

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl.⁴



[12]发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 01035 A

C07D 493/22
A01N 43/90
/(C07D 493/22,
311:00 311:00,
307:00, 313:00)

[43]公开日 1986年10月8日

[21]申请号 86 1 01035

[22]申请日 86.1.22

[30]优先权

[32]85.1.22 [33]瑞士 [31]278/85-8

[71]申请人 西巴-盖尔基股份公司

地址 瑞士巴塞尔·克莱贝克街141号

[72]发明人 布鲁诺·弗赖 安东尼·科尼利厄斯·奥沙利文 琼-克劳德·格雷特

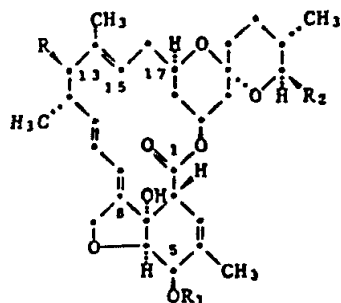
[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 罗 宏

[54]发明名称 制备控制动物和植物寄生虫的13β-烷基密比霉素衍生物的方法

[57]摘要

本发明是有关杀寄生虫和杀昆虫有高度活性的结构式I化合物



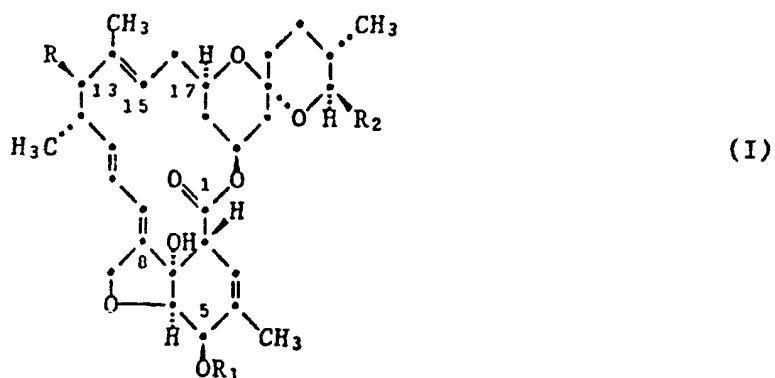
其中

R是C₁-C₁₀烷基; R₁是氢, 甲基, 乙基或丙基; R₂是甲基, 乙基, 异丙基或另丁基,

以及从合适取代的15-酯或13β-酯密比霉素出发的该类化合物的制备。

CN 86 1 01035 A

1、结构式 I 化合物制备步骤，其特征在于



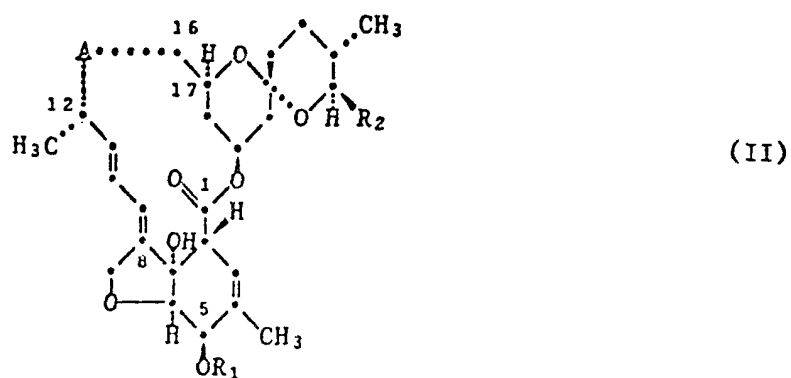
其中

R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基；

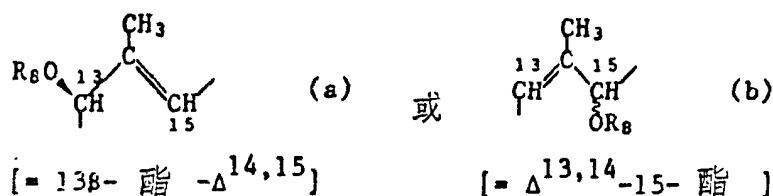
R_1 是氢，甲硅烷基团或糖残基；

R_2 是甲基，乙基，异丙基或另一丁基，

这步骤包括精制结构式 II 的烯丙酯



其中 A 是基团 a 或 b 之一



R_8 是酰基团, R_1 是氢或甲硅烷基团, 而 R_2 如结构式 I 所注明的, 并带有结构式 III 的三烷基铝化合物



其中 R 与结构式 I 那样, 如要求是游离的 5-羟基化合物, 通常可用水解来去掉甲硅烷基团 R_1 , 要导入一个糖残基 R_1 , 可用分子式 I 的羟基化合物与适合接入该基团的糖衍生物反应。

2、按照权利要求 1 的步骤, 它包括在惰性溶剂中, 在 -100°C 至 $+100^\circ\text{C}$, 最好在 -20°C 到 $+60^\circ\text{C}$ 的温度范围内, 使结构式 II 的一种化合物与结构 III 的化合物进行反应。

3、按照权利要求 1 制备, 制备结构式 I 的 13β -密比霉素衍生物的步骤, 其中 R 和 R_2 如权利要求 1 中所规定的, R_1 是基团 $-A-(B)_k-(C)_m$, 其中 A 是结合在 $1'$ 一位的碳水化合物, 并在 $2'$ 一位带有一个羟基或通过氧连接又很容易去除的基团。碳水化合物残基 A 可以以糖苷键键合于第二个或第三个任何结构的碳水化合物分子 (B 或 C) 上, 而 k 和 m 彼此独立地是 0 或 1, 在狭义上, 这步骤包括分子式 I 的 13β -烷基-5-羟基密比霉素反应。

a) 导入碳水化合物 A 或 $A-(B)_k-(C)_m$, 其中 A, B, C, K 和 m 如结构式 I 所注明, 除了在 1 一位被氯或溴替代的异头异

构的 $1-OH$ 基团外，在有银盐或汞盐作缩合剂，避光， $-30^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ ，最好在 $-5^{\circ}C$ 至 $+30^{\circ}C$ 的条件下，其中所有 OH 基团都被保护。

b) 导入碳水化合物 A 或 $A-(B)_k-(C)_m$ ，其中除了异头异构的 $1-OH$ 基团在 1 位上用氟替代外，以 $SnCl_2$ 和 $AgClO_4$ 作为凝聚剂，避光，温度范围在 $+5^{\circ}C$ 到 $-30^{\circ}C$ 的条件下，其他全部 OH 基团被保护起来。

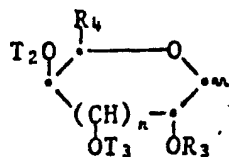
如果需要，可以温和地皂化羟基保护基团。

4、按照权利要求 1 的步骤，其中产生的密比霉素是结构式 I 化合物的衍生物，其中 R 是 C_1-C_{10} 烷基； R_1 是氢，甲硅烷基或碳水化合物基团 $-A-(B)_k-(C)_m$ ，其中 A 是在 $1'$ 一位键合的碳水化合物残基，它的 $2'$ 一位带有羟基或通过氧连接的一个很容易除去的基团，碳水化合物残基 A 可以以糖苷键连接到任何结构的第二个和（或）第三个碳水化合物（ B 或 C ）分子上，并且 k 和 m 彼此独立地是 0 或 1，而 R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

5、按照权利要求 1 的步骤，其中产生的密比霉素衍生物是分子式 I 的化合物，其中 R 是 C_1-C_{10} 烷基； R_1 是 $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ 基团，其中 R_5 ， R_6 和 R_7 彼此无关是 C_1-C_4 烷基、苯甲基或苯基； R_2 是甲基、乙基、异丙基或另丁基。

6、按照权利要求 5，其中产生的密比霉素衍生物是分子式 I 的化合物，其中 R 是 C_1-C_4 烷基； R_1 是三甲基甲硅烷基，三（特丁基）甲硅烷基，二苯-特丁基甲硅烷基，二（异丙基）甲基甲硅烷基，三苯甲硅烷基或特丁二甲基甲硅烷基；而 R_2 是甲基、乙基、异丙基或另丁基。

7、按照权利要求 1 的步骤，其中产生密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基； R_1 是糖残基



包括它位置的异构体，这分子式中 n 是 0 或 1， R_4 是氢、甲基或 $-CH_2-O-T_1$ ，而 R_3 ， T_1 ， T_2 和 T_3 彼此无关，是氢、甲基、苄基的一个非取代或卤化 $C_1 - C_6$ 脂肪链酰化基团，苯甲酰基团或 $C_1 - C_6$ 烷氧羰基，或者 T_1 和 T_2 连同一个脂肪族的或芳香族的醛或酮的羰基团上的碳原子形成一个不超过 13 个碳原子的环缩醛； R_2 是甲基、乙基、异丙基或另丁基。

8、按照权利要求 7 的步骤，其中产生的密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_4$ 烷基； R_3 是甲基、苯甲基、苯甲酰基、非取代或氟化丙酰基、乙酰基、甲氧羰基或乙氧羰基；而 R_2 ， R_4 ， T_2 和 T_3 是和权利要求 5 一样。

9、按照权利要求 1 的步骤，其中产生密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基； R_1 是氢；而 R_2 是甲基、乙基，异丙基或另丁基。

10、按照权利要求 9 的步骤，其中产生密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_6$ 烷基； R_1 是氢；而 R_2 是甲基、乙基，异丙基或另丁基。

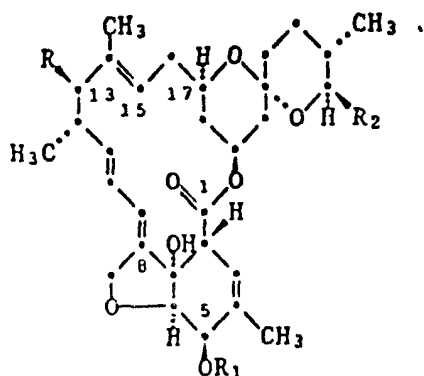
11、按照权利要求 10 的步骤，其中产生密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_4$ 烷基； R_1 是氢；而 R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

1 2、按照权利要求 1 1 的方法，其中产生密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，其中 R 是甲基，乙基，正丙基或异丙基；R₁ 是氢；而 R₂ 是甲基，乙基或异丙基。

1 3、按照权利要求 1 的步骤，其中产生密比霉素衍生物是结构式 I 的化合物，从下列一系列化合物中选出的：

- 1 3 β—正己基密比霉素 D，
- 1 3 β—甲基密比霉素 D，
- 1 3 β—乙基密比霉素 D，
- 1 3 β—正丙基密比霉素 A₄，
- 1 3 β—异丙基密比霉素 A₄，
- 1 3 β—甲基密比霉素 A₃，
- 1 3 β—乙基密比霉素 A₃，
- 1 3 β—甲基密比霉素 A₄，
- 1 3 β—乙基密比霉素 A₄，
- 1 3 β—异丁基密比霉素 A₄，
- 1 3 β—正丁基密比霉素 A₄，

