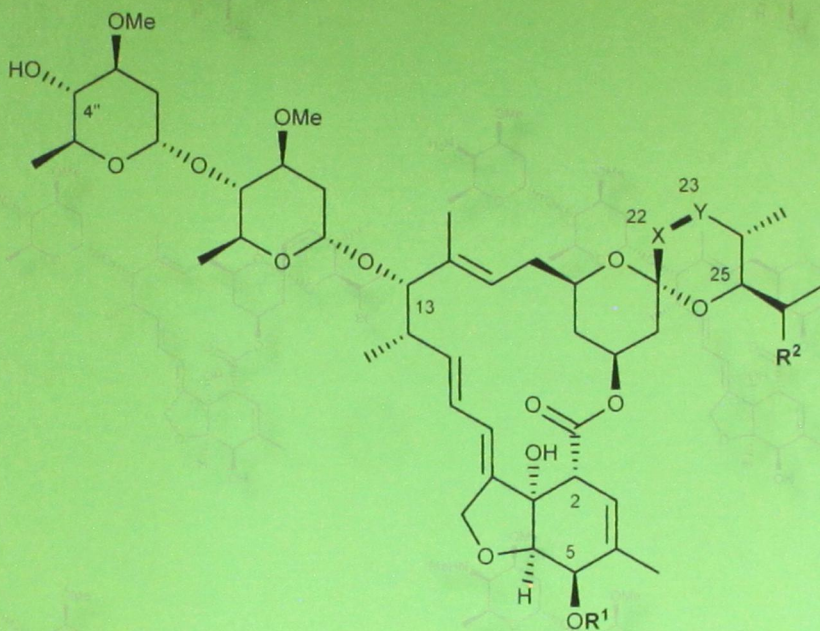


22-4334

М.Х. Джафаров
Ф.И. Василевич
Л.Г. Менчиков
Е.И. Чернобурова
И.В. Заварзин



22-04334

ХИМИЯ АВЕРМЕКТИНОВ И МИЛБЕМИЦИНОВ

Москва
2022

**М.Х. Джафаров, Ф.И. Василевич,
Л.Г. Менчиков, Е.И. Чернобутова,
И.В. Заварзин**

ХИМИЯ АВЕРМЕКТИНОВ И МИЛЬБЕМИЦИНОВ

Монография



МОСКВА – 2022

УДК 576.8
ББК 28.083
Х46

Рецензенты:

М. И. Гулюкин – академик, д-р вет. наук, проф., зав. лаб. лейкозологии Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии (ВИЭВ) им. Я. Р. Коваленко;
В. Ю. Тамилов – д-р хим. наук, проф., зав. лаб. химии diaзосоединений Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Авторы:

М. Х. Джафаров, Ф. И. Василевич, Л. Г. Менчиков, Е. И. Чернобутова, И. В. Заварзин

Химия авермектинов и милбемицинов : монография / М. Х. Джафаров и др. —
Х46 Москва : МАКС Пресс, 2022. — 200 с.

ISBN 978-5-317-06727-4

[https:// doi.org/10.29003/m2530.978-5-317-06727-4](https://doi.org/10.29003/m2530.978-5-317-06727-4)

Паразитарные болезни представляют серьезную проблему для медицины и агропромышленного комплекса. Наиболее эффективными соединениями для борьбы с ними являются авермектины, за открытие которых Сатоси Омуро и Уильям Кэмпбелл получили в 2015 году Нобелевскую премию по физиологии и медицине. В монографии впервые обобщены и проанализированы достижения химии авермектинов и милбемицинов, а также проанализированы возможные направления и закономерности химической модификации этих соединений. Кроме того, данные о взаимосвязи «структура-свойство» позволяют более осознанно подходить к модификации этих соединений с целью повысить их биологическую активность, стабильность и т.п.

Монография адресована широкому кругу специалистов в области химии природных соединений и биологически активных веществ.

Ключевые слова: авермектины, ивермектин, дорамектин, эприномектин, эмамектин, сумектин, селамектин, производные, модификация, гельминтоз, противопаразитарный, *Streptomyces avermitilis*.

