

Synthèse d'Analogues Structuraux de *Thaxtomines*, Phytotoxines Responsables de la Gale de la Pomme de Terre¹

Joël Moyroud^a, Jacques Gelin^a, Alain Chêne^a et Jacques Mortier*^b

^a Rhône-Poulenc Secteur Agro, Centre de recherches de la Dargoire, BP 9163, 69263 LYON Cedex 09, France

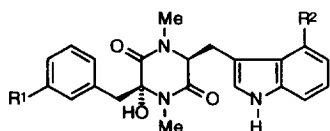
^b Université Rennes-I, Groupe de recherches de physicochimie structurale, unité associée au CNRS n° 704,
avenue du Général Leclerc, 35042 RENNES Cedex, France

Abstract: Cross coupling reactions of lithiated 2,5-piperazinedione anions with gramine methosulfate and alkylhalides were shown to be catalyzed by copper reagents, e.g. dilithium tetrachlorocuprate and copper (I) iodide. Based on this findings, the results of the first method for preparation of racemic *thaxtomins* are reported. Compound **1c**, chosen as a synthetic model, was prepared in five steps in 19% overall yield. The key step was reaction of the lithiated anion of sarcosine anhydride with gramine methosulfate in the presence of a catalytic amount of dilithium tetrachlorocuprate in THF. The remainder of the sequence involved protection of the indole NH, aldol condensation with 3-benzyloxybenzaldehyde, bromohydrin formation and catalytic hydrogenation.

Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd

Résumé: La réaction de couplage d'anions lithiés de 2,5-pipérazinediones avec le méthosulfate de gramine et les halogénures d'alkyle est catalysée par le tétrachlorocuprate de dilithium et l'iodure cuivreux. À partir de ce résultat, la première méthode permettant la préparation en série racémique de *thaxtomines* est présentée. Le composé **1c**, choisi comme modèle, est préparé en cinq étapes avec un rendement global de 19 %. L'étape clé de la synthèse est la réaction de l'anion lithié de l'anhydride de la sarcosine avec le méthosulfate de gramine en présence d'une quantité catalytique de tétrachlorocuprate de dilithium dans le THF. La suite de la synthèse comporte la protection de l'atome d'azote NH du noyau indole, la condensation aldolique avec le 3-benzyloxybenzaldéhyde, la préparation d'une bromhydrine puis son hydrogénation. Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd

Une nouvelle série de toxines issue d'une variété de *streptomycète* appelée *thaxtomines* a été isolée par l'équipe de R. R. King en 1989². Les deux métabolites principaux sont les *thaxtomines A* et *B*, représentés respectivement par les structures **1a** et **1b**^{2c}. King a rapporté que ces toxines sont responsables de la gale de la pomme de terre, maladie pouvant entraîner des préjudices économiques importants dans de nombreuses régions agricoles. Au cours de recherches sur les métabolites secondaires d'*actinomycétales*, l'activité herbicide de **1a** a d'autre part été découverte dans nos laboratoires.



1 (3*R*, 6*S*)

a *thaxtomine A* (R¹ = OH, R² = NO₂)

b *thaxtomine B* (R¹ = H, R² = NO₂)

c (R¹ = OH, R² = H) racémique

Les configurations absolues de **1a** et **1b** ont été établies par King de la façon suivante : la cyclo(L-4-nitrotryptophyl-L-phénylalanil) et la cyclo(D-4-nitrotryptophyl-L-phénylalanil) ont été synthétisées et leurs activités ont été mesurées. Seul le premier composé présente une activité similaire à celle observée avec les *thaxtomines*^{2c}.

Dans la littérature, les études synthétiques concernant les composés analogues du type *fumitremorgine*, *roquefortine* ou *brévianamide* qui ont été effectuées montrent qu'une des difficultés synthétiques pour accéder à ces structures est l'introduction du groupe 3-méthylindolyle sur le cycle pipérazinedione³. Une première voie pour accéder à **1c** racémique choisi comme modèle est présentée Schéma 1. La condensation aldolique de la 1,4-diacétyl-2,5-pipérazinedione **2**⁴ avec le 3-(benzyloxy)benzaldéhyde (réaction de Sasaki) donne l'arylidène pipérazinedione (*Z*) **3**⁵ avec un rendement de 76 % (NEt₃/DMF)⁶. La 1,4-diacétyl-2,5-pipérazinedione **2** étant plus réactive avec le 3-(benzyloxy)benzaldéhyde que le monoarylidène, **3** est obtenu avec un rendement satisfaisant en utilisant une quantité stœchiométrique de triéthylamine. La condensation d'une deuxième molécule d'aldéhyde conduisant aux 3,6-diarylidène-2,5-pipérazinediones symétriques ou dissymétriques est néanmoins réalisable à condition d'utiliser un excès de base et d'opérer à température plus élevée^{6b,c}. Après désacétylation de **3** par l'hydrazine (DMF, 23 °C, 83 %)⁷, l'isomère (*Z*) **4** est dialkylé par l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent dans le DMF et conduit à **5** avec un rendement de 75 %⁸.

