



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 241 545 A5

4(51) A 01 N 63/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 01 N / 284 306 6
(31) 5940/84-7
2289/85-1

(22) 13.12.85
(32) 14.12.84
30.05.85

(44) 17.12.86
(33) CH

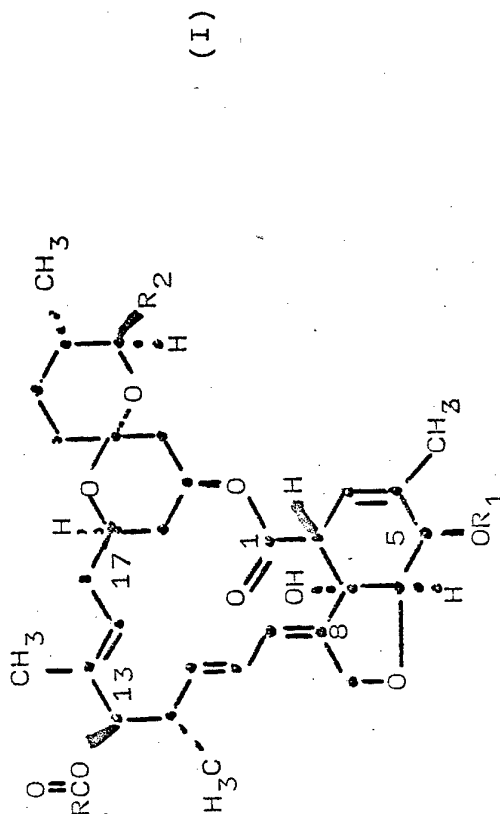
(71) siehe (73)

(72) Frei, Bruno, Dr., CH; Mereyala, Hari B., Dr., IN; O'Sullivan, Anthony C., Dr., GB; Sato, Kazuo, Dr., JP; Yanai, Toshiaki, Dr., JP

(73) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH

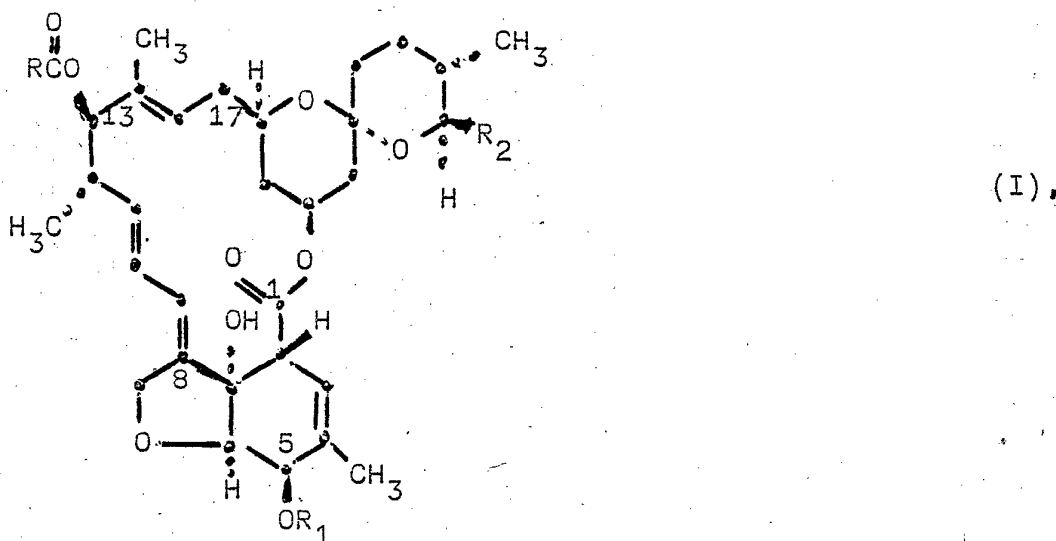
(54) Mittel zur Bekämpfung von Schädlingen

(57) Die Erfindung betrifft Mittel zur Bekämpfung von Schädlingen für die Anwendung in der Land- und Vorratswirtschaft, auf dem Hygienesektor sowie in der Human- und Veterinärmedizin. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Mitteln mit starker pestizider Wirkung. Erfindungsgemäß enthalten die neuen Schädlingsbekämpfungsmittel neue Verbindungen der Formel, in welcher R_1 Wasserstoff, eine Silyl- oder Acylgruppe, R_2 Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl und R Wasserstoff, unsubstituierte oder substituierte gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_{18} -Alkyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte cycloaliphatische Gruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, unsubstituierte oder substituierte C_2 - C_6 -Alkenyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte C_2 - C_6 -Alkynyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte Phenyl-Gruppen oder unsubstituierte oder substituierte Benzylgruppen bedeuten. Formel I



Erfindungsanspruch:

1. Mittel zur Bekämpfung von Schädlingen, **gekennzeichnet dadurch**, daß es neben Trägermitteln, Verteilungsmitteln oder Träger- und Verteilungsmitteln als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I



in welcher

- R_1 Wasserstoff, eine Silyl- oder Acylgruppe,
 R_2 Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl und
 R Wasserstoff, unsubstituierte oder substituierte gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_{18} -Alkyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte cycloaliphatische Gruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, unsubstituierte oder substituierte C_2 - C_6 -Alkenyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte C_2 - C_6 -Alkynyl-Gruppen oder unsubstituierte oder substituierte Phenyl-Gruppen oder unsubstituierte oder substituierte Benzylgruppen bedeuten, enthält.
2. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, in welcher für R stehende Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen mit 1 bis 7 Halogenatomen oder 1 bis 6 C_1 - C_6 -Alkoxygruppen und die Phenyl-Gruppen mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder Nitro substituiert sind und R_1 und R_2 die unter Formel I in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
3. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 Wasserstoff darstellt, R_2 für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek-Butyl steht und R Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 4 Halogenatome oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl; oder unsubstituiertes oder ein- bis dreifach durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl bedeutet.
4. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 Wasserstoff darstellt, R_2 für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht und R Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 4 Chlor- oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_3 -Alkenyl, C_2 - C_3 -Alkynyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl; oder unsubstituiertes oder durch Chlor, Fluor, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl bedeutet.
5. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 Wasserstoff darstellt, R_2 für Ethyl oder Isopropyl steht und R Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, welches unsubstituiert oder durch C_1 - C_4 -Alkoxy oder ein- bis dreifach halogeniertes Phenoxy monosubstituiert oder durch 1 bis 5 Halogenatome substituiert ist, eine unsubstituierte oder durch Substituenten der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_4 -Alkyl und halogeniertem C_2 - C_4 -Alkenyl ein- oder mehrfach substituierte, mono- bis tetracyclische, aliphatische Gruppe mit insgesamt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem, ein- bis dreifach halogeniertes C_2 - C_4 -Alkenyl, C_3 - C_4 -Alkynyl oder ein- bis dreifach durch Substituenten der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl und Nitro substituiertes Phenyl bedeutet.
6. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 Wasserstoff darstellt, R_2 für Ethyl oder Isopropyl steht und R Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, welches unsubstituiert oder durch Substituenten der Gruppe, bestehend aus Chlor und Fluor ein- bis dreifach substituiert ist, Fluorphenoxymethyl, unsubstituiertes oder durch eine Methylgruppe substituiertes C_3 - C_4 -Cycloalkyl, Adamantyl, Trichlorvinyl oder Monochlorphenyl bedeutet.
7. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 den Rest $-Si(R_6)(R_7)(R_8)$ darstellt, wobei R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl bedeuten, und R und R_2 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
8. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 einen Rest der Gruppe Trimethylsilyl, Diphenyl-tert.butylsilyl, bis(Isopropyl)-methylsilyl, Triphenylsilyl und tert-Butyl-dimethylsilyl bedeutet.
9. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I enthält, worin R_1 den Rest $R_5-C(O)-$ darstellt, wobei R_5 C_1 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_{10} -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch Substituenten der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, C_1 - C_3 -Haloalkyl, C_1 - C_3 -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet, und R und R_2 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen haben.

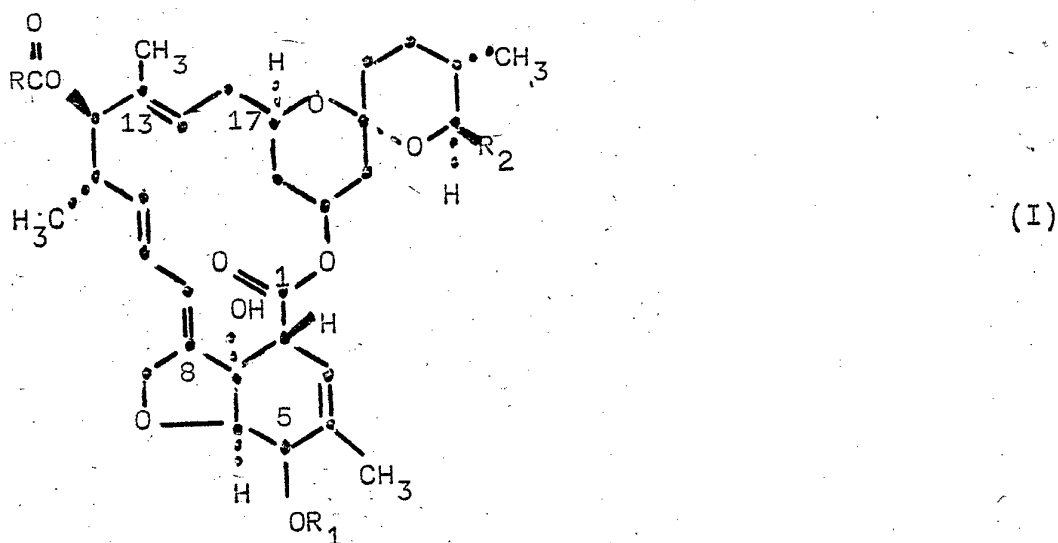
10. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I, ausgewählt aus der Gruppe:

13 β -Formyloxy-milbemycin D
 13 β -Acetoxy-milbemycin D
 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin D
 13 β -Formyloxy-milbemycin A₃
 13 β -Acetoxy-milbemycin A₃
 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin A₃
 13 β -Formyloxy-milbemycin A₄
 13 β -Acetoxy-milbemycin A₄
 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin A₄
 13 β -(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin D
 13 β -(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -Trichloracetoxy-milbemycin D
 13 β -(4'-Chlor-butyloxy)-milbemycin D
 13 β -Trichloracryloyloxy-milbemycin D
 13 β -Cyclopropanecarbonyloxy-milbemycin D
 13 β -Cyclobutanecarbonyloxy-milbemycin D
 13 β -Heptanoyloxy-milbemycin D
 13 β -(3'-Chlor-2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(3'-Chlor-2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D
 13 β -(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin D
 13 β -(1-Adamantanecarbonyloxy)-milbemycin D
 13 β -(p-Fluorphenoxyacetoxy)-milbemycin A₄
 13 β -(2'-Chlor-2'-methyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(2',2'-Dichlorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(2',2'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(3',3'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(2',2',3',3'-Tetramethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(p-Chlorbenzoyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 13 β -(2'-Chlor-3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D
 13 β -(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D
 enthält.

11. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel I, ausgewählt aus der Gruppe:

5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Formyloxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Acetoxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Pivaloyloxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Formyloxy-milbemycin A₃
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Acetoxy-milbemycin A₃
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Pivaloyloxy-milbemycin A₃
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Formyloxy-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Acetoxy-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Pivaloyloxy-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Trichloracetoxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(4'-Chlor-butanoyloxy)-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Trichloracryloyloxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Cyclopropanecarbonyloxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Cyclobutanecarbonyloxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Heptanoyloxy-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(3'-Chlor-2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(3'-Chlor-2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(1-Adamantanecarbonyloxy)-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(p-Fluorphenoxyacetoxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2'-Chlor-2'-methyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2',2'-Dichlorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2',2'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(3',3'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2',2',3',3'-Tetramethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(p-Chlorbenzoyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -Chloracetoxy-milbemycin A₄
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(2'-Chlor-3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D
 5-0-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D
 enthält.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

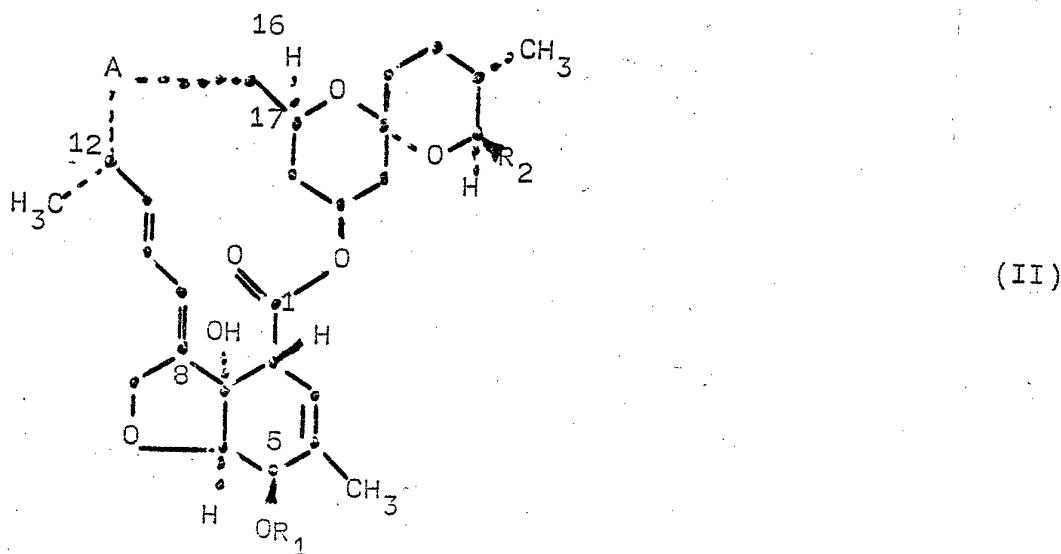


in welcher

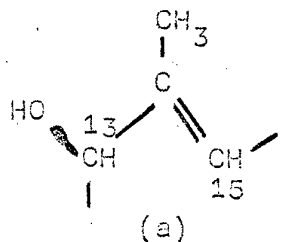
R₁ Wasserstoff, eine Silyl- oder Acylgruppe,

R₂ Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl und

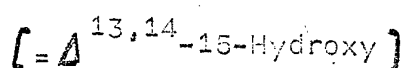
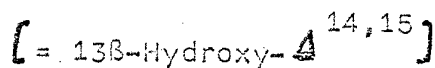
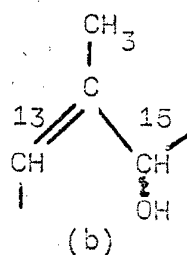
R Wasserstoff, unsubstituierte oder substituierte gerad- oder verzweigt-kettige C₁-C₁₈-Alkyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte cycloaliphatische Gruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, unsubstituierte oder substituierte C₂-C₆-Alkenyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte C₂-C₆-Alkynyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte Phenyl-Gruppen oder unsubstituierte oder substituierte Benzylgruppen bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Verbindungen der Formel II



worin A für eine Gruppe a oder b



oder



steht, R₁ eine Schutzgruppe bedeutet und R₂ die unter Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einem zur Einführung einer 13β-Estergruppe geeigneten Reagens behandelt, woraufhin die R₁-Schutzgruppe, sofern freie 5-Hydroxy-Verbindungen erwünscht sind, abgespalten wird.

