

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 280 967 A5

5(51) C 07 D 493/22  
A 01 N 43/90  
A 01 N 43/02

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

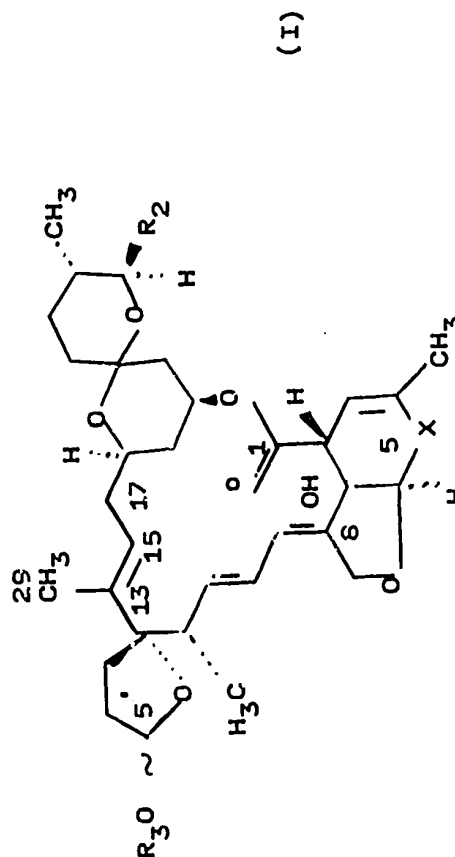
(21)	AP C 07 D / 313 882 1	(22)	22.03.88	(44)	25.07.90
(31)	1117/87-3 4878/87-0	(32)	24.03.87 15.12.87	(33)	CH

- (71) siehe (73)  
 (72) Maienfisch, Peter, Dr., CH  
 (73) Ciba-Geigy AG, Basel, CH  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung

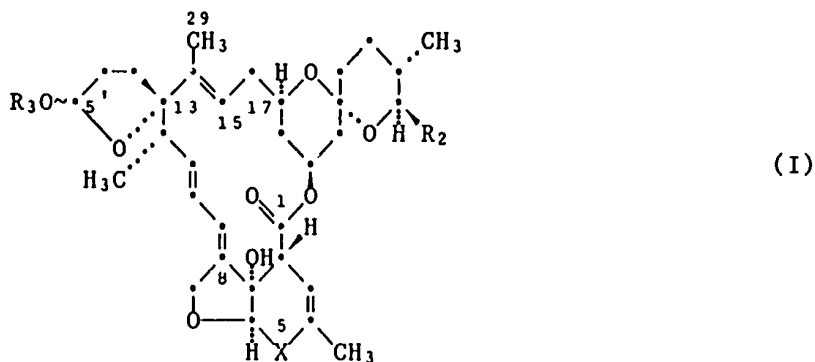
(55) starke Wirkung gegen Ekto- und Endoparasiten sowie gegen Schadinsekten; Anwendung in der Veterinärmedizin, in der Tierzucht, im Gartenbau und Landwirtschaft

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung. Erfindungsgemäß werden in den neuartigen Mitteln zur Bekämpfung von Parasiten und Schadinsekten als Wirkstoff neue 13-Spiro-2'-[tetrahydrofuran]-milbemycine der Formel I angewandt, in welcher X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Formel (I)



Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



in welcher

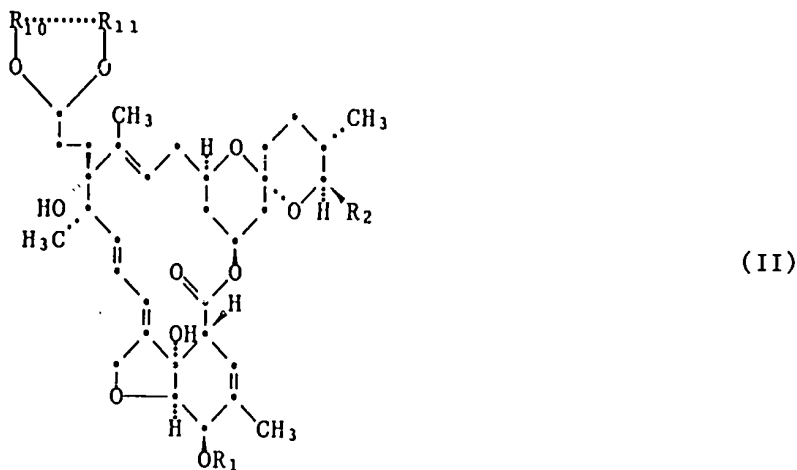
X eine der Gruppen  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$  oder  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$  repräsentiert;

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;

$\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl oder die Gruppe  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{A}$ , worin A Methyl, Ethyl oder Isopropyl bedeutet, steht; und

$\text{R}_3$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkoxyalkoxy,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylthio,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, Hydroxy, Benzyloxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyl und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituiertes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituiert sein kann,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkynyl, einen durch Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl und  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkynyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Halo-

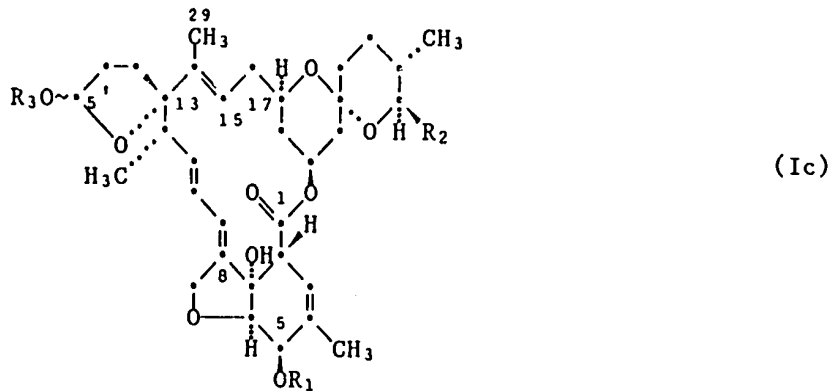
alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, durch eine Phenoxygruppe substituiertes Benzyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



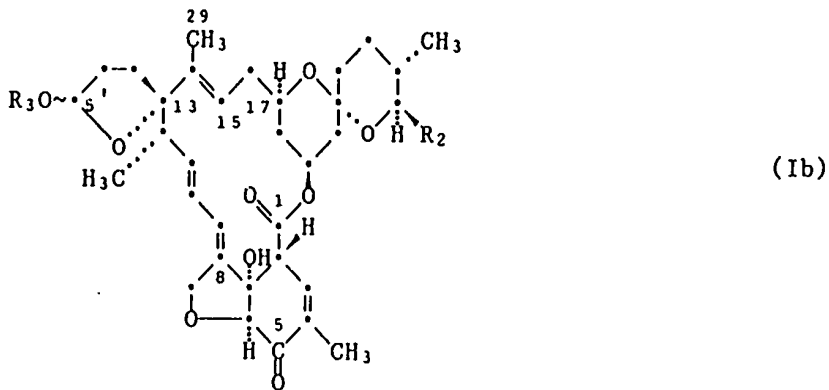
worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie unter Formel I definiert sind und R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen oder zusammen eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylenbrücke bilden, in Gegenwart eines Säurekatalysators in einem reaktionsinerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel III



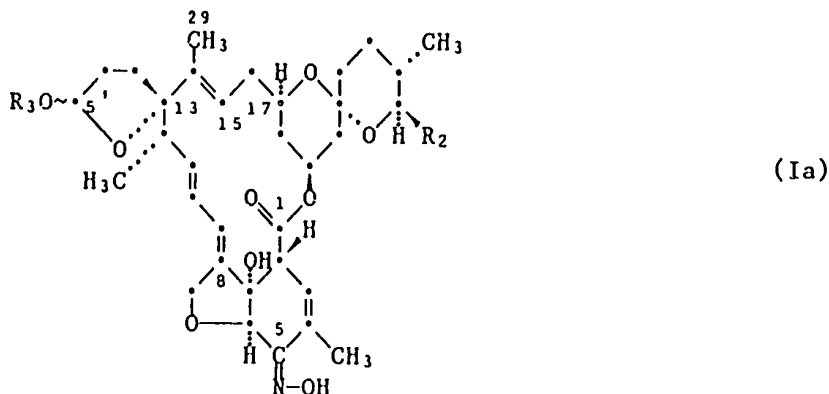
worin R<sub>3</sub> wie unter Formel I definiert ist, umgesetzt, und gewünschtenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel Ic



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel I angegebenen Bedeutungen haben, durch milde Oxydation in die entsprechende Verbindung der Formel Ib



worin  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel Ic angegebenen Bedeutungen haben, überführt und gewünschtenfalls die Verbindung der Formel Ib durch Umsetzung mit Hydroxylamin oder einem seiner Salze in die entsprechende Verbindung der Formel Ia



worin  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel Ib angegebenen Bedeutungen haben, überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I

X eine der Gruppen  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  oder  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$  repräsentiert;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;

R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, eine durch Benzyloxy substituierte Äthylgruppe, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, einen durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, durch eine Phenoxygruppe substituiertes Benzyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  repräsentiert; R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet; und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  repräsentiert;

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;

$\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht; und

$\text{R}_3$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkoxyalkoxy,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylthio,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, Hydroxy und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyl substituiertes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituiert sein kann,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkinyl, einen durch Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl und  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkinyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  für Wasserstoff,  $\text{R}_4$ - $\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  steht; wobei  $\text{R}_4$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,

Benzyl oder Phenyl stehen;  $R_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $R_3$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_2$ - $C_6$ -Alkoxyalkoxy,  $C_3$ - $C_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylthio,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, Hydroxy und  $C_1$ - $C_6$ -Acyl substituiertes  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Acyloxy substituiert sein kann;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Methyl substituiertes  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl, einen durch Fluor, Chlor, Brom,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy oder  $C_1$ - $C_6$ -Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl und  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl, Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy,  $CF_3$ ,  $CF_3O$ ,  $CH_3S$ , Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl und  $\beta$ -Naphthyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,  $CF_3$ ,  $CH_3O$ ,  $CF_3O$ ,  $CH_3S$ , Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranringes gebunden sein kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für  $-CH(OR_1)-$  und  $R_1$  für Wasserstoff,  $R_4-C(O)-$  oder  $-Si(F_5)(R_6)(R_7)$  steht; wobei  $R_4$   $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Haloalkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $R_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $R_3$   $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_2$ - $C_6$ -Alkoxyalkoxy,  $C_3$ - $C_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylthio,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, Hydroxy und  $C_1$ - $C_6$ -Acyl substituiertes  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine

Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, repräsentiert.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff, R<sub>4</sub>-C(O)- oder -Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) steht; wobei R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und R<sub>3</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Methyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, einen durch Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, Phenyl, Benzyl, α-Naphthyl, β-Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>S, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl, α-Naphthyl und β-Naphthyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>S, Nitro und Cyano substituiertern vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranringes gebunden sein kann.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff, R<sub>4</sub>-C(O)- oder -Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) steht; wobei R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-

Butyl steht; und  $R_3$  Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy,  $CF_3$ ,  $CF_3O$ ,  $CH_3S$ , Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl und  $\beta$ -Naphthyl repräsentiert.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für  $-CH(OR_1)-$  und  $R_1$  für Wasserstoff,  $R_4-C(O)-$  oder  $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$  steht; wobei  $R_4$   $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_1-C_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $C_1-C_3$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Haloalkyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy,  $C_1-C_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für  $C_1-C_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $R_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $R_3$  einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,  $CF_3$ ,  $CH_3O$ ,  $CF_3O$ ,  $CH_3S$ , Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine  $C_1-C_6$ -Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranringes gebunden sein kann.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für  $-CH(OR_1)-$  und  $R_1$  für Wasserstoff,  $R_4-C(O)-$  oder  $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$  steht; wobei  $R_4$   $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_1-C_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $C_1-C_3$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Haloalkyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy,  $C_1-C_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für  $C_1-C_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $R_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $R_3$  für einen ungesättigten oder vorzugsweise gesättigten viergliedrigen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht oder Furan, Thiophen, Pyrrol, Isoxazol, Isothiazol, Furazan, Imidazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,3-Triazol, Pyrazol, Pyrrolin, Oxazol, Thiazol, Thiadiazole, Pyrazolin, Thiazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Oxazolidin, Thiazolidin, Oxadiazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Tetrahydrofuran, Pyridin, Pyridazin,

Pyrimidin, Pyrazin, Thiazin, Thiadiazine, Pyrane, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Perhydrothiazin oder Dioxan repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff steht; R<sub>2</sub> für Ethyl steht; und R<sub>3</sub> C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, über Methyl gebundenes C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder α-Methylbenzyl repräsentiert.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I R<sub>2</sub> für Methyl oder Ethyl steht und X und R<sub>3</sub> die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

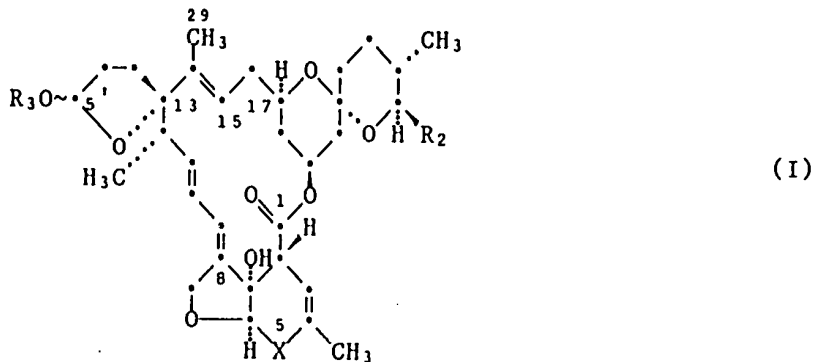
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I R<sub>2</sub> für Ethyl steht.

14. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-ethoxy-ethoxy)-tetrahydrofuran],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2'',2''-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-benzyloxy-tetrahydrofuran],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-{2''-(2'''-(methoxy-ethoxy)-ethoxy)-tetrahydrofuran}],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-{2''-(2'''-(hydroxymethoxy)-ethoxy)-ethoxy}-tetrahydrofuran],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-{2''-(2'''-(2''''-(chloroacetoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy}-tetrahydrofuran],  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-methoxy-tetrahydrofuran] und  
 Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-hydroxy-ethoxy)-tetrahydrofuran]  
 hergestellt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der Formel I Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2"-methyl-butoxy)-tetrahydrofuran] hergestellt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der Formel I Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(1"-methyl-propoxy)-tetrahydrofuran] hergestellt wird.

17. Verfahren zur Bekämpfung von Schadinsekten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine insektizid wirksame Menge einer Verbindung der Formel I

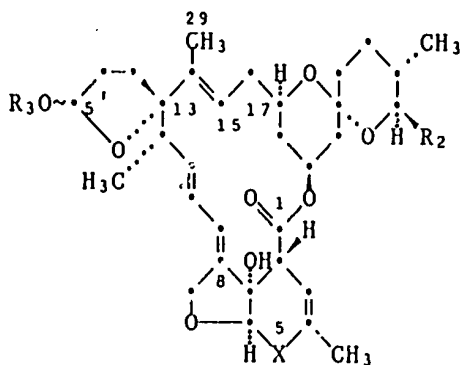


in welcher

- X eine der Gruppen  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$  oder  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$  repräsentiert;  
 $\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;  
 $\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl oder die Gruppe  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{A}$ , worin A Methyl, Ethyl oder Isopropyl bedeutet, steht;  
 und  
 $\text{R}_3$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkoxyalkoxy,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylthio,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, Hydroxy, Benzyloxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyl und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituiertes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Acyloxy substituiert sein kann,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkinyl, einen durch Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy oder

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, durch eine Phenoxygruppe substituiertes Benzyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann, auf das Schadinsekt oder dessen Lebensraum mit Ausnahme lebender Menschen oder Tiere appliziert.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel I



(I)

in welcher

- X eine der Gruppen  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$  oder  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$  repräsentiert;  
 R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;  
 R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl oder die Gruppe  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{A}$ , worin A Methyl, Ethyl oder Isopropyl bedeutet, steht;  
 und  
 R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substitu-

iertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy, Benzyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, einen durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, durch eine Phenoxygruppe substituiertes Benzyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Senfwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann, gekennzeichnet dadurch, daß sie zur Herstellung eines Mittels zur Bekämpfung von Schädlingen eingesetzt wird.

