

文章编号: 1000-582X(2011)09-153-06

## 氨曲南主环的合成

尹 刚<sup>a,b</sup>, 苏桂转<sup>c</sup>

(重庆大学 a. 资源与环境科学学院; b. 西南资源开发及环境灾害控制工程教育部重点实验室;  
c. 化学化工学院, 重庆 400044)

**摘 要:** 以 L-苏氨酸为初始原料, 通过与甲醇进行酯化、与甲醇氨进行氨解、与氯甲酸苄酯进行氨基保护、与甲烷磺酰氯进行羟基甲磺酰化、与氯磺酸进行磺化, 在碱性条件下环合, 最后加氢脱保护等 7 步制备得到氨曲南主环。产品经核磁共振氢谱确证为目标产物, 经 HPLC 检测纯度为 98.2%, 最终收率为 54.6% (以 L-苏氨酸计)。该合成工艺对设备要求不高, 产品收率较高, 易于工业化。

**关键词:** 氨曲南主环; L-苏氨酸; 制备; 合成

**中图分类号:** R914

**文献标志码:** A

## The synthesis process of (2R, 3S)-3-amino-2-methyl-4-oxo-1-azetidine sulfonic acid

YIN Gang<sup>a,b</sup>, SU Gui-zhuan<sup>c</sup>

(a. College of Resources and Environmental Sciences; b. Key Laboratory for the Exploitation of Southwest Resources and the Environmental Disaster Control Engineering, Ministry of Education; c. College of Chemistry & Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, P. R. China)

**Abstract:** (2R, 3S)-3-amino-2-methyl-4-oxo-1-azetidinesulfonic acid is synthesized from L-threonine by esterification with methanol, ammonolysis of ester with CH<sub>3</sub>OH · NH<sub>3</sub>, protection of amino group with benzyl chloroformate, hydroxyl group by forming methanesulfonate with methane sulfonyl chloride, subsequently sulfonation with chlorosulfonic acid, cyclization under alkaline conditions and deprotection by hydrogenation. The product's chemical structure is confirmed by the H-NMR, the purity is 98.2% by HPLC detection and the overall yield is 54.6%. The synthesis process is less demanding on equipment, with higher total yield and more suitable for industrial production.

**Key words:** azetidine; L-threonine; preparation; synthesis

氨曲南主环即(3S-反式)-3-氨基-4-甲基-2-氧代-1-氮杂环丁烷[(3S-trans-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinesulfonic acid)], 白色晶形粉末, 是合成单环酰胺类(Monobactams) $\beta$ -内酰胺抗生素氨曲南(Aztreonam)的关键中间体。氨曲南主环的合成

路线, 国内外的专利文献报道<sup>[1-8]</sup>, 主要是以 L-苏氨酸为起始原料, 经酯化、氨解、氨基保护、羟基甲磺酰化、磺化、环合、脱保护等 7 步反应。酯化、氨解反应<sup>[2-8]</sup>时间很长。氨基保护主要采用 (BOC)<sub>2</sub>O 和氯甲酸苄酯<sup>[2-4, 6, 7]</sup>, 前者不易监控, 而且成本较高, 在脱

收稿日期: 2011-05-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50728504)

作者简介: 尹刚(1964-), 男, 重庆大学研究员, 主要从事化工系统的分析和控制方面的研究,  
(E-mail) qksgear@yahoo. cn.

保护时需要使用大量的甲酸;而后者易监控,成本较低,脱保护时可以在中性的条件下进行。磺化反应后的处理主要采用加入四丁基硫酸氢胺<sup>[2-7]</sup>与目标物反应,把目标物变成易溶于有机溶剂的四丁基铵盐,但仍需要用有机溶剂多次萃取,工作量大,成本较高。

