

SYNTHESES NOUVELLES DE LA MEVALONOLACTONE

MARQUEE AU ^{14}C , ^{13}C , ^3H - (RS) MEVALONOLACTONE (^{14}C -3') et
(RS) MEVALONOLACTONE (^3H -3')

Bernard ROUSSEAU, Jean-Pierre BEAUCOURT, Louis PICHAT *
Service des Molécules Marquées - CEN-SACLAY
91191 GIF SUR YVETTE Cédex FRANCE

S U M M A R Y

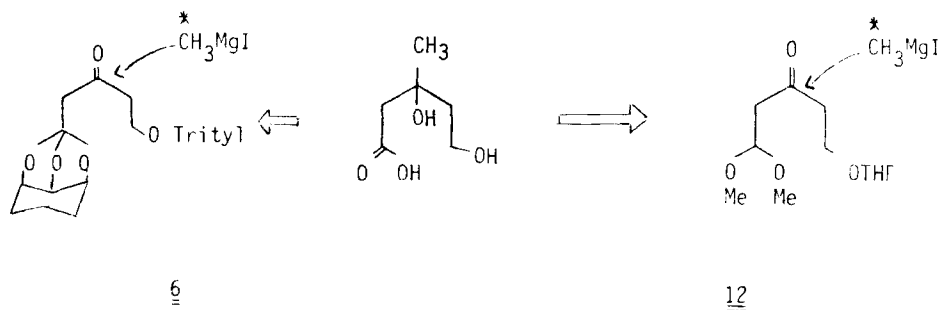
Two procedures are described for the two step synthesis of [$3'$ - ^{14}C] mevalonolactone and [^3H -methyl] mevalonolactone from radioactive methyl magnesium iodide. The first route involves the addition of radiolabeled methyl magnesium iodide with 1-(2,4,10 trioxa adamantyl) 4-trityloxy 2-butanone : 6 followed by hydrolysis with acid. The overall yield from methyl iodide was 37 % : specific activity 49 mCi/mMol. [3 - ^{13}H] mevalonic acid was prepared by the same technique at a specific activity of : 3.8 Ci/mMol. The second route relies on the addition of radiolabeled methylmagnesium iodide upon 1,1-dimethoxy 5-(2-tetrahydropyranyloxy)-3-pentanone : 12 followed by the oxidative hydrolysis of the reaction product with bromine-water-hydrochloric acid. The overall yield was 40 % from methyl iodide : specific activity : 1 mCi/mMol. The multi step synthesis of synthons : 6 and 12 are fully described.

* Adress any correspondence to this author.

Pour des études sur la compréhension du mécanisme de l'élimination du groupe méthyle dans la biosynthèse des stéroïdes (1a) nous avons décidé de synthétiser la (RS) mévalonolactone (^{14}C -3') ou (^{13}C -3') : 7 ainsi que la (RS) mévalonolactone (^3H -3') par la voie la plus courte possible à partir d'iodure de méthyle marqué isotopiquement.

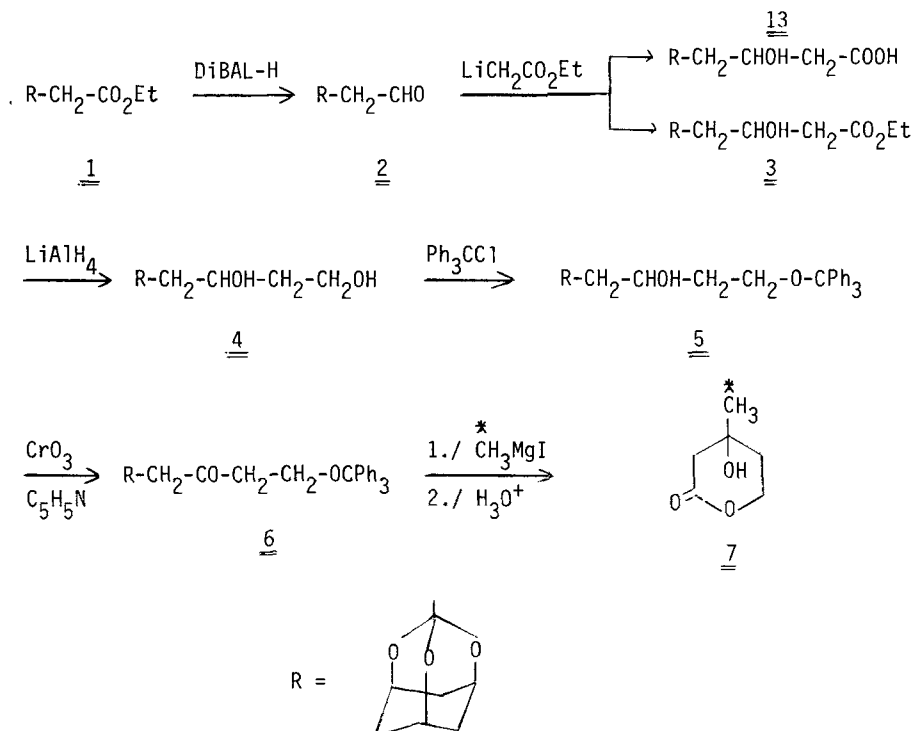
Les méthodes de la littérature (1b,c,d,) sont longues et peu efficaces. Elles utilisent toutes l'acétate d'éthyle marqué en position 2, nécessitent plusieurs étapes mettant en oeuvre des composés radioactifs ou marqués par les isotopes stables. Ces méthodes, même la plus récente (1c), sont inapplicables à la préparation de mévalonolactone (^3H -3') d'activité spécifique élevée.

