).
Cf. C.A. 75. 1261w. (1971).
- 17.- SANCHEZ VIESCA, F. Phytochemistry. 8. (1969).
- 18.- THE MERCK INDEX
8th Ed.
Merck Co., Inc.
New York. (1968).

- 19.- FURIA, T.E. and BELLANCA, N.
Handbook of Ingredients
2nd Ed.
CRC Press
Ohio. (1972).
- 20.- SETHNA, S.M. and SHAH, N.M. Chem. Revs. 36.1-62. (1945)
- 21.- J. Applied Chem. U.S.S.R. 13. (1941).
Cf. C.A. 35. 2133. (1941).
- 22.- National Formulary. Eighth Ed. (1946).
- 23.- J. Am. Chem. Soc. 38. (1916).
- 24.- J. Am. Chem. Soc. 52. (1930).
- 25.- J. Chem. Soc. 125. (1924).
- 26.- DAENENS, P. and VAN BOVEN, M. J. Chromatogr. 57. (1971)
Cf. C.A. 75. 17976u. (1971).
- 27.- POZETTI, G.L. et al. Rev. F-c. Farm. Odontol. Araraquara. 4. (1971).
Cf. C.A. 76. 54140h. (1972).
- 28.- THIN LAYER CHROMATOGRAPHY
A Laboratory Handbook
Edited by Egon Stahl
New York. (1969).
- 29.- MARTIN, E. and BERNER, CH. Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. 62. (1971).
Cf. C.A. 77. 32818d. (1972).
- 30.- LITTER, M.
Compendio de Farmacologia
10^a Ed.
Ed. Buenos Aires
Argentina (1972).

- 31.- GODMAN - GILMAN
Bases Farmacológicas de la Terapéutica
4ª Ed.
Ed. Interamericana
México. (1974).
- 32.- BENTREY and DIVER'S
Textbook of Pharmaceutical Chemistry
University of Oxford Press
London. (1969).
- 33.- BURGER, A.
Medicinal Chemistry
P. 2
3ª Ed.
Wiley-Interscience
New York. (1970).
- 34.- LUKOMSKII, P.E. et al. U.S.S.R. 283. (1970).
Cf. C.A. 75. 52811h. (1971).
- 35.- STARK, U., et al. Wien. Med. Wochenschr. 121. (1971).
Cf. C.A. 75. 18005p. (1971).
- 36.- WEINER, M. Ann. N. Y. Acad. Sci. 179. (1971).
Cf. C.A. 75. 108,289p. (1971).
- 37.- DI MAGGIO, G. and CIACERI, G. Res. Med. Sper. 17.
(1970).
Cf. C.A. 75. 86939w. (1971).
- 38.- GARTEN, S. and WOSILAIT, W.D. Biochem. Pharmacol. -
20. (1971).
Cf. C.A. 75. 107 959v. (1971).
- 39.- MORAY, M. and SMITH, D.R. Res. Vet. Sci. 12. (1971).
Cf. C.A. 75. 18 276c. (1971).

- 40.- GLEN, D.C. Raticidal Potentialities of Warfarin-42. Fish and Wildlife Service, U.S. Department of the Interior, Denver. (1968).
- 41.- CONNOLLY, P.J. La Hacienda NY. (1951).
- 42.- PONOMAREV, B.P., et al. Probl. Zoogigieny Vet. Sanit. Zhivotnovod. Fermakh. Mater. Plenuma. (1967). Cf. C.A. 77. 1846g. (1972).
- 43.- LIPHA. Brit. 1252088. Cf. C.A. 76. 34103v. (1972).
- 44.- SALISBURY, F.B. Fisiologfa Vegetal UTAH STATE UNIVERSITY CLEON W. ROSS. Colorado State University.
- 45.- CHATTERJI, U.N., et al. Biochem. Physiol. Pflanz. - 162. (1971). Cf. C.A. 76. 69039f. (1972).
- 46.- SVENSSON, S.B. Physiol. Plant. 26. (1972). Cf. C.A. 72. 136738y. (1972).
- 47.- SVENSSON, S.B. Physiol. Plant. 24. (1971). Cf. C.A. 75. 62460g. (1971).
- 48.- OSHIO, H. et al. Nippon Dojo-Hiryogaku Zasshi. 42. (1971). Cf. C.A. 76. 95639w. (1972).
- 49.- DUMITRU, I.F. and SERBAN, G. Rom. Biochem. Lett. Pag. 74. (1970). Cf. C.A. 75. 605x. (1971).