笔者以 L-苏氨酸为起始原料,在低温下加入  $\text{SOCl}_2$  和 L-苏氨酸,与甲醇加热回流进行酯化,反应结束,减压蒸馏,蒸尽溶剂后得到 L-苏氨酸甲酯;在室温条件下,将 L-苏氨酸甲酯与甲醇氨气加压进行反应,7 h 后完成反应,减压蒸尽溶剂,并回收氨气,用乙醇溶液重结晶得到 L-苏氨酸酰胺;在室温条件下,用氯甲酸苄酯对 L-苏氨酸酰胺进行氨基保护得到 N-苄氧羰基-L-苏氨酸酰胺;在低温条件下,用甲烷磺酰氯进行对 N-苄氧羰基-L-苏氨酸酰胺羟基甲磺酰化得到 N-苄氧羰基-O-甲磺酰基-L-苏氨酸酰胺;在 40 °C 条件下,用三氧化硫吡啶对 N-苄氧羰基-

基-O-甲磺酰基-L-苏氨酸酰胺进行磺化得到 N-磺基-N-苄氧羰基-O-甲磺酰基-L-苏氨酸酰胺;在碱性条件下环合得到 1-[苄氧羰基-氨基]-2-甲基-4-氧代-3-叔丁磺酰基-3-氮杂环丁烷;最后,在 Pd/C 催化条件下对 1-[苄氧羰基-氨基]-2-甲基-4-氧代-3-叔丁磺酰基-3-氮杂环丁烷加氢脱保护得到目标产物氨曲南主环,总收率达 54.6%(以 L-苏氨酸计)。在本工艺路线的酯化步骤,加热回流反应,5 h 就可完成;在氨解步骤中,用加压进行氨解,反应也仅 6~7 h 就能完成,而文献报道的酯化、氨解步骤,反应时间均需要 16 h 以上。在磺化反应的后处理上,本工艺是使目标物转化成易溶于水的钠盐,使后面反应均在水相中进行,工作量减少,成本也大大减少。本研究的整个合成工艺操作简便,反应时间相对较短,反应过程容易监控,后处理的工作量相对少,反应产物易于纯化,总收率相对较高,易于实现工业化,工艺路线见图 1。

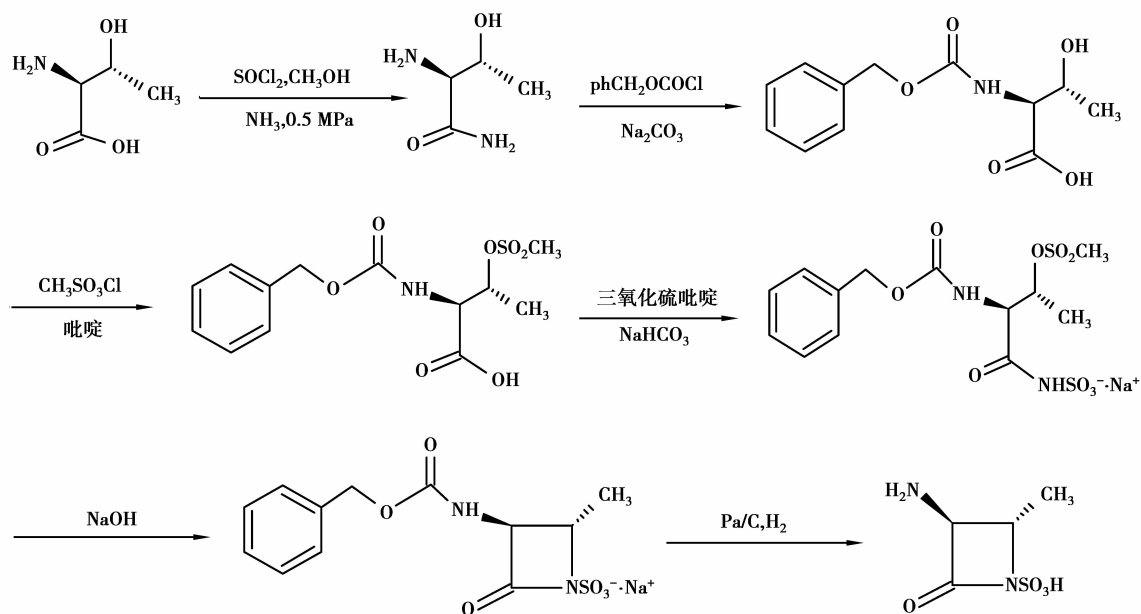


图 1 氨曲南主环合成图

## 1 实验材料

### 1.1 仪器

岛津 LC-10AT 型高效液相色谱仪 (LC-10AT, 岛津 LG-商贸(上海)有限公司), 显微熔点测定仪 (SGW. X-4, 上海精密科学仪器有限公司), 傅立叶变换红外光谱仪 (Nexus-470, Nicolet 公司), 核磁共振波谱仪 (Mercury 400, Varian 公司, 内标 TMS)。