Nous décrivons deux nouvelles synthèses de la mévalonolactone basées sur l'addition de CH_3MgI (^{13}C) (^{14}C) (^3H) sur les synthons 6 et 12.



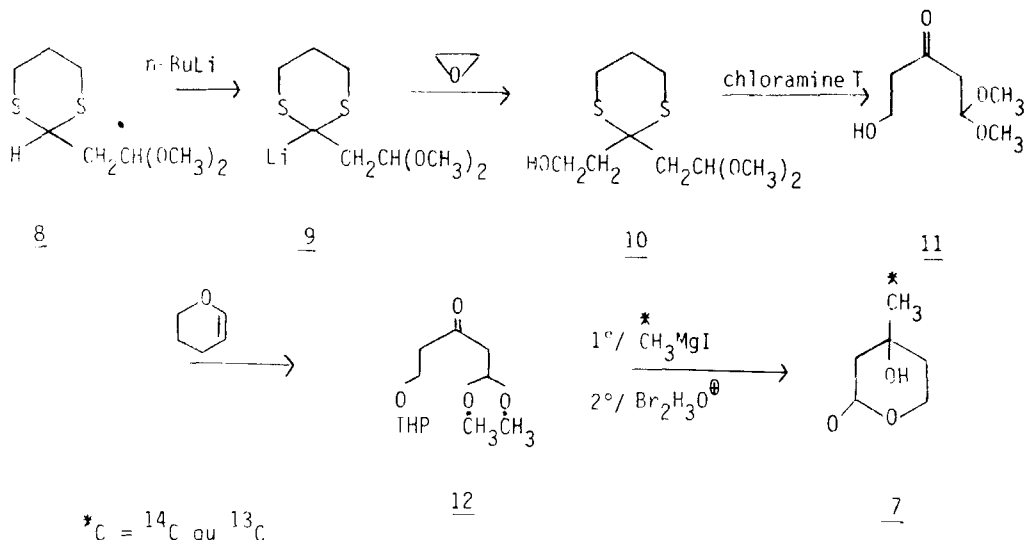
Après addition de CH_3MgI marqué sur le synthon 6 une simple hydrolyse acide libère la fonction alcool en C-5 et démasque la fonction carboxyle du groupe trioxa-2,4,10 adamantyle (11). Dans le cas du synthon 12, après addition de CH_3MgI marqué, une hydrolyse acido-oxydante par l'eau de brome en milieu chlorhydrique crée la fonction carboxyle latente sous forme de diméthylacétal et déprotège la fonction hydroxyle en C-5. Les deux procédés constituent des synthèses de mévalonolactone marquée en position 3' en deux étapes seulement à partir de CH_3MgI . Nos travaux ont fait l'objet de communications préliminaires (12).

I - SYNTHESE DE L'ACIDE MEVALONIQUE ^{14}C -3' UTILISANT UN GROUPE TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL COMME CARBOXYL MASQUE



L'ester 1 est préparé en plusieurs étapes à partir du cyanacétate d'éthyle. L'aldéhyde 2 préparé par réduction (2) de l'ester 1 par le DiBAL-H (rendement 70 %) réagit (3) avec le lithien de l'acétate d'éthyle pour conduire, après hydrolyse, au beta hydroxyester 3 avec un rendement de 50-60 %. L'ester 3 est réduit par LiAlH_4 en diol 4 avec un rendement de 80 %. Le diol 4 peut aussi être obtenu par réduction avec LiAlH_4 de l'acide carboxylique correspondant 13, dans le dichlorométhane à 0°C. La fonction alcool primaire de 4 est protégée par tritylation (4) pour donner l'alcool 5 avec un rendement de 87 %. L'oxydation de 5 par le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane (5),(6) conduit à la cétone 6 avec un rendement de 79 %. L'addition de l'iodure de méthylmagnésium ^{14}C avec la cétone 6, suivie d'une hydrolyse acide, conduit à l'acide mévalonique (^{14}C -3') avec un rendement radioactif de 37 % par rapport à l'iodure de méthyle. L'activité spécifique est de 49 mCi/mM.

II - SYNTHÈSE DE L'ACIDE MEVALONIQUE (^{14}C -3') UTILISANT UNE FONCTION ACÉTAL COMME GROUPE CARBOXYL LATENT ET UN GROUPE DITHIANNE



Le dithiane lithié 8 préparé selon (7) condensé avec l'oxyde d'éthylène fournit le composé 9 (rendement 75 %) dont la déthialisation par la chloramine T (8) donne la cétone 10 avec un rendement de 30 %. La tétrahydropyranylation de 10 selon (9) fournit 11 avec un rendement de 94 %. l'addition de l'iodure de méthyl magnésium ^{14}C sur la cétone 11 suivie d'une hydrolyse acide et de l'oxydation par l'eau de brome (3) donne l'acide mévalonique ^{14}C -3'.

