



УДК 577.182.54'13

УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВ,
ПРОДУЦИРУЕМЫХ *STREPTOMYCES GRISEORUBER*

Бакина Е. В., Ярцева Н. В.*. Поваров Л. С.,
Александрова Л. Г., Тулемисова В. А.**., Мажонова Л. П.**.,
Иреображенская М. Н.

Всесоюзный научно-исследовательский институт по изысканию
новых антибиотиков Академии медицинских наук СССР, Москва;

* Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва;

** Институт микробиологии и вирусологии
Академии наук КазССР, Алма-Ата

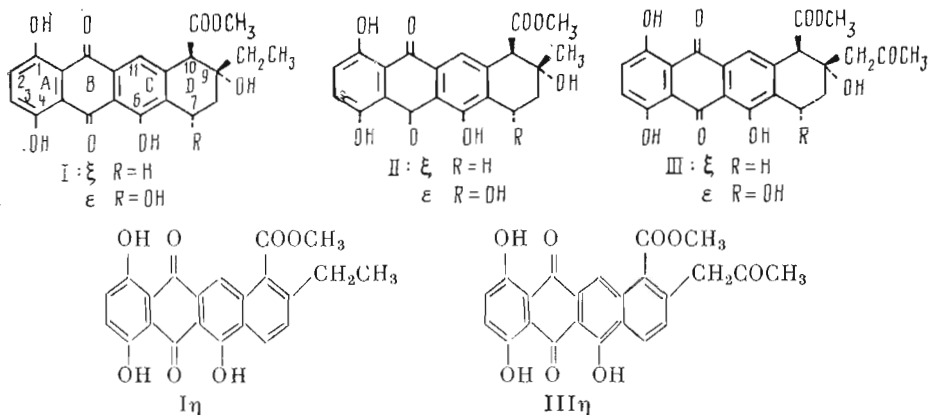
Показано, что *Streptomyces griseoruber*, штамм 1618-306, является продуцентом трех типов антрациклиновых антибиотиков, построенных на основе ϵ -пирромицинона (метилового эфира 9-этил-5,7,8,9,10,12-гексагидро-1,4,6,7,9-пентагидрокси-5,12-диоксо-10-нафтаценкарбоновой кислоты [7S, 9R, 10R]), ϵ -1-гидроксиаурамицинона и ϵ -1-гидроксисульфурмицинона, различающихся заместителем в положении С-9 кольца D антрациклинов (CH_2Cl , CH_3 или CH_2COCH_3 соответственно). Помимо 7-О-гликозидов в природном комплексе антибиотиков содержатся также соответствующие 7-дезоксипи- и 7,8;9,10-бисагидроантрациклиноны.

Streptomyces griseoruber, штамм 1618-306, обладает антагонистическими свойствами по отношению к грамположительным бактериям, слабо ингибирует фитопатогенные грибы, грамотрицательные бактерии и дрожжеподобные грибки *Candida* [1]. Методом ТСХ ранее было показано, что в состав продуцируемого *S. griseoruber* комплекса антибиотиков входят 8 антрациклинонов и 3 гликозида этого класса. На основании данных ТСХ было высказано предположение, что гликозиды представляют собой цинерубины А, В и пирромицин (гликозиды ϵ -пирромицинона), а методами ТСХ и масс-спектрометрии показано, что основными компонентами агликоновой фракции являются ϵ -пирромицинон и его 7,8,9,10-бисагидро- и 7-дезоксипроизводные (η - и ξ -пирромициноны соответственно) [2, 3].

Задача настоящего исследования — более детальное изучение компонентного состава комплекса и проведение строгой идентификации входящих в него соединений. Вследствие очень близких значений R_f большинства соединений пирромицинового и родомицинового ряда метод ТСХ оказался неподходящим для решения этих вопросов.

Первый этап нашей работы — разделение и идентификация антрациклинонов (агликонов), входящих в состав как агликоновой, так и гликозидной фракций.

