



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102964355 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 01

(21) 申请号 201210547802. 5

(22) 申请日 2012. 12. 17

(73) 专利权人 华北制药河北华民药业有限责任公司

地址 052165 河北省石家庄市良村经济技术开发区海南路 98 号

(72) 发明人 魏青杰 段志钢 刘东 张锁庆
米振瑞 刘明儒 付成明 王东
杨帆 张苗静 郑宝丽 高俊艳
冯立峰 闫峰 王立强 张伟
尹科科 赵伟 杨丽婷 马利科
吴翔 陈浩 刘海莲

(74) 专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所有限公司 13112

代理人 白海静

(51) Int. Cl.

C07D 499/46(2006. 01)

C07D 499/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101735246 A, 2010. 06. 16, 权利要求 1-2, 说明书第 3-4 页实施例 1.

CN 1332169 A, 2002. 01. 23, 权利要求 1-2、7, 实施例 1-12.

CN 101974017 A, 2011. 02. 16, 权利要求 2, 实施例 1、3、5.

CN 1201795 A, 1998. 12. 16, 全文.

US 4230620 A, 1980. 10. 28, 全文.

杨莉 等. 苄青霉素亚砷对-甲氧基苄酯的合成研究. 《中国抗生素杂志》. 2005, 第 30 卷(第 10 期), 第 586-587 页, 第 587 页左栏第 2. 1 节.

史兰香 等. 青霉素制备青霉素亚砷. 《精细化工》. 2000, 第 17 卷(第 5 期), 第 252-255 页, 第 252 页右栏第 1. 1 节, 第 253 页左栏第 2 段.

邢俊德 等. 青霉素 G 亚砷对甲氧基苄酯的合成研究. 《化学试剂》. 2009, 第 31 卷(第 5 期), 第 370-372 页.

审查员 吴永英

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种青霉素 G 亚砷的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种新的制备青霉素 G 亚砷的方法, 其包括 a. 取浓度为 60000~120000 μ /g 的青霉素 G 发酵液, 滴加过氧乙酸得溶液 I ; b. 将溶液 I 过滤得滤液, 所得滤液经截留分子量为 200~800Da 纳滤膜浓缩得浓缩液 ; c. 所述浓缩液用硫酸调节 pH 过滤, 得青霉素 G 亚砷粗品 ; d. 青霉素 G 亚砷粗品溶于甲醇水溶液中, 重结晶, 然后降温至 0~10 $^{\circ}$ C, 过滤, 所得晶体用甲醇洗涤、抽干, 所得产物微波干燥, 即得青霉素 G 亚砷。本发明方法简单, 工艺周期短, 且无须采用大量的有机溶媒进行提取处理, 因此成本低, 环境友好。

CN 102964355 B

1. 一种青霉素 G 亚砷制备方法,其特征在于它包括以下步骤:
 - a. 取浓度 60000~120000u/g 的青霉素 G 发酵液,在温度 0~8℃条件下,滴加质量体积比浓度为 20~38% 的过氧乙酸至氧化终点,得溶液 I ;
 - b. 将溶液 I 经 50~200nm 陶瓷膜过滤得滤液,所得滤液经截留分子量为 FW=100~500 的纳滤膜浓缩得浓缩液 ;
 - c. 所述浓缩液用硫酸调节 pH 至 1~1.5,过滤,得青霉素 G 亚砷粗品 ;
 - d. 所述青霉素 G 亚砷粗品溶于体积比浓度为 9~80% 甲醇水溶液中,在 40~48℃温度条件下重结晶,然后降温至 0~10℃,过滤,所得晶体用甲醇洗涤、抽干,所得产物微波干燥,即得青霉素 G 亚砷。
2. 根据权利要求 1 所述的青霉素 G 亚砷制备方法,其特征在于步骤 a 中青霉素发酵液的温度为 0~5℃。
3. 根据权利要求 1 所述的青霉素 G 亚砷制备方法,其特征在于步骤 a 中所述过氧乙酸质量体积比浓度为 29~33%。
4. 根据权利要求 1 所述的青霉素 G 亚砷制备方法,其特征在于步骤 b 中所述纳滤膜截留分子量为 FW=200~300。
5. 根据权利要求 1 所述的青霉素 G 亚砷制备方法,其特征在于步骤 d 中所述微波干燥,其微波频率 915~2450MHZ,干燥时间 10~20 分钟,湿品的含湿量控制在 4%~8%。

一种青霉素 G 亚砷的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学工程结晶技术领域,具体涉及一种青霉素 G 亚砷制备方法。

