



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1089/92

(51) Int.Cl.⁶ : A01N 43/90

(22) Anmeldetag: 29. 4.1986

A01N 63/02

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1994

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 1154/86

(45) Ausgabetag: 26. 5.1995

(30) Priorität:

30. 4.1985 GB 8510942 beansprucht.
30. 4.1985 GB 8510943 beansprucht.
30. 4.1985 GB 8510944 beansprucht.
12. 3.1986 GB 8606103 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

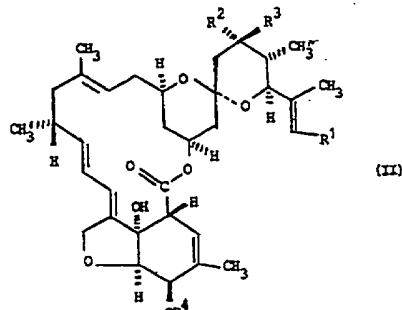
AMERICAN CYANAMID COMPANY
07470 WAYNE (US).

(56) Entgegenhaltungen:

DE 3532794A1

(54) SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNGSMITTEL UND VERFAHREN ZUR BEKÄMPFUNG VON SCHÄDLINGEN

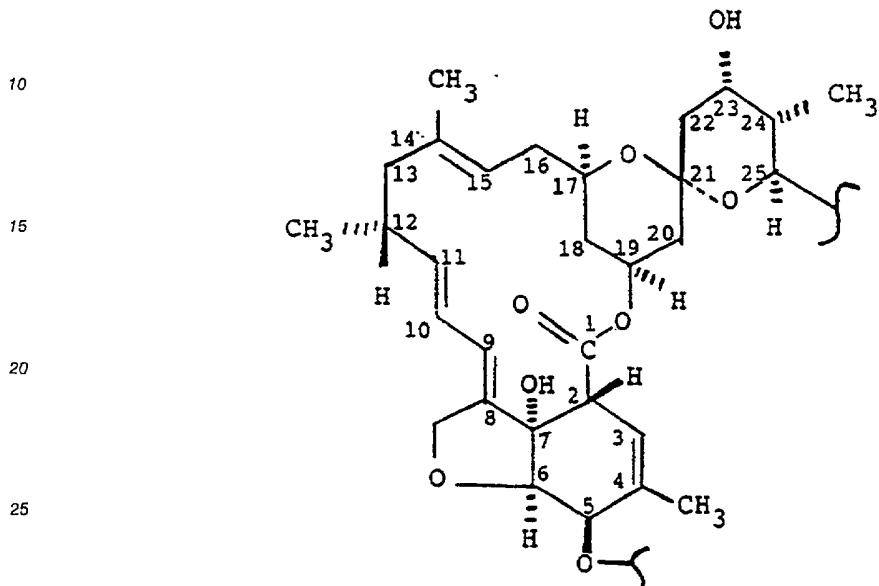
(57) Die Erfindung betrifft Mittel und Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen in Land-, Forstwirtschaft und Gartenbau sowie anderen, außer human- oder veterinärmedizinischen, Anwendungsbereichen. Sie enthalten als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel (II) worin R¹ eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe, vorzugsweise eine Isopropylgruppe, bedeutet; R² ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe OR⁵ bedeutet (in der OR⁵ eine Hydroxygruppe oder eine substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet) und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine >C=O-Gruppe stehen; OR⁴ für eine wie oben definierte Gruppe OR⁵ steht; mit der Maßgabe, daß OR⁴ eine von Methoxy verschiedene substituierte Hydroxygruppe bedeutet, wenn R² eine Hydroxygruppe bedeutet, bzw. mindestens eines ihrer Salze.

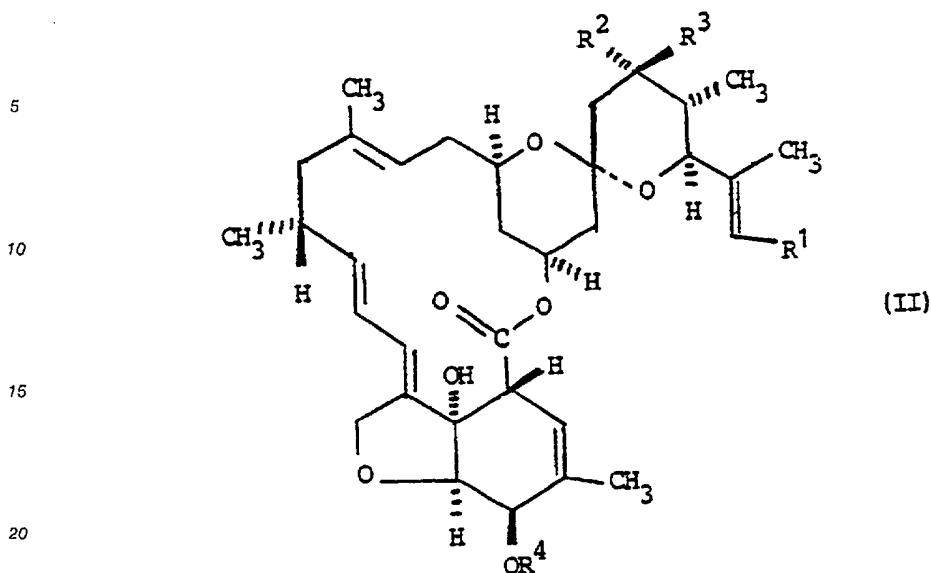


AT 399 441 B

Die Erfindung betrifft ein neues Schädlingsbekämpfungsmittel und Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen.

In der GB-A-08522699 wird die Herstellung der Antibiotika S541 beschrieben, die aus dem Fermentationsprodukt eines neuen *Streptomyces* sp.-Organismus isoliert werden können. Die Antibiotika S541 stellen 5 eine Gruppe verwandter Verbindungen mit der folgenden Teilformel (I) dar:





bedeuten:

- 25 R¹ eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet;
 R² ein Wasserstoffatom oder die Gruppe OR⁵ (worin OR⁵ für eine Hydroxygruppe oder eine
 substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen steht) und
 R³ ein Wasserstoffatom bedeutet, oder
 R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe
 bedeuten; und
 OR⁴ für eine wie oben definierte Gruppe OR⁵ steht

und die Salze davon,
 mit der Maßgabe, daß OR⁴ eine von einer Methoxygruppe verschiedene substituierte Hydroxygruppe
 bedeutet, wenn R² für eine Hydroxygruppe steht.

- 35 Wenn die Verbindungen der Formel (I) als Zwischenprodukte verwendet werden, sind eine oder beide
 Gruppen R² und OR⁴ eine geschützte Hydroxygruppe. Die Erfindung umfaßt insbesondere auch derartige
 geschützte Verbindungen.

Wenn die Gruppen R² oder OR⁴ in den Verbindungen der Formel (I) substituierte Hydroxygruppen
 darstellen, können sie gleich oder verschieden sein und Acyloxygruppen [z.B. eine Gruppe der Formel
 40 -OCOR⁶, -OCO₂R⁶ oder -OCSOR⁶ (worin R⁶ eine aliphatische, araliphatische oder aromatische Gruppe
 bedeutet, beispielsweise eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe)] eine Formy-
 loxygruppe, eine Gruppe OR⁷ (worin R⁷ die oben für R⁶ angegebenen Bedeutungen besitzt), eine Gruppe
 OSO₂R⁸ (worin R⁸ eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₆₋₁₀-Arylgruppe bedeutet), eine Silyloxygruppe, eine cyclische
 oder acyclische Acetaloxygruppe oder eine Gruppe OCO(CH₂)_nCO₂R⁹ (worin R⁹ ein Wasserstoffatom oder
 45 eine wie oben für R⁶ definierte Gruppe und n für 0, 1 oder 2 stehen) bedeuten.

Wenn R⁶ oder R⁷ Alkylgruppen bedeuten, können sie beispielsweise C₁₋₈-Alkylgruppen, wie Methyl,
 Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl oder n-Heptyl, sein. Diese Alkylgruppen können auch
 substituiert sein. Wenn R⁶ eine substituierte Alkylgruppe bedeutet, kann diese beispielsweise durch eine
 50 oder mehrere Gruppen substituiert sein, z.B. durch 2 oder 3 Halogenatome (wie Chlor- oder Bromatome)
 oder eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy- (z.B. Methoxy, Ethoxy), Phenoxy- oder Silyloxygruppe. Wenn R⁷ eine
 substituierte Alkylgruppe bedeutet, kann diese durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest, z.B. eine Cyclopropylgrup-
 pe, substituiert sein.

Wenn R⁶ oder R⁷ Alkenyl- oder Alkinylgruppen bedeuten, sind diese beispielsweise C₂₋₈-Alkenylgrup-
 pen, z.B. eine Allylgruppe, oder C₂₋₈-Alkinylgruppen.

55 Wenn R⁶ oder R⁷ Cycloalkylgruppen darstellen, sind diese beispielsweise C₃₋₁₂-Cycloalkylgruppen,
 wie C₃₋₇-Cycloalkyl. R⁶ kann somit beispielsweise eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder
 Cyclohexylgruppe sein. R⁷ kann beispielsweise eine Cyclopentylgruppe sein.

Wenn R⁶ oder R⁷ Aralkylgruppen bedeuten, haben sie vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatom in der Alkyleinheit und die Arylgruppe(n) kann (können) carbocyclisch oder heterocyclisch sein und enthalten vorzugsweise 4 bis 15 Kohlenstoffatome, wie Phenyl.

Beispiele derartiger Gruppen sind Phen-C₁₋₆-alkylgruppen, z.B. Benzyl- oder Phenethylgruppen.

5 Wenn R⁶ oder R⁷ Arylgruppen darstellen, können diese carbocyclisch oder heterocyclisch sein und haben vorzugsweise 4 bis 15 Kohlenstoffatome. Beispielsweise kann es sich dabei um eine Phenylgruppe handeln.

Wenn R² oder -OR⁴ für eine Gruppe -OSO₂R⁸ stehen, kann es sich beispielsweise um eine Methylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe handeln.

10 Wenn R² oder -OR⁴ eine cyclische Acetaloxygruppe bedeuten, kann diese beispielsweise 5 bis 7 Ringatome enthalten, und z.B. eine Tetrahydropyranloxygruppe sein.

Wenn R² oder -OR⁴ eine Silyloxygruppe bedeuten, oder wenn R⁶ einen Silyoxysubstituenten enthält, kann die Silylgruppe drei Gruppen aufweisen, die gleich oder verschieden sein können, und ausgewählt sind unter Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- und Aryloxygruppen. Derartige Gruppen 15 können wie oben für R⁶ angegebene Bedeutungen besitzen und umfassen insbesondere Methyl-, t-Butyl- und Phenylgruppen. Spezielle Beispiele derartiger Silyloxygruppen sind Trimethylsilyloxy und t-Butyldimethylsilyloxy.

Wenn R² oder -OR⁴ eine Gruppe OCO(CH₂)_nCO₂R⁹ bedeuten, kann diese z.B. eine Gruppe OCOCO₂R⁹ oder OCOCH₂CH₂CO₂R⁹ sein, worin R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe (wie 20 Methyl oder Ethyl) bedeuten.

Diejenigen Verbindungen der Formel (II), die eine saure Gruppe enthalten, können mit geeigneten Basen Salze bilden.

Beispiele derartiger Salze sind die Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze.

Eine bevorzugte Gruppe sind diejenigen Verbindungen der Formel (II), in der R¹ eine Methyl-, Ethyl- 25 oder Isopropylgruppe bedeutet, R² und -OR⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Gruppe -OR⁵ bedeuten (worin OR⁵ eine Hydroxygruppe oder eine substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet) und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet sowie die Salze davon, mit der Maßgabe, daß, wenn R² eine Hydroxygruppe bedeutet, OR⁴ eine von Methoxy verschiedene substituierte Hydroxygruppe bedeutet.

30 Eine weitere bevorzugte Gruppe sind diejenigen Verbindungen der Formel (II), in der R¹ eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe >C=O bilden und OR⁴ eine Gruppe OR⁵ bedeutet (worin OR⁵ eine Hydroxygruppe oder eine substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet) sowie die Salze davon.

35 Eine weitere bevorzugte Gruppe sind die Verbindungen der Formel (II), in der R¹ eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, R² und R³ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten und OR⁴ eine Gruppe OR⁵ bedeutet (worin OR⁵ eine Hydroxy- oder substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet) und die Salze davon.

Bei den Verbindungen der Formel (II) bedeutet die Gruppe R¹ vorzugsweise eine Isopropylgruppe.

40 Die Gruppe R² bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe der Formel -OCOR⁶ [worin R⁶ für eine C₁₋₈-Alkylgruppe (die gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkoxygruppe substituiert ist) oder eine phen-C₁₋₆-Alkylgruppe steht], -OCO₂R⁶ (worin R⁶ eine C₁₋₈-Alkylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch ein bis drei Halogenatome substituiert ist, z.B. Trichlorethyl), -OCOCO₂H, -OR⁷ (worin R⁷ für C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Allyl oder Cyclopropylmethyl steht) oder R² und R³ bilden 45 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine >C=O-Gruppe. Insbesondere bevorzugt bedeutet R² ein Wasserstoffatom oder eine Ethoxy-, n-Propoxy-, n-Butoxy-, Cyclopropylmethoxy-, Acetoxy-, Phenacetoxy-, Propionoxy-, Isobutyronoxy- oder Cyclopropancarbonyloxygruppe oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe.

Die Gruppe -OR⁴ in den Verbindungen der Formel (II) ist vorzugsweise eine Hydroxy-, Methoxy-, 50 Acetoxy- oder Methyloxycarbonyloxygruppe.

Wichtige aktive erfindungsgemäß eingesehnte Verbindungen sind diejenigen der Formel (II), in der R¹ eine Methyl-, Ethyl- oder insbesondere Isopropylgruppe bedeutet, R² ein Wasserstoffatom oder eine Ethoxy-, n-Propoxy-, n-Butoxy-, Acetoxy-, oder Propionoxygruppe bedeutet und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe bilden, und OR⁴ eine Hydroxy-, Acetoxy- oder Methyloxycarbonyloxygruppe bedeutet.

55 Insbesondere bevorzugt eingesehnte aktive Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen der Formel (II), in der: R¹ eine Isopropylgruppe, R² ein Wasserstoffatom, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe

bedeuten;

R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine Propionoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;

R¹ eine Isopropylgruppe, R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5 CO-Gruppe und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;

R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine Ethoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und -OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten; und

R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine n-Propoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und -OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeutet;

10 R¹ eine Methylgruppe, R² eine Acetoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;

R¹ eine Ethylgruppe, R² eine Acetoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;

15 R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine Acetoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten.;

R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine n-Butoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten.

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen besitzen antibiotische Aktivität, z.B. antihelminthische Aktivität, beispielsweise gegen Nematoden, und insbesondere anti-endoparasitische und anti-ektoparasitische Aktivität.

Ektoparasiten und Endoparasiten infizieren Menschen und viele Tiere und sind insbesondere bei Farmtieren, wie Schweinen, Schafen, Rindern, Ziegen, Geflügel und Pferden sowie bei Haustieren, wie Hunden, Katzen, weit verbreitet. Die Parasiteninfektion des Tierbestandes, die zu Anämie, Unterernährung und Gewichtsverlust führt, ist deshalb auf der ganzen Welt ein wesentlicher Faktor für den wirtschaftlichen 20 Verlust.

Beispiele von Endoparasitengattungen, die Tiere und/oder Menschen infizieren, sind Ancylostoma, Ascaridia, Ascaris, Aspicularis, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Dicyocaulus, Dirofilaria, Dracunculus, Enterobius, Haemonchus, Heterakis, Loa, Necator, Nematodirus, Nematosprioides (Heligromoroides), Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parascaris, Strongylus,

30 Strongyloides, Syphacia, Toxascaris, Toxocara, Trichonema, Trichostrongylus, Trichinella, Trichuris, Uncinaria und Wuchereria.

Beispiele von Ektoparasiten, die Tiere und/oder Menschen infizieren, sind arthropode Ektoparasiten, wie beißende Insekten, Schmeißfliegen, Flöhe, Läuse, Milben, saugende Insekten, Zecken und weitere zweiflügelige Schädlinge.

35 Beispiele von Ektoparasitengattungen, die Tiere und/oder Menschen infizieren, sind Amblyomma, Boophilus, Chorioptes, Culiphore, Demodex, Demallenia, Dermatobia, Gastrophilus, Haematobia, Haematinus, Haemophysalis, Hyalomma, Hyperderma, Ixodes, Linognathus, Lucilia, Melophagus, Oestrus, Otobius, Otodectes, Psorergates, Psoroptes, Rhipicephalus, Sarcoptes, Stomoxys und Tabanus.

40 Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen sowohl in vitro als auch in vivo gegenüber vielen Endoparasiten und Ektoparasiten wirksam sind. Insbesondere wurde gefunden, daß die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen gegen parasitische Nematoden, wie Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus colubiformis, Dicyocaulus viviparis, Cooperia oncophora, Ostertagia ostertagi, Nematosprioides dubius und Nippostrongylus brasiliensis, und parasitische Milben, wie Sarcoptes sp. und Psoroptes sp. wirksam sind.

45 Die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen sind deshalb zur Behandlung von endoparasitischen und/oder ektoparasitischen Infektionen beim Menschen und bei Tieren geeignet.

Die Parasitenart variiert in Abhängigkeit vom Wirt und der vorherrschenden Stelle der Infektion. So infizieren beispielsweise Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta und Trichostrongylus colubiformis im allgemeinen Schafe und finden sich vorherrschend im Magen und im Dünndarm. Dagegen infizieren 50 Dicyocaulus viviparus, Cooperia oncophora und Ostertagia ostertagi im allgemeinen Rinder und treten bevorzugt in der Lunge, im Darm oder im Magen auf.

Die antibiotische Aktivität der erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen kann beispielsweise anhand ihrer in vitro-Aktivität gegenüber freilebenden Nematoden, wie Caenorhabditis elegans, gezeigt werden.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen als anti-fungisch wirkende Mittel, 55 beispielsweise gegenüber Candida sp.-Stämmen, wie Candida albicans und Candida glabrata, sowie gegenüber Hefen, wie Saccharomyces carlsbergensis-, brauchbar.

Die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen sind insbesondere zur Bekämpfung von Insekten, Acarina- und Nematodenschädlinge in der Landwirtschaft, im Gartenbau, in der Forstwirtschaft, in der

öffentlichen Gesundheitspflege und bei Lagerbeständen brauchbar. Schädlinge bei Boden- und Pflanzenfrüchten, einschließlich Getreide, (beispielsweise Weizen, Gerste, Mais und Reis), Gemüse (beispielsweise Soja), Früchte (beispielsweise Äpfel, Weintrauben und Zitrusfrüchte) sowie Wurzelsfrüchte (beispielsweise Zuckerrüben, Kartoffel) können ebenfalls erfolgreich behandelt werden.

- 5 Beispiele derartiger Schädlinge sind Fruchtmilben und Aphiden, wie *Aphis fabae*, *Aulacorthum circumflexum*, *Myzus mersicae*, *Nephrotettix cincticeps*, *Nilparvata lugens*, *Panonychus ulmi*, *Phorodon humuli*, *Phyllocoptrus oleivora*, *Tetranychus urticae* und Vertreter des Stammes *Trialeuroides*; Nematoden, wie Vertreter des Stammes *Aphelenoides*, *Globodera*, *Heterodera*, *Meloidogyne* und *Panagrellus*; Lepidoptera wie *Heliothis*, *Plutella* und *Spodoptera*; Kornwürmern, wie *Anthonomus grandis* und *Sitophilus granarius*;
- 10 Mehlkäfer, wie *Tribolium castaneum*; Fliegen wie *Musca domestica*; Feuerameisen; Minierfliege; Pear psylla; Thrips tabaci; Küchenschaben, wie *Blatella germanica* und *Periplaneta americana* und Moskiten, wie *Aedes aegypti*.

Erfindungsgemäß wird ein Schädlingsbekämpfungsmittel mit den wie oben definierten Verbindungen der Formel (II), zur Verfügung gestellt. Insbesondere werden diese Verbindungen in pestiziden Mitteln zur Bekämpfung von Zecken, Acarina- und Neamtodenschädlingen in der Landwirtschaft, im Gartenbau oder der Forstwirtschaft verwendet. Sie können allgemein auch als Pestizide zur anderweitigen Bekämpfung oder Kontrolle von Schädlingen, beispielsweise in Lagerhäusern, Gebäuden oder anderen Stellen, an denen sich diese Schädlinge befinden, verwendet werden. Die Verbindungen werden im allgemeinen entweder dem Wirt (Pflanzen oder Vegetation) oder den Schädlingen selbst verabreicht oder an deren Aufenthaltsort aufgebracht.

Die Verbindungen der Formel II können zur Anwendung im Gartenbau oder in der Landwirtschaft in jeder geeigneten Weise formuliert werden. Die Erfindung umfaßt deshalb Mittel, die eine Verbindung der Formel II enthalten und die zur Anwendung im Gartenbau oder in der Landwirtschaft zubereitet sind. Derartige Formulierungen umfassen trockene oder flüssige Zubereitungen, beispielsweise Stäube, einschließlich Staubgrundlagen oder -konzentrate, Pulver einschließlich löslicher oder benetzbarer Pulver, Granula, einschließlich Mikrogranula und dispergierbare Granula, Pellets, fließfähige Zubereitungen, Emulsionen, wie verdünnte Emulsionen oder emulgierbare Konzentrate, Dips, wie Wurzel- oder Samendips, Saatbeizmittel (seed dressings), Saatpellets, Ölkonzentrate, Öllösungen, Injektionen, z.B. Stamminjektionen, Sprays, Rauch- und Nebelformulierungen.

30 Derartige Formulierungen enthalten die Verbindungen im allgemeinen zusammen mit einem geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel. Diese Träger können flüssig oder fest sein, Sie sollen die Anwendung der Verbindung unterstützen, indem sie diese an der zu verabreichenden Stelle dispergieren oder sie sollen eine Formulierung ergeben, aus der der Benutzer eine dispergierbare Zubereitung herstellen kann. Derartige Formulierungen sind bekannt und können anhand üblicher Methoden hergestellt werden, wie Vermischen und/oder Vermahlen des Wirkstoffes (der Wirkstoffe) zusammen mit dem Träger oder Verdünnungsmittel, z.B. einem festen Träger, Lösungsmittel oder grenzflächenaktiven Mittel.

