

Э. П. Кемертелидзе, М. М. Бенидзе, А. В. Схиртладзе

**СТЕРОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *Yucca Gloriosa* L.,
ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ГРУЗИИ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

Институт фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

В Восточной Грузии созданы плантации *Yucca gloriosa* L. — юкки славной — источника сапогенина тигогенина, сырья для синтеза стероидных гормональных препаратов 5 α -ряда. Подсохшие на нижних ярусах живого растения листья содержат только спиростаноловые гликозиды. Из них выделены доминирующие компоненты юккалоизиды А, В, С, а также новое соединение следующей структуры 3-О- α -L-рамнопиранозил(1 \rightarrow 4)-О- β -D-ксилопиранозил(1 \rightarrow 3)-О-[β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 2)]-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 4)-О- β -D-галактопиранозид 25R, 5 α -спиростан-3 β -ол. На основе суммы гликозидов, подсохших на живом растении листьев, приготовлено предполагаемое антимикозное средство наружного применения под названием “глюриофуцин”.

Ключевые слова: стероидные соединения из *Yucca Gloriosa* L., получение, применение.

Еще в 70-х гг. прошлого столетия в институте фармакохимии АН Грузии было показано, что среди 12 видов юкк, завезенных на территорию республики, особое внимание привлекает *Yucca gloriosa* L. — юкка славная (ЮС), содержащая стероидные гликозиды, производные в основном одного генина — тигогенина, что и обусловило легкость его выделения из сырья [1]. Совместно с Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом (ВНИХФИ) тигогенин был превращен в ключевые продукты синтеза стероидных гормональных препаратов — ацетат 5 α -прегн-16-ен-3 β -20-она и ацетат 5 α -андростан-3 β -ол-17-она [2 – 4]. Из последних синтезированы мегандростеренол, дигидротестостерон и его эфиры, алтезин и др. Изоникотилпроизводные тигогенина проявляют антитуберкулезную активность [5, 6]. На основе тигогенина по упрощенной схеме осуществлен синтез 5 α -андростан-3 β -17-диола (3 β -адиол), ингибирующего рост опухолей простаты [7]. Тигогенин был признан рентабельным сырьем для синтеза стероидов 5 α -ряда.

В работе [8] изучены биологические особенности роста и развития ЮС, разработаны весьма эффективные способы ее вегетативного размножения, в Восточной Грузии разведены плантации ЮС на площади в 190 га. ЮС — чрезвычайно жизнеспособная, морозо- и засухоустойчивая культура; обильно цветущее отличное декоративное растение.

Листья и цветки ЮС имеют почти одинаковый состав стероидов. Из листьев изолирован новый агликон “юккагенон” — 25R,5 α -спиростан-3-он [9] и новые гликозиды “юккалоизиды” А, В, С, для которых предложены структуры:

А — 3-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 2)-О- β -D-галактопиранозид 25R,5 β -спиростан-3 β -ол;

В — 3-О- α -L-рамнопиранозил(1 \rightarrow 4)-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 3)-О-[β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 2)]-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 4)-О- β -D-галактопиранозид 25R,5 α -спиростан-3 β -ол;

С — 3-О- α -L-рамнопиранозил(1 \rightarrow 4)-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 3)-О-[β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 3)-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 2)]-О- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 4)-О- β -D-галактопиранозид 25R,5 α -спиростан-3 β -ол [10, 11].

Стероидные гликозиды ЮС нашли применение в аллелопатии. Приготовленный из цветков суммарный препарат Алексин, содержащий до 50 % фуру- и спиростаноловых гликозидов, характеризуется мембранотропной активностью, включается в метаболические процессы и, по всей вероятности, выполняет функцию биорегулятора обмена веществ растений. Предпосевная обработка семян или опрыскивание саженцев низкими концентрациями (0,0025 – 0,005 %) водного раствора Алексина на 20 – 55 % увеличивает урожайность пшеницы, ячменя, фасоли, сои, томатов и картофеля. В то же время улучшается качество и обеспечивается получение экологически чистой продукции. Алексин прошел государственную регистрацию и налажен его выпуск [12].

