

УДК 547.918:547.551.525.211.1:543.42

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПЛЮЩА И СОЛОДКИ СО СТРЕПТОЦИДОМ

Яковишин Л.А.¹, Гришкова В.И.², Корж Е.Н.¹

¹Севастопольский национальный технический университет, Севастополь, Россия

²Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Впервые методом спектрофотометрии исследовано комплексообразование моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама), α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозида хедерагенина) и хедерасопонина С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидом хедерагенина) со стрептоцидом в водных растворах при pH 7,2. Показано, что α -хедерин, хедерасопонин С и глицирам образуют со стрептоцидом комплексы состава 1:1. Определены константы устойчивости комплексов. Рассчитаны свободные энергии Гиббса процессов комплексообразования.

Ключевые слова: тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, глицирам, α -хедерин, хедерасопонин С, стрептоцид, молекулярный комплекс, спектрофотометрия, константа устойчивости.

ВВЕДЕНИЕ

Стрептоцид (сульфаниламид, Str, рис. 1) относится к группе сульфаниламидных лекарственных препаратов. Он плохо растворим в воде. Оказывает противомикробное действие по отношению к стрептококкам, гонококкам, кишечной палочке и прочим бактериям. Его применяют для лечения различных инфекционных заболеваний [1]. Молекулярное капсулирование лекарственных веществ растительными тритерпеновыми гликозидами является перспективным методом снижения их побочных эффектов и повышения растворимости [2–4]. Описаны молекулярные комплексы ряда сульфаниламидов с глицирризиновой кислотой (3-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозидом глицирретиновой кислоты), являющейся преобладающим тритерпеновым гликозидом корней солодки *Glycyrrhiza glabra* L. [5], и ее моноаммонийной солью (глицирамом, GC, рис. 1) [6]. Недавно получены молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плющей α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозида хедерагенина, гликозид **1**, рис. 1) и хедерасопонина С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозида хедерагенина, гликозид **2**, рис. 1) с Str в среде органических растворителей [7]. При этом образование комплексов было подтверждено методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением.

Комплексообразование Str с тритерпеновыми гликозидами в водных растворах ранее не рассматривалось. В настоящей статье приведены результаты спектрофотометрического исследования молекулярных комплексов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец GC фирмы Calbiochem (США). Тритерпеновые гликозиды **1** и **2** выделяли из листьев плющей крымского *Hedera taurica* Carr. и канарского *Hedera canariensis* Willd. (Araliaceae Juss.). Методики выделения и установления строения приведены в работах [8, 9].

УФ-спектры получены при температуре 25 °С на спектрофотометре Unico UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветках ($l=1$ см). Для составления изомолярных серий использовали 10^{-4} М водные растворы Str, GC и гликозидов **1** и **2** (рН 7,2, фосфатный буфер $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$). Полученные смеси выдерживали при температуре 25 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании.

