

Л. И. СТРИГИНА, Т. М. РЕМЕННИКОВА, Ю. Н. ЕЛЬКИН,
А. К. ДЗИЗЕНКО, В. В. ИСАКОВ, член-корреспондент Г. Б. ЕЛЯКОВ

О ПОЛУЧЕНИИ НАТИВНОГО АГЛИКОНА ПАНАКСОЗИДА А ИЗ PANAX GINSENG С. А. MEYER С ПОМОЩЬЮ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА

Химическое строение физиологически активных гликозидов женьшеня *Panax ginseng* С. А. Мейер интенсивно изучалось в течение ряда лет нами (¹⁻⁷) и группой японских химиков (^{8, 10}). Однако до настоящей работы ни одной из групп исследователей не удавалось получить нативные агликоны указанных гликозидов ферментативным гидролизом. Последнее весьма важно из-за высокой лабильности агликонов в присутствии кислот, обычно используемых для расщепления гликозидных связей (^{2, 6}), что проявляется в образовании артефактных агликонов. Обнаружение среди последних веществ, имеющих C_{20} - OSn_3 -группы, отсутствующую в исходных гликозидах, делает вероятным обращение конфигурации у соседнего C_{17} -асимметрического центра в ходе гидролиза.

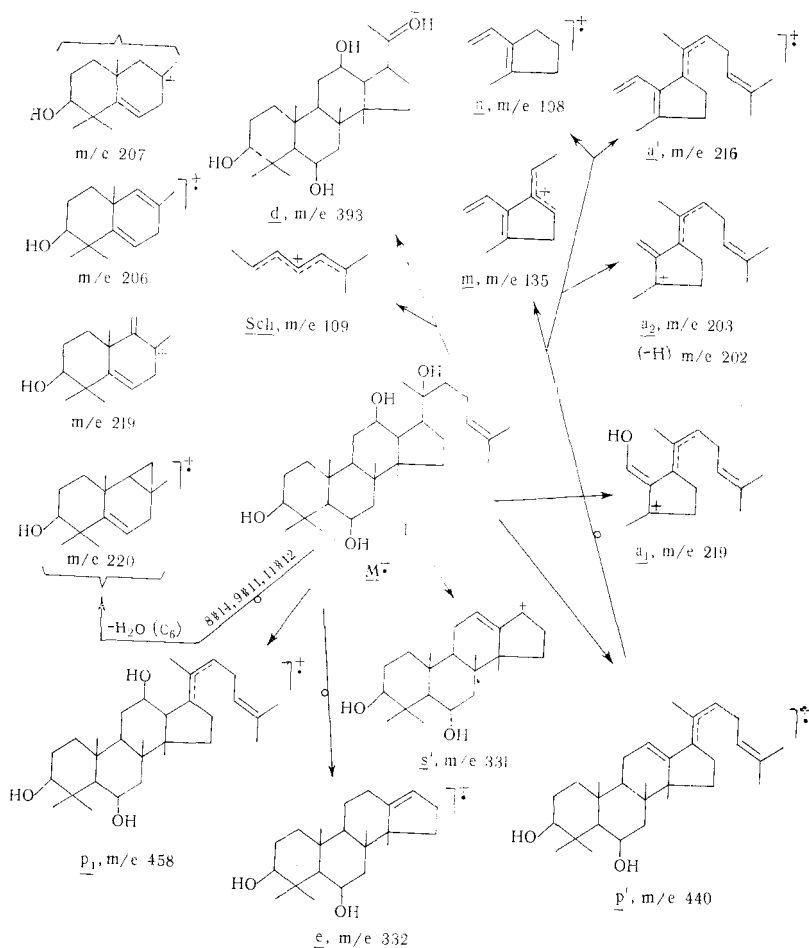
Об актуальности этой проблемы свидетельствует недавняя попытка Иоснока (⁹) получить нативный агликон при ферментации гликозидов женьшеня с помощью культуры почвенных бактерий.

