

## UTILISATION D'UN DÉRIVÉ DICYANÉ DE L'ISOPHORONE DANS LA SYNTHÈSE DES AMINOINDAZOLES ET AMINO (IMINO) OXINDAZOLES

N. RACHIQUI, S. FKIH-TETOUANI, A. EL LOUZI

*Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, Département de chimie,  
Faculté des Sciences, BP 1014, Rabat-RP, Maroc*

(Soumis en janvier 2001, accepté en juin 2001)

**ABSTRACT:** A new method of some aminohydroindazoles and aminohydrooxindazoles derivatives synthesis is described. Thus reaction of hydrazines, hydrazides and hydroxylamines with 2,3-dicyano-3,5,5-trimethylcyclohexan-one **2** gave aminohydroindazoles **3**, **4**, **6**, **7** and amino (imino) hydrooxindazoles **8**, **10**. Opened intermediaries **5** were isolated.

**RESUME:** L'action des hydrazines monosubstituées, des hydrazides et des hydroxylamines sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone **2** constitue une nouvelle méthode de synthèse des systèmes hétérocycliques condensés du type aminohydroindazoles **3**, **4**, **6**, **7** et amino (imino) hydrooxindazoles **8**, **10**. Les intermédiaires ouverts **5** ont été isolés.

### INTRODUCTION.

Dans le cadre de nos recherches sur la valorisation de l'isophorone **1** [1-3] considérée comme substance naturelle biologiquement active [4 - 6], nous nous sommes intéressés dans ce travail à la préparation des aminohydroindazoles **3**, **4**, **6**, **7** et amino(imino)hydrooxindazoles N-fonctionnalisés **8**, **10**. La méthode de synthèse que nous avons envisagée consiste à former des cycles aminopyrazoliques et amino(imino)oxazoliques par action des hydrazines, des hydrazides et des hydroxylamines sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone **2**, obtenue elle-même à partir de l'isophorone [3].

En effet, l'action de ces réactifs binucléophiles sur les nitriles  $\beta$ -cétoniques est une réaction d'addition-1,4 conduisant à la formation des dérivés aminopyrazoliques et aminoisoxazoliques [7-9]. Ces composés hétéroaromatiques diazotés ou azotés et oxygénés greffés sur le squelette carboné de l'isophorone peuvent être doués d'activités pharmaceutiques [10-12].

### RESULTATS ET DISCUSSION .

#### *1°) Synthèse des 3-amino-4-cyano-4, 6, 6-triméthyl-4, 5, 6, 7-tétrahydro indazoles: 3 et 4.*

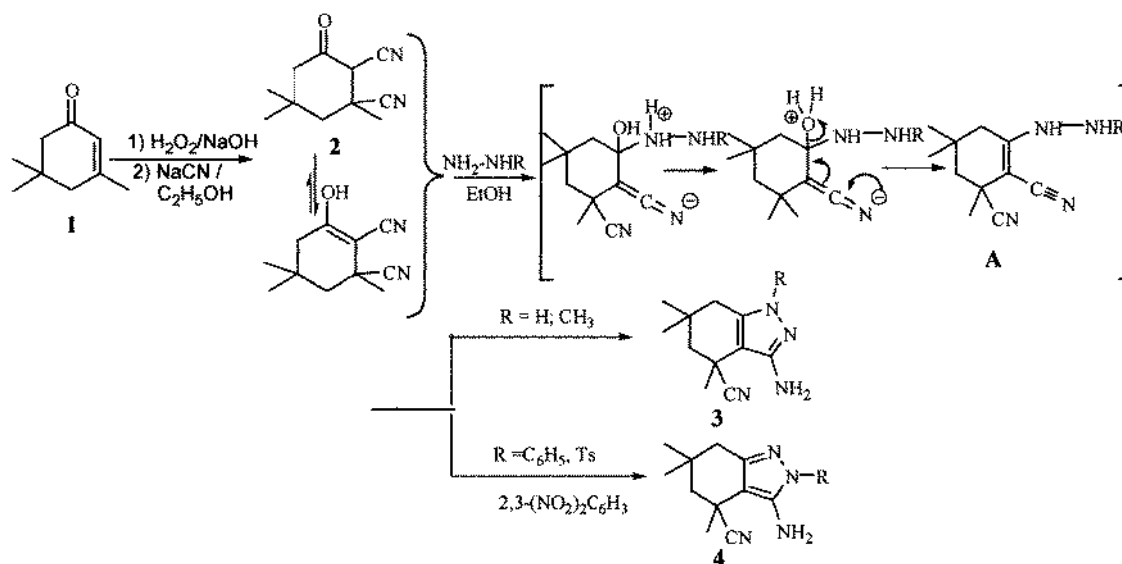
La réaction des hydrazines sur la 2, 3- dicyano-3, 5, 5- triméthylcyclohexanone **2** au reflux de l'éthanol, fait intervenir en premier lieu l'attaque du motif le plus nucléophile de l'hydrazine sur le carbonyle. Le composé ainsi obtenu conduit après attaque du second atome d'azote sur le  $C\equiv N$  aux dérivés aminohydroindazoles **3** et **4**.

