

УДК 547.918:547.922:543.42

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПЛЮЩА С ХОЛЕСТЕРИНОМ

© Л.А. Яковичин^{1*}, В.И. Гришкова²

¹ Севастопольский государственный университет, ул. Университетская, 33, Севастополь, 299053 (Россия), e-mail: chemsevntu@rambler.ru

² Таврическая академия Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, пр. Вернадского, 4, Симферополь, 295007 (Россия)

Получены молекулярные комплексы холестерина с главными тритерпеновыми сапонинами представителей рода плющ *Hedera L. (Araliaceae Juss.)* – монодесмозидным гликозидом α -хедерином (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозидом хедерагенина) и бисдесмозидным гликозидом хедерасапонин С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1→6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидом хедерагенина), а также с минорным монодесмозидным гликозидом хедерозидом F (3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1→2)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидом хедерагенина). Комплексообразование исследовано методами изомольярных серий в спектрофотометрическом варианте и ИК-Фурье-спектроскопии с универсальной оптической приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Установлено, что α -хедерин, хедерасапонин С и хедерозид F образуют с холестерином молекулярные комплексы состава 1 : 1, имеющие константы устойчивости $(5.6 \pm 0.1) \times 10^4$, $(4.7 \pm 0.1) \times 10^4$ и $(6.0 \pm 0.6) \times 10^4$ М⁻¹ соответственно (в 70% водном этаноле при 25°C). Расчет констант выполнен на основе изомольярных кривых. Комплексы холестерина с монодесмозидными гликозидами плюща являются более стабильными. Межмолекулярное взаимодействие в комплексах осуществляется за счет образования водородных связей типа –C=O…H–O– (для монодесмозидных гликозидов) и –(H)O…H–O– (для бисдесмозидного гликозида). Возможны гидрофобные контакты агликонной части гликозидов (хедерагенина) с липофильной молекулой холестерина. В результате этого наблюдаются изменения некоторых частот полос поглощения СН-связей, что было установлено методом ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: тритерпеновые гликозиды, α -хедерин, хедерасапонин С, хедерозид F, холестерин, молекулярный комплекс, изомольярная серия, ИК-Фурье-спектроскопия.

Введение

Характерной особенностью сапонинов является их способность образовывать комплексы со стеринами клеточных мембран [1–3]. Комплексообразование приводит к увеличению их проницаемости и вызывает потерю важных физиологически активных веществ [1–3]. Связывание со стеринами («стериновая гипотеза») обуславливает некоторые виды биологической активности сапонинов [1–3]. Так, ихтиотоксические [1, 2], моллюскоцидные [1, 2], антифунгальные [2, 4] и эмбриотоксические [2, 4, 5] свойства, токсичность к опухолевым клеткам [4, 5], а также гемолитическую активность [1, 2, 4, 5] сапонинов объясняют формированием комплексов со стеринами. Кроме того, одним из механизмов гипохолестеринемической активности сапонинов так же является их молекулярное комплексообразование с холестерином (**Chol**) [2, 6].

Несмотря на то, что исследование взаимодействия сапонинов с **Chol** было начато достаточно давно, до сих пор в некоторых литературных источниках приводятся противоречивые данные о возможности их комплексообразования, а в ряде случаев нет четких доказательств межмолекулярного взаимодействия со-

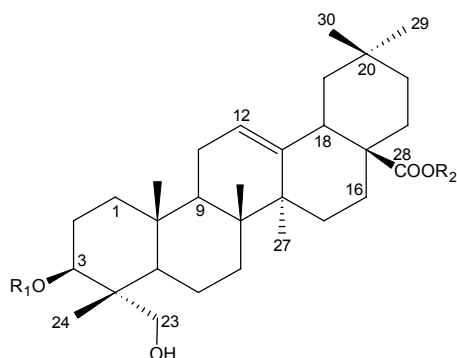
временными спектральными методами. Тритерпеновые гликозиды плюща относятся к наиболее коммерчески доступным сапонинам, обладающим высокой биологической активностью [1]. Они являются действующими веществами ряда лекарственных

Яковичин Леонид Александрович – кандидат химических наук, заведующий кафедрой химии, доцент, e-mail: chemsevntu@rambler.ru

Гришкова Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор кафедры общей и физической химии, профессор, e-mail: vladgri@ukr.net

* Автор, с которым следует вести переписку.