13. Verfahren nach Punkt 12, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur Einführung einer 13 β -Estergruppe in Verbindungen der Formel II als Reagens eingesetzt wird
- i) bei Verbindungen der Formeln IIa oder IIb:
- a) eine Säure der Formel III
- $$\text{RCOOH} \quad (\text{III})$$
- oder
- b) ein Säureamid der Formel IV
- $$\text{RCON(Alkyl)}_2, \quad (\text{IV}),$$
- worin die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen und vorzugsweise Methyl darstellen,
- oder
- ii) bei Verbindungen der Formel IIa:
- c) ein Säurehalogenid der Formel V
- $$\text{RCOhal}, \quad (\text{V})$$
- worin hal Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet,
- oder
- d) ein Säureanhydrid der Formel VI
- $$(\text{RCO})_2\text{O}, \quad (\text{VI})$$
- in welchen R die unter Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt.
14. Verfahren nach Punkt 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion von Verbindungen der Formel IIa oder IIb mit einer Säure der Formel III oder einem Säureamid der Formel IV in Gegenwart eines Orthoesters der Formel VII
- $$\text{R}_3\text{C(OR}_4)_3, \quad (\text{VII})$$
- worin R₃ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und R₄ C₁-C₄-Alkyl bedeuten und zusätzlich in Gegenwart einer katalytisch wirkenden Säure bei Temperaturen im Bereich von 0°C bis 150°C durchgeführt wird.
15. Verfahren nach Punkt 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion von Verbindungen der Formel IIa mit einem Säurechlorid oder Säurebromid der Formel V oder einem Säureanhydrid der Formel VI in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -20°C bis 100°C durchgeführt wird.
16. Verfahren nach Punkt 15, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Neutralisationsmittel eine Base eingesetzt wird.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie zur Bekämpfung von Schädlingen eingesetzt werden.
18. Verwendung nach Punkt 17, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie zur Bekämpfung von Schädlingen, welche Endo- oder Ektoparasiten an Tieren sind, eingesetzt werden.
19. Verwendung nach Punkt 17, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie zur Bekämpfung von Schädlingen, welche pflanzenschädigende Parasiten sind, eingesetzt werden.
20. Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine pestizid-wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Punkt 1 auf oder in die Wirtstiere, Wirtspflanzen oder sonstigen Lebensräume der Schädlinge appliziert.

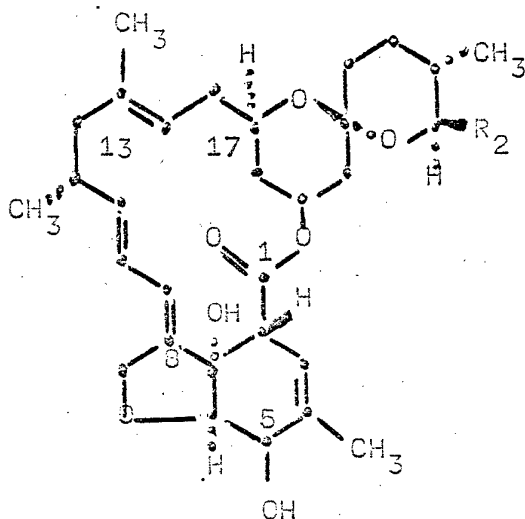
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel zur Bekämpfung von Schädlingen mit einem Gehalt an neuen 13 β -Milbemycin-Derivaten der Formel I, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Schädlingen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Avermectin-Aglykone (mit einer OH-Gruppe in 13 α -Position gemäß US-PS 4 173 571 in Milbemycin-Homologe sich überführen lassen.

In natürlich vorkommenden Milbemycinen (R₁ = H; R₂ = CH₃, C₂H₅ oder iso C₃H₇) ist die 13-Position anstelle der Estergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ausschließlich mit Wasserstoff besetzt, wie die nachstehende Formel zeigt:



$R_2 = \text{CH}_3$	Milbemycin A ₃
$R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$	Milbemycin A ₄
$R_2 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$	Milbemycin D
$R_2 = \text{sec-C}_4\text{H}_9$	13-Deoxi-22,23-dihydro-C-076-Bla-aglycon.

Bei Avermectinen dagegen steht in der 13-Position ein α -L-Oleandrosyl- α -L-oleandrose-Rest, der über Sauerstoff in α -Konfiguration mit dem Makrolid-Molekül verknüpft ist. Avermectine unterscheiden sich strukturell außerdem durch eine 23-OH-Gruppe oder $\Delta^{22,23}$ -Doppelbindung und in der Regel durch einen Substituenten $R_2 = \text{sec-C}_4\text{H}_9$ von den Milbemycinen. Durch Hydrolyse des Zuckerrestes der Avermectine gelangt man leicht zu den entsprechenden Avermectin-Aglykonen, die eine in Nachbarstellung zu einer C=C-Doppelbindung befindliche 13 α -Hydroxy-Gruppe besitzen. Die Avermectin-Aglykone sind, wie vorstehend angegeben, in die Milbemycin-Homologen umwandelbar. Bei den Milbemycin-Derivaten der vorliegenden Anmeldung liegt die $\Delta^{22,23}$ -Doppelbindung stets in hydrierter Form vor, und der Substituent in 13-Position ist immer β -ständig.

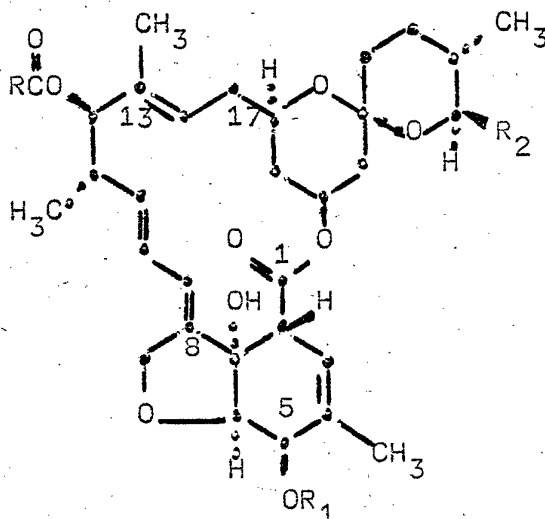
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Schädlingsbekämpfungsmitteln mit starker pestizider Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die starke pestizide Wirkung aufweisen und die als Wirkstoff in den neuen Schädlingsbekämpfungsmitteln geeignet sind.

Erfindungsgemäß werden als Wirkstoff in den neuen Schädlingsbekämpfungsmitteln neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

angewandt, in welcher

R_1 Wasserstoff, eine Silyl- oder Acylgruppe,

R_2 Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl und

R Wasserstoff, unsubstituierte oder substituierte gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_{18} -Alkyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte cycloaliphatische Gruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, unsubstituierte oder substituierte C_2 - C_6 -Alkenyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte C_2 - C_6 -Alkynyl-Gruppen, unsubstituierte oder substituierte Phenyl-Gruppen oder unsubstituierte oder substituierte Benzylgruppen bedeuten.

Unter den vorgenannten Bedeutungen sind als bevorzugt anzusehen:

unsubstituiertes oder halogeniertes C_1 - C_8 -Alkyl, unsubstituiertes oder durch Methyl ein- oder mehrfach substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Adamantyl, unsubstituiertes oder halogeniertes C_2 - C_6 -Alkenyl und C_2 - C_6 -Alkynyl.

Als Substituenten der Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen kommen beispielsweise 1 bis 7 Halogenatome oder 1 bis 6 C_1 - C_6 -Alkoxygruppen und als Substituenten der Phenyl- und Benzyl-Gruppen 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder Nitro in Betracht. Als Substituent der mit dem Carboxylsäurerest unmittelbar verbundenen Alkylgruppe kommt außerdem auch eine unsubstituierte oder substituierte Phenoxygruppe in Frage, wie beispielsweise eine halogenierte, insbesondere eine durch 1 bis 3 Halogenatome substituierte Phenoxygruppe. Bei den Cycloalkylgruppen können als Substituenten auch C_1 - C_4 -Alkylgruppen vorliegen.

Unter dem Begriff Alkyl als Substituent oder Teil eines Substituenten sind je nach Zahl der angegebenen Kohlenstoffatome beispielsweise folgende Gruppen zu verstehen: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl, sowie die Isomeren, wie beispielsweise Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl oder Isopentyl. Haloalkyl steht für einen einfach bis perhalogenierten Alkylsubstituenten, wie beispielsweise CHCl_2 , CHF_2 , CH_2Cl , CCl_3 , CF_3 , CH_2F , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, CHBr_2 . Unter Halogen soll hier und im folgenden Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, verstanden werden. Als cycloaliphatische Gruppen kommen mono- bis tetracyclische Gruppen in Betracht, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Decalin, Hydrindan, Bicycloheptan, Bicyclooctan, Norbornan, Bornan oder Adamantyl. Diese cycloaliphatischen Gruppen sind vorzugsweise unsubstituiert oder durch Methyl ein- oder mehrfach substituiert. Alkenyl steht für einen mindestens durch eine C=C-Doppelbindung charakterisierten aliphatischen, acyclischen Kohlenwasserstoffrest,

wie beispielsweise für Vinyl, Propenyl-(1), Allyl, Butenyl-(1), Butenyl-(2) oder Butenyl-(3). Haloalkenyl bedeutet dementsprechend einen derartigen Alkenylrest, der ein- oder mehrfach halogeniert ist. Alkenyl steht für eine gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, die durch mindestens eine C=C Dreifachbindung charakterisiert ist. Typische Vertreter sind beispielsweise Ethinyl, Propionyl-(1), Propargyl oder Butinyl-(1). Alkoxyalkyl steht für eine unverzweigte oder verzweigte, durch ein Sauerstoffatom unterbrochene Alkylgruppe, beispielsweise für CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{OC}_3\text{H}_7$ -i oder $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Als substituiertes Phenyl kommen beispielsweise 2,4-Dichlorphenyl, 2,3,6-Trichlorphenyl, p-Bromphenyl, 2,4-Xylyl, 3-Nitrophenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl, 4-Methyl-2-methoxyphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl oder p-Methylthiophenyl in Betracht.

Als Beispiele für R, die keine Limitierung darstellen, sind zu nennen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Neopentyl, Chlormethyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl, Trichlorethyl, Trichlor-tert. Butyl, 1,2,2,2-Tetrachlorethyl, 1,3,3,3-Tetrachlorpropyl, 3-Chlorpropyl, Ethenyl, Propenyl, Propinyl, Methoxymethyl, Isopropoxymethyl, 1-Methyl-1-methoxyethyl, 2,2-Dimethylvinyl, 1,2,2-Trichlorvinyl, 1,3,3,3-Tetrachlorpropyl, 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluorethyl, 1,3-Pentadienyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 1-Butinyl, Cyclopropyl, 2,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methylcyclopropyl, 2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantyl, Phenyl, Benzyl, p-Tolyl, p-Chlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl oder 2,4-Dinitrophenyl oder 4-Fluorphenoxymethyl.

Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff bedeutet, sind bevorzugt. Acyl- und Silylgruppen als R₁ sind im allgemeinen als Schutzgruppen aufzufassen. Geeignete Acylgruppen sind beispielsweise die Reste R₅-C(O)-, wobei R₅ für C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch Substituenten der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Haloalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl steht und vorzugsweise C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Haloalkyl oder unsubstituiertes oder durch Halogen, C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Nitro substituiertes Phenyl bedeutet. Besonders bevorzugt ist die Acetylgruppe. Als Acylverbindung ist beispielsweise 5-O-Acetyl-13β-Formylxy-milbemycin A₄ zu nennen. Als geeignete Silylgruppen für R₁ kommt der Rest -Si(R₆)(R₇)(R₈) in Frage, wobei R₆, R₇ und R₈ vorzugsweise unabhängig voneinander für C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen und beispielsweise eine der Gruppen Trimethylsilyl, Diphenyl-tert. butylsilyl, bis (Isopropyl)methylsilyl oder Triphenylsilyl und vorzugsweise tert. Butyldimethylsilyl bilden.

Verbindungen, worin R₂ sek. Butyl darstellt, sollen hier und im folgenden gleichfalls zu den Milbemycin-Derivaten gerechnet werden, obwohl sie nach der üblichen Systematik von Avermectin-Derivaten abgeleitet sind. Avermectin-Aglykone (mit einer OH-Gruppe in 13α-Position) lassen sich jedoch gemäß US-PS 4.173.571 in Milbemycin-Homologe überführen.

