

Michel Aicart et Louis Mavoungou-Gomès*

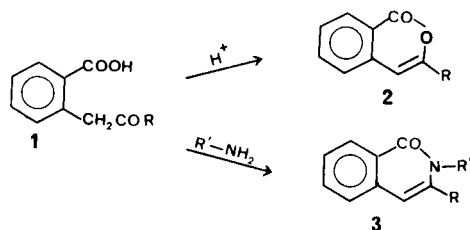
C.E.P.M., U.E.R. des Sciences Médicales et Pharmaceutiques de l'Université d'Angers,
16, boulevard Daviers, 49000 Angers, France
Reçu le 5 Juin 1984

Par catalyse acide, les produits de cycloaddition entre acétylènedicarboxylate de méthyle et furfurylalkyl ou arylcétones sont aromatisés en hydroxy-6 phtalates de méthyle porteurs de groupements acétonyl ou phénacyl en position 3. Ces composés obtenus avec un rendement élevé constituent d'excellents intermédiaires pour la préparation de dérivés polyfonctionnels de l'isocoumarine et de l'isoquinoléine.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 921 (1985).

La cyclisation acidocatalysée des (orthocarboxyphényl)-1 alcanones-2 **1** et leur condensation avec l'ammoniac ou les amines primaires constituent des méthodes de synthèse des dérivés de l'isocoumarine **2** et de l'isoquinoléine **3** [1] [2] [3] (schéma 1).

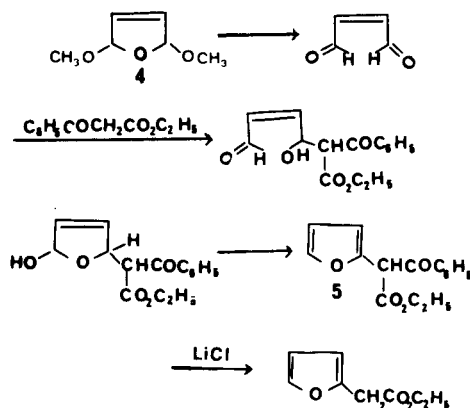
Schéma 1



Les cétoacides **1** sont généralement obtenus par oxydation de dérivés indéniques [1] ou par substitution d'acides homophthaliques [2]. En vue d'accéder à des dérivés isocoumariniques et isoquinoléiniques fonctionnalisés sur l'homocycle, nous avons envisagé une synthèse diénique au départ de furfurylalkyl et arylcétones pour obtenir des intermédiaires du type **1**. Les essais ont porté sur l'acétonyl-2 furanne (**6**, R = CH₃) préparé par réaction de Darzens entre le furfural et le chloro-2 propionate de méthyle [4], et le phénacyl-2 furanne (**6**, R = C₆H₅). Pour accéder à cette cétone nous avons appliqué au benzoylacétate d'éthyle la réaction de condensation des β-cétoesters avec les dihydro-2,5 diméthoxy-2,5 furannes [5]: en présence de chlorure de zinc et en milieu hydroacétique l'on obtient le β-cétoester **5**.

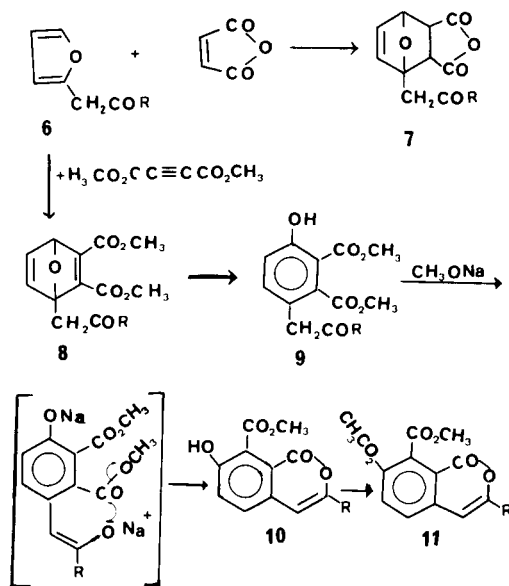
A la différence de son homologue méthylé sur le noyau furannique [5], ce composé cristallisé n'existe que sous la forme cétonique, comme le montrent ses spectres ir et de rmn. Soumis à l'ébullition dans un mélange d'acide acétique et de N-méthylpyrrolidone, il subit une décarbéthoxylation en présence de chlorure de lithium pour conduire au composé (**6**, R = C₆H₅); il s'agit d'une modification de la technique de Krapcho, le solvant usuel étant le diméthylsulfoxyde en milieu neutre [6] (schéma 2).

