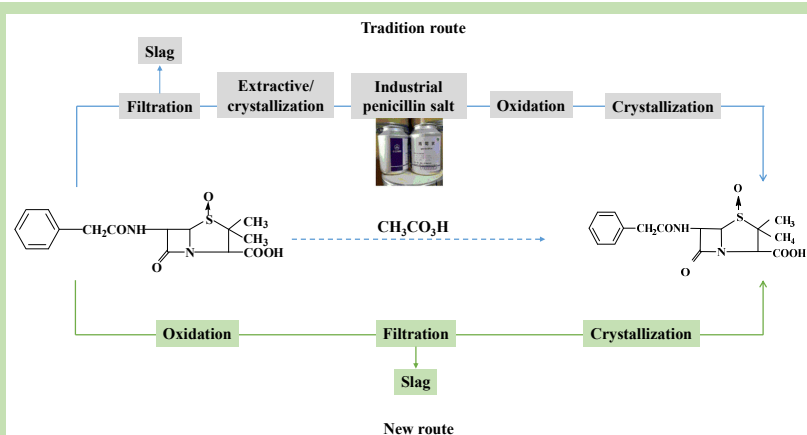


Optimization of reaction conditions for preparation of penicillin G sulfoxide by direct oxidation of penicillin fermentation broth

Feng YAN, Weige ZHANG*

School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning 110016, China

Abstract: The process of direct oxidation of penicillin G sulfoxide with penicillin fermentation broth was studied with peroxyacetic acid as oxidant, and a series of experiments were conducted to investigate the effects of different influencing factors on the conversion rate of penicillin G sulfoxide. The residual penicillin in the mycelium after oxidation was analyzed. The direct oxidation process of penicillin fermentation broth was established and



optimized. The results showed that the stirring speed, reaction temperature, peroxyacetic acid feeding dosage and peroxyacetic acid concentration were the key factors affecting the conversion rate of penicillin G sulfoxide, other factors had little effect on the process. Peroxyacetic acid directly oxidized the penicillin fermentation broth and released penicillin remaining in the mycelium. So its conversion rate was higher than the conversion of penicillin G potassium salt. The optimum oxidation process conditions were reaction temperature of 5~10 °C, stirring speed of 100 r/min, adding a high concentration of peroxyacetic acid in a molar ratio of 1.3 times of penicillin at 30 minutes, stirring reaction for 10 minutes after adding peroxyacetic acid. The conversion rate of penicillin G sulfoxide reached 98.6%, and the conversion rate increased by 1.2% than that of penicillin G potassium salt.

Keywords: penicillin; penicillin fermentation broth; penicillin G potassium salt; penicillin G sulfoxide; oxidation

收稿: 2019-06-11, 修回: 2019-10-14, 网络发表: 2019-11-05, Received: 2019-06-11, Revised: 2019-10-14, Published online: 2019-11-05

作者简介: 闫峰(1975-), 男, 河北省石家庄市人, 正高级工程师, 硕士研究生, 制药工程专业, E-mail: 13582149205@163.com; 张为革, 通讯联系人, E-mail: zhangweige2000@sina.com.

引用格式: 闫峰, 张为革. 青霉素发酵液直接氧化制备青霉素 G 亚砷反应条件优化. 过程工程学报, 2020, 20(6): 711-717.

Yan F, Zhang W G. Optimization of reaction conditions for preparation of penicillin G sulfoxide by direct oxidation of penicillin fermentation broth (in Chinese). Chin. J. Process Eng., 2020, 20(6): 711-717, DOI: 10.12034/j.issn.1009-606X.219233.

青霉素发酵液直接氧化制备青霉素 G 亚砷反应条件优化

闫峰, 张为革*

沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 以过氧乙酸为氧化剂, 研究了青霉素发酵液直接氧化制备青霉素 G 亚砷的过程, 考察了不同影响因素对青霉素 G 亚砷转化率的影响, 分析了氧化后菌丝中青霉素残留, 建立并优化了青霉素发酵液直接氧化工艺。结果表明, 搅拌转速、反应温度、过氧乙酸投料量、过氧乙酸浓度等因素是青霉素 G 亚砷转化率的关键影响因素, 其他因素对青霉素发酵液直接氧化过程影响较小。过氧乙酸直接氧化青霉素发酵液可释放出残留在菌丝体内的青霉素, 相比氧化青霉素 G 钾盐的转化率更高。最佳氧化工艺条件为反应温度 5~10℃, 搅拌转速 100 r/min, 30 min 匀速加入青霉素摩尔量 1.3 倍的高浓度过氧乙酸, 继续搅拌反应 10 min。青霉素 G 亚砷的转化率可达 98.6%, 比青霉素 G 钾盐为原料的转化率提高 1.2%。

