

*Emploi du bromure de vinylmagnésium
pour la synthèse de molécules
marquées au ^{14}C :*

*Nouvelle méthode
de préparation de glycérol ^{14}C -1
et d'acide glycérique ^{14}C -1**

L. PICHAT, M. HERBERT et F. AUBERT

Service des Molécules Marquées — C.E.N. — Saclay
B.P. N° 2 — Gif-sur-Yvette (S. et O.), France

SUMMARY

Acrylic acid $1\text{-}^{14}\text{C}$ is obtained with an 80 % yield by carbonation of vinylmagnesium bromide. In disagreement with the literature it has been found that LiAlH_4 reduction of acrylic acid does not give rise to allyl alcohol but mainly to n-propanol. By successive additions of bromine and diazomethane acrylic acid $1\text{-}^{14}\text{C}$ yields methyl 2-3 dibromo propionate. Reduction by $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ at -80°C provides 2-3 dibromo propanol which is converted into 2-3 diacetoxy-propanol $1\text{-}^{14}\text{C}$. Saponification followed by partition chromatography gives glycerol $1\text{-}^{14}\text{C}$ overall yield 35 % calculated on $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$. Glyceric acid $1\text{-}^{14}\text{C}$ is obtained with an overall yield 43 % based on $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ from methyl 2-3 dibromopropionate $1\text{-}^{14}\text{C}$.

RÉSUMÉ

La carbonatation du bromure de vinylmagnésium par $^{14}\text{CO}_2$ fournit l'acide acrylique ^{14}C -1 avec un rendement radioactif de 80 %. Contrairement aux données de la littérature, la réduction de l'acide acrylique par LiAlH_4 fournit de manière prépondérante le n-propanol et non pas l'alcool allylique. L'acide acrylique ^{14}C -1 est transformé en dibromo-2-3 propionate de méthyle ^{14}C -1 par additions successives de brome et diazométhane. Par réduction par le mélange $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$ à -80°C , on obtient le dibromo-2-3 propanol ^{14}C -1

* Reçu le 4 février 1965.

qui est transformé en diacétoxy-2-3 propanol ^{14}C -1. La saponification suivie de purification par chromatographie de partage donne le glycérol ^{14}C -1 avec un rendement global de 35 % basé sur $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$. L'acide glycérique ^{14}C -1 est obtenu avec un rendement de 43 % basé sur $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ à partir du dibromo-2-3 propionate de méthyle ^{14}C -1.

On connaît l'importance biologique du glycérol et de l'acide glycérique; d'où l'intérêt de disposer de techniques permettant l'introduction de ^{14}C dans ces molécules. Des méthodes de synthèses de ces polyols marqués au ^{14}C ont déjà été décrites et rassemblées dans le livre [1]. Très récemment, une méthode améliorée a été décrite [2] pour la préparation d'acide glycérique ^{14}C -1. Néanmoins, surtout dans le cas du glycérol, les méthodes publiées sont longues et le rendement final par rapport au ^{14}C mis en jeu, est faible.

Nous nous sommes proposés d'étudier une méthode plus simple, susceptible de fournir un rendement meilleur. Il nous a semblé que l'acide acrylique ^{14}C -1 [I] constituerait une bonne matière première. En effet, depuis la découverte de NORMANT [16], on pouvait espérer obtenir [I] avec un bon rendement par carbonatation à l'aide de $^{14}\text{CO}_2$ du bromure de vinylmagnésium.

Nous avons étudié la transformation de l'acide acrylique ^{14}C -1 [I] en glycérol et acide glycérique par deux voies : l'une par l'intermédiaire de l'alcool allylique ^{14}C -1 (Méthode A), l'autre via le dibromo-2-3 propanol-1 (Méthode B). Disons tout de suite que la méthode A n'a pas été satisfaisante.

ACIDE ACRYLIQUE ^{14}C -1 [I]

La formation de [I] par action du chlorure de vinylmagnésium en solution dans le tétrahydrofurane (T.H.F.) sur la neige carbonique en grand excès a été décrite avec un rendement de 48 % [3, 16, 23]. La carbonatation du bromure de vinylmagnésium dans le T.H.F. avec la quantité équimoléculaire de $^{14}\text{CO}_2$ a été rapportée [4], mais sans indication de rendement.

