

УДК 547.918:547.587.11:543.42

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ СОЛОДКИ И ПЛЮЩА С АСПИРИНОМ

*Яковишин Л.А.*

*Севастопольский национальный технический университет, Севастополь, Украина  
E-mail: chemsevntu@rambler.ru*

Методом спектрофотометрии исследовано комплексообразование моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама),  $\alpha$ -хедерина (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозида хедерагенина) и хедерасапонина С (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозида хедерагенина) с аспирином в водных растворах. Показано, что глицирам образует с аспирином клатрат состава 2:1.  $\alpha$ -Хедерин и хедерасапонин С образуют с аспирином комплексы состава 1:1.

**Ключевые слова.** тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, глицирам,  $\alpha$ -хедерин, хедерасапонин С, аспирин, молекулярный комплекс, спектрофотометрия.

### ВВЕДЕНИЕ

Снижение терапевтических доз, улучшение растворимости, повышение биодоступности, снижение побочных эффектов и расширение спектра биологической активности лекарственных веществ может быть достигнуто за счет комплексообразования с тритерпеновыми гликозидами [1–3]. В качестве молекулярных носителей различных фармаконов предложены гликозиды солодки [1–3] и плюща [4].

В литературе описаны молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты (GA) с аспирином (ацетилсалициловой кислотой, AcSal, рис. 1) [5–8]. GA является преобладающим тритерпеновым гликозидом солодки [1]. Комплексы GA с AcSal обладают меньшей токсичностью и ulcerогенностью. Они также характеризуются большей шириной противовоспалительного действия по сравнению с AcSal [1, 2, 5–8].

На основе AcSal и моноаммонийной соли GA (глицирама, GC) разработан противовоспалительный лекарственный препарат ГЛАС, не обладающий ulcerогенной активностью и превосходящий AcSal по противовоспалительному и анальгезирующему действию в несколько раз [9]. В [7] сообщалось, что ulcerогенные эффекты AcSal и быстрорастворимой смеси AcSal с GC и карбонатом кальция оказались практически одинаковыми. Комбинированные препараты глиаспин и глиаспин+, состоящие из глдеринина (18-дегидроглицирретовой кислоты), AcSal и аскорбиновой кислоты, имеют выраженную противовоспалительную и противоревматическую активность [10].

Ранее комплексы AcSal и GA были охарактеризованы УФ- и ИК-спектроскопически [6]. Комплексы были получены в водно-этанольных растворах путем смешивания AcSal и GA в молярных соотношениях 1:1 и 1:2. При этом реальный состав образующихся продуктов не был установлен.

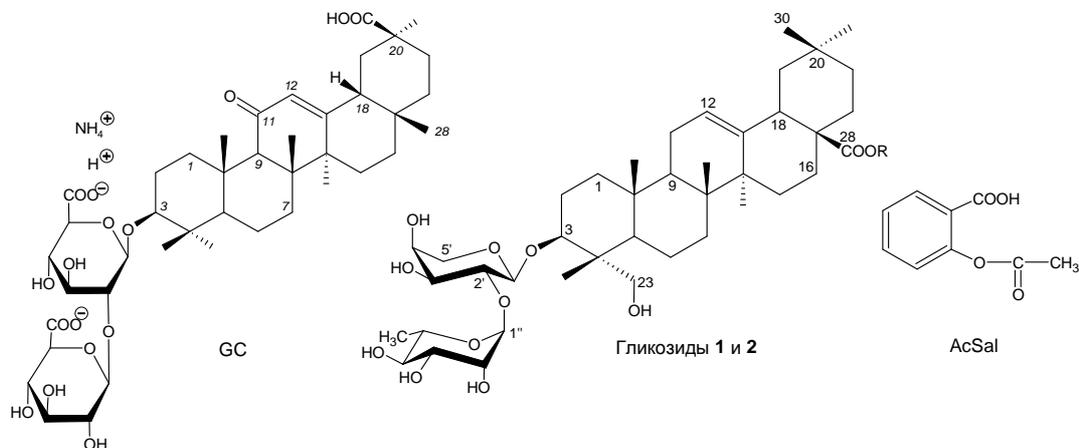


Рис. 1. Аспирин (AcSal), моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC), тритерпеновые гликозиды **1** (R=H) и **2** (R= $\leftarrow\beta$ Glc<sub>p</sub>-(6 $\leftarrow$ 1)- $\beta$ Glc<sub>p</sub>-(4 $\leftarrow$ 1)- $\alpha$ Rha<sub>p</sub>).