Schéma 2



L'action de l'anhydride maléique sur les composés **6** conduit bien aux adduits **7** qui subissent une rétrosynthèse et une polymérisation au cours des essais d'aromatization par l'acide sulfurique [7], l'anhydride trifluoroacétique [8] ou le paratoluènesulfonate d'acétyle [9]. Aussi avons-nous tenté une synthèse diénique au départ de l'acétylènedicarboxylate de méthyle (schéma 3).

Schéma 3



L'ébullition d'une solution benzénique de cétone **6** et de diénophile acétylénique conduit aux adduits **8**. La conversion de ces adduits en cétophtalates **9** est réalisée au moyen de trifluoroéthérate de bore ou d'une solution méthanolique d'acide sulfurique. Les isocoumarines **10** sont obtenues en traitant successivement les cétoesters **9** par le méthylate de sodium et l'acide acétique. La cyclisation peut résulter d'une attaque nucléophile intramoléculaire de l'énolate sur le groupement méthoxycarbonyl en position **2**. Les diesters isocoumariniques **11** sont accessibles selon trois voies: voie **a**: acétylation de **10** en présence de pyridine voie **b**: cyclisation et acétylation pyridinée de **9** voie **c**: aromatisation, cyclisation et acétylation de **8** par le paratoluènesulfonate d'acétyl. (schéma 3)

La comparaison des rendements est en faveur des voies **a** et **b**. Ainsi, malgré l'intérêt du paratoluènesulfonate d'acétyl comme agent de clivage des éthers-oxydes, l'acide sulfurique et le trifluoroéthérate de bore donnent les meilleurs rendements d'aromatisation dans la série de l'oxa-7 bicyclo[2,2,1]heptadiène-2,5.

La réduction de **9** par le borohydrure de potassium conduit à la dihydroisocoumarine **12** qui donne facilement le dérivé acétylé **14**. Dans les mêmes conditions de réduction on obtient le composé **13** pour $R = C_6H_5$.

En solution dans l'acide acétique, l'acétate d'ammonium et les amines primaires transforment les cétoesters **9** en isoquinoléinones **15** dont on prépare les acétates **16**. L'hydrogénation partielle des adduits **8** porte sur la double liaison la moins encombrée. Les dérivés **17** sont cyclisés en isocoumarines **18** par l'acide sulfurique à froid ou par le paratoluènesulfonate d'acétyl à ébullition dans le toluène (schémas 4 et 5).

Schéma 4

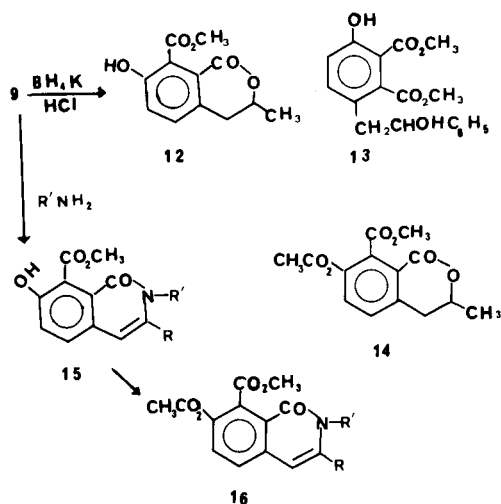
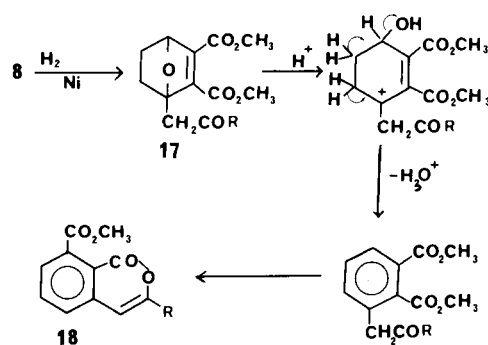


Schéma 5



PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 257 après compression dans le bromure de potassium. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur appareils Hitachi-Perkin Elmer R 24 A et Varian A 360; les valeurs de δ sont exprimées en ppm le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. En l'absence de spécification, le solvant utilisé est le deutériochloroforme.