关键词: 青霉素; 青霉素发酵液; 青霉素 G 钾盐; 青霉素 G 亚砷; 氧化

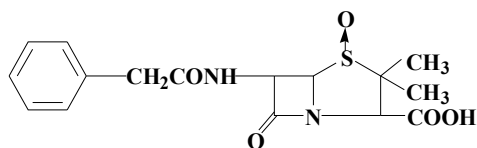
中图分类号: TQ465

文献标识码: A

文章编号: 1009-606X(2020)06-0711-07

1 前言

青霉素 G 亚砷(Penicillin G sulfoxide)是生产 7-ADCA(7-氨基-3-去乙酰氧基头孢烷酸)和 GCLE(7-苯乙酰胺-3-氯甲基头孢烷酸对甲氧基苄酯)等头孢菌素药物中间体的重要前体, 可由青霉素化学结构中五元的氢化噻唑环上硫氧化制备所得^[1]。青霉素 G 亚砷化学名称为 (2S,5R,6R)-3,3-二甲基-6-(2-苯乙酰氨基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-甲酸-4-氧化物, 化学结构如下^[2]:



青霉素 G 亚砷的质量和成本主要受原料和氧化工艺的影响, 国内外对青霉素亚砷合成工艺的研究主要集中在氧化剂种类及工艺的优化上。

Essery 等^[3]和 Robert 等^[4]采用偏高碘酸及其钠盐、高碘酸及其钠盐等提供活性氧来氧化青霉素制备青霉素亚砷。Danelon 等^[5]利用二甲基过氧化酮对青霉素及衍生物不对称氧化得到青霉素亚砷。Chow 等^[6]在乙酸溶液中使用高锰酸钾氧化青霉素得到青霉素亚砷, 青霉素的选择性和质量都较好, 但氧化剂昂贵、生产成本高。Spry^[7]研究了臭氧与各种青霉素和头孢菌素衍生物的化学反应, 并通过核磁共振测试了化学位移, 测定了 S 和 R 亚砷异构体。张立杰等^[8]采用偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 和 30wt% 双氧水组成的催化剂氧化青霉素得到

青霉素亚砷, 避免了含酸废水, 但转化率低于过氧乙酸法。Scott 等^[9]用固定在高比表面积强碱性阴离子交换树脂载体上的多种金属氧酸盐为催化剂, 研究了用过氧化氢氧化青霉素制备青霉素亚砷, 结果表明反应在低于室温的水或水/醇溶剂中, 负载钼酸铵时氧化的活性和选择性最高。Harrison 等^[10]研究了含过氧酸的树脂对青霉素的氧化反应, 树脂可重复使用。Hu 等^[11]以四乙氧基硅烷 (TEOS)、钛酸四丁酯 (TBOTi) 或铝酸三异丙酯 (TIOAI) 为溶胶-凝胶前体, 将钴(III)的乙酰丙酮化物负载在 SiO₂, TiO₂ 或 Al₂O₃ 基质中, 在乙酰丙酮钴 [Co(acac)₃] 的催化下, 通过空气氧化青霉素得到青霉素亚砷。青霉素在杂多酸等酸性催化剂的作用下, 双氧水作氧化剂得到青霉素亚砷, 也可直接用双氧水氧化^[12], 但转化率偏低。Shafali 等^[13]采用浮石芽孢杆菌作为生物催化剂氧化 β-内酰胺类抗生素制备其亚砷, 鉴定了对氧化酶活性起作用的酶为过氧化氢酶-过氧化物酶 (KatG)。目前工业上广泛采用过氧乙酸为氧化剂合成青霉素 G 亚砷, 产品纯度、转化率较高^[14,15]。近年国内外学者对过氧乙酸的氧化机理^[16]和反应过程^[17]进行了深入研究, 获得了过氧乙酸氧化的反应动力学。

青霉素 G 亚砷的合成主要以青霉素 G 钾盐为原料, 青霉素发酵液经过滤、萃取、反萃、结晶得青霉素 G 钾盐, 再经溶解、氧化、结晶等过程合成青霉素 G 亚砷, 过程复杂、转化率低、成本高、污染大。为缩短流程、降低成本, 近年青霉素亚砷的工艺研究多集中在以青霉素 G 钾盐法为基础的工艺改进上, 陆续研究了非青霉素 G 钾盐为原料的氧化工艺, 如以结晶前的青霉素盐溶液

