

Alain Lefebvre* et Richard Rips

Unité de Pharmacologie Chimique de l'Inserm (U.98),
17 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France

Alain Martine et Charles Lespagnol

Institut de Chimie Pharmaceutique, rue du Professeur Laguesse,
59045 Lille Cedex, France
Reçu le 20 Mars 1984

La bis (chloro-2 éthyl)amino-8 théophylline (**1**) se cyclise en milieu alcalin en deux imidazo-purines: une imidazo[1,2-*e*]purine **2A** (cyclisation en *N*-9) et une imidazo[2,1-*f*]purine **2B** (cyclisation en *N*-7). La structure de chaque composé a été déterminée par spectrographie et confirmée par synthèse univoque. La synthèse d'une pyrrolo[2,1-*f*]purine, nouvel hétérocycle, est décrite.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 105 (1985).

Au cours de recherches ayant pour but d'obtenir des dérivés actifs en pathologie bronchique, nous désirions préparer des molécules dans lesquelles la théophylline serait associée à des groupements soufrés. Nous avons, alors, été amené à traiter la bis (chloro-2 éthyl)amino-8 théophylline (**1**) [1] en milieu alcalin et avons obtenu deux composés répondant aux formules **2A** et **2B** (tableau 1). Ceux-ci résultent d'une cyclisation par réaction d'un des deux atomes de chlore sur l'un ou l'autre des atomes imidazoliques. La cyclisation sur l'atome d'azote en 7 correspond à la réactivité classique des dérivés théophylliniques; par contre, la cyclisation sur l'azote en 9 est très inattendue.

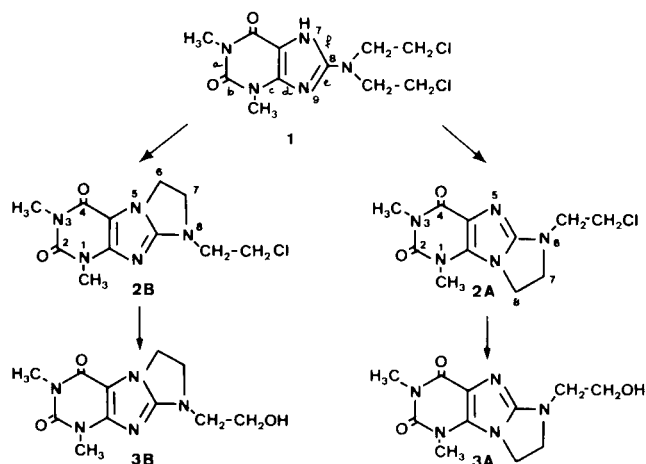


TABLEAU 1

La structure des composés **2A** et **2B**, déterminée par spectrographie, a été confirmée par une synthèse univoque.

Etude spectrographique.

La spectrographie ^1H indique une absence du proton imidazolique, ce qui implique une cyclisation. En uv, les spectres diffèrent par le nombre de maxima d'absorption: **2A** montre trois maxima ($\lambda_{\text{max}} = 212, 250$ et 301

nm) et **2B** en présente deux ($\lambda_{\text{max}} = 220$ et 305 nm). Cette différence, qui s'explique par la position relative des doubles liaisons (la disposition croisée apporte dans la structure de **2A** un chromophore supplémentaire), confirme les données de la littérature. Ainsi, entre autres exemples, la triméthyl-1,3,7 xanthine (caféine) et la théophylline elle-même présentent deux maxima respectivement à 207, 272 et 207, 271 nm. Par contre, trois maxima à 207, 237 et 268 nm sont décrits pour la triméthyl-1,3,9 xanthine (isocaféine) [2]. L'effet bathochrome observé par rapport à la théophylline est dû à l'introduction d'un groupement aminé en 8 [3]. Les valeurs trouvées pour **1** ($\lambda_{\text{max}} = 220$ et 301 nm) confirment logiquement celles constatées pour **2A** et **2B**.

