

УДК 547.918:543.422:615.4

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС ТРИТЕРПЕНОВОГО ГЛИКОЗИДА $\alpha$ -ХЕДЕРИНА С СИЛДЕНАФИЛОМ (ВИАГРОЙ)

Яковишин Л.А., Рубинсон М.А., Кузнецова А.Л., Гришковец В.И., Корж Е.Н.

$\alpha$ -Хедерин (сапидозид А, калопанакс сапонин А), представляющий собой 3-О- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-О- $\alpha$ -L-арабинопиранозид хедерагенина, является одним из самых распространенных тритерпеновых гликозидов растений семейства аралиевых (*Araliaceae* Juss.). Он найден в *Aralia elata*, *Kalopanax pictus*, *Kalopanax septemlobus*, *Polyscias dichroostachya*, *Acanthopanax sieboldianus*, *Hedera nepalensis*, *Hedera rhombea*, *Hedera helix*, *Hedera taurica* и *Hedera canariensis* [1 – 4].  $\alpha$ -Хедерин входит в состав таких широко известных лекарственных препаратов для лечения кашля как геделикс [5, 6] и проспан [5, 7], созданных на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix*.

Комплексообразование тритерпеновых гликозидов с биологически активными веществами, в том числе и лекарственными препаратами, в отличие от стероидных гликозидов, остается еще малоизученным. Получены комплексы тритерпеновых гликозидов с холестерином [1], протеиногенными аминокислотами [8] и сульфаниламидами и анальгетиками [9].

Задачей настоящей работы является изучение молекулярного комплекса  $\alpha$ -хедерина с силденафилом. Цитрат силденафила (виагра, дженагра) наиболее распространенный лекарственный препарат для лечения эректильной дисфункции [10, 11]. Силденафил также является действующим веществом нового средства для лечения пульмонарной артериальной гипертензии *tevatio*. Взаимодействие силденафила с лекарственными веществами других фармакологических групп остается еще малоизученным. Недавно получен молекулярный комплекс силденафила с ацетилсалициловой кислотой [12].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Выделение и анализ  $\alpha$ -хедерина.** Для получения комплексов использовали  $\alpha$ -хедерин, выделенный нами из плющей крымского *Hedera taurica* Сарт. и канарского *Hedera canariensis* Willd., по методике, приведенной в работах [3, 4]. ТСХ проводили на аналитических пластинках Sorbfil (Российская Федерация) марки ПТСХ-П-А-УФ-254 с размерами частиц силикагеля 5–7 мкм (тип сорбента СТХ-1А). Использовали системы растворителей  $\text{CHCl}_3$ – $\text{CH}_3\text{OH}$ –25 % водный  $\text{NH}_3$  (100:20:3 и 100:30:5). Проявитель – 0,2 % раствор *para*-оксибензальдегида в 2 н.

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [13]. Хроматограммы нагревали до 100°C. R<sub>f</sub> 0.12 и 0.49 (соответственно в указанных выше системах растворителей).

**Выделение и анализ сildenaфила.** Таблетки лекарственного средства виагра (производитель фирма Pfizer PGM, Франция; UA/0313/01/02) измельчали после удаления оболочки и извлекали сildenaфил 3,5 % водным раствором аммиака. Смесь фильтровали, к фильтрату добавляли хлороформ и хлороформный раствор препаративно разделяли на силикагеле КСК (фракция 5–17 мкм, LaHema, Чехия) при элюировании метанолом. ТСХ-анализ проводили на пластинках Sorbfil (элюент метанол). Сildenaфил детектировали с помощью источника УФ-излучения (R<sub>f</sub> 0.6).

**Получение комплекса.** Комплекс получали путем смешивания метанольных растворов, содержащих по 1 ммоль α-хедерина и сildenaфила. Полученную смесь выдерживали при 40–50°C в течение 1,5 часов при постоянном перемешивании. Метанол отгоняли в вакууме.

**ИК-спектр α-хедерина** (КВг, ν, см<sup>-1</sup>): 3400 (ОН), 2900 (СН), 1610 (СО), 1410 (СО), 1250–1410 (СН<sub>3</sub>), 1040 (С–О–С, С–ОН).

**ИК-спектр сildenaфила** (КВг, ν, см<sup>-1</sup>): 3390 (NH), 2910 (СН), 2850 (NH), 2785 (СН<sub>3</sub>N), 2350 (NH), 1670 (СО), 1565 (NH), 1550 (Ar), 1445 (Ar), 1375 (Ar), 1340 (SO), 1275 (С–О–C<sub>Ar</sub>), 1238 (NH), 1140 (SO), 1050 (CN), 1015 (Ar), 920 (SN), 815 (C<sub>Ar</sub>H), 775 (C<sub>Ar</sub>H), 725 (C<sub>Ar</sub>H), 675 (C<sub>Ar</sub>H), 560 (CS).