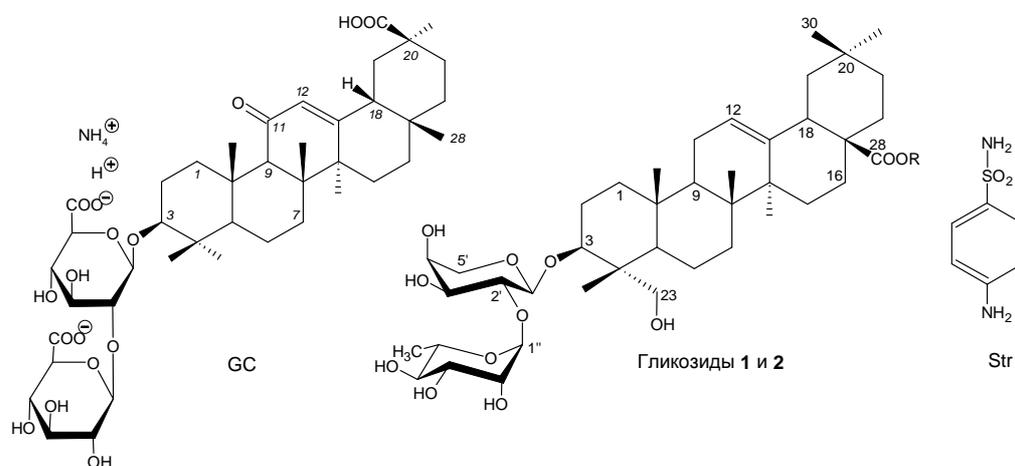


Рис. 1. Стрептоцид (Str), моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC) и гликозиды α -хедерин (**1**; R=H) и хедерасопонин С (**2**; R= $\leftarrow\beta\text{Glc}_p$ - $(6\leftarrow 1)\text{-}\beta\text{Glc}_p$ - $(4\leftarrow 1)\text{-}\alpha\text{Rha}_p$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав комплексов Str с тритерпеновыми гликозидами плюща и солодки определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского–Жоба) [10]. Изомолярные кривые, полученные для смесей Str с гликозидами плюща **1** и **2**, приведены на Рис. 2 и 3. Для компонентов комплексов гликозидов **1** и **2** получены молярные соотношения $\approx 1,0$, которые указывают на состав комплексов, равный 1:1. Ранее в масс-спектрах с ионизацией электрораспылением в режиме отрицательных ионов были идентифицированы пики ионов $[\text{M}^1 + \text{M}^{\text{Str}} - \text{H}]^-$ (m/z 921,78) и $[\text{M}^2 + \text{M}^{\text{Str}} - \text{H}]^-$ (m/z 1394,06), также принадлежащие комплексам состава 1:1 [7].

Супрамолекулярные комплексы состава 1:1 были описаны для гликозидов **1** и **2** и с рядом других лекарственных веществ [11–13].

Аналогично установлен состав комплекса Str с GC (рис. 4). Для него также получено молярное соотношение компонентов $\approx 1,0$, что отвечает составу комплекса 1:1. Комплексы подобного состава были получены для глицирризиновой кислоты и GC с некоторыми биологически активными веществами [3, 4, 11–13].

Спектр поглощения изомолярной серии Str с гликозидом **1** обладает изобестической точкой при 220 и 303 нм, с гликозидом **2** – при 303 нм, а с GC – при 240 нм. Наличие изобестической точки указывает на формирование лишь одного типа комплекса между веществами.

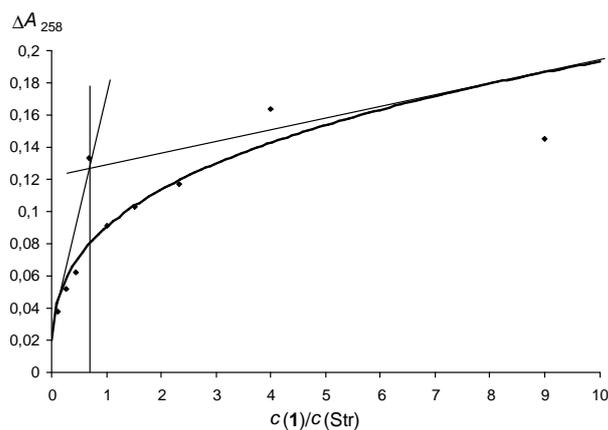


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=258$ нм ($c(\text{Str})=10^{-4}$ М, $c(\mathbf{1})=10^{-4}$ М, pH 7,2).

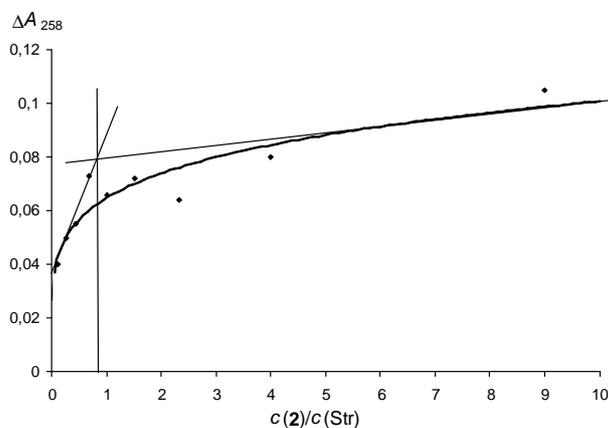
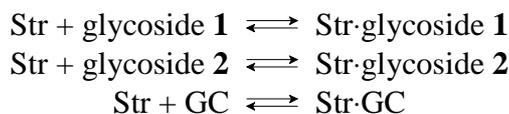


Рис. 3. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=258$ нм ($c(\text{Str})=10^{-4}$ М, $c(\mathbf{2})=10^{-4}$ М, pH 7,2).