Zur Anwendung in Formulierungen, wie Stäuben, Granula und Pulvern geeignete feste Träger können beispielsweise aus natürlichen Mineralfüllstoffen, wie Diatomeenerde, Talkum, Kaolinit, Montmorillonit, Pyrophyllit oder Attapulgit ausgewählt werden. Hochdispergierte Kieselsäure oder hochdispergierte absorbierende Polymere können dem Mittel gewünschtenfalls einverlebt werden. Granulierte adsorptive Träger, die zur Anwendung kommen können, können poröse Träger (wie Bimsstein, Ziegelmehl, Sepiolit oder Bentonit) oder nicht-poröse Träger (wie Calcit oder Sand) sein. Geeignete pregranulierte Materialien, die zur Anwendung kommen können, können organischer oder anorganischer Natur sein und umfassen beispielsweise Dolomit und vermahlene Pflanzenrückstände.

45 Als Träger oder Verdünnungsmittel geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Glykole oder deren Ether, Ester, Ketone, Säureamide, stark polare Lösungsmittel, gegebenenfalls epoxydierte Pflanzenöle und Wasser zu nennen.

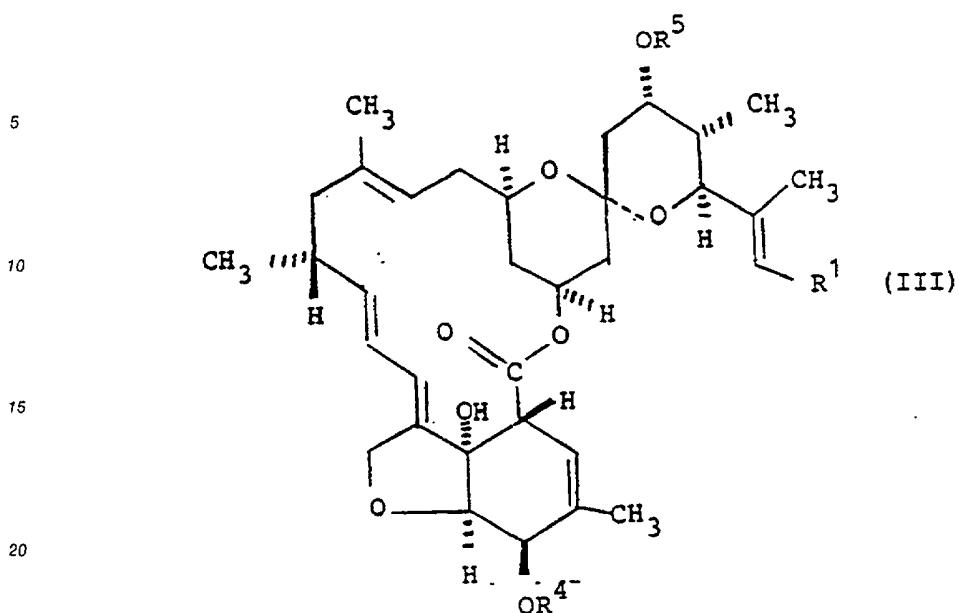
Übliche nicht-ionische, kationische oder anionische grenzflächenaktive Mittel, z.B. ethoxylierte Alkylphenole und Alkohole, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze von Alkylbenzolsulfonsäuren, Lignosulfonsäure 50 oder Sulfobenzeneinsäure oder Sulfonate von polymeren Phenolen mit guten Emulgier-, Dispergier- und/oder Netzeigenschaften, können in den Mitteln ebenfalls zur Anwendung kommen und zwar allein oder in Kombination.

Stabilisiermittel, Mittel zum Verhindern des Verbackens, Antischaummittel, Viskositätsregulatoren, Bindemittel und Adhäsivstoffe, Fotostabilisatoren sowie Düngemittel, appetitanregende Mittel oder weitere 55 Wirkstoffe können den Mitteln gewünschtenfalls einverlebt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Mischung mit anderen Insektiziden, Akariziden und Nematiziden formuliert werden.

In den Formulierungen beträgt die Konzentration an aktivem Material im allgemeinen von 0,01 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 40 Gew.-%.

Die Handelsprodukte werden im allgemeinen als Konzentrat zur Verfügung gestellt, das bei Gebrauch auf eine geeignete Konzentration, beispielsweise 0,001 bis 0,0001 Gew.-%, verdünnt wird.

- Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen im Gartenbau und in der Landwirtschaft zur Anwendung kommen und Fermentationsprodukte sind, kann es wünschenswert sein, die gesamte Fermentationsbrühe 5 als Quelle für die Wirkstoffe zu verwenden. Es kann auch zweckmäßig sein, die getrocknete, (Mycel-enthaltende) Brühe oder das Mycel, das von der Brühe abgetrennt und pasteurisiert oder vorzugsweise getrocknet wurde, beispielsweise durch Sprüh-, Gefrier- oder Trommeltrocknen, zu verwenden. Gewünschtenfalls kann die Brühe oder das Mycel den Mitteln zusammen mit üblichen inerten Trägern, Excipienten oder Verdünnungsmitteln, wie oben beschrieben, einverleibt werden.
- 10 Die erfindungsgemäß eingesehnten antibiotischen Verbindungen können in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Anwendung kommen.
- 15 Insbesondere können die erfindungsgemäß eingesehnten antibiotischen Verbindungen zusammen mit den Antibiotikaverbindungen S541 oder mit anderen antibiotischen Verbindungen gemäß der Erfindung zum Einsatz kommen. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn Fermentationsrohprodukte anhand eines erfindungsgemäß Verfahrens ohne vorherige oder nachfolgende Abtrennung zur Umsetzung gebracht werden; dies ist vorzugsweise bei Anwendung der Verbindungen beispielsweise in der Landwirtschaft der Fall, wo es wesentlich ist, die Produktionskosten niedrig zu halten.
- 20 Die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen können anhand der nachstehend erläuterten Verfahren hergestellt werden. Bei einigen dieser Verfahren kann es erforderlich sein, eine Hydroxygruppe in 5- oder 23-Stellung im Ausgangsmaterial vor Durchführung der beschriebenen Umsetzung zu schützen. Nach erfolgter Umsetzung ist es in solchen Fällen notwendig, die Schutzgruppe von der Hydroxygruppe zu entfernen, um die gewünschte Verbindung zu erhalten. Übliche Methoden zum Schutz der Hydroxygruppe und zur Entfernung der Schutzgruppen, wie beispielsweise in den oben erwähnten Artikel von Greene und McOmie, können Anwendung finden.
- 25 So kann beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Acetylgruppe, mittels basischer Hydrolyse, z.B. unter Verwendung von Natrium- oder Kaliumhydroxyd in wäßrigem Alkohol, oder mittels saurer Hydrolyse z.B. unter Verwendung konzentrierter Schwefelsäure in Methanol, entfernt werden. Acetalgruppen, wie die Tetrahydropyranylgruppe kann man beispielsweise mittels saurer Hydrolyse (unter Anwendung einer Säure, wie Essig- oder Trifluoressigsäure oder einer verdünnten Mineralsäure) entfernen. Silylgruppen können 30 unter Anwendung von Fluoridionen (z.B. aus einem Tetraalkylammoniumfluorid, wie tetra-n-Butylammoniumfluorid) Fluorwasserstoff in wäßrigem Acetonitril oder einer Säure, wie p-Toluolsulfonsäure (z.B. in Methanol), entfernt werden. Arylmethylgruppen kann man durch Behandlung mit einer Lewis-Säure (z.B. Bortrifluorid-Etherat) in Gegenwart eines Thiols (z.B. Ethanthiol) in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan, beispielsweise bei Raumtemperatur entfernen. Die selektive Entfernung der Schutzgruppe in 5-Stellung von einer 5,23-Disilylverbindung kann unter Verwendung von Tetra-n-butylammoniumfluorid erfolgen. Die selektive Entfernung der Schutzgruppe in 5-Stellung von einer 5,23-Diacetoxyverbindung erfolgt 35 dagegen unter Verwendung von Natriumhydroxyd in wäßrigem Methanol.
- 40 Die neuen Verbindungen, bei denen R² und/oder -OR⁴ eine substituierte Hydroxygruppe bedeuten, können im allgemeinen hergestellt werden, indem man die Antibiotika-Verbindungen S541 (z.B. die Verbindungen der unten angegebenen Formel (V) oder der 5- oder 23-O-monosubstituierten Derivate davon mit Reagentien zur Reaktion bringt, die zur Bildung einer substituierten Hydroxygruppe dienen.
- 45 Im allgemeinen ist die 5-Hydroxygruppe reaktiver als die 23-Hydroxygruppe. Die Schutzgruppen lassen sich deshalb leichter von den Hydroxygruppen in 5-Stellung als von den Hydroxygruppen in 23-Stellung entfernen. 5-monosubstituierte Verbindungen können im allgemeinen durch Umsetzung der 5,23-unsubstituierten Hydroxy-Antibiotika-Verbindungen S541 mit einer begrenzten Menge an Reaktionspartnern unter milden Bedingungen hergestellt werden. Dagegen werden die 5,23-disubstituierten Verbindungen unter Verwendung größerer Mengen an Reaktionspartnern und unter weniger milden Bedingungen und/oder unter Verwendung eines Katalysators hergestellt. 23-monosubstituierte Verbindungen kann man herstellen, indem man zuerst eine 5,23-substituierte Verbindung bildet und die Schutzgruppe in 5-Stellung dann selektiv 50 entfernt. 5,23-disubstituierte Verbindungen mit unterschiedlichen Substituenten in 5- bzw. 23-Stellung kann man durch Umsetzung einer in 5- oder 23-Stellung monosubstituierten Verbindung mit einem Reagens, das zur Bildung einer verschieden substituierten Hydroxygruppe an der anderen Stellung dient, herstellen.
- 55 Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in der einer der Reste R² oder -OR⁴ eine substituierte Hydroxygruppe bedeutet und der andere eine Hydroxy- oder substituierte Hydroxygruppe wie oben definiert bedeutet, erfolgt z.B. in der Weise, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III):



- 25 (worin R^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und einer der Reste $-OR^4$ und OR^5 eine Hydroxygruppe bedeutet und der andere eine Hydroxy- oder substituierte Hydroxygruppe bedeutet) mit einem Reagens zur Reaktion bringt, das zur Umwandlung einer Hydroxygruppe in eine substituierte Hydroxygruppe dient, und gewünschtenfalls anschließend aus einer Verbindung der Formel (II), in der R^2 und $-OR^4$ beide eine substituierte Hydroxygruppe bedeuten, die Schutzgruppe selektiv entfernt, wobei man eine 30 Verbindung der Formel (II) erhält, in der OR^4 eine Hydroxygruppe und R^2 eine substituierte Hydroxygruppe bedeuten.

Diese Reaktion ist im allgemeinen eine Acylierung, Formylierung, Sulfonylierung, Veretherung, Silylierung oder Acetalbildung.

- 35 Eine Acylierung kann beispielsweise unter Verwendung eines Acylierungsmittels erfolgen, beispielsweise eine Säure der Formel R^6COOH oder ein reaktives Derivat davon, wie ein Säurehalogenid (z.B. Säurechlorid), Säureanhydrid oder ein aktiverter Ester, oder ein reaktives Derivat einer Kohlensäure R^6OCOOH oder Thiokohlensäure R^6OCSO .

- Die Acylierungen mit Säurehalogeniden und Säureanhydriden können gewünschtenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels erfolgen, wie ein tertiäres Amin (z.B. Triethylamin, Dimethylanilin oder Pyridin), anorganische Basen (Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat), und Oxirane, wie Niedrig-1,2-alkylenoxide (z.B. Ethylenoxyd oder Propylenoxyd), welche den bei der Acylierung freigesetzten Halogenwasserstoff binden.

- Man kann Acylierungen unter Verwendung stark elektrophiler Säurechloride (z.B. Oxalylchlorid, M ethoxyacetylchlorid, Chloracetylchlorid oder Bromacetylchlorid), vorzugsweise in Gegenwart eines Säurefängers, wie Calciumcarbonat, dazu benutzen, die 23-Stellung selektiv zu substituieren, um eine Verbindung der Formel (II) herzustellen, in der R^2 für die Gruppe OR^5 steht, wobei R^5 eine substituierte Hydroxygruppe bedeutet und OR^4 für eine Hydroxygruppe steht.

- Acylierungen mit Säuren führt man zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels durch, beispielsweise in Gegenwart eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Ethyl-N'- γ -dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung, wie Carboonyldiimidazol; oder einem Isoxazoliumsalz, wie N-Ethyl-5-phenylisoxazoliumperchlorat.

- Einen aktivierten Ester stellt man zweckmäßigerweise *in situ* her, beispielsweise unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie oben beschrieben. Alternativ kann der aktivierte Ester auch vorher gebildet werden.

- 55 Die Acylierung kann in wäßrigem oder nicht-wäßrigem Reaktionsmedium zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von -20 bis + 100°C, z.B. -10 bis + 50°C durchgeführt werden.

Die Sulfonylierung erfolgt mit einem reaktiven Derivat einer Sulfonsäure R^8SO_3H , wie einem Sulfonylhalogenid, beispielsweise einem Chlorid R^8SO_2Cl oder einem Sulfonsäureanhydrid. Die Sulfonylierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie oben beschrieben, durchgeführt.

Eine Veretherung erfolgt unter Verwendung eines Reagens der Formel R^7Y (worin R^7 die zuvor angegebenen Bedeutungen besitzt und Y eine austretende Gruppe bedeutet, wie ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Hydrocarbysulfonyloxygruppe, wie Mesyloxy oder Tosyloxy oder eine Halogenalkanoyloxygruppe, wie Dichloracetoxyl). Die Reaktion erfolgt, indem man ein Magnesiumalkoxyd unter Verwendung eines Grignard-Reagens, wie ein Methylmagnesiumhalogenid, z.B. Methylmagnesiumiodid, bildet oder ein Trialkylsilylmethylmagnesiumhalogenid, z.B. Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorid, verwendet und anschließend mit dem Reagens R^7Y behandelt.

Alternativ kann die Reaktion in Gegenwart eines Silbersalzes, wie Silberoxyd, Silberperchlorat, Silbercarbonat oder Silbersalicylat oder Mischungen davon, erfolgen. Dieses System ist besonders geeignet, wenn die Veretherung unter Verwendung eines Alkylhalogenides (z.B. Methyliodid) durchgeführt wird.

Die Veretherung kann zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Diethylether, erfolgen.

Die Acetalbildung erfolgt durch Umsetzung mit einem cyclischen oder acyclischen Vinylether. Diese Methode ist besonders brauchbar zur Herstellung von Tetrahydropyranylethern, wobei man Dihydropyran als Reagens verwendet oder zur Herstellung von 1-Alkoxyalkylethern, wie 1-Ethoxyalkylether, wobei man einen Alkylvinylether als Reagens verwendet. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in Gegenwart eines starken Säurekatalysators, beispielsweise in Gegenwart einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure oder einer organischen Sulfonsäure, wie p-Toluolsulfonsäure, in einem im wesentlichen wasserfreien Lösungsmittel, das keine Hydroxylgruppen enthält, durchgeführt.

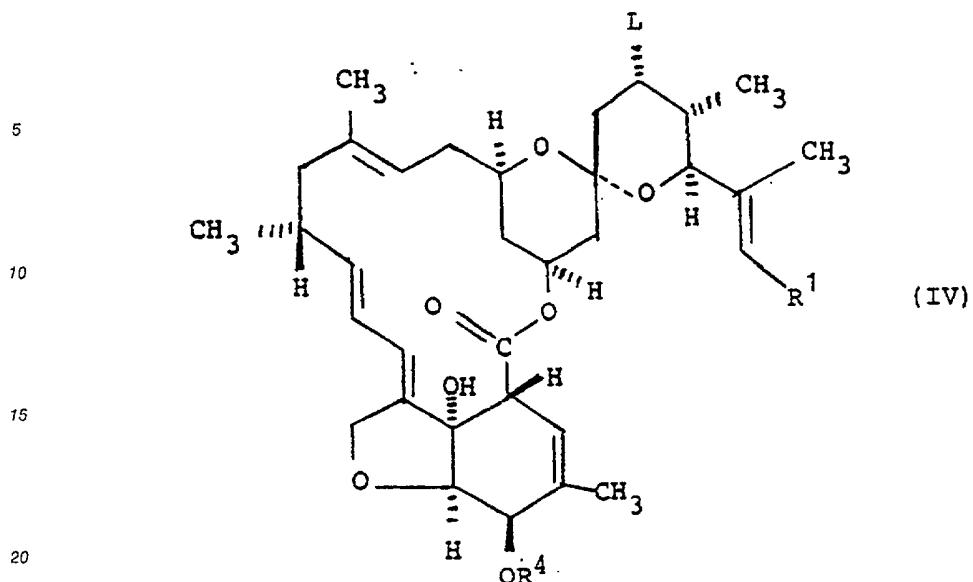
Nicht-wässrige Lösungsmittel, die in den oben Reaktionen zur Anwendung kommen können, umfassen Ketone (z.B. Aceton), Amide (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphorimid), Ether (z.B. cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan und acyclische Ether wie Dimethoxyethan oder Diethylether), Nitrile (z.B. Acetonitril), Kohlenwasserstoffe, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Methylchlorid) und Ester, wie Ethylacetat, sowie Mischungen von zwei oder mehreren derartiger Lösungsmittel.

Eine Silylierung kann durch Umsetzung mit einem Silylhalogenid (z.B. Chlorid), vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base, wie Imidazol, Triethylamin oder Pyridin, unter Verwendung eines Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, erfolgen.

In vielen Fällen, beispielsweise, wenn man eine 5,23-Dihydroxyverbindung der Formel (III) als Ausgangsmaterial verwendet, erhält man eine Mischung an Endprodukten, z.B. eine Mischung von 5-monosubstituierten und 5,23-disubstituierten Derivaten. Diese können jedoch anhand üblicher Verfahren, wie Chromatographie, beispielsweise Silikagel-Chromatographie oder HPLC, getrennt werden.

Gemäß einem weiteren Verfahren kann man eine Verbindung der Formel (II), in der R^2 und R^3 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, herstellen, indem man in einer Verbindung der Formel (III), in der R^1 die zuvor angegebenen Bedeutungen besitzt und OR^4 eine substituierte Hydroxygruppe und OR^5 eine Hydroxygruppe bedeuten, die 23-Hydroxygruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt, anschließend von der Gruppe OR^4 , wenn eine Verbindung gewünscht ist, in der OR^4 eine Hydroxygruppe bedeutet, die Schutzgruppe entfernt und gewünschtenfalls erneut eine Substitution vornimmt, um eine Verbindung der Formel (II) herzustellen, in der OR^4 eine substituierte Hydroxygruppe bedeutet.

So kann eine Ausgangsverbindung der Formel (III), in der OR^4 eine substituierte Hydroxygruppe und OR^5 eine Hydroxygruppe bedeutet, mit einem Reagens zur Reaktion gebracht werden, das zu einem Austausch der Hydroxygruppe gegen eine austretende Gruppe geeignet ist, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



erhält, [worin R¹ und -OR⁴ die eben angegebenen Bedeutungen besitzen und L ein Atom oder eine Gruppe bedeutet, welche durch Reduktion entferbar sind, beispielsweise durch homolytische Reduktion, wie die Gruppe R¹OCSO-(wobei R¹ für C₁-6-Alkyl, Aryl wie Phenyl, oder (C₁-6-Alkyl)aryl wie die p-Tolyloxythiocarbonyloxygruppe steht)].

Geeignete Reagenzien zur Einführung des Restes L sind beispielsweise Arylhochthionoformate, wie p-Tolylhochthionoformat. Die Reaktion kann in Gegenwart einer Base, beispielsweise in Gegenwart eines 30 Amins, wie Pyridin, in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, durchgeführt werden.

Falls gewünscht, kann man die Zwischenverbindungen der Formel (IV) isolieren.

Die Zwischenverbindungen der Formel (IV) kann man dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel (II) unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie eines Alkylzinnhydrids (z.B. Tri-n-butylzinnhydrid) in Gegenwart eines Radikalstarters, wie eines Peroxids, Azobisisobutyronitril oder Licht, reduzieren.

Zweckmäßigerweise führt man die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel durch, das ausgewählt werden kann unter einem Keton, z.B. Aceton; einem Ether, z.B. Dioxan; einem Kohlenwasserstoff, z.B. Hexan oder Toluol; einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Trichlorbenzol; oder einem Ester, z.B. Ethylacetat.

40 Kombinationen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser können ebenfalls zur Anwendung kommen.

Die Reaktion führt man bei einer Temperatur von 0 bis 200°C, vorzugsweise 20 bis 130°C, durch.

45 Gemäß einem weiteren Verfahren stellt man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind für >C=O stehen, her, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin OR⁵ eine Hydroxygruppe und OR⁴ eine substituierte 50 Hydroxygruppe bedeuten, oxidiert, und anschließend, wenn man eine Verbindung wünscht, in der OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeutet, die Schutzgruppe aus der Gruppe OR⁴ entfernt und gewünschtenfalls erneut substituiert, wobei man eine Verbindung der Formel (II) erhält, in der OR⁴ eine substituierte Hydroxygruppe bedeutet. Die Reaktion kann man mit einem Oxidationsmittel durchführen, das zur Umwandlung einer sekundären Hydroxygruppe in eine Oxogruppe geeignet ist. Dabei erhält man eine Verbindung der Formel (II).

55 Geeignete Oxidationsmittel sind Ketone in Gegenwart von Wasser, z.B. 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon oder 2,3,5,6-Tetrachlor-1,4-benzochinon; ein Chrom-(VI)-Oxidationsmittel, z.B. Pyridiniumdichromat oder Chromtrioxid in Pyridin; ein Mangan-(IV)-Oxidationsmittel, z.B. Mangandioxid in Dichlormethan; ein N-Halosuccinimid, z.B. N-Chlorsuccinimid oder N-Bromsuccinimid; ein Dialkylsulfoxid, z.B. Dimethylsulfoxid, in Gegenwart eines Aktivierungsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder eines Acylhalogenides, z.B. Oxalylchlorid; oder eines Pyridin-Schwefeltrioxidkomplexes.

