

医药与日化原料

## 非均相氧化法制备利福霉素 S

于丽君, 陈 葵\*, 朱家文

(华东理工大学 化学工程研究所, 上海 200237)

**摘要:** 利福霉素 S (简称 S) 是合成利福平的主要原料, 可通过氧化利福霉素 SV (简称 SV) 制得。针对 S 生产工艺中副反应多、反应介质产生设备腐蚀等问题, 开发了以有机溶剂/水的非均相体系代替传统水基体系的氧化新工艺。选定乙酸丁酯/水两相体系为反应溶剂, 通过分析比较 5 种氧化剂的氧化效果及作用机理, 确定 NaClO 为非均相反应体系的氧化剂。并考察了 NaClO 浓度、NaClO 与 SV 物质的量比、温度、反应时间及 pH 对反应传质过程及氧化效果的影响。结果表明: 在  $c(\text{NaClO})=0.3206 \text{ mol/L}$ 、NaClO 与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0、反应温度 30 °C、反应时间 12 min、pH=12.3 时, 利福霉素 S 粗品收率及选择性最高, 分别为 89.02%、92.42%。与相同条件下的传统工艺相比, 收率及选择性分别提高 3.61%、6.74%, 并且空时收率由原工艺的 16.75 g/(L·h) 增加至 139.60 g/(L·h)。

**关键词:** 利福霉素 S; 利福霉素 SV; 非均相氧化; 两相体系; 选择性; 医药原料

**中图分类号:** TQ465.5   **文献标识码:** A   **文章编号:** 1003-5214 (2019) 02-0288-07

## Preparation of Rifamycin S by Heterogeneous Oxidation

YU Li-jun, CHEN Kui\*, ZHU Jia-wen

(Chemical Engineering Research Center, East China University of Science & Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** Rifamycin S (abbreviated as S) is the main material for the synthesis of Rifampicin, which can be made by oxidation of Rifamycin SV (abbreviated as SV). To solve the problems of side reactions and equipment corrosion in the production of S, a new oxidation technology was developed with organic solvent/water heterogeneous system instead of traditional water-based system. Butyl acetate/water two-phase system was chosen as the reaction solvent. By analyzing and comparing the oxidation effects and mechanisms of five oxidants, sodium hypochlorite (NaClO) was selected as the oxidant in the heterogeneous system. Besides, the factors affecting the mass transfer-reaction process and oxidation effects, such as NaClO concentration, NaClO/SV molar ratio, reaction temperature, reaction time and pH were investigated. The results showed that under the conditions of NaClO concentration 0.3206 mol/L, NaClO/SV molar ratio 1.4 : 1.0, reaction temperature 30 °C, reaction time 12 min and pH=12.3, the highest yield (89.02%) and selectivity (92.42%) to product S were obtained. Compared with the traditional technology under the same conditions, the yield and selectivity were increased by 3.61% and 6.74% respectively, and the space-time-yield increased from 16.75 g/(L·h) to 139.60 g/(L·h).

**Key words:** Rifamycin S; Rifamycin SV; heterogeneous oxidation; two-phase system; selectivity; drug materials

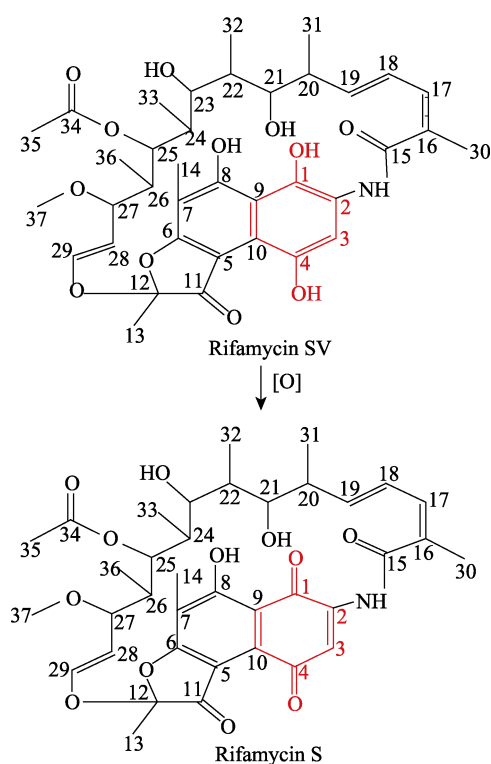
利福霉素 S (Rifamycin S, 简称 S, 醌式结构) 是利福平、利福布汀等利福类药物的前体物质<sup>[1]</sup>。该类药物广泛应用于结核病及麻风病的治疗中, 具有活性高、普适性强的特点<sup>[2-4]</sup>。利福霉素 SV

(Rifamycin SV, 简称 SV, 酚式结构) 氧化法是制备 S (反应路线如下所示) 的主要方法, 其反应实质为分子中氢醌结构向醌式结构的转变, 但利福霉素分子整体结构复杂, 氧化过程中易引起 C=C、

收稿日期: 2018-08-31; 定用日期: 2018-11-09; DOI: 10.13550/j.jxhg.20180643

作者简介: 于丽君 (1993—), 女, 硕士生, E-mail: lijun\_yu1993@163.com。联系人: 陈 葵 (1965—), 女, 副教授, E-mail: chenkuai@ecust.edu.cn。

