

УДК 547.918:547.972.35:543.42

ПАРАМЕТРЫ НОВЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КВЕРЦЕТИНА С ГЛАВНЫМИ ТРИТЕРПЕНОВЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ ПЛЮЩА

Яковичин Л. А.¹, Ратников В. Д.¹, Бажан П. И.¹, Гришкова В. И.²

¹ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, Россия

²Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Для новых молекулярных комплексов главных тритерпеновых гликозидов плюща α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина) и хедерасапонина 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*-глюкопиранозилового эфира хедерагенина) с флавонолом кверцетином определены константы устойчивости, равные $(1,9 \pm 0,3) \cdot 10^5$ и $(1,5 \pm 0,2) \cdot 10^5$ М⁻¹, соответственно. Расчет констант выполнен методом А.К. Бабко на основе изомолярных кривых при 256 нм. Комплексы получены в смеси 96 % водного этанола и водного фосфатного буферного раствора с рН 7,2.

Ключевые слова: кверцетин, плющ, тритерпеновые гликозиды, α -хедерин, хедерасапонин С, супрамолекулярный комплекс, изомолярная серия, константа устойчивости.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проводится исследование межмолекулярного взаимодействия тритерпеновых гликозидов с биологически активными веществами полифенольной природы [1–6]. Супрамолекулярные комплексы сапонинов с полифенолами могут повысить биодоступность и стабильность последних [2, 6].

Получен молекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с кверцетином (Queg; рис. 1) [1–3]. Комплекс был проанализирован методом ИК-Фурье-спектроскопии и изомолярных серий. Для него установлена величина константы устойчивости и определен состав. Кроме того, описан тройной комплекс, включающий глицирам, Queg и холестерин [4].

Недавно были синтезированы новые молекулярные комплексы Queg с главными тритерпеновыми гликозидами плюща α -хедерином (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозидом хедерагенина, гликозидом **1**; рис. 1) [5] и хедерасапонин 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*-глюкопиранозиловым эфиром хедерагенина, гликозидом **2**; рис. 1) [6]. Показано, что комплексы образуются за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий. Однако термодинамические параметры этих супрамолекулярных

структур ранее установлены не были. Поэтому данная статья посвящена определению констант устойчивости молекулярных комплексов Quer с гликозидами плюща **1** и **2**.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец кверцетина (Quer) (Реахим, чда) без предварительной подготовки. Гликозиды **1** и **2** были выделены из листьев плющей обыкновенного *Hedera helix* L. и канарского *Hedera canariensis* Willd. (Araliaceae Juss.). Их строение установлено химическими (кислотный и щелочной гидролиз, метилирование диазومتаном) и физическими (спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C) методами [7, 8].

УФ-спектры получены при температуре 27 °С на дуолучевом сканирующем спектрофотометре LEKI SS2110UV (MEDIORA OY, Финляндия) в кварцевых кюветках ($l = 1$ см). Для составления изомолярных серий использовали 10^{-4} М водно-спиртовые растворы тритерпеновых гликозидов **1** и **2** и Quer (растворитель – смесь 2:8 по объему 96 % водного этанола и водного фосфатного буферного раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ с рН 7,2). Полученные смеси выдерживали при температуре 27 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании. Для определения констант устойчивости комплексов было проведено по 5 независимых экспериментов (доверительный интервал вычисляли со степенью надежности $\alpha = 0,95$). Для работы со спектрофотометром использовали встроенное программное обеспечение SS2110UV.