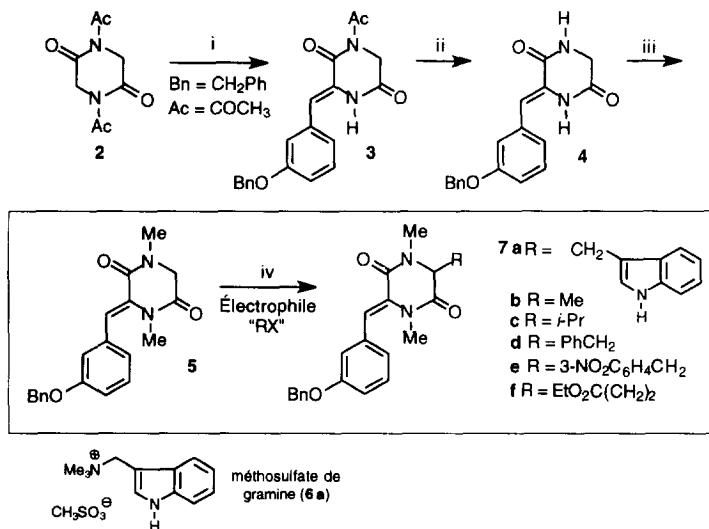


Schéma 1

(i) 3-BnOC₆H₄CHO, DMF, NEt₃, 23 °C, **3** (76 %). (ii) NH₂NH₂·H₂O, DMF, **4** (83 %). (iii) Ag₂O, MeI, DMF, **5** (75 %). (iv) a- LDA, THF, -78 °C/Li₂CuCl₄ (10 % dans le THF); b- RX, **7a-f** (27-68 %).

Tableau 1. Alkylations de l'anion lithié de la 2,5-pipérazinedione (**5**) par les halogénures d'alkyle en présence de Li₂CuCl₄

entrée	halogénure d'alkyle (RX)	produit (%)	F (°C)
1	MeI	7b (65)	huile
2	<i>i</i> -PrI	7c (33)	huile
3	PhCH ₂ Br	7d (68)	146-148
4	3-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	7e (39)	59-62
5	Br(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	7f (27)	96-98

Nous avons cherché à mettre au point un procédé d'introduction directe du noyau indolyle sur le cycle 2,5-pipérazinedione, la méthode de Kametani⁹ développée principalement par R. M. Williams dans le cadre d'études sur la synthèse des *brevianamides A* et *B* nous paraissant longue et fastidieuse¹⁰. Cette méthode comporte 3 étapes^{9,10} : 1) une carbométhoxylation en milieu basique du noyau 2,5-pipérazinedione ; 2) un traitement du composé résultant par la gramine et la tri-*n*-butylphosphine ; 3) une décarboxylation selon Krapcho. Les méthodes directes initialement testées au laboratoire pour fonctionnaliser **5** en **7a** ont données des résultats négatifs. Par exemple, le traitement de **5** par le diisopropylamide de lithium dans le THF à -78 °C en présence de HMPT, suivi de l'addition du méthosulfate de gramine **6a**¹¹ ne conduit qu'à des traces du produit désiré **7a**.

Il est connu que le tétrachlorocuprate de dilithium Li_2CuCl_4 catalyse le couplage des réactifs de Grignard avec les halogénures d'alkyle¹². Joucla a rapporté que la réaction d'anions lithiés d'imines dérivées d' α -amino esters avec les α,ω -dihaloalkanes est catalysée par ce même composé¹³. Dans ce travail, nous montrons que Li_2CuCl_4 catalyse le couplage des anions lithiés de 2,5-pipérazinediones avec le méthosulfate de gramine et les réactifs électrophiles. En l'absence de catalyseur, seules des traces du composé **7a** sont obtenues. En présence d'une quantité catalytique de Li_2CuCl_4 , **7a** est isolé avec un rendement de 57 % (LDA, THF, -78 °C ; Li_2CuCl_4 à 10 % dans le THF¹⁴ ; méthosulfate de gramine **6a**, -78 °C à 23 °C). Cu (I) est vraisemblablement l'espèce métallique catalysant la réaction : dans l'exemple précédent, le couplage est également observé lorsqu'on remplace Li_2CuCl_4 par l'iodure cuivreux. Le rendement obtenu est dans ce cas inférieur (7 %) sans doute en raison de la trop faible solubilité de l'iodure cuivreux dans le milieu réactionnel.

Quelques dérivés halogénés ont été couplés avec l'anion lithié de **5**, ce qui nous a permis de préparer avec des rendements satisfaisants diverses pipérazinediones **7b-f** fonctionnalisées, difficilement obtenues selon les méthodes classiques (Tableau 1). L'analyse des résultats obtenus montre que la réaction d'alkylation de l'anion de **5** est sensible au degré de substitution du réactif électrophile utilisé (comparaison des entrées 1 et 2). Les rendements moyens obtenus dans le cas des entrées 4 et 5 peuvent être attribués à l'instabilité chimique des groupes fonctionnels ester et nitro dans les conditions réactionnelles.

Le groupe hydroxyle a été introduit sur le noyau pipérazinedione de la façon suivante (Schéma 2) : il a été montré préalablement que le traitement de **7a** par l'*N*-bromosuccinimide et l'eau à température ambiante ne conduit pas à la bromhydrine attendue¹⁵ mais au composé **8** résultant de la cyclisation de Pictet-Spengler de **7a**¹⁶. Cette dernière réaction est catalysée par l'acide bromhydrique : **8** est isolé avec un rendement de 80 % lorsque **7a** est chauffé dans le 1,4-dioxanne pendant 3 heures en présence d'une quantité catalytique de HBr.