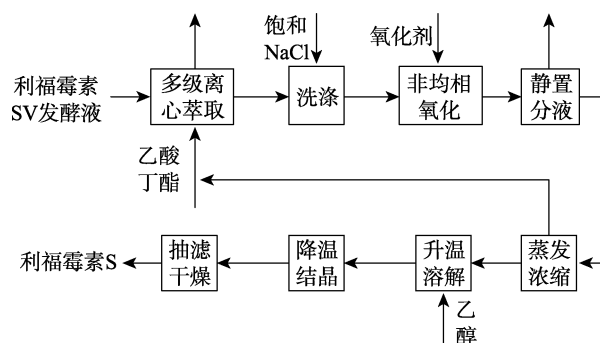
C=O 的亲电反应、酰胺键开环聚合及乙酰氧基水解等副反应的发生<sup>[5]</sup>。因此, 氧化方式及氧化条件对生产过程具有重要影响。工业上, 主要采用水基均相氧化 SV 制 S, 基本工艺过程为: SV 发酵液经板框过滤后, 以漂白粉为氧化剂进行均相氧化, 然后经萃取、洗涤、浓缩、结晶等步骤获得固体 S<sup>[6-7]</sup>。SV 水溶性较差, 发酵液中效价约为 5000~6000 U/mL, 且其中的微细固形颗粒、蛋白质等有机杂质及可溶性的无机杂质, 使氧化过程副反应较多, 产物 S 的空时收率较低〔3.53 g/(L·h)〕<sup>[5]</sup>。同时, 萃取过程中, 反应液携带的 Cl<sup>-</sup>易与不锈钢表面氧化膜上的阳离子结合成可溶性氯化物, 造成设备腐蚀<sup>[8]</sup>。



为提高生产过程中利福霉素的收率, 有报道指出, 可采用有机溶剂-水体系为反应介质。涂志英<sup>[9]</sup>等分别在甲醇、乙醇等极性有机溶剂中, 加入氧化剂水溶液均相氧化利福霉素 B 制备利福霉素 O, 以甲醇为溶剂可确保反应原料液具有较高的反应物浓度, 反应条件温和, 产物收率 (77%) 较为理想; Löw<sup>[10]</sup>等分别研究了甲醇、乙醇、丙酮等有机溶剂中利福霉素 B 一步法合成利福霉素 S 时产品的收率, 发现当  $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=99:1$  时, 可较快地获得 S, 收率为 68%, 空时收率为 189.4 g/(L·h), 与传统氧化工艺〔0.33 g/(L·h)〕相比, 空时收率显著增加。但甲醇-水均相体系中产物的分离需在酸性条件进行, 易发生副反应<sup>[11]</sup>; 同时产生大量含酸废水, 增加了后续环保处理成本。

本文提出一种反应与分离相耦合的非均相氧化

新工艺, 工艺流程如下:



SV 发酵液经连续多级离心萃取, 有机相洗涤后, 以乙酸丁酯/水两相体系为反应溶剂, 在氧化剂作用下通过非均相氧化方式得到 S, 然后经静置分液, 浓缩结晶等步骤获得固体 S。该工艺采用连续多级离心萃取的方法提高原料液的品质, 减少了发酵液中杂质对 SV 氧化反应的影响, 降低了氧化副反应发生几率; 其次, 以乙酸丁酯/水两相体系为反应溶剂不仅大幅度提高了原料液中反应物的浓度, 而且实现了反应和分离过程的耦合。酯相的 SV 及水相的氧化剂分别由两相主体扩散至液膜层, 反应生成 S 及相应的盐, 由于二者在两相中的分配差异显著, 产物 S 和盐随即由液膜层分别向酯水两相主体传递, 使得 S 位于酯相主体, 盐位于水相主体, 简化了后续分离操作<sup>[12-13]</sup>, 同时, 水相中盐的存在使其离子强度增强, 促进了水酯两相的快速分离, 避免了 S 的深度氧化, 提高了产品的收率和纯度。此外, 在 SV 非均相氧化过程中, 水相氧化剂以液滴形式分散于连续相乙酸丁酯相中, 极大地降低了 Cl<sup>-</sup>与不锈钢设备的接触几率, 一定程度上解决了设备腐蚀问题。

本文重点考察了乙酸丁酯/水两相体系中 SV 的氧化过程, 以氧化效果为考察指标, 确定了适宜的氧化剂; 并在此基础上研究氧化剂浓度、氧化剂与 SV 物质的量比、温度、反应时间、pH 等工艺条件对氧化效果的影响及其机理, 为工艺过程的控制及优化提供了理论指导。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

利福霉素 SV, 工业级, 沈阳同联药业有限公司; 过氧乙酸复合消毒液 A 液 (质量分数  $\geq 15\%$ ), 过氧乙酸复合消毒液 B 液 (质量分数  $\geq 15\%$ ), 上海哈勃化学技术有限公司; 亚硝酸钠、乙酸丁酯、次氯酸钙、磷酸二氢钾、一水合柠檬酸、次氯酸钠、无水硫代硫酸钠、乙醇均为 AR, 过氧化氢 (质量分数为