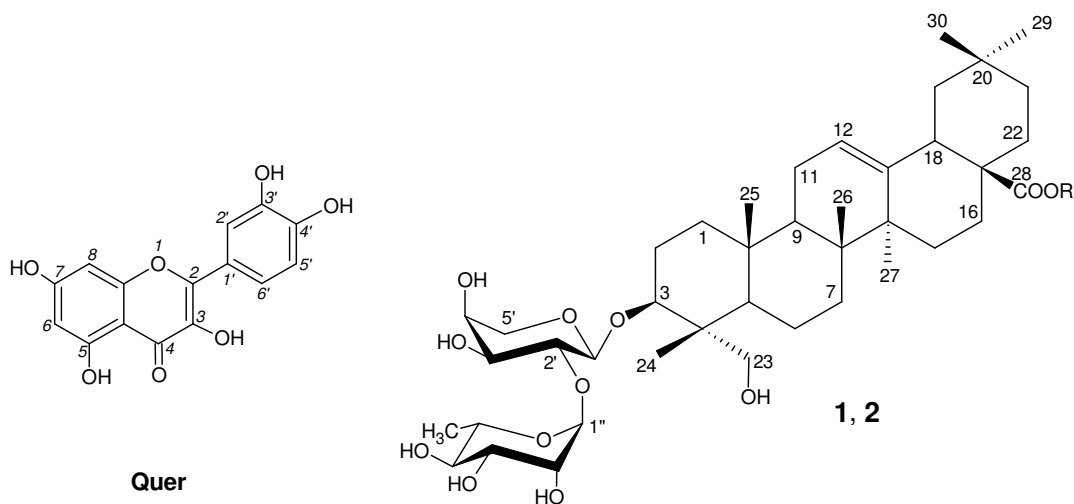


Рис. 1. Кверцетин (Quer), α -хедерин (гликозид **1**: R = H) и хедерасапониин С (гликозид **2**: R = $\leftarrow\beta\text{GlcP}-(6\leftarrow 1)-\beta\text{GlcP}-(4\leftarrow 1)-\alpha\text{Rhap}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав комплексов гликозидов **1** и **2** с Quer, равный 2:1, определен методом изомолярных серий при 256 нм [5, 6]. Соответствующие изомолярные кривые приведены на Рис. 2 и 3, а кривые поглощения изомолярных серий – на Рис. 4. Ранее установлено, что подобный состав имели молекулярные комплексы гликозидов **1** и **2** с кофеином [9]. В отличие от данных комплексов, комплекс глицирама с Quer имел состав 1:2 [2, 3].

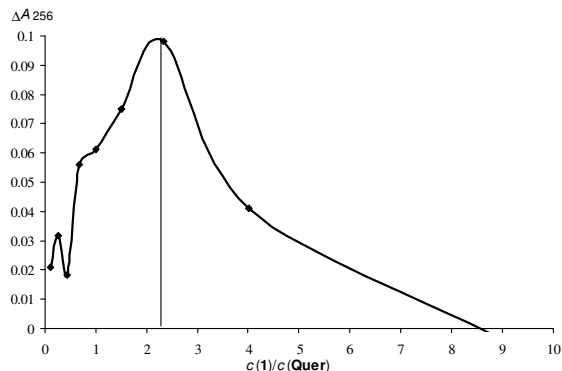


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=256$ нм ($c(\text{Quer})=10^{-4}$ М, $c(\mathbf{1})=10^{-4}$ М).

Молекулы глицирризиновой кислоты, глицирама и гликозидов плюща **1** и **2** способны к образованию димерных ассоциатов [9, 10]. В формирующуюся при этом полость могут проникать другие молекулы подходящего размера и давать клатратные комплексы [9, 10]. Для комплексов глицирризиновой кислоты с каротиноидами состава 2:1 в среде водного этанола ранее были рассчитаны константы устойчивости комплексов ($K \approx 10^4 \text{ M}^{-1}$) при условии их образования из 1 моль каротиноида и 1 моль димера гликозида [11, 12].

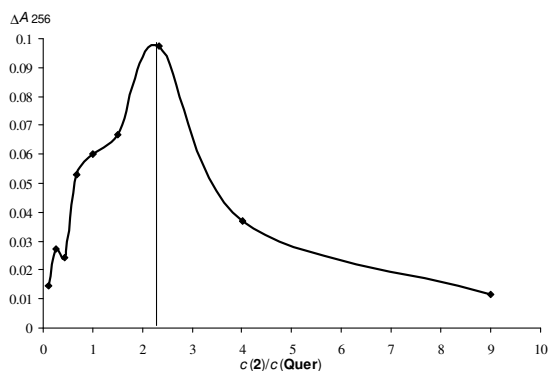


Рис. 3. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=256$ нм ($c(\text{Quer})=10^{-4}$ М, $c(\mathbf{2})=10^{-4}$ М).