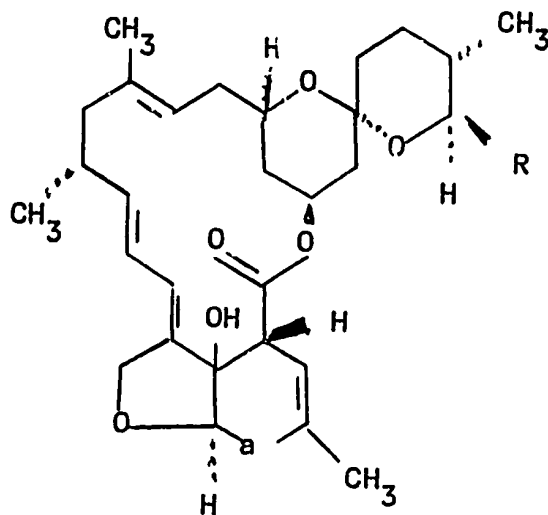
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten am Nutztier oder zur Bekämpfung von Schadinsekten mit einem Gehalt an neuen 13-Spiro-2'- $\angle$  tetrahydrofuran  $\_$ -milbemycin-Derivaten, deren Herstellung, Mittel, die mindestens eine dieser Substanzen als Wirkstoff enthalten, sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten am Nutztier.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es sind bereits Verbindungen mit Makrolid-Grundgerüst bekannt.

Zu den bekannten Verbindungen zählen die Milbemycine der Formel M:



(M)

$R = \text{CH}_3$ ;  $a = \begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array} = \text{Milbemycin A}_3 \text{ aus US-PS 3 950 360}$

280967

- 1a -

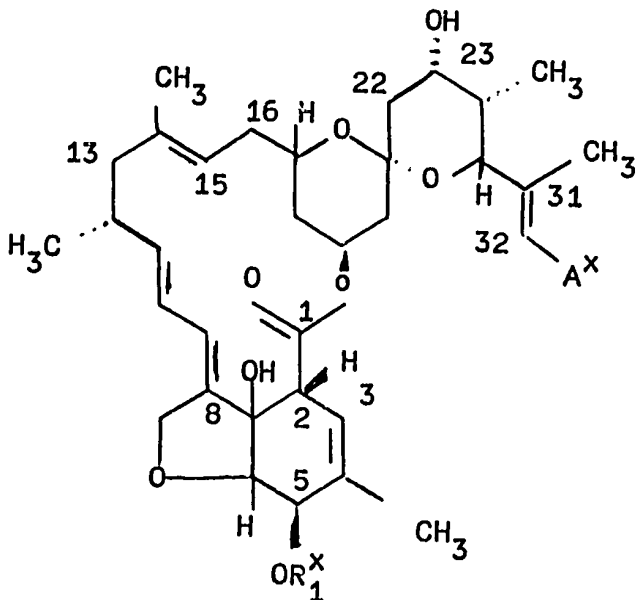
$R = C_2H_5$ ,  $a = \begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$  = Milbemycin A<sub>4</sub> aus US-PS 3 950 360

$R = isoC_3H_7$ ,  $a = \begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$  = Milbemycin D aus US-PS 4 346 171

$R = sek. C_4H_9$ ,  $a = \begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$  = 13-Desoxi-22,23-dihydro-C-076-Blauglycon, aus US-PS 4 173 571.

Verbindungen, worin R sek. Butyl darstellt, sollen hier und im folgenden gleichfalls zu den Milbemycin-Derivaten gerechnet werden, obwohl sie nach der üblichen Systematik von Avermectin-Derivaten abgeleitet sind. Avermectin-Aglykone (mit einer OH-Gruppe in 13-Position) lassen sich jedoch gemäß US-PS 4 173 571 in Milbemycin-Homologe überführen.

Die Konstitution von natürlichen Antibiotika S541 ist aus der DE-OS 3 532 794 bekannt und sieht wie folgt aus:



(Antibiotika S541)

Faktor A	$A^X = \text{isoC}_3\text{H}_7$	$R_1^X = \text{H}$
Faktor B	$A^X = \text{CH}_3$	$R_1^X = \text{CH}_3$
Faktor C	$A^X = \text{CH}_3$	$R_1^X = \text{H}$
Faktor D	$A^X = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_1^X = \text{H}$
Faktor E	$A^X = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_1^X = \text{CH}_3$
Faktor F	$A^X = \text{isoC}_2\text{H}_7$	$R_1^X = \text{CH}_3$

Je nach Faktor werden im folgenden zur Vereinfachung der Benennung die Abkömmlinge von Antibiotikum S541 als Derivate von S541A, S541B, S541C, S541D, S541E oder S 541F klassifiziert.

#### Ziel der Erfindung

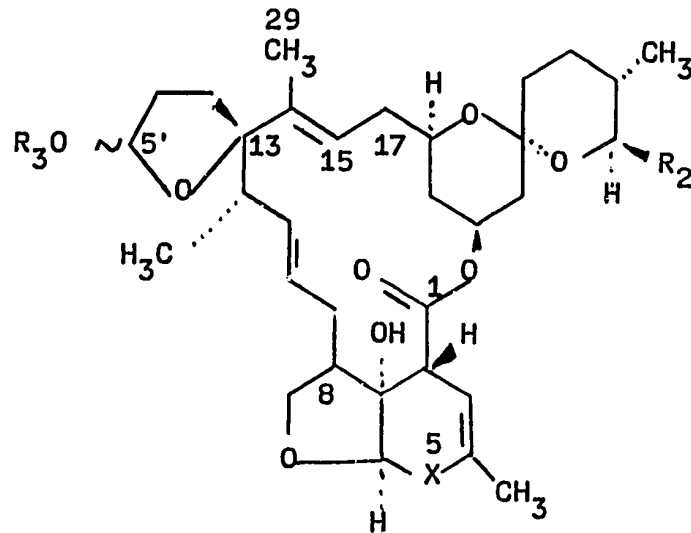
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit Wirkung gegen Schadinsekten und Parasiten.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden, die als Wirkstoff in Mitteln zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten oder zur Bekämpfung von Schadinsekten geeignet sind.

Erfindungsgemäß werden in den neuen Mitteln zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten und zur Bekämpfung von Schadinsekten als Wirkstoff neue Verbindungen der allgemeinen

Formel I



(I)

angewandt,

in welcher

X eine der Gruppen  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$  oder  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$  repräsentiert;

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;

$\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl oder die Gruppe  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{A}$ , worin A Methyl, Ethyl oder Isopropyl bedeutet, steht; und

$\text{R}_3$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkoxyalkoxy,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylthio,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy, Benzyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, einen durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, durch eine Phenoxygruppe substituiertes Benzyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

Als Menthylgruppen kommen die vom o-, m- und p-Menthan abgeleiteten Menthylgruppen in Betracht, welche über eines der unsubstituierten Ringkohlenstoffatome mit dem am C<sub>5</sub>'-Atom befindlichen Sauerstoffatom verknüpft sein können. Als bevorzugte Menthylgruppe ist 2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl hervorzuheben. Carveyl steht vorzugsweise für 2-Methyl-5-(1-methylvinyl)-2-cyclohexen-2-yl.

Die Verbindungen der Formel I können als Epimerengemisch bezüglich Kohlenstoffatom C<sub>5</sub>' im Tetrahydrofuranring vorliegen. Die reinen Epimeren erhält man mittels üblicher physikalischer Trennmethode. Die beiden Epimeren werden im folgenden mit den Buchstaben A und B gekennzeichnet.

Unter OH-Schutzgruppen für den Substituenten  $R_1$  sollen hier und im folgenden die in der organischen Chemie üblichen Schutzfunktionen verstanden werden. Dabei handelt es sich insbesondere um Acyl- und Silylgruppen. Geeignete Acylgruppen sind beispielsweise die Reste  $R_4-C(O)-$ , wobei  $R_4$  für  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_1-C_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $C_1-C_3$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Haloalkyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxi,  $C_1-C_3$ -Haloalkoxi, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl steht und vorzugsweise  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Haloalkyl oder unsubstituiertes oder durch Halogen,  $C_1-C_3$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Nitro substituiertes Phenyl bedeutet. Als geeignete Silylgruppe 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  $C_1-C_6$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen und zusammen mit dem Siliciumatom beispielsweise eine der Gruppen Trimethylsilyl, Thexyldimethylsilyl (Thexyl = 1,1,2-Trimethyl-1-propyl:  $(CH_3)_2CH-C(CH_3)_2-$ ), Diphenyl-tert.butylsilyl, bis(Isopropyl)methylsilyl, Triphenylsilyl und insbesondere tert. Butyl-dimethylsilyl bilden. Die 5-OH-Gruppe kann auch verethert als Benzylether oder Methoxiethoximethylether vorliegen oder gemäss der Europäischen Offenlegungsschrift Nr. 185,623 an einen Kohlenhydratrest, im folgenden Einfachheitshalber als Zuckerrest bezeichnet, gebunden sein.

Als Strukturelemente, welche "durch mindestens einen Substituenten" einer näher bezeichneten Gruppe von Substituenten substituiert sind, kommen solche in Betracht, die sich von nach üblichen chemischen Methoden herstellbare Verbindungen ableiten lassen. Vorzugsweise sind besagte Strukturelemente durch 1 bis 3 Substituenten substituiert, wobei im allgemeinen nicht mehr als eine Nitro- oder Cyanogruppe vorliegt.

Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  steht und  $\text{R}_1$  eine Schutzgruppe darstellt, lassen sich durch einfache, z.B. hydrolytische Abspaltung der Schutzfunktion in die hochaktiven freien 5-Hydroxi-derivate ( $\text{X} = -\text{CH}(\text{OR}_1)-$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ) überführen und haben somit auch Zwischenprodukte-Charakter.

Als Substituenten der Phenyl-Gruppen sind 1 bis 3 Halogenatome,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkoxi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkylthio,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Haloalkyl oder Nitro und Cyano bevorzugt. Unter allen Resten an Phenylgruppen, die eine Alkylgruppe enthalten, sind insbesondere solche mit 1 C-Atom bevorzugt. Diese Substituenten können unabhängig voneinander in untereinander gemischter Anordnung auftreten. Als eine durch Alkyl substituierte Benzylgruppe ist auch eine  $\alpha$ -Methylbenzylgruppe anzusehen.

Unter dem Begriff Alkyl selbst oder als Bestandteil eines anderen Substituenten sind je nach Zahl der angegebenen Kohlenstoffatome beispielsweise folgende Reste zu verstehen: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, sowie die Isomeren, wie z.B. Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl und Isopentyl. Haloalkyl steht für einen einfach bis perhalogenierten Alkylsubstituenten, wie z.B.  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  und  $\text{CHBr}_2$ , vorzugsweise für  $\text{CF}_3$ . Unter Halogen soll hier und im folgenden Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, verstanden werden. Alkenyl steht für einen durch mindestens eine  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung charakterisierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, wie z.B. für Vinyl, Propenyl-(1), Allyl, Butenyl-(1), Butenyl-(2) und Butenyl-(3).

$\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkoxyalkoxy steht für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenstoffkette aus bis zu 6 C-Atomen besteht und durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, z.B. für  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_3\text{H}_7$  oder  $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OC}_2\text{H}_5$ .  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Alkoxyalkoxyalkoxy besteht aus einem Alkoxyrest, dessen Kohlenstoffkette aus 3 bis 9 C-Atomen besteht und an zwei Stellen durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, z.B.  $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$  oder



Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  oder  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$  steht, wobei  $\text{R}_1$  für Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe steht, sind bevorzugt, insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen X  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  Wasserstoff bedeutet. Acyl- und Silylgruppen als  $\text{R}_1$  sind im allgemeinen als Schutzgruppen aufzufassen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen  $\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl, insbesondere für Ethyl oder Methyl, vorzugsweise für Ethyl steht.

Verbindungen, worin  $\text{R}_2$  sek. Butyl darstellt, sollen hier und im folgenden gleichfalls zu den Milbemycin-Derivaten gerechnet werden, obwohl sie nach der üblichen Systematik von Avermectin-Derivaten abgeleitet sind. Avermectin-Aglykone (mit einer OH-Gruppe in  $13\alpha$ -Position) lassen sich jedoch gemäss US-PS 4,173,571 in Milbemycin-Homologe überführen.

In natürlich vorkommenden Milbemycinen ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  oder  $\text{iso-C}_3\text{H}_7$ ) ist die  $13$ -Position stets lediglich mit Wasserstoff besetzt. Bei Avermectinen dagegen steht in der  $13$ -Position ein  $\alpha$ -L-Oleandrosyl- $\alpha$ -L-oleandrose-Rest, der über Sauerstoff in  $\alpha$ -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  $\text{R}_2 = \text{sek. C}_4\text{H}_9$  von den Milbemycinen. Durch Hydrolyse des Zucker-Restes der Avermectine gelangt man leicht zu den entsprechenden Avermectin-Aglykonen, die eine allylische  $13\alpha$ -Hydroxi-Gruppe besitzen. Die Avermectin-Aglykone sind wie vorstehend angegeben, in die Milbemycin-Homologen umwandelbar. Bei den Milbemycin-Derivaten der vorliegenden Anmeldung liegt die  $\Delta^{22,23}$ -Doppelbindung stets in hydrierter Form vor.

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

X -CH(OR<sub>1</sub>)- oder -C(=N-OH)-, vorzugsweise -CH(OR<sub>1</sub>)-, repräsentiert;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;

R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, eine durch Benzyloxy substituierte Aethylgruppe, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, einen durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, durch eine Phenoxygruppe substituiertes Benzyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

Gruppe Ib: Verbindungen der Formel I, worin

X -CH(OR<sub>1</sub>)- repräsentiert;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine OH-Schutzgruppe bedeutet;

R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek. Butyl steht; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, einen durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

Gruppe Ic: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff, R<sub>4</sub>-C(O)- oder -Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) steht; wobei R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy,

C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Methyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, einen durch Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>S, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl und  $\beta$ -Naphthyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>S, Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranringes gebunden sein kann.

Gruppe Id: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und K<sub>1</sub> für Wasserstoff, R<sub>4</sub>-C(O)- oder -Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) steht; wobei R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, repräsentiert.

Gruppe Ie: Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  für Wasserstoff,  $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  steht; wobei  $\text{R}_4$   $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $\text{R}_3$   $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Methyl substituiertes  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkinyl, einen durch Fluor, Chlor, Brom,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkoxy oder  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl und  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkinyl, Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$ , Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl und  $\beta$ -Naphthyl, oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$ , Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranringes gebunden sein kann.

Gruppe If: Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  für Wasserstoff,  $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  steht; wobei  $\text{R}_4$   $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $\text{R}_3$  Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom,

Methyl, Methoxy,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$ , Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl,  $\alpha$ -Naphthyl und  $\beta$ -Naphthyl repräsentiert.

Gruppe Ig: Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  für Wasserstoff,  $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  steht; wobei  $\text{R}_4$   $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $\text{R}_3$   $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkynyl, oder einen durch Fluor, Chlor, Brom,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkoxy oder  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl und  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkynyl repräsentiert.

Gruppe Ih: Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  für Wasserstoff,  $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  steht; wobei  $\text{R}_4$   $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen;  $\text{R}_2$  für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und  $\text{R}_3$  einen unsubstituierten oder durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$ , Nitro und Cyano substituierten vier- bis sechsgliedrigen Heterocyclus mit ein bis drei Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylenbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranringes gebunden sein kann.

Gruppe Ii: Verbindungen der Formel I, worin X für  $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$  und  $\text{R}_1$  für Wasserstoff,  $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{Si}(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  steht; wobei  $\text{R}_4$   $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Haloalkyl oder einen unsubstituierten oder

durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, Cyano und Nitro substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl bedeutet und R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und R<sub>3</sub> für einen ungesättigten oder vorzugsweise gesättigten viergliedrigen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht oder Furan, Thiophen, Pyrrol, Isoxazol, Isothiazol, Furazan, Imidazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,3-Triazol, Pyrazol, Pyrrolin, Oxazol, Thiazol, Thiadiazole, Pyrazolin, Thiazolin, Pyrazolidin, Pyrrolidin, Oxazolidin, Thiazolidin, Oxadiazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Tetrahydrofuran, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Thiazin, Thiadiazine, Pyrane, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Perhydrothiazin oder Dioxan repräsentiert, wobei besagter Heterocyclus auch über eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylbrücke an das Sauerstoffatom in 5'-Position des Tetrahydrofuranrings gebunden sein kann.

