

УДК 547.918:547.587.11:543.42

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ С АСПИРИНОМ

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

¹Севастопольский национальный технический университет, Севастополь, Украина

²Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Впервые методом ИК-Фурье-спектроскопии исследовано взаимодействие 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина (α -хедерина) и его 28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозилового эфира (хедерасопонина С) с аспирином. Межмолекулярное взаимодействие обусловлено образованием водородных связей.

Ключевые слова. тритерпеновые гликозиды, α -хедерин, хедерасопонин С, аспирин, молекулярный комплекс, ИК-Фурье-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время интенсивно изучается молекулярное комплексообразование растительных тритерпеновых гликозидов с различными биологически активными соединениями. Это перспективное направление можно использовать для снижения терапевтических доз, улучшения растворимости, повышения биодоступности и расширения спектра биологической активности лекарственных веществ [1–3].

Наиболее подробно изучены комплексы глицирризиновой кислоты, преобладающего гликозида солодки [1, 2]. Описаны молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты с аспирином (ацетилсалициловой кислотой, рис. 1) [4–7]. Аспирин является нестероидным противовоспалительным средством и ненаркотическим анальгетиком-антипиретиком [8]. Комплексы аспирина с глицирризиновой кислотой оказались менее токсичными и язвочерогенными, а также обладали большей широтой противовоспалительного действия по сравнению с исходным аспирином [1, 2, 4–7]. Полученные комплексы были охарактеризованы УФ- и ИК-спектроскопически [5].

Недавно начато изучение молекулярных комплексов главных тритерпеновых гликозидов плюща (рис. 1) α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина, гликозида **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*-глюкопиранозид хедерагенина, гликозида **2**) [3]. При этом ИК-спектроскопическое исследование комплексообразования аспирина с гликозидами **1** и **2** ранее не проводилось.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гликозиды **1** и **2** выделяли из листьев плющей *Hedera taurica* Carr. и *Hedera canariensis* Willd. (Araliaceae Juss.) и подтверждали их строение по методикам, приведенным в работах [9, 10]. Комплекс **1** получали путем смешивания растворов, содержащих по 1 ммоль гликозида и 1 ммоль аспирина, а гликозида **2** – в молярном соотношении 1:2 соответственно (растворитель – смесь 70%-ного водного раствора C₂H₅OH и CHCl₃ в соотношении 3:1 по объему). Полученную смесь выдерживали при 40 °С в течение 1.5 ч при постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме.

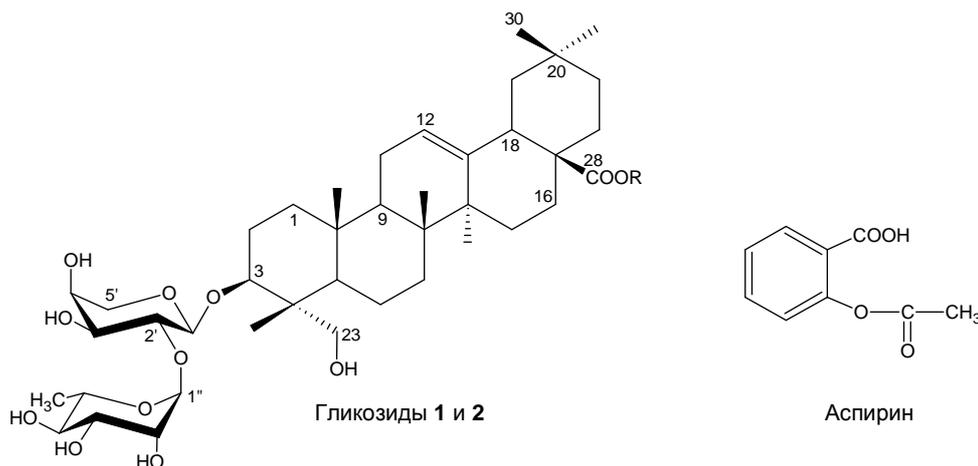


Рис. 1. Строение аспирина и тритерпеновых гликозидов **1** (R=H) и **2** (R=←βGlc_p-(6←1)-βGlc_p-(4←1)-αRha_p).

ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ® ФТ-02 (Россия) в суспензии в вазелиновом масле при разрешении 1 см⁻¹ в диапазоне 400–4000 см⁻¹.

ИК-спектр гликозида 1 (вазелиновое масло, ν, см⁻¹): ~3360 (ОН), 2727 (ОН), 2670 (ОН), 1698 (C=O), 1647 (C=C), 1341 (CH), 1305 (CH, CO, OH), 1268 (CH), 1234 (CH), 1207 (CH), 1140 (C–O–C, C–OH), 1075 (C–O–C, C–OH), 1050 (C–O–C, C–OH), 1029 (C–O–C, C–OH), 1009 (C–O–C, C–OH), 981 (C–O–C, C–OH, =CH), 913 (ОН).

