

SYNTHÈSE DES MÉTABOLITES DE L'INSECTICIDE DELTAMETHRINE : ACIDES PHENOXY-3 BENZOÏQUES (carboxyle  $^{14}\text{C}$ ), ALCOOLS PHENOXY-3 BENZYLIQUES (hydroxy-méthyle  $^{14}\text{C}$ )

DO-CAO-THANG, NGUYEN-HOANG-NAM, H. HOELLINGER et L. PICHAT\*  
INSERM U 75, Laboratoire de Biochimie, 156. rue de Vaugirard  
75730 Paris Cédex 15, France.

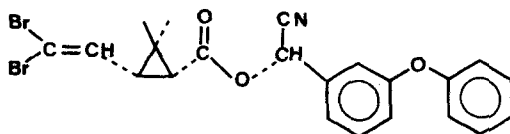
\* Service des Molécules Marquées, CEN - SACLAY  
91191 Gif-sur-Yvette Cédex, France.

#### SUMMARY

Procedures are described for the synthesis of the following metabolites of deltamethrin, the pyrethroid insecticide<sup>1</sup> : 3-phenoxy (carboxyl- $^{14}\text{C}$ ) benzoic acid, 3-(4'-hydroxyphenoxy) (carboxyl- $^{14}\text{C}$ ) benzoic acid, 3-(2'-hydroxyphenoxy)(carboxyl- $^{14}\text{C}$ ) benzoic acid and the corresponding 3-phenoxybenzyl alcohols, specific activity = 47-57 mCi/mmol.

Key Words : Pyrethroid, deltamethrin, ( $^{14}\text{C}$ ) 3-phenoxybenzoic acids, ( $^{14}\text{C}$ ) 3-phenoxybenzyl alcohols.

L'étude du métabolisme et de la toxicité des pyréthrinoïdes, nouvelle famille d'insecticides de synthèse, a été largement développée (1). Lors de ces recherches, il a été observé que certaines de ces molécules sont liées d'une manière irréversible aux tissus hépatiques (2). Récemment, l'étude de la liaison covalente de la cisméthrine et de la deltaméthrine aux protéines hépatiques a été entreprise dans notre laboratoire, sans qu'il soit possible de préciser le mécanisme de liaison et la nature des composés liés.



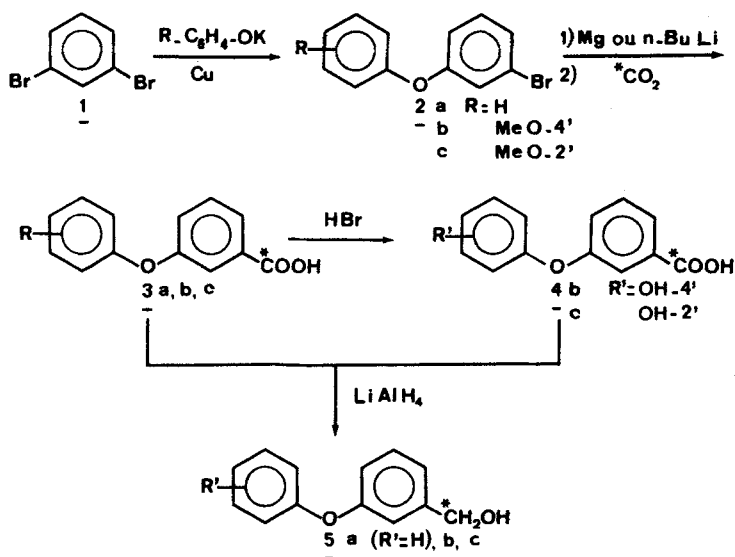
Deltaméthrine

\* Ce travail a été effectué au Service des Molécules Marquées, CEN - SACLAY.

Dans le but de disposer, d'une part, de témoins pour l'identification et la quantification des métabolites et de tenter de déterminer, d'autre part, la structure des molécules fixées aux protéines, nous avons donc été amenés à mettre au point la synthèse de quelques métabolites marqués au  $^{14}\text{C}$  de la deltaméthrine, le plus puissant des pyréthrinoides commercialisés à l'heure actuelle.

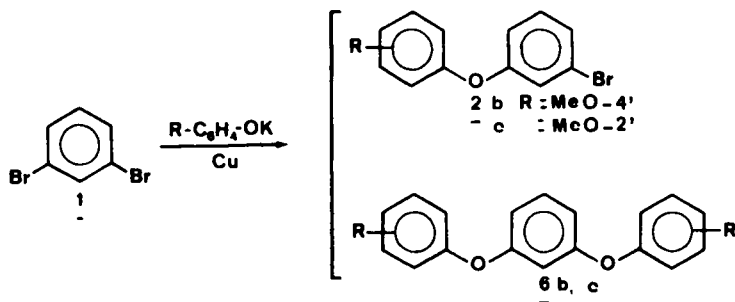
Unai et Casida (3) ont décrit la synthèse non radioactive des métabolites de la perméthrine, un autre pyréthrinoides dont certains métabolites sont identiques à ceux de la deltaméthrine. Nous avons donc modifié leur schéma de synthèse pour l'adapter à la synthèse radioactive. Ainsi, trois acides : phénoxy-3, hydroxy-4' phénoxy-3, hydroxy-2' phénoxy-3 benzoïques (carboxyle  $^{14}\text{C}$ ) 3a, 4b, 4c et les alcools correspondants 5a, 5b, 5c ont été préparés selon le schéma I.