Мицелий, содержащий комплекс антибиотиков, отделяли от культуральной жидкости, экстрагировали ацетоном при нейтральном рН, фильтровали и полученную водно-ацетоновую смесь упаривали досуха под вакуумом [1]. Сухой остаток экстрагировали эфиром, получили агликоновую фракцию. Для очистки оставшейся гликозидной фракции ее растворяли в хлороформе, фильтровали и пересаждали эфиром. Агликоновую фракцию разделяли колоночной хроматографией на силикагеле по методу [4] и последующей очисткой методом ТСХ. В индивидуальном состоянии было выделено 5 соединений (I η , I ξ ; II ξ ; III η , III ξ).



Кроме них в агликоновой фракции имеется еще 3—4 минорных компонента, идентификация которых не проводилась.

Кислотный гидролиз 0,1 н. HCl суммы гликозидов привел к образованию соединений (I ϵ , II ϵ , III ϵ). Их разделили методом ТСХ.

Для подтверждения индивидуальности полученных соединений и определения их содержания в комплексе был использован метод ВЭЖХ. Были разработаны условия разделения искусственной смеси, состоящей из индивидуальных антрациклинопов, выделенных из агликоновой и гликозидной фракций. На рис. 1 приведена хроматограмма смеси, состоящей из 6 компонентов, причем в данных условиях компоненты (II ϵ) и (III ϵ) не делятся (пик 1); соединения (I η) и (III η) не исследовали ввиду их плохой растворимости. Изучение в этих условиях суммы антрациклинопов агликоновой и гликозидной фракций показало, что содержание компонентов в комплексе колеблется в зависимости от условий ферментации и составляет в среднем в агликоновой фракции: I ξ — 50, II ξ — 10, III ξ — 5%; в гликозидной: I ϵ — 70, II ϵ +III ϵ — 15%.

Интересно, что в агликоновой фракции содержание компонентов (II ϵ) и (III ϵ) незначительно (~1%), в то время как содержание соединения (I ϵ) колеблется от 2 до 15%.

Таким образом, основным компонентом агликоновой фракции является соединение (I ξ), а гликозидной — (I ϵ).

Кроме того, методом ВЭЖХ было проведено сопоставление выделенных антрациклинопов (I η , ξ , ϵ) с известными η -, ξ - и ϵ -пирромицинонами. Времена удерживания (t_R) известных образцов и выделенных соединений совпадали. Для ϵ -пирромицинона (I ϵ) t_R в системе А соответствовало 12,7, для ξ -пирромицинона (I ξ) — 21,2 мин, а для η -пирромицинона (I η) — 4,6 мин в системе Б.

По данным предыдущих исследований, значения t_R и R_f свидетельствовали о том, что соединения (I η , ξ , ϵ) являются η -, ξ - и ϵ -пирромицинонами соответственно.

Были получены УФ-спектры антрациклинопов (I η , ξ , ϵ ; II ξ , ϵ и III ξ , ϵ). Спектры компонентов (I η , ξ , ϵ) полностью совпали с описанными в литературе для соответствующих пирромицинонов [4]. Спектры остальных соединений (II ξ , ϵ ; III ξ , ϵ) содержали максимумы поглощения при тех же длинах волн, что и пирромициноны. Это позволило предположить, что они имеют близкое к пирромицинонам строение, т. е. одинаковые А-, В- и С-кольца, а также COOCH₃-группу в кольце D.

Наиболее интенсивные полосы масс-спектров электронного удара выделенных соединений представлены в табл. 1. Фрагментация компонентов (I η , ξ , ϵ) полностью соответствует фрагментации η -, ξ - и ϵ -пирромицинонов, описанной Брокманом [5]. Фрагментация компонентов рядов (II) и (III) отличается от фрагментации компонентов ряда (I) наличием пиков, связанных с отщеплением CH₃- или CH₂COCH₃-группы соответственно вместо CH₂CH₃.