1 4、作为控制动物和植物病害的方法，这方法包括结构式 I 化合物的杀虫有效量，应用于或给于动物，或应用于植物或所述害虫的位置，



其中

R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基；

R_1 是氢，甲硅烷基团或糖残基；

R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

1 5、按照权利要求 1 4 的方法，其中根据权利要求 2—1 1 中的任何一项应用的物质是结构式 I 的化合物。

1 6、按照权利要求 1 4 的方法，其中被控制的病害有动物外寄生物，内寄生物以及昆虫和植物病害的外寄生物和昆虫。

1 7、按照权利要求 1 6，其中内寄生物是热血动物中的内寄生物。

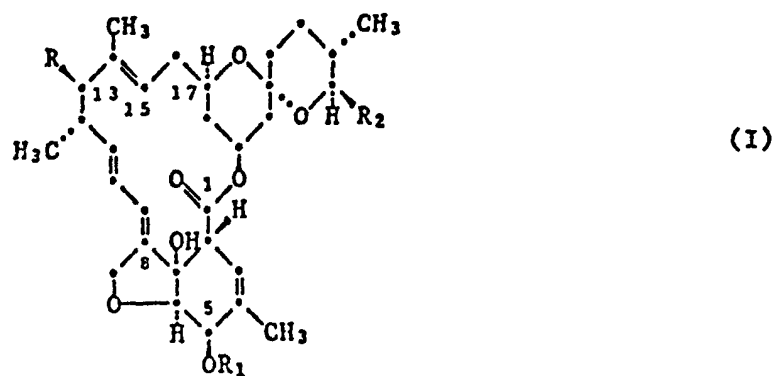
1 8、按照权利要求 1 7，其中内寄生物是线虫类。

1 3 β -烷基密比霉素衍生物用以控制动物和植物的寄生虫。

制备控制动物和植物寄生虫的 1 3 β
一烷基密比霉素衍生物的方法

本发明涉及到如下 I 结构式的 1 3 β —烷基密比霉素的各種新衍生物，以及他們的制备和在控制动物体内，外寄生虫及植物虫害虫方面的应用。

在本发明中的化合物是以通式 I 所表示的各种 1 3 β —烷基密比霉素



其中

R 代表 $C_1 - C_{10}$ 烷基；

R_1 代表氢，甲基烷基或糖的残基；

R_2 代表甲基，乙基，异丙基或另丁基。

结构 I 代表密比霉素衍生物，它含有一个 1 3 β —烷基，并在 5 位上带有一个游离 OH 基，或甲基烷基，或糖的残基，特别在与 O— R_1 键相对的邻位带有一个 OH 基的单糖、双糖或者三糖，邻位的 OH 基

反过来又有利于衍生物的形成。

根据所指出的碳原子数，烷基本身或烷基只作为其他取代剂的一部分，可以理解为下列这些基团：甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基等以及他们的异构物，例如异丙基，异丁基，特丁基，异戊基等。

合适的甲硅烷基 R_1 是基团 $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ ，其中 R_5 ， R_6 和 R_7 最好独立地各是 $C_1 - C_4$ 烷基，苯甲基或苯基中的任一基团，并形成如三甲基甲硅烷，三（特丁基）甲硅烷，二苯基—特丁基甲硅烷，二（异丙基）—甲基甲硅烷，三苯基甲硅烷等的某一种，特别是特丁基—二甲基甲硅烷。5—羟基也可作为苯甲基醚或甲氧乙氧甲基醚存在。

在本发明的范围内，一个糖残基以理解为是一个碳水化合物基团 $-A-(B)_k-(C)_m$ ，其中 A 是在 1' 一位结合的糖残基，并在它们的 2' 一位带有一个羟基或者是通过氧结合一个容易移去的基团，它的碳水化合物残基 A 还可以通过糖苷键和任何结构的第二个碳水化合物分子 B 和/或第三个碳水化合物分子 C 结合，每一个 k 和 m 是彼此独立的为 0 或 1。

结上面所指出的能在 2' 一位取代的糖的残基是以呋喃糖或吡喃糖的形式存在的举例如下：

单糖：葡萄糖，果糖，阿卓糖，甘露糖，山梨糖，古洛糖，艾杜糖，阿洛糖，半乳糖，核糖，阿拉伯糖，木糖，来苏糖，赤藓糖，蔗糖，地茶糖，塔罗糖，以及它们相应的衍生物，例如甲基葡萄糖，三甲基葡萄糖和四乙基葡萄糖，还有单乙酰基化或多乙酰基化的糖类；

双糖：乳糖，麦芽糖，纤维二糖，蜜二糖和龙胆二糖，以及它们

相应的衍生物。

结构式 I 中所指出的碳水化合物同样也包含这样一些糖类，它们含有额外的氨基，硫基，或是由二个相邻羟基和醛基或酮基形成的环状乙缩醛基。

结构式 I 化合物的 5 一位所连接的糖可以是 α 一端基异构体型式也可以是 β 型式。本发明同时包括了这两种结合类型。

糖残基的 2 一位上通过氧所结合的易移去基团举例如下：甲基，苯甲基，未取代的或卤代的 $C_1 - C_6$ 脂肪族酰基，苯甲酰基或 $C_1 - C_6$ 烷氧碳酰基。

在上述定义中，卤素最好是氟，氯或溴。

以下化合物适于和糖分子结合形成一个环状乙缩醛：简单的醛类如乙醛，丙炔醛，丁醛或苯甲醛，或酮类如苯乙酮，环戊酮，环己酮，环庚酮，茚酮，甲乙酮，特别是形成相应丙酮化合物的丙酮。

通过这个详细说明，可以认为 R_2 为另丁基的一些化合物也属于密比霉素衍生物这一类，尽管根据传统的分类法，它们并不属于这一类化合物，然而，按照美国专利 4 1 7 3 5 7 1 号，它们是从除虫菌素衍生物得到的。

结构式 I 的 R_1 是一个甲硅烷基或者糖残基的化合物，能用简单的方法如水解除去并转换成高度活泼的游离 5 一位羟基衍生物 ($R_1 = H$)，因而成为一个中间体。然而，这些化合物的生物效价并不受保护基团的真正影响。

在自然界存在的密比霉素中 ($R_1 = H$; $R_2 = CH_3$, C_2H_5 或异丙基)，1 3 一位的取代基 R 总是氢。然而，在除虫菌素中 1 3 一位是一个 $\alpha - L$ - 竹桃霉糖基 — $\alpha - L$ - 竹桃霉糖的基团，它是通

过氧桥以 α —构型和大环内酯结合的。此外，除虫菌素在结构上不同于密比霉素的地方还有：具有一个 2,3—羟基或 $\Delta^{2,2},^{2,3}$ 双键，以及经常有一个取代基 R_2 = 特丁基。水解除虫菌素的糖残基，很容易得到含有一个丙烯基的 1,3 α —羟基的相应除虫菌素配基。在本专利的除虫菌素衍生物中， $\Delta^{2,2},^{2,3}$ 双键总是以还原型出现的。

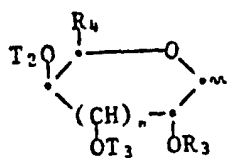
以下所列的具有结构式 I 的化合物族由于它们显著的杀寄生虫和杀昆虫活性而特别给以提出：

I a 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基； R_1 是 $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ 基团，其中 R_5, R_6, R_7 彼此独立地可以是 $C_1 - C_4$ 烷基，苯甲基或苯基；以及 R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

I b 族：I a 族中的部分化合物，其中 R 是 $C_1 - C_4$ 烷基； R_1 是三甲基硅烷，三（特丁基）硅烷，二苯基—特丁基硅烷，二（异丙基）甲基硅烷，三苯基硅烷或特丁基二甲基硅烷；以及 R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

I c 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基； R_1 是氢，硅烷基或 $-A-(B)_k-(C)_m$ 的碳水化合物基团，其中 A 是结合在 1' 一位的碳水化合物残基，在其 2' 一位可带有一个羟基或通过氧结合的易移去的基团，碳水化合物残基 A 还可以通过糖苷键与任何结构的第二个碳水化合物 B 和/或第三个分子 C 结合，每一个 k 和 m 彼此独立为 0 或 1； R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

I d 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基； R_1 是糖残基



包括它的位置异构体，其中 n 是 0 或 1， R_4 是氢，甲基或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{T}_1$ ，每一个 R_3 ， T_1 ， T_2 和 T_3 互相独立地可以是氢，甲基，苯甲基，未取代的或卤代的 C_1-C_6 脂肪族的酰基，苯甲酰基，或 C_1-C_6 烷氧羰基，或是 T_1 和 T_2 同脂肪族或芳香族醛或酮中的羰基碳原子一起，形成一个不超过 13 碳原子的环状乙缩醛； R_2 是甲基，乙基，异丙基或特丁基。

I e 族：I d 族中的一类化合物，其中 R 是 C_1-C_4 烷基； R_3 是甲基，苯甲基，苯甲酰，未取代的或氟代丙炔基，乙酰基，甲氧羰基或乙氧羰基； R_2 ， R_4 ， T_2 以及 T_3 与在 I d 族中所述相同。

I f 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是 C_1-C_{10} 烷基； R_1 是氢； R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。I f 族的化合物要特别提出的。

I g 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是 C_1-C_6 烷基； R_1 是氢； R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

I h 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是 C_1-C_4 烷基； R_1 是氢； R_2 是甲基，乙基，异丙基或另丁基。

I i 族：具有 I 式的化合物，其中 R 是甲基，乙基，正-丙基或异丙基； R_1 是氢； R_2 是甲基，乙基或异丙基。

特别要提出的具有结构式 I 的化合物有：

13 β -正-己基密比霉素 D，

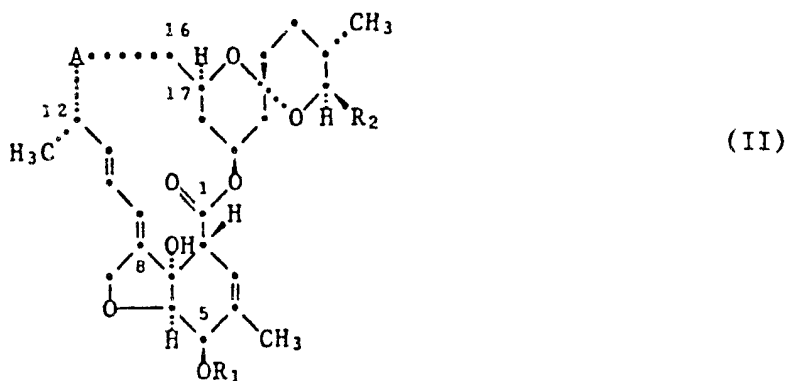
1 3 β — 甲基密比霉素 D,
 1 3 β — 乙基密比霉素 D,
 1 3 β — 正一丙基密比霉素 A₄ ,
 1 3 β — 异丙基密比霉素 A₄ ,
 1 3 β — 甲基密比霉素 A₃ ,
 1 3 β — 乙基密比霉素 A₃ ,
 1 3 β — 甲基密比霉素 A₄ ,
 1 3 β — 乙基密比霉素 A₄ ,
 1 3 β — 异丁基密比霉素 A₄ ,
 1 3 β — 正一丁基密比霉素 A₄ 。

本发明不仅包括具有结构式 I 的各种化合物, 还包括这些化合物的新制备过程。我们发现将在下面定义的结构式 II 烯丙基酯, 其中丙烯 O R₈ 基在分子的 1 5 — 一位上, 通过同分子式 A L (R)₃ 的三烷基铝化合物的反应, 结构式 II 烯丙基酯能转化为结构式 I 的化合物, 这样引入的取代基 R 就结构特异地占据着分子的 1 3 β 位, 并且只形成少量在 1 5 — 一位取代的付产物。R₈ 是酰基, 例如甲酰基, 乙酰基, 苯甲酰基, 乙氧羰基或 P (= O) (烷氧基)₂ 例如 P (= O) (O E t)₂ , 烷基磺酰基, 主要是低烷基磺酰基, 特别是甲磺酰基, 在某些情况下, 也可以四氢呋喃。