Etude chimique.

Nous avons effectué la synthèse univoque des composés **3A** et **3B** (tableau 1) qui sont les alcools primaires correspondant respectivement aux dérivés chlorés **2A** et **2B**. Il est à remarquer que la cyclisation de **1** en **2A** et **2B** se réalise en quelques minutes par simple chauffage à 50° dans une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium alors que le remplacement de l'atome de chlore par un groupement hydroxylé nécessite un chauffage prolongé dans la

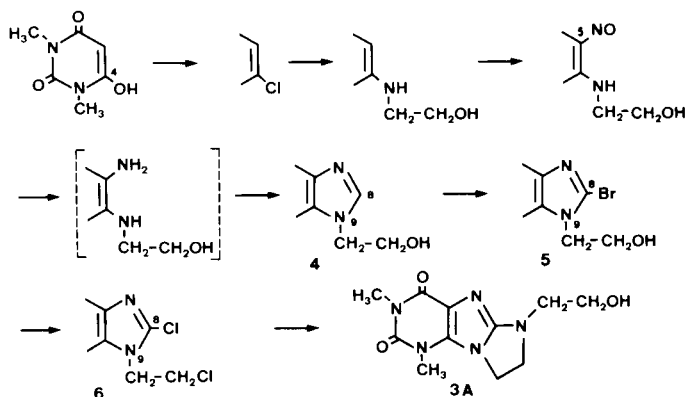


TABLEAU 2

soude concentrée: après 15 heures, le rendement n'est que de 11%; pour obtenir des rendements satisfaisants, il est nécessaire de faire réagir l'acétate d'argent et d'hydrolyser l'ester acétique formé.

La synthèse de **3A** (tableau 2) est une adaptation de la synthèse de la théophylline par W. Traube [4]. Dans la molécule de l'acide diméthyl barbiturique, le groupement hydroxylé en position 4 est remplacé successivement par un atome de chlore puis par le groupement aminoéthanolique. L'acide nitreux introduit un groupement nitrosé en position 5 qui est ensuite réduit en amine. Le noyau imidazolique est formé par action de l'acide formique dans le formamide ou par réaction de l'orthoformiate d'éthyle dans l'anhydride acétique et hydrolyse de l'ester acétique intermédiaire. L'atome d'hydrogène en 8 est remplacé par un atome de brome et l'action du chlorure de thionyle transforme le groupement aminoéthanolique en un groupement chloroéthyle en position 9 (à noter le remplacement simultané de l'atome de brome en 8 par un atome de chlore). Enfin, la réaction de l'amino-2 éthanol sur le dérivé dihalogéné conduit au composé tricyclique **3A**.

Les premières étapes de cette synthèse étaient décrites dans la littérature, et, en particulier, le dérivé nitrosé [5]. La réduction de celui-ci en amine est nouvelle: elle a été réalisée par action de l'hydrogène en présence de Nickel de Raney, à pression ordinaire et surtout à température ambiante car toute élévation de température provoque la formation d'hydroxyméthyl-8 théophylline [6]. La diamino pyrimidine, instable, n'a pas été isolée; elle a été directement cyclisée.

La synthèse de **3B** est plus aisée (tableau 3). Elle consiste à traiter la bromo-8 théophylline [7] successivement par le dichloro-1,2 éthane puis par l'amino-2 éthanol. Remarquons que cette synthèse ne conduit à **3B** que si l'alkylation de la bromo-8 théophylline se fait en 7 et non en 9. Ce fait est confirmé par les caractéristiques spectrales du composé obtenu.