Масс-спектр агликона (II ϵ) идентичен спектру ϵ_1 -пирромицинона

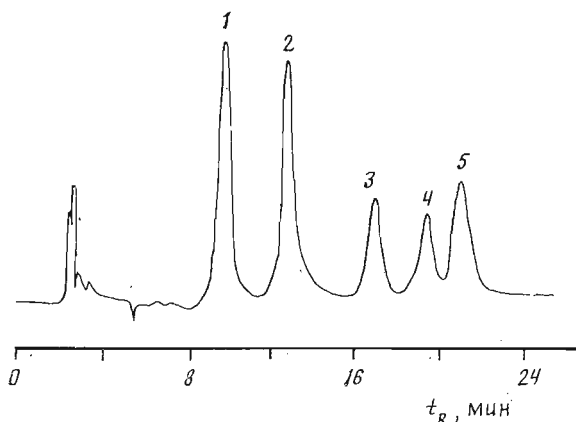
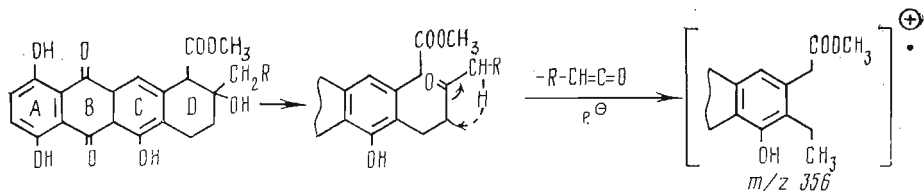


Рис. 1. Хроматограмма искусственной смеси антрациклинонов антибиотического комплекса в хроматографической системе А: (II ϵ) и (III ϵ) — 1 (t_R 9,7 мин); (I ϵ) — 2 (t_R 12,7 мин); (II ξ) — 3 (t_R 17,0 мин); (III ξ) — 4 (t_R 19,5 мин); (I ξ) — 5 (t_R 21,2 мин)

(1-гидроксиантрациклинона) [6]. Спектр антрациклинона (III ϵ) полностью совпадает со спектром компонента (III η). Учитывая подвижность при ТСХ и плохую растворимость соединения (III η), можно полагать, что оно является бисангидропроизводным антрациклинона (III ϵ).

Таким образом, было высказано предположение, что все выделенные агликоны образуют три ряда соединений (I) — (III) с различными заместителями при С-9 (CH_2CH_3 , CH_3 , CH_2COCH_3) и с бисангидро- (η), 7-дезоксид- (ξ) и 7-гидроксипроизводными (ϵ) в каждом ряду.

Для всех 7-дезоксипроизводных (I ξ , II ξ , III ξ) характерно последовательное отщепление заместителей кольца D. Однако отличительной особенностью фрагментации компонентов (I ξ) и (II ξ) является наличие дополнительных интенсивных полос, отвечающих ионам, образующимся в результате перегруппировки кольца D и последующего отрыва фрагментов $\text{R}-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ (где $\text{R}=\text{H}$ для компонента (II ξ) и $\text{R}=\text{CH}_3$ для аналога (I ξ)), приводящего к образованию в обоих случаях иона с m/z 356, который подвергается дальнейшему распаду, как это было показано Брокманом для ξ -пирромицинона [5].



Дальнейшее изучение строения выделенных антрациклинонов проводилось с помощью ПМР-спектров (табл. 2). Одинаковый характер сигналов гидроксильных групп в ПМР-спектрах всех соединений (в области 12—13 м.д.) и ароматических протонов (7,2—7,3 и 7,6—7,7 м.д.) свидетельствует об одинаковой структуре колец А, В и С антрациклинонов пирромицинонового типа. Все изученные соединения содержат группу COOCH_3 в положении С-10 (3, 7 м.д.) и различаются заместителями в положениях С-9 и С-7. Судя по характерам сигналов в области 1,9—3,1 м.д., соединения (I ξ , II ξ и III ξ) не содержат OH -группы в положении С-7 и представляют собой 7-дезоксидантрациклиноны, а производные (I ϵ , II ϵ и III ϵ) имеют С-7- OH -группу. У соединений (I ξ) и (I ϵ) в положении С-9 находится C_2H_5 -группа, у компонентов (II ξ) и (II ϵ) — CH_3 -, а у соединений (III ξ и III ϵ) — CH_2COCH_3 -группа.