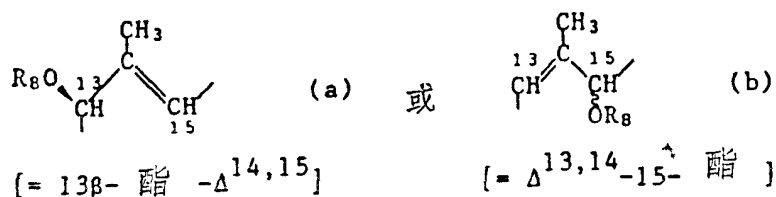
还发现含有一个 1 3 β — O R₈ 基团的结构式 II 化合物, 保留其 1 3 β — 一定位时, 可以转换成结构式 I 的化合物。因此利用本专利的方法可能有选择地把一个烷基 R 引到密比霉素衍生物或 1 3 — 脱氧 — 2 2, 2 3 — 双氢除虫菌素衍生物的 1 3 β — 一位, 以此得到高效的新杀寄生虫剂和杀昆虫剂, 这些新的杀虫剂也还可用来生成更新的密比

霉素衍生物。

因此，本发明还与制备结构式 I 化合物的方法有关，这个方法也包括处理结构式 II 的烯丙基酯



其中 A 是 a 或 b 基团中的一个



R₈ 是一个酰基，R₁ 是氢或最好是一个硅烷基，R₂ 和结构式 I 中的定义相同，有一个结构式 III 的三烷基铝化合物



其中 R 正如结构式 I 中所规定的，如想得到游离的 5-羟基化合物，可用水解除去硅烷基 R₁，为引进一个糖残基 R₁，可用结构式

I 的 5-羟基化合物同适合于引进该糖基团的糖衍生物进行反应。

这个过程一般在惰性溶剂中进行。合适的溶剂举例如下：醚类以及醚的化合物，如二烷基醚（二乙醚，二异丙醚，特基甲醚，二甲氧基乙烷，二氧杂环己烷，四氢呋喃，苯甲醚等）；卤代的碳氢化合物如氯苯，二氯甲烷，二氯乙烷等；或亚砷类如二甲基亚砷。芳香族或脂肪族的碳氢化合物如苯，甲苯，二甲苯，石油醚，石油类，环己酮等也可以考虑。在某些情况下全部反应或部分步骤在惰性气体（如氩，氮，氦等）和/或无水溶剂中进行将是有利的。在需要时，也可以从反应物中分离出中间产物，并在进一步反应前用传统的方法纯化，例如洗涤，消化，提取，重结晶，层析等。不过，这些反应步骤可以省略，只有和最终产物一致时采用。

适合于引入 1,3-β-烷基的三烷基铝的化合物是（C₁—C₁₀烷基）：铝化物，例如三甲基铝，三乙基铝，三异丁基铝，三己基铝等。反应通常在一 100℃ 到 +100℃ 的温度范围中进行，最好是在 -20℃ 到 +60℃ 的范围。在底物中或惰性溶剂，如己烷，甲苯或苯中，至少以结构式 II 化合物溶液的等克分子量，加入结构式 III 型的三烷基铝化合物。

当反应完成时，用稀酸如 1% 对甲苯磺酸的甲醇溶液或含水氢氟酸的乙腈溶液，去处理结构式 I 的化合物很容易除去甲硅烷的保护基团，温度范围从 -20℃ 到 +50℃，最好是 0℃ 到 +30℃，或用氟化吡啶的吡啶溶液去处理。

带有结合于 5-位氧原子的碳水化合物残基的结构式 I 化合物，其制备方法是 1,3-β-烷基密比霉素的非常活泼的 5-羟基同适当的碳水化合物分子的生成衍生物反应，按照糖化学中所采用的结合方法

来进行的，例如按照 Koenigs—Knorr 合成法，三氟甲烷磺酸银法，原酸酯方法，苯硫合成法或者 2-吡啶基-硫合成法。

A) 按照 Koenigs—Knorr 合成法或三氟甲烷磺酸银方法，结构式 I ($R_1 = OH$) 的 1,3-β-烷基密比霉素在银盐或汞盐作为缩合剂的情况下可以和需引入的糖基，即糖基团 A 或 $A-(B)_k-(C)_m$ 相结合，其中 A, B, C, k 和 m 如结构式 I 中所规定，除了氯或溴取代的 1-羟基外，温度范围 -30°C 到 +60°C，较好范围 -5°C 到 +30°C，所有的羟基都要避光保护。如果一个 $A-(B)_k-(C)_m$ 基团要加入到 5 位，那么所需要的碳水化合物可能逐步结合到 1,3-β-烷基密比霉素，或者说碳水化合物，最好作为预先形成的糖苷，可以一步反应就结合到 1,3-β-烷基密比霉素上。

适合的银盐是新鲜沉淀的 Ag_2O ，最好是 Ag_2CO_3 或 CF_3COOAg 。一个特别强调的银盐是三氟甲烷磺酸盐（三氟甲烷磺酸银 = CF_3SO_3Ag ），在它存在时甚至在 0°C 以下都会迅速进行糖甙反应。为了活化 1,3-β-烷基密比霉素的 5-羟基以及中和 CF_3COOH 或 CF_3COOH 的形成，只要把一个特胺（如三乙基胺，二异丙基乙胺，二氮二环十一烷等）加入反应溶液中。

保护基团可根据需要经温和的皂化（如 NH_3/CH_3OH ）而除去。这步要使用合适的溶剂，尤其是无水的惰性溶剂，象二氯甲烷、乙腈、苯、甲苯、硝基甲烷、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇、二甲醚、乙醚等，其中以乙醚的效果最佳。

以化学式 I 的 1,3-β-烷基密比霉素为基准，受保护的 1-氯碳水化合物或 1-溴碳水化合物的用量按等克分子计。但最好使用过量，

即等克分子用量的 1 · 5—3 倍。为获得令人满意的产率，反应需持续 5 到 72 小时。

用氰化汞，或氧化汞与氯化汞或与溴化汞混合物也可以代替银盐（Helferich 合成法）。

按照进一步的变化，碳水化合物的 OH 基必须作进一步的保护，通过最初把它的 1' 一位转变成 1' 一苯硫衍生物，再使此衍生物在绝对干燥的二氯甲烷（在分子筛存在下），在 +5 °C 至 -30 °C 的温度范围内，与 DAST（二乙基氨基硫三氯化物）进行反应，而使要以糖苷键结合的碳水化合物的 1' 一位的反应活性能够加以提高，结果产生 1' 一氟衍生物。与 Koenigs—Knorr 合成法使用的相应的 1' 一氯或 1' 一溴衍生物相比，上述碳水化合物反应物的 1' 一氟衍生物，在有 SnCl_2 和 AgClO_4 存在，于乙醚等干燥的惰性溶剂和惰性气体（氩气）中，更易与分子式 I 的 13 β —烷基密比霉素反应进行结合，反应的温度范围在 +5 °C 到 -30 °C，（q、V、J、Am、Soc、1984，106，pp、4189—4192）。

B）如果要在 1' 一位上活化的受保护的碳水化合物，在 0 °C 和氩气中，用干燥的二氯甲烷中的 2，2—二硫吡啶，转化成 1'—S—（2—吡啶）碳水化合物，则可以得到更好的反应，在以 $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$ 或 AgClO_4 作为缩合剂，在室温下以四氢呋喃为溶剂，然后上述活化的碳水化合物很容易与 13 β —烷基密比霉素的游离 5—OH 基进行反应，形成糖苷键（Q、V、J、Org、Chem，1983，48，pp 3489—3493）。

C）在有 AlCl_3 、 AlBr_3 、 SnCl_4 、 FeCl_2 、 BF_3 （以及特别是醚合物）等路易斯酸存在的条件下，也可与特别适

合于这类结合的经酰化的糖类形成糖苷键 (q、v、Chimia 21, 1967, pp. 537—538)。

D) 依据原酸酯方法, 也可将 13β -烷基密比霉素, 在低级醇的原酸酯存在下, 与其羟基已得到保护的要结合的糖进行反应, 而形成糖苷键, 所使用的原酸酯的醇组分之一是糖的反应物。

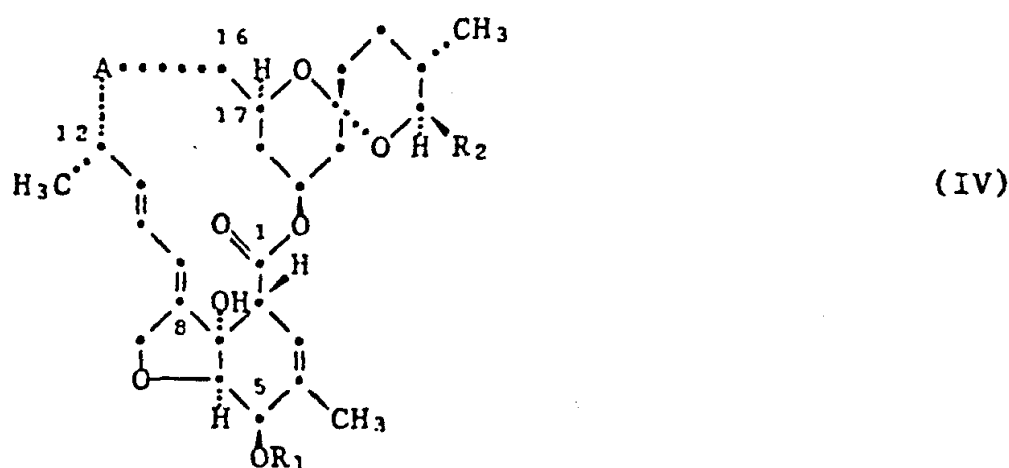
13β -烷基密比霉素衍生物的制备方法, (在结构式中 R_1 , R_2 , A, B, C, K 和 m 和结构式 I 相同), 狭义来讲包括分子式 I 的 13β -烷基-5 羟基密比霉素的反应。

a) 用碳水化合物 A 或 $A-(B)_k-(C)_m$ 导入, 其中 A, B, C, K 和 m 是与分子式 I 相同, 并且除了异头异构的 $1-OH$ 基团在 1 位上用氯或溴替代外, 在作为凝聚剂的银盐或汞盐存在下, 避光, 温度范围在 -30°C 到 $+60^\circ\text{C}$, 最好在 -5°C 到 $+30^\circ\text{C}$, 其它全部 OH 基团均被保护起来。

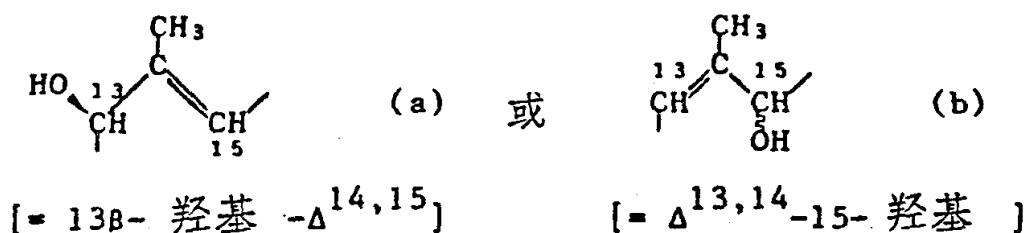
b) 或者用碳水化合物 A 或 $A-(B)_k-(C)_m$ 导入, 其中除异头异构的 $1-OH$ 基团在 1 位上用氟取代外, 在 $SnCl_2$ 和 $AgClO_4$ 作聚合剂存在下, 避光, 在 $+5^\circ\text{C}$ 到 $+30^\circ\text{C}$ 温度范围内。其它全部 OH 基均被保护起来。如有需要, 可温和地皂化羟基保护基团。