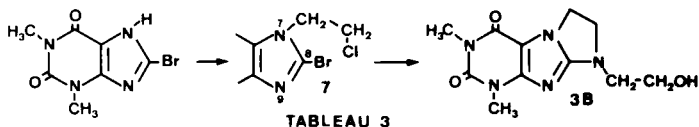


TABLEAU 3

Afin d'étudier l'influence, sur l'orientation de la cyclisation, de l'atome d'azote porté par le carbone en 8, nous l'avons remplacé par un atome de carbone. Pour ce faire, nous avons traité la (chloro-3 propyl)-8 théophylline par une solution normale d'hydroxyde de sodium. Nous n'avons alors obtenu qu'un seul composé, une pyrrolo-[2,1-f]purine qui est un nouvel hétérocycle et qui résulte d'une cyclisation sur l'atome d'azote N7. Sa synthèse figure dans le tableau 4: réaction du diméthyl-1,3 chloro-4 uracile avec l'amino-4 butanol-1, nitrosation, cyclisation

en (hydroxy-3 propyl)-8 théophylline par ébullition dans le butanol et obtention de la (chloro-3 propyl)-8 théophylline par action du chlorure de thionyle. La structure de cette pyrrolo[2,1-f]purine est confirmée par son spectre uv qui ne montre que deux maxima à 207-275 nm.

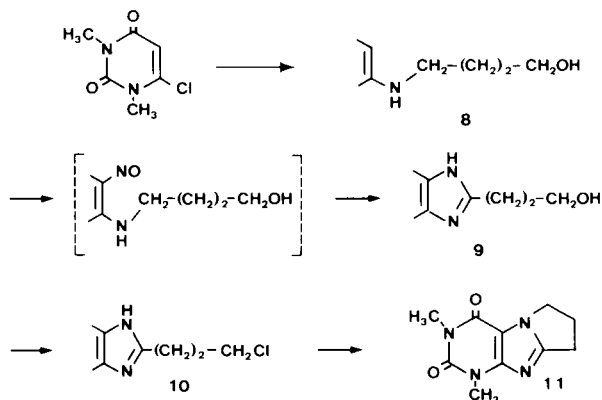


TABLEAU 4

Discussion.

Si l'obtention du composé **2B** pouvait être envisagée, celle du dérivé **2A** était inattendue. En effet, cette structure implique la réaction de la chaîne chloroéthylée avec l'atome d'azote en 9. Or, il était admis que, dans la molécule de théophylline, l'atome d'azote en 7 est seul susceptible d'être alkylé en milieu alcalin [8]. E. Buhler et W. Pfeleiderer [9] ainsi que J. A. Montgomery et H. J. Thomas [10] ont émis l'hypothèse que le groupement méthyle porté par l'atome d'azote en 3 crée un empêchement stérique contrariant l'alkylation en 9. L'obtention de l'imidazo-[1,2-e]purine **2A** infirme cette hypothèse.

Normalement, comme le noyau purique, la molécule de théophylline pourrait exister en équilibre sous les deux formes **a** et **b** (tableau 5). Cependant, lorsqu'on effectue une réaction de substitution par un chaînon carboné, l'une des deux formes prédomine et les composés obtenus répondent exclusivement à la structure de type **a**.

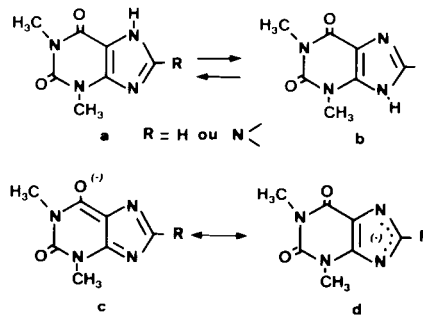


TABLEAU 5

J. Cavalieri [11] a effectué une étude uv comparative de plusieurs méthylxanthines. Il en a déduit que, en milieu alcalin, la théophylline se trouverait sous les formes cétoniques **a** et **b** alors qu'en milieu basique, la molécule ionisée

se trouverait sous les formes limites **c** et **d**, la formule **c** étant, selon lui, prédominante du fait de la différence d'électronégativité entre les atomes d'oxygène et d'azote.