Le rendement radioactif est de 40 % par rapport à l'iodure de méthyle ^{14}C . La synthèse a été réalisée uniquement avec de l'iodure de méthyle traceur (1mCi/mM).

PARTIE EXPERIMENTALE

les spectres de RMN ^1H ont été réalisés sur un appareil PERKIN-ELMER R 12 B à 60 MHz et ceux de RMN ^{13}C sur un appareil VARIAN (CFT 20) à 20 MHz.

Les spectres de masse ont été obtenus avec un appareil VARIAN CH 7 A et les spectres I.R. avec un spectrophotomètre BECKMAN 4250.

(t = triplet ; m = multiplet ; s = singulet ; mM = millimole)

(TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL)-2 ACETALDEHYDE : 2

A 9,2g d'ester 1 (40,4 mM) en solution dans 120 ml d'éther anhydre à -78°C on ajoute, goutte à goutte, 40,4 ml d'une solution 1 M de DiBAL-H dans l'hexane. On agite 2 heures à -78°C et on hydolyse par 80 ml d'eau. Après extraction à l'éther, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation, l'aldéhyde 2 est purifié par chromatographie sur gel de silice (solvant : cyclohexane acétate d'éthyle 7-3). On recueille 5,2g d'aldéhyde 2 (rendement 70 %).

SPECTRE RMN ^1H (CDCl_3)

$\delta = 9,7$ ppm (t - J = 2,3 Hz - 1H -CHO); $\delta = 4,4$ ppm (m - 3H - Heq_α);
 $\delta = 2,6$ ppm (d. de m. - J = 13 Hz - 3H - Heq_β) ; $\delta = 2,55$ ppm (d - J = 2,3 Hz - 2H - CH_2) ; $\delta = 1,7$ ppm (d. de m. - J = 13 Hz - 3H - Hax).

SPECTRE RMN ^{13}C (acétone D6)

$\delta = 195$ ppm (CO) ; $\delta = 110$ ppm ($\text{C} \leq \text{O}$) ; $\delta = 69$ ppm (CH cycle) ;
 $\delta = 53$ ppm (CH_2) ; $\delta = 33$ ppm (CH_2 cycle).

SPECTRE DE MASSE

$$m/e = 183 (1,5 \%) \left[M - H \right]^+ ; \quad m/e = 156 (10 \%) \left[M - CO \right]^+$$

SPECTRE I.R.

$$\nu (C = O) : 1715 \text{ cm}^{-1}.$$

(TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL)-4 HYDROXY-3 BUTANOATE D'ETHYLE : 3

0,220mg (2,1 mM) de diisopropylamine en solution dans 5 ml d'éther anhydre refroidis à -20°C sont traités goutte à goutte par 2 mM de n-Butyllithium (solution 1,5 M dans l'hexane). Le mélange est agité 1 heure à -20°C . Cette solution d'isopropylamidure de lithium étant gelée à l'azote liquide on transfère 2 mM d'acétate d'éthyle préalablement séchées sur P_2O_5 . Le mélange est ensuite agité 15mn à -78°C . On ajoute alors goutte à goutte 2 mM d'aldéhyde 2 fraîchement purifié en solution dans 6 ml d'éther sur le lithioacétate d'éthyle intermédiaire. Il se forme un précipité blanc laiteux et on poursuit l'agitation pendant 1 heure à -78°C . Après hydrolyse par 4 ml d'eau, extraction par du chloroforme, séchage par du sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-Acétate d'éthyle 6-4 ; $R_F = 0,23$). Après purification le rendement est de 50-60 % par rapport à l'aldéhyde 2.

SPECTRE RMN ^1H (CDCl₃)

$\delta = 4,2 \text{ ppm}$ (m - 4H - Heq_α + CH-O) ; $\delta = 3,95 \text{ ppm}$ (q - J = 6,7 Hz - 2H - $\text{CH}_2\text{O-CO}$) ; $\delta = 3,3 \text{ ppm}$ (d - J = 1,7 Hz - 1H - OH) ;
 $\delta = 2,5 \text{ ppm}$ (d. de m. - 3H - Heq_β) ; $\delta = 2,3 \text{ ppm}$ (d - J = 6,4 Hz - 2H - CH_2CO) ; $\delta = 1,6 \text{ ppm}$ (d - J = 6 Hz - 2H - CH_2) ;
 $\delta = 1,5 \text{ ppm}$ (d. de m. - 3H - Hax) ; $\delta = 1,1 \text{ ppm}$ (t - J = 6,7 Hz - 3H - CH_3).

SPECTRE RMN ^{13}C (acétone D6)

$\delta = 172 \text{ ppm}$ (CO) ; $\delta = 111 \text{ ppm}$ ($\text{C} \leq \text{O}$) ; $\delta = 69 \text{ ppm}$ (CH cycle) ;
 $\delta = 64 \text{ ppm}$ (CH-O) ; $\delta = 60 \text{ ppm}$ ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; $\delta = 46 \text{ ppm}$ (CH_2) ;
 $\delta = 43 \text{ ppm}$ (CH_2) ; $\delta = 33 \text{ ppm}$ (CH_2 cycle) ; $\delta = 15 \text{ ppm}$ (CH_3).

