

## ANTIBIOTIQUES MACROLIDES. SYNTHÈSE D'AVERMECTINES FLUORÉES.

CHRISTOPHE BLIARD, FRANCISCA CABRERA ESCRIBANO, PAL HERCZEGH,  
GABOR LUKACS, ALAIN OLESKER et PIERRE SARDA

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190  
Gif-sur-Yvette)

Les avermectines constituent un groupe d'antibiotiques macrolides ayant une activité antiparasitaire extrêmement puissante. Avermectine- $B_{1a}$  se trouve en développement chez Merck (USA) comme insecticide. Des études de type structure-activité ont montré que l'activité biologique de l'avermectine- $B_{1a}$  monosaccharide 2 et celle de l'aglycone 3 n'était, respectivement, que de 25% et de 5% de 1. Ces observations nous ont conduit à entreprendre un programme de recherche dont le but est l'amélioration des propriétés de l'avermectine- $B_{1a}$  1 par la modification de l'environnement de la liaison glycosidique entre les deux unités d'oléandrose. Dans le but de renforcer cette liaison glycosidique, sans perturber le volume de la molécule, un atome de fluor a été stéréospécifiquement introduit en position  $C-2''\beta$  et  $C-2''\alpha$ . La synthèse du C-2-gem-difluoro oléandrose a été également réalisée en vue de l'introduction de deux atomes de fluor en position  $C-2''$  de 1.

