

## 194. Synthèse des (*R*)- et (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérols. Détermination de la pureté optique

par Georges Hirth\* et Willy Walther

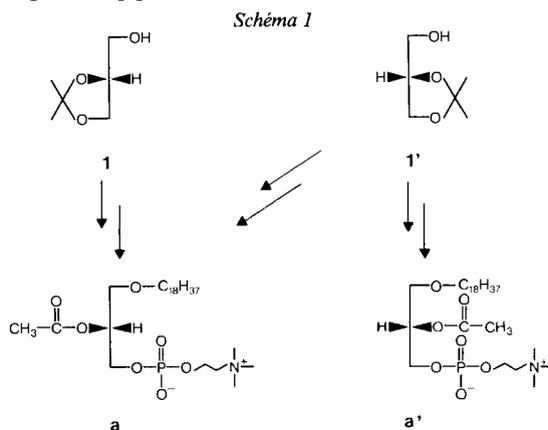
Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Bâle

(13.XI.84)

### Synthesis of the (*R*)- and (*S*)-Glycerol Acetonides. Determination of the Optical Purity

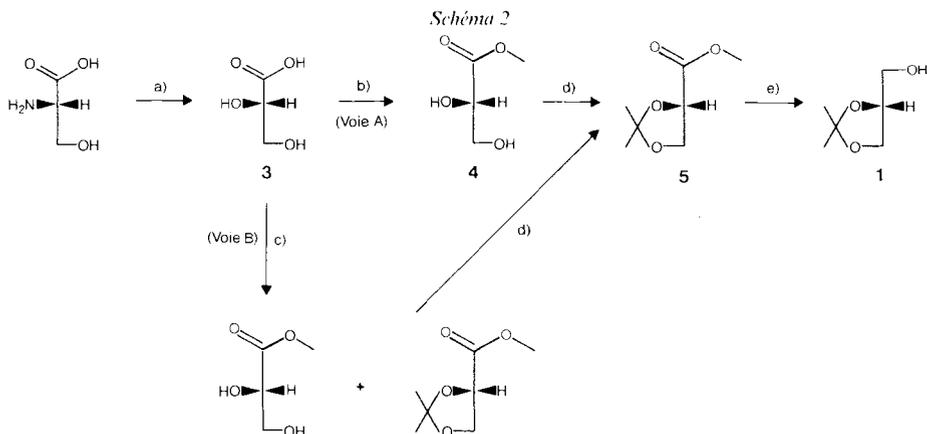
The optical purity of (*R*)-glycerol acetonide (**1**) and (*S*)-glycerol acetonide (**1'**) has been determined with great accuracy by gas chromatography after derivatization. The optical purity of (*S*)-glycerol acetonide prepared from *D*-mannitol was > 99.4% while for (*R*)-glycerol acetonide obtained from *L*-serine it was 95%.

**1. Introduction.** – Les (*R*)- et (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérols (respectivement **1** et **1'**) sont les composés de départ de la synthèse de nombreux composés biologiques optiquement actifs, entre autres les glycérophospholipides 'naturels' [1], la prostaglandine E<sub>1</sub> [2] et un macrolide comme la bréfédine A [3]; ils ont permis la préparation de composés pharmacologiquement actifs comme les aryloxypropanolamines (bêtabloquants) [4]. La synthèse du 'PAF' a ('platelet activating factor') constitue l'une des illustrations récentes de l'utilisation de ces synthons: nous avons déjà décrit la synthèse du 'PAF' a et de son antipode a' [5].



Un caractère remarquable de cette molécule simple est la dépendance de l'activité biologique et de la chiralité: l'activité proagrégante du (*R*)-'PAF' **a** est 10<sup>4</sup> à 10<sup>5</sup> fois celle du (*S*)-'PAF' **a'** [6]. Un exemple aussi spectaculaire de stéréospécificité incite à un examen plus poussé de la pureté optique des composés utilisés pour la synthèse, examen d'autant plus indispensable que la littérature récente se réfère à des valeurs périmées du pouvoir rotatoire des (*R*)- et (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérols pour affirmer leur pureté optique.

**2. Synthèse du (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol (**1**) à partir de la *L*-sérine (Schéma 2).** – 2.1. *La Méthode de Lok et al.* [7]. La désamination de la *L*-sérine est effectuée en solution aqueuse par diazotation: la fonction amine est remplacée par un hydroxyle avec rétention de la configuration au carbone asymétrique (après double inversion). L'acide (*S*)-glycérique est estérifié avec MeOH, le groupement acétonide protecteur introduit et finalement le (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol (**1**) est obtenu par réduction de la fonction ester par  $\text{LiAlH}_4$ . Le mode opératoire décrit est très aléatoire.



Conditions opératoires: a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaNO}_2$ ; b) MeOH,  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$ ; c) MeOH, diméthoxypropane; d) acétone, méthoxy-2-propène; e)  $\text{NaBH}_4$  dans MeOH.

En fait, dans les conditions de *Lok* ( $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$ ) la réaction donne un mélange d'acide (*S*)-glycérique (**3**) et d'acide (*S*)-chloro-2-déoxy-2-glycérique qui représente environ 30% (les produits sont séparés et caractérisés (CPG/SM) après estérification avec MeOH). Ceci s'explique par ouverture de l' $\alpha$ -lactone intermédiaire par  $\text{H}_2\text{O}$  et par  $\text{Cl}^-$ .

La rotation mesurée pour le (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol ( $\alpha_D^{22} = -13,2^\circ$ ;  $l = 0,1$ , sans solvant) est nettement inférieure à celle rapportée pour l'antipode préparé à partir du *D*-mannitol ( $\alpha_D^{20} = +15,2^\circ$ ) [8]<sup>1)</sup>.

