

塞拉菌素合成新工艺研究

钟秀文¹, 张蕾¹, 黄友纯¹, 罗峰¹, 陈仁尔², 俞永平^{1*}, 陈文腾^{1*} (1. 浙江大学, 杭州 310058; 2. 浙江荣耀生物科技股份有限公司, 浙江台州 318000)

摘要: 目的 改进塞拉菌素的合成工艺。方法 以多拉菌素为起始原料, 经二氧化锰氧化、一锅法脱糖脎化反应得到关键中间体 25-环己烷基-25-去(1-甲丙基)-5-脱氧-5-(脎基)-阿维菌素 B1a 单糖, 用乙腈和水混合溶剂重结晶, 再通过氢化反应制得塞拉菌素。结果 中间体及目标产物结构均经¹H-NMR、¹³C-NMR 和 HPLC-HRMS 确证, 总收率达 53.2%, 产物纯度 97.1%。结论 此工艺步骤简化, 操作简便, 收率高, 成本较低, 有应用于工业化生产的潜力。

关键词: 塞拉菌素; 合成; 新工艺

中图分类号: R914.5 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)02-0221-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224245

引用本文: 钟秀文, 张蕾, 黄友纯, 等. 塞拉菌素合成新工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 221-227.

Study on New Process for Synthesis of Selamectin

ZHONG Xiuwen¹, ZHANG Lei¹, HUANG Youchun¹, LUO Feng¹, CHEN Ren'er², YU Yongping^{1*}, CHEN Wenteng^{1*} (1. Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Rongyao Biotech, Taizhou 318000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthetic process of selamectin. **METHODS** As the starting material, doramectin was firstly oxidated by manganese dioxide and then the key intermediate 25-cyclohexyl-25-de(1-methpropyl)-5-demethoxy-5-hydroxyimino-avermectin Bla monosaccharide was obtained via deglycosidation and oximation. Selamectin was prepared by hydrogenation after recrystallization with acetonitrile and water. **RESULTS** The structures of intermediates and product were confirmed by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and HPLC-HRMS, the total yield was 53.2% and the purity of the product was 97.1%. **CONCLUSION** This synthetic process is characted by simplified step, simple operation, high yield and lower cost, which exhibits the potential to be applied for industrial production.

KEYWORDS: selamectin; synthesis; new process

塞拉菌素 (selamectin, **1**), 化学名为 25-环己烷基-25-去(1-甲丙基)-5-脱氧-22, 23-二氢-5-(脎基)-阿维菌素 B1 单糖, 商品名为 Revolution, 是由辉瑞制药开发的抗寄生虫药物, 于 1999 年 7 月首次在英国上市^[1]。塞拉菌素是一种大环内酯类药物, 可以作为 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的激动剂促进突触前 GABA 的释放, 导致膜对氯离子的通透性增加, 还能使谷氨酸控制的氯离子通道开放, 使膜电位超极化, 阻断虫体的神经信号传导, 使虫体肌肉麻痹而死^[2]。塞拉菌素在治疗犬和猫的寄生虫疾病方面具有疗效好, 毒性小等优点, 是一种应用广泛的宠物抗寄生虫药物^[3-4]。

美国辉瑞报道的原研路线以多拉菌素 (doramectin, **2**) 为起始原料, 首先在威尔金森催化剂 (三苯基膦氯化铯) 的催化下, 将 C-22, 23 位

上的双键还原为单键, 再进行脱糖反应脱去 1 分子糖, 然后使用二氧化锰将 C-5 位羟基氧化成酮, 最后将 C-5 位羰基脎化, 得到塞拉菌素^[5], 收率为 30.5%。该工艺第一步氢化反应使用的威尔金森催化剂质量分数高达 93%, 近年来贵金属催化剂价格攀升, 导致工艺成本高, 且每个中间体都需要硅胶色谱分离, 后处理操作繁琐。路线二是由多拉菌素依次经过氢化、氧化、脱糖和脎化反应合成塞拉菌素, 其中脱糖和脎化反应在盐酸羟胺的作用下一锅完成^[6-7], 收率提高至 38.6%。此工艺简化了工艺步骤, 但该体系产生醇解副产物。另外, O-糖苷键水解的速度比 C-5 上羰基的脎化反应速度快, 导致脎化不完全。若延长反应时间使副产物完全脎化, 又会导致产物中的糖被进一步水解, 产生过多的脱双糖杂质, 因此, 该反应条件很难选取反应终点, 产物的纯度也较