30%), 上海泰坦科技股份有限公司; 甲醇、乙腈, HPLC 级, 美国 Fisher Chemical 公司; 利福霉素 SV 标准品, 国家食品药品检定研究院; 利福霉素 S 对照品 (HPLC 纯度为 98%), 自制<sup>[14]</sup>。

LC-20A 高效液相色谱仪, 日本 Shimadzu 公司。

### 1.2 利福霉素 S 的制备

将 SV 晶体溶于乙酸丁酯中配成溶液, 模拟工业萃取液, 通过氧化、蒸发浓缩、降温结晶等步骤制备 S, 具体操作方法如下。

(1) 氧化反应: 将 1.57 g SV (2.25 mmol) 晶体置于 150 mL 三口夹套瓶中, 加入 50 mL 乙酸丁酯, 搅拌加热至 30 °C, 采用蠕动泵以 1 mL/min 的流速滴加浓度为 0.3206 mol/L 的 NaClO 溶液 9.9 mL, 使其反应并计时, 每隔 2 min 取 1 mL 反应液利用液相色谱进行浓度检测。反应 12 min 后加入足量的无水 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 固体终止反应。

(2) 蒸发浓缩: 将反应液转移至分液漏斗中, 静置分相, 弃去水相; 将酯相转移至旋转蒸发仪中减压浓缩, 得到黏稠的 S 酯液。

(3) 降温结晶: 向上述黏稠状液体中加入适量乙醇搅拌溶解后降温结晶, 抽滤得到 S 湿品, 再经 50 °C 下真空干燥得到 S 产品。

水基均相氧化制备 S: 将 0.1968 g SV (0.282 mmol) 晶体溶于 50 mL 水中, 搅拌加热至 30 °C, 采用蠕动泵以 1 mL/min 的流速滴加 0.3206 mol/L 的 NaClO 溶液 1.24 mL, 12 min 后, 加入足量的无水 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 终止反应。取样, 用高效液相色谱进行浓度检测。然后将反应液经有机相萃取, 蒸发浓缩, 降温结晶等步骤得到固体 S。

### 1.3 分析方法

SV 及 S 定性、定量分析通过高效液相色谱进行。

(1) 样品前处理: 取样后, 迅速加入无水 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 固体, 猝灭其中过量的氧化剂, 然后静置分液, 弃去水相, 用微量进样器移取 50 μL 酯相于 5 mL 容量瓶中, 加入乙腈-0.075 mol/L 磷酸二氢钾溶液-0.1 mol/L 柠檬酸溶液-甲醇( 四者体积比为 30 : 36 : 4 : 30 ) 混合溶液稀释至刻度, 经 0.45 μm 滤膜过滤后, 进样 检测。

(2) 色谱分析条件: 二极管阵列 (PDA) 检测器, 检测波长 254 nm, Hypersil BDS C8 (4.6 mm×150 mm) 柱, 流动相组成为 V(0.075 mol/L 磷酸二氢钾溶液) : V(1.0 mol/L 柠檬酸溶液) : V(乙腈) : V(甲醇)=36 : 4 : 30 : 30, 流速 1.0 mL/min, 柱温 30 °C, 进样量 20 μL。SV、S 的定量计算采用外标法。SV 转化率、S 收率及 S 选择性分别由式 (1)、式 (2)、式 (3) 计算得到。

$$SV \text{ 转化率}/\% = \frac{\text{转化了的SV的物质的量}}{\text{加入反应系统的SV总物质的量}} \times 100 \quad (1)$$

$$S \text{ 收率}/\% = \frac{\text{转化了S所消耗SV的物质的量}}{\text{加入反应系统的SV总物质的量}} \times 100 \quad (2)$$

$$S \text{ 选择性}/\% = \frac{\text{转化了S所消耗SV的物质的量}}{\text{转化了的SV的物质的量}} \times 100 \quad (3)$$

## 2 结果与讨论

### 2.1 氧化剂的选择

工业上利福霉素类物质的氧化以化学氧化为主, 所用氧化剂多为无机氧化剂<sup>[15-18]</sup>。本文选择工业氧化中常见的几种经济高效的氧化剂进行对比。其中, Ca(ClO)<sub>2</sub> 以固体方式进料, 其他氧化剂以液体方式通过蠕动泵以 1 mL/min 的流速进料, 各氧化剂质量分数或浓度分别为 w(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)=30%, w(CH<sub>3</sub>COOOH)=15.89%, c(NaNO<sub>2</sub>)=0.3042 mol/L, c(NaClO)=0.3206 mol/L, Fenton 试剂中 w(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)=3%, n(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) : n(Fe<sup>2+</sup>)=50 : 1, 在氧化剂与 SV 物质的量比为 1.35 : 1、反应物 SV 浓度为 45.07 mmol/L 及反应温度 30 °C 下进行氧化反应, 结果见表 1。不同氧化剂条件下的 HPLC 谱图见图 1。

表 1 采用不同氧化剂的 SV 转化率、S 收率及 S 选择性对比

Table 1 Comparison of the conversion of SV, the yield and selectivity of S under different oxidants

氧化剂	反应时间/min	SV 转化率/%	S 收率/%	S 选择性/%
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	240	-	-	-
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +Fe <sup>2+</sup>	12	90.43	49.86	55.14
CH <sub>3</sub> COOOH	22	49.14	6.53	13.29
NaNO <sub>2</sub>	360	40.76	32.73	80.30
Ca(ClO) <sub>2</sub>	40	89.77	74.12	82.57
NaClO	10	95.32	81.81	85.83