2.2. *Les nouvelles conditions opératoires.* De ces observations se dégage la nécessité d'opérer avec un acide 'auxiliaire' ayant un anion moins nucléophile:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  convient. L'acide nitreux est formé en solution très diluée par addition goutte à goutte d'une solution diluée de  $\text{NaNO}_2$  à la solution contenant la *L*-sérine et  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La diazotation achevée, les ions  $\text{SO}_4^-$  sont précipités sous forme de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , l'acide (*S*)-glycérique **3** restant en solution ( $\text{p}K_a = 3,5$  [11]). L'estérification par le méthanol est effectuée en présence d'orthoformiate de triméthyle pour la variante A, de diméthoxy-2,2-propane pour la variante B, ces réactifs permettant de capter  $\text{H}_2\text{O}$ . Par la variante A, l'isolation du

<sup>1)</sup> Ces deux valeurs sont données par les auteurs comme étant des valeurs de rotation spécifique  $[\alpha]$ : il y a manifestement confusion avec les valeurs lues  $\alpha$  correspondant à un trajet optique de 1 dm. Voir 'Basic Principles of Organic Chemistry' de *J. D. Roberts* et *M. C. Caserio*, éd. W. A. Benjamin, Inc.

<sup>2)</sup> Des méthodes de synthèse du (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol à partir de la vitamine C ont été décrites. Les valeurs de rotation optique trouvées sont également trop faibles [9] [10].

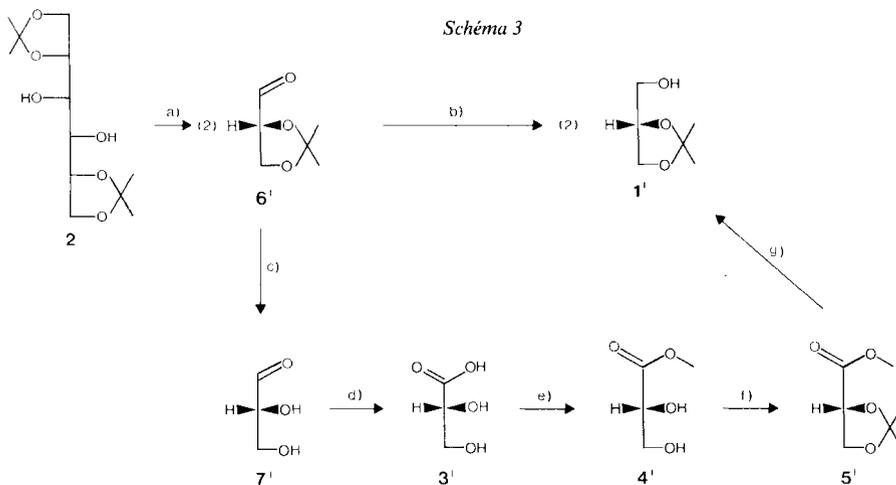
(*S*)-glycérate de méthyle (**4**) est possible; dans la variante B l'acétone **5** est déjà partiellement présent.

Le sel de  $\text{Ca}^{++}$  de l'acide glycérique est obtenu par saponification de **4** avec  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ : c'est un dérivé caractéristique de l'acide glycérique qui peut être conservé sous cette forme stable. La recristallisation de ce sel n'a pas permis d'améliorer la pureté optique. L'acétonisation de **4** est réalisée ou complétée avec le méthoxy-2-propène, en solution acétonique, avec catalyse acide ( $\text{TsOH}$ ). La réduction de l'ester **5** en alcool **1** est faite avec  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol; les résultats sont comparables (rendement, rotation optique) à ceux obtenus avec  $\text{LiAlH}_4$ . De la *L*-sérine à le (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol le rendement global est de 63%. Le composé préparé de cette manière accuse une rotation maximale de  $\alpha_D^{20} = -14,41^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant).

L'examen de la pureté optique par CPG (voir §4) indique une pureté optique de 94,4%. Il importe de déterminer à quelle étape de la séquence se produit cette légère racémisation. La synthèse des composés de la série symétrique, à partir du *D*-mannitol, permet d'éclaircir ce point.

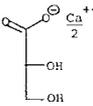
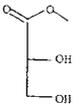
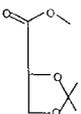
**3. La filière D-mannitol (Schéma 3).** – 3.1. *Synthèse du (S)-O-isopropylidène-1,2-glycérol (1')* (voie directe). La synthèse du (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol (**1'**) à partir du *D*-mannitol a été améliorée à plusieurs reprises depuis Fischer et Baer [12]. La valeur de rotation optique la plus élevée a été obtenue par Eibl [8] ( $\alpha_D^{20} = +15,2^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant)). Nous avons atteint sensiblement la même valeur avec un mode opératoire très voisin: scission glycolique du diisopropylidène-1,2:5,6-*D*-mannitol (**2**) par  $\text{NaIO}_4$  et réduction de l'acétone du (*R*)-glycéraldéhyde (**6'**) en alcool par  $\text{NaBH}_4$ . L'examen par CPG (§4) indique une pureté optique de 99,4%.

3.2. *Obtention des composés 3', 4', 5', 1', énantiomères de ceux de la filière L-sérine à partir du D-mannitol.* La préparation de l'ester acétone **5'** à partir de **1'** a été décrite récemment [13] (voir également [14] [15]). Le Tableau 1 confronte les valeurs de rotation



a)  $\text{NaIO}_4$ ; b)  $\text{NaBH}_4$  dans  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; c)  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ; d)  $\text{Br}_2$ ; e)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}^+$ ; f) méthoxy-2-propène, acétone,  $\text{TsOH}$ ; g)  $\text{NaBH}_4$  dans  $\text{MeOH}$ .

