

SYNTHÈSES DE (R,S) MEVALONOLACTONES MARQUÉES AU ^{14}C ou au ^{13}C
 (R,S) MEVALONOLACTONE (^{14}C -4,5), (^{14}C -5), (^{14}C -3')

Bernard ROUSSEAU, Jean-Pierre BEAUCOURT et Louis PICHAT *

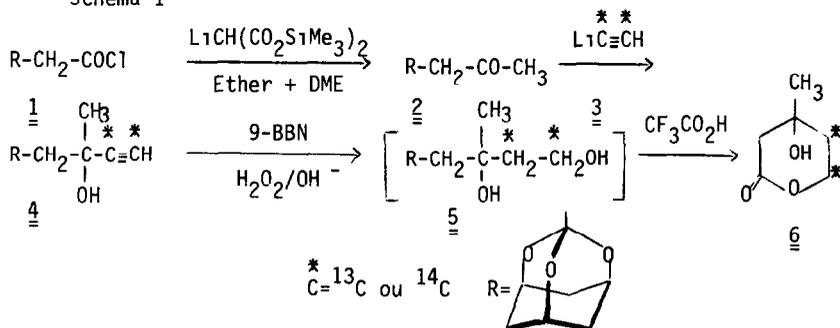
Service des Molécules Marquées - C.E.N. SACLAY - F 91191 GIF SUR YVETTE (CEDEX)

Summary · Five new routes to (R,S) mevalonolactone suitable for the labelling with ^{14}C or ^{13}C at positions 4,5 or 5 or 3' are outlined. Three of them involve the use of the 2,4,10-trioxadadamantyl group as a masked carboxyl. Two routes take advantage of the regioselective bis-hydroboration of a terminal alkyne. The acylation of the lithium carbanion of bis(trimethylsilyl) malonate and dithiane chemistry are also involved. The main feature is the use of isotope labelled acetylene and methyl iodide, both cheap isotopically labelled starting materials.

L'acide mévalonique et sa lactone 6 jouent un rôle important dans la biosynthèse des terpènes, stéroïdes et autres substances naturelles (1). Depuis sa découverte en 1957 par l'équipe de K. Folkers (2) la mévalonolactone a été synthétisée par de nombreuses méthodes, certaines d'entre elles étant utilisées pour la préparation de 6 marqué avec les isotopes du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Ces méthodes de synthèses ont été passées en revue (3).

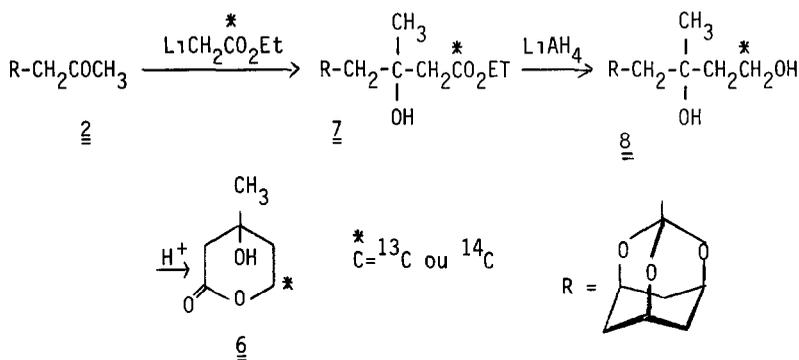
Le marquage au carbone 13 des positions 4 et 5 facilite l'étude par RMN des mécanismes de biosynthèses grâce aux couplages des carbones vicinaux, le double marquage au carbone 14 de ces mêmes positions permet d'accroître la radioactivité spécifique, donc la sensibilité dans les études biologiques. Pour certaines d'entre elles, il est intéressant de disposer d'acide mévalonique marqué au carbone ^{13}C ou au ^{14}C sur la position méthyle -3'. Nous décrivons cinq nouvelles voies d'accès bien adaptées à la préparation de (R,S) mévalonolactones marquées sur ces positions ainsi que sur la position 5. Deux d'entre elles utilisent l'acétylène $^{14}\text{C}_2$ facilement préparé à partir de $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$ (4), une autre l'acétate d'éthyle (^{14}C -1) (5) et l'iodure de méthyle ^{14}C (6).