- 50.- STALLKNECHT, G.F. *Plant. Physiol.* 50. (1972)
Cf. C.A. 77. 148 456p. (1972).
- 51.- VALIO, I.F.M. *J.Exp. Bot.* 24. (1973).
Cf. C.A. 79. 15920e. (1973).
- 52.- HARADA, H. et al. *Z. Pflansenphysiol.* 66. (1971).
Cf. C.A. 77. 127u. (1972).
- 53.- ASAI, T. *Acta Phytochim.* 2. (1931).
- 54.- The Enciclopedia Americana
American Corporation
Chicago. (1944).
- 55.- COX, H.E. and PEARSON, D.
The Chemical Analysis of Food.
Chemical Publishing Co. Inc.
New York. (1962).
- 56.- PEARSON, D.
The Chemical Analysis of Foods.
6th Ed.
Chemical Publishing Co. Inc.
New York. (1971).
- 57.- MINFIE, B.W. and CHURCHILL, J.
*Chocolate, Cocoa and Confectionary
Science and Technology*
Great Britain. (1970).
- 58.- MORRIS, B.J.
*The Chemistry and Technology of Foods
and Foods Products.*
2nd Ed.
Vol. II
Interscience Publisher Inc.
New York. (1957).

- 59.- Handbook of Cosmetic Materials
Interscience Publisher, Inc.
New York. (1954).
- 60.- THEINER, E.T. U.S. 3625976.
cf. C.A. 76. 131 500e. (1972).
- 61.- PASHKOV, A.L., et al. Otkrytiya Izobret. 48. (1971).
Cf. C.A. 75. 25255y. (1971).
- 62.- CROMBIE, L. et al. J.Chem.Soc.,Perkin Trans. 1.
(1972).
cf. C.A. 77. 164 392v. (1972).
- 63.- JURD, L. et al. Phytochemistry. 10. (1971).
Cf. C.A. 76. 81680r. (1972).
- 64.- JURD, L. et al. Phytochemistry. 10. (1971).
Cf. C.A. 77. 95155k. (1972).
- 65.- BACHMAN, G.L. U.S. 3625980.
Cf. C.A. 76. 72404b. (1972).
- 66.- FREDERICK, C.F. et al. Phytochemistry. 15. (1976).
- 67.- GAINES, THOMAS B. J. of Parasitology. #5.39. (1951).
- 68.- JUSTUS, G.K.
Thin-Layer Chromatography
Vol. XIV
2nd Ed.
Wiley-Interscience Publication
New York. (1978).
- 69.- STAHL, E. and SCHORN, P.J.
Thin Layer Chromatography
Edited by EGON STAHL
New York. (1965).

- 70.- PALMER, M.H.
The Structure and Reaction of
Heterocyclic Compounds
Eduard Arnold (Publishers) Ltd.
London. (1967).
- 71.- GANGULY, B.K. and BAGGHI, P. J.Org. Chem. 21.(1956).
- 72.- SEN, K. and BAGCHI, P. J.Org. Chem. 24. (1959).
- 73.- SCOTT, A.I.
Ultraviolet Spectra of
Natural Products
Vol. 7
Pergamon Press Ltd.
New York. (1964).
- 74.- ROSOCHACKA, J. Roczn. Glebozn. 22. (1971).
Cf. C.A. 76. 1552n. (1972).
- 75.- DHARMATTI, S.S., et al. Proc. Indian Acad. Sci.Sect.
A56. (1962).
- 76.- DYER, J.R.
Aplicaciones de Espectroscopia de absorción
en Compuestos Orgánicos
Edit.Prentice/Hall Internacional
México. (1973).