Folgende Untergruppen von Verbindungen der Formel I sind auf Grund ihrer ausgeprägten parasitiziden und insektiziden Wirkung besonders bevorzugt:

Gruppe Ia: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht und R folgende Bedeutungen hat:

- Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 4 Halogenatome oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;
- unsubstituiertes oder ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl;

Gruppe Ib: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht und R folgende Bedeutungen hat:

- Wasserstoff unsubstituiertes oder durch 1 bis 4 Chlor- oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;
- unsubstituiertes oder durch Chlor, Fluor, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl;

Gruppe Ic: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Methyl oder Ethyl steht und R folgende Bedeutungen hat:

- Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 4 Chlor- oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;
- unsubstituiertes oder durch Chlor, Fluor, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl;

Gruppe Id: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Isopropyl oder sek. Butyl steht und R folgende Bedeutungen hat:

- Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 4 Chlor- oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;
- unsubstituiertes oder durch Chlor, Fluor, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl;

Gruppe Ie: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht und R folgende Bedeutung hat:

- Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 3 Chloratome oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;
- unsubstituiertes oder durch Chlor, Fluor, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkylthio oder Nitro substituiertes Phenyl;

Gruppe If: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Methyl oder Ethyl steht und R folgende Bedeutung hat:

- Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 3 Chloratome oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl.

Gruppe Ig: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Isopropyl oder sek. Butyl steht und R folgende Bedeutungen hat:

- Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch 1 bis 3 Chloratome oder Fluoratome oder Methoxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl.

Gruppe Ih: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Ethyl oder Isopropyl steht und R folgende Bedeutungen hat: Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, welches unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkoxy oder ein- bis dreifach halogeniertes Phenoxy monosubstituiert oder durch 1 bis 5 Halogenatome substituiert ist, eine unsubstituierte oder durch Substituenten der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und halogeniertem C₂-C₄-Alkenyl ein- oder mehrfach substituierte, mono- bis tetracyclische, aliphatische Gruppe mit insgesamt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem, ein- bis dreifach halogeniertes C₂-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkyl oder ein- bis dreifach durch Substituenten der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und Nitro substituiertes Phenyl.

Gruppe II: Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ für Ethyl oder Isopropyl steht und R folgende Bedeutungen hat: Wasserstoff, C₁–C₈–Alkyl, welches unsubstituiert oder durch Substituenten der Gruppe, bestehend aus Chlor und Fluor ein- bis dreifach substituiert ist, Fluorphenoxymethyl, unsubstituiertes oder durch eine Methylgruppe substituiertes C₃–C₄–Cycloalkyl, Adamantyl, Trichlorvinyl oder Monochlorphenyl.

Besonders bevorzugte 5-Hydroxy-Derivate der Formel I sind beispielsweise:

13β-Formyloxy-milbemycin D
 13β-Acetoxy-milbemycin D
 13β-Pivaloyloxy-milbemycin D
 13β-Formyloxy-milbemycin A₃
 13β-Acetoxy-milbemycin A₃
 13β-Pivaloyloxy-milbemycin A₃
 13β-Formyloxy-milbemycin A₄
 13β-Acetoxy-milbemycin A₄
 13β-Pivaloyloxy-milbemycin A₄
 13β-(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin D
 13β-(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin A₄
 13β-Trichloracetoxy-milbemycin D
 13β-(4'-Chlor-Butanoyloxy)-milbemycin D
 13β-Trichloracryloyloxy-milbemycin D
 13β-Cyclopropanecarbonyloxy-milbemycin D
 13β-Cyclobutanecarbonyloxy-milbemycin D
 13β-Heptanoyloxy-milbemycin D
 13β-(3'-Chlor-2'2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(3'-Chlor-2'2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D
 13β-(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin D
 13β-(1-Adamantancarbonyloxy)-milbemycin D
 13β-(p-Fluorphenoxyacetoxy)-milbemycin A₄
 13β-(2'-Chlor-2'-methyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(2',2'-Dichlorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(2',2'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(3',3'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(2',2',3',3'-Tetramethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(p-Chlorbenzoyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 13β-(Chloracetoxy)-milbemycin A₄
 13β-(2'-Chlor-3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D
 13β-(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D.

Bevorzugte an der 5-Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe versehene Verbindungen der Formel I sind z.B.:

5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Formyloxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Acetoxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Pivaloyloxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Formyloxy-milbemycin A₃
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Acetoxy-milbemycin A₃
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Pivaloyloxy-milbemycin A₃
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Formyloxy-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Acetoxy-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Pivaloyloxy-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Trichloracetoxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(4'-Chlor-butanoyloxy)-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Trichloracryloyloxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Cyclopropanecarbonyloxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Cyclobutanecarbonyloxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-Heptanoyloxy-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(3'-Chlor-2'2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(3'-Chlor-2'2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(1'-Methyl-cyclopropanecarbonyloxy)-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(1-Adamantancarbonyloxy)-milbemycin D
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(p-Fluorphenoxyacetoxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(2'-Chlor-2'-methyl-propionyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(2',2'-Dichlorpropionyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(2',2'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(3',3'-Dimethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(2',2',3',3'-Tetramethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(p-Chlorbenzoyloxy)-milbemycin A₄
 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin A₄

5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -Chloracetoxy-milbemycin A₄

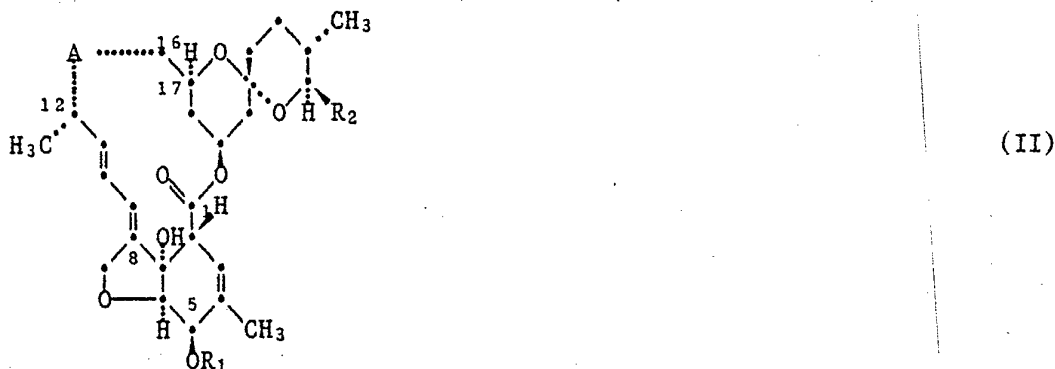
5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -(2'-Chlor-3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D

5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D.

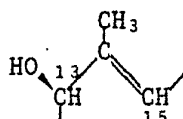
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel I, in denen R für tert. Butyl steht und R₁ und R₂ die für Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und von diesen insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen R₁ Wasserstoff und R₂ Ethyl oder Isopropyl bedeutet.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren, die es erlauben, in der 13-Position von Milbemycin- oder 13-Deoxy-22,23-dihydro-Avermectinaglykon-Derivaten eine β -Acyloxy-Gruppe gezielt einzuführen und damit zu den hochwirksamen neuen Parasitiziden und Insektiziden der Formel I zu gelangen, die gleichzeitig auch für weitere Derivatisierungen verwendet werden können.

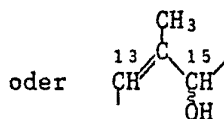
Zur Herstellung von Estern der Formel I, worin RCOO- in der β -Position steht, geht man von einer Verbindung der Formel II



worin A für eine der Gruppen a oder b



(a)



(b)

[= 13 β -Hydroxy- $\Delta^{14,15}$]

[= $\Delta^{13,14}$ -15-hydroxy]

steht, worin R₁ und R₂ die für Formel I angegebenen Bedeutungen haben, aus.

Eine Verbindung der Formel II, in welcher R₁ eine Schutzgruppe bedeutet und R₂ die unter Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt, wird mit einem zur Einführung einer 13 β -Estergruppe geeigneten Reagenz behandelt. Danach kann die R₁-Schutzgruppe, sofern eine freie 5-Hydroxy-Verbindung erwünscht ist, hydrolytisch abgespalten werden.

Verbindungen der Formel II, worin A für die Gruppe a steht, werden hier und im folgenden mit IIa und die Verbindungen mit der Gruppe b mit IIb bezeichnet.

Zur Einführung der 13 β -Estergruppe in Verbindungen der Formel II geeignete Reagenzien sind beispielsweise:

a) Säuren der Formel III

RCOOH

(III)

b) Säureamide der Formel IV

RCON(Alkyl)₂,

(IV)

worin die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen und vorzugsweise Methyl bedeuten,

c) Säurehalogenide der Formel V

RCOhal,

(V),

worin hal Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet,

d) Säureanhydride der Formel VI

(RCO)₂O,

(VI),

wobei sich die Säuren und Säureamide für alle Verbindungen der Formel II eignen, vorzugsweise aber für Verbindungen der Formel IIb verwendet werden, während Säurehalogenide und Säureanhydride bei Verbindungen der Formel IIa zum Einsatz gelangen.

In den vorstehend angegebenen Formel III-VI besitzt R die unter Formel I angegebenen Bedeutungen.

Die Reaktionen zur Herstellung von Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise mit Verbindungen der Formel IIa oder IIb durchgeführt, deren reaktive 5-Hydroxy-Gruppe geschützt ist.

Verbindungen der Formel I, worin R₁ eine Schutzgruppe darstellt, lassen sich durch einfache, beispielsweise hydrolytische Abspaltung der Schutzfunktion in die hochaktiven freien 5-Hydroxy-derivate (R₁=H) überführen und haben somit Zwischenprodukte-Charakter. Im übrigen wird der biologische Wert dieser Verbindungen durch die Schutzgruppe nicht gemindert.

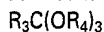
Das Verfahren wird im allgemeinen in einem reaktions-inerten Lösungsmittel oder in einem der beteiligten Reaktanden, sofern diese flüssig sind, durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise: Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkylether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Anisol); halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrachlorethylen; oder Sulfoxyde wie Dimethylsulfoxyd; ferner aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylole, Petrolether, Ligroin oder Cyclohexan. In manchen Fällen kann es von Vorteil sein, wenn die Reaktionen unter

Schutzgasatmosphäre (beispielsweise Argon, Helium oder Stickstoff) und/oder in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Gewünschtenfalls können die Endprodukte auf übliche Art und Weise gereinigt werden, beispielsweise durch Waschen, Digerieren, Extraktion, Umkristallisation oder Chromatographie.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IIa oder IIb mit Säuren oder Säureamiden der Formeln III bzw. IV erfolgt in Gegenwart von Orthoestern sowie in Gegenwart katalytischer Mengen einer weiteren Säure. Als dafür geeignete Säuren können Protonensäuren oder Lewis-Säuren eingesetzt werden. Beispiele derartiger Säuren sind anorganische Säuren:

Halogenwasserstoffsäure wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure sowie Schwefelsäure und organische Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Ameisensäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure sowie Lewis-Säuren, wie BF_3 , AlCl_3 oder ZnCl_2 . Besonders bevorzugt sind p-Toluolsulfonsäure (auch als TsOH bezeichnet) und Schwefelsäure.

Die bei dieser Reaktion benötigten Orthoester haben die Formel VII



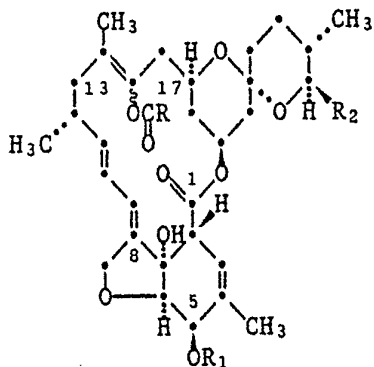
(VII),

worin R_3 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl, und R_4 $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl bedeuten.

Bei Verwendung von Säuren oder Säureamiden der Formeln III bzw. IV zur Herstellung von Verbindungen der Formel I liegen die Reaktionstemperaturen im allgemeinen im Bereich von 0°C bis 150°C , bevorzugt von 20°C bis 130°C .

Die Reaktion von Verbindungen der Formel IIa mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden der Formeln V bzw. VI wird normalerweise in den obengenannten reaktionsinerten Lösungsmitteln im allgemeinen bei Temperaturen von -20°C bis 100°C , vorzugsweise von 0°C bis 70°C , durchgeführt. Zum Abfangen der dabei als Nebenprodukt gebildeten Säuren findet die Reaktion zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Neutralisationsmittels statt.

Als solche kommen organische Basen in Betracht, beispielsweise tertiäre Amine, wie Trialkylamine (Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylmethylamin oder Tripropylamin), Pyridin und Pyridinbasen (4-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidylaminopyridin), bevorzugt ist Pyridin. Das Neutralisationsmittel wird üblicherweise in mindestens äquimolarer Menge in bezug auf die Ausgangsstoffe eingesetzt. Bei der Reaktion von Verbindungen der Formel IIb mit Säuren oder Säureamiden der Formeln III bzw. IV in Gegenwart von Orthoestern der Formel VII sowie einer katalytisch wirksamen Säure können neben den Verbindungen der Formel I als Nebenprodukte auch Verbindungen der Formel VIII



(VIII)

worin R_1 , R_2 und R die unter Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, gebildet werden.

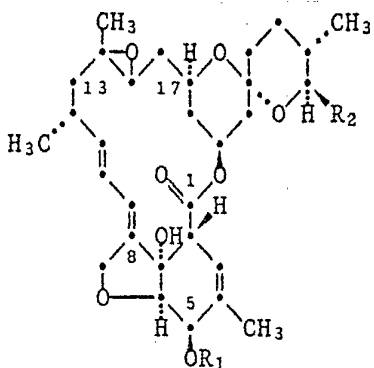
Die erhaltenen Reaktionsprodukte lassen sich durch übliche Trennungsmethoden, wie beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie, voneinander trennen. Unter Chromatographie werden Säulen-, Dickschicht- oder Dünnschicht-Chromatographie sowie bevorzugt Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an mineralischen Trägermaterialien wie Silicagel oder an organischen Austauscherharzen verstanden.