液(RB)、青霉素丁酯提取液(BA)为原料合成青霉素 G 亚砷。青霉素盐水溶液法^[18]减少了结晶形成青霉素 G 钾盐的步骤,避免了青霉素结晶所造成的收率损失,但青霉素提取过程中的两次萃取工艺仍然繁琐,限制了成本的降低。青霉素丁酯提取液法^[19]同样减少了结晶形成青霉素 G 钾盐的步骤,避免了青霉素结晶所造成的收率损失,青霉素提取过程中虽减少了一次反萃取,但青霉素醋酸丁酯提取的萃取工艺仍使用了大量溶剂。以上技术思路仅省去了青霉素 G 钾盐的结晶步骤,青霉素提取的中间步骤仍存在,青霉素发酵液的过滤瓶颈问题依然存在。与青霉素 G 钾盐为原料的工艺相比,生产优势不明显,以青霉素发酵液为原料直接氧化合成青霉素 G 亚砷是最优选择。青霉素在水溶液中稳定性很差^[20],极易分解,青霉素发酵液直接氧化的目的是将带有菌丝等杂质的青霉素发酵液中不稳定的青霉素尽快氧化成较稳定的青霉素 G 亚砷。青霉素发酵液法省去了青霉素 G 钾盐的整个提取、结晶过程,提高了青霉素 G 亚砷的收率^[21]。近年国内外学者对青霉素 G 亚砷的结晶过程^[22,23]和精制工艺^[24]进行了深入研究,通过转晶精制得到纯度达 99.9%的产品。

本工作以过氧乙酸为氧化剂,青霉素发酵液为原料,对直接氧化制备青霉素 G 亚砷过程进行了系统研究,考察了搅拌转速、反应时间、反应温度、过氧乙酸加入速度、过氧乙酸投料量、过氧乙酸浓度等因素对青霉素 G 亚砷转化率的影响及氧化后菌丝中青霉素的残留,建立并优化了青霉素发酵液直接氧化工艺,为低成本制备青霉素 G 亚砷提供了一种新工艺。

2 实验

2.1 材料与试剂

青霉素发酵液和青霉素 G 钾盐(青霉素工业盐),过氧乙酸、青霉素 G 钾盐对照品和青霉素 G 亚砷对照品(华北制药股份有限公司倍达分厂),乙腈(色谱纯,默克公司),磷酸二氢钾(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),淀粉-碘化钾试纸(天津鹏达化学试剂有限公司)。

2.2 实验设备与分析仪器

D2015W 电动搅拌器(上海司乐仪器有限公司),恒温水浴(天津市泰斯特仪器有限公司),T1000AL104 电子天平(梅特勒-托利多公司),PE20 酸度计(梅特勒-托利多公司),1200 高效液相色谱仪(HPLC,美国安捷伦公司),B104LED 生物显微镜(重庆奥特光学仪器有限公司)。实验设备如图 1 所示。

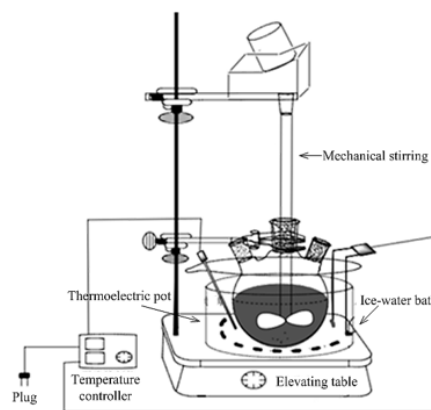


图 1 实验设备示意图

Fig.1 Schematic diagram of experimental equipment

2.3 实验方法

2.3.1 氧化反应

以实际生产的青霉素发酵液为原料,向三口烧瓶中加入一定量的青霉素发酵液,打开搅拌器搅拌,控制一定搅拌转速,以冰盐浴降温并控制反应温度,在一定时间加入一定配比的过氧乙酸,以淀粉-碘化钾试纸检测变蓝且继续搅拌反应一定时间后淀粉-碘化钾试纸不褪色判断反应终点。用 HPLC 检测青霉素效价和青霉素 G 亚砷的含量,计算青霉素 G 亚砷的反应摩尔转化率 $E(\%)$:

$$E = \frac{C_{pgs} \cdot m_{pgs} \cdot M_{pg}}{C_{pg} \cdot m_{pg} \cdot M_{pgs} \times 6.25 \times 10^{-4}} \times 100\%$$

式中, C_{pg} , C_{pgs} 分别为青霉素发酵液效价(u/g)和青霉素 G 亚砷含量(mg/g), m_{pg} , m_{pgs} 分别为青霉素发酵液和氧化液的质量(g), M_{pg} , M_{pgs} 分别为青霉素和青霉素 G 亚砷的摩尔质量(g/mol), 6.25×10^{-4} 为青霉素的质量和效价换算系数(mg/u)。

单变量因素平行实验分别考察搅拌转速、反应时间、反应温度、过氧乙酸加料速度、过氧乙酸加量、过氧乙酸浓度对青霉素发酵液直接氧化过程青霉素 G 亚砷转化率的影响,每次实验重复 3 次,取平均值作图。