Недавно мы сообщили (¹¹), что для гидролитического расщепления гликозидов с тритерпеновыми агликонами тетрациклического и пентациклического ряда с успехом может быть использовано инкубирование с гомогенатом печени и пищеварительным соком улитки *Eulota maackii*. Сейчас мы сообщаем о впервые осуществленном ферментативном расщеплении панаксозида А — тритерпенового гликозида из женьшеня (¹) после 30-дневного инкубирования с пищеварительным соком улитки *Eulota maackii*. В результате нами были получены прогенины (II) и нативный агликон (I), который по результатам сравнения соответствующих дигидро-трикетонов отличается от ранее полученного Шибата с сотрудниками (⁸) после распада гинзенозида $R_g - 1$ (= панаксозид А) по Смыту и последующего гидролиза $2N H_2SO_4$ при комнатной температуре 20S-протопанаксатриола. Мы надеемся, что изучение нативного агликона, полученного ферментативным путем, поможет внести ясность в вопрос о конфигурации боковой цепи дам-марановых тритерпеноидов. Последняя сейчас взята под сомнение (¹⁰).

Хроматографическая очистка продуктов ферментализа дала I в виде игловатых кристаллов с т. пл. 189–192° (бензол), $[\alpha]_D^{20} + 46,07$ (EtOAc), п.-к. спектр (CH_2Cl_2): 3600 (ОН), 3385 cm^{-1} (H-связанный ОН). В масс-спектре I (рис. 1) обнаружены пики понов, образованных из M^+ в результате потери C_{20} -ОН (m/e 458) и последующей потери C_{12} -ОН (m/e 440). Основные пики отвечают фрагментам, представленным на схеме 1, пути образования которых установлены нами ранее (^{1, 7}).

В я.м.р. ($CDCl_3$) спектре I имеются сигналы пяти угловых метильных групп δ (м.д.): 0,91 (6H), 0,97 (3H), 1,05 (3H), 1,17 (3H), химические сдвиги которых практически совпадают с таковыми агликонов ряда А (⁵). Значения химических сдвигов метильных групп боковой цепи I указывают на наличие кислородной функции при C_{20} δ (м.д.): 1,25 (3H) и $\Delta 24$ двойной связи δ (м.д.): 1,61 (3H), 1,68 (3H). Протон при C_{21} дает широкий сигнал при δ 5,23 (м.д.). Протоны, стоящие при гидроксильных группах, дают сигналы δ (м.д.): 4,14 (1H— C_6), 3,57 (1H— C_{12}), 3,18 (1H— C_3). На основании

Схема 1



этих данных нативному агликону (I) отвечает структура I, 20 β (OH)-конфигурация которой соответствует ранее полученному 20S-протопанаксатриолу (⁸). Прямое сравнение полученного нами нативного агликона (I) и 20S-протопанаксатриола не было проведено из-за отсутствия заведомого образца последнего, который к тому же не получен в кристаллическом виде (⁸). Следует отметить высокую лабильность агликона I. Так, с помощью тонкослойной хроматографии в кристаллическом образце I, в течение недели стоявшем на свету, было обнаружено наличие более и менее полярных веществ. В дальнейшем, учитывая это, все операции, связанные с определением физико-химических констант, снятием спектров и получением производных (гидрирование, окисление), проводили сразу после получения хроматографически однородного образца и в отсутствие агентов содержащих кислоты. Гидрирование I в присутствии катализатора Вильштеттера дало дигидро-1 (III) в виде игольчатых кристаллов с т. пл. 231–4° (Me–CO–Me), $[\alpha]_D^{20} + 34,1$ (Меон), я.м.р. (CDCl₃) δ (м.д.): 0,85 (6H, $J = 6$ гц), 0,90 (6H), 0,95 (3H), 1,03 (3H), 1,14 (3H), 1,21 (3H) 4,14 (1H–C₆), 3,57 (1H–C₁₂), 3,18 (1H–C₃). Масс-спектр III идентичен ранее опубликованным масс-спектрам агликонов, полученных из дигидропанаксозида А после кислотного гидролиза (⁷). Прямую идентификацию III с 20S-дигидропротопанаксатриолом провести нельзя, так как последний в кристаллическом виде также получен не был (⁸). Окисление III хромовым ангидридом в пиридине дало кетон (IV) в виде плотных кристаллов с т. пл. 166–169° (EtOAc), $[\alpha]_D^{20} + 5,33$ (EtOAc), и.к. (DMSO): 3612 (OH),