结构式 III 的三烷基铝化合物是通常知道的或能用已知代表性化合物的类似方法来制备。

化学式 II 的起始酯可从结构式 IV 相应的烯丙基醇来制备

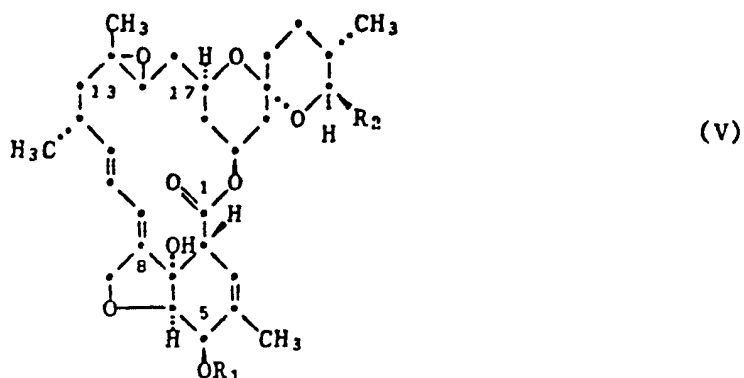


式中 A 是基团 a 或 b 中的一种



R_2 与结构式 I 一样, R_1 是氢或结构式 I 中所标出的甲硅烷基, 用文献中已知酰化的惯用方法, 即与酰基氯 ($R_3 \cdot \text{COCl}$) 或酸酐 ($R_3 \cdot \text{CO}$)₂ O 反应, 其中 R_3 是和分子式 II 相同, 在碱性条件下 (三乙胺, 吡啶, N—N—二甲基胺吡啶等), 在惰性溶剂中如以上提到的即二氯甲烷, 氯仿等, 温度范围 -20°C 到 100°C, 最好在 0°C 到 70°C。

结构式 I v b [= Δ^{13, 14}—15—羟基] 的化合物可用结构式 V 的 14, 15—环氧密比霉素与复合试剂 [NH_3]_m / [$\text{Al}(\text{乙基})_3$]_n 反应来获得,



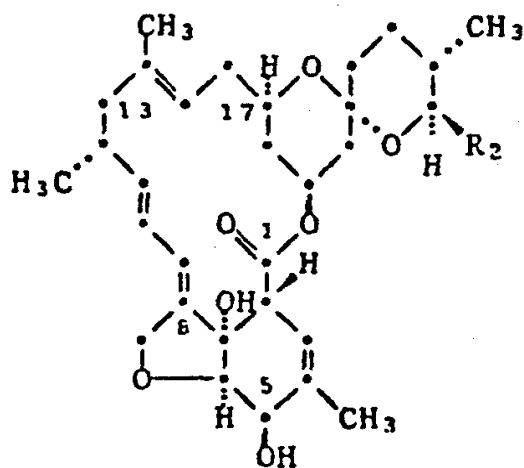
化学式 V 中的 R_1 和 R_2 与结构式 I 所定的一样，复合试剂中的 m 和 n 互相独立，可以是 1 或 2 或介于 1 与 2 之间的一个值，反应是在惰性干溶剂中，温度范围 -20°C 到 $+150^\circ\text{C}$ ，最好是 $+20^\circ\text{C}$ 到 $+80^\circ\text{C}$ 中进行。

优先用的惰性溶剂是脂族的和芳香族的烃，如苯、甲苯、二甲苯、石油醚；醚类如乙醚、特丁基甲醚、四氢呋喃、二噁烷和茴香醚。

在氮气或氩气等惰性气体中，此反应容易进行。

将叠氮化钠悬浮在规定的干燥溶剂或干燥溶剂的混合物中，在强酸溶液例如硫酸中（最好是油酸，以确保绝对干燥的反应条件）生成 HN_3 ，这种初生态叠氮酸（ HN_3 ）可以转化成 $[\text{NH}_3]_m / [\text{Al}(\text{Et})_3]_n$ 复合物。但溶液中应该应该已有 $\text{Al}(\text{Et})_3$ ，存在或立刻就加入。要反应的环氧化合物也可以先加在溶液中或在适当的时候才加入。

用来制备结构式 IV b 化合物的起始物 V，很容易用如下方法进行制备，从美国专利说明书 3950360 号所述，原先定名为“抗菌素 B-41-A”，后来称为“密比霉素 A”的化合物的环氧化



(VI)

R_2 = 甲基

密比霉素 A₃

R_2 = 乙基

密比霉素 A₄

R_2 = 异-丙基

密比霉素 D

R_2 = 另-丁基

1 3-脱氧-2 2, 2 3-双氢-C-

0 7 6-B 1 a-糖苷配基

作用：美国专利说明书 4 3 4 6 1 7 1 号所述，定名为“B-4 1-D”或“密比霉素 D”的化合物的环氧化作用，以及从美国专利说明书 4 1 7 3 5 7 1 号所述的结构式 VI 的 1 3-脱氧-2 2, 2 3-双氢除虫菌素 (R_2 = 另丁基) 的环氧化作用来制备。

环氧化作用是在溶剂相中进行，反应温度范围从 -1 0 °C 到 +2 0 °C，最好是从 -5 °C 到 +5 °C。

过乙酸、三氟过乙酸、过苯酸、氯过苯酸等种过酸适用于环氧化。

结构式 Na 的 1 3 β -羟- Δ 1 4, 1 5 化合物可把结构式 II b 的化合物 (其中 R_1 是保护基团) 与重铬酸吡啶鎓 [= (pyr)₂ Cr₂ O₇] 反应而制得。此反应是在二甲替甲酰胺中进行，反应的温度范围从 -1 0 °C 到 +6 0 °C。其后可根据需要用水解的方法去掉保护基团 R_1 。

用酰化或甲硅烷基化 5-羟基, 可制备出结构式 I 到 VI 的所有衍生物, 其中 R_1 有氢以外的含义 (R_1 = 羟基保护基)。使用化学式 $Y-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ 的硅烷可容易地进行甲硅烷基化, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 各为前面所指出的基团的一种, Y 是甲硅烷基的离去基团。是甲硅烷基离去基团 Y 如溴、氯、氰化物、叠氮化物、乙酰胺。三氟乙酸盐或磺酸 3-氟甲烷等。这种列举是没有任何限制的, 更多典型的甲硅烷基离去基团是行家们所熟悉的。

5-O-甲硅烷基化在无水介质中进行, 以惰性溶剂为宜, 最好在对质子有惰性的溶剂中进行。反应在温度 0°C 到 $+80^{\circ}\text{C}$ 可容易地进行, 最好在 $+10^{\circ}\text{C}$ 到 $+40^{\circ}\text{C}$ 。最好加上一种有机碱, 合适的碱为叔胺, 如三乙胺、三乙撑二胺、三唑, 最好加上吡啶咪唑或 1,8-二氮双杂环-[5·4·0]-11 碳-7-烯 (DBU)。

5-位上的这些甲硅烷基团 R_1 的去除, 受到用如芳基磺酸在醇溶液中选择性的温和水解 ($\rightarrow R=H$) 或按行家们熟悉的其他方法的影响。结构式 I 化合物制备所述过程在其各别步骤中, 构成本发明的对象。

本发明也与防治外寄生虫和内寄生虫以及有害昆虫的杀虫剂组成有关。这些杀虫剂的组成中含有结构式 I 的至少一种化合物作为有效成分, 同时还有常用的载体和 (或) 分散剂。

结构式 I 的各化合物最适宜于防治动植物的害虫, 包括动物外寄生虫。动物这些外寄生虫包括螨目的害虫, 特别是硬蜱科、刺皮螨科、疥螨科、痒螨科; 食毛目、蚤目、虱目 (例如血虱科) 等目; 双翅目, 特别是蝇科、丽蝇科、狂蝇科、虻科、虱蝇科、胃蝇科等科害虫。

结构式 I 的化合物在杀灭寄生在植物上的螨和昆虫有长效。当用

来防治螨目的珠形螨时，能有效地杀灭叶螨总科（叶螨属和金爪螨属的各个种）的卵、若虫及成虫。结构式 I 化合物也具有杀灭同翅目的吸吮式昆虫的极佳效果，特别是杀灭蚜科、飞虱科、叫蜢科、木虱科、蚧科、盾蚧科、瘿螨科（例如柑桔的锈螨）；半翅目、异翅目、綫翅目；还可杀灭鳞翅目、鞘翅目、双翅目、直翅目等目嚼食植物的害虫。

结构式 I 的化合物也适用于杀灭土壤害虫。

因而，结构式 I 的化合物有效地杀灭农作物中吸吮式和咀嚼式的所有发育阶段的害虫，如谷物、棉花、大米、玉米、大豆、马铃薯、蔬菜、水果、烟草、蛇麻花、柑桔、梨以及其他等。

化学式 I 的各化合物也有效地杀灭 *Meloidogyne*、异皮线虫、*Pratylenchus*、*Ditylenchus*、*Radolphus*、根螨及其他等种植物线虫。

此外结构式 I 的化合物可作用于肠虫，其中内寄生的线虫可造成动物和家禽严重的疾病例如引起绵羊、猪、山羊、牛、马、驴、犬、猫、豚鼠、笼鸟的疾病。表现此等病症的典型线虫为：血矛属、毛圆线虫属、奥斯脱线虫属、细颈线虫属、古柏线虫属、蛔虫属、仰口线虫属、结节线虫属、夏柏线虫属、鞭虫属、园线虫属、毛线虫属、网尾线虫属、毛细线虫属、异刺线虫属、弓蛔虫属、蛔亚目、尖尾线虫属（蛲虫）、钩虫属、美洲板口线虫属、毒蛔虫属和付蛔虫属等。结构式 I 的化合物的突出优点是它们对那些抗苯并咪唑类杀虫剂的寄生虫具有杀灭活性。

细颈线虫属、古柏线虫属、结节线虫属的某些种侵害寄生动物的肠道，而血矛和奥斯脱线虫的一些种却寄生在胃，网尾线虫属的一些种则寄生在肺组织中。丝虫科和腹腔丝虫科的寄生虫存在于内脏细胞

组织和器官内，例如在心脏、血管、淋巴管及皮下组织内。在这方面特别要提到犬的心蠕虫—犬恶丝虫。结构式 I 的化合物对这些寄生虫效果极佳。

结构式 I 的化合物也适用于防治人的致病寄生虫，其中可以提到作为典型代表的存在于消化道的一些种，如：钩虫属、板口线虫属、蛔虫属、类园线虫属、毛线虫属、毛细线虫属、鞭虫属、绕虫属。本发明的各化合物下列各种寄生虫也是有效的：吴策线虫属、*Brugia*、盘尾属以及存在于血液、组织和各种器官中的丝虫科的罗阿丝虫；此外，对于专门侵害肠胃道的龙线虫属和类园线虫属及毛线虫属一些种的寄生虫也是有作用的。

结构式 I 的化合物可以未加修饰的原形来使用，或最好与配方技术中常规使用的佐药一起应用，固而按现有的方式可调配成：可乳化的浓缩物，直接喷可撒、可稀释的溶液，稀乳剂、可湿性粉、可溶性粉、粉末、颗粒以及包在高聚物中的胶囊等形式。依成分的性质，可根据使用的意图和周围环境，选择应用方法，如用喷雾、雾化、喷粉、撒放或倾倒等。

结构式 I 的化合物用于温血动物的给药率为每公斤体重 0.01 到 10 毫克，施用于围篱的作物种植区、猪厩、畜舍及其他建筑物的用量为每公顷 10 克到 1000 克。

含有结构式 I 化合物有效成分的制剂或混合物的配方，可按现有方式配制，例如把有效成份与增充剂均匀混合和（或者）研磨，所用的增充剂有溶剂、固相载体，有时用表面活性剂。

