

Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-Milbemycin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 13 β -Alkyl-Milbemycin-Derivate, die zur Bekämpfung von tierischen und pflanzlichen Schädlingen eingesetzt werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Milbemycin-Verbindungen sind bereits bekannt, beispielsweise aus der US-PS 3 950 360, die ursprünglich als "Antibiotika B-41-A", später als "Milbemycin-A" bezeichneten Verbindungen, die aus der US-PS 4 346 171 bekannt gewordenen und als "B-41-D" oder "Milbemycin-D" bezeichneten Verbindungen sowie die aus der US-PS 4 173 571 bekannt gewordenen 13-Deoxy-22,23-dihydro-Avermectine.

Ziel der Erfindung

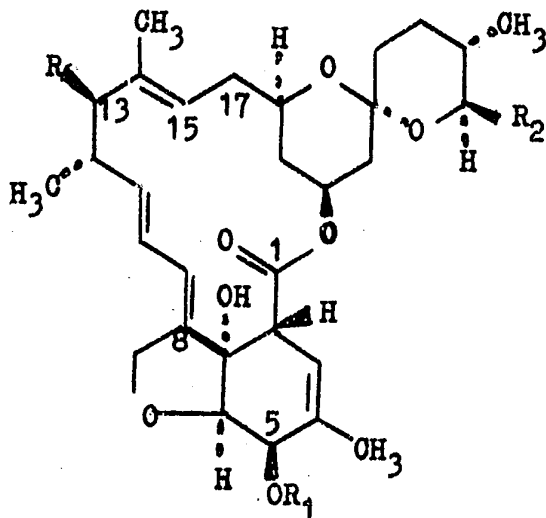
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit starker Wirkung gegen tierische und pflanzliche Schädlinge, die zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten an Tieren sowie von Pflanzenschädlingen geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften herzustellen, die

als Wirkstoff in Schädlingsbekämpfungsmitteln angewandt werden können.

Erfindungsgemäß hergestellt werden als Wirkstoff in Schädlingsbekämpfungsmitteln neue 13 β -Alkyl-Milbemycine der allgemeinen Formel I



worin

R für C₁-C₁₀-Alkyl steht;

R₁ Wasserstoff, eine Silylgruppe oder einen Zuckerrest darstellt; und

R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht.

Formel I repräsentiert somit Milbemycin-Abkömmlinge, die eine 13 β -Alkylgruppe enthalten und in 5-Position entweder eine freie OH-Gruppe, eine Silylgruppe oder einen Zuckerrest, insbesondere ein Mono-, Di- oder Trisaccharid aufweisen, das neben der Verknüpfungsstelle zum Makrolid

eine OH-Gruppe trägt, die ihrerseits vorzugsweise derivatisiert ist.

Unter dem Begriff Alkyl selbst oder als Bestandteil eines anderen Substituenten sind je nach Zahl der angegebenen Kohlenstoffatome beispielsweise folgenden Gruppen zu verstehen: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, usw. sowie die Isomeren, wie z. B. Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Isopentyl usw..

Als geeignete Silylgruppen für R_1 kommt der Rest $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ in Frage, wobei R_5 , R_6 und R_7 vorzugsweise unabhängig voneinander für σ_1 - σ_4 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen und beispielsweise eine der Gruppen Trimethylsilyl, tris(tert. Butyl)silyl, Diphenyl-tert. butylsilyl, bis(Isopropyl)methylsilyl, Triphenylsilyl usw. und insbesondere tert. Butyl-dimethylsilyl bildet. Die 5-OH-Gruppe kann auch als Benzylether oder Methoxiethoximethylether vorliegen.

Unter einem Zuckerrest soll im Rahmen vorliegender Erfindung vorzugsweise die Kohlenhydratgruppe $-A-(B)_k-(C)_m$ verstanden werden, wobei A einen in 1'-Stellung verknüpften Kohlenhydratrest bedeutet, der in 2'-Stellung eine leicht abspaltbare, über Sauerstoff gebundene Gruppe oder eine Hydroxigruppe besitzt, und der glykosidisch an ein zweites oder drittes Kohlenhydratmolekül B und/oder C beliebiger Struktur geknüpft sein kann, wobei k und m unabhängig 0 oder 1 bedeuten.

Als Zuckerreste, die in 2'-Stellung wie angegeben substituiert sind, kommen somit in der Furanosylform bzw. in der Pyranosylform vorliegend z. B. folgende Reste in Frage:

Monosaccharide: Glukose, Fructose, Altrose, Mannose, Sorbose, Gulose, Idose, Alloose, Galactose, Ribose, Arabinose, Xylose, Lyxose, Erythrose, Threose, Thammose, Altrose, Talose sowie ihre entsprechenden Derivate wie Methylglukose, Trimethylglukose und Tetraacetylglukose sowie ein- oder mehrfach acetylierte Zucker,

Disaccharide: Lactose, Maltose, Cellobiose, Melibiose, Gentiobiose sowie ihre entsprechenden Derivate.

Weiterhin rechnen zu den für Formel I genannten Kohlehydraten Saccharide, die zusätzlich einen Aminorest, einen Thiolrest, einen aus zwei nachbarständigen OH-Gruppen und einem Aldehyd bzw. Keton gebildeten cyclischen Acetalrest enthalten.

Die Verknüpfung eines Saccharids in 5-Position der Verbindungen der Formel I kann als α -Anomeres oder β -Anomeres erfolgen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf beide Bindungsarten.

Als leicht abspaltbare über Sauerstoff gebundene Gruppe in der 2'-Stellung des Zuckerrestes sind Methyl, Benzyl, eine unsubstituierte oder halogensubstituierte C_1-C_6 aliphatische Acylgruppe, eine Benzoylgruppe oder eine C_1-C_6 -Alkoxy-carbonylgruppe zu nennen.

In den vorangegangenen Definitionen bedeutet Halogen vor allem Fluor, Chlor oder Brom.

Zur Bildung eines cyclischen Acetals an einem Zuckermolekül eignen sich einfache Aldehyde wie Acetaldehyd, Propional-

dehyd, Butyraldehyd, Benzaldehyd oder Ketone wie Acetophenon, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon, Fluorenon, Methylethylketon, vor allem aber Aceton unter Bildung entsprechender Acetonide.

Verbindungen, worin R_2 sek. Butyl darstellt, sollen hier und im folgenden gleichfalls zu den Milbemycin-Derivaten gerechnet werden, obwohl sie nach der üblichen Systematik nicht darunter fallen, sondern gemäß US-PS 4.173.571 von Avermectin-Derivaten abgeleitet sind.

Verbindungen der Formel I, worin R_1 eine Silylgruppe oder einen Zuckerrest darstellt, lassen sich durch einfache, z. B. hydrolytische Abspaltung dieser Funktionen in die hochaktiven freien 5-Hydroxiderivate ($R_1=H$) überführen und haben somit Zwischenprodukte-Charakter. Im übrigen wird der biologische Wert dieser Verbindungen durch die Schutzgruppe im Prinzip nicht gemindert.

Die Substituenten R in 13-Position bedeuten in natürlich vorkommenden Milbemycinen ($R_1 = H$; $R_2 = CH_3, C_2H_5$ oder $isoC_3H_7$) stets Wasserstoff. Bei Avermectinen dagegen steht in der 13-Position ein α -L-Oleandrosyl- α -L-oleandrose-Rest, der über Sauerstoff in α -Konfiguration mit dem Makrolid-Molekül verknüpft ist. Avermectine unterscheiden sich strukturell außerdem durch eine 23-OH-Gruppe oder $\Delta^{22,23}$ -Doppelbindung und in der Regel durch einen Substituenten $R_2 = sek.C_4H_9$ von den Milbemycinen. Durch Hydrolyse des Zucker-Restes der Avermectine gelangt man leicht zu den entsprechenden Avermectin-aglykonen, die eine allylische 13α -Hydroxy-Gruppe besitzen. Bei den Avermectinderivaten der vorliegenden Anmeldung liegt die $\Delta^{22,23}$ -

Doppelbindung stets in hydrierter Form vor.

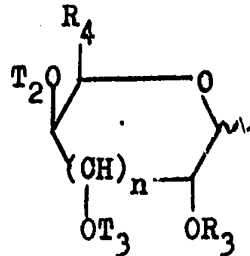
Folgende Untergruppen von Verbindungen der Formel I sind auf Grund ihrer ausgeprägten parasitiziden und insektiziden Wirkung besonders bevorzugt:

Gruppe Ia: Verbindungen der Formel I, worin R für C_1-C_{10} -Alkyl steht; R_1 die Gruppe $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ repräsentiert, wobei R_5 , R_6 und R_7 unabhängig voneinander für C_1-C_4 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen; und R_2 für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht.

Gruppe Ib: Diejenigen Verbindungen innerhalb der Untergruppe Ia, worin R für C_1-C_4 -Alkyl steht; R_1 Trimethylsilyl, tris(tert.-Butyl)silyl, Diphenyl-tert.-butylsilyl, bis(Isopropyl)methylsilyl, Triphenylsilyl oder tert.-Butyldimethylsilyl bedeutet; und R_2 für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht,

Gruppe Ic: Verbindungen der Formel I, worin R für C_1-C_{10} -Alkyl steht; R_1 Wasserstoff, eine Silylgruppe oder die Kohlenhydratgruppe $-A-(B)_k-(C)_m$ repräsentiert, wobei A einen in 1'-Stellung verknüpften Kohlenhydratrest bedeutet, der in 2'-Stellung eine leicht abspaltbare, über Sauerstoff gebundene Gruppe oder eine Hydroxigruppe besitzt, und der glykosidisch an ein zweites oder drittes Kohlenhydratmolekül B und/oder C beliebiger Struktur geknüpft sein kann, wobei k und m unabhängig 0 oder 1 bedeuten, und R_2 für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht.