В растворах устанавливаются равновесия между Str и гликозидами следующего вида:



$$K_{\text{Str-1}} = \frac{[\text{Str}\cdot\text{glycoside 1}]}{[\text{Str}][\text{glycoside 1}]}; K_{\text{Str-2}} = \frac{[\text{Str}\cdot\text{glycoside 2}]}{[\text{Str}][\text{glycoside 2}]}; K_{\text{Str-GC}} = \frac{[\text{Str}\cdot\text{GC}]}{[\text{Str}][\text{GC}]}, \quad (1)$$

где $K_{\text{Str-1}}$, $K_{\text{Str-2}}$ и $K_{\text{Str-GC}}$ – константы равновесия, являющиеся константами устойчивости соответствующих комплексов.

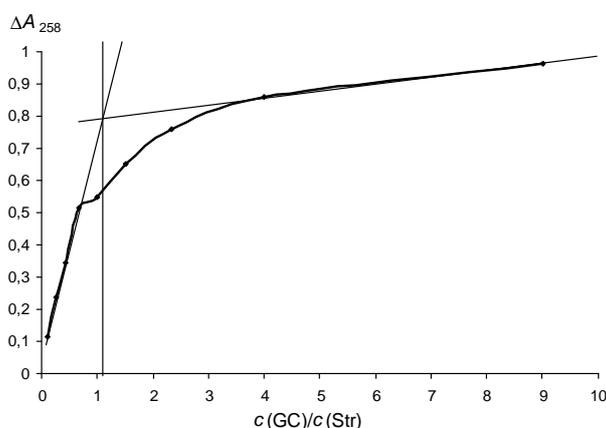


Рис. 4. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=258$ нм ($c(\text{Str})=10^{-4}$ М, $c(\text{GC})=10^{-4}$ М, pH 7,2).

На основе изомолярных кривых по формуле 2 были рассчитаны константы устойчивости комплексов K по методу [14], применимому для комплексов состава 1:1 (табл. 1).

$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (2)$$

где c – концентрация вещества, М, ΔA_0 – изменение оптической плотности, соответствующее комплексу при полном отсутствии диссоциации, а ΔA_1 – изменение оптической плотности, соответствующее значению на фактической кривой.

Свободная энергия Гиббса ΔG для процессов комплексообразования определена по формуле 3. Результаты расчетов K и ΔG приведены в табл. 1.

$$\Delta G = -2,3RT \lg K. \quad (3)$$

Комплекс Str с гликозидом **2** является наиболее устойчивым, т.к. $K_{Str-1} < K_{Str-GC} < K_{Str-2}$ (табл. 1). Аналогичное соотношение K было установлено нами и для комплексов данных гликозидов с парацетамолом [12]. У ранее полученных комплексов лекарственных веществ состава 1:1, включающих GC и гликозиды **1** и **2**, K были равны 10^4 – 10^7 M^{-1} [3, 4, 11–13].

При образовании комплексов могут происходить взаимодействия аминогрупп Str с карбоксильными и гидроксильными группами гликозидов.

Таблица 1
Термодинамические параметры комплексообразования Str с GC и гликозидами плюща 1 и 2 в водных растворах при 25 °С (рН 7,2)

Комплекс	K, M^{-1}	$\Delta G, Дж/моль$
Str-1	$4,32 \cdot 10^4$	$-2,64 \cdot 10^4$
Str-2	$2,48 \cdot 10^5$	$-3,07 \cdot 10^4$
Str-GC	$8,79 \cdot 10^4$	$-2,82 \cdot 10^4$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые получены комплексы тритерпеновых гликозидов плюща и солодки с Str в водных растворах при рН 7,2. Комплексообразование исследовано спектрофотометрически.
2. Методом изомолярных серий установлено, что супрамолекулярные комплексы Str с GC и гликозидами плюща **1** и **2** имеют состав 1:1.
3. Рассчитаны K комплексов гликозидов с Str. Показано, что $K_{Str-1} < K_{Str-GC} < K_{Str-2}$.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-43-01031 р_юг_а).