Gruppe I<sub>k</sub>: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) steht, wobei R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy, Benzyloxy und C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl und Benzyl repräsentiert.

Gruppe I<sub>l</sub>: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) steht, wobei R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen; R<sub>2</sub> für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl steht; und R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy substituiertes

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, einen durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituierten Rest aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl oder einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl repräsentiert.

Gruppe Im: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff, Trimethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl oder Thexyldimethylsilyl steht; R<sub>2</sub> Methyl, Ethyl, Isopropyl oder sek.-Butyl bedeutet; und R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkoxyalkoxyalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, wobei jeder der vorgängig genannten, eine Alkoxygruppe darstellenden oder enthaltenden Reste an einer endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy substituiert sein kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, 1-Adamantylmethyl, Menthyl, Carveyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl oder einen durch mindestens einen Substituenten der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio, Nitro und Cyano substituierten Rest aus der Gruppe Phenyl oder Benzyl repräsentiert.

Gruppe In: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)-, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder tert.-Butyldimethylsilyl bedeutet, oder -C(=N-OH)- steht; R<sub>2</sub> für Methyl oder bevorzugt Ethyl steht; und R<sub>3</sub> - Wasserstoff,

- C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl,
  - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, welches substituiert ist durch 1 bis 3 Halogenatome, vorzugsweise Chlor- oder Bromatome, oder monosubstituiert ist durch
    - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,
    - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, welches durch ein Sauerstoffatom unterbrochen und unsubstituiert oder an der endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy oder halogeniertes, vorzugsweise chloriertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy monosubstituiert ist,
    - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio,
    - C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder
    - Hydroxy,
  - C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, welches durch unsubstituiertes oder halogeniertes, vorzugsweise chloriertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy oder durch Benzyloxy monosubstituiert ist,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, welches unsubstituiert oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl mono- oder disubstituiert ist,
  - 1-Adamantylmethyl,
  - Phenyl,
  - Benzyl, welches unsubstituiert durch Phenoxy monosubstituiert oder durch 1 bis 3 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert ist,
  - $\alpha$ -Methylbenzyl oder einen
  - Heterocyclus der Gruppe Oxetanyl und Furyl, welcher über C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl gebunden und unsubstituiert oder durch Methyl substituiert ist,
- repräsentiert.

Gruppe Io: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>) und R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder tert.-Butyldimethylsilyl steht; R<sub>2</sub> für Ethyl steht; und R<sub>3</sub>

- Wasserstoff
- C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl,
- C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, welches substituiert ist durch 1 bis 3 Halogenatome, vorzugsweise Chlor- oder Bromatome, oder monosubstituiert ist durch
  - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, welches durch ein Sauerstoffatom unterbrochen und unsubstituiert oder an der endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy oder halogeniertes, vorzugsweise chloriertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy monosubstituiert ist,
  - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder
  - Hydroxy,
  - Ethyl monosubstituiert durch Acetoxy, Chloracetoxy oder Benzyloxy,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, welches unsubstituiert oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl mono- oder disubstituiert ist,
  - 1-Adamantylmethyl,
  - Phenyl
  - Benzyl, welches unsubstituiert, durch Phenoxy monosubstituiert oder durch 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert ist,
  - α-Methylbenzyl oder einer.
  - Heterocyclus der Gruppe Oxetanyl und Furyl, welcher über C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl gebunden und unsubstituiert oder durch Methyl substituiert ist,
- repräsentiert.

Gruppe Ip: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder tert.-Butyldimethylsilyl steht; R<sub>2</sub> für Ethyl steht; und R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, 2,2,2-Tribromomethyl, 2,2-Bis(chlormethyl)-propyl, 3-Chlor-2,2-dimethylpropyl, 2-Ethoxyethyl, 2-(2-Methoxyethoxy)-ethyl, 2-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-{2-[2-Chloracetoxy]-ethoxy}-ethoxy}-ethyl, 2-Methylthioethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Hydroxyethyl, Benzyl-oxyethyl, 2-Acetoxyethyl, 2-(Chloracetoxy)-ethyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl, 1-Adamantylmethyl, Phenyl, Benzyl, 3-Phenoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, α-Methylbenzyl, (3-Methyloxetan-3-yl)-methyl oder Furfuryl repräsentiert.

Gruppe Iq: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder tert.-Butyldimethylsilyl steht; R<sub>2</sub> für Ethyl steht; und R<sub>3</sub>

- C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl,
  - C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, welches substituiert ist durch 1 bis 3 Halogenatome, insbesondere Bromatome, oder monosubstituiert ist durch
    - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,
    - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, welches durch ein Sauerstoffatom unterbrochen und unsubstituiert oder an der endständigen Alkoxygruppe terminal durch Hydroxy oder halogeniertes, insbesondere chloriertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkanoyl monosubstituiert ist,
    - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylthio oder
    - Hydroxy,
  - 2-Acetoxyethyl,
  - Cyclohexyl, welches unsubstituiert oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl mono- oder disubstituiert ist,
  - 1-Adamantylmethyl,
  - Benzyl oder einen
  - Heterocyclus der Gruppe Oxetanyl und Furyl, welcher über C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl gebunden und unsubstituiert oder durch Methyl substituiert ist,
- repräsentiert.

Gruppe Ir: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder tert.-Butyldimethylsilyl steht; R<sub>2</sub> für Ethyl steht und R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, 2,2,2-Tribromethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-(2-Methoxyethoxy)-ethyl, 2-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-[2-[2-(Chloracetoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethyl, 2-Methylthioethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Acetoxyethyl, Cyclohexyl, 2-Methyl-6-isopropylcyclohexyl, 1-Adamantylmethyl, Benzyl, (3-Methyloxetan-3-yl)-methyl oder Furfuryl repräsentiert.

Gruppe Is: Verbindungen der Formel I, worin X für -CH(OR<sub>1</sub>)- und R<sub>1</sub> für Wasserstoff steht; R<sub>2</sub> für Ethyl steht; und R<sub>3</sub> C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, über Methyl gebundenes C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder  $\alpha$ -Methylbenzyl repräsentiert. Als Vertreter dieser Gruppe sind insbesondere Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2"-methylbutoxy)-tetrahydrofuran] und Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(1"-methyl-propoxy)-tetrahydrofuran] von Interesse.

Gruppe It: Verbindungen der Formel I, worin X für  $-C(=N-OH)-$  steht,  $R_2$  Methyl oder bevorzugt Ethyl bedeutet; und  $R_3$   $C_1-C_5$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Alkyl, welches durch  $C_1-C_3$ -Alkoxy substituiert ist, oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl repräsentiert.

Innerhalb der Gruppen Ia bis Im sind jene Vertreter der Formel I bevorzugt, worin  $R_2$  für Methyl oder Ethyl, insbesondere für Ethyl steht.

Bevorzugte Einzelsubstanzen der Formel I sind beispielsweise:

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2"-ethoxy-ethoxy)-tetrahydrofuran],  
Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2",2"-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran],

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran],

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-benzyloxy-tetrahydrofuran],

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2"-{2"'-methoxy-ethoxy}-ethoxy)-tetrahydrofuran],

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2"-{2"'-(hydroxymethoxy)-ethoxy}-ethoxy)-tetrahydrofuran],

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2"-{2"'-(2""-(chloracetoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-tetrahydrofuran],

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-methoxy-tetrahydrofuran] und

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2"-hydroxy-ethoxy)-tetrahydrofuran].

Weitere erwähnenswerte Einzelsubstanzen sind ferner auch

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(2"-methyl-butoxy)-tetrahydrofuran]

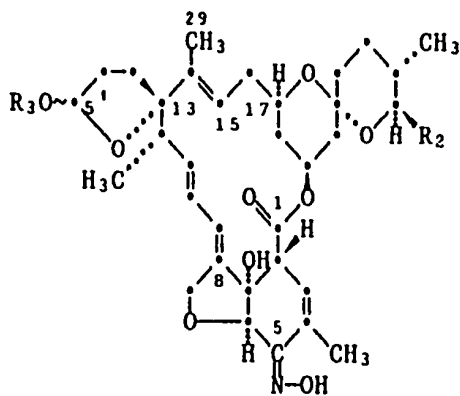
und

Milbemycin  $A_4-13$ -spiro-2'-[5'-(1"-methyl-propoxy)-tetrahydrofuran].

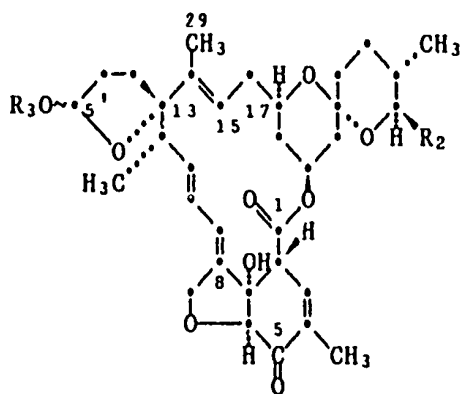
Desgleichen sind auch die analogen in 5-Stellung durch eine 5-O-tert.-Butyldimethylsilylgruppe geschützten Vertreter der Formel I bevorzugt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren, die es erlauben, in der 13-Position von Milbemycin-, 13-Deoxi-22,23-dihydro-Avermectinaglykon- oder 23-Deoxy-Antibiotika-S541-Derivaten einen zusätzlichen, spiro-verknüpften Tetrahydrofuranring gezielt einzuführen, um so zu hochwirksamen neuen Parasitiziden der Formel I zu gelangen. Die Erfindung betrifft auch verfahrensgemäss erhältliche Zwischenprodukte.

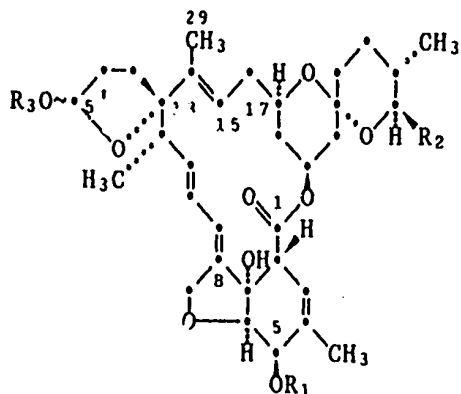
Im Umfang der Formel I liegen die Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic



(Ia)



(Ib)



(Ic)

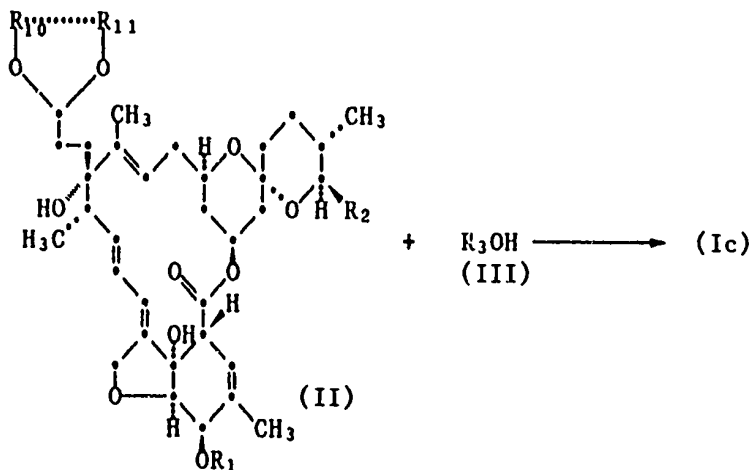
in denen R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die für Formel I angegebenen Bedeutungen haben und die sich nach den nachstehend beschriebenen Methoden herstellen lassen.

Die Herstellung der Oxime [X = -C(=N-OH)-] im Umfang der Formel I, also von Verbindungen der Formel Ia, erfolgt durch Reaktion eines Derivats der Formel Ib mit Hydroxylamin oder einem seiner Salze, vorzugsweise einem seiner Mineralsäuresalze, insbesondere seinem Hydrochlorid. Die Reaktion wird zweckmässigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem Niederalkanol, wie Methanol, Ethanol, Propanol; einer etherartigen Verbindung, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan; einer aliphatischen Carbonsäure, wie Essigsäure oder Propionsäure; Wasser oder in Gemischen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit anderen üblichen reaktionsinerten Lösungsmitteln durchführt. Die Reaktionstemperaturen können in weiten Bereichen variieren. Man arbeitet zweckmässigerweise etwa im Bereich von +0° bis +100°C. Wird Hydroxylamin in Form eines seiner Salze, z.B. als Hydrochlorid eingesetzt, so ist es vorteilhaft, wenn man zum Abfangen der Säure (z.B. HCl) eine der für solche Zwecke üblichen Basen zusetzt und gegebenenfalls in Gegenwart eines Wasserbinders, z.B. eines Molekularsiebes, arbeitet. Als geeignete Basen kommen organische und anorganische Basen in Betracht, z.B. tertiäre Amine wie Trialkylamine (Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin usw.), Pyridin und Pyridinbasen (4-Dimethylpyridin, 4-Pyrrolidylaminopyridin usw.), Oxide, Hydride und Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkali- und Erd-

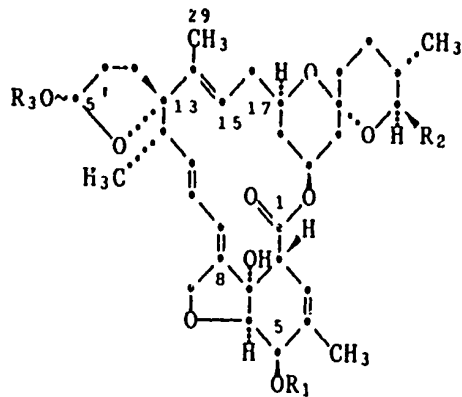
alkalimetallen (CaO, BaO, NaOH, KOH, NaH, Ca(OH)<sub>2</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Ca(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), sowie Alkaliacetate wie CH<sub>3</sub>COONa oder CH<sub>3</sub>COOK. Darüberhinaus eignen sich auch Alkalialkoholate wie C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>ONa usw. Bevorzugt wird Triethylamin. Am vorteilhaftesten lässt sich die Oximierung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin durchführen.

Die Derivate der Formel Ib lassen sich durch milde Oxidation z.B. mit Braunstein (MnO<sub>2</sub>), CrO<sub>3</sub>/Pyridin oder durch Oppenauer-Oxydation aus den entsprechenden freien 5-Hydroxi-derivaten der Formel Ic herstellen. Die Reaktion lässt sich in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Vertreter der ätherartigen Verbindungen oder der halogenierten Kohlenwasserstoffe oder Mischungen dieser Verbindungen untereinander, durchführen, besonders vorteilhaft in Dichlormethan.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic wird erfindungsgemäss folgendes Verfahren durchgeführt, welches darin besteht, dass man eine Verbindung der Formel II in Gegenwart eines Säurekatalysators in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel III umsetzt:

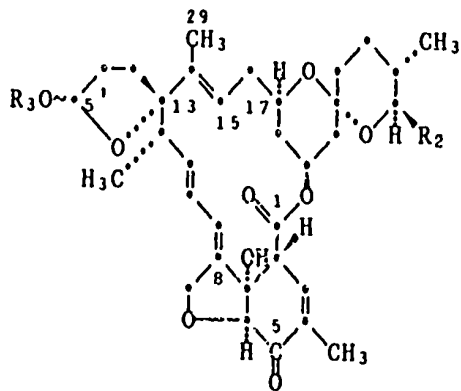


wobei die Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylbrücke bilden, und gewünschtenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel Ic



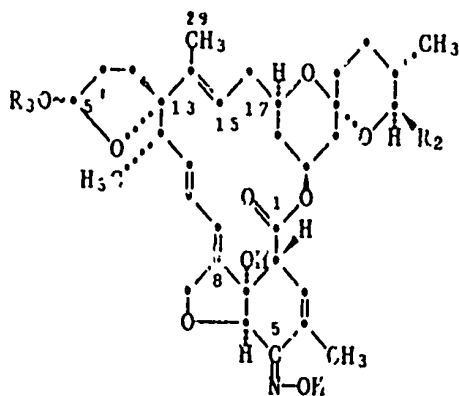
(Ic)

worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel I angegebenen Bedeutungen haben, durch milde Oxydation in die entsprechende Verbindung der Formel Ib



(Ib)

worin  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel Ic angegebenen Bedeutungen haben, überführt und gewünschtenfalls die Verbindung der Formel Ib durch Umsetzung mit Hydroxylamin oder einem seiner Salze in die entsprechende Verbindung der Formel Ia



(Ia)

worin  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel Ib angegebenen Bedeutungen haben, überführt.

