

dérivé 4-phénoxy (V), par substitution entre (II) et le phénolate de sodium dans le bain d'huile à 150°; par perte du sel commun.

Il est intéressant que le chauffage sans solvant et sans catalyseur, entre (II) ou (IV) et le *p*-nitrophénole, fournit à 150° une cristalline amorphe, sans perte de l'acide chlorhydrique: correspondante $C_{13}H_{11}O_3N_2ClI_2$ (VI) ou $C_{13}H_{11}O_4N_2ClI_2$ (VII). D'ailleurs la solution éthanolique de (VI) ou (VII) a donné, avec la soude caustique, une jaune aiguille: $C_{13}H_{10}O_3N_2I_2$ (VIII) ou $C_{13}H_{10}O_4N_2I_2$ (IX). (VIII) a s'identifié au composé 4-(*p*-nitrophénoxy), en ayant préparé par nitration de (V). Le corps (VI) est donc semblable au sel chlorhydrate de 4-(*p*-nitrophénoxy)-diiodolutidine, et en même temps, (VII) est son homologue de N-oxide. Les mêmes réductions de (VI), (VII), (VIII) et (IX) ont donné, par l'acide acétique et le zinc sous 50°, le chlorhydrate de 4-(*p*-amino) composé (X) ou sa base libérale (XI). C'est-à-dire, les substances (XI) en ayant été présentées par (VIII), (IX) ou (X), ont s'identifié parfaitement.

Si l'on chauffe à reflux pendant 1 heure dans le cas de la réduction de (VI) ou aussi de (VIII), on pourra gagner une substance monoiodée: 4-(*p*-aminophénoxy)-3-iodolutidine-2,6 (XII).

L'étude cholécystographique des composés décrits ci-dessus sera dans le travail en cours.

Je remercie à M. le Prof. Dr. E. Ochiai, à Dr. K. Takeda (le directeur de notre laboratoire) et à Dr. H. Kanō, pour leurs conseils précieux et leur directions bienveillantes. J'exprime aussi mes très vifs remerciements aux membres du centre microanalytique.

Expérimentale***

4-Bromo-3,5-diiodolutidine (III)—5.0 g. de (I) est transféré dans un ballon de 50 cc., on lui ajoute avec précaution 15 cc. de PBr_3 . Le mélange est chauffé 1 hr. à 120°, 2 hrs. à 150° et 2 hrs. à 180°. Après refroidissement, on le verse sur la glace de 100 g., alcalinise par Na_2CO_3 ; le précipité se sépare alors nettement de la solution, et se cristallise par dissolution dans l'éthanol bouillant. Rdt: 3.9 g. (44%). Fp. 173.5–174°, sublimable, très longue aiguille. $C_7H_6NBrI_2$ —Calculé: C, 19.2; H, 1.6; N, 3.2. Trouvé: C, 19.50; H, 1.66; N, 3.58.

4-Chloro-3,5-diiodolutidine oxide-I (IV)—10.0 g. de (II) dans 200 cc. de l'acide acétique, est ajouté, 30 cc. de 30% H_2O_2 . La solution jaune est chauffée au bain-marie pendant 5 hrs., et tout de suite, on y ajoute 800 cc. d'eau. Le précipité est filtré, essoré, et ensuite crytallisé dans l'acétate d'éthyle, bien des fois. Rdt: 10.0 g. (96%). Fp. 202–203°, une jaune pâle aiguille. $C_7H_6ONClI_2$ —Calculé: C, 20.5; H, 1.5; N, 3.4. Trouvé: C, 20.50; H, 1.47; N, 3.57.

4-Phénoxydiiodolutidine (V)—On dissout 2.0 g. de (II) dans le mélange du phénolate de sodium et du phénole ordinaire, et on laisse à 150° dans le bain d'huile pendant 4 hrs., et on verse le mélange jaune foncé dans plusieurs volumes d'eau (500 cc. environ). On essore après quelque heures la cristalline formée, et la cristallise dans l'éthanol à 80%. Rdt: 1.8 g. (79%). Fp. 138°, une aiguille incolore. $C_{13}H_{11}ONI_2$ —Calculé: C, 34.6; H, 2.5; N, 3.1. Trouvé: C, 34.63; H, 2.45; N, 3.49. (V) est facilement soluble dans le benzène, le chloroforme, et l'acétone, et peu soluble dans l'eau.

Le chlorhydrate de 4-(*p*-nitrophénoxy)-diiodolutidine (VI)—Le mélange de (II) (3.8 g.) et du *p*-nitrophénole (1.5 g) est finement pulvérisé, et chauffé en 0.5 hr. à 150°, et 1 hr. à 180°. D'abord il se dissout comme un jaune liquide huileux, et dans un instant, il se prend en masse dans le ballon avec un peu de résine rouge. Le contenu est recristallisé plusieurs fois dans l'éthanol absolu avec le chloroforme. Rdt: 4.1 g. (80%). Fp. 234–236°, une jaune cristalline amorphe. $C_{13}H_{11}O_3N_2ClI_2$ —Calculé: C, 29.3; H, 2.1; N, 5.3. Trouvé: C, 28.97; H, 2.05; N, 5.08.