### 1.2 药品和试剂

L-苏氨酸、氯化亚砷、氯甲酸苄酯、四氢呋喃、碳酸氢钠、甲烷磺酰氯、吡啶、2-甲基吡啶、氯磺酸、碳酸钾、甲酸、5% Pd/C 为分析级, 甲醇、氨水、二氯甲烷为工业级。

## 2 方法

### 2.1 L-苏氨酸甲酯的制备(中间体 1)

在反应瓶中, 加入甲醇 252 mL, 搅拌并用冰盐

浴冷却,待温度降至 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,缓慢滴加氯化亚砷66 mL,同时使温度控制在 $0\sim 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 间。氯化亚砷滴入完毕,将体系重新冷却至 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,加入L-苏氨酸30 g,继续搅拌反应15 min,移去冷浴,待温度升至室温后,升高温度至回流,反应5 h后,TLC显示反应完成,减压蒸尽溶剂,得到油状物42.8 g,直接用于下一步反应<sup>[2]</sup>。

## 2.2 L-苏氨酸酰胺的制备(中间体2)

将上述油状物溶液500 mL甲醇中,加入1 L反应釜中。关闭反应釜,启动搅拌器,通入冷却水,通入氨气。温度迅速上升,升至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后稳定,将温度控制在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,将压力设定为0.5 MPa,恒温恒压反应。反应过程使用HPLC进行监控,6.2 h后反应完成,关闭氨气阀,打开反应釜泄压阀除去多余的氨气,停止加热,当温度降至室温后,打开反应釜,将反应液转移到单口瓶中,减压蒸馏旋干溶剂,得到白色黏稠物。往单口瓶中加入130 mL 90%的乙醇溶液,室温搅拌1 h,抽滤,得到白色产品。将产品置于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的鼓风烘箱中干燥16 h,得到白色结晶物29.3 g,收率98.5%(以L-苏氨酸计)。熔点 $226\sim 228\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}+4.1^{\circ}$ ( $C=1.5\%$ , MeOH)。文献值<sup>[7]</sup>:熔点 $227\sim 229\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}+4.1^{\circ}$ ( $C=1.5\%$ , MeOH)。

## 2.3 N-苄氧羰基-L-苏氨酸酰胺的制备(中间体3)

在反应瓶中,依次加入L-苏氨酸酰胺20 g,水356 mL, $\text{Na}_2\text{CO}_3$  22 g,搅拌至溶液澄清,在30 min内滴入氯甲酸苄酯(36.2 mL)和四氢呋喃(29 mL)的混合液。反应16 h,TLC显示反应完成,用乙酸乙酯萃取( $100\text{ mL}\times 3$ ),合并有机层,用适量无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 吸干水分,减压蒸尽溶剂,得到淡黄色油状物52 g。再用260 mL乙酸乙酯-正己烷(5:6)重结晶,得到40 g白色固体,于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下干燥至恒重,得到产品38.1 g,收率89.2%。熔点 $103\sim 104\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}+5.2^{\circ}$ ( $C=5\%$ , MeOH)。文献值<sup>[7]</sup>:熔点 $103\sim 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}+4.1^{\circ}$ ( $C=5\%$ , MeOH)。