Dans le cas de l'amino-8 théophylline étudiée au cours de ce travail, il semble évident que, à l'inverse de ce que propose J. Cavalieri, la forme ionique **d** est prédominante puisque nous obtenons des dérivés substitués au niveau des atomes d'azote 7 et 9: la charge négative, résultant de l'ionisation en milieu alcalin, se partagerait donc entre les atomes d'azote du cycle imidazolique. Il faut donc admettre que, dans la molécule **1**, l'équivalence entre les atomes d'azote 7 et 9 tend à se rétablir grâce à l'introduction du groupement aminé en 8. L'obtention de la seule pyrrolo-[2,1-*f*]purine lorsque l'on remplace l'atome d'azote par un atome de carbone en apporte une preuve supplémentaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, déterminés en tubes capillaires ou sur banc de Kofler, ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés en suspension dans le bromure de potassium sur des appareils Unicam SP 20 et Perkin Elmer 457, les spectres uv sur des appareils Unicam SP 800 et Varian 635, les spectres de rmn sur des appareils Jeol JNM-MH 60 et C-60HL (les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne).

Diméthyl-1,3 dioxo-2,4 (chloro-2 éthyl)-6 dihydro-7,8 1*H*,3*H*,6*H*-imidazo-[1,2-*e*]purine (**2A**) et diméthyl-1,3 dioxo-2,4 dihydro-6,7 (chloro-2 éthyl)-8 1*H*,3*H*,8*H* imidazo[2,1-*f*]purine (**2B**) (tableau 1).

A une suspension de 32 g (0,1 mole) de bis (chloro-2 éthyl) amino-8 théophylline dans 150 cm³ d'eau à 40-50°, sont ajoutés 4 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium. Le solide disparaît peu à peu et une solution jaune pâle se forme. Quelques minutes plus tard, un précipité apparaît. Après refroidissement, le composé **2B** est essoré. Le filtrat est neutralisé par de l'acide chlorhydrique 2*N* puis concentré sous vide au bain-marie jusqu'à la moitié du volume initial. Par refroidissement, **2A** cristallise sous une forme hydratée. Il est essoré et recristallisé dans l'éthanol dilué.

Le composé **2B** est obtenu avec un rendement de 13,8 g (50%), *F* = 194°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,27 et 3,41 (2 singulets, 6*H*, N-CH₃), 3,68 (massif, 4*H*, -CH₂-CH₂Cl), 4,07 (massif, 4*H*, CH₂ imidazoliques); uv (eau): λ max nm 220 et 305. Le composé **2A** est obtenu avec un rendement de 7,4 g (26%), *F* = 180°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,31 et 3,46 (2 singulets, 6*H*, N-CH₃), 3,65 (massif, 4*H*, -CH₂-CH₂Cl), 4,15 (massif, 4*H*, CH₂ imidazoliques); uv (eau): λ max nm 212, 250 et 301.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₄ClN₅O₂: C, 46,56; H, 4,97; N, 24,68; O, 11,27; Cl, 12,40.

Trouvé pour le composé **2B**: C, 46,35; H, 5,06; N, 24,52; O, 11,57; Cl, 12,40.

Trouvé pour le composé **2A**: C, 46,30; H, 5,07; N, 24,43; O, 11,27; Cl, 12,68.

Diméthyl-1,3 dioxo-2,4 (hydroxy-2 éthyl)-6 dihydro-7,8 1*H*,3*H*,6*H* imidazo[1,2-*e*]purine (**3A**). Méthode A (tableau 1).