Gruppe Id: Verbindungen der Formel I, worin R für C_1-C_{10} -Alkyl steht; R_1 den Zuckerrest



unter Einschluß seiner Stellungsisomeren repräsentiert, wobei n für die Zahl 0 oder 1 steht; R_4 Wasserstoff, Methyl, oder $-CH_2-O-T_1$ bedeutet und R_4 , T_1 , T_2 und T_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Benzyl, eine unsubstituierte oder halogensubstituierte C_1-C_6 -aliphatische Acylgruppe, eine Benzoylgruppe, oder eine C_1-C_6 -Alkoxy-carbonylgruppe bedeuten, oder wobei T_1 und T_2 zusammen mit dem Carbonyl-Kohlenstoffatom eines aliphatischen oder aromatischen Aldehyds oder Ketons mit maximal 13 Kohlenstoffatomen ein cyclisches Acetal bilden.

Gruppe Ie: Diejenigen Verbindungen im Umfang der Untergruppe der Formel Ic, worin R_1 für C_1-C_4 -Alkyl steht; R_3 für Methyl, Benzyl, Benzoyl, unsubstituiertes oder durch Fluor substituiertes Propionyl, Acetyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl bedeutet; und R_2 , R_4 , T_2 und T_3 die unter Formel Ic angegebenen Bedeutungen haben,

Gruppe If: Verbindungen der Formel I, worin R für C_1-C_{10} -Alkyl steht; R_1 Wasserstoff bedeutet; und R_2 für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht sind besonders bevorzugt.

Gruppe Ig: Verbindungen der Formel I, worin R für C₁-C₆-Alkyl steht; R₁ Wasserstoff bedeutet; und R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht.

Gruppe Ih: Verbindungen der Formel I, worin R für C₁-C₄-Alkyl steht; R₁ Wasserstoff bedeutet; und R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht.

Gruppe Ii: Verbindungen der Formel I, worin R für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht; R₁ Wasserstoff bedeutet und R₂ für Methyl, Ethyl oder Isopropyl steht.

Besonders bevorzugte Einzelsubstanzen der Formel I sind z. B.:

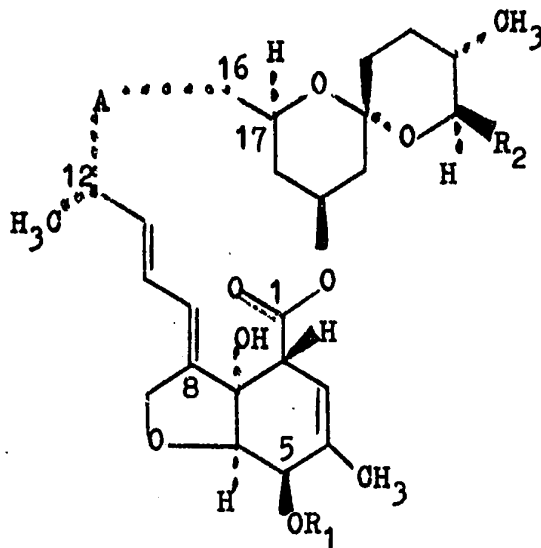
13β-n-Hexyl-milbemycin D,
 13β-Methyl-milbemycin D,
 13β-Ethyl-milbemycin D,
 13β-n-Propyl-milbemycin A₄,
 13β-iso-Propyl-milbemycin A₄,
 13β-Methyl-milbemycin A₃,
 13β-Ethyl-milbemycin A₃,
 13β-Methyl-milbemycin A₄,
 13β-Ethyl-milbemycin A₄,
 13β-iso-Butyl-milbemycin A₄,
 13β-n-Butyl-milbemycin A₄.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung der Verbindungen der Formel I. Es wurde nämlich gefunden, daß man durch Reaktion mit Trialkylaluminium-Verbindungen der Formel Al(R)₃ die nachstehend definierten Allylester der Formel II, worin die allylische OR₃-Gruppe sich in der

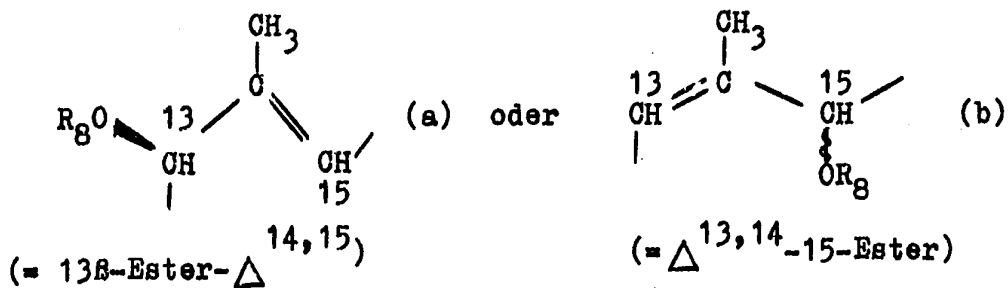
15-Position des Moleküls befindet, in die Verbindungen der Formel I überführen kann, so daß der einzuführende Substituent R stereospezifisch die 13 β -Position des Moleküls einnimmt und nur in untergeordnetem Maße Nebenprodukte liefert, die in 15-Position substituiert sind. Als R₉ kommen Acyl-Gruppen in Frage, so z. B.: Formyl, Acetyl, Benzoyl, Ethoxycarbonyl oder P(=O)(OAlkyl)₂ wie P(=O)(OEt)₂, Alkylsulfonyl-Reste, vorzugsweise Niederalkylsulfonyl, insbesondere Mesyl und in gewissen Fällen auch Tetrahydropyranyl.

Ferner wurde gefunden, daß sich auch aus Verbindungen der Formel II, die eine 13 β -OR₉-Gruppe enthalten, sich unter Beibehaltung der 13 β -Orientierung die Verbindungen der Formel I gewinnen lassen. Das erfindungsgemäße Verfahren, bildet somit die Möglichkeit, in der 13 β -Position von Milbemycin- oder 13-Deoxi-22,23-dihydro-Avermectinaglykon-Derivaten eine Alkyl-Gruppe R gezielt einzuführen und damit zu hochwirksamen neuen Parasitiziden und Insektiziden der Formel I zu gelangen, die gleichzeitig auch für weitere Derivatisierungen verwendet werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das darin besteht, daß man einen Allylester der Formel II



worin A für eine der Gruppen a oder b



steht, R_8 eine Acylgruppe repräsentiert, R_1 Wasserstoff oder vorzugsweise eine Silylgruppe bedeutet und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, mit einer Trialkylaluminium-Verbindung der Formel III



behandelt, wobei R die unter Formel I angegebenen Bedeutungen hat, woraufhin man die R_1 -Silylgruppe, sofern freie 5-Hydroxi-Verbindungen erwünscht sind, hydrolytisch abspaltet und zur Einführung des Zuckerrestes R_1 eine 5-Hydroxi-Verbindung der Formel I mit einem zur Einführung

dieser Gruppe geeigneten Zuckerderivat umgesetzt.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem reaktionsinerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind z. B.: Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkylether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, usw.); halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, usw.; oder Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, wobei auch aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylole, Petrolether, Ligroin, Cyclohexan, usw. anwesend sein können. Es kann von Vorteil sein, wenn die Reaktion oder Teilschritte davon unter Schutzgasatmosphäre (z. B. Argon, Helium, Stickstoff, etc.) und/oder in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Gewünschtenfalls können Zwischenprodukte aus dem Reaktionsmedium isoliert und falls erwünscht, vor der Weiterreaktion, auf übliche Art und Weise gereinigt werden, z. B. durch Waschen, Digerieren, Extraktion, Umkristallisation, Chromatographie usw. Man kann jedoch auch auf derartige Reinigungsschritte verzichten und diese erst mit entsprechenden Endprodukten durchführen.

Zur Einführung der 13B-Alkylgruppe geeigneten Trialkylaluminium-Verbindungen sind (C₁-C₁₀-Alkyl)₃Aluminium-Verbindungen, wie z. B. Trimethylaluminium, Triethylaluminium, Triisobutylaluminium, Trihexylaluminium usw.. Die Reaktion wird im allgemeinen im Temperaturbereich -100 °C bis 100 °C, bevorzugt bei -20 °C bis +60 °C durchgeführt. Die Trialkyl-Aluminiumverbindung der Formel III wird dabei in Substanz oder in einem reaktionsinerten

Lösungsmittel wie z. B. Hexan, Toluol oder Benzol in mindestens equimolarer Menge zur Lösung der Verbindung der Formel II gegeben.

Nach erfolgter Reaktion wird die Silyl-Schutzgruppe zweckmäßigerweise durch Behandlung der Verbindungen der Formel I mit einer verdünnten Säure wie z. B. mit 1 proz. p-Toluolsulfonsäure in Methanol oder mit einer wäßrigen HF-Lösung in Acetonitril im Temperaturbereich -20°C bis 50°C , bevorzugt bei 0°C bis 30°C oder mit Pyridiniumfluorid in Pyridin wieder abgespalten.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, die an das Sauerstoffatom in der 5-Position einen Kohlenhydratrest gebunden haben, stellt eine Derivatisierung der sehr reaktionsfähigen 5-Hydroxigruppe 1 β -Alkyl-Milbemycin mit einem geeigneten Kohlenhydratmolekül dar und wird nach einem der in der Zuckerchemie verwendeten Verknüpfungsmethoden, z. B. nach der Koenigs-Knorr-Synthese, dem Ag-Triflat-Prozeß, nach dem sogenannten Orthoester-Verfahren, der Phenylthio-Synthese oder der 2-Pyridylthio-Synthese durchgeführt.