Die Reaktion kann man zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchführen, das ausgewählt wird unter einem Keton, z.B. Aceton; einem Ether, z.B. Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran; einem Kohlenwasserstoff, z.B. Hexan; einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid; oder einem Ester, z.B. Ethylacetat oder einem substituierten Amid, z.B. Dimethylformamid.

- 5 Kombinationen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser können ebenfalls zur Anwendung kommen.

Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -80°C bis +50°C erfolgen.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II), worin R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe und OR⁴ eine Hydroxy- oder 10 Methoxygruppe bedeuten, ist dadurch gekennzeichnet, daß man einen Organismus der Gattung Streptomyces, der in der Lage ist, wenigstens eine der erfundungsgemäß Verbindungen zu produzieren, kultiviert und gewünschtenfalls die Verbindung isoliert und gewünschtenfalls die Gruppe OR⁴ anhand der oben beschriebenen Methoden modifiziert.

- Die bevorzugten Mikroorganismen, die in der Lage sind, die Verbindungen zu produzieren, sind 15 Stämme einer neuen Spezies der Gattung Streptomyces mit der Bezeichnung Streptomyces thermoarchaensis. Eine Probe dieses Mikroorganismus, der aus einer Bodenprobe isoliert wurde, wurde (am 10. September 1984) in der permanenten Kulturensammlung der National Collections of Industrial and Marine Bacteria, Torry Research Station, Aberdeen, Großbritannien, hinterlegt und mit der Nummer NCIB 12015 bezeichnet. Mutanten von Streptomyces thermoarchaensis NCIB 12015 können ebenfalls vorteilhaft zur 20 Anwendung kommen. Vier Mutantenstämme wurden (am 26. Juni 1985) in der permanenten Kulturensammlung der National Collections of Industrial and Marine Bacteria hinterlegt und mit den Nummern NCIB 12111, NCIB 12112, NCIB 12113 und NCIB 12114 bezeichnet.

Die Herstellung der erfundungsgemäß eingesehnten Verbindungen durch Fermentation eines geeigneten Streptomyces-Organismus kann anhand von üblichen Maßnahmen erfolgen, d.h. durch Kultivieren des 25 Streptomyces-Organismus in Gegenwart von assimilierbaren Quellen von Kohlenstoff, Stickstoff und Mineralsalzen.

Assimilierbare Quellen von Kohlenstoff, Stickstoff und Mineralsalzen können mittels einfacher oder komplex zusammengesetzter Nährstoffe zur Verfügung gestellt werden. Kohlenstoffquellen umfassen im allgemeinen Glucose, Maltose, Stärke, Glycerin, Molasse, Dextrin, Lactose, Saccharose, Fruktose, Carbonsäuren, Aminosäuren, Glyceride, Alkohole, Alkane und Pflanzenöle. Die Kohlenstoffquellen machen im allgemeinen 0,5 bis 10 Gew.-% des Fermentationsmediums aus.

Stickstoffquellen umfassen im allgemeinen Sojabohnenmehl, Maisquellwasser, Schlempe, Hefeextrakte, Baumwollsamenmehl, Peptone, gemahlenes Nußmehl, Malzextrakt, Molasse, Kasein, Aminosäuremischungen, Ammoniak (Gas oder Lösung), Ammoniumsalze oder Hydrate. Harnstoff und andere Amide können ebenfalls zur Anwendung kommen. Die Stickstoffquellen machen im allgemeinen 0,1 bis 10 Gew.-% des Fermentationsmediums aus.

Mineralsalznährstoffe, die dem Kulturmedium einverleibt werden können, umfassen im allgemeinen Salze, welche in der Lage sind Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Eisen-, Magnesium-, Zink-, Nickel-, Kobalt-, Mangan-, Vanadium-, Chrom-, Calcium-, Kupfer-, Molybdän-, Bor-, Phosphat-, Sulfat-, Chlorid- und Carbonationen zu liefern.

Die Kultivierung des Streptomyces-Organismus erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis 50°C, vorzugsweise 25 bis 40°C, insbesondere bevorzugt um 34°C und zweckmäßigerweise unter Belüftung und Bewegung des Mediums, beispielsweise durch Schütteln oder Rühren. Das Medium kann anfangs mit einer geringen Menge einer Sporen bildenden Suspension des Mikroorganismus inkuliert werden. Um aber 45 eine Wachstumsverzögerung zu vermeiden, stellt man ein vegetatives Inokulum des Organismus her, indem man eine geringe Menge des Kulturmediums mit der Sporenform des Organismus inkuliert. Das so erhaltene vegetative Inokulum transferiert man in das Fermentationsmedium oder gibt es vorzugsweise in eine oder mehrere Impfstufen, in denen weiteres Wachstum stattfindet, bevor man es in das Hauptfermentationsmedium überführt. Die Fermentation wird im allgemeinen im pH-Bereich von 5,5 bis 8,5, vorzugsweise 50 5,5 bis 7,5, durchgeführt. Die Fermentation kann über einen Zeitraum von 2 bis 10 Tagen, z.B. ungefähr 5 Tage, durchgeführt werden.

Wenn man die Abtrennung von Material, das die erfundungsgemäß eingesehnten Verbindungen enthält, von der Gesamfermentationsbrühe oder die Isolierung einer der Verbindungen wünscht, so kann man dies anhand üblicher Isolierungs- und Separationsmethoden durchführen. Die erfundungsgemäß eingesehnten 55 Verbindungen sind überwiegend im Mycel der Zellen enthalten. Sie finden sich jedoch auch in der Fermentationsbrühe, so daß man die Isolierungsmethoden nach der Klärung auch bei der Fermentationsbrühe anwendet. Die Isolierungsmethoden können in einem weiten Bereich variieren.

Die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen können anhand einer Vielzahl von Fraktionierungsverfahren, beispielsweise Adsorption-Elution, Niederschlagsbildung, fraktionierte Kristallisation, Lösungsmittlextraktion, die auf verschiedene Weise kombiniert werden können, isoliert und getrennt werden.

Lösungsmittlextraktion und Chromatographie haben sich zur Isolierung und Trennung der erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen am geeigneten erwiesen.

5 Im Anschluß an die Fermentation wird das Mycel unter Verwendung üblicher Methoden, beispielsweise Filtration oder Zentrifugieren, geerntet. Danach extrahiert man beispielsweise das Material aus dem Mycel mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Keton, z.B. Aceton, Methylethylketon oder Methyisobutylketon; einem Kohlenwasserstoff, z.B. Hexan; einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. 10 Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Methylenchlorid; einem Alkohol, z.B. Methanol oder Ethanol; oder einem Ester, z.B. Methylacetat oder Ethylacetat. Wenn das Mycel bedeutende Wassermengen enthält, ist es bevorzugt, ein wasserlösliches Lösungsmittel zu verwenden.

15 Im allgemeinen ist mehr als eine Extraktion zweckmäßig, um eine optimale Gewinnung zu erzielen. Vorzugsweise erfolgt die erste Extraktion unter Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, wie Methanol oder Aceton. Die Antibiotika kann man als Rohextrakt durch Entfernung des Lösungsmittels gewinnen. Die Lösungsmittlextrakte kann man dann, gewünschtenfalls nach einer Verringerung des Lösungsmittelvolumens, beispielsweise durch Verdampfen, extrahieren. In dieser Stufe ist es bevorzugt, ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie Hexan, Chloroform, Methylenchlorid oder Ethylacetat oder Mischungen davon, zu verwenden, wobei man ausreichend Wasser zugibt, um eine zufriedenstellende 20 Verteilung der Antibiotikaverbindungen zu erzielen. Die Entfernung der mit Wasser nicht mischbaren Phase liefert ein Material, das eine oder mehrere erfindungsgemäß eingesehnte Verbindungen, gegebenenfalls zusammen mit Antibiotika-Verbindungen S541, enthält.

25 Die Reinigung und/oder Trennung der erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen kann anhand üblicher Verfahren erfolgen, beispielsweise mittels Chromatographie (einschließlich Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie, HPLC) an einem geeigneten Träger, wie Kieselgel, einem nicht-funktionellen makroretikularen Adsorptionsharz, z.B. vernetzte Polystyrolharze, wie Amberlite XAD-2, XAD-4 oder XAD-1180-Harze (Rohm & Haas Ltd.), oder ein S112-Harz (Kastell Ltd.) oder ein mit organischen Lösungsmitteln verträglicher, vernetztes Dextran, wie Sephadex LH20 (Pharmacia UK, Ltd.) oder, im Falle einer HPLC, Umkehrphasenträger, wie mit Kohlenwasserstoffen verknüpftes Kieselgel, z.B. C₁₈-Kieselgel. Der Träger kann als Bett, 30 vorzugsweise aber in einer Säule gepackt, vorliegen. Wenn nicht-funktionelle makroretikulare Harze, wie XAD-1180 oder S112 zum Einsatz kommen, können für die Eluierung Mischungen organischer Lösungsmittel, wie Acetonitril, mit Wasser zur Anwendung kommen.

35 Eine Lösung der Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel wird im allgemeinen auf eine Kieselgel- oder Sephadex-Säule gegeben, gewünschtenfalls nachdem man zuerst das Volumen des Lösungsmittels reduziert hat. Die Säule kann gegebenenfalls gewaschen und anschließend mit einem Lösungsmittel geeigneter Polarität eluiert werden. Im Falle von Sephadex und Kieselgel kann man Alkohol, wie Methanol; Kohlenwasserstoffe, wie Hexan; Acetonitril; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid; oder Ester, wie Ethylacetat, zur Anwendung bringen. Kombinationen derartiger Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser können ebenfalls zum Einsatz kommen.

40 Die Eluierung und Trennung/Reinigung der erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen kann mittels üblicher Verfahren, wie Dünnschichtchromatographie und Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie oder anhand der Eigenschaften der nachstehend beschriebenen Verbindungen verfolgt werden.

45 Die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen können zunächst durch Chromatographie an Kieselgel, vorzugsweise unter Verwendung eines Eluierungsmittels wie Chloroform:Ethylacetat, und gegebenenfalls anschließend mittels Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie gereinigt werden. Das so gereinigte Material kann dann erneut an einer Sephadex-Säule, vorzugsweise unter Verwendung eines Eluierungsmittels wie Acetonitril, gereinigt werden. Die erfindungsgemäß eingesehnten Verbindungen können dann unter Anwendung der Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie isoliert werden.

50 Durch geeignete Kombination der vorstehend beschriebenen Maßnahmen wurden die oben beschriebenen Verbindungen der Formel (II) als Feststoffe in im wesentlichen reiner Form isoliert. Es ist zu bemerken, daß die Reihenfolge der erwähnten Reinigungsschritte, die Wahl der zur Anwendung kommenden Reinigungsschritte und der Umfang der vorzunehmenden Reinigung in einem weiten Bereich variiert werden können. Die Verbindungen können jedoch, wie oben beschrieben, in einem Reinheitsgrad eingesetzt werden, der für den beabsichtigten Verwendungszweck geeignet ist.

55 Die Antibiotika-Zwischenverbindungen S541 der Formel (III) in der OR⁵ eine Hydroxygruppe und OR⁴ eine Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeutet, kann man auch unter Anwendung der oben beschriebenen Fermentations- und Isolierungsmethoden, wie beispielsweise im südafrikanischen Patent 85/7049 beschrieben, erhalten. Weitere Zwischenverbindungen der Formel (III) kann man ausgehend von diesen Verbindun-

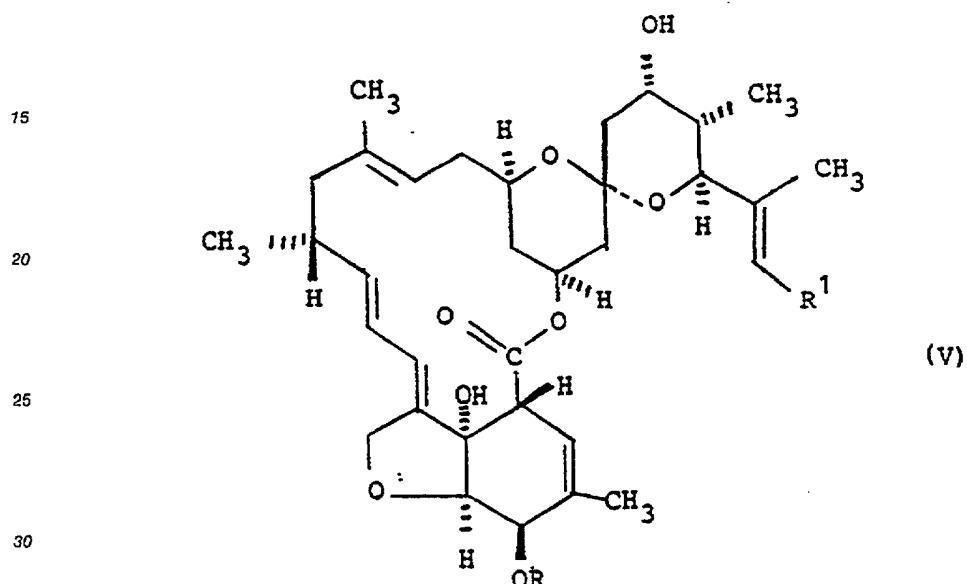
gen unter Anwendung der oben für die Herstellung der Verbindungen der Formel (II) beschriebenen Verfahren erhalten.

Die Salze von Säuren der Formel (II) können mittels üblicher Verfahren, beispielsweise durch Behandlung der Säure mit einer Base oder durch Umwandlung eines Salzes in ein anderes mittels Ionenaustausch, erhalten werden.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Vorschriften und Beispiele erläutert. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Die Bezeichnung der Verbindungen erfolgt unter Bezugnahme auf "Stamm-"Faktoren. Dabei handelt es sich um die Verbindungen der Formel (V):

10



35

Faktor	R	R ¹
A	-H	-CH(CH ₃) ₂
B	-CH ₃	-CH ₃
C	-H	-CH ₃
D	-H	-CH ₂ CH ₃
E	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
F	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

40

45 Die Faktoren A, B, C, D, E und F können wie im südafrikanischen Patent Nr. 85/7049 beschrieben, hergestellt werden.

Vorschriften zur Herstellung der in den erfindungsgemäßen Mitteln eingesetzten Verbindungen der Formel II:

50

Vorschrift 1

5-Phenoxyacetoxy- und 5,23-Diphenoxycetoxy-Faktor A

55 Faktor A (2,0 g) in Dichlormethan (25 ml) und Pyridin (0,35 ml) werden bei 0°C mit einer Lösung von Phenoxyacetylchlorid (0,5 ml) in Dichlormethan behandelt. Nach 18 h bei 3°C wird die Lösung mit Pyridin (1,0 ml) und mit Phenoxyacetylchlorid (1,0 ml) in Dichlormethan (5 ml) behandelt. Die Lösung wird 30 min bei 0 - 5°C gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Man gibt Ether (100 ml) zu und röhrt die Mischung 20 min. Die wässrige Schicht wird mit Ether extrahiert. Die Etherschichten werden vereinigt,

nacheinander mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (4 =:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindungen als Mischung (1,8 g; Monoacyl:Diacyl = 6:1) erhält. Diese Mischung wird mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC aufgetrennt, wobei man

- 5 5-Phenoxyacetoxy-Faktor A: δ (CDCl₃): 6,8 - 7,4 (m, 5H) und 4,66 (s, 2H), m/z: 746, 728, 710, 594 und 576 und
5,23-Diphenoxycetoxy-Faktor A: δ (CDCl₃): 6,8 - 7,4 (m, 10H); 4,60 (s, 2H) und 4,70 (s, 2H) erhält.

10 Vorschrift 2

5-Phenoxyacetoxy-23-(4-methylphenoxythionocarbonyloxy)-Faktor A

- 5-Phenoxyacetoxy-Faktor A (747 mg) in Dichlormethan (100 ml) behandelt man bei 0°C unter Stickstoff mit Pyridin (0,81 ml) und anschließend mit 4-Methylphenylchlorothionoformat (0,75 g) in Dichlormethan (2 ml). Die dunkle Lösung röhrt man 15 min bei 0°C und anschließend 22 h ohne zu kühlen. Die Mischung wird in kaltes Wasser und Kochsalzlösung gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherschichten werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und präparativer Umkehrphasen-HPLC gereinigt, wobei man die Titelverbindung (430 mg) erhält:
 δ (CDCl₃): 3,34 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,97 (d10, 1H); 4,72 (s, 2H); 5,4 (m, 1H); 5,59 (d6, 1H) und 6,9 - 7,4 (m, 9H);
m/z : 728, 616, 576, 466, 464, 448, 354, 297, 247, 219 und 151.

25 Vorschrift 3

5-tert.-butyldimethylsilyloxyacetoxy-Faktor A

- Zu Faktor A (2,144 g) in wasserfreiem Ether (25 ml) und Pyridin (2,5 ml) tropft man bei 0°C unter Stickstoff t-Butyldimethylsilyloxyacetylchlorid (1,2 g) in Ether (10 ml). Die Mischung wird 90 min bei 0°C gerührt. Anschließend tropft man weiteres Säurechlorid (1,10 g) in Ether (10 ml) zu. Die Mischung wird 60 min bei 0°C gerührt und in kaltes Wasser und Ether gegossen. Die wäßrige Schicht wird mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (25:1) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man die Titelverbindung erhält:
 δ (CDCl₃): 0,09 (s, 6H); 0,78 (d6, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,93 (d6, 3H); 0,97 (d6, 3H); 1,03 (d6, 3H), 1,51 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,74 (s, 3H), 3,32 (m, 1H); 3,52 (d10, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,74 (d10, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,32 (s, 2H) und 5,57 (d5, 1H);
m/z: 784, 766, 748, 595, 577, 484, 466, 354, 314, 297, 265, 247, 237, 219 und 151.

40 Vorschrift 4

5-Trimethylsiloxy-Faktor A

- 45 Eine Lösung des Faktors A (250 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wird mit trockenem Triethylamin (0,12 ml) und Trimethylsilylchlorid (0,11 ml) behandelt. Die Mischung wird 1 h bei 20°C gerührt und in Ether und Wasser gegossen. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (10:1) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man die Titelverbindung erhält:
50 δ (CDCl₃): 0,18 (s, 6H); 0,80 (d6, 3H); 0,96 (d6, 3H); 1,00 (d6, 3H); 1,06 (d6, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,78 (s, 3H); 3,33 (m, 1H); 3,75 (d10, 1H) und 4,41 (d6, 1H);
m/z: 684, 666, 651, 633, 484, 466, 448, 354, 314, 297, 265, 248, 247, 237, 219 und 151.

Vorschrift 65-tert.-Butyldimethylsilyloxy-Faktor A

- 5 Faktor A (250 mg) und Imidazol (163 mg) in trockenem Dimethylformamid (10 ml) werden mit t-Butyldimethylsilylchlorid (197 mg) behandelt. Die Lösung wird 2 h gerührt und in kaltes Wasser gegossen. Die Mischung wird gründlich mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte werden getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (10:1) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man die Titelverbindung (235 mg) erhält.
- 10 δ (CDCl₃): 0,13 (s, 6H); 0,80 (d6, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,96 (d6, 3H); 1,00 (d6, 3H); 1,03 (d6, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,80 (s, 3H); 3,37 (m, 1H); 3,56 (d10, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,75 (d10, 1H) und 4,43 (d5, 1H); m/z: 726, 708, 691, 651, 633, 466, 448, 354, 314, 297, 265, 247, 219 und 151.

Vorschrift 7

- 15 5-Acetoxy- und 5,23-Diacetoxy-Faktor A

Faktor A (3,0 g) in Pyridin (20 ml) behandelt man bei -5°C mit Essigsäureanhydrid (8 ml) und lässt die erhaltene Lösung 20 h bei 3°C stehen. Man gibt Benzol (100 ml) zu und konzentriert die Lösung im Vakuum. Der ölige Rückstand mit an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (4 =:1) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man das 5-Acetat des Faktors A (2,06 g) erhält, das das 5,23-Diacetat (10%) enthält. Die Verbindungen wurden mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC getrennt, man erhält 5-Acetoxy-Faktor A (79% Rückgewinnung): λ_{max} (EtOH) 244 nm (E₁ 462); δ (CDCl₃): 2,14 (s, 3H); m/z: 654, 594 und 576 und 5,23-Diacetoxy-Faktor A (6,5% Rückgewinnung): δ (CDCl₃): 2,01 (s, 3H) und 2,13 (s, 3H); m/z: 696 und 636.

Vorschrift 85,23-Diacetoxy-Faktor A

Eine Lösung des Faktors A (600 ml) in trockenem Pyridin (1,0 ml) wird mit überschüssigem Acetanhydrid (0,50 ml) und wenigen 4-N,N-Dimethylaminopyridin-Kristallen behandelt. Nach 24 h bei Raumtemperatur gießt man die Mischung in Ether und wäscht die organische Phase nacheinander mit 2N-Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und schließlich mit Kochsalzlösung. Verdampfen der getrockneten organischen Phasen liefert ein gummiartiges Material, das mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh silica (45 g) gereinigt wird. Eluierung der Säule mit Dichlormethan:Ether (9:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (560 mg) $[\alpha]_D^{26} + 169^\circ$ (c 0,48, CHCl₃).

Die Verbindungen der Vorschriften 9 und 10 werden, soweit nicht anders angegeben ist, in gleicher Weise hergestellt.

Vorschrift 923-Acetoxy-Faktor B

Schmp. 256 - 258°C (Zers.), $[\alpha]_D^{22} + 175^\circ$ (c 0,40, CHCl₃);

50

λ_{EtOH}
 max

- 55 238,5 (26,200) und 244,5 nm (ϵ_{max} 28,850); ν_{max} (CHBr₃) 3460 (OH) und 1708 cm⁻¹ (Ester); δ (CDCl₃): 5,48 (q, 7Hz, 1H); 4,90 (m, 1H); 3,99 (d, 5Hz, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,29 (m, 1H); 2,00 (s, 3H); 1,79 (s, 3H); 1,66 (d, 6Hz, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 0,98 (d, 7Hz, 3H) und 0,71 (d, 7Hz, 3H);

m/z = 640 (M+).

Diese Verbindung erhält man aus Faktor B (392 mg). Das nach der Etherextraktion erhaltene gummiartige Material wird aus Petrolether (60 - 80°C) kristallisiert und aus Diisopropylether umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form von Nadeln erhält.