注: -表示反应不能进行, 未得到相应数据。

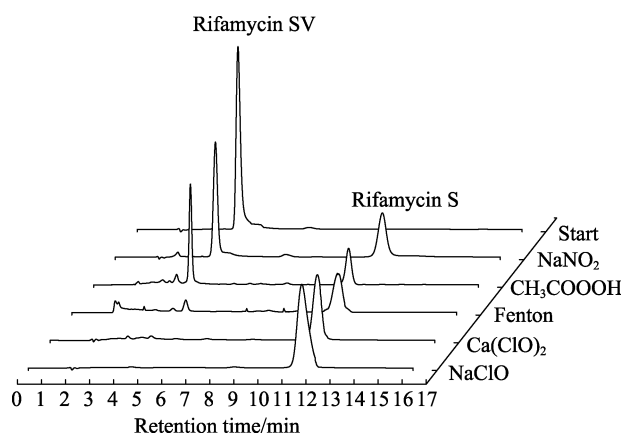


图 1 不同氧化剂条件下 HPLC 谱图对比

Fig. 1 Comparison of HPLC spectra under different oxidants

由表 1 可知, 当分别用  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2+\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{NaNO}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{COOOH}$ 、 $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ 、 $\text{NaClO}$  氧化 SV 生产 S 时, 采用次氯酸盐为氧化剂, 得到 SV 的转化率、S 的收率及选择性均较使用其他氧化剂条件下的高。这是氧化剂的强弱及氧化方式不同所致。 $\text{H}_2\text{O}_2$  结构中含有不稳定的 O—O, 一定条件可断裂成高活性的·OH (氧化电位 2.80 V), 其无选择性, 易诱发链反应<sup>[19]</sup>, 快速氧化反应中的物质, 降解目标产物。 $\text{CH}_3\text{COOOH}$  氧化性较·OH 弱, 但可与 C=C 发生亲电加成反应, 同时  $\text{CH}_3\text{COOOH}$  为酸性, C-27 位上的甲氧基极易在酸性条件下脱除, 形成新的化合物, 并随着酸性的增加, 裂解加剧, 生成一系列化合物<sup>[11]</sup>, 故收率最低。 $\text{NaNO}_2$  氧化效果一般, 反应时间长。 $\text{ClO}^-$  氧化性虽然最弱 (氧化电位仅 0.8962 V), 但 Cl 以  $sp^3$  杂化方式与 O 成键<sup>[20]</sup>, 形成 3 个未成键的孤对电子, 因价层电子对空间构型的高度不对称性及中心 Cl 原子的离子势较大, 使其具有较强的获得电子能力<sup>[21]</sup>, 直接氧化活性较高的 1, 4  $\alpha$  位—OH, 形成醌式结构, 不存在链式反应, 副反应少, 收率及选择性相对较高。因此, 在 SV 的非均相氧化体系中, 氧化剂的优先选择顺序为:  $\text{ClO}^- > \text{NaNO}_2 > \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} > \text{CH}_3\text{COOOH} > \text{H}_2\text{O}_2$ 。

结合图 1, 反应结束时不同氧化剂条件下的体系 HPLC 谱图, 发现以 Fenton 试剂、 $\text{CH}_3\text{COOOH}$  及  $\text{NaNO}_2$  为氧化剂时, 杂质峰响应面积及数目都增加, 而次氯酸盐氧化时, 杂质峰较少, 且 SV 转化率及 S 收率、S 选择性均较高。以  $\text{Ca}(\text{ClO})_2$  为氧化剂时, 由于其在水中溶解度低, 一般采用固体或悬浮固体混合液的加料方式, 固液反应的传质速率相较于液液反应速率慢, 反应时间长; 且反应器中颗粒分布不均匀, 会导致局部过氧化, 使得氧化选择性比  $\text{NaClO}$  为氧化剂时低, 产品收率也相对较低。 $\text{NaClO}$  为氧化剂, 反应条件温和, 反应时间短, 得到的 S 收率及选择性高达 81.81%、85.83%。综合分析, 本文选择  $\text{NaClO}$  为氧化剂。

## 2.2 $\text{NaClO}$ 浓度对 SV 氧化反应的影响

$\text{NaClO}$  浓度决定了  $\text{NaClO}$  的氧化能力, 进而直接影响反应的进程。 $\text{NaClO}$  与 SV 反应的理论物质的量比为 1 : 1, 因非均相体系、氧化剂及底物分别位于水油两相, 为避免因传质导致的反应不充分, 将  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比控制为 1.5 : 1.0, 反应液 SV 初始浓度为 45.07 mmol/L, 在  $\theta=30^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH}=13$ 、反应时间为 14 min 的条件下, 考察了  $\text{NaClO}$  浓度对 SV 氧化反应的影响, 结果见表 2。

由表 2 可知, 当  $\text{NaClO}$  浓度为 0.3206 mol/L 时, S 的收率及选择性最大, 分别为 84.78%、88.38%。浓度低时, 传质推动力较小,  $\text{NaClO}$  由水相主体至