In einer anderen Verfahrensvariante setzt man Säuren der Formel III als solche ein und führt die Reaktion in Gegenwart wasserabspaltender Reagenzien durch. Beispielsweise arbeitet man in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid und Pyridin oder in Gegenwart von Azodicarbonsäuredialkylester und Triphenylphosphin.

Die zur Gewinnung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I mittels der hierin beschriebenen Verfahren benötigten Ausgangsverbindungen der Formel IIa werden erhalten durch Reaktion von Verbindungen der Formel IIb mit Chromat-, Halochromat- oder Dichromat-Ionen, insbesondere mit Pyridiniumdichromat $[= (\text{Pyr})_2^+\text{Cr}_2\text{O}_7]$ oder mit Pyridiniumchlorochromat $[= (\text{Pyr})^+\text{ClCrO}_3]$.

Es werden inerte wasserfreie, vorzugsweise polare Lösungsmittel, z. B. Dimethylformamid (= DMF) verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen von -10°C bis $+60^\circ\text{C}$, bevorzugt $+10^\circ\text{C}$ bis $+40^\circ\text{C}$, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel IIb $[= \Delta^{13,14,15}\text{-Hydroxy}]$ lassen sich aus 14,15-Epoxy-Milbemycinen der Formel IX



(IX)

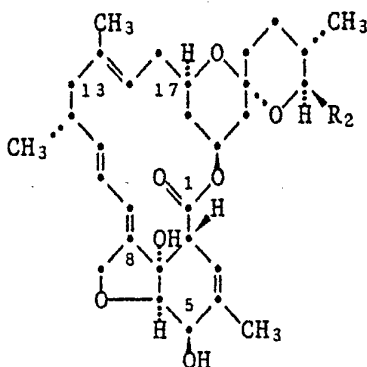
worin R_1 und R_2 die für die Formel I genannten Bedeutungen haben, mit Hilfe des Komplex-Reagenzes $[\text{HN}_3]_m/[\text{Al}(\text{Et})_3]_n$, worin m und n unabhängig voneinander die Zahl 1 oder 2 oder einen Zahlenwert zwischen 1 und 2 darstellen, in inerten trockenen Lösungsmitteln im Temperaturbereich von -30°C bis $+10^\circ\text{C}$, vorzugsweise -20°C bis -5°C , herstellen.

Als inerte Lösungsmittel kommen dafür vorzugsweise aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Petrolether; Ether, wie Diethylether, tert. Butylmethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Anisol in Frage.

Die Reaktion wird vorteilhaft unter Schutzgas, wie Stickstoff oder Argon, durchgeführt.

Stickstoffwasserstoffsäure HN_3 läßt sich in statu nascendi in den $[\text{HN}_3]_m/[\text{Al}(\text{Et})_3]_n$ -Komplex überführen, indem man im vorgesehenen trockenen Lösungsmittel oder Lösungsmittel-Gemisch Na-Azid suspendiert und daraus mit einer stärkeren Säure, beispielsweise H_2SO_4 (bevorzugt Oleum, um absolut trockene Reaktionsbedingungen zu gewährleisten), HN_3 in der Lösung in Freiheit setzt. $\text{Al}(\text{Et})_3$ sollte in der Lösung bereits vorliegen oder kurz danach zugegeben werden. Die zur Reaktion vorgesehene Epoxy-Verbindung kann gleichfalls bereits vorliegen oder zu einem geeigneten Zeitpunkt zur Lösung dosiert werden.

Die für die Verbindungen II b verwendeten Ausgangsverbindungen der Formel IX lassen sich leicht herstellen durch Epoxidierung der aus der US-PS 3,950,360 bekanntgewordenen und ursprünglich als „Antibiotika B-41-A“, später als „Milbemycin-A“-Verbindungen und der aus der US-PS 4,346,171 bekanntgewordenen und als „B-41-D“ oder „Milbemycin-D“ bezeichneten Verbindungen sowie der aus der US-PS 4,173,571 und aus Tetrahedron Letters, Vol. 24, No. 48, pp. 5333–5336 (1983) bekanntgewordenen 13-Deoxy-22,23-dihydro-Avermectine ($R_2 = \text{sec. Butyl}$) der Formel



- | | |
|-----------------------------------|---|
| $R_2 = \text{CH}_3$ | Milbemycin A ₃ |
| $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ | Milbemycin A ₄ |
| $R_2 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$ | Milbemycin D |
| $R_2 = \text{sec. C}_4\text{H}_9$ | 13-Deoxy-22,23-dihydro-C-076-Bla-aglycon. |

Die Epoxidierung wird in einer Lösungsmittelphase im Temperaturbereich von -10°C bis $+20^\circ\text{C}$, vorzugsweise -5°C bis $+5^\circ\text{C}$, durchgeführt.

Die Epoxidierung wird mit Persäuren, wie beispielsweise Peressigsäure, Trifluorperessigsäure, Perbenzoesäure oder Chlorperbenzoesäure durchgeführt.

Die 13 β -Hydroxy- $\Delta^{14,15}$ -Verbindungen der Formel II a lassen sich aus Verbindungen der Formel II b, worin R_1 für eine Schutzgruppe steht, durch Reaktion mit Pyridiniumdichromat $[(\text{Pyr})_2^+\text{Cr}_2\text{O}_7]$ herstellen. Man arbeitet hierbei in Dimethylformamid und bei Temperaturen zwischen ca. -10°C und $+60^\circ\text{C}$. Die R_1 -Schutzgruppe wird, sofern gewünscht, anschließend hydrolytisch abgespalten.

Durch Acylierung oder Silylierung der 5-OH-Gruppe werden alle jene Derivate der Formeln I, II a, II b und IX hergestellt, bei denen R_1 eine andere Bedeutung als Wasserstoff ($R_1 = \text{OH}$ -Schutzgruppe) hat. Die Einführung der Acylgruppe erfolgt üblicherweise mit den entsprechenden Acylhalogeniden oder Acylanhydriden und wird vorzugsweise zur Einführung der eingangs definierten $\text{R}_5\text{C}(\text{O})$ -Gruppe benutzt. Zur Silylierung verwendet man zweckmäßigerweise ein Silan der Formel $\text{Y-Si}(\text{R}_6)(\text{R}_7)(\text{R}_8)$, worin R_6 , R_7 und R_8 einen der eingangs genannten Reste darstellen, wobei der Begriff Acylhalogenid für Acylchlorid oder Acylbromid steht und wobei Y eine Silylabgangsgruppe bedeutet. Zu den Silylabgangsgruppen Y zählen beispielsweise Bromid, Chlorid, Cyanid, Azid, Acetamid, Trifluoracetat oder Trifluormethansulfonat. Diese Aufzählung stellt keine Limitierung dar, der Fachmann kennt weitere typische Silylabgangsgruppen.

5-O-Acylierungen und 5-O-Silylierungen werden in wasserfreiem Milieu, vorzugsweise in inerten Lösungsmitteln und besonders bevorzugt in aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Reaktion läuft vorteilhaft im Temperaturbereich von 0°C bis $+80^\circ\text{C}$, bevorzugt bei $+10^\circ\text{C}$ bis $+40^\circ\text{C}$, ab. Vorzugsweise wird eine organische Base zugegeben. Es kommen als solche beispielsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Triethylendiamin, Triazol und bevorzugt Pyridin, Imidazol oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU) in Frage.

Die Entfernung dieser Silyl- und Acylreste R_1 in der 5-Position geschieht durch selektive milde Hydrolyse ($\rightarrow R_1 = \text{H}$) beispielsweise mit Arylsulfonsäure in alkoholischer Lösung oder nach einer anderen dem Fachmann geläufigen Methode. Das beschriebene Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in allen Teilschritten ein Bestandteil vorliegender Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich ausgezeichnet zur Bekämpfung von Schädlingen an Tieren und Pflanzen, darunter insbesondere von tierparasitären Ekto-Parasiten. Zu letzteren zählen unter der Ordnung Acarina insbesondere Schädlinge der Familien Ixodidae, Dermanyssidae, Sarcoptidae, Psoroptidae; die Ordnungen Mallophaga; Siphonaptera, Anoplura (z. B. Familie der Haematopinidae); unter der Ordnung Diptera insbesondere Schädlinge der Familien Muscidae, Calliphoridae, Oestridae, Tabanidae, Hippoboscidae, Gastrophilidae.

Die Verbindungen I sind auch einsetzbar gegen Hygiene-Schädlinge, insbesondere der Ordnungen Diptera mit den Familien Sarcophagidae, Anophilidae, Culicidae; der Ordnung Orthoptera, der Ordnung Dictyoptera (z. B. Familie Blattidae) und der Ordnung Hymenoptera (z. B. Familie Formicidae).

Die Verbindungen I besitzen auch nachhaltige Wirksamkeit bei pflanzenparasitären Milben und Insekten. Bei Spinnmilben der Ordnung Acarina sind sie wirksam gegen Eier, Nymphen und Adulte von Tetranychidae (*Tetranychus* spp. und *Panonychus* spp.).

Hohe Aktivität besitzen sie bei den saugenden Insekten der Ordnung Homoptera, insbesondere gegen Schädlinge der Familien Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Coccidae, Diaspididae und Eriophyidae (z. B. die Rostmilbe auf Citrusfrüchten); der Ordnungen Hemiptera; Heteroptera und Thysanoptera; sowie bei den pflanzenfressenden Insekten der Ordnungen Lepidoptera; Coleoptera; Diptera und Orthoptera.

Sie sind ebenfalls als Bodeninsektizid gegen Schädlinge im Erdboden geeignet.

Die Verbindungen der Formel I sind daher gegen alle Entwicklungsstadien saugender und fressender Insekten an Kulturen, wie Getreide, Baumwolle, Reis, Mais, Soja, Kartoffeln, Gemüse, Früchten, Tabak, Hopfen, Citrus, Avocados und anderen wirksam.

Die Verbindungen der Formel I sind auch wirksam gegen Pflanzen-Nematoden der Arten *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Radopholus*, *Rhizoglyphus* und andere.

Ferner sind die Verbindungen gegen Helminthen wirksam, unter denen die endoparasitären Nematoden die Ursache schwerer Erkrankungen an Säugetieren und Geflügel sein können, z. B. an Schafen, Schweinen, Ziegen, Rindern, Pferden, Eseln, Hunden, Katzen, Meerschweinchen, Ziervögeln. Typische Nematoden dieser Indikation sind: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* und *Parascaris*. Der besondere Vorteil der Verbindungen der Formel I ist ihre Wirksamkeit gegen solche Parasiten, die gegen Wirkstoffe auf Benzimidazol-Basis resistent sind.

Gewisse Spezies der Arten *Nematodirus*, *Cooperia* und *Oesophagostomum* greifen den Intestinaltrakt des Wirtstiers an, während andere der Arten *Haemonchus* und *Ostertagia* im Magen und solche der Art *Dictyocaulus* im Lungengewebe parasitieren. Parasiten der Familien Filariidae und Setariidae finden sich im internen Zellgewebe und den Organen, z. B. dem Herzen, den Blutgefäßen, den Lymphgefäßen und dem subcutanen Gewebe. Hier ist vor allem der Herzwurm des Hundes, *Dirofilaria immitis*, zu nennen. Die Verbindungen der Formel I sind gegen diese Parasiten hoch wirksam.

Weiter sind die Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung von humanpathogenen Parasiten geeignet, unter denen als typische, im Verdauungstrakt vorkommende Vertreter solche der Arten *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* und *Enterobius* zu nennen sind. Wirksam sind die Verbindungen vorliegender Erfindung auch gegen Parasiten der Arten *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* und *Loa* aus der Familie der Filariidae, die im Blut, im Gewebe und verschiedenen Organen vorkommen, ferner gegen *Dracunculus* und Parasiten der Arten *Strongyloides* und *Trichinella*, die speziell den Gastro-Intestinalkanal infizieren.

Die Verbindungen der Formel I werden in unveränderter Form oder vorzugsweise zusammen mit den in der Formulierungstechnik üblichen Hilfsmitteln eingesetzt und werden daher z. B. zu Emulsionskonzentraten, direkt versprühbaren oder verdünnbaren Lösungen, verdünnten Emulsionen, Spritzpulvern, löslichen Pulvern, Stäubemitteln, Granulaten, auch Verkapselungen in z. B. polymeren Stoffen in bekannter Weise verarbeitet. Die Anwendungsverfahren, wie Versprühen, Vernebeln, Verstäuben, Verstreuen oder Gießen werden gleich wie die Art der Mittel den angestrebten Zielen und den gegebenen Verhältnissen entsprechend gewählt.

Die Verbindungen der Formel I werden bei Warmblütern in Aufwandmengen von 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht dosiert. Über geschlossenen Kultur-Anbauflächen werden sie in Mengen von 10 g bis 1000 g pro Hektar angewendet. Sie kommen ferner in Pferchen, Gehegen, Stallungen oder sonstigen Räumen zur Anwendung.

Die Formulierungen, d. h. die den Wirkstoff der Formel I enthaltenden Mittel, Zubereitungen oder Zusammensetzungen werden in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch inniges Vermischen und/oder Vermahlen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, wie z. B. mit Lösungsmitteln, festen Trägerstoffen, und gegebenenfalls oberflächenaktiven Verbindungen (Tensiden).

Als Lösungsmittel können in Frage kommen: Aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt die Fraktionen C₈ bis C₁₂, wie z. B. Xylogemische oder substituierte Naphthaline, Phthalsäureester wie Dibutyl- oder Dioctylphthalat, aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan oder Paraffine, Alkohole und Glykole sowie deren Ether und Ester, wie Ethanol, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Ketone, wie Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel, wie N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, sowie gegebenenfalls epoxidierte Pflanzenöle, wie epoxidiertes Kokosnussöl oder Sojaöl; oder Wasser.