作者简介: 钟秀文, 女, 硕士 E-mail: 22060370@zju.edu.cn
俞永平, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail: yyu@zju.edu.cn

*通信作者: 陈文腾, 女, 博士, 副教授, 博导 E-mail: wenteng

低。路线三是法国维克申请的合成新工艺，由多拉菌素经过脱糖、氧化、肟化和氢化反应制得塞拉菌素^[8]，收率为41.9%。该路线将氢化反应放在最后一步，减少了威尔金森催化剂的使用量，降低了成本。但该路线仍由4步反应构成，合成效率较低。

针对上述路线二的不足，笔者认为系统地筛选脱糖和肟化反应一锅法的条件以及优化重结晶的体系，减少副产物的产生和提高纯化效率，对于产物纯度和收率的提高具有重要意义。同时结合路线三的优势，把氢化反应放至最后一步进行，降低金属催化剂的用量，因此，氧化反应放在第一步进行。新的合成路线将由多拉菌素依次经过氧化、脱糖肟化一锅法和氢化三步反应构成，通过对脱糖肟化反应、重结晶体系进行系统的因素研究，形成了新的合成工艺，见图1，新工艺同时避免了路线一繁琐的后处理操作和昂贵的成本。

1 仪器与试剂

Agilent1290-HPLC-6224 高效液相色谱/质谱联用仪(美国 Agilent 公司); 色谱柱为 Phenomenex-Luna C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; Bruker-AvanceIII500 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); EL204-2C 型电子分析天平(瑞士梅特勒公司)。所有试剂均为市售分析纯。

2 塞拉菌素合成工艺

2.1 25-环己烷基-25-去(1-甲丙基)-5-脱氧-阿维菌素 B1a(3)的合成

将多拉菌素(50 g, 55.7 mmol, 纯度97.7%)和二氯甲烷(250 mL)加入到三颈瓶中, 搅拌溶解后, 加入活性二氧化锰(100 g, 1.1 mmol), 室温搅拌8 h后, 使用2层微孔滤膜和硅藻土抽滤除去二氧化锰, 二氯甲烷洗涤滤饼。合并滤液, 减压除去溶剂得淡黄色固体(3, 48.6 g, 收率98.1%, 纯度97.6%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ6.78(dd, *J*=2.2, 1.4 Hz, 1H), 5.96~5.86(m, 2 H), 5.81(d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 5.78~5.66(m, 2 H), 5.53(dd, *J*=9.9, 2.5 Hz, 1 H), 5.22(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.15(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.05(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.96(ddd, *J*=16.3, 11.2, 4.7 Hz, 1 H), 4.72(dd, *J*=4.1, 1.6 Hz, 1 H), 4.70~4.56(m, 2 H), 3.91(s, 1 H), 3.88~3.80(m, 1 H), 3.75(dq, *J*=9.3, 6.2 Hz, 1 H), 3.60(s,

1 H), 3.59~3.47(m, 3 H), 3.31(s, 3 H), 3.30(s, 3 H), 3.29~3.21(m, 2 H), 3.12(t, *J*=8.9 Hz, 1H), 2.89(td, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1 H), 2.65(ddd, *J*=9.7, 6.8, 2.8 Hz, 1 H), 2.29~2.12(m, 5 H), 2.08(dd, *J*=12.5, 3.7 Hz, 1 H), 1.87(d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 1.77~1.72(m, 5 H), 1.66(s, 2 H), 1.53~1.48(m, 7 H), 1.44~1.27(m, 3 H), 1.27~1.14(m, 6 H), 1.12(d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 1.10(d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.88(d, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.78(q, *J*=12.1 Hz, 1H)。¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆) δ193.1, 169.6, 142.7, 139.0, 138.12, 135.3, 133.8, 128.7, 125.5, 122.7, 118.6, 98.1, 95.8, 95.1, 83.2, 81.8, 81.4, 80.0, 79.3, 78.1, 77.2, 76.0, 69.1, 68.9, 68.6, 68.5, 67.2, 57.1(2C), 56.3, 55.4, 46.6, 38.6, 36.3, 35.2, 34.7, 34.2, 31.4, 30.1, 26.9, 26.7, 26.5, 25.8, 20.4, 18.7, 18.2(2C), 16.9, 15.5, 15.1; HRMS(ESI)*m/z* calcd for C₅₀H₇₃O₁₄ [M+H]⁺897.4995, found 897.4991。