## 2.4 N-苄氧羰基-O-甲磺酰基-L-苏氨酸酰胺(中间体4)

在反应瓶中,依次加入N-苄氧羰基-L-苏氨酸酰胺10 g,无水吡啶40 mL,常温下搅拌至澄清,冰盐浴冷却到 $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,在15 min内滴入甲烷磺酰氯15 mL,并使温度低于 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。滴加完毕,温度缓慢恢复至室温。搅拌反应3 h后,TLC显示反应完成,将反应液倒入到冰稀盐酸(1.19 mol/L, 150 mL),立即有大量白色沉淀产生,迅速搅拌30 min,抽滤,滤饼用二氯甲烷100 mL冲稀,再加入碳酸氢钠溶

液(50 mL, 2 mol/L),搅拌、分液,同样操作2次,合并有机层,再用饱和氯化钠水溶液( $100\text{ mL}\times 2$ )洗涤有机层,减压浓缩。待蒸馏瓶中有白色固体开始析出,加入正己烷150 mL,常温下搅拌30 min,抽滤,得到白色固体。于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下干燥至恒重,得到产品12.0 g,收率92.0%。熔点 $161\sim 163\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}+8.2^{\circ}$ ( $C=1\%$ , MeOH)。文献值<sup>[7]</sup>:熔点 $162\sim 164\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}+4.1^{\circ}$ ( $C=1\%$ , MeOH)。

## 2.5 N-磺基-N-苄氧羰基-O-甲磺酰基-L-苏氨酸酰胺钠盐的制备(中间体5)

在反应瓶中,依次加入二氯甲烷278 mL,2-甲基吡啶24 mL,搅拌,并用冰盐浴冷却至 $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,缓慢滴入氯磺酸,并使温度保持在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下,滴入完毕,继续反应30 min。加入10 g N-苄氧羰基-O-甲磺酰基-L-苏氨酸酰胺,继续在低温下反应20 min,将温度升至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。回流反应16 h,TLC显示反应完成,将反应液温度降到 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下,加入50 mL冰水,迅速搅拌10 min,缓慢滴加4 mol/L的NaOH溶液,直到PH升到8~9,加入二氯甲烷300 mL提取,收集水相,再对水相用100 mL二氯甲烷萃取,分去有机相,于常温下减压蒸尽 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,直接用于下一步反应<sup>[8-11]</sup>。

## 2.6 1-[苄氧羰基-氨基]-2-甲基-4-氧代-3-叔丁磺酰基-3-氮杂环丁烷的制备(中间体6)

将上述反应体系的PH调到8~9,然后将温度升到 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,继续搅拌反应30 min,TLC显示反应完成,此时,PH降至7~8,体系温度迅速降到 $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,有白色固体析出。继续搅拌1 h,抽滤,用冰水洗滤饼,置 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥至恒重,得到产品8.5 g,收率83.0%(以中间体4计)<sup>[10-15]</sup>。

## 2.7 氨曲南主环(1-基-2-甲基-4-氧代-3-磺基-3-氮杂环丁烷)的制备

往反应瓶中加入8 g中间体6,5% Pd/C0.4 g,70%乙醇溶液100 mL,通入氢气。搅拌反应90 min,TLC显示反应完成,停止加氢。将反应液过滤,回收Pd/C,收集滤液,温度降至 $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,迅速搅拌下加入甲酸调节PH至2,溶液立即有白色沉淀析出,搅拌2 h,抽滤,得到白色固体。于 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 减压干燥至恒重,得到3.5 g白色固体。收率81.4%。纯度98.2%(HPLC), $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta/\times 10^{-6}$  1.38(d, 3H,  $J=6.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3.80(dq, 1H,  $J=2.5\text{ Hz}$ ,  $J=6.3\text{ Hz}$ , H-3), 4.00(d, 1H,  $J=2.5\text{ Hz}$ , H-2), 8.66(s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}-41^{\circ}$ ( $C=1\%$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )。文献值<sup>[7]</sup>: $[\alpha]_{\text{D}}-39^{\circ}$ ( $C=1\%$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

### 3 结果和讨论

#### 3.1 缩合剂种类对合成中间体 1 的影响

在回流的条件下,选择了无水 HCl,浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, SOCl<sub>2</sub> 为缩合剂进行实验考察。实验结果表 1 所示。从表 1 中数据可以看出,不同的缩合剂对反应的影响差异较大,用氯化亚砷作为缩合剂效果最好。