A) Nach der Koenigs-Knorr-Synthese oder dem Silber-Triflat-Prozeß läßt sich ein 1 β -Alkyl-Milbemycin der Formel ($R_1 = \text{OH}$) in Gegenwart eines Silbersalzes oder Quecksilbersalzes als Kondensationsmittel mit dem einzuführenden Zuckerrest, dem Kohlehydrat A oder $A-(B)_k-(C)_m$, worin A, B, C, k und m die für Formel I gegebene Bedeutung haben und worin sämtliche OH-Gruppen geschützt sind, mit Ausnahme der durch Chlor oder Brom substituierten 1-OH-Gruppe im Temperaturbereich von -30°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, bevor-

zugt -5°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ unter Licht-Ausschluß gewinnen. Das gewünschte Kohlehydrat kann, sofern in 5-Position ein Rest $\text{A-(B)}_k\text{-(O)}_m$ addiert werden soll, schrittweise an ein 13 β -Alkyl-Milbemyoin gebunden werden, oder es kann vorzugsweise als bereits fertig vorgebildetes Gykosid in einem Reaktionsschritt mit dem 13 β -Alkyl-Milbemyoin verknüpft werden. Als Silbersalz läßt sich frisch gefälltes Ag_2O verwenden, vorzugsweise jedoch Ag_2CO_3 oder $\text{CF}_3\text{-COOAg}$. Besonders bevorzugt ist Silber-Trifluormethansulfonat (Ag-Triflat = $\text{CF}_3\text{-SO}_3\text{Ag}$), in dessen Gegenwart die Glykosidierung bereits bei Minustemperaturen schnell abläuft. Zum Aktivieren der 5-OH-Gruppe des 13 β -Alkyl-Milbemyoin und zum Neutralisieren der gegebenenfalls entstehenden $\text{CF}_3\text{-SO}_3\text{H}$ bzw. $\text{CF}_3\text{-COOH}$ setzt man zweckmäßig ein tert.-Amin (Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diazabicycloundecan u. a.) der Reaktionslösung zu.

Sofern gewünscht wird, können die Schutzgruppen durch milde Verseifung (z. B. $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) anschließend abgespalten werden. Als Lösungsmittel kommen bei diesem Teilschritt insbesondere wasserfreie aprotische Vertreter wie Dichlormethan, Acetonitril, Benzol, Toluol, Nitromethan, Dioxan, THF, Ethylenglykoldimethylether in Frage; Diethylether ist besonders geeignet.

Das geschützte 1-Chlor- oder 1-Brom-Kohlehydrat wird in äquimolarer Menge zum 13 β -Alkyl-Milbemyoin (I) eingesetzt, vorzugsweise jedoch in einem 1,5- bis 3-fachen Überschuß. Die Reaktionsdauer beträgt, um eine befriedigende Ausbeute zu erzielen, 5 bis 72 Stunden.

Anstatt des Silbersalzes lässt sich auch Hg-Cyanid oder eine Kombination von HgO mit wahlweise Hg-Chlorid oder Hg-Bromid verwenden (Helferich-Synthese).

Nach einer weiteren Variante lässt sich die Reaktivität in der 1'-Stellung des glykosidisch zu verknüpfenden Kohlehydrats, dessen weitere OH-Gruppen geschützt sein müssen, durch anfängliche Umwandlung in das 1'-Phenylthio-Derivat und anschließende Reaktion mit DAST (= Diethylaminoschwefeltrifluorid) in absolut trockenem Dichlormethan (Molekularsieb) bei +5 °C bis -30 °C zum 1'-Fluorderivat erhöhen. Reaktiver als das entsprechende, bei der Koenigs-Knorr-Synthese eingesetzte 1'-Chlor- oder 1'-Brom-Derivat lässt sich das so gewonnene 1'-Fluor-Derivat des Kohlehydrat-Reaktanden mit 13 β -Alkyl-Milbemycin (I) in Gegenwart von SnCl₂ und AgClO₄ in einem trockenen aprotischen Lösungsmittel wie Diethylether unter Schutzgas wie Argon bei +5 °C bis -30 °C verknüpfen. (J. Am. Soc., 1984, 106, 4189-4192).

B) Eine bessere Reaktion wird erzielt, wenn das in 1'-Stellung zu aktivierende, gleichermaßen geschützte Kohlehydrat mit 2,2'-Dithiopyridin in trockenem Dichlormethan bei ca. 0 °C und unter Argon-Atmosphäre in das 1'-S-(2-Pyridyl)-Kohlehydrat überführt wird, das mit der freien 5-OH-Gruppe des 13 β -Alkyl-Milbemycins in Gegenwart von Pb(ClO₄)₂ oder AgClO₄ als Kondensationsmittel bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (THF) als Lösungsmittel leicht unter Bildung der glykosidischen Bindung reagiert. (J. Org. Chem. 1983, 48, 3489-3493).

C) Glykosidische Verknüpfungen lassen sich auch in Gegenwart von Lewis-Säuren erzielen, wie AlCl_3 , AlBr_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 (sowie vor allem das Etherat), wozu insbesondere acetylierte Zucker sehr geeignet sind. (Chimia 21, 1967, S. 537-538).

D) Nach der sogenannten Orthoester-Methode lassen sich glykosidische Bindungen auch durch Reaktion von 13 β -Alkyl-Milbemycin mit dem zu verknüpfenden OH-geschützten Zucker in Gegenwart des Orthoesters eines niederen Alkohols erzielen, dessen eine alkoholische Komponente der Zucker-Reaktand ist.

Das Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-Milbemycin-Derivaten der Formel, worin R_1 , R_2 , A, B, C, k und m die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, ist gekennzeichnet im engeren Sinne durch Reaktion von 13 β -Alkyl-5-Hydroxi-Milbemycin der Formel I

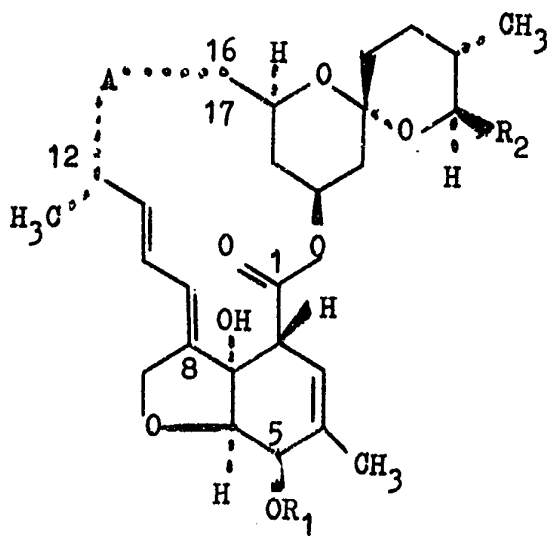
- a) in Gegenwart eines Silber-salzes oder Quecksilber-Salzes als Kondensationsmittel mit dem einzuführenden Kohlenhydrat A oder $\text{A}-(\text{B})_k-(\text{C})_m$, worin A, B, C, k und m die für Formel I gegebene Bedeutung haben und worin sämtliche OH-Gruppen geschützt sind, mit Ausnahme der in 1-Stellung durch Chlor oder Brom substituierten anomeren 1-OH-Gruppe unter Licht-Ausschluß im Temperaturbereich von -30°C bis $+60^\circ\text{C}$, bevorzugt -5°C bis $+30^\circ\text{C}$; oder
- b) in Gegenwart von SnCl_2 und AgClO_4 als Kondensationsmittel mit dem einzuführenden Kohlenhydrat A oder $\text{A}-(\text{B})_k-(\text{C})_m$, worin sämtliche OH-Gruppen geschützt sind,

mit Ausnahme der in 1-Stellung durch Fluor substitu-
ierten anomeren 1-OH-Gruppe unter Lichtausschluß bei
+5 °C bis -30 °C;

und sofern gewünscht, milder Verseifung der Hydroxyl-
Schutzgruppen.

Die Trialkylaluminium-Verbindungen der Formel III sind
allgemein bekannt oder lassen sich analog zu den bekann-
ten Vertretern herstellen.

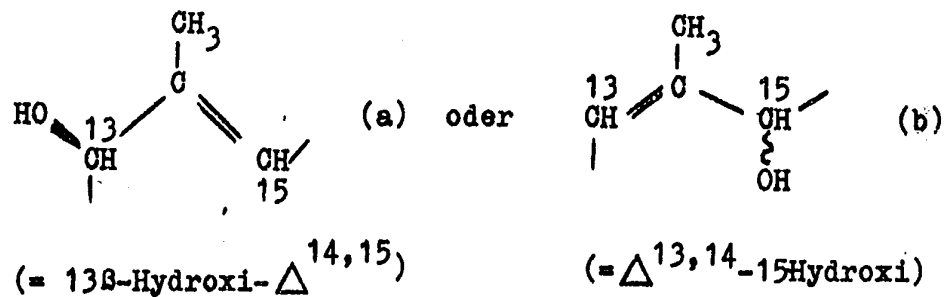
Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten Ester der Formel II
können aus den zugrundeliegenden Allylalkoholen der For-
mel IV



(IV)

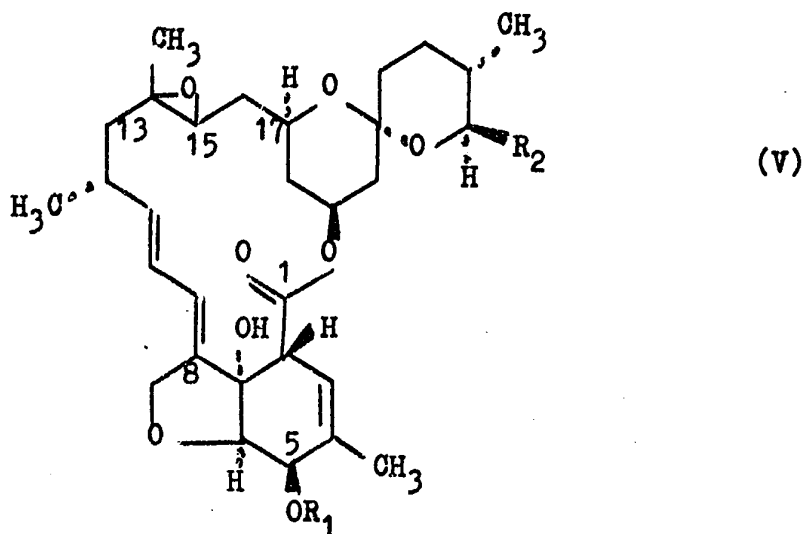
worin A für eine der Gruppen a oder b

- 17 -



steht R_2 die unter Formel I angegebenen Bedeutung, hat und R_1 für Wasserstoff oder eine unter Formel I genannte Silylgruppe steht; durch übliche, literaturbekannte Acylierungsmethoden wie z. B. durch Reaktionen mit Säurechloriden ($R_8\text{COCl}$) oder Säureanhydriden $(R_8\text{CO})_2\text{O}$, wobei R_8 die unter Formel II angegebenen Bedeutungen hat, in Gegenwart einer Base (Triethylamin, Pyridin, *N,N*-Dimethylaminopyridin usw.) in einem eingangs genannten inertem Lösungsmittel z. B. Dichlormethan, Chloroform, usw. im Temperaturbereich von -20°C bis 100°C , bevorzugt bei 0°C bis 70°C hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IVb ($=\Delta^{13,14}$ -15Hydroxi) lassen sich aus 14,15-Epoxi-Milbemycinen der Formel V gewinnen, worin R_1 und R_2 die für die Formel I genannten Bedeutungen haben,



mit Hilfe des Komplex-Reagenzes $(\text{HN}_3)_x/\text{Al}(\text{Ethyl})_3)_y$, worin x und y unabhängig voneinander die Zahl 1 oder 2 oder einen Zahlenwert zwischen 1 und 2 darstellen, in inerten trockenen Lösungsmitteln im Temperaturbereich von -20° bis $+150^\circ\text{C}$, vorzugsweise $+20^\circ$ bis $+80^\circ\text{C}$.

