

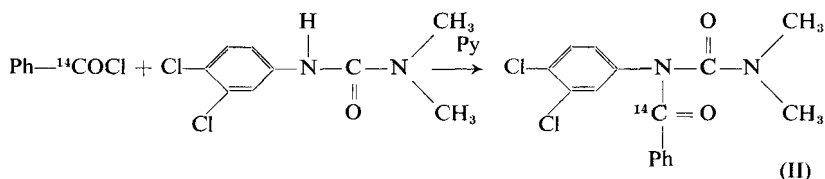
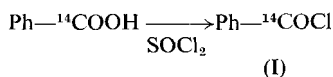
Synthèse du N-(dichloro-3,4 phényl) N-benzoyl N'N'-diméthylurée (Phenobenzuron)* marqué par le ^{14}C sur le carbonyle du groupe benzoyle.

Reçu le 4 janvier 1971

Ces dernières années, l'attention a été portée sur le sort métabolique des pesticides et herbicides utilisés en agriculture. Pour étudier la localisation, l'élimination et le métabolisme d'un nouvel herbicide (P. Poignant et D. Pillon, 1965) dérivé de la série des urées, celui-ci a été marqué par le carbone 14.

La synthèse marquée de produits analogues (monuron) a été décrite dans la littérature, notamment par A. V. Logan et N. R. Odell (1953), ainsi que N. E. Searle et H. E. Cupery (1954).

La position de marquage choisie a été le carbone du carbonyle du groupe benzoyle. Cette synthèse a comme produit de départ l'acide benzoïque carboxyl ^{14}C , obtenu à partir du $^{14}\text{CO}_2$. On obtient le chlorure de benzoyle carbonyle ^{14}C par réaction de l'acide benzoïque avec le chlorure de thionyle. Le chlorure de benzoyle ^{14}C est condensé avec la N-(dichloro-3,4 phényl) N',N'-diméthylurée. Ces réactions sont indiquées dans le schéma suivant :



Etant donné les faibles quantités que nous désirons détecter dans ces études métaboliques, il a été nécessaire d'obtenir une activité spécifique élevée, ainsi qu'une très grande pureté radiochimique pour le produit final. Le produit dont nous décrivons la synthèse a été obtenu avec une activité spécifique de 31 mCi/mM et une pureté radiochimique de 99,5 %.

* Nom commun proposé à l'AFNOR, breveté par PEPRO (France).

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Chlorure de benzoyle-carbonyle ^{14}C (I).

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant à reflux équipé d'un tube à chlorure de calcium, on introduit 2,3 mM d'acide benzoïque (^{14}C) (activité totale 72 mCi) en solution dans 5 ml de benzène anhydre, puis 0,5 ml de chlorure de thionyle purifié par distillations successives sur quinoléine et huile de lin. Le mélange réactionnel est porté à ébullition douce, sous agitation, durant 2 heures. On laisse refroidir et chasse l'excès de chlorure de thionyle à l'évaporateur rotatif, sous vide statique de 16 mm de Hg, en procédant de la manière suivante : la solution benzénique est concentrée jusqu'à demi-volume, puis rediluée par addition de 2-3 ml de benzène anhydre, ces opérations étant répétées 4 fois. A la dernière opération, la totalité du benzène est évaporée. Il est nécessaire, toutes les fois où l'on rétablit la pression atmosphérique dans le système, d'utiliser de l'air préalablement séché. On obtient le chlorure de benzoyle (^{14}C) sous forme d'une huile brune qu'on utilise immédiatement pour la réaction suivante.

N-(dichloro 3,4 phényl) N-benzoyl N'N'diméthylurée-benzoyle (^{14}C) (II).

Dans un tube à essai de 10 cm de long et 1 cm de large, prévu pour être scellé à la flamme et muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit 0,7 ml de pyridine anhydre, 0,45 g de N-(dichloro 3,4 phényl)-N-N-diméthylurée sont additionnés à cette pyridine agitée de manière à obtenir une suspension du solide dans le solvant. A cette suspension, on ajoute avec une pipette le chlorure de benzoyle ^{14}C obtenu précédemment. Le tube à essai est ensuite scellé sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité durant une $\frac{1}{2}$ h à température ambiante, puis durant 4 h à 70 °C. On arrête le chauffage et laisse refroidir. Le tube est ouvert et 5 ml d'eau y sont ajoutés sous agitation. On observe l'apparition d'une huile qui se décante et se solidifie après quelque temps. On écarte le surnageant et lave avec de l'eau le produit solide contenu dans le ballon. Ce produit est identique au « Benzomarc » de référence en chromatographie sur couche mince de Silicagel. Sa pureté radiochimique est de 92 %. On observe 4 impuretés radioactives dont la plus importante (4 %) s'identifie à l'acide benzoïque ^{14}C par similitude de Rf avec le produit témoin.

Purification.

Le « Benzomarc » brut est dissous dans le chloroforme et la couche organique extraite trois fois avec une solution aqueuse 0,5 N de NaOH, puis lavée plusieurs fois à l'eau. Le chloroforme est ensuite chassé sous pression réduite. Le résidu est dissous à l'ébullition dans 2 ml d'éthanol. Cette solution est pipetée à chaud et introduite dans un tube à essai de 1 cm de large et

5 cm de long, muni d'un verre fritté au fond du tube, celui-ci étant rendu étanche par application d'un bouchon sur la surface externe du fritté. On bouche également l'orifice du tube et on abandonne quelques jours à -20°C . On enlève les deux bouchons du tube et on essore le précipité par l'intermédiaire du fritté. On lave à l'hexane puis à l'eau. On obtient un produit blanc cristallin, qui est séché sous vide.

L'activité spécifique est de $92 \mu\text{Ci}/\text{mg}$.

La pureté radiochimique du produit final a été déterminée par chromatographie sur couche mince de silicagel et sur papier. Elle est de l'ordre de 99,5 %.

Données analytiques.

Fus. : $117-118^{\circ}\text{C}$.

Chromatographie sur couche mince de silicagel dans les systèmes :

— benzène/acétone	9/1	Rf 0,6
— chloroforme/acétate d'éthyle	8/2	Rf 0,8
— éthanol/méthanol	1/9	Rf 0,78

Chromatographie sur papier Whatman n° 1 :

— éthanol/pyridine/dioxane/eau	25/10/60/5	Rf 0,9
--------------------------------	------------	--------

Nous remercions Mademoiselle J. Corthay de sa collaboration pour la mise au point des données analytiques.

J. LINTERMANS, A. BENAKIS

Laboratoire du Métabolisme des Médicaments (Dir. Prof. B. Glasson)
Ecole de Médecine, Genève, Suisse

BIBLIOGRAPHIE

- LOGAN, A. V. et ODELL, N. R. — *Weeds*, **2** : 185 (1953).
 POIGNANT, P. et PILLON, D. — « Nouveaux herbicides de pré- et de post-émergence : des uréides d'acides arylmonocarboxyliques » in *Comptes rendus 2^e Symposium sur les Nouveaux herbicides* organisé par le EWRC, Paris, 1965, 1-9.
 SEARLE, N. E. et CUPERY, H. E. — *J. Org. Chem.*, **19** : 1622 (1954).