Un mélange de 11,5 g (0,04 mole) de **2A** et 8,5 g d'acétate d'argent dans 150 cm³ de dioxanne est chauffé au bain-marie bouillant pendant une heure. Après filtration, le dioxanne est évaporé sous vide; l'huile obtenue est reprise à chaud par 50 cm³ d'éthanol et la solution traitée par le noir animal. Après une seconde évaporation de l'éthanol, l'ester acétique est recristallisé dans l'isopropanol-2. Il est obtenu avec un rendement de 7,6 g (65%), *F* = 177°; ir: ν cm⁻¹ 1740 (C=O), 1240 et 1040 (C-O).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₇N₅O₄: C, 50,80; H, 5,57; N, 22,78. Trouvé: C, 50,56; H, 5,63; N, 22,61.

Le composé **3A** s'obtient par saponification en milieu alcalin et neutralisation par l'acide chlorhydrique 2*N* avec un rendement de 80%, *F* = 295°; ir: ν cm⁻¹ 3350 (OH); uv (eau): λ max nm 211, 251 et 301.

Méthode B (tableau 2).

Un tube à essai contenant 2,7 g (0,01 mole) de chloro-8 (chloro-2 éthyl)-9 théophylline et de 1,8 g (0,03 mole) d'amino-2 éthanol est plongé pendant quelques minutes dans un bain d'huile à 125°. Le mélange devient liquide et la température atteint 170-180°. Après refroidissement, la masse est reprise par 20 cm³ d'isopropanol chaud; un solide blanc cristallise lentement. Une deuxième cristallisation, effectuée dans l'éthanol, fournit 0,25 g de produit (9,5%).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅N₅O₃: C, 49,80; H, 5,70; N, 26,40. Trouvé: C, 49,59; H, 5,70; N, 26,61.

Diméthyl-1,3 dioxo-2,4 dihydro-6,7 (hydroxy-2 éthyl)-8 1*H*,3*H*,8*H* imidazo[2,1-*f*]purine (**3B**). Méthode A (tableau 1).

Une suspension de 2,8 g (0,01 mole) de **2B** dans 40 cm³ d'une solution hydroéthanolique (50/50) de 0,8 g (0,02 mole) d'hydroxyde de sodium est chauffée à ébullition pendant 15 heures. La solution obtenue est neutralisée par l'acide chlorhydrique 2*N*, puis évaporée sous vide. Le résidu solide est repris par le chloroforme pour éliminer le dérivé **2B** n'ayant pas réagi. Le composé **3B** est ensuite séparé du chlorure de sodium par dissolution dans l'éthanol à chaud. L'évaporation du filtrat éthanolique fournit 0,3 g (11%) de **3B** qui est recristallisé dans l'éthanol, *F* = 237°; ir: ν cm⁻¹ 3350 (OH), 1080 et 1260 (C-O); uv (eau): λ max nm 219 et 305.

Méthode B (tableau 3).

Dans un tube à essai, un mélange de 3,21 g (0,01 mole) de chloro-2 éthyl)-7 bromo-8 théophylline et de 2,4 g (0,04 mole) d'amino-2 éthanol est plongé dans un bain d'huile à la température de 120°; après deux minutes de chauffage, un liquide s'est formé. La température atteint 210°. Le mélange est refroidi et 20 cm³ d'éthanol dilué à 70% sont ajoutés. Le solide blanc qui se forme lentement et qui est essoré et recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 22%; *F* = 237°. Ses caractéristiques physiques et spectrographiques sont identiques à celles du composé obtenu par la méthode décrite précédemment.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅N₅O₃: C, 49,80; H, 5,70; N, 26,40. Trouvé: C, 49,65; H, 5,88; N, 26,16.

(Hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline (**4**) (tableau 2).

Une suspension de 15 g de diméthyl-1,3 nitroso-5 (hydroxy-2 éthyl) amino-4 uracile dans 300 cm³ de méthanol est réduite en présence de nickel de Raney à la pression atmosphérique. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée (1800 cm³), le nickel est éliminé par filtration et le filtrat de couleur jaune-pâle est évaporé sous vide. La cyclisation peut être effectuée de deux façons.