Tableau 1. Comparaison des rotations optiques (à 20°, sauf indication différente)

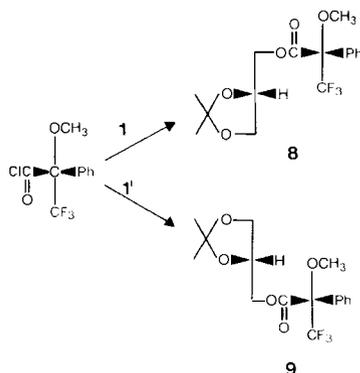
Composés	Filière L-sérine Configuration; rotations optiques	Filière D-mannitol Configuration; rotations optiques
	<b>1; R</b> (*) : $\alpha_D = -14,4^\circ$ (sans solvant) [7]: $\alpha_D^{22} = -13,2^\circ$ (sans solvant)	<b>1'; S</b> (*) : $\alpha_D = +15,14^\circ$ (sans solvant) [8]: $\alpha_D = +15,2^\circ$ (sans solvant)
	Sel de Ca de <b>3; S</b> (*) : $[\alpha]_D = -13,16^\circ$ (H <sub>2</sub> O)	Sel de Ca de <b>3'; R</b> (*) : $[\alpha]_D = +13,60^\circ$ (H <sub>2</sub> O) [14]: $[\alpha]_D = +12,9^\circ$ (H <sub>2</sub> O)
	<b>4; S</b> (*) : $[\alpha]_D = -4,79^\circ$ (sans solvant) (*) : $[\alpha]_D = -5,11^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> )	<b>4'; R</b> (*) : $[\alpha]_D = +5,01^\circ$ (sans solvant) (*) : $[\alpha]_D = +5,30^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> ) [14]: $[\alpha]_D^{26} = +4,7^\circ$ (sans solvant) [15]: $[\alpha]_D = +5,0^\circ$ (sans solvant)
	<b>5; S</b> (*) : $[\alpha]_D = -8,55^\circ$ (acétone) (*) : $[\alpha]_D = -17,4^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> ) (*) : $[\alpha]_D = -12,0^\circ$ (sans solvant) [7]: $\alpha_D^{22} = -10,1^\circ$ (sans solvant) [15]: $[\alpha]_D = -17,3^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> )	<b>5'; R</b> (*) : $[\alpha]_D = +18,1^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> ) [15]: $[\alpha]_D = +8,1^\circ$ (acétone) [13]: $[\alpha]_D = +17,5^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> )

(\*) Nos valeurs.

optique de la littérature avec les nôtres. *Dumont* et *Pfander* obtiennent des valeurs symétriques pour **5'** (à partir de **1'**) et pour **5** (à partir de la L-sérine), donc trop faibles. La valeur mesurée par *Wulff et al.* [15], reprenant et améliorant la méthode de *Baer et al.* [14], est satisfaisante; la valeur trop faible pour l'acétonide **5'** est probablement due à une impureté chimique (présence de diacétone alcool par dimérisation de l'acétone). En adoptant le mode opératoire de *Wulff et al.* pour la préparation de l'acide (*R*)-glycérique (oxydation de l'aldéhyde **6'** par Br<sub>2</sub>), de l'ester de méthyl **4'** et en procédant à l'acétonisation de **4'** avec le méthoxy-2-propène, on obtient des valeurs de rotation en accord avec celle mesurée pour **1'**. D'autre part la réduction de l'ester acétonide **5'** en **1'** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation de **1** à partir de **5** (NaBH<sub>4</sub> dans MeOH) donne un produit ayant la même valeur de rotation que le produit préparé par la voie directe (**6'** → **1'**). Les valeurs de rotation optique pour les composés de la filière D-mannitol sont donc significativement supérieures à celles des composés correspondants de la filière L-sérine. Il reste à établir la pureté optique indépendamment des mesures de rotation, tributaires de la pureté chimique.

**4. La détermination de la pureté optique des (*R*)- et (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérols (Schéma 4).** – La dérivation avec un réactif optiquement pur, avec analyse de la composition diastéréoisomérique du dérivé obtenu, permet de déterminer la pureté optique. Les acides (*S*)- et (*R*)- $\alpha$ -trifluoro- $\alpha$ -méthoxyphénylacétiques (MTPA; 'acides de *Mosher*') sont couramment utilisés [16]. Nous avons préparé les esters des (*RS*)-, (*R*)-, et (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérols (**8/9**, **8**, **9**) par réaction avec le chlorure de MTPA en milieu pyridine (rendement après isolation 94%). En CPG le mélange de diastéréoisom-

Schéma 4



mères est résolu en pics séparés jusqu'à la ligne de base (colonne capillaire *Silar 10C* de 100 m): le produit de réaction du (*RS*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol avec le chlorure de (*R*)-MTPA donne deux pics dans le rapport 1:1 (**8/9**). Le rapport de la surface des pics correspond au rapport des diastéréoisomères **8** et **9**, et aussi des énantiomères de l'acétone du glycérol si le réactif de dérivation est optiquement pur. La CPG/SM confirme que les composés élués sont bien les esters attendus.

**5. Résultats et discussion.** – D'après l'analyse par CPG le (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol issu du D-mannitol a une pureté optique d'au moins 99,4% (rapport des surfaces des pics 0,3:99,7), le (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol obtenu à partir de la L-sérine 94,4%. Les valeurs de rotation optique mesurées pour différentes longueurs d'onde sont rassemblées dans le *Tableau 2*. Les valeurs comparées pour **1** et de **1'** confirment le résultat de la CPG.