5

Vorschrift 10

5,23-Diacetoxy-Faktor C

10 Schmp. 211 - 213°C, $[\alpha]_D^{22} + 200^\circ$ (c 0,40, CHCl_3);

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

15

238,5 (30,400) und 245 nm (ϵ_{max} 32,500);

ν_{max} 3440 (OH) und 1718 cm^{-1} (Acetoxy und Ester);

δ (CDCl_3): 4,90 (m, 1H); 4,04 (d, 6Hz, 1H); 3,96 (d, 10Hz, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 1,67 (d, 6Hz, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 0,99 (d, 6Hz, 3H) und 0,71 (d, 7Hz, 3H); m/z = 668 (M+).

20

Diese Verbindung erhält man aus Faktor C (312 mg). Die Reaktionsmischung wird statt in Ether in Ethylacetat gegossen. Das Produkt kristallisierte beim Verreiben mit Diisopropylether.

25

Vorschrift 11

23-Acetoxy-Faktor A

Zu einer gekühlten (0 - 5°C) Lösung der Verbindung des Beispiels 8 (530 mg) in Methanol (10 ml) tropft man unter Rühren eine wässrige Lösung (1 ml) von Natriumhydroxid (30 mg). Nach 1,3 h wird die Mischung in Ethylacetat gegossen und die organische Phase wird dann nacheinander mit 2N Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Verdampfen der getrockneten organischen Phase liefert ein gelbes gummiartiges Material, das in Dichlormethan auf eine Säule aus Merck Kieselgel 60, 230 - 400 mesh silica (50 g), die in dem gleichen Lösungsmittel aufbereitet ist, gegeben. Eluierung mit Dichlormethan:Ether (9:1) liefert die Titelverbindung, die durch Verdampfen einer Lösung in n-Pentan als beinahe farbloser Feststoff erhalten wird. Dieses Material (330 mg) zeigt folgende Daten:

$[\alpha]_D^{23} + 166^\circ$ (c 0,64, CHCl_3);

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

40

239 (26,500) und 245 nm (ϵ_{max} 29,300);

ν_{max} (CHBr_3) 3540, 3460 (OH) und 1712 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 4,89 (m, 1H); 4,27 (t, 6Hz, 1H); 3,93 (d, 6Hz, 1H); 3,91 (d, 10Hz, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,01 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 1,03 (d, 6Hz, 3H); 0,98 (d, 6Hz, 3H); 0,94 (d, 6Hz, 3H) und 0,69 (d, 7Hz, 3H);

m/z = 654 (M+).

Die Verbindungen der Vorschriften 12 bis 14 wurden in gleicher Weise hergestellt.

50

Vorschrift 12

23-Keto-Faktor C

55 $[\alpha]_D^{22} + 110^\circ$ (c 0,40, CHCl_3);

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

- 245 nm (ϵ_{\max} 28,500);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3540, 3470 (OH) und 1710 cm⁻¹ (Ester und Keton);
 δ (CDCl₃): 5,47 (d, q1 und 6Hz, 1H); 4,28 (t, 6Hz, 1H); 3,94 (d, 6Hz, 1H); 3,74 (d, 11Hz, 1H); 3,50 (m, 1H);
3,37 (m, 1H); 1,87 (s, 3H); 1,69 (d, 6Hz, 3H); 1,50 (s, 3H); 0,99 (d, 6Hz, 3H) und 0,85 (d, 7Hz, 3H); m/z =
5 582 (M⁺); aus der Verbindung der Vorschrift 20 (120 mg).

Vorschrift 13

23-Desoxy-Faktor C (80 mg)

- 10 [α]_D²³ + 104° (c 0,56, CHCl₃);

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

15

- 244,5 nm (ϵ_{\max} 28,050);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3540, 3450 (OH), 1702 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 4,28 (t, 6Hz, 1H); 3,95 (d, 6Hz, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,45 (d, 10Hz, 1H); 3,26 (m, 1H); 1,87 (s, 3H);
20 1,65 (d, 7Hz, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 0,99 (d, 6Hz, 3H) und 0,69 (ausgeprägtes Dublett, 5Hz, 3H);
m/z = 568 (M⁺); aus der Verbindung der Vorschrift 26 (125 mg) als farbloser Schaum.

Vorschrift 14

23-Acetoxy-Faktor C

- [α]_D²³ + 139° (c 0,52, CH₂Cl₂);

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

30

- 244,5 nm (ϵ_{\max} 29,400);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3550, 3480 (OH), 1716 (Ester und Aceton) und 1255 cm⁻¹ (Acetat);
35 δ (CDCl₃): 4,91 (q, 3Hz, 1H); 2,03 (s, 3H) und 1,64 (d, 7Hz, 3H) und 1,60 (s, 3H);
m/z = 626 (M⁺) aus der Verbindung der Vorschrift 10 als weißer amorpher Feststoff.

Vorschrift 15

40 23-p-Tolyloxythiocarbonyloxy-Faktor B

- Man löst Faktor B (600 mg) in trockenem Dichlormethan (5 ml) und gibt zu dieser Lösung trockenes Pyridin (800 mg) und p-Tolychlorthionoformat (750 mg). Nach 24 h bei Umgebungstemperatur wird die Mischung in Ether gegossen und die organische Lösung wird auf neutrales Material aufgearbeitet. Das rohe Thiocarbonat in Dichlormethan wird auf eine Kieselgelsäule (50 g), die in dem gleichen Lösungsmittel aufbereitet ist, gegeben. Eluierung der Säule mit Dichlormethan:Ether (95:5) liefert einen Hauptbestandteil, der mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC weitergereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als farbloser Schaum isoliert (417 mg);
[α]_D²³ + 160° (c 0,40, CHCl₃);

50

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

- 55 238 nm (ϵ_{\max} 35,900);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3470, 3530 (OH), 1705 (Ester);
 δ (CDCl₃): 7,18 (d, 9Hz, 2H); 6,98 (d, 9Hz, 2H); 5,49 (q, 6Hz, 1H); 4,02 (d, 5Hz, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 1,68 (d, 6, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,00 (d, 6Hz, 3H) und

0,82 (d, 7Hz, 3H);
 m/z = 748 (M⁺).

Die Verbindung des Beispiels 16 wird in gleicher Weise hergestellt:

6 Vorschrift 16

5-Acetoxy, 23-p-Tolyloxythiocarbonyloxy-Faktor C

(430 mg), $[\alpha]_D^{23} + 133^\circ$ (c 0,48, CHCl₃);

10

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$

- 15 237,5 (36,900), 244 (36,900) und 273 nm (ϵ_{max} 2,400);
 ν_{max} (CHBr₃) 3500 (OH), 1732 (Acetat) und 1710 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 7,17 (d, 8Hz, 2H); 6,99 (d, 8Hz, 2H); 4,04 (d, 6Hz, 1H); 3,98 (d, 1 = Hz, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,66 (d, 6Hz, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 0,99 (d, 6Hz, 3H) und 0,81 (d, 7Hz, 3H);
 20 m/z = 776 (M⁺); aus der Verbindung der Vorschrift 17 (500 mg) als farbloser Schaum.

Vorschrift 17

5-Acetoxy-Faktor C

25

Zu einer Lösung des Faktors C (338 mg) in trockenem Pyridin (0,5 ml) gibt man Acetanhydrid (71 mg). Nach 20 h bei Raumtemperatur gießt man die Mischung in Dichlormethan und arbeitet die Lösung auf neutralem Material auf. Das so erhaltene Rohmaterial wird mittels Chromatographie an Merck K 60, 230 - 400 mesh silica (28 g) gereinigt. Eluierung der Säule mit Dichlormethan: Ether (9:1) liefert die Titelverbindung (210 mg), die als kristalliner Feststoff zurückgewonnen wird:
 30 Schmp. ca. 135°C.
 $[\alpha]_D^{23} + 142^\circ$ (c 0,64, CHCl₃);

35

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$

- 244,5 nm (ϵ_{max} 31,250);
 \max (CHBr₃) 3490 (OH), 1718 (Ester) und 1730 (Acetoxy); δ (CDCl₃): 4,03 (d, 6Hz, 1H); 3,79 (d, 10Hz, 1H);
 40 3,54 (d, 10Hz, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,66 (d, 7Hz, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 0,98 (d, 6Hz, 3H) und 0,78 (d, 7Hz, 3H); m/z = 626 (M⁺).

Vorschrift 18

45 5-Acetoxy-23-keto-Faktor A

Zu einer Lösung von Oxalychlorid (1,96 ml) in trockenem Dichlormethan (25 ml) tropft man bei -70°C unter Stickstoff eine Lösung von Dimethylsulfoxid (3,19 ml) in trockenem Dichlormethan (15 ml) und anschließend eine Lösung des 5-Acetoxy-Faktors A (4,91 g) in trockenem Dichlormethan (30 ml). Die 50 erhaltene Lösung wird 1,5 h bei -70°C gerührt. Anschließend tropft man dazu eine Lösung von Triethylamin (12,6 ml) in trockenem Dichlormethan (40 ml). Die Reaktionsmischung wird 1,25 h ohne Kühlung gerührt und in eine 1:1-Mischung aus kaltem Wasser und Ether gegossen. Die wäßrige Schicht wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der schaumartige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (50:1) chromatographiert, wobei man die Titelverbindung (3,4 g) erhält;
 55 δ (CDCl₃): 3,33 (m, 1H), 3,49 (m, 1H); 3,70 (d10, 1H) und 5,52 (d5, 1H);
 m/z = 652, 634, 609, 591, 574, 482, 263, 235 und 151.

Die Verbindungen der Vorschriften 19 und 20 werden in gleicher Weise hergestellt:

Vorschrift 19

5 23-Keto-Faktor B (160 mg)

Schmp. 213 - 215°C (Erweichen ab ca. 209°C);
 $[\alpha]_D^{22} + 122^\circ$ (c 0,36, CHCl_3);

10

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

238,5 (26,400), 244,5 (28,700) und 282 nm (ϵ_{max} 400);
15 ν_{max} (CHBr_3) 3450 (OH) und 1710 cm^{-1} (Ester und Keton);
 δ (CDCl_3): 5,47 (q, 6Hz, 1H); 4,02 (d, 6Hz, 1H); 3,95 (d, 6Hz, 1H); 3,73 (d, 10Hz, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,31 (m, 1H); 1,81 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 1,67 (d, 6Hz, 3H); 1,50 (s, 3H); 0,97 (d, 6Hz, 3H) und 0,82 (d, 7Hz, 3H);
m/z = 596 (M^+). Man erhält diese Verbindung aus Faktor B (599 mg) als mikrokristallinen Feststoff nach Kristallisation aus Ether.

20

Vorschrift 20

5-Acetoxy, 23-Keto-Faktor C (290 mg)

25 Schmp. 241 - 243°C;
 $[\alpha]_D^{23} + 118^\circ$ (c 0,60, CHCl_3);

30

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

245 nm (ϵ_{max} 30,900);
 ν_{max} (CHBr_3) 3460 (OH), 1712 cm^{-1} (Ester und Keton); δ (CDCl_3): 4,05 (d, 6Hz, 1H); 3,75 (d, 10Hz, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 1,76 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 1,68 (d, 5Hz, 3H); 1,51 (s, 3H); 0,98 (d, 6Hz, 3H) und 0,85 (d, 7Hz, 3H);
35 m/z = 624 (M^+). Man erhält diese Verbindung aus der Verbindung der Vorschrift 17 als mikrokristalline Nadeln nach Kristallisation aus Diisopropylether/Ether.

40

Vorschrift 21

23-Keto-Faktor A

Zu der Verbindung der Vorschrift 18 (276 mg) in Methanol (5 ml) tropft man bei 0°C eine Lösung von 2N-Natriumhydroxid (0,42 ml) in Methanol (1,0 ml). Man lässt die Lösung 5 h bei 5°C und gießt sie dann in kaltes Wasser. Die Mischung wird mit Ether und Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei man einen Feststoff erhält, der mittels präparativer Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (10:1) als Lösungsmittel gereinigt wird. Man erhält dabei die Titelverbindung (140 mg);
 δ (CDCl_3): 3,28 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,70 (d10, 1H) und 4,28 (tr7, 1H);
50 m/z: 592, 549, 482, 370, 263, 235 und 151.

55

Vorschrift 22

5-t-Butyldimethylsilyloxyacetoxy-23-keto-Faktor A

Man behandelt die Verbindung der Vorschrift 3 (300 mg) in trockenem Dimethylformamid (5 ml) bei 22°C mit Pyridiniumdichromat (PDC) (1,40 g) und röhrt 3,5 h. Man gibt weiteres PDC (1,0 g) zu und röhrt eine weitere Stunde. Die Mischung wird in Eiswasser und Ether gegossen. Die wässrige Schicht wird

gründlich mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (40:1) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man einen Feststoff (150 mg) erhält. Anhand von MS/HPLC hat sich gezeigt, daß dieser Feststoff die

- 5 Titelverbindung enthält;
 m/z: 782, 721, 592, 549, 370, 340, 263, 235 und 151.

Vorschrift 23

10 23-Keto-Faktor A

Ein 250 ml Erlenmeyer-Kolben, der 50 ml des nachstehenden Mediums enthält:

	g L^{-1}
15	
	D-Glucose 15,0
	Glycerin 15,0
	Sojapepton 15,0
	NaCl 3,0
20	CaCO ₃ 1,0

wird mit 0,4 ml einer Sporensuspension von *Streptomyces thermoarchaensis* NCIB 12015 in 10% Glycerin inkuliert.

25 Man gibt destilliertes Wasser bis auf 1 l zu. Der pH-Wert wird mit wäßriger NaOH vor dem Autoklavieren auf 7,0 eingestellt.

Der Kolben wird 2 Tage bei 28°C auf einer Rotationsschüttelvorrichtung mit 250 Upm, die sich auf einer Bahn mit 50 mm Durchmesser bewegt, inkubiert. 4 ml-Portionen davon werden dann dazu verwendet, jeden von vier 2-Liter-Kolben mit flachem Boden zu inkulieren. Jeder dieser Kolben enthält 200 ml des gleichen Mediums. Anschließend wird unter den gleichen Bedingungen 2 Tage inkubiert.

30 Der Inhalt der vier Kolben wird dann dazu verwendet, einen 70 l Fermentationskessel zu inkulieren, der 40 l des gleichen Mediums, ergänzt durch Polypropylenglykol 2000 (0,06%), enthält. Das Polypropylenglykol 2000 ist zur Schaumregulierung während der Fermentation erforderlich. Die Fermentation wird bei 28°C unter Rühren und einer Belüftung durchgeführt, die ausreicht, um einen gelösten Sauerstoffgehalt von mehr als 30% des Sättigungsgehalts aufrechtzuerhalten. Nach 24-stündiger Fermentation wurden 800 ml und 9 l-Portionen in einen 70 l Fermenter, der 40 l des Mediums enthält, sowie in einen 700 l Fermenter, der 450 l des Mediums enthält, gegeben. Beide Fermenter enthielten folgendes Medium:

	g L^{-1}
40	
	D-Glucose 2,5
	Malzextrin (MD30E) 25,0
	Arkasoy 50 12,5
	Rübenmolasse 1,5
45	K ₂ HPO ₄ 0,125
	CaCO ₃ (Ar) 1,25
	Silicone 1520 (Dow Corning) 0,6

50 Man gibt destilliertes Wasser bis auf 1 l zu. Der pH-Wert wird vor der Sterilisation mit wäßriger H₂SO₄ auf 6,5 eingestellt.

Die Fermentierungen werden bei 34°C unter Rühren und mit einer Belüftung durchgeführt, die ausreicht, um einen gelösten Sauerstoffgehalt von mehr als 30% des Sättigungsgehalts aufrechtzuerhalten. Man gibt so viel Polypropylenglykol 2000 als Antischaummittel zu, wie erforderlich. Nach 24 h wird der pH in jedem Fermenter durch Zugabe von wäßriger H₂SO₄ auf 7,2 eingestellt. Die Fermentierung wird geerntet und nach 4 Tagen zusammengegeben.

55 Das Myzel (10,4 kg) aus der gelagerten ungeernteten Brühe (423 l) wird in einer Sharples PS16AY-Zentrifuge gesammelt. Das Myzel wird 40 min heftig in Methanol (50 l) gerührt und anschließend abfiltriert. Der Rückstand wird erneut in Methanol (15 l) suspendiert und erneut abfiltriert. Die vereinigten Filtrate (55 l)

werden dann mit Wasser (27 l) und 60 - 80° Petrolether (30 l) vermischt und 20 min gerührt.

Die Phasen werden in einer Westfalia MEM1256-Zentrifuge getrennt. Die Methanolphase (75 l) wird mit weiterem Wasser (38 l) und 60 - 80° Petrolether (30 l) vermischt. Nach 20 min trennt man die Phasen erneut in der Zentrifuge, wobei man Aceton (2 l) zu der Petroletherphase gibt, um die Emulsion zu brechen.

- 5 Die Methanolphase (110 l) wird ein drittes Mal mit Wasser (38 l) und 60 - 80° Petrolether (30 l) vermischt, wobei die Phasen wie zuvor getrennt werden. Man gibt erneut Aceton (3 l) zu der Petroletherphase, um die Emulsion zu brechen.

Die drei Hexanphasen werden zusammengegeben (90 l) und bei niedrigem Druck konzentriert (Dampftemperatur 25°). Das Konzentrat (9,8 l) wird mit Natriumsulfat (3 kg) getrocknet und anschließend verdampft,

- 10 wobei man ein Öl erhält.

Das Öl wird in Dichlormethan (0,5 l) gelöst und über Dicalite 478 filtriert. Die Lösung (0,9 l) wird mit 6 l/h auf eine Säule (150 x 10 cm) Silikagel (Merck) gegeben, mit Dichlormethan (4 l) gewaschen und mit einer Mischung aus Chloroform:Ethylacetat (3:1 v/v) eluiert. Die zwischen 14,6 und 33,3 l eluierte Fraktion wird zu einem Feststoff konzentriert, der erneut in Chloroform:Ethylacetat (3:1 v/v) gelöst wird.

- 15 Die Lösung wird erneut an einer Kieselgel-Säule mit dem gleichen Lösungsmittel chromatographiert. Die zwischen 14,5 und 31,5 l eluierte Fraktion wird getrocknet, wobei man einen Feststoff erhält, der in Chloroform:Ethylacetat (3:1 v/v) gelöst wird. Diese Lösung wird erneut an Kieselgel unter den gleichen Bedingungen wie zuvor chromatographiert. Die zwischen 14 und 31 l eluierte Fraktion wird zu einem Feststoff getrocknet.

- 20 Der Feststoff wird in 70%igem v/v Acetonitril in Wasser (1,23 l) gelöst, wobei ausreichend Methanol zugesetzt wird, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Lösung wird in 5 ml-Portionen an einer Säule aus Spherisorb ODS2 chromatographiert. Die Säule wird mit 70% Acetonitril mit einer Fließgeschwindigkeit eluiert, die während 21 min von 20 ml/min bis 34 ml/min erhöht wird. Die Fraktion jeder Portion, welche zwischen 12,4 und 16 l eluiert wird, wird zusammengegeben und mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Diese Lösung wird dann auf eine Säule aus Montedison S112-makroretikulares Polystyrol (2 l) gegeben. Die Säule wird mit 35% Acetonitril gewaschen und mit Aceton eluiert. Die zwischen 0,5 und 1,25 l eluierte Fraktion wird zu einem Feststoff getrocknet.

- 25 Der Feststoff wird in Acetonitril (20 ml) gelöst und an einer Sephadex LH20-Säule im gleichen Lösungsmittel chromatographiert. Die zwischen 1,08 und 1,26 l eluierten Fraktionen werden gesammelt und zu einem Feststoff getrocknet.

- 30 Der Feststoff wird in 60% Acetonitril (10 ml) gelöst, wobei ausreichend Methanol zugesetzt wird, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Lösung wird erneut in 2 ml-Portionen an einer Spherisorb ODS2-Säule chromatographiert und mit 60% Acetonitril bei 25 ml/min eluiert. Die zwischen 0,95 l und 1,08 l eluierten Fraktionen werden zusammengegeben und zu einem Feststoff getrocknet. Der Feststoff wird erneut in Chloroform (5 ml) gelöst und an einer Merck Silikagel 60-Säule chromatographiert. Man eluiert mit Chloroform bei 10 ml/min und trocknet die zwischen 400 und 790 ml eluierte Fraktion, wobei man die Titelverbindung (33 mg) als Feststoff erhält. Das NMR-Spektrum zeigt, daß 23-Keto-Faktor A vorliegt.

- 35 Das E.I.-Massenspektrum zeigt ein Molekülion bei 610 und die folgenden charakteristischen Fragment bei
- 40 592
549
498
482
370
45 263
151.

Mittels HPLC-Vergleich mit einem authentischen Keton, das durch chemische Oxidation des Faktors A erhalten wurde, hat sich gezeigt, daß das Material den 23-Keto-Faktor A enthält.

50 Vorschrift 24

5-Phenoxyacetoxy-23-desoxy-Faktor A

- Zu der Verbindung der Vorschrift 2 (350 mg) und Azobisisobutyronitril (25 mg) in trockenem Toluol (20 min) tropft man unter Stickstoff bei 120°C eine Lösung von Tri-n-butylzinnhydrid (0,5 ml) in trockenem Toluol (10 ml). Die Lösung wird 90 min unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und verdampft. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (40:1) als Lösungsmittel chromatographiert, wobei man die Titelverbindung (280 mg) erhält;

δ (CDCl₃): 3,32 (m, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,57 (m, 1H); 4,71 (s, 2H); 5,59 (d, 1H) und 6,8 - 7,4 (m, 5H);
m/z: 730, 712, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 248, 221 und 151.

Die Verbindungen der Vorschriften 25 und 26 werden in gleicher Weise hergestellt.

5 Vorschrift 25

23-Desoxy-Faktor B

Schmp. 184 - 186°C, $[\alpha]_D^{22} + 158^\circ$ (c 0,40, CHCl₃):

10

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

- 15 238,5 (28,150) und 244,5 nm ($\epsilon_{\text{max}} 30,650$);
 ν_{max} (CHBr₃) 3450 (OH) und 1705 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 4,01 (d, 6Hz, 1H); 3,95 (d, 6Hz, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,29 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,64 (d, 6Hz, 3H);
1,58 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 0,98 (d, 7Hz, 3H) und 0,69 (d, 6Hz, 3H);
m/z = 582 (M⁺). Diese Verbindung erhält man aus der Verbindung der Vorschrift 15 (350 mg), wobei man
20 den Rückstand jedoch unter Verwendung von Dichlormethan und anschließend Dichlormethan:Ether (95:5) chromatographiert. Man erhält so die Titelverbindung als kristallinen Feststoff nach Verreiben mit n-Pentan.

