Лекция: **Фенольные соединения. Лекарственные растения и сырье, со-**

**держащие простые фенолы, фенолоспирты и фенолокислоты.**

Характерной особенностью представителей растительного мира является их способность к синтезу и накоплению огромного количества природных соединений, относящихся к продуктам фенольной природы.

**Фенольные соединения** – большой класс природных ароматических биологически активных соединений, содержащих одну или несколько гидроксильных групп, связанных О- или С-гликозидной связью с различными сахарами. Фенольные соединения, в ароматическом кольце которых имеется больше одной гидроксильной группы, называются полифенолами.

Полифенолы являются метаболитами клеточного обмена и участвуют в таких физиологических процессах, как фотосинтез, дыхание, рост и устойчивость растений к инфекциям. Все фенольные соединения образуются в результате биосинтеза из углеводов и проходят шикиматный путь (схема получения фенольных соединений из углеводов приведена в учебнике).

Все фенольные соединения можно **классифицировать** с учетом углеродистого скелета в зависимости от числа ароматических колец и количества атомов углерода в боковых цепях.

1. **Простые фенолы** – соединения с одним бензольным кольцом – С6.
2. **Фенолокислоты** – ароматические соединения, содержащие наряду с гидроксильными группами еще карбоксильные. Их формула (С6 – С1). Количество ОН групп может быть от одной до пяти.



1. **Фенолоспирты** и **фенилуксусные кислоты** (Их формула С6 – С2) – они содержат в своем составе ароматическое кольцо с гидроксильными группами, а в боковой цепи фрагмент этанола или же  **уксусной кислоты.**





1. **Кумарины, хромоны.** Их формула С6 – С3. Их еще называют производными оксикоричной кислоты.



Оксикоричная кислота

1. **Лигнаны**. ( С6 – С3 )2



ЛИГНАНЫ

1. **Антраценпроизводные.** Их формула С6 - С2 – С6



АНТРАЦЕНПРОИЗВОДНЫЕ

1. **Флавоноиды.** С6 – С3 – С6.



1. **Дубильные вещества.** ( С6 – С3 – С6)n

**Фенольные соединения** – это бесцветные или окрашенные кристаллические вещества, растворимые в воде, этиловом спирте, ацетоне, нерастворимые в этиловом эфире и хлороформе. Обладая кислотными свойствами, они образуют со щелочами солеподобные продукты – феноляты.

Важнейшим свойством полифенолов является их способность к окислению с образованием хинонов, особенно легко протекающему в щелочной среде под действием кислорода воздуха.

Простые фенольные соединения с одним бензольным кольцом и одной или несколькими гидроксильными группами (например, фенол, пирокатехин и др.) в растениях встречаются редко.

Наиболее широко в растениях представлены фенологликозиды - соединения, в которых гидроксильная группа связана с сахаром. Простейшей формой такой комбинации является фенил – О – гликозиды.

Фенольные гликозиды, как и все О-гликозиды, характеризуются способностью к гидролизу при нагревании с минеральными кислотами или при термостатировании с ферментами.

При гидролизе расщепление происходит до углеводного компонента и соответствующего агликона. Подобный гидролиз происходит и в живом организме под действием ферментов; при этом первичными продуктами метаболизма фенольных гликозидов являются агликон и сахар.

Фенолы способны давать окрашенные комплексы с ионами тяжелых металлов, что характерно для ортодигидроксипроизводных. Они вступают в реакции сочетания с диазониевыми соединениями. При этом образуются азокрасители с разной окраской, что часто используется в аналитической практике.

Кроме общих для всех фенолов качественных реакций имеются специфические групповые и индивидуальные реакции.

Препараты на основе фенольных соединений широко используются в качестве противомикробных, противовоспалительных, кровоостанавливающих, желчегонных, диуретических, гипотензивных, тонизирующих, вяжущих и слабительных средств.

**Простые фенолы.**

Из простых фенолов – сам фенол в растениях встречается очень редко.



Фенол

Более распространены 1, 2 - диоксибензол (пирокатехин)



Пирокатехин

и 1, 4- диоксибензол **(гидрохинон).**



Гидрохинон

А резорцин в растениях вообще встречается очень редко.