两相界面的扩散速率较慢, 一定程度上限制了反应的进行, 且低浓度时,  $\text{NaClO}$  氧化能力较弱, 反应速率慢, 相同时间内转化率低, 不利于反应的进行。随着  $\text{NaClO}$  浓度的增加, 传质推动力增大, 传质速率加快, 且随着  $\text{NaClO}$  浓度的增加, 氧化强度增强, 反应速率加快, 转化率迅速增大并趋于稳定, 但此过程易发生局部过氧化, 生成一系列副产物, 从而使 S 收率及选择性降低。因此, 选择适宜的  $\text{NaClO}$  浓度为 0.3206 mol/L。

表 2  $\text{NaClO}$  浓度对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响  
Table 2 Effects of  $\text{NaClO}$  concentration on the conversion of SV and the yield and selectivity of S

$c(\text{NaClO})/(\text{mol/L})$	SV 转化率/%	S 收率/%	S 选择性/%
0.2223	74.63	58.29	78.10
0.3206	95.93	84.78	88.38
0.6393	96.17	71.50	74.35
0.9169	96.19	66.37	69.00

## 2.3 $\text{NaClO}$ 与 SV 物质的量比对 SV 氧化反应的影响

在  $c(\text{NaClO})=0.3206$  mol/L、反应液 SV 初始浓度为 45.07 mmol/L、 $\theta=30^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH}=13$ 、反应时间 14 min 条件下, 考察了  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响, 结果见图 2。

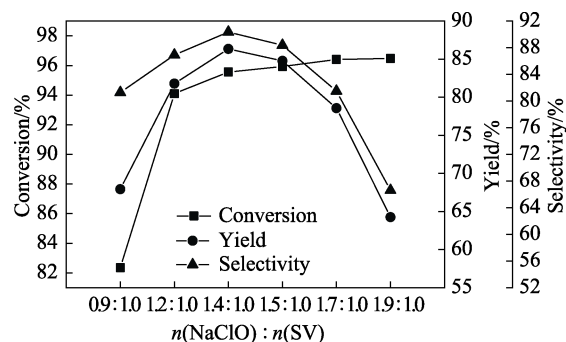


图 2  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响

Fig. 2 Effects of molar ratio of  $\text{NaClO}$  to SV on the conversion of SV and the yield and selectivity of S

由图 2 可知,  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比较小时, 氧化剂量不足, SV 不能完全被氧化, 收率及选择性低。随着物质的量比的增大, 收率及选择性不断增加, 当  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0 时, 收率及选择性达到最高, 分别为 86.35% 和 90.34%。继续增加  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比, S 的收率及选择性均减小。这是因为过量的氧化剂将生成物 S 继续氧化, 产生大量副产物, 从而使收率及选择性降低。综合考虑转化率、收率和选择性, 选择适宜的  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0。

## 2.4 反应温度对 SV 氧化反应的影响

在  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0、反应液



SV 初始浓度为 45.07 mmol/L、 $c(\text{NaClO})=0.3206 \text{ mol/L}$ 、 $\text{pH}=13$ 、反应时间 14 min 条件下,考察了温度对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响,结果见图 3。

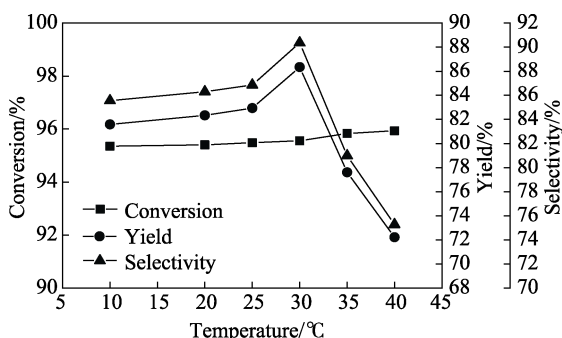


图 3 温度对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响  
Fig. 3 Effects of reaction temperature on the conversion of SV and the yield and selectivity of S

由图 3 可知,随着温度的升高,SV 转化率基本不变,S 的收率及选择性逐渐增大。当温度为 30 °C 时收率及选择性最高,分别为 86.35%、90.36%,此后,继续升高温度,S 的收率及选择性反而降低。反应为快速反应,活化能较低,低温下即可快速进行。因此,在物质的量比及反应时间一定的条件下,温度对转化率的影响较小。由于此过程为反应-分离相耦合的过程,除反应外还涉及两相间的分离,温度升高时,分子运动加剧,S 由水相至酯相传质速率增加,萃取速率增大,故 S 的收率及选择性逐渐增大。继续增加温度,体系中 NaClO 的不稳定性增强,易受热分解产生新生态的氧,其氧化性较强且无选择性,可引发一系列副反应<sup>[22]</sup>,使收率及选择性降低。因此,反应温度以 30 °C 为宜。

### 2.5 反应时间对 SV 氧化反应的影响

在 NaClO 与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0、反应液 SV 初始浓度为 45.07 mmol/L、 $c(\text{NaClO})=0.3206 \text{ mol/L}$ 、 $\theta=30 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH}=13$  的条件下,考察了反应时间对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响,结果见图 4。