1. Cyclisation par le formamide et l'acide formique.

L'huile résiduelle est additionnée d'un mélange de 30 cm³ de formamide et de 10 cm³ d'acide formique. Il se produit un échauffement et la solution prend une couleur rouge foncé. Le mélange est chauffé au bain d'huile à 190° pendant 30 minutes, puis une partie du formamide est distillée sous pression réduite. Le résidu pâteux, trituré dans 50 cm³ d'acétone, se solidifie. Il est essoré et recristallisé dans l'éthanol. Il est obtenu avec un rendement de 59%.

2. Cyclisation par l'orthoformiate d'éthyle et l'anhydride acétique.

A l'huile résiduelle, est ajouté un mélange de 60 cm³ d'orthoformiate d'éthyle et de 40 cm³ d'anhydride acétique. Il se forme un précipité jaune qui se dissout peu à peu par chauffage. Après 45 minutes d'ébullition, la solution est évaporée sous vide et l'huile obtenue, par trituration dans l'acétate d'éthyle ou l'acétone, se transforme en un solide jaune que l'on essore et recristallise dans l'éthanol, *F* = 230°; ir: ν cm⁻¹ 1725 (C=O), 1240 et 1060 (C-O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₄N₄O₄: C, 49,62; H, 5,30; N, 21,04. Trouvé: C, 49,57; H, 5,43; N, 20,81.

L'hydrolyse du groupement acétylé est effectuée par chauffage au bain-marie bouillant dans une solution de 50 cm³ d'eau et de 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. L'(hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline qui cristallise par refroidissement, est obtenue avec un rendement global de 50%, $F = 272^\circ$; ir: ν cm⁻¹ 3400 (OH), 1070 et 1250 (C=O); uv (eau): λ max nm 205, 235 et 269.

Anal. Calculé pour C₉H₁₂N₄O₃: C, 48,21; H, 5,39; N, 24,98. Trouvé: C, 48,26; H, 5,41; N, 24,73.

Bromo-8 (hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline (**5**) (tableau 2).

Une solution de 1 cm³ de brome dans 20 cm³ d'acide acétique est ajoutée goutte à goutte dans 30 cm³ d'une solution acétique à 80° contenant 4 g d'(hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline. Après 15 minutes au bain-marie bouillant, l'acide acétique est éliminé par évaporation sous vide. Le résidu, après trituration sur filtre par de l'éther éthylique puis par de l'eau, est recristallisé dans un mélange propanol-eau. Des cristaux blancs sont obtenus avec un rendement de 4 g (74%), $F = 212^\circ$; uv (eau): λ max nm 205, 248 et 272.

Anal. Calculé pour C₉H₁₁BrN₄O₃: C, 35,60; H, 3,63; N, 18,50. Trouvé: C, 35,73; H, 3,82; N, 18,44.

Chloro-8 (chloro-2 éthyl)-9 théophylline (**6**) (tableau 2).

Une suspension de 11,3 g de bromo-8 (hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline dans 100 cm³ de chlorure de thionyle est chauffée pendant 4 heures à ébullition. La solution obtenue est évaporée sous vide; 100 cm³ d'éthanol sont ajoutés au solide jaune obtenu, puis évaporés sous vide. Le résidu est recristallisé dans le mélange éther éthylique-chloroforme. Ce composé est obtenu avec un rendement de 7,7 g (75%), $F = 204^\circ$.

Anal. Calculé pour C₉H₁₀Cl₂N₄O₂: C, 39,00; H, 3,63; N, 20,21. Trouvé: C, 39,19; H, 3,62; N, 20,04.

(Chloro-2 éthyl)-7 bromo-8 théophylline (**7**) (tableau 3).