Als feste Trägerstoffe, z. B. für Stäubemittel und dispergierbare Pulver, werden in der Regel natürliche Gesteinsmehle verwendet, wie Calcit, Talkum, Kaolin, Montmorillonit oder Attapulgit. Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften können auch hochdisperse Kieselsäure oder hochdisperse saugfähige Polymerisate zugesetzt werden. Als gekörnte, adsorptive Granulatträger kommen poröse Typen, wie z. B. Bimsstein, Ziegelbruch, Sepiolit oder Bentonit, als nicht sorptive Trägermaterialien z. B. Calcit oder Sand in Frage. Darüber hinaus kann eine Vielzahl von vorgranulierten Materialien anorganischer oder organischer Natur wie insbesondere Dolomit oder zerkleinerte Pflanzenrückstände verwendet werden.

Als oberflächenaktive Verbindungen kommen je nach der Art des zu formulierenden Wirkstoffes nichtionogene, kation- und/oder anionaktive Tenside mit guten Emulgier-, Dispergier- und Netzeigenschaften in Betracht. Unter Tensiden sind auch Tensidgemische zu verstehen.

Geeignete anionische Tenside können sowohl sog. wasserlösliche Seifen als auch wasserlösliche synthetische oberflächenaktive Verbindungen sein.

Als Seifen seien die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C₁₀-C₂₂), wie z. B. die Na- oder K-Salze der Oel- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die z. B. aus Kokosnuss- oder Talgöl gewonnen werden können, genannt. Ferner sind auch die Fettsäure-methyl-aurinsalze zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazol-derivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate oder -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschließt, z. B. das Na- oder Ca-Salz der Ligninsulfonsäure, des Dodecylschwefelsäureesters oder eines aus natürlichen Fettsäuren hergestellten Fettalkoholsulfatgemisches. Hierher gehören auch die Salze der Schwefelsäureester und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Aethylenoxyd-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazol-derivate enthalten vorzugsweise 2-Sulfonsäuregruppen und einen

Fettsäurerest mit 8 bis 22 C-Atomen. Alkylarylsulfonate sind z. B. die Na-, Ca- oder Triäthanolaminsalze der Dodecylbenzolsulfonsäure, der Dibutyl-naphthalinsulfonsäure oder eines Naphthalinsulfonsäure-Formaldehydkondensationsproduktes.

Ferner kommen auch entsprechende Phosphate, wie z. B. Salze des Phosphorsäureesters eine p-Nonylphenol-(4-14)-Aethylenoxyd-Adduktes oder Phospholipide in Frage.

Die in der Formulierungstechnik gebräuchlichen Tenside sind u. a. in folgender Publikation beschrieben:

„Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual“

MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1982.

Die pestiziden Zubereitungen enthalten in der Regel 0,01 bis 95%, insbesondere 0,1 bis 80%, Wirkstoff der Formel I, 5 bis 99,99% eines festen oder flüssigen Zusatzstoffes und 0 bis 25%, insbesondere 0,1 bis 25%, eines Tensides.

Während als Handelsware eher konzentrierte Mittel bevorzugt werden, verwendet der Endverbraucher in der Regel verdünnte Mittel mit 1–10000 ppm Wirkstoffgehalt.

Ein weiterer Gegenstand vorliegender Erfindung betrifft daher Schädlingsbekämpfungsmittel, die neben üblichen Trägerstoffen und/oder Verteilungsmitteln als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten.

Die Mittel können auch weitere Zusätze, wie Stabilisatoren, Entschäumer, Viskositätsregulatoren, Bindemittel, Haftmittel sowie Dünger oder andere Wirkstoffe zur Erzielung spezieller Effekte enthalten.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

1. Herstellung von Ausgangs- und Zwischenprodukten

Beispiel 1.1: Herstellung von 14,15-Epoxy-Milbemycin D (Formel IX)

Zu einer Lösung von 550 mg Milbemycin D in 5 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung eine Lösung von 170 mg Chlorperbenzoesäure in 5 ml Dichlormethan gegeben. Nach einstündigem Rühren bei 0°C bis +5°C werden nochmals 170 mg des Oxydationsmittels hinzugefügt und weitere 30 min gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung in eine eisgekühlte Lösung von Natriumsulfit gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über eine Silicagel-Säule (Elutionsmittel n-Hexan/Essigsäureethylester 20:15) gereinigt. Es werden 450 mg 14,15-Epoxy-Milbemycin D als amorphe, weiße Substanz erhalten.

Beispiel 1.2: Herstellung von 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin D (Formel II b)

Zu einer Lösung von 2,1 ml (1,75 g, 15,3 mmol) Triethylaluminium in 8,5 ml abs. Diethylether werden bei –20°C 9,5 ml (0,41 g, 9,53 mmol) einer 6,96%igen Lösung von HN_3 in Diethylether gegeben. Diese Mischung wird dann bei –10°C unter stark exothermer Reaktion zu 1,8 g (3,15 mmol) 14,15-Epoxy-Milbemycin D (in Substanz) gegeben. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur werden 4 ml absoluter Ether zugegeben und das gallertartige Reaktionsgemisch wird kräftig gerührt. Nach 4 Stunden wird wie im Beispiel 1.1 aufgearbeitet. Chromatographische Reinigung an 70 g Kieselgel (CH_2Cl_2 /Aceton 10:1) ergibt 200 mg (10%) 14-Azido-15-hydroxy-Milbemycin D und 820 mg (45%) 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin D, Smp.: 151–153°C (aus Methanol).

Beispiel 1.3: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin D (Formel IX)

Eine Lösung von 2,21 g (3,86 mmol) 14,15-Epoxy-Milbemycin D, 757 mg (5,02 mmol) t-Butyl-dimethylchlorsilan und 342 mg (5,02 mmol) Imidazol in 4 ml Dimethylformamid wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 80 ml Diethylether zugegeben, und das Gemisch wird über 20 g Kieselgel filtriert und eingeeengt. Es werden 2,65 g (100%) 5-O-t-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin D erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Lösungsmittel CDCl_3 , Meßwerte δ , bezogen auf $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (= Tetramethylsilan = TMS)).

0,12 ppm (s) ($\text{CH}_3\text{Si-O-}$);

0,92 ppm (s) (t- C_4H_9)Si-O-;

1,23 ppm (breites s) C_{14}CH_3 , d. h. Signal der CH_3 -Gruppe in 14-Position);

2,56 ppm (d; J = 9 Hz) (C_{15}H , d. h. Signal des Protons in 15-Position).

Ähnlich läßt sich durch Reaktion mit Trimethylsilyl-trifluor-methansulfonat das entsprechende 5-O-Trimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin D herstellen, Smp. 92–97°C.

Beispiel 1.4: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin D (Formel II b)

Eine Lösung des $\text{HN}_3/\text{Et}_3\text{Al}$ -Komplex-Reagenz (hergestellt aus einer Lösung von 4,97 ml Triethylaluminium in 7 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) und 9,15 ml einer 2,39 M Lösung von HN_3 (21,9 mmol) in abs. Diethylether) wird unter Argon zu einer Lösung von 5,0 g (7,29 mmol) 5-O-t-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin D in ca. 20 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) gegeben, und das Gemisch wird 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur 250 ml Ether, 2 ml Methanol und schließlich ein Gemisch von 10 g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ und 10 g Celite zugegeben. Das Gemisch wird filtriert und eingeeengt. Die chromatographische Reinigung des Rohproduktes an 160 g Kieselgel (0 bis 30% Essigsäureethylester in Hexan) ergibt 2,37 g (47%) 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin D.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

1,59 ppm (d; J = 1 Hz), (C_{14}CH_3);

4,06 ppm (dd; $J_1 = 11 \text{ Hz}$; $J_2 = 4 \text{ Hz}$) (C_{15}H);

5,15 ppm (d; J = 8 Hz) (C_{13}H);

Daneben werden 109 mg (2%) 13 β -Azido-5-O-t-butyl-dimethylsilyl-Milbemycin D gewonnen.

Beispiel 1.5: Herstellung von 14,15-Epoxy-Milbemycin A₄ (R₂ = C₂H₅) [Formel IX]

Zu einer Lösung von 5,7 g (10,5 mmol) Milbemycin A₄ in 140 ml Dichlormethan und 120 ml 0,5 M NaHCO₃-Lösung wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,43 g (14,08 mmol) m-Chlorbenzopersäure in 70 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt und dann mit 300 ml Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Es werden 5,7 g Epoxyd als Rohprodukt erhalten.

Beispiel 1.6: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin A₄ (Formel IX)

5,7 g 14,15-Epoxy-Milbemycin A₄ werden in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst. Bei Raumtemperatur werden 0,63 g (9,16 mmol) Imidazol und 1,4 g (9,34 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und an 150 g Kieselgel chromatographiert (Hexan/Ether 4:1), wobei 2,84 g (40 % d.Th. Ausbeute, bezogen auf Milbemycin A₄) des silylierten Epoxy-Derivats erhalten werden.

Beispiel 1.7: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin A₄ (Formel IIb)

Das Komplex-Reagenz HN₃/Al(Ethyl)₃ wird wie folgt hergestellt: 2,8 ml (12,2 mmol) Al(C₂H₅)₃ in 4 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) werden unter Argon bei ca. -20 °C langsam mit 5,28 ml (20,4 mmol) einer 10%igen Lösung von HN₃ in abs. Diethylether versetzt. Zu dieser Lösung wird unter Argon eine Lösung von 2,84 g (4,25 mmol) 5-O-t-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-milbemycin A₄ (Bsp. 1.6) in ca. 12 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben, und das so erhaltene Gemisch wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur werden 500 ml Diethylether, 10 g Na₂SO₄ · 10 H₂O und 10 g Celite zugegeben, und das Gemisch wird filtriert und eingeeengt. Die Chromatographie des Rohproduktes an 100 g Kieselgel (Hexan/Diethylether 7:2) ergibt

1,72 g (60 % d.Th.) der Titel-Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

1,59 ppm (br. s) (C₁₄CH₃);

4,05 ppm (br. s) (C₁₅H);

5,15 ppm (d; J = 6 Hz) (C₁₃H).

Daneben werden 0,1 g 13 β -Azido-5-O-t-butyldimethylsilyl-Milbemycin A₄ erhalten.

Beispiel 1.8: Herstellung von 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin A₄ (Formel IIb)

Die Hydrolyse von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin A₄ (Beispiel 1.7) mit einer 1%igen Lösung von p-Toluolsulfonsäure in Methanol und die Aufarbeitung in Diethylether mit 5%iger wäßriger Na-Hydrogencarbonat-Lösung ergibt die Titel-Verbindung.

Beispiel 1.9: Herstellung von 14,15-Epoxy-Milbemycin A₃ (R₂=CH₃) (Formel IX)

Nach der Vorschrift des Beispiels 1.1 werden aus 220 mg Milbemycin A₃ in 5 ml Dichlormethan und 320 mg Benzoesäure in 5 ml Dichlormethan bei -2 bis +5 °C während 1,5 Stunden und Reinigung über eine Silicagel-Säule 190 mg 14,15-Epoxy-Milbemycin A₃ gewonnen.

Beispiel 1.10: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin A₃ (Formel IX)

Nach der Vorschrift des Beispiels 1.3 werden aus 190 mg 14,15-Epoxy-Milbemycin A₃ und 120 mg tert.-Butyldimethylchlorsilan in Gegenwart von Imidazol 217 mg der Titel-Verbindung erhalten.

Beispiel 1.11: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin A₃ (Formel IIb)

Analog zur Epoxyd-Spaltung des Beispiels 1.2 werden aus 210 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-Milbemycin A₃ in absolutem Diethylether mit Hilfe des Komplex-Reagenz HN₃/et₃Al unter Argon nach anschließender Reinigung 203 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

1,58 ppm (br. s) (C₁₄CH₃);

4,05 ppm (br. s) (C₁₅H);

5,15 ppm (d; J = 6 Hz) (C₁₃H).

Beispiel 1.12: Herstellung von 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin A₃ (Formel IIb)

Analog zu Beispiel 1.4 wird das Reagenz HN₃/Al(C₂H₅)₃ frisch hergestellt und bei -10 °C zu einer Lösung von 830 mg (3,05 mmol) 14,15-Epoxy-Milbemycin A₃ in 7 ml trockenem Diethylether getropft. Nach der Aufarbeitung werden 385 mg 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -Milbemycin A₃ und 92 mg 14-Azido-15-hydroxy-Milbemycin A₃ erhalten.

Beispiel 1.13: Herstellung von 13-Deoxy-14,15-epoxy-22,23-dihydroavermectin-Bla-aglykon (R₂ = sec. C₄H₉) (Formel IX)

Analog zu Beispiel 1.1 erhält man aus 520 mg 13-Deoxy-22,23-dihydroavermectin-Bla-aglykon [US-PS 4,173,571 und Tetrahedron Letters, Vol. 24, No. 48, pp. 5333-5336 (1983)] und 210 mg m-Chlorbenzoesäure in 20 ml Dichlormethan 510 mg der Titelverbindung.

Beispiel 1.14: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-13-deoxy-14,15-epoxy-22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon (Formel IX)

Analog zu Beispiel 1.3 erhält man aus 220 mg 13-Deoxy-14,15-epoxy-22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon (Beispiel 1.13) und 55 mg tert-Butyldimethylchlorsilan in Gegenwart von 25 mg Imidazol in 5 ml trockenem DMF 108 mg der Titelverbindung.

Beispiel 1.5: Herstellung von 13-Deoxy-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon (Formel IIb)

Analog zu Beispiel 1.4 erhält man aus 220 mg 13-Deoxy-14,15-epoxy-22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon (Beispiel 1.13) mit dem Komplex-Reagenz, bestehend aus 320 mg Al(C₂H₅)₃ und 110 mg einer 6,96%igen Lösung von HN₃ in total 16 ml trockenem Diethylether 112 mg der Titelverbindung. Daneben werden 61 mg 13-Deoxy-14-azido-15-hydroxy-22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon erhalten.