2.2 25-环己烷基-25-去(1-甲丙基)-5-脱氧-5-(肟基)-阿维菌素 B1a 单糖(4)的合成

将中间体3(48.6 g, 54.2 mmol)和叔丁醇(300 mL)加到三颈瓶, 30 °C下搅拌溶清。将盐酸羟胺(19.0 g, 275.3 mmol)溶于27.7 mL水中, 溶清后将盐酸羟胺水溶液缓慢滴加到体系中, 反应35 h左右。将14.7 g碳酸钠溶于50 mL水中, 缓慢滴加至体系。减压除去溶剂后加入200 mL水, 室温下搅拌2 h, 除去多余的羟胺和盐, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 烘干滤饼得到淡黄色固体(4, 46.0 g, 粗品收率109.4%, 纯度79.1%)。

2.3 25-环己烷基-25-去(1-甲丙基)-5-脱氧-5-(肟基)-阿维菌素 B1a 单糖(4)的纯化

在三颈瓶中加入90 mL乙腈, 加热使溶剂达到60 °C, 将“2.2”项下粗品46 g经加料漏斗加入三颈瓶中, 搅拌溶清后, 加入45 mL水, 固体析出, 继续搅拌2 h, 停止加热, 自然冷却至室温后置于4 °C冰箱, 静置12 h析晶。抽滤, 用体积比为2:1的乙腈和水混合溶剂洗涤滤饼至白色, 烘干滤饼得到近白色固体(24.7 g, 回收率53.7%, 纯度95.5%)。脱糖肟化反应和重结晶的总收率为58.7%。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ11.51(s, 1 H), 5.93~5.77(m, 3 H), 5.71~