Недавно сообщалось об ИК- и масс-спектрометрическом исследовании комплексообразования AcSal с  $\alpha$ -хедерином (3-*O*- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -L-арабинопиранозидом хедерагенина, гликозид **1**, рис. 1) и хедерасопонином С (3-*O*- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -L-арабинопиранозил-28-*O*- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -D-глюкопиранозидом хедерагенина, гликозид **2**, рис. 1), выделенными из плюща [11, 12].

В настоящей статье рассмотрено молекулярное комплексообразование AcSal с GC и гликозидами **1** и **2** с использованием метода спектрофотометрии.

#### 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 [13, 14].

УФ-спектры получены при температуре 28 °С на спектрофотометре Unico UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветках ( $l=1$  см). Для составления изомолярных серий использовали  $5 \cdot 10^{-4}$  М водные растворы AcSal и гликозидов **1** и **2**, а также  $10^{-4}$  М растворы AcSal и GC (рН 7.2, фосфатный буфер Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). Полученные смеси выдерживали при температуре 28 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектрофотометрия является универсальным методом для анализа молекулярного комплексобразования. Поэтому ее часто используют для подтверждения межмолекулярных взаимодействий и установления состава образующихся комплексов.

**Молекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с аспирином.** Состав комплексов определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского–Жоба) [15]. На Рис. 2 показана изомолярная кривая, полученная для смеси AcSal и GC. При этом для компонентов установлено молярное отношение  $\approx 2.3$ , что соответствует комплексу состава 2:1.

Спектр поглощения изомолярной серии имеет изобестические точки при 235 и 287 нм (рис. 3). Наличие изобестических точек указывает на формирование лишь одного типа комплекса между AcSal и GC.

Ранее сообщалось, что для молекул GA характерно образование циклических ассоциатов с внутренней полостью, которую могут занимать различные соразмерные фармаконы [1–3]. В работе [16] выполнены квантовохимические расчеты устойчивости таких самоассоциатов. Наиболее энергетически выгодным оказался димер, построенный по типу «голова к хвосту». Кроме того, в масс-спектрах GC (ионизация электрораспылением) были идентифицированы пики ионов  $[2M^{GA}-H]^-$  и  $[2M^{GA}-3H]^{3-}$  (pH 2.0) [16], а также  $[2M^{GA}+NH_4]^+$  [17].

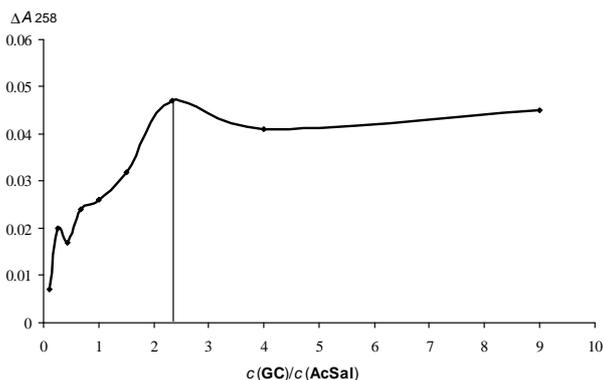


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda = 258$  нм:  $c(\text{AcSal}) = 10^{-4}$  М,  $c(\text{GC}) = 10^{-4}$  М (pH 7.2; фосфатный буфер  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{--NaH}_2\text{PO}_4$ ).

С учетом найденного состава для комплекса AcSal и GC можно предположить, что он устроен по типу клатрата, в котором полость образована димерным ассоциатом GC (рис. 4). В полости располагается молекула AcSal. Межмолекулярное взаимодействие может осуществляться за счет водородных связей с участием карбоксильной группы и группы C=O ацетильного фрагмента AcSal и OH-групп углеводной части GC. Возможны гидрофобные взаимодействия ароматического кольца AcSal и неполярного агликона GC.

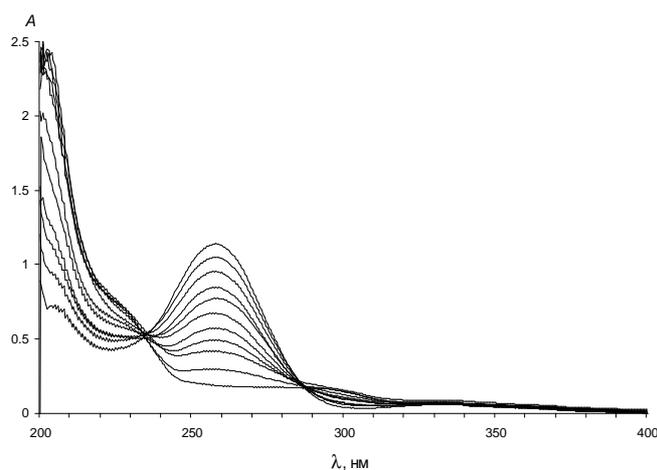


Рис. 3. Кривые поглощения изомолярной серии растворов:  $c(\text{AcSal}) = 10^{-4} \text{ M}$ ,  $c(\text{GC}) = 10^{-4} \text{ M}$  (pH 7.2; фосфатный буфер  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ ).