L'étude des spectres de RMN du  $^1H$  et du  $^{13}C$ , IR et masse de ces produits permet de confirmer qu'il s'agit des régioisomères **3** et **4**.

**Tableau 1** : RMN<sup>1</sup>H, déplacements chimiques et constantes de couplage des composés **3** et **4** (  $\delta$  en ppm; J en Hz; CDCl<sub>3</sub>; 200MHz)

Produits	H <sub>10</sub> ;H <sub>9</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>	NH	H-benzinique	CH <sub>3</sub>
<b>3a</b>	1.10 (s,6H)	1.70 (s,3H)	1.65;2.10 (AB,2H) J=14.1	2.30;2.45 (AB,2H) J=14.1	4.60 (S, 2H)	8,70 (s,1H)	—	—
<b>3b</b>	1.10 (s,6H)	1.70 (s,3H)	1.65;2.10 (AB,2H) J=14.1	2.28;2.40 (AB,2H) J=14.6	3.60 (S, 2H)	3.60 (s,3H)	—	—
<b>4a</b>	1.15 (s,6H)	1.75 (s,3H)	1.60;2.10 (AB,2H) J=14.0	2.35;2.40 (AB,2H) J=14.5	3.95 (S, 2H)	—	7.20;7.55 (m,5H)	—
<b>4b</b>	1.15 (s,6H)	1.65 (s,3H)	1.60-2.10 (AB,2H) J=14.4	2.40-2.50 (AB,2H) J=14.4	3,50 (S, 2H)	—	7.22;7.80 (AB,4H) J=7.2	2.40(s,3H)
<b>4c</b>	1.20 (s,6H)	1.75 (s,3H)	1.80-2.10 (AB,2H) J=14.0	2.25-2.60 (AB, 2H) J=14.0	4.20 (S, 2H)	—	7.74-8.30 (m, 3H)	—

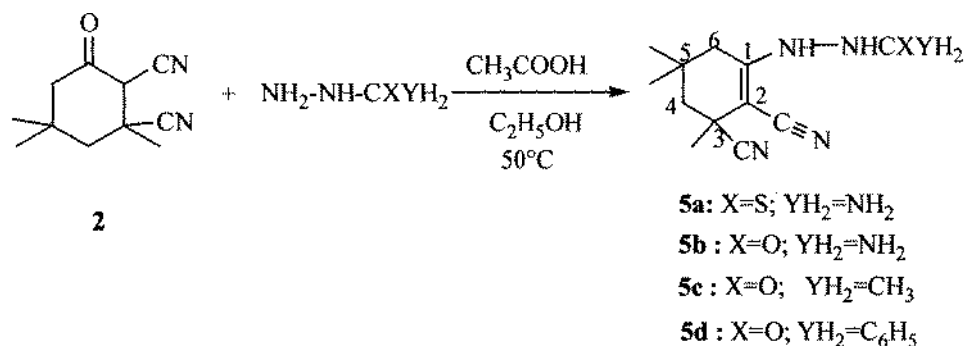
La formation des dérivés **3** et **4** résulte a priori d'un mécanisme dans lequel la forme ènehydrazine **A** est plus stable que la forme hydrazone à cause de la conjugaison.