Резорцин

Диоксибензолы

могут быть агликонами, например, в гликозиде арбутине и метиларбутине, которые входят в состав толокнянки.

 

Арбутин. Метиларбутин.

Триоксибензол в растениях представлен флороглюцином.



1, 3, 5 – триоксибензол (или флороглюцин)

**Л.Р.С., содержащее простые фенолы.**

**Толокнянки** **обыкновенной листья -** *Arctostahylos uvaе-ursi* *folia*

**Толокнянка обыкновенная** - *Arctostahylos uva-ursi* (L.) Spreng.

Семейство **Вересковые** - *Ericaceae*

**Толокнянка обыкновенная** (медвежье ушко) – дикорастущий, низкий вечнозеленый стелющийся кустарник или кустарничек, сильно ветвистый с простертыми побегами длиной до 2 м. **Листья** очередные, слегка блестящие, темно-зеленые, кожистые, обратнояйцевидные, к основанию клиновидные, короткочерешковые. Кустарник похож на бруснику, но отличается распростертой формой и зеркально блестящими на солнце листьями (блеск обусловлен очень толстой кутикулой). **Цветки** - розовые, с кувшинчатым пятизубчатым венчиком в коротких верхушечных кистях. Тычинок 10. Пестик с верхней пятигнездной завязью. **Плод** - ценокарпная костянка красного цвета, мучнистая, несъедобная, с пятью косточками. Цветет в мае - июле, плоды созревают в августе.

**Распространена** в лесной зоне европейской части страны, странах СНГ и Балтии, в Сибири, в некоторых районах Дальнего Востока, а также на Кавказе и в Карпатах.

Растет преимущественно в сухих лиственничных и сосновых лесах (борах) с лишайниковым покровом (беломошники), а также на открытых песчаных местах, приморских дюнах, скалах, на гарях и вырубках. Растение светолюбивое. В пределах своего ареала встречается рассеянно, куртинами.

Основные районы заготовок, где встречаются продуктивные заросли, - Литва и Беларусь, Псковская, Новгородская, Вологодская, Ленинградская и Тверская области.

Потребность в сырье составляет около 530 т в год. Несмотря на то что биологические запасы толокнянки велики, потребность в ней удовлетворяется далеко не полностью, поскольку заросли, пригодные для промысловых заготовок, занимают около 1% территории где она произрастает. Губительно сказывается на регенерации зарослей частая заготовка на одних и тех же площадях, без учета биологических особенностей этого растения. Поэтому в местах, наиболее благоприятных для ее роста и развития, особенно в горах и на вырубках в сосняках-беломошниках, целесообразно создавать заказники для толокнянки.

**Химический состав**. Листья толокнянки содержат в своем составе фенологликозиды (от 8% до 16%). Главным компонентом является арбутин - глюкозид гидрохинона, в меньшем количестве содержатся метиларбутин и свободный гидрохинон.

Кроме этого в состав сырья входят фенолокислоты (галловая, эллаговая), а также флавоноиды - гиперозид, мирицетин и их гликозиды; катехины; тритерпеноиды - урсоловая кислота (0,4 - 0,7%); Высшие фенолы в толокнянке представлены дубильными веществами пирогалловой группы (до 20%).

По ГФ ХIV в цельном, измельченном сырье, порошке арбутина должно быть не менее 6%; экстрактивных веществ, извлекаемых водой – не менее 18%.

**Заготовка.** Собирают листья вручную, а чаще срезают ветки и на базе отщипывают. Сбор следует проводить в два срока: весной - до цветения или в самом начале цветения, осенью - с момента созревания плодов до их осыпания. Заготовку сырья с середины июня до конца августа производить нельзя, так как листья, собранные в это время, при сушке буреют и содержат меньше арбутина.

Благодаря наличию спящих почек толокнянка неплохо восстанавливается после заготовок, но с целью сохранения ее зарослей необходимо оставлять не менее 1/3 куртины нетронутой. Повторные заготовки на одном и том же участке следует проводить с интервалом в 3 - 5 лет в зависимости от категории заросли.