背景技术

[0002] 青霉素亚砷是由青霉素向头孢菌素转化过程中一个非常重要的中间体。传统生产工艺流程中,青霉素 G 亚砷一般是以青霉素 G 工业盐为原料氧化得到:青霉素 G 盐经氧化→结晶→过滤→洗涤→干燥等步骤得到青霉素 G 亚砷,而青霉素 G 盐的获得又要经过过滤→提取→抽提→结晶等过程,所以从青霉素发酵液→青霉素 G 亚砷的整个生产流程复杂繁琐,并且在此过程中使用了大量溶媒进行提取,动力运行费用高、废水排放量大、生产成本低。目前,人们正在积极探索一种简化制备青霉素 G 亚砷的方法。

[0003] 中国专利申请 CN2010105029756 中公开了一种直接以青霉素发酵液制备青霉素亚砷的方法:青霉素发酵液或青霉素盐溶液加酯类溶剂使之转化成青霉素酸,然后对有机相中的青霉素酸加入氧化剂进行氧化结晶,从有机相中提取制备青霉素亚砷。该方法虽有青霉素发酵液为基本原料,但其所涉及的工艺过程实质上仍是将青霉素转化成青霉素酸中间体,再以青霉素酸中间体氧化制备青霉素亚砷。

发明内容

[0004] 本发明的目的就是提供一种新的制备青霉素 G 亚砷的方法,以期简化工艺、降低成本,减少废水排放,提高环境友好程度。

[0005] 为实现上述目的,本发明所提供的制备青霉素 G 亚砷的方法包括以下步骤:

[0006] a. 取浓度 60000~120000 μ /g 的青霉素 G 发酵液,在温度 0~8 $^{\circ}$ C 条件下,滴加质量体积比浓度为 20~38% 的过氧乙酸至氧化终点,得溶液 I;

[0007] b. 将溶液 I 经 50~200nm 陶瓷膜过滤得滤液,所得滤液经截留分子量为 FW=100~500 纳滤膜浓缩得浓缩液;

[0008] c. 所述浓缩液用硫酸调节 PH 至 1~1.5,过滤,得青霉素 G 亚砷粗品;

[0009] d. 所述青霉素 G 亚砷粗品溶于 9~80% 甲醇水溶液中,在 40~48 $^{\circ}$ C 温度条件下重结晶,然后降温至 0~10 $^{\circ}$ C,过滤,所得晶体用甲醇洗涤、抽干,所得产物微波干燥,即得青霉素 G 亚砷。

[0010] 本发明所述的 9~80% 甲醇溶液,是指 100ml 溶液中,含有甲醇 9~80ml,余量为水。

[0011] 为了进一步提高产品综合收益,步骤 a 中青霉素发酵液效价优选 60000~120000 μ /g;步骤 a 中青霉素发酵液的温度优选 0~5 $^{\circ}$ C;步骤 a 中所述过氧乙酸质量体积比浓度优选 29~33%;步骤 a 中所述纳滤膜截留分子量优选 FW=200~300。

[0012] 微波干燥时优选条件为:微波频率 915 ~ 2450MHZ,干燥时间 10 ~ 20 分钟,湿品的含湿量控制在 4% ~ 8%。

[0013] 本发明将青霉素 G 发酵液直接氧化、过滤、结晶、重结晶来制备青霉素 G 亚砷,其方法简单,工艺周期短,且无须采用大量的有机溶媒进行提取处理。因此成本低,环境友好。

[0014] 采用本发明所提供的方法制备青霉素 G 亚砷,还具有含量高,纯度好的优点。

[0015] 经本发明方法获得的青霉素 G 亚砷晶体经分光光度计、高效液相色谱、高效气相色谱分析、检测:

[0016] 其含量(HPLC):> 99.8%;

[0017] 纯度(HPLC):> 99.5%;

[0018] 水分(KF):≤ 0.1%;

[0019] 425nm 吸光值:≤ 0.02;

[0020] 溶媒残留:≤ 0.1%。

具体实施方式

[0021] 实施例 1:

[0022] 2000ml 三口瓶中加入 1000ml 青霉素 G 发酵液(浓度:90000 μ/g),冰盐浴降温至 0~5℃。快速搅拌下,滴加质量体积比浓度为 30% 过氧乙酸至氧化终点后终止氧化(以碘化钾淀粉试纸检测氧化终点),得溶液 I。溶液 I 经 100nm 陶瓷膜过滤滤出固体杂质,适量水洗涤杂质、过滤。滤液用截留分子量 FW=500 纳滤膜浓缩。浓缩液用硫酸调节至 PH=1 ~ 1.5, 0~20℃ 下过滤得青霉素 G 亚砷粗品(湿品)。将此青霉素 G 亚砷粗品(湿品)投入到 60% 甲醇溶液中,40 ~ 48℃ 下重结晶。降温至 0 ~ 10℃,过滤。用 0℃ 甲醇洗涤、抽干。产物在微波中干燥。得青霉素 G 亚砷 42.5g,得率为 80%。