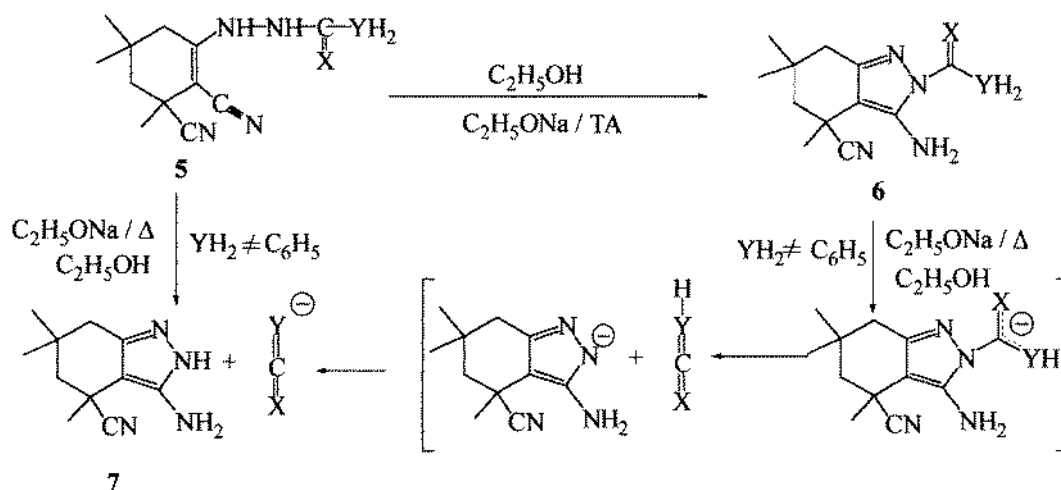
## 2°) Synthèse des 3-amino-4-cyano 4, 6, 6- triméthyl-4, 5, 6, 7- tétrahydro- indazoles N- fonctionnalisés **6**.

L'action des hydrazides sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone **2** conduit aux 3-amino-4-cyano-4,6,6-triméthyl-4,5,6,7-tétrahydroindazoles N-fonctionnalisés **6**. Selon les modes opératoires utilisés, les résultats obtenus sont conformes à ceux décrits dans la littérature pour des exemples équivalents[13-16].

Dans l'éthanol et en présence d'acide acétique, la condensation des hydrazides sur le composé **2** donne les intermédiaires ouverts ènehydrazides **5**.



En milieu basique, dans l'éthanol et à température ambiante, les intermédiaires **5** se cyclisent en dérivés aminohydroindazoles N-fonctionnalisés **6**. Par contre au reflux de l'éthanol et en présence d'une base, les composés **5** et **6** conduisent au régioisomère **7**.



**Tableau 2** : RMN<sup>1</sup>H, déplacements chimiques et constantes de couplage des composés **5** (δ en ppm ; J en Hz; CDCl<sub>3</sub> ; 200MHz).

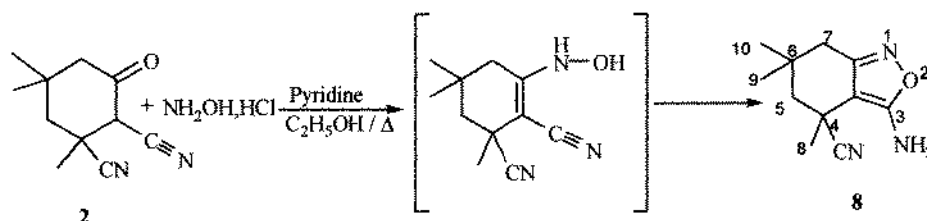
Produits	H <sub>9</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>6</sub>	NH	NH	CXYH <sub>2</sub>
<b>5a</b>	1.00 (s,3H)	1.05 (s,3H)	1.60 (s,3H)	1.70,2.16 (AB, 2H) J=14.0	2.10 (s,2H)	8.60 (s,1H)	8.40 (s,1H)	6.00 (s,2H)
<b>5b</b>	1.00 (s,3H)	1.10 (s,3H)	1.65 (s,3H)	1.55,2.05 (AB, 2H) J=13.7	2.30 (s,2H)	9.50 (s,1H)	9.10 (s,1H)	7.80 (s,2H)
<b>5c</b>	0.95 (s,3H)	1.05 (s,3H)	1.50 (s,3H)	1.45,2.00 (AB, 2H) J=13.9	2.15 (s,2H)	9.10 (s,1H)	8.55 (s,1H)	1.80 (s,3H)
<b>5d</b>	0.95 (s,3H)	1.00 (s,3H)	1.55 (s,3H)	1.50,1.95 (AB, 2H) J=13.9	2.20 (s,2H)	9.20 (s,1H)	8.80 (s,1H)	7.20,7.80 (m ;5H)

**Tableau 3** : RMN<sup>1</sup>H, déplacements chimiques et constantes de couplage des composés **6** et **7** (  $\delta$  en ppm ; J en Hz ; CDCl<sub>3</sub> ; 200MHz).

