

SYNTHESES NOUVELLES DE LA MEVALONOLACTONE MARQUEE AU ^{14}C , ^{13}C , - (RS)
MEVALONOLACTONE ($^{14}\text{C}_2$ -4,5) et (RS) MEVALONOLACTONE (^{14}C -5).

Bernard ROUSSEAU, Jean-Pierre BEAUCOURT, Louis PICHAT*

Service des Molécules Marquées - CEN-SACLAY - F. 91191 GIF-SUR-YVETTE Cédex

SUMMARY

Three new routes to (RS) mevalonolactone suitable for the double labeling with isotopic carbon at positions 4 and 5 or labeling at C-5 are outlined.

1-(2,4,10-trioxadamantyl) propanone : 2 was prepared from 2-(2,4,10-trioxadamantyl) acetylchloride 1 and bis-(trimethylsilyl) malonate. Addition of [$^{14}\text{C}_2$]-ethynyllithium on 2 provided an 80 % yield of acetylenic alcohol : 3. The latter was submitted to the regioselective gem terminal bishydroboration with 9-BBN followed by oxidation with hydrogen peroxide and base leading to the 1,3-diol : 4, the hydrolysis of which, without isolation gave [$4,5\ ^{14}\text{C}_2$] mevalonolactone : 48 % overall yield based on Ba $^{14}\text{CO}_3$ -specific activity 98.5 mCi/mM. A second route following the same pattern started from commercial 1,1 dimethoxy 3-butanone : 5. Addition of [$^{14}\text{C}_2$] ethynyllithium with 5 gave the alcohol 6 which was treated with 9-BBN followed by oxidation with hydrogen peroxide and base leading to the 1,3-diol 7 which after chromatography was oxidized with bromine water in hydrochloric acid provided [$4,5\ ^{14}\text{C}_2$] mevalonolactone. This route was followed to provide 10 gm batches of [$4,5\text{-}^{13}\text{C}_2$] mevalonolactone. The third scheme involved the condensation of ethyl lithio [$1\text{-}^{14}\text{C}$] acetate with ketone : 8 followed by reduction with LiAlH_4 of the resulting β -hydroxy-ester 9 into 1,3 diol : 10 which by hydrochloric hydrolysis gave rise to [$5\text{-}^{14}\text{C}$] mevalonolactone : 50 % overall yield based on ethyl acetate : specific activity : 50 mCi/mMole.

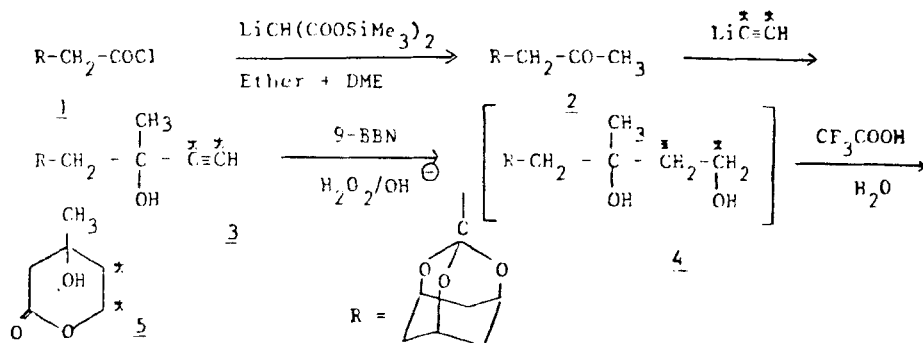
L'acide mévalonique et sa lactone 5 jouent un rôle important dans la biosynthèse des terpènes, stéroïdes et autres substances naturelles (1a).

* Address any correspondence to this author.

Depuis sa découverte en 1957 par l'équipe de K. Folkers (1b) la mévalonolactone a été synthétisée par de nombreuses méthodes, certaines d'entre elles étant utilisée pour la préparation de 5 marqué avec les isotopes du carbone, de l'hydrogène. Ces méthodes de synthèses ont été passées en revue (2).