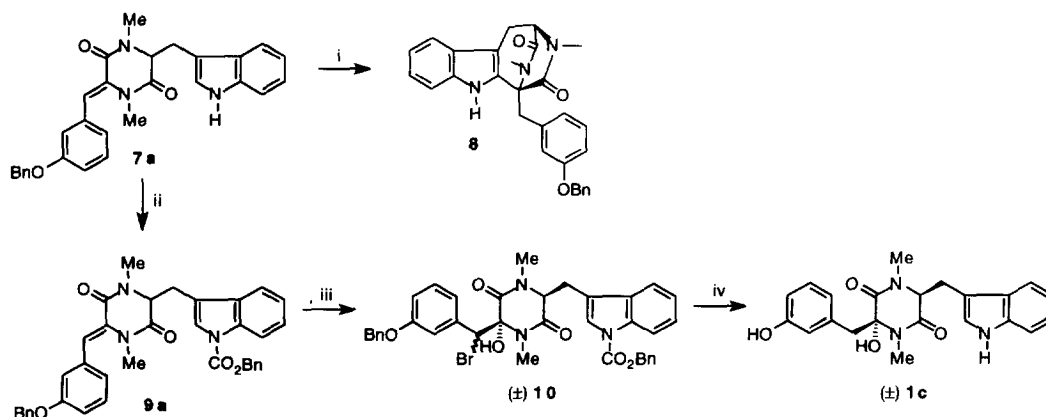
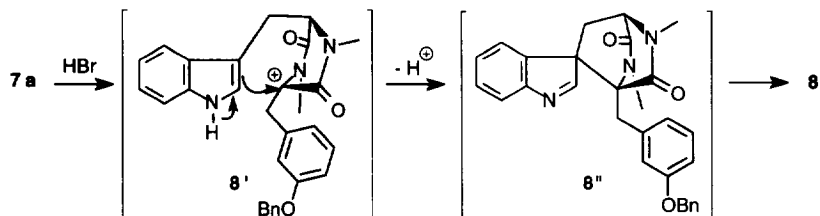


Schéma 2

(i) HBr 48 % cat., 1,4-dioxanne, **8** (80 %). (ii) a- NaH, DMF ; b- ClCO_2Bn , 10 °C, **9a** (70 %). (iii) NBS, H_2O , 1,4-dioxanne, **10** (75 %). (iv) H_2/Pd sur charbon, **1c** (44 %).

La protection de l'azote du groupe indole de **7a** par le chloroformate de benzyle dans le DMF en présence d'hydruide de sodium conduit à **9a** avec un rendement de 70 %¹⁷. Enfin, **9a** donne, *via* un seul composé **10** de stéréochimie non déterminée (NBS, H₂O, 1,4-dioxane, 23 °C, 75 %) ¹⁸, le composé cible **1c**, après départ simultané des deux groupements protecteurs et de l'atome de brome par hydrogénation catalytique (H₂/Pd sur charbon, Et₃N, MeOH, 44 %).

La formation de **8** peut être interprétée de la manière suivante : l'intermédiaire carbocationique **8'** formé par protonation de la liaison exométhylénique de **7a** est relativement stabilisé par résonance et pourrait conduire, *via* le dérivé C(3) spiroindolénine **8''**^{19,20} résultant de l'alkylation intramoléculaire du noyau indole, au composé **8**²¹.



Un accès plus direct à **1c** est présenté Schéma 3. La méthode de couplage que nous venons de présenter est applicable au composé parent 1,4-diméthyl-2,5-pipérazinedione : le traitement de **11** par un équivalent de diisopropylamide de lithium à -78 °C en présence de Li₂CuCl₄ suivi de l'addition d'un équivalent du méthosulfate de gramine **6a** conduit au composé **12** avec un rendement de 45 % ; quand deux équivalents de LDA sont utilisés, **12** est obtenu avec un rendement de 80 %. Cependant, le méthosulfate de 1-benzylgramine **6b**^{22,23} ne réagit pas dans les mêmes conditions de réaction.

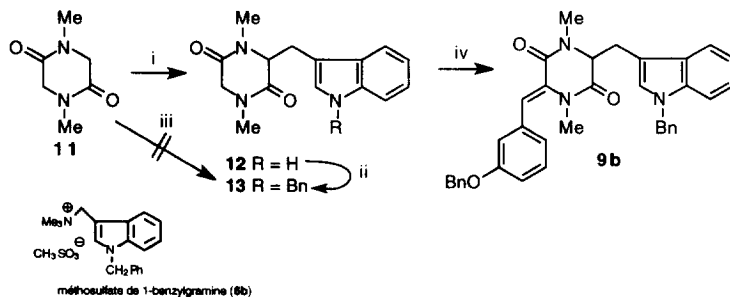
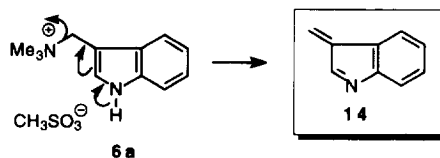


Schéma 3

(i) LDA, THF, -78 °C ; Li₂CuCl₄ (10 % dans le THF) ; méthosulfate de gramine (**6a**), -78 °C à 23 °C, **12** (80 %). (ii) BnBr, NaH, DMF, 0 °C, **13** (78 %). (iii) LDA, THF, -78 °C ; Li₂CuCl₄ (10 % dans le THF) ; méthosulfate de 1-benzylgramine (**6b**), -78 °C à 23 °C, **13** (0 %). (iv) 3-(benzyloxy)benzaldehyde, *tert*-BuOK, DMF, 23 °C, **9b** (90 %).