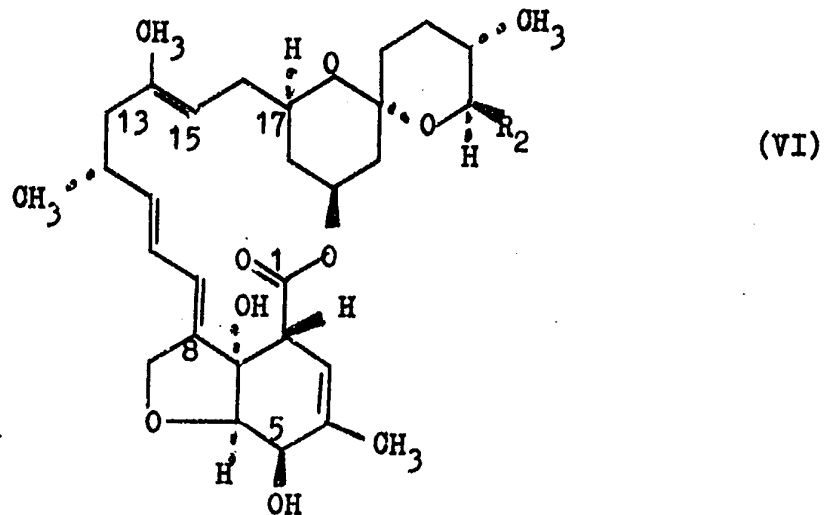
Als inerte Lösungsmittel kommen vorzugsweise aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Petrolether; Ether wie Diethylether, tert. Butylmethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol in Frage.

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

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

Die zur Herstellung der Verbindungen IVb verwendeten Ausgangsverbindungen der Formel V lassen sich leicht herstellen durch Epoxidierung der aus der US-PS 3,950,360 bekanntgewordenen und ursprünglich als "Antibiotika B-41-A", später als "Milbemycin-A"-Verbindungen und der aus der US-PS 4,346,171 bekanntgewordenen und als "B-41-D" oder

"Milbemyoin-D" bezeichneten Verbindungen der Formel sowie der aus der US-PS 4,173,571 bekanntgewordenen 13-Deoxy-22,23-dihydro-Avermectine ($R_2 = \text{sec. Butyl}$) der nachstehenden Formel VI



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

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

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

Die 13 β -Hydroxi- $\Delta^{14,15}$ -Verbindungen der Formel IVa lassen sich aus Verbindungen der Formel IIb, worin R_1 für eine Schutzgruppe steht, durch Reaktion mit Pyridinium-

dichromat (= $(\text{Pyr})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) herstellen. Man arbeitet hierbei in Dimethylformamid und bei Temperaturen zwischen ca. -10° und $+60^\circ\text{C}$. Die R_1 -Schutzgruppe wird, sofern gewünscht, anschließend hydrolytisch abgespalten.

Durch Acylierung oder Silylierung der 5-OH-Gruppe werden alle jene Derivate der Formeln I bis VI hergestellt, bei denen R_1 eine andere Bedeutung als Wasserstoff ($\text{R}_1 = \text{OH}$ -Schutzgruppe) hat. Zur Silylierung verwendet man zweckmäßigerweise ein Silan der Formel $\text{Y-Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$, worin R_5 , R_6 und R_7 einen der eingangs genannten Reste darstellen, und wobei Y eine Silylabgangsgruppe bedeutet. Zu den Silylabgangsgruppen Y zählen beispielsweise Bromid, Chlorid, Cyanid, Azid, Acetamid, Trifluoracetat, Trifluormethansulfonat. Diese Aufzählung stellt keine Limitierung dar, der Fachmann kennt weitere typische Silylabgangsgruppen.

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

Die Entfernung dieser Silylreste R_1 in der 5-Position geschieht durch selektive milde Hydrolyse ($\longrightarrow \text{R}_1=\text{H}$) mit z. B. Arylsulfonsäure in alkoholischer Lösung oder nach einer anderen dem Fachmann geläufigen Methode.

Das beschriebene Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in allen Teilschritten ein Bestandteil vorliegender Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand vorliegender Erfindung betrifft Schädlingsbekämpfungsmittel gegen Ekto- und Endoparasiten sowie Schadinsekten, die neben üblichen Trägerstoffen und/oder Verteilungsmitteln als mindestens einen Wirkstoff eine Verbindung der Formel I enthalten.

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

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

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

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

Sie sind ebenfalls als Bodeninsektizid gegen Schädlinge im Erdboden geeignet.

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

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

Besonders aber sind die Verbindungen gegen Helminthen wirksam, unter denen die endoparasitären Nematoden die Ursache schwerer Erkrankungen an Säugetieren und Geflügel sein können, z. B. an Schafen, Schweinen, Ziegen, Rindern, Pferden, Eseln, Hunden, Katzen, Meerschweinchen, Ziervögeln. Typische Nematoden dieser Indikation sind: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capilla-

ria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris und Parascaris. Der besondere Vorteil der Verbindungen der Formel I ist ihre Wirksamkeit gegen solche Parasiten, die gegen Wirkstoffe auf Benzimidazol-Basis resistent sind.

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

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

Die Verbindungen der Formel I werden in unveränderter Form oder vorzugsweise zusammen mit den in der Formulierungs-

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

Die Verbindungen der Formel I werden bei Warmblütern in Aufwandmengen von 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht angewendet, über geschlossenen Kultur-Anbauflächen, in Pferchen, Stallungen oder sonstigen Räumen in Mengen von 10 g bis 1000 g pro Hektar.

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

Als Lösungsmittel können in Frage kommen: Aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt die Fraktionen C_8 bis C_{12} , wie z. B. Xylolgemische oder substituierte Naphthaline, Phthalsäureester wie Dibutyl- oder Dioctylphthalat, aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan oder Paraffine, Alkohole und Glykole sowie deren Ether und Ester, wie Ethanol, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Ketone wie Cyclohexanon, stark polare Lösungs-

mittel wie N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, sowie gegebenenfalls epoxidierte Pflanzenöle, wie epoxidiertes Kokosnußöl oder Sojaöl; oder Wasser.

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

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

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

Als Seifen seien die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren ($C_{10}-C_{22}$), wie z. B. die Na- oder K-Salze der Öl- oder

Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die z. B. aus Kokosnuß- oder Talgöl gewonnen werden können, genannt. Ferner sind auch die Fettsäure-methyl-aurinsalze zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazolderivate oder Alkylarylsulfonate.

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

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

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

"Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifier" Annual"
MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1982.

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

Während als Handelsware eher konzentrierte Mittel bevorzugt werden, verwendet der Endverbraucher in der Regel verdünnte Mittel mit 1-10'000 ppm Wirkstoffgehalt.

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

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

Herstellung von Ausgangs- und Zwischenprodukten

Beispiel A1: Herstellung von 14,15-Epoxi-milbemycin D (Formel V)

Zu einer Lösung von 550 mg Milbemycin D in 5 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung eine Lösung von 170 mg Chlor-

perbenzoesäure in 5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 1stündigem Rühren bei 0 ° bis +5 °C werden nochmals 170 mg des Oydationsmittels hinzugefügt und weitere 30 min gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung in eine eisgekühlte Lösung von Natriumsulfit gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über eine Silicagel-Säule (Elutionsmittel n-Hexan/Essigsäureethylester 20:15) gereinigt. Es werden 450 mg 14,15-Epoxi-milbemycin D als amorphe, weiße Substanz erhalten.

Beispiel A2: Herstellung von 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D
(Formel IVb)

Es werden bei -20 °C zu einer Lösung von 2,1 ml (1,75 g, 15,3 mmol) Triethylaluminium in 8,5 ml abs. Diethylether 9,5 ml (0,41 g, 9,53 mmol) einer 6,69 %igen Lösung von HN_3 in Diethylether gegeben, die dann bei -10 °C unter stark exothermer Reaktion zu 1,8 g (3,15 mmol) 14,15-Epoxi-milbemycin D (in Substanz) gegeben wird. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur werden 4 ml absoluter Ether zugegeben und das gallertartige Reaktionsgemisch wird kräftig gerührt. Nach 4 Stunden wird wie in Vorschrift A1 aufgearbeitet und die Chromatographie an 70 g Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 10:1) ergibt 200 mg (10 %) 14-Azido-15-hydroxi-milbemycin D und 820 g (45 %) 15-Hydroxy- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D, Smp.: 151-153 °C (aus Methanol).

Beispiel A3: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxi-milbemycin D (Formel V)

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

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

0,12 ppm (s) $((\text{CH}_3)_2\text{Si-O-})$

0,92 ppm (s) $((\text{t.-C}_4\text{H}_9)\text{Si-O-})$

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

2,56 ppm (d; $J = 9$) $(\text{C}_{15}\text{H}$, d. h. Signal des Protons in 15-Position).