Le double marquage au carbone 13 des positions 4 et 5 facilite l'étude par RMN des mécanismes de biosynthèses grâce aux couplages vicinaux ; le double marquage au carbone 14 de ces mêmes positions permet d'accroître la radioactivité spécifique, donc la sensibilité dans les études biologiques. Nous décrivons trois nouvelles voies d'accès bien adaptées à la préparation de (R,S) mévalonolactones marquées sur les positions 4 et 5 ainsi que sur la position 5. Deux d'entre elles utilisent l'acétylène $^{14}\text{C}_2$ facilement préparé à partir de $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$ (10), une autre l'acétate d'éthyle ($^{14}\text{C}-1$) (11). Nos travaux ont fait l'objet de publications préliminaires (14).

I - SYNTHÈSE DE L'ACIDE MEVALONIQUE ($^{14}\text{C}-4,5$) AVEC UTILISATION DU GROUPE TRIOXAADAMANTYL COMME FONCTION CARBOXYLE MASQUÉE (12) (13).

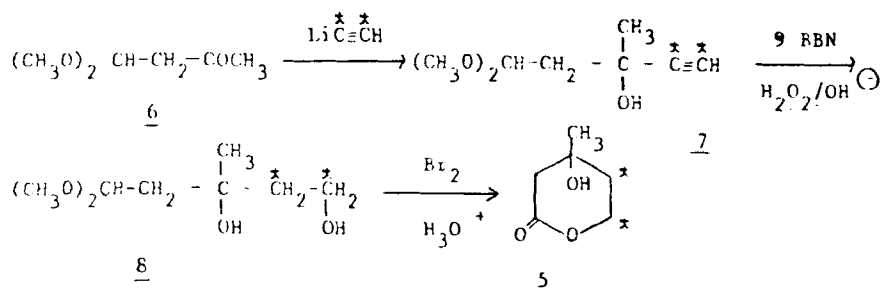


On part du synthon 1 préparé selon (4), dans lequel le groupe R = trioxa-2,4,10 adamantyl est un carboxyle masqué préconisé pour la première fois par H. STETTER (12) en 1954 puis utilisé en synthèse organique (4) (13).

La condensation du lithiomalonate de bis-triméthylsilyle sur un chlorure d'acide est une méthode simple et efficace de synthèses de méthylcétones (5) (6). Ainsi la condensation du lithien du malonate de bis-triméthylsilyle sur le chlorure 1 conduit, après hydrolyse et décarboxylation, à la méthylcétone 2 avec un rendement de 69 %.

La Condensation du monolithien (7) de l'acétylène (^{14}C -1,2) sur la cétone 2 fournit l'alcool acétylénique 3 doublement marqué au ^{14}C avec un rendement de 80 % par rapport à l'acétylène. La gem-bis-hydroboration (3) de l'acétylénique 3 par le 9-BBN, suivie d'une oxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin donne le diol-1,3 : 4 qui n'est pas isolé. L'hydrolyse acide conduit à l'acide mévalonique (^{14}C -4,5) avec un rendement radioactif de 48 % par rapport au $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$ utilisé pour la synthèse de l'acétylène. L'activité spécifique de l'acide 5 est de 98,5 mCi/mM.

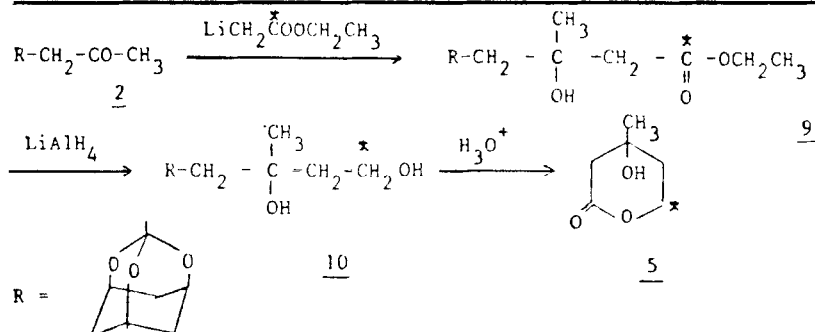
II - SYNTHÈSE DE L'ACIDE MEVALONIQUE (^{14}C -4,5) AVEC UTILISATION D'UN GROUPEMENT ACÉTAL COMME FONCTION CARBOXYLE LATENTE.



La condensation du monolithien (7) de l'acétylène (^{14}C -1,2) sur la cétone 6 fournit l'alcool acétylénique 7 doublement marqué avec un rendement de 80 %. La gem-bis-hydroboration (3) de l'alcool acétylénique 7 par le 9-BBN suivie d'une oxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin conduit au diol 8 avec un rendement de 50 %. L'oxydation par l'eau de brome (8) en milieu acide fournit l'acide mévalonique 5 avec un rendement de 65% par rapport au diol 8.