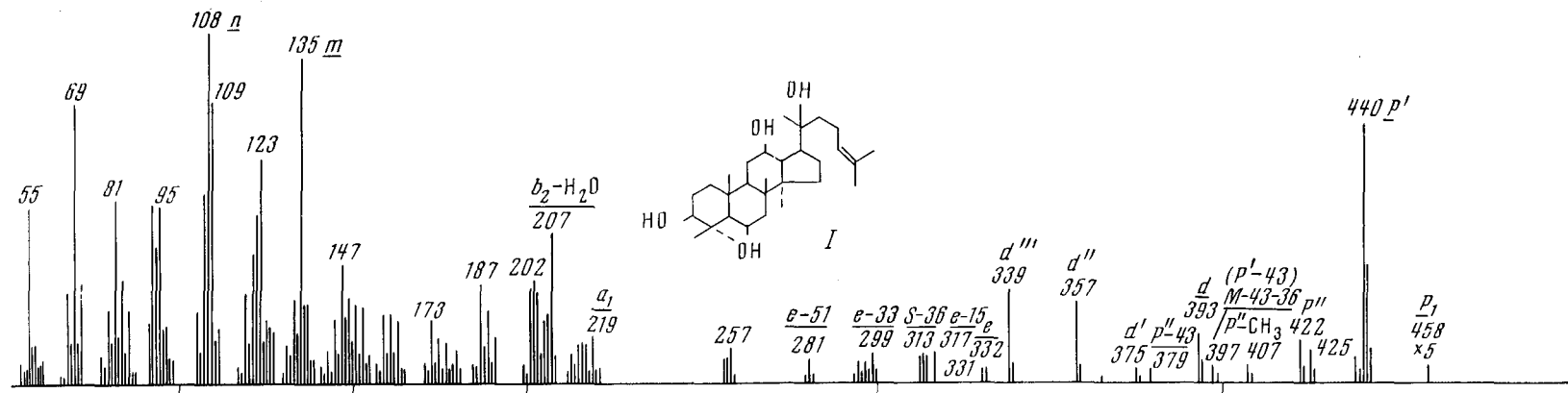


Рис. 1

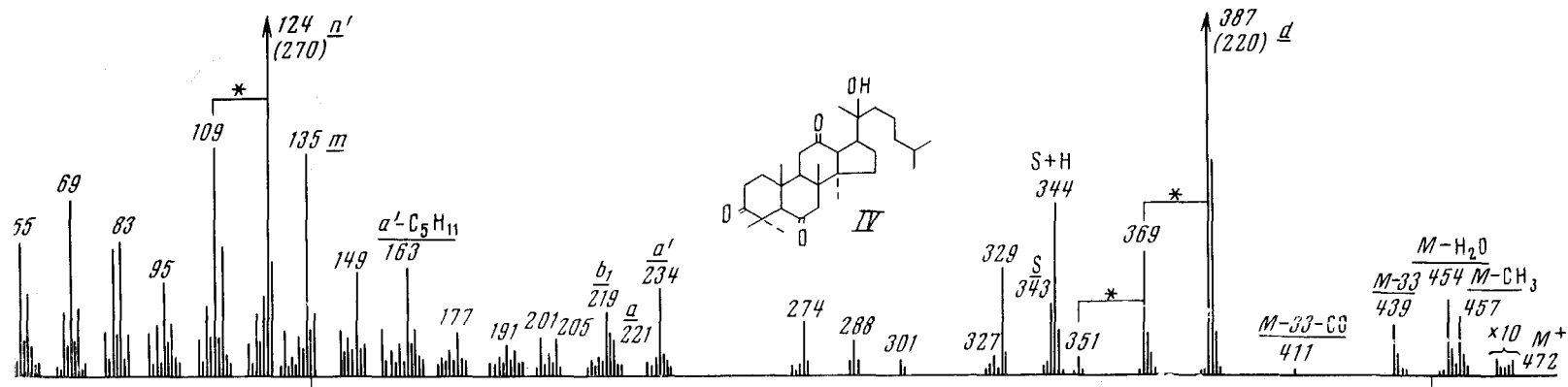


Рис. 2

3445 (водородная связь), 1700 (C=O), 1725 cm^{-1} (C=O); я.м.р. (CDCl_3) δ (м.д.): 0,83 (6H, $J=6$ гц), 0,88 (3H), 1,05 (3H), 1,08 (3H), 1,21, 1,44 (9H), 2,94 (1H— C_{13} , $J=9,6$ гц). В масс-спектре IV (рис. 2) обнаружен пик молекулярного иона M^+472 , M^+-CH_3 (m/e 457), $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ (m/e 454), обусловленные потерей CH_3-21 и $\text{C}_{20}-\text{OH}$. Масс-спектр IV характеристичен и сходен со спектром 20S-дигидропротопапанаксатриона-3,6,12, любезно присланного нам проф. Шибата. Однако соотношение интенсивностей пиков ионов $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ($\text{C}_{20}-\text{OH}$) и M^+-CH_3 (C_{21}); n и d ; S + H и S для обоих соединений различно, что может быть обусловлено конфигурацией при C_{17} . Сравнение IV с образцом 20S-дигидропротопапанаксатриона-3,6,12 показало, что оба соединения имеют одинаковую величину R_f при тонкослойной хроматографии на SiO_2 в системе бензол — этилацетат (3:1), но дают депрессию точки плавления смешанной пробы (т. пл. образца 20S-дигидропротопапанаксатриона-3,6,12 (⁸) 153—157°; т. пл. смешанной пробы 145—155°).