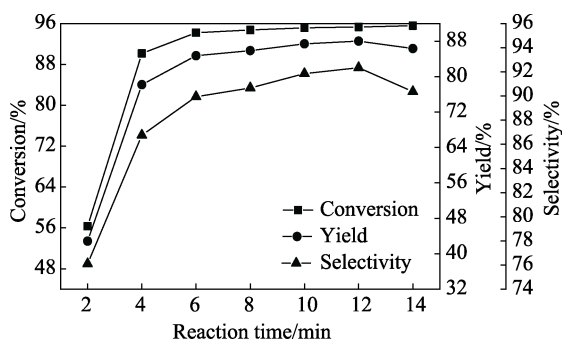


图 4 SV 转化率、S 收率、S 选择性随时间变化图  
Fig. 4 Effects of reaction time on the conversion of SV and the yield and selectivity of S

由图 4 可知,前 6 min 反应迅速,SV 转化率、S 收率及选择性快速增大,随着时间的延长,转化率变化较缓,收率及选择性缓慢增加,12 min 时收率及选择性分别高达 88.02%、92.34%。继续延长时间,收率、选择性反而呈现下降趋势。反应初期,SV 浓度大,反应速度快,其结构中 1,4  $\alpha$  位上的一 OH 活性较高,位阻小,在  $\text{ClO}^-$  的作用下迅速由氢醌结构氧化成醌式结构,生成 S。随着反应进行,SV 浓度不断减少,当体系中 S 浓度高于 SV 浓度时,前者与 NaClO 碰撞几率大于后者,一定程度上增加了 S 与 NaClO 的有效碰撞概率,使少量的 S 进一步氧化。此外,S 在强碱性条件下不稳定,随着反应时间的延长,S 可与 NaClO 溶液中存在的游离碱反应,发生水解<sup>[11]</sup>,进而导致 S 收率降低。因此,最佳反应时间为 12 min。

### 2.6 溶液 pH 对 SV 氧化反应的影响

NaClO 溶液中 pH 的改变对 NaClO 体系的组成及氧化性具有重要影响<sup>[22]</sup>。在不同 pH 条件下体系的化学平衡可用式(4)~(6)表示,有效氯的存在状态,如图 5 所示。

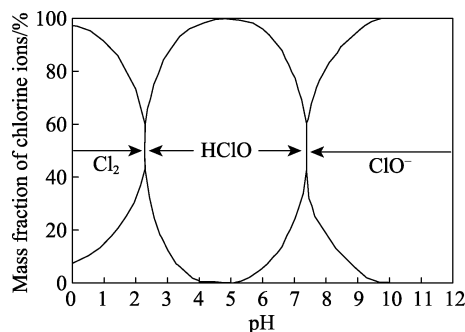
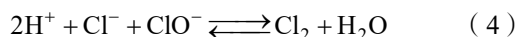


图 5 不同 pH 条件下有效氯的存在状态  
Fig. 5 Existence form of effective chlorine at different pH

如图 5 所示,当溶液  $\text{pH}<2$  时,随着  $\text{H}^+$  浓度的增加,反应(4)得以促进,游离氯含量增加,溶液中主要成分为  $\text{Cl}_2$ ; 当  $2<\text{pH}<8$  时,反应(5)为主反应,溶液中主要成分为 HClO; 而  $\text{pH}>9$ ,  $\text{OH}^-$  促进 HClO 的解离,溶液中的主要成分为  $\text{ClO}^-$ ,且  $\text{ClO}^-$  在碱性环境中更稳定<sup>[23]</sup>。因此,反应宜在中性及碱性条件下进行考察。

在 NaClO 与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0、反应液 SV 初始浓度为 45.07 mmol/L、 $c(\text{NaClO})=0.3206 \text{ mol/L}$ 、 $\theta=30 \text{ }^\circ\text{C}$ 、反应时间 12 min 条件下,考察了溶液 pH 对 SV 转化率、S 收率及 S 选择性的影响,结果见图 6。

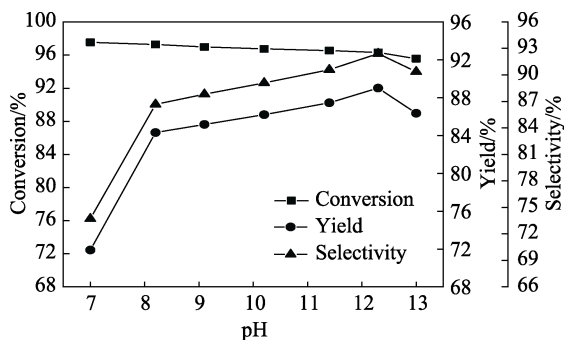


图6 pH对SV转化率、S收率及S选择性的影响  
Fig. 6 Effects of pH on the conversion of SV and the yield and selectivity of S

由图6可知,当pH大于7时,随着pH的增大,SV转化率逐渐减小,S收率及选择性先增加后降低。pH增大,溶液中OH<sup>-</sup>浓度增加,促进HClO电离,溶液的主要成分由HClO转变为ClO<sup>-</sup>,后者氧化性远低于前者 [ $E(\text{ClO}^-/\text{Cl}^-)=0.8962\text{ V}$ ,  $E(\text{HClO}/\text{Cl}_2)=1.611\text{ V}$ ] [24],氧化能力减弱,故相同反应时间下,随pH增大,S过氧化程度降低,收率及选择性增大。当pH为13时,因溶液碱性太强,C-25位上的乙酰氧基发生水解<sup>[11]</sup>,S结构被破坏,收率及选择性降低。故pH以12.3为宜。