Bien que cette méthode comporte une étape radioactive supplémentaire par rapport à celle décrite dans le chapitre I, elle présente l'avantage d'utiliser comme matière première inactive la diméthoxy -4-4 butanone-2 : 6 qui est disponible commercialement. C'est pour cette raison que nous avons utilisé la méthode II pour la préparation de mévalonolactone ($^{13}\text{C}_2$ -4,5) sur des quantités de l'ordre de 10 grammes.

III - SYNTHESE DE L'ACIDE MEVALONIQUE ^{14}C -5 AVEC UTILISATION DU GROUPE TRIOXAADAMANTYL COMME FONCTION CARBOXYLE MASQUEE



La condensation du carbanion lithié (9) de l'acétate d'éthyle (^{14}C -1) sur la méthylcétone 2 conduit au -hydroxy ester 9 avec un rendement de 58 %. La réduction de l'ester 9 par LiAlH_4 fournit le diol-1,3 10 qui n'est pas isolé, mais traité directement par de l'acide chlorhydrique dilué pour donner l'acide mévalonique (^{14}C -5) : 5 avec un rendement radioactif de 50 % par rapport à l'acétate d'éthyle. L'acide mévalonique ainsi obtenu a une activité spécifique de 50 mCi/mM.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN- ^1H ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer (R-12B) à 60 MHz, à l'exception de celui de composé 9 qui a été enregistré sur BRUKER W.P. 100 (100 MHz).

Les spectres de RMN ^{13}C ont été obtenus sur un spectromètre VARIAN (CFT 20) à 20 MHz.

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

chlorure de (trioxa-2,4,10 adamantyl)-2 acétyl : 1

obtenu selon F. BOHLMANN et W. SUCROW (4) en plusieurs étapes à partir de cyanacétate d'éthyle.

(Trioxa-2,4,10 adamantyl)-1 oxo-2 propane : 2

a) malonate de bis(triméthylsilyle)

2,08 g (20 mM) d'acide malonique dissous dans 20 ml d'héxaméthyldisilazane et 20 ml de triméthylchlorosilane sont chauffés à reflux pendant 2h30. La solution est alors filtrée puis portée à sec, sous vide. On recueille 4,21 g (16,4 mM) de malonate de bis(triméthylsilyle) de couleur rouge, qui sont utilisés sans purification.

Spectre RMN (^1H) (CDCl₃)

$\delta = 3,0$ ppm (s-2H-CH₂) ; $\delta = 0,0$ ppm (s-18H-CH₃)

b) lithio malonate de bis(triméthylsilyle)

A 3,5 g (14,1 mM) de malonate de bis(triméthylsilyle) en solution dans 14 ml d'éther anhydre refroidis à -60°C est ajoutée goutte à goutte une solution de n-butyllithium dans l'hexane (7 mM-1,5 M).

c) Condensation du lithiomalonate de bis(triméthylsilyle) sur le chlorure d'acide 1.

Au lithiomalonate de bis(triméthylsilyle) ainsi obtenu on ajoute goutte à goutte 1,75 mM de chlorure d'acide 1 en solution dans 15 ml de DME anhydre à -60°C. On laisse la température revenir à 20°C et on agite une nuit. L'hydrolyse par 7 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 2 % permet d'obtenir une phase aqueuse avec un pH voisin de 5. On porte ensuite à sec puis on reprend par 50 ml de THF et on porte à reflux pendant 1h.

Après reprise à l'eau, extraction par du CHCl₃, séchage sur K₂CO₃, filtration et évaporation on obtient un résidu qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution : CHCl₃-R_F = 0,14 révélé par la 2,4 DNPH).

On recueille 239 mg de cétone : 2 (rendement 69 %).

Spectre RMN- ^1H (CDCl₃). $\delta = 4,3$ ppm (m-3H-Heq _{α}) ;

$\delta = 2,6$ ppm (s-2H-CH₂) ; $\delta = 2,5$ ppm (d.de m.-J=13Hz-3H-Heq _{β}) ;

$\delta = 2,2$ ppm (s-3H-CH₃) ; $\delta = 1,6$ ppm (d.de m.-J=13Hz-3H-Hax.).