2.3.2 分析检测

HPLC 检测青霉素发酵液效价、青霉素 G 亚砷含量,检测条件为色谱柱 4.6 mm×200 mm, C18 柱,柱温 30℃,检测波长 230 nm。流动相组成为 82vol%磷酸二氢钾溶液(50 mmol/L,用 1 mol/L 的氢氧化钠调节 pH=6.0)和 18vol%乙腈,流速 1 mL/min。对照品、样品稀释一定倍数,进样量 20 μL。玻璃棒沾取反应液,置于淀粉-碘化钾试纸上,观察试纸颜色变化,判断反应液中过氧乙酸的残留。

3 结果与讨论

3.1 工艺原理

青霉素 G 亚砷的合成是以青霉素发酵液为起始原

料经过氧乙酸氧化,在酸性条件下结晶得到青霉素 G 亚砷。该反应为氧化还原反应,青霉素的硫原子具有还原性,在温和条件下,青霉素被氧化成青霉素 G 亚砷^[3],反应式如图 2 所示。

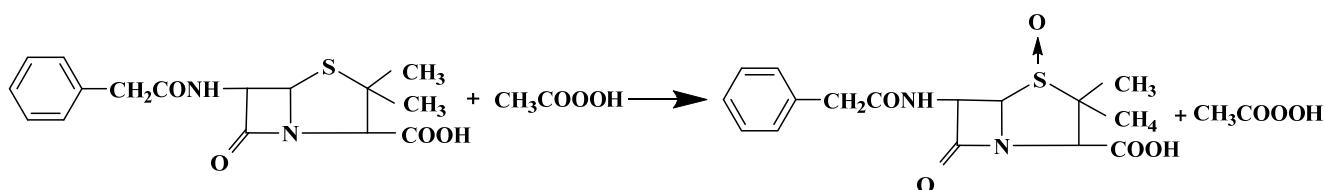


图2 青霉素 G 亚砷化学反应式
Fig.2 Chemical reaction formula of penicillin G sulfoxide

3.2 氧化反应过程

固定反应温度 5~10℃, 时间 30 min 匀速加入青霉素摩尔比 1.3 倍量的过氧乙酸, 继续搅拌 10 min, 搅拌转速为 100 r/min 时, 改变单一因素, 考察其对转化率的影响。

3.2.1 搅拌转速的影响

搅拌转速分别为 50, 70, 100, 200, 400 r/min 时, 其对转化率的影响结果如图 3 所示。由图可知, 搅拌转速小于 100 r/min 对转化率的影响很大, 转速大于 100 r/min 后, 搅拌转速对转化率的影响可忽略。搅拌转速应达到 100 r/min 以上, 原因是氧化反应过程需有良好的传质传热条件, 青霉素发酵液粘稠, 搅拌转速对反应的传质传热影响更加显著。低搅拌转速的分散作用差使过氧乙酸对青霉素局部破坏增加以致转化率低。但搅拌转速提高导致反应泡沫增多, 在实际生产中, 需根据泡沫情况加入适量消沫剂。

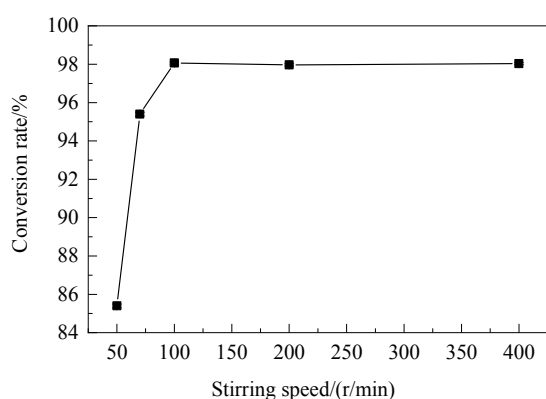


图3 搅拌转速对转化率的影响
Fig.3 Effect of stirring speeds on conversion rate

3.2.2 过氧乙酸加料时间的影响

过氧乙酸加入时间分别为 2, 5, 15, 30, 60 min 时, 其对转化率的影响如图 4 所示。由图可知, 过氧乙酸加

料时间过短, 造成反应液中局部酸浓度过大, 增加了对青霉素的破坏, 转化率偏低; 加料时间过长, 反应时间延长, 增加了反应液中青霉素的降解损失。因此, 在快速搅拌分散作用和控制低温反应条件下可尽快加入过氧乙酸, 缩短反应时间, 减少青霉素发酵液中青霉素的降解损失, 有利于提高转化率。实际生产中, 30 min 加入过氧乙酸为宜。

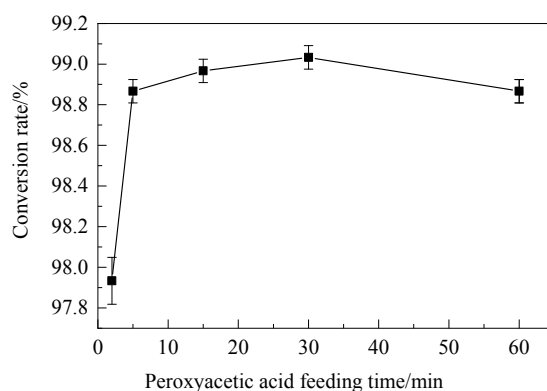


图4 过氧乙酸加料时间对转化率的影响
Fig.4 Effect of peroxyacetic acid feeding times on conversion rate