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

Beispiel A4: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D (Formel IVb)

Eine Lösung des $\text{HN}_3/\text{Et}_3\text{Al}$ -Komplex-Reagenz (hergestellt aus einer Lösung von 4,97 ml Triethylaluminium in 7 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) und 9,15 ml einer 2,39 M Lösung von HN_3 (21,9 mmol) in abs. Diethylether) wird unter Argon zu einer Lösung von 5,0 g (7,29 mmol) 5-O-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxy-milbemycin D in ca. 20 ml abs. THF gegeben, und das Gemisch wird 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur 250 ml Ether,

2 ml Methanol und schließlich ein Gemisch von 10 g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ und 10 g Celite zugegeben. Das Gemisch wird filtriert, eingeeengt, und die Chromatographie des Rohproduktes an 160 g Kieselgel (0 bis 30 % Essigsäureethylester in Hexan) ergibt 2,37 g (47 %) 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D.

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

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

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

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

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

Beispiel A5: Herstellung von 14,15-Epoxi-milbemycin A₄

($\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$) (Formel VII)

Zu einer Lösung von 5,7 g (10,5 mmol) Milbemycin A₄ in 140 ml Dichlormethan und 120 ml 0,5 M NaHCO_3 -Lösung wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,43 g (14,08 mmol) m-Chlorobenzopersäure in 70 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt und dann mit 300 ml Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Es werden 5,7 g Epoxid als Rohprodukt erhalten.

Beispiel A6: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-

14,15-epoxi-milbemycin A₄ (Formel V)

5,7 g 14,15-Epoxi-milbemycin A₄ werden in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst. Bei Raumtemperatur werden

0,63 g (9,16 mmol) Imidazol und 1,4 g (9,34 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und an 150 g Kieselgel chromatographiert (Hexan/Ether 4:1), wobei 2,84 g (40 % d. Th. Ausbeute, bezogen auf Milbemycin A₄) des silylierten Epoxi-Derivats erhalten werden.

Beispiel A7: Herstellung von 5-O-t-Butyldimethylsilyl-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₄ (Formel IVb)

Das Komplex-Reagenz $\text{HN}_3/\text{Al}(\text{Ethyl})_3$ wird wie folgt hergestellt: 2,8 ml (12,2 mmol) $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ in 4 ml abs. THF werden unter Argon bei ca. -20°C langsam mit 5,28 ml (20,4 mmol) einer 10 %igen Lösung von HN_3 in abs. Diethylether versetzt. Zu dieser Lösung wird unter Argon eine Lösung von 2,84 g (4,25 mmol) der im Beispiel A6 erhaltenen Verbindung gegeben, und das so erhaltene Gemisch wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur werden 500 ml Diethylether, 10 g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ und 10 g Celite zugegeben, und das Gemisch wird filtriert und eingeeengt. Die Chromatographie des Rohproduktes an 100 g Kieselgel (Hexan/Diethylether 7:2) ergibt 1,72 g (60 % d. Th.) der Titel-Verbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; TMS):
 1,59 ppm (br. s) (C_{14}CH_3);
 4,05 ppm (br. s) (C_{15}H);
 5,15 ppm (d; $J = 6 \text{ Hz}$) (C_{13}H).

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

Beispiel A8: Herstellung von 15-Hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin
A₄ (Formel IVb)

Die Hydrolyse der im Beispiel A7 genannten Titelverbindung mit einer 1 %igen Lösung von p-Toluolsulfonsäure in Methanol und die Aufarbeitung in Diethylether mit 5 %iger Na-Hydrogencarbonat-Lösung ergibt die Titel-Verbindung.

Beispiel A9: Herstellung von 14,15-Epoxi-milbemycin A₃
(R₂=CH₃) (Formel V)

Nach der Vorschrift des Beispiels A1 werden aus 220 mg Milbemycin A₃ in 5 ml Dichlormethan und 75 mg Chlorperbenzoesäure in 5 ml Dichlormethan bei -2 ° bis +5 °C während 1,5 Stunden und Reinigung über eine Silicagel-Säule 190 mg 14,15-Epoxi-Milbemycin A₃ gewonnen.

Beispiel A10: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-
14,15-epoxi-milbemycin A₃ (Formel V)

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

Beispiel A11: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-
15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₃ (Formel IVb)

Analog zur Epoxid-Spaltung des Beispiels A7 werden aus 210 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-14,15-epoxi-milbemycin A₃ in absolutem Diethylether mit Hilfe des Komplex-Reagenz

$\text{HN}_3/\text{Et}_3\text{Al}$ unter Argon nach anschließender Reinigung 203 mg der Titelverbindung erhalten.

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

1,58 ppm (br. s) (C_{14}OH_3);

4,05 ppm (br. s) (C_{15}H);

5,15 ppm (d; $J=6$ Hz) (C_{13}H).

Beispiel A12: Herstellung von 15-Hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemy-
cin A_3 (Formel IVb)

Analog zu Beispiel A1 wird das Reagenz $\text{HN}_3/\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ frisch hergestellt und bei -10°C zu einer Lösung von 830 mg (3,05 mmol) 14,15-Epoxi-milbemycin A_3 in 7 ml trockenem Diethylether getropft. Nach der Aufarbeitung werden 385 mg 15-Hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A_3 und 92 mg 14-Azido-15-hydroxi-milbemycin A_3 erhalten.

Beispiel A13: Herstellung von 13-Deoxi-14,15-epoxi-22,23-
dihydro-avermectin-Bla-aglykon ($\text{R}_2=\text{sec.C}_4\text{H}_9$)
(Formel V)

Analog zu Beispiel A5 erhält man aus 520 mg 13-Deoxi-22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon (Tetrahedron Letters, Vol. 24, No. 148, pp. 5333-5336 (1983) und 210 mg m-Chlorbenzopersäure in 20 ml Dichlormethan 510 mg der Titelverbindung.

Beispiel A14: Herstellung von 5-O-t. Butyldimethylsilyl-
13-deoxi-14,15-epoxi-22,23-dihydro-avermectin-
Bla-aglykon (Formel V)

Analog zu Beispiel A5 erhält man aus 220 mg der Titelver-

bindung von Beispiel 14 und 55 mg tert. Butyldimethylchlor-
silan in Gegenwart von 25 mg Imidazol in 5 ml trockenem
DMF 108 mg der Titelverbindung.

Beispiel A15: Herstellung von 13-Deoxi-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -
22,23-dihydro-avervectin-Bla-aglykon
(Formel IVb)

Analog zu Beispiel A2 erhält man aus 220 mg der Titelver-
bindung von Beispiel A14 mit dem Komplex-Reagenz, beste-
hend aus 320 mg $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ und 110 mg einer 6,96 %igen
Lösung von HN_3 in total 16 ml trockenem Diethylether 112 mg
der Titelverbindung. Daneben werden 61 mg 13-Deoxi-14-
azido-15-hydroxi-22,23-dihydro-avermectin-Bla-aglykon er-
halten.

Beispiel A16: a) Herstellung von 5-O-tert. Butyldimethyl-
13 β -hydroxi-milbemycin D und von 13 β -Hydroxi-
milbemycin D (Formel IVa)

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

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):
 1,59 ppm (br. s) (C_{14}OH_3)
 3,70 ppm (d; $J = 10$ Hz) (C_{13}H).

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

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):
 1,58 ppm (br. s) (C_{14}OH_3)
 3,71 ppm (d; $J = 10$ Hz) (C_{13}H).

b) Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxi-milbemycin A₄

Setzt man analog zur Vorschrift a) als Ausgangsmittel 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₄ ein, so erhält man die Titelverbindung, die folgende physikalische Daten aufweist:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):
 3,05 ppm (t; $J = 9$ Hz) (C_{25}H)
 3,71 ppm (dd; $J = 3$ und 10 Hz) (C_{13}H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 672 (M^+ ; $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}$).

Beispiel A17: a) Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -acetoxi-milbemycin D

Eine Lösung von 200 mg (0,29 mmol) 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxi-milbemycin D und 1 ml Pyridin in 2 ml

- 36 -

Essigsäureanhydrid wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung in Diethylether liefert 212 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -acetoxi-milbemycin D in Form eines amorphen Pulvers.

b) Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -acetoxi-milbemycin A₄

Setzt man analog zur Vorschrift a) als Ausgangsmaterial 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -hydroxi-milbemycin A₄ ein, so erhält man die Titelverbindung, die folgende physikalische Daten aufweist:

¹H-NMR (360 MHz; CDCl₃; TMS):

1,53 ppm (s) (C₁₄CH₃)

2,03 ppm (s) (CH₃COO)

4,94 ppm (d; J = 10 Hz) (C₁₃H)

Massenspektrum (FD) m/e; 714 (M⁺; C₄₀H₆₂O₉Si).

Beispiel A18: a) Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-acetoxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D

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

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):

1,58 ppm (br. s) (C₁₄CH₃)

1,79 ppm (br. s) (C₄CH₃)

2,02 ppm (s) (CH₃COO)

5,12 - 5,26 ppm (m) (C₁₀H; C₁₃H; C₁₅H)

b) Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-acetoxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₄

Setzt man gemäß Vorschrift a) als Ausgangsprodukt 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₄ ein, so erhält man die Titelverbindung, die folgende physikalische Daten aufweist:

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃; TMS):

1,59 ppm (s) (C₁₄CH₃)

2,03 ppm (s) (CH₃COO)

3,02 ppm (t; J = 8 Hz) (C₂₅H)

3,88 ppm (d; J = 6 Hz) (C₆H)

Massenspektrum m/e: 714 (M⁺; C₄₀H₆₂O₉Si), 639, 579, 497, 472, 437, 413, 412, 394, 349.

c) Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-acetoxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₃

Die Herstellung verläuft völlig analog zu a) und b) jedoch ausgehend von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-hydroxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin A₃.