Ces résultats montrent que le méthosulfate de gramine **6a** réagit vraisemblablement avec l'anion lithié de la 2,5-pipérazinedione *via* l'intermédiaire 1-azadiène **14**²⁴. Finalement, après protection de l'azote du noyau indole par le bromure de benzyle (NaH, DMF, 0 °C, 78 %) ²⁵, la condensation de **13** avec le 3-(benzyloxy)benzaldehyde conduit exclusivement à l'intermédiaire clé **9b** (*tert*-BuOK, DMF, 23 °C) avec un rendement de 90 %²⁶.



La méthodologie décrite constitue une nouvelle approche intéressante aux 2,5-pipérazinediones fonctionnalisées et nous a permis de proposer la première synthèse d'analogues structuraux de *thaxtomines*. L'utilisation de 2,5-pipérazinediones fonctionnalisées pour la préparation de pipérazines et de dérivés d'acides aminés est à l'étude dans nos laboratoires. Des expériences complémentaires sont également effectuées afin d'élargir la gamme de composés électrophiles utilisables dans les réactions de couplage d'anions lithiés de 2,5-pipérazinediones catalysées par le tétrachlorocuprate de dilithium.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Büchi 510 et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectromètre fonctionnant à 250 MHz pour le proton et 62,9 MHz pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne lorsque CDCl_3 est utilisé comme solvant. Pour les autres solvants, les déplacements chimiques ^1H et ^{13}C sont déterminés en utilisant les pics solvants ^1H et ^{13}C résiduels. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Les spectres SMEI ont été réalisés sur un spectromètre VG 70 E.

Les chromatographies "éclair" sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (70-230 mesh et 230-400 mesh). Les plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (0,2 mm) sont utilisées pour les chromatographies analytiques sur couche mince. Les éluants et solvants de cristallisation (éther éthylique, heptane, acétate d'éthyle) sont utilisés sans purification préalable. Les analyses centésimales ont été réalisées par le Service centrale d'analyse du CNRS de Vernaison.

Les produits commerciaux sont utilisés sans purification préalable. Les composés suivants ont été préparés selon des procédés de la littérature : 1,4-diacétyl-2,5-pipérazinedione⁴, méthosulfate de gramine¹¹ et méthosulfate de 1-benzylgramine²². Les solvants sont utilisés sans purification préalable sauf le THF qui est distillé sur sodium/benzophénone.

1-Acétyl-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (3). La triéthylamine (6,36 g, 0,063 mole) est ajoutée au goutte à goutte à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ à une solution de 1,4-diacétyl-2,5-pipérazinedione **2** (10,0 g, 0,050 mole) et de 3-benzyloxybenzaldéhyde (11,7 g, 0,055 mole) dans 100 ml de DMF. La solution résultante est agitée pendant 6 heures à température ambiante. Après hydrolyse et extraction de la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur MgSO_4 . Après filtration et concentration sous vide, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 50:50) pour donner 13,4 g (76 %) de **3**. $F = 149\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz), δ : 2,63 (s, 3H) ; 4,48 (s, 2H) ; 5,07 (s, 20H) ; 6,90-7,05,45 (m, 3H) ; 7,12 (s, 1H) ; 7,25-7,47 (m, 6H) ; 8,06 (s, 1H, large). Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C (68,56), H (5,18), N (7,99). Tr. : C (68,50), H (5,19), N (8,01).

3-[(3-Phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (4). La pipérazinedione **3** (9,0 g, 0,0257 mole) et l'hydrazine (2,60 ml, 0,0536 mole) sont dissous dans 250 ml de DMF et l'ensemble est agité à $23\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 12 heures. Le précipité est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et séché donnant 6,57 g (83 %, $F = 230\text{--}232\text{ }^\circ\text{C}$) de **4**. RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 250 MHz), δ : 4,00 (s, 3H) ; 5,11 (s, 2H) ; 6,65 (s, 1H) ; 6,83-7,54 (m, 9H) ; 8,29 (s, 1H, large) ; 9,95 (s, 1H, large). Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C (70,11), H (5,23), N (9,08).

Tr. : C (70,32), H (5,28), N (9,12).

1,4-Diméthyl-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (5). L'hydrure de sodium (0,94 g, 0,039 mole) est additionné à une solution de **4** (4,93 g, 0,016 mole) dans le DMF (50 ml) puis l'ensemble est agité pendant une heure à température ambiante. L'iodure de méthyle (5,54 g, 0,039 mole) en solution dans 5 ml de DMF est ajouté au goutte à goutte à -10 °C et le mélange résultant est agité pendant une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé dans 100 ml d'eau et extrait avec 3 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont séchées sur Na₂SO₄ anhydre, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 97:3) pour donner **5** (4,03 g, 75 %, cristaux jaunes, F = 139-142 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,85 (s, 3H) ; 3,09 (s, 3H) ; 4,10 (s, 2H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,81-6,97 (m, 3H) ; 7,15-7,47 (m, 7H). Anal. Calc. pour C₂₀H₂₀N₂O₃ : C (71,41), H (5,99), N (8,33). Tr. : C (71,80), H (5,79), N (8,21).