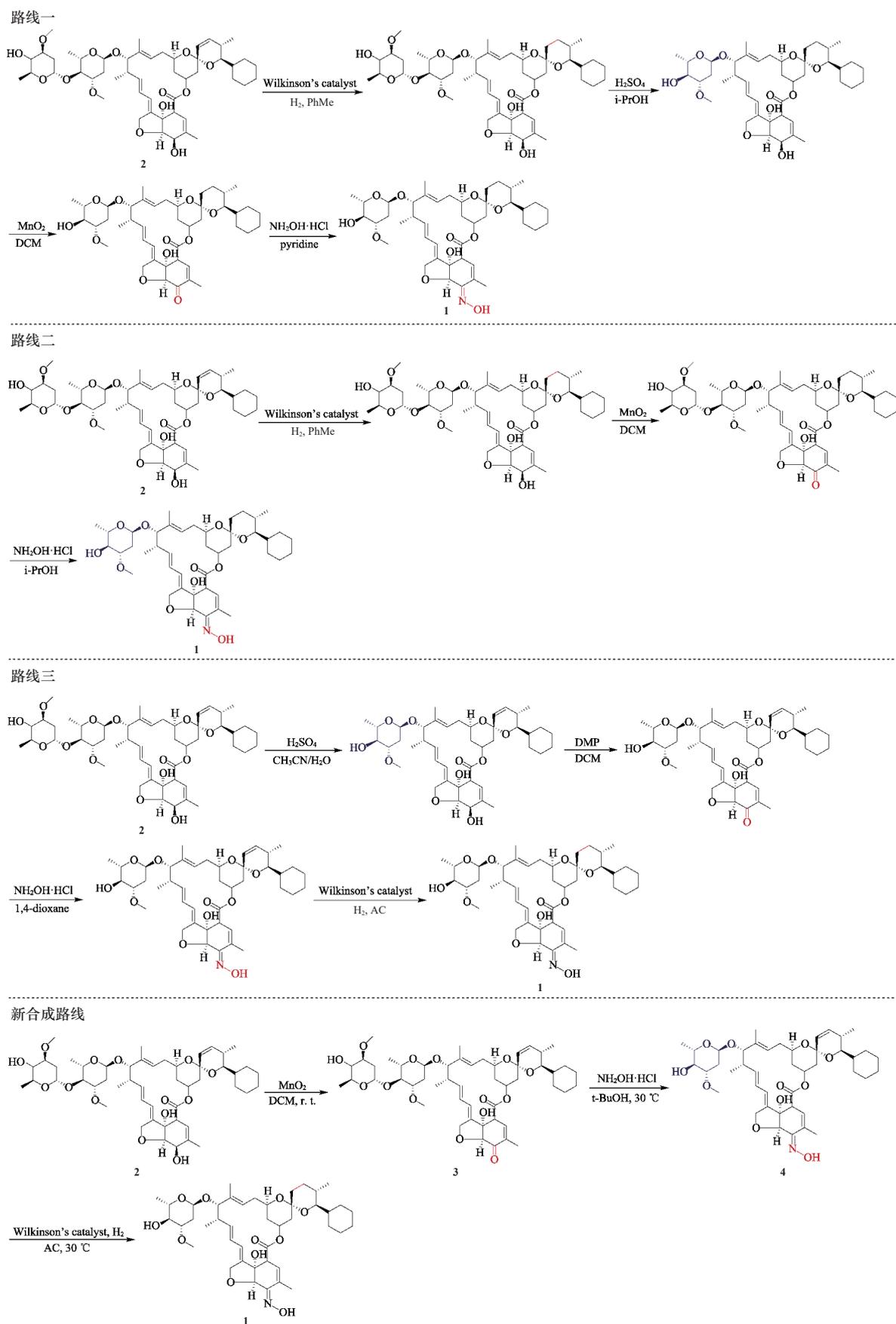


图 1 塞拉菌素合成工艺

Fig. 1 Synthesis process of selamectin

5.62(m, 2 H), 5.51(dd, $J=9.9, 2.5$ Hz, 1 H), 5.33(d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 5.12(dd, $J=13.5, 5.2$ Hz, 2 H), 4.96(td, $J=11.2, 5.4$ Hz, 1 H), 4.70(d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 4.53(s, 2H), 4.41(s, 1 H), 3.90(s, 1 H), 3.82(td, $J=12.0, 11.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.68(dq, $J=9.4, 6.2$ Hz, 1 H), 3.42~3.35(m, 1 H), 3.34(s, 3 H), 3.23(d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.18(q, $J=2.5$ Hz, 1 H), 2.90(td, $J=9.0, 5.7$ Hz, 1 H), 2.63(ddt, $J=9.9, 6.9, 4.4$ Hz, 1 H), 2.27~2.12(m, 4 H), 2.02(dd, $J=12.3, 3.3$ Hz, 1 H), 1.90~1.78(m, 4 H), 1.79~1.70(m, 2 H), 1.65(d, $J=10.1$ Hz, 2 H), 1.59~1.39(m, 7H), 1.32(t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.25~1.16(m, 3H), 1.13(d, $J=6.2$ Hz, 3 H), 1.10(d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 0.87(d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 0.76(q, $J=12.1$ Hz, 1 H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 170.6, 150.8, 140.2, 137.4, 135.3, 135.3, 129.9, 128.7, 126.8, 125.6, 122.0, 118.5, 95.8, 95.0, 81.4, 79.5, 78.3, 77.1, 76.0, 73.0, 68.9, 68.6, 68.1, 67.7, 57.0(2C), 46.0, 38.6, 36.3, 35.1, 34.2, 31.5, 30.1, 26.8, 26.7, 26.5, 25.8, 20.5, 18.3(2C), 17.9, 17.0, 15.1; HRMS(ESI) m/z calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{O}_{11}[\text{M}+\text{H}]^+$ 768.4317, found 768.4315。