Herstellung von Endprodukten der Formel I

Beispiel H1: Herstellung von 13β-Methyl-milbemycin D

Zu einer Lösung von 203 mg (0,28 mmol) 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-15-acetoxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D in 2 ml Dichlormethan wurden unter Argon bei 0 °C 1,2 ml einer 17-proz. Lösung von Trimethylaluminium in Toluol unter Rühren zugetropft. Die Lösung wurde 2 Std. bei Raumtempe-

ratur gerührt, dann wurden 0,3 ml Methanol zugetropft, und das Gemisch wurde mit Diethylether verdünnt und mit Celite gerührt. Die Filtration durch Kieselgel (Laufmittel Diethylether) ergab 177 mg 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -methyl-milbemyoin D.

Eine Lösung dieses Materials in 0,5 ml Dichlormethan wurde zusammen mit 1 ml einer 40-proz. wäßrigen Lösung von HF in Acetonitril (5:95) 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in Diethylether aufgearbeitet und durch Kieselgel filtriert. HPLC (SiO₂; 0,5 % Methanol in Dichlormethan; Druck 50 bar) des Rohprodukts (154 mg) ergab 116 mg (57 %) 13 β -Methyl-milbemyoin D.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):
 1,01 ppm (d, J = 6,7 Hz) (C₁₃CH₃)
 5,03 ppm (dd; J = 10,5 und 4,6 Hz) (C₁₅H)
 Massenspektrum m/e: 570 (M⁺; C₃₄H₅₀O₇), 442, 292, 273, 262, 210, 209, 181, 163, 152, 151.

Beispiel H2: a) Herstellung von 13 β -Ethyl-milbemyoin D und 15-Ethyl- $\Delta^{13,14}$ -milbemyoin D

Zu einer Lösung von 340 mg (0,47 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-15-acetoxi- $\Delta^{13,14}$ -milbemyoin D in 2 ml Dichlormethan wurden unter Argon bei 0 °C 0,75 ml (0,63 g; 5,5 mmol) Triethylaluminium unter Rühren zugetropft. Die Lösung wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde mit Diethylether verdünnt, das Gemisch mit Celite/Na₂SO₄:10 H₂O (1:1) versetzt und 1 Std. gerührt. Die Filtration durch Kieselgel (Laufmittel Diethylether) ergab 258 mg eines Gemisches, welches in 0,5 ml Dichlormethan

gelöst und zusammen mit 1 ml einer 4-proz. wäßrigen Lösung von HF in Acetonitril (5:95) 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Aufarbeitung in Diethylether, Filtration durch Kiesegel (Laufmittel Diethylether) und HPLC (Reversed Phase: Wasser/Methanol 1:9; Druck 50 mbar) des Rohprodukts (183 mg) ergab 88 mg (32 %) 13 β -Ethyl-milbemycin D.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):
 0,73 ppm (t, $J = 7,2$ Hz) ($\text{C}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 5,03 ppm (dd; $J = 10,5$ und $4,4$ Hz) (C_{15}H)
 Massenspektrum m/e: 584 (M^+ ; $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$), 456, 287, 276, 210, 209, 181, 163, 151.

und 57 mg (21 %) 15-Ethyl- $\Delta^{13,14}$ -milbemycin D.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS):
 3,03 ppm (m) (C_{12}H)
 4,93 ppm (dd; $J = 8,7$ und $1,2$ Hz) (C_{13}H)
 Massenspektrum m/e: 584 (M^+ ; $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$), 456, 438, 277, 276, 206, 181, 171, 163, 151, 150, 149.

Analog zur Vorschrift H2a werden durch Reaktion mit den entsprechenden Trialkylverbindungen die nachfolgend in H2b bis H2h genannten Milbemycine der Formel I erhalten:

H2b) 13 β -Methyl-milbemycin A₄

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; CDCl_3 ; TMS):
 3,07 ppm (dt; $J = 12$ und 10 Hz) (C_{25}H)
 5,05 ppm (dd; $J = 10$ und 5 Hz) (C_{15}H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 556 (M^+ ; $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_7$).

H2c) 13B-Ethyl-milbemycin A₄

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃; TMS):
 3,03 ppm (breites t; J = 10 Hz) (C₂₅H)
 5,02 ppm (dd; J = 10 und 7 Hz) (C₁₅H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 570 (M⁺; C₃₄H₅₀O₇).

H2d) 13B-n-Hexyl-milbemycin D

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃; TMS):
 3,08 ppm (d; J = 8 Hz) (C₂₅H)
 5,00 ppm (breites t; J = 8 Hz) (C₁₅H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 640 (M⁺; C₃₉H₆₀O₇).

H2e) 13B-n-Butyl-milbemycin A₄

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃; TMS):
 3,03 ppm (breites t; J = 10 Hz) (C₂₅H)
 5,02 ppm (breites t; J = 10 Hz) (C₁₅H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 598 (M⁺; C₃₆H₅₄O₇).

H2f) 13B-Isobutyl-milbemycin A₄

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃; TMS):
 3,09 ppm (breites t; J = 10 Hz) (C₂₅H)
 5,05 ppm (dd; J = 10 und 7 Hz) (C₁₅H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 598 (M⁺; C₃₆H₅₄O₇).

H2g) 13B-Methyl-milbemycin A₃

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):
 3,27 ppm (m) (C₂₅H)
 5,06 ppm (dd; J = 10 und 6 Hz) (C₁₅H)
 Massenspektrum (FD) m/e: 542 (M⁺; C₃₂H₄₆O₇).

H2h) 13 β -Ethyl-milbemycin A₃¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃; TMS):3,25 ppm (m) (C₂₅H)5,06 ppm (dd; J = 10 und 6 Hz) (C₁₅H)Massenspektrum (FD) m/e: 556 (M⁺; C₃₃H₄₈O₇)Beispiel H3: Herstellung von 13 β -Methyl-milbemycin-D

Aus 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -acetoxi-milbemycin-D.
 Zu einer Lösung von 14 mg (0,019 mmol) 5-O-tert. Butyldimethylsilyl-13 β -acetoxi-milbemycin D in 0,5 ml Dichlormethan werden unter Argon bei 0 °C 0,5 ml einer 17-proz. Lösung von Trimethylaluminium in Toluol unter Rühren zutropft. Die Lösung wird über Nacht bei 5 °C gerührt. Die Aufarbeitung wie unter H1 ergibt 10 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 β -methyl-milbemycin D.

Eine Lösung dieses Materials in 0,5 ml Dichlormethan wird zusammen mit 1 ml einer 40-proz. wässrigen Lösung von HF in Acetonitril, (5:95) 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Diethylether aufgearbeitet und durch Kieselgel filtriert, wobei 8 mg 13 β -Methyl-milbemycin D anfallen.

Beispiel H4: Herstellung von 13 β -Methyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-O-acetyl-1-O-glucopyranosyl)-milbemycin A4

Zu einer Lösung von 49 mg (0,088 mmol) 13- β -Methyl-milbemycin A4, 300 mg (0,72 mmol) 1-Brom-2,3,4,6-tetra-O-acetylglucose und 140 mg (1,1 mmol) Diisopropylethylamin in 30 ml absolutem Diethylether wird bei Raumtemperatur 185 mg

(0,72 mmol) Ag-Triflat gegeben. Man läßt unter Lichtausschluß 15 Stunden rühren, und filtert anschließend den beige-farbenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 100 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit je 15 ml 1N NaHCO₃-Lösung und dann zweimal mit je 15 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung eingeeengt und über Silicagel (Laufmittel Dichlormethan/Diethylether 7:1) gereinigt. Nach der Gefriertrocknung erhält man 74 mg (95 % d. Th.) eines weißen amorphen Pulvers.

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃; TMS):

3,10 ppm (breites t; J = 10 Hz) (C₂₅H)

2,08 ppm (s) (4 CH₃COO)

Massenspektrum (Feld-Desorptionsspektrum): m/e 886 (M⁺
C₄₇H₆₆O₁₆)

Beispiel H5: Herstellung von 13β-Methyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-O-galactopyranosyl)-milbemycin A4

Zu einer Lösung von 50 mg (0,088 mmol) 13-β-Methyl-milbemycin A4, 300 mg (0,72 mmol) 1-Brom-2,3,4,6-tetra-O-acetylgalactose und 140 mg (1,1 mmol) Diisopropylethylamin in 50 ml absolutem Diethylether wird bei Raumtemperatur 185 mg (0,72 mmol) Ag-Triflat gegeben. Man läßt unter Lichtausschluß 20 Stunden rühren, und filtert anschließend den fast farblosen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 100 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit je 15 ml 1N NaHCO₃-Lösung und dann zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung eingeeengt und über Silicagel (Laufmittel Dichlormethan/Diethylether 7:1) gereinigt. Nach der Gefriertrocknung erhält man 77 mg (95 % d. Th.) eines weißen amorphen Pulvers.