Réactions d'alkylation catalysé par Li₂CuCl₄ de 5 avec le méthosulfate de gramine (6a) et les halogénures d'alkyle : mode opératoire général. Sous atmosphère d'argon, **5** (5,04 g, 0,015 mole) dans 150 ml de THF est ajouté au goutte à goutte à une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) (0,030 mole, 20 ml d'une solution 1,5 M dans l'hexane) dans 50 ml de THF à -78 °C sous agitation pendant 30 minutes. On ajoute consécutivement une solution de Li₂CuCl₄ (0,33 g, 0,0015 mole) dans le THF (5 ml) puis le méthosulfate de gramine **6a** ou l'halogénure d'alkyle (0,0178 mole) en maintenant la température constante à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 40 minutes, réchauffé progressivement à température ambiante, versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (200 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml). Les phases organiques sont jointes, séchées sur Na₂SO₄, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (mélanges heptane/EtOAc) pour donner les composés **7a-f**.

1,4-Diméthyl-6-[(1H-indol-3-yl)méthyl]-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (7a). Solide blanc (57 %, F = 213-215 °C). Chromatographie (heptane/EtOAc 20:80). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,54 (s, 3H) ; 3,09 (s, 3H) ; 3,28 (dd, 1H, J = 5 ; 15 Hz) ; 3,53 (dd, 1H, J = 5 ; 15 Hz) ; 4,37 (t, 1H, J = 5 Hz) ; 4,94 (s, 2H) ; 5,13 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 6,30 (s, 1H) ; 6,69-6,93 (m, 4H) ; 7,12-7,42 (m, 8H) ; 7,60 (m, 1H) ; 8,27 (s, 1H). Anal. Calc. pour C₂₉H₂₇N₃O₃ : C (74,82), H (5,85), N (9,03). Tr. : C (74,59), H (5,79), N (9,10).

1,4,6-Triméthyl-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (7b). Huile jaune (65 %). Chromatographie (heptane/EtOAc 30:70). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz) ; 2,81 (s, 3H) ; 3,99 (q, 1H, J = 7 Hz) ; 5,05 (s, 2H) ; 6,71-6,96 (m, 3H) ; 7,06-7,50 (m, 7H). Anal. Calc. pour C₂₁H₂₂N₂O₃ : C (71,98), H (6,33), N (7,99). Tr. : C (71,55), H (6,44), N (8,05).

1,4-Diméthyl-6-(2-méthyléthyl)-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (7c). Huile jaune (33 %). Chromatographie (heptane/EtOAc 20:80). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 1,03 (d, 3H, J = 7 Hz) ; 1,13 (d, 3H, J = 7 Hz) ; 2,21 (m, 1H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,11 (s, 3H) ; 3,74 (d, 1H, J = 7 Hz) ; 5,06 (s, 2H) ; 6,79-7,01 (m, 3H) ; 7,09-7,49 (m, 7H). Anal. Calc. pour C₂₃H₂₆N₂O₃ : C (72,99), H (6,92), N (7,40). Tr. : C (73,30), H (6,93), N (7,25).

1,4-Diméthyl-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-6-phénylméthyl-2,5-pipérazinedione (7d). Solide jaune (68 %, F = 146-148 °C). Chromatographie (heptane/EtOAc 30:70). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,76 (s, 3H) ; 2,93 (s, 3H) ; 3,12 (dd, 1H, J = 7 ; 14 Hz) ; 3,24 (dd, 1H, J = 6 ; 14 Hz) ; 4,25 (dd, 1H, J = 6 ; 7 Hz) ; 5,04 (s, 2H) ; 6,53-6,66 (m, 2H) ; 6,84-6,98 (m, 2H) ; 7,08-7,48 (m, 11H). Anal. Calc. pour C₂₇H₂₆N₂O₃ : C (76,03), H (6,14), N (6,57). Tr. : C (76,27), H (6,18), N (6,71).

1,4-Diméthyl-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-*(Z)*-6-[(3-nitrophényl)méthyl]-2,5-pipérazinedione (7e). Solide jaune (39 %, F = 60 °C). Chromatographie (heptane/EtOAc 20:80). SM (EI⁺) *m/z* 350 (M⁺), 259, 91 (100). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,86 (s, 3H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,42 (dd, 1H, *J* = 7 ; 14 Hz) ; 3,52 (dd, 1H, *J* = 6 ; 14 Hz) ; 4,39 (dd, 1H, *J* = 6 ; 7 Hz) ; 5,10 (s, 2H) ; 6,83-7,03 (m, 3H) ; 7,13-7,61 (m, 10H) ; 8,05 (dd, 1H, *J* = 1 ; 7 Hz). Anal. Calc. pour C₂₇H₂₅N₃O₅ : C (68,77), H (5,34), N (8,91). Tr. : C (68,52), H (5,64), N (8,93).

1,4-Diméthyl-6-[(2-éthoxycarbonyl)éthyl]-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-*(Z)*-2,5-pipérazinedione (7f). Solide blanc (27 %, F = 97 °C). Chromatographie (heptane/EtOAc 30:70). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 1,24 (t, 3H, *J* = 7 Hz) ; 2,02-2,29 (m, 2H) ; 2,45-2,54 (m, 2H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,96 (dd, 1H, *J* = 4 ; 7 Hz) ; 4,12 (q, 1H, *J* = 7 Hz) ; 5,09 (s, 2H) ; 6,83-7,00 (m, 3H) ; 7,14-7,49 (m, 7H). Anal. Calc. pour C₂₅H₂₈N₂O₅ : C (68,79), H (6,47), N (6,42). Tr. : C (68,51), H (6,86), N (6,45).