2.4 塞拉菌素的合成及纯化

将中间体 **4**(7 g, 9.1 mmol) 和丙酮 (35 mL) 加入高压反应釜中, 搅拌溶清后加入威尔金森催化剂 (0.42 g, 0.45 mmol), 密封反应釜, 通入 3~4 bar 氢气置换 3 次, 设置 30 °C、900 r·min⁻¹ 开始反应。反应 8 h 后关闭加热与搅拌, 缓慢放气, 打开反应釜, 往反应液中加入 0.35 g 活性炭, 继续搅拌 1 h, 用微孔滤膜抽滤反应液, 减压旋干滤液, 得到 7 g 粗品。在三颈瓶中加入 28 mL 甲苯, 插上空气冷凝管, 加热至 60 °C, 将塞拉菌素粗品加入瓶中, 搅拌 2 h 后自然冷却至室温析晶。抽滤, 用甲苯洗涤滤饼, 烘干滤饼至恒重, 得到白色固体 (**1**, 6.4 g, 收率 90.9%, 纯度 97.1%)。新工艺总收率 52.3%。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52(s, 1 H), 5.89(dd, $J=14.9, 11.4$ Hz, 1 H), 5.83~5.77(m, 2 H), 5.62(dd, $J=14.8, 9.8$ Hz, 1 H), 5.32(s, 1 H), 5.10(q, $J=4.6$ Hz, 2 H), 4.93(tt, $J=11.2, 4.9$ Hz, 1 H), 4.70(d, $J=2.9$ Hz, 1 H), 4.53(s, 2 H), 4.40(s, 1 H),

3.90(s, 1 H), 3.68(dq, $J=9.4, 6.2$ Hz, 1 H), 3.63~3.54 (m, 1 H), 3.41~3.36(m, 1 H), 3.34(s, 3 H), 3.18(p, $J=2.5$ Hz, 1 H), 3.06(d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 2.90(dt, $J=9.2, 6.4$ Hz, 1 H), 2.62(ddq, $J=13.9, 7.2, 4.2, 2.3$ Hz, 1 H), 2.28~2.12(m, 3 H), 2.10~2.03(m, 1 H), 1.89~1.83(m, 3 H), 1.83~1.78(m, 1 H), 1.73(d, $J=10.6$ Hz, 2 H), 1.68~1.56(m, 2 H), 1.57~1.34(m, 12 H), 1.28~1.22(m, 1 H), 1.20~1.04(m, 10 H), 0.78~0.68(m, 4 H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 170.6, 150.8, 140.3, 137.3, 135.2, 129.9, 126.8, 125.6, 122.0, 118.6, 97.5, 95.0, 81.5, 79.5, 78.2, 78.0, 76.0, 73.0, 68.9, 68.2, 67.7, 67.5, 57.0(2C), 46.0, 41.7, 38.4, 36.5, 35.5, 35.1, 34.1, 31.1, 30.7, 28.2, 26.8, 26.5, 25.0, 20.4, 18.3(2C), 17.9, 17.7, 15.1; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{O}_{11}[\text{M}+\text{H}]^+$ 770.4474, found 770.4474。

3 讨论

3.1 脱糖脲化一锅反应条件优化

使用盐酸羟胺进行脱糖和脲化一锅法反应, 主要副反应是产物 **4** 再脱去 1 分子糖, 生成脱双糖杂质 **4a**, 见图 2, 在不同的条件下还有其他副反应发生。

首先, 中间体 **3** 以甲醇为溶剂, 加入 2 当量盐酸羟胺, 室温反应 12 h 后, 产物 **4** 纯度和收率低, 反应产生多个杂质 (实验 1)。除了脱双糖杂质 **4a** 外, 还有脲化反应速度过慢导致的未脲化杂质 **4b** 和脱双糖未脲化杂质 **4c**, 以及醇解杂质 **4d**。将盐酸羟胺的用量提高至 5 当量, 可以加快脲化反应速度, 不再产生未脲化杂质, 产物纯度提高至 79%(实验 2)。降低温度, 反应不能进行 (实验 3)。结果见表 1。

使用非醇类溶剂四氢呋喃可以避免醇解副反应, 但在四氢呋喃中脲化反应速率更慢, 延长时间可以降低未脲化杂质的含量, 但与此同时产物也继续被水解, 脱双糖杂质大幅增多, 导致产物纯度不能提高 (实验 4~6)。

在位阻较大的醇类溶剂异丙醇中, 仍然产生醇解杂质 **4e**, 而且产生新的副产物: 酯水解杂质 **4f**, 产物纯度只有 75%(实验 7)。使用位阻更大的叔丁醇溶剂, 可以避免醇解副反应, 产物纯度达