SPECTRE DE MASSE

$m/e = 272$ (1,7 %) $[M]^+$; $m/e = 227$ (4,2 %) $[M - OCH_2CH_3]^+$;
 $m/e = 185$ (4,3 %) $[M - CH_2COOC_2H_5]^+$;

SPECTRE I.R.

3520 cm^{-1} $\nu(OH)$; 1720 cm^{-1} $\nu(CO)$.

ACIDE (TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL)-4 HYDROXY-3 BUTYRIQUE 13

Le même mode opératoire que celui utilisé pour obtenir 3 n'a pas permis lors d'un essai d'extraire l'ester par le chloroforme. Par contre, la phase aqueuse traitée par de l'acide chlorhydrique dilué, jusqu'à pH = 5, puis portée à sec et reprise par du dichlorométhane conduit à l'acide 13 avec un rendement de 60 %.

Il est probable que la quantité de lithine contenue dans la solution de n-butyllithium varie d'un échantillon à l'autre, et qu'une quantité importante favorise la saponification de l'ester 3 lors de l'hydrolyse et de l'extraction.

SPECTRE RMN 1H (méthanol deutérié)

$\delta = 4,3$ ppm (m - 4 H - 3 H_{eq} + CHOH) ;
 $\delta = 2,2 - 2,7$ ppm (m - 5 H - H_{eq} + CH₂COO) ;
 $\delta = 1,5 - 1,9$ ppm (m - 5 H - H_{ax} + CH₂).

(TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL)-4 BUTANEDIOL-1,3 : 4

- a) 1,36g (5,0 mM) d'ester 3 en solution dans 60 ml d'éther anhydre -78°C sont traités par 1140mg (30,0 mM) de LiAlH₄. On agite ensuite pendant 1 heure à 0°C. L'excès d'hydruure est détruit à -10°C par une solution étherée d'acétate d'éthyle. Après hydrolyse par 20 ml d'eau, filtration, extraction par le dichlorométhane, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (solvant: CHCl₃-2 % CH₃OH - R_F = 0,29). On recueille 930mg de diol 4 (rendement 80 %).

b) L'acide carboxylique correspondant à l'ester 3 en solution dans CH_2Cl_2 est réduit par LiAlH_4 à 0°C pendant 1h30, puis traité comme précédemment (rendement 63 %).

SPECTRE RMN ^1H (chloroforme deutéré + D_2O)

$\delta = 4,35$ ppm (m - 4H - Heq_α + CH-O) ; $\delta = 3,7$ ppm (t - J = 5,3 Hz - 2H - CH_2 -O) ; $\delta = 2,6$ ppm (d. de m. - J = 12,4 Hz - 3H - Heq_β) ; $\delta = 1,9$ - $1,5$ ppm (m - 7H - 3 H_{ax} + CH_2 + CH_2).

SPECTRE RMN ^{13}C (acétone D6)

$\delta = 111$ ppm ($\text{C} \leq \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$) ; $\delta = 69$ ppm (CH cycle) ; $\delta = 65$ ppm (CHOH) ; $\delta = 60$ ppm (CH_2OH) ; $\delta = 46$ ppm (CH_2) ; $\delta = 43$ ppm (CH_2) ; $\delta = 33$ ppm (CH_2 cycle).

SPECTRE DE MASSE

$m/e = 230$ (1,5 %) $\left[\text{M} \right]^+$; $m/e = 185$ (22,3 %) $\left[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \right]^+$

SPECTRE I.R.


ν (OH) (3440 cm^{-1}).

(TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL)-1 TRITYLOXY-4 BUTANOL-2 : 5

A 926mg (4,0 mM) de diol 4 en solution dans 400 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute 1,347g (4,8 mM) de chlorure de triphénylméthyle, 16g de tamis moléculaire 4 en billes et 19 ml de pyridine anhydre. Le mélange est agité 24 heures à 20°C , filtré et porté à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane-Acétate d'éthyle 7-3 - $R_F = 0,27$).



On recueille 1,655g (3,5 mM) de produit (rendement 87%).

SPECTRE RMN ^1H (solvant CCl_4)

$\delta = 7,6$ - $7,1$ ppm (m - 15H - ); $\delta = 4,3$ ppm (m - 4H - Heq + CHOH);

$\delta = 3,2$ ppm (t - J = 6,6 Hz - 2H - CH₂CO) ; $\delta = 3,0$ ppm (s - 1H - OH) ; $\delta = 2,6$ ppm (d. de m. - J = 13 Hz - 3H - Heq_B) ; $\delta = 2,0$ -
1,5 ppm (m - 7H - 3 H_{ax} - CH₂-CH₂).

SPECTRE RMN ¹³C (Benzène D₆)

$\delta = 148$ ppm () ; $\delta = 132$ ppm (C ortho ou méta) ; $\delta = 131$ ppm (C ortho ou méta) ; $\delta = 130$ ppm (C para) ; $\delta = 114$ ppm (C ) ; $\delta = 90$ ppm (CPh₃) ; $\delta = 71$ ppm (CH cycle) ; $\delta = 68$ ppm (CH₂OH) ; $\delta = 64$ ppm (CH₂-O) ; $\delta = 49$ ppm (CH₂) ; $\delta = 41$ ppm (CH₂) ; $\delta = 36$ ppm (-CH₂ cycle).