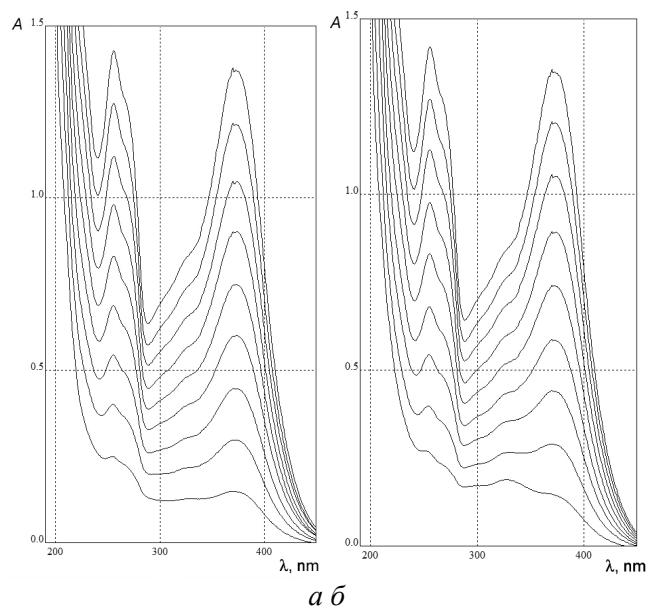
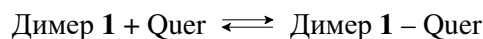


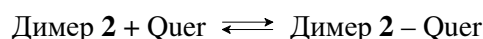
Рис. 4. Кривые поглощения изомолярной серии растворов $c(\text{Quer})=c(\mathbf{1})=10^{-4}$ М (а) и $c(\text{Quer})=c(\mathbf{2})=10^{-4}$ М (б).

Таким образом, между димером гликозида **1** и Quer в растворе устанавливается следующее равновесие:



$$K_{1-\text{Quer}} = \frac{[\text{Димер } \mathbf{1} - \text{Quer}]}{[\text{Димер } \mathbf{1}][\text{Quer}]}, \quad (1)$$

где $K_{1-\text{Quer}}$ – константа устойчивости комплекса гликозида **1** с Quer состава 2:1. Аналогично для комплекса димера гликозида **2** и Quer:



$$K_{2-\text{Quer}} = \frac{[\text{Димер } \mathbf{2} - \text{Quer}]}{[\text{Димер } \mathbf{2}][\text{Quer}]}, \quad (2)$$

где $K_{2-\text{Quer}}$ – константа устойчивости комплекса гликозида **2** с Quer состава 2:1.

Константы устойчивости полученных молекулярных комплексов были рассчитаны по методу А.К. Бабко [13] на основе изомолярных кривых (рис. 2 и 3) при $\lambda = 256$ нм по формуле 3 [3, 14–16]. $K_{1-\text{Quer}}$ и $K_{2-\text{Quer}}$ равны соответственно $(1,9 \pm 0,3) \cdot 10^5$ и $(1,5 \pm 0,2) \cdot 10^5$ М⁻¹. Комплексы гликозидов **1** и **2** с Quer оказались достаточно стабильными. Полученные данные о величинах констант хорошо соотносятся с одной из причин высокой устойчивости молекулярных комплексов

тритерпеновых гликозидов – с наличием гидрофобных взаимодействий между веществами [9, 17]. Действительно, ранее методом ИК-спектроскопии было показано наличие таких взаимодействий в комплексах гликозидов **1** и **2** с Quer [5, 6].

$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (3)$$

где c – суммарная концентрация веществ, равная 10^{-4} М, ΔA_0 – изменение оптической плотности, соответствующее комплексу при полном отсутствии диссоциации, а ΔA_1 – изменение оптической плотности, соответствующее значению на фактической кривой.

Следовательно, новые молекулярные комплексы гликозидов **1** и **2** с Quer имеют близкую стабильность. Но они оказались примерно на порядок устойчивее комплексов глицирризиновой кислоты с каротиноидами [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для молекулярного комплекса монодесмозидного гликозида плюща **1** с Quer на основе изомолярной кривой рассчитана константа устойчивости, равная $(1,9 \pm 0,3) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$.
2. Молекулярный комплекс бисдесмозидного гликозида **2** с Quer имеет константу стабильности $(1,5 \pm 0,2) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Список литературы