Le chlorhydrate de 4-(*p*-nitrophénoxy)-diiodolutidine-oxide-I (VII)—Tel que (VI) dérivé par (II), préparé à l'aide le (IV) par la même méthode de (VI), cristallisé dans l'éthanol. Rdt: 64%. Il fond à 224–225° avec decomposition. (VII) est une jaune cristalline amorphe. $C_{13}H_{11}O_4N_2ClI_2$ —Calculé: C, 28.5; H, 2.0; N, 5.1. Trouvé: C, 28.57; H, 1.94; N, 5.55.

4-(*p*-Nitrophénoxy)-diiodolutidine (VIII)—i) A partir de 1.0 g. de (V), 10 cc. d'acide acétique et 2.0 cc. de l'acide nitrique ($d=1.35$) pendant 24 hrs. au bain-marie. Versé dans la glace, filtré et cristallisé dans un mélange de benzène-éthanol, il fond à 236–238°. Rdt: 0.8 g. (73%), une jaune aiguille. $C_{13}H_{10}O_3N_2I_2$ —Calculé: C, 31.5; H, 2.0; N, 5.7. Trouvé: C, 31.92; H, 1.85; N,

*** Tous les points de fusion ont été pris au tube capillaire, sans correction.

5.97. ii) Par perte d'acide chlorhydrique, dérivé par (VI). Rdt : quasi-quantitative. Il se mêle facilement avec le chloroforme, l'acétone et l'acétate d'éthyle, au contraire, un peu soluble dans l'éthanol.

4-(*p*-Nitrophénoxy)-diiodolutidine-oxide-1 (IX)—0.1 g. de (VII), 30 cc. d'éthanol absolu et 0.1 g. de KOH en pastilles sont placés dans un ballon, ce mélange est porté à reflux pendant 1 hr. A fin d'assurer une réaction aussi complète que possible, on filtre le précipité, et on cristallise dans l'éthanol. Rdt : 0.1 g. (100% environ). Fp. 220~221°, une aiguille jaune pâle. $C_{13}H_{10}O_4N_2I_2$ —Calculé : C, 30.5; H, 2.0; N, 5.5. Trouvé : C, 30.09; H, 2.39; N, 5.56. Il est très soluble dans l'acide acétique, et dans le chloroforme; mais dans l'eau, il est peu soluble.

Le monochlorhydrate de 4-(*p*-aminophénoxy)-diiodolutidine (X)—i) 2.2 g. de (VI) en solution dans 20 cc. de l'acide acétique est ajouté sous agitation mécanique, peu à peu avec refroidir à 1.2 g. du zinc. Après l'addition achevée, on chauffe 2 hrs. à 50° pour achever la réduction. On filtre le mélange de $Zn(OAc)_2$ -Zn, qui est lavé à l'acide acétique. Le premier filtrat et l'acide acétique de lavage sont réunis, et sont évaporés sous vide poussé. On peut gagner le jaune résidu, en cristallisant dans le benzène de pétrole. Rdt : 1.7 g. (89%). Fp. 234~238°. $C_{13}H_{13}ON_2ClI_2$ —Calculé : C, 31.1; H, 2.6; N, 5.6. Trouvé : C, 31.64; H, 2.05; N, 5.91.

ii) Par la même méthode, on peut gagner (X), dérivé par (VII) au rendement 67% de la théorie.

4-(*p*-Aminophénoxy)-diiodolutidine (XI)—i) Par la réduction analogique énoncée ci-dessus, à (XI) de (VIII). Rdt : 78%. Fp. 236~237°, une jaune aiguille (cristallisée dans le mélange de $CHCl_3$ -EtOH). $C_{13}H_{12}ON_2I_2$ —Calculé : C, 33.5; H, 2.6; N, 6.0. Trouvé : C, 33.56; H, 2.62; N, 6.18. Il se dissout dans le benzène, le chloroforme, l'acétone et l'éthanol; et peu dans l'eau. Le sel de diazonium de (XI) se colore en rouge clair par l'action du 2-naphtole au milieu d'alcaline.

ii) Aussi à (XI) de (IX). Rdt : 65%. Fp. 235~237°.

iii) Par traitement en milieu alcalin (NaOH-EtOH) à l'ébullition, on peut synthétiser (XI) en dérivant par (X). Rdt : 83%. Fp. 236.5~237°.

4-(*p*-Aminophénoxy)-3-iodolutidine-2,6 (XII)—On chauffe à reflux pendant 1 hr. dans le cas de la réduction de (VI) ou de (VIII), on peut gagner (XII) en rendement à 42% ou à 48%. Nous avons analysé cette substance (XII) en forme du sel dichlorhydrate. Fp. 268°, une cristalline amorphe incolore. $C_{13}H_{15}ON_2Cl_2I$ —Calculé : C, 37.8; H, 3.7; N, 6.8. Trouvé : C, 37.64; H, 3.70; N, 6.60.

Résumé

Nous avons étudié que le chlorure à la position-4, dans 4-chloro-3,5-diiodolutidine ou dans son oxide-1, a été actif pour la substitution nucléophilique. Parce que, ils ont se fourni facilement les dérivés de 4-phénoxy, ou 4-(*p*-nitrophénoxy) et, au reste, de 4-(*p*-aminophénoxy) par réduction calme. Les produits seront utiles pour la substance cholécystographique.

(Reçu le 22. septembre, 1955)