1,4,5,10-Tétrahydro-2,5-diméthyl-1-[(3-phénylméthoxy)phénylméthyl]-4,1-(iminométhano)azépino-(3,4-*b*)indole-3,12 (2H)dione (8). Une goutte d'acide bromhydrique à 48 % est ajoutée à une solution de 7 (0,50 g, 1,07 mmole) dans 20 ml de 1,4-dioxane. La solution orange résultante est portée au reflux pendant 45 minutes et agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est alors versé dans 200 ml d'eau glacé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 150 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées (Na₂SO₄ anhydre). Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 40:60) pour donner 8 (0,40 g, 80 %, solide gris, F = 250 °C). SM (DCI⁺/NH₃) *m/z* 483 (MNH₄⁺), 466 (MH⁺, 100). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,75 (s, 3H) ; 3,14 (s, 3H) ; 3,27 (m, 2H) ; 3,50 (d, 1H, *J* = 15 Hz) ; 4,41 (d, 1H, *J* = 15 Hz) ; 4,47 (m, 1H) ; 5,06 (s, 2H) ; 6,80-6,95 (m, 3H) ; 7,09-7,52 (m, 10H) ; 8,30 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃ 62,9 MHz), δ : 25,0 ; 29,0 ; 32,5 ; 34,1 ; 61,6 ; 62,2 ; 108,0 ; 111,4 ; 115,5 ; 118,3 ; 121,0 ; 123,3 ; 127,5 ; 128,0 ; 128,1 ; 128,6 ; 129,7 ; 131,8 ; 135,0 ; 136,8 ; 137,1 ; 159,2 ; 164,0 ; 167,3 ; 171,0. Anal. Calc. pour C₂₉H₂₇N₃O₃ : C (74,82), H (5,85), N (9,03). Tr. : C (74,62), H (5,77), N (9,23).

1,4-Diméthyl-6-[(1-phénylméthoxycarbonyl)indol-3-yl]méthyl-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-*(Z)*-2,5-pipérazinedione (9a). À une solution de 7 (1,0 g, 2,15 mmoles) dans 5 ml de DMF est ajouté l'hydruide de sodium (0,058 g, 2,4 mmoles) sous agitation. Le chloroformiate de benzyle (0,41 g, 2,4 mmoles) est additionné à 10 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau glacé et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Le solvant est distillé sous pression réduite et le résidu est chromatographié (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) sur gel de silice. On obtient 0,90 g (70 %) de 9a sous la forme d'une huile visqueuse jaune. RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,65 (s, 3H) ; 3,08 (s, 3H) ; 3,28 (dd, 1H, *J* = 6 ; 14 Hz) ; 3,40 (dd, 1H, *J* = 6 ; 14 Hz) ; 4,41 (t, 1H, *J* = 6 Hz) ; 4,95 (s, 2H) ; 5,36 (s, 2H) ; 5,71 (d, 1H, *J* = 9 Hz) ; 6,42 (s, 1H) ; 6,75-6,87 (m, 2H) ; 6,97 (t, 1H, *J* = 8 Hz) ; 7,24-7,60 (m, 18H) ; 8,04 (s, 1H, large). Anal. Calc. pour C₃₇H₃₃N₃O₅ : C (74,11), H (5,54), N (7,01). Tr. : C (74,35), H (5,24), N (7,11).

3-Hydroxy-1,4-diméthyl-6-[(1-phénylméthoxycarbonyl)indol-3-yl]méthyl-3-[(3-phénylméthoxyphényl)bromométhyl]-2,5-pipérazinedione (10) (*trans*). À une solution de 9a (0,41 g, 0,68 mmole) dans un mélange de 1,4-dioxane (10 ml) et d'eau (1 ml) est ajouté le NBS (0,13 g, 0,73 mmole). Le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à 23 °C. Le solvant est alors éliminé sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 50:50) et 10 est obtenu avec un rendement de 75 %. MS (DCI⁺/NH₃) *m/z* 713 (MNH₄⁺), 633, 616, 108 (100). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,40 (s, 3H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,27 (dd, 1H, *J* = 8 ; 14 Hz) ; 3,39 (dd, 1H, *J* = 6 ; 14 Hz) ; 4,28 (dd, 1H, *J* = 6 ; 8 Hz) ; 5,01 (s, 2H) ; 5,06 (s, 1H) ; 5,44 (s, 2H) ; 6,18 (d, 1H, *J* = 9 Hz) ; 6,81-6,93 (m, 2H) ; 7,02 (t, 1H, *J* = 9 Hz) ; 7,24-7,64 (m, 14H) ; 7,76 (m, 1H) ; 8,19 (s, 1H, large). Anal. Calc. pour C₃₇H₃₄BrN₃O₆ : C (63,80), H (4,92), Br (11,47), N (6,03). Tr. : C (63,70), H (4,95), Br (1,00), N (6,15).