Nous avons repris l'étude de cette carbonatation à -20°C , avec un défaut de CO_2 , avec le chlorure et le bromure de vinylmagnésium, en opérant sur une rampe à vide, selon [5].

Nous avons constaté le rôle important joué par la pureté du magnésien. Quand la solution de magnésien contient de l'halogénure de vinyle en excès, le rendement en acide acrylique [I] diminue fortement. Outre [I], il se forme un produit acide de masse moléculaire plus élevée comme nous l'a montré l'analyse en C.P.V.

Pour obtenir un tel magnésien, exempt d'halogénure de vinyle, nous avons été amenés :

- 1) à utiliser de préférence le bromure de vinyle, car sa réaction avec le magnésium est beaucoup plus rapide et plus complète que celle du chlorure. De

TABLEAU I. Chromatographie en phase vapeur (C.P.V.) colonnes utilisées

- A — Glycérol à 25 % sur « célite »
 l = 2 m, gaz vecteur He, 3 l/heure
- B — « Hallcomid » * solide à 20 % sur « célite »
 l = 2 m, gaz vecteur He, 3,2 l/heure
- C — « Réoplex » 400 * à 25 % sur « célite »
 l = 2 m, gaz vecteur He, 2,4 l/heure

	Temps de rétention en minutes			
	Colonne A à 95°	Colonne A à 110°	Colonne B à 95°	Colonne C à 185°
T.H.F.	1,6	1,5		
Alcool méthylique	3,4		2,8	
Acrylate de méthyle ...			4,1	
Acide acrylique				10,5
Acide propionique				7,3
Chlorure d'acryloyle ...				1,6
Propanol	4	3,2	8,7	
Alcool allylique	5,5	4,5	10,6	
Eau	26	21	2,2	

* « Hallcomid » : nom commercial. The C. P. Hall Co. (Illinois).

* « Reoplex » 400 : The Geigy Co. Ltd. Thodes, Middleton, Manchester (England).

Ces résultats nous ont amenés à essayer la réduction par LiAlH_4 de l'acrylate de méthyle et du chlorure d'acryloyle dans lesquels il est connu que les fonctions ester et chlorure sont plus réactives vis-à-vis de LiAlH_4 que la fonction carboxyle.

L'acrylate de méthyle commercial nous a donné un mélange contenant surtout du propanol, très peu d'alcool allylique et de l'acrylate non réduit (voir tableau II).

La réduction par LiAlD_4 du chlorure d'acryloyle [IV] a déjà été utilisée [10] pour la préparation d'alcool allylique D_2 -1. Dans nos essais, en opérant avec du chlorure d'acryloyle commercial et la quantité stœchiométrique de LiAlH_4 , la réduction se fait dans le sens désiré : formation de II ne contenant que des traces de propanol. Il ne reste que très peu d'acide non réduit. Le tableau II montre également qu'en opérant avec un excès de réducteur, il y a formation de propanol. Ainsi, pour cette réduction, il est nécessaire de connaître exactement la quantité de IV à réduire. La préparation de IV peut se faire par action de divers chlorures d'acides sur l'acide acrylique ou son sel de sodium. La difficulté est dans la séparation quantitative de IV du mélange réactionnel ainsi que sa détermination quantitative quand on travaille sur 5-10 millimoles.

TABLEAU II. Réduction de $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CO} - \text{R}$ par LiAlH_4