 Tableau 2. Rotations optique de **1** et **1'** à différentes longueurs d'onde (à 20°)

$\lambda$ (nm)	( <i>R</i> )- <i>O</i> -isopropylidène-1,2-glycérol (de L-sérine)		( <i>S</i> )- <i>O</i> -isopropylidène-1,2-glycérol (de D-mannitol)	
	$\alpha$ (sans solvant, $l = 0,1$ )	$[\alpha]$ ( $c = 5$ , dans MeOH)	$\alpha$ (sans solvant, $l = 0,1$ )	$[\alpha]$ ( $c = 5$ , dans MeOH)
589	-14,41°	-11,12°	+15,14°	+11,57°
578	-15,10°	-11,70°	+15,87°	+12,16°
546	-17,32°	-13,46°	+18,19°	+14,00°
436	-31,14°	-24,49°	+32,55°	+25,55°
365	-52,00°	-41,42°	+54,10°	+43,25°

La racémisation modérée que l'on constate dans la synthèse du (*R*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol se produit à l'étape de diazotation de la L-sérine. Dans l'étude générale détaillée de cette réaction par *Streitwieser* des mécanismes possibles de cette racémisation ont été examinés [18].

**6. Conclusion.** – On peut désormais se référer à la valeur de rotation optique mesurée pour évaluer la pureté optique du (*R*)- ou (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol, sachant que pour le (*S*)-*O*-isopropylidène-1,2-glycérol de pureté optique  $\geq 99,4\%$  (CPG après dérivation) les valeurs obtenues sont:  $\alpha_D^{20} = +15,14^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant) et  $[\alpha]_D^{20} = +11,57^\circ \pm 0,06^\circ$  ( $c = 5\%$ , MeOH).

La pureté optique de composés intermédiaires intéressants pour la synthèse est aussi établie [20]. Nous donnons également un mode opératoire fiable pour la préparation du (*S*)-glycérate de méthyle et de l'acétonide.

La réalisation de ce travail a été possible grâce à la collaboration des unités centrales de recherche (ZFE) de Roche Bâle. Nous remercions vivement MM. les Drs *G. Englert* et *W. Arnold* (RMN), *L. Chopard* (IR), *W. Vetter* (MS), *A. Dirscherl* (microanalyse), *M. Vecchi* (CPG), Mme le Dr. *M. Grosjean* (rotations optiques), *M.G. Oesterhelt* (CPG/MS), ainsi que leurs collaborateurs. Nous remercions tout particulièrement M. le Dr. *R. Barner* pour les fructueuses discussions et pour la lecture critique du manuscrit.

### Partie expérimentale

**Remarques générales.** La chromatographie sur couche mince (CCM) est effectuée sur plaques prêtes à l'emploi de gel de silice 60  $F_{254}$  de 0,25 mm d'épaisseur (*Merck*). Visualisation des spots: fluorescence à 254 nm (A),  $H_2SO_4$  50% (B), solution saturée de  $K_2Cr_2O_7$  dans  $H_2SO_4$  20% (C),  $KMnO_4$  2% dans  $Na_2CO_3$  à 10% (D), suivie du chauffage de la plaque. Les chromatographies préparatives sur colonne ou les filtrations sont faites sur gel de silice 60 (70–230 mesh, *Merck*). Les CPG ont été effectuées sur appareils divers, avec des colonnes capillaires de 20 m, le gaz vecteur étant  $H_2$ ; les pourcentages mentionnés ont été obtenus par intégration électronique des pics et ne correspondent pas obligatoirement à la pureté du composé. La SM a été effectuée sur un appareil *MS 9*, avec 'data system' *SS 200* de la firme *MAT* (Brème, RFA), la CPG/SM sur chromatographe *Varian*, couplé à un spectrographe *CH 7*. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil *Beckman IR-9*, position des pics d'absorption en  $cm^{-1}$ . Les spectres de RMN- $^1H$  ont été enregistrés à 80 MHz sur appareils *Bruker WP-80* ou *HX-90/15*, le solvant est  $CDCl_3$ , sauf indication différente. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au  $(CH_3)_4Si$  comme standard interne ( $= 0$  ppm), les constantes de couplage *J* en herz et les signaux désignés par *s* (singulet), *d* (doublet), *dd* (double doublet), *t* (triplet), *m* (multiplet). Les rotations optiques ont été mesurées sur un polarimètre *Perkin-Elmer 241*, l'incertitude absolue sur les mesures est de  $\pm 0,003^\circ$ .

**Préparation de l'oxo-1-sn-glycérol<sup>3)</sup> (3; S; acide L-glycérique).** A une solution refroidie au bain de glace et contenant 115,5 g de L-sérine (1,1 mol<sup>4)</sup>) et 75 g de  $H_2SO_4$  concentré dans 1,5 l de  $H_2O$ , on ajoute en agitant 68,3 g de  $NaNO_2$  dissous dans 0,75 l de  $H_2O$  (la solution est préparée au fur et à mesure) en 24 h. Puis on ajoute une solution refroidie de 60 g de  $H_2SO_4$  (au total 1,38 mol) dans 200 ml d'eau et on poursuit la diazotation avec 68,3 g de  $NaNO_2$  (au total 1,8 mol) dans les mêmes conditions. Au bout des 48 h on laisse se dégager  $N_2$  à temp. amb. pendant encore 24 h. La solution est alors concentrée au  $\frac{1}{3}$  par évaporation sous pression réduite et  $H_2SO_4$  en excès est neutralisé par addition d'une solution contenant 38 g de NaOH (0,95 mol). On précipite  $Na_2SO_4$  en versant la solution dans un mélange de 1 l de MeOH et 0,3 l d'acétone, puis on élimine la phase solide par filtration. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 154 g d'un sirop jaune pâle qui contient théoriquement 38,5 g d'eau. Le résidu est repris dans MeOH et estérifié d'après la méthode A ou B. CCM (BuOH/AcOH/ $H_2O$  4:1:1; visualisation D).  $R_T$  (sérine) 0,1;  $R_T$  (acide glycérique) 0,25.