3.2.3 反应时间的影响

加入过氧乙酸后继续搅拌反应时间分别为 5, 10, 20, 30, 60 min 时, 其对转化率的影响如图 5 所示。由图可知, 过氧乙酸氧化游离于溶液中的青霉素生成青霉素亚砷的反应速度很快, 因青霉素发酵液中菌丝体还存在被过氧乙酸破坏而释放青霉素的过程, 所以适当延长反应时间可提高转化率。加料结束 10 min 反应基本完全, 随反应时间延长, 转化率变化不大。综合考虑能耗和转化率的影响, 实际生产中加料结束继续搅拌反应 10 min。

3.2.4 反应温度的影响

反应温度分别为 0, 5, 10, 15, 20℃时, 其对转化率

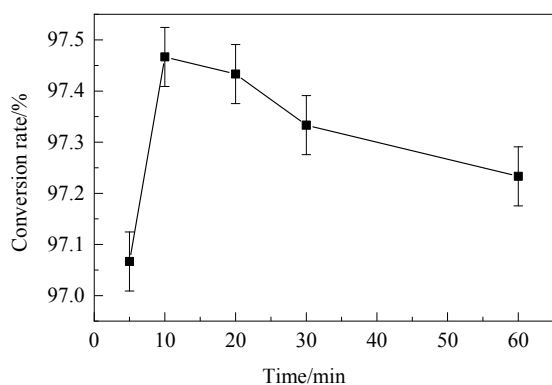


图 5 反应时间对转化率的影响

Fig.5 Effect of reaction times on conversion rate

的影响如图 6 所示。由图可知, 温度对转化率的影响较大, 温度升高, 青霉素 G 亚砷的转化率降低。杨莉等^[25]发现以青霉素 G 钾盐为原料制备青霉素 G 亚砷时, 反应温度为 15℃ 以上时, 基本得不到青霉素 G 亚砷晶体, 0~5℃ 时青霉素 G 亚砷的收率最高, 纯度最好。其原因可能是氧化反应的放热导致局部温度过高, 青霉素类化合物因有 β -内酰胺环, 易受亲核或亲电试剂进攻, 如其水溶液遇酸、碱易水解或引起分子重排从而失效, 温度的升高可催化上述反应, 同时过氧乙酸的稳定性也很差。对于青霉素发酵液直接氧化, 反应温度适应范围增大, 0~10℃ 对转化率的影响不大。考虑反应过程的能耗, 实际生产中反应温度控制在 5~10℃。

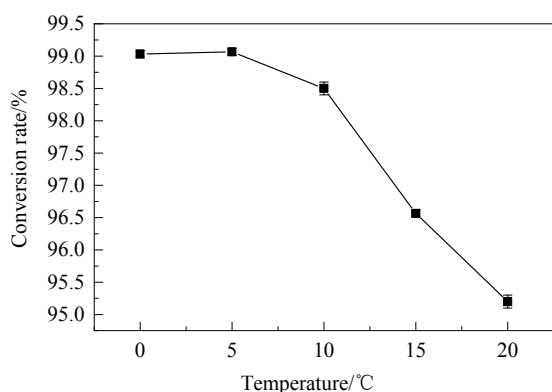


图 6 反应温度对转化率的影响

Fig.6 Effect of reaction temperatures on conversion rate

3.2.5 过氧乙酸加料量的影响

过氧乙酸与青霉素的摩尔比分别为 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 时, 其对转化率的影响如图 7 所示。氧化过程中氧化剂的用量不仅影响青霉素 G 亚砷的转化率, 而且还影响其质量。当过氧乙酸量不足时, 青霉素残存高, 有未完全反应的青霉素, 因此青霉素 G 亚砷反应转化率较低, 结晶时青霉素随青霉素 G 亚砷一起结晶造成青霉

素 G 亚砷纯度降低。随过氧乙酸与青霉素摩尔比增加, 青霉素残存降低、转化率升高。当过氧乙酸加料量为青霉素摩尔比的 1.3 倍时, 转化率最高, 淀粉-碘化钾试纸检测变蓝且继续搅拌 10 min 后, 淀粉-碘化钾试纸不褪色。当过氧乙酸加入量为青霉素摩尔比的 1.4 倍时, 转化率基本不变, 淀粉-碘化钾试纸检测变深蓝且继续搅拌反应 10 min 后淀粉-碘化钾试纸不褪色, 表明氧化剂过量较多。以青霉素 G 钾盐为原料氧化时, 过氧乙酸与青霉素摩尔比为 1.1~1.2 时, 青霉素 G 亚砷转化率最高, 纯度最好^[18]。表明青霉素发酵液直接氧化, 菌丝和其他杂质消耗了更多的过氧乙酸。