Die Verbindungen der Formel II sind neu und haben Zwischenproduktecharakter. Auf Grund ihrer Struktur sind sie prädestiniert zur Herstellung der Wirkstoffe der Formel I. Die Verbindungen der Formel II sind daher ein Bestandteil vorliegender Erfindung. Für die Herstellung der erfindungsgemässen Verfahrensprodukte werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe der Formel II verwendet, welche zu den vorgängig als besonders bevorzugt geschilderten Verbindungen, insbesondere Einzelverbindungen der Formel I führen.

Die Reaktion zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic wird im allgemeinen bei Temperaturen von  $-30^\circ$  bis  $+70^\circ\text{C}$ , vorzugsweise von  $-10^\circ$  bis  $+50^\circ\text{C}$  durchgeführt. Man arbeitet dabei zweckmässigerweise in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches. Es eignen sich hierfür z.B. aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Petrol-ether, Hexan; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Methylenechlorid, Ethylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachlorethylen; Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkyl-ether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether usw.), Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran; und Gemische solcher Lösungsmittel untereinander.

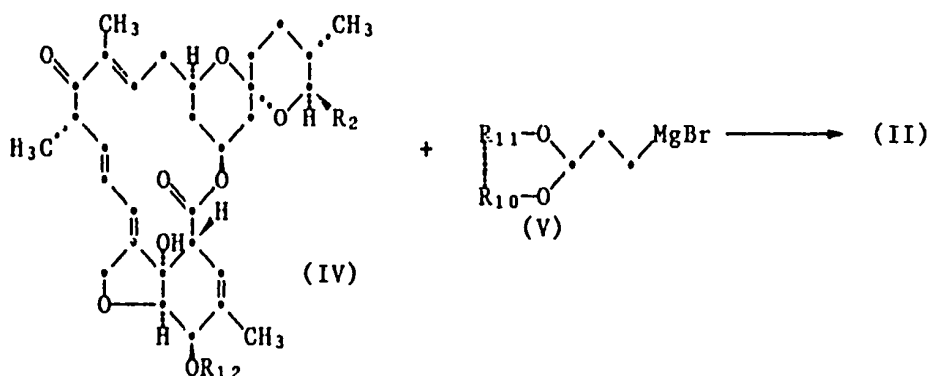
Die Verbindung der Formel III wird meist im Ueberschuss eingesetzt. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Als Säurekatalysatoren eignen sich beispielsweise Carbonsäuren wie Oxalsäure und insbesondere Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Campher-10-sulfonsäure bzw. deren Salze mit tert. Aminen wie z.B. Pyridinium-p-toluolsulfonat.

Verbindungen der Formel Ic werden dabei als Epimerengemisch bezüglich C5' erhalten. Die Epimeren lassen sich daraus durch eine physikalische Trennoperation in reiner Form herstellen. Als physikalische Trennoperationen eignen sich z.B. Säulenchromatographie, Flashchromatographie, Dickschichtchromatographie, HPLC und fraktionierte Kristallisation.

Verbindungen der Formel Ic können aber auch durch geeignete Reaktionen aus anderen Verbindungen der Formel Ic hergestellt werden.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II stellt ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung dar und erfolgt, indem man eine Verbindung der Formel IV in einem inerten Lösungsmittel mit einem Grignard-Reagenz der Formel V umsetzt:



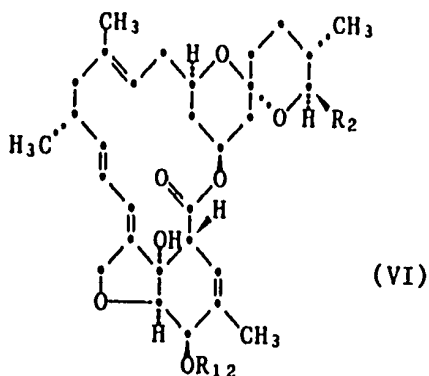
wobei R<sub>2</sub> wie unter Formel I definiert ist, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen oder zusammen eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylenbrücke bilden und R<sub>12</sub> für Wasserstoff oder eine beispielsweise unter Formel I angegebene Silylgruppe steht.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen von -80° bis +70°C, vorzugsweise von -50° bis +50°C durchgeführt. Man arbeitet dabei zweckmässigerweise in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches. Es eignen sich hierfür z.B. aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylole, Petrolether, Hexan; Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkylether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-

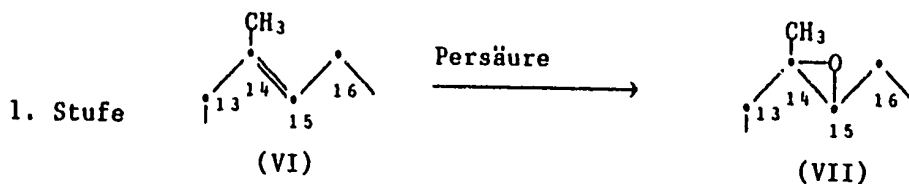
Butylmethylether usw.), Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran; und Gemische solcher Lösungsmittel untereinander.

Die Grignard-Reagenzien der Formel V können in Lösung durch Umsetzung der entsprechenden Bromide in einem der oben genannten Lösungsmittel mit Magnesium erhalten und direkt weiterverwendet werden, ohne dass sie vorher isoliert und gereinigt werden müssen.

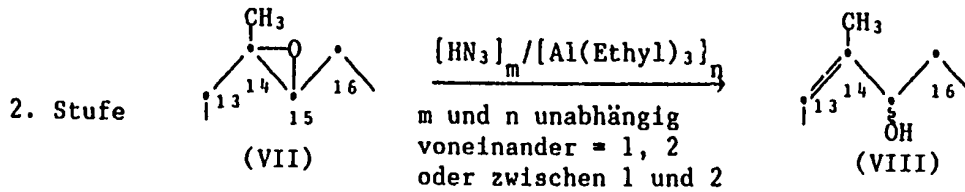
Die Verbindungen der Formel IV sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Methoden herstellen. Beispielsweise lassen sich Verbindungen der Formel IV nach dem in EP 180 539 und EP 184 989 beschriebenen Verfahren oder analog dazu herstellen, indem man eine Verbindung der Formel VI



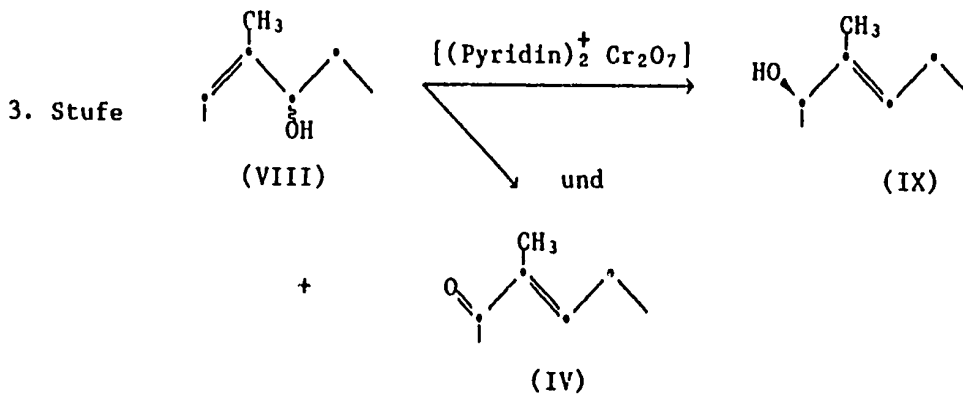
wobei  $R_2$  wie für Formel I und  $R_{12}$  wie für Formel IV definiert sind, in einer ersten Stufe mit Persäuren in die 14,15-Epoxide der Formel VII überführt:



und die 14,15-Epoxide der Formel VII anschliessend mit Hilfe eines speziellen Komplexreagens zu 15-Hydroxi-Verbindungen der Formel VIII umsetzt:



In einer weiteren Stufe werden dann die 15-Hydroxi-Verbindungen der Formel VIII mit Chromat-, Halochromat- oder Dichromat-Ionen, insbesondere mit Pyridiniumdichromat umgesetzt, wobei als Ausgangsverbindung der Formel VIII vorzugsweise eine solche eingesetzt wird, bei welcher die 5-OH-Gruppe geschützt ist und beispielsweise als 5-Silyloxygruppe vorliegen kann:



wobei ausser den erwünschten 13-Hydroxi-milbemycinen der Formel IX auch 13-Oxo-Verbindungen entstehen, die sich nach bekannten Methoden voneinander trennen lassen.

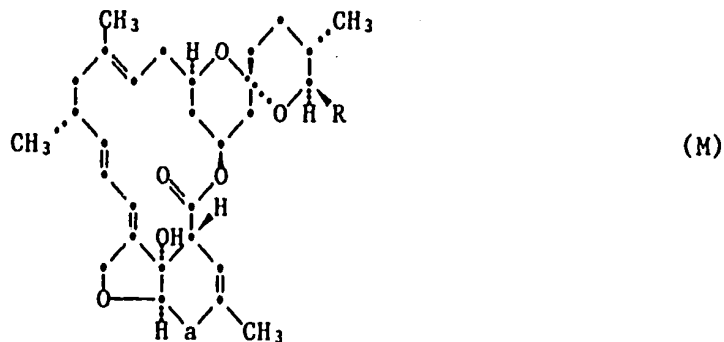
Die meisten der beschriebenen Reaktionen werden vorteilhafterweise unter Schutzgas, wie z.B. Stickstoff oder Argon durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel VI sind bekannt oder lassen sich aus den bekannten Verbindungen analog bekannten Verfahren herstellen.

Die 13-Oxo-Derivate der Formel IV lassen sich ferner gezielt aus den 13β-Hydroxyderivaten der Formel IX durch Oxydation mit Dimethylsulfoxid (DMSO)/Oxalylchlorid herstellen. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen von  $-60^\circ\text{C}$  bis Raumtemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen DMSO selbst sowie aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylole und chlorierte

Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan in Frage. Man arbeitet vorzugsweise unter Zugabe einer Base, wie beispielsweise Triethylamin.

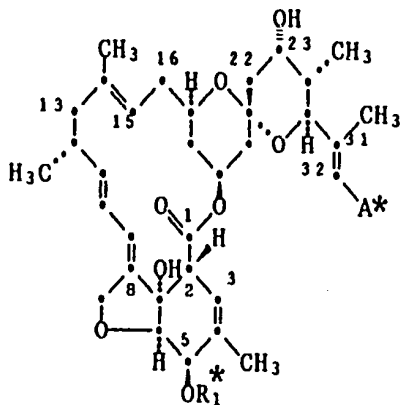
Zu den bekannten Verbindungen zählen die Milbemycine der Formel M:



- R = CH<sub>3</sub>, a =  $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  = Milbemycin A<sub>3</sub> aus US-PS 3,950,360
- R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, a =  $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  = Milbemycin A<sub>4</sub> aus US-PS 3,950,360
- R = isoC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, a =  $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  = Milbemycin D aus US-PS 4,346,171
- R = sek.C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, a =  $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  = 13-Desoxi-22,23-dihydro-C-076-Bla-aglycon, aus US-PS 4,173,571.

Verbindungen, worin R sek. Butyl darstellt, sollen hier und im folgenden gleichfalls zu den Milbemycin-Derivaten gerechnet werden, obwohl sie nach der üblichen Systematik von Avermectin-Derivaten abgeleitet sind. Avermectin-Aglykone (mit einer OH-Gruppe in 13-Position) lassen sich jedoch gemäss US-PS 4,173,571 in Milbemycin-Homologe überführen.

Die Konstitution von natürlichen Antibiotika S541 ist aus der DE-OS-35 32 794 bekannt und sieht wie folgt aus:



(Antibiotika S541)

Faktor A	A*=isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup> =H
Faktor B	A*=CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup> =CH <sub>3</sub>
Faktor C	A*=CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup> =H
Faktor D	A*=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup> =H
Faktor E	A*=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup> =CH <sub>3</sub>
Faktor F	A*=isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup> =CH <sub>3</sub>

Je nach Faktor werden im folgenden zur Vereinfachung der Benennung die Abkömmlinge von Antibiotikum S541 als Derivate von S541A, S541B, S541C, S541D, S541E oder S541F klassifiziert.

Verbindungen der Formel VI, worin R<sub>2</sub> für die Gruppe  $\begin{matrix} -C=CH-A \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$  steht und A die für Formel VI angegebene Bedeutung hat, welche als Ausgangsprodukte in dem erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden können, lassen sich auf an sich bekannte Weise aus den natürlichen Antibiotika S541 herstellen.

Die in 23-Position befindliche Hydroxygruppe in den Antibiotika S541 lässt sich analog der in US-PS 4,328,335 beschriebenen Methode entfernen und die Antibiotika S541 lassen sich so in die entsprechenden 23-Deoxi-Derivate überführen. Dabei müssen diejenigen Verbindungen mit einer freien 5-OH-Gruppe (R<sub>1</sub><sup>\*</sup>=H) zunächst selektiv geschützt werden durch Reaktion mit einem der nachstehend angegebenen Silylierungsreagenzien Y-Si(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>) bzw. mit tert.-Butyldimethylsilyloxiacetylchlorid. Die Umsetzung dieser geschützten

Verbindungen, in denen  $R_1^*$  durch  $Si(R_5)(R_6)(R_7)$  bzw.  $C(=O)CH_2OSi(CH_3)_2t-C_4H_9$  ersetzt und das 23-C-Atom durch OH substituiert ist, mit p-Methylphenyl-chlorthionoformiat ergibt Derivate der Antibiotika S541, welche in Position 23 durch p- $CH_3-C_6H_4-O-C(=S)-O-$  substituiert sind. Diese 23-O-(4-Methylphenoxi)-thiocarbonyl-derivate von Antibiotika S541 werden dann mit Tributylzinnhydrid in Toluol in Gegenwart von Azobisisobutyronitril bei 80-120°C zu den entsprechenden 23-Deoxy-Derivaten (Position 23 unsubstituiert) reduziert.

Durch Silylierung oder Acylierung der 5-OH-Gruppe werden alle jene Derivate der Formeln I, II und IV hergestellt, bei denen  $R_1$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff ( $R_1 = OH$ -Schutzgruppe) hat. Zur Silylierung verwendet man zweckmässigerweise ein Silan der Formel  $Y-Si(R_5)(R_6)(R_7)$ , wobei  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  vorzugsweise unabhängig voneinander für  $C_1-C_6$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl stehen und zusammen mit dem Siliciumatom beispielsweise eine der Gruppen Trimethylsilyl, tris(tert. Butyl)silyl, Hexyldimethylsilyl, Diphenyl-tert. butylsilyl, bis(Isopropyl)methylsilyl, Triphenylsilyl und insbesondere tert. Butyl-dimethylsilyl bilden. Y bedeutet eine Silylabgangsgruppe, wozu beispielsweise Brom, Chlor, Cyan, Azido, Acetamid, Trifluoracetoxy, Trifluormethansulfonyloxy zählen. Diese Aufzählung stellt keine Limitierung dar, der Fachmann kennt weitere typische Silylabgangsgruppen. Die 5-OH-Gruppe kann auch als Benzyl-ether oder Methoxiethoximethylether vorliegen.

Die Einführung der Acylgruppe erfolgt üblicherweise mit den entsprechenden Acylhalogeniden oder Acylanhydriden und wird vorzugsweise zur Einführung der eingangs definierten  $R_4-C(O)$ -Gruppe benützt. Unter den Acylhalogeniden sind die Chloride und Bromide bevorzugt.