## 2.7 优化工艺与传统工艺结果比较

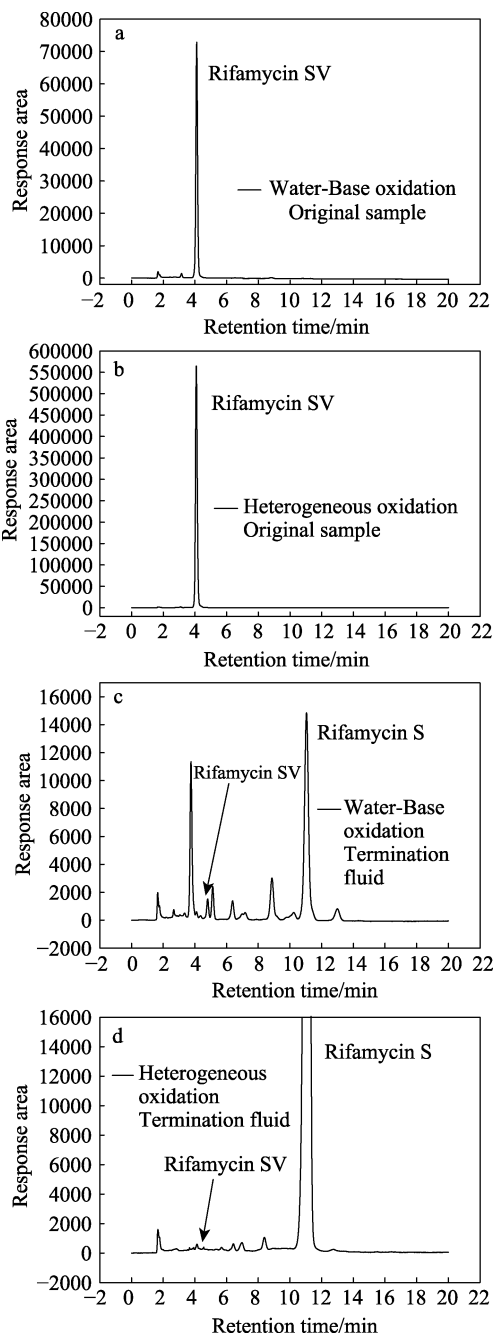
通过以上单因素分析,确定在乙酸丁酯/水两相反应体系中,以NaClO为氧化剂,非均相氧化利福霉素SV制利福霉素S的较优工艺条件为:NaClO浓度为0.3206 mol/L,NaClO与SV物质的量比为1.4:1.0,反应温度30℃,pH为12.3,反应12 min,此时S的收率、选择性及空时收率均较相同条件下的水基体系有了明显的提高,具体对比结果见表3,HPLC对比谱图见图7。

表3 优化工艺与传统工艺结果比较

Table 3 Comparison of optimum process and traditional process

	传统工艺 水基均相氧化	优化工艺 非均相氧化
时间/h	0.2	0.2
产物/(g/L)	3.35	27.92
收率/%	85.41	89.02
选择性/%	85.68	92.42
空时收率/[g/(L·h)]	16.75	139.60

由表3可知,非均相氧化条件下,利福霉素S的收率及选择性分别为89.02%、92.42%,空时收率为139.60 g/(L·h),与相同反应条件下的传统水基氧化相比,产品收率及选择性分别提高了3.61%、6.74%,空时收率增加122.85 g/(L·h)。



a、c—分别为水基氧化时0、12 min反应液的HPLC谱图; b、d—分别为非均相氧化时0、12 min反应液的HPLC谱图

图7 水基氧化(a、c)及非均相氧化(b、d)条件下初始及终止反应液HPLC谱图对比

Fig. 7 Comparison of HPLC spectra of initial and termination fluids under water-based and heterogeneous oxidation

结合图7可发现,在非均相氧化中,0 min反应液中SV的响应面积远大于水基氧化,这是造成其空时收率显著增加的主要原因。此外,12 min时反应液HPLC谱图对比发现,非均相氧化条件下的HPLC谱图中杂质峰数量及响应面积均较传统水基氧化体系的少。这是因为反应过程中生成的利福霉素S不断被转移至有机相中,抑制了水相中副反应的发生,提高了利福霉素S的收率及选择性。

### 3 结论

(1) 以乙酸丁酯/水两相体系代替传统工艺中的水基体系, 可提高原料的浓度及纯度, 减少氧化过程中副反应, 提高产物的收率及选择性。

(2) 考察的 5 种氧化剂中,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{COOOH}$  以自由基氧化为主, 易发生链式反应, 降解目标产物;  $\text{NaNO}_2$  氧化效果一般, 反应时间太长, 不适于工业化应用。相比  $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ ,  $\text{NaClO}$  氧化效果更好, 选择性更高, 得到产品的收率高, 是该工艺过程中一种合适的氧化剂。

(3) 以  $\text{NaClO}$  为氧化剂非均相氧化 SV 制备 S 的较优条件为:  $c(\text{NaClO})=0.3206 \text{ mol/L}$ ,  $\text{NaClO}$  与 SV 物质的量比为 1.4 : 1.0,  $\theta=30 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH}=12.3$ , 反应 12 min。此时, 利福霉素 S 粗品收率、选择性、空时收率分别为 89.02%、92.42%、139.60 g/(L·h), 与传统工艺相比, 收率、选择性分别提高了 3.61%、6.74%, 空时收率增加 122.85 g/(L·h)。