1. Яковишин Л. А. Молекулярный комплекс кверцетина с глицирамом: получение и ИК-Фурье-спектроскопический анализ / Л. А. Яковишин, Е. Н. Корж, В. И. Гришкoveц // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70), № 3. – С. 247–254.
2. Yakovishin L. A. Molecular complex of quercetin with glycyram / L. A. Yakovishin, E. N. Korzh // AIP Conference Proceeding. – 2019. – Vol. 2063. – 040066.
3. Яковишин Л. А. Молекулярный комплекс кверцетина с глицирамом: спектрофотометрический анализ / Л. А. Яковишин, В. И. Гришкoveц // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 1. – С. 262–267.
4. Яковишин Л. А. Взаимодействие кверцетина с холестерином / Л. А. Яковишин, Е. Н. Корж, В. И. Гришкoveц // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70), № 4. – С. 328–336.
5. Yakovishin L. A. New supramolecular complex of quercetin with triterpene glycoside alpha-hederin / L. A. Yakovishin, E. N. Korzh // The Materials of the International scientific conference (Written reports) «Actual problems of organic chemistry and biotechnology». – Yekaterinburg (Russia). – 2020. – P. 68–69.
6. Molecular complex of quercetin with hederasaponin C / L. A. Yakovishin, V. D. Ratnikov, P. I. Bazhan [et al.] // AIP Conference Proceeding. – 2020. – Vol. 2280. – 050058.
7. 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. Гришкoveц, Д. Ю. Сидоров, Л. А. Яковишин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
8. Тритерпеновые гликозиды *Hedera helix* I. Строение гликозидов L-1, L-2a, L-2b, L-3, L-4a, L-4b, L-6a, L-6b, L-6c, L-7a и L-7b из листьев плюща обыкновенного / В. И. Гришкoveц, А. Е. Кондратенко, Н. В. Толкачева [и др.] // Химия природ. соедин. – 1994. – № 6. – С. 742–746.
9. Yakovishin L. A. Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules / L. A. Yakovishin, V. I. Grishkovets // Stud. Nat. Prod. Chem. – 2018. – Vol. 55. – P. 351–383.

10. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, В. П. Гранкина [и др.]. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
11. Host-guest complexes of carotenoids with β -glycyrrhizic acid / N. E. Polyakov, T. V. Leshina, N. F. Salakhutdinov, L. D. Kispert // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110, № 13. – P. 6991–6998.
12. Поляков Н. Э. Некоторые аспекты реакционной способности каротиноидов. Окислительно-восстановительные процессы и комплексообразование / Н. Э. Поляков, Т. В. Лёшина // *Успехи химии.* – 2006. – Т. 75, № 12. – С. 1175–1192.
13. Бабко А. К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / А. К. Бабко – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.
14. Yakovishin L. A. Molecular complexes of monoammonium glycyrrhizinate with alpha-hederin and hederasaponin C / L. A. Yakovishin, V. I. Grishkovets, E. N. Korzh // *Lett. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 109–114.
15. Yakovishin L. A. Molecular complex of glycyrrhizic acid monoammonium salt with cholesterol / L. A. Yakovishin // *Curr. Bioact. Compd.* – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 1042–1048.
16. Molecular complexes of ivy and licorice triterpene glycosides with doxorubicin / L. A. Yakovishin, V. I. Grishkovets, A. V. Klimenko [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2014. – Vol. 48, № 6. – P. 391–394.
17. Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin / Y.-J. Hu, Y. Liu, J.-B. Wang [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2004. – Vol. 36, № 4. – P. 915–919.

PARAMETERS OF NEW SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF QUERCETIN WITH IVY MAJOR TRITERPENE GLYCOSIDES

Yakovishin L. A.¹, Ratnikov V. D.¹, Bazhan P. I.¹, Grishkovets V. I.²

¹*Sevastopol State University, Sevastopol, Russia*

²*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Quercetin (Quer) is one of the most famous flavonols. Quer was founded in different plants. Quer exhibits antioxidant, anti-inflammatory, antispasmodic, antisclerotic, diuretic, and antitumor activity. The therapeutic effect of Quer is limited by its low bioavailability. Bioavailability and stability of Quer can be increased due to their molecular complexation with triterpene glycosides.

Triterpene glycosides α -hederin (hederagenin 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranoside, glycoside **1**) and hederasaponin C (hederacoside 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**) are dominant saponins in the most species of the ivy genus. New supramolecular complexes of Quer with glycosides **1** and **2** were obtained.