表 1 缩合剂对反应的影响

缩合剂	反应时间/h	缩合剂 L-苏氨酸的摩尔数比	转化率/%
无水 HCl	16	溶液饱和	87.0
浓硫酸	16	1.5 : 1	71.0
氯化亚砷	5	2 : 1	98.5

#### 3.2 压力对合成中间体 2 的影响

在反应温度为 50 °C,甲醇加入量为 500 mL,中间体 1 加入量为 30 g 的条件下,考察压力对反应的影响。反应结果见表 2。

表 2 压力对反应的影响

序号	反应完成时间/h	压力 /MPa	产品含量 /%
1	72.0	0	98.5
2	16.0	0.3	98.4
3	6.2	0.5	98.5
4	6.0	0.7	98.6
5	5.9	0.9	98.4

从表 2 可以得出,随着反应压力的增加,反应完成所需要的时间逐渐缩短,而产品的含量基本不变;当反应压力超过 0.5 MPa 以后,反应完成所需要时间和产品含量变化不大。在该条件下,反应完成所需要时间仅 6.2 h。

#### 3.3 溶液 pH 值对合成中间体 3 的影响

在等体积的水和四氢呋喃为溶剂,50% 的 NaOH 为碱,反应温度为 30 °C,反应时间为 20 h,溶剂加入量为 20 mL/g 中间体 2,氯甲酸苄酯与中间体 2 的物质的量之比为 2 : 1 的反应条件下,考察不同的溶液 pH 对产品收率的影响。实验结果如图 2。

从以上图可知,当溶液 pH 在中性附近时,产品收率很低;当溶液 pH 上升,产品收率也随着上升,但是溶液 pH 超过 9 后,产品收率又下降。原因是氯甲酸苄酯和 L-苏氨酸酰胺反应产生 HCl, HCl 会

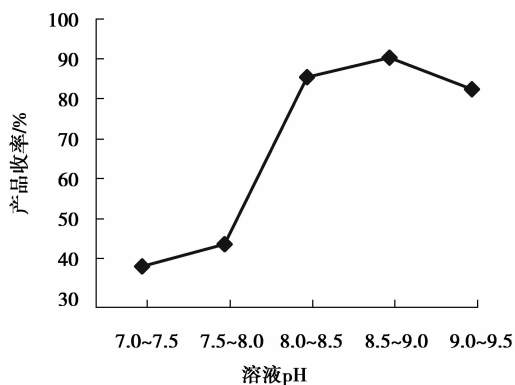


图 2 溶液 pH 对反应的影响

与中间体 2 的氨基结合成盐,降低了中间体 2 对氨基保护试剂氯甲酸苄酯亲核进攻的能力,降低了酰化反应的速率,因此在一定的反应时间内,产品收率很低。随着溶液 pH 的增加,溶液的碱性增加,反应过程中产生的 HCl 得到有效的中和,因此,氨基保护反应速率加快,在一定的时间内,产品收率提高。但是,氨基保护试剂氯甲酸苄酯在碱性的条件下容易水解,而且其水解速度会随着溶液碱性的增加而加快,所以当溶液的 pH 超过 9.0 后,溶液中的氯甲酸苄酯被大量水解,使得中间体 2 没有足够的氨基保护试剂进行氨基保护反应,导致产品含量的下降。所以,溶液的 pH 为 8.5~9.0 的条件下最佳。

#### 3.4 温度对合成中间体 4 的影响

在反应时间为 3 h,甲烷磺酰氯与中间体 3 物质的量的比为 1.8 : 1,原料充分干燥的条件下,考察反应温度对产品收率的影响。实验结果如图 3 所示。从实验数据的结果可以看出,反应温度为 20 °C 最好。