#### 参考文献:

- [1] Aristoff P A, Garcia G A, Kirchoff P D, *et al.* Rifamycins-obstacles and opportunities[J]. *Tuberculosis*, 2010, 90(2): 94-118.
- [2] Yu Wenhe (俞文和), Yang Jigen (杨纪根). *Antibiotic technology* [M]. Shenyang: Liaoning Science and Technology Press (辽宁科学技术出版社), 1989: 461-462.
- [3] Heinz G F, Tin-Wein Yu. Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis[J]. *Chemical Reviews*, 2005, 105(2): 621-632.
- [4] Burman D W J, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials [J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2001, 40(5): 327-341.
- [5] Xue Shouli (薛守礼), Du Li (杜莉), Du Mingshan (杜明山), *et al.* Method for synthesizing rifampicin in one pot: CN1690095A[P]. 2005-11-02.
- [6] Meng Shuxun (孟树勋). Method for producing rifamycin S directly from fermentation filtrate: CN102140102A[P]. 2011-08-03.
- [7] Jiang Degang (蒋德刚), Mao Zhigao (毛志高), Shi Xueyan (史雪岩). A new process for producing rifamycin S: CN102942574B[P]. 2015-06-03.
- [8] Yin Tiantian (尹恬恬), Zhang Xiaoyan (张晓艳), Li Lele (李乐乐). Talking about the mechanism of chloride ion corrosion of stainless steel[J]. *Undertaking & Investment (投资与创业)*, 2016, (5): 174-175.
- [9] Tu Zhiying (涂志英), Wu Bin (武斌), Zhu Jiawen (朱家文). Study on the preparation of rifamycin O by oxidation of rifamycin B[J]. *Chemical World (化学世界)*, 2007, 48(6): 366-369.
- [10] Löw S A, Nestl B M, Weissenborn M J, *et al.* Process investigations on the one-pot synthesis of rifamycin S avoiding chlorinated solvents[J]. *Organic Process Research & Development*, 2015, 19(11): 1544-1547.
- [11] Lu Jiuhua (陆久华). A study on the reactivity of rifamycin S and its structure-activity relationship[J]. *Chinese Journal of Antibiotics (中国抗生素杂志)*, 1985, 10(4): 230-233.
- [12] Cabral J M S, Aeres-Barros M R, Pinheiro H. Biotransformation in organic media by enzymes and whole cells[J]. *Biotechnology*, 1999, 59(3): 133-143.
- [13] Wang Lili (王李礼), Chen Yijun (陈依军). Enzymatic catalysis in non-aqueous solvents[J]. *Chinese Journal of Biotechnology (生物工程学报)*, 2009, 25(12): 1789-1794.
- [14] Zhao Deming (赵德明), Li Zhifa (李治发), Zhang Yan (张岩), *et al.* Preparation of rifamycin S: CN105237548A[P]. 2016-01-13.
- [15] Xue Jun (薛军). New process for water extraction of rifamycin: CN881055263[P]. 1988-05-25.
- [16] Wuzhou Pharmaceutical Factory (五洲药厂). A preparation method of rifamycin S sodium: CN1045993A[P]. 1990-10-10.
- [17] Pasqualucci C R, Bonfanti G, Turolla C. Method for extracting and isolating rifamycin O from fermentation broths of rifamycins: US 3847903[P]. 1974-11-12.
- [18] Pasqualucci C R, Bonfanti G, Scarpitta G. A process for preparing rifamycin S by hydrolysis of rifamycin O: US1431034[P]. 1976-01-20.
- [19] Chen J, Sun P, Zhang Y, *et al.* Multiple roles of Cu(II) in catalyzing hydrolysis and oxidation of  $\beta$ -lactam antibiotics[J]. *Environment Science and Technology*, 2016, 50 (22): 12156-12165.
- [20] Beijing Normal University (北京师范大学), Department of Inorganic Chemistry Nanjing Normal University (南京师范大学无机化学教研室). *Inorganic chemistry: fourth edition*[M]. Beijing: Beijing Higher Education Press (北京高等教育出版社), 1993, 475-476.
- [21] Zheng Hu (郑虎). *Physical chemistry: fourth edition*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House (人民卫生出版社), 2000: 292.
- [22] Wang Wanlin (王万林). Research progress on the stability of aqueous sodium hypochlorite solution[J]. *Inorganic Chemicals Industry (无机盐工业)*, 2007, 39(9): 12-14.
- [23] Liu Shaoyou (刘少友), Huang Xueli (黄雪丽), Zhen Weijun (甄卫军), *et al.* Macrokinetic studies on decomposition reaction of sodium hypochlorite liquor by atomic matrix[J]. *Chlor-Alkali Industry (氯碱工业)*, 2013, 49(5): 30-32.
- [24] Zhou Xiangwu (周相武), Wang Xiaojun (汪晓军), Liu Jiao (刘娇), *et al.* Studies on the oxidizing property of sodium hypochlorite solution[J]. *Chlor-Alkali Industry (氯碱工业)*, 2006, 42(8): 28-30.