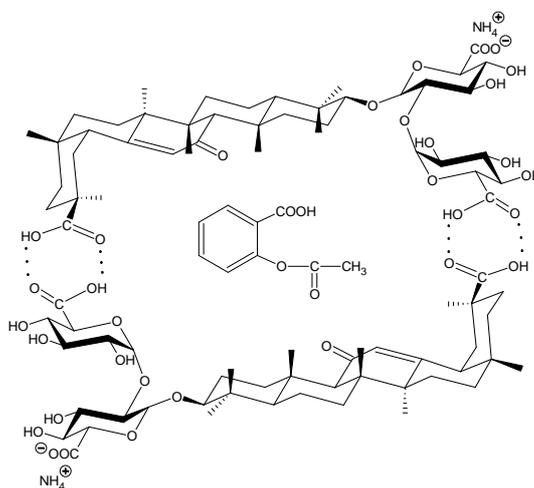


Рис. 4. Схематическое изображение молекулярного комплекса GC с AcSal.

**Молекулярные комплексы гликозидов плюща с аспирином.** Состав комплексов AcSal с гликозидами **1** и **2** также определен методом изомолярных серий. На Рис. 5 показаны изомолярные кривые, на основе которых для компонентов установлены молярные отношения  $\approx 1.0$ , что соответствует комплексам состава 1:1. Образование комплексов такого же состава было зафиксировано в смесях AcSal с гликозидами **1** и **2** методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением [12].

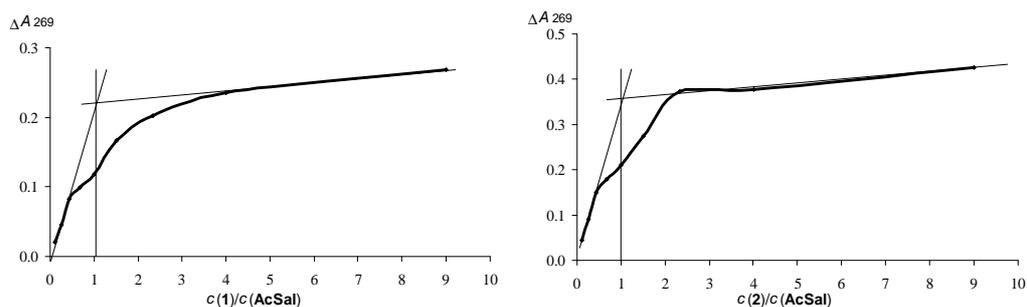


Рис. 5. Зависимости изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярных серий при  $\lambda = 269$  нм:  $c(\text{AcSal}) = 5 \cdot 10^{-4}$  М,  $c(1) = 5 \cdot 10^{-4}$  М,  $c(2) = 5 \cdot 10^{-4}$  М (рН 7.2; фосфатный буфер  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{--NaH}_2\text{PO}_4$ ).

Спектр поглощения изомолярной серии растворов AcSal и гликозида **1** имеет изобестическую точку при 253 нм. Для изомолярной серии, составленной для растворов AcSal и гликозида **2**, изобестическая точка найдена при 247 нм.

### ВЫВОДЫ

1. Спектрофотометрически исследовано взаимодействие AcSal с GC и гликозидами **1** и **2** в водных растворах.
2. Методом изомолярных серий установлено, что межмолекулярный комплекс AcSal–GC имеет состав 1:2. Комплексы AcSal с гликозидами **1** и **2** имеют состав 1:1.