[0023] 实施例 2:

[0024] 2000ml 三口瓶中加入 1000ml 青霉素 G 发酵液(浓度:95000 μ/g),冰盐浴降温至 0~5℃。快速搅拌下,滴加质量体积比浓度为 33% 过氧乙酸至氧化终点后终止氧化(以碘化钾淀粉试纸检测氧化终点),得溶液 I。溶液 I 经 50nm 陶瓷膜过滤滤出固体杂质,适量水洗涤杂质、过滤。滤液用截留分子量 FW=200 纳滤膜浓缩。浓缩液用硫酸调节至 PH=1 ~ 1.5, 0~20℃ 下过滤得青霉素 G 亚砷粗品(湿品)。将此青霉素 G 亚砷粗品(湿品)投入到 80% 甲醇水溶液中,40 ~ 48℃ 下重结晶。降温至 0 ~ 10℃,过滤。用 0℃ 甲醇洗涤、抽干。产物在微波中干燥。微波干燥条件为:微波频率 915 ~ 2450MHZ,干燥时间 10 ~ 20 分钟,湿品的含湿量控制在 4% ~ 8%。微波干燥后得青霉素 G 亚砷 47.2g,得率为 85.4%。

[0025] 实施例 3:

[0026] 2000ml 三口瓶中加入 1000ml 青霉素 G 发酵液(浓度:60000 μ/g),冰盐浴降温至 0~8℃。快速搅拌下,滴加质量体积比浓度为 28% 过氧乙酸至氧化终点后终止氧化(以碘化钾淀粉试纸检测氧化终点),得溶液 I。溶液 I 经 200 μm 陶瓷膜过滤滤出固体杂质,适量水洗涤杂质、过滤。滤液用截留分子量 FW=800 纳滤膜浓缩。浓缩液用硫酸调节至 PH=1 ~ 1.5, 0~20℃ 下过滤得青霉素 G 亚砷粗品(湿品)。将此青霉素 G 亚砷粗品(湿品)投入到 9% 甲醇水溶液中,35 ~ 40℃ 下重结晶。降温至 0 ~ 10℃,过滤。用 0℃ 甲醇洗涤、抽干。产物在微波中干燥。得青霉素 G 亚砷 27.7g,得率为 78%。

[0027] 实施例 4:

[0028] 2000ml 三口瓶中加入 1000ml 青霉素 G 发酵液(浓度:120000 μ/g),冰盐浴降温至 0~8℃。快速搅拌下,滴加质量体积比浓度为 20% 过氧乙酸至氧化终点后终止氧化(以碘化钾淀粉试纸检测氧化终点),得溶液 I。溶液 I 经 200nm 陶瓷膜过滤滤出固体杂质,适量水

洗涤杂质、过滤。滤液用截留分子量FW=200-300分子量纳滤膜浓缩。浓缩液用硫酸调节至PH=1~1.5, 0~20℃下过滤得青霉素G亚砷粗品(湿品)。将此青霉素G亚砷粗品(湿品)投入到9%甲醇水溶液中, 35~40℃下重结晶。降温至0~10℃, 过滤。用0℃甲醇洗涤、抽干。产物在微波中干燥。得青霉素G亚砷54.6g, 得率为76.9%。

[0029] 实施例5:

[0030] 2000ml三口瓶中加入1000ml青霉素G发酵液(浓度:90000 μ/g), 冰盐浴降温至0~5℃。快速搅拌下, 滴加质量体积比浓度为38%过氧乙酸至氧化终点后终止氧化(以碘化钾淀粉试纸检测氧化终点), 得溶液I。溶液I经150nm陶瓷膜过滤滤出固体杂质, 适量水洗涤杂质、过滤。滤液用截留分子量FW=200分子量纳滤膜浓缩。浓缩液用硫酸调节至PH=1~1.5, 0~20℃下过滤得青霉素G亚砷粗品(湿品)。将此青霉素G亚砷粗品(湿品)投入到45%甲醇水溶液中, 35~45℃下重结晶。降温至0~10℃, 过滤。用0℃甲醇洗涤、抽干。产物在微波中干燥。得青霉素G亚砷42.8g, 得率为80.5%。