The molecular complexation of ivy glycosides **1** and **2** with Quer in solution (solvent – 2 : 8 mixture (v/v) of 96 % EtOH and aqueous phosphate buffer Na₂HPO₄–NaH₂PO₄ with pH 7.2) at 27 °C was investigated by isomolar series method. It was shown that glycosides **1** and **2** and Quer forms a 2 : 1 complexes. Molecules of triterpene glycosides are capable to forming dimeric associates. Other molecules of a suitable size can penetrate into the cavity of such dimers and form clathrate complexes. Under the condition of the

formation of complexes from 1 mol of Quer and 1 mol of a glycoside dimer, we calculated their stability constants K_s .

The calculation of constants stability was carried out by the method of A.K. Babko based on isomolar curves at 256 nm. $K_{s\ 1-Quer}$ and $K_{s\ 2-Quer}$ are equal to $(1,9\pm 0,3)\cdot 10^5$ and $(1,5\pm 0,2)\cdot 10^5\ M^{-1}$ respectively. Thus, the new molecular complexes of glycosides **1** and **2** with Quer have similar stability.

Keywords: quercetin, ivy, triterpene glycosides, α -hederin, hederasaponin C, supramolecular complex, isomolar series, stability constant.

References

1. Yakovishin L. A., Korzh E. N., Grishkovets V. I., Molecular complex of quercetin with glycyram: preparation and IR Fourier spectroscopic analysis, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **4** (3), 247 (2018). (in Russ.).
2. Yakovishin L. A., Korzh E. N., Molecular complex of quercetin with glycyram, *AIP Conference Proceeding*, **2063**, 040066 (2019).
3. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Molecular complex of quercetin with glycyram: spectrophotometric analysis, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **5** (1), 262 (2019). (in Russ.).
4. Yakovishin L. A., Korzh E. N., Grishkovets V. I., Interaction of quercetin with cholesterol, *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **4** (4), 328 (2018). (in Russ.).
5. Yakovishin L. A., Korzh E. N., New supramolecular complex of quercetin with triterpene glycoside alpha-hederin, *The Mater. of the Internat. sci. conf. (Written reports) "Actual problems of organic chemistry and biotechnology"* (UrFU, Yekaterinburg, 2020), p. 68.
6. Yakovishin L. A., Ratnikov V. D., Bazhan P. I., Grishkovets V. I., Korzh E. N., Molecular complex of quercetin with hederasaponin C, *AIP Conference Proceeding*, **2280**, 050058 (2020).
7. 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). (in Russ.).
8. Grishkovets V. I., Kondratenko A. E., Tolkacheva N. V., Shashkov A. S., Chirva V. Ya., Triterpene glycosides of *Hedera helix* I. The structures of glycosides L-1, L-2a, L-2b, L-3, L-4a, L-4b, L-6a, L-6b, L-6c, L-7a, and L-7b from the leaves of common ivy, *Khim. Prirod. Soedin.*, **6**, 742 (1994). (in Russ.).
9. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules, *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **55**, 351 (2018).
10. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Grankina V. P., Kondratenko R. M., Tolstikova T. G., *Licorice: Biodiversity, chemistry, and application in medicine*, 311 p. (Geo, Novosibirsk, 2007). (in Russ.).
11. Polyakov N. E., Leshina T. V., Salakhutdinov N. F., Kispert L. D., Host-guest complexes of carotenoids with β -glycyrrhizic acid, *J. Phys. Chem. B.*, **110** (13), 6991 (2006).
12. Polyakov N. E., Leshina T. V., Certain aspects of the reactivity of carotenoids. Redox processes and complexation, *Russ. Chem. Rev.*, **75** (12), 1175 (2006). (in Russ.).
13. Babko A. K., *Physico-chemical analysis of complex compounds in the solutions*, 328 p. (Izd-vo AN USSR, Kiev, 1955). (in Russ.).
14. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Korzh E. N., Molecular complexes of monoammonium glycyrrhizinate with alpha-hederin and hederasaponin C, *Lett. Org. Chem.*, **12** (2), 109 (2015).
15. Yakovishin L. A., Molecular complex of glycyrrhizic acid monoammonium salt with cholesterol, *Curr. Bioact. Compd.*, **16** (7), 1042 (2020).
16. 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, *Pharm. Chem. J.*, **48** (6), 391 (2014).
17. Hu Y.-J., Liu Y., Wang J.-B., Xiao X.-H., Qu S.-S., Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **36** (4), 915 (2004).