Spectre de masse

m/e = 198 (6,2%) [M]⁺ ; m/e = 183 (2,2%) [M-CH₃]⁺

Spectre I.R.

1700 cm⁻¹ ν (C=O) ; 1350 cm⁻¹ δ (C-H) pour COCH₃

Analyse élémentaire

Calculée : C : 60,59 % - H : 7,12 % - O : 32,39 %
 Trouvée : C : 60,69 % - H : 7,07 % - O : 32,24 %

(Trioxa-2,4,10 adamantyl)-4 hydroxy-3 méthyl-3 butyne-1 : 3

a) éthynyl $^{14}\text{C}_2$ lithium (7)

400 mCi (50 mCi/mM) d'acétylène (^{14}C -1,2) préalablement séchés sur P_2O_5 sont transférés dans 80 ml de THF anhydre et lithiés à -78°C par 8,0 mM de n-Butyllithium en solution dans l'hexane (1,5M).

b) Condensation de l'éthynyl ($^{14}\text{C}_2$) lithium sur la cétone 2

Après 15 mn d'agitation à -78°C on introduit goutte à goutte 1584 mg (8,0 mM) de cétone 2 en solution dans 20 ml de THF. Le mélange est agité 15 mn à -78°C puis 1h15 à température ambiante. On hydrolyse ensuite à 0°C par 15 ml d'eau. Après extraction par CHCl_3 , séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation on recueille l'alcool acétylénique 3 radiochimiquement pur (rendement 80%). L'alcool 3 est contrôlé par chromatographie sur gel de silice (solvant CHCl_3 - $R_f=0,17$).

Spectre RMN- ^1H (CDCl_3)

$\delta = 4,3$ ppm (m-3H- $\text{H}_{\text{eq}\alpha}$) ; $\delta = 2,5$ ppm (d.de m-J = 13Hz-3H- $\text{H}_{\text{eq}\beta}$) ;
 $\delta = 2,3$ ppm (s-1H-C \equiv CH) ; $\delta = 2,0$ ppm (s-2H- CH_2) ; $\delta = 1,6$ ppm
 (d.de m-J=13Hz-3H- H_{ax}) ; $\delta = 1,4$ ppm (s-3H- CH_3)

Spectre de masse

m/e = 224 (4,6%) $[\text{M}]^+$; m/e = 209 (24,0%) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$;
 m/e = 156 (50,8%) $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{C}\equiv\text{CH}]^+$

Spectre I.R.

$3520\text{ cm}^{-1}\nu(\text{O}-\text{H})$; $3320\text{ cm}^{-1}\nu(\text{C}_{\text{sp}1}-\text{H})$; $2300\text{ cm}^{-1}\nu(\text{C}\equiv\text{C})$.

Acide mévalonique (^{14}C -4,5) : 5

A 320 mCi (6,4 mM) d'alcool acétylénique 3 en solution dans 40 ml de THF à 20°C on ajoute 80 ml d'une solution 0,5 M de 9-BBN dans l'hexane. On observe un dégagement gazeux et on poursuit l'agitation pendant 17h. Le mélange refroidi à 0°C est oxydé par 12ml d'eau oxygénée à 30 % en volume et 12 ml de soude 6N. L'agita-

tion est maintenue pendant 1h30 à 20°C puis on ajoute 80 ml d'un mélange $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5-1). Après 1h d'hydrolyse à 20°C la solution est neutralisée par de la soude jusqu'à pH-8 puis chauffée 30mn à 60°C.

L'acide mévalonique est purifié sous forme de sel de sodium par chromatographie sur Sephadex G-10 (élution soude N/1000).

La pureté est contrôlée par chromatographie en couche mince sur cellulose dans 3 solvants différents :

- 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 ODS élution : méthanol : 80-eau : 20 pic A : 0,005 M).

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

Cette synthèse a été réalisée à partir de 400 mCi de $^{14}\text{C}_3\text{Ba}$ sans aucune purification des produits intermédiaires et a fourni 192 mCi (rendement 48 %) d'acide mévalonique d'activité spécifique de 98,5 mCi/mM, déterminée par spectrométrie de masse.

Diméthoxy-5,5 hydroxy-3 méthyl-3 pentyne-1 (^{14}C -1,2) : 7

On utilise le même mode opératoire que pour la condensation du lithien de l'acétylène (^{14}C -1,2) sur la méthylcétone 2. L'alcool 7 est purifié et contrôlé par chromatographie sur gel de silice. (solvant : CHCl_3 à 1% de triéthylamine ; $R_f = 0,27$). Les essais ont été réalisés avec de l'acétylène à 1 mCi/mM. Le rendement de la réaction est de 80%.