Просопогенин II т. пл. 171,5—174,5° (EtOAc), $[\alpha]_D^{20} + 40,93$ (MeOH) при кислотном гидролизе отщеплял глюкозу. Ацетат II (V) т. пл. 206—210° (EtOH), $[\alpha]_D^{20} + 21,1$ (EtOAc), н.-к. (CCl_4): OH отсутствует; я.м.р. (CDCl_3) δ (м.д.): 0,89 (3H), 0,91 (3H), 0,95 (3H), 0,97 (3H), 1,07 (3H), 1,55 (3H), 1,60 (3H), 3,67 (1H— C_5'), 4,13 (3H— C_1' , C_6'), 4,5—5,2 (7H— C_3 , C_6 , C_{24} , C_2' , C_3' , C_4'), где C' — атомы глюкопирапозного кольца. При использовании интенсивного перемешивания ферментативное расщепление панаксозида А происходит в течение недели. Однако в этом случае кроме I и II были получены агликон VI т. пл. 128—132° (MeOH), $[\alpha]_D^{20} + 116,03$ (EtOAc), н.-к. (CH_2Cl_2): 3600 (OH), 3385 (H-связанный OH), 1708 cm^{-1} (C=O), я.м.р. (CDCl_3) δ (м.д.): 0,77 (3H), 0,92 (3H), 1,03 (3H), 1,19 (3H), 1,32 (3H), 1,65 (3H), 1,70 (3H), 3,55 (1H— C_{12}), 4,08 (1H— C_6), 5,21 (1H— C_{24}) и соответствующий ему просопогенин (VII), $[\alpha]_D^{20} + 105,16$ (MeOH); ацетат VII (VIII), $[\alpha]_D^{20} + 127,3^\circ$ (EtOAc), я.м.р. (CDCl_3) δ (м.д.): 0,77 (3H), 0,93 (3H), 1,04 (6H), 1,14 (3H), 1,23 (3H), 1,55 (3H), 1,60 (3H), 3,67 (1H— C_5'), 4,13 (3H— C_1' , C_6'), 4,5—5,2 (6H— C_6 , C_{12} , C_2' , C_3' , C_4'). Из я.м.р. спектра VI и VIII следует, что эти соединения образовались из I и II соответственно в результате окисления $3\beta(\text{OH})$ в присутствии ферментов пищеварительного сока улитки. Исследование стереохимии продуктов ферментализа продолжается.

Институт биологически активных веществ
Дальневосточного научного центра
Владивосток

Поступило
23 X 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Г. Б. Еляков, Л. И. Стригина и др., Изв. АН СССР, ОХН, 1962, 2054. ² Г. Б. Еляков, Л. И. Стригина, Н. К. Кочетков, ДАН, 158, 892 (1964). ³ Г. В. Еляков, L. I. Strigina et al., Tetrahedron, 24, 5483 (1968). ⁴ А. К. Дзизенко, Ю. Н. Елькин и др., ДАН, 173, 1080 (1967). ⁵ Л. И. Стригина, Г. Б. Еляков, А. К. Дзизенко, Химия природн. соедин., 6, 352 (1968). ⁶ Г. В. Еляков, L. I. Strigina et al., Tetrahedron Letters, № 47, 3591 (1964). ⁷ Ю. Н. Елькин, А. К. Дзизенко, Г. Б. Еляков, Химия природн. соедин., 3, 286 (1971). ⁸ Y. Nagai, O. Tanaka, S. Shibata, Tetrahedron, 27, 881 (1971). ⁹ Y. Yostoka et al., Abstr. of VIII Intern. Symp. on the Chemistry of Natural Products, New Delhi, 1972, p. 171. ¹⁰ O. Tanaka, T. Tanaka et al., Tetrahedron Letters, № 40, 4235 (1968). ¹¹ Л. И. Стригина. Тез. докл. V Всесоюзн. конфер. по химии и биохимии углеводов, «Наука», 1972, стр. 139.