

NOTE

PREPARATION DU (+)-Cis-ISOBUTYL-3 DIMETHYL-2,2 CYCLOPROPANE  
CARBOXYLATE DE BENZYL-5 FURYL METHYLE-3 TRITIE, DERIVE DU  
PYRETHRINOIDE (+)-CISMETHRINE

DO-CAO-THANG, NGUYEN-HOANG-NAM\* et H. HOELLINGER  
Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques. Unité  
Associée au CNRS en Développement Concerté avec l'INSERM, UA 400, 45 rue des  
Saints Pères, 75270 PARIS Cedex 06, FRANCE.

SUMMARY

The catalytic reduction of (+)-cismethrin 1, a synthetic pyrethroid, with tritium gas in various solvents and in presence of different catalysts was studied. The best result was obtained with 5% Pd-BaSO<sub>4</sub> catalyst in methanol giving rise to <sup>3</sup>H-5-benzyl-3-furylethyl (+)-cis-3-isobutyl-2,2-dimethylcyclopropane carboxylate 2 with a specific activity of 98 Ci. mmol<sup>-1</sup> (3626 GBq. mmol<sup>-1</sup>). The incorporation of tritium was verified by <sup>3</sup>H-NMR and MS analyses.

**Key Words** : Tritium, Pyrethroid, Cismethrin, Catalytic reduction.

INTRODUCTION

Les pyrèthrinoides, nouvelle classe d'insecticides de synthèse, sont des composés très actifs sur les insectes et peu toxiques pour les mammifères. Cependant, il a été montré qu'ils pouvaient, lors de leur métabolisme hépatique "in vitro" et "in vivo", se lier de façon covalente aux organites cellulaires tels que le réticulum endoplasmique (1, 2, 3, 4) ou les mitochondries (5). L'hypothèse a été avancée (6, 7) qu'un des mécanismes impliqué dans le processus de liaison covalente serait l'époxydation de l'oléfine de l'acide chrysanthémique et son ouverture.

Dans le cadre de nos recherches sur les relations entre la toxicité et la liaison covalente de résidus aux macromolécules endogènes, nous voulions

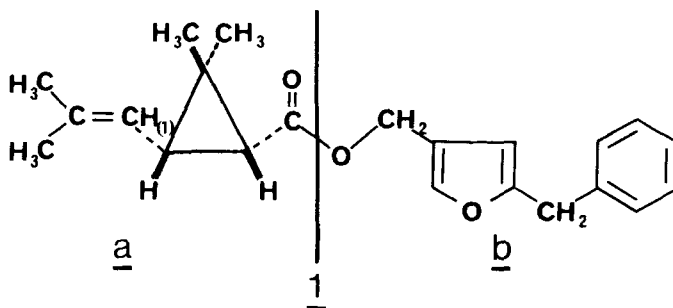
vérifier cette hypothèse. Pour ce faire, nous avons choisi comme modèles la (+)-cisméthrine 1 qui a été marquée au  $^{14}\text{C}$  (2) et, récemment, son dérivé hydrogéné : (+)-cis-isobutyl-3 diméthyl-2,2 cyclopropane carboxylate de benzyl-5 furylméthyle-3 2 tritié. Le présent mémoire décrit la synthèse de ce dernier.

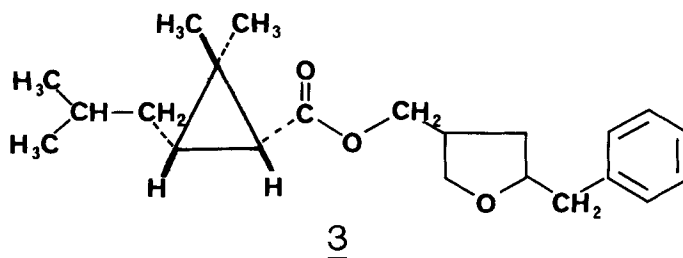
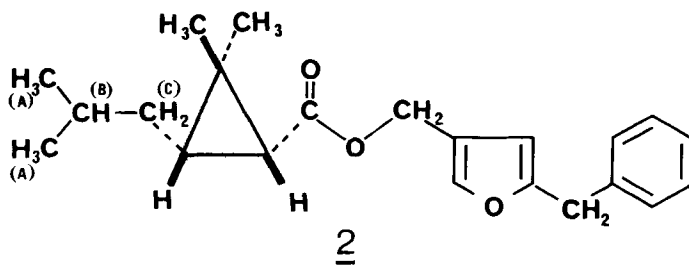
Dans leur recherche des relations entre structure et activité insecticide des pyréthrinoides, Elliot et coll. (8) ont synthétisé les resméthrines dont la (+)-cisméthrine 1 qui est constituée d'un composant acide chrysanthémique a estérifié par un composant alcool benzyl-5 furylméthyle-3 b. Dans la même famille chimique, ces auteurs ont préparé le produit 2 qui a un substituant non éthylénique en position 3 du noyau cyclopropane par estérification de l'acide ( $\pm$ )-cis-trans-isobutyl-3 diméthyl-2,2 cyclopropane carboxylique avec l'alcool b (9). Le produit obtenu était un mélange de 4 isomères ( $\pm$ )-cis-trans.