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

3,10 ppm (dt; $J = 2$ und 10 Hz)

2,05 ppm (s) (3 CH_3COO)

2,10 ppm (s) (1 CH_3COO)

Massenspektrum (Feld-Desorptionsspektrum): m/e 886 (M^+ ;

$\text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{O}_{16}$)

Analog zu den beschriebenen Arbeitsweisen werden auch die nachfolgend genannten Verbindungen der Formel I hergestellt; wobei die nachfolgenden Tabellen keinen limitierenden Charakter haben:

Tabelle 1: Typische Vertreter von Verbindungen der Formel I, worin R_1 für Wasserstoff steht

Verb.Nr.	R_2	R
1.1	CH_3	CH_3
1.2	CH_3	C_2H_5
1.3	CH_3	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-n}$
1.4	CH_3	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$
1.5	CH_3	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-n}$
1.6	CH_3	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-sek}$
1.7	CH_3	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-iso}$
1.8	CH_3	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-n}$
1.9	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-n}$
1.10	CH_3	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{-n}$
1.11	CH_3	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{-n}$
1.12	CH_3	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{-n}$
1.13	CH_3	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{-n}$
1.14	C_2H_5	CH_3
1.15	C_2H_5	C_2H_5
1.16	C_2H_5	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$
1.17	C_2H_5	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-n}$
1.18	C_2H_5	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-sek}$
1.19	C_2H_5	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-iso}$
1.20	C_2H_5	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-n}$
1.21	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-n}$
1.22	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	CH_3
1.23	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	C_2H_5
1.24	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-n}$
1.25	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$
1.26	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-n}$
1.27	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-sek}$
1.28	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-iso}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-iso}$

Tabelle 1: (Fortsetzung)

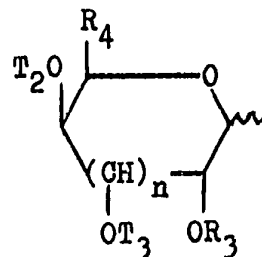
Verb.Nr.	R ₂	R
1.29	C ₄ H ₉ -sek	CH ₃
1.30	C ₄ H ₉ -sek	C ₂ H ₅
1.31	C ₄ H ₉ -sek	C ₃ H ₇ -n
1.32	C ₄ H ₉ -sek	C ₃ H ₇ -iso
1.33	C ₄ H ₉ -sek	C ₄ H ₉ -n
1.34	C ₄ H ₉ -sek	C ₄ H ₉ -sek
1.35	C ₄ H ₉ -sek	C ₄ H ₉ -tert
1.36	C ₄ H ₉ -sek	C ₄ H ₉ -iso
1.37	C ₃ H ₇ -iso	C ₆ H ₁₃ -n
1.38	C ₃ H ₇ -iso	C ₅ H ₁₁ -n
1.39	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ -n

Tabelle 2: Typische Vertreter von Verbindungen der Formel I, worin R₁ eine Silylgruppe darstellt

Verb.Nr.	R ₂	R	R ₁
2.1	CH ₃	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl
2.2	CH ₃	C ₂ H ₅	tert.-Butyldimethylsilyl
2.3	CH ₃	C ₃ H ₇ -n	tert.-Butyldimethylsilyl
2.4	CH ₃	C ₃ H ₇ -iso	tert.-Butyldimethylsilyl
2.5	CH ₃	C ₄ H ₉ -n	tert.-Butyldimethylsilyl
2.6	CH ₃	C ₄ H ₉ -sek	tert.-Butyldimethylsilyl
2.7	CH ₃	C ₄ H ₉ -tert	tert.-Butyldimethylsilyl
2.8	C ₂ H ₅	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl
2.9	C ₃ H ₇	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl
2.10	C ₃ H ₇ -iso	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl
2.11	C ₄ H ₉ -n	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl
2.12	C ₄ H ₉ -sek	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R ₂	R	R ₁
2.13	C ₄ H ₉ -iso	CH ₃	tert.-Butyldimethylsilyl
2.14	CH ₃	CH ₃	Trimethylsilyl
2.15	CH ₃	CH ₃	tris(tert.-Butyl)silyl
2.16	CH ₃	CH ₃	Diphenyl-tert.-butylsilyl
2.17	CH ₃	CH ₃	bis(Isopropyl)methylsilyl
2.18	CH ₃	CH ₃	Triphenylsilyl

Tabelle 3: Typische Vertreter von Verbindungen der Formel I, worin R₁ für die Gruppe

steht und R₂ und R Methyl bedeuten sind (In den Fällen, in denen R₂ und R andere Bedeutungen haben wird dies speziell vermerkt):

Verb.Nr.	R ₁
3.1	 C ₅ -D-ribose

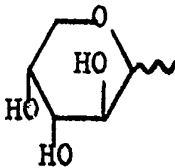
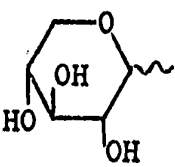
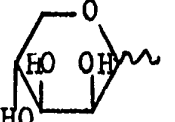
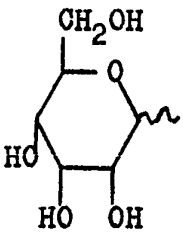
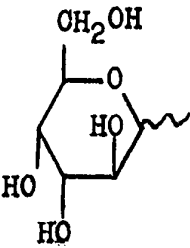
Verb.Nr.	R ₁
3.2	 <p data-bbox="528 680 791 725">C₅-D-arabionose</p>
3.3	 <p data-bbox="528 956 719 1001">C₅-D-xylose</p>
3.4	 <p data-bbox="528 1196 719 1240">C₅-D-lyxose</p>
3.5	 <p data-bbox="504 1532 695 1576">C₆-D-allose</p>
3.6	 <p data-bbox="485 1890 695 1935">C₆-D-altrose</p>

Tabelle 3: (Fortsetzung)

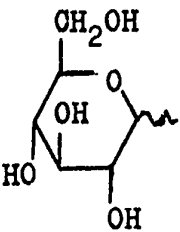
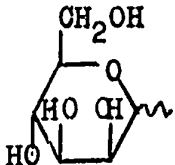
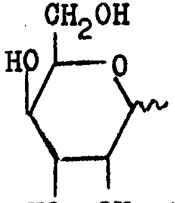
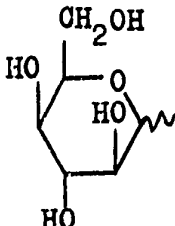
Verb.Nr.	R ₁
3.7	 <p data-bbox="571 757 783 801">C₆-D-glukose</p>
3.8	 <p data-bbox="587 1025 799 1070">C₆-D-mannose</p>
3.9	 <p data-bbox="603 1361 799 1406">C₆-D-gulose</p>
3.10	 <p data-bbox="608 1675 783 1720">C₆-D-idose</p>

Tabelle 3: (Fortsetzung)

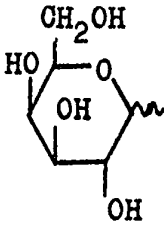
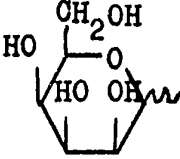
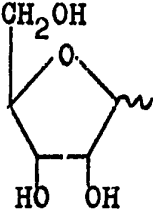
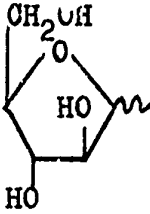
Verb.Nr.	R ₁
3.11	 <p data-bbox="614 786 863 831">C₆-D-galactose</p>
3.12	 <p data-bbox="614 1048 863 1088">C₆-D-talose</p>
3.13	 <p data-bbox="628 1361 863 1413">C₅-D-ribose</p>
3.14	 <p data-bbox="628 1680 863 1731">C₅-D-arabinose</p>

Tabelle 3: (Fortsetzung)

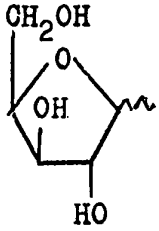
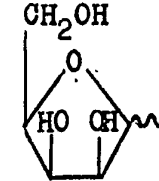
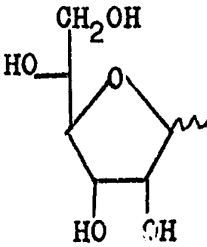
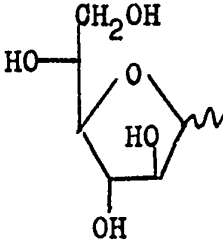
Verb.Nr.	R ₁
3.15	 <p data-bbox="592 775 788 819">C₅-D-xylose</p>
3.16	 <p data-bbox="592 1043 788 1093">C₅-D-lyxose</p>
3.17	 <p data-bbox="592 1379 788 1424">C₆-D-allose</p>
3.18	 <p data-bbox="608 1715 826 1760">C₆-D-altrose</p>

Tabelle 3: (Fortsetzung)

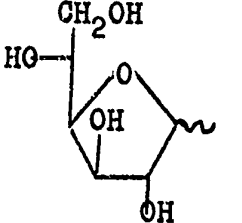
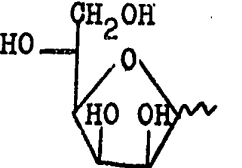
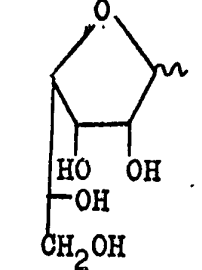
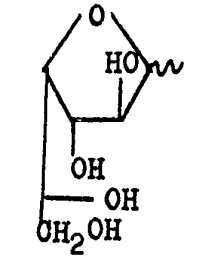
Verb.Nr.	R ₁
3.19	 <p data-bbox="568 745 778 786">C₆-D-glukose</p>
3.20	 <p data-bbox="568 987 778 1025">C₆-D-mannose</p>
3.21	 <p data-bbox="576 1352 778 1391">C₆-D-gulose</p>
3.22	 <p data-bbox="576 1733 778 1771">C₆-D-idose</p>

Tabelle 3: (Fortsetzung)

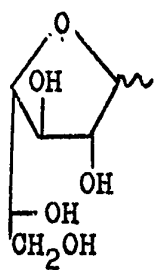
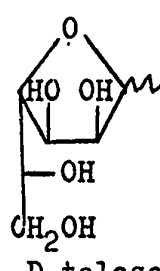
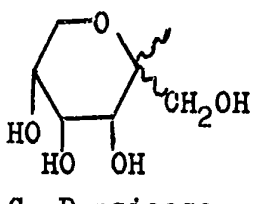
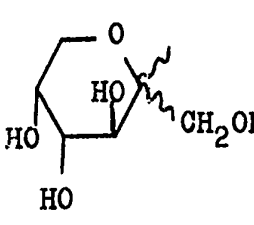
Verb.Nr.	R ₁	R ₂
3.23	 <p data-bbox="574 795 821 840">C₆-D-galactose</p>	
3.24	 <p data-bbox="574 1131 821 1176">C₆-D-talose</p>	
3.25	 <p data-bbox="590 1400 845 1444">C₆-D-psicose</p>	
3.26	 <p data-bbox="590 1691 845 1758">C₆-D-fructose</p>	

Tabelle 3: (Fortsetzung)