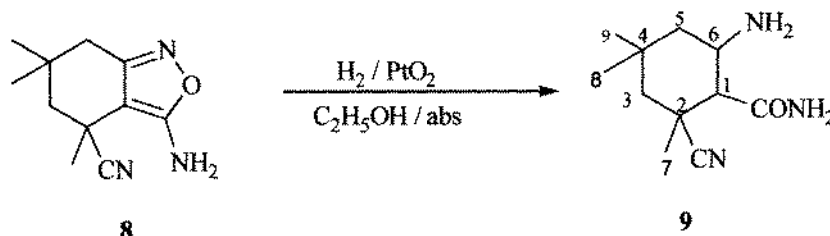
Produits	H <sub>10</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>	NH	CXYH <sub>2</sub>
<b>6a</b>	0.95 (s,3H)	1.05 (s,3H)	1.50 (s,3H)	1.41;1.95 (AB, 2H) J=14.0)	2.05 (s,2H)	3.36 (s,2H)	—	6.55 (s,2H)
<b>6b</b>	0.95 (s,3H)	1.00 (s,3H)	1.60 (s,3H)	1.41;1.95 (AB, 2H) J=14.0)	2.25 (s,2H)	3.40 (s,2H)	—	7.10 (s,2H)
<b>6c</b>	0.95 (s,3H)	1.01 (s,3H)	1.50 (s,3H)	1.41;1.95 (AB, 2H) J=14.0)	2.00 (s,2H)	3.84 (s,2H)	—	1.83 (s,3H)
<b>6d</b>	1.00 (s,3H)	1.05 (s,3H)	1.50 (s,3H)	1.41;1.95 (AB, 2H) J=14.0)	2.20 (s,2H)	2.45 (s,2H)	—	7.20,7.72 (m;5H)
<b>7</b>	1.00 (s,3H)	1.05 (s,3H)	1.60 (s,3H)	1.41;1.95 (AB, 2H) J=14.0)	2.25 (s,2H)	4.65 (s,2H)	6,70 (s,1H)	—

### 3°) Synthèse des amino(imino)hydrooxindazoles **8** et **10**.

L'hydroxylamine réagit sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone **2** uniquement par l'atome d'azote en donnant, par une condensation et après cyclisation, le 3-amino-4-cyano-4,6, 6-triméthyl-4,5,6,7-tétrahydrooxindazole **8**.

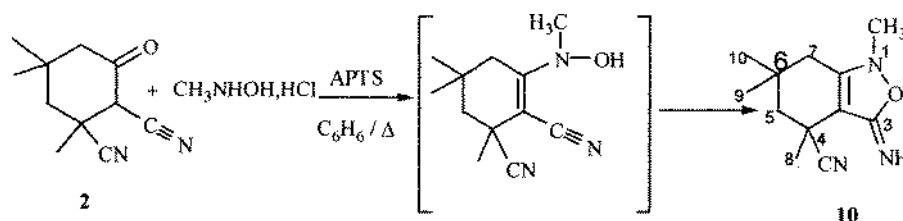


Le composé **8** soumis à l'action de l'hydrogène, en présence de l'oxyde de platine dans l'éthanol absolu conduit au composé cyclohexanique trifonctionnalisé **9**.



Le spectre de RMN<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) du composé **9** présente entre autres signaux, un double doublet à 3,70 ppm dû au proton en position 6 avec  $J_{6a1a}=7,4$  Hz;  $J_{6a5a}=10,6$  Hz et  $J_{6a5c}=3,5$  Hz, un doublet à 2,95 ppm dû au proton en position 2 avec  $J_{2a1a}=7,4$  Hz et deux singulets larges à 4,32 ppm et 7,63 ppm échangeables avec D<sub>2</sub>O dûs respectivement aux groupements NH<sub>2</sub> et CONH<sub>2</sub>.

La N-méthylhydroxylamine dont le comportement est comparable à celui de l'hydroxylamine sur le composé **2** réagit selon les conditions décrites par Schultz [17], conduit au 4-cyano-3-imino-1,4,6,6-tétraméthyl-4,5,6,7-tétrahydrooxindazole **10**.