Ce qui nous a amenés à concevoir une autre méthode de préparation pour aboutir au produit 2 de géométrie (+)-cis.

### RESULTATS ET DISCUSSION

D'une manière générale, une des méthodes les plus utilisées pour l'obtention de molécules organiques tritiées à forte activité spécifique consiste en la réduction catalytique par le tritium gaz et à la pression atmosphérique, d'un précurseur éthylénique ou acétylénique.





Cette méthode convient parfaitement à notre synthèse car la molécule de la (+)-cisméthrine comporte une liaison éthylénique par la présence de la chaîne isobutényle de l'acide chrysanthémique. La réduction catalytique a donc été effectuée avec ce précurseur.

Des essais "à blanc" ont été d'abord réalisés. Les conditions de réduction de 1 sont résumées dans le tableau I.

L'examen du produit hydrogéné par chromatographie en couche mince (CCM) montre qu'on a obtenu un mélange de deux composés de R<sub>f</sub> différents (0,60 et 0,78). Ils ont été séparés par CCM préparative, caractérisés par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN-<sup>1</sup>H) et par spectrométrie de masse (SM).

L'analyse du spectre de RMN-<sup>1</sup>H du produit de R<sub>f</sub> = 0,78 montre l'absence du doublet-multiplet à 5,33 ppm qui est dû au proton vinylique de H<sub>1</sub> de la (+)-cisméthrine 1, ce qui correspond à la saturation de la liaison éthylénique de l'acide chrysanthémique.

Ce spectre (détaillé dans la partie expérimentale) est attribué à la structure du (+)-cis-isobutyl-3 diméthyl-2,2 cyclopropane carboxylate de benzyl-5 furylméthyle-3 2. Son spectre de masse confirme cette structure : en plus de la présence de l'ion moléculaire 340, on observe deux pics à 153

TABLEAU I

Réduction catalytique du précurseur **I** à la pression atmosphérique et à la température ambiante avec hydrogène (A) ou tritium gaz (B).

Essai	Précurseur <b>I</b> (mmol)	Catalyseur Type	Catalyseur mg	Solvant type ml	Temps de réaction (min)	Produit brut Activité totale (mCi)	Produits purifiés <b>2</b> %	Produits purifiés <b>3</b> %	
A	1	0,150	Pd/C - 5%	50	EtOH	6	15	40	60
	2	0,088	Pd/C - 3%	30	EtOH	3	15	30	70
	3	0,207	Pd/BaSO <sub>4</sub> - 5%	90	MeOH	10	15	50	50
B	4	0,038	Pd/CaCO <sub>3</sub> /PbO - 5%	13	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2	60	50	
	5	0,023	Pd/CaCO <sub>3</sub> /PbO - 5%	8	MeOH	2	15	50	
	6	0,020	Pd/C - 5%	7	EtOH	2	15	1700	40
	7	0,038	Pd/BaSO <sub>4</sub> - 5%	13	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2	5	100	
	8	0,023	Pd/BaSO <sub>4</sub> - 5%	10	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2	15	400	
	9	0,020	Pd/BaSO <sub>4</sub> - 5%	9	MeOH	2	15	2800	73
	10	0,024	Pd/BaSO <sub>4</sub> - 5%	28	MeOH	2	60	9600	0

et 171 dus respectivement aux fragments acide et alcool.

L'analyse des spectres de RMN- $^1\text{H}$  et de masse du produit de  $R_f = 0,60$  permet de lui attribuer la structure de 3, avec la saturation de la liaison éthyénique de l'acide a et du noyau furanne de l'alcool b.

Le produit 2 ainsi obtenu a servi de témoin pour la mise au point de la synthèse radioactive.

En vue d'optimiser la formation de 2 par rapport à 3, une étude systématique de la réduction de 1 par le tritium a été alors faite. Nous avons examiné les influences du catalyseur, du solvant et du temps de réaction. Après élimination du tritium labile et mesure de la radioactivité, le produit brut a été analysé par CCM. Les résultats sont résumés dans le tableau I. On constate que le meilleur résultat a été obtenu avec l'essai 9 : la réduction de 1 avec le  $\text{Pd-BaSO}_4$  à 5% dans le méthanol permet d'accéder, en 15 minutes, au produit 2 tritié avec la présence de 27% du produit complètement saturé 3. Par contre, lorsqu'on augmente la proportion du même catalyseur et le temps de réaction (essai 10), il y a saturation totale du précurseur pour donner uniquement le produit 3.

Le produit tritié 2 de l'essai 9 a été purifié par CCM préparative, puis analysé par RMN du tritium et par SM.