**Сушат** на чердаках или под навесами, раскладывая облиственные веточки тонким слоем и ежедневно их переворачивая. Допускается искусственная сушка при температуре не выше 50°С.

**Готовое сырье** состоит из мелких кожистых, сверху темно-зеленых блестящих листьев, с нижней стороны они немного светлее, матовые. Форма обратнояйцевидная или удлиненно-овальная. К основанию листья клиновидно суженные, короткочерешковые, цельнокрайние, с сетчатым жилкованием. Длина около 1 – 2,2 см, ширина 0,5 - 1,2 см. Черешки листьев в поперечном сечении округло-треугольной формы. Запах отсутствует, вкус сильно вяжущий, горьковатый.

**Микроскопия.** При рассмотрении листа с поверхности видно наличие многоугольных клеток эпидермиса с прямыми и довольно толстыми стенками и крупных устьиц, окруженных 8 (5—9) клетками. Вдоль крупных жилок видны одиночные призматические кристаллы оксалата кальция. Волоски 2—3-клеточные, попадаются изредка по главной жилке.

**Хранят** листья 5 лет.

Сырье обладает мочегонным (диуретическим) действием, а также антимикробным и противовоспалительным.

Листья толокнянки **применяют** в качестве диуретического средства в форме отвара и экстракта, входящего в состав препарата «Нефрофит» при воспалительных заболеваниях почек, мочевого пузыря и мочевых путей. Листья толокнянки входят в состав мочегонных сборов. Также применяют в виде настоя или отвара как антисептическое средство при заболеваниях почек и мочевыводящих путей.

Антисептическое действие обусловлено гидрохиноном, образующимся в организме при гидролизе арбутина и метиларбутина под действием ферментов и кислот. Раздражая почечный эпителий, арбутин оказывает также мочегонное действие. Противовоспалительный эффект усиливается специфическим действием дубильных веществ и продуктов гидролиза.

При приеме больших доз препаратов может наблюдаться обострение воспалительных явлений в результате длительного раздражения почечных канальцев. Для устранения побочного действия препараты толокнянки следует использовать в комплексе с другими растениями, обладающими противовоспалительными свойствами.

**Брусники обыкновенной листья -** *Vaccinii vitis-idaeae folia*

**Брусника обыкновенная** - *Vaccinium vitis-idaea* L.

Семейство **Вересковые** - *Ericaceae*

Брусника - небольшой вечнозеленый, дикорастущий, кустарничек высотой до 25 см с ползучим **корневищем** и прямостоячими ветвистыми **стеблями**. **Листья** обратнояйцевидные или эллиптические, очередные, кожистые, край цельный, завернутый вниз. Верхняя сторона темно-зеленая, нижняя - светло-зеленая, с черными точками, являющимися булавовидными смолистыми железками. **Цветки**  собраны в короткие поникающие кисти, венчик розовый, колокольчатый, четырехзубчатый. Тычинок 8, пестик с нижней завязью (в отличие от толокнянки). **Плод -** многосемянная, шаровидная, ярко-красная сочная, съедобная ягода. Цветет в мае—июне, плоды созревают в августе—сентябре.

**Распространена** почти по всей территории СНГ и Прибалтики, кроме южных районов европейской части, всей Средней Азии, подавляющей части Казахстана и Закавказья.

Произрастает в лесной и арктической зонах, поднимаясь в горы до гольцового пояса, в хвойных и смешанных лесах, в горных и равнинных тундрах. Наиболее обильна в светлохвойных лесах - сосновых и сосново-еловых.

Основные районы заготовок — северные, северо-восточные и западные области России, Беларусь, Сибирь (Томская область, Республика Тува).

**Химический состав**. Листья брусники содержат арбутин (6 - 9%), свободный гидрохинон; флавоноиды - гиперозид, кверцитрин, изо-кверцитрин, рутин, кемпферол; дубильные вещества преимущественно конденсированного ряда (до 9%); урсоловую, эллаговую кислоты.

По ГФ ХIV в цельном, измельченном сырье, порошке арбутина должно быть не менее 4,5%; экстрактивных веществ, извлекаемых водой – не менее 18%.

Т.е. брусника и толокнянка располагают всем комплексом фенольных соединений.