Vorschrift 26

25 5-Acetoxy, 23-Desoxy-Faktor C

(256 mg), Schmp. 230°C (Zers.), $[\alpha]_D^{23} + 1470$ (c 0,32, CHCl₃):

30

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

- 238,5 (28,000), 244,5 nm ($\epsilon_{\text{max}} 30,300$);
 ν_{max} (CHBr₃) 3440 (OH), 1730 (Acetoxy) und 1710 cm⁻¹ (Ester);
35 δ (CDCl₃): 4,05 (d, 5Hz, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 1,64 (d, 6Hz, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 0,99 (d, 6Hz, 3H) und 0,68 (d, 5Hz, 3H); m/z = 610 (M⁺).
Man erhält diese Verbindung aus der Verbindung der Vorschrift 16 (385 mg) nach Kristallisation aus n-Pentan.

40 Vorschrift 27

23-Desoxy-Faktor A

- Die Verbindung der Vorschrift 24 (240 mg) gibt man zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in
45 Methanol (10 ml) bei -5°C. Man röhrt die Lösung 2 h bei 0 - 10°C und verdampft anschließend zur Trockene. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan:Aceton (20:1) chromatographiert, wobei man die Titelverbindung (180 mg) erhält;
 δ (CDCl₃): 3,27 (m, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,54 (m, 1H) und 4,29 (t, 1H);
m/z: 596, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 248, 221 und 151.

50

Vorschrift 28

5-Acetoxy-23-mesyloxy-Faktor A

- 55 Eine Lösung des 5-Acetoxy-Faktors A (3,46 g) in Pyridin (30 ml) wird in einem Eisbad gekühlt und mit Methansulfonsäureanhydrid (2,2 g) behandelt. Nach 30 min lässt man die Mischung auf Umgebungstemperatur erwärmen und verteilt sie nach weiteren 60 min zwischen Ethylacetat und 2N Salzsäure. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 2N Salzsäure, wäßriger gesättigter Natriumbicarbonat

natlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man einen Schaum erhält. Dieser wird an einer Kieselgelsäule (Merck Art 9385), die in Hexan (60 - 80%)/Ethylacetat (3:1) aufbereitet ist, chromatographiert und mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert. Die entsprechenden Fraktionen des Hauptbestandteils werden vereinigt und

- 5 das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man die Titelverbindung als Schaum erhält (2,08 g);
 $[\alpha]_D^{22} + 154^\circ$ (c = 0,56; CHCl_3);

10 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

- 247 nm (ϵ 29070);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550, 3470 (OH) und 1735, 1715 (Ester);
15 δ (CDCl_3): 4,90 (m, 1H); 3,05 (s, 3H) und 2,16 (s, 3H).

Vorschrift 29

23-Tosyloxy-Faktor B

- 20 Faktor B (250 mg), Toluolsulfonsäureanhydrid (204 mg) (totic anhydride) und einige 4-N,N-Dimethylaminopyridin-Kristalle werden zusammen 24 h in trockenem Pyridin (0,5 ml) gerührt. Die Mischung wird in Ether gegossen und die organische Phase wird nacheinander mit 2M Salzsäure, gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Verdampfen der getrockneten Etherschicht (Na_2SO_4) liefert ein Rohmaterial, das in Dichlormethan auf eine Kieselgelsäule (50 g, Merck Kieselgel 60, 203 - 400 mesh), die in dem gleichen Lösungsmittel aufbereitet ist, gegeben wird. Eluierung mit Dichlormethan:Ether (9:1) liefert den Hauptbestandteil, der mittels präparativer HPLC weitergereinigt wird. Man erhält die Titelverbindung als gummiartiges Material;
 $[\alpha]_D^{23} + 173^\circ$ (c 0,84, CHCl_3);
30 λ_{max} (EtOH) 235 (30,000) und 244,5 nm (ϵ_{max} 30,800);
 ν_{max} (Cand) 1708 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 7,82 (d, 10Hz, 2H); 7,29 (d, 10Hz, 2H); 4,83 (q, 3Hz, 1H); 3,50 (s, 3H) und 2,43 (s, 3H);
m/z = 752 (M+).

35 Vorschrift 30

(a) 5-Acetoxy-23-n-butoxy-Faktor A

- Zu einer Lösung von 5-Acetoxy-Faktor A (325 mg) in trockenem Ether gibt man Silbercarbonat (1 g) und anschließend Jodbutan (0,5 ml) und Silberperchlorat (550 mg). Die Mischung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Collidin (0,5 ml) zugegeben. Man röhrt weitere 20 min, filtriert die Mischung und wäscht das Filtrat nacheinander mit 2N Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Die getrockneten organischen Phasen werden bis fast zur Trockene eingeengt und das Öl wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60 230-400 mesh gereinigt. Eluierung der Säule mit Hexan:Ethylacetat (3:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (276 mg);

- 45 $[\alpha]_D^{22} + 160^\circ$ (c 0,94, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ_{max} 28300);
 δ (CDCl_3): 3,16 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,43 (m, 1H), 3,59 (m, 1H).

Die nachfolgende Verbindung wird in gleicher Weise hergestellt:

- (b) 5-Acetoxy-23-ethoxy-Faktor A aus 5-Acetoxy-Faktor A und Ethyljodid. Man erhält die Titelverbindung 50 als farblosen Schaum;
 $[\alpha]_D^{22} + 167^\circ$ (c 1,02, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28070);
 δ (CDCl_3): 3,25 (m, 1H); 3,46 (m, 1H), 3,64 (m, 1H).

Vorschrift 3223-Methoxy-Faktor B

- 5 Man gibt Silbersalicylat (509 mg) zu einer Lösung des Faktors B (128 mg) und Methyljodid (0,5 ml) in trockenem Ether. Die Mischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird verdampft und das erhaltene gummiartige Material wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (100 ml) gereinigt. Eluierung der Säule mit Petrolether (Sdp. 40 - 60°C):Ethylacetat (3:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (85 mg);
- 10 $[\alpha]_D^{22} + 188^\circ$ (c 0,56, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 29300);
 δ (CDCl_3): 3,34 (s, 3H); 3,40 (m, 1H);
m/z = 612 (M+).
- Die Verbindung des Beispiels 33 wird in gleicher Weise hergestellt.

15

Vorschrift 3323-Ethoxy-Faktor B

- 20 (147 mg), $[\alpha]_D^{21} + 194^\circ$ (c 0,72, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 28500);
 δ (CDCl_3): 3,26 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,65 (m, 1H).
- Die Verbindung wird aus Faktor B (183 mg) und Ethyljodid (0,5 ml) erhalten.

25 Vorschrift 34Faktor A 23-Hemioxalat

- Faktor A (1 g, Reinheit ca. 70%) und Calciumcarbonat (1,5 g) werden zusammen mit Dichlormethan (20 ml) bei 21°C gerührt. Zu dieser Suspension gibt man auf einmal überschüssiges Oxalychlorid (1,0 ml). Nach 4 - 5 min wird die Mischung mit Wasser (15 ml) und nach weiteren 5 min mit 2M HCl (10 ml) und Ethylacetat (70 ml) behandelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend mit entfärbender Kohle behandelt. Nach 5 - 10 min wird die organische Lösung durch Phasentrennpapier filtriert. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand in Ether (50 ml) wird durch Filtration über "Hyflo" geklärt. Entfernen des Lösungsmittels liefert einen schwach gelben Schaum. Verreiben dieses Materials mit Diisopropylether (ca. 7 ml) liefert die Titelverbindung nach Waschen des Feststoffes mit Diisopropylether und n-Pentan als kristallinen Feststoff (750 mg). Die physikalischen Daten und die Spektren entsprechen denjenigen, die für das Produkt der Vorschrift 38 angegeben sind.

40

Vorschrift 35Faktor A

- 45 Eine Lösung des 23-Hemioxalat-Faktors A (500 mg) in Dichlormethan (30 ml) wird zusammen mit wäßrigen Natriumhydroxid (1,54 g in 30 ml H_2O) 2 h bei 21°C heftig gerührt. Man trennt die organische Phase ab und wäscht die wäßrige Phase mit einem geringen Volumen a- Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 2M HCl gewaschen, anschließend getrocknet (Na_2SO_4) und vom Lösungsmittel befreit, wobei man die Titelverbindung (430 mg) als Schaum erhält. Mittels Vergleich mit einer authentischen Probe des Faktors A hat sich diese Verbindung als Faktor A erwiesen.

55

Vorschrift 36Faktor A, 5-Hemisuccinat

- 55 Eine Lösung des Faktors A (306 mg) und Bernsteinsäureanhydrid (60 mg) in trockenen Pyridin (0,5 ml) wird 24 h bei 22°C gerührt. Die Mischung wird mit Ether verdünnt und die organischen Phasen werden dann mit 2N Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen. Verdampfen der getrockneten Etherschicht liefert

einen Schaum, aus dem die Titelverbindung mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC isoliert wird. Das Produkt in Ether wird durch Zugabe von n-Pantan als weißer amorpher Feststoff (86 mg) ausgefällt; $[\alpha]_D^{22} + 125^\circ$ (c 0,44, CHCl_3);

5

λ_{EtOH}
max

- 245 nm (ϵ_{max} 30,700);
 10 ν_{max} (CHBr_3) 3490 (OH) 3,300-2,200 (CO_2H), 1730 (Säurecarbonyl) und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 2,74 (s, 4H);
 $m/z = 712$ (M^+).

Vorschrift 37

15

5-Acetoxy-Faktor A, 23-Hemioxalat

- 5-Acetoxy-Faktor A (600 mg), Calciumcarbonat (400 mg) und überschüssiges Oxalylchlorid (0,8 ml) werden zusammen 1 1/4 h in trockenem Dichlormethan (20 ml) bei 21°C gerührt. Die Mischung, verdünnt 20 mit Ether, wird in wäßrige, gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen, anschließend 20 min heftig gerührt und schließlich mit 2N Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Verdampfen der getrockneten (Na_2SO_4) organischen Phase liefert ein gelbes gummiartiges Material, das in Aceton gelöst wird. Die Lösung wird dann mit entfärbend wirkender Kohle gerührt. Anhand einer üblichen Aufarbeitung erhält man einen farblosen Schaum. Dieses Material wird in Ether (5 ml) gelöst und die Lösung wird mit n-Pantan verdünnt, 25 wobei die Titelverbindung als amorpher weißer Feststoff (403 mg) ausfällt;
 $[\alpha]_D^{23} + 160^\circ$ (c 0,40, CHCl_3);

30

λ_{EtOH}
max

- 245 nm (ϵ_{max} 30,800);
 ν_{max} (CHBr_3) 3530, 3445 (OH), 1802 (Säuremonomer), 1775 (Säuredimer) und 1728 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): ca. 5,53 (verdecktes d, 1H); 5,12 (m, 1H) und 2,16 (s, 3H).

35

Vorschrift 38

Faktor A, 23-Hemioxalat

- 40 Zu einer gerührten und gekühlten (0 - 5°C) Lösung von Acetoxy-Faktor A, 23-Hemioxalat (120 mg) in Methanol (4 ml) tropft man eine Lösung von Natriumhydroxid (14 mg) in Wasser (1 ml). Nach 1 3/4 h gießt man die schwach gelbe Lösung in Ethylacetat/2N Salzsäure und sammelt die organische Lösung, trocknet (Na_2SO_4) und entfernt das Lösungsmittel, wobei man einen beinahe farblosen Schaum erhält. Dieses Material wird in n-Pantan, das ein kleines Volumen Ether enthält, gelöst. Diese Lösung wird dann mit 45 verdünnter wäßriger Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Lösung wird mit 2N Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Das Präzipitat wird dann in Dichlormethan extrahiert. Verdampfen der getrockneten (Na_2SO_4) organischen Phase liefert ein gummiartiges Material, das in einem geringen Volumen Ether gelöst wird. Verdünnen dieser Lösung mit n-Pantan liefert die Titelverbindung (52 mg) als weißen Feststoff;
 $[\alpha]_D^{23} + 156^\circ$ (c 0,69, CHCl_3);

50

λ_{EtOH}
max

- 55 244,5 nm (ϵ_{max} 28,200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3 360 bis 3 600 (OH), 1805 (Säuremonomer) und 1720 cm^{-1} (Säuredimer und Ester);
 δ (CDCl_3): 4,30 (d, 5Hz, 1H) und 5,14 (m, 1H).

Vorschrift 39Faktor B, 23-Hemioxalat

- 5 Die Titelverbindung wird wie in Vorschrift 37 beschrieben hergestellt. Sie wird mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC gereinigt und liegt als amorphes weißes Pulver vor. (Ether:n-Pentan) $[\alpha]_D^{23} + 160^\circ$ (c 0,20, CHCl_3);

10 $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{EtOH}}$

- 245,5 nm (ϵ_{max} 28 800);
 ν_{max} (CHBr_3) 3460 (OH), 1800 (Säuremonomer), 1770 (Säuredimer), 1724 und 1712 cm^{-1} (Ester);
15 δ (CDCl_3): 5,15 (m, 1H) und 3,50 (s, 3H);
m/z = 670 (M^+).

Vorschrift 4020 5-Acetoxy, 23-Ethyloxalyloxy-Faktor A

- Eine Lösung des 5-Acetoxy-Faktors A (320 mg) und überschüssiges Oxalylichlorid (0,5 ml) in trockenem Dichlormethan (6 ml) wird in Gegenwart von Calciumcarbonat (300 mg) 1 h gerührt. Die Mischung, verdünnt mit Ether, wird in gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen, 20 min gerührt und anschließend in Ethylacetat gegossen. Verdampfen der getrockneten (Na_2SO_4) organischen Phase liefert ein gummiartiges Material (325 mg), das in Dichlormethan auf eine Säule aus Merck Kieselgel 60, 70-230 mesh silica (25 g), das in dem gleichen Lösungsmittel aufbereitet ist, gegeben. Eluierung der Säule mit Dichlormethan und anschließend mit Dichlormethan:Ether (95:5) liefert die Titelverbindung (265 g) als weißen Schaum;
- 30 $[\alpha]_D^{23} + 157^\circ$ (c 0,41, CHCl_3);

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{EtOH}}$

- 35 245 nm (ϵ_{max} 32 800);
 ν_{max} (CHBr_3) 3530, 3480 (OH), 1760 und 1735 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,4 - 5,6 (m, 2H); 5,05 (m, 1H); 4,32 (q, 7Hz, 2H); 2,13 (s, 3H) und 1,35 (t, 7Hz, 3H).

Vorschrift 4140 23-Methyloxalyloxy-Faktor A

- Eine Lösung von 5-Acetoxy, 23-Ethyloxalyloxy-Faktor A (50 mg) in Methanol (1 ml), die konzentrierte Schwefelsäure (0,01 ml) enthält, lässt man 17 h bei 21°C stehen. Die Mischung wird dann in Ethylacetat gegossen und die organische Phase wird auf neutrales Material aufgearbeitet. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60, 70-230 mesh silica (15 g) aufgearbeitet, wobei man als Eluierungsmittel zuerst Dichlormethan und dann Dichlormethan:Ether (9:1) verwendet. Man erhält die Titelverbindung als farbloses gummiartiges Material (25 mg);
- 50 $[\alpha]_D^{23} + 147^\circ$ (c 0,28, CHCl_3);

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{EtOH}}$

- 55 245 nm (ϵ_{max} 26 000);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550, 3480 (OH), 1763, 1737 und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 4,29 (br.t, 7Hz, 1H); 5,09 (m, 1H) und 3,88 (s, 3H).

Vorschrift 42Faktor A, 5,23-Bishemioxalat

- 5 Faktor A (200 mg) und überschüssiges Oxalylchlorid (0,3 ml) werden zusammen in Dichlormethan (3 ml) in Gegenwart von Calciumcarbonat (Calofort U, 300 mg) 2 h bei 21°C gerührt. Die Mischung wird dann in Ether/gesättigtes wäßriges Natriumbicarbonat gegossen und anschließend weitere 20 min gerührt. Man säuert dann mit verdünnter Salzsäure auf pH 2 an. Verdampfen der getrockneten (Na_2SO_4) organischen Phase liefert ein gummiartiges Material, aus dem die Titelverbindung mittels präparativer Umkehrphasen-
10 HPLC isoliert und als amorpher Feststoff (Ether:n-Pentan) erhalten wird.
 $[\alpha]_D^{22} + 142^\circ$ (c 0,41, CHCl_3);

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

15

245,5 nm (ϵ_{max} 29 200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550, 3440 (OH), 1800 und 1775 (Säuremonomer) und 1730 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,64 (m, 2H) und 5,13 (m, 1H).

20

Vorschrift 43Faktor B, 23-Chloracetat

- 25 Faktor B (600 mg) und überschüssiges Chloracetylchlorid (0,4 ml) werden in trockenem Dichlormethan (10 ml) in Gegenwart von Calciumcarbonat (Calofort U, 380 mg) 20 h bei 21°C gerührt. Die Mischung wird dann in Ethylacetat gegossen und die organische Phase wird abgetrennt und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung, 2N Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen. Verdampfen der getrockneten (Na_2SO_4) organischen Phase liefert ein gelbes gummiartiges Material, das beim Verreiben mit Diisopropylether/Petrolether (40 - 60°) einen kristallinen Feststoff ergibt. Umkristallisation dieses Materials aus Diisopropylether/Petrolether (40 - 60°) liefert die Titelverbindung, Schmp. 224 - 225°C.
 $[\alpha]_D^{23} + 77^\circ$ (c 0,60, CHCl_3);

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

35

244,5 (ϵ_{max} 30 250);
 ν_{max} (CHBr_3) 3540, 3470 (OH), 1740 (Chloracetat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
40 δ (CDCl_3): 4,99 (m, 1H) und 3,49 (s, 3H);
 $m/z = 674, 676$ (M^+ ^{35}Cl und ^{37}Cl).

Vorschrift 4445 5-Acetoxy-23-cyclopropylcarbonyloxy-Faktor A

- Eine Lösung des 5-Acetoxy-Faktors A (140 mg) in Pyridin (1 ml) wird mit Cyclopropancarbonsäurechlorid (0,08 ml) behandelt. Nach 3 h wird die Reaktionsmischung zwischen Ethylacetat und 2N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 2N Salzsäure und gesättigter wäßriger
50 Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Lösung wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man ein Öl erhält, das an einer Silikagelsäule (Merck Art 9385; 80 ml), die in Hexan (60 - 80%)/Ethylacetat (3:1) aufbereitet ist, chromatographiert und mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert wird. Entsprechende Fraktionen des Hauptbestandteils werden vereinigt und das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man die Titelverbindung als Schaum erhält (70 mg);
55 $[\alpha]_D^{22} + 143^\circ$ (c = 0,54, CHCl_3);

$\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$

- 5 250,2 ($\epsilon = 20\ 310$);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3550, 3470 (OH) und 1733, 1712 (Ester);
 δ (CDCl₃): 2,16 (2, 3H); 3,33 (m, 1H); 3,88 (d, J 10Hz, 1H); 5,01 (m, 1H) und 5,5 - 5,6 (m, 2H).
Die Verbindungen der Vorschriften 45 bis 47 werden in gleicher Weise hergestellt.

10 Vorschrift 45

5-Acetoxy-23-cyclobutylcarbonyloxy-Faktor A

- 5-Acetoxy-Faktor A (0,5 g) und Cyclobutancarbonsäurechlorid (0,25 ml) ergeben die Titelverbindung in
15 Form eines Schaumes (0,37 g);
 $[\alpha]_D^{22} + 148^\circ$ (c = 0,635, CHCl₃);

 $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$

20

- 250,2 ($\epsilon = 17\ 980$);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3540, 3460 (OH) und 1729, 1710 (Ester);
 δ (CDCl₃): 21,6 (s, 3H); 3,12 (Quintett, J 8Hz, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 4,9 - 5,1 (m, 2H) und
25 5,5 - 5,6 (m, 2H).

Vorschrift 46

5-Acetoxy-23-cyclopentylcarbonyloxy-Faktor A

- 30 5-Acetoxy-Faktor A (0,28 g) und Cyclopentylcarbonylsäurechlorid (0,2 ml) ergeben die Titelverbindung
in Form eines Schaumes (0,17 g);
 $[\alpha]_D^{22} + 149^\circ$ (c = 0,475, CHCl₃);

35

 $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$

- 250,2 nm ($\epsilon = 19\ 900$);
40 ν_{\max} (CHBr₃) 3480 (OH) und 1730, 1710 (Ester);
 δ (CDCl₃): 2,16 (s, 3H); 2,74 (Quintett, J 7Hz, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,90 (d, J 10Hz, 1H); 4,94 (m, 1H); 5,5 - 5,6
(m, 2H).

Vorschrift 47

45

5-Acetoxy-23-cyclohexylcarbonyloxy-Faktor A

- 5-Acetoxy-Faktor A (0,5 g) und Cyclohexylcarbonylchlorid (0,25 ml) ergeben die Titelverbindung in
Form eines Schaumes (0,51 g);
50 $[\alpha]_D^{20} + 143^\circ$ (c = 0,58, CHCl₃);

 $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$

55

- 250,2 ($\epsilon = 21\ 570$);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3540, 3470 (OH), 1730, 1710 (Ester);
 δ (CDCl₃): 2,17 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 4,9 - 5,1 (m, 2H), 5,5 - 5,6 (m, 2H).

Vorschrift 4823-Cyclopropylcarbonyloxy-Faktor A

- 5 Eine gerührte Lösung von 5-Acetoxy-23-cyclopropylcarbonyloxy-Faktor A (230 mg) in Methanol (15 ml) wird in einem Eissbad gekühlt und mit 3%iger wässriger Natriumhydroxidlösung (0,5 ml) behandelt. Nach 5 h, während der man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lässt, wird die Lösung zwischen Ethylacetat und 2N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 2N Salzsäure (zweimal) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wird verdampft. Der Rückstand wird an einer 10 Säulenchromatographie (Merck Art 9385; 150 ml), die in Hexan (60 - 80% Ethylacetat aufbereitet ist, chromatographiert und mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert. Man vereinigt entsprechende Fraktionen des Hauptbestandteils und verdampft das Lösungsmittel, wobei man die Titelverbindung als Schaum erhält (170 mg); $[\alpha]_D^{22} + 146^\circ$ ($c = 0,46, \text{CHCl}_3$);

15

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$$

- 250,2 nm ($\epsilon = 20090$);
 20 $\nu_{\text{max}} (\text{CHBr}_3)$ 3550, 3480 (OH) und 1709 (Ester);
 δ (CDCl_3): 3,26 (m, 1H); 3,88 (d, J 10Hz, 1H); 4,29 (t, J 7Hz, 1H) und 5,01 (m; 1H).
 Die Verbindungen der Vorschriften 49 bis 51 werden in gleicher Weise hergestellt.

