

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	13
1. Анализ существующих химических способов получения 7-АЦК	21
1.1. Гидролиз и подобные процессы	21
1.2. Реакция с нитрозилхлоридом	22
1.3. Реакция с тетрафторборатом триэтилоксония	24
1.4. Реакция с пятихлористым фосфором	25
1.4.1. При защищенной боковой аминогруппе и обеих карбоксигруппах	25
1.4.2. При сильной защите реакционноспособных групп	27
1.4.3. При защите карбоксигрупп смешанными ангидридами	30
1.5. Через 7-тиоацилпроизводные цефалоспорина С	31
1.6. Сопоставление химических способов получения 7-АЦК	33
2. Анализ существующих энзиматических способов получения 7-АЦК	35
2.1. Одностадийное энзиматическое дезацилирование цефалоспорина С	35
2.1.1. Поиск ферментов, способных дезацилировать цефалоспорин С	35
2.1.2. Цефалоспорин С-ацилаза <i>Pseudomonas</i> sp. SE-83 и ее мутанты	37
2.1.3. Цефалоспорин С-ацилаза <i>Pseudomonas</i> sp. N176 и ее мутанты	37
2.1.4. Природные цефалоспорин С-ацилазы других микроорганизмов	39
2.1.5. Условия проведения одностадийного энзиматического дезацилирования цефалоспорина С и общая оценка цефалоспорин С-ацилаз	40
2.1.6. Лучшие мутантные цефалоспорин С-ацилазы	41
2.2. Окислительное дезаминирование цефалоспорина С – первая стадия двухстадийного энзиматического дезацилирования	42

2.2.1. Действие оксидаз D-аминокислот на цефалоспорин С	42
2.2.2. Оксидаза D-аминокислот <i>Trigonopsis variabilis</i>	43
2.2.3. Получение оксидазы D-аминокислот <i>T. variabilis</i> при помощи рекомбинантных микроорганизмов	48
2.2.4. Оксидаза D-аминокислот <i>Rhodotorula gracilis</i>	50
2.2.5. Необычные гибридные оксидазы D-аминокислот	51
2.2.6. Оксидазы D-аминокислот из других источников	52
2.2.7. Химический способ дезаминирования цефалоспорина С	53
2.2.8. Определение активности оксидаз D-аминокислот	53
2.2.9. Условия проведения окислительного дезаминирования цефалоспорина С	54
2.3. Энзиматическое дезацилирование глутарил-7-АЦК – вторая стадия двухстадийного энзиматического дезацилирования	57
2.3.1. Назначение глутарилацилаз	57
2.3.2. Глутарилацилазы <i>Pseudomonas</i> sp. SY-77-1 и GK-16	58
2.3.3. Глутарилацилаза <i>Pseudomonas</i> sp. 130	60
2.3.4. Глутарилацилаза <i>Pseudomonas diminuta</i> КАС-1	61
2.3.5. Глутарилацилазы других псевдомонад	61
2.3.6. Глутарилацилазы других микроорганизмов	63
2.3.7. Классификация цефалоспоринацилаз	64
2.3.8. Определение активности цефалоспоринацилаз	69
2.3.9. Условия проведения энзиматического дезацилирования глутарил-7-АЦК	69
2.4. Проведение обеих стадий трансформации цефалоспорина С в 7-АЦК	71
2.4.1. Проведение окислительного дезаминирования цефалоспорина С и дезацилирования глутарил-7-АЦК в двух аппаратах	71
2.4.2. Проведение окислительного дезаминирования цефалоспорина С и дезацилирования глутарил-7-АЦК в одном аппарате	73
2.5. Сопоставление энзиматических способов получения 7-АЦК	75
2.6. Сопоставление химического и энзиматического способов получения 7-АЦК	76
3. Опытные-промышленные химические технологии получения 7-АЦК	80
3.1. Получение 7-АЦК из цинковой соли цефалоспорина С	81
3.1.1. Химическая схема	81
3.1.2. Описание основного технологического процесса	85
3.1.3. Материальный баланс	89
3.1.4. Переработка регенерируемых отходов	89

3.1.5. Выбросы в атмосферу, сточные воды, твердые и жидкие отходы	102
3.2. Получение 7-АЦК из натриевой соли цефалоспорина С	105
3.2.1. Химическая схема	105
3.2.2. Описание основного технологического процесса	110
3.2.3. Материальный баланс	110
3.2.4. Переработка регенерируемых отходов, выбросы в атмосферу, сточные воды, твердые и жидкие отходы	110
3.3. Оценка воздействия химической технологии получения 7-АЦК на окружающую среду	112
3.3.1. Оценка сырья	113
3.3.2. Оценка основного технологического процесса	120
3.3.3. Оценка сточных вод и не утилизируемых отходов	120
3.3.4. Оценка выбросов в атмосферу	121
3.3.5. Общая оценка энзиматической технологии получения 7-АЦК	136
4. Опытнo-промышленные энзиматические технологии получения 7-АЦК	138
4.1. Получение 7-АЦК из натриевой соли цефалоспорина С с использованием кислорода	139
4.1.1. Химическая схема	139
4.1.2. Описание основного технологического процесса	143
4.1.3. Материальный баланс	146
4.1.4. Переработка регенерируемых отходов	146
4.1.5. Выбросы в атмосферу, сточные воды, твердые и жидкие отходы	149
4.2. Получение 7-АЦК из натриевой соли цефалоспорина С с использованием воздуха	149
4.2.1. Химическая схема	149
4.2.2. Описание основного технологического процесса	153
4.2.3. Материальный баланс	156
4.2.4. Переработка регенерируемых отходов, выбросы в атмосферу, сточные воды, твердые и жидкие отходы	156
4.3. Сопоставление процесса с использованием кислорода на стадии окисления и процесса с использованием воздуха	156
4.4. Оценка воздействия энзиматической технологии получения 7-АЦК на окружающую среду	159
4.4.1. Оценка сырья	159
4.4.2. Оценка основного технологического процесса	161
4.4.3. Оценка сточных вод и не утилизируемых отходов	161
4.4.4. Оценка выбросов в атмосферу	162

4.4.5. Общая оценка энзиматической технологии получения 7-АЦК	163
5. Сопоставление воздействия химической и энзиматической технологий получения 7-АЦК на окружающую среду	164
5.1. Сопоставление используемого сырья	166
5.1.1. Сводная таблица сопоставления используемого сырья	166
5.1.2. Сопоставление солей цефалоспорина С	166
5.1.3. Сопоставление реагентов	167
5.1.4. Сопоставление органических растворителей и их регенерации	167
5.1.5. Оценка иммобилизованных ферментов	168
5.1.6. Сопоставление расхода воды	169
5.2. Сопоставление основных технологических процессов	169
5.3. Сопоставление сточных вод, не утилизируемых отходов и выбросов в атмосферу	171
5.3.1. Сопоставление сточных вод и не утилизируемых отходов	171
5.3.2. Сопоставление выбросов в атмосферу	174
5.4. Выводы и рекомендации	176
Заключение	178
Литература	180