5-O-Silylierungen und 5-O-Acylierungen 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°C, bevorzugt

bei +10° bis +40°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 ( $\longrightarrow R_1=H$ ) mit z.B. Arylsulfonsäure in alkoholischer Lösung, HF in Acetonitril,  $HF_x \cdot Pyridin$  in Tetrahydrofuran oder nach einer anderen dem Fachmann geläufigen Methode.

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

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

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

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

Sie sind ebenfalls als Bodeninsektizid gegen Schädlinge im Erdboden geeignet.

Die Verbindungen der Formel I sind daher gegen alle Entwicklungsstadien saugender und fressender Insekten an Kulturen von Nutzpflanzen 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 Gattungen Meloidogyne, Heterodera, Pratylenchus, Ditylenchus, Radopholus, Rhizoglyphus und andere.

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

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

Weiter sind die Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung von humanpathogenen Parasiten geeignet, unter denen als typische, im Verdauungstrakt vorkommende Vertreter solche der Gattungen Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Trichuris und Enterobius zu nennen sind. Wirksam sind die Verbindungen vorliegender Erfindung auch gegen Parasiten der Gattungen 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 Gattungen Strongyloides und Trichinella, die speziell den Gastro-Intestinaltrakt infizieren.

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

Die Verbindungen der Formel I werden bei Warmblütern in Aufwandmengen von 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht dosiert. Ueber geschlossenen Kultur-Anbauflächen werden sie zweckmässigerweise in

Mengen von 10 g bis 1000 g pro Hektar angewendet. Sie kommen ferner in Pferchen, Gehegen, Stallungen oder sonstigen Räumen zur Anwendung.

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

Als Lösungsmittel können in Frage kommen: Aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt die Fraktionen  $C_8$  bis  $C_{12}$ , wie z.B. Xyloigemische oder substituierte Naphthaline, Phthalsäureester wie Dibutyl- oder Dioctylphthalat, aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan oder Paraffine, Alkohole und Glykole sowie deren Ether und Ester, wie Ethanol, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Ketone wie Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel wie N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, sowie gegebenenfalls epoxidierte Pflanzenöle, wie epoxidiertes Kokosnussöl oder Sojaöl; oder Wasser.

Als feste Trägerstoffe, z.B. für Stäubemittel und dispergierbare Pulver, werden in der Regel natürliche Gesteinsmehle verwendet, wie Calcit, Talkum, Kaolin, Montmorillonit oder Attapulgit. Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften können auch hochdisperse Kieselsäure oder hochdisperse saugfähige Polymerisate zugesetzt werden. Als gekörnte, adsorptive Granulatträger kommen poröse Typen wie z.B. Bimsstein, Ziegelbruch, Sepiolit oder Bentonit, als nicht adsorptive 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 anion-aktive Tenside mit guten Emulgier-, Dispergier- und Netzzeigenschaften 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- oder Erdalkalisalze oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren ( $C_{10}-C_{22}$ ), wie z.B. die Na- oder K-Salze der Oel- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die z.B. aus Kokosnuss- oder Talgöl gewonnen werden können, genannt. Ferner sind auch die Fettsäure-methyl-aurinsalze zu erwähnen.

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

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

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

Als nicht ionische Tenside kommen in erster Linie Polyglykoläther-derivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen in Frage, die 3 bis 30 Glykoläthergruppen und 8 bis 20 Kohlenstoffatome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und 6 bis 18 Kohlenstoffatome im Alkylrest der Alkylphenole enthalten können.

Weitere geeignete nichtionische Tenside sind die wasserlöslichen, 20 bis 250 Aethylenglykoläthergruppen und 10 bis 100 Propylenglykoläthergruppen enthaltenden Polyäthylenoxidaddukte an Polypropylenglykol, Aethylendiaminopolypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykol-Einheit 1 bis 5 Aethylenglykoleinheiten.

Als Beispiele nichtionischer Tenside seien Nonylphenolpolyäthoxyäthanoole, Ricinusölpolyglykoläther, Polypropylen-Polyäthylenoxidaddukte, Tributylphenoxypolyäthoxyäthanol, Polyäthylenglykol und Octylphenoxypolyäthoxyäthanol erwähnt.

Ferner kommen auch Fettsäureester von Polyoxyäthylensorbitan wie das Polyoxyäthylensorbitan-trioleat in Betracht.

Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quartäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorzugsweise als Halogenide, Methylsulfate oder Aethylsulfate vor, z.B. das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di(2-chloräthyl)-äthylammoniumbromid.

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

"1986 International Mc Cutcheon's Emulsifiers and Detergents" The Manufacturing Confectioner Publishing Co., Glen Rock, New Jersey, USA.

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.

Ein weiterer Gegenstand vorliegender Erfindung betrifft daher S<sub>c</sub>hädlingbekämpfungsmittel, die neben üblichen Trägerstoffen und/oder Verteilungsmitteln als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten.

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

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

280967

- 35a -

### Herstellungsbeispiele

#### Herstellung von Zwischenprodukten

A1. Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub>

Zu einer Suspension von 650 mg Magnesiumspänen in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde innert 2 1/2 Std. bei 40 °C eine Lösung von 2,40 ml 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan in 10 ml THF gegeben. Um die Bildung des Grignard-Reagenz zu starten, wurden zu Beginn der Umsetzung

wenige Kristalle Jod zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend noch weitere 30 Min. bei 40°C unter Argon-Atmosphäre gerührt und dann dekantiert. Man erhielt so eine 0,2 M Lösung von 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)äthylmagnesiumbromid in THF.

Eine Lösung von 1,006 g 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13-oxo-milbemycin A<sub>4</sub> in 8 ml THF wurde auf -15°C abgekühlt und dann gab man innerhalb von 30 Min. 17,0 ml der 0,2 M Lösung von 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)äthylmagnesiumbromid in THF zu. Nach 30 Min. Rühren bei -15°C wurden vorsichtig 5 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben, dann das Reaktionsgemisch auf 100 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen und dreimal mit 150 ml Aether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/ Dimethoxyäthan 6:1 ergab neben 87 mg (8 %) des C(13)-Epimeren 969 mg (84 %) Produkt.

Massenspektrum (MS): m/e: 772 (M<sup>+</sup>, C<sub>43</sub>H<sub>68</sub>O<sub>10</sub>Si)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,05 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

4,42 ppm (bs, w<sub>t</sub> = 11) (C<sub>5</sub>H)

4,85 ppm (t, J = 3) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)

A2. Herstellung von 13β-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)äthyl]-13α-hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub>

Eine Lösung von 40 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13β-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13α-hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub> in 1 ml einer HF<sub>x</sub>·Pyridin/THF-Lösung (hergestellt aus 6,5 ml HF<sub>x</sub>·Pyridin, 15,7 ml Pyridin und 50 ml THF) wurde 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 50 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen und mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 1:1 erhielt man 27 mg (79 %) Produkt.

MS: (m/e): 658 ( $M^+$ ,  $C_{37}H_{54}O_{10}$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,07 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )

4,85 ppm (t,  $J = 4$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )

A3. Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>3</sub>

Analog Beispiel A1 erhält man aus 420 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13-oxo-milbemycin A<sub>3</sub> und 7,0 ml einer 0,2 M Lösung von 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)äthylmagnesiumbromid die Titelverbindung.

Massenspektrum (MS): (m/e): 758 ( $M^+$ ,  $C_{42}H_{66}O_{10}Si$ )

A4. Herstellung von 13 $\beta$ -[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>3</sub>

Die Titelverbindung lässt sich analog Beispiel A2 aus 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>3</sub> herstellen.

Massenspektrum (MS): (m/e): 644 ( $M^+$ ,  $C_{36}H_{52}O_{10}$ )

Herstellung von Verbindungen der Formel I

H1: Herstellung von Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-methoxy-tetrahydrofuran]

Eine Lösung von 50 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub> in 1 ml einer 1 % Lösung von p-Toluolsulfonsäure in Methanol wurde 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 50 ml gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml gesättigter  $NaCl$ -Lösung gewaschen, mit  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Nach

Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Essigsäure-äthylester 2:1 konnten 35 mg (86 %) Produkt als Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1), isoliert werden.

MS: (m/e): 628 ( $M^+$ ,  $C_{36}H_{52}O_9$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,09 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

3,40\* und 3,45 ppm (2s) ( $CH_3O$ )

4,03 und 4,12\* ppm (2s) (OH)

4,29 ppm (6s,  $w\frac{1}{2} = 15$ ) ( $C_5H$ )

4,99\* ppm (d,  $J = 4$ ) und 5,10 ppm (dd,  $J = 4$ ,  $J' = 2$ )

( $OCH(CH_2)O$ ).

H2: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Zu einer Lösung von 80 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub> und 200  $\mu$ l Aethylen-glykol-monoäthyl-äther in 2 ml Methylenchlorid wurden 24 mg ( $\pm$ )-Campher-10-sulfonsäure gegeben. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 50 ml gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml gesättigter  $NaCl$ -Lösung gewaschen, mit  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Die Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 6:1 ergab 62 mg (50 %) Isomer A-Produkt und 32 mg (26 %) Isomer B-Produkt.

Isomer A:

MS: (m/e): 800 ( $M^+$ ,  $C_{45}H_{72}O_{10}Si$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,08 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,09 ppm (s) (OH)

4,42 ppm (bs,  $w\frac{1}{2} = 10$ ) ( $C_5H$ )

5,13 ppm (bs,  $w\frac{1}{2} = 6$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )

Isomer B:MS: (m/e): 800 ( $M^+$ ,  $C_{45}H_{72}O_{10}Si$ ) $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):3,07 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,03 ppm (s) (OH)

4,42 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 10$ ) ( $C_5H$ )5,23 ppm (bd,  $J = 3$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )5,51 ppm (dd,  $J = 11$ ,  $J' = 6$ ) ( $C_{15}H$ )H3: Herstellung von Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran]a) Isomer A

Eine Lösung von 58 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran] (Isomer A) in 1 ml

$HF_x \cdot$ Pyridin/THF-Lösung (vgl. oben) wurde 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 50 ml gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml gesättigter  $NaCl$ -Lösung gewaschen, mit  $MgSO_3$  getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Roproducts an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 2:1 lieferte 47 mg (94 %) Produkt.

MS: (m/e): 686 ( $M^+$ ,  $C_{39}H_{58}O_{10}$ ) $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):3,08 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,10 ppm (s) (OH)

4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )5,13 ppm (bd,  $J = 4$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )b) Isomer B

Aus 29,5 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran] (Isomer B) erhielt man analog zu Vorschrift H3.a. 22 mg (88 %) Produkt.

MS: (m/e): 686 ( $M^+$ ,  $C_{39}H_{58}O_{10}$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

- 3,06 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )
- 4,03 ppm (s) (OH)
- 4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )
- 5,22 ppm (bd,  $J = 4$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )
- 5,50 ppm (dd,  $J = 11$ ,  $J' = 5$ ) ( $C_{15}H$ )

H4: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2'',2''-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran]

Zu einer Lösung von 120 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub> und 274 mg Neopentylalkohol in 2 ml Methylenchlorid wurden 36 mg ( $\pm$ )-Campher-10-sulfonsäure gegeben. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch, wie unter Herstellungsbeispiel H2 beschrieben, aufgearbeitet. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Diäthyläther 5:1 konnten 64 mg (52 %) Isomer A-Produkt und 35 mg (28 %) Isomer-B-Produkt isoliert werden.

Isomer A:

MS: (m/e): 798 ( $M^+$ ,  $C_{46}H_{74}O_9Si$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

- 0,88 ppm (s) ( $C(CH_3)_3$ )
- 2,96 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $OCHHC(CH_3)_3$ )
- 3,08 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )
- 3,50 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $OCHHC(CH_3)_3$ )
- 4,09 ppm (s) (OH)
- 4,42 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 10$ ) ( $C_5H$ )
- 4,07 ppm (bd,  $J = 3$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )

Isomer B:

MS: (m/e): 798 ( $M^+$ ,  $C_{46}H_{74}O_9Si$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

- 0,88 ppm (s) ( $C(CH_3)_3$ )
- 3,02 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

- 3,06 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $\text{OCHHC}(\text{CH}_3)_3$ )  
 3,51 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $\text{OCHHC}(\text{CH}_3)_3$ )  
 4,11 ppm (s) (OH)  
 4,42 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 10$ ) ( $\text{C}_5\text{H}$ )  
 5,14 ppm (dd,  $J = 5$ ,  $J' = 2,5$ ) ( $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{O}$ )  
 5,56 ppm (t,  $J = 7,5$ ) ( $\text{C}_{15}\text{H}$ )

H5: Herstellung von Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2'',2''-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran]

a) Isomer A

Aus 61 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2'',2''-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran] (Isomer A) erhielt man analog Herstellungsbeispiel H3 47 mg (90 %) Produkt.

MS: (m/e): 684 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_9$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

- 0,87 ppm (s) ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )  
 2,95 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $\text{OCHHC}(\text{CH}_3)_3$ )  
 3,07 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $\text{C}_{25}\text{H}$ )  
 3,40 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $\text{OCHHC}(\text{CH}_3)_3$ )  
 4,11 ppm (s) (OH)  
 4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $\text{C}_5\text{H}$ )  
 5,06 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 6$ ) ( $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{O}$ )

b) Isomer B

Aus 29 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2'',2''-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran] (Isomer B) konnten analog Herstellungsbeispiel H3 22 mg (85 %) Produkt gewonnen werden.

MS: (m/e): 684 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_9$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

- 0,88 ppm (s) ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )  
 3,01 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $\text{C}_{25}\text{H}$ )  
 3,05 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $\text{OCHHC}(\text{CH}_3)_3$ )

- 3,50 ppm (d,  $J = 9$ ) ( $\text{OCHHC}(\text{CH}_3)_3$ )  
 4,09 ppm (s) (OH)  
 4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $\text{C}_5\text{H}$ )  
 5,15 ppm (dd,  $J = 5, m J' = 2,5$ ) ( $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{O}$ )  
 5,55 ppm (t,  $J = 8$ ) ( $\text{C}_{15}\text{H}$ )

H6: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-hydroxyäthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Zu einer Lösung von 120 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-13 $\beta$ -[2-(1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-13 $\alpha$ -hydroxy-milbemycin A<sub>4</sub> und 828  $\mu$ l Triäthylenglykol in 2 ml Methylenchlorid wurden 36 mg ( $\pm$ )-Campher-10-sulfonsäure gegeben. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch, wie unter Herstellungsbeispiel H2 beschrieben, aufgearbeitet. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 1:1 ergab 96 mg (72 %) Produkt, als Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1).

MS: (m/e): 860 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{O}_{12}\text{Si}$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

- 3,08 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $\text{C}_{25}\text{H}$ )  
 4,02 ppm und 4,10\* ppm (2s) (OH)  
 4,42 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 10$ ) ( $\text{C}_5\text{H}$ )  
 5,12\* ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 6$ ) und 5,16 ppm (dd,  $J = 5$ ,  $J' = 2$ )  
 ( $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{O}$ )

H7: Herstellung von Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-hydroxyäthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Aus 50 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-hydroxyäthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran] erhielt man analog Herstellungsbeispiel H3 39 mg (90 %) Produkt, als Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 2,5:1).

MS: (m/e): 746 ( $M^+$ ,  $C_{41}H_{62}O_{12}$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,07 ppm (bt,  $J = 9$ ) ( $C_2H$ )

4,00 ppm und 4,10\* ppm (2s) (OH)

4,27 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )

5,11\* ppm (bt,  $J = 2$ ) und 5,22 ppm (dd,  $J = 5$ ,  $J' = 2$ )

( $OCH(CH_2)O$ )

H8: Herstellung von 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-(chloracetoxy)-äthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Zu einer Lösung von 42 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-hydroxyäthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran] [Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1)] und 39  $\mu$ l Pyridin in 2 ml Methylenchlorid wurden bei 0°C 1  $\mu$ l Chloracetylchlorid gegeben. Nach 6 Std. Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf 50 ml 1 N HCl-Lösung gegeben und mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wurde mit je 50 ml gesättigter  $NaHCO_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $MgSO_4$  getrocknet und eingeeengt. Die Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 3:1 ergab 42 mg (92 %) Produkt, als Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1).