(Furyl-2)-2 benzoylacétate d'éthyle (**5**).

A une solution de 150 g de chlorure de zinc dans 300 ml d'eau on ajoute 75 ml d'acide acétique et 300 g de benzoylacétate d'éthyle. Le mélange est porté à un début d'ébullition, puis additionné de 197 g de diméthoxy-2,5 furanne (**4**) goutte à goutte en 30 minutes. Après refroidissement, on ajoute un litre d'eau et extrait au benzène. La solution benzénique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite; le résidu repris par 150 ml d'éther cristallise sur glace. On obtient 290 g (74%) de cétoester **5**, $F = 74^\circ$; ir: 1670 cm^{-1} (C=O cétone), 1733 cm^{-1} (C=O ester); rmn: 1,40 (t, CH_3 , 3H, $J = 7\text{ Hz}$), 4,45 (q, CH_2 , 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 6 (s, H-2, 1H), 6,68 (m, 2H furyl), 7,28 (m, 4H furyl et phényl), 8,20 (m, 2H phényl).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{14}O_4$: C, 69,77; H, 5,42. Trouvé: C, 69,50; H, 5,23.

Phénacyl-2 furanne (**6**, $R = C_6H_5$).

Sous agitation on porte au reflux pendant 5 heures un mélange de 129 g de cétoester **5**, 60 g de chlorure de lithium, 50 ml d'acide acétique et 150 ml de *N*-méthylpyrrolidone; le dégagement gazeux dure environ 1 heure. Le mélange refroidi est versé dans un litre d'eau et extrait au toluène; la solution toluénique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. La distillation du résidu livre 80 g de cétone **6** ($R = C_6H_5$) (86%), $E_{13} = 160^\circ$; $n_D^{20} = 1,5712$; ir: 1675 cm^{-1} (C=O); rmn 4,10 (s, CH_2 , 2H), 6,15 (m, 2H furyl), 7,38 (m, 4H furyl et phényl), 7,8 (m, 2H phényl).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{10}O_2$: C, 77,42; H, 5,37. Trouvé: C, 77,24; H, 5,25.

Anhydride phénacyl-3 endoxo-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique (**7**, $R = C_6H_5$).

Un mélange de 18,6 g de **6** ($R = C_6H_5$) et de 9,8 g d'anhydride maléique est dissous par léger chauffage et additionné de 100 ml d'éther anhydre. Au bout de 24 heures le précipité est filtré, lavé à l'éther et séché. On obtient 27 g (95%) d'adduit **7**, thermolabile et peu soluble dans les solvants usuels de rmn, $F = 148-152^\circ$; ir: 1780 cm^{-1} et 1855 cm^{-1} (C=O anhydride), 1686 cm^{-1} (C=O cétone).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{12}O_5$: C, 67,60; H, 4,22. Trouvé: C, 67,39; H, 4,15.

L'anhydride acétyl-3-endoxo-3,6 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique (**7**, R = CH₃) est préparé selon [4].

Acétyl-1 dicarbométhoxy-2,3 oxa-7 bicyclo[2,2,1]heptadiène-2,5 (**8**, R = CH₃).

On porte à ébullition pendant 8 heures un mélange de 0,3 M d'acétyl-2 furanne et 0,3 M d'acétylènedicarboxylate de méthyle dans 500 ml de benzène. Après élimination du solvant sous pression réduite, l'adduit est obtenu avec un rendement quantitatif sous forme d'un liquide brun épais; ir: 1740 cm⁻¹ et 1715 cm⁻¹ (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C conjugué); rmn: 2,15 (s, CH₃, 3H), 2,35 (s, CH₂, 2H), 3,74 (OCH₃, s, 6H), 5,58 (d, H-4, 1H, J_{4,5} = 1,8 Hz), 7,04 (d, H-6, 1H, J_{5,6} = 4,9 Hz), 7,14 (dd, H-5, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₄O₆: C, 58,64; H, 5,26. Trouvé: C, 58,55; H, 5,12.