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 2. – 592 с.
2. Толстикова Т.Г. На пути к низкодозным лекарствам / Т.Г. Толстикова, А.Г. Толстиков, Г.А. Толстиков // Вестник РАН. – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867–874.
3. Tolstikova T.G. The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents / T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov, A.O. Bryzgalov // Mini Rev. Med. Chem. – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 1317–1328.
4. Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy / N.E. Polyakov, T.V. Leshina // Open Conf. Proc. J. – 2011. – Vol. 2. – P. 64–72.
5. Комплексные соединения глицирризиновой кислоты с противомикробными препаратами / Р.М. Кондратенко, Л.А. Балтина, С.Р. Мустафина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 9. – С. 32–35.
6. Далимов Д.Н. Молекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с некоторыми лекарственными средствами и их интерферониндуцирующая активность / Д.Н. Далимов, Ю.Т. Исаев, А.М. Сайиткулов // Химия природ. соедин. – 2001. – № 2. – С. 132–134.
7. Масс-спектрометрическое исследование молекулярного комплексообразования растительных

- гликозидов со стрептоцидом (сульфаниламидом) / А.В. Лекарь, Е.В. Ветрова, Н.И. Борисенко [и др.] // Химия растит. сырья. – 2011. – № 2. – С. 103–106.
8. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурозида E из листьев *Hedera taurica* / А.С. Шашков, В.И. Гришковец, А.А. Лолойко [и др.] // Химия природ. соедин. – 1987. – № 3. – С. 363–366.
 9. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂ и L-I₁ из листьев *Hedera canariensis* / В.И. Гришковец, Д.Ю. Сидоров, Л.А. Яковичин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
 10. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – [5-е изд.]. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
 11. Спектрофотометрія супрамолекулярних комплексів тритерпенових глікозидів плюща і солодки з левоміцетином (хлорамфеніколом) / Л.О. Яковичин, О.М. Корж, О.Д. Дегтяр, А.В. Клименко // Ukr. Bioorg. Acta. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 33–36.
 12. Супрамолекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов солодки и плюща с парацетамолом / Л.А. Яковичин, В.И. Гришковец, Е.Н. Корж [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 3. – С. 335–342.
 13. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща и солодки с доксорубицином / Л.А. Яковичин, В.И. Гришковец, А.В. Клименко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 6. – С. 37–40.
 14. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / А.К. Бабко. – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.

SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF LICORICE AND IVY TRITERPENE GLYCOSIDES WITH STREPTOCID

Yakovishin L.A.¹, Grishkovets V.I.², Korzh E.N.¹

¹*Sevastopol National Technical University, Sevastopol, Russia*

²*Taurida V.I. Vernadsky National University, Simferopol, Russia*

E-mail: chemseventu@rambler.ru

Streptocid (sulfanilamide, Str) belongs to the group of sulfanilamide drugs. It is poorly soluble in water. It acts as antimicrobial to streptococcus, gonococcus, *E. coli*, and other bacteria. It is used for treatment of various infectious diseases. Molecular encapsulation of drugs by plant triterpene glycosides is the perspective method for reducing therapeutic doses of drugs, and increasing their solubility.

Complexes of some sulfanyl amides with glycyrrhizic acid (3-*O*- β -D-glucuronopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -D-glucuronopyranoside of 18 β -glycyrrhetic acid) and its monoammonium salt (glycyram, GC) are described. Molecular complexes of Str with triterpene glycosides from ivy α -hederin (hederagenin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-arabinopyranoside, glycoside **1**) and hederasaponin C (hederagenin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-arabinopyranosyl-28-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -D-glucopyranoside, glycoside **2**) were previously obtained in organic solvents.

We prepared molecular complexes of ivy and licorice triterpene glycoside with Str in aqueous solutions at pH 7,2 (phosphate buffer). Using a method of spectrophotometry, the

complexation of Str with **1**, **2** and GC was investigated for the first time. Triterpene glycosides from ivy **1** and **2** form complexes with Str in the 1:1 molar proportion. GC make complex of 1:1 composition.