MS: (m/e): 936 ( $M^+$ ,  $C_{49}H_{77}ClO_{13}Si$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,07 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_2H$ )

4,00 ppm und 4,08\* ppm (2s) (OH)

4,08 ppm (s) ( $CH_2Cl$ )

4,41 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 10$ ) ( $C_5H$ )

5,10\* ppm (bt,  $J = 3$ ) und 5,22 ppm (dd,  $J = 5$ ,  $J' = 2,5$ )

( $OCH(CH_2)O$ )

H9: Herstellung von Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-(chloracetoxy)-äthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Aus 39 mg 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-(2''''-(chloracetoxy)-äthoxy)-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran] [Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1)] erhielt man analog Herstellungsbeispiel H3 26 mg (75 %) Produkt, als Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1).

MS: (m/e): 822 (M<sup>+</sup>, C<sub>43</sub>H<sub>63</sub>ClO<sub>13</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

- 3,07 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)
- 4,00 ppm und 4,10\* ppm (2s) (OH)
- 4,08 ppm (s) (CH<sub>2</sub>Cl)
- 4,27 ppm (t, J = 7) (C<sub>5</sub>H)
- 5,11\* ppm (bt, J = 2,5) und 5,22 ppm (m) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)

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

H10: 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-benzyloxy-tetrahydrofuran]

a) Isomer A:

MS: (m/e): 818 (M<sup>+</sup>, C<sub>48</sub>H<sub>70</sub>O<sub>9</sub>Si)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

- 3,07 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)
- 4,09 ppm (s) (OH)
- 4,42 ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 11) (C<sub>5</sub>H)
- 4,48 ppm (d, J = 11,5) (OCHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)
- 4,82 ppm (d, J = 11,5) (OCHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)
- 5,20 ppm (bt, J = 2,5) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)
- 7,33 ppm (m) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

b) Isomer BMS: (m/e): 818 ( $M^+$ ,  $C_{48}H_{70}O_9Si$ ) $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):3,00 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,12 ppm (s) (OH)

4,41 ppm (bs,  $w_{1/2} = 10$ ) ( $C_5H$ )4,57 ppm (d,  $J = 11,5$ ) ( $OCHHC_6H_5$ )4,86 ppm (d,  $J = 11,5$ ) ( $OCHHC_6H_5$ )5,54 ppm (dd,  $J = 10, J' = 5$ ) ( $C_{15}H$ )7,32 ppm (m) ( $C_6H_5$ )H11: Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-benzyloxy-tetrahydrofuran]a) Isomer A:MS: (m/e): 704 ( $M^+$ ,  $C_{42}H_{56}O_9$ ) $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):3,07 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,10 ppm (s) (OH)

4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )4,48 ppm (d,  $J = 11,5$ ) ( $OCHHC_6H_5$ )4,82 ppm (d,  $J = 11,5$ ) ( $OCHHC_6H_5$ )5,20 ppm (bt,  $J = 2,5$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )7,33 ppm (m) ( $C_6H_5$ )b) Isomer BMS: (m/e): 704 ( $M^+$ ,  $C_{42}H_{56}O_9$ ) $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):3,00 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )

4,10 ppm (s) (OH)

4,27 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )4,57 ppm (d,  $J = 11,5$ ) ( $OCHHC_6H_5$ )4,85 ppm (d,  $J = 11,5$ ) ( $OCHHC_6H_5$ )5,30 ppm (bt,  $J = 2,5$ ) ( $OCH(CH_2)O$ )7,31 ppm (m) ( $C_6H_5$ )

H12. 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran]

a) Isomer A:

MS: (m/e): 810 (M<sup>+</sup>, C<sub>47</sub>H<sub>74</sub>O<sub>9</sub>Si)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,07 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

3,60 ppm (m) (OCH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>)

4,09 ppm (s) (OH)

4,41 ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 10) (C<sub>5</sub>H)

b) Isomer B

MS: (m/e): 810 (M<sup>+</sup>, C<sub>47</sub>H<sub>74</sub>O<sub>9</sub>Si)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,01 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

3,62 ppm (m) (OCH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>)

4,08 ppm (s) (OH)

4,40 ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 10) (C<sub>5</sub>H)

5,55 ppm (bs, J = 8) (C<sub>15</sub>H)

H13: Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran]

a) Isomer A:

MS: (m/e): 696 (M<sup>+</sup>, C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>O<sub>9</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,08 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

3,62 ppm (m) (OCH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>)

4,10 ppm (s) (OH)

4,28 ppm (t, J = 7) (C<sub>5</sub>H)

b) Isomer B

MS: (m/e): 696 (M<sup>+</sup>, C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>O<sub>9</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,02 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

3,62 ppm (m) (OCH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>)

4,07 ppm (s) (OH)  
 4,27 ppm (t, J = 7) (C<sub>5</sub>H)  
 5,56 ppm (dd, J = 10, J' = 5) (C<sub>15</sub>H)

H14: 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-methoxy-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 3:1)

MS: (m/e): 830 (M<sup>+</sup>, C<sub>46</sub>H<sub>74</sub>O<sub>11</sub>Si)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,08 ppm (bt, J = 9) (C<sub>25</sub>H)  
 3,36 ppm (s) (CH<sub>3</sub>O)  
 4,02 und 4,09\* ppm (2s) (OH)  
 4,41 ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 11) (C<sub>5</sub>H)  
 5,12\* ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 6) und 5,23 ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 6) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)

H15: Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2''-(2'''-methoxy-äthoxy)-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 2:3)

MS: (m/e): 716 (M<sup>+</sup>, C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>11</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,08 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)  
 3,38 ppm (s) (CH<sub>3</sub>O)  
 4,01\* und 4,10 ppm (2s) (OH)  
 4,29 ppm (t, J = 7) (C<sub>5</sub>H)  
 5,12 ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 7) und 4,23\* ppm (bs, w<sub>1/2</sub> = 6) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)

H16: 5-O-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-((3''-methyl-oxetan-3''-yl)-methoxy)-tetrahydrofuran]

Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 1:1)

MS: (m/e): 812 ( $M^+$ ,  $C_{46}H_{72}O_{10}Si$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,02 und 3,07 ppm (2dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )  
 3,40 und 3,47 ppm (2d,  $J = 10$ ) ( $OCHHC$ )  
 3,87 und 3,88 ppm (2d,  $J = 10$ ) ( $OCHHC$ )  
 4,09 und 4,10 ppm (2s) (OH)  
 5,12 ppm (bd,  $J = 3,5$ ) und 5,20 ppm (dd,  $J = 4,5$ ,  $J' = 2$ )  
 ( $OCH(CH_2)O$ )

H17: Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-((3"-methyl-oxetan-3"-yl)-methoxy)-tetrahydrofuran]

Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 1:1)

MS: (m/e): 698 ( $M^+$ ,  $C_{40}H_{58}O_{10}$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,02 und 3,07 ppm (2dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )  
 3,40 und 3,46 ppm (2d,  $J = 10$ ) ( $OCHHC$ )  
 3,86 und 3,88 ppm (2d,  $J = 10$ ) ( $OCHHC$ )  
 4,09 und 4,10 ppm (2s) (OH)  
 4,28 ppm (t,  $J = 7$ ) ( $C_5H$ )  
 5,12 ppm (bd,  $J = 3,5$ ) und 5,20 ppm (dd,  $J = 5$ ,  $J' = 2$ )  
 ( $OCH(CH_2)O$ )

H18: 5-tert.-Butyldimethylsilyl-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2"-hydroxy-äthoxy)-tetrahydrofuran]

Epimerengemisch an C5' (Isomer A:Isomer B ca. 1:1)

MS: (m/e): 772 ( $M^+$ ,  $C_{43}H_{68}O_{10}Si$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

3,07 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9$ ) ( $C_{25}H$ )  
 3,98 und 4,06\* ppm (2s) (OH)  
 4,41 ppm (bs,  $w_{\frac{1}{2}} = 11$ ) ( $C_5H$ )  
 5,13\* ppm (d,  $J = 4,5$ ) und 5,22 ppm (dd,  $J = 5$ ,  $J' = 3$ )  
 ( $OCH(CH_2)O$ )

H19: Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2"-hydroxy-äthoxy)-tetrahydrofuran]

a) Isomer A

MS: (m/e): 658 (M<sup>+</sup>, C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>O<sub>10</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,07 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

4,06 ppm (s) (OH)

4,27 ppm (t, J = 7) (C<sub>5</sub>H)

5,13 ppm (d, J = 4,5) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)

b) Isomer B:

MS: (m/e): 658 (M<sup>+</sup>, C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>O<sub>10</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,07 ppm (dt, J<sub>d</sub> = 2,5, J<sub>t</sub> = 9) (C<sub>25</sub>H)

3,98 ppm (s) (OH)

4,27 ppm (t, J = 7) (C<sub>5</sub>H)

5,22 ppm (dd, J = 5, J' = 3) (OCH(CH<sub>2</sub>)O)

5,53 ppm (dd, J = 10,5, J' = 4,5) (C<sub>15</sub>H)

H20: Herstellung von 5-Oximino-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5-(2',2"-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran]

a) Eine Lösung von 50 mg Milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2",2"-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran] in 3 ml Dichlormethan wird mit 95 mg Mangandioxid während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Mangandioxid wird über Kieselgur abfiltriert und man erhält nach dem Einengen der Lösung 47 mg rohe 5-Oxo-milbemycin A<sub>4</sub>-13-spiro-2'-[5'-(2",2"-dimethyl-propoxy)-tetrahydrofuran].

MS: (m/e): 682 (M<sup>+</sup>, C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>O<sub>9</sub>)

b) Dieses Rohprodukt wird zusammen mit 47 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 1,0 ml Pyridin gelöst. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird mit Diäthyläther und 1N HCl aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan 1:3 ergibt 35 mg der Titelverbindung.

MS: (m/e): 697 ( $M^+$ ,  $C_{40}H_{59}NO_9$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

- 0,88 ppm (s) ( $C(CH_3)_3$ )
- 2,96 ppm (d,  $J = 9,5$ ) ( $OCHHC(CH_3)_3$ )
- 3,08 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9,5$ ) ( $C_{25}H$ )
- 3,48 ppm (d,  $J = 9,5$ ) ( $OCHHC(CH_3)_3$ )
- 4,64 ppm (s) ( $C_6H$ )
- 7,62 ppm (s) (N-OH)

H21: Herstellung von 5-Oximino-milbemycin  $A_4$ -13-spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran]

a) Eine Lösung von 30 mg Milbemycin  $A_4$ -13-spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran] in 3 ml Dichlormethan wird mit 56 mg Mangandioxid versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert. Nach dem Einengen der Lösung erhält man 30 mg rohes 5-Oxo-milbemycin  $A_4$ -13-spiro-2'-[5'-cyclohexyloxy-tetrahydrofuran].

MS: (m/e): 694 ( $M^+$ ,  $C_{41}H_{58}O_9$ )

b) 29 mg dieses Rohproduktes und 30 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 1,0 ml Pyridin werden 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Diäthyläther und 1N HCl aufgearbeitet und man erhält nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan 1:3 23 mg der Titelverbindung.

MS: (m/e): 709 ( $M^+$ ,  $C_{41}H_{59}NO_9$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

- 3,09 ppm (dt,  $J_d = 2,5$ ,  $J_t = 9,5$ ) ( $C_{25}H$ )
- 3,62 ppm (m) ( $OCH(CH_2)CH_2$ )
- 4,55 ppm (s) ( $C_6H$ )
- 7,65 ppm (s) (N-OH)

H22: Herstellung von 5-Oximino-milbemycin  $A_4$ -13-spiro-2'-[5'-(2"-methyl-butoxy)-tetrahydrofuran]

a) Eine Lösung von 30 mg Milbemycin  $A_4$ -13-spiro-2'-[5'-(2"-methyl-butoxy)-tetrahydrofuran] in 3 ml Dichlormethan wird mit 57 mg Mangandioxid versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird

das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und man erhält nach dem Einengen der Lösung 27 mg rohes 5-Oxo-milbemycin A<sub>4</sub>-13'-spiro-2'-[5'-(2"-methyl-butoxy)-tetrahydrofuran].

MS: (m/e): 682 (M<sup>+</sup>, C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>O<sub>9</sub>)

b) 26 mg dieses Rohprodukts werden zusammen mit 26 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 1,0 ml Pyridin gelöst. Nach 90 Min. Rühren bei Raumtemperatur wird mit Diäthyläther und 1N HCl aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan 1:3 liefert 21 mg der Titelverbindung.

MS: (m/e): 697 (M<sup>+</sup>, C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>9</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,10 ppm (dd, J<sub>1</sub> = 6, J<sub>2</sub> = 9,5) (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

3,66 ppm (dd, J<sub>1</sub> = 6, J<sub>2</sub> = 9,5) (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

4,64 ppm (s) (C<sub>6</sub>H)

7,68 ppm (s) (N-OH)

H23: Herstellung von 5-Oximino-milbemycin A<sub>3</sub>-13'-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran]

a) Eine Lösung von 14,5 mg Milbemycin A<sub>3</sub>-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran] in 3 ml Dichlormethan wird mit 60 mg Mangandioxid versetzt. Nach 90 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und man erhält nach dem Einengen der Lösung 14 mg rohes 5-Oxo-milbemycin A<sub>3</sub>-13'-spiro-2'-[5'-(2"-äthoxy-äthoxy)-tetrahydrofuran].

MS: (m/e): 670 (M<sup>+</sup>, C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>O<sub>10</sub>)

b) Dieses Rohprodukt wird zusammen mit 20 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 1,0 ml Pyridin gelöst. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird mit Diäthyläther und 1N HCl aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan 1:3 ergibt 10 mg der Titelverbindung.

MS: (m/e): 685 (M<sup>+</sup>, C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>10</sub>)

Analog zu den beschriebenen Arbeitsweisen werden auch die nachfolgend genannten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 1 Verbindungen der Formel I

mit X = -CH(OR<sub>1</sub>)-, R<sub>1</sub> = H und R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel	
1.1	CH <sub>3</sub>	A	m/ρ: 614 (M <sup>+</sup> , C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> O <sub>9</sub> )	
1.2	CH <sub>3</sub>	B		
1.3	CH <sub>3</sub>	A/B		
1.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	m/ρ: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )	
1.5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B		
1.6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B		
1.7	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A		
1.8	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	B		
1.9	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A/B		
1.10	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A		
1.11	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	B		
1.12	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A/B		
1.13	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A		
1.14	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	B		
1.15	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A/B		
1.16	C <sub>6</sub> H <sub>13-n</sub>	A/B		
1.17	C <sub>10</sub> H <sub>21-n</sub>	A/B		
1.18	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A		
1.19	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B		
1.20	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B		
1.21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A		
1.22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	B		
1.23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A/B		
1.24	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	m/ρ: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )	
1.25	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	B		
1.26	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A/B	m/ρ: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )	
1.27	Phenyl	A		
1.28	Phenyl	B		
1.29	Phenyl	A/B		
1.30	Benzyl	A		
1.31	Benzyl	B		
1.32	Benzyl	A/B		
1.33	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A		
1.34	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B		
1.35	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B		
1.36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A		m/ρ: 672 (M <sup>+</sup> , C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> O <sub>10</sub> )
1.37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B		
1.38	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B		m/ρ: 672 (M <sup>+</sup> , C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> O <sub>10</sub> )
1.39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A		
1.40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B		
1.41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B		

Tabelle 1 (Fortsetzung)

