

UN NOUVEAU METABOLITE FONGIQUE DU GROUPE DES
EPIDITHIO-3,6 DIOXO-2,5 PIPERAZINES : L'EPICORAZINE A,
ISOLEE D'UNE SOUCHE D'*Epicoccum nigrum* LINK (ADELOMYCETES)

R. Baute⁺, G. Deffieux⁺⁺, M.-A. Baute⁺, M.-J. Filleau⁺⁺ et A. Neveu⁺
Faculté de Pharmacie, rue Leyteire, 33000 Bordeaux (France)

(Received in France 12 July 1976; received in UK for publication 14 September 1976)

L'isolement de dibenzyl-3,6 dioxo-2,5 pipérazine (I) à partir des filtrats de culture d'une souche particulière d'*Epicoccum nigrum*¹, et la détection, dans ces mêmes filtrats, de plusieurs composés soufrés (dont certains à activité antibactérienne), nous ont suggéré que ces derniers appartenaient peut-être à la famille des épidthio-3,6 dioxo-2,5 pipérazines, dont plusieurs représentants (gliotoxine, aranotine, sporidesmines, etc.) ont été isolés de divers Champignons. C'est effectivement le cas de celui que nous décrivons ici sous le nom d'*épicorazine A*.

L'extrait chloroformique du filtrat (1 l) de culture, concentré sous vide, laisse apparaître un précipité de (I) qui est recueilli par filtration. L'épicorazine A (II) est séparée et purifiée par chromatographie préparative du filtrat chloroformique sur couche mince de gel de silice. La bande (Rf 0,7 dans CHCl₃-MeOH 94 : 6) est repérée sous U.V. à 254 nm et éluee par le même mélange. La cristallisation dans un mélange éther-acétone-hexane à parties égales fournit 12 mg de (II) sous forme de prismes incolores : F = 195°-198° (décomp.) (α)_D²² = -293° (c = 1,7 mg/ml, CHCl₃).

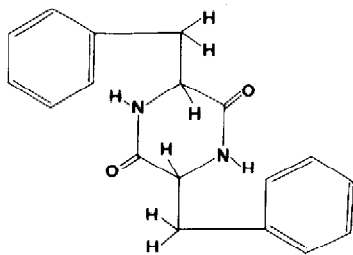
Le spectre de masse de (II) présente un pic moléculaire fugace mais intense M⁺ = 420,045 (C₁₈H₁₆N₂O₆S₂) ; le pic de base à m/e = 356 (C₁₈H₁₆N₂O₆) correspond au fragment M⁺ - S₂. De plus, tous les pics correspondant à S₂, S₃, ... S₈ apparaissent sur le spectre. Une telle fragmentation a déjà été signalée pour d'autres métabolites fongiques à pont disulfure^{2,3,4} et structure dioxo-2,5 pipérazique. Le spectre I.R. présente les bandes caractéristiques d'un amide tertiaire (1690 cm⁻¹) et d'un carbonyle conjugué à une double liaison (1670 et 1620 cm⁻¹).

La structure (II) proposée a été déduite des spectres de R.M.N. de ¹³C et ¹H qui révèlent une symétrie de la molécule autour du cycle dioxo-2,5 pipérazique.

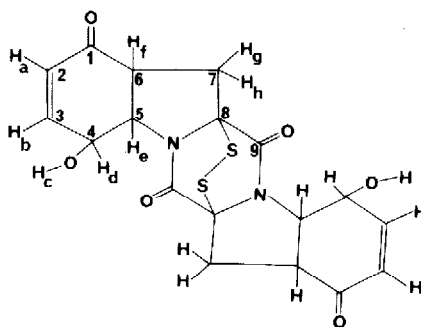
+ Laboratoire de Cryptogamie et Microbiologie industrielle (Prof. R.Baute)

++ Laboratoire de Chimie analytique (Prof. J.-C.Colleter)

zine, lequel comporte en 3,6 un pont disulfure. Le spectre de ^{13}C présente neuf signaux (δ p.p.m., C_x) : 194,5, C_1 ; 151,3, C_3 ; 129,5, C_2 ; 76,6, C_8 ; 71,5, C_4 ; 69,9, C_5 ; 49,2, C_6 ; 31,0, C_7 . Cette attribution est confirmée par l'étude du spectre de R.M.N. du proton: par découplage de spin, on met en évidence les couplages entre les différents noyaux et, par échange à D_2O , la présence d'un H mobile. Le spectre (90 MHz, CD_3COCD_3) présente sept groupes de signaux: δ p.p.m. (H_x , multiplicité, J Hz) : 6,91 (H_a , m, $J_{ab} = 10,4$ Hz, $J_{ad} = 2,1$ Hz); 6,09 (H_b , m, $J_{bd} = 1,8$ Hz); 5,95 (H_c , d, $J_{cd} = 0,8$ Hz); 4,81 (H_d , m, $J_{de} = 8,5$ Hz); 4,02 (H_e , m, $J_{ef} = 12,3$ Hz); 3,46 (H_f , m, $J_{fg} = 12,3$ Hz, $J_{fh} = 5,8$ Hz); 3,02 ($\text{H}_g + \text{H}_h$, m, $J_{gh} = 14$ Hz).



(I)



(II)

L'épicorazine A présente une parenté structurale avec les métabolites soufrés déjà cités, connus pour leurs propriétés antibiotiques, antivirales ou toxiques ce fait laisse prévoir, pour ce nouveau composé, d'intéressantes propriétés biologiques.

Remerciements.-- Nous remercions M.Pétraud pour la réalisation des spectres de R.M.N., M.Bourgeois pour celle des spectres de masse, et M.Soriano pour sa collaboration technique.

Références :

1. Baute M.-A., Baute R., Bourgeois G. et Deffieux G.- Isolement de dibenzyl-3,6 dioxo-2,5 pipérazine (bis-anhydro-phénylalanine) à partir des cultures d'une souche du Champignon *Epicoccum nigrum* Link (Adéломycètes). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 112, 169-172, 1973.
2. Shannon J.S.- Studies in mass spectrometry. Sporidesmin and sporidesmin B. *Tetrahedron Letters*, n° 13, 801-806, 1963.
3. Miller P.A., Trown P.W., Fulmor W., Morton G.O., Karliner J.- An cpidithia-piperazinedione antiviral agent from *Aspergillus terreus*. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 33, n°2, 219-221, 1968.
4. Michel K.H., Chaney M.O., Jones N.D., Hoehn M.M., Nagarajan R.- Epipolythio-piperazinedione antibiotics from *Penicillium turbatum*. *J. Antibiot.*, 27, n°1, 57-64, 1974.