**Tableau 4** : RMN<sup>1</sup>H, déplacements chimiques et constantes de couplage des composés **8** et **10** ( $\delta$  en ppm; J en Hz ; CDCl<sub>3</sub>; 200MHz).

produits	H <sub>9,10</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NH
<b>8</b>	1,10 (s, 6H)	1,60 (s, 3H)	2,00 (2H, AB, J=14,2)	2,40 (2H, AB, J=15,1)	—	4,62 (s, 2H)	—
<b>10</b>	1,10 (s, 6H)	1,65 (s, 3H)	1,95 (AB, 2H, J=14,4)	2,25 (s, 2H)	3,20 (s, 3H)	—	7,10 (s, 1H)

Ces résultats mettent bien en évidence la grande réactivité du dérivé dicyané de l'isophorone **2**. Celui-ci constitue un précurseur intéressant de nouveaux composés hétérocycliques, en particulier les aminohydroindazoles et les amino(imino) hydrooxindazoles différemment fonctionnalisés.

## PARTIE EXPERIMENTALE.

### 1°) Synthèse du 2,3-époxyisophorone:

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, 10 mmoles d'isophorone **1** et 3,5 mmoles de soude dissoutes dans 10 ml d'eau sont introduites en présence de 50 ml d'éthanol. Sous agitation, 5,5 ml d'eau oxygénée à 35% sont ajoutés goutte à goutte pendant 20 minutes. Après 4 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué par 30 ml d'eau puis extrait 3 fois par 30 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis le solvant est évaporé.

Rdt: 96%; RMN<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm, 2.85(s, 1H), 1.40-2.70(m, 4H), 1.34(s, 3H), 0.82(s, 3H), 0,95(s,3H); SM:m/z=154 [litt.18].

### 2°) Synthèse du 2,3-dicyano,3,5,5-triméthylcyclohexanone: **2**.

Dans un ballon de 100 ml on introduit 20 mmoles de NaCN et 15 ml d'acétonitrile. On agite le mélange jusqu'à la dissolution complète de NaCN puis on ajoute 10 mmoles de LiClO<sub>4</sub>. On additionne 10 mmoles d'époxyisophorone goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à température ambiante. On évapore le solvant. Le résidu est repris avec 40 ml d'eau, acidifié avec HCl 10% puis extrait à l'éther ( 2 fois 20 ml ). Les phases étherées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. On obtient une huile visqueuse qui cristallise à température ambiante. Le solide est purifié par recristallisation dans le toluène.

Rdt: 94%; F=90-92°C(toluène); SM: m/z=190(10), 175(22), 148(22), 56(100) ; Analyse : cal% : C=69.47, H=7.36, N=14.73, O=8.42, tr% : C=69.33, H=7.24, N=14.85, O=8.59 [3].

### 3°) Action des hydrazines sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone **2**: **3** et **4**.

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 2,4 g (12,6 mmoles ) du composé **2** dans 20 ml l'éthanol et 1,2 équivalents d'hydrazine monohydratée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 20 ml d'eau puis le produit est extrait à l'éther (2 fois 20 ml ). Les phases organiques réunies

sont séchées sur sulfate de sodium, puis concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le toluène.

**3a** : Rdt=78%; F=136-138°C (toluène); IR (KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3320, 2220, 1680, 1600; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 152.0(C<sub>3</sub>), 140.8(C<sub>7a</sub>), 123.8(CN), 100.0(C<sub>3a</sub>), 49.2(C<sub>5</sub>), 35.5(C<sub>7</sub>), 32.4(C<sub>6</sub>), 30.7(C<sub>4</sub>), 28.6, 27.2, 25.7(C<sub>8,9,10</sub>); SM: m/z=204(24), [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>=189(100); UV:  $\lambda$ =227 nm; Analyse: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>. cal% C=64.72, H=7.83, N=27.43; tr% C=64.57, H=7.76, N=27.51.

**3b** : Rdt=70%; F=128-130°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3330, 2220, 1685, 1620; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 146.4(C<sub>3</sub>), 141.5(C<sub>7a</sub>), 124.8(CN), 97.8(C<sub>3a</sub>), 49.4(C<sub>5</sub>), 36.2(C<sub>7</sub>), 34.2(NCH<sub>3</sub>), 32.7(C<sub>4</sub>), 30.9(C<sub>6</sub>), 28.7, 27.7, 25.5 (C<sub>8,9,10</sub>); SM: m/z=218(27), [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>=203(100); UV:  $\lambda$ =226nm. Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>: cal% C=66.07, H=8.25, N=25.67; tr%: C=65.98, H=8.32, N=25.60.