**Сбор** проводят весной и осенью: весной - до цветения, пока нет бутонов или до их побеления, поздней осенью - при полном созревании плодов. Листья, собранные летом, при сушке буреют, ухудшается качество сырья. Их можно собирать путем ощипывания с куста, срезать ножницами или аккуратно обламывать надземные побеги, с которых после сушки листья легко отделяются. Повторные заготовки на том же участке допустимы только через 5 - 10 лет, после полного восстановления зарослей.

**Сушат**, рассыпав тонким слоем, в хорошо проветриваемом помещении или на чердаке. Побеги можно сушить на чердаке, а в солнечную погоду - под навесами или под открытым небом. В сушилках с искусственным обогревом температура не должна превышать 35 - 40°С. После высушивания сырье перебирают, удаляют поврежденные, почерневшие и побуревшие листья, а если необходимо, удаляют веточки.

Сырье состоит из кожистых, короткочерешковых листьев, обратнояйцевидной или эллиптической формы, длиной 7 - 30 мм, шириной 5 - 15 мм. Листья сверху темно-зеленые, снизу светло-зеленые с цельными, завернутыми вниз краями. Важным диагностическим признаком является наличие на нижней поверхности темно-коричневых точек (железок), видимых простым глазом. Запах отсутствует, вкус горький, вяжущий.

**Микроскопия**. При рассмотрении листа с поверхности диагностическое значение имеют железки, состоящие из многоклеточной ножки, постепенно переходящей в овальную многоклеточную головку с коричневым содержимым, видны мелкие устьица, окруженные двумя околоустьичными клетками, расположенными параллельно устьичной щели (парацитный тип).

На складах и в аптечных учреждениях сырье **хранят** в сухих, хорошо проветриваемых помещениях. Срок годности 3 года.

**Диуретическое средство**, обладающее противовоспалительными свойствами.

**Назначают** в виде отвара и настоя как дезинфицирующее и мочегонное средство, главным образом при почечнокаменной болезни, циститах, ревматизме и подагре.

Препараты брусники обладают менее выраженным и более мягким диуретическим действием, чем препараты толокнянки, так как содержат меньше арбутина и дубильных веществ.

**Л.Р.С., содержащее фенолоспирты и фенолокислоты.**

Фенолоспирты и их гликозиды содержатся в растении **Родиола розовая** (золотой корень) - *Rhodiola rosea* L., представителе семейства **Толстянковые** - *Crassulaceae*. Сырьем является **Родиолы розовой корневища и корни** - *Rhodiolae roseae rhizomata et radices.*

Название «золотой корень» дано на основании внешних признаков корневищ, которые снаружи имеют слабо блестящую окраску (цвет «старой позолоты»).

**Родиола розовая** (золотой корень) – дикорастущее или культивируемое, многолетнее, двудомное растение с мощным **корневищем** и придаточными корнями. Стебли многочисленные, прямостоячие, неветвистые. **Листья**  мясистые, сидячие, очередные, яйцевидно-ланцетовидные, цельнокрайние или мелкопильчатые, заостренные, длиной 3 – 5 см. **Цветки** с 5-членным околоцветником, желтые (мужские экземпляры) или желтовато-зеленые до красновато-бурых (женские особи), собраны в густые щитковидые соцветия. **Плоды** – прямостоячие зеленоватые или буроватые многолистовки, длиной 6 – 8 мм. Зацветает вскоре после таяния снега, причем время цветения растения зависит от высоты над уровнем моря. В условиях культуры растении цветет в конце апреля - начале мая.

**Распространена** на Урале, а также на Крайнем Севере европейской части СНГ и на Дальнем Востоке. Наиболее крупный участок ареала охватывает горы Южной Сибири (Алтай, Саяны, горные системы Тувы и Забайкалья). Отдельные местонахождения родиолы розовой известны на севере Красноярского края и в Якутии.

**Произрастает** в альпийском и субальпийском поясах, в верхней части лесного пояса. Типичными местообитаниями являются каменистые долины рек и водотоков. Встречается в лиственнично-кедровых редколесьях, в зарослях субальпийских кустарников, на влажных лугах.