Имеющиеся сведения об антимикробной и фунгицидной активности стероидных гликозидов и их использование в качестве консервантов пищевых продуктов [13, 14] дали нам основание провести исследования ЮС в данном направлении. С этой целью гликозиды препарата алексин колоночным хроматографированием разделяли на спиростаноловую и фурустаноловую фракции, изолировали также доминирующие компоненты — юккалоизиды В и С. Их фунгицидное действие в отношении 18 патогенных для человека дрожжевых штаммов, дерматофитов и нитевидных грибов изучали в опытах *in vitro* в лаборатории ботаники, криптогамии и молекулярной биологии фармацевтического факультета Марсельского института Средиземноморского университета. Минимальная фунгицидная концентрация (МФК) определялась по методу разведения в агаре [15]. Алексин проявил активность в отношении большинства тестируемых штаммов, однако наиболее эффективно действовал на дерматофи-

ты (MFC 15,6 мкг/мл). Фунгицидное действие спиро-
 станоловой фракции оказалось намного раз сильнее,
 чем у алексина и MFC находится в пределах
 3,9 – 15,6 мкг/мл, кроме *Candida lusitania* и *C. kefir*.
 MFC юккалоизидов В и С в отношении всех штаммов
 колеблется в диапазоне 0,39 – 6,25 мкг/мл и прибли-
 жается к таковой препаратов сравнения амфотерицина
 В и кетоконазола. Фурустаноловая фракция гликози-
 дов фунгицидную активность не проявляет [16].

Листья нижних ярусов куста ЮС на 3 – 4 году жиз-
 ни подсыхают. При профилактическом уходе за расте-
 нием их обрезают и выбрасывают. Наши наблюдения
 показали, что подсыхшие на живом растении листья
 содержат только спиростаноловые гликозиды. По всей
 вероятности, фурустанолы в процессе высыхания пре-
 вращаются в соответствующие спироформы. Прини-
 мая во внимание фунгицидную активность именно
 спиростаноловых гликозидов и наличие их источни-
 ков в виде бросовых отходов плантаций ЮС, мы про-
 вели работу по выделению и изучению гликозидов
 данного сырья.

Экспериментальная химическая часть

Измельченные подсыхшие листья освобождали от
 липофильных веществ форэкстракцией хлороформом,
 а затем трехкратно извлекали спиртом при нагревании
 на водяной бане. Объединенные спиртовые экстракты
 фильтровали и сгущали до 1/4 объема. При охлажде-
 нии в жидкости выпадает осадок, который отделяли
 фильтрацией, промывали водой и высушивали в ваку-
 ум-сушильном шкафу. Полученный таким образом
 аморфный порошок светло-желтого цвета в количест-
 ве 4 – 5 % от взятого растительного сырья — сумма
 стероидов, по данным ТСХ анализа, состоит из 8 спи-

ростаноловых гликозидов, а фурустанолы проявляют-
 ся лишь в виде следов.

Для изучения химического состава сумму эту рас-
 творяли в смеси спирт — хлороформ, 1:1,5, и наноси-
 ли на хроматографическую колонку с силикагелем в
 соотношении 1:100, в качестве мобильной фазы исполь-
 зовали систему хлороформ — метанол — вода,
 26:14:3. В результате изолированы 4 гликозида. Их хи-
 мические структуры установлены изучением продук-
 тов кислотного гидролиза и с использованием совре-
 менных спектральных методов. Три гликозида 1, 2, 3
 охарактеризованы соответственно как юккалоизиды
 А, В и С, выделенные нами ранее из листьев ЮС
 [10, 11]. Гликозид 4 является новым соединением.
 ESI/MS данного вещества дает пик иона m/z
 1203[M + Na]⁺ и значительный фрагмент m/z
 1057[M + Na – 146]⁺, указывающий на отщепление
 дезоксисахара. В ¹H ЯМР-спектре (ДМСО) гликозида
 появляются сигналы 4 метильных групп стероида
 (хим. сдвиг δ м. д.) 0,70 (с, Me-18), 0,77 (с, Me-18),
 0,88 (д, Me-21), 0,72 (д, Me-27); двух вторичных —
 3,51 (м, H-3) и 4,26 (м, H-16) и двух первичных —
 3,39 (дд, H-26a) и 3,19 (дд, H-26b) протонов алкоголь-
 ной функции; 5 аномерных сигналов протонов с δ 4,19;
 4,40; 4,55; 4,71 и 4,65.