### Список литературы

1. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / [Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина и др.]. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
2. 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.
3. Толстикова Т.Г. На пути к низкодозным лекарствам / Т.Г. Толстикова, А.Г. Толстикова, Г.А. Толстикова // *Вестник РАН.* – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867–874.
4. Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances / L.A. Yakovishin, V.I. Grishkovets, G. Schroeder, N.I. Borisenko // *Functionalized molecules – synthesis, properties and application*; ed. V.I. Rybachenko. – Donetsk: Schidnyj wydawnyczyj dim, 2010. – Chapter 4. – P. 85–103.
5. Толстикова Г.А. Комплексы  $\beta$ -глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами как новые транспортные формы / Г.А. Толстикова, Ю.И. Муринов, Л.А. Балтина // *Хим.-фарм. журн.* – 1990. – № 8. – С. 26–27.
6. Комплексы  $\beta$ -глицирризиновой кислоты с нестероидными противовоспалительными средствами как новые транспортные формы / Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, Ю.И. Муринов [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 1991. – № 2. – С. 29–32.
7. Получение и исследование ulcerогенной активности быстрорастворимых твердых дисперсных систем на основе ацетилсалициловой кислоты и биологически активных соединений солодки / А.В. Душкин, Л.М. Карнатовская, Е.Н. Чабуева [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2001. – № 11. – С. 21–23.
8. Фармакологическая активность комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов с глицирризиновой кислотой, полученных методами жидкофазного и твердофазного синтеза / И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова, М.П. Долгих [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2002. – № 1. – С. 12–13.

9. Тезисы докл. Всерос. конф. по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 25–30 окт. 2009 г., Москва. – М.: Мир. – 2009. – С. 271.
10. Papers of Intern. research-practice conf. «Pharmacy of Kazakhstan: integration of science, education and production», 15–16 May 2009, Shymkent. – Shymkent: ukma. – 2009. – Vol. 1. – P. 83–86.
11. Яковишин Л.А. Молекулярное комплексообразование тритерпеновых гликозидов с аспирином / Л.А. Яковишин, В.И. Гришконец, Е.Н. Корж // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С. 288–293.
12. Электроспрей-ионизационная масс-спектрометрия смесей тритерпеновых гликозидов с ацетилсалициловой кислотой (аспирином) / Лекарь А.В., Яковишин Л.А., Борисенко С.Н. [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 3. – С. 291–297.
13. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурозида E из листьев *Hedera taurica* / А.С. Шашков, В.И. Гришконец, А.А. Лолойко [и др.] // Химия природ. соедин. – 1987. – № 3. – С. 363–366.
14. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B<sub>1</sub>, L-B<sub>2</sub>, L-C, L-D, L-E<sub>1</sub>, L-G<sub>1</sub>, L-G<sub>2</sub>, L-G<sub>3</sub>, L-G<sub>4</sub>, L-H<sub>1</sub>, L-H<sub>2</sub> и L-I<sub>1</sub> из листьев *Hedera canariensis* / В.И. Гришконец, Д.Ю. Сидоров, Л.А. Яковишин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
15. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – [5-е изд.]. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
16. Процессы самоассоциации молекул глицирризиновой кислоты: масс-спектральное и квантово-химическое исследование / А.В. Лекарь, А.А. Милов, С.Н. Борисенко [и др.] // Вестник Южного научн. центра РАН. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 18–26.
17. Материалы VII Междунар. научно-технич. конф. «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ–2012», 23–27 апр. 2012 г., Севастополь. – Севастополь: Изд-во СевНТУ. – 2012. – С. 253–254.

**Яковішин Л.О. Спектрофотометрія молекулярного комплексоутворення тритерпенових глікозидів солодцю та плюща з аспірином / Л.О. Яковішин // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 4. – С. 279–284.**

Методом спектрофотометрії досліджено комплексоутворення моноамонійної солі гліцирризинової кислоти (гліцираму),  $\alpha$ -хедерину (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопіранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабінопіранозиду хедерагеніну) та хедерасAPONІНУ С (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопіранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабінопіранозил-28-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопіранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопіранозиду хедерагеніну) з аспирином у водних розчинах. Показано, що гліцирам утворює з аспирином клатрат складу 2:1.  $\alpha$ -Хедерин і хедерасAPONІН С утворюють з аспирином молекулярні комплекси складу 1:1.

**Ключові слова.** тритерпенові глікозиди, гліцирризинова кислота, гліцирам,  $\alpha$ -хедерин, хедерасAPONІН С, аспірин, молекулярний комплекс, спектрофотометрія.

**Yakovishin L.A. Spectrophotometry of the molecular complexation of licorice and ivy triterpene glycosides with aspirin / L.A. Yakovishin // Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 4. – P. 279–284.**

Using a method of spectrophotometry, the complexation of monoammonium glycyrrhizinate (glycyram),  $\alpha$ -hederin (hederagenin 3-*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranoside) and hederasaponin C (hederagenin 3-*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl-28-*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranoside) with aspirin in aqueous solutions was investigated. Glycyram has been shown to form clathrate with aspirin the ratio of 2:1.  $\alpha$ -Hederin and hederasaponin C form complexes with aspirin in the 1:1 molar proportion.

**Keywords.** triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, glycyram,  $\alpha$ -hederin, hederasaponin C, aspirin, molecular complex, spectrophotometry.

Поступила в редакцію 29.11.2012 г.