препаратов от кашля [1]. Монодесмозидный гликозид α -хедерин (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина, гликозид **1**) и бисдесмозидный гликозид хедерасапониин 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, гликозид **2**) – преобладающие тритерпеновые сапонины плющей [1]. Для гликозида **1** было отмечено комплексообразование с **Chol** и нарушение функций биомембран [2, 7–9]. Однако в [10] указано, что он не образует комплексов с **Chol**. Сообщалось об образовании комплекса **Chol** с другими гликозидами плюща – монодесмозидным хедеракозидом А и со смесью бисдесмозидов хедеракозида В и гликозида **2** [11], а также только с гликозидом **2** [8]. В плодах плюща обыкновенного *Hedera helix* L. [12, 13], а также плодах и листьях плюща крымского *H. taurica* Carag. [14, 15], содержится монодесмозидный хедерозид F (3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -*D*-глюкопиранозид хедерагенина, гликозид **3**), имеющий высокую моллюскоцидную активность [12]. Анализ межмолекулярного взаимодействия гликозидов плюща **1–3** с **Chol** методом ИК-Фурье-спектроскопии ранее не проводился.



Гликозид **1**: $R_1 = \text{Rha}_p\alpha-(1\rightarrow2)\text{-Ara}_p\alpha\rightarrow$, $R_2 = \text{H}$;

Гликозид **2**: $R_1 = \text{Rha}_p\alpha-(1\rightarrow2)\text{-Ara}_p\alpha\rightarrow$,
 $R_2 = \leftarrow\beta\text{Glc}_p-(6\leftarrow 1)\text{-}\beta\text{Glc}_p-(4\leftarrow 1)\text{-}\alpha\text{Rha}_p$;

Гликозид **3**: $R_1 = \text{Glc}_p\beta-(1\rightarrow2)\text{-Glc}_p\beta\rightarrow$, $R_2 = \text{H}$

С целью рассмотрения физико-химических основ молекулярного механизма биологической активности сапонинов плюща и подтверждения их комплексообразования с **Chol** нами исследовано взаимодействие гликозидов **1–3** с **Chol** методами изомолярных серий и ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

Гликозиды **1–3** выделяли из листьев плющей крымского *H. taurica* Carag. и канарского *H. canariensis* Willd. (*Araliaceae* Juss.) и подтверждали их строение как описано в работах [15–17].

Изомолярную серию готовили из 10^{-4} М растворов гликозидов и **Chol** (растворитель – 70% водный этанол), которые смешивали в антибатных соотношениях при неизменном общем объеме. Смеси выдерживали при температуре 25 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании. Для определения состава каждого комплекса и константы его устойчивости K было проведено 5 независимых экспериментов. Доверительный интервал вычисляли со степенью надежности $\alpha = 0.95$. При этом погрешность определения K не превышала 10%. Расчет K выполнен при $\lambda = 206$ нм. УФ-спектры получены при температуре 25 °С на спектрофотометре Unico UV-Vis 4802 (Unico, США) в кварцевых кюветах ($l = 1$ см). Константы устойчивости комплексов K рассчитаны по методу А.К. Бабко [18] на основе изомолярных кривых по формуле 1.

$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (1)$$

где c – общая концентрация, 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.

Комплексы препаративно получали путем смешивания гликозидов **1–3** с **Chol** в количестве по 1 ммоль (растворитель – смесь 70% водного раствора этанола и хлороформа в соотношении 3 : 1, по объему). Полученные смеси выдерживали при 40 °С в течение 1.5 ч при постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме.

ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (СИМЕКС, Россия) с универсальной оптической приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с элементом из селенида цинка и встроенной системой визуализации на внешнем мониторе при разрешении 4 см^{-1} (число накоплений 10) в диапазоне $4000\text{--}500 \text{ см}^{-1}$. Для работы с ИК-спектрометром использовали программу ZaIR 3.5 (СИМЕКС, Россия).

ИК-спектр гликозида 1 ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3394 (ОН), 2934 (СН), 1698 (C=O в COOH), 1653 (C=C), 1456 (СН), 1386 (СН), 1363 (СН), 1338 (СН), 1304 (СН), 1264 (СН), 1234 (СН), 1206 (СН), 1124 (C–O–C, C–ОН), 1074 (C–O–C, C–ОН), 1050 (C–O–C, C–ОН), 1029 (C–O–C, C–ОН), 984 (=СН).

ИК-спектр гликозида 2 ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3351 (ОН), 2924 (СН), 1728 (C=O сложно-эфирная), 1623 (C=C), 1455 (СН), 1386 (СН), 1363 (СН), 1260 (СН), 1231 (СН), 1202 (СН), 1048 (C–O–C, C–ОН), 1027 (C–O–C и C–ОН), 981 (=СН).