Спектры ПМР компонентов (I ξ) и (I ϵ) совпадают с опубликованными для ξ - и ϵ -пирромицинонов [6—8], а спектры компонентов (II ϵ) и

Масс-спектры выделенных компонентов (m/z (I , %, ион))

$I\bar{\xi}$	$III\eta$	$III\xi$	$III\epsilon$
388 (100, M^+)	420 (38,2, M^+)	440 (3,6, M^+)	420 (50, $M^+ - 2H_2O, A$)
380 (22,3, $M^+ - H_2O, A$)	388 (15,1, $M^+ - CH_3OH$)	422 (17,8, $M^+ - H_2O, A$)	388 (25,7, $A - CH_3OH$)
366 (18,7, $M^+ - CH_3OH$)	378 (32,9, $M^+ - COCH_3$)	408 (18,1, $M^+ - CH_3OH$)	378 (48,6, $A - COCH_3$)
365 (5,8, $A - CH_3$)	363 (56,7, $M^+ - CH_2COCH_3$)	390 (100, $A - CH_3OH$)	363 (85,1, $A - CH_2COCH_3$)
356 (20,9, $M^+ - C_2H_5O$)	348 (10,2, 363- CH_3)	380 (28,8, $A - COCH_3$)	362 (12,2, $A - COOCH_2$)
339 (13,7, $M^+ - COOCH_3$)	320 (18,6, 363- $COCH_3$)	365 (15,9, $A - CH_2COCH_3$)	348 (40,2, 363- CH_3)
323 (85,6, 356- $CH_3OH - H$)	320 (18,1, 363- $COCH_3$)	363 (33,3, $A - COOCH_3$)	320 (18,1, 363- $COCH_3$)
295 (90,6, 356- $COOCH_3 - 2H$)	349 (46,3, 408- $COOCH_3$)	349 (46,3, 408- $COOCH_3$)	305 (8,1, $A - COOCH_3 - CH_2COCH_3$)

Таблица 2

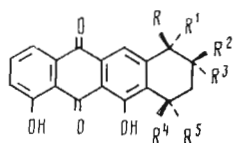
Химические сдвиги (δ , м. д.) в ПМР-спектрах ($CDCl_3$) ангирацилинонов

Соединение	2-Н, 3-Н	7-He	7- $H\alpha$ (7-OH)	8-He	8- $H\alpha$	10-He	10- $COOCH_3$	11-Н	R-9			1,4,6-OP
									CH_3	$CH_2 - CH_3$	$CH_2 - CO$	
$I\bar{\xi}$	7,26 7,26	3,06	2,85	1,93	2,30	3,95	3,73	7,67	1,71 1,58	1,09	-	12,98 12,56 12,23
$II\bar{\xi}$	7,26 7,26	3,00	2,88	1,91	2,22	3,94	3,73	7,61	-	-	-	12,99 12,55 12,23
$III\bar{\xi}$	7,26 7,26	3,40-2,90		1,98	2,13	4,18	3,73	7,63	-	-	2,91 2,69	13,00 12,57 12,26
$I\epsilon$	7,28 7,28	5,32	(4,51)	2,25	2,47	4,12	3,70	7,68	1,72 1,57	1,10	-	12,91 12,76 12,46
$II\epsilon$	7,29 7,30	5,38	(4,06)	2,23	2,62	4,06	3,72	7,70	-	-	-	12,91 12,81 12,42
$III\epsilon$	7,31 7,30	5,24	(3,84)	2,29	2,43	4,38	3,70	7,69	-	-	2,90 2,71	12,95 12,84 12,22

(IIIε) — со спектрами 1-гидроксиаурамицинона (ε₁-пирромицинона) и 1-гидроксисульфурмицинона [6, 8].

Таким образом, все изученные агликоны относятся к трем типам соединений, отличающихся друг от друга заместителями в положении С-9 кольца D: 1) η-, ξ- и ε-пирромициноны (Iη, ξ, ε); 2) гомологи пирромицинонов, одними авторами называемые пирромицинонами с индексом «1», а другими — 1-гидроксиаурамицинонами [8] (IIξ, ε); 3) 1-гидроксисульфурмициноны, по аналогии с пирромицинонами названные нами η-, ξ- и ε-(IIIη, ξ, ε).