Phénacyl-1 dicarbométhoxy-2,3 oxa-7 bicyclo[2,2,1] heptadiène-2,5 (**8**, R = C₆H₅).

On opère comme précédemment; après élimination du solvant et addition d'éther l'adduit (**8**) cristallise, F = 105°; ir: 1725 cm⁻¹ et 1715 cm⁻¹ (C=O ester), 1675 cm⁻¹ (C=O cétone), 1645 cm⁻¹ (C=C conjugué); rmn: 3,93 (s, OCH₃, 3H), 3,96 (s, OCH₃, 3H), 4,0 (d, CH₂, 2H), 5,7 (d, H-4, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,10 (m, 2H).

Anal. Calculé pour: C₁₈H₁₆O₆: C, 65,85; H, 4,87. Trouvé: C, 65,60; H, 4,73.

Acétyl-3 hydroxy-6 phtalate de méthyle (**9**, R = CH₃).

Selon la méthode au trifluoroéthérate de bore, une solution de 0,2 M d'adduit **8** (R = CH₃) dans 300 ml de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte de 50 ml de trifluoroéthérate de bore en 30 minutes. Après refroidissement, le mélange est traité par 200 ml d'eau, décanté et séché sur sulfate de sodium. L'évaporation du dichlorométhane donne, après refroidissement sur glace, 37,7 g de produit (71%). Selon la méthode à l'acide sulfurique, 0,2 M d'adduit **8** (R = CH₃) est dissous dans 200 ml de méthanol et refroidi sur glace. Après addition goutte à goutte de 20 ml d'acide sulfurique, le mélange est versé sur glace et filtré. On obtient 50,5 g de produit (95%), F (éther) = 69°; ir: 1725 cm⁻¹ et 1710 cm⁻¹ (C=O ester non associé et cétone), 1680 cm⁻¹ (C=O ester associé), 3180 cm⁻¹ (OH); rmn: 2,04 (s, CH₃, 3H), 3,55 (s, CH₂, 2H), 3,81 (s, OCH₃, 3H), 3,85 (s, OCH₃, 3H), 6,91 (d, H-5, 1H, J_{4,5} = 8,5 Hz), 7,22 (d, H-4, 1H, J_{4,5} = 8,5 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₄O₆: C, 58,64; H, 5,26. Trouvé: C, 58,32; H, 5,15.

Phénacyl-3 hydroxy-6 phtalate de méthyle (**9**, R = C₆H₅).

En utilisant la méthode au trifluoroéthérate de bore, le rendement est de 90%, F (tétrachlorure de carbone) = 121°; ir: 3200 à 3100 cm⁻¹ (OH associé), 1720 cm⁻¹ (C=O ester non associé), 1685 cm⁻¹ et 1672 cm⁻¹ (C=O cétone et ester associé); rmn: 3,90 (s, OCH₃, 3H), 4,10 (s, OCH₃, 3H), 4,38 (s, CH₂, 2H), 7,20 (d, H-5, 1H, J_{4,5} = 8,5 Hz), 7,50 (d, H-4, 1H, J_{4,5} = 8,5 Hz), 11,07 (s, OH, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₆O₆: C, 65,86; H, 4,87. Trouvé: C, 65,72; H, 4,68.

Méthyl-3 hydroxy-7 carbométhoxy-8 isocoumarine (**10**, R = CH₃).

A une solution de 10 g de composé **9** (R = CH₃) dans 100 ml de méthanol on ajoute 7 g de méthylate de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes, refroidi et traité par une solution de 20 ml d'acide acétique dans 200 ml d'eau; on obtient 5,5 g d'isocoumarine (62%), F (acétate d'éthyle) = 228°; ir: 3180 cm⁻¹ (OH), 1735 cm⁻¹ (C=O lactone), 1680 cm⁻¹ (C=O associé), 1650 cm⁻¹ (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀O₅: C, 61,53; H, 4,27. Trouvé: C, 61,42; H, 4,18.