Schéma 1



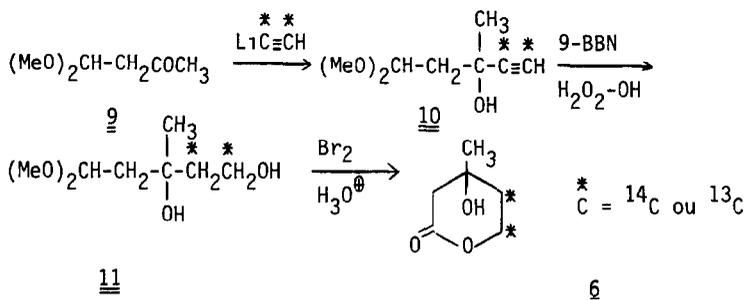
on part du synthon 1 (8) dans lequel le groupe R = trioxa-2,4,10 adamantanyl est un carboxyle masqué préconisé pour la première fois par H Stetter (7) puis utilisé en synthèse organique (8) (9) Le chlorure d'acide 1 condensé sur le carbanion lithié du malonate de bis triméthylsilyl donne la cétone 9 avec un rendement de 69 % Cette acylation d'un ester triméthylsilylé de l'acide malonique constitue un nouvel exemple d'une méthode de synthèse de cétones développée dans nos laboratoires (9-11) L'addition (12) de l'éthynyl $^{14}\text{C}_2$ lithium 3 sur la cétone 2 donne l'alcool acétylénique 4 avec un rendement radioactif de 80 % La gem bis-hydroboration terminale de l'acétylénique 4 est régiospécifique avec le 9-BBN (13) et après hydrolyse oxydante par l'eau oxygénée en milieu alcalin on obtient le diol -1,3 5 qui n'est pas isolé, traité directement par l'acide trifluoroacétique (20 % - température ambiante - 30 mn) 5 donne la (R,S) mévalonolactone ^{14}C -4,5 d'activité spécifique 98,5 mCi/mM avec un rendement radioactif global de 48 % par rapport à $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$

Schéma 2



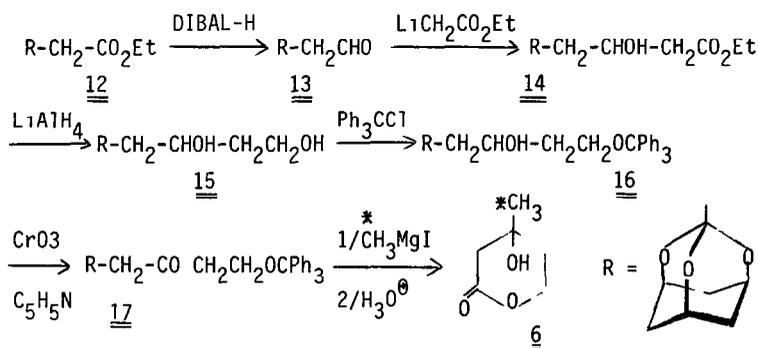
le carbanion lithié de l'acétate d'éthyle ^{14}C -1 (diisopropylamide de lithium, éther, - 80°C) condensé sur la cétone 2 dans l'éther donne l'hydroxyester 7 (rendement 58 %) dont la réduction par LiAlH_4 dans l'éther fournit le diol 8 qui n'est pas isolé, l'hydrolyse du mélange réactionnel par $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ à pH2 à 10°C donne la mévalonolactone ^{14}C -5 activité spécifique 50 mCi/mM avec un rendement global de 50 % par rapport à l'acétate d'éthyle ^{14}C -1 soit un rendement de 40 % par rapport à $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$. En employant de l'acétate d'éthyle convenablement marqué, la méthode convient aussi à la synthèse de 6 marqué sur les positions 4, 4 et 5

Schéma 3



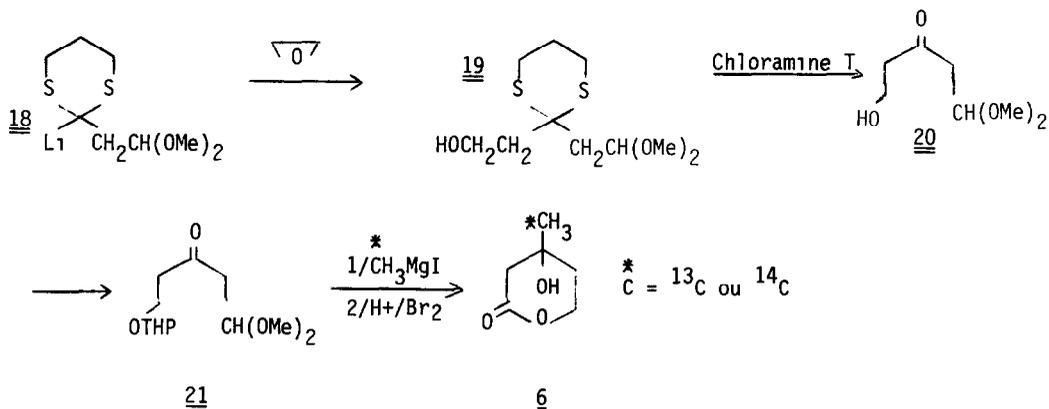
l'éthynyl lithium $^{14}\text{C}_2$ est opposé à la diméthoxy-1,1 butanone-3 9, l'alcool acétylénique formé (rendement 80 %) est traité par le 9-BBN dans le THF, après hydrolyse oxydante par H_2O_2 en milieu alcalin du dérivé organoboré intermédiaire (13) le diol 11 est isolé avec un rendement de 50 % après purification. L'oxydation de 11 par l'eau de brome en milieu acide (3 jours - température ambiante) (14) donne la mévalonolactone ^{14}C -4,5 avec un rendement de 65 %