В 1981 г. японскими авторами был описан комплекс антибиотиков, продуцируемый *S. galilaeus* и *S. melanogenes* [8], состоящий из 6 гликозидов (типа цинерубинов А, В и их аналогов), агликонами которых являются ε-пирромицинон (Iε), 1-гидроксиаурамицинон (IIε) и 1-гидроксисульфурмицинон (IIIε). Изученный нами комплекс антибиотиков, продуцируемый *S. griseoruber*, имеет помимо гликозидов с теми же агликонами их бисангидро-(Iη и IIIη) и 7-дезоксипроизводные (Iξ, IIξ, IIIξ). На основании данных ПМР можно предположить, что конфигурация асимметрических центров и конформация кольца D всех выделенных соединений одинаковы. Однако, поскольку известно, что *S. galilaeus* (продуцент, аналогичный *S. griseoruber*) может образовывать три типа стереоизомеров: с обычно встречающейся 7*S*, 9*R*, 10*R*-конфигурацией [9] и более редкими 10-эпи-(7*S*, 9*R*, 10*S*)- и 7-эпи-(7*R*, 9*R*, 10*R*)-конфигурациями, как это было показано для аклавинонов (аклавинон (IVа), аклавинон I (IVб) и аклавинон II (IVв) соответственно) [10], нам представлялось необходимым проанализировать стереохимию выделенных соединений.



	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
IV а	H	CO ₂ CH ₃	OH	C ₂ H ₅	OH	H
б	CO ₂ CH ₃	H	OH	C ₂ H ₅	OH	H
в	H	CO ₂ CH ₃	OH	C ₂ H ₅	H	OH
г	H	CO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH	H

С этой целью были сопоставлены параметры спектров ПМР наших соединений (табл. 2, 3) с литературными данными для природных и синтетических антрациклинонов: аклавинонов (IVа–г) [10, 11], аурамицинонов (IV, R₃=CH₃) [11], доксорубицинона [12] и др. [13]. Для 7-гидроксизамещенных соединений с конфигурацией 7*S*, 9*R*, 10*S* (IVб), 7*R*, 9*R*, 10*R* (IVв) и 7*S*, 9*S*, 10*R* (IVг) сумма КССВ 7-He8-He+7-He8-Ha составляет 10,5; 16,0 и 14,0 Гц соответственно [10, 11], что выше суммы КССВ в полученных нами спектрах (табл. 3). Эти значения совпадают с литературными данными для 7-дезоксид- и 7-гидрокси соединений с 7*S*, 9*R*, 10*R*-конфигурацией [10–13].

Величина константы ⁴J_{8-He10-He} уменьшается при переходе от 10*R*-к 10*S*-конфигурации, например от 1,7 до 0,9 Гц у 7-дезоксипроизводных [12, 13], и равна 1 Гц у аклавинона (IVа) [11]. Большие значения этой константы для антрациклинонов (Iξ, IIε и IIIε) могут служить доказательством 10*R*-конфигурации соединений (I)–(III).

Кроме того, эпимеризация по одному из асимметрических центров привела бы к изменению взаимного расположения протонов кольца D [10–13], чего мы не наблюдали для выделенных антрациклинонов.

Таблица 3

КССВ (Гц) некоторых антрациклинонов

Соединение	7-He7-Ha	7-He8-Ha	7-He8-He	7-Ha8-Ha	7-Ha8-He	8-Ha8-He	8-He10-He	13-Ha13-He
Iξ	19,5	7,0	2,3	10,5	7,0	18,0	2,3	13,5
IIε	—	5,3	1,5	—	—	15,0	1,5	—
IIIε	—	5,0	1,5	—	—	15,0	1,5	17,0