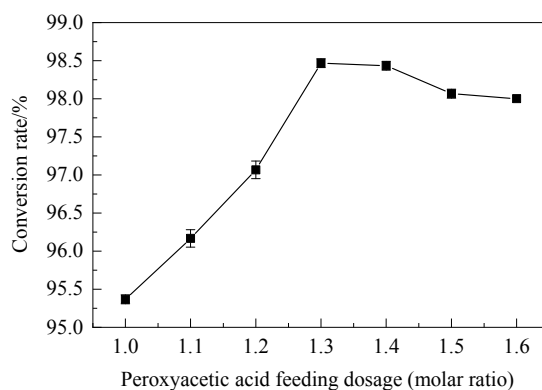


图 7 过氧乙酸加料量对转化率的影响

Fig.7 Effect of peroxyacetic acid feeding dosages on conversion rate

3.2.6 过氧乙酸浓度的影响

在以上最优反应条件下, 按所取青霉素发酵液的青霉素浓度配制相同浓度的以青霉素 G 钾盐为溶液的青霉素对照溶液, 用纯化水将自配的高浓度过氧乙酸分别稀释成浓度为 7.5wt%, 10wt%, 15wt%, 20wt%, 25wt%, 30wt% 的过氧乙酸, 氧化时其对转化率的影响如图 8 所

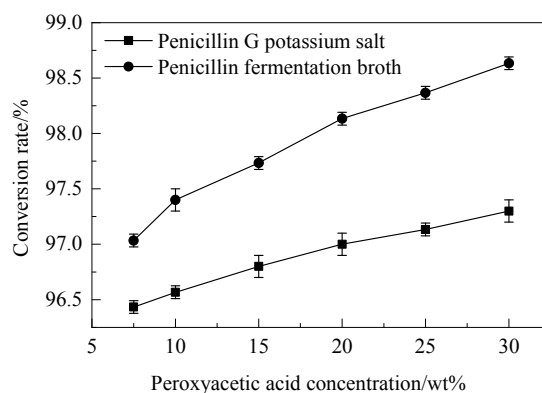


图 8 过氧乙酸浓度对转化率的影响

Fig.8 Effects of peroxyacetic acid concentrations on conversion rate

示。由图可知,过氧乙酸浓度对青霉素 G 钾盐氧化过程影响很大^[26]。青霉素 G 钾盐氧化的转化率和青霉素发酵液氧化的转化率随过氧乙酸浓度增加而增大。相同过氧乙酸浓度下,青霉素发酵液氧化的转化率高于青霉素 G 钾盐氧化的转化率。过氧乙酸浓度为 30wt%时,青霉素发酵液氧化的青霉素 G 亚砷的转化率可达 98.6%,相比于青霉素 G 钾盐氧化的转化率提高 1.2%。反应终点时,青霉素 G 钾盐氧化时消耗过氧乙酸量为青霉素的 1.15 倍(摩尔比),青霉素发酵液氧化时消耗过氧乙酸量为青霉素的 1.3 倍(摩尔比)。青霉素 G 钾盐的溶液体系非常纯净,对转化率的影响主要是反应过程中青霉素的破坏和青霉素 G 亚砷的生成,当反应温度、搅拌转速、过氧乙酸加入量及加入时间等条件充分满足时,过

氧乙酸浓度的提高仅增加了对青霉素局部的破坏。青霉素发酵液体系复杂,除青霉素外,包含青霉素发酵副产物、残留培养基组分、菌体、产生菌的代谢产物等,大大减小了过氧乙酸在加入时对青霉素局部的破坏。由于过氧乙酸的氧化灭菌作用,其在氧化游离于青霉素菌丝体外的青霉素过程中,也将青霉素菌丝破壁而继续氧化菌丝体内释放的青霉素^[27],同时降低了杂菌对青霉素的破坏和降解。因此,相比青霉素 G 钾盐氧化过程,青霉素发酵液直接氧化通过提高过氧乙酸浓度可以释放出残留在菌丝体内的青霉素而提高转化率。菌丝氧化前后显微观察见图 9(a)和 9(b),明显看出氧化前后菌丝由粗大完整形变为破碎无定形。氧化前后的菌丝体内青霉素残存量见表 1。