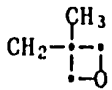
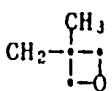
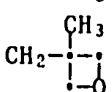
Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
1.42	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A	
1.43	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	B	
1.44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A/B	
1.45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	
1.46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	
1.47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	
1.48	Cyclohexyl	A	m/e: 682 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
1.49	Cyclohexyl	B	m/e: 682 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
1.50	Cyclohexyl	A/B	
1.51		A	
1.52		B	
1.53		A/B	
1.54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A	
1.55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	B	
1.56	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A/B	
1.57	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A	
1.58	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	B	
1.59	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A/B	
1.60	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A	
1.61	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	B	
1.62	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A/B	
1.63	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A	m/e: 668 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>9</sub> )
1.64	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	B	m/e: 668 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>9</sub> )
1.65	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A/B	
1.66	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
1.67	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
1.68	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A/B	
1.69	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A	
1.70	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	B	
1.71	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A/B	
1.72	1-Adamantylmethyl	A	
1.73	1-Adamantylmethyl	B	
1.74	1-Adamantylmethyl	A/B	
1.75	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A	
1.76	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	B	
1.77	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A/B	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
1.78	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A	m/e: 686 (M <sup>+</sup> , C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> O <sub>11</sub> )
1.79	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	B	
1.80	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A/B	
1.81	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A	
1.82	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	B	
1.83	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A/B	
1.84	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	
1.85	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	
1.86	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
1.87	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
1.88	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
1.89	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
1.90	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
1.91	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
1.92	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
1.93	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A	
1.94	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	B	
1.95	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A/B	
1.96	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A	
1.97	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	B	
1.98	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A/B	
1.99	H	A	
1.100	H	B	
1.101	H	A/B	
1.102	Cyclopentyl	A	
1.103	Cyclopentyl	B	
1.104	Cyclopentyl	A/B	
1.105	Cycloheptyl	A	
1.106	Cycloheptyl	B	
1.107	Cycloheptyl	A/B	
1.108	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
1.109	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
1.110	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
1.111	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A	
1.112	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	B	
1.113	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A/B	
1.114	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	
1.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	
1.116	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	
1.117	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
1.118	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	
1.119	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
1.120	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A	
1.121	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	B	
1.122	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A/B	
1.123	3-Phenoxy-benzyl	A	
1.124	3-Phenoxy-benzyl	B	
1.125	3-Phenoxy-benzyl	A/B	
1.126	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A	m/e: 696 (M <sup>+</sup> , C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> O <sub>9</sub> )
1.127	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	B	m/e: 696 (M <sup>+</sup> , C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> O <sub>9</sub> )
1.128	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A/B	
1.129	3,4-Dimethoxybenzyl	A	
1.130	3,4-Dimethoxybenzyl	B	
1.131	3,4-Dimethoxybenzyl	A/B	
1.132	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A	
1.133	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	B	
1.134	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A/B	
1.135	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A	
1.136	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	B	
1.137	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A/B	
1.138	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	
1.139	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	
1.140	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
1.141	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	
1.142	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	
1.143	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
1.144	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A	
1.145	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	B	
1.146	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A/B	
1.147	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A	
1.148	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	B	
1.149	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A/B	

**Tabelle 2** Verbindungen der Formel I  
mit  $X = -CH(OR_1)-$ ,  $R_1 = H$  und  $R_2 = C_2H_5$

Verb.Nr.	$R_3$	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
2.1	CH <sub>3</sub>	A	
2.2	CH <sub>3</sub>	B	
2.3	CH <sub>3</sub>	A/B	H1
2.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	
2.5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	
2.6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
2.7	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A	
2.8	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	B	
2.9	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A/B	
2.10	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A	
2.11	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	B	
2.12	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A/B	
2.13	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A	
2.14	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	B	
2.15	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A/B	
2.16	C <sub>6</sub> H <sub>13-n</sub>	A/B	
2.17	C <sub>10</sub> H <sub>21-n</sub>	A/B	
2.18	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
2.19	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
2.20	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
2.21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A	H19
2.22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	B	H19
2.23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A/B	
2.24	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	H5
2.25	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	B	H5
2.26	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A/B	H5
2.27	Phenyl	A	m/e: 690 (M <sup>+</sup> , C <sub>41</sub> H <sub>54</sub> O <sub>9</sub> )
2.28	Phenyl	B	m/e: 690 (M <sup>+</sup> , C <sub>41</sub> H <sub>54</sub> O <sub>9</sub> )
2.29	Phenyl	A/B	
2.30	Benzyl	A	H11
2.31	Benzyl	B	H11
2.32	Benzyl	A/B	H11
2.33	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
2.34	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
2.35	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
2.36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	H3
2.37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	H3
2.38	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B	H3
2.39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	m/e: 716 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>60</sub> O <sub>11</sub> )
2.40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
2.41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	H15
2.42	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

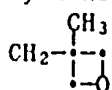
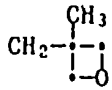
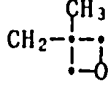
Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
2.43	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	B	
2.44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	A/B	H7
2.45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	
2.46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	
2.47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	H9
2.48	Cyclohexyl	A	H13
2.49	Cyclohexyl	B	H13
2.50	Cyclohexyl	A/B	H13
2.51		A	
2.52		B	
2.53		A/B	H17
2.54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A	
2.55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	B	
2.56	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A/B	
2.57	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A	m/e: 752 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>9</sub> )
2.58	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	B	m/e: 752 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>9</sub> )
2.59	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A/B	
2.60	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A	m/e: 880, 878 (M <sup>+</sup> , C <sub>37</sub> H <sub>51</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>9</sub> )
2.61	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	B	m/e: 880, 878 (M <sup>+</sup> , C <sub>37</sub> H <sub>51</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>9</sub> )
2.62	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A/B	
2.63	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A	m/e: 682 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.64	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	B	m/e: 682 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.65	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A/B	
2.66	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A	m/e: 684 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>60</sub> O <sub>9</sub> )
2.67	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	m/e: 684 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>60</sub> O <sub>9</sub> )
2.68	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A/B	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
2.69	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A	m/e: 688 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>9</sub> S)
2.70	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	B	m/e: 688 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>9</sub> S)
2.71	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A/B	
2.72	1-Adamantylmethyl	A	m/e: 762 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>66</sub> O <sub>9</sub> )
2.73	1-Adamantylmethyl	B	m/e: 762 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>66</sub> O <sub>9</sub> )
2.74	1-Adamantylmethyl	A/B	
2.75	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A	m/e: 694 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>54</sub> O <sub>10</sub> )
2.76	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	B	m/e: 694 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>54</sub> O <sub>10</sub> )
2.77	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A/B	
2.78	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A	m/e: 752 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> O <sub>9</sub> )
2.79	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	B	m/e: 752 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> O <sub>9</sub> )
2.80	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A/B	
2.81	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A	m/e: 700 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>11</sub> )
2.82	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	B	
2.83	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A/B	
2.84	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	m/e: 748 (M <sup>+</sup> , C <sub>44</sub> H <sub>60</sub> O <sub>10</sub> )
2.85	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	m/e: 748 (M <sup>+</sup> , C <sub>44</sub> H <sub>60</sub> O <sub>10</sub> )
2.86	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
2.87	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
2.88	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
2.89	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
2.90	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
2.91	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
2.92	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
2.93	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A	
2.94	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	B	
2.95	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A/B	
2.96	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A	
2.97	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	B	
2.98	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A/B	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
2.99	H	A	
2.100	H	B	
2.101	H	A/B	m/e: 573 (M <sup>+</sup> , C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> O <sub>9</sub> )
2.102	Cyclopentyl	A	m/e: 682 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.103	Cyclopentyl	B	m/e: 682 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.104	Cyclopentyl	A/B	
2.105	Cycloheptyl	A	m/e: 710 (M <sup>+</sup> , C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>9</sub> )
2.106	Cycloheptyl	B	m/e: 710 (M <sup>+</sup> , C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>9</sub> )
2.107	Cycloheptyl	A/B	
2.108	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	m/e: 718 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>59</sub> ClO <sub>9</sub> )
2.109	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	m/e: 718 (M <sup>+</sup> , C <sub>40</sub> H <sub>59</sub> ClO <sub>9</sub> )
2.110	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
2.111	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.112	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	B	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.113	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A/B	
2.114	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	m/e: 734 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>55</sub> ClO <sub>11</sub> )
2.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	m/e: 734 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>55</sub> ClO <sub>11</sub> )
2.116	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	
2.117	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	m/e: 726 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>66</sub> O <sub>9</sub> )
2.118	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	m/e: 726 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>66</sub> O <sub>9</sub> )
2.119	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
2.120	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.121	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	B	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.122	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A/B	
2.123	3-Phenoxy-benzyl	A	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>48</sub> H <sub>60</sub> O <sub>10</sub> )
2.124	3-Phenoxy-benzyl	B	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>48</sub> H <sub>60</sub> O <sub>10</sub> )
2.125	3-Phenoxy-benzyl	A/B	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
2.126	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A	m/e: 710 (M <sup>+</sup> , C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>9</sub> )
2.127	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	B	m/e: 710 (M <sup>+</sup> , C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>9</sub> )
2.128	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A/B	
2.129	3,4-Dimethoxybenzyl	A	m/e: 764 (M <sup>+</sup> , C <sub>44</sub> H <sub>60</sub> O <sub>11</sub> )
2.130	3,4-Dimethoxybenzyl	B	m/e: 764 (M <sup>+</sup> , C <sub>44</sub> H <sub>60</sub> O <sub>11</sub> )
2.131	3,4-Dimethoxybenzyl	A/B	
2.132	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A	m/e: 718 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.133	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	B	m/e: 718 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.134	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A/B	
2.135	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A	m/e: 718 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.136	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	B	m/e: 718 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.137	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A/B	
2.138	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	
2.139	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	
2.140	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
2.141	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.142	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	m/e: 670 (M <sup>+</sup> , C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub> )
2.143	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
2.144	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A	
2.145	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	B	
2.146	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A/B	
2.147	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A	
2.148	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	B	
2.149	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A/B	

sowie die entsprechenden Verbindungen 3.1 bis 3.149, in denen X, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in Tabelle 2 für die Verbindungen 2.1 bis 2.149 angegebenen Bedeutungen haben und R<sub>2</sub> für Isopropyl steht; sowie ferner die entsprechenden Verbindungen 4.1 bis 4.149, in denen X, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in Tabelle 2 für die Verbindungen 2.1 bis 2.149 angegebenen Bedeutungen haben und R<sub>2</sub> für sek.-Butyl steht;

Tabelle 3 Verbindungen der Formel I  
mit  $X = -CH(OR_1)-$ ,  $R_1 = Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  und  $R_2 = CH_3$

Verb.Nr.	$R_3$	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
5.1	CH <sub>3</sub>	A	
5.2	CH <sub>3</sub>	B	
5.3	CH <sub>3</sub>	A/B	
5.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	
5.5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	
5.6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
5.7	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A	
5.8	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	B	
5.9	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A/B	
5.10	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A	
5.11	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	B	
5.12	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A/B	
5.13	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A	
5.14	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	B	
5.15	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A/B	
5.16	C <sub>6</sub> H <sub>13-n</sub>	A/B	
5.17	C <sub>10</sub> H <sub>21-n</sub>	A/B	
5.18	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
5.19	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
5.20	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
5.21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A	
5.22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	B	
5.23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A/B	
5.24	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	m/ε: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.25	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	B	m/ε: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.26	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A/B	
5.27	Phenyl	A	
5.28	Phenyl	B	
5.29	Phenyl	A/B	
5.30	Benzyl	A	
5.31	Benzyl	B	
5.32	Benzyl	A/B	
5.33	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
5.34	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
5.35	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
5.36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	m/ε: 786 (M <sup>+</sup> , C <sub>44</sub> H <sub>71</sub> O <sub>10</sub> Si)
5.37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	m/ε: 786 (M <sup>+</sup> , C <sub>44</sub> H <sub>71</sub> O <sub>10</sub> Si)
5.38	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
5.39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
5.40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
5.41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
5.42	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A	
5.43	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	B	

Tabelle 3 (Fortsetzung)

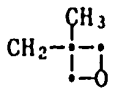
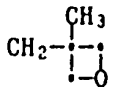
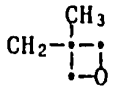
Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
5.44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A/B	
5.45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	
5.46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	
5.47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	
5.48	Cyclohexyl	A	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.49	Cyclohexyl	B	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.50	Cyclohexyl	A/B	
5.51		A	
5.52		B	
5.53		A/B	
5.54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A	
5.55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	B	
5.56	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A/B	
5.57	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A	
5.58	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	B	
5.59	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A/B	
5.60	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A	
5.61	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	B	
5.62	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A/B	
5.63	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A	m/e: 782 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>70</sub> O <sub>8</sub> Si)
5.64	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	B	m/e: 782 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>70</sub> O <sub>8</sub> Si)
5.65	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A/B	
5.66	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.67	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.68	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A/B	
5.69	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A	
5.70	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	B	
5.71	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A/B	
5.72	1-Adamantylmethyl	A	
5.73	1-Adamantylmethyl	B	
5.74	1-Adamantylmethyl	A/B	
5.75	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A	
5.76	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	B	
5.77	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A/B	
5.78	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A	

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
5.79	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	B	
5.80	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A/B	
5.81	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A	
5.82	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	B	
5.83	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A/B	
5.84	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	
5.78	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A	
5.79	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	B	
5.80	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A/B	
5.81	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A	
5.82	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	B	
5.83	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A/B	
5.84	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	
5.85	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	
5.86	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
5.87	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
5.88	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
5.89	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
5.90	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
5.91	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
5.92	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
5.93	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A	
5.94	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	B	
5.95	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A/B	
5.96	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A	
5.97	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	B	
5.98	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A/B	
5.99	H	A	
5.100	H	B	
5.101	H	A/B	
5.102	Cyclopentyl	A	
5.103	Cyclopentyl	B	
5.104	Cyclopentyl	A/B	
5.105	Cycloheptyl	A	
5.106	Cycloheptyl	B	
5.107	Cycloheptyl	A/B	
5.108	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
5.109	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
5.110	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
5.111	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A	
5.112	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	B	
5.113	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A/B	
5.114	Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	
5.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	
5.116	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	
5.17	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	
5.18	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	
5.19	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
5.120	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A	
5.121	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	B	
5.122	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A/B	
5.123	3-Phenoxy-benzyl	A	
5.124	3-Phenoxy-benzyl	B	
5.125	3-Phenoxy-benzyl	A/B	
5.119	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
5.120	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A	
5.121	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	B	
5.122	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A/B	
5.123	3-Phenoxy-benzyl	A	
5.124	3-Phenoxy-benzyl	B	
5.125	3-Phenoxy-benzyl	A/B	
5.126	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A	m/φ: 810 (M <sup>+</sup> , C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.127	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	B	m/φ: 810 (M <sup>+</sup> , C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>9</sub> Si)
5.128	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A/B	
5.129	3,4-Dimethoxybenzyl	A	
5.130	3,4-Dimethoxybenzyl	B	
5.131	3,4-Dimethoxybenzyl	A/B	
5.132	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A	
5.133	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	B	
5.134	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A/B	
5.135	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A	
5.136	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	B	
5.137	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A/B	
5.138	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	
5.139	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	
5.140	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
5.141	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	
5.142	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	
5.143	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
5.144	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A	
5.145	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	B	
5.146	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A/B	
5.147	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A	
5.148	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	B	
5.149	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A/B	

Tabelle 4 Verbindungen der Formel I  
mit  $X = -CH(OR_1)-$ ,  $R_1 = Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  und  $R_2 = C_2H_5$

Verb.Nr.	$R_3$	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
6.1	CH <sub>3</sub>	A	
6.2	CH <sub>3</sub>	B	
6.3	CH <sub>3</sub>	A/B	
6.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	
6.5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	
6.6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
6.7	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A	
6.8	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	B	
6.9	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	A/B	
6.10	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A	
6.11	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	B	
6.12	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	A/B	
6.13	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A	
6.14	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	B	
6.15	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	A/B	
6.16	C <sub>6</sub> H <sub>13-n</sub>	A/B	
6.17	C <sub>10</sub> H <sub>21-n</sub>	A/B	
6.18	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
6.19	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
6.20	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
6.21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A	
6.22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	B	
6.23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	A/B	H18
6.24	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	H4
6.25	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	B	H4
6.26	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A/B	H4
6.27	Phenyl	A	
6.28	Phenyl	B	
6.29	Phenyl	A/B	
6.30	Benzyl	A	H10
6.31	Benzyl	B	H10
6.32	Benzyl	A/B	H10
6.33	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
6.34	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
6.35	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	
6.36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	H2
6.37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	H2
6.38	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
6.39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A	
6.40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	B	
6.41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	A/B	H14
6.42	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A	
6.43	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	B	
6.44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	A/B	H6
6.45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	
6.46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