УДК 576.8

ББК 28.083

Chemistry of avermectins and milbemycins : monograph / M. Kh. Dzhafarov et al. —
Moscow : MAKS Press, 2022. — 200 p.

ISBN 978-5-317-06727-4

[https:// doi.org/10.29003/m2530.978-5-317-06727-4](https://doi.org/10.29003/m2530.978-5-317-06727-4)

Parasitic diseases are a serious problem for medicine and the agro-industrial complex. The most effective antiparasitic compounds are avermectins, for the discovery of which Satoshi Omura and William Campbell were awarded the 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine. For the first time, the monograph summarizes and analyzes the achievements in the chemistry of avermectins and milbemycins, as well as analyzes the possible directions and patterns of chemical modification of these compounds. In addition, the analysis of data on the relationship «structure-property» allows a more conscious approach to the modification of these compounds in order to increase their biological activity, stability, etc.

The monograph is intended for wide range of specialists in the field of chemistry of natural compounds and biologically active substances.

Key words: avermectins, ivermectin, doramectin, eprinomectin, emamectin, selamectin, abamectin, derivatives, modification, anthelmintic, antiparasitic, *Streptomyces avermitilis*.

ISBN 978-5-317-06727-4

© Джафаров М. Х., Василевич Ф. И., Менчиков Л. Г.,
Чернобутова Е. И., Заварзин И. В., 2022
© Оформление. ООО «МАКС Пресс», 2022

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Синтез авермектинов и мильбемицинов	14
1.1. Микробиологический синтез	14
1.2. Синтез авермектинов	30
1.3. Мильбемицины	38
1.4. Другие природные авермектины и мильбемицины	41
Глава 2. Полусинтетические авермектины	42
2.1. Ивермектин и его производные	43
2.2. Дорамектин и его производные	47
2.3. Эприномектин	47
2.4. Эмамектин и его производные	49
2.5. Сумектин	51
2.6. Селамектин	52
2.7. Моксидектин	52
2.8. C5-Оксимы мильбемицинов	54
2.9. Лепимектин	54
Глава 3. Химическая модификация авермектинов	56
3.1. Эпимеризация авермектина	56
3.2. Получение 4а-производных	60
3.3. Получение 4'-производных	66
3.4. Получение 4"-производных	67
3.5. Получение оксо-соединений	79
3.6. Получение алкилпроизводных	83
3.7. Синтез 5-О-ацилированных производных	86
3.8. Получение других 5-О-производных	88
3.9. Получение 4",5-дизамещенных	92
3.10. Получение 23-ОН- и 23-кето-производных	96
3.11. Получение моно- и дифторпроизводных авермектина C4, C4" C23, C4', C13, C23	98
3.12. Модификация двойных связей	99
3.13. Получение 8,9-циклопропилпроизводных	100
3.14. Модификация спирокетального фрагмента	101

3.15. Получение гибридных производных авермектинов	102
3.16. Авермектины как прекурсоры	104
3.17. Получение 13-производных мильбемицинов	106
Глава 4. Химическая стабильность и пути деградации авермектинов	108
4.1. Влияние кислотных условий	108
4.2. Влияние щелочных условий	110
4.3. Окисление	112
4.4. Фотостабильность	113
4.5. Сольваты. Стабильность при хранении и использовании	114
Глава 5. Взаимосвязь «структура-свойство»: влияние структуры на биологическую активность, стабильность и токсичность	115
5.1. Заместители в положении С-4"	120
5.2. Заместители при атоме С-13	125
5.3. Заместители в положении С-4а	129
5.4. Заместители в положении С-5	131
5.5. Модификации в спирокетальном фрагменте	132
5.6. Другие производные	133
Глава 6. Механизм действия против нематод, клещей и насекомых	135
Глава 7. Применение и перспективы	137
7.1. Паразитарные заболевания	138
7.2. Противовирусное действие	139
7.3. Противоопухолевое действие	140
7.4. Другие болезни	140
Выводы	142
Обозначения и сокращения	143
ПРИЛОЖЕНИЯ	144
Список литературы	159