Phényl-3 hydroxy-7 carbométhoxy-8 isocoumarine (**10**, R = C₆H₅).

Ce composé est obtenu comme précédemment avec un rendement de 87%, F (toluène) = 269°; ir: 3180 cm⁻¹ (OH), 1733 cm⁻¹ (C=O lactone), 1680 cm⁻¹ (C=O ester associé), 1628 cm⁻¹ (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₂O₅: C, 68,92; H, 4,05. Trouvé: C, 69,05; H, 3,94.

Méthyl-3 acétoxy-7 carbométhoxy-8 isocoumarine (**11**, R = CH₃). Voie a.

On porte au reflux pendant deux heures un mélange d'isocoumarine **10** (R = CH₃), 2 ml de pyridine et 10 ml d'anhydride acétique. Après refroidissement et addition de 100 ml d'eau, on obtient un précipité quantitatif de **11**.

Voie b.

Le traitement précédent est appliqué au mélange de 1 g de **9** (R = CH₃), 2 ml de pyridine et 10 ml d'anhydride acétique; le rendement est quantitatif.

Voie c.

On porte à ébullition pendant 30 minutes un mélange de 0,30 M d'acide paratoluènesulfonique et de 0,5 M d'anhydride acétique. Après addition de 0,1 M d'adduit **8** (R = CH₃), le reflux est prolongé durant deux heures; on refroidit et ajoute 200 ml d'eau pour obtenir 20% de dérivé **11** (R = CH₃), F (éthanol) = 231°; ir: 1765 cm⁻¹ (C=O acétate), 1730 cm⁻¹ (C=O lactone et méthoxycarbonyl), 1660 cm⁻¹ (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₂O₆: C, 60,86; H, 4,35. Trouvé: C, 60,75; H, 4,24.

Phényl-3 acétoxy-7 carbométhoxy-8 isocoumarine (**11**, R = C₆H₅).

On utilise la voie b; le rendement est quantitatif, F (toluène) = 222°; ir: 1762 cm⁻¹ (C=O acétate), 1730 cm⁻¹ (C=O lactone et méthoxycarbonyl), 1640 cm⁻¹ (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₄O₆: C, 68,39; H, 4,02. Trouvé: C, 68,21; H, 3,80.

Méthyl-3 hydroxy-7 carbométhoxy-8 dihydro-3,4 isocoumarine (**12**).

En solution dans 50 ml de méthanol, 15,3 g de dérivé **9** (R = CH₃) sont traités sous agitation par 5 g de borohydrure de potassium; le mélange réactionnel est additionné de 30 ml d'eau et porté au reflux pendant deux heures. Après élimination du méthanol sous pression réduite, on acidifie par 50 ml d'acide chlorhydrique normal pour obtenir la dihydroisocoumarine **12** avec un rendement de 90%, F (éthanol) = 136°; ir: 3240 cm⁻¹ (OH), 1735 cm⁻¹ (C=O lactone), 1685 cm⁻¹ (C=O ester associé); rmn: 1,5 (d, CH₃, 3H, J_{H₃,CH₃} = 6 Hz), 2,85 (d, CH₂, 2H, J_{3,4} = 7 Hz), 3,95 (s, OCH₃, 3H), 4,62 (m, H-3, 1H), 7,2 (m, H-5, H-6, 2H), 8,75 (s, OH, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₂O₅: C, 61,01; H, 5,08. Trouvé: C, 60,83; H, 4,80.

Méthyl-3 acétoxy-7 carbométhoxy-8 dihydro-3,4 isocoumarine (**14**).

Le mélange de deux g de dérivé **12**, 1 ml de pyridine et 15 ml d'anhydride acétique est porté au reflux pendant deux heures. L'excès d'anhydride est éliminé sous pression réduite, et le résidu traité par l'eau donne quantitativement le produit **14**, F (tétrachlorure de carbone) = 168°; ir: 1780 cm⁻¹ (C=O acétate), 1735 cm⁻¹ et 1715 cm⁻¹ (C=O lactone et méthoxycarbonyl).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₄O₆: C, 60,43; H, 5,03. Trouvé: C, 60,31; H, 4,85.

(Hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 hydroxy-6 phtalate de méthyle (**13**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%, selon la technique mise en oeuvre pour préparer le dérivé **12**, F (éthanol), 160°; ir: 3500 cm⁻¹ à 3100 cm⁻¹ (OH), 1730 cm⁻¹ et 1715 cm⁻¹ (C=O), 1672 cm⁻¹ (C=O associé); rmn: 2,90 (d, CH₂, 2H, J = 4 Hz), 4,05 (s, OCH₃, 3H), 4,08 (s, OCH₃, 3H), 5,0 (t, CH, 1H, J = 4 Hz), 7,50 (m, 7H, phényl).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₈O₆: C, 65,45; H, 5,45. Trouvé: C, 65,27; H, 5,30.

Dihydro-1,2 oxo-1 méthyl-3 hydroxy-7 carbométhoxy-8 isoquinolines **15**, (R = CH₃).

On porte au reflux pendant 4 heures un mélange de 0,05 M de composé **9** (R = CH₃), 0,3 M d'acétate d'ammonium ou 0,3 M d'amine primaire dans 150 ml d'acide acétique. Après élimination de l'acide acétique sous

pression réduite et addition d'eau, le précipité d'isoquinoléinone **15** est recristallisé dans l'éthanol; les rendements sont quantitatifs. **15** (R = CH₃, R' = H), F (bloc de Maquenne) = 310°; ir: 3525 cm⁻¹ à 2500 cm⁻¹ (OH et NH), 1695 cm⁻¹ et 1715 cm⁻¹ (C=O ester), 1660 cm⁻¹ et 1640 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C); rmn (DMSO-d₆): 2,20 (s, CH₃, 3H), 3,8 (s, OCH₃, 3H), 6,27 (s, H-4, 1H), 7,28 (d, H-6, 1H, J_{5,6} = 8,5 Hz), 7,50 (d, H-5, 1H), 10,15 (s, NH, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁NO₄: C, 61,80; H, 4,72; N, 6,01. Trouvé: C, 61,63; H, 4,54; N, 5,93.

Composé **15** (R = CH₃, R' = CH₃).

Ce composé avait F = 246°; ir: 3475 cm⁻¹ à 2500 cm⁻¹ (OH), 1710 cm⁻¹ (C=O ester), 1650 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C); rmn: 2,35 (s, CH₃, 3H), 3,45 (s, CH₃-N, 3H), 3,85 (s, OCH₃, 3H), 6,45 (s, H-4, 1H), 7,32 (d, H-6, 1H, J_{6,5} = 8,5 Hz), 7,52 (d, H-5, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₄: C, 63,15; H, 5,26; N, 5,66. Trouvé: C, 62,90; H, 5,03; N, 5,51.

Composé **15** (R' = CH₂C₆H₅, R = CH₃).

Ce composé avait F = 185°; ir: 3630 cm⁻¹ à 2960 cm⁻¹ (OH), 1730 cm⁻¹ (C=O ester), 1650 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₇NO₄: C, 70,58; H, 5,26; N, 4,23. Trouvé: C, 70,25; H, 5,13; N, 4,15.

Dihydro-1,2 oxo-1 phényl-3 hydroxy-7 carbométhoxy-8 isoquinoléines (**15**, R = C₆H₅).

On opère comme pour **15** (R = CH₃), les rendements étant quantitatifs.

Composé **15** (R = C₆H₅, R' = H).

Ce composé avait F = 252°; ir: 3605 cm⁻¹ à 2800 cm⁻¹ (OH et NH), 1745 cm⁻¹ et 1715 cm⁻¹ (C=O ester), 1630 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₃NO₄: C, 69,14; H, 4,40; N, 4,74. Trouvé: C, 68,86; H, 4,18; N, 4,58.

Composé **15** (R = C₆H₅, R' = CH₃).

Ce composé avait F = 269°; ir: 3180 cm⁻¹ (OH), 1732 cm⁻¹ (1680 cm⁻¹ (C=O ester), 1630 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₅NO₄: C, 69,90; H, 4,85; N, 4,53. Trouvé: C, 69,77; H, 4,60; N, 4,45.

Composé **15** (R = C₆H₅, R' = CH₂C₆H₅).