Spectre RMN^1H - composé ^{14}C (CDCl_3)

$\delta = 4,9$ ppm (t-J=6Hz-1H-CH(OMe)₂) ; $\delta = 4,1$ ppm (s-1H-OH) ;

$\delta = 3,4$ ppm (s-3H-OCH₃) ; $\delta = 3,3$ ppm (s-3H-OCH₃) ; $\delta = 2,4$ ppm

(s-1H-C≡CH) ; $\delta = 1,9$ ppm (d-J=6Hz-2H-CH₂) ; $\delta = 1,5$ ppm (s-3H-CH₃)

Spectre RMN¹H - (CDCl₃) composé ¹³C-1,2.

$\delta = 4,9$ ppm (t-J=6Hz-1H-CH(OMe)₂) ; $\delta = 4,2$ ppm (s-1H-OH) ;

$\delta = 3,5$ ppm (s-3H-OCH₃) ; $\delta = 3,4$ ppm (s-3H-OCH₃) ; $\delta = 2,2-1,9$ ppm (m-2H-CH₂) ; $= 1,50$ ppm (d- J₁₃²_{C-H} = 4Hz-3H-CH₃).

Spectre RMN ¹³C - composé ¹⁴C - (CDCl₃)

$\delta = 103$ ppm (CH(OMe)₂) ; $\delta = 87$ ppm (C≡) ; $\delta = 71$ ppm (≡CH)

$\delta = 65$ ppm-C(OH) ; $\delta = 54$ ppm-OCH₃ ; $\delta = 52,5$ ppm-OCH₃ ;

$\delta = 44$ ppm-CH₂ ; $\delta = 30$ ppm-CH₃.

Spectre RMN¹³C - (acétone D₆) composé ¹³C-1,2.

Identique au spectre précédent avec pour les deux carbones marqués un spectre A B :

$\delta_A = 88,9$ ppm ; $\delta_B = 72,5$ ppm ; J_{AB} = 165 Hz.

Spectre de masse - composé ¹⁴C

m/e = 143 (3,3%) [M-CH₃]⁺ ; m/e = 127 (10,4%) [M-OCH₃]⁺ ;

m/e = 75 (100%) [M-CH₂-C(CH₃)(OH)-C CH]⁺

Spectre de masse - composé ¹³C-1,2.

L'enrichissement isotopique calculé à partir du fragment m/e = 127 est de 87% par atome marqué.

Spectre I.R. (entre deux faces de BrNa)

3480 cm⁻¹ : ν (O-H) ; 3290 cm⁻¹ : ν (C-H) pour C≡C-H
2840 cm⁻¹ : ν (C-H) pour OCH₃ ; 2110 cm⁻¹ : ν (C≡C)

Diméthoxy-5,5 méthyl-3 pentanediol-1,3 (¹⁴C-1,2) : 8

A 3 mCi d'alcool 7 en solution dans 10 ml de THF anhydre on ajoute 60 ml d'une solution 0,5 M de 9 BBN dans l'hexane et on agite 17h à 20°C. On hydrolyse à 0°C par 15 ml d'eau oxygénée à 30% en volume et par 15 ml de soude 6N. Après 2h d'agitation à 20°C on extrait par du THF, on sèche sur K₂CO₃. Après filtration la phase organique contient 1,5 mCi de diol 8 radiochimiquement pur à 95%.

Le diol 8 est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution : chloroforme : 94 éthanol : 5-triéthylamine : 1.R_f = 0,25).

Spectre RMN¹H - (CDCl₃) composé ¹⁴C.

$\delta = 4,6$ ppm (t-J=5,6 Hz-1H-CH) ; $\delta = 3,8$ ppm (t-J=6 Hz-2H-CH₂OH)

$\delta = 3,3$ ppm (s-6H-OCH₃) ; $\delta = 1,4$ ppm-1,9 ppm (m-4H-CH₂-CH₂)

$\delta = 1,2$ ppm (s-3H-CH₃).

Spectre RMN¹H - (CDCl₃) composé ¹³C-1,2.