适用的溶剂为：芳香烃，最好是含 8 到 12 个碳原子的馏份，如二甲苯混合物或取代的苯；酞酸二丁酯或酞酸二辛酯等酞酸酯；环己

烷或石蜡等脂肪烃；醇类和乙二醇类以及它们的醚和酯，例如乙醇、聚乙二醇、聚乙二醇单甲醚或聚乙二醇单乙醚；环己酮等类的酮，强极性溶剂，如N-甲基-2-吡咯烷、二甲亚砜或二甲替甲酰胺；以及植物油或环氧化植物油，如环氧化椰子油或环氧化大豆油；或者水。

用于粉尘和可分散粉末的固相载体通常是天然矿物填充物，如方解石、滑石、高岭土、蒙脱石或美国活性白土。为改善物理性能，也可加入极细的硅酸或吸附高聚物。适用的成粒吸附载体应是多孔型的，例如浮石、碎砖、海泡石、膨润土；适用的非吸附载体材料有方解石或砂。此外，也可采用有机或无机的许多种预制颗粒材料，特别是白云石或粉碎的植物残渣。

按配制的有效成份的性质，合适的表面活性化合物是具有良好的乳化和分散和可湿性能的非离子型、阳离子型和（或）阴离子型表面活性剂。“表面活性剂”这一词也被理解为包括表面活性剂的混合物。

适用的表面活性剂可以是水溶性皂和水溶性化学合成的表面活性化合物。

适用的皂是取代的或未取代的高级脂肪酸（ $C_{10}-C_{22}$ ）的碱金属盐，碱土金属盐或者铵盐，例如，油酸的，硬脂肪酸的，或来自如椰子油或牛油的天然脂肪酸混合物的钠盐及钾盐。更加合适的表面活性剂还有脂肪酸的甲基牛磺酸盐。

但更常用的是合成表面活性剂，特别是脂肪酸磺酸盐、脂肪酸硫酸盐、磺化苯并咪唑或烷基芳香基磺酸盐。

脂肪酸磺酸盐或硫酸盐通常以碱金属盐、碱土金属盐、取代或未取代的铵盐形式存在，并含有 C_8-C_{22} 烷基团，这也包括酰基团的烷基部分，例如廿四烷磺酸及十二烷基硫酸钠盐或钙盐，或者得自天

然脂肪酸的混合脂肪醇硫酸的钠盐或钙盐。这些化合物也包括脂肪醇/乙烯氧化物加合物的硫酸酯盐和磺酸盐。最好磺化苯并咪唑衍生物含有2个磺酸基和有8到22个碳原子的一个脂肪酸根。烷芳基磺酸盐例举有十二烷基苯磺酸及二丁基萘磺酸的钠盐、钙盐或三乙醇胺盐，或者萘磺酸与甲醛的缩合产物的钠盐、钙盐或三乙醇胺盐。相应的磷酸盐或磷脂也是适用的，例如，p-壬基酚磷酸酯盐。与4到14个克分子环氧乙烷加成物的磷酸酯盐。

在配制中常用的表面活性剂在“McCutcheon洗涤剂 and 表面活性剂年鉴”一书中(MC Publishing Corp. Ridgewood, New Jersey, 1982)已作叙述。

杀虫剂的组成中通常含有0.01%到95%的结构式I化合物，最好含0.1%到80%；还有5%到99.99%的固态或液态辅料；0到25%的表面活性剂，最好含0.1%到25%。

商品最好配成浓缩液，但最终应用者一般要用配成1—10,000 P P m的稀释液。

因而，本发明也涉及到杀虫剂的组分，它包括结构式I的至少一种化合物作为有效成分，还有常规的载体和(或者)分散剂。

组份还包括更多的成分如：稳定剂、抗泡剂、粘度调节剂、胶粘剂、增粘剂以及肥沃剂或有特殊作用的其它活性组分。

预备例子

起始原料和中间体的制备：

例S 1 14, 15—环氧密比霉素D(结构式V)的制备

5毫升含170毫克氯过苯甲酸的二氯甲烷溶液，用冰冷却的情况下加到5毫升含550毫克密比霉素D的二氯甲烷溶液中。在0—

5℃搅拌1小时，再加入170毫克氧化剂，并连续搅拌30分钟。反应完全后，这溶液倒入冰冷却的亚硫酸钠溶液中，用醋酸乙酯抽提。合并提取液，用水洗一次，干燥，真空浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化（用20：15正己烷和醋酸乙酯混合液来洗脱），得到450毫克无定形粉，白色的14，15-环氧密比霉素D。

例S2：15-羟- Δ^13 ，14-密比霉素D（结构式Nb）的制备

9.5毫升含6.96%叠氮酸（0.41克；9.53毫克分子）的乙醚溶液，在-20℃加到8.5毫升含2.1毫升（1.75克；15.3毫克分子）三乙基铝的无水乙醚溶液中。反应混合物在-10℃加入到1.8克（3.15毫克分子）14，15-环氧密比霉素D（大体上）。接着的反应是强烈的放热反应。在室温1小时后，加入4毫升无水乙醚，并强烈的搅拌凝胶状的反应混合物。4小时后，这反应混合物如例S1所述的那样操作。通过70克硅胶层析（用10：1的CH₂Cl₂和丙酮混合液洗脱），得到200毫克（10%）14-叠氮基-15-羟密比霉素D⁺和820毫克（45%）15-羟- Δ^13 ，14-密比霉素D；熔点151—153℃（在甲醇中重结晶）。

例S3：5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-14，15-环氧密比霉素D（分子式V）的制备。

4毫升含2.21克（3.86毫克分子）14，15-环氧密比霉素D，757毫克（5.02毫克分子）特丁基二甲氯硅烷和含342毫克（5.02毫克分子）咪唑的二甲基甲酰胺溶液，在室温搅拌90分钟。而后加入80毫升乙醚，这混合液通过20克硅胶过

滤，滤液浓缩得2·65克(100%)5-氧-特丁基二甲硅烷基-14, 15-环氧密比霉素D。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 溶剂 CDCl_3 , δ 值基于 $\text{Si}(\text{CH}_3)_4 = \text{TMS}$)

0·12 ppm (强) $(\text{CH}_3)_2\text{Si}-\text{O}-$;

0·92 ppm (强) $(t-\text{C}_4\text{H}_9)\text{Si}-\text{O}-$;

1·23 ppm (宽、强) $(\text{C}_{14}\text{CH}_3$, 即在14位 CH_3 基团的信号);

2·56 ppm (d; $J = 9\text{ Hz}$) $(\text{C}_{15}\text{H}$, 即15位质子的信号);

在相同的操作之后, 用三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸盐反应能制备5-氧-三甲硅烷基14, 15-环氧密比霉素D (熔点92—97°C)。

例S4 5-氧-特丁基二甲硅烷基-15-羟- $\Delta^{13, 14}$ -密比霉素D (结构式Nb)

用叠氮酸/三乙基铝复合试剂液 (由7毫升无水四氢呋喃中溶解4·97毫升三乙基铝配成和9·15 ml 2·39克分子浓度 NH_3 (21·9克分子) 的无水乙醚溶液) 在氩气下, 加到20毫升含5·0克 (7·29毫克分子) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-14, 15-环氧密比霉素D的无水四氢呋喃溶液中, 混合液加热回馏15小时。然后在室温下, 加入250毫升乙醚、2毫升甲醇, 最后加入10克 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 和10克硅藻土的混合液。混合液过滤, 滤液浓缩, 粗品通过160克硅胶层析 (用含0—30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱), 得2·37克 (47%) 5-氧-特丁

基二甲甲硅烷基—15—羟— $\Delta^{13,14}$ —密比霉素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; $J_1=11\text{ Hz}$; $J_2=4\text{ Hz}$) (C_{15}H) ;

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

另外得到109毫克(2%)13 β —叠氮—5—氧—特丁基二甲基甲硅烷密比霉素D。

例S5 14, 15—环氧密比霉素A₄ ($\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$)

(结构式V)的制备。

70毫升含2.43克(14.08毫克分子)间—氯过苯甲酸的二氯甲烷溶液,在室温下,滴加到在140毫升二氯甲烷和120毫升0.5M NaHCO_3 中含有5.7克(10.5毫克分子)密比霉素A₄的溶液中,室温下强烈搅拌1小时,然后用300毫升二氯甲烷稀释。有机相用 NaHCO_3 水溶液洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥、浓缩,得到5.7克环氧化物粗品。

例S6 5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基— $\Delta^{14,15}$ —环氧密比霉素A₄ (结构式V)的制备

5.7克14, 15—环氧密比霉素A₄溶于10毫升无水二甲基甲酰胺中。而后在室温下加入0.63克(9.16毫克分子)咪唑和1.4克(9.34毫克分子)特丁基二甲氯甲硅烷。混合液在室温搅拌1小时,并通过150克硅胶层析(用4:1的己烷和乙醚混合液洗脱),得2.84克甲硅烷基化的环氧衍生物(密比霉素A₄的理论值的40%)。

例S7 5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基—15—羟— $\Delta^{13,14}$

一密比霉素A₄ (结构式Nb)的制备

叠氮酸/三乙基铝复合试剂配制如下:

2.8 ml (12.2毫克分子)三乙基铝在4 ml 无水四氢呋喃的溶液中,在-20℃左右及氩气存在的条件下,缓慢地加入5.28 ml (20.4毫克分子)10%叠氮酸(HN₃)的无水乙醚溶液。在氩气条件下,再在这种溶液中加入2.84克(4.25毫克分子)的上述例S6中所得的化合物,这样得到的混合液回流加热4小时。然后在室温下加入500 ml 乙醚、10克Na₂SO₄·10H₂O和10克硅藻土。混合液过滤,滤液进行浓缩。粗产品经过100克硅胶层析(用7:2的己烷和乙醚混合液洗脱),得到1.72克标题所示的化合物(理论值的60%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; TMS):

1.59 ppm (宽, 强) (C₁₄CH₃); 4.05 ppm (宽, 强) (C₁₅H); 5.15 ppm (d; J=6 Hz) (C₁₃H)

另外得到0.1克13β-叠氮基-5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基密比霉素A₄。

例S8 15-羟-△^{13,14}-密比霉素A₄ (结构式Nb)的制备

用1毫升1%对甲苯磺酸的甲醇溶液水解5毫克例S7标题所示化合物,在乙醚中用5%碳酸氢钠溶液处理,得到标题所示的化合物。

例S9 14,15-环氧密比霉素A₃ (R₂=CH₃) (结构式V)的制备。

按照例S1所述步骤,5 ml 二氯甲烷中的220毫克密比霉素

A₃ 溶液和 5 ml 二氯甲烷中的 75 毫克氯过苯甲酸溶液，在 -2℃ 至 5℃ 反应 1.5 小时，而后通过一个硅胶柱纯化，得到 190 毫克 14, 15-环氧密比霉素 A₃。

例 S 10 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-14, 15-环氧密比霉素 A₃ (结构式 V) 的制备。

按照例 S 3 的步骤，190 毫克 14, 15-环氧密比霉素 A₃ 和 120 毫克特丁基二甲基氯甲硅烷在咪唑中反应，得 217 毫克标题所示的化合物，

例 S 11 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-羟- Δ^1 3, 14-密比霉素 A₃ (结构式 N b) 的制备。

按照例 S 7 的环氧裂解，从 210 毫克 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-14, 15-环氧密比霉素 A₃，在无水乙醚中用复合试剂 H N₃ / Et₃ Al，在氩气下反应，得 203 毫克标题所示的化合物，而后纯化。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃; TMS) :