ИК-спектр гликозида 3 ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3390 (ОН), 2933 (СН), 1698 (C=O в COOH), 1653 (C=C), 1457 (СН), 1386 (СН), 1362 (СН), 1338 (СН), 1304 (СН), 1262 (СН), 1234 (СН), 1170 (C–O–C, C–ОН), 1077 (C–O–C, C–ОН), 1031 (C–O–C, C–ОН), 984 (=СН).

ИК-спектр Chol ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3401 (ОН), 3349 (ОН), 2930 (СН), 2900 (СН), 2866 (СН), 1671 (C=C), 1461 (СН), 1437 (СН), 1376 (СН), 1364 (СН), 1334 (СН), 1273 (СН), 1253 (СН), 1233 (СН), 1221 (СН), 1189 (СН), 1169 (C–ОН), 1131 (C–ОН), 1107 (C–ОН), 1053 (C–ОН), 1022 (C–ОН), 986 (=СН).

ИК-спектр комплекса гликозида 1 с Chol ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3362 (ОН), 2933 (СН), 2902 (СН), 2868 (СН), 1692 (C=O в COOH), 1659 (C=C), 1460 (СН), 1453 (СН), 1407 (СН), 1382 (СН), 1365 (СН), 1332 (СН), 1303 (СН), 1268 (СН), 1236 (СН), 1217 (СН), 1164 (C–O–C, C–ОН), 1138 (C–O–C, C–ОН), 1049 (C–O–C, C–ОН), 1020 (C–O–C, C–ОН), 987 (=СН).

ИК-спектр комплекса гликозида 2 с Chol ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3364 (ОН), 2930 (СН), 2902 (СН), 2867 (СН), 1725 (C=O сложно-эфирная), 1644 (C=C), 1447 (СН), 1435 (СН), 1377 (СН), 1364 (СН), 1256 (СН), 1231 (СН), 1201 (СН), 1128 (C–O–C, C–ОН), 1043 (C–O–C, C–ОН), 1027 (C–O–C и C–ОН), 984 (=СН).

ИК-спектр комплекса гликозида 3 с Chol ($\nu, \text{см}^{-1}$): 3378 (ОН), 2931 (СН), 2900 (СН), 2865 (СН), 1693 (C=O в COOH), 1462 (СН), 1436 (СН), 1375 (СН), 1363 (СН), 1333 (СН), 1303 (СН), 1270 (СН), 1254 (СН), 1235 (СН), 1220 (СН), 1169 (C–O–C, C–ОН), 1129 (C–O–C, C–ОН), 1104 (C–ОН), 1053 (C–O–C, C–ОН), 1022 (C–O–C, C–ОН), 988 (=СН).

Обсуждение результатов

Спектральные исследования. Состав комплексов **1–Chol**, **2–Chol** и **3–Chol**, равный 1 : 1, определен методом изомольярных серий (рис. 1–3). Константы устойчивости комплексов $K_{1\text{-Chol}} = (5.6 \pm 0.1) \times 10^4$, $K_{2\text{-Chol}} = (4.7 \pm 0.1) \times 10^4$ и $K_{3\text{-Chol}} = (6.0 \pm 0.6) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ были рассчитаны на основе изомольярных кривых по формуле 1. Молекулярные комплексы монодесмозидных гликозидов **1** и **3** оказались более устойчивыми. У ряда ранее полученных комплексов гликозидов плюща **1** и **2** с биологически активными веществами состава 1 : 1 константы имели порядок $10^4\text{--}10^7 \text{ M}^{-1}$ [19–21]. Константы устойчивости комплексов гликозидов **1** и **2** с **Chol**, недавно найденные методом спектрофотометрического титрования в 90% водном этаноле, имеют тот же порядок 10^4 [8]. При этом комплекс монодесмозидного гликозида **1** оказался стабильнее. Известно, что одной из причин высокой устойчивости молекулярных комплексов тритерпеновых гликозидов с биологически активными веществами являются гидрофобные взаимодействия между ними [22, 23].