Absorption spectra of isomolar series for mixtures of Str with **1** have isobestic points at 220 and 303 nm, with **2** – at 303 nm, and with GC – at 240 nm. The presence of isobestic point indicates on forming only of one type of complex.

Stability constants for complexes $K_s(\text{Str}\cdot\mathbf{1})=4,32\cdot 10^4$, $K_s(\text{Str}\cdot\mathbf{2})=2,48\cdot 10^5$ and $K_s(\text{Str}\cdot\text{GC})=8,79\cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ were determined. Gibbs's free energies of complexation processes are calculated.

Keywords: triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, glycyram, α -hederin, hederasaponin C, streptocid, molecular complex, spectrophotometry, stability constant.

Reference

1. Mashkovskii M.D., *Drugs*, 2 vols., 13 ed., **2**, 598 p. (Torsing, Kharkov, 1997). (in Russ.).
2. Tolstikova T.G., Tolstikov A.G., Tolstikov G.A., On the way to low-dose drugs, *Vestnik RAN*, **77** (10), 867 (2007).
3. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O., The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents, *Mini Rev. Med. Chem.*, **9** (11), 1317 (2009).
4. Polyakov N.E., Leshina T.V., Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy, *Open Conf. Proc. J.*, **2**, 64 (2011).
5. Kondratenko R.M., Baltina L.A., Mustafina S.R., Ismagilova A.F., Zarudii F.S., Davydova V.A., Bazekin G.V., Suleimanova G.F., Tolstikov G.A., Complex compounds of glycyrrhizic acid with antimicrobial drugs, *Khim.-Farm. Zh.*, **37** (9), 32 (2003).
6. Dalimov D.N., Isaev Yu.T., Saiitkulov A.M., Molecular complexes of ammonium glycyrrhizate with certain medicinal agents and their interferon-inducing activity, *Khim. Prirod. Soedin.*, **2**, 132 (2001).
7. Lekar A.V., Vetrova E.V., Borisenko N.I., Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Mass spectrometric study on plant glycosides molecular complexation with streptocid (sulphonylamide), *Khim. Rastit. Syr'ja*, **2**, 103 (2011).
8. Shashkov A.S., Grishkovets V.I., Loloiko A.A., Chirva V.Ya., Triterpene glycosides of *Hedera taurica* I. Structure of tauroside E from the leaves of *Hedera taurica*, *Khim. Prirod. Soedin.*, **3**, 363 (1987).
9. Grishkovets V.I., Sidorov D.Yu., Yakovishin L.A., Arnautov N.N., Shashkov A.S., Chirva V.Ya., Triterpene glycosides of *Hedera canariensis* I. Structures of glycosides L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂, and L-I₁ from the leaves of *Hedera canariensis*, *Khim. Prirod. Soedin.*, **3**, 377 (1996).
10. Bulatov M.I., Kalinkin I.P., *Practical guide of photometric methods of analysis*, 5 ed., 432 p. (Khimiya, Leningrad, 1986). (in Russ.).
11. Yakovishin L.A., Korzh E.N., Degtyar A.D., Klimenko A.V., Spectrophotometry of the supramolecular complexes of ivy and licorice triterpene glycosides with laevomycesin (chloramphenicol), *Ukr. Bioorg. Acta*, **11** (1), 33 (2013).
12. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N., Degtyar A.D., Klimenko A.V., Supramolecular complexes of licorice and ivy triterpene glycosides with paracetamol, *Sci. Not. Taurida V.I. Vernadsky Nat. Univ. Ser. Biology, chemistry*, **26** (3), 335 (2013).
13. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Klimenko A.V., Degtyar A.D., Kuchmenko O.B., Molecular complexes of ivy and licorice triterpene glycosides with doxorubicin, *Khim.-Farm. Zh.*, **48** (6), 37 (2014).
14. Babko A.K., *Physico-chemical analysis of complex compounds in the solutions*, 328 p. (Izd-vo AN USSR, Kiev, 1955). (in Russ.).

Поступила в редакцию 20.10.2014 г.