Vorschrift 49

25

23-Cyclobutylcarbonyloxy-Faktor A

- Entfernung der Schutzgruppe aus dem 5-Acetoxy-23-cyclobutylcarbonyloxy-Faktor A (330 mg) liefert die Titelverbindung als Schaum (270 mg);
 30 $[\alpha]_D^{20} + 149^\circ$ ($c = 0,63, \text{CHCl}_3$);

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$$

35

- 250,2 ($\epsilon = 20430$);
 $\nu_{\text{max}} (\text{CHBr}_3)$ 3550, 3480 (OH), 1710 (Ester);
 δ (CDCl_3): 3,13 (Quintett, J 8Hz, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 4,29 (t, J 7Hz, 1H); 4,9 - 5,1 (m, 2H).

40

Vorschrift 5023-Cyclopentylcarbonyloxy-Faktor A

- 45 Entfernung der Schutzgruppe aus dem 5-Acetoxy-23-cyclopentylcarbonyloxy-Faktor A (0,25 g) liefert die Titelverbindung als Schaum (0,215 g);
 $[\alpha]_D^{20} + 141^\circ$ ($c = 0,63, \text{CHCl}_3$);

50

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$$

- 250,2 nm ($\epsilon = 19990$);
 $\nu_{\text{max}} (\text{CHBr}_3)$ 3550, 3480 (OH), 1710 (Ester);
 55 δ (CDCl_3): 2,74 (Quintett, J 7Hz, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 4,30 (t, J 7Hz, 1H); 4,95 (m, 1H).

Vorschrift 5123-Cyclohexylcarbonyloxy-Faktor A

- 5 Entfernung der Schutzgruppe aus dem 5-Acetoxy-23-cyclohexylcarbonyloxy-Faktor A (0,45 g) liefert die Titelverbindung als Schaum (0,42 g);
 $[\alpha]_D^{20} + 132^\circ$ (c = 0,705, CHCl_3);

10 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

- 250,2 ($\epsilon = 18\ 510$);
 ν_{max} (CHBr_3) 555, 3480 (OH), 1710 (Ester);
15 δ (CDCl_3): 0,69 (d, J 7Hz, 3H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 4,29 (t, J 7Hz, 1H), 4,96 (m, 1H).

Vorschrift 5223-Cyclopropylcarbonyloxy-5-methoxycarbonyloxy-Faktor A

- 20 Eine Lösung von 23-Cyclopropylcarbonyloxy-Faktor A (0,1 g) in trockenem Dichlormethan (15 ml) wird in einem Eibad gekühlt und mit Pyridin (0,2 ml) und anschließend mit einer 1M Lösung von Methylchlorformat in Dichlormethan (0,3 ml) behandelt. Nach 20 min wird die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und mit 2N Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und als Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule (Merck, Art 9385; 100 ml), die in Hexan (60 - 80°)/Ethylacetat (3:1) aufbereitet ist, chromatographiert und mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert.

25 Man vereinigt die entsprechenden Fraktionen des Hauptbestandteils und verdampft das Lösungsmittel, wobei man die Titelverbindung als Schaum (0,106 g) erhält;
 $[\alpha]_D^{20} + 149^\circ$ (c = 0,63, CHCl_3);

30 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

- 35 250,2 ($\epsilon = 20\ 470$);
 ν_{max} (CHBr_3) 3470 (OH), 1745 (Carbonat), 1710 (Ester), 998 (C-O);
 δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 5,01 (m, 1H); 3,88 (d, J 10Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 0,67 (d, J 7Hz, 3H).
Die Verbindungen der Vorschriften 53 bis 55 werden in gleicher Weise hergestellt.

Vorschrift 5323-Cyclobutylcarbonyloxy-5-methoxycarbonyloxy-Faktor A (0,13 g)

- 40 [math>[\alpha]_D^{20} + 149^\circ (c = 0,515, CHCl_3);
- 45

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

- 50 250,6 ($\epsilon = 20\ 100$);
 ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1744 (Carbonat), 1710 (Ester), 996 (C-O);
 δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 4,96 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,13 (Quintett, J 8Hz, 1H); 0,70 (d, J 7Hz, 3H) aus 23-Cyclobutylcarbonyloxy-Faktor A (0,12 g).

Vorschrift 5423-Cyclopentylcarbonyloxy-5-methoxycarbonyloxy-Faktor A (0,115 g)5 $[\alpha]_D^{20} + 141^\circ$ (c = 0,505, CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

10

250,2 ($\epsilon = 22\ 160$); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHBr}_3}$ 3470 (OH), 1744 (Carbonat), 1710 (Ester), 1000 (C-O); δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,74 (Quintett, J 8Hz, 1H); 0,69 (d, J 7Hz, 3H) aus 23-Cyclopentylcarbonyloxy-Faktor A (0,106 g).

15

Vorschrift 5523-Cyclohexylcarbonyloxy-5-methoxycarbonyloxy-Faktor A (0,1 g)20 $[\alpha]_D^{20} + 136^\circ$ (c = 0,47, CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

25

($\epsilon = 20\ 230$); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHBr}_3}$ 3470 (OH), 1744 (Carbonat), 1710 (Ester), 996 (C-O); δ (CDCl_3): 5,57 (s, 1H); 4,97 (m, 2H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 0,69 (d, J 7Hz, 3H); aus 23-Cyclohexylcarbonyloxy-Faktor A (0,1-8 g).

30

Vorschrift 56Faktor A, 5,23-Di-n-butyrat

35 Eine Lösung von Faktor A (306 mg), n-Buttersäureanhydrid (0,33 ml) und 4-Dimethylaminopyridin (244 mg) in Pyridin (5 ml) wird 18 h bei 20°C gerührt und anschließend in eine Mischung aus Ethylacetat und 2N Salzsäure (jeweils 50 ml) gegossen. Die organische Phase wird mit 2N Salzsäure, gesättigtem Natriumbicarbonat (25 ml) und Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 (40 g) chromatographiert. Eluieren der Säule mit

40 leichtem Petrolether:Ethylacetat (5:1) liefert die Titelverbindung (200 mg) als farblosen Schaum.

 $[\alpha]_D^{20} + 144^\circ$ (c 1,13, CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 245 nm ($\epsilon = 31\ 800$); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHBr}_3}$ 1720 cm^{-1} (Ester);45 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 2,39 (t, J 7Hz, 2H); 2,28 (t, J 7Hz, 2H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H); $m/z = 752$ (M^+).

Die Verbindungen der Vorschriften 58, 59, 62, 64, 66, 67 und 96 werden in gleicher Weise hergestellt.

Vorschrift 57

50

Faktor A, 23-n-Butyrat

55 Man röhrt eine Lösung des Faktors A 5,23-Di-n-butyrat (160 mg) in Methanol (10 ml) bei 0°C und gibt 1M Natriumhydroxid (0,25 ml) zu. Die erhaltene Lösung röhrt man 90 min bei 0 - 5°C, gibt dann 1M Natriumhydroxid (0,25 ml) zu und röhrt weitere 4 h. Die Lösung wird in eine Mischung aus Ethylacetat (50 ml) und 2N Salzsäure (25 ml) gegossen. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 (20 g) chromatographiert. Eluierung der Säule mit leichtem Petrolether:Ethylacetat (2:1) liefert

die Titelverbindung (68 mg) als farblosen Schaum;

$[\alpha]_D^{20} + 164^\circ$ (c 1,03, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 244,5 nm (ϵ 29 600);

ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3470 (OH), und 1710 cm^{-1} (Ester);

- 5 δ (CDCl_3): 4,93 (m, 1H); 4,28 (t, J 7Hz, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 2,28 (t, J 7Hz, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,94 (t, J 7Hz, 3H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H);
 m/z = 682 (M^+).

Die Verbindungen der Vorschriften 61, 63, 65, 68, 90 und 97 werden in gleicher Weise hergestellt.

10 Vorschrift 58

Faktor A, 5-Acetat, 23-n-Butyrat (143 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$ (c 0,7, CHCl_3);

- 15 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 27 300);

ν_{max} (CHBr_3) 3490 (OH) und 1720 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 2,29 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 0,96 (t, J 7Hz, 3H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A, 5-Acetat (218 mg) und n-Buttersäureanhydrid (0,16 ml).

20 Vorschrift 59

Faktor A, 5,23-Diisobutyrat (300 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$ (c 0,61, CHCl_3);

- 25 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 29 200);

ν_{max} (CHBr_3) 3470 (OH) und 1720 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 5,53 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 3,93 (d, J 10Hz, 1H); 2,8 - 2,4 (m, 2H); 1,23 (d, J 7Hz, 6H); 1,20 (d, J 7Hz, 6H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A (306 mg) und Isobutyrylchlorid (0,2 ml).

30 Vorschrift 60

Faktor A, 5-Acetat, 23-Isobutyrat

Eine Lösung von Faktor A, 5-Acetat (131 mg), Isobutyrylchlorid (0,05 ml), Pyridin (0,1 ml) und 4-

- 35 Dimethylaminopyridin (25 mg) in trockenem Dichlormethan (10 ml) wird 16 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (30 ml) verdünnt, mit 2N Salzsäure gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 (15 g) chromatographiert. Eluieren der Säule mit leichtem Petrolether:Ethylacetat (4:1) liefert die Titelverbindung (57 mg) als farblosen Schaum;

$[\alpha]_D^{20} + 159^\circ$ (c 0,61, CHCl_3);

- 40 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 30 400);

ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH) und 1713 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 3,93 (d, J 10Hz, 1H); 2,55 (Septett, J 7Hz, 1H); 2,17 (s, 3H); 1,20 (d, J 7Hz, 6H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H).

45 Vorschrift 61

Faktor A, 23-Isobutyrat (280 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 162^\circ$ (c 0,65, CHCl_3);

- 50 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 31 000);

ν_{max} (CHBr_3) 3560 und 3480 (OH) und 1712 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 4,95 (m, 1H); 4,29 (t, J 7Hz, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 2,54 (Septett, J 7Hz, 1H); 1,19 (d, J 7Hz, 6H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A, 5-Acetat, 23-Isobutyrat (420 mg).

Vorschrift 62Faktor A, 5-Acetat, 23-Heptanoat (437 mg)

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 153^\circ$ (c 0,6, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 29 700);
 ν_{max} (CHBr_3) 3490 (OH) und 1730 und 1712 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,93 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 2,28 (t, J 8Hz, 2H); 2,13 (s, 3H); 0,86 (t, J 7Hz, 3H) und 0,68 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A, 5-Acetat (4-1 mg) und Heptanoylchlorid (0,31 ml).

10

Vorschrift 63Faktor A, 23-Heptanoat (230 mg)

- 15 $[\alpha]_D^{20} + 149^\circ$ (c 0,7, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 30 400);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3480 (OH) und 1712 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 4,94 (m, 1H); 4,29 (t, J 7Hz, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 2,30 (t, J 8Hz, 2H); 0,88 (t, J 7Hz, 3H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H);
20 aus Faktor A, 5-Acetat, 23-Heptanoat (387 mg).

Vorschrift 64Faktor A, 5-Acetat, 23-Pivaloat (70 mg)

- 25 $[\alpha]_D^{20} + 159^\circ$ (c 0,69, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 29 900);
 ν_{max} (CHBr_3) 3470 (OH) und 1730 und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 2,16 (s, 3H); 1,22 (s, 9H) und 0,68 (d, J 7Hz, 3H);
30 aus Faktor A, 5-Acetat (131 mg) und Pivaloylchlorid (0,06 ml).

Vorschrift 65Faktor A, 23-Pivaloat (214 mg)

- 35 $[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$ (c 0,74, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 27 500);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3500 (OH) und 1710 cm^{-1} (Ester);
40 δ (CDCl_3): 4,95 (m, 1H); 4,29 (breites s, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 1,23 (s, 9H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H);
aus Faktor A, 5-Acetat, 23-Pivaloat (315 mg).

Vorschrift 66Faktor A, 5-Acetat, 23-Benzooat (180 mg)

- 45 $[\alpha]_D^{20} + 153^\circ$ (c 0,59, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 236 nm (ϵ 36 200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3460 (OH) und 1730 und 1707 cm^{-1} (Ester);
50 δ (CDCl_3): 8,21 (d, J 7Hz, 2H); 7,56 (t, J 7Hz, 1H); 7,44 (t, J 7Hz, 2H); 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,07 (d, J 10Hz, 1H); 2,17 (s, 3H) und 0,75 (d, J 7Hz, 3H);
aus Faktor A, 5-Acetat (327 mg) und Benzoesäureanhydrid (339 mg).

55

Vorschrift 67Faktor A, 5,23-Dibenzoat (370 mg) und 5-Benzoat (200 mg)

- 5 Erhältlich aus Faktor A (613 mg) und Benzoylchlorid (0,35 ml).
Die anfänglichen Fraktionen liefern das Dibenzoat:
 $[\alpha]_D^{20} + 86^\circ$ (c 0,65, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 236 nm (ϵ 46 200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1710 (Ester) und 1602 und 1585 cm^{-1} (Phenyl);
10 δ (CDCl_3): 8,2 - 8,0 (m, 4H); 7,7 - 7,5 (m, 2H);
7,46 (t, J 7Hz, 4H); 5,61 (s, 1H); 4,07 (d, J 10Hz, 1H) und 0,76 (d, J 7Hz, 3H).
Die weiteren Fraktionen liefern das Benzoat:
 $[\alpha]_D^{20} + 80^\circ$ (c 0,61, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 237 nm (ϵ 39 200);
15 ν_{max} (CHBr_3) 3500 (OH), 1712 (Ester) und 1601 und 1584 cm^{-1} (Phenyl);
 δ (CDCl_3): 8,09 (d, J 7Hz, 2H); 7,58 (t, J 7Hz, 1H); 7,45 (t, J 7Hz, 2H); 5,60 (s, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,76 (d, J 10Hz, 1H) und 0,81 (d, J 7Hz, 3H).

Vorschrift 68

- 20 Faktor A, 23-Benzoat (90 mg)
- $[\alpha]_D^{20} + 146^\circ$ (c 0,63, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 236 nm (ϵ 33 800);
25 ν_{max} (CHBr_3) 3560 und 3480 (OH) und 1709 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 8,10 (d, J 7Hz, 2H); 7,55 (t, J 7Hz, 1H); 7,44 (t, J 7Hz, 2H); 4,29 (t, J 7Hz, 1H); 4,07 (d, J 10Hz, 1H) und 0,75 (d, J 7Hz; 3H);
aus Faktor A, 5,23-Dibenzoat (315 mg).

30 Vorschrift 69Faktor A, 5-Chloracetat

- Man röhrt eine Lösung des Faktors A (123 mg) und Pyridin (0,1 ml) in trockenem Dichlormethan 15 ml bei 0°C und gibt Chloracetylchlorid (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan) zu. Die erhaltene Lösung röhrt man weitere 15 min bei 0°C, gibt dann zusätzliches Chloracetylchlorid (0,1 ml der 1M Lösung) zu und röhrt weitere 15 min. Die Lösung wird mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, dann mit 2N Salzsäure (2 x 20 ml) und gesättigtem Natriumbicarbonat (20 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene verdampft. Der Rückstand (140 mg) wird mittels Chromatographie an Kieselgel 60 (15 g) gereinigt. Eluieren der Säule mit leichtem Petroleum:Ethylacetat (4:1) liefert die Titelverbindung (90 mg) als farblosen Schaum.
 $[\alpha]_D^{20} + 143^\circ$ (c 1,11, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 30 400);
 ν_{max} (CHBr_3) 3500 (OH), 1760 (Chloracetat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
45 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,18 (s, 2H); ca. 3,81 (m, 1H); 3,74 (d, J 10Hz, 1H) und 0,80 (d, J 7Hz, 3H);
m/z = 688 (M^+ , ^{35}Cl).

Die Verbindungen der Vorschriften 71 bis 75, 82, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95 und 98 bis 102 werden in gleicher Weise hergestellt.

50 Vorschrift 70Faktor A, 5-Chloracetat, 23-Keton

- Eine Lösung von Faktor A, 5-Chloracetat (276 mg) und Pyridiniumdichromat (602 mg) in trockenem 55 N,N-Dimethylformamid (10 ml) wird 48 h bei 20°C geröhrt und anschließend in eine Mischung aus Ethylacetat (50 ml) und 2N Salzsäure (25 ml) gegossen. Die organische Phase wird mit 2N Salzsäure und gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an Kieselgel 60 (25 g) gereinigt. Eluieren der Säule mit

leichtem Petroleum:Ethylacetat (4:1) liefert die Titelverbindung (85 mg) als farblosen Schaum;

$[\alpha]_D^{20} + 120^\circ$ (c 1,05, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 26 500);

ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1760 (Chloracetat) und 1715 cm^{-1} (Ester und Keton);

5 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,7 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 3,72 (d, J 10Hz, 1H); 2,50 (s, 2H) und 0,85 (d, J 7Hz, 3H);
m/z = 686 (M^+ , ^{35}Cl).

Die Verbindungen der Vorschriften 84, 86 und 104 werden in gleicher Weise hergestellt.

Vorschrift 71

10

Faktor A, 5-Bromacetat (447 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 132^\circ$ (c 0,77, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 31 500);

15 ν_{max} (CHBr_3) 3495 (OH), 1730 (Bromacetat) und 1712 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 3,97 (d, J 12Hz, 1H); 3,90 (d, J 12Hz, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,75 (d, J 10Hz, 1H)
und 0,81 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A (613 g) und Bromacetylchlorid (0,13 ml).

Vorschrift 72

20

Faktor A, 5-n-Butylcarbonat, 23-Keton (75 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 103^\circ$ (c 0,7, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 26 200);

25 ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1738 (Carbonat) und 1720 cm^{-1} (Ester und Keton);

δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 4,3 - 4,0 (m, 3H); 3,71 (d, J 10Hz, 1H); 0,93 (t, J 7Hz, 3H) und 0,86 (d, J 7Hz, 3H).
Aus Faktor A, 23-Keton (92 mg) und n-Butylchlorformat (0,04 ml).

Vorschrift 73

30

Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Isobutyrat (78 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 166^\circ$ (c 0,7, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 29 400);

35 ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1743 (Carbonat) und 1712 cm^{-1} (Ester);

δ (CDCl_3): 5,55 (s, 1H); 4,94 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,54 (Septett, J 7Hz, 1H); 1,20 (d, J 7Hz, 6H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A, 23-Isobutyrat (103 mg) und Ethylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

40 Vorschrift 74

Faktor A, 5-Benzylcarbonat, 23-Propionat (66 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 123^\circ$ (c 0,6, CHCl_3);

45 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 30 000);

ν_{max} (CHBr_3) 3540 und 3470 (OH) und 1720 cm^{-1} (Ester und Carbonat);

50 δ (CDCl_3): 7,5 - 7,3 (m, 5H); 5,56 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 2,33 (q, J 7Hz, 2H); 1,15 (t, J 7Hz, 3H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A, 23-Propionat (100 mg) und Benzylchlorformat (0,05 ml).

50 Vorschrift 75

Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Heptanoat (120 mg)

$[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$ (c 0,69, CHCl_3);

55 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 31 600);

ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1743 (Carbonat) und 1712 cm^{-1} (Ester);

60 δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,30 (t, J 7Hz, 2H); 0,88 (t, J 7Hz, 3H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A, 23-Heptanoat (145 mg) und Methylchlorformat (0,4 ml einer 1M

Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 76

5 Faktor A, 5,23-Dichloracetat

Eine Mischung von Faktor A, 5-Chloracetat (365 mg), Chloracetylchlorid (0,21 ml) und Calciumcarbonat (265 mg) in trockenem Dichlormethan (15 ml) wird 48 h bei 20°C gerührt. Die erhaltene Suspension wird mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, anschließend mit 2N Salzsäure und gesättigtem Natriumbicarbonat 10 gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an Kieselgel 60 (30 g) gereinigt. Eluieren der Säule mit leichtem Petroleum:Ethylacetat (4:1) liefert die Titelverbindung (167 mg) als farblosen Schaum;

$[\alpha]_D^{20} + 151^\circ$ (c 1,17 (CHCl₃));
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 29 400);
15 ν_{max} (CHBr₃) 3470 (OH) und 1725 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,10 (d, J 15Hz, 1H); 4,02 (d, J 15Hz, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H) und 0,73 (d, J 7Hz, 3H);
m/z = 764 (M⁺, ³⁵Cl).

Die Verbindungen der Vorschriften 77 bis 81, 92 und 94 werden in gleicher Weise hergestellt.

20

Vorschrift 77

Faktor A, 5-Acetat, 23-Chloracetat (447 mg)

25 $[\alpha]_D^{20} + 161^\circ$ (c 0,94, CHCl₃);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 29 900);
 ν_{max} (CHBr₃) 3470 (OH) und 1730 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,99 (m, 1H); 4,10 (d, J 15Hz, 1H); 4,02 (d, J 15Hz, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H);
2,17 (s, 3H) und 0,73 (d, J 7Hz, 3H);
30 m/z = 730 (M⁺, ³⁵Cl);
aus Faktor A, 5-Acetat (655 mg) und Chloracetylchlorid (0,4 ml).

Vorschrift 78

35 Faktor A, 5-Acetat, 23-Bromacetat (210 mg)

35 $[\alpha]_D^{20} + 151^\circ$ (c 0,91, CHCl₃);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28 900);
 ν_{max} (CHBr₃) 3470 (OH) und 1728 cm⁻¹ (Ester);
40 δ (CDCl₃): 5,5 - 5,6 (m, 2H), 4,98 (m, 2H); 393 (d, J 10Hz, 1H); 3,89 (d, J 13Hz, 1H); 3,80 (d, J 13Hz, 1H);
2,16 (s, 3H) und 0,75 (d, J 7Hz, 3H);
aus Faktor A, 5-Acetat (655 mg) und Bromacetylchlorid (0,44 ml).