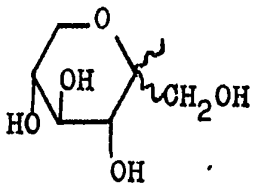
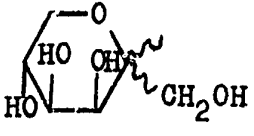
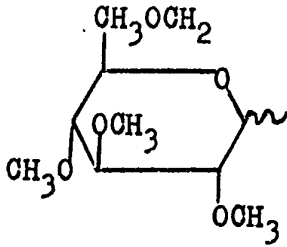
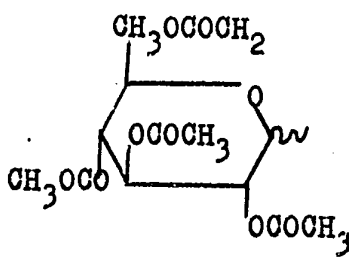
Verb.Nr.	R ₁	R ₂
3.27	 <p data-bbox="582 739 837 795">C₆-D-sorbose</p>	
3.28	 <p data-bbox="598 985 853 1041">C₆-D-tagatose</p>	
3.29	 <p data-bbox="526 1310 813 1366">2,3,4,6-Tetra-O-methyl-(C₆-D-glucose)</p>	
3.30	 <p data-bbox="502 1646 853 1702">2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-(C₆-D-glucose)</p>	C ₂ H ₅

Tabelle 3: (Fortsetzung)

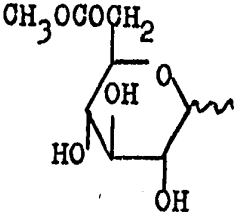
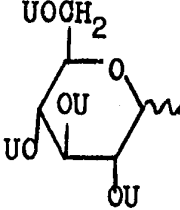
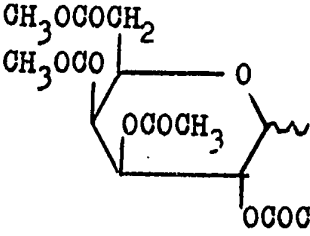
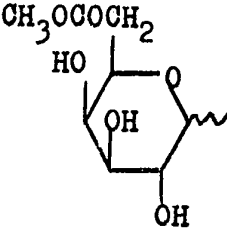
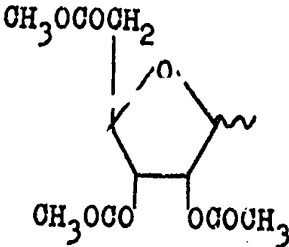
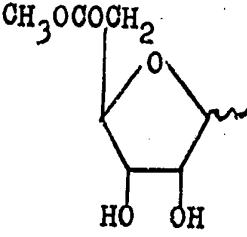
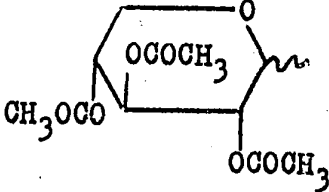
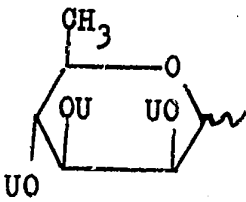
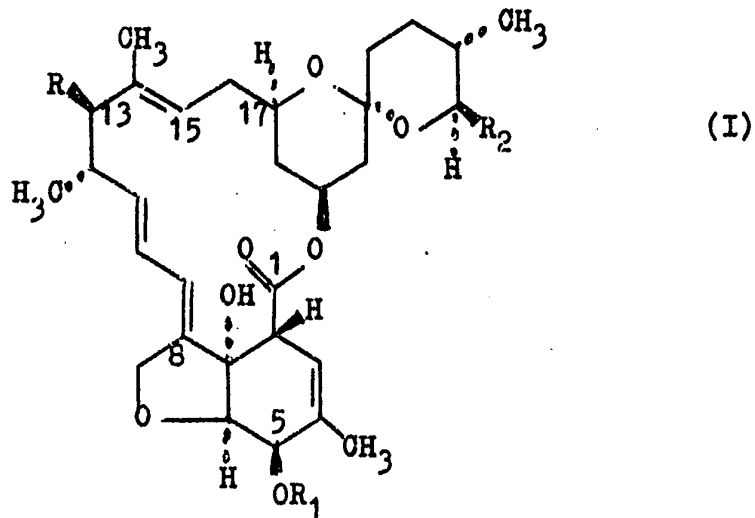
Verb.Nr.	R ₁	R ₂
3.31	 <p>6-O-Acetyl-(C₆-D-glucose)</p>	
3.32	 <p>2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-(C₆-D-glucose)</p>	mit U = benzoyl
3.33	 <p>2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-(C₆-D-galactose)</p>	C ₂ H ₅
3.34	 <p>6-O-Acetyl-(C₆-D-galactose)</p>	

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R ₁
3.35	 <p>2,3,5-Tri-O-acetyl-(C₅-D-ribose)</p>
3.36	 <p>5-O-Acetyl-(C₅-D-ribose)</p>
3.37	 <p>2,3,4-Tri-O-acetyl-(C₅-D-xylose)</p>
3.38	 <p>mit U = acetyl</p> <p>2,3,4-Tri-O-acetyl-(C₆-D-rhamnose)</p>

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

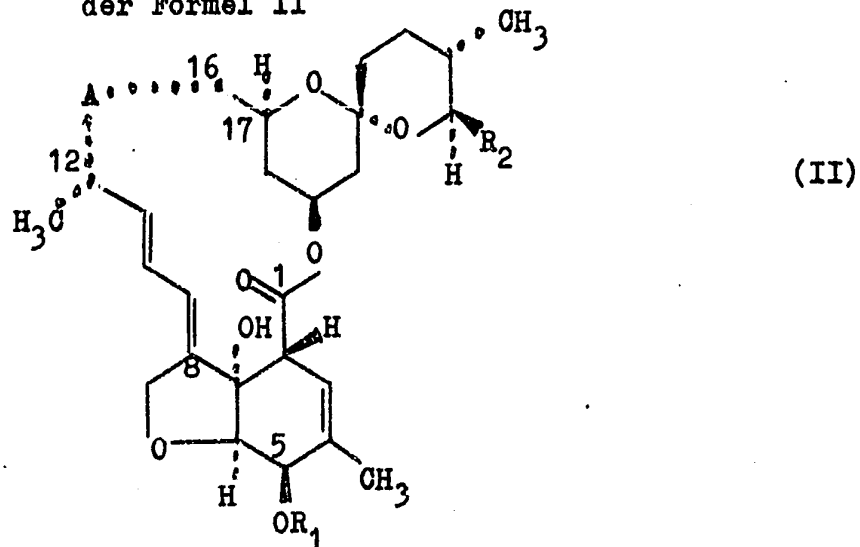


worin

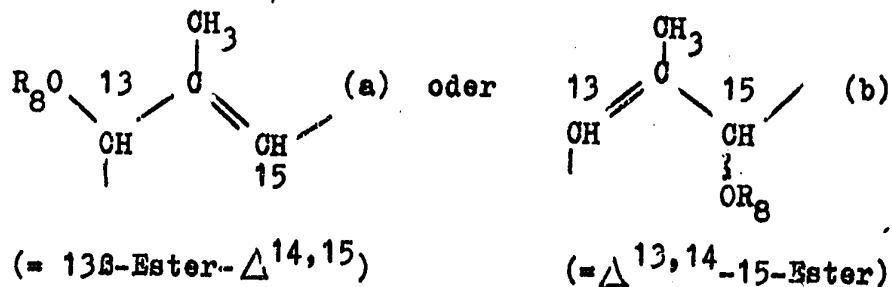
R für C₁-C₁₀-Alkyl steht;

R₁ Wasserstoff, eine Silylgruppe oder einen Zuckerrest darstellt, und

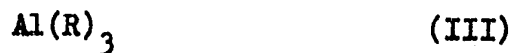
R₂ für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Allylester der Formel II



worin A für eine der Gruppen a oder b



steht, R_8 eine Acylgruppe repräsentiert, R_1 Wasserstoff oder eine Silylgruppe bedeutet und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, mit einer Trialkylaluminium-Verbindung der Formel III



behandelt, wobei R die unter Formel I angegebenen Bedeutungen hat, woraufhin man die R_1 -Silylgruppe, sofern freie 5-Hydroxy-Verbindungen erwünscht sind, hydrolytisch abspaltet und zur Einführung des Zuckerrestes R_1 eine Hydroxy-Verbindung der Formel I mit einem zur Einführung dieser Gruppe geeigneten Zuckerderivat umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung von II und III in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -100°C bis $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise -20°C bis $+60^\circ\text{C}$, durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 13 β -Milbemycin-Derivate der Formel I hergestellt wer-

den, worin R und R₂ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, und R₁ die Gruppe -A-(B)_k-(C)_m repräsentiert, wobei A einen in 1'-Stellung verknüpften Kohlenhydratrest bedeutet, der in 2'-Stellung eine leicht abspaltbare, über Sauerstoff gebundene Gruppe oder eine Hydroxygruppe besitzt, und der glykosidisch an ein zweites oder drittes Kohlenhydratmolekül B und/oder C beliebiger Struktur geknüpft sein kann, wobei k und m unabhängig 0 oder 1 bedeuten, ist gekennzeichnet im engeren Sinne durch Reaktion von 13β-Alkyl-5-Hydroxymilbemycin der Formel I

- a) in Gegenwart eines Silbersalzes oder Quecksilbersalzes als Kondensationsmittel mit dem einzuführenden Kohlenhydrat A oder A-(B)_k-(C)_m, worin A, B, C, k und m die für Formel I gegebene Bedeutung haben und worin sämtliche OH-Gruppen geschützt sind, mit Ausnahme der in 1-Stellung durch Chlor oder Brom substituierten anomeren 1-OH-Gruppe unter Licht-Ausschluß im Temperaturbereich von -30 °C bis +60 °C, bevorzugt -5 °C bis +30 °C; oder
- b) in Gegenwart von SnCl₂ und AgClO₄ als Kondensationsmittel mit dem einzuführenden Kohlenhydrat A oder A-(B)_k-(C)_m, worin sämtliche OH-Gruppen geschützt sind, mit Ausnahme der in 1-Stellung durch Fluor substituierten anomeren 1-OH-Gruppe unter Lichtausschluß bei +5 °C bis -30 °C;

und sofern gewünscht, milde Verseifung der Hydroxyl-Schutzgruppen.