ИК-спектроскопия является универсальным методом для анализа молекулярного комплексобразования [24]. Частоты поглощения в ИК-спектрах механических смесей гликозидов **1–3** с **Chol** аналогичны таковым в спектрах индивидуальных веществ. При анализе ИК-спектра комплекса гликозида **1** с **Chol** обнаружено изменение частоты полосы поглощения C=O-группы гликозида **1** на -6 см^{-1} (рис. 4). Ранее аналогичный эффект был отмечен при комплексобразовании **Chol** и тритерпенового гликозида голотоксина A_1 , у ν_{CO} которого сдвиг составил 5 см^{-1} [4]. Также наблюдается смещение полос поглощения ОН-групп (валентные колебания) для **Chol** на -39 и $+13 \text{ см}^{-1}$, а для гликозида **1** – на -32 см^{-1} , указывающие на образование водородной связи между ОН-группой **Chol** и COOH-группой гликозида **1**: $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}-$. Кроме того, при межмолекулярном взаимодействии полосы валентных колебаний связей C–O в C–ОН у гликозида **1** при 1124 и 1029 см^{-1} сдвигаются на $+14$ и -9 см^{-1} , соответственно, а у **Chol** при 1131 и 1107 см^{-1} проявляются при 1138 см^{-1} . В ИК-спектрах также найдены небольшие изменения некоторых частот полос поглоще-

ния СН-связей: у гликозида **1** $\nu_{\text{C-H}}$ 1386 и 1338 cm^{-1} в комплексе изменились на -4 и -6 cm^{-1} , соответственно, а у **Chol** $\nu_{\text{C-H}}$ 1376 cm^{-1} – на +6 cm^{-1} . Данные изменения частот поглощения СН-связей могут быть вызваны гидрофобными взаимодействиями агликонной части гликозида с липофильной молекулой **Chol**.

У другого монодесмозидного гликозида плюща **3**, отличающегося от гликозида **1** строением углеводной цепи у C-3, при комплексообразовании с **Chol** для $\nu_{\text{C=O}}$ наблюдается низкочастотный сдвиг на 5 cm^{-1} . Смещение полос поглощения валентных колебаний ОН-связей для гликозида **3** составляет -12 cm^{-1} , а для **Chol** – -23 и +29 cm^{-1} . Частота полосы поглощения 1031 cm^{-1} , вызванная колебаниями связей С–О в С–ОН гликозида **3**, при комплексообразовании уменьшилась на 9 cm^{-1} .

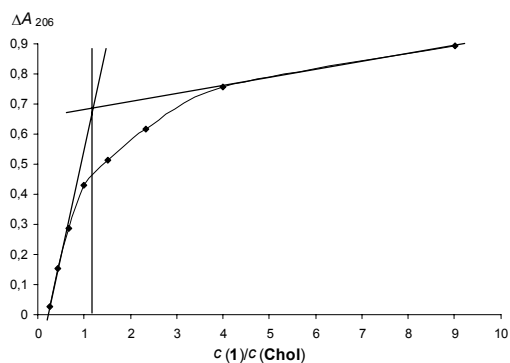


Рис. 1. Изомолярная серия для системы гликозид **1** – **Chol** при $\lambda = 206$ нм ($c(\mathbf{1}) + c(\mathbf{Chol}) = 10^{-4}$ М)

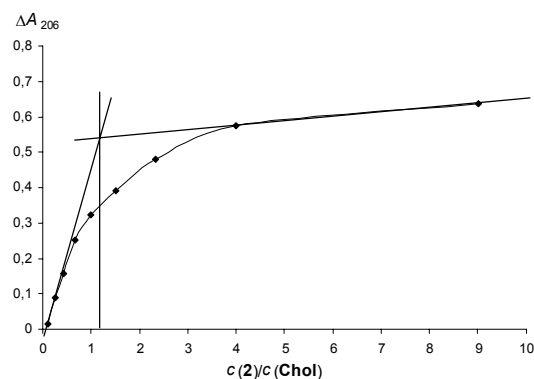


Рис. 2. Изомолярная серия для системы гликозид **2** – **Chol** при $\lambda = 206$ нм ($c(\mathbf{2}) + c(\mathbf{Chol}) = 10^{-4}$ М)

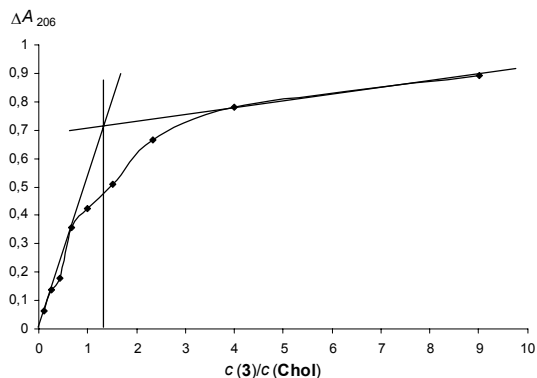


Рис. 3. Изомолярная серия для системы гликозид **3** – **Chol** при $\lambda = 206$ нм ($c(\mathbf{3}) + c(\mathbf{Chol}) = 10^{-4}$ М)