1.58 ppm (宽, 强) (C₁₄CH₃) ; 4.05 ppm (宽, 强) (C₁₅H) ; 5.15 ppm (d; J = 6 Hz) (C₁₃H)。

例 S 12 15-羟- Δ^1 3, 14-密比霉素 A₃ (结构式 N b) 的制备

按照例 S 1 所述的步骤，新配制的 H N₃ / Al (C₂H₅)₃ 试剂在 -10℃ 滴加到 7 毫升含 830 毫克 (3.05 毫克分子) 14, 15-环氧密比霉素 A₃ 的无水乙醚溶液中。反应后得到 385 毫克 15-羟- Δ^1 3, 14-密比霉素 A₃ 和 92 毫克 14

—叠氮基—15—羟—密比霉素A₃。

例S13 13—脱氧—14, 15—环氧—22, 23双氢除虫菌素—Bla—糖苷配基 (R₂ = 另一—C₄H₉) (结构式V)

按照例S5中所述的步骤, 从520毫克13—脱氧—22, 23—双氢除虫菌素—Bla—糖苷配基 [Tetrahedron Letter Vol. 24, No. 48, pp. 5333—5336 (1983)] 和20毫升二氯甲烷中的210毫克间—氯过苯甲酸反应, 得510毫克标题所示的化合物。

例S14 5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基—13—脱氧—14, 15—环氧—22, 23—双氢除虫菌素—Bla—糖苷配基 (结构式V) 的制备

按照例S6所述的步骤, 在5毫升含25毫克咪唑的无水二甲基甲酰胺溶液中, 从220毫克例S13标题所示的化合物和55毫克特丁基二甲基二氯甲硅烷, 反应得到108毫克本标题所示化合物。

例S15 13—脱氧—15—羟— $\Delta^{13, 14}$ —22, 23—双氢除虫菌素—Bla—糖苷配基 (结构式Nb) 的制备

按照例S2所述的步骤, 220毫克例S14标题所示的化合物, 与总共16ml含有320毫克Al(C₂H₅)₃和110毫克6·96%叠氮酸在无水乙醚中组成的复合试剂进行反应, 得到112毫克本标题所示的化合物, 另外还得到13—脱氧—14—叠氮基—15—羟—22, 23—双氢除虫菌素—Bla—糖苷配基。

例S16

a) 5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基—13 β —羟基密比霉素D和13 β —羟基密比霉素D (结构式Na),

3毫升含286毫克(0.41毫克分子)5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-羟- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素D和209毫克(0.56毫克分子)二铬酸吡啶(PDC)的二甲基甲酰胺溶液,在室温搅拌30分钟。而后加入1毫升异丙醇,而这混合液搅拌5分钟后用50毫升乙醚稀释。再10分钟后,这混合液通过硅胶过滤,滤液浓缩。粗品通过20克硅胶层析(用1:2的乙醚和己烷混合液洗脱),得165毫克(57%)5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -羟基密比霉素D。

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

1.59 ppm (宽, 强) (C_{14}CH_3)

3.70 ppm (d; $J=10\text{Hz}$) (C_{13}H)

这样得到的化合物105毫克(0.153毫克分子)室温中在1毫升含1%对甲苯磺酸的甲醇溶液里搅拌1小时。混合液用20毫升乙醚稀释,通过硅胶过滤,滤液浓缩。残余物通过10克硅胶层析(用1:4的丙酮和二氯甲烷混合液洗脱),得到73毫克(83%)13 β -羟基密比霉素D。

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

1.58 ppm (宽, 强) (C_{14}CH_3)

3.71 ppm (d; $J=10\text{Hz}$) (C_{13}H)

b) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -羟基密比霉素A₄的制备

通过类似于a)中所述的步骤,但是从5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-羟- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素A₄开始,得到具有下列物理数据的本标题所示化合物。

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

3.05 ppm (t; $J=9\text{ Hz}$) (C_{25}H)

3.71 ppm (dd; $J=3$ 和 10 Hz) (C_{13}H)

质谱 (场解析) m/e : 672 (M^+ ; $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}$)

例 S 17

a) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -乙酰氧基密比霉素 D 的制备

200 毫克 (0.29 毫克分子) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -羟基密比霉素 D 与 1 毫升吡啶, 在 2 毫升醋酐中, 室温下搅拌 2 小时。在乙醚中处理得 212 毫克 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -乙酰氧基密比霉素 D 的无定形粉。

b) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -乙酰氧基密比霉素 A₄ 的制备。

用与 a) 中所述类似的步骤, 但从 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -羟基密比霉素 A₄ 开始。得到下列的物理数据的标题所示化合物:

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz; CDCl_3 ; TMS) :

1.53 ppm (强) (C_{14}CH_3)

2.03 ppm (强) (CH_3COO)

4.94 ppm (d; $J=10\text{ Hz}$) (C_{13}H)

质谱 (场解析) m/e : 714 (M^+ ; $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_9\text{Si}$)

例 S 18

a) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-乙酰氧基- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素 D 的制备。

627毫克(0.914毫克分子)5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-羟- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素D在2毫升醋酐和2毫升吡啶中室温搅拌半小时。在乙醚中用5%NaHCO₃水溶液,而后用1M盐酸处理,通过硅胶过滤得624毫克(94%)5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-乙酰氧基- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素D。

¹H-NMR(300MHz;CDCl₃;TMS):

1.58ppm(宽,强)(C₁₄H₃)

1.79ppm(宽,强)(C₄H₃)

2.02ppm(强)(CH₃COO)

5.12-5.26ppm(中等)(C₁₀H;C₁₃H;C₁₅H)

b) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-乙酰氧基- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素A₄的制备

按a)中所述的步骤,但起始物用5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-羟- $\Delta^{13,14}$ -密比霉素A₄,得到具有下列物理数据的本标题所示化合物:

¹H-NMR(250MHz;CDCl₃;TMS):

1.59ppm(强)(C₁₄H₃)

2.03ppm(强)(CH₃COO)

3.02ppm(t;J=8Hz)(C₂₅H)

3.88ppm(d;J=6Hz)(C₆H)

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

c) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-乙酰氧基-

$\triangle 13, 14$ —密比霉素A₄。

按与a)和b)完全类似的步骤制备标题所示的化合物,但起始用5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基—15—羟— $\triangle 13, 14$ —密比霉素A₃。

结构式I的最后产物的制备:

例P1 13 β —甲基密比霉素D的制备

在氩气和0°C条件下,1.2毫升17%三甲基铝的甲苯溶液,搅拌滴加到2毫升含203毫克(0.28毫克分子)5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基—15—乙酰氧基— $\triangle 13, 14$ —密比霉素D的二氯甲烷溶液中。这溶液在室温下搅拌2小时,然后滴加0.3毫升甲醇,混合液用乙醚稀释,加硅藻土搅拌。通过硅胶(用乙醚洗脱)过滤,得177毫克5—氧—特丁基二甲基甲硅烷基—13 β —甲基密比霉素D。

这物质溶于0.5毫升二氯甲烷中,室温下在1毫升40%HF的乙腈(5:95)溶液中搅拌1小时。混合液在乙醚中处理,并通过硅胶过滤。粗品(154毫克)经高压液相层析(SiO₂; 0.5%甲醇的二氯甲烷溶液;50巴压力)得到154mg (57%)13 β —甲基密比霉素D。

¹H—NMR (300MHz; CDCl₃; TMS):

1.01 ppm (d, J=6.7Hz) (C₁₃CH₃)

5.03 ppm (dd; J=10.5和4.6Hz) (C₁₅H)

质谱m/e: 570 (M⁺; C₃₄H₅₀O₇), 442, 292, 273, 262, 210, 209, 181, 163, 152, 151。

例 P 2 :

a) 13 β -乙基密比霉素 D 和 15-乙基- $\Delta^{13, 14}$ -密比霉素 D 的制备

在氩气和 0 $^{\circ}$ C 条件下, 0.75 毫升 (0.63 克; 5.5 毫克分子) 三乙基铝搅拌滴加到 2 毫升含 340 毫克 (0.47 毫克分子) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-15-乙酰氧基- $\Delta^{13, 14}$ -密比霉素 D 的二氯甲烷中。这溶液在室温搅拌 1 小时后用乙醚稀释。加入硅藻土/ $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 搅拌 1 小时。通过硅胶 (用乙醚洗脱) 过滤, 得到 258 mg 溶于 0.5 ml 二氯甲烷的混合物。这溶液在室温下在 1 ml 含 4% HF 水溶液的乙腈溶液 (5:95) 中搅拌 1 小时。用乙醚处理, 硅胶过滤 (用乙醚洗脱) 粗品 (183 毫克) 经高压溶相层析 (反相: 水/甲醇 1:9; 50 毫巴压力, 得 88 毫克 (32%) 13 β -乙基密比霉素 D。

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

0.73 ppm (t, $J=7.2\text{ Hz}$) ($\text{C}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_3$)

5.03 ppm (dd; $J=10.5$ 和 4.4 Hz) (C_{15}H)

质谱 m/e : 584 (M^+ ; $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$), 456, 287, 276, 210, 209, 181, 163, 151。

和 57 毫克 (21%) 15-乙基- $\Delta^{13, 14}$ -密比霉素 D

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

3.03 ppm (中等) (C_{12}H)

4.93 ppm (dd; $J=8.7$ 和 1.2 Hz) (C_{13}H)

质谱 m/e : 584 (M^+ ; $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$), 456, 438, 277, 276, 206, 181, 171, 163, 151, 150, 149。

按照类似于P 2 a 的步骤, 与相应的三烷基化合物进行反应, 得到在P 2 b 至P 2 h 所示结构式 I 的下列密比霉素。

P 2 b) 1 3 β -甲基密比霉素 A₄

¹H-NMR (2 5 0 MHz ; C D C l₃ ; T M S) :

3 . 0 7 p p m (d t , J = 1 2 和 1 0 H z) (C₂₅H)

5 . 0 5 p p m (d d ; J = 1 0 和 5 H z) (C₁₅H)

质谱 (场解析) m / e : 5 5 6 (M⁺ ; C₃₃H₄₈O₇) 。

P 2 c) 1 3 β -乙基密比霉素 A₄

¹H-NMR (2 5 0 MHz ; C D C l₃ ; T M S) :

3 . 0 3 p p m (宽 t ; J = 1 0 H z) (C₂₅H)

5 . 0 2 p p m (d d ; J = 1 0 和 7 H z) (C₁₅H)

质谱 (场解析) m / e : 5 7 0 (M⁺ ; C₃₄H₅₀O₇)

P 2 d) 1 3 β -正-己基密比霉素 D

¹H-NMR (2 5 0 MHz ; C D C l₃ ; T M S)

3 . 0 8 p p m (d ; J = 8 H z) (C₂₅H)

5 . 0 0 p p m (宽 t ; J = 8 H z) (C₁₅H)

质谱 (场解析) m / e : 6 4 0 (M⁺ ; C₃₉H₆₀O₇) 。

P 2 e) 1 3 β -正丁基密比霉素 A₄

¹H-NMR (2 5 0 MHz ; C D C l₃ ; T M S) :

3 . 0 3 p p m (宽 t ; J = 1 0 H z) (C₂₅H)

5 . 0 2 p p m (宽 t ; J = 1 0 H z) (C₁₅H)

质谱 (场解析) m / e : 5 9 8 (M⁺ ; C₃₆H₅₄O₇) 。

P 2 f) 1 3 β -异丁基密比霉素 A₄

¹H-NMR (2 5 0 MHz ; C D C l₃ ; T M S) :

3.09 ppm (宽t; $J = 10 \text{ Hz}$) (C_{25}H)