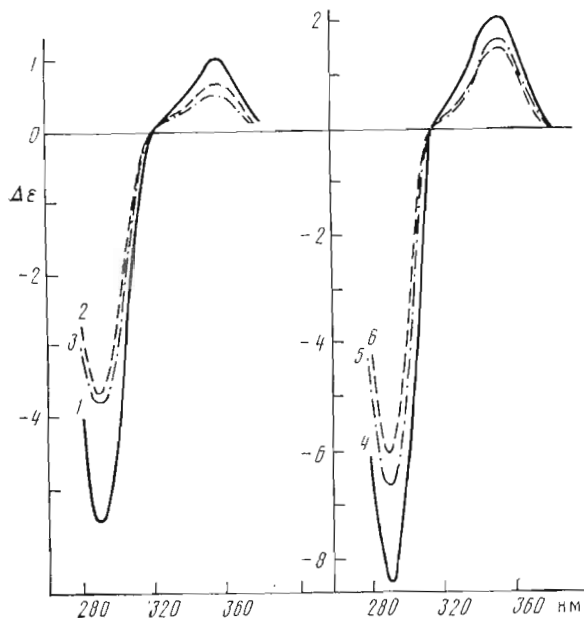
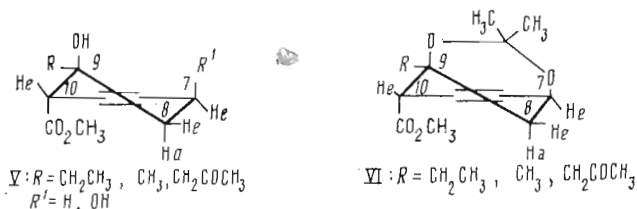


Рис. 2. КД-спектры (диоксан) компонентов антибиотического комплекса: (Iξ) — 1; (IIξ) — 2; (IIIξ) — 3; (Iε) — 4; (IIε) — 5; (IIIε) — 6

Таким образом, на основании данных ПМР можно заключить, что все выделенные соединения имеют $7S, 9R, 10R$ -конфигурацию (V).



Независимое подтверждение абсолютной конфигурации асимметрических центров было сделано с помощью КД-спектров. Положение и знак эффектов Коттона всех соединений (рис. 2) совпадают и соответствуют литературным данным для пирромицинонов с $7S, 9R, 10R$ -конфигурацией [14]. Как и в ряду пирромицинонов (Iξ, ε), эффекты Коттона соединений (IIε) и (IIIε) имеют большие значения, чем эффекты дезоксипроизводных (IIξ) и (IIIξ).

cis-Положение гидроксильных групп в соединениях (Iε, IIε и IIIε) подтверждается также образованием 7-О, 9-О-изопропилиденового производного (VI) при действии на них 2,2-диметоксипропаном [9] в растворе диоксана в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфо кислоты и нагревании в течение нескольких часов. При этом исходные соединения исчезают, а образуются новые производные (VI), имеющие большие подвижности при ТСХ.

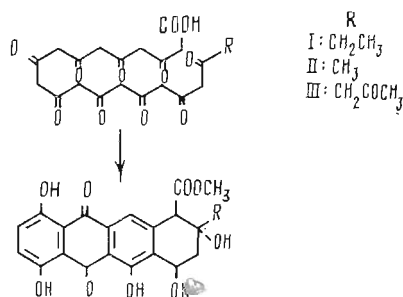
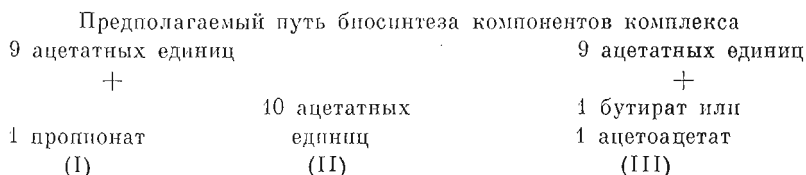
В ИК-спектре антрациклинона (IIIξ) в сравнении со спектром соединения (Iξ) наблюдается дополнительная малоинтенсивная полоса при 1715 см^{-1} , соответствующая карбонильной группе и не перекрываемая широкой полосой антрахинонового фрагмента при 1740 см^{-1} .

УФ-спектры соединений (IIε) и (IIIε) совпадают с описанными в литературе для 1-гидроксианаурамицинона и 1-гидроксисульфурмицинона соответственно [8].