Beispiel 1.16: Herstellung von 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-milbemycin D und von 13 β -Hydroxy-milbemycin D (Formel IIa)

Eine Lösung bestehend aus 286 mg (0,41 mmol) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D und 209 mg (0,56 mmol) Pyridiniumdichromat (PDC) in 3 ml Dimethylformamid (DMF) wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 ml Isopropanol zugegeben, 5 min weitergerührt und dann mit 50 ml Ether verdünnt. Nach weiteren 10 min wird das Gemisch durch Kieselgel filtriert und eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes an 20 g Kieselgel (Ether/Hexan 1:2) werden 165 mg (57%) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-Milbemycin D erhalten.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):

1,59 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

3,70 ppm (d; J = 10 Hz) (C₁₃H).

105 mg (0,153 mmol) der so gewonnenen Verbindung werden mit 1 ml einer 1%igen Lösung von p-Toluolsulfonsäure in Methanol 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 20 ml Ether verdünnt, durch Kieselgel filtriert, eingeeengt. Der Rückstand wird an ca. 10 g Kieselgel chromatographiert (Aceton/Dichlormethan 1:4), wobei 73 mg (83%) 13 β -Hydroxy-Milbemycin D erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):

1,58 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

3,71 ppm (d; J = 10 Hz) (C₁₃H).

Beispiel 1.17: Herstellung von 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-milbemycin A₄

Eine Lösung bestehend aus 1,06 g (1,59 mmol) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₄ und 383 mg (1,02 mmol) Pyridiniumdichromat (PDC) in 5 ml Dimethylformamid (DMF) wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 ml Isopropanol zugegeben, 5 min weitergerührt und dann mit 50 ml Ether verdünnt. Nach weiteren 10 min wird das Gemisch durch Kieselgel filtriert und eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes an 20 g Kieselgel (Ether/Hexan 1:2) werden 625 mg (59%) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-Milbemycin A₄ erhalten.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):

0,98 ppm (t; J = 7 Hz) (CH₃CH₂)

1,95 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

3,69 ppm (d; J = 9 Hz) (C₁₃H)

2. Herstellung der Endprodukte**Beispiel 2.1: Herstellung von 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin D und 15-Pivaloyloxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D.**

Eine Lösung von 278 mg (0,40 mmol) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D, 208 mg (2,04 mmol) Pivalinsäure und 129 mg (0,80 mmol) Essigsäure-triethylorthoester in 2 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz während 5 min auf 130°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 100 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 200 mg (64%) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-13 β -pivaloyloxy-milbemycin D und 100 mg (32%) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-15-pivaloyloxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D. Diese beiden Silylether werden während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1% p-Toluolsulfonsäure (TsOH) in Methanol (MeOH) behandelt, wobei 165 mg (96%) 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin D

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):

1,19 ppm (s) ((CH₃)₃C)

1,56 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

4,90 ppm (d; J = 10,6 Hz) (C₁₃H)

und 82 mg (95%) 15-Pivaloyloxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):

1,18 ppm (s) ((CH₃)₃C)

1,53 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

5,16 ppm (dd; J = 9 und 5 Hz) (C₁₅H)

Analog zu Beispiel 2.1 werden ausgehend von 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy-milbemycin A₄ die folgenden Verbindungen hergestellt:

2.1.1 13 β -(2',2'-Dimethyl-butanoyloxy)-milbemycin A₄

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):

1,13 ppm (s) (CH₃CH₂C(CH₃)₂CO)

4,91 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)

2.1.2 13 β -(3',3'-Dimethyl-butanoyloxy)-milbemycin A₄

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):

1,01 ppm (s) (C(CH₃)₃CH₂CO)

1,58 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

4,95 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)

2.1.3 13 β -(3'-Chlor-2',2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin A₄

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):

1,27, 1,28 ppm (2s) (ClCH₂C(CH₃)₂CO)

1,55 ppm (s) (C₁₄CH₃)

3,60 ppm (br. s) (ClCH₂C(CH₃)₂CO)

4,94 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)

2.1.4 13 β -(2'-Chloro-2'-methyl-propionyloxy)-milbemycin A₄

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):

1,51 ppm (s) (2CH₃-CCl-CO)

4,92 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

2.1.5 13 β -(2'-Dichlorpropionyloxy)-milbemycin A₄¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):1,53 ppm (s) (CH₃-CCl₂-CO)4,94 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)**Beispiel 2.2: Herstellung von 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin D**

Zu einer Lösung von 200 mg (0,29 mmol) 5-0-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxymilbemycin D in 5 ml trockenem Chloroform werden 0,4 ml (2,9 mmol) Triethylamin und 0,18 ml (1,45 mmol) Pivaloylchlorid zugegeben und das Gemisch wird unter Stickstoff 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Behandlung des Rohprodukts (200 ml) mit 3 ml einer 1 % Lösung von p-TsOH in MeOH während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt 166 mg (86 %) 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin D.

Analog zu Beispiel 2.2 werden ausgehend von 5-0-tert. Butyl-dimethylsilyl-13 β -hydroxy-milbemycin D oder A₄ die folgenden Verbindungen hergestellt:

2.2.1 13 β -(2',2',3',3'-Tetramethylbutanoyloxy)-milbemycin A₄¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):0,92 ppm (s) (C(CH₃)₃C(CH₃)₂CO)1,13, 1,14 ppm (2s) (C(CH₃)₃C(CH₃)₂CO)1,54 ppm (br.s) (C₁₄CH₃)4,96 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)**2.2.2 13 β -(2'-Methoxy-2'-methylpropionyloxy)-milbemycin D**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):1,41 ppm (s) (CH₃OC(CH₃)₂CO)3,25 ppm (s) (CH₃OC(CH₃)₂CO)4,97 ppm (d, J = 10,4 Hz) (C₁₃H)**2.2.3 13 β -(2'-Methoxy-2'-methyl-propionyloxy)-milbemycin A₄**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):1,41 ppm (s) (CH₃OC(CH₃)₂CO)3,26 ppm (s) (CH₃OC(CH₃)₂CO)4,97 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)**2.2.4 13 β -Trichloracetoxymilbemycin D**¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS):1,62 ppm (s) (C₁₄CH₃)4,99 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)**2.2.5 13 β -(cis/trans-2',2'-Dimethyl-3'-[2'',2''-Dichlorvinyl]-cyclopropancarboxyloxy)-milbemycin D**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):1,55 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)1,87 ppm (br. s) (C₄CH₃)4,91 ppm (d, J = 10,2 Hz) (C₁₃H)4,94 ppm (d, J = 10,7 Hz) (C₁₃H)6,20 ppm (d, J = 8,8 Hz) (Cl₂C=CH)6,24 ppm (d, J = 8,8 Hz) (Cl₂C=CH)**Beispiel 2.3: Herstellung von 13 β -Pivaloyloxy-milbemycin A₄**

Zu einer Lösung von 100 mg (0,15 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxymilbemycin A₄ in 2,5 ml trockenem Chloroform werden 0,2 ml (1,5 mmol) Triethylamin und 0,09 ml (0,07 mol) Pivaloylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird dann unter Stickstoff 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Behandlung des Rohprodukts (100 mg) mit 3 ml einer 1 % Lösung von p-TsOH in MeOH während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt 82 mg (85 %) 13 β -pivaloyloxy-milbemycin A₄.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):1,20 ppm (s) ((CH₃)₃C)0,98 ppm (t, J = 7 Hz), (CH₃CH₂)1,53 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)4,90 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)**Beispiel 2.4: Herstellung von 13 β -Acetoxymilbemycin D**

Eine Lösung von 200 mg (0,29 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxymilbemycin D und 1 ml Pyridin in 2 ml Essigsäureanhydrid wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung in Diethylether liefert 212 mg Rohprodukt, welches mit einer 1 % Lösung von p-TsOH in Methanol 1 Std. bei Raumtemperatur behandelt wird. Es werden 162 mg (90 %) 13 β -Acetoxymilbemycin D erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):1,56 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)1,87 ppm (br. s) (C₄CH₃)2,04 (s) (CH₃COO)4,94 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)**Beispiel 2.5: Herstellung von 5-0-tert.-Butyldimethylsilyl-15-acetoxymilbemycin D.**

Eine Lösung von 627 mg (0,914 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-14-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D in 2 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin wird 0,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung in Diethylether mit 5 % wäßriger NaHCO₃-Lösung und 1 M HCl und Filtration durch Kieselgel ergibt 624 mg (94 %) 5-0-tert. Butyl-dimethylsilyl-15-acetoxymilbemycin D.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
 1,58 ppm (br. s) (C₁₄H₃)
 1,79 ppm (br. s) (C₄H₃)
 2,02 ppm (s) (CH₃COO)
 5,12–5,26 ppm (m) (C₁₀H; C₁₃H; C₁₅H)

Beispiel 2.6: Herstellung von 13β-Formyloxy-milbemycin D

Eine Lösung von 136 mg (0,198 mmol) 5-0-tert.-Butyldimethylsilyl-15-hydroxy-Δ^{13,14}-milbemycin D und 0,1 ml Essigsäuretriethylorthoester in 3 ml H₂SO₄/Diisopropylether/Dimethylformamid (1:10:90) wird 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung in Hexan mit 5% wäßriger NaHCO₃-Lösung und Wasser und die chromatographische Reinigung des Rohprodukts an 20 g Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:4) lieferte 80 mg (57%) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13β-formyloxy-milbemycin D.

Die Behandlung von 155 mg (0,217 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13β-formyloxy-milbemycin D mit 2 ml einer 40% wäßrigen Lösung von HF und Acetonitril (1:99) während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt nach der Aufarbeitung in Diethylether mit 5% wäßriger NaHCO₃-Lösung und der chromatographischen Reinigung an 20 g Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan 2:3) 105 mg (81%) 13β-Formyloxy-milbemycin D.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
 1,56 ppm (br. s) (C₁₄H₃)
 1,87 ppm (br. s) (C₄H₃)
 5,05 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)
 8,08 ppm (s) (OCHO)
 Massenspektrum m/e:
 600 (M⁺, C₃₄H₄₈O₉), 472, 426, 293, 209, 181, 151.

Beispiel 2.7: Herstellung von 13β-Pivaloyloxy-milbemycin A₄

Eine Lösung von 100 mg (0,149 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-15-hydroxy-Δ^{13,14}-milbemycin A₄, 100 g (1,02 mmol) Pivalinsäure und 65 mg (0,40 mmol) Essigsäure-triethylorthoester in 2 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz während 5 min. auf 130°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 100 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 73 mg (65%) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13β-pivaloyloxy-milbemycin A₄.

Der Silylether wird während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1%iger Toluolsulfonsäure in Methanol behandelt, wobei 60 mg (96%) 13β-Pivaloyloxy-milbemycin A₄ erhalten werden.

Beispiel 2.8: Herstellung von 13β-Heptanoyloxy-milbemycin D

Zu einer Lösung von 120 mg (0,175 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13β-hydroxy-milbemycin D in 2 ml Pyridin werden bei 0°C vorsichtig 31 mg (0,21 mmol) Heptanoylchlorid in 0,5 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird dann aufgearbeitet, und die Behandlung des Rohproduktes mit 3 ml einer Lösung von 1% p-TsOH in MeOH während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt 115 mg (96%) 13β-heptanoyloxy-milbemycin D.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
 1,53 ppm (br. s) (C₁₄H₃)
 1,87 ppm (br. s) (C₄H₃)
 4,95 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)

Beispiel 2.9: Herstellung von 13β-(4'-Chlor-butanoyloxy)-milbemycin D

Zu einer Lösung von 100 mg (0,145 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13β-hydroxy-milbemycin D in 1 ml Pyridin und 2 ml Dichlormethan werden bei 0°C vorsichtig 24,5 mg (0,174 mmol) 4-Chlorbuttersäurechlorid in 0,5 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird dann aufgearbeitet, und die Behandlung des Rohproduktes mit 3 ml einer Lösung von 1% p-TsOH in MeOH während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt 92,6 mg (94%) 13β-(4'-Chlor-butanoyloxy)-milbemycin D.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
 1,54 ppm (br. s) (C₁₄H₃)
 1,82 ppm (br. s) (C₄H₃)
 3,58 ppm (d, J = 6,3 Hz) (2H-C_{4'})
 4,96 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)

Beispiel 2.10: Herstellung von 13β-(3'-Chlor-2',2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D

Eine Lösung von 100 mg (0,145 mmol) 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-15-hydroxy-Δ^{13,14}-milbemycin D, 78 mg (0,57 mmol) 3-Chlor-2,2-dimethyl-propionsäure und 47 mg (0,29 mmol) Essigsäure-triethylorthoester in 3 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz 5 min. auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 60 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 50 mg 5-0-tert. Butyldimethylsilyl-13β-(3'-Chlor-2',2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D. Der Silylether wird während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1%iger TsOH in MeOH behandelt, wobei 41 mg (41%) 13β-(3'-Chlor-2',2'-dimethyl-propionyloxy)-milbemycin D erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
 1,27 ppm (s, 2CH₃-C_{2'})
 1,54 ppm (br. s) (C₁₄H₃)
 1,87 ppm (br. s) (C₄H₃)
 4,96 ppm (d, J = 10,5 Hz) (C₁₃H)

Beispiel 2.11: Herstellung von 13 β -Cyclopropancarboxyloxy-milbemycin D

Eine Lösung von 150 mg (0,215 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D, 94 mg (1,075 mmol) Cyclopropancarbonsäure und 71 mg (0,47 mmol) Essigsäure-Triethylorthoester in 2 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz während 5 min. auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 80 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 100 mg 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -Cyclopropancarboxyloxy-milbemycin D. Der Silylether wird während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1%iger TsOH in MeOH behandelt, wobei 75 mg (53%) 13 β -Cyclopropancarboxyloxy-milbemycin D erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS):

1,55 ppm (br. s) (C_{14}CH_3)

1,87 ppm (br. s) (C_4CH_3)

4,95 ppm (d, $J = 10,5\text{ Hz}$) (C_{13}H)