SPECTRE DE MASSE

m/e = 472 (0,5 %) [M]⁺ ; m/e 395 (3,5 %) [M - C₆H₅]⁺ ;
m/e = 318 (6,3 %) [M-2 C₆H₅]⁺ ; m/e = 241 (4,0 %) [M-3 C₆H₅]⁺ ;
m/e = 229 (56 %) [M - CPh₃]⁺ ; m/e = 213 (26,6 %) [M - OCPH₃]⁺ ;


(TRIOXA-2,4,10 ADAMANTYL)-1 TRITYLOXY-4 BUTANONE-2 : 6

1,655g (3,5 mM) d'alcool 5 en solution dans 40 ml de dichlorométhane anhydre sont traités par 1,316g de dichromate de pyridinium (7,0 mM de Cr^{VI}) et 17,5g de tamis moléculaire 3 A en billes. Le mélange est agité 24 heures à + 20°C. On ajoute 100 ml d'éther et on décolore la solution par filtration sur de la silice contenant 10 % de CaSO₄. Après purification par chromatographie sur gel de silice (solvant : Cyclohexane-Acétate d'éthyle 7-3 - R_F = 0,20). On recueille 1,303g (rendement 79 %) de cétone 6.

SPECTRE RMN ¹H (Benzène D₆)

$\delta = 6,8$ -7,1 ppm (m - 15H - ) ; $\delta = 3,9$ ppm (m - 3H - Heq_α) ; $\delta = 3,6$ ppm (t - J = 6,7 Hz - 2H - CH₂O) ; $\delta = 3,0$ ppm (t - J = - 6,7 Hz - 2H - CH₂CO) ; $\delta = 2,9$ ppm (s - 2H - CH₂CO) ; $\delta = 2,1$ ppm (d. de m. J = 12,6 Hz - 3H - Heq_B) ; $\delta = 0,8$ ppm (d. de m. - J = 12,6 Hz - 3H - H_{ax}).



SPECTRE RMN ^{13}C (Benzène D6)

$\delta = 148 \text{ ppm}$ () ; $\delta = 133 \text{ ppm}$ (C ortho ou méta) ; $\delta = 132 \text{ ppm}$ (C ortho ou méta) ; $\delta = 131 \text{ ppm}$ (C para) ; $\delta = 72 \text{ ppm}$ (CH cycle) ; $\delta = 63 \text{ ppm}$ ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; $\delta = 57 \text{ ppm}$ (CH_2) ; $\delta = 47 \text{ ppm}$ (CH_2) ; $\delta = 32 \text{ ppm}$ (CH_2 cycle).

SPECTRE DE MASSE

$m/e = 470$ (3,3 %) $[\text{M}]^+$; $m/e = 393$ (13,7 %) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5]^+$;
 $m/e = 316$ (2,9 %) $[\text{M} - 2 \text{C}_6\text{H}_5]^+$; $m/e = 239$ (10,4 %) $[\text{M} - 3 \text{C}_6\text{H}_5]^+$;
 $m/e = 227$ (99,5 %) $[\text{M} - \text{CPh}_3]^+$; $m/e = 211$ (59,4 %) $[\text{M} - \text{OCPh}_3]^+$;

SPECTRE I.R.

$\nu (\text{C} = \text{O}) : 1705 \text{ cm}^{-1}$;  3040 cm^{-1} ;  1590 cm^{-1} ;
 $1480 \text{ cm}^{-1} - 1440 \text{ cm}^{-1}$;

ACIDE MEVALONIQUE (^{14}C -3') : 7a) Iodure de méthyl magnésium ^{14}C

A 90 mg de copeaux de Mg (3,7 mM) séchés 1 heure 30 à 130°C sous vide, on ajoute 15 ml d'éther anhydre et on transfère sous vide à -200°C , 110 mCi de $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ préalablement séchés sur P_2O_5 . Le ballon, scellé sous azote, est agité 18 heures à 35°C . La solution est gris trouble.

b) Condensation de l'iodure de méthyl magnésium sur la cétone 6

A 1,034g (2,2 mM) de cétone 6 en solution dans 15 ml de benzène anhydre on ajoute l'iodure de méthylmagnésium ^{14}C . Le mélange est agité 18 heures à $+35^\circ\text{C}$ puis hydrolysé par 15 ml d'acide chlorhydrique N/10. On ajoute du méthanol jusqu'à solubilisation et homogénéisation. La solution est agitée 2 jours à 20°C . Après évaporation des solvants organiques, la solution est filtrée, amenée à pH 8 et chauffée 30 mn à 60°C . L'acide mévalonique 7 est purifiée sur papier préparatif Schleidrer Schuhl 2316 lavé, elution n-propanol ammoniacale 70-30) puis par chromatographie liquide sur amberlite XAD₂ (élution NaOH N/1000).

On obtient 41 mCi (rendement radiochimique 37 %) d'acide mévalonique d'activité spécifique 49 mCi/mM, déterminée par spectrométrie de masse.

La pureté est contrôlée par radiochromatographie sur cellulose dans trois solvants :

- n-propanol: 70, ammoniacque: 30,
- t-butanol: 40, isopropanol: 30, eau: 20, soude: N:10
- t-butanol: 40, isopropanol: 30, eau: 20, ammoniacque: 10,

et par chromatographie liquide haute performance (colonne Aminex HPX 87 ; solvant : H_2SO_4 0,013 N).