Ce composé avait F = 176°; ir: 3420 cm⁻¹ (OH), 1735 cm⁻¹ et 1690 cm⁻¹ (C=O ester), 1640 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₂₄H₁₉NO₄: C, 74,80; H, 4,93; N, 3,63. Trouvé: C, 74,58; H, 4,81; N, 3,50.

Dihydro-1,2 oxo-1 méthyl-3 acétoxy-7 carbométhoxy-8 isoquinoléines (**16**, R = CH₃).

Un mélange de 2 g d'isoquinoléinone **15** (R = CH₃), 1,5 ml de pyridine et 20 ml d'anhydride acétique est porté au reflux pendant 3 heures. L'excès de réactif est éliminé sous pression réduite; le résidu est repris par le minimum d'acétone versé dans 100 ml d'eau. Le précipité séché est recristallisé dans le xylène; les rendements sont quantitatifs.

Composé **16** (R = CH₃, R' = H).

Ce composé avait F = 283°; ir: 1775 cm⁻¹ (C=O acétate), 1740 cm⁻¹ (C=O méthoxycarbonyle), 1665 cm⁻¹ et 1640 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C); 3170 cm⁻¹ (NH).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₃NO₅: C, 61,09; H, 4,72; N, 5,09. Trouvé: C, 60,91; H, 4,57; N, 4,92.

Composé **16** (R = R' = CH₃).

Ce composé avait F = 220°; ir: 1785 cm⁻¹ (C=O acétate), 1720 cm⁻¹ (C=O méthoxycarbonyle), 1660 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C); rmn (DMSO-d₆): 2,35 (s, CH₃, 3H), 3,45 (s, CH₃, 3H), 3,85 (s, OCH₃, 3H), 6,45 (s, H-4, 1H), 7,32 (d, H-6, 1H, J_{6,5} = 8,5 Hz), 7,52 (d, H-5, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₅: C, 62,28; H, 5,19; N, 4,84. Trouvé: C,

62,03; H, 5,03; N, 4,73.

Composé **16** (R = CH₃, R' = CH₂C₆H₅).

Ce composé avait F = 189°; ir: 1760 cm⁻¹ (C=O acétate), 1740 cm⁻¹ (C=O méthoxycarbonyle) 1655 cm⁻¹ et 1625 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₂₁H₁₉NO₅: C, 69,04; H, 5,20; N, 3,83. Trouvé: C, 68,81; H, 5,03; N, 3,69.

Dihydro-1,2 oxo-1 phényl-3 acétoxy-7 carbométhoxy-8 isoquinoléines **16** (R = C₆H₅).

On opère comme pour **2** (R = CH₃).

Composé **16** (R = C₆H₅, R' = H).

Ce composé avait F = 183°; ir: 3300 cm⁻¹ à 2700 cm⁻¹ (NH), 1760 cm⁻¹ (C=O acétate), 1733 cm⁻¹ (méthoxycarbonyle), 1660 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₅NO₅: C, 67,65; H, 4,45; N, 4,15. Trouvé: C, 67,41; H, 4,30; N, 4,03.

Composé **16** (R = C₆H₅, R' = CH₃).

Ce composé avait F = 226°; ir: 1760 cm⁻¹ (C=O acétate), 1730 cm⁻¹ (C=O méthoxycarbonyle), 1640 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₇NO₅: C, 68,37; H, 4,84; N, 3,98. Trouvé: C, 68,15; H, 4,56; N, 3,77.

Composé **16** (R = C₆H₅, R' = CH₂C₆H₅).

Ce composé avait F = 132°; ir: 1770 cm⁻¹ (C=O acétate), 1735 cm⁻¹ (C=O méthoxycarbonyle) 1652 cm⁻¹ et 1620 cm⁻¹ (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour C₂₆H₂₁NO₅: C, 73,06; H, 4,91; N, 3,28. Trouvé: C, 72,76; H, 4,64; N, 3,09.

Acétonyl-1 dicarbométhoxy-2,3 oxa-7 bicyclo [2,2,1]heptène-2 (**17**, R = CH₃).