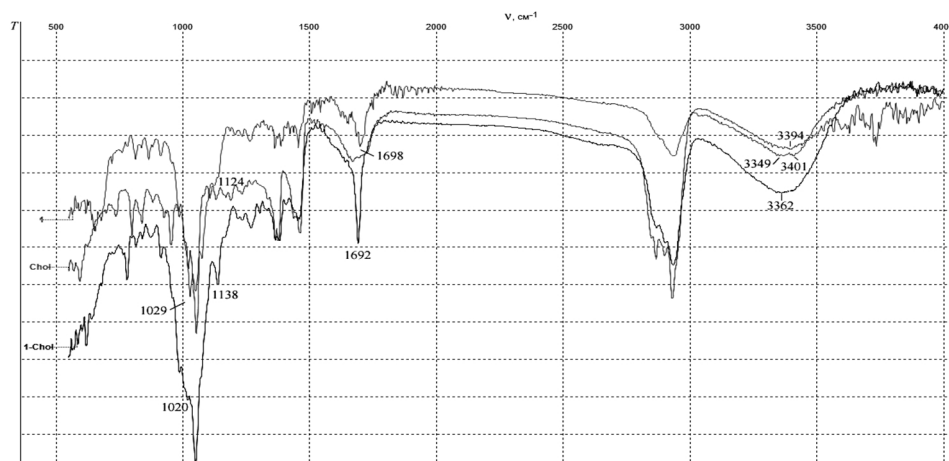


Рис. 4. ИК-спектры гликозида **1**, **Chol** и их комплекса (приставка НПВО)

В ИК-спектре комплекса гликозида **2** с **Chol** наблюдается широкая полоса валентных колебаний ОН-связей при 3364 см^{-1} (рис. 5). Следовательно, по сравнению с индивидуальными веществами при комплексообразовании сдвиг $\nu_{\text{ОН}}$ для **Chol** составил -37 и $+15\text{ см}^{-1}$, а для гликозида **2** – $+13\text{ см}^{-1}$. Основная полоса валентных колебаний связей С–О в С–ОН у комплекса **2–Chol** найдена при 1027 см^{-1} . Таким образом, у **Chol** она сдвинулась на -26 см^{-1} , а у гликозида не сместилась. Для полосы 1048 см^{-1} (колебания связей С–О в С–ОН) у гликозида **2** $\Delta\nu$ составило -5 см^{-1} . Кроме того, отмечены смещения некоторых полос поглощения связей СН как в спектрах гликозида, так и **Chol**. Так, например, полоса поглощения связей СН в группах CH_3 и CH_2 у индивидуального гликозида **2** при 1455 см^{-1} смещается в комплексе на -8 см^{-1} , а у **Chol** при 1461 см^{-1} – на -14 см^{-1} .

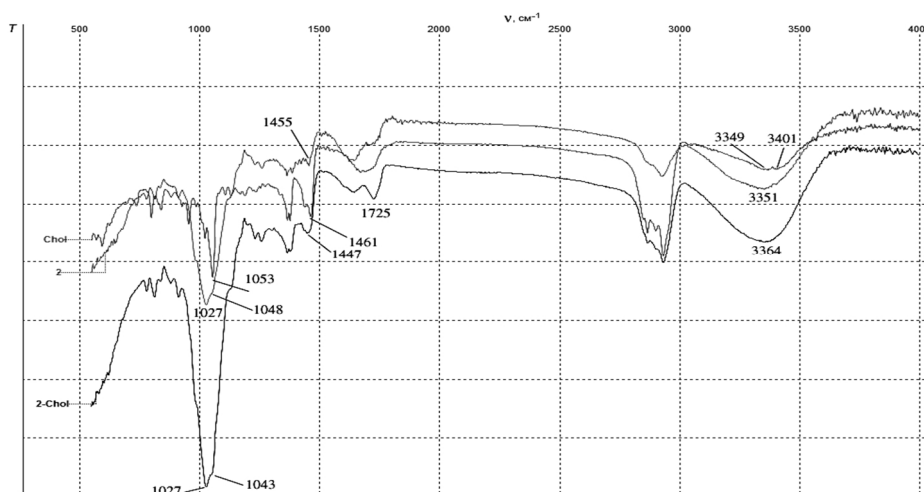


Рис. 5. ИК-спектры гликозида **2**, **Chol** и их комплекса (приставка НПВО)

В отличие от гликозидов **1** и **3**, в молекуле гликозида **2** отсутствует свободная карбоксильная группа, которая могла бы участвовать в связывании с **Chol**. Описанные выше изменения в спектрах могут быть вызваны образованием водородной связи между ОН-группой **Chol** и ОН-группами углеводных фрагментов гликозида **2** и гидрофобными взаимодействиями **Chol** с агликонной частью гликозида.