ИК-спектр гликозида 2 (вазелиновое масло, ν, см⁻¹): ~3330 (ОН), 2725 (ОН), 2677 (ОН), 1729 (C=O), 1647 (C=C), 1340 (CH), 1303 (CH), 1262 (CH), 1232 (CH), 1205 (CH), 1139 (C–O–C, C–OH), 1059 (C–O–C, C–OH), 1030 (C–O–C, C–OH), 981 (C–O–C, C–OH, =CH), 917 (ОН).

ИК-спектр аспирина (вазелиновое масло, ν, см⁻¹): ~3300–2500 (ОН), 2695 (ОН), 2662 (ОН), 2585 (ОН), 2545 (ОН), 1753 (C=O_{Ac}), 1692 (C=O_{Ar}), 1606 (Ar), 1575 (Ar), 1507 (Ar), 1483 (Ar), 1339 (CH), 1308 (CO, OH), 1288 (CH_{Ar}), 1221 (CO_{Ac}), 1188 (C_{Ar}O), 1135 (CO), 1095 (Ar), 1013 (Ar), 918 (ОН), 755 (Ar), 705 (Ar).

ИК-спектр комплекса аспирина и гликозида 1 (вазелиновое масло, ν , см^{-1}): ~3360 (ОН), 2689 (ОН), 2664 (ОН), 2577 (ОН), 2540 (ОН), 1752 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ac}}$), 1689 ($\text{C}=\text{O}$), 1606 (Ar), 1577 (Ar), 1508 (Ar), 1481 (Ar), 1339 (CH), 1306 (CO, ОН, CH), 1288 (CH_{Ar}), 1221 (CO_{Ac}), 1188 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 1136 (CO), 1095 (CH_{Ar}), 1070 (C–O–C, C–ОН), 1051 (C–O–C, C–ОН), 1031 (C–O–C, C–ОН), 1013 (Ar), 917 (ОН), 755 (Ar), 705 (Ar).

ИК-спектр комплекса аспирина и гликозида 2 (вазелиновое масло, ν , см^{-1}): ~3340 (ОН), 2671 (ОН), 2584 (ОН), 2540 (ОН), 1752 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ac}}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ar}}$), 1606 (Ar), 1575 (Ar), 1507 (Ar), 1481 (Ar), 1339 (CH), 1307 (CO, ОН, CH), 1287 (CH_{Ar}), 1221 (CO_{Ac}), 1189 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 1135 (CO), 1095 (Ar), 1052 (C–O–C, C–ОН), 1030 (C–O–C, C–ОН), 1013 (Ar), 917 (ОН), 756 (Ar), 705 (Ar).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ИК-спектроскопия является универсальным методом для анализа молекулярного комплексообразования. Поэтому ее часто используют для подтверждения межмолекулярных взаимодействий [11, 12].

В ИК-спектрах всех образцов присутствуют интенсивные пики колебаний связей СН вазелинового масла (ν_{CH} ~2900, 1460 и 1380 см^{-1}). В спектрах гликозидов **1** и **2** в области 3330–3360 см^{-1} обнаружены широкие интенсивные полосы, соответствующие валентным колебаниям связей ОН. Валентные колебания связей C–O–C и C–ОН в молекулах гликозидов **1** и **2** найдены в области 1200–1000 см^{-1} . В области 1400–1200 см^{-1} поглощают связи СН (деформационные колебания). Связь C=O в карбоксильной группе гликозида **1** поглощает при 1698 см^{-1} , а в сложноэфирной группе гликозида **2** – при 1729 см^{-1} . Поглощение при 1647 см^{-1} у гликозидов **1** и **2** обусловлено тризамещенной двойной связью агликона хедерагенина.

В ИК-спектре аспирина поглощение группы ОН находится в области 3300–2500 см^{-1} . Полосы, соответствующие асимметричным валентным колебаниям связей СО, обнаружены при 1753 и 1692 см^{-1} . Интенсивная «ацетатная полоса» (валентные колебания связей =C–O–C и C–O–C) проявляется при 1221 см^{-1} . Область ниже 900 см^{-1} характерна для неплоских деформационных колебаний связей C–Н ароматического кольца.

При образовании комплекса с аспирином отмечено низкочастотное смещение полосы $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ гликозида **1** на 9 см^{-1} (рис. 2). При этом у аспирина сдвиг полосы поглощения связи C=O в составе карбоксильной группы составляет только 3 см^{-1} . Ранее отмечалось, что смещение максимумов поглощения группы C=O у глицирризиновой кислоты в ее комплексах с аспирином и другими нестероидными противовоспалительными веществами составляло 10–20 см^{-1} [5].