3-Hydroxy-1,4-diméthyl-6-[(1H-indol-3-yl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)méthyl]-(trans)-2,5-pipérazinedione (1c). Un mélange constitué de **10** (0,68 g, 0,977 mmole) et de 0,30 g de palladium sur charbon à 5 % dans 100 ml de méthanol est agité sous une atmosphère de 30 psi de H₂ pendant 5 heures. Après réaction, le milieu réactionnel est filtré sur Célite, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice. **1c** est obtenu sous la forme d'une poudre beige (0,169 g, 44 %, F = 137 °C). MS (DCI⁺/NH₃) *m/z* 394 (MH⁺), 376, 132 (100). RMN ¹H (DMSO *d*₆, 250 MHz), δ : 2,54 (s, 3H) ; 2,83 (s, 3H) ; 3,33-3,50 (m, 2H) ; 4,09 (dd, 1H, *J* = 6 ; 8 Hz) ; 5,75 (s, 2H) ; 6,29 (d, 1H, *J* = 9 Hz) ; 6,51-7,52 (m, 8H). RMN ¹³C (DMSO *d*₆, 62,9 MHz), δ : 23,4 ; 25,8 ; 28,9 ; 38,8 ; 57,9 ; 81,2 ; 106,1 ; 107,2 ; 109,8 ; 113,0 ; 114,0 ; 114,3 ; 116,8 ; 117,8 ; 121,5 ; 125,1 ; 131,7 ; 153,0 ; 160,8 ; 161,6. Anal. Calc. pour C₂₂H₂₃N₃O₄ : C (67,16), H (5,89), N (10,68). Tr. : C (67,47), H (6,01), N (10,75).

1,4-Diméthyl-3-[(1H-indol-3-yl)méthyl]-2,5-pipérazinedione (12). Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de synthèse équipé d'une agitation mécanique, une solution de 1,4-diméthyl-2,5-pipérazinedione (16,0 g, 0,113 mole) dans 800 ml de THF est ajouté à une solution de LDA (0,225 mole, 140 ml d'une solution 1,5 M dans l'hexane) dans 500 ml de THF à -78 °C en 30 minutes. Sont alors additionnés successivement à -78 °C une solution de Li₂CuCl₄ (2,50 g, 11,3 mmoles) dans 110 ml de THF (110 ml) et le méthosulfate de gramine **6a** (40,5 g, 0,136 mole). Le milieu réactionnel est agité pendant 40 minutes, réchauffé progressivement à température ambiante et versé dans 0,5 l d'une solution saturé de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 x 500 ml), les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit **12**, isolé par chromatographie sur colonne de silice (heptane/EtOAc 90:10), est obtenu avec un rendement de 80 % (30,5 g) sous la forme d'une poudre grise (F = 115 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 90 MHz), δ : 2,47 (s, 3H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,11-3,50 (m, 4H) ; 4,19 (m, 1H) ; 6,87-7,59 (m, 5H) ; 8,24 (s, 1H, large). Anal. Calc. pour C₁₅H₁₇N₃O₂ : C (66,40), H (6,32), N (15,49). Tr. : C (66,80), H (6,33), N (15,69).

1,4-Diméthyl-3-[(1-phénylméthylindol-3-yl)méthyl]-2,5-pipérazinedione (13). À une solution de **12** (10 g, 0,0369 mmole) dans 40 ml de DMF est additionné à 0 °C sous agitation l'hydrure de sodium (1,06 g, 0,0443 mmole). Le bromure de benzyle (7,57 g, 0,0443 mmole) est ajouté au goutte à goutte à 10 °C et après 1 heure à 23 °C, le milieu réactionnel résultant est versé dans de l'eau glacé et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 150 ml). Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). **13** est obtenu sous la forme d'une huile jaune visqueuse (10,4 g, 78 %). RMN ¹H (CDCl₃, 90 MHz), δ : 2,52 (s, 3H) ; 3,08 (s, 3H) ; 3,07-3,52 (m, 4H) ; 4,17 (m, 1H) ; 4,95 (s, 2H) ; 6,50-8,21 (m, 10H).

1,4-Diméthyl-6-[(1-phénylméthylindol-3-yl)méthyl]-3-[(3-phénylméthoxy)phénylméthylène]-(Z)-2,5-pipérazinedione (9b). Un mélange de **13** (0,51 g, 1,41 mmole), de 3-benzyloxybenzaldéhyde (0,30 g, 1,41 mmole) et de *tert*-butylate de potassium (0,19 g, 1,69 mmole) dans 25 ml de DMF est agité pendant 2 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé dans 100 ml d'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml) et concentré. Après chromatographie sur gel de silice, **9b** est obtenu avec un rendement de 90 % sous la forme d'une poudre blanche (0,705 g, F ≈ 60 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ : 2,57 (s, 3H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,31 (dd, 1H, *J* = 6 ; 14 Hz) ; 3,54 (dd, 1H, *J* = 6 ; 14 Hz) ; 4,37 (t, 1H, *J* = 6 Hz) ; 4,94 (s, 2H) ; 5,12 (s, 2H) ; 5,18 (s, 1H) ; 6,32 (s, 1H) ; 6,66-7,64 (m, 18H). Anal. Calc. pour C₃₆H₃₃N₃O₃ : C (77,81), H (5,99), N (7,56). Tr. : C (77,62), H (6,10), N (7,78).