**ИК-спектр комплекса α-хедерина и сildenaфила** (КВг, ν, см<sup>-1</sup>): 3360 (ОН и NH), 1675–1680 (СО), 2910 (СН), 2745 (СН<sub>3</sub>N), 2330 (NH), 1575 (NH), 1550 (Ar), 1445 (Ar), 1440 (СО), 1380 (Ar), 1350 (SO), 1270 (С–О–C<sub>Ar</sub>), 1238 (NH), 1125 (SO), 1038 (С–О–С, С–ОН), 812 (C<sub>Ar</sub>H), 775 (C<sub>Ar</sub>H), 725 (C<sub>Ar</sub>H), 672 (C<sub>Ar</sub>H), 555 (CS).

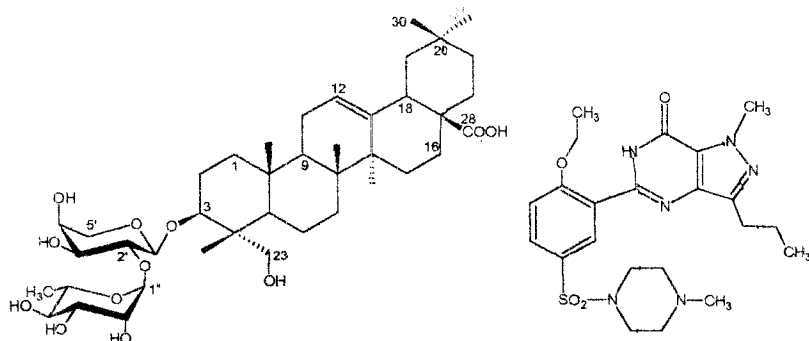
ИК-спектры получали на приборе «Specord» IR 75 в таблетках с КВг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для извлечения сildenaфила из готовой лекарственной формы использовали стандартную методику выделения и очистки алкалоидов. Измельченный лекарственный препарат обрабатывали 3,5 % водным раствором аммиака. Полученную смесь фильтровали и к фильтрату добавляли хлороформ. Жидкости смешивали и после расслоения хлороформный слой наносили на колонку с SiO<sub>2</sub> и элюировали метанолом. Комплекс сildenaфила и α-хедерина получали путем смешивания эквимолярных количеств веществ. Взаимодействие сildenaфила с α-хедерином подтверждали данными ИК-спектроскопии.

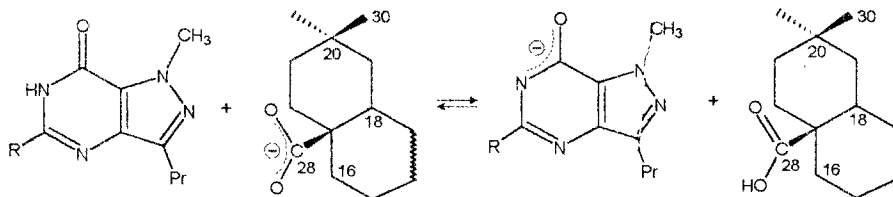
В ИК-спектре гликозида легко идентифицированы сигналы, относящиеся к асимметричным (1610 см<sup>-1</sup>) и симметричным (1410 см<sup>-1</sup>) валентным колебаниям группы СО, положение которых указывает на ионизированное состояние карбоксильной группы агликонной части [1]. В области 3400 см<sup>-1</sup> обнаружена широкая интенсивная полоса валентных колебаний ассоциированных ОН-групп. Валентные колебания связей с участием атомов кислорода (С–О–С, С–ОН) находятся при 1040 см<sup>-1</sup>. Связи СН поглощают при 2900 см<sup>-1</sup> (валентные колебания).

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС ТРИТЕРПЕНОвого ГЛИКОЗИДА



Для ИК-спектра сildenaфила характерны интенсивная полоса поглощения группы CO с участием связей CN, C–C–O и C–N–C – полоса «амид I» при  $1670\text{ см}^{-1}$ , широкая полоса в области  $3390\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания связи NH) и интенсивная полоса «амид II» при  $1565\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания связи NH). Полосы поглощения, связанные с колебаниями связей с атомом серы, обнаружены при  $1340$  (асимметричные колебания связей SO),  $1140$  (симметричные колебания связей SO),  $920$  (валентные колебания связи SN) и  $560\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания связи CS). Валентные колебания связей CH проявляются при  $2910\text{ см}^{-1}$ .