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont identiques à ceux d'un échantillon témoin.

ACIDE MEVALONIQUE (^3H -3')

a) Iodure de méthyle (^3H) magnésium :

1,7 Ci (0,057 mM) de borohydrure de potassium (activité spécifique = 30 Ci/mM) sont mis en solution dans 2ml de solution aqueuse de potasse 0,05 N et gelés par de l'azote liquide. On ajoute 30 l d'une solution aqueuse à 30 % de formaldéhyde (0,3 mM). Le mélange est laissé 18 heures à température ambiante. On opère ensuite sur une rampe à vide. Au mélange réactionnel on ajoute 15ml d'une solution aqueuse à 50 % d'acide iodhydrique et on chauffe à reflux pendant 3 heures. CH_3I (^3H) dilué, est transféré sous vide et piégé à la température de l'azote liquide puis séché sur P_2O_5 et mis à réagir sur le magnésium dans l'éther anhydre.

b) Acide mévalonique (^3H -3')

La solution de CH_3MgI (^3H) est mise à réagir sur 0,53 mM de cétone 6. On opère comme il a été dit pour l'acide mévalonique (^{14}C -3').

L'acide mévalonique (^3H) sous forme de sel de sodium a été purifié successivement par : chromatographie sur papier (SS 2316 lavé - solvant : n-propanol: 70, ammoniacque: 30) ; chromatographie sur colonne de Sephadex G10 (élution NaOH N/1000) et finalement par HPLC (colonne C8 ; solvant : eau: 95 ; méthanol: 5).

La pureté radiochimique a été contrôlée sur cellulose dans trois systèmes de solvants et, comme il a été dit plus haut, par HPLC.

On a obtenu 330 mCi d'acide mévalonique (^3H -3') sel de sodium d'activité spécifique 3,8 Ci/mM soit un rendement de 20 % par rapport au borohydrure de potassium (^3H).

SPECTRE RMN ^3H - Acide mévalonique sel de Na (D_2O)

$\delta = 1,25 \text{ ppm} - \text{s} - \text{CTH}_2$

couplage avec les protons : triplet - $J_{\text{H} - \text{T}} = 13 \text{ Hz}$.

SPECTRE DE MASSE

$m/e = 148$ (0,3 %) $[\text{M}]^+$; $m/e = 130$ (0,5%) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$;

$m/e = 115$ (0,5 %) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3]^+$; $m/e = 43$ (20,86 %) $[\text{CH}_3 - \text{C}\equiv\text{O}]^+$;

$m/e = 45$ (3,15 %) $[\text{CH}_3 - \text{C}\equiv\text{O}]^+$;

L'activité spécifique : 3,8 Ci/mMol est mesurée sur les pics 43 et 45.

(DIMETHOXY-2,2 ETHYL)-2 DITHIANNE-1,3 : 8

On opère (10) par analogie avec la synthèse du dithianne-1,3. On chauffe à reflux un mélange de : 120 ml de chloroforme anhydre, 72ml d'acide acétique anhydre et 36 ml d'éthérate de trifluorure de bore, et on y ajoute, goutte à goutte, en 9 heures une solution de 32,4g de dimercapto-1,3 propane et de 196,8g de malonaldéhyde bis (diméthylacétal) en solution dans 450 ml de chloroforme anhydre. La solution à reflux devient rapidement brun très foncé. On laisse revenir à la température ambiante, puis on refroidit à -30°C . On ajoute 100g de KOH en solution dans 100 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée par une eau légèrement alcaline. Le dithianne 2 est purifié par distillation.

On obtient 24,8g (rendement 40 %) de produit 8.

SPECTRE RMN ^1H (CDCl_3)

$\delta = 4,6 \text{ ppm}$ (t - $J = 5,7 \text{ Hz}$ - $1\text{H} - \text{CH}(\text{OMe})_2$) ; $\delta = 4,0 \text{ ppm}$ (t -

$J = 7,0 \text{ Hz} - 1\text{H} - \text{CH} \left(\begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix} \right)$; $\delta = 3,3 \text{ ppm}$ (s - 6H - OCH_3) ;
 $\delta = 2,7-3,0 \text{ ppm}$ (m - 4H - $\text{CH}_2\text{-S}$) ; $\delta = 1,8-2,1 \text{ ppm}$ (m - 4H - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$) .

SPECTRE RMN ^{13}C (acétone D6)

$\delta = 103 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}(\text{OMe})_2$) ; $\delta = 54 \text{ ppm}$ ($-\text{OCH}_3$) ; $\delta = 43 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}(\text{S})_2$) ; $\delta = 40 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$) ; $\delta = 31 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$) ; $\delta = 27 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$) .

SPECTRE DE MASSE

$m/e = 210$ (1,8 %) $[\text{M} + 2]^+$; $m/e = 209$ (1,8 %) $[\text{M} + 1]^+$;
 $m/e = 208$ (17,4 %) $[\text{M}]^+$; $m/e = 176$ (40,3 %) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}]^+$;
 $m/e = 119$ (41,6 %) $[\text{M} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OCH}_3)_2]^+$

SPECTRE I.R.