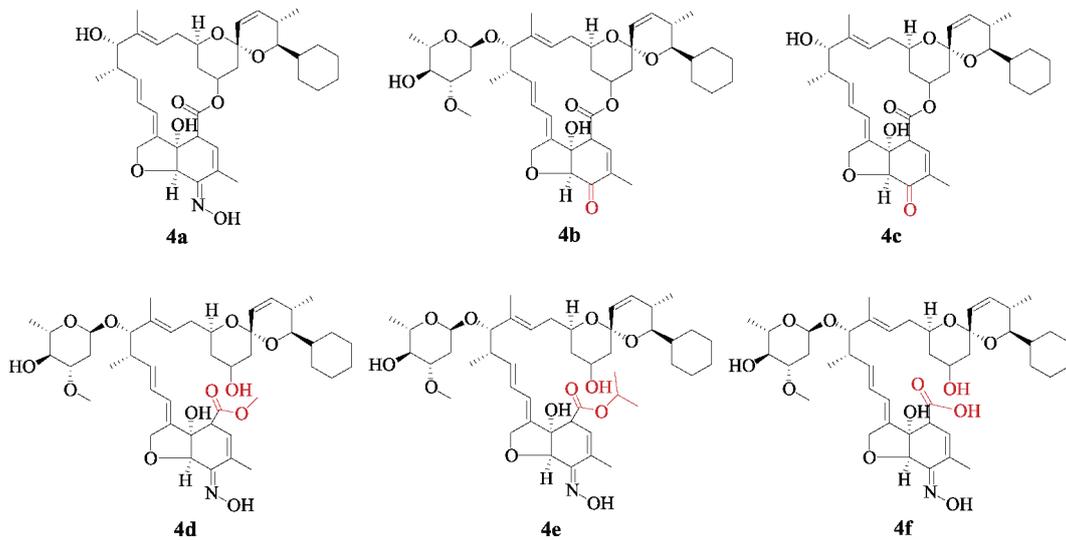


图2 杂质结构式

Fig. 2 Impurity structure formulas

表1 中间体4的合成优化

Tab. 1 Synthesis optimization of intermediate 4

实验	溶剂	温度/℃	t/h	盐酸羟胺当量	体系纯度/%	收率/%
1	甲醇	25	12	2	55.6	37
2	甲醇	25	12	5	79.1	58
3	甲醇	0	12	5	ND	0
4	四氢呋喃	25	12	5	0.50	0
5	四氢呋喃	40	12	5	71.7	47
6	四氢呋喃	40	24	5	72.4	49
7	异丙醇	25	24	5	75.2	55
8	叔丁醇	30	35	5	80.6	59
9	叔丁醇	40	12	5	79.6	59

注:叔丁醇在25℃是结晶状态;ND=未检测到。

Note: Tert-butanol was crystalline at 25℃; ND=Not Detected.

到80%以上,重结晶后收率达到59%(实验8)。升高温度可以缩短反应时间,但杂质增多,纯度下降,在后续的纯化操作中难以使各杂质含量达到USP 42限量以下(实验9)。因此,最佳反应条件:以叔丁醇为溶剂,5当量盐酸羟胺为脱糖脲化试剂,在30℃下反应35h。

4a: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.49(s, 1 H), 5.87(dd, $J=14.9, 11.4$ Hz, 1 H), 5.82~5.73(m, 2 H), 5.68(dd, $J=9.8, 1.8$ Hz, 1 H), 5.61(dd, $J=14.9, 9.9$ Hz, 1 H), 5.51(dd, $J=9.9, 2.5$ Hz, 1 H), 5.39~5.33(m, 2 H), 4.91(tt, $J=11.4, 4.7$ Hz, 1 H), 4.85(d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 4.52(d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 4.39(s, 1 H), 3.81(t, $J=3.4$ Hz, 1 H), 3.80~3.71(m, 1 H), 3.23(dd, $J=10.0, 1.8$ Hz, 1 H), 3.18(t, $J=2.6$ Hz, 1 H),

2.56~2.51(m, 1 H), 2.27~2.22(m, 1 H), 2.17(d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 2.04(ddd, $J=11.9, 4.7, 1.7$ Hz, 1 H), 1.84(dd, $J=2.5, 1.4$ Hz, 3 H), 1.83~1.73(m, 3 H), 1.66(d, $J=10.3$ Hz, 2 H), 1.58~1.46(m, 3 H), 1.45(s, 3 H), 1.38~1.27(m, 2 H), 1.22~1.14(m, 3 H), 1.06(d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 0.88(d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.75(q, $J=12.1$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.6, 150.8, 139.8, 139.8, 137.9, 135.2, 129.8, 128.7, 126.9, 124.9, 122.2, 117.2, 95.8, 79.4, 77.2, 76.3, 73.1, 68.8, 68.1, 67.8, 46.0, 40.9, 38.6, 36.1, 34.2, 31.6, 30.1, 26.9, 26.7, 26.5, 25.8, 19.9, 17.9(2C), 16.9, 14.7; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{NO}_8[\text{M}+\text{H}]^+$ 624.3531, found 624.3528.