Une solution d'adduit **8** (R = CH₃) dans 300 ml d'éthanol est hydrogénée à pression ambiante en présence de 5 g de Nickel de Raney. Après filtration et élimination du solvant, le résidu est repris par le minimum d'éther et refroidi à 0°. On obtient 90% de produit, F (éther) = 53°; ir: 1740 cm⁻¹ et 1710 cm⁻¹ (C=O ester et cétone), 1640 cm⁻¹ (C=C); rmn: 1,30 à 2,10 (m, CH₂CH₂, 4H), 2,20 (s, CH₃, 3H), 3,22 (s, CH₂CO, 2H), 3,80 (s, OCH₃, 6H), 5,22 (d, H-4, 1H, J_{4,5} = 4,4 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₆O₆: C, 58,21; H, 5,97. Trouvé: C, 58,04; H, 5,75.

Phénacyl-1 dicarbométhoxy-2,3 oxa-7 bicyclo[2,2,1]heptène-2 (**17**, R = C₆H₅).

On opère comme pour **17** (R = CH₃), avec un rendement de 97%, F = 70°; ir: 1725 cm⁻¹ (C=O ester), 1680 cm⁻¹ (C=O cétone), 1640 cm⁻¹ (C=C); rmn: 1,90 (m, CH₂CH₂, 4H), 3,85 (s, OCH₃, CH₂CO, 8H), 5,30 (d, H-4, 1H, J_{4,5} = 4,3 Hz), 7,60 (m, 3H phényl), 8,10 (m, 2H phényl).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₈O₆: C, 65,45; H, 5,45. Trouvé: C, 65,31; H, 5,30.

Méthyl-3 carbométhoxy-8 isocoumarine **18** (R = CH₃).

Le mélange de 15 g de dérivé **17** (R = CH₃) et de 40 g de paratoluène-sulfonate d'acétyle dans 300 ml de toluène est porté au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement la solution est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'élimination du toluène sous pression réduite provoque la cristallisation du produit (53%), F = 125°; ir: 1725 cm⁻¹ (C=O), 1660 cm⁻¹ (C=C); rmn: 2,27 (s, CH₃, 3H), 4,0 (s, OCH₃, 3H), 6,27 (s, H-4, 1H), 7,50 (m, H-5, H-6, H-7, 3H).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀O₄: C, 66,05; H, 4,58. Trouvé: C, 65,81; H, 4,38.

Phényl-3 carbométhoxy-8 isocoumarine **18** (R = C₆H₅).

On opère comme pour **18** (R = CH₃), le rendement étant de 55%, F = 145°; ir: 1725 cm⁻¹ (C=O), 1633 cm⁻¹ (C=C); rmn: 4,0 (s, OCH₃, 3H),

6,85 (s, H-4, 1H), 7,2 à 8,0 (m, 8H, H-5, H-6, H-7, phényl).

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{12}O_4$: C, 72,84; H, 4,28. Trouvé: C, 72,59; H, 4,10.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. D. Barry, *Chem. Rev.*, **64**, 229 (1964).
- [2] R. B. Tirodkar et R. U. Usgaonkar, *Curr. Sci.*, **37**, 164 (1968).
- [3] G. G. Smith, C. N. Delong, W. H. Wetzel et V. P. Murolidharm, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 501 (1967).
- [4] M. Fetizon et P. Baranger, *Bull. Soc. Chim. France*, 1311 (1957).
- [5] R. D'Ascoli, M. D'Auria et G. P. Acatelli, *Tetrahedron*, **35**, 2905 (1979).

[6] A. Krapcho, *Synthesis*, 805 (1982).

[7] A. P. Dunlop et P. N. Peters, "The Furans", Rheinold Publishing Corporation, New York, 1953.

[8] G. A. Kraus et M. D. Hagen, *J. Org. Chem.*, **48**, 3265 (1983).

[9] L. Mavoungou Gomès, *C. R. Acad. Sci. Sér C*, **272**, 347 (1970).

English Summary.

Cycloadducts of furfurylalkyl and arylketones with methyl acetylenedicarboxylate undergo acid-catalysed rearrangement in high yield to 6-hydroxyphthalates bearing an acetyl or a phenacyl group in the 3-position. These phthalic compounds are useful intermediates for the synthesis of polyfunctional derivatives in the isocoumarin and the isoquinoline series.