$\delta = 4,6$ ppm (t-J=5,6 Hz-1H-CH) ; $\delta = 3,8$ ppm (d.de t-¹J_{13C-H}) = 140 Hz - J_{H-H}=6 Hz-2H-CH₂OH) ; $\delta = 3,3$ ppm (s-6H-OCH₃) ;

$\delta = 1,8$ ppm (m-2H-CH₂) ; $\delta = 1,6$ ppm (d.de m.-¹J_{13C-H} = 125Hz -2H-CH₂) ; $\delta = 1,2$ ppm (d.-²J_{13C-H} = 4Hz-3H-CH₃).

Spectre RMN ¹³C - (CDCl₃) composé ¹⁴C.

$\delta = 103$ ppm - CH(OMe)₂ ; $\delta = 71$ ppm - C(OH) ; $\delta = 58$ ppm - CH₂O ;

$\delta = 53$ ppm - CH₃O ; $\delta = 44$ ppm - CH₂ ; $\delta = 43$ ppm - CH₂ ;

$\delta = 26$ ppm - CH₃.

Spectre de masse - composé ¹⁴C

m/e = 178 (1,5%) [M]⁺ ; m/e = 161 (2,4%) [M-OH]⁺ ; m/e = 145 (35%)

[M-H₂O, CH₃]⁺ ; m/e 75 (100%) [M-CH₂-C(CH₃)(OH)-CH₂-CH₂-OH]⁺

Acide mévalonique (¹⁴C-4,5) : 5

A 1,6 mM de diol 8 en solution dans 50 ml d'eau on ajoute à 20°C, 1,22 g de brome. La solution est acidifiée par 0,42ml d'HCl concentré puis agitée pendant 3 jours à température ambiante. La solution aqueuse est amenée à pH 10 puis chauffée à 60°C pendant 30 mn. Le sel de sodium de l'acide mévalonique est purifié par chromatographie sur Séphadex G-10 (élution soude N/500) puis sur papier préparatif Schleicher et Schül 2316 lavé (élution : n-propanol : 70, ammoniac : 30).

On recueille 1,04 mM d'acide mévalonique radiochimiquement pur à 99%, (rendement 65% par rapport au diol 8). Les mêmes contrôles de pureté que précédemment ont été effectués.

De même les spectres RMN¹H, I.R., RMN¹³C, et masse sont identiques à ceux d'un témoin.

Trioxa-2,4,10 adamantyl)-4 méthyl-3 hydroxy-3 butanoate d'éthyle

¹⁴C-1 : 9

0,220 mg (2,1 mM) de diisopropylamine en solution dans (5 ml d'éther refroidie à -20°C sont traités goutte à goutte par 2 mM de n-Butyllithium (1,5 M dans l'hexane). Le mélange est agité 1h à -20°C. La solution précédente étant refroidie par de l'azote liquide on transfère 2 mM d'acétate d'éthyle préalablement séchées sur P₂O₅. Le mélange est ensuite agité 15 mn à -78°C. On coule ensuite goutte à goutte 410 mg (2,1 mM) de cétone 2 en solution dans 5 ml d'éther sur le lithioacétate obtenu précédemment. La solution est agitée 15 mn à -78°C puis hydrolysée par 3 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, séchage sur K₂CO₃ et filtration on recueille 79 mCi de produit (rendement 58 %). Le β-hydroxy ester 9 est contrôlé par chromatographie sur couche mince de silice (élution : toluène 7 acétate d'éthyle 3-R_f = 0,19) et a une pureté radiochimique de 84%.

Les analyses ont été réalisées sur le produit 9 traceur (1mCi/mme).

Spectre RMN ¹H (CDCl₃)

δ = 4,5 ppm (m-3H-Heq_α) ; δ = 4,25 ppm (q-J-7Hz-2H-CH₂O) ;

δ = 4,2 ppm (s-1H-OH) ; δ = 2,7 ppm (s-2H-CH₂CO) ;

δ = 2,6 ppm (d. de m -J=13Hz-3H-Heq_β) ; δ = 1,9 et 1,75 ppm ;

spectre AB-J_{AB}=14,5Hz-2H-CH₂) ; δ = 1,7 ppm (d.de m-J=13Hz-3H-Hax)

δ = 1,5 ppm (s-3H-CH₃) ; δ = 1,4 ppm (t-J=7Hz-3H-CH₃).