Для дополнительного доказательства наличия карбонильной группы у компонентов (IIIη, ξ, ε) эти соединения, а также дезоксипроизводные (Iξ) и (IIξ) растворяли в смеси хлороформа с метанолом и добавляли

избыток гидразингидрата. При комнатной температуре уже через 1 ч соединения типа (III) в отличие от производных (Iξ) и (IIξ) образовывали гидразоны с меньшими значениями R_f , чем исходные антрациклины.

Генерация микроорганизмом таких близких по строению соединений полностью согласуется с имеющимися представлениями о путях их биосинтеза. Ниже представлен возможный путь биосинтеза, аналогичный предложенной ранее схеме биосинтеза фейдомицинонов [15], когда агликоны, имеющие С-9-метильную группу, строятся из 10 ацетатных единиц, а агликоны с С-9-ацетонильной группой — из 11 ацетатных или 9 ацетатных и одной ацетоацетатной единиц или 9 ацетатных и 1 бутиратной единиц. 7-Дезокси- и бисангидропроизводные, по-видимому, образуются в процессе глубокой ферментации в результате дальнейшей биотрансформации антибиотиков.



Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на приборе Bruker WH-360 с использованием Me_4Si как внутреннего стандарта, а масс-спектры — на приборах MAT-311A и MAT-112 (Varian, ФРГ) при прямом вводе образца в ионный источник при 210–230° С и энергии электронов 70 эВ. Спектры ИК (KBr) снимали на спектрофотометре SP1100 (Pye Unicam, Англия). УФ-спектры записывали на приборе UV5260 (Beckman, Австрия), КД-спектры — на приборе Jobin Yvon III (Франция). Температуры плавления определяли на приборе Büchi SMP-20 (Швейцария) и не корректировали.

Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на хроматографе модели 8800 (DuPont, США) на колонках (4,6×250 мм) Zorbax ODS и Zorbax C-8 при скорости потока 1 мл/мин с УФ₂₅₄-детектированием в системах: метанол — 0,05 М NaH_2PO_4 (рН 2,9), 7 : 3 (А); метанол — 0,05 М NaH_2PO_4 , 8 : 2 (Б).

ТСХ проводили на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) в системе хлороформ — метанол — бензол, 10 : 0,15 : 0,4 (В); на пластинках Silufol (Kavalier, ЧССР) в системах: хлороформ — метанол — бензол, 10 : 0,4 : 0,5 (Г), бензол — ацетон, 6 : 1 (Д). Препаративную ТСХ проводили на пластинках со слоем силикагеля Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) в системе В. Колоночную хроматографию проводили на колонках с силикагелем Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) с размером частиц 40–630 мкм.

Компоненты агликоновой фракции очищали препаративной ТСХ на закрепленном и незакрепленном слоях силикагеля в системах В и Г. Получены компоненты:

II η , т. пл. 224°С ([4]: 236°С); R_f (В) 0,96; УФ (циклогексан, λ_{\max} , нм): 249, 273, 481, 490, 514, 524;

II ξ , т. пл. 215°С ([4]: 216°С); R_f (В) 0,57; УФ (циклогексан, λ_{\max} , нм): 232, 257, 288, 296, 480, 491, 513, 526; ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3600, 1730, 1650;

III ξ , т. пл. 180°С, R_f (В) 0,42; УФ (циклогексан, λ_{\max} , нм): 231, 257, 286, 292, 479, 490, 512, 525;

III η , R_f (В) 0,85; III ξ , т. пл. 160°С, R_f (В) 0,73; УФ (циклогексан, λ_{\max} , нм): 232, 256, 286 (широкая полоса), 292 (широкая полоса), 479, 512, 525; ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3480, 1740, 1715, 1650.