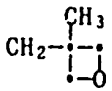
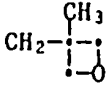
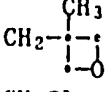
Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
6.47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	H8
6.48	Cyclohexyl	A	H12
6.49	Cyclohexyl	B	H12
6.50	Cyclohexyl	A/B	H12
6.51		A	
6.52		B	
6.53		A/B	H16
6.54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A	
6.55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	B	
6.56	CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	A/B	
6.57	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A	m/e: 868 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.58	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	B	m/e: 868 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.59	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	A/B	
6.60	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A	m/e: 992, 994 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>65</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.61	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	B	m/e: 992, 994 (M <sup>+</sup> , C <sub>43</sub> H <sub>65</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.62	CH <sub>2</sub> CBr <sub>3</sub>	A/B	
6.63	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> O <sub>8</sub> Si)
6.64	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	B	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> O <sub>8</sub> Si)
6.65	CH <sub>2</sub> -Cyclobutyl	A/B	
6.66	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A	m/e: 798 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>74</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.67	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	m/e: 798 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>74</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.68	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A/B	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
6.69	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A	
6.70	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	B	
6.71	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	A/B	
6.72	1-Adamantylmethyl	A	m/e: 876 (M <sup>+</sup> , C <sub>52</sub> H <sub>80</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.73	1-Adamantylmethyl	B	m/e: 876 (M <sup>+</sup> , C <sub>52</sub> H <sub>80</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.74	1-Adamantylmethyl	A/B	
6.75	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A	m/e: 808 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>68</sub> O <sub>10</sub> Si)
6.76	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	B	m/e: 808 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>68</sub> O <sub>10</sub> Si)
6.77	CH <sub>2</sub> -(2-Furyl)	A/B	
6.78	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A	m/e: 866 (M <sup>+</sup> , C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.79	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	B	m/e: 866 (M <sup>+</sup> , C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.80	(+)-2-Methyl-6-isopropyl-cyclohexyl	A/B	
6.81	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A	
6.82	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	B	
6.83	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	A/B	
6.84	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	m/e: 862 (M <sup>+</sup> , C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> O <sub>10</sub> Si)
6.85	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	m/e: 862 (M <sup>+</sup> , C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> O <sub>10</sub> Si)
6.86	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A/B	
6.87	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
6.88	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
6.89	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
6.90	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	
6.91	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	
6.92	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
6.93	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A	
6.94	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	B	
6.95	CH <sub>2</sub> -(2-Thienyl)	A/B	
6.96	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A	
6.97	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	B	
6.98	(-)-2-Methyl-5-(1-methyl-vinyl)-2-cyclohexen-2-yl	A/B	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
6.99	H	A	
6.100	H	B	
6.101	H	A/B	m/e: 728 (M <sup>+</sup> , C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.102	Cyclopentyl	A	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.103	Cyclopentyl	B	m/e: 796 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.104	Cyclopentyl	A/B	
6.105	Cycloheptyl	A	
6.106	Cycloheptyl	B	
6.107	Cycloheptyl	A/B	
6.108	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A	m/e: 832 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>73</sub> ClO <sub>9</sub> Si)
6.109	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	B	m/e: 832 (M <sup>+</sup> , C <sub>46</sub> H <sub>73</sub> ClO <sub>9</sub> Si)
6.110	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A/B	
6.111	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.112	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	B	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.113	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	A/B	
6.114	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A	m/e: 848 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>69</sub> ClO <sub>11</sub> Si)
6.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	B	m/e: 848 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>69</sub> ClO <sub>11</sub> Si)
6.116	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> Cl	A/B	
6.117	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	m/e: 840 (M <sup>+</sup> , C <sub>49</sub> H <sub>80</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.118	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	m/e: 840 (M <sup>+</sup> , C <sub>49</sub> H <sub>80</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.119	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
6.120	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.121	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	B	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.122	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (R)	A/B	
6.123	3-Phenoxy-benzyl	A	m/e: 910 (M <sup>+</sup> , C <sub>54</sub> H <sub>74</sub> O <sub>10</sub> Si)
6.124	3-Phenoxy-benzyl	B	m/e: 910 (M <sup>+</sup> , C <sub>54</sub> H <sub>74</sub> O <sub>10</sub> Si)
6.125	3-Phenoxy-benzyl	A/B	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verb.Nr.	R <sub>3</sub>	Epimer	Physik. Konst. bzw. Herstellungsbeispiel
6.126	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A	m/e: 824 (M <sup>+</sup> , C <sub>48</sub> H <sub>76</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.127	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	B	m/e: 824 (M <sup>+</sup> , C <sub>48</sub> H <sub>76</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.128	CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	A/B	
6.129	3,4-Dimethoxybenzyl	A	m/e: 878 (M <sup>+</sup> , C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> O <sub>11</sub> Si)
6.130	3,4-Dimethoxybenzyl	B	m/e: 878 (M <sup>+</sup> , C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> O <sub>11</sub> Si)
6.131	3,4-Dimethoxybenzyl	A/B	
6.132	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A	m/e: 832 (M <sup>+</sup> , C <sub>49</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.133	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	B	m/e: 832 (M <sup>+</sup> , C <sub>49</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.134	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)	A/B	
6.135	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A	m/e: 832 (M <sup>+</sup> , C <sub>49</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.136	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	B	m/e: 832 (M <sup>+</sup> , C <sub>49</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.137	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (S)	A/B	
6.138	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	
6.139	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	
6.140	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
6.141	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.142	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	m/e: 784 (M <sup>+</sup> , C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>9</sub> Si)
6.143	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A/B	
6.144	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A	
6.145	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	B	
6.146	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A/B	
6.147	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A	
6.148	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	B	
6.149	CH <sub>2</sub> -1-Methylcyclopropyl	A/B	

sowie die entsprechenden Verbindungen 7.1 bis 7.149 in denen X, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in Tabelle 6 für die Verbindungen 6.1 bis 6.149 angegebenen Bedeutungen haben und R<sub>2</sub> für Isopropyl steht; sowie ferner die entsprechenden Verbindungen 8.1 bis 8.149 in denen X, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in Tabelle 6 für die Verbindungen 6.1 bis 6.149 angegebenen Bedeutungen haben und R<sub>2</sub> für sek.-Butyl steht.

Formulierungsbeispiele für Wirkstoffe der Formel I

(% = Gewichtsprozent)

<u>Spritzpulver</u>	a)	b)	c)
Wirkstoff aus den Tabellen	25 %	50 %	75 %
Na-Ligninsulfonat	5 %	5 %	-
Na-Laurylsulfat	3 %	-	5 %
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	-	6 %	10 %
Octylphenolpolyethylenglykol- ether (7-8 Mol AeO)	-	2 %	-
Hochdisperse Kieselsäure	5 %	10 %	10 %
Kaolin	62 %	27 %	-

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

Emulsions-Konzentrat

Wirkstoff aus den Tabellen	10 %
Octylphenolpolyethylenglykolether (4-5 Mol AeO)	3 %
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	3 %
Ricinusölpolyglykolether (36 Mol AeO)	4 %
Cyclohexanon	30 %
Xylolgemisch	50 %

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

<u>Stäubemittel</u>	a)	b)
Wirkstoff aus den Tabellen	5 %	8 %
Talkum	95 %	-
Kaolin	-	92 %

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

Extruder Granulat

Wirkstoff aus den Tabellen	10 %
Na-Ligninsulfonat	2 %
Carboximethylcellulose	1 %
Kaolin	87 %

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

Tabletten bzw. Boli

I	Ein Wirkstoff aus den Tabellen	33,0 %
	Methylcellulose	0,80 %
	Kieselsäure hochdispers	0,80 %
	Maisstärke	8,40 %

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

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

Alle 4 Hilfsstoffe gut mischen

Phasen I und II mischen und zu Tabletten oder Boli verpressen.

InjektablesA. Oeliges Vehikel (langsame Freisetzung)

Ein Wirkstoff aus den Tabellen	0,1-1,0 g
Erdnussöl	ad 100 ml

Ein Wirkstoff aus den Tabellen	0,1-1,0 g
Sesamöl	ad 100 ml

Herstellung: Der Wirkstoff wird in einem Teil des Oels unter Rühren und gegebenenfalls leichtem Erwärmen gelöst, nach Abkühlung auf das Sollvolumen aufgefüllt und durch ein geeignetes Membranfilter mit 0,22 µm sterilfiltriert.

B. Wassermischbares Lösungsmittel (mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit)

Ein Wirkstoff aus den Tabellen	0,1-1,0 g
4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Glycerol Formal)	40 g
1,2-Propandiol	ad 100 ml

Ein Wirkstoff aus den Tabellen	0,1-1,0 g
Glycerindimethylketal	40 g
1,2-Propandiol	ad 100 ml

Herstellung: Der Wirkstoff wird in einem Teil des Lösungsmittels unter Rühren gelöst, auf das Sollvolumen aufgefüllt und durch ein geeignetes Membranfilter mit 0.22 µm sterilfiltriert.

C. Wässriges Solubilisat (rasche Freisetzung)

Ein Wirkstoff aus den Tabellen	0,1-1,0 g
Polyäthoxyliciertes Ricinusöl (40 Aethylenoxideinheiten)*	10 g

1,2-Propandiol	20 g
Benzylalkohol	1 g
Aqua ad injekt.	ad 100 ml

\* Im Handel erhältlich unter der Bezeichnung CREMOPHOR® EL (BASF AG);

Ein Wirkstoff aus den Tabellen	0,1-1,0 g
Polyäthoxyliertes Sorbitanmonooleat (20 Aethylenoxideinheiten)**	8 g
4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Glycerol Formal)	20 g
Benzylalkohol	1 g
Aqua ad injekt.	ad 100 ml

\*\* Im Handel erhältlich unter der Bezeichnung TWEEN® 80 (ICI);

Herstellung: Der Wirkstoff wird in den Lösungsmitteln und dem Tensid gelöst und mit Wasser auf das Sollvolumen aufgefüllt. Sterilfiltration durch geeignetes Membranfilter mit 0,22 µm Porendurchmesser.

Die wässrigen Systeme können bevorzugterweise auch für die orale und/oder intraruminale Applikation eingesetzt werden.

Wenn die Verbindungen der Formel I bzw. entsprechende Mittel zur Bekämpfung von endoparasitären Nematoden, Cestoden und Trematoden bei Haus- und Nutztieren, wie Rindern, Schafen, Ziegen, Katzen und Hunden, verwendet werden, können sie den Tieren sowohl als Einzeldosis wie auch wiederholt verabreicht werden, wobei die einzelnen Gaben je nach Tierart vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg pro kg Körpergewicht betragen. Durch eine protrahierte Verabreichung erzielt man in manchen Fällen eine bessere Wirkung oder man kann mit geringeren Gesamtdosen auskommen. Der Wirkstoff bzw. die ihn enthaltenden Mittel können auch dem Futter oder den Tränken zugesetzt werden. Das Fertigfutter enthält die Wirkstoffkombinationen

vorzugsweise in einer Konzentration von 0,005 bis 0,1 Gew. %. Die Mittel können in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Tabletten, Bolussen oder Kapseln peroral den Tieren verabreicht werden. Soweit die physikalischen und toxikologischen Eigenschaften von Lösungen oder Emulsionen dies zulassen, können die Verbindungen der Formel I bzw. die enthaltende Mittel an Tieren auch beispielsweise subcutan injiziert, intraruminal verabreicht oder mittels der Pour-on-Methode auf den Körper der Tiere appliziert werden. Ferner ist eine Verabreichung des Wirkstoffs an die Tiere auch durch Lecksteine (Salz) oder Molasse-Blöcke möglich.

#### Biologische Beispiele

##### B-1. Wirkung gegen L<sub>1</sub>-Larven von *Lucilia sericata*

---

1 ml einer wässrigen Suspension der zu prüfenden Aktivaubstanz werden so mit 3 ml eines speziellen Larvenzuchtmediums bei ca. 50°C vermischt, dass ein Homogenisat von wahlweise 250 ppm oder 125 ppm Wirkstoffgehalt entsteht. In jede Reagenzglas-Probe werden ca. 30 *Lucilia*-Larven (L<sub>1</sub>) eingesetzt. Nach 4 Tagen wird die Mortalitätsrate bestimmt. Verbindungen der Formel I wie z.B. Nr. 3.2, 3.6, 3.7, 3.10, 3.34 und 3.38 erzielten mit 125 ppm eine Wirkung von 100 %.

##### B-2. Akarizide Wirkung gegen *Boophilus microplus* (Biarra-Stamm)

Auf einer PVC-Platte wird waagrecht ein Klebstreifen so befestigt, das darauf 10 mit Blut vollgesogene Zecken-Weibchen von *Boophilus microplus* (Biarra-Stamm) nebeneinander in einer Reihe mit dem Rücken aufgeklebt werden können. Jeder Zecke wird mit einer Injektionsnadel 1 µl einer Flüssigkeit injiziert, die eine 1:1-Mischung von Polyethylenglykol und Aceton darstellt und in der eine bestimmte Wirkstoffmenge von 1,0 µg pro Zecke gelöst ist. Kontrolltiere erhalten eine wirkstofffreie Injektion. Nach der Behandlung werden die Tiere unter Normalbedingungen in einem Insektarium bei ca. 28°C

und 80 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten, bis die Eieblage erfolgt und die Larven aus den Eiern der Kontrolltiere geschlüpft sind.

Verbindungen der Formel I, wie z.B. die der Herstellungsbeispiele, bewirken bei dieser Wirkstoffkonzentration, dass noch nach 30 Tagen 9 von 10 Zeckenweibchen (= 90 %) Eier ablegen, die nicht schlupffähig sind.

B-3. Versuch an mit Nematoden (*Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus colubriformis*) infizierten Schafen

Der Wirkstoff wird als Suspension formuliert mit einer Magensonde oder durch Injektion in den Pansen eines Schafes gegeben, das mit *Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus colubriformis* künstlich infiziert worden ist. Pro Dosis werden 1 bis 3 Tiere verwendet. Jedes Schaf wird nur einmal mit einer einzigen Dosis behandelt, und zwar wahlweise mit 1 mg oder 0,2 mg/kg Körpergewicht. Die Evaluierung erfolgt durch Vergleich der Anzahl der vor und nach Behandlung im Kot der Schafe ausgeschiedenen Würmeier. Gleichzeitig und gleichartig infizierte aber unbehandelte Schafe dienen als Kontrolle. Verbindungen der Formel I, wie z.B. die der Herstellungsbeispiele, zeigen in diesem Test bei einer Dosis von 0,2 mg/kg eine gute Wirkung, d.h. dass im Vergleich zu unbehandelten, aber infizierten Vergleichsgruppen die behandelten Schafe keinen Nematodenbefall aufweisen (= komplette Reduktion der Würmeier im Kot).

B-4. Larvizidwirkung gegen *Aedes aegypti*

Auf die Oberfläche von 150 ml Wasser, das sich in einem Behälter befindet, wird soviel einer 0,1 %igen acetonischen Lösung des Wirkstoffes pipettiert, dass Konzentrationen von wahlweise 10 ppm, 3,3 ppm und 1,6 ppm erhalten werden. Nach Verdunsten des Acetons wird der Behälter mit ca. 30-40 3 Tage alten *Aedes*-Larven besetzt. Nach 1, 2 und 5 Tagen wird die Mortalität geprüft.

Verbindungen der Formel I, wie z.B. die der Herstellungsbeispiele, bewirkten in diesem Test bei einer Konzentration von 1,6 ppm bereits nach einem Tag eine vollständige Abtötung sämtlicher Larven.

B-5. Milbizide Wirkung gegen *Dermanyssus gallinae*

2 bis 3 ml einer Testlösung (100, 10, 1 und 0,1 ppm Aktivsubstanz) werden in einen nach oben offenen Glasbehälter gegeben und ca. 200 Milben in unterschiedlichen Entwicklungsstadien in diesen Behälter eingesetzt. Der Glasbehälter wird mit einem Wattebausch verschlossen und 10 Minuten gleichmässig bis zur vollständigen Benetzung der Milben geschüttelt. Danach wird der Behälter umgekehrt hingestellt, bis die überschüssige Testlösung von der Watte aufgesogen ist. Der Behälter wird erneut gekehrt und die behandelten Milben zur Evaluierung der Wirksamkeit der Testsubstanzen drei Tage unter Laborbedingungen beobachtet, wobei die Mortalität als Massstab für Wirksamkeit herangezogen wird.

Verbindungen der Formel I, wie z.B. die der Herstellungsbeispiele, zeigen bei 100 ppm eine Wirkung von 100 %.