RÉFÉRENCES ET NOTES

1. Communication : Gelin, J. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Chêne, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3473.
2. (a) Lawrence, C. H. ; Clark, M. C. ; King, R. R. *Phytopathology* **1990**, 80, 606. (b) King, R. R. ; Lawrence, C. H. ; Calhoun, L. A. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 834. (c) King, R. R. ; Lawrence, C. H. ; Clark, M. C. ; Calhoun, L. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 849.
3. (a) Scott, P. M. ; Polonski, J. ; Merrien, M.-A. *J. Agric. Food Chem.* **1979**, 27, 201. (b) Dawson, I. M. ; Gregory, J. A. ; Herbert, R. B. ; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 620. (c) Nakatsuka, S. ; Miyazaki, H. ; Teranishi, K. ; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2391. (d) Kubo, A. ; Saito, N. ; Yamamoto, H. ; Yamauchi, R. ; Hiruma, K. ; Inoue, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2607. (e) Williams, R. M. ; Maruyama, L. K. *J. Org. Chem.* **1987**, 53, 4044.
4. Marcuccio, S. M. ; Elix, J. A. *Aust. J. Chem.* **1984**, 37(8), 1791.
5. La fonction carbonyle exerce en RMN ^1H un effet de déblindage sur le proton vinylique en *cis* d'environ 0,6 ppm ($\delta_{\text{CHvinyli}} = 7,12$ ppm). Voir : (a) Blake, K. ; Sammes, J. *J. Chem. Soc.* **1970**, 980. (b) Nakatsuka, S.-i. ; Miyazaki, H. ; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2817.
6. (a) Sasaki, T. *Chem. Ber.* **1921**, 54, 163. (b) Gallina, C. ; Liberatori, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1135. (c) Gallina, C. ; Liberatori, A. *Tetrahedron* **1974**, 30, 667. (d) Shin, C.-g. ; Hayakawa, M. ; Mikami, K. ; Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 863. (e) Kubo, A. ; Saito, N. ; Yamato, H. ; Kawakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2525. (f) Yang, L.-m. ; Wu, R.-y. ; McPhail, A. T. ; Yokoi, T. ; Lee, K.-H. *J. Antibiotics* **1988**, 51, 488.
7. Shin, C.-i. ; Kato, H. ; Yonezawa, Y. ; Hayakawa, M. *Heterocycles* **1980**, 14(11), 1767.
8. Colombo, L. ; Gennari, C. ; Scolastico, C. ; Guanti, G. ; Narcisano, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 591.
9. (a) Kametani, T. ; Kanaya, N. ; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3974. (b) Somei, M. ; Karazawa, Y. ; Kaneko, C. *Heterocycles* **1981**, 16, 941.
10. (a) Williams, R. M. ; Glinka, T. ; Kwast, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5927. (b) Williams, R. M. ; Glinka, T. ; Kwast, E. ; Coffman, H. ; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 808.
11. (a) Geisman, T. A. ; Armen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3916. (b) Hester, J. B. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1158. (c) Melhado, L. L. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1920. (d) Endo, Y. ; Shudo, K. ; Itai, A. ; Hasegawa, M. ; Sakai, S. *Tetrahedron* **1986**, 42(21), 5905.
12. L'effet catalytique des sels cuivreux lors du couplage des réactifs de Grignard avec les halogénures d'alkyle est bien établi : (a) Tamura, M. ; Kochi, J. *Synthesis* **1971**, 303. (b) Fouquet, G. ; Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 82-83. (c) Friedman, L. ; Shani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96(22), 7101.
13. Joucla, M. ; El Goumzili, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1681.
14. Obtenu en faisant réagir 0,2 mole de chlorure de lithium avec 0,1 mole de chlorure cuivrique dans 1000 ml de THF anhydre.
15. (a) Shin, C. ; Sato, Y. ; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1909. (b) Shin, C. ; Sato, Y. ; Ohmatsu, H. ; Yoshimura, J. *Ibid.* **1981**, 54, 1137. (c) Shin, C.-g. ; Nakano, T. ; Sato, Y. ; Kato, H. *Chem. Lett.* **1986**, 1453.
16. (a) Ashcroft, W. R. ; Martinez, S. J. ; Joule, J. A. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3005. (a) Bergman, J. ; Venemalm, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3741. (b) Soll, R. M. ; Guinosso, C. ; Asselin, A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2844. (c) Plate, R. ; Nivard, R. J. F. ; Ottenheijm, H. C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2473.
17. Dirlam, J. P. ; Clark, D. A. ; Hecker, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51(25), 4920.
18. Shin, C. ; Yonesawa, Y. ; Sato, Y. ; Nakano, T. *Heterocycles* **1983**, 20(3), 405.
19. Jackson, A. H. ; Naidoo, P. ; Smith, P. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 24, 6119.

20. L'alkylation intramoléculaire d'indoles par des doubles liaisons éthyléniques dans les conditions de Friedel-Crafts a déjà été observée. Voir : (a) Morrison, G. C. ; Waite, R. O. ; Serafin, F. ; Shavel, J., Jr. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2551. (b) Pfeuffer, L. ; Pindur, U. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1419. (c) Overman, L. E. ; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300.
21. La structure de **8** a été attribuée par comparaison spectrale (RMN ¹H et ¹³C) avec un composé analogue décrit dans la littérature dont la structure a été confirmée par analyse cristallographique RX. Voir : Ottenhejm, H. C. ; Plate, R. ; Noordik, J. H. ; Herscheid, J. D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2147.
22. (a) Ehrart, G. ; Hennig, I. *Pharmazie* **1961**, 550. (b) Langlois, Y. ; Potier, P. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 423.
23. Cornforth, J. W. ; Cornforth, R. H. ; Dalglish, C. E. ; Neuberger, A. *Biochem. J.* **1951**, *48*, 591.
24. Snyder, H. R. ; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1703.
25. (a) Meier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 290. (b) Leonard, N. J. ; Fujii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3719.
26. Fukuyama, T. ; Nunes, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196.

(Received in Belgium 12 October 1995; accepted 29 April 1996)