1-D-TOCSY, COSY и HMBC экспериментами уста-
 новлено, что гликозид этот содержит 2 остатка глюко-
 зы, по одному — галактозы, ксилозы и рамнозы.

В ЯМР-спектре сигнал δ 109,1(C-22) четвертичного
 углеродного атома указывает на спиростаноловый тип
 гликозида. В ¹³C ЯМР-спектре агликона химические
 сдвиги углеродных атомов δ 37,0(C-1), 44,6(C-6),
 54,3(C-9) подтверждают принадлежность стероида к
 5α-ряду. HMBC спектр показывает значительные кор-
 реляционные пики между δ 4,19(H-1 gal) и δ 77,0(C-3
 agl); δ 4,40(H-1 glc_I) и δ 80,6(C-4 gal); δ 4,71(H-1 glc_{II}) и
 δ 81,0(C-2 glc_I); δ 4,55(H-1 xyl) и δ 86,3(C-3 glc_I); δ
 4,65(H-1 rha) и δ 74,1(C-4 xyl).

Полученные данные позволили нам предложить
 для гликозида 4 химическое строение: 3-O-α-L-рамно-
 пиранозил(1 → 4)-O-β-D-ксилопиранозил(1 → 3)-O-
 [β-D-глюкопиранозил(1 → 2)]-O-β-D-глюкопиранозил-
 (1 → 4)-O-β-D-галактопиранозид 25R,5α-спиростан-
 3β-ол.

Результаты изучения фунгицидной активности сум-
 мы спиростаноловых гликозидов из подсыхших на жи-
 вом растении листьев ЮС сведены в таблицу.

Как и следовало ожидать, активность суммарного
 препарата из подсыхших на растении листьев ниже,
 чем у чистых фракций спиростаноловых гликозидов.
 Однако в концентрациях 6,25 – 12,5 мкг/мл суммар-
 ный препарат ингибирует клинические виды штаммов
 дерматофитов *Trichophyton mentagrophytes*, *Tr. rubrum*,
Microsporum canis, *M. gypseum*; вызывает необратимое
 ингибирование патогенных грибов различных штам-
 мов *Candida*, а также клинического вида *Cryptococcus*
neoformans в диапазоне концентраций 3,12 –
 25 мкг/мл.

Фунгицидная активность спиростаноловых гликозидов *Yucca gloriosa* L. in vitro

Штаммы		MFC (мкг/мл)*	
		A**	B***
Дрож- жевые грибы	<i>Candida albicans</i> ATCC 90029	> 50	25
	<i>Candida albicans</i> 38248	25	6,25
	<i>Candida albicans</i> Y0109	> 50	25
	<i>Candida tropicalis</i> IP 1275 – 81	> 50	25
	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	6,25	6,25
	<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	25	6,25
	<i>Candida kefir</i> Y0106	> 50	> 50
	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	25	6,25
	<i>Candida lusitaniae</i> CBS 6936	> 50	> 50
Дерма- тофиты (клини- ческие)	<i>Cryptococcus neoformans</i> (клинический)	3,12	3,12
	<i>Trichophyton rubrum</i>	6,25	3,12
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	12,5	6,25
	<i>Microsporum canis</i>	6,25	3,12
	<i>Microsporum gypseum</i>	6,25	6,25

* MFC — минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл.

