

SYNTHESE DE MACROLIDES PAR METATHESE.

Didier VILLEMINE*

Laboratoire de Chimie Organique ERA N° 127
Université P. et M. Curie ,4 Place Jussieu
75005 PARIS, France.

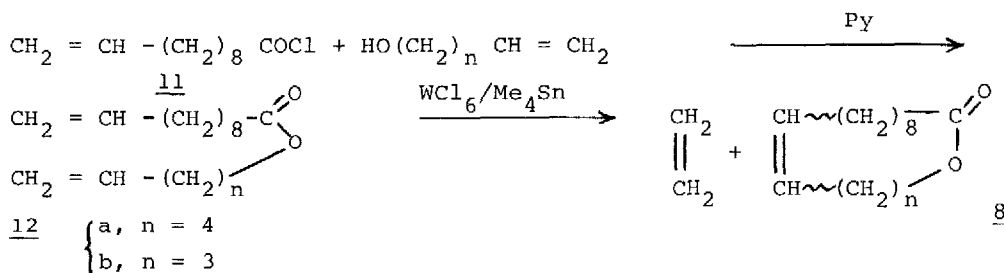
*Adresse actuelle : I.C.S.N., CNRS
91190 GIF sur YVETTE, France.

Abstract : Two syntheses of macrolides via olefin metathesis are presented. The first (A) involves preparation of ω -hydroxyacid 6 or 9 by metathesis followed by cyclisation, while the second (B) involves macrocyclic ring closure by metathesis of a ω, ω' -diunsaturated ester 12.

Nous avons récemment décrit la métathèse croisée entre des acétates d'alcools ω -insaturés et des oléfines. Cette réaction a permis la synthèse d'acétates d'alcools insaturés rares comme par exemple des phéromones d'insecte¹. Le système catalytique employé (WCl_6 - Me_4Sn) catalyse aussi la métathèse des esters méthyliques d'acides insaturés². L'objet de cet article est l'extension de ces deux réactions à la synthèse de lactones macrocycliques qui est un domaine très actif de recherches³.

Deux méthodologies sont a priori possibles pour la synthèse de macrolides : A) La métathèse croisée d'un ester d'alcool insaturé avec un ester d'acide insaturé qui permet la synthèse de ω -hydroxyacides insaturés, cyclisables en lactones selon les méthodes classiques. B) La métathèse interne d'un ester ω, ω' -diinsaturé qui comme cela a été décrit avec les diènes⁴, conduit à un cycle insaturé par la formation d'une liaison $C=C$ ⁵.

A) La métathèse croisée de 9,9 g d'undécénoate de méthyle 1 avec 8,5 g d'acétate d'hexényle 2a, catalysée par le système WCl_6 - Me_4Sn (1 / 2 / WCl_6 / Me_4Sn = 20 / 20 / 1 / 1) dans un système fermé, conduit à 3⁶ (1,1 g), 4 a⁶ (1,9 g) et 5 a⁶ (2,7 g), qui ont été séparés par chromatographie sur silice. Dans cette réaction, les couples (1, 2) et (3, 4) récupérés peuvent être réutilisés pour obtenir 5 puisque la réaction est un équilibre.



D'après ces premiers résultats, la métathèse d'oléfines fonctionnalisées paraît être une voie très intéressante pour la synthèse de macrolides insaturés ou non, comportant peu de groupements fonctionnels, comme dans le cas décrit ci-dessus de l'exaltolide. La synthèse directe de 8a et 8b, (B), est le premier exemple de synthèse de lactones macrocycliques par la formation d'une double liaison C = C et ceci de façon catalytique.

Le financement de ce travail provient d'une ATP CNRS.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur J. LEVISALLES qui a rendu possible ce travail.

NOTES ET REFERENCES

- ¹ J. Levisalles et D. Villemin, *Tetrahedron* soumis à la publication.
- ² P.B. Van Dam, M.C. Mittelmeijer et C. Boelhouwer, *J.C.S. Chem. Comm.* (1972) 1221 ; revue sur la métathèse fonctionnalisée : R. Streck, *Chem. Z.* 99 395 (1973).
- ³ Synthèse de macrolides : K.C. Nicolau, *Tetrahedron* 33 683 (1977) ; S. Masamune, G.S. Bates et J.W. Corcoran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 585 (1977) ; T.G. Back, *Tetrahedron* 33 3041 (1977). Chimie des macrolides naturels : W. Keller-Schierlein, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 30 313 (1973) ; W.D. Celmer, *Pure and appl. Chem.* 28 413 (1971).
- ⁴ La réaction directe est connue avec le 1,7 octadiène et les réactions inverses avec le cyclooctène, cycloundécène... ; voir W.B. Hughes, *Organometallics in Chem. Synth.* 1 348 et 354 (1972).
- ⁵ Quelques méthodes voisines, dans lesquelles la cyclisation a lieu par la formation d'une liaison C-C au moyen de métaux de transition, ont été décrites récemment : E.J. Corey et H.A. Krist, *J. Amer. Chem. Soc.* 94 667 (1972) ; B.M. Trost et T.R. Verhoeven, *J. Amer. Chem. Soc.* 99 3867 (1977) et *Tetrahedron Lett.* 2275 (1978).

⁶ "RMN ¹H et ¹³C dans CDCl₃/TMS", 3 F = 48-49° (éther), IR (film) 1740 cm⁻¹, RMN (¹H) δ = 5,30 (m, 2H) 3,60 (s, 3H) 2,44 à 1,28 (m, 32 H), RMN (¹³C) δ = 174,11 (COOCH₃) 130, 28 et 128,81 (CH=CH E et Z) 51,27 (OCH₃) ; 4 RMN (¹H) δ = 5,30 (m, 2H) 4,0 (t, 4H) 2,02 (s, 6H) 1,85 à 1,12 (m, 12H) ; 5 IR (film) 1735, 1240, 960 et 730 cm⁻¹, SM (16 eV) m/e = 312 (M⁺), 281, 252, 221, RMN (¹H) δ = 5,38 à 4,64 (m, 2H) 3,97 (t, 2H) 3,55 (s, 3H) 1,98 (s, 3H) 2,40 à 0,7 (m, 26H), (¹³C) δ = 174,12 (CH₂-COO) 170,98 (OCOCH₃) 130,99 et 129,51 (CH=CH, E) 130,46 et 129,03 (CH=CH, Z) 64,40 (CH₃-CO) ; 6 IR (film) 3420, 1715 cm⁻¹ ; 8a IR (Nujol) 1740, 960, 730 cm⁻¹, RMN (¹H) δ = 5,3 (m, 2H) 4,0 (t, 2H) 2,43 à 1,08 (m, 22H), SM (70 eV) m/e = 238 (M⁺), 210, 151, 137, 123, 109, 95, 82.

⁷ T. Mukaiyama, M. Usui et K. Saigo, Chem. Lett. 49 (1976) ;
T. Mukaiyama, K. Narasaka et K. Kikuchi, Chem. Lett. 441 (1977).

⁸ L.D. Bergelson, J.G. Molotkovsky et M.M. Shemyakin, Chem. and Ind. 558 (1960) ; J. Carnduff, G. Eglinton, W. McCrae et R.A. Raphael, Chem. and Ind. 559 (1960) ; H.H. Matur et S.C. Bhattacharyya J. Chem. Soc. 3505 (1963).

(Received in France 10 December 1979)