В ИК-спектре комплекса полосы поглощения групп CO гликозида и сildenaфила находятся в области  $1675\text{--}1680\text{ см}^{-1}$ . Таким образом, наблюдается смещение полосы поглощения группы CO  $\alpha$ -хедерина в комплексе на  $+65\text{--}70\text{ см}^{-1}$  по сравнению с индивидуальным соединением, свидетельствующее о некотором уменьшении степени ионизации группы COOH гликозида. Возможно, это объясняется протонным обменом между анионами, в результате чего полоса поглощения CO-группы сildenaфила смещается в спектре комплекса на  $-5\text{--}10\text{ см}^{-1}$ .



При анализе спектральных данных комплекса также обнаружено уменьшение частот валентных колебаний OH- и NH-групп на  $30\text{--}40\text{ см}^{-1}$ , повышение частоты амидной полосы II на  $10\text{ см}^{-1}$  и изменение частот поглощения  $\nu_{as}(SO)$  на  $+10$  и  $\nu_s(SO)$  на  $-15\text{ см}^{-1}$  по сравнению с исходными лигандами. Это указывает на возможную ассоциацию молекул также и за счет образования межмолекулярных водородных связей с участием OH-групп гликозида и NH- и SO-групп сildenaфила.

### ВЫВОДЫ

1. Впервые получен комплекс тритерпенового гликозида  $\alpha$ -хедерина с сildenaфилом (виагрой).

2. Комплексообразование силденафила с  $\alpha$ -хедерином подтверждено данными ИК-спектроскопии. Сделано предположение об участии в комплексообразовании OH-, CO-, COOH-, NH- и SO- групп.

### Список литературы

1. Hostettmann K., Marston A. Saponins. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
2. Деканосидзе Г.Е., Чирва В.Я., Сергиенко Т.В. Биологическая роль, распространение и химическое строение тритерпеновых гликозидов. – Тбилиси: Мецниереба, 1982. – 349 с.
3. Пашков А.С., Гришковец В.И., Лолойко А.А., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* L. Строение таурсида E из листьев *Hedera taurica* //Химия природ. соедин. – 1987. – № 3. – С. 363-366.
4. Гришковец В.И., Сидорюв Д.Ю., Яковичин Л.А., Арнаутов Н.Н., Пашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* L. 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, L-H<sub>1</sub>, L-H<sub>2</sub> и L-I из листьев *Hedera canariensis* //Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377-383.
5. Зузук Б.М., Кулик ?.В., Зузук Л. И. Плющ выходящий *Hedera helix* L. //Провизор. – 2003. – № 12. – С. 13-14.
6. Яковичин Л.А., Гришковец В.И. Комплекс тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата Hedelix® //Химия природ. соедин. – 2003. – № 5. – С. 417-418.
7. Яковичин Л.А., Вожжова М.А., Кузнецова А.Л., Гришковец В.И. Исследование тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата проспан® //Журнал орг. и фарм. химии. – 2005. – Т. 3, вып. 1 (9). – С. 57-59.
8. Яковичин Л.А., Луговкин А.М., Маркова П.А. Комплексообразование тритерпенового гликозида  $\alpha$ -хедерина с алифатическими протеиногенными аминокислотами // Материалы II Международн. конф. «Лесные биологически активные ресурсы». – Хабаровск (Россия). – 2004. – С. 219-222.
9. Далимов Д.Н., Исаев Ю.Г., Сайиткулов А.М. Молекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с некоторыми лекарственными средствами и их интерфериндирующая активность // Химия природ. соедин. – 2001. – № 2. – С. 132-134.
10. Drewes S.E., Gorge J., Kuan F. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity //Phytochemistry. – 2003. –Vol. 62. – P. 1019-1025.
11. Возианов О.Ф., Горпинченко Г.І., Бойко М.І. Застосування віагри у лікуванні пацієнтів з еректильною дисфункцією / Урологія. – 2000. – № 4. – С. 60-65.
12. Яковичин Л.А., Кузнецова А.Л., Вожжова М.А. Молекулярный комплекс силденафила (виагры) с аспирином / Материалы Iсеукраин. науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы теоретической и прикладной физики и биофизики. Физика. Биофизика – 2005». – Свастополь (Украина). – 2005. – С. 135-137.
13. Яковичин Л.А. Детектирующие реагенты для ТСХ тритерпеновых гликозидов //Химия природ. соедин. – 2003. – № 5. – С. 419-420.

Поступило в редакцию 01.03.2006