4b: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.95~5.85(m, 2H), 5.79(s, 1 H), 5.77~5.71(m, 1 H), 5.68(dd, $J=9.8, 1.9$ Hz, 1 H), 5.52(dd, $J=9.9, 2.5$ Hz, 1 H), 5.17~5.11(m, 1 H), 5.10(d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.96(tt, $J=11.5, 4.7$ Hz, 1 H), 4.70(d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 4.69~4.57(m, 2 H), 3.90(s, 1 H), 3.84(dd, $J=8.3, 3.7$ Hz, 1 H), 3.67(dp, $J=8.8, 6.2$ Hz, 1 H), 3.59(s, 1 H), 3.51(p, $J=2.5$ Hz, 1 H), 3.43~3.36(m, 1 H), 3.35(s, 3 H), 3.31(s, 1 H), 3.29~3.19(m, 1 H), 2.90(td, $J=9.0, 5.7$ Hz, 1 H), 2.64(ddd, $J=9.8, 6.9, 2.9$ Hz, 1 H), 2.28~2.14(m, 4 H), 2.08(ddd, $J=11.8, 4.6, 1.7$ Hz, 1 H), 1.90~1.84(m, 1 H),

1.81~1.71(m, 5 H), 1.67(d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.57~1.50(m, 3 H), 1.48(s, 3 H), 1.46~1.39(m, 1 H), 1.32(td, $J=10.6, 9.7, 4.8$ Hz, 2 H), 1.23~1.16(m, 3 H), 1.13(d, $J=6.2$ Hz, 3 H), 1.10(d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.88(d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 0.77(q, $J=12.1$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 170.8, 150.8, 140.3, 137.3, 135.1, 129.9, 126.8, 125.9, 122.0, 118.6, 97.3, 95.1, 81.4, 79.5, 78.2, 78.0, 76.0, 73.0, 68.9, 68.2, 67.7, 67.5, 57.0(2C), 46.0, 41.7, 38.5, 36.5, 35.5, 35.3, 34.1, 31.0, 30.7, 28.3, 26.8, 26.6, 25.0, 20.4, 18.5(2C), 17.9, 17.6, 15.1; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{O}_{11}[\text{M}+\text{H}]^+$ 753.4208, found 753.4202.

4c: HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{O}_8[\text{M}+\text{H}]^+$ 609.3422, found 609.3418.

4d: HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{NO}_{12}[\text{M}+\text{H}]^+$ 800.4580, found 800.4567.

4e: HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{NO}_{12}[\text{M}+\text{H}]^+$ 828.4893, found 828.4887.

4f: HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{NO}_{12}[\text{M}+\text{H}]^+$ 786.4423, found 786.4413.

3.2 中间体 4 的重结晶体系筛选

氢化反应使用三苯基膦氯化铑催化, 铑是世界上最昂贵的金属, 在氢化反应前将粗品纯化, 可以进一步降低成本。

在筛选溶剂前, 笔者先进行了一个破坏性试验, 选定 60 °C 为重结晶温度。文献中多数使用甲醇、乙腈、丙酮或者甲苯重结晶^[6-9], 但单一溶剂难以除去本工艺产生的杂质。因此, 笔者重点筛选了混合溶剂, 见表 2。乙腈和水是最佳组合, 调整乙腈/水的体积比, 结果显示在乙腈和水的体积比为 2 : 1 时, 收率可提高到 48%, 纯度接近 96%。继续增加水的比例, 收率只提高了 1%, 但纯度降至 95%。因此, 选择乙腈和水 (2 : 1) 为最优重结晶体系。