**Préparation de l'oxo-1-O-méthyle-1-sn-glycérol (4; S; L-glycérate de méthyle).**

**Variante A:** une partie aliquote représentant 0,1 mol est prélevée et mise en solution dans 100 ml de MeOH et 75 ml d'orthoformiate de triméthyle. On ajoute 5 ml de résine échangeuse d'ions sous forme  $H^+$  (catalyseur); le ballon est surmonté d'une allonge à distiller. On fait réagir à  $60^\circ$ , de façon à distiller le formiate de méthyle formé (c'est un azéotrope à Eb  $58^\circ$  qui distille). La réaction est achevée au bout de 5 h. Le catalyseur est filtré, puis le milieu réactionnel acide est neutralisé par addition de solution de MeONa. Le composé est purifié par filtration sur une couche de silica gel avec  $CHCl_3/MeOH$  (7:3) et finalement distillé. On recueille 7,5 g (62,5%) d'un liquide incolore visqueux, Eb  $63^\circ/0,2$  Torr.  $\alpha_D^{20} = -6,11^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant),  $d = 1,276$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -4,79^\circ$  (sans solvant<sup>1)</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -5,11^\circ$  ( $c = 5,05$ ,  $CHCl_3$ ) CPG (dérivation par la BSTFA<sup>5)</sup>, colonne *SE 54*): 99,2%. IR: 3380 (OH), 1736 (C=O), 1274 et 1229 (ester), 1121 et 1066 (bandes alcool-II).  $^1H$ -RMN: 2,96 (*s*, 2 OH); 3,57 (*s*,  $CH_3O$ ); 3,89 (*d*,  $J = 3$ , 2 H-C(3)); 4,29 (*dd*,  $J = 3$  et 3, H-C(2)).  $C_4H_8O_4$ ; calc.: C 40,00, H 6,71; tr.: C 39,68, H 6,69.

<sup>3)</sup> Les composés sont désignés dans la nomenclature 'sn'-glycérol qui permet l'identification immédiate de la configuration du composé.

<sup>4)</sup> Produit *Fluka*:  $[\alpha]_D^{20} = +13,36^\circ \pm 0,06^\circ$  ( $c = 5$ , HCl 5N) (pureté optique > 99%).

<sup>5)</sup> BSTFA: *N,O*-Bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide.

*Variante B*: à la solution restante (environ 400 ml) représentative d'une mole on ajoute 5 g de TsOH (catalyseur) et 300 ml de diméthoxypropane et on chauffe à reflux pendant 18 h. Puis l'acétone formée et la plus grande partie de MeOH sont distillés à pression normale jusqu'à ce qu'il reste environ 300 ml de solution. La CCM montre qu'il n'y a plus d'acide glycérique et que la conversion en composé **5** est partiellement réalisée. CCM (AcOEt; visualisation C).  $R_f$  (**3**) 0;  $R_f$  (**4**) 0,25;  $R_f$  (**5**) 0,55.

*Préparation du (S)-glycérate de calcium*. Le (S)-glycérate de méthyl (3 g, 25 mmol) est saponifié par 0,926 g de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  d'après la méthode de Baer [14]. Après recristallisation on recueille 3 g (83,8%) de cristaux blancs. Dec. à 137–138°.  $[\alpha]_D^{20} = -13,16^\circ \pm 0,06^\circ$  ( $c = 5,02$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>6)</sup>. IR: 3240 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 1600 et 1410 ( $\text{COO}^-$ ), 1112, 1073 et 1059 (bande alcool-II).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,75 et 3,82 (*dd*, 2 H–C(3)); 4,13 (*m*, H–C(2)). ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_4$ )<sub>2</sub>Ca · 2 H<sub>2</sub>O (286,25): calc.: C 25,18, H 4,93, H<sub>2</sub>O 12,59; tr.: C 25,17, H 4,93, H<sub>2</sub>O 12,88.

*Préparation du oxo-1-O-isopropylidène-2,3-O-méthyle-1-sn-glycérol (5; S; O-isopropylidène-2,3-L-glycérate de méthyle)*. A la solution de **4** obtenue par la variante B on ajoute 400 ml d'acétone puis, la solution étant refroidie au bain de glace, 200 ml de méthoxy-2-propène (~ 2 mol) au goutte à goutte sur en 45 min. La réaction est achevée au bout de 3 h. On neutralise le milieu réactionnel avec une solution de MeONa fraîchement préparée en quantité juste nécessaire. Les solvants sont évaporés à 35° sous pression réduite, puis le résidu est repris dans l'éther de pétrole (Eb 35–45°), lavé avec une solution saturée de  $\text{KHCO}_3$ , puis avec  $\text{H}_2\text{O}$  et enfin séché ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). On purifie par distillation sur colonne Widmer sous vide de la trompe à eau. La fraction de tête est essentiellement constituée de diacétone alcool (Eb 73°/23 Torr) formée pendant l'estérification. On recueille 122 g d'un liquide incolore (76%) Eb 85°/13 Torr.  $\alpha_D^{20} = -12,0^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant);  $[\alpha]_D^{20} = -17,4^\circ$  ( $c = 3,02$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_D^{20} = -8,55^\circ$  ( $c = 1,52$ , acétone). CPG (colonne SE 54): 100%. IR: 1762 et 1738 (C=O), 1384 et 1374 ( $\text{CH}_3$  gem.), 1264 et 1211 (ester), 1107 et 1070 (éther C–O–C).  $^1\text{H-RMN}$ : 1,43 et 1,52 (2s, 2  $\text{CH}_3$  gem.); 3,79 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,07 (*dd*,  $J = 9$  et 5, 1 H–C(3)); 4,27 (*dd*,  $J = 12$  et 5, 1 H–C(3)); 4,62 (*m*, 1 H–C(2)).  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$  (160,17): calc.: C 52,49, H 7,55; tr.: C 52,34, H 7,84.