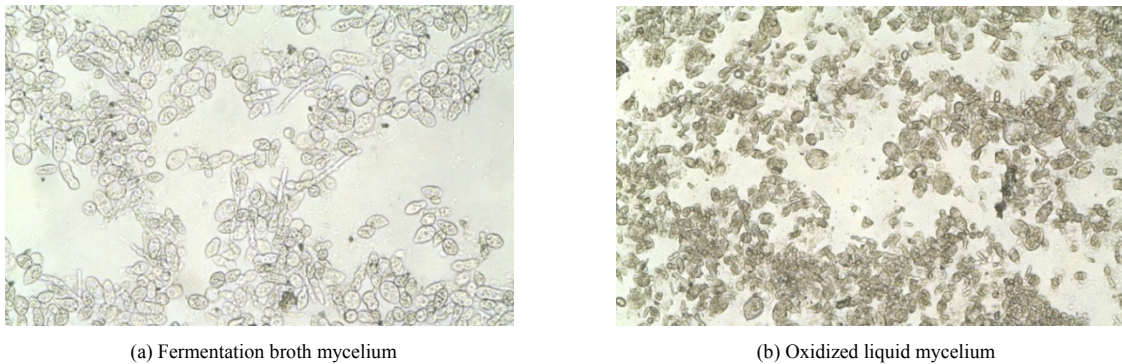


图 9 发酵液菌丝及氧化液菌丝显微图
Fig.9 Micrographs of fermentation broth mycelium and oxidized liquid mycelium

表 1 氧化前后菌丝体内青霉素残存量

Table 1 Residual amounts of penicillin in mycelium before and after oxidation						
Name	Unoxidized mycelium			Oxidized mycelium		
Number	1	2	3	1	2	3
Penicillin titer/(μg)	2007	1122	1548	18	12	ND

Note: ND was not detected.

4 结 论

对过氧乙酸直接氧化青霉素发酵液制备青霉素 G 亚砷的工艺流程进行了研究,得到以下结论:

- (1) 过氧乙酸直接氧化青霉素发酵液以释放出残留在菌丝体内的青霉素,相比青霉素 G 钾盐转化率更高,建立并优化了青霉素发酵液直接氧化工艺,为低成本制备青霉素 G 亚砷提供了一种新方法。
- (2) 搅拌转速、反应温度、过氧乙酸加料量、过氧乙酸浓度等因素是青霉素 G 亚砷转化率的关键影响因素,在搅拌转速、反应温度充分保证低温快速的传质传热条件下,过氧乙酸加料时间、反应时间对青霉素发酵液直接氧化过程的影响不大。

- (3) 青霉素发酵液直接氧化制备青霉素 G 亚砷的优化条件为反应温度 5~10℃、搅拌转速 100 r/min、30 min 匀速加入青霉素摩尔比为 1.3 倍量的高浓度过氧乙酸,加完过氧乙酸后继续搅拌反应 10 min,青霉素 G 亚砷的转化率可达 98.6%,相比于青霉素 G 钾盐氧化的转化率提高 1.2%。

参考文献

[1] Cooper R D G, Demarco P V, Cheng J C, et al. Structural studies on penicillin derivatives. I. configuration of phenoxymethylpenicillin sulfoxide [J]. Journal of the American Chemical Society, 1969, 6(91): 1408-1415.
[2] 闫峰, 张桂华. 青霉素亚砷合成工艺进展 [J]. 煤炭与化工, 2015, 38(12): 28-30.