2820 cm^{-1} ν (C-H) pour OCH_3 ; 903 cm^{-1} (dithianne).

(DIMETHOXY-2,2 ETHYL)-2 (HYDROXY-2 ETHYL)-2 DITHIANNE-1,3 : 10

a) Lithio-2 (diméthoxy-2,2 éthyl)-2 dithianne-1,3 : 9

A 5,15g (24,7 mM) du dithianne 8 en solution dans 100 ml de THF anhydre à -30°C on ajoute 24 mM de n-Butyllithium (solution 1,5 M dans l'hexane) et on agite pendant 4 heures à -30°C .

b) Condensation du lithien 9 avec l'oxyde d'éthylène

Sur le lithien refroidi à -78°C on transfère 30 mM d'oxyde d'éthylène et on agite 1 heure à -30°C . On hydrolyse par 20 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de potassium. Après extraction par du chloroforme, séchage sur K_2CO_3 , filtration et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (solvant CH_2Cl_2 à 1 % de TEA).

On obtient 4,7g (rendement 75 %) de dithianne 10.

SPECTRE RMN ^1H (CDCl_3)

$\delta = 4,4 \text{ ppm}$ (t - J = 6,2 ppm - 1H - $\text{CH}(\text{OMe})_2$) ; $\delta = 3,5 \text{ ppm}$ (t - J = 6,5 Hz - 2H - $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; $\delta = 3,1 \text{ ppm}$ (s - 6H - OCH_3) ;
 $\delta = 2,8\text{-}2,4 \text{ ppm}$ (m - 4H - 2 $\text{CH}_2\text{-S}$) ; $\delta = 2,1\text{-}1,5 \text{ ppm}$ (m - 6H - CH_2 cycle + $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

SPECTRE RMN ^{13}C (acétone D6)

$\delta = 103 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}(\text{OMe})_2$) ; $\delta = 59 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2\text{OH}$) ; $\delta = 53 \text{ ppm}$ ($-\text{OCH}_3$) ; $\delta = 50 \text{ ppm}$ ($-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix}$) ; $\delta = 43 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$) ; $\delta = 42 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$) ; $\delta = 26 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$) ; $\delta = 25 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2$).

SPECTRE DE MASSE

$m/e = 254$ (1,0 %) $[\text{M} + 2]^+$; $m/e = 253$ (1,2 %) $[\text{M} + 1]^+$;
 $m/e = 251$ (8,8 %) $[\text{M}]^+$; $m/e = 220$ (0,7 %) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}]^+$;
 $m/e = 189$ (3,3 %) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3\text{O}]^+$;
 $m/e = 163$ (6,0 %) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2]^+$;
 $m/e = 75$ (100 %) $[\text{CH}(\text{OCH}_3)_2]^+$;

SPECTRE I.R.

3420 cm^{-1} $\nu(\text{OH})$; 2340 cm^{-1} $\nu(\text{CH})$ pour OCH_3 ;
 910 cm^{-1} (dithiane).

DIMETHOXY-1,1 HYDROXY-5 PENTANONE-3 : 11

A 4,5g (17,9 mM) de dithiane 10 en solution dans 90 ml de méthanol à 80 % on ajoute 12,4g (54,5 mM) de chloramine T (sel de sodium du N-chloro-4 méthylbenzène sulfonamide) dissous dans 110 ml de méthanol à 80 %. L'addition à lieu en 5 mn à température ambiante. La solution se trouble légèrement. On poursuit l'agitation pendant 30 mn à 20°C et on ajoute 50 ml d'une solution aqueuse à 10 % de NaCl. Le mélange devient limpide. Après extraction par CH_2Cl_2 , séchage sur K_2CO_3 , filtration et évaporation, le résidu huileux de couleur jaune est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution CH_2Cl_2 à 1 % de triéthylamine). Le rendement, non optimisé, de la déthialisation est de 30 %.

SPECTRE RMN ^1H

$\delta = 4,8$ ppm (t - J = 5,7 Hz - 1H - $\text{CH}(\text{OMe})_2$) ; $\delta = 3,85$ ppm (t - J = 5,7 Hz - 2H - $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; $\delta = 3,35$ ppm (s - 6H - OCH_3) ;
 $\delta = 2,75$ ppm (d - J = 5,7 Hz - 2H - $\text{CH}_2\text{-CO}$) ; $\delta = 2,65$ ppm (t - J = 5,7 Hz - 2H - $\text{CH}_2\text{-CO}$).

SPECTRE DE MASSE

m/e = 162 (4,7 %) $[\text{M}]^+$; m/e = 131 (13,3 %) $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$;

m/e = 117 (6,3 %) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$;

m/e = 75 (100 %) $[\text{M} - \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2]^+$;

m/e = 73 (52,3 %) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2]^+$;


SPECTRE I.R.