*Préparation du O-isopropylidène-2,3-sn-glycérol (1; R)*. A la solution refroidie au bain de glace de 16 g de **5** (0,1 mol) dans 150 ml de MeOH, 3 g de  $\text{NaBH}_4$  (0,079 mol) sont ajoutés par petites portions en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 30°. L'addition terminée on laisse encore réagir à temp. amb. pendant 1 h. Puis on ajoute 5 ml d'acétone et après 15 min 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Les solvants sont ensuite évaporés à 40° sous le vide de la trompe à eau. On ajoute 20 ml de solution saturée de NaCl et 5 g de NaCl solide au résidu et on extrait avec  $\text{CHCl}_3$  jusqu'à épuisement. Après séchage de la phase organique ( $\text{MgSO}_4$ ) on purifie par distillation simple (Eb 82–83°/13 Torr). On obtient 11 g d'un liquide incolore (83%).  $\alpha_D^{20} = -14,41^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant);  $[\alpha]_D^{20} = -11,12^\circ$  ( $c = 5$ , MeOH)<sup>7)</sup>. CCM (AcOEt; visualisation C).  $R_f$  (ester) 0,55;  $R_f$  (alcool) 0,40 CPG (colonne SE 54): 99,7%. IR: 3400 (OH), 1382 et 1372 ( $\text{CH}_3$  gem.), 1155, 1074 et 1056 (bande alcool-II).  $^1\text{H-RMN}$ : 1,39 et 1,45 (2s, 2  $\text{CH}_3$ ); 2,34 (s, OH); 3,52 et 3,75 (2*dd*,  $J = 10$  et 5, 2 H–C(1) ou C(3)); 3,80 et 4,06 (2*dd*,  $J = 8$  et 5, 2 H–C(1) ou C(3)); 4,21 (*m*, 1 H–C(2)).  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$  (132,16): calc.: C 54,53, H 9,15; tr.: C 54,43, H 9,37.

*Préparation du O-isopropylidène-1,2-sn-glycérol (1'; S). Voie directe*. Le di-O-isopropylidène-1,2:5,6-D-mannitol (**2**) a été préparé d'après Dehost et al. [19]. Le composé (132 g) préalablement cristallisé dans l'éther de pétrole (Eb 80–110°) est mis en suspension dans 0,6 l de  $\text{H}_2\text{O}$ , ainsi que 5 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  pulvérisé. Le métaperiodate de Na (110 g, 0,514 mol) est ajouté par petites portions, de façon que la température n'exécède pas 35°. La suspension obtenue est agitée pendant 15 min à temp. amb. puis la précipitation de  $\text{NaIO}_3$  est complétée par addition de 0,6 l de MeOH. La phase solide est séparée, lavée deux fois avec 0,2 l de MeOH et rejetée. On procède immédiatement à la réduction de l'isopropylidéneglyceraldéhyde **6'**. On tamponne par addition de 0,3 l de solution aqueuse saturée en  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ . Le milieu réactionnel étant refroidi au bain de glace, 25 g de  $\text{NaBH}_4$  (0,66 mol) sont ajoutés par petites portions en 30 min. Après 3 h d'agitation à température ambiante, l'excès de réactif est détruit par addition de 0,1 l d'acétone. Après élimination de la phase solide les solvants sont évaporés à 40° sous vide de la trompe à eau. Puis le résidu est saturé en NaCl et le composé est extrait jusqu'à épuisement avec  $\text{CHCl}_3$ . Après séchage de la phase org. ( $\text{MgSO}_4$ ) le composé est purifié par distillation simple (Eb 82°/13 Torr). On obtient 92 g d'un liquide incolore (69,7%).  $\alpha_D^{20} = +15,14^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant);  $[\alpha]_D^{20} = +11,57^\circ$  ( $c = 5$ , MeOH). CCM (toluène/AcOEt 1:1, visualisation B).  $R_f$  (diacétonide) 0,10;  $R_f$  (aldéhyde et **1**) 0,2. CPG (colonne SE 54): 100%. IR et RMN: spectres identiques à ceux de l'antipode **1**.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$  (132,16): calc.: C 54,53, H 9,15; tr.: C 54,50, H 9,06.

*Préparation du oxo-3-O-isopropylidène-1,2-O-méthyle-3-sn-glycérol (5'; R; O-isopropylidène-2,3-D-glycérate de méthyle)*. Le O-isopropylidène-1,2-sn-glyceraldéhyde (0,1 mol) est préparé de la façon décrite ci-dessus. Le groupement isopropylidène est détaché par addition de 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}_4$  2N titrisol (Merck) à 45° en 1,5 h. Le milieu est neutralisé par addition de 1 g de  $\text{CaCO}_3$  (10 mmol), le précipité de  $\text{CaSO}_4$  filtré. MeOH et l'acétone formé

6)  $[\eta]$ :  $-14,5^\circ$  ( $c = 5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ), sans référence.