**4a** : Rdt=82%; F=228-230°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3320, 2220, 1630, 1600; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 148.4(C<sub>3</sub>), 141.7(C<sub>7a</sub>), 124.1(CN), 138.1, 130.3, 127.6(C<sub>Ar</sub>), 97.2(C<sub>3a</sub>), 49.3(C<sub>5</sub>), 36.9(C<sub>7</sub>), 32.3(C<sub>6</sub>), 30.9(C<sub>4</sub>), 28.8, 27.4, 25.6(C<sub>8,9,10</sub>); UV:  $\lambda$ =243 nm. Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>: cal%: C=72.87, H=7.13, N=19.98; tr%: C=72.80, H=7.08, N=20.08.

**4b** : Rdt=91%; F=210-212°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3340, 2220, 1650, 1590; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 147.8(C<sub>3</sub>), 145.8(C<sub>7a</sub>), 141.6, 140.0, 129.3, 131.0(C<sub>Ar</sub>), 122.0 (CN), 102.2(C<sub>3a</sub>), 48.8(C<sub>5</sub>), 42.2(C<sub>7</sub>), 36.0(p-CH<sub>3</sub>), 31.9(C<sub>6</sub>), 30.4(C<sub>4</sub>), 27.9, 26.9, 25.5(C<sub>8,9,10</sub>); SM: m/z=358 (32), [M-Ts]<sup>+</sup>=189 (100).

#### 4°) Action de 2,3-dinitrophénylhydrazine sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone 2: **4c**.

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, sont placés 1,2 g (6,3 mmoles) du composé **2** et 1,5 équivalents de 2,4-dinitrophénylhydrazine dans 30 ml d'éthanol contenant trois gouttes d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité, une coloration rouge apparaît. On laisse sous agitation avec un léger reflux jusqu'à l'obtention d'une coloration jaune. Après refroidissement à température ambiante, un précipité se forme. Le solide est filtré puis purifié par recristallisation dans le toluène.

Rdt=65%; F=140-142°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3310, 2220, 1650, 1610; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 150.1(C<sub>3</sub>), 142.7(C<sub>7a</sub>), 144.2, 135.4, 130.5, 128.6, 124.1, 122.3(C<sub>Ar</sub>), 122.0(CN), 102.5(C<sub>3a</sub>), 48.8(C<sub>5</sub>), 35.2(C<sub>7</sub>), 31.6(C<sub>6</sub>), 30.7(C<sub>4</sub>), 28.3, 27.2, 25.8(C<sub>8,9,10</sub>). Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: cal%: C=55.15, H=4.86, N=22.69; tr%: C=55.07, H=4.79, N=22.63.

#### 5°) Action des hydrazides sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone 2.

##### a) Synthèse des ènehydrazides : **5**.

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant sont introduits 2 g (10,4 mmoles) du composé **2** dans 30 ml d'éthanol, 10 ml d'acide acétique et 1,5 équivalents d'hydrazide. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à 50°C puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 20 ml d'eau. Le solide récupéré après filtration est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle : 8 / 2).

**5a** : 2-(2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohex-1-én-1-yl) hydrazine-1-carbothioamide.

Rdt=62%; F=120-122°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3350, 2220, 1600, RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 177.3(CSNH<sub>2</sub>), 149.5(C<sub>2</sub>), 128.2(CN), 122.9(CN), 94.2(C<sub>1</sub>), 48.5(C<sub>5</sub>), 42.5(C<sub>4</sub>), 36.2(C<sub>3</sub>), 30.3(C<sub>6</sub>), 28.1, 25.5, 25.0(C<sub>7,8,9</sub>); MS: m/z=263.

**5b** : 2-(2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohex-1-én-1-yl) hydrazine-1-carboxamide.

Rdt=64%; F=120-122°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3440, 2220, 1640, 1620; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 163.1(CONH<sub>2</sub>), 148.7(C<sub>1</sub>), 121.9(CN), 116.8(CN), 95.8(C<sub>2</sub>), 46.4(C<sub>4</sub>), 43.7(C<sub>5</sub>), 42.0(C<sub>3</sub>), 36.2(C<sub>6</sub>), 32.1, 29.3, 25.4(C<sub>7,8,9</sub>); SM: m/z=247; Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O: cal%: C=58.30, H=6.88, N=28.34, O=6.48, tr%: C=58.24, H=6.92, N=28.20, O=6.72.

**5c** : N'-(2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohex-1-én-1-yl) acétahydrazide.

Rdt=58%; F=112-114°C (toluène); IR(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3410, 2220, 1690, 1600. SM: m/z=246;

Analyse: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O: cal%: C=63.41, H=7.31, N=22.76, O=6.50, tr%: C=63.52, H=7.22, N=22.81, O=6.64.