Выводы

1. Получены молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща 1–3 с **Chol**. Они образуются за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий, что было впервые установлено методом ИК-спектроскопии.

2. Состав комплексов, равный 1 : 1, установлен методом изомолярных серий. Для комплексов рассчитаны константы устойчивости: $K_{1-\text{Chol}} = (5.6 \pm 0.1) \times 10^4$, $K_{2-\text{Chol}} = (4.7 \pm 0.1) \times 10^4$ и $K_{3-\text{Chol}} = (6.0 \pm 0.6) \times 10^4$. Наиболее стабильны комплексы **Chol** с монодесмозидными гликозидами плюща 1 и 3.

Список литературы

1. Hostettmann K., Marston A. Saponins. Cambridge, 1995. 548 p.
2. Анисимов М.М., Чирва В.Я. О биологической роли тритерпеновых гликозидов // Успехи современной биологии. 1980. Т. 6. №3. С. 351–364.
3. Попов А.М. Механизмы биологической активности гликозидов женьшеня: сравнение с гликозидами голотурий // Вестник ДВО РАН. 2006. №6. С. 92–104.
4. Калинин В.И., Левин В.С., Стоник В.А. Химическая морфология: тритерпеновые гликозиды голотурий (*Holothuriodea, Echinodermata*). Владивосток, 1994. 284 с.
5. Kalinin V.I., Prokofieva N.G., Likhatskaya G.N., Schentsova E.B., Agafonova I.G., Avilov S.A., Drozdova O.A. Hemolytic activities of triterpene glycosides from the holothurian order dendrochirotida: Some trends in the evolution of this group of toxins // Toxicon. 1996. Vol. 34. N4. Pp. 475–483. DOI: 10.1016/0041-0101(95)00142-5.
6. Sidhu G.S., Oakenfull D.G. A mechanism for the hypocholesterolaemic activity of saponins // British Journal of Nutrition. 1986. Vol. 55. N3. Pp. 643–649. DOI: 10.1079/BJN19860070.

7. Lorent J., Le Duff C.S., Quetin-Leclercq J., Mingeot-Leclercq M.-P. Induction of highly curved structures in relation to membrane permeabilization and budding by the triterpenoid saponins, α - and δ -hederin // *The Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288. N20. Pp. 14000–14017. DOI: 10.1074/jbc.M112.407635.
8. Wojciechowski K., Orczyk M., Gutberlet T., Geue T. Complexation of phospholipids and cholesterol by triterpenic saponins in bulk and in monolayers // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2016. Vol. 1858. N2. Pp. 363–373. DOI: 10.1016/j.bbamem.2015.12.001.
9. Яковичин Л.А., Борисенко Н.И., Руднев М.И., Ветрова Е.В., Гришковец В.И. Самоассоциация и комплексообразование тритерпеновых гликозидов и холестерина // *Химия природных соединений*. 2010. №1. С. 45–48.
10. Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. М., 1983. 176 с.
11. Tschesche R., Wulff G. Konstitution und eigenschaften der saponine // *Planta Medica*. 1964. Vol. 12. N3. Pp. 272–292. DOI: 10.1055/s-0028-1100180.
12. Hostettmann K. Saponins with molluscicidal activity from *Hedera helix* L. // *Helvetica Chimica Acta*. 1980. Vol. 63. N60. Pp. 606–609. DOI: 10.1002/hlca.19800630307.
13. Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix* // *Phytochemistry*. 2000. Vol. 53. N8. Pp. 905–909. DOI: 10.1016/S0031-9422(99)00503-8.
14. Лолойко А.А., Гришковец В.И., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* III. Строение хедерозидов А₃, В, Е₂ и F из ягод плюща крымского // *Химия природных соединений*. 1988. №5. С. 721–726.
15. Гришковец В.И., Толкачева Н.В., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* VIII. Таурузиды F₁, F₂, F₃ и тритерпеноидный сульфат // *Химия природных соединений*. 1991. №6. С. 860–861.
16. Гришковец В.И., Сидоров Д.Ю., Яковичин Л.А., Арнаутов Н.Н., Шашков А.С., Чирва В.Я. 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* // *Химия природных соединений*. 1996. №3. С. 377–383.
17. Шашков А.С., Гришковец В.И., Лолойко А.А., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурузида E из листьев *Hedera taurica* // *Химия природных соединений*. 1987. №3. С. 363–366.
18. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах. К., 1955. 328 с.
19. Яковичин Л.А., Гришковец В.И., Клименко А.В., Дегтяр А.Д., Кучменко Е.Б. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща и солодки с доксорубицином // *Химико-фармацевтический журнал*. 2014. Т. 48. №6. С. 37–40. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-6-37-40.
20. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N. Molecular complexes of monoammonium glycyrrhizinate with alpha-hederin and hederasaponin C // *Letters in Organic Chemistry*. 2015. Vol. 12. N2. Pp. 109–114. DOI: 10.2174/1570178612666141230234729.
21. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I. Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules // *Studies in natural products chemistry*. 2018. Vol. 55. Pp. 351–383. DOI: 10.1016/B978-0-444-64068-0.00011-5.
22. Gluschenko O.Yu., Polyakov N.E., Leshina T.V. NMR relaxation study of cholesterol binding with plant metabolites // *Applied Magnetic Resonance*. 2011. Vol. 41. N2. Pp. 283–294. DOI: 10.1007/s00723-011-0258-9.
23. 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 // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. Vol. 36. N4. Pp. 915–919. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.08.021.
24. Хобза П., Заградник Р. Межмолекулярные комплексы. М., 1989. 376 с.