Beispiel 2.12: Herstellung von 13 β -(1'-Methyl-cyclopropancarboxyloxy)-milbemycin D

Eine Lösung von 278 mg (0,40 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- Δ -milbemycin D, 204 mg (2,04 mmol) 1-Methyl-cyclopropancarbonsäure und 132 mg (0,82 mmol) Essigsäure-triethylorthoester in 5 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz während 5 min. auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 100 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 150 mg 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -(1'-Methyl-cyclopropancarboxyloxy)-milbemycin D. Der Silylether wird während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1%iger TsOH in MeOH behandelt, wobei 127 mg (48%) 13 β -(1'-Methyl-cyclo-propancarboxyloxy)-milbemycin D erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS):

1,28 ppm (s) ($\text{C}_1'\text{CH}_3$)

1,52 ppm (br. s) (C_{14}CH_3)

1,87 ppm (br. s) (C_4CH_3)

4,91 ppm (d, $J = 10,5\text{ Hz}$) (C_{13}H)

Beispiel 2.13: Herstellung von 13 β -(1'-Methyl-cyclopropancarboxyloxy)-milbemycin A₄

Eine Lösung von 140 mg (0,206 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-milbemycin A₄, 102 mg (1,01 mmol) 1-Methyl-cyclopropancarbonsäure und 66 mg (0,41 mmol) Essigsäure-triethylorthoester in 5 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz während 5 min. auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 40 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 58 mg 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -(1'-Methyl-cyclopropancarboxyloxy)-milbemycin A₄. Der Silylether wird während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1%iger TsOH in MeOH behandelt, wobei 47 mg (35%) 13 β -(1'-Methyl-cyclopropancarboxyloxy)-milbemycin A₄ erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS):

1,33 ppm (s) ($\text{C}_1'\text{CH}_3$)

1,52 ppm (br. s) (C_{14}CH_3)

1,87 ppm (br. s) (C_4CH_3)

4,90 ppm (d, $J = 10,5\text{ Hz}$) (C_{13}H)

Beispiel 2.14: Herstellung von 13 β -Cyclobutancarboxyloxy-milbemycin D

Zu einer Lösung von 100 mg (0,145 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-milbemycin D in 2 ml Pyridin werden bei 0°C vorsichtig 20,6 mg (0,174 mmol) Cyclobutancarbonsäurechlorid in 0,5 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird dann aufgearbeitet, und die Behandlung des Rohproduktes mit 3 ml einer Lösung von 1% p-TsOH in MeOH während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt 45 mg (89%) 13 β -Cyclobutancarboxyloxy-milbemycin D.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS):

1,53 ppm (br. s) (C_{14}CH_3)

1,87 ppm (br. s) (C_4CH_3)

4,94 ppm (d, $J = 10,5\text{ Hz}$) (C_{13}H)

Beispiel 2.15: Herstellung von 13 β -(1-Adamantancarboxyloxy)-milbemycin D

Eine Lösung von 278 mg (0,40 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-15-hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D, 367 mg (2,03 mmol) 1-Adamantancarbonsäure und 133 mg (0,82 mmol) Essigsäure-triethylorthoester in 5 ml abs. Toluol wird in einem Kolben mit Claisen-Aufsatz während 5 min auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an 120 g Kieselgel (Laufmittel Hexan/Diethylether 5:1) ergibt 140 mg 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -1-Adamantancarboxyloxy-milbemycin D. Der Silylether wird während 2 Std. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 ml 1%iger TsOH in MeOH behandelt, wobei 113 mg (38%) 13 β -(1-Adamantancarboxyloxy)-milbemycin D erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):

1,53 ppm (br. s) (C_{14}CH_3)

1,88 ppm (br. s) (C_4CH_3)

4,90 ppm (d, $J = 10,5\text{ Hz}$) (C_{13}H)

Beispiel 2.16: Herstellung von 13 β -Trichloracryloyloxy-milbemycin D

Zu einer Lösung von 120 mg (0,175 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxy-milbemycin D in 2 ml Dichlormethan werden 34 mg (0,337 mmol) Triethylamin und bei 0°C vorsichtig 44,0 mg (0,225 mmol) Trichloracryloylchlorid in 0,5 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird dann aufgearbeitet und die Behandlung des Rohproduktes mit 3 ml einer Lösung von 1% p-TsOH in MeOH während 2 Std. bei Raumtemperatur ergibt 60 mg (47%) 13 β -Trichloracryloyloxy-milbemycin D.

Smp. 160–163°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):

1,54 ppm (br. s) (C_{14}CH_3)

1,87 ppm (br. s) (C_4CH_3)

5,04 ppm (d, $J = 10,6\text{ Hz}$) (C_{13}H)

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren lassen sich beispielsweise auch folgende Verbindungen der Formel I herstellen:

13β-(p-Chlorbenzoyloxy)-milbemycin A₄:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3470, 1720, 1595

Massenspectrum (m/e): 696 (M^+), 568, 522

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ_{ppm} : 3,97 (d, 1 H, C₆H, J = 6,2 Hz),
5,19 (d, 1 H, C₁₃H, J = 10,3 Hz), 7,42 (d, 2 H, aromatisch, J = 8,8 Hz), 7,97 (d, 2 H, aromatisch, J = 8,8 Hz)

13β-(p-Fluorphenoxyacetoxy)-milbemycin A₄:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3460, 1760, 1735, 1720

Massenspectrum (m/e): 540 ($M^+ - 170$), 522, 504

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ_{ppm} : 3,96 (d, 1 H, C₆H, J = 6,2 Hz), 4,95 (br.s, 2 H, OCH₂COO), 5,05 (d, 1 H, C₁₃H, J = 10,6 Hz), 6,75–6,85 (m, 2 H, aromatisch), 6,9–7,05 (m, 2 H, aromatisch)

5-O-Acetyl-13β-Formyloxy-milbemycin A₄:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450, 1730

Massenspectrum (m/e): 628 (M^+), 570, 522, 458

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ_{ppm} : 2,16 (s, 3 H, OCOCH₃),
4,07 (d, 1 H, C₆H, J = 6,2 Hz), 5,05 (d, 1 H, C₁₃H, J = 10,3 Hz), 8,09 (s, 1 H, OCHO)

13β-(p-[tert. Butyl]benzoyloxy)-milbemycin A₄

Massenspectrum (m/e): 718 (M^+), 700, 590, 540, 522.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS):
1,33 ppm (s) ([CH₃]₃CC₆H₄)
5,19 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)
7,35 ppm (d, J = 9 Hz) (2H arom.)
7,96 ppm (d, J = 9 Hz) (2H arom.)

13β-(3'-Chlorpropionyloxy)-milbemycin A₄

Massenspectrum (m/e): 648 (M^+), 612, 540, 522.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS):
2,80 ppm (t, J = 7 Hz) (ClCH₂CH₂)
3,77 ppm (t, J = 7 Hz) (ClCH₂CH₂)
5,00 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

13β-Propionyloxy-milbemycin A₄

Massenspektrum (m/e): 614 (M^+) 540, 522, 486.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS):
4,96 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

13β-(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin D:

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS):
3,17 ppm (q) (CF₃CH₂)
5,10 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

13β-(3',3',3'-Trifluorpropionyloxy)-milbemycin A₄:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
3,15 ppm (q) (CF₃CH₂)
5,01 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

13β-(2'-Chlor-3',3',3'-trifluorpropionyloxy)-milbemycin D:

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS):
4,60 ppm (q) (CF₃CHCl)
5,02 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

13β-Chloracetyl-milbemycin A₄:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS):
4,06 ppm (s) (ClCH₂)
5,02 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

Analog zu den beschriebenen Arbeitsweisen werden auch die nachfolgend zusammen mit Verbindungen der vorgängigen Beispiele genannten Verbindungen der Formel I hergestellt:

Tabelle ITypische Vertreter von Verbindungen der Formel I, worin R¹ Wasserstoff ist.

Verb. Nr.	R ₂	R
1.1	CH ₃	H
1.2	C ₂ H ₅	H
1.3	C ₃ H ₇ -iso	H
1.4	C ₄ H ₉ -sek	H
1.5	CH ₃	CH ₃
1.6	C ₂ H ₅	CH ₃
1.7	C ₃ H ₇ -iso	CH ₃
1.8	C ₄ H ₉ -sek	CH ₃
1.9	CH ₃	C(CH ₃) ₃
1.10	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃
1.11	C ₃ H ₇ -iso	C(CH ₃) ₃
1.12	C ₄ H ₉ -sek	C(CH ₃) ₃
1.13	CH ₃	CH ₃ OCH ₂
1.14	C ₂ H ₅	CH ₃ OCH ₂
1.15	C ₃ H ₇ -iso	CH ₃ OCH ₂
1.16	C ₄ H ₉ -sek	CH ₃ OCH ₂
1.17	CH ₃	CH ₃ OC(CH ₃) ₂
1.18	C ₂ H ₅	CH ₃ OC(CH ₃) ₂
1.19	C ₃ H ₇ -iso	CH ₃ OC(CH ₃) ₂
1.20	C ₄ H ₉ -sek	CH ₃ OC(CH ₃) ₂
1.21	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH
1.22	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH
1.23	C ₃ H ₇ -iso	(CH ₃) ₂ CH
1.24	C ₄ H ₉ -sek	(CH ₃) ₂ CH
1.25	CH ₃	CCl ₃
1.26	C ₂ H ₅	CCl ₃
1.27	C ₃ H ₇ -iso	CCl ₃
1.28	C ₄ H ₉ -sek	CCl ₃
1.29	CH ₃	CF ₃
1.30	C ₂ H ₅	CF ₃
1.31	C ₃ H ₇ -iso	CF ₃ CHCl
1.32	C ₄ H ₉ -sek	CF ₃
1.33	CH ₃	C(Cl) ₃ CHCl
1.34	C ₂ H ₅	C(Cl) ₃ CHCl
1.35	C ₃ H ₇ -iso	CF ₃ CH ₂
1.36	C ₄ H ₉ -sek	C(Cl) ₃ CHCl
1.37	CH ₃	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂
1.38	C ₂ H ₅	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂
1.39	C ₃ H ₇ -iso	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂
1.40	C ₄ H ₉ -sek	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂
1.41	CH ₃	CH ₂ =CH
1.42	C ₂ H ₅	CH ₂ =CH
1.43	C ₃ H ₇ -iso	CH ₂ =CH
1.44	C ₄ H ₉ -sek	CH ₂ =CH
1.45	CH ₃	CH ₂ =CH-CH ₂
1.46	C ₂ H ₅	CH ₂ =CH-CH ₂
1.47	C ₃ H ₇ -iso	CH ₂ =CH-CH ₂
1.48	C ₄ H ₉ -sek	CH ₂ =CH-CH ₂
1.49	CH ₃	CH≡C-CH ₂
1.50	C ₂ H ₅	CH≡C-CH ₂
1.51	C ₃ H ₇ -iso	CH≡C-CH ₂
1.52	C ₄ H ₉ -sek	CH≡C-CH ₂
1.53	CH ₃	(CH ₃) ₂ C=CH
1.54	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ C=CH
1.55	C ₃ H ₇ -iso	(CH ₃) ₂ C=CH
1.56	C ₄ H ₉ -sek	(CH ₃) ₂ C=CH
1.57	CH ₃	(Cl) ₂ C=C(Cl)
1.58	C ₂ H ₅	(Cl) ₂ C=C(Cl)
1.59	C ₃ H ₇ -iso	(Cl) ₂ C=C(Cl)
1.60	C ₄ H ₉ -sek	(Cl) ₂ C=C(Cl)
1.61	CH ₃	CF ₃ CCl ₂
1.62	C ₂ H ₅	CF ₃ CCl ₂
1.63	C ₃ H ₇ -iso	CF ₃ CCl ₂
1.64	C ₄ H ₉ -sek	CF ₃ CCl ₂

Verb. Nr.	R ₂	R
1.65	CH ₃	Cyclopropyl
1.66	C ₂ H ₅	Cyclopropyl
1.67	C ₃ H ₇ -iso	Cyclopropyl
1.68	C ₄ H ₉ -sek	Cyclopropyl
1.69	CH ₃	2,2-Dimethylcyclopropyl
1.70	C ₂ H ₅	2,2-Dimethylcyclopropyl
1.71	C ₃ H ₇ -iso	2,2-Dimethylcyclopropyl
1.72	C ₄ H ₉ -sek	2,2-Dimethylcyclopropyl
1.73	CH ₃	2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)- cyclopropyl
1.74	C ₂ H ₅	2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)- cyclopropyl
1.75	C ₃ H ₇ -iso	2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)- cyclopropyl
1.76	C ₄ H ₉ -sek	2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)- cyclopropyl
1.77	CH ₃	Cyclobutyl
1.78	C ₂ H ₅	Cyclobutyl
1.79	C ₄ H ₉ -sek	Cyclobutyl
1.81	CH ₃	Cyclohexyl
1.82	C ₂ H ₅	Cyclohexyl
1.83	C ₃ H ₇ -iso	Cyclohexyl
1.84	C ₄ H ₉ -sek	Cyclohexyl
1.85	CH ₃	Phenyl
1.86	C ₂ H ₅	Phenyl
1.87	C ₃ H ₇ -iso	Phenyl
1.88	C ₄ H ₉ -sek	Phenyl
1.89	CH ₃	p-Chlorphenyl
1.90	C ₂ H ₅	p-Chlorphenyl
1.91	C ₃ H ₇ -iso	p-Chlorphenyl
1.92	C ₄ H ₉ -sek	p-Chlorphenyl
1.93	CH ₃	p-Tolyl
1.94	C ₂ H ₅	p-Tolyl
1.95	C ₃ H ₇ -iso	p-Tolyl
1.96	C ₄ H ₉ -sek	p-Tolyl
1.97	CH ₃	p-Nitrophenyl
1.98	C ₂ H ₅	p-Nitrophenyl
1.99	C ₃ H ₇ -iso	p-Nitrophenyl
2.00	C ₄ H ₉ -sek	p-Nitrophenyl
2.1	CH ₃	n-Hexyl
2.2	C ₂ H ₅	n-Hexyl
2.3	C ₃ H ₇ -iso	n-Hexyl
2.4	C ₄ H ₉ -sek	n-Hexyl
2.5	CH ₃	ClCH ₂ C(CH ₃) ₂
2.6	C ₂ H ₅	ClCH ₂ C(CH ₃) ₂
2.7	C ₃ H ₇ -iso	ClCH ₂ C(CH ₃) ₂
2.8	C ₄ H ₉ -sek	ClCH ₂ C(CH ₃) ₂
2.9	CH ₃	1-Methylcyclopropyl
2.10	C ₂ H ₅	1-Methylcyclopropyl
2.11	C ₃ H ₇ -iso	1-Methylcyclopropyl
2.12	C ₄ H ₉ -sek	1-Methylcyclopropyl
2.13	CH ₃	Adamantyl
2.14	C ₂ H ₅	Adamantyl
2.15	C ₃ H ₇ -iso	Adamantyl
2.16	C ₄ H ₉ -sek	Adamantyl
2.17	C ₂ H ₅	p-Fluorphenoxymethyl
2.18	C ₂ H ₅	ClC(CH ₃) ₂
2.19	C ₂ H ₅	CH ₃ CCl ₂
2.20	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ C(CH ₃) ₂
2.21	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃ CH ₂
2.22	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃ C(CH ₃) ₂
2.23	C ₂ H ₅	ClCH ₂
2.24	C ₂ H ₅	CF ₂ CH ₂
2.25	C ₂ H ₅	1-Methylcyclobutyl
2.26	C ₂ H ₅	1-Methylcyclopentyl
2.27	C ₂ H ₅	FCH ₂ C(CH ₃) ₂