Кислотный гидролиз гликозидной фракции вели 0,1 н. HCl при 90°С в течение 60 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до нейтральной pH, высушивали и делили на пластинках силикагеля в системе Д, затем в системе Г. Выделены соединения:

IV ϵ , т. пл. 201°С ([4]: 213°С); R_f (В) 0,42; УФ (циклогексан, λ_{\max} , нм): 232, 257, 283, 295, 481, 493, 515, 527;

IV ϵ , т. пл. 187°С ([6]: 187°С); R_f (В) 0,25; УФ (метанол, λ_{\max} , нм) 231, 255, 290, 487, 508, 523;

IV ϵ , т. пл. 172°С ([8]: 169,5°С); R_f (В) 0,22; УФ (метанол) $\lambda_{\max}(E_{1\%}^{1\text{cm}})$: 230(820), 354(436), 288(160), 488(272), 508(212), 522(172)

Авторы выражают благодарность В. Е. Шевченко, О. С. Анисимовой за изучение масс-спектров и Е. Н. Олсуфьевой за плодотворное участие в обсуждении результатов работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шизаева М. Х., Тулемисова К. А. Антибиотики в растениеводстве. Алма-Ата: Наука, 1977. 163 с.
2. Тулемисова К. А., Мазунина В. И., Кулдыбаев М. М. Роль микробных метаболитов в повышении урожайности растений. Алма-Ата: Наука, 1981. 172 с.
3. Треножникова Л. П., Ветлугина Л. А., Федорова Г. Б. // Тр. Ин-та микробиол. и вирусол. АН КазССР. 1988. Т. 33. С. 40-45.
4. Brockmann H., Lenk W. // Chem. Ber. 1959. В. 92. № 8. С. 1880-1903.
5. Brockmann H., Jr., Budrikiewicz H., Djerassi C., Brockmann H., Niemeyer J. // Chem. Ber. 1965. В. 98. № 4. С. 1260-1269.
6. Tax J., Sedmera P., Vokmann J., Eckardt K., Komersova I., Vaněk Z. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1973. V. 38. № 9. P. 2661-2665.
7. Brockmann H. // Fortschr. Chem. Org. Naturst. 1963. В. 24. С. 121-163.
8. Fujiwara A., Tazoe M., Hoshino T., Sekine Y., Masuda S., Nomura S. // J. Antibiotics. 1981. V. 34. № 7. P. 912-915.
9. Brockmann H., Brockmann H., Jr., Niemeyer J. // Tetrahedron Lett. 1968. № 45. P. 4719-4724.
10. Tresselt D., Eckardt K., Tax J. // Tetrahedron. 1975. V. 31. № 6. P. 613-617.
11. Uno H., Naruta Y., Maruyama K. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 22. P. 4725-4741.
12. Allman T., Lenkinski R. E. // Can. J. Chem. 1987. V. 65. P. 2405-2410.
13. Krohn K., Radeloff M. // Chem. Ber. 1978. В. 111. № 12. С. 3823-3837.
14. Brockmann H., Jr., Legrand M. // Tetrahedron. 1963. V. 19. № 3. P. 395-400.
15. Oki T., Matsuzawa Y., Kiyoshima K., Yoshimoto A. // J. Antibiotics. 1981. V. 34. № 7. P. 783-790.

Поступила в редакцию
3.1.1989

INVESTIGATION OF ANTHRACYCLINONES PRODUCED BY *STREPTOMYCES GRISEORUBER*

BAKINA E. V., YARTSEVA I. V.*, POVAROV L. S., ALEXandrova L. G.,
TULEMYSOVA K. A.**, MAMONOVA L. P.**, PREOBRAZHENSKAYA M. N.

Institute of New Antibiotics, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow;

* *All-Union Cancer Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow;*

** *Institute of Microbiology and Virology, Academy of Sciences
of the Kasakh SSR, Alma-Ata*

Streptomyces griseoruber strain 1618-306 produces three types of anthracycline antibiotics, derivatives of ϵ -pyrromycinone (methyl (7S, 9R, 10R)- β -etyl-5,7,8,9,10,12-hexahydro-1,4,6,7,9-pentahydroxy-5,12-dioxo-10-naphthacene-carboxylate), ϵ -1-hydroxyauramycinone and ϵ -1-hydroxysulfurmycinone, differing in C-9 substituent in D ring of anthracyclines (Et, Met or CH_2COCH_3 , respectively). Besides 7-O-glycosides of these aglycones, complex of antibiotics contains corresponding 7-deoxy- and 7,8,9,10-bis-anhydroanthracyclines.