7) Les résultats sont identiques (rendement et rotation optique) si l'on effectue la réduction avec  $\text{LiAlH}_4$ .

éliminés par évaporation. Puis 20 g de Br<sub>2</sub> sont ajoutés en 2 h sous agitation vigoureuse. L'estérification est effectuée d'après Wulff *et al.* [15]. Le composé obtenu est purifié par filtration sur une petite colonne de silica gel avec CHCl<sub>3</sub>/MeOH 7:3. Après élimination des solvants le résidu est mis en solution dans 100 ml d'acétone et 0,2 g de TsOH est ajouté. Le milieu réactionnel étant refroidi au bain de glace, 20 ml de méthoxy-2-propène sont ajoutés goutte à goutte en 30 min. L'isolation du composé après neutralisation est effectuée de la manière décrite pour la préparation de **5**. Le composé est purifié par distillation simple (Eb 85°/13 Torr). On recueille 10,4 g, correspondant à un rendement global de 62%.  $\alpha_D^{20} = +12,55^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant);  $[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$  ( $c = 3,07$ , CHCl<sub>3</sub>). CCM (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O 60:35:5; visualisation D):  $R_f$  (**7'**) 0,6;  $R_f$  (**4'**) 0,2;  $R_f$  (**5'**) 0,85. CPG (colonne SE 54): 100%. Les spectres d'IR et de RMN sont identiques à ceux de **5**. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (160,17): calc.: C 52,49, H 7,55; tr.: C 52,75, H 7,77.

*Préparation de l'oxo-3-O-méthyle-3-sn-glycérol (4', R; D-glycérate de méthyle)*. A 5,4 g de **5'** on ajoute 2 ml de solution aqueuse à 10% de AcOH (0,2 g de AcOH) et on fait réagir à 90°, le ballon étant surmonté d'une allonge à distiller permettant l'évacuation de l'acétone libérée. La réaction est complète après 4 h; la CCM permet de vérifier qu'il n'y a pas eu hydrolyse de l'ester. Le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'une solution de KHCO<sub>3</sub> (0,4 g dans le minimum d'eau), puis la plus grande partie de H<sub>2</sub>O est éliminée par distillation sous vide. Le résidu est repris dans 75 ml de CHCl<sub>3</sub> et la phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>). On purifie par filtration sur une petite colonne de silica gel avec CHCl<sub>3</sub>/MeOH (7:3) et le composé est finalement distillé. On recueille 3,15 g d'un liquide incolore (81%),  $\alpha_D^{20} = 6,39^\circ$  ( $l = 0,1$ , sans solvant);  $d = 1,276$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +5,01^\circ$  (sans solvant)<sup>1</sup>);  $[\alpha]_D^{20} = +5,30^\circ$  ( $c = 5,31$ , CHCl<sub>3</sub>). CCM (AcOEt; visualisation C).  $R_f$  (acétonide) 0,55;  $R_f$  (diol) 0,25. CPG (dérivation par la BSTFA<sup>5</sup>), colonne SE 54: 99,5%. Les spectres d'IR et de RMN sont identiques à ceux de **4**. C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (120,10): calc.: C 40,00, H 6,71; tr.: C 40,11, H 6,82.

*Préparation du (R)-glycérate de calcium*. A partir du (R)-glycérate de méthyle, d'après le même mode opératoire que pour l'antipode. Déc. à 138–139°.  $[\alpha]_D^{20} = +13,60^\circ \pm 0,06^\circ$  ( $c = 5\%$ , H<sub>2</sub>O). (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ca · 2 H<sub>2</sub>O (286,25): calc.: C 25,18, H 4,93, H<sub>2</sub>O 12,59; tr.: C 25,13, H 5,06, H<sub>2</sub>O 11,97.

*Préparation du O-isopropylidène-1,2-sn-glycérol (5' → 1')*. On procède à la réduction de 2 g d'ester **5'** en alcool **1'** par NaBH<sub>4</sub> d'après le même mode opératoire que celui utilisé pour l'antipode (**5** → **1**). On recueille 1,4 g (88,5%).  $[\alpha]_D^{20} = +11,46^\circ \pm 0,06^\circ$  ( $c = 5$ , MeOH). CPG (colonne capillaire OV<sub>1</sub>): 99,5%. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (132,16): calc.: C 54,53, H 9,15; tr.: C 54,38, H 9,23.

*Préparation du (R)-trifluoro-3,3,3-méthoxy-2-phényl-2-propionate de [(RS)-diméthyl-2,2-dioxolanne-1,3-yl-4]méthyle (8/9)*. A une solution de chlorure de l'acide (R)-MTPA fraîchement préparée à partir de 468 mg (2 mmol) de l'acide (*cf.* Mosher *et al.* [16]) dans 3 ml de pyridine sèche, on ajoute sous agitation 200 mg (1,51 mmol) de (RS)-O-isopropylidène-1,2-glycérol dissous dans 1 ml de pyridine. On laisse réagir à température ambiante pendant 2 h. La CCM effectuée après 1 h montre que la réaction est achevée. La pyridine est éliminée par distillation, le résidu est repris dans l'éther et la solution est versée sur de la glace pilée. Puis la phase aqueuse est séparée et extraite 3 fois à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Après distillation du solvant on recueille 494 mg de produit analytiquement pur (94% de la quantité théorique). CPG: a) colonne SE 54, un pic de 99,6%; b) colonne capillaire Silar 10C, 100 m, Ø 0,3 mm, gaz vecteur H<sub>2</sub> (0,5 m/s): 2 pics dans le rapport 1:1.