### Schéma I



La condensation du phénol avec le dibromo-1,3-benzène **1** par la réaction d'Ullmann selon (4) conduit au phénoxy-3 bromobenzène **2a**. Avec le phénol substitué en para et en ortho, la condensation d'Ullmann donne, en plus des 2 éthers-oxydes **2b** et **2c** attendus, les produits secondaires : m-bis (p-méthoxyphénoxy) benzène **6b** et m-bis(o-méthoxyphénoxy) benzène **6c** (schéma II), la structure de ces composés étant établie par RMN et spectrométrie de masse.

## SCHEMA II



Alors que la carbonatation se fait aisément avec le magnésien du phénoxy-3 bromobenzène **2a**, pour l'obtention des acides **3b** et **3c**, on doit recourir aux dérivés lithiés de **2b** et **2c** car les magnésiens correspondants sont très peu solubles dans l'éther ou le THF. Les acides méthoxylés **3b**, **3c** sont déméthylés par l'acide bromhydrique. Les alcools **5a**, **5b** et **5c** sont obtenus par réduction des acides correspondants avec  $LiAlH_4$ .

Les puretés chimique et radiochimique ont été contrôlées par chromatographie en couche mince, par spectrométrie ultraviolette, par résonance magnétique nucléaire et par spectrométrie de masse ; activités spécifiques : 47-57 mCi/mmol.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions Mr. J.P. Beaucourt et Mme L. Sergent du Service des Molécules Marquées pour les spectres de RMN et de masse.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert. La chromatographie en couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques finies de gel de silice Merck 60 F254. Les spectres ultraviolets (UV) ont été obtenus au moyen d'un spectromètre Beckman DK-2A. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer R-12 60 MHz, les déplacements chimiques sont donnés en ppm (TMS comme référence interne). Les spectres de masse (SM) ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Varian CH 7.

Tableau I

CCM - Révélateur = UV

Produit	Solvants - Rf				
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
<u>3a</u>	0,72	0,74	0,39	0,74	
<u>3b</u>	0,66	0,62	0,36	0,69	
<u>3c</u>	0,65	0,63	0,34	0,72	
<u>4b</u>	0,52	0,40	0,23	0,54	
<u>4c</u>	0,56	0,47	0,30	0,66	
<u>5a</u>	0,72	0,53	0,34	0,88	0,65
<u>5b</u>	0,53	0,37	0,13	0,82	0,39
<u>5c</u>	0,57	0,36	0,18	0,83	0,40

(a) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - Dioxane - ACOH 75:22:3 ; (b) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - Ether - HCO<sub>2</sub>H 70:27:3 ;  
 (c) Hexane - Ether - ACOH 60:38:2 ; (d) EtOH - NH<sub>4</sub>OH 90:10 ; (e) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - AcEt-  
 MeOH 75:23:2.

Phénoxy-3 bromobenzène 2a :

Le dibromo-1,3 benzène 1 et le phénolate de potassium sont chauffés en présence de poudre de cuivre à 210°C pendant 20 h (4). Le produit 2a est purifié par distillation Eb<sub>12 mm</sub> = 155 - 157°C, analysé par chromatographie en phase vapeur et RMN.

(Méthoxy-4' phénoxy)-3 et (méthoxy-2' phénoxy)-3 bromobenzène 2b, 2c :

Préparés comme précédemment à partir de méthoxy-4 et méthoxy-2 phénols.

2b : Eb<sub>15 mm</sub> = 186-189°C F = 51°C (Ethanol 95 %)

RMN (CDCl<sub>3</sub>) = 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,80-7,30 (m, 8H, Ar)

SM = pics m/e 278 (M<sup>+</sup>) 280 (M + 2) dus à la présence du brome.

6b : Eb<sub>1 mm</sub> = 185°C F = 84°C (Ethanol 95 %)

RMN (CDCl<sub>3</sub>) = 3,79 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 6,43-7,40 (m, 12 H, Ar)

SM = pic m/e 322 (M<sup>+</sup> 100 %)

2c : Eb<sub>16 mm</sub> = 184-187°C 6c : Eb<sub>1 mm</sub> = 182-184°C F = 115°C (Ethanol 95 %)

Leur structure est confirmée par les spectres de RMN et de masse.