Verb. Nr.	R ₂	R
2.28	C ₂ H ₅	CH ₂ =C(CH ₃)
2.29	C ₂ H ₅	ClCH ₂ CH ₂
2.30	C ₂ H ₅	p-(tert.-C ₄ H ₉)phenyl
2.31	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂
2.32	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂

Der Inhalt der Tabelle besitzt illustrativen Charakter und stellt keine Begrenzung dar.

Formulierungsbeispiele für den Wirkstoff der Formel I

(% = Gewichtsprozent)

Spritzpulver

	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle I	25 %	50 %	75 %
Na-Ligninsulfonat	5 %	5 %	—
Na-Laurylsulfat	3 %	—	5 %
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	—	6 %	10 %
Octylphenolpolyethylenglykolether (7–8 Mol AeO)	—	2 %	—
Hochdisperse Kieselsäure	5 %	10 %	10 %
Kaolin	62 %	27 %	—

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen gut vermischt und in einer geeigneten Mühle gut vermahlen. Man erhält Spritzpulver, die sich mit Wasser zu Suspensionen jeder gewünschten Konzentration verdünnen lassen.

Emulsions-Konzentrat

Wirkstoff aus Tabelle I	10 %
Octylphenolpolyethylenglykolether (4–5 Mol AeO)	3 %
Ca-Dodecylbenzosulfonat	3 %
Ricinusölpolyglykolether (26 Mol AeO)	4 %
Cyclohexanon	30 %
Xylolgemisch	50 %

Aus diesem Konzentrat können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

Stäubemittel

	a)	b)
Wirkstoff aus Tabelle I	5 %	8 %
Talkum	95 %	—
Kaolin	—	92 %

Man erhält anwendungsfertige Stäubemittel, indem der Wirkstoff mit dem Träger vermischt und auf einer geeigneten Mühle vermahlen wird.

Extruder-Granulat

Wirkstoff aus Tabelle I	10 %
Na-Ligninsulfonat	2 %
Carboxymethylcellulose	1 %
Kaolin	87 %

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen vermischt, vermahlen und mit Wasser angefeuchtet. Dieses Gemisch wird extrudiert und anschließend im Luftstrom getrocknet.

Tabletten, Pellets

I	Wirkstoff aus Tabelle I	33,0 %
	Methylcellulose	0,80 %
	Kieselsäure hochdispers	0,80 %
	Maisstärke	8,40 %

Methylcellulose in Wasser einrühren und quellen lassen; Kieselsäure in die Quellung einrühren und homogen suspendieren. Wirkstoff und Maisstärke mischen. In diese Mischung die wäßrige Suspension einarbeiten und zu einem Teig kneten. Diese Masse durch ein Sieb (Maschenweite 12 M) granulieren und dann trocknen.

II	Milchzucker krist.	22,50 %
	Maisstärke	17,00 %
	mikrokrist. Cellulose	16,50 %
	Magnesiumstearat	1,00 %

Alle 4 Hilfsstoffe gut mischen

Phasen I und II mischen und zu Tabletten und Pellets verpressen.

Bei einer Verwendung von Verbindungen der Formel I oder entsprechender Mittel zur Bekämpfung von endoparasitären Nematoden, Cestoden und Trematoden bei Haus- und Nutztieren, wie Rindern, Schafen, Ziegen, Katzen und Hunden, können die Verbindungen oder Mittel der Tieren sowohl als Einzeldosis wie auch wiederholt verabreicht werden, wobei die einzelnen Gaben je nach Tierart vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg pro kg Körpergewicht betragen. Durch eine protrahierte Verabreichung erzielt man in manchen Fällen eine bessere Wirkung oder man kann mit geringeren Gesamtdosen auskommen. Der Wirkstoff bzw. die ihn enthaltenden Mittel können auch dem Futter oder den Tränken zugesetzt werden. Das Fertigfutter enthält die Wirkstoffkombinationen vorzugsweise in einer Konzentration von 0,005 bis 0,1 Gew.-%. Die Mittel können in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Tabletten, Pellets, Bolussen oder Kapseln peroral den Tieren verabreicht werden. Soweit die

physikalischen und toxikologischen Eigenschaften von Lösungen oder Emulsionen dies zulassen, können die Verbindungen der Formel I bzw. die sie enthaltenen Mittel den Tieren auch beispielsweise subcutan injiziert, intraruminal verabreicht oder mittels der Pour-on-Methode auf den Körper der Tiere appliziert werden. Ferner ist eine Verabreichung des Wirkstoffs an die Tiere auch durch Lecksteine (Salz) oder Molasse-Blöcke möglich.

Biologische Beispiele

1. Insektizide Frassgift-Wirkung bei *Spodoptera littoralis*

Eingetopfte Baumwollpflanzen im 5-Blatt-Stadium werden mit einer acetonisch/wäßrigen Versuchslösung besprüht, die 1, 3, 12, 5 oder 50 ppm der zu prüfenden Verbindung enthält.

Nach dem Antrocknen des Belags werden die Pflanzen mit ca. 30 Larven (L_1 -Stadium) von *Spodoptera littoralis* besetzt. Pro Versuchsverbindung und pro Test-Spezies verwendet man zwei Pflanzen. Der Versuch wird bei ca. 24°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Auswertungen und Zwischenauswertungen auf moribunde Tiere, Larven und Fraßschäden erfolgen nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden.

Die Verbindungen der Formeln I erzielen bereits bei einer Wirkstoffkonzentration von 3 ppm eine vollständige Abtötung nach 24 Stunden. Besonders bemerkenswert sind hierbei die Verbindungen Nr. 1.7, 1.10, 1.31, 1.35, 1.79, 2.6, 2.7 und 2.11.

2. Wirkung gegen pflanzenschädigende Akariden OP-sensible *Tetranychus urticae*

Die Primärblätter von Bohnenpflanzen (*Phaseolus vulgaris*) werden 16 Stunden vor dem Versuch mit einem durch *T. urticae* infestierten, aus einer Massenzucht stammenden Blattstück belegt. Die, so mit allen Milben-Stadien infestierten Pflanzen werden nach Entfernung des Blattstücks mit einer Versuchslösung bis zur Tropfnässe besprüht, die wahlweise 0,2 ppm, 0,4 ppm oder 1,6 ppm der zu prüfenden Verbindung enthält. Die Temperatur in der Gewächshauskabine beträgt ca. 25°C.

Nach sieben Tagen wird unter dem Binokular auf den Prozentsatz mobiler Stadien (Adulte und Nymphen) und auf vorhandene Eier ausgewertet.

Die Verbindungen der Formel I erzielen bei einer Wirkstoffkonzentration von 0,4 ppm vollständige Abtötung. Besonders bemerkenswert sind hierbei die Verbindungen Nr. 1.11 und 2.11.

3. Wirkung gegen L_1 -Larven von *Lucilia sericata*

1 ml einer wäßrigen Suspension der zu prüfenden Aktivsubstanz werden so mit 3 ml eines speziellen Larvenzuchtmediums bei ca. 50°C vermischt, daß ein Homogenisat von wahlweise 250 ppm oder 100 ppm Wirkstoffgehalt entsteht. In jede Reagenzglas-Probe werden ca. 30 *Lucilia*-Larven (L_1) eingesetzt. Nach 4 Tagen wird die Mortalitätsrate bestimmt. Die Verbindungen der Formel I erzielen mit 250 ppm, die nachfolgend genannten Verbindungen Nr. 1.10, 1.11, 1.31, 1.39, 1.59, 1.67, 1.75, 1.79, 1.90, 2.3, 2.7, 2.10, 2.11 und 2.15 bereits mit 100 ppm, eine Wirkung von 100%.

4. Akarizide Wirkung gegen *Boophilus microplus* (Biarra-Stamm)

Auf einer PVC-Platte wird waagrecht ein Klebstreifen so befestigt, das darauf 10 mit Blut vollgesogene Zecken-Weibchen von *Boophilus microplus* (Biarra-Stamm) nebeneinander in einer Reihe mit dem Rücken aufgeklebt werden können. Jeder Zecke wird mit einer Injektionsnadel 1 µl einer Flüssigkeit injiziert, die eine 1:1-Mischung von Polyethylenglykol und Aceton darstellt und in der eine bestimmte Wirkstoffmenge von wahlweise 1, 0,5, 0,1 oder 0,01 µg pro Zecke gelöst ist. Kontrolltiere erhalten eine wirkstofffreie Injektion. Nach der Behandlung werden die Tiere unter Normalbedingungen in einem Insektarium bei ca. 28°C und 80% relativer Luftfeuchtigkeit gehalten, bis die Eiablage erfolgt und die Larven aus den Eiern der Kontrolltiere geschlüpft sind. Die Aktivität einer geprüften Substanz wird mit der IR_{90} bestimmt, d. h. es wird jene Wirkstoffdosis ermittelt, bei der noch nach 30 Tagen 9 von 10 Zeckenweibchen (= 90%) Eier ablegen, die nicht schlupffähig sind.

Die Verbindungen der Formeln I erzielen eine IR_{90} von 0,5 µg. Besonders erwähnenswert sind hier die Verbindungen Nr. 1.3, 1.7, 1.10, 1.11, 1.59, 1.75 und 2.7.

5. Versuch an mit Nematoden (*Haemonchus concortus* und *Trichostrongylus colubriformis*) infizierten Schafen

Der Wirkstoff wird als Suspension formuliert mit einer Magensonde oder durch Injektion in den Pansen eines Schafes gegeben, das mit *Haemonchus concortus* und *Trichostrongylus colubriformis* künstlich infiziert worden ist. Pro Dosis werden 1 bis 3 Tiere verwendet. Jedes Schaf wird nur einmal mit einer winzigen Dosis behandelt, und zwar mit 0,5 mg/kg Körpergewicht. Die Evakuierung erfolgt durch Vergleich der Anzahl der vor und nach Behandlung im Kot der Schafe ausgeschiedenen Wurmeier. Gleichzeitig und gleichartig infizierte aber unbehandelte Schafe dienen als Kontrolle. Schafe, die mit einer der Verbindungen der Formel I bei 0,5 mg/kg behandelt werden, zeigen im Vergleich zu unbehandelten, aber infizierten Vergleichsgruppen keinen Nematodenbefall (= komplette Reduktion der Wurmeier im Kot). Besonders bemerkenswert sind hierbei die Verbindungen Nr. 1.10, 1.11, 1.31, 2.7 und 2.11.

6. Kontaktwirkung auf *Aphis craccivora*

Erbsenkeimlinge, die mit sämtlichen Entwicklungsstadien der Laus infiziert sind, werden mit einer aus einem Emulsionskonzentrat hergestellten Wirkstofflösung besprüht, die wahlweise 50 ppm, 25 ppm, oder 12,5 ppm Wirkstoff enthält. Nach 3 Tagen wird auf mehr als 80% tote bzw. abgefallene Blattläuse ausgewertet. Nur bei dieser Wirkungshöhe wird ein Präparat als wirksam eingestuft.

Die Verbindungen der Formel I erzielen bei einer Konzentration von 12,5 ppm eine vollständige Abtötung (= 100%). Besonders bemerkenswert sind hierbei die Verbindungen Nr. 1.10, 1.11, 1.39, 1.75, 1.79, 2.3, 2.6, 2.7, 2.11 und 2.15.

7. Larvizidwirkung gegen *Aedes aegypti*

Auf die Oberfläche von 150 ml Wasser, das sich in einem Behälter befindet, wird soviel einer 0,1%igen acetonischen Lösung des Wirkstoffes pipettiert, daß Konzentrationen von wahlweise 10 ppm, 3,3 ppm und 1,6 ppm erhalten werden. Nach Verdunsten des Acetons wird der Behälter mit ca. 30–40 3 Tage alten *Aedes*-Larven beschickt. Nach 1, 2 und 5 Tagen wird die Mortalität geprüft. Die Verbindungen der Formeln I bewirken in diesem Test bei einer Konzentration von 1,6 ppm bereits nach einem Tag eine vollständige Abtötung sämtlicher Larven. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Verbindungen Nr. 1.11, 1.31, 1.35, 1.39, 1.59, 1.67, 1.75, 1.79, 2.3, 2.6, 2.7, 2.10, 2.11 und 2.15.