*Préparation du (R)-trifluoro-3,3,3-méthoxy-2-phényl-2-propionate de [(S)-diméthyl-2,2-dioxolanne-1,3-yl-4]méthyle (8)*. Le composé est obtenu de la manière décrite précédemment, à partir du (R)-O-isopropylidène-1,2-glycérol (**1**) et du chlorure de (R)-MTPA. On distille le produit à 120°/0,1 Torr dans un ballon de Hickmann miniature. CPG: a) colonne SE 54: 1 pic de 99,6% b) colonne Silar 10C: le pic principal correspond au pic élué en premier du mélange de diastéréoisomères **8/9** précédent. CCM (Et<sub>2</sub>O, visualisation: A et D).  $R_f$  (**1**) 0,3;  $R_f$  (**8**) 0,65. IR: 2850 (OCH<sub>3</sub>); 1755 (C=O); 1493, 1588, 1560 (arom.); 1382, 1373 (CH<sub>3</sub> géom.); 1254, 1124, 1108 (ester); 1083, 1058 (F<sub>2</sub>C); 766, 718, 698 (benzène monosubstitué). <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz): 1,36 et 1,39 (2s, 2 CH<sub>3</sub>); 3,61 (m, CH<sub>3</sub>O); 3,77 et 4,07 (2dd, système ABC,  $J_{AC} = 10$ ,  $J_{AB} = 5$ , 2 H-C(1)); 4,32 et 4,43 (2dd, système ABC,  $J_{BC} = 10$ ,  $J_{AB} = 5$ , 2 H-C(3)); 4,38 (m, système ABC,  $J = 5$ , H-C(2)); 7,44 (m, 5 H, arom.). SM: 189 (100), 333 (78, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>). C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub> (348,32): calc.: C 55,17, H 5,50; tr.: C 55,31, H 5,62.

*Préparation du (R)-trifluoro-3,3,3-méthoxy-2-phényl-2-propionate de [(R)-diméthyl-2,2-dioxolanne-1,3-yl-4]méthyle (9)*. Identique de celle de **8**. CPG: a) colonne SE 54: 1 pic de 99,6%; b) colonne Silar 10C: le pic principal correspond au 2<sup>e</sup> pic élué du mélange de diastéréoisomères **8/9**. <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz): 1,33 et 1,38 (2s, 2 CH<sub>3</sub>); 3,57 (m, CH<sub>3</sub>O); 3,75 et 4,05 (2dd, système ABC,  $J_{AC} = 10$ ,  $J_{AB} = 5$ , 2 H-C(3)); 4,28 et 4,44 (2dd, système ABC,  $J_{BC} = 10$ ,  $J_{AB} = 5$ , 2 H-C(1)); 4,37 (m, système ABC,  $J = 5$ , H-C(2)); 7,43 (m, 5 H, arom.). Le spectre est peu différent de celui du diastéréoisomère **8**. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub> (348,32): calc.: C 55,17, H 5,50; tr.: C 55,13, H 5,43.

*Dérivation de 1/1', 1 et 1' et analyse par CPG de 8/9, 8 et 9 sans isolation.* L'isopropylidène glycérol à analyser (2 mg) est mis en solution dans 100 µl de pyridine; 10 mg de chlorure de (R)-(+)-MTPA sont ajoutés. On laisse réagir pendant la nuit à temp. amb. Le mélange réactionnel est injecté directement sur une colonne capillaire *Silar 10C* (l = 100 m, Ø 0,3 mm; gaz vecteur H<sub>2</sub> à 0,5 m/s). La résolution en pics séparés jusqu'à la ligne de base est obtenue. Le *O*-isopropylidène-1,2-glycérol racémique donne 2 pics de même surface. La CPG/SM confirme que les composés élués sont bien les esters attendus.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] a) E. Baer, J. Maurukas, M. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 152; b) E. Baer, H. C. Stancer, *ibid.* **1952**, *74*, 158; c) E. Baer, A. Kindler, *Biochemistry* **1962**, *1*, 518; d) R. Hirt, R. Berchtold, *Pharm. Acta Helv.* **1958**, *33*, 349.
- [2] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275.
- [3] T. Kitahara, K. Mori, R. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3021.
- [4] a) W. L. Nelson, T. Burke, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3641; b) D. E. McClure, E. L. Engelhardt, K. Mensler, S. King, W. S. Saadri, J. R. Huff, J. J. Baldwin, *ibid.* **1979**, *44*, 1826.
- [5] G. Hirth, R. Barner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1059.
- [6] P. Hadvary, H. R. Baumgartner, *Thromb. Res.* **1983**, *30*, 143.
- [7] C. M. Lok, J. P. Ward, D. A. van Dorp, *Chem. Phys. Lipids* **1976**, *16*, 115.
- [8] H. Eibl, *Chem. Phys. Lipids* **1981**, *28*, 1.
- [9] M. E. Jung, T. J. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6304.
- [10] S. Takano, H. Numata, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1982**, *19*, 327.
- [11] The *Merck Index*, publisher *Merck & Co. Inc.*, 8th edn.
- [12] a) H. O. L. Fischer, E. Baer, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 622; b) E. Baer, H. O. L. Fischer, *J. Biol. Chem.* **1939**, *128*, 463; c) E. Baer, H. O. L. Fischer, *ibid.* **1939**, *128*, 287.
- [13] R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 814.
- [14] E. Baer, J. M. Grosheintz, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2607.
- [15] G. Wulff, A. Sarhan, J. Gimpel, E. Lohner, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3364.
- [16] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [17] H. A. Staab, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1284.
- [18] A. Streitwieser, Jr., *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 861.
- [19] J. L. Debost, J. Gelas, D. Horton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1381.
- [20] D. Seebach, M. Coquoz, *Chimia* **1985**, *39*, 20.