Поступила в редакцию 27 декабря 2017 г.

После переработки 4 июля 2018 г.

Принята к публикации 31 августа 2018 г.

Для цитирования: Яковичин Л.А., Гришковец В.И. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща с холестерином // *Химия растительного сырья*. 2018. №4. С. 133–140. DOI: 10.14258/jcprm.2018043607.

Yakovishin L.A.^{1*}, Grishkovets V.I.² MOLECULAR COMPLEXES OF IVY TRITERPENE GLYCOSIDES WITH CHOLESTEROL¹Sevastopol State University, ul. Universitetskaya, 33, Sevastopol, 299053 (Russia), e-mail: chemsevtu@rambler.ru²Taurida Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, pr. Vernadskogo, 4, Simferopol, 295007 (Russia)

Molecular complexes of cholesterol with dominant triterpene saponins from members of the ivy genus *Hedera* L. (*Araliaceae* Juss.) – monodesmosidic glycoside α -hederin (hederagenin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-arabinopyranoside) and bisdesmosidic glycoside 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) as well as with minor monodesmosidic glycoside hederoside F (hederagenin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-glucopyranoside) have been prepared. The complexation has been investigated by methods of isomolar series in the spectrophotometric version and FT-IR spectroscopy with a universal optical attenuated total reflection (ATR) accessory. It was shown that α -hederin, hederasaponin C and hederoside F form a 1 : 1 complexes with cholesterol, having a stability constants $(5.6\pm 0.1)\times 10^4$, $(4.7\pm 0.1)\times 10^4$ and $(6.0\pm 0.6)\times 10^4$ M⁻¹ respectively (in 70% aqueous ethanol at 25 °C). The constants are calculated on the basis of isomolar curves. The complexes of cholesterol with ivy monodesmosidic glycosides are more stable. Intermolecular interaction in the complexes is carried out by hydrogen bonds formation of type –C=O...H–O– (for monodesmosidic glycosides) and –(H)O...H–O– (for bisdesmosidic glycoside). Hydrophobic contacts of the aglycone part of glycosides (hederagenin) with a lipophilic cholesterol molecule are possible. As a result, changes in some frequencies of the absorption bands of CH bonds are observed, which was established by IR spectroscopy.

Keywords: triterpene glycosides, α -hederin, hederasaponin C, hederoside F, cholesterol, molecular complex, isomolar series, FT-IR-spectroscopy.