Un mélange de 5,8 g (0,02 mole) de bromo-8 théophylline, de 0,8 g (0,02 mole) d'hydroxyde de sodium et de 4 g (0,04 mole) de dichloro-1,2 éthane dans 200 cm³ de diméthylformamide est chauffé à l'ébullition pendant une heure. Le chlorure de sodium formé est filtré et le filtrat évaporé à siccité sous vide; le résidu est repris à chaud par l'acétone. Après refroidissement, les cristaux gris blanc formés sont essorés et séchés. Le rendement de la réaction est de 3,5 g (55%), $F = 155^\circ$.

Anal. Calculé pour C₉H₁₀BrClN₄O₂: C, 33,61; H, 3,13; N, 17,42. Trouvé: C, 33,82; H, 3,32; N, 17,64.

Diméthyl-1,3 (hydroxy-4 butyl)amino-4 uracile (**8**) (tableau 4).

Un mélange de 6,96 g (0,4 mole) de diméthyl-1,3 chloro-4 uracile, 3,92 g (0,044 mole) d'amin-4 butanol-1, de 4,04 g (0,04 mole) de triéthylamine et de 20 cm³ d'eau est chauffé à l'ébullition durant une heure. La solution obtenue cristallise par refroidissement. Le précipité est essoré. La recristallisation dans l'éthanol fournit 8,30 g (90%) de cristaux blancs, $F = 168^\circ$; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,55 (multiplet, 4H, -CH₂-CH₂-), entre 2,6 et 3,6 (10H, comportant 2 singulets à 3,10 et 3,27, N-CH₃ et un multiplet, -CH₂-CH₂-), 4,35 (massif, 1H, NH), 4,62 (singulet, 1H, H5), 6,72 (triplet, 1H OH); uv (eau): λ max nm 208 et 275; ir: ν cm⁻¹ 3360 (OH), 1690 (C=O), 1070 et 1250 (C-O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₇N₃O₃: C, 52,84; H, 7,54; N, 18,49; O, 21,11. Trouvé: C, 52,70; H, 7,46; N, 18,34; O, 20,99.

(Hydroxy-3 propyl)-8 théophylline (**9**) (tableau 4).

A une suspension de 10,8 g (0,0618 mole) de diméthyl-1,3 (hydroxy-4 butyl)amino-4 uracile dans 75 cm³ d'une solution aqueuse de 6,4 g (0,092 mole) de nitrite de sodium refroidie à 0°, sont ajoutés, sous agitation, 11,5 cm³ d'acide acétique. Le précipité blanc se dissout peu à peu. Après une heure, la solution rouge obtenue est évaporée à siccité, sous vide, au bain-marie et le résidu repris par 200 cm³ de chloroforme sec. Après filtration, la solution chloroformique de diméthyl-1,3 (hydroxy-4 butyl)amino-4 nitroso-5 uracile est séchée par du chlorure de calcium, filtrée et évaporée au bain marie sous vide. Le résidu est ensuite mis en suspension dans 40 cm³ de *n*-butanol et chauffé à l'ébullition durant 2 heures. La solution formée cristallise par refroidissement. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'éthanol, $F = 253^\circ$; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,86

(quintuplet 2H, CH₂ propyl-2), 2,77 (triplet, 2H, CH₂ propyl-1) entre 3,15 et 3,7 (8H, comprenant 2 singulets à 3,22 et 3,4, N-CH₃ et un multiplet, CH₂ propyl-3), 4,56 (triplet 1H, OH), 13 (massif, 1H, NH); uv (eau): λ max nm 208 et 275; ir: ν cm⁻¹ 3360 (OH), 1720 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₄N₄O₃: C, 50,41; H, 5,92; N, 23,51; O, 20,14. Trouvé: C, 50,64; H, 5,65; N, 23,50; O, 20,31.

(Chloro-3 propyl)-8 théophylline (**10**) (tableau 4).