	Solvant	LiAlH_4 millimole	Concen- tration	Mode opéra- toire	Temps	Tempé- rature	Produit de réduction			Produits acides non réduits		
							Alcool allylique % du mélange	n-propanol % du mélange	Acide acrylique % du mélange	Acide propionique % du mélange		
Acide $\text{R} = -\text{OH}$												
10 mM	éther	12 mM	0,12 molaire	A	4 heures	25°	10	90				
10 mM	éther	8 mM	0,25 molaire	A	4 heures	0°	10	90				
50 mM	éther	45 mM	0,10 molaire	B	4 heures	0°	17	83				
50 mM	éther	40 mM	0,10 molaire	B	4 heures	0°	25	75				
10 mM	éther	7,5 mM	0,10 molaire	B	3 heures	-35°	33	67	33	67		
10 mM	éther	7,5 mM	0,10 molaire	B	3 heures	-45°	25	75	25	75		
10 mM	éther	7,5 mM + 7,5 AlCl_3	0,30 molaire	B	2 heures	-80°	50	50			Acide non réduit	
Ester $\text{R} = \text{OCH}_3$												
5,5	T.H.F.	6 mM	0,20 molaire	B	4 heures	50°	0	100				
5,5	T.F.T.P.*	3 mM	0,20 molaire	A	3 heures	25°	traces	>99			Ester non réduit	
5,5	T.F.T.P.*	3 mM	0,20 molaire	B	1 heure	40°	traces	>99			Ester non réduit	
8,8	éther	10 mM	0,12 molaire	B	4 heures	25°	traces	>90			Ester non réduit	
Chlorure $\text{R} = \text{Cl}$												
10 mM	éther	5 mM	0,10 molaire	B	3 h. 30	-40°	>99	traces			Traces d'acide	
10 mM	éther	10 mM	0,10 molaire	B	3 h. 30	-40°	75	25			Pas d'acide	

A = Addition du dérivé acrylique au réducteur LiAlH_4 .B = Addition inverse : LiAlH_4 ajouté au dérivé acrylique à réduire.

* = T.F.T.P. : tétrahydrofur-oxytétrahydropyranne.

TABLEAU III. Rf approximatifs de chromatographie en couche mince (C.C.M.)

Produit	Solvant de développement		
	n-propanol 70 NH ₄ OH à 20 % 30 Support non activé	C ₆ H ₆ Support activé	C ₆ H ₆ Acétate d'éthyle 4 Support activé
Acide acrylique [I]	0,47	0,1	0,67
Acide Dibromo 2-3 propio- nique [V]	0,60	0,1	0,70
Dibromo-2-3 propionate de méthyle [VI]	0,82	0,78	0,95
Dibromo-2-3 propanol-1 [VII]	0,87	0,27	0,69
Glycérol [III]	0,55	0	0
Acide glycérique [VIII] . . .	0,22	0	0
Glycérate de méthyle [IX] .	0,58		

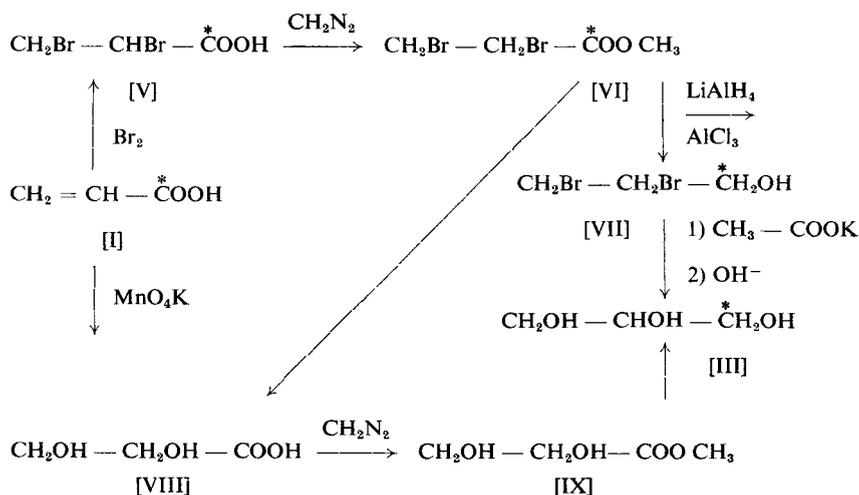
— Le support utilisé est du « Kieselgel G » (E. Merck — Darmstadt, Allemagne).

— Dans le cas du solvant 1, le support est laissé 24 heures à l'air avant utilisation. Dans le cas des solvants 2 et 3, il est séché et activé à l'étuve 1 heure à 110° C.

— Les révélateurs utilisés sont :

- une solution de MnO₄K N qui donne une tache jaune sur fond rose pour tous les produits,
- une solution d'acide périodique et une d'acétate de benzidine qui donnent une tache jaune sur fond bleu pour III, VIII et IX.

Méthode B.