**5d** : N'-(2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohex-1-én-1-yl) benzohydrazide.

Rdt=60%; F=146-148°C (toluène); IR(KBr) v cm<sup>-1</sup>: 3410, 2220, 1675, 1610; SM: m/z=308.

**b) Synthèse des dérivés aminohydroindazoles N-fonctionnalisés : 6.**

Dans un ballon de 100 ml contenant 0,1 g de sodium dans 20 ml d'éthanol absolu on introduit 4,0 mmoles du composé énehydrazide **5**. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn à température ambiante, puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris avec 20 ml d'eau puis le produit est extrait à l'éther (3 fois 20 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit cristallise, il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: hexane / acétate d'éthyle: 8/2).

**6a** : 3-amino-4-cyano-4,6,6-triméthyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-2- carbothioamide.

Rdt=60%; F=180-182°C(toluène); IR(KBr)vcm<sup>-1</sup>: 3320, 2220, 1620,1600; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 176.2(CSNH<sub>2</sub>), 150.5(C<sub>3</sub>), 141.8(C<sub>7a</sub>), 124.9(CN), 98.0(C<sub>3a</sub>), 49.9(C<sub>5</sub>), 35.8(C<sub>7</sub>), 32.6(C<sub>6</sub>), 31.3(C<sub>4</sub>), 29.1, 27.6, 26.2(C<sub>8,9,10</sub>).

**6b** : 3-amino-4-cyano-4,6,6-triméthyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-2- carboxamide.

Rdt=65%; F=190-192°C(toluène); IR(KBr) v cm<sup>-1</sup>: 3220, 2220, 1640, 1580, 1520; Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: cal%: C=58.30, H=6.87, N=28.31, tr%:C=58.21, H=6.80, N=28.35.

**6c** : 2-acétyl-3-amino-4,6,6-triméthyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-4-carbonitrile.

Rdt=72%; F=166-168°C(toluène); IR(KBr)vcm<sup>-1</sup>: 3240, 2220, 1650, 1580, 1520; SM: m/z=246.

**6d** : 3-amino-2-benzoyl-4,6,6-triméthyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-4-carbonitrile.

Rdt=68% ; F=210-212°C(toluène); IR(KBr)vcm<sup>-1</sup>: 3230, 21680, 1620, 1530; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 168.2(CO), 150.5(C<sub>3</sub>), 141.8(C<sub>7a</sub>), 133.6, 131.6, 130.1, 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 124.9(CN), 98.0(C<sub>3a</sub>), 49.9(C<sub>5</sub>), 35.8(C<sub>7</sub>), 32.6(C<sub>6</sub>), 31.3(C<sub>4</sub>), 29.1, 27.6, 26.2(C<sub>8,9,10</sub>).

**c) Synthèse de l'aminohydroindazole: 7.**

Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant contenant 20 ml d'éthanol et 0,1 g de sodium on introduit 4,0 (mmoles) du composé **5** ou **6**. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 15 mn. Après évaporation du solvant sous pression réduite le résidu obtenu est repris par 20 ml d'eau, puis le produit est extrait à l'éther (2 fois 20 ml ). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et la solution est concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le toluène.

\*) à partir des composés **5**: Rdt=80%.

\*) à partir des composés **6**: Rdt=86%.

F=130-132°C(toluène); RMN<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>)δppm: 150.5(C<sub>3</sub>), 141.5(C<sub>7a</sub>), 125.0(CN), 98.0(C<sub>3a</sub>), 49.9(C<sub>5</sub>), 35.9(C<sub>7</sub>), 32.7(C<sub>6</sub>), 31.3(C<sub>4</sub>), 29.2, 27.6, 26.2(C<sub>8,9,10</sub>); MS: m/z=204.

**6°) Action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexanone 2: 8.**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, sont introduits 2 g (10,4 mmoles) du composé **2** dans 30 ml d'éthanol. On ajoute 1,5 équivalents du chlorhydrate d'hydroxylamine et 5 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12 heures, puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le solide récupéré est filtré, puis purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole.

Rdt=91%(toluène); F=188-190°C(E.P.); IR(KBr) vcm<sup>-1</sup>: 3378, 2220, 1640, 1610 RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 164.4(C<sub>7a</sub>), 160.9(C<sub>3</sub>), 123.1(CN), 97.8(C<sub>3a</sub>), 48.7(C<sub>5</sub>), 35.0(C<sub>7</sub>), 32.2(C<sub>6</sub>), 30.2(C<sub>4</sub>), 27.6, 27.2, 25.3(C<sub>8,9,10</sub>); SM: m/z=205(47), [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>=190(100).