Une suspension de 1,19 g (0,005 mole) d'(hydroxy-3 propyl)-8 théophylline dans 15 cm³ de chlorure de thionyle est chauffée à l'ébullition sous agitation. Une solution se forme puis un précipité apparaît. Après une heure, la suspension est évaporée à siccité au bain-marie, sous vide. La recristallisation du résidu dans l'éthanol fournit des cristaux blancs qui fondent à 204°, avec un rendement de 70%; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,18 (quintuplet, 2H, CH₂ propyl-2), 2,83 (triplet, 2H, CH₂ propyl-1), 3,68 (triplet, 2H, CH₂ propyl-3), 3,2 et 3,4 (2 singulets, 6H, N-CH₃), 13 (massif, 1H, NH); uv (eau): λ max nm 207 et 275; ir: ν cm⁻¹ 1720 (C=O), 1050 et 1220 (C-O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₃ClN₄O₂: C, 46,79; H, 5,10; Cl, 13,81; N, 21,82; O, 12,46. Trouvé: C, 46,90; H, 5,20; Cl, 14,05; N, 21,57; O, 12,66.

1*H*,3*H*,6*H* diméthyl-1,3 dioxo-2,4 dihydro-7,8 pyrrolo[2,1-*f*]purine (**11**) (tableau 4).

A une suspension de 0,9 g (0,0035 mole) de (chloro-3 propyl)-8 théophylline dans 1 cm³ d'eau sont ajoutés 4 cm³ de solution d'hydroxyde de sodium N. Le mélange est chauffé à 50° durant 18 heures et la solution brune obtenue extraite trois fois par 20 cm³ de chloroforme. Les extraits chloroformiques, après séchage par le chlorure de calcium, sont évaporés et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution par un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol (9/1) fournit une poudre blanche qui à 213° avec un rendement de 65%; rmn (deutérochloroforme): δ ppm 3,37 et 3,55 (2 singulets, 6H, N-CH₃), 4,21 (triplet, 2H, CH₂-N), 2,77 (multiplet, 4H, CH₂-CH₂); uv (eau): λ max nm 207 et 275; ir: ν cm⁻¹ 2950 (CH₂), 1710 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂N₄O₂: C, 54,54; H, 5,49; N, 25,44; O, 14,53. Trouvé: C, 54,58; H, 5,49; N, 25,34; O, 14,42.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins, F. H. Schneider et C. C. Cheng, *J. Org. Chem.*, **27**, 2173 (1962).
- [2] W. Pfeleiderer et G. Nübel, *Ann. Chem.*, **647**, 155 (1961).
- [3] M. Eckstein et A. Drabczynska, *Synthesis*, 581 (1979).
- [4] W. Traube, *Ber.*, **33**, 3041 (1900).
- [5] W. Pfeleiderer et K. H. Schumdehutte, *Ann. Chem.*, **612**, 158 (1958).
- [6] H. Goldner, G. Dietz et E. Cartens, Brevet anglais No. 982,079; *Chem. Abstr.*, **62**, 16273c (1965).
- [7] A. Lespagnol et A. Gaumeton, *Bull. Soc. Chim. France*, 253 (1961).
- [8] D. J. Brown, dans "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger et E. C. Taylor, eds, "The Purines" (Fused Pyrimidines, Part II), Vol 24, John Wiley and Sons, 1971, p 223.
- [9] E. Buhler et W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.*, **100**, 492 (1967).
- [10] J. A. Montgomery et H. J. Thomas, *J. Org. Chem.*, **31**, 1411 (1966).
- [11] J. Cavaliere, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1119 (1954).

English Summary.

In alkaline medium, 8-(2-chloroethyl)aminotheophylline (**1**) cyclizes into two imidazopurines: the imidazo[1,2-*e*]purine (**2A**) (cyclization on 9-N) and the imidazo[2,1-*f*]purine (**2B**) (cyclization on 7-N). The structure of each compound was determined by an unambiguous synthesis and confirmed by spectrographic methods. Synthesis of one pyrrolo[2,1-*f*]purine, a novel heterocycle, is described.