- Yan F, Zhang G H. Progress in the synthesis of penicillin sulfoxide [J]. Coal and Chemical Industry, 2015, 38(12): 28–30.
- [3] Essery J M, Dadabo K, Gottstein W J, et al. Penicillin sulfoxides [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1965, 30(12): 4388–4389.
- [4] Robert B M, Billy G J. Penicillin conversion via sulfoxide: US3275626 [P]. 1966–09–27.
- [5] Danelon G O, Mata E G, Mascaretti O A. Selective oxidation of penicillin derivatives to penicillin (1R) and (1S)-sulfoxides using dimethyldioxirane [J]. Tetrahedron Letters, 1993, 34(49): 7877–7880.
- [6] Chow A W, Hall N M, Hoover J R E. Penicillin sulfoxides and sulfones [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1962, 27(4): 1381–1383.
- [7] Spry D O. Oxidation of penicillin and dihydrocephalosporin derivatives with ozone [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1972, 37(5): 793–795.
- [8] 张立杰, 李巍, 刘东志, 等. 青霉素G钾催化氧化制备青霉素G亚砷的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(7): 391–393.
Zhang L J, Li W, Liu D Z, et al. Preparation of penicillin G sulfoxide catalyzed by penicillin G potassium [J]. Chinese Antibiotic Journal, 2003, 28(7): 391–393.
- [9] Scott W B, Alexander J, Craig W J, et al. The oxidation of penicillin-G-potassium salt using supported polyoxometalates with hydrogen peroxide [J]. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas-Journal of the Royal Netherlands Chemical Society, 1996, 115(4): 244–247.
- [10] Harrison C R, Hodge P. Oxidation of some penicillins and other sulphides by use of a polymer-supported peroxy-acid [J]. Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1, 1976, 21: 2252–2254.
- [11] Hu Q Y, Zhao J Q, Wang Y J, et al. Sol-gel encapsulated cobalt(III) acetylacetonate for air oxidation of penicillin derivatives [J]. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2003, 200(1): 271–277.
- [12] 刘东志, 曲红梅, 肖义, 等. 7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸(7-ADCA)的合成研究 I.青霉素G钾盐的氧化 [J]. 中国抗生素杂志, 2000, 25(2): 103–104.
Liu D Z, Qu H M, Xiao Y, et al. Study on the synthesis of 7-ADCA I. the oxidation of penicillin G potassium salt [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2000, 25(2): 103–104.
- [13] Shefali S, Mohan P, Lomary S M, et al. A catalase-peroxidase for oxidation of β -lactams to their (R)-sulfoxides [J]. Bioresource Technology, 2012, 115: 102–110.
- [14] 袁辉环, 魏巍, 田蕾, 等. 青霉素V亚砷酸的制备 [J]. 长春工业大学学报(自然科学版), 2007, 28(1): 14–16.
Yuan H H, Wei W, Tian L, et al. Preparation of penicillin V sulfoxide [J]. Journal of Changchun University of Technology (Natural Science Edition), 2007, 28(1): 14–16.
- [15] 张存瑜. 青霉素氧化的工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志, 1995, 26(11): 483–484.
Zhang C Y. Process improvement of penicillin oxidation [J]. China Pharmaceutical Industry Journal, 1995, 26(11): 483–484.
- [16] 张方丽. 头孢菌素类抗生素中间体 7-ADCA 合成工艺研究 [D]. 天津: 天津大学, 2003: 36.
Zhang F L. Studies on synthetic technics of 7-ADCA as an intermediate of cephalosporin antibiotics [D]. Tianjin: Tianjin University, 2003: 36.
- [17] Zhang K J, Zhou X Y, Du P H, et al. Oxidation of β -lactam antibiotics by peracetic acid: reaction kinetics, product and pathway evaluation [J]. Water Research, 2017, 123: 153–161.
- [18] 甘勇, 李斌, 张云鹏, 等. 一种头孢类中间体青霉素亚砷的制备方法: CN 201310459281.2 [P]. 2014–08–27.
Gan Y, Li B, Zhang Y P, et al. Preparation method of cephalosporin intermediate penicillin sulfoxide: CN 201310459281.2 [P]. 2014–08–27.
- [19] 王静康, 井丁丁, 王永莉, 等. 一种制备青霉素亚砷的方法: CN 201010502975.6 [P]. 2011–02–16.
Wang J K, Jing D D, Wang Y L, et al. Method for preparing penicillin sulfoxide: CN 201010502975.6 [P]. 2011–02–16.
- [20] 温玉麟. 青霉素的稳定性 [J]. 中国药理学杂志, 1964, 10(9): 388–397.
Wen Y L. Penicillin stability [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, 10(9): 388–397.
- [21] 魏青杰, 段志钢, 刘东, 等. 一种青霉素G亚砷的制备方法: CN 201210547802.5 [P]. 2015–07–01.
Wei Q J, Duan Z G, Liu D, et al. Method for preparing penicillin G sulfoxide: CN 201210547802.5 [P]. 2015–07–01.
- [22] Jing D D, Wang Y L, Chen Z J, et al. Polymorphism and crystal transformation of penicillinSulfoxide [J]. Frontiers of Chemical Science and Engineering, 2014, 5(4): 442–447.
- [23] Jing D D, Liu A L, Wang J K, et al. Study on crystal morphology of penicillin sulfoxide in different solvents using binding energy [J]. Organic Process Research & Development, 2015, 19: 410–415.
- [24] 闫峰, 张为革. 青霉素G亚砷的精制 [J]. 煤炭与化工, 2019, 42(2): 135–136, 139.
Yan F, Zhang W G. Refinement of penicillin G sulfoxide [J]. Coal and Chemical Industry, 2019, 42(2): 135–136, 139.
- [25] 杨莉, 刘智凌. 青霉素G亚砷的合成 [J]. 精细化工中间体, 2007, 37(6): 36–38.
Yang L, Liu Z L. Synthesis of penicillin G sulfoxide [J]. Fine Chemical Intermediate, 2007, 37(6): 36–38.
- [26] 张晓丰, 周静, 关英慧. 青霉素G亚砷酸的制备工艺研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(2): 90–92.
Zhang X F, Zhou J, Guan Y H. Study on the preparation technology of penicillin G sulfoxide [J]. Chinese Antibiotic Journal, 2009, 34(2): 90–92.
- [27] 奚世超, 孟亚利, 曹卫宇, 等. Fenton 试剂法处理青霉素废渣 [J]. 化工环保, 2018, 38(6): 670–674.
Xi S C, Meng Y L, Cao W Y, et al. Fenton reagent treatment of penicillin waste [J]. Chemical Environmental Protection, 2018, 38(6): 670–674.