

METABOLITES DE *Penicillium roqueforti* PR TOXINE ET METABOLITES ASSOCIES.

Serge MOREAU^a, Alain GAUDEMER^b, Alain LABLACHE-COMBIER^c et Jean BIGUET^a

- a) INSERM U-42, Unité de Biologie et d'Immunologie parasitaires et fongiques, Domaine du CERTIA, 369, rue Jules Guesde, 59650 VILLENEUVE D'ASCQ.
b) I.C.S.N., CNRS, 91190 GIF SUR YVETTE.
c) Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université des Sciences et Techniques de Lille, 59650 VILLENEUVE D'ASCQ.

(Received in France 9 December 1975; received in UK for publication 2 February 1976)

La PR toxine 2 a été isolée du milieu de culture de *Penicillium roqueforti* par RU DONG WEI et STRONG (1, 2).

En vue de l'étude de la biosynthèse de cette toxine, nous avons cherché à isoler d'autres métabolites produits par ce champignon.

Les spores d'une souche utilisée dans l'affinage de divers fromages du type bleu d'Auvergne sont ensemencées sur un milieu à 150 g/l de saccharose et 20 g/l d'extrait de levure. Les fioles de Roux (100 ml) sont cultivées à l'obscurité à 25°. Après 14 jours, le milieu est extrait au chloroforme.

L'extrait chloroformique est d'abord chromatographié sur silice puis purifié sur séphadex LH 20. On peut ainsi isoler dans l'ordre 1, 2, 3, 4 dont les pourcentages relatifs sont respectivement 30, 30, 20, 20.

Les données physiques et spectrales de 2 sont en tout point identiques à celles de PR toxine (2, 3). Les structures des composés 1, 3, 4, indiquées page suivante, sont en plein accord avec les données spectroscopiques UV, IR, RMN, ¹H et ¹³C, masse.

COMPOSE 1. Le composé 1 ne diffère du composé 2 qu'au niveau du carbone I2 comme le montre l'ensemble des spectres IR, UV, RMN et de masse. La disparition de l'aldéhyde en I2 et le remplacement par un radical méthyle est déduite des spectres

- IR disparition de la bande à 1720 cm⁻¹

- RMN ¹H disparition du proton aldéhydique à δ = 9,75 et apparition d'un méthyle tertiaire supplémentaire à δ = 1,32

- RMN ¹³C disparition du pic de CHO à 198,5 et apparition d'un CH₃ supplémentaire δ = 21,6 (ou 22,8).

COMPOSE 3 L'analyse des spectres de RMN montre que ce composé ne diffère des composés 1, 2, qu'aux niveaux des substituants du cycle en 3 et 7. La présence en 3 d'un groupe OH est déduite du spectre IR (ν_{OH} = 3520 cm⁻¹) et du déplacement paramagnétique du proton H₃ quand on passe des composés 1 (δ = 5,12) à 3 (δ = 4,12). Les spectres de RMN ¹H et ¹³C du composé 3 ne présentent plus les signaux d'un groupe CH₃-COO.

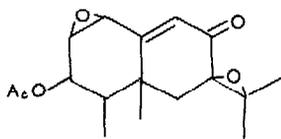
La présence en 7 d'un groupement isopropényle est déduite des données suivantes

- RMN ¹H C=CH₂ singulet élargi à δ = 4,84 et 5, CH₃-C= singulet large à δ = 1,72

- RMN ^{13}C - $\text{C}=\text{CH}_2$ $\delta = 142,9$ et $114,7$, $\text{CH}_3-\text{C}=\delta = 20,1$, $\text{CH} (\text{C}_7)$ $\delta = 50,5$

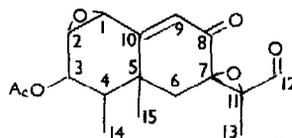
COMPOSE 4. L'examen des données spectrales montre la présence dans ce composé des mêmes substituants en position 1, 2, 3, 4 et 5 que le composé 2. Par contre la structure du cycle A est différente celui-ci ne contient plus la fonction cétone α, β -insaturée présente dans les composés 1 à 3 comme le montre l'absence de signaux caractéristiques de cette fonction dans les spectres IR et de RMN. La présence dans le spectre ^{13}C de 2 signaux à $\delta = 61,1$ et $68,4$ suggère l'existence d'un époxyde en 7-II. Les substituants du carbone C_{11} sont d'une part un CH_3 ($\delta^{13}\text{C}$ 15,5, $\delta^1\text{H} = 1,45$) et un alcool primaire ($\delta^{13}\text{C} = 69,5$ et $\delta^1\text{H} = 3,83$) formant avec le carbonyle en 8 une fonction héli-acétal ($\delta^{13}\text{C} = 101,9$). Les spectres IR ($\nu_{\text{OH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$) et de RMN ($\delta_{\text{OH}} = 2,62$) confirment la présence d'un OH.

On peut noter la présence dans les composés 1 à 4 d'une fonction époxyde en 1,2 qui semble être une caractéristique commune des sesquiterpènes isolés de *P. roquefortii*. Le composé 4 pourrait être un précurseur biogénétique des sesquiterpènes du type 9-OH ou 6-OH furo trémophilane (4, 5). Des travaux en cours ont pour objet de préciser la stéréochimie et la biosynthèse de ces substances.



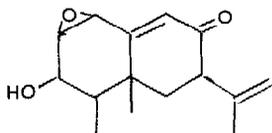
F = 159-161°
D = + 250°

1



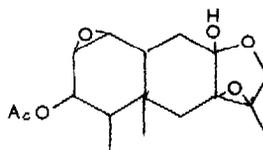
F = 155-157°
D = + 290°

2



F = 121-123°
D = + 155°

3



F = 209-211°
D = + 91°

4

REFERENCES

- (1) R.D. WEI, P.E. STILL, E.B. SMALLEY, H.K. SCHNOES et F.M. STRONG - Appl. Microbiol., 1973, 25, III.
- (2) R.D. WEI, H.K. SCHNOES, P.A. HART et F.M. STRONG - Tetrahedron, 1975, 31, 109.
- (3) Nous remercions Monsieur JEMMALI pour le don d'un échantillon authentique de PR toxine et Madame R. JACQUESY pour la discussion des spectres de masse.
- (4) L. NOVOTNY, Z. SAMEK, J. HARMATHA et F. ŠORM. - Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, 34, 336.
- (5) H. ISHII, T. TOZYO et H. MINATO. - Tetrahedron, 1965, 21, 2605.