Son spectre de RMN du tritium donne les positions et le taux de marquage. Le produit 2 est marqué uniquement sur la partie acide, avec 66% de tritium attribués aux  $(\text{CH}_3)_2$  et 34% aux  $-\text{CH}-\text{CH}_2$ .

A

B C

La radioactivité spécifique de 2 ( $98 \text{ Ci} \cdot \text{mmol}^{-1}$ ;  $3626 \text{ GBq} \cdot \text{mmol}^{-1}$ ) est calculée à partir du spectre de masse. Les puretés chimique et radiochimique sont contrôlées par radiochromatographie en couche mince.

### PARTIE EXPERIMENTALE

La CCM a été effectuée sur des plaques de gel de silice Merck 60 F254, analytiques et préparatives. Les spectres de RMN ont été enregistrés soit sur un

appareil Bruker 250 MHz pour le proton, soit sur un appareil Bruker 106 MHz pour le tritium. Les SM ont été obtenus par introduction directe du produit dans la source d'un spectromètre Varian CH7.

(+)-Cis-Isobutyl-3 diméthyl-2,2 cyclopropane carboxylate de benzyl-5 furylméthyle-3 <sup>3</sup>H 2 :

La tritiation est réalisée sur rampe à vide avec un appareillage équipé d'une pompe Toepler pour transférer à la pression atmosphérique le tritium (enrichissement isotopique à 97%).

Au mélange de 7 mg (0,02 mmol) de (+)-cisméthrine 1 dans 2 ml de méthanol et 9 mg de Pd-BaSO<sub>4</sub> 5%, on introduit du tritium nécessaire à la réduction et agite pendant 15 minutes à la température ambiante. Le catalyseur est éliminé par filtration, lavé à l'éthanol et les solvants évaporés à sec sous vide. Le résidu est repris immédiatement par l'éthanol et évaporé de nouveau à sec sous vide pour éliminer le tritium labile. On obtient 2,8 Ci (103,6 GBq) d'un produit qui, analysé par CCM, contient un mélange de 2 et 3.

- CCM : Hexane-AcOEt 60:10.

- Rf : 1 = 0,73, 2 = 0,78 3 = 0,60.

Le produit brut est purifié par CCM préparative (Hexane-AcOEt 60:10) qui permet de recueillir 810 mCi (29,97 GBq) de 2 et 300 mCi (11,10 GBq) de 3, soit une proportion en radioactivité de 73% de 2 et 27% de 3.

La pureté chimique et radiochimique du produit 2 est contrôlée par :

- CCM : Hexane-AcOEt 60:10 Rf = 0,78.

- RMN <sup>3</sup>H à 106 MHz (DMSO D<sub>6</sub>) : (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 66% <sup>3</sup>H, CH-CH<sub>2</sub> 34% <sup>3</sup>H.  
A B C

- SM donne une activité spécifique 98 Ci. mmol<sup>-1</sup> (3626 GBq. mmol<sup>-1</sup>).

Autres contrôles de 2 non marqué :

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm/TMS) : 0,85 (d, 6H, J = 3H<sub>2</sub>), 1,12 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42-1,55 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,87 (d, 2H, J = 2 Hz), 6,08 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,42 (m, 5H).

- SM m/e : 340 (M<sup>+</sup> 0,4%), 153 (58,2%), 171 (7,8%).

**REMERCIEMENTS**

Nous remercions vivement la direction du Service des Molécules Marquées du C.E.N. à Saclay: Messieurs A. VANHOVE, Chef de Service et J.P. BEAUCOURT, Responsable scientifique, d'avoir bien voulu nous accueillir (DCT, NHH) et de nous faire bénéficier de toutes les installations du Service.

**REFERENCES**

1. UEDA K., GAUGHAN L.C. and CASIDA J.E.  
Pest. Biochem. Physiol., 5 : 280-294 (1975).
2. GRAY A.J., CONNORS T.A., HOELLINGER H. and NGUYEN-HOANG-NAM.  
Pest. Biochem. Physiol., 13 : 281-293 (1980).
3. HOELLINGER H., SONNIER M., PICHON J., LECORSIER A., DO-CAO-THANG and NGUYEN-HOANG-NAM.  
Toxicol. Lett., 19 : 179-187 (1983).
4. HOELLINGER H., SONNIER M., GRAY A.J., CONNORS T.A., PICHON J. and NGUYEN-HOANG-NAM.  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 77: 11-18 (1985).
5. GRAILLOT C. and HOELLINGER H.  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 66 : 313-318 (1982).
6. SMITH I.H. and CASIDA J.E.  
Tetrahedron Lett., 22 : 203-206 (1981).
7. COVA D., ARNOLDI A. and ROSSINI L.  
Arch. Toxicol., 9 : 329-332 (1986).
8. ELLIOT M., JANES N.F. and PEARSON B.C.  
Pestic. Sci., 2 : 243-248 (1971).
9. ELLIOT M., FARNHAM A.W., JANES N.F., NEEDHAM P.H. and PULMAN D.A.  
Pestic. Sci., 7 : 492-498 (1976).