Pour protéger la double liaison de [I], nous avons essayé l'hydroxylation en acide glycérique [VIII] et l'addition de brome en acide dibromo 2-3 propionique [V]. Pour l'hydroxylation de [I] nous avons d'abord utilisé le mélange $\text{H COOH} - (\text{H}_2\text{O}_2 : 30 \text{ volumes})$; la quantité de [VIII] formé ainsi, est très faible, seulement quelques %. Il est vraisemblable qu'il faut de l'eau oxygénée plus concentrée comme cela a été fait pour certains acides α éthyléniques [12] où H_2O_2 employé est à 90 %. Puis nous avons utilisé l'hydroxylation par MnO_4K en milieu neutre. Le rendement de l'hydroxylation est de 70 %. Un essai faiblement actif nous a donné le même résultat. Cependant, le produit contient une impureté radioactive importante, impureté mise en évidence par C.C.M. et enregistrement de la radioactivité le long du chromatogramme. C'est pourquoi cette méthode n'a pas été retenue pour la synthèse de l'acide glycérique ^{14}C -1.

La réduction de l'acide glycérique [VIII] par LiAlH_4 dans l'éther a été essayée. Il ne se forme pratiquement pas de glycérol [III]; la C.C.M. après réduction, ne donne que la tache correspondant à [VIII] non réduite. De même, en estérifiant [VIII] par le diazométhane la réduction de l'ester [IX] ne se fait pas. Il est vraisemblable que par suite de l'insolubilité du complexe intermédiaire formé, la fonction acide ou carbomethoxy échappe à la réduction.

Ainsi l'hydroxylation de [I] permet d'obtenir l'acide glycérique [VIII] mais ne constitue pas un intermédiaire valable pour la préparation du glycérol. La bromuration de [I] dans l'éther anhydre se fait rapidement et quantitativement, de même que l'estérification de l'acide [V] par le diazométhane. La réduction de [VI] en dibromo propanol par LiAlH_4 dans l'éther à -80° , est trop énergique. L'ester est entièrement réduit et partiellement déshalogéné. Il se forme un mélange de propanol, alcool allylique et dibromo-2-3 propanol. Ce résultat est à rapprocher de celui décrit dans [13] : préparation d'alcools α β dibromes.

Par contre, la réduction de [VI] selon [14], par un mélange $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ à -80° , conduit au dibromo-2-3 propanol [VII] avec un bon rendement (90 %). Les deux bromes vicinaux ne sont pas touchés. La C.C.M. de [VII] montre que le produit ne contient que peu d'impuretés et il peut être utilisé sans purification. Il faut remarquer que dans les mêmes conditions, la réduction de l'acide [V] donne un rendement en dibromo propanol bien plus faible: 20-25 %. Le dibromo propanol est transformé en diacétine par chauffage à reflux avec une solution acétique d'acétate de potassium anhydre. La diacétine est ensuite saponifiée par la soude.

Un dosage du glycérol [22] dans le produit brut donne un rendement de 40 à 50 % par rapport au carbonate de départ. La mesure de la radioactivité donne un résultat concordant. La C.C.M. ne montre que peu d'impuretés ainsi que son radiochromatogramme.

Le traitement de l'acide [V] par l'acétate de potassium anhydre dans l'acide acétique suivi de saponification, donne l'acide glycérique [VIII]. Le

rendement chimique est du même ordre que par l'hydroxylation directe (70 %) de l'acide acrylique. La C.C.M. montre que l'acide obtenu est sensiblement plus pur que par hydroxylation. Aussi, c'est cette dernière méthode qui a été utilisée pour synthétiser l'acide glycérique $^{14}\text{C-1}$.

Purification des produits [III] et [VIII].

Ce dernier, ainsi que le glycérol, après élimination des ions Br^- par traitement Ag_2O et déminéralisation par action d'une suspension de résine Dowex 50 X-12 sont purifiés par une chromatographie de partage sur colonne (voir partie expérimentale).

Le rendement en glycérol purifié par rapport au $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ est de 35 %, celui en acide glycérique purifié de 43 %.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Essai de réduction d'acide acrylique, acrylate de méthyle, chlorure d'acryloyle par LiAlH_4 .