В связи с истощением, а также с труднодоступностью оставшихся природных зарослей родиолы в Подмосковье, Томске и Новосибирске ведутся опыты по введению этого растения в культуру.

Основными районами заготовок в промышленных масштабах являются некоторые хребты Горного Алтая, Западных и Восточных Саян. Объем возможных ежегодных заготовок в Южной Сибири составляет 30 т. Потребность в сырье определялась в 50 т в год, но она постоянно растет.

**Химический состав**. Корневища и корни родиолы содержат фено-лоспирт тирозол и его гликозид салидрозид (около 1%), гликозиды коричного спирта розавин (до 2,5%), розарин, розин;

солидрозид розавин

К числу основных биологически активных веществ относится гликозид монотерпенового спирта розиридола – розиридин.

розиридин

флавоноиды представлены кверцетином, гиперозидом, кемпферолом, кверцетрином. Кроме того, у родиолы розовой имеется значительное количество дубильных веществ пирогалловой группы (до 20%), эфирное масло и органические кислоты.

По ГФ ХIV в цельном, измельченном сырье, порошке: сумма гликозидов коричного спирта в пересчете на розавин должна быть не менее 1 %, салидрозида в сырье должно быть не менее 0,8%.

**Заготовка** сырья ведется в фазу цветения и плодоношения (с конца июля до середины сентября). Не подлежат заготовке молодые растения с 1 - 2 стеблями. Кроме того, необходимо оставлять часть подземных органов взрослых растений. С целью обеспечения восстановления зарослей родиолы повторная заготовка корневищ на тех же зарослях допустима лишь через 10 - 15 лет.

Корневища выкапывают кирками, реже лопатами или специальными копалками на участках, отведенных местными лесными хозяйствами. Выкопанные корневища с корнями отряхивают от земли, моют в проточной воде, очищают от старой бурой пробки, загнивших частей, отделяют от стеблей и раскладывают в тени для просушки. Затем разрезают поперек на куски длиной 2 - 9 см и **сушат** в тени в сушилках при температуре 50 - 60°С, можно в духовке или на печи. Сушка крупных кусков корневиц приводит к их порче, так как внутренняя часть при этом выгнивает, приобретает бурую окраску и корневища становятся легкими.

**Внешние признаки**. Куски корневищ и корней различной формы длиной до 9 см, толщиной 2 - 5 см, твердые, морщинистые, со следами отмерших стеблей и остатками чешуевидных листьев. От корневища отходят немногочисленные корни длиной 2 - 9 см, толщиной 0,5 - 1 см. Поверхность корневищ и корней блестящая, серовато-коричневого цвета, местами с металлическим отблеском. При соскобе наружных слоев пробки обнаруживается золотисто-желтый слой. Цвет на изломе розовато-коричневый или светло-коричневый. Запах специфический, напоминающий запах розы. Вкус горьковато-вяжущий.

**Микроскопия.** Корневище родиолы имеет пучковый тип строения. Проводящие пучки открытые, коллатеральные, веретеновидные, расположены кольцом. На поперечном срезе видна слоистая перидерма. Клетки паренхимы заполнены крахмальными зернами размером 5 - 20 мкм в диаметре.

На складах **хранят** на подтоварниках или стеллажах, в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок годности 3 года.

**Фарм.действие**. Сырье родиолы розовой - ак стимулирующее ЦНС, тонизирующее средство, обладающее также адаптогенными, гипогликемическими, иммуномодулирующими, бактерицидными, вяжущими свойствами.

Тонизирующие свойства обусловлены фенилпропаноидами и простыми фенолами, а иммуномодулирующий эффект – фенилпропаноидами. Бактерицидные, вяжущие и противовоспалительные свойства определяются в основном наличием дубильных веществ.

Применяют препараты «Экстракт родиолы жидкий», «Родаскон», в качестве общеукрепляющих, тонизирующих лекарственных средств, повышающих физическую и умственную работоспособность. Препараты золотого корня показаны при астенических состояниях, нервном и физическом истощении.

Установлено, что экстракт и настойка золотого корня показаны в качестве иммуномодулирующих средств при иммунодефицитных состояниях, для профилактики различных заболеваний, в том числе вирусной инфекции, особенно в условиях дезадаптации.