Vorschrift 79

45

Faktor A, 5,23-Dibromacetat (430 mg)

45 $[\alpha]_D^{20} + 132^\circ$ (c 1,04, CHCl₃);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 30 600);
50 ν_{max} (CHBr₃) 3460 (OH) und 1726 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,98 (m, 2H); 4,0 - 3,7 (m, 6H) und 0,74 (d, J 7Hz, 3H);
aus Faktor A (613 mg) und Bromacetylchlorid (=,44 ml).

Vorschrift 80Faktor A, 23-Methoxyacetat (92 mg)

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$ (c 0,75, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 32 300);
 ν_{max} (CHBr_3) 3560 und 3480 (OH), 1740 (Methoxyacetat) und 1712 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,01 (m, 1H); 4,28 (t, J 7Hz, 1H); 4,01 (s, 2H); 3,89 (d, J 10Hz, 1H); 3,46 (s, 3H) und 0,71 (d, J 7Hz, 3H); aus Faktor A (184 mg) und Methoxyacetylchlorid (0,3 ml).

10

Vorschrift 81Faktor A, 23-Phenoxyacetat (112 mg)

- 15 $[\alpha]_D^{20} + 129^\circ$ (c 0,75, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 25 900);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3470 (OH) und 1745 und 1708 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 7,30 (t, J 8Hz, 2H); 7,00 (t, J 8Hz, 1H); 6,94 (d, J 8Hz, 2H), 5,02 (m, 1H); 4,68 (d, J 16Hz, 1H); 4,58 (d, J 16Hz, 1H); 4,30 (d, J 7Hz, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H) und 0,67 (d, J 7Hz, 3H);
20 aus Faktor A (184 mg) und Phenoxyacetylchlorid (0,38 ml).

Vorschrift 82Faktor A, 5-Acetat, 23-Propionat (60 mg)

- 25 $[\alpha]_D^{20} + 173^\circ$ (c 0,85, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28 100);
 ν_{max} (CHBr_3) 3460 (OH) und 1725 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 2,31 (q, J 7Hz, 2H), 216 (s, 3H), 1,15 (t, J 7Hz, 3H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H);
30 aus Faktor A, 23-Propionat (100 mg) und Acetylchlorid (0,5 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 83Faktor A, 5-Methylcarbonat (475 mg)

- 35 $[\alpha]_D^{20} + 146^\circ$ (c 1,05, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 29 400);
 ν_{max} (CHBr_3) 3500 (OH), 1742 (Carbonat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
40 δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,76 (d, J 10Hz, 1H) und 0,81 (d, J 7Hz, 3H);
m/z = 670 (M^+);
aus Faktor A (613 mg) und Methylchlorformat (0,2 ml).

Vorschrift 84Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Keton (110 mg)

- 45 $[\alpha]_D^{20} + 129^\circ$ (c 0,84, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 28 900);
50 ν_{max} (CHBr_3) 3320 - 3600 (OH), 1745 (Carbonat) und 1715 cm^{-1} (Ester und Keton);
 δ (CDCl_3): 5,56 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,70 (d, J 10Hz, 1H); 2,50 (s, 2H) und 0,86 (d, J 7Hz, 3H);
m/z = 668 (M^+);
aus Faktor A, 5-Methylcarbonat (282 mg).

55

Vorschrift 85Faktor A, 5-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat (238 g)

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 119^\circ$ (c 0,93, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 30 700);
 ν_{max} (CHBr_3) 3500 (OH), 1755 (Carbonat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,60 (s, 1H); 4,90 und 4,75 (ABq, J12Hz, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,75 (d, J10Hz, 1H) und 0,80 (d, J7Hz, 3H); m/z = 786 (M^+ , ^{35}Cl);
10 aus Faktor A (306 mg) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformat (0,9 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 86Faktor A, 5-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat, 23-Keton (65 mg)

- 15 $[\alpha]_D^{20} + 98^\circ$ (c, 1,07 CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 28 300);
 ν_{max} (CHBr_3) 3300 - 3600 (OH), 1755 (Carbonat) und 1710 cm^{-1} (Ester und Keton);
 δ (CDCl_3): 5,61 (s, 1H); 4,90 und 4,75 (ABq, J12Hz, 2H); 3,72 (d, J10Hz, 1H); 2,51 (s, 2H) und 0,87 (d, J7Hz, 3H); m/z = 784 (M^+ , ^{35}Cl);
aus Faktor A, 5-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat (186 mg).

Vorschrift 87Faktor A, 5,23-Di-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat (362 mg)

- 25 $[\alpha]_D^{20} + 110^\circ$ (c, 0,94, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 28 000);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3460 (OH), 1750 (Carbonat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
30 δ (CDCl_3): 5,60 (s, 1H); 4,89 und 4,75 (ABq, J12Hz, 2H); 4,85 (m, 1H); 4,81 und 4,71 (ABq, J14Hz, 2H) und 0,79 (d, J7Hz, 3H);
aus Faktor A (306 mg) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformat (0,14 ml).

Vorschrift 88Faktor A, 23-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat

- 35 Man röhrt eine Lösung von Faktor A, 5,23-Di-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat (200 mg) in Dioxan (10 ml) bei ca. 20°C und gibt 1M Natriumhydroxid (0,5 ml) zu. Die erhaltene Lösung röhrt man 30 min, gibt 40 weiteres 1M Natriumhydroxid (1 ml) zu und röhrt eine weitere Stunde. Die Lösung wird mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit 2N Salzsäure gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 (15 g) gereinigt. Eluieren der Säule mit leichtem Petroleum:Ethylacetat (2:1) liefert die Titelverbindung (80 mg) als farblosen Schaum;
 $[\alpha]_D^{20} + 142^\circ$ (c, 0,92, CHCl_3);
45 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 29 200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3560 und 3500 (OH), 1745 (Carbonat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,40 (s, 1H); 4,80 und 4,70 (ABq, J14Hz, 2H); 4,28 (m, 1H) und 0,79 (d, J7Hz, 3H).

Vorschrift 89Faktor A, 5-Acetat, 23-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat (385 mg)

- 50 $[\alpha]_D^{20} + 140^\circ$ (c, 1,07, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 (ϵ 29 200);
55 ν_{max} (CHBr_3) 3300 - 3620 (OH), 1738 (Carbonat) und 1720 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,53 (s, 1H); 4,81 und 4,70 (ABq, J14Hz, 2H); 4,84 (m, 1H); 3,98 (d, J10Hz, 1H); 2,16 (s, 3H) und 0,79 (d, J7Hz, 3H); aus Faktor A, 5-Acetat (393 mg) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformat (2 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 90Faktor A, 23-Methylcarbonat (155 mg)

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 169^\circ$ (c, 0,81, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 26 600);
 ν_{max} (CHBr_3) 3300 - 3610 (OH), 1735 (Carbonat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,40 (s, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,94 (d, J10Hz, 1H); 3,77 (s, 3H) und 0,76 (d, J7Hz, 3H);
 $m/z = 670$ (M^+);
10 aus Faktor A, 5-Acetat, 23-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat (300 mg).

Vorschrift 9123-Desoxy-Faktor A, 5-Methylcarbonat (57 mg)

- 15 $[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$ (c 0,6, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244,5 nm (ϵ 28 200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3530 und 3460 (OH), 1740 (Carbonat) und 1707 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,55 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,42 (d, J10Hz, 1H) und 0,69 (d, J4Hz, 3H);
20 aus 23-Desoxy-Faktor A (90 mg) und Methylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 92Faktor A, 23-Bromacetat (190 mg)

- 25 $[\alpha]_D^{20} + 154^\circ$ (c 0,93, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28 900);
 ν_{max} (CHBr_3) 3565 und 3500 (OH) und 1720 und 1715 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,41 (s, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,93 (d, J10Hz, 1H); 3,89 und 3,81 (ABq, J12Hz, 2H) und 0,75 (d, J7Hz, 3H);
30 aus Faktor A (306 mg) und Bromacetylchlorid (0,22 ml).

Vorschrift 93Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Bromacetat (85 mg)

- 35 $[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$ (c 0,65, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244,5 nm (ϵ 29 600);
 ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH), 1742 (Carbonat) und 1720 cm^{-1} (Ester);
40 δ (CDCl_3): 5,55 (s, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,88 und 3,80 (ABq, J12Hz, 2H); 3,82 (s, 3H) und 0,74 (d, J7Hz, 3H);
aus Faktor A, 23-Bromacetat (110 mg) und Methylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 94Faktor A, 23-Chloracetat (193 mg)

- 45 $[\alpha]_D^{20} + 162^\circ$ (c 1,04, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28 900);
 ν_{max} (CHBr_3) 3320 - 3620 (OH), 1748 (Chloracetat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
50 δ (CDCl_3): 5,42 (s, 1H); 4,28 (m, 1H); 4,09 und 4,01 (ABq, J15Hz, 2H); 3,91 (d, J10Hz, 1H) und 0,73 (d, J7Hz, 3H);
 $m/z = 688$ (M^+ , ^{35}Cl);
aus Faktor A (306 mg) und Chloracetylchlorid (0,2 ml).

Vorschrift 95Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Chloracetat (53 mg)

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 162^\circ$ (c 0,57, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 28 800);
 ν_{max} (CHBr_3) 3540 und 3470 (OH), 1743 (Carbonat und Chloracetat) und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,55 (s, 1H); 5,00 (m, 1H); 4,10 und 4,02 (ABq, J 15Hz, 2H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 3,82 (s, 3H) und 0,73 (d, J Hz, 3H);
10 aus Faktor A, 23-Chloracetat (104 mg) und Methylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 96Faktor A, 5,23-Dipropionat (387 mg)

- 15 $[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$ (c 0,96, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244,5 nm (ϵ 30 200);
 ν_{max} (CHBr_3) 3500 (OH) und 1720 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,52 (s, 1H); 3,93 (d, J 10Hz, 1H); 2,43 (q, J 7Hz, 2H); 2,32 (q, J 7Hz, 2H); 1,18 (t, J 7Hz, 3H); 1,16 (t, J 7Hz, 3H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H);
20 $m/z = 724$ (M^+);
aus Faktor A (613 mg) und Propionsäureanhydrid (0,5 ml).

Vorschrift 97Faktor A, 23-Propionat (155 mg)

- 25 $[\alpha]_D^{20} + 168^\circ$ (c 1,03, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244,5 nm (ϵ 30 600);
30 ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3480 (OH) und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,39 (s, 1H); 4,27 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 2,31 (q, J 7Hz, 2H); 1,14 (t, J 7Hz, 3H) und 0,69 (d, J 7Hz, 3H);
 $m/z = 668$ (M^+);
aus Faktor A, 5,23-Dipropionat (327 mg).

Vorschrift 98Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Propionat (85 mg)

- 40 $[\alpha]_D^{20} + 172^\circ$ (c 0,88, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28 700);
 ν_{max} (CHBr_3) 3550 und 3460 (OH), 1740 (Carbonat) und 1718 und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,55 (s, 1H); 4,94 (m, 1H); 3,91 (d, J 10Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,32 (q, J 7Hz, 2H); 1,15 (t, J 7Hz, 3H) und 0,70 (d, J 7Hz, 3H);
45 aus Faktor A, 23-Propionat (100 mg) und Methylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 99Faktor A, 5-(2,2,2-Trichlorethyl)-carbonat, 23-Propionat (125 mg)

- 50 $[\alpha]_D^{20} + 110^\circ$ (c 1,02, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 27 000);
 ν_{max} (CHBr_3) 3530 und 3470 (OH), 1762 (Carbonat) und 1712 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,60 (s, 1H); 4,90 und 4,75 (ABq, J 12Hz, 1H); 3,92 (d, J 10Hz, 1H); 2,31 (q, J 7Hz, 2H); 1,14 (t, J 7Hz, 3H) und 0,67 (d, J 7Hz, 3H);
55 aus Faktor A, 23-Propionat (100 mg) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

Vorschrift 100Faktor A, 5-Methylcarbonat, 23-Keton (830 mg)

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 132^\circ$ (c 0,82, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 29 800).
 Die IR- und NMR-Spektren entsprechen denjenigen der in Beispiel 28 beschriebenen Verbindung, erhalten aus Faktor A, 23-Keton (916 mg) und Methylchlorformat 10,23 ml).

10 Vorschrift 101Faktor A, 5-Ethylcarbonat, 23-Keton (65 mg)

- 15 $[\alpha]_D^{20} + 127^\circ$ (c 0,5, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 29 600);
 ν_{max} (CHBr_3) 3540 und 3480 (OH), 1740 (Carbonat) und 1716 cm^{-1} (Ester und Keton);
 δ (CDCl_3): 5,57 (s, 1H); 4,24 (q, $J7\text{Hz}$, 2H); 3,70 (d, $J10\text{Hz}$, 1H); 2,50 (s, 2H); 1,33 (t, $J7\text{Hz}$, 3H) und 0,87 (d, $J7\text{Hz}$, 3H);
 aus Faktor A, 23-Keton (92 mg) und Ethylchlorformat (0,3 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan).

20 Vorschrift 102Faktor A, 5-Benzylcarbonat, 23-Keton (57 mg)

- 25 $[\alpha]_D^{20} + 99^\circ$ (c 0,4, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245,5 nm (ϵ 29 600);
 ν_{max} (CHBr_3) 3600, 3550 und 3480 (OH), 1740 (Carbonat) und 1715 cm^{-1} (Ester und Keton);
 δ (CDCl_3): 7,5 - 7,2 (m, 5H); 5,57 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,70 (d, $J10\text{Hz}$, 1H); 2,49 (s, 2H) und 0,86 (d, $J6\text{Hz}$, 3H); aus Faktor A, 23-Keton (92 mg) und Benzylchlorformat (0,05 ml).

30 Vorschrift 103Faktor A, 5-(4-Chlorbenzoat)

- 35 Zu einer Lösung von Faktor A (612 mg) in trockenem Dichlormethan (2 ml) und Pyridin (0,5 ml) gibt man 4-Chlorbenzoylchlorid (210 mg). Nach 16 h bei 23°C gießt man die Mischung in Ethylacetat/Wasser und arbeitet die organische Phase auf neutrales Material auf. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60, 230 - 400 mesh silica (50 g) gereinigt, wobei man zuerst Dichlormethan und dann Dichlormethan/Ether (19:1) als Eluierungsmittel verwendet. Man erhält so ein gelbes gummiartiges Material, 40 das nach Behandlung mit entfärbender Aktivkohle die Titelverbindung als farblosen Schaum (500 mg) ergibt;
 $[\alpha]_D^{23} + 46^\circ$ (c 0,80, CHCl_3);

45

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

- 246 nm (ϵ_{max} 42 300);
 ν_{max} (CHBr_3) 1715 cm^{-1} (Ester);
50 δ (CDCl_3): 7,41 (d, 8Hz, 2H); 8,00 (d, 8Hz, 2H) und ca. 3,8 (verdecktes m, 1H) (d, 2H); 8,00 (d, 2H) und 3,75 - 3,86 (m, 1H);
 $m/z = 750, 752$ (M^+ , ^{35}Cl und ^{37}Cl).

Vorschrift 10423-Keto-Faktor A, 5-(4-Chlorbenzoat) (150 mg)

- 5 Diese Verbindung kristallisiert beim Verreiben mit Diisopropylether, Schmp. 230 - 232°C;
 $[\alpha]_D^{25} + 25^\circ$ (c 0,48, CHCl_3);

λ_{EtOH}
 max

- 10 245 (50 600) und 281,5 nm (ϵ_{max} 1 100);
 ν_{max} (CHBr_3) 3480 (OH) und 1718 cm^{-1} (Ester und Keton);
 δ (CDCl_3): 8,00 (d, 8Hz, 2H); 7,40 (d, 8Hz, 2H) und 2,50 (s, 2H);
m/z = 748, 750 (M^+ , ^{35}Cl und ^{37}Cl);
15 aus Faktor A, 5-(4-Chlorbenzoat) (420 mg).

Vorschrift 1055-Acetoxy-23-n-butoxy-Faktor A

- 20 Zu einer Lösung von 5-Acetoxy-Faktor A (325 mg) in trockenem Ether gibt man Silbercarbonat (1 g) und anschließend Jodbutan (0,5 ml) und Silberperchlorat (550 mg). Man röhrt die Mischung 20 h bei Raumtemperatur und gibt dann Collidin (0,5 ml) zu. Man röhrt weitere 20 min und filtriert die Mischung dann. Das Filtrat wird nacheinander mit 2N Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird nahezu zur Trockene eingeeengt und das Öl wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60 230-400 mesh (100 ml) gereinigt. Eluieren der Säule mit Hexan:Ethylacetat (3:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (276 mg, 78%);
 $[\alpha]_D^{22} + 160^\circ$ (c 0,94, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ_{max} 28 300);
30 δ (CDCl_3): 3,16 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,59 (m, 1H).

Die Verbindungen der Vorschriften 106 bis 108 werden in gleicher Weise wie die Verbindung des Beispiels 30(a) hergestellt.

Vorschrift 106

- 35 5-Acetoxy-23-cyclopentyloxy-Faktor A
 $[\alpha]_D^{21} + 166^\circ$ (c 1,60, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 28 050);
40 δ (CDCl_3): 3,95 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); aus 5-Acetoxy-Faktor A und Cyclopentylbromid.

Vorschrift 1075-Acetoxy-23-isopropoxy-Faktor A

- 45 $[\alpha]_D^{21} + 169^\circ$ (c 1,00, CHCl_3);
 λ_{max} (CHBr_3) 3470 (OH), 1732 und 1710 cm^{-1} (Ester);
 δ (CDCl_3): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 3,93 (d, 10, 1H); 3,5 - 3,7 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 1,13 (d6, 3H);
1,03 (d7, 6H); 0,71 (d7, 3H);
50 aus 5-Acetoxy-Faktor A und 2-Jodpropan.

Vorschrift 1085-Acetoxy-23-cyclopropylmethoxy-Faktor A

- 55 $[\alpha]_D^{21} + 174^\circ$ (c 1,74, CHCl_3);
 λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 28 360);
 ν_{max} (CHBr_3) 3470 (OH), 1732, 1710 (Ester) und 998 cm^{-1} (C-O);

δ (CDCl₃): 5,5 - 5,6 (m, 2H); 3,96 (d 10, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,37 (dd 6, 10, 1H); 3,17 (dd, 6,10, 1H); 2,16 (s, 3H); 0,76 (d 7, 3H); 0,44 (m, 2H) und 0,22 (m, 2H); aus 5-Acetoxy-Faktor A und Brommethylcyclopropan.

5 Vorschrift 109

5-t-Butyldimethylsilyloxy-23-methoxy-Faktor A

Eine Lösung von Methylmagnesiumjodid in Ether (0,35 ml einer 3M Lösung) gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff zu einer magnetisch gerührten Lösung von 5-t-Butyldimethylsilyloxy-Faktor A (239 mg) in trockenem Hexamethylphosphortriamid (18 ml), wobei Aufschäumen zu beobachten ist. Nach 30 min gibt man Jodmethan (0,4 ml) zu und röhrt die erhaltene Mischung 5 h, verdünnt mit Ether (100 ml) und wäscht großzügig mit Wasser. Die Etherlösung wird dann mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und die organische Phase wird getrocknet. Der erhaltene Schaum (280 mg) wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60 230-400 mesh (80 ml) gereinigt. Eluieren mit Hexan:Ethylacetat (5:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (46%);
 $[\alpha]_D^{21} + 142^\circ$ (c 1,13, CHCl₃);
 λ_{\max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{\max} 27 900);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3460 (OH), 1708 (breit, Ester) und 995 cm⁻¹ (C-O);
 δ (CDCl₃): 4,42 (m, 1H); 3,92 (d 10, 1H); 3,3 - 3,4 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,75 (d 7, 3H) und 0,12 (s, 6H).

Die Verbindung der Vorschrift 110 wird in gleicher Weise hergestellt.

Vorschrift 110

25

5-t-Butyldimethylsilyloxy-23-n-propyloxy-Faktor A

$[\alpha]_D^{21} + 153^\circ$ (c 1,16, CHCl₃);
 λ_{\max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{\max} 29 950);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3460 (OH), 1705 (Ester) und 995 cm⁻¹ (C-O);
 δ (CDCl₃): 4,44 (m, 1H); 3,96 (d 10, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,14 (m, 1H); 0,93 (s, 9H); 0,75 (d 7, 3H); 0,13 (s, 6H); aus 5-t-Butyldimethylsilyloxy-Faktor A und 1-Jodpropan.

35 Vorschrift 111

Faktor A 5-Acetat-23-p-tolylthionocarbonat

Zu einer Lösung von Faktor A 5-Acetat (4 000 g) in trockenem Dichlormethan (50 ml) und trockenem Pyridin (4,9 ml) tropft man unter Stickstoff p-Tolylchlorthionoformat (3,7 ml) während 10 min. Die erhaltene dunkle Lösung wird 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (200 ml) verdünnt, nacheinander mit 2N Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung (2 x 200 ml) gewaschen, anschließend getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel verdampft, wobei man einen dunkelgrünen Schaum erhält. Dieser wird erneut in Ethylacetat (200 ml) gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Filtrieren und anschließendes Verdampfen liefert einen schwachgrünen Schaum, der an Kieselgel (Merck Kieselgel 60, Teilchengröße 0,040-0,063 mm, mesh 230-400) bei Umgebungsdruck chromatographiert wird, wobei man mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert. Man erhält die Titelverbindung als schwachgelben Schaum (3,946 g);
 λ_{\max} (Ethanol) 245 nm (ϵ 34 200);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3620-3340 (OH), 1731 (Acetat), 1710 cm⁻¹ (Carbonyl);
 δ (CDCl₃): 6,81 (d, 6Hz, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,34 (m, 1H); 6,99 (d, 9Hz, 2H); 7,20 (d, 9Hz, 2H).