Le produit à réduire est traité comme il est indiqué dans le tableau II. Après hydrolyse par H_2O , la couche étherée est analysée en C.P.V., la couche aqueuse acidifiée au rouge congo est extraite par l'éther et la solution étherée est analysée en C.P.V.

Chlorure d'acryloyle.

A 5 cc de chlorure de sebacoyl, sont ajoutés 10 mM d'acide acrylique ou son sel de sodium sec; le mélange est chauffé à 140-150°, 2 heures. Puis le chlorure d'acryloyle formé est distillé par chauffage à 100° sous 15 mm et recueilli dans un piège à -80° .

Bromure de vinyl magnésium.

Le bromure de vinyle a été préparé selon [15] à partir de dibromoéthane. Au lieu de le recueillir directement dans le T.H.F., il est d'abord jaugé à l'état gazeux puis transféré sur rampe à vide dans du T.H.F. contenant du magnésium en excès. La réaction démarre rapidement. Il est nécessaire de refroidir au début. La quantité de T.H.F. est telle que le titre du magnésium est de 0,5 à 0,6 N. Quand la concentration est plus élevée, la solution se prend en gel. Le magnésien conservé en atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière, est stable plusieurs semaines. Le T.H.F. employé distillé sur KOH d'abord est distillé ensuite sur LiAlH_4 . Il est à nouveau redistillé sur LiAlH_4 , sur la rampe à vide juste avant emploi. Le titrage du magnésien est fait par acidimétrie.

Acide acrylique $^{14}\text{C-1}$.

Le $^{14}\text{CO}_2$ obtenu par acidification de 10 mM de $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (100m Ci, activité spécifique 10,1 mCi/mM) est recueilli dans 11 mM de bromure de

vinylmagnésien (solution 0,5 N dans le T.H.F.) et laissé à réagir à -20°C pendant 20 min. Appareillage et technique sont ceux décrits antérieurement dans [5].

Après carbonatation, le mélange est hydrolysé à -20°C d'abord par 10 cc d'eau puis par 5 cc de H_2SO_4 6 N. L'acide acrylique ^{14}C -1 est extrait en continu à l'éther pendant 12 heures en présence de 5 mg d'hydroquinone.

Dans les essais à blanc [I] était titré par la soude directement dans la solution étherée. Pour la synthèse active, une fraction aliquote de la solution étherée de [I] et dissoute dans 100 cc de diméthylformamide et l'activité de cette solution est mesurée; ce qui nous a donné une activité totale de 82 mCi, résultat qui correspond au rendement chimique.

L'enregistrement de la C.C.M. de cette solution, donne un pic radioactif de même R_F que celui donné par un échantillon témoin [I]. Il n'y a que des traces d'impuretés radioactives (moins de 2 à 3 %).

Cette solution étherée est séchée sur « Tamis Moléculaire » type 4A¹. En effet, la bromuration de [I] conduit à un acide dibromopropionique moins pur, quand elle est faite en présence d'humidité.

Acide dibromo 2-3 propionique ^{14}C -1 [V].

La solution étherée de I est concentrée à température ambiante sous vide partiel jusqu'à 10 cc environ. Sous agitation, 0,6 cc (11 mM) de brome sec est ajouté en trois fois. Lors des 2 premières additions, la décoloration est rapide. Après la troisième, la coloration jaune du brome persiste. L'agitation est poursuivie pendant 1 heure.

Dibromo 2-3 propionate de méthyle ^{14}C -1 [VI].

La solution étherée de [V] est refroidie au bain de glace. Sous agitation, une solution titrée étherée sèche de diazométhane est ajoutée lentement. Au début, le diazométhane réagit avec l'excès de brome et la solution devient incolore, puis l'addition est poursuivie jusqu'à coloration jaune persistante. L'agitation est poursuivie 3 heures. Environ 20 mM sont employés.

Dibromo 2-3 propanol ^{14}C -1 [VII].

La solution étherée de [VI] est concentrée à température ambiante sous vide partiel jusqu'à 10 cc. Puis elle est refroidie à -80° par un bain « d'éthylglycol » « carboglace ».