Полоса поглощения с участием связи C–O, найденная в ИК-спектре исходного гликозида **1** при 1075 см^{-1} , сдвигается при комплексообразовании на -5 см^{-1} . Кроме того, в спектре комплекса отсутствует полоса при 1141 см^{-1} , характерная для индивидуального гликозида **1**. Также происходит смещение полосы неплоских деформационных колебаний связи O–H гликозида **1** с 913 см^{-1} до 917 см^{-1} . У аспирина эта полоса практически не сдвигается.

Проследить сдвиг основного максимума поглощения связи ОН в карбоксильной группе аспирина (область $3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$) при комплексообразовании с гликозидами не удастся, т.к. он перекрыт полосами поглощения связей СН вазелинового масла. Однако, при комплексообразовании с гликозидами на его низкочастотной стороне в области $2750\text{--}2500\text{ см}^{-1}$ отмечено смещение менее интенсивных полос поглощения. Также в этом диапазоне наблюдается сдвиг максимумов поглощения связей ОН гликозидов.

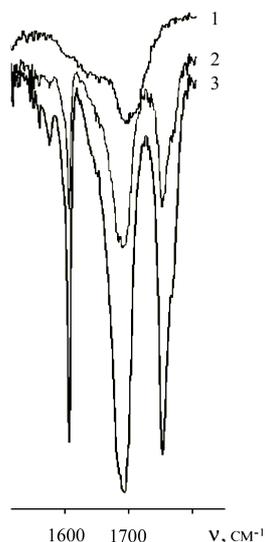


Рис. 2. Фрагменты ИК-Фурье-спектров гликозида **1** (1), комплекса гликозида **1** с аспирином (2) и аспирина (3).

В ИК-спектре смеси гликозида **2** и аспирина наблюдается смещение одной из полос поглощения с участием связи С–О на -7 см^{-1} . В комплексе она проявилась при 1052 см^{-1} .

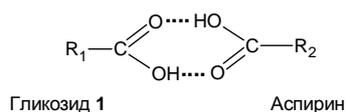


Рис. 3. Образование водородных связей при межмолекулярном взаимодействии гликозида **1** с аспирином.

Таким образом, наиболее значительные спектральные изменения наблюдаются при образовании комплекса аспирина с монодесмозидным гликозидом **1**. Очевидно, что это связано с наличием карбоксильной группы в его молекуле. При

взаимодействии гликозидов с аспирином происходит разрушение их собственных самоассоциатов и формирование новых друг с другом. Спектральные данные указывают на образование межмолекулярных водородных связей с участием карбоксильных групп гликозида **1** и аспирина (рис. 3). Также возможно образование водородных связей между ОН-группами углеводной части гликозида **1** и группой СООН аспирина. Гликозид **2** формирует межмолекулярные водородные связи между гидроксильными группами своих моносахаридных остатков и карбоксильной группой аспирина.

ВЫВОДЫ

1. Впервые методом ИК-Фурье-спектроскопии исследовано взаимодействие аспирина с гликозидами **1** и **2**.
2. Взаимодействие аспирина с гликозидами обусловлено образованием межмолекулярных водородных связей.

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. 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.
4. Толстикова Г.А. Комплексы β-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.
5. Комплексы β-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.
6. 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.
7. 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.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 1997. – 560 с.
9. 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.
10. 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. Яковишин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
11. Хобза П. Межмолекулярные комплексы / П. Хобза, Р. Заградник. – М.: Мир, 1989. – 376 с.
12. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. – М.: Изд-во МГУ, 1979. – 240 с.

Яковішин Л.О. Молекулярне комплексоутворення тритерпенових глікозидів з аспірином / **Л.О. Яковішин, В.І. Гришковець, О.М. Корж** // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С. 288-293.

Уперше методом ІЧ-Фур'є-спектроскопії досліджено взаємодію 3-*O*- α -*L*-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабінопіранозиду хедерагеніну (α -хедерину) та його 28-*O*- α -*L*-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопіранозилового естеру (хедерасAPONІНУ С) з аспірином. Міжмолекулярна взаємодія обумовлена утворенням водневих зв'язків.

Ключові слова. тритерпенові глікозиди, α -хедерин, хедерасAPONІН С, аспірин, молекулярний комплекс, ІЧ-Фур'є-спектроскопія.

Yakovishin L.A. Molecular complexation of the triterpene glycosides with aspirin / **L.A. Yakovishin, V.I. Grishkovets, E.N. Korzh** // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 2. – P. 288-293.

Using a method of FT-IR-spectroscopy, the interaction of hederagenin 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranoside (α -hederin) and its 28-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-glucopyranosyl ester (hederasaponin C) with aspirin was investigated for the first time. Intermolecular interaction is caused by formation of hydrogen bonds.

Keywords. triterpene glycosides, α -hederin, hederasaponin C, aspirin, molecular complex, FT-IR-spectroscopy.

Поступила в редакцію 10.05.2012 г.