Acide phénoxy-3 benzoïque (carboxyle  $^{14}\text{C}$ ) 3a :

9 mmoles de la solution étherée du magnésien de 2a (0,5 M) sont carbonatées sur rampe à vide par le gaz carbonique dégagé de 8,59 mmoles de carbonate de baryum  $^{14}\text{C}$  (490 mCi, activité spécifique : 57 mCi/mmol) ; température de carbonatation : environ  $-20^\circ\text{C}$  pendant 30 mn et à la température ambiante pendant une nuit. Après hydrolyse et purification, d'abord, par extraction à l'éther en continu de la solution alcaline et, ensuite, par sublimation, on obtient l'acide 3a radiochimiquement pur (CCM Tableau I) ; rendement radioactif = 75 %.

Alcool phénoxy-3 benzylique (hydroxyméthyle  $^{14}\text{C}$ ) 5a :

5,8 mmoles (330 mCi) de 3a en solution dans 70 ml d'éther anhydre sont refluxées avec 25 ml d'une solution étherée de  $\text{LiAlH}_4$  (0,5 M) pendant 2 heures. Après traitement et extraction à l'éther, l'alcool 5a est obtenu chimiquement et radiochimiquement pur, rendement = 96 %, AS = 57 mCi/mmol CCM = tableau I.

UV (EtOH) =  $\lambda_{\text{max}}$ . 271, 277 nm

SM = pics m/e 200 ( $\text{M}^+$ , 7,5 %), 202 ( $\text{M} + 2$ , 100 %).

Acide méthoxy-4' phénoxy-3 benzoïque (carboxyle  $^{14}\text{C}$ ) 3b :

Le lithien est préparé dans un ballon à 2 tubulures de 100 ml branché à la rampe à vide, à partir d'une solution de 1,5 mmoles de dérivé bromé 2b dans 10 ml THF, 1,5 mmoles de n-buli dans l'hexane (1,6 M) à  $-45^\circ\text{C}$  pendant 30 mn. On congèle la solution puis condense sous vide 0,90 mmol de  $^{14}\text{CO}_2$  (45 mCi). La carbonatation est effectuée à  $-45^\circ\text{C}$  pendant 30 mn, on laisse remonter à la température ambiante puis hydrolyse.

Après purification par extraction à l'éther de la solution alcaline on obtient 24,7 mCi d'acide 3b pur (rendement radioactif = 55 %).

CCM = Tableau I.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) = 3,76 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6,70-7,80 (m, 8H, Ar)

Acide hydroxy-4' phénoxy-3 benzoïque (carboxyle  $^{14}\text{C}$ ) 4b :

A la solution de 24,7 mCi de 3b dans 2 ml d'acide acétique, on ajoute 0,5 ml d'acide bromhydrique 48 %. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après traitement et extraction à l'éther, l'analyse de 4b brut par CCM montre qu'il reste environ 8 % de produit non déméthylé. Sa purification par chromatographie liquide à basse pression sur une colonne

Lichroprep Si60 Merck (éluant = C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> saturé HCO<sub>2</sub>H - Ether 33:10) donne 19,7 mCi de 4b pur (rendement = 80 %).

AS = 50 mCi/mmol

CCM = Tableau I

UV (EtOH) =  $\lambda$  max. 284,5 nm

SM = pics m/e 230 M<sup>+</sup>, 232 M + 2.

Alcool hydroxy-4' phénoxy-3 benzylique (hydroxyméthyle <sup>14</sup>C) 5b :

0,1 mmol (5 mCi) de 4b est réduite avec 0,5 ml d'une solution étherée de LiAlH<sub>4</sub> (0,5 M) comme précédemment. Après purification comme pour l'acide 4b on obtient 4,5 mCi d'alcool 5b (rendement = 90 %), AS = 50 mCi/mmol.

CCM = Tableau I

UV (EtOH) = max. 273,5, 281 nm

SM = pics m/e 216 M<sup>+</sup>, 218 M + 2.

Acide hydroxy-2' phénoxy-3 benzoïque (carboxyle <sup>14</sup>C) 4c, Alcool hydroxy-2' phénoxy-3 benzylique (hydroxyméthyle <sup>14</sup>C) 5c :

Ils ont été préparés comme précédemment. AS = 47 mCi/mmol.

#### REFERENCES

1. J. Chambers, Residue Rev. 1980, 73, 101-124.
2. H. Hoellinger, M. Sonnier, A. Lecorsier, Do-Cao-Thang et Nguyen-H. Nam. Toxicology Letters 1983, 19, 179-187.
3. T. Unai et J.E. Casida, J. Agric. Food Chem., 1977, 25, 979-987.
4. H. Gilman et O.L. Marrs, J. Org. Chem. 1960, 25, 1194-1198.