La solution réductrice est obtenue en mélangeant juste avant usage 50 cc d'une solution étherée molaire de AlCl_3 et 100 cc d'une solution 0,5 molaire de LiAlH_4 . Il se forme parfois un léger trouble. La solution est alors titrée par acidimétrie. La quantité utilisée correspond à 10 mM de LiAlH_4 , ce qui fait un excès de 100 à 150 % de réducteur. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à la solution d'ester, puis le mélange est agité 3 heures à -80° .

¹ Union Carbide.

On hydrolyse par addition d'éther saturé d'eau toujours à -80° . Enfin la solution est extraite pendant 24 heures en continu par l'éther. Le produit est identifié par C.C.M.

Glycérol ^{14}C -1 [III].

La solution étherée précédente est concentrée à 10 cc à température ambiante sous vide partiel. 25 cc de $\text{CH}_3\text{-COOH}$ et 4 g de CH_3COOK fraîchement fondu y sont ajoutés, et le mélange est porté à reflux 15 heures. Au début un peu d'acide acétique est distillé pour entraîner le reste d'éther. La solution acétique est concentrée sous vide à température ambiante. Il est nécessaire de bien éliminer CH_3COOH sinon la saponification suivante nécessite beaucoup de soude.

Le résidu est repris par 50 cc de soude 2N, et porté 6 heures à reflux.

L'hydrolyse est effectuée dans un ballon en acier inoxydable, ce qui évite la formation d'un gel de silice qui se produirait en opérant avec un ballon en verre Pyrex; gel d'où il est difficile d'extraire le glycérol.

Après refroidissement, on ajoute 1 g d'hydroxyde d'argent, agite 1 heure, puis filtre le précipité. Au filtrat est additionné 200 milli-équivalents de résine échangeuse Dowex 50 X 12 sous forme H^+ en suspension dans 200 cc d'eau, on agite 1 heure et filtre la résine. La solution est concentrée sous vide à froid jusqu'à 5 cc. Elle est légèrement jaune. A ce stade, l'activité totale est de 51 mCi.

La C.C.M. ne donne qu'une tache révélée par la benzidine, et un pic radioactif correspondant au R_f du glycérol. La chromatographie sur papier Whatman n° 1 dans le mélange n-butanol-acide acétique-eau (4-1-5 en volume) montre une légère impureté radioactive de R_f supérieur à celui du glycérol.

Purification du glycérol par chromatographie de partage.

Le support utilisé pour la chromatographie est la « Célite 545 » tamisée à « 100-150 mesh », lavée par HCl 5N, puis à l'eau, enfin au méthanol et séchée.

L'éluant est la phase supérieure du mélange n-butanol-acide acétique-eau (4-1-5 en volume). La colonne (\varnothing 3 cm, h = 90 cm) est remplie de « Célite » empâtée avec la phase aqueuse inférieure du mélange précédent, puis équilibrée en faisant passer dans la colonne l'éluant (phase supérieure) pendant 24 heures avant l'emploi. La solution de glycérol, concentrée à 5 cc est placée sur la colonne. L'élution est faite avec un débit de 40-45 cc/heure. L'éluat est recueilli automatiquement dans des tubes à essais à raison de 3 tubes à l'heure.

Au début, apparaît une impureté de R_f supérieure à celui du glycérol en chromatographie sur papier Whatman n° 1. Le glycérol pur est élué dans les fractions 83 à 105. A la fin apparaît une impureté de R_f faible qui n'est pas étudiée.

Les fractions contenant le glycérol pur sont rassemblées puis concentrées sous vide. Le glycérol ^{14}C -1 (35 mCi) est ensuite stocké à -25°C en tubes scellés sous vide, en solution aqueuse (approximativement : 1 mCi par 1 cc). La teneur en glycérol est déterminée colorimétriquement [22], activité spécifique : 10 mCi/mM, en accord avec l'activité spécifique de $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ de départ. La pureté radioactive est déterminée par radiochromatographie en C.C.M. (voir tableau III) ainsi que par chromatographie sur papier Whatman n° 1 dans différents solvants (voir tableau IV).

TABLEAU IV. Rf de chromatographie sur papier

Solvant	Rf glycérol	Rf acide glycérique
n-butanol-acide acétique-eau 4-1-5 en volumes	0,46	0,53
n-propanol-ammoniaque à 20 % 70-30 en volumes	0,65	0,41
t-butanol-méthyléthylcétone-acide formique-eau 40-30-15-15 en volumes	0,55	0,47
Phénol-eau 80-20 en volumes	0,76	*

* Dans le cas de l'acide glycérique, le Rf dépend de la quantité de produit mise sur le chromatogramme.