3.3 氢化反应条件优化

使用 1,2-二氯乙烷作溶剂, 反应时间较长, 且产生了还原 2 个双键的副产物, 选择性较差。中间体 4 在甲苯中溶解性差, 导致反应速度极慢, 反应 22 h 原料仍有 28%。在甲醇和丙酮中, 反应速度快, 约 8 h 可以反应完全, 且体系没有其他杂质产生。因此优选丙酮、甲醇作为反应溶剂。

表 2 中间体 4 的重结晶体系优化

Tab. 2 Recrystallization optimization of intermediate 4

实验	溶剂(体积比)	冷却后混 合物外观	纯度/ %	回收 率/%
1	乙腈	悬浊液	94.0	50
2	四氢呋喃:乙腈=2:4	溶液	-	-
3	甲苯:乙腈=2:2	糊状	-	-
4	丙酮:乙腈=2:2	悬浊液	94.8	42
5	乙腈:水=2:0.5	悬浊液	95.8	42
6	乙腈:水=2:1	悬浊液	95.9	48
7	乙腈:水=3:2	悬浊液	95.0	49

本研究通过对关键步骤脱糖肟化一锅法和中间体 4 的重结晶进行参数筛选和优化, 提供了以多拉菌素为原料, 经氧化、一锅法脱糖肟化和氢化三步反应制备塞拉菌素的合成新路线和新工艺, 总收率达 52.3%, 产物纯度 97.1%, 中间体及产物通过 HPLC-HRMS、 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 进行了表征。此工艺步骤简化、操作简便、收率高、成本较低, 纯度满足中国药典要求 (>96%), 有应用于工业化生产的潜力。

REFERENCES

- [1] FISHER M A, SHANKS D J. A review of the off-label use of selamectin (Stronghold/Revolution) in dogs and cats[J]. *Acta Vet Scand*, 2008, 50(1): 46.
- [2] BATIHA G, ALQAHTANI A, OMOTAYO I, et al. Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(8): 196-232.
- [3] BISHOP B F, BRUCE C I, EVANS N A, et al. Selamectin: A novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats[J]. *Vet Parasitol*, 2000, 91(3/4): 163-176.
- [4] KRAUTMANN M J, NOVOTNY M J, DE KEULENAER K, et al. Safety of selamectin in cats[J]. *Vet Parasitol*, 2000, 91(3/4): 393-403.
- [5] BISHOP B, PACEY M, PERRY D. Antiparasitic agents related to the milbemycins and avermectins: US005981500A[P]. 1999-11-09.
- [6] WALSH N, CAMBERS S. Process for antiparasitic agent: US6906184B1[P]. 2005-07-14.
- [7] YING M X, WU J C, CHAI J. New process for antiparasitic drug Selamectin: China, 201210102405.7[P]. 2013-10-23.
- [8] MOUTOU J L, GUIGO AGNÈS, SURENDRA MOHILE S, et al. New synthesis process for the preparation of selamectin, and intermediates thereof: WO2017055502A1[P]. 2017-04-06.
- [9] YUAN J D, FU X L, XING X P, et al. Preparation of the selamectin: China, 201710444849.1[P]. 2017-09-01.

收稿日期: 2022-12-21

(本文责编: 陈怡心)



青年编委：陈文腾

陈文腾，女，浙江大学药学院副教授，博士生导师。入选浙江省台州市“500精英计划”创新人才B类(2017年)。主要研究方向为基于化学策略的先导化合物发现与创新药物开发，作为主要完成人参与获得一类新药临床试验批件2项，正在开展临床I期和II期研究。作为负责人承担国家“十二五”重大新药创制专项子课题、国家自然科学基金、浙江省自然科学基金、中国博士后科学基金、企业合作项目等科研项目。以第一或通讯作者在 *Chem. Sci.*、*J. Med. Chem.*、*Green Chem.* 等国际知名刊物上发表SCI论文50余篇，参与编写英文专著1部，获授权美国专利1项，欧洲专利1项，日本专利1项，中国专利26项(其中中国香港专利1项)。现任浙江省药学会药物化学与抗生素专委会青年委员、浙江省抗癌协会抗癌药物专委会青年委员、浙江省科技奖评审专家，《中国现代应用药学》青年编委，*Journal of Medicinal Chemistry*、*Organic Letters*、*The Journal of Organic Chemistry* 审稿人。

中国现代应用药学
<http://www.chinjmap.com>