** А — суммарный препарат из листьев, подсыхших на живом
 растении.

*** В — спиростаноловая фракция цветков.

Исходя из полученных данных, мы предположили возможность использования суммы спиростанолов из подсохших на растении листьев ЮС в качестве антимикозного средства наружного применения. Разработана лекарственная форма в виде 1 % мази под названием глорифуцин, которая не характеризуется сенсибилизирующим, местнораздражающим, аллергизирующим действием и не проявляет системного токсического действия. Препарат рекомендован для клинической апробации при грибковых заболеваниях кожи, вызванных инфекцией штаммами *Trichophyton mentagrophytes*, *Tr. rubrum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum*, в частности при микроспории, руброфитии, эпидермофитии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. П. Кемертелидзе, Т. А. Пхеидзе, *Хим.-фарм. журн.*, **6**(12), 44 – 47 (1972).
2. Н. И. Меньшова, Н. Н. Суворов, Э. П. Кемертелидзе и др., *Хим.-фарм. журн.*, **8**(7), 15 – 17 (1974).
3. E. Kemertelidze, T. Pkheidze, G. Grinenko, and N. Menshova, *Planta Med.*, **36**(3), 265 – 266 (1979).
4. Л. К. Кавтарадзе, Р. И. Дабрундашвили, Н. И. Меньшова и др., *Сообщ. АН ГССР*, **132**(3), 537 – 539 (1988).
5. Н. Ш. Надарая, М. Д. Машковский, Э. П. Кемертелидзе и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(3), 288 – 291 (1988).
6. М. И. Мерлани, Э. П. Кемертелидзе, К. Пападопулос, Н. И. Меньшова, *Биоорган. химия*, **30**(5), 552 – 557 (2004).
7. М. И. Мерлани, Л. Ш. Амиранашвили, Н. И. Меньшова, Э. П. Кемертелидзе, *Химия природ. соедин.*, **1**, 81 – 82 (2007).
8. А. М. Джорбенадзе, А. Я. Штромберг, *Растит. рес.*, **1**, 97 – 103 (1972).
9. Э. П. Кемертелидзе, Т. А. Пхеидзе, Л. Н. Гвазава и др., *Химия природ. соедин.*, **2**, 244 – 246 (1991).
10. М. М. Бенидзе, О. Д. Джикия, Т. А. Пхеидзе и др., *Химия природ. соедин.*, **4**, 537 – 542 (1987).
11. М. М. Бенидзе, Т. А. Пхеидзе, Э. П. Кемертелидзе, *Химия природ. соедин.*, **2**, 295 – 296 (1991).
12. E. Kemertelidze, M. Benidze, *Bull. Georg. Acad. Sci.*, **164**(1), 91 – 93 (2001).
13. M. A. Laciaille-Dubois, H. Wagner, *Phytomedicine*, **2**, 363 – 386 (1996).
14. Masazami Miyakoshi, Yukiishi Tamura, Hitoshi Masuda, et al., *J. Nat. Prod.*, **63**, 332 – 338 (2000).
15. A. Favel, M. D. Steinmetz, P. Regli, et al., *Planta Med.*, **60**, 50 – 53 (1994).
16. A. Favel, E. Kemertelidze, M. Benidze, et al., *Phytother. Res.*, **19**, 158 – 161 (2005).

Поступила 05.05.08

ISOLATION AND APPLICATION OF STEROIDAL COMPOUNDS FROM *Yucca gloriosa* INTRODUCED IN GEORGIA

E. P. Kemertelidze, M. M. Benidze, A. V. Skhirtladze

Kutateladze Institute of Pharmaceutical Chemistry, Academy of Sciences of Georgia, Tbilisi, Republic of Georgia

Plantations of *Yucca gloriosa* L., which is a source of sapogenin tigogenin and can be used as a raw material for the synthesis of 5 α steroidal hormone preparations, have been founded in East Georgia. Leaves dried up on the bottom circles of a live plant contain only spirostanol glycosides including yuccaloesides A, B, C (dominating components) and also a new compound with the structure of 3-O-a-L-rhamnopyranosil(1 \rightarrow 4)-O-E-D-xylopyranosil(1 \rightarrow 3)-O-[b-D-glucopyranosil(1 \rightarrow 2)]-O-b-D-glucopyranosil(1 \rightarrow 4)-O-b-D-galactopyranosid 25R,5 α -spirostane-3b-ol. On the basis of crude glycosides isolated from the leaves dried up on a live plant, a prospective antimycotic preparation (Gloriofucin) for external application is developed.

Keywords: steroidal compounds, *Yucca gloriosa*, Gloriofucin