**7°) Synthèse du 6-amino-2-cyano-2,4,4-triméthylcyclohexane carboxamide: 9.**

Dans un ballon on place 2 g du composé **8** dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est soumis à un courant d'hydrogène en présence d'oxyde de platine. Après 12 heures d'agitation, on évapore le

solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans le dichlorométhane.

Rdt=60%; F=122-124°C(dichlorométhane); IR(KBr) $\nu$ cm<sup>-1</sup>: 3360, 3290, 2220, 1700; RMN<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 174.5(CONH<sub>2</sub>), 128.5(CN), 52.1(C<sub>2</sub>), 49.2(C<sub>1</sub>), 47.5(C<sub>4</sub>), 41.6(C<sub>6</sub>), 40.2(C<sub>3</sub>), 38.1(C<sub>5</sub>), 35.0, 32.55, 30.5(C<sub>7,8,9</sub>); SM:m/z=209(32), [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>=194(100).

**8°) Action du chlorhydrate de N-méthylhydroxylamine sur la 2,3-dicyano-3,5,5-triméthylcyclohexane 2: 10.**

On introduit dans un ballon de 100 ml muni de réfrigérant contenant 30 ml de benzène, 2 g (10,4 mmoles) du composé 2, 1 g (11,8 mmoles) du N-méthylhydroxylamine et 0,1 g (0,64 mmole) de APTS. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, un solide se forme. Le produit est filtré, puis purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt=85%; F=142-144°C(éthanol); IR(KBr) $\nu$ cm<sup>-1</sup>: 3300, 2220, 1670, 1657; RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 165.9(C<sub>3</sub>), 150.6(C<sub>7a</sub>), 122.0(CN), 100.7(C<sub>3a</sub>), 45.1(C<sub>5</sub>), 36.8(C<sub>7</sub>), 33.9(C<sub>6</sub>), 31.2(C<sub>4</sub>), 29.7, 25.3, 24.7(C<sub>8,9,10</sub>); MS: m/z=219(48); [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>=204(100); Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: cal%: C=65.72, H=7.75, N=19.17, tr%: C=65.67, H=7.75, N=19.30.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.**

- [1] Y. El barkaoui, N. Jorio, S. Fkih-Tétouani, A. El louzi, A. Loupy; *Heterocycles*, **1999**, 51, 1517.
- [2] Y. El barkaoui, N. Jorio, S. Fkih-Tétouani, A. El louzi; *J. Soc. Chim. Tunisie*, **1999**, 4(6), 489.
- [3] B. Rissafi, N. Rachiqi, A. El louzi, A. Loupy, A. Petit, S. Fkih-Tétouani; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2761.
- [4] P. S. Chreier, M. Lehr, J. Heidalas, H. Z. Idstein; *Lebensm-unters Forsh.*, **1985**, 180 (4) 297.
- [5] H. Tsutom, F. Robert, A. Mon, T. Richard, M. Julia; *J. Agric. Food Chem.*, **1985**, 33 (2), 249.
- [6] M. Yoishi, F. Yumiko, A. Mosatoshi, Yukiterer, K. Takuro; *Agric. Biol. Chem.*, **1981** 45(3), 79 791.
- [7] T. Yoshinori, J. K. Lwo, L. W. Castle, R. N. Castle; *J. Heterocyclic. Chem.*, **1993**, 30, 267.
- [8] G. E.H. El Gemeie, A.H. El Ghandour, A.M. El Zanate et A. M. Hasein; *J. Chem. Research(s)*, **1997**, 256.
- [9] F. Pochat; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 32, 2991.
- [10] E. Kretchmar; *Pharmazie*, **1980**, 35, 253.
- [11] N. Suzuki; *Chem. Pharma. Bull.*, **1980**, 28, 761.
- [12] E. M. Grivsky, S. Lee, C.W. Sigel, D. S. Duch, C. A. Nichpl; *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 327.
- [13] M. Takahashi, T.Mamiya, H. Hasegawa, T. Nageri, H. Wakita; *J. Heterocyclic. Chem.*, **1986**, 23 1363.
- [14] G. Crispeau, J. El Guero; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 2717.
- [15] C. K. Chu, K.A. Watanabe, J. J. Fox; *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 1435.
- [16] C. K. Chu; *J. Heterocyclic. Chem.*, **1984**, 21, 389.
- [17] B. Shultz, R. E. Harrington; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4926
- [18] G. B. Payne; *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 719.