Vorschrift 112

55 23-Desoxy-Faktor A 5-Acetat

Eine Lösung von Faktor A 5-Acetat-23-p-tolylthionocarbonat (10,194 g) in trockenem Toluol (100 ml) erhitzt man unter Stickstoff unter Rückfluß und behandelt mit α -Azo-bis-isobutyronitril (509 mg). Dazu tropft

man eine Lösung von Tri-n-butylzinnhydrid (10,25 ml) in trockenem Toluol (60 ml) während 25 min und erhitzt weiter unter Rückfluß. Man röhrt die Mischung weitere 25 min, kühlt auf Raumtemperatur und verdampft das Lösungsmittel, wobei man ein gelbes Öl erhält. Man löst dieses in Acetonitril (600 ml) und wäscht mit Hexan. Das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man einen weißen Schaum erhält, der an 5 Silikagel (Merck Kieselgel 60, Teilchengröße 0,040-0,063 mm, mesh 230-400) gereinigt wird, wobei man mit Hexan/Ethylacetat (4:1) eluiert. Man erhält auf diese Weise die Titelverbindung (2,442 g);
 $[\alpha]_D^{22} + 144^\circ$ (c 0,43 Chloroform);
 λ_{max} (Ethanol) 245,5 nm (ϵ 29 650);
 ν_{max} (CHBr₃) 3420 - 3340 (OH), 1732 (Acetat), 1710 cm⁻¹ (Carbonyl);
10 δ (CDCl₃): 0,68 (d, 5Hz, 3H); 2,16 (s, 3H); 3,32 (m, 1H).
In gleicher Weise wie die obigen Derivate des Faktors A werden die nachfolgenden Derivate des Faktors D der Vorschriften 113 bis 120 hergestellt.

Vorschrift 113

15 5-Acetoxy-Faktor D (923 mg)

$[\alpha]_D^{21} + 143,9^\circ$ (c 0,9, CHCl₃);

20 λ_{EtOH}
 max

25 239 (28 700) und 245 nm (ϵ_{max} 31 000);
 ν_{max} (CHBr₃) 3490 (OH), 1730 und 1710 (Ester);
 δ (CDCl₃): 0,81 (d, 7Hz, 3H); 0,99 (d, 7Hz, 3H); 1,00 (t, 7Hz, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,04 (d, 6Hz, 1H) und 5,53 (m, 2H);
m/z = 640 (M⁺);
aus Faktor D (2,5 g) und Acetanhydrid (0,47 ml).

30 Vorschrift 114

5,23-Diacetoxy-Faktor D (286 mg)

35 Schmp. 147 - 149°C (Rhomben aus Pentan in Ether);
 $[\alpha]_D^{21} + 152,6^\circ$ (c 0,9, CHCl₃);

40 λ_{EtOH}
 max

45 232,5 (21 500), 238 (26 600) und 244,5 nm (ϵ_{max} 28 800);
 ν_{max} (CHBr₃) 1720 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃) 0,72 (d, 6Hz, 3H); 0,99 (d, 6Hz, 3H); 1,01 (t, 7 Hz, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 3,31 (m; 1H); 4,04 (d, 6 Hz, 1H); 4,91 (m, 1H) und 5,5 - 5,6 (m, 2H);
m/z = 682 (M⁺).
Aus Faktor D (439 mg) und Acetanhydrid (0,25 ml).

50 Vorschrift 115
23-Acetoxy-Faktor D (127 mg)

$[\alpha]_D^{21} + 150^\circ$ (c 0,5, CHCl₃);

55 λ_{EtOH}
 max

238 (29 200) und 244,5 nm (ϵ_{\max} 15 600);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3300, 3590 (OH) und 1710 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 0,72 (d, 7Hz, 3H); 0,99 (d, 7Hz, 3H); 1,01 (t, 7Hz, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 3,95 (d, 6Hz, 1H); 4,26 (t, 6Hz, 1H) und 4,91 (m, 1H);
5 m/z = 640 (M⁺).
Aus 5,23-Diacetoxyl-Faktor D (207 mg).

Vorschrift 116

10 23-p-Tolyloxythiocarbonyloxy-Faktor D, 5-Acetat (610 mg)

$[\alpha]_D^{21} + 132^\circ$ (c 0,4, CHCl₃);

15 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

238,5 (34 800) und 244,5 nm (ϵ_{\max} 35 400);
 ν_{\max} (CHBr₃) 359 und 3560 (OH) und 1730 cm⁻¹ (Ester);
20 δ (CDCl₃): 0,81 (d, 7Hz, 3H); 0,99 (d, 7Hz, 3H); 1,00 (t, 7H, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,33 (m 1H); 3,98 (d, 10Hz, 1H); 4,04 (d, 6Hz, 1H); 5,5 - 5,6 (m, 2H); 6,98 (d, 9Hz, 2H) und 7,19 (d, 9Hz, 2H);
m/z = 790 (M⁺).
Aus 5-Acetoxy-Faktor D (776 mg) und p-Tolylchlorothionoformat (0,75 ml).

25 Vorschrift 117

5-Acetoxy, 23-Desoxy-Faktor D (367 mg)

30 Ein Teil dieser Probe wird aus Hexan umkristallisiert, wobei man gemäß HPLC analysenreines Material erhält; Schmp. 222 - 224°C;
 $[\alpha]_D^{21} + 134^\circ$ (c 0,9, CHCl₃);

35 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

245 nm (ϵ_{\max} 32 400);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3550, 3460 (H), 1735 und 1710 cm⁻¹ (Ester); δ (CDCl₃): 0,69 (d, 6Hz, 3H); 1,00 (d, 6Hz, 3H); 1,00 (t, 7Hz, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,76 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,31 (m, 1H); 3,44 (d, 10Hz, 1H); 4,05 (d, 6Hz, 1H) und 5,5 - 5,6 (m, 2H);
m/z = 624 (M⁺).
Aus 5-Acetoxy, 23-p-Tolyloxythiocarbonyloxy-Faktor D (582 mg).

45 Vorschrift 118

23-Desoxy-Faktor D (159 mg)

$[\alpha]_D^{21} + 123^\circ$ (c 0,5, CHCl₃);

50

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

55 244,5 nm (ϵ_{\max} 28 300);
 ν_{\max} (CHBr₃) 3550 und 3460 (OH) und 1705 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 0,69 (d, 6Hz, 3H); 1,00 (d, 6Hz, 3H); 1,00 (t, 6Hz, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,87 (s, 3H); 3,26 (m, 1H), 3,44 (d, 10Hz, 1H); 3,96 (d, 6Hz, 1H) und 4,28 (t, 6Hz, 1H);

m/z = 582 (M⁺).
Aus 5-Acetoxy, 23-Dihydro-Faktor D (231 mg).

Vorschrift 119

6 5-Acetoxy, 23-Keto-Faktor D (152 mg)

Schmp. 228 - 230°C;
[α]_D²¹ + 84° (c 0,6, CHCl₃);

10 $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$

15 244,5 nm (ϵ_{max} 31 100);
 ν_{max} (CHBr₃) 3500 (OH), 1732 und 1714 cm⁻¹ (Ester und Keton);
 δ (CDCl₃): 0,86 (d, 6Hz, 3H); 0,98 (d, 6Hz, 3H); 1,00 (t, 7Hz, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,33 (m, 1H); 4,03 (d, 6Hz, 1H) und 5,5 - 5,6 (m, 2H);
m/z = 638 (M⁺).
Aus 5-Acetoxy-Faktor D (336 mg).

20 Vorschrift 120

23-Keto-Faktor D (59 mg)

25 [α]_D²¹ + 84° (c 0,4, CHCl₃);

30 $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$

35 244,5 nm (ϵ_{max} 28 000);
 ν_{max} (CHBr₃) 3550 und 3500 (OH) und 1712 cm⁻¹ (Ester und Keton);
 δ (CDCl₃): 0,86 (d, 6Hz, 3H); 0,98 (d, 7Hz, 3H); 1,00 (t, 7Hz, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 3,73 (d, 10Hz, 1H); 3,95 (d, 6Hz, 1H) und 4,27 (t, 6Hz, 1H).
Aus 5-Acetoxy-23-keto-Faktor D 196 mg.

Vorschrift 121

Faktor A, 23-Phenylacetat (240 mg)

40 [α]_D²⁰ + 140° (c 0,92, CHCl₃);
 ν_{max} (CHBr₃) 3550 und 3470 (OH) und 1730 cm⁻¹ (Ester);
 δ (CDCl₃): 7,32 (s, 5H); 5,0 (m, 1H); 4,29 (t, J7Hz, 1H); 3,88 (d, J10Hz, 1H); 3,62 (s, 2H) und 0,54 (d, J7Hz, 3H). Diese Verbindung wird in gleicher Weise hergestellt, wie die Verbindung der Vorschrift 81 auf Faktor A (306 mg) und Phenylacetylchlorid 10,33 ml).

Vorschrift 122

23-Ethoxy-Faktor A

50 Zu einer Lösung von 5-Acetoxy-23-ethoxy-Faktor A (806 mg) in Methanol (18 ml), die in einem Eisbad gekühlt wird, gibt man 1N wäßriges Natriumhydroxid (1,3 ml). Die schwachgelbe Lösung wird in einem Eisbad 1,25 h gerührt. Die Lösung wird mit Ethylacetat (80 ml) verdünnt, anschließend nacheinander mit 1N Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird verdampft und das erhaltene gummiartige Material wird mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60 silica 230-400 mesh (200 ml) gereinigt. Eluieren der Säule mit 15% Ethylacetat in Dichlormethan liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (623 mg);
[α]_D²¹ + 178° (c 1,13, CHCl₃);

λ_{\max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{\max} 29 400);

δ (CDCl₃): 4,29 (t, 7, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,26 (m, 2H); 1,15 (t, 7, 3H).

Die Verbindungen der Vorschrift 123 bis 126 werden in gleicher Weise hergestellt:

5 Vorschrift 123

23-n-Butoxy-Faktor A (61%)

erhältlich als farbloser Schaum;

10 $[\alpha]_D^{21} + 161^\circ$ (c, 1,47, CHCl₃);

λ_{\max} (EtOH) 244 nm (ϵ 33 100);

δ (CDCl₃): 4,30 (t, 7, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,43 (m, 1H), 3,17 (m, 1H),
aus 5-Acetoxy-23-n-butoxy-Faktor A.

15 Vorschrift 124

23-n-Propoxy-Faktor A (83%)

erhältlich als farbloser Schaum;

20 $[\alpha]_D^{21} + 165^\circ$ (c, 1,01, CHCl₃);

λ_{\max} (EtOH) 2,45 um (ϵ 30 970);

δ (CDCl₃): 42,9 (t, 7, H); 3,55 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,13 (m, 1H),
aus 5-Acetoxy-23-n-propoxy-Faktor A.

25 Vorschrift 125

23-Methoxy-Faktor A (66%)

erhältlich als farbloser Schaum;

30 $[\alpha]_D^{21} + 175^\circ$ (c 1,01, CHCl₃);

λ_{\max} (EtOH) 244 um (ϵ 19 100);

δ (CDCl₃): 4,29 (t, 7, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,33 (s, 3H), aus 5-Acetoxy-23-methoxy-Faktor A.

Vorschrift 126

35

23-Cyclopentyloxy-Faktor A (75%)

erhältlich als farbloser Schaum;

$[\alpha]_D^{21} + 160^\circ$ (c 1,65, CHCl₃);

40 λ_{\max} (EtOH) 244 nm (ϵ 19 800);

δ (CDCl₃): 4,29 (t, 7, 1H); ca. 3,96 (verdeckt m, 1H); 3,95 (d, 5, 1H); 3,91 (d, 10, 1H), 3,46 (m, 1H); 0,69 (d, 7, 3H);

aus 5-Acetoxy-23-cyclopentyloxy-Faktor A.

45 Vorschrift 127

(a) 5-Acetoxy-23-allyloxy-Faktor A

Man gibt Silbercalcylat (872 mg) zu einer Lösung von 5-Acetoxy-Faktor A (207 mg) und Allyljodid (1,0 ml) in trockenem Ether (25 ml), röhrt die Mischung 4 Tage bei Raumtemperatur und filtriert anschließend. Das Filtrat wird verdampft, wobei man ein gelbes Öl erhält, das mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh, gereinigt wird. Eluieren mit Dichlormethan:Ethylacetat (19:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum (105 mg);

$[\alpha]_D^{21} + 152^\circ$ (c 1,00, CHCl₃);

λ_{\max} (EtOH) 245 nm (ϵ 28 400);

55 δ (CDCl₃): 3,54 (m, 1H); 4,14 (m, 1H).

Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise hergestellt:

(b) 5-Acetoxy-23-n-propyloxy-Faktor A

aus 5-Acetoxy-Faktor A und n-Propyljodid. Reinigung mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60,

230-400 mesh silica, unter Eluieren mit Hexan:Ethylacetat (3:1) liefert die Titelverbindung als farblosen Schaum;

$[\alpha]_D^{22} + 160^\circ$ (c 0,75, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 27 600);

5 δ (CDCl_3): 3,33 (s, 3H); 3,39 (m, 1H).

(c) 5-Acetoxy-23-methoxy-Faktor A

aus 5-Acetoxy-Faktor A und Methyljodid. Die Titelverbindung erhält man als farblosen Schaum;

$[\alpha]_D^{22} + 159^\circ$ (c 0,98, CHCl_3);

λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ 27 600);

10 δ (CDCl_3): 3,33 (s, H); 3,39 (m, 1H).

Die folgenden Beispiele sind Formulierungsbeispiele gemäß der Erfindung. Der dabei verwendete Ausdruck "Wirkstoff" bedeutet eine erfindungsgemäß einzusetzende Verbindung und kann beispielsweise die Verbindungen der Vorschriften 11, 14, 21, 27, 97, 122 oder 123 betreffen.

15 Beispiel 1:

Emulgierbares Konzentrat

für den Pflanzenschutz gegen Insektenbefall und Milbenbefall

20

Wirkstoff	50 g
anionischer Emulgator (z.B. Phenylsulfonat CALX)	40 g
nicht-ionischer Emulgator (z.B. Syperonic NP 13)	60 g

25

Aromatisches Lösungsmittel (z.B. Solvesso 100) auf 1 l. Man vermischt alle Bestandteile und röhrt bis eine Lösung vorliegt. Diese wird nach entsprechender Verdünnung mit Wasser in einer Konzentration von 0,0005 - 0,001 Masse-% auf die Pflanzen und/oder deren Standort aufgebracht.

30 Beispiel 2:

Granula für die Bodenausbringung im Pflanzenschutz:

35

(a)	Wirkstoff Holzharz Gipsgranula (20 - 60 mesh) auf (z.B. Agsorb 100A)	50 g 40 g 1 kg
-----	---	----------------------

40

(b)	Wirkstoff Syperonic NP 13 Gipsgranula (20 - 60 mesh) auf	50 g 40 g 1 kg
-----	--	----------------------

45

Man löst alle Bestandteile in einem flüchtigen Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid und gibt diese Lösung zu den Granula in einem Trommelmischer. Man trocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen.

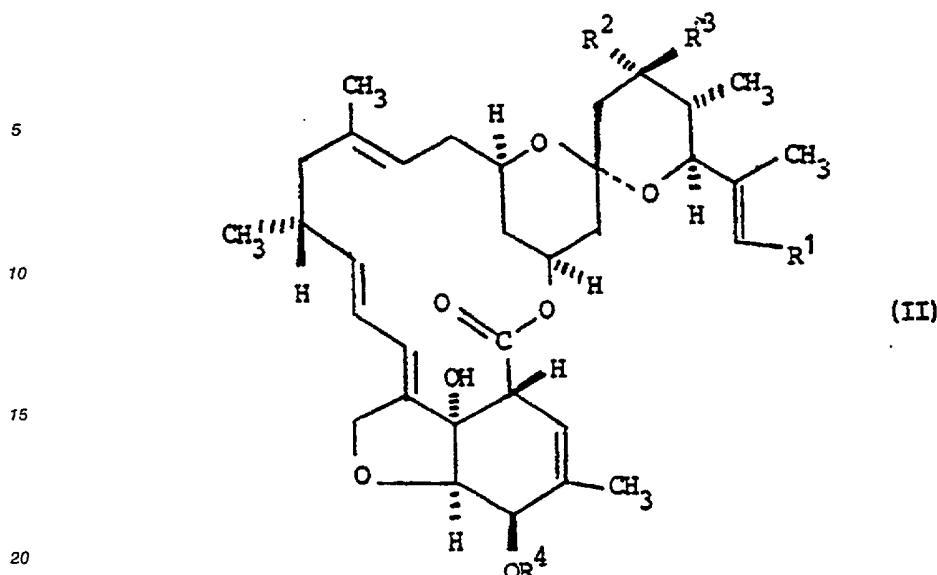
Das Granulat wird je nach Befallsgefahr oder- grad in größeren oder kleineren Mengen auf die Bodenfläche ausgebracht und dient insbesondere der Bekämpfung von Bodennematoden.

50

Patentansprüche

55

1. Schädlingsbekämpfungsmittel zur Bekämpfung von Schädlingen, insbesondere in der Landwirtschaft, im Gartenbau oder in der Forstwirtschaft, sowie auf anderen Anwendungsgebieten, ausgenommen der Human- und Veterinärmedizin, dadurch gekennzeichnet, daß es eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin

- 25 R¹ eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe, vorzugsweise eine Isopropylgruppe, bedeutet;
 R² ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe OR⁵ bedeutet (in der OR⁵ eine Hydroxygruppe oder eine
 substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet) und
 R³ ein Wasserstoffatom bedeutet oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie
 gebunden sind, für eine >C=O-Gruppe stehen;
 30 OR⁴ für eine wie oben definierte Gruppe OR⁵ steht;
 mit der Maßgabe, daß OR⁴ eine von Methoxy verschiedene substituierte Hydroxygruppe bedeutet,
 wenn R² eine Hydroxygruppe bedeutet,
 OR⁴ jedoch vorzugsweise eine Hydroxy-, Methoxy-, Acetoxy- oder Methyloxycarbonyloxygruppe be-
 deutet, oder von deren Salzen, zusammen mit einem oder mehreren Trägermitteln und/oder Excipienten
 35 enthält.

2. Schädlingsbekämpfungsmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine wirksame
 40 Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) enthält, worin R² und/oder OR⁴ eine
 Gruppe -OCOR⁶, -OCO₂R⁶ oder -OCSOR⁶ (worin R⁶ für C₁-8-Alkyl; durch einen oder mehrere
 45 Halogen-, Carboxy-, C₁-4-Alkoxy-, Phenoxy- oder Silyloxysubstituenten substituiertes C₁-8-Alkyl; C₂-8-
 Alkenyl; C₂-8-Alkinyl; C₃-12-Cycloalkyl; Aralkyl, in dem die Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome
 aufweist und die Arylgruppe 4 bis 15 Kohlenstoffatome enthält; oder C₄-15-Aryl steht), eine Formyloxy-
 50 gruppe, eine Gruppe -OR⁷ (worin R⁷ für C₁-8-Alkyl oder durch C₃-7- Cycloalkyl substituiertes C₁-8-
 Alkyl bedeutet), eine Gruppe -OSO₂R⁸ (worin R⁸ für eine C₁-4-Alkyl oder C₆-10-Arylgruppe steht), eine
 55 Silyloxygruppe, eine (C₅-7)-cyclische oder acyclische Acetaloxygruppe oder eine Gruppe -OCO(CH₂)-
 nCO₂R⁹ (worin R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine wie oben für R⁶ definierte Gruppe bedeutet und n für
 0, 1 oder 2 steht) bedeuten.
3. Schädlingsbekämpfungsmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine wirksame
 50 Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) enthält, worin R² ein Wasserstoffatom
 oder eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe der Formel -OCOR⁶ (worin R⁶ eine C₁-8-Alkylgruppe
 bedeutet, die gegebenenfalls durch eine C₁-4-Alkoxy- oder phen-(C₁-6)-Alkylgruppe substituiert ist),
 -OCO₂R⁶ (worin R⁶ eine C₁-8-Alkylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch ein bis drei Halogenato-
 55 me substituiert ist), -OCOCO₂H, -OR⁷ (worin R⁷ eine C₁-8-Alkyl, C₃-12-Cycloalkyl-, Allyl- oder
 Cyclopropylmethylgruppe bedeutet) bedeutet oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an
 das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe bedeuten.

4. Schädlingsbekämpfungsmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) enthält, worin R² ein Wasserstoffatom oder eine Ethoxy-, n-Propoxy-, Cyclopropylmethoxy-, Acetoxy-, Phenacetoxy-, Propionoxy-, Isobutyrioxo- oder Cyclopropancarbonyloxygruppe bedeutet und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet, oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe bedeuten.
5. Schädlingsbekämpfungsmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) enthält, worin R¹ eine Isopropylgruppe bedeutet, R² ein Wasserstoffatom oder eine Ethoxy-, n-Propoxy-, Acetoxy- oder Propionoxygruppe bedeutet und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet, oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine >C=O-Gruppe bilden, und OR⁴ eine Hydroxy-, Acetoxy- oder Methyloxycarbonyloxygruppe bedeuten.
- 10 6. Schädlingsbekämpfungsmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) enthält, worin R¹ eine Isopropylgruppe, R² ein Wasserstoffatom, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;
- 15 R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine Propionoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;
- 20 R¹ eine Isopropylgruppe bedeutet, R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für >C=O stehen und -OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeutet;
- 25 R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine Ethoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und -OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;
- 30 R¹ eine Isopropylgruppe, R² eine n-Propoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und -OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;
- 35 R¹ eine Methylgruppe, R² eine Acetoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;
- 40 R¹ eine Ethylgruppe, R² eine Acetoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom und OR⁴ eine Hydroxygruppe bedeuten;
- 45 7. Schädlingsbekämpfungsmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) enthält, worin R² und R³ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, für >C=O stehen und OR⁴ eine Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeutet, wobei die Verbindung in Form einer Gesamtfermentationsbrühe, die wenigstens eine dieser Verbindungen enthält, in Form von festen Bestandteilen der Gesamtfermentationsbrühe, die wenigstens eine dieser Verbindungen enthalten, in Form von unversehrtem oder lysiertem Mycel, das aus einer derartigen Brühe abgetrennt wurde, oder in Form der festen Bestandteile einer derartigen Brühe nach Abtrennung des unversehrten oder lysierten Mycels oder in Form einer derartigen Brühe nach Abtrennung des Mycels vorliegt.
- 50 8. Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen in der Landwirtschaft, im Gartenbau oder der Forstwirtschaft oder auf anderen Anwendungsgebieten jedoch ohne die therapeutische Behandlung von Mensch und Tier, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine wirksame Menge eines der Mittel nach einem der Ansprüche 1 - 7 oder einer oder mehrerer der in ihnen enthaltenen neuen Verbindungen auf die zu schützenden Pflanzen oder eine andere Vegetation aufbringt oder an den Aufenthaltsort der Schädlinge bringt.