Acide glycérique ^{14}C -1 [VIII].

A la solution étherée de [V], 30 cc de $\text{CH}_3\text{-COOH}$ sont ajoutés. L'éther est entraîné par distillation de 5 cc de $\text{CH}_3\text{-COOH}$. On additionne 4 g de $\text{CH}_3\text{-COOK}$. On opère ensuite comme il a été dit pour le glycérol.

En partant de 10 mCi de $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$, on obtient 6,5 mCi d'acide glycérique brut. En C.C.M., on n'observe qu'une seule tache révélée par la benzidine, mais plusieurs pics radioactifs. La chromatographie sur papier Whatman n° 1 avec le même système de solvants que ceux employés pour le glycérol, met en évidence également plusieurs faibles pics radioactifs (tableau IV), en plus de l'acide glycérique.

La purification est effectuée par chromatographie de partage dans les mêmes conditions que le glycérol. Au cours de cette chromatographie, il a y estérification partielle de l'acide glycérique par le butanol. La fraction estérifiée est récupérée par saponification.

On récupère : 4,3 mCi d'acide glycérique radioactivement pur, d'activité spécifique : 1 mCi/mM.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organic Synthesis with Isotopes. Interscience Publishers. Vol. I, p. 144 et 931.
2. ASHWORTH, J. M. — *J. Chemical Society*, p. 2563 (1963).
3. RAMSDEN, H. E., LEEBRICK, J. R., ROSENBERG, S. D., MILLER, E. H., WALBURN, J. J., BALINT, A. E. et CSERR, R. — *J. Org. Chem.*, **22** : 1602 (1957).
4. GENSLER, W. J. et KOCHLER, W. R. — *J. Org. Chem.*, **27** : 2754 (1962).
5. BARET, C. et PICHAT, L. — *Bull. Soc. Chim. France*, **18** : 580 (1951).
6. BENEDICT, G. E. et RUSSELL, R. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **73** : 5444 (1951).
7. BERGSTEINSON, I., EVANS, J. W. et SCHERBLI, J. R. — *C. A.*, **44** : 5381 (1950); *U. S. P.*, **2**, 500, 599 (1950).
8. MÜGDAN, M. et YOUNG, D. P. — *J. Chem. Soc.*, 2988 (1949).
9. SULIMA, L. V. — *Zh. Obshch. Khim.*, **32** : 307 (1962); *C. A.*, **57** : 12302a (1962).
10. SCHNETZ, R. D. — *J. Org. Chem.*, **24** : 297 (1959).
11. MILLER, DESSERT et ANDERSON. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **70** : 502 (1948).
12. ENGLISH et GREGORY. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **69** : 2120 (1947).
13. MC BEE, E. T., PIERRE, O. R. et SMITH, D. D. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **76** : 3725 (1954).
14. NYSTROM, R. F. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **81** : 610 (1959).
15. KOGERMAN, P. N. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **52** : 5062 (1930).
16. NORMANT, H. — *Bull. Soc. Chim. France* : 728 (1957).
17. PAJARO, G. et VALVASSORI, A. — *Gazz. Chim. Italiana*, **92** : 1446 (1962).
18. HOCHSTEIN, F. A. et BROWN, W. G. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **70** : 3484 (1948).
19. BAILEY, W. J. et HERMES, M. E. — *J. Org. Chem.*, **29** : 1254 (1964).
20. JORGENSEN, M. J. — *Tetrahedron Letters*, **13** : 559 (1962).
21. BOHLMANN, F., ENKELMANN, R. et PLETTNER, W. — *Chem. Ber.*, **97** : 2118 (1964).
22. POHLE, W. D., MEHLENBACHER, V. C. et COOK, J. H. — *Oil and Soap*, **22** : 115 (1945).
Quantitative Organic Analysis via Functional Groups, par S. SIGGIA, p. 8. John Wiley and Sons, N. Y. (1949).
23. NORMANT, H. et MAITTE, P. — *Bull. Soc. Chim.*, p. 1439 (1956).