Schéma 4



on utilise à nouveau le groupe trioxa-2,4,10 adamantanyl comme carboxyl masqué. L'ester 12 (8) est réduit par le DIBAL-H (15) en aldéhyde 13 qui réagit avec le lithioacétate d'éthyle pour conduire à l'hydroxyester 14 (rendement 50-60 %) dont la réduction par LiAlH_4 donne le diol 15 (rendement 80 %). La fonction alcool primaire de 15 est alors protégée par tritylation sélective (16) pour conduire à 16 (rendement 87 %) dont l'oxydation par le chromate de pyridinium dans CH_2Cl_2 (17) donne la cétone 17. L'addition de l'iodure de méthylmagnésium ^{14}C sur cette dernière, suivie d'une hydrolyse acide conduit donc en une seule opération sur produit radioactif à la mévalonolactone ^{14}C -3' d'activité spécifique 50 mCi/mM avec un rendement radioactif de 40 %. La méthode est également bien adaptée à la préparation de mévalonolactone (méthyl ^3H)

Schéma 5



Le dithiane lithié 18 (18) est condensé avec l'oxyde d'éthylène pour donner 19. Dans ce dernier la fonction cétone est "démasquée" par la chloramine T (19) pour fournir avec un rendement médiocre de 30 % le composé 20 dont on protège la fonction alcool primaire par tétrahydropyranulation (20). L'action sur 21 de $^{14}\text{C}_3\text{MgI}$ dans l'éther suivie d'une hydrolyse oxydante par l'eau de brome conduit à la mévalonolactone $^{14}\text{C}-3'$ avec un rendement radioactif de 40 %.

Les rendements en mévalonolactones marquées indiqués correspondent à des produits de pureté radiochimique supérieure à 99 %

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - GOODWIN, T W - Natural substances formed biologically from Mevalonic Acid Academic Press - Londres - New York 1970
- 2 - HOFFMAN, C H , WAGNER, A F , WILSON, A N. , WALTON, E , SHUNK, C H , WOLF, D E , HOLLY, F W , FOLKERS, H J Am Chem. Soc 79 (1957) 2316
- 3 - TANABE, M , PETERS, R H in Chapman, O L ORGANIC SYNTHESSES 60 (1981) 92
- 4 - NOEL, J P , PICHAT, L J Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 13 (1977) 87
- 5 - PICHAT, L , AUDINOT, M , CARBONNIER, P Bull Soc Chim Fr (1959) 1978
- 6 - BARET, C , PICHAT, L. Rapport C E A n° 99 (1951)
- 7 - STETTER, H , STEINWACKER, K H Ber 87 (1954) 205
- 8 - BOHLMANN, F , SUCROW, W Ber 97 (1964) 1839
- 9 - PICHAT, L , BEAUCOURT, J P , HERBERT, M Radioisotopy 12 (1971) 519
- 10 - BEAUCOURT, J P Thèse Doctorat d'Etat - Orsay (1972) p 48 et 57
- 11 - PICHAT, L ; TOSTAIN, J , BOSCHETTI, E J Labelled Compounds 15 (1978) 23
- 12 - MIDLAND, M J Org Chem 40 (1975) 2250
- 13 - BROWN, H C , SCOUTEN, C , LIOTTA, R J Am Chem Soc 101 (1979) 96
- 14 - PICHAT, L , BLAGOEV, B , HARDOUIN, J C. Bull Soc Chim Fr (1968) 4489
- 15 - ZAKARKHIN, L I , SOROKINA, L P Z Obsh Khim 37 (1967) 561
- 16 - KOHLI, V , BLOCKER, H , KOSTER, H Tetrahedron Lett (1980) 2683
- 17 - COREY, E J , SCHMIDT, G Tetrahedron Lett (1979) 399
- 18 - SHEV, F , ISIDOR, J L , TANEJA, H R. , CARLSON, M Tetrahedron Lett (1973) 577
- 19 - HUURDEMAN, W , WYNBERG, H , EMERSON, D W Synthetic Comm 2 (1972) 710
- 20 - MYASHITA, M , YOSHIKOSHI, A , GRIECO, P A J Org Chem 42 (1977) 3772

(Received in France 18 March 1982)