5.05 ppm (dd; $J = 10$ 和 7 Hz) (C_{15}H)

质谱 (场解析) m/e : 598 (M^+ ; $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_7$)。

P 2 g) 13 β -甲基密比霉素A₃

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

3.27 ppm (中等) (C_{25}H)

5.06 ppm (dd; $J = 10$ 和 6 Hz) (C_{15}H)

质谱 (场解析) m/e : 542 (M^+ ; $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_7$)。

P 2 h) 13 β -乙基密比霉素A₃

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

3.25 ppm (中等) (C_{25}H)

5.06 ppm (dd; $J = 10$ 和 6 Hz) (C_{15}H)

质谱 (场解析) m/e : 556 (M^+ ; $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_7$)

例 P 3: 从 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -乙酰氧基密比霉素 D 制备 13 β -甲基密比霉素。

在氩气和 0°C 条件下, 17% 三甲基铝的甲苯溶液, 搅拌滴加到 0.5 毫升含 14 毫克 (0.019 毫克分子) 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -乙酰氧基密比霉素 D 的二氯甲烷溶液中。这溶液在 5°C 搅拌过夜。象 P 1 指出的处理步骤得 10 毫克 5-氧-特丁基二甲基甲硅烷基-13 β -甲基密比霉素 D。这物质溶于 0.5 毫升二氯甲烷中, 在室温下加到 1 ml 以 5:95 比例含 40% HF 水溶液的乙腈溶液中, 搅拌 1 小时。这混合液用乙醚处理, 通过硅胶过滤得 8 毫克 13 β -甲基密比霉素 D。

例 P 4 13 β -甲基-5-氧-(2, 3, 4, 6-四氧-乙

酰—1—氧—葡萄糖吡喃基)密比霉素A₄的制备

185毫升(0.72毫克分子)三氟甲烷磺酸银在室温加到30毫升含49毫克(0.088毫克分子)13β—甲基密比霉素A₄, 300毫克(0.72毫克分子)1—溴—2, 3, 4—6—四氧—乙酰半乳糖和140毫克(1.1毫克分子)二异丙基乙胺的无水乙醚中。避光搅拌15小时后过滤出米色沉淀物。过滤物用100毫升乙醚稀释, 用15毫升1N NaHCO₃水溶液洗二次, 最后用15毫升水洗二次。在Na₂SO₄上干燥后浓缩, 并通过硅胶纯化(用7:1二氯甲烷和乙醚混合液洗脱)。冷冻干燥得74毫克(95%的理论值)白色无定形粉。

¹H—NMR (250MHz; CDCl₃; TMS):

3.10 ppm (宽t; J=10Hz) (C₂H)

2.08 ppm (强) (4CH₃; COO)

质谱(场解析): m/e 886 (M⁺; C₄₇H₆₆O₁₆)

例P5: 13β—甲基—5—氧—特(2, 3, 4, 6—四氧—乙酰—1—氧—半乳糖吡喃基)密比霉素A₄的制备:

185毫克(0.72毫克分子)三氟甲烷磺酸银在室温加到50毫升含50毫克(0.088毫克分子)13β—甲基密比霉素A₄, 300毫克(0.72毫克分子)1—溴—2, 3, 4, 6—四氧—乙酰半乳糖和140毫克(1.1毫克分子)二异丙胺的无水乙醚中。混合液避光搅拌20小时, 过滤后得到几乎是无色的沉淀。过滤物用乙醚稀释, 用15毫升1N NaHCO₃洗二次, 最后用15毫升水洗二次。在Na₂SO₄上干燥, 溶液浓缩, 并在硅胶上纯化(用7:1的二氯甲烷和乙醚混合液洗脱)。冷冻干燥得77毫

克 (95% 的理论值) 白色无定形粉末。

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

3.10 ppm (dt ; $J=2$ 和 10 Hz)

2.05 ppm (强) (3 CH_3 , COO)

2.10 ppm (强) (1 CH_3 , COO)

质谱 (场解析) : m/e 886 (M^+ ; $\text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{O}_{16}$)

以下结构式 I 的各种化合物是用上述类似步骤制备的。但并不限于下表所列。

表 1 结构式 I 化合物典型的代表, 其中 R_1 是氢

化合物	R_2	R
1.1	CH ₃	CH ₃
1.2	CH ₃	C ₂ H ₅
1.3	CH ₃	C ₃ H ₇ - 正
1.4	CH ₃	C ₃ H ₇ - 异
1.5	CH ₃	C ₄ H ₉ - 正
1.6	CH ₃	C ₄ H ₉ - 仲
1.7	CH ₃	C ₄ H ₉ - 异
1.8	CH ₃	C ₅ H ₁₁ - 正
1.9	CH ₃	C ₆ H ₁₃ - 正
1.10	CH ₃	C ₇ H ₁₅ - 正
1.11	CH ₃	C ₈ H ₁₇ - 正
1.12	CH ₃	C ₉ H ₁₉ - 正
1.13	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁ - 正
1.14	C ₂ H ₅	CH ₃
1.15	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
1.16	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ - 异
1.17	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ - 正
1.18	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ - 仲
1.19	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ - 异
1.20	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁ - 正
1.21	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃ - 正
1.22	C ₃ H ₇ - 异	CH ₃
1.23	C ₃ H ₇ - 异	C ₂ H ₅
1.24	C ₃ H ₇ - 异	C ₃ H ₇ - 正
1.25	C ₃ H ₇ - 异	C ₃ H ₇ - 异
1.26	C ₃ H ₇ - 异	C ₄ H ₉ - 正
1.27	C ₃ H ₇ - 异	C ₄ H ₉ - 仲
1.28	C ₃ H ₇ - 异	C ₄ H ₉ - 异
1.29	C ₄ H ₉ - 仲	CH ₃
1.30	C ₄ H ₉ - 仲	C ₂ H ₅

表 1 (续)

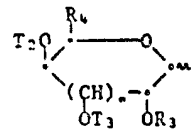
化合物	R ₂	R
1.31	C ₄ H ₉ - 仲	C ₃ H ₇ - 正
1.32	C ₄ H ₉ - 仲	C ₃ H ₇ - 异
1.33	C ₄ H ₉ - 仲	C ₄ H ₉ - 正
1.34	C ₄ H ₉ - 仲	C ₄ H ₉ - 仲
1.35	C ₄ H ₉ - 仲	C ₄ H ₉ - 叔
1.36	C ₄ H ₉ - 仲	C ₄ H ₉ - 异
1.37	C ₃ H ₇ - 异	C ₆ H ₁₃ - 正
1.38	C ₃ H ₇ - 异	C ₅ H ₁₁ - 正
1.39	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ - 正

表 2 : 结构式 I 化合物典型代表, 其中 R₁ 是甲硅烷基团

化合物	R ₂	R	R ₁
2.1	CH ₃	CH ₃	叔-丁基二甲硅烷
2.2	CH ₃	C ₂ H ₅	叔-丁基二甲硅烷
2.3	CH ₃	C ₃ H ₇ - 正	叔-丁基二甲硅烷
2.4	CH ₃	C ₃ H ₇ - 异	叔-丁基二甲硅烷
2.5	CH ₃	C ₄ H ₉ - 正	叔-丁基二甲硅烷
2.6	CH ₃	C ₄ H ₉ - 仲	叔-丁基二甲硅烷
2.7	CH ₃	C ₄ H ₉ - 叔	" " " " " " " "
2.8	C ₂ H ₅	CH ₃	" " " " " " " "
2.9	C ₃ H ₇	CH ₃	" " " " " " " "
2.10	C ₃ H ₇ - 异	CH ₃	" " " " " " " "
2.11	C ₄ H ₉ - 正	CH ₃	" " " " " " " "
2.12	C ₄ H ₉ - 仲	CH ₃	" " " " " " " "
2.13	C ₄ H ₉ - 异	CH ₃	" " " " " " " "
2.14	CH ₃	CH ₃	三甲硅烷
2.15	CH ₃	CH ₃	三(叔-丁基)甲硅烷
2.16	CH ₃	CH ₃	二苯-叔-丁基甲硅烷
2.17	CH ₃	CH ₃	二(异丙基)甲基甲硅烷

化合物	R ₂	R	R ₁
2.18	CH ₃	CH ₃	二三苯硅烷基

表 3：结构式 I 化合物典型代表，其中 R₁ 是基团



R₂ 和 R 是甲基（如果 R₂ 和 R 有其他意义，将有特别说明）：

化合物	R ₁
3.1	 C ₄ -E 核糖
3.2	 C ₅ -D- 阿拉伯糖
3.3	 C ₅ -D- 木糖
3.4	 C ₅ -D- 来苏糖
3.5	 C ₆ -D- 阿洛糖

表3 (续)

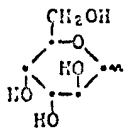
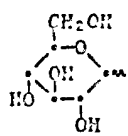
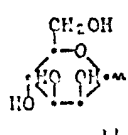
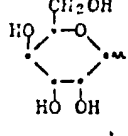
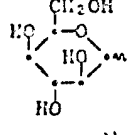
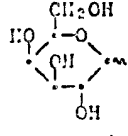
化合物	R_1
3.6	 C_6-D- 阿卓糖
3.7	 C_6-D- 葡萄糖
3.8	 C_6-D- 甘露糖
3.9	 C_6-D- 古罗糖
3.10	 C_6-D- 艾杜糖
3.11	 C_6-D- 半乳糖

表 3 (续)

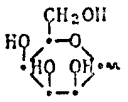
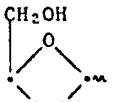
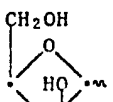
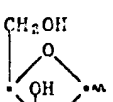
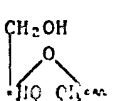
化合物	R ₁
3.12	 C ₆ -D- 塔罗糖
3.13	 C ₅ -D- 核糖
3.14	 C ₅ -D- 阿拉伯糖
3.15	 C ₅ -D- 木糖
3.16	 C ₅ -D- 来苏糖
3.17	 C ₆ -D- 阿洛糖

表 3 (续)

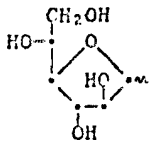
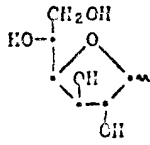
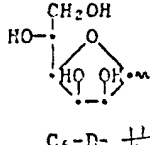
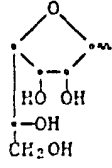
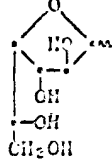
化合物	R ₁
3.18	 C₆-D- 阿卓糖
3.19	 C₆-D- 葡萄糖
3.20	 C₆-D- 甘露糖
3.21	 C₆-D- 古罗糖
3.22	 C₆-D- 艾杜糖

表 3 (续)

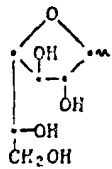
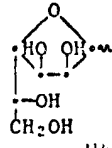
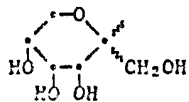
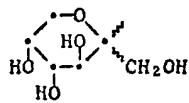
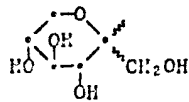
化合物	R ₁	R ₂
3.23	 C₆-D- 半乳糖	
3.24	 C₆-D- 塔罗糖	
3.25	 C₆-D- 阿洛酮糖	
3.26	 C₆-D- 果糖	
3.27	 C₆-D- 山梨糖	

表 3 (续)