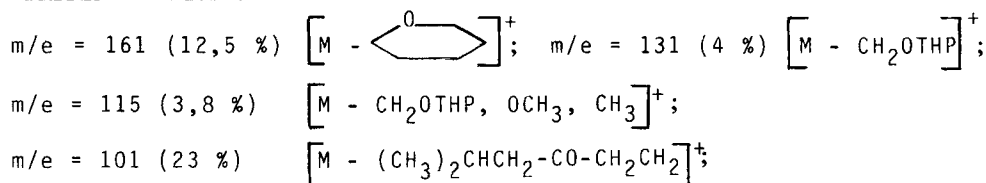
3440 cm^{-1} $\nu(\text{OH})$; 2840 cm^{-1} $\nu(\text{C-H})$ pour OCH_3 ;
 1720 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$;

DIMETHOXY-1,1 TETRAHYDOPYRANYLOXY-5 PENTANONE-3 : 12

82mg (0,51 mM) d'alcool 11, 84mg (1 mM) de dihydropyranne et 25mg de para-toluène sulfonate de pyridinium en solution dans 3,5 ml de dichlorométhane anhydre sont agités pendant 17 heures à 20°C. On ajoute de l'éther et on lave la phase organique par une solution aqueuse de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation, on obtient 118mg de 12 (0,48 mM). Le rendement est de 94 %.

SPECTRE RMN ^1H (CDCl_3)

$\delta = 4,7$ ppm (t - J = 5,3 Hz - 1H - $\text{CH}(\text{OMe})_2$) ; $\delta = 4,5$ ppm (m - 1H - ) ; $\delta = 4,0\text{-}3,4$ ppm (m - 4H - $\text{CH}_2\text{-O}$) ; $\delta = 3,25$ ppm (s - 6H - OCH_3) ; $\delta = 2,8\text{-}2,5$ ppm (m - 4H - $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$) ; $\delta = 1,8\text{-}1,1$ ppm (m - 6H - CH_2 cycle).

SPECTRE DE MASSEACIDE MEVALONIQUE ^{14}C -3' : 7

Le même mode opératoire décrit pour la condensation de l'iodure de méthyl-magnésium avec la cétone 6 est utilisé ici.

La réaction est réalisée à partir d'iodure de méthyl-magnésium d'activité spécifique 1 mCi/mM. Après réaction on hydrolyse par de l'eau et on extrait par CHCl_3 . On évapore le solvant et le résidu est mis en solution dans 9 ml d'eau contenant 0,23g de Br_2 et 0,08 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après trois jours d'agitation à température ambiante, la solution est amenée à pH : 8 et chauffée 30 mn à 60°C.

Le sel de sodium de l'acide mévalonique est purifié par chromatographie préparative sur papier (Schleicher et Schull 2316 lavé : élution n-propanol : 70, ammoniacque : 30). Le rendement radiochimique est de 40 % par rapport à l'iodure de méthylmagnésium.

La pureté de 7 est contrôlée par chromatographie sur cellulose (dans les trois solvants déjà utilisés) et par chromatographie liquide haute performance.

le spectre de RMN ^1H est identique à celui de l'échantillon témoin.

REFERENCES

- 1a - HOLLAND, H.L. ; Chemical Society Reviews 10 (1981) 435
- 1b - FETIZON, M. ; GOLFIER, M. ; LOUIS, J.M. ;
Tetrahedron 31 (1975) 171
- 1c - SCOTT, A.I. ; SHISHIDO, K. ; J.C.S. Chem. Comm. (1980) 400
- 1d - PHILIPPS, G.T. ; CLIFFORD, K.H. ;
Eur. J. Biochem. 61 (1976) 271

- 1e - BOHLMANN, F. ; SUCROW, W. ; Ber. 97 (1964) 1839
- 2 - ZAKARKHIN, L.I. ; SOROKINA, L.P. ;
Z. Obsh. Khim. 37 (1967)
- 3a - PICHAT, L. ; BLAGOEV, B. ; HARDOUIN, J.C. ;
Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 4489
- 3b - ELLISON, R.A. ; BHATNAGAR, P.K. ; Synthesis 719 (1974)
- 4 - KOHLI, V. ; BLOCKER, H. ; KOSTER, H. ;
Tetrahedron Lett. (1980) 2683
- 5 - COREY, E.J. ; SCHMIDT, G. ; Tetrahedron Lett. (1979) 399
- 6 - HERSCOVICI, J. ; ANTONAKIS, K. ;
J.C.S. Chem. Comm. (1980) 561
- 7 - SHER, F. ; ISIDOR, J.L. ; TANEJA, H.R. ; CARLSON, R. ;
Tetrahedron Lett. (1973) 577
- 8 - HUURDEMAN, W. ; WYNBERG, H. ; EMERSON, D.W. ;
Synthetic Communications 2(1) (1970) 7-10
- 9 - MYASHITA, M. ; YOSHIKOSHI, A. ; GRIECO, P.A. ;
J. Org. Chem. 42 (1977) 3772
- 10 - COREY, E.J. ; SEEBACH, D. ; BRESLAN, R. ;
Organic. Syntheses 50 (1970) 72
- 11 - STETTER, H. ; STEINACKER, K.H. ; Ber. 87 (1954) 205
- 12 - ROUSSEAU, B. ; BEAUCOURT, J.P. ; PICHAT, L. ; Tetrahedron
Lett. (1982) 2183 - International Symposium on the Synthesis
and applications of isotopically Labelled Compounds - Kansas
City Mo USA - June 6, 1982 - Symposium Handbook p. 44.

-:-:-:-:-:-:-