References

1. Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. Cambridge, 1995, 548 p.
2. Anisimov M.M., Chirva V.Ya. *Uspekhi sovremennoy biologii*, 1980, vol. 6, no. 3, pp. 351–364. (in Russ.).
3. Popov A.M. *Vestnik DVO RAN*, 2006, no. 6, pp. 92–104. (in Russ.).
4. Kalinin V.I., Levin V.S., Stonik V.A. *Khimicheskaya morfologiya: triterpenovyye glikozidy goloturiy (Holo-thuriodea, Echinodermata)*. [Chemical morphology: triterpene glycosides holothurians (Holothuriodea, Echinodermata)]. Vladivostok, 1994, 284 p. (in Russ.).
5. Kalinin V.I., Prokofieva N.G., Likhatskaya G.N., Schentsova E.B., Agafonova I.G., Avilov S.A., Drozdova O.A. *Toxicol.*, 1996, vol. 34, no. 4, pp. 475–483. DOI: 10.1016/0041-0101(95)00142-5
6. Sidhu G.S., Oakenfull D.G. *British Journal of Nutrition*, 1986, vol. 55, no. 3, pp. 643–649. DOI: 10.1079/BJN19860070.
7. Lorent J., Le Duff C.S., Quetin-Leclercq J., Mingeot-Leclercq M.-P. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, no. 20, pp. 14000–14017. DOI: 10.1074/jbc.M112.407635.
8. Wojciechowski K., Orczyk M., Gutberlet T., Geue T. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, 2016, vol. 1858, no. 2, pp. 363–373. DOI: 10.1016/j.bbmem.2015.12.001.
9. Yakovishin L.A., Borisenko N.I., Rudnev M.I., Vetrova Ye.V., Grishkovets V.I. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2010, no. 1, pp. 45–48. (in Russ.).
10. *Khimicheskii analiz lekarstvennykh rasteniy* [Chemical analysis of medicinal plants], ed. N.I. Grinkevich, L.N. Safironich, Moscow, 1983, 176 p. (in Russ.).
11. Tschesche R., Wulff G. *Planta Medica.*, 1964, vol. 12, no. 3, pp. 272–292. DOI: 10.1055/s-0028-1100180.
12. Hostettmann K. *Helvetica Chimica Acta*, 1980, vol. 63, no. 60, pp. 606–609. DOI: 10.1002/hlca.19800630307.
13. Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. *Phytochemistry*, 2000, vol. 53, no. 8, pp. 905–909. DOI: 10.1016/S0031-9422(99)00503-8.
14. Loloyko A.A., Grishkovets V.I., Shashkov A.S., Chirva V.Ya. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 1988, no. 5, pp. 721–726. (in Russ.).
15. Grishkovets V.I., Tolkacheva N.V., Shashkov A.S., Chirva V.Ya. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 1991, no. 6, pp. 860–861. (in Russ.).
16. Grishkovets V.I., Sidorov D.Yu., Yakovishin L.A., Arnautov N.N., Shashkov A.S., Chirva V.Ya. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 1996, no. 3, pp. 377–383. (in Russ.).
17. Shashkov A.S., Grishkovets V.I., Loloyko A.A., Chirva V.Ya. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 1987, no. 3, pp. 363–366. (in Russ.).
18. Babko A.K. *Fiziko-khimicheskii analiz kompleksnykh soyedineniy v rastvorakh*. [Physico-chemical analysis of complex compounds in solutions.]. Kiev, 1955, 328 p. (in Russ.).
19. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Klimentenko A.V., Degtyar A.D., Kuchmenko Ye.B. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2014, vol. 48, no. 6, pp. 37–40. (in Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-6-37-40.
20. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N. *Letters in Organic Chemistry*, 2015, vol. 12, no. 2, pp. 109–114. DOI: 10.2174/1570178612666141230234729.
21. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I. *Studies in natural products chemistry*, 2018, vol. 55, pp. 351–383. DOI: 10.1016/B978-0-444-64068-0.00011-5.

* Corresponding author.

22. Gluschenko O.Yu., Polyakov N.E., Leshina T.V. *Applied Magnetic Resonance*, 2011, vol. 41, no. 2, pp. 283–294. DOI: 10.1007/s00723-011-0258-9.
23. Hu Y.-J., Liu Y., Wang J.-B., Xiao X.-H., Qu S.-S. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004, vol. 36, no. 4, pp. 915–919. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.08.021.
24. Khobza P., Zagradnik R. *Mezhmolekulyarnyye komplekсы*. [Intermolecular complexes]. Moscow, 1989, 376 p. (in Russ.).

Received December 27, 2017

Revised July 4, 2018

Accepted June 18, 2018

For citing: Yakovishin L.A., Grishkovets V.I. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2018, no. 4, pp. 133–140. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2018043607.