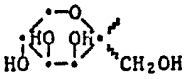
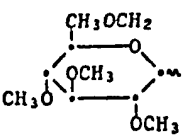
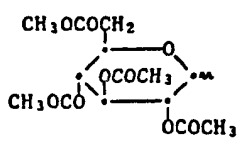
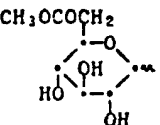
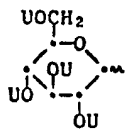
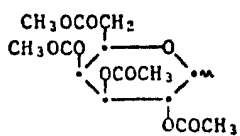
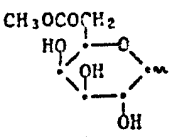
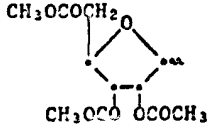
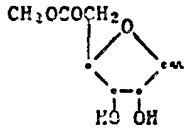
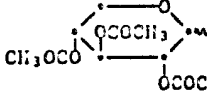
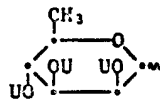
化合物	R ₁	R ₂
3.28	 C ₆ -D- 塔格糖	
3.29	 2,3,4,6- 四氧—甲基— (C ₆ — D — 葡萄糖)	
3.30	 2,3,4,6- 四氧—乙酰基— (C ₆ — D — 葡萄糖)	C ₂ H ₅
3.31	 6- 氧—乙酰基— (C ₆ — D — 葡萄糖)	
3.32	 2,3,4,6—四氧—苯甲酰— (C ₆ — D — 葡萄糖)	U = 苯甲酰
3.33	 2,3,4,5- 四氧—乙酰基— (C ₆ — D — 半乳糖)	C ₂ H ₅

表 3 (续)

化合物	R_1
3.34	 6- 氧-乙酰基- (C₆ - D - 半乳糖)
3.35	 2,3,5- 三氧-乙酰基- (C₅ - D - 核糖)
3.36	 5- 氧-乙酰基- (C₅ - D - 核糖)
3.37	 2,3,4- 三氧-乙酰基- (C₆ - D - 葡萄糖)
3.38	 2,3,4- 三氧-乙酰基- (C₆ - D - 鼠李糖) U = 乙酰基

结构式 I 活性成份制配实例
(全部用重量百分数表示)

可湿性粉	a)	b)	c)
表中的化合物	25 %	50 %	75 %
木素磺酸钠	5 %	5 %	—
十二烷基硫酸钠	3 %	—	5 %
异丁基磺酸钠	—	6 %	10 %
辛基苯酚聚乙二醇醚 (7—8 克分子乙烯氧化物)	—	2 %	—
高分散度的硅胶	5 %	10 %	10 %
高岭土 (陶土)	62 %	27 %	—

活性成份与辅助剂充分混匀，并用适当的磨粉机彻底研磨，磨出之可湿性粉能用水稀释，制成所需浓度的悬浮液。

可乳化浓缩物	
表中的化合物	10 %
辛基苯酚聚乙二醇醚 (4—5 克分子 乙烯氧化物)	3 %
十二烷基硫酸钙	3 %
蓖麻籽油聚乙二醇醚 (36 克分子 乙烯氧化物)	4 %
环己酮	30 %

二甲苯混合物

50%

用水稀释此浓缩物可得到所要求任何浓度的乳浊液。

粉末	a)	b)
表中的化合物	5 %	8 %
滑石粉	95 %	—
高岭土	—	92 %

把活性成分和载体混合，在适当的磨研机中研磨得到的粉末，即可供使用。

挤压成粒状

表中的化合物	10%
木素磺酸钠	2 %
羧甲基纤维素	1 %
高岭土	87%

活性成分和辅剂混合，并研磨，随后混合物用水弄湿，挤压，再用气流干燥之。

药片或药丸

I、表中的化合物	33.00%
甲基纤维素	0.80%
高分散度的硅酸	0.80%

玉米淀粉

8 · 4 0 %

甲基纤维素在水中搅拌，使之膨胀。然后加硅酸搅拌使成均匀悬浮液。结构式 I 的化合物与玉米淀粉混合，此水悬浮液加入到上述混合物中，混合，揉合成糊状物，通过 12 M 细眼筛使糊状物成粒状，并使之干燥。

II、结晶乳糖	22 · 5 0 %
玉米淀粉	17 · 0 0 %
微晶纤维素	16 · 5 0 %
硬脂酸镁	1 · 0 0 %

四种辅料充分混合，混合 I 和 II，并压成药片或药丸。

如果用结构式 I 的化合物或含它们的复合物来控制家畜和牲畜（例如牛、绵羊、山羊、猫和狗体内寄生的线虫、蠕虫和吸虫的话，给动物一次用药或多次剂量均可。按照动物的种类不同，各次给药剂量最好在 0 · 1—1 · 0 毫克/千克体重。通常，持续给药可达到较好的效果或只需要较低的总剂量即足够。这些化合物或含它们的复合物也可加到食物和饮料中。做成食物含有活性成分的浓度在 0 · 005 到 0 · 1 %（重量百分数）为宜。这些复合物可以以溶液、乳浊液、悬浮液、粉末、药片、药丸或胶束的形式给动物口服。

如果乳液或乳浊液的物理性质和毒理性质允许的话，结构式 I 的化合物或其复合物也可给动物注射，例如皮下注射，或胃内给药，或给动物喷洒均可，也可以通过舔盐或糖蜜料块的方式给药。

生物学实例

B 1 : 对海灰翅夜蛾的胃毒杀虫作用

对长有 5 叶阶段的盆栽棉花植株, 用含 3, 12.5 或 50 ppm 在丙酮/水中的测试化合物的溶液喷雾, 当外层干燥以后, 植入约 30 个海灰翅夜蛾幼虫 (L_1 时期)。对每一种测试化合物及测试种属, 使用二个植株。试验在大约 24 °C 及 60 % 相对湿度的条件下进行。24、48 及 72 小时后, 通过对濒死的昆虫、幼虫生长及饲食损害等指标进行总评和中间评价。

用表中结构式 I 的化合物, 例如化合物 1.14, 1.17, 1.22 及 1.23, 在浓度 3 ppm 时, 24 小时后可以达到完全杀死的效果。

B 2 : 对损害植物的螨的作用: O p 敏感的棉红蜘蛛

于试验开始前 16 小时, 用一片被棉红蜘蛛培养物侵染过的叶子去感染豆科植物 (豆科) 的初生叶。当移去此片叶子后, 被各个阶段的螨所侵染的植株用含 0.4 ppm 或 1.6 ppm 测试化合物的溶液喷雾湿透植物。温室温度约在 25 °C 左右。

7 天后用实体显微镜观察, 估算活动阶段成虫和若虫的百分数以及卵的百分数。表中结构式 I 的化合物, 例如化合物 1.22 和 1.23, 当浓度在 0.4 ppm 时, 即能达到将虫完全杀死。

B 3 : 对丝光绿蝇 L_1 幼虫的作用

在大约 50 °C 的条件下, 将含测试化合物的 1 毫升水悬浮液与 3 毫升某种幼虫的培养液混合, 得到含 250 ppm 或 125 ppm 化合物的均一混合物。将约 30 个丝光绿蝇幼虫 (L_1) 放入含有活性成分的各个试管中。4 天后进行死亡率的计数。表中结构式 I 的化合

物，例如化合物 1 · 1 4, 1 · 1 5, 1 · 1 7, 1 · 2 2 及 1 · 2 3, 在 1 0 0 p p m 时可达到完全杀虫的效果。

B 4 : 对微小牛蜱的杀端作用

用一粘性条带垂直地架于 P V C 平板上，将 1 0 个完全饱腹的雌性微小牛蜱 (B i a r r a 种属) 依次排成一行，以其背部粘着在条带上，给每一个蜱用注射针头注入 1 微升含有 1 : 1 聚乙二醇 / 丙酮混合物的溶液，在此溶液中溶有的测试化合物为每个蜱各 1, 0 · 1, 0 · 0 1 微克的测试化合物。对照组的端用不含测试化合物的液体注射。上述处理以后，将蜱从条带上取下，放入养虫室，在约 2 8 °C 及 8 0 % 相对湿度的正常条件下培养，直至对照蜱产卵，并孵出幼虫时为止。可用测定 I R₉₀ 表示试验化合物的活性，即测定甚至产卵后 3 0 天，仍有 9 0 % 雌蜱不能孵化幼虫的有效剂量。

表中结构式 I 的化合物 1 · 1 4, 1 · 1 5, 1 · 2 2 及 1 · 2 3, 当 0 · 1 微克时即可达到 I R₉₀。

B 5 : 对以线虫 (血矛属 (*Haemonchus concortus*) 及蛇形毛圆线虫属) 感染绵羊的试验

测试化合物以悬浮液形式通过胃探针或胃内注入给绵羊的方式给药，事先将绵羊用人工方法感染血矛属及蛇形毛圆线虫。每个剂量用 1 — 3 只动物，每只绵羊仅用每公斤体重 0 · 5 毫克或 0 · 2 毫克一种剂量处理一次。通过比较治疗前后绵羊粪便中排出虫卵数，以评估药物的效果。

以同样方式并同时感染，但未给予治疗的绵羊作为对照。与未给治疗的感染对照组作比较，在已用结构式 I 的某一化合物治疗过的绵羊中，已没有线虫的侵染 (即其粪便中虫卵完全消失)，例如化合物

1 · 1 4, 1 · 1 5, 1 · 1 7, 1 · 2 2, 1 · 2 3 或 3 · 3 0 等以 0 · 2 m g / 公斤体重用药。

B 6 : 对豆蚜虫的接触作用

对已被各个发育阶段的蚜虫侵染的豌豆幼苗, 喷洒由测试化合物的乳化浓缩物和含有 5 0 p p m, 2 5 p p m 或 1 2 · 5 p p m 的活性成分制备而成的溶液。三天后作出评价, 确定是否有 8 0 % 的蚜虫已死亡或从植物上掉落下来。只有达到这样的活性程度, 药剂才算是有效。

表中结构式 I 的化合物, 例如化合物 1 · 1 4, 1 · 1 5, 1 · 1 7, 1 · 2 2 及 3 · 3 0, 当 1 2 · 5 p p m 浓度时, 即可达到完全杀虫 (1 0 0 %) 的效果。

B 7 : 对埃及伊蚊的杀幼虫作用

将含 0 · 1 % 测试化合物的丙酮溶液滴加在烧杯中 1 5 0 毫升的水面上, 其含量足以达到 1 0 p p m, 3 · 3 p p m 及 1 · 6 p p m。在丙酮挥发以后, 每个烧杯中放入 3 0 ~ 4 0 个三天虫龄的埃及伊蚊幼虫。1, 2 及 5 天后, 计算死亡率。

在此试验中, 表中结构式 I 的化合物, 例如化合物 1 · 1 4, 1 · 1 5, 1 · 2 2, 1 · 2 3 及 3 · 3 0, 当 1 · 6 p p m 浓度时, 1 天后能将所有幼虫全部杀死。

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说明书	6	13	烯OR ₂ ...	烯OR ₂ ...
	8	6	...石油类...	...石油类...
	9	15	...糖式...	...糖昔...
	10	2	...若虫及成虫	蛹及成虫
	18	2	聚乙二醇、聚乙二醇 单甲醚聚乙二醇单乙 醚...	乙二醇、乙二醇单甲 醚乙二醇单乙醚...
	19	1-2	...这些化合物也包括 脂肪醇/乙烯氧化物 加合物的硫酸酯盐和 磷酸盐。	...这些化合物包括硫 酸酯盐和脂肪醇/乙 烯氧化物加合物的磷 酸盐。
	25	20	...另外还得到13—	...另外还得到61毫 克13—
	27	2	表格最后一栏:二三苯	三苯
	44	7	异丁...	二异丁...
权利要求书	6	12	13β-烷...寄生虫	删去