Spectre RMN¹³C (acétone D6)

δ = 164 ppm : C=O ; δ = 101 ppm : C $\begin{matrix} \swarrow 0 \\ \leftarrow 0 \\ \searrow 0 \end{matrix}$; δ = 60 ppm : C-OH ;

δ = 58 ppm : CH cycle ; δ = 50 ppm : CH₂OH ; δ = 39 ppm : CH₂ ;

δ = 36 ppm : CH₂ ; δ = 22 ppm : CH₂ cycle ; δ = 18 ppm CH₃ ;

δ = 4 ppm : CH₃.

Spectre de masse

$m/e = 286$ (10,5%) $[M]^+$; $m/e = 271$ (17,4%) $[M-CH_3]^+$; $m/e = 241$ (23,4%) $[M-C_2H_5O]^+$; $m/e = 199$ (55,6%) $[M-CH_2COOC_2H_5]^+$

Spectre I.R.

3520 cm^{-1} $\nu(O-H)$; 1725 cm^{-1} $\nu(C=O)$

Acide mévalonique ($^{14}C-5$) : 5

79 mCi de β -hydroxy ester 9 en solution dans 12 ml d'éther sont traités par 340 mg de $LiAlH_4$ pendant 2h à $0^\circ C$. On laisse le mélange revenir à $+8^\circ C$ puis on détruit l'excès d'hydrure par l'acétate d'éthyle. La solution est ensuite hydrolysée par un mélange CF_3COOH/H_2O (5-1) jusqu'à $pH=2$.

L'acide mévalonique 5 est extrait à l'eau. La phase aqueuse est filtrée puis amenée à $pH=8$ et chauffée pendant 20 mn à $+60^\circ C$.

Le sel de sodium de l'acide mévalonique est purifié par chromatographie sur Séphadex G-10 (élution NaOH N/500) puis sur Amberlite XAD₂ (élution NaOH N/500).

On recueille 57,5 mCi (rendement 50% par rapport à l'acétate d'éthyle) d'acide mévalonique à 50 mCi/mM (déterminée par spectrométrie de masse).

La pureté radiochimique de 99% est contrôlée par chromatographie dans les mêmes systèmes de solvants que précédemment.

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

BIBLIOGRAPHIE

- 1a - GOODWIN, T.W., Natural substances formed biologically from Mevalonic Acid - Academic Press - LONDRES - NEW YORK - 1970
- 1b - HOFMAN C.H. ; WAGNER, A.F. ; WILSON, A.N. ; WALTON, E. ; SKUNK, C.H. ; WOLF, D.E. ; HOLLY, F.W. ; FOLKERS, K. ; J. Am. Chem. Soc. 79 (1957) 2316.
- 2 - TANABE, M. , PETERS, R.H. ; In Chapman, O.L. ; Organic Syntheses 60 (1981) 92.

- 3 - BROWN, H. ; SCOUTEN, C. ; LIOTTA, R. ; J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 96.
- 4 - BOHLMANN, F. ; SUCROW, W. ; Ber. 97 (1964) 1839.
- 5 - PICHAT, L. ; TOSTAIN, J. ; BOSCHETTI, E. ; J. Labelled Compounds 15 (1978) 23.
- 6 - BEAUCOURT, J.P. ; These Doctorat d'Etat - ORSAY (1972) p. 48 et 57.
- 7 - MIDLAND, M. M. ; J. Org. Chem. 40 (1975) 2250.
- 8 - PICHAT, L. ; BLAGOEV, B. ; HARDOUIN, J.C. ; Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 4489.
- 9 - ELLISON, A. ; BHATNAGAR, P.K. ; Synthesis, (1974) 719.
- 10 - NOEL, J.P. ; PICHAT, L. ; J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 13 (1977) 87.
- 11 - PICHAT, L. ; AUDINOT, M. ; CARBONNIER, P. ; Bull. Soc. Chim. Fr. (1959) 1978.
- 12 - STETTER, H. ; STEINACKER, K.H. ; Ber. 87 (1954) 205
- 13 - PICHAT, L. ; BEAUCOURT, J.P. . HERBERT, M. ; Radioisotopy 12 (1971) 519.
- 14 - ROUSSEAU, B. ; BEAUCOURT, J.P. ; PICHAT, L. ; Tetrahedron lett. (1982) 2183. Int. Symp. on the synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds. KANSAS CITY Mo. USA Symposium Handbook 1982, P. 45.