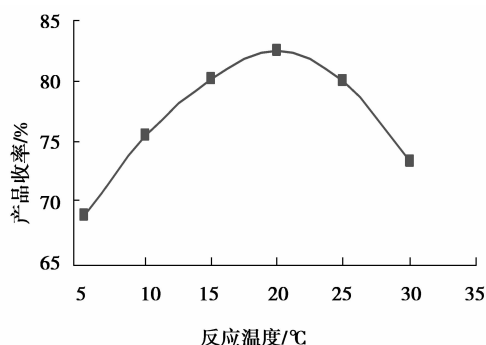


图 3 反应温度对产品收率的影响

#### 3.5 溶液 pH(保持 35 min)对合成中间体 6 的影响

在 1,2-二氯甲烷的用量为 18 mL/g 中间体,水用量 2 mL/g 中间体 4 的条件下,保持一定 pH 值下反应 35 min,考察不同的 pH 对产品收率的影响,

实验结果如图 4 所示。

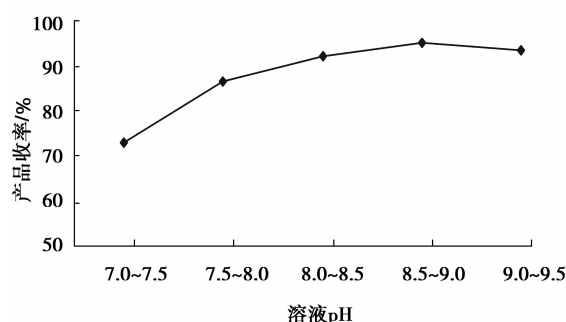


图 4 反应溶液 pH 值(保持 35 min)对产品收率的影响

从以上图结果可以看出,不同的溶液 pH 值(保持 35 min)对产品的收率有较大影响,pH 较低时,中间体 5 分子上的亚氨基上的质子不易离去,影响了氮原子对碳正离子的亲核进攻能力,因而降低了环合的反应速率,使得反应不容易进行,反应体系始终都有原料存在;而 pH 较高时,反应虽然进行得较快,但是反应结束时溶液的 pH 值较高,羟基负离子对环内酰胺的羰基碳原子发生亲核进攻而造成产品的开环,从而使产品收率下降。因此溶液 pH 控制在 8.5~9.0(保持 35 min)最佳。

### 3.6 溶剂种类对合成中间体 7 的影响

在反应时间为 90 min,中间体 6 的加入量为 8 g,加氢压力为 1.5 kPa,溶剂加入量为 100 mL,催化剂用量为 0.4 g,反应温度为 40 °C,考察使用不同的溶剂对产品收率的影响,结果见表 3。

表 3 不同的溶剂对产品收率的影响

溶剂	溶剂用量(8 g 中间体 6) /mL	氮曲南主环 收率/%
水	100	50.1
甲醇	100	64.5
乙醇	100	65.0
30%甲醇水溶液*	100	55.2
50%甲醇水溶液*	100	68.5
70%甲醇水溶液*	100	80.3
90%甲醇水溶液*	100	76.4
30%乙醇水溶液*	100	56.5
50%乙醇水溶液*	100	72.3
70%乙醇水溶液*	100	82.4
90%乙醇水溶液*	100	78.5

说明: \* 均为质量浓度。

由实验结果表明,使用 70%的乙醇做溶剂,效

果最好。这是由于溶剂的极性有利于提高加氢的速率和催化剂的活性,但是由于原料和产物在醇溶液中的溶解度更大,因此用 70%乙醇溶液作为溶剂效果更好。

## 4 结 语

本研究采用的合成工艺,反应条件温和,酯化、氨解反应时间较短,而避免了已有文献报道中反应繁杂,反应时间长的问题。

### 参考文献:

- [1] 陈芬儿. 有机药物合成法[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1999.
- [2] SYKES R B, MEAS B, WILLIAM L, et al. 2-oxo-1-azetidine sulfonic acid salts US, 4775670 [P]. 1988-10-04.
- [3] 张秋, 邱宗荫, 兰志银, 等. 氮曲南的合成[J]. 中新药杂志, 2008, 17(5): 393-395.  
ZHANG QIU, QIU ZONG-YIN, LAN ZHI-YIN, et al. Synthesis of aztreonam[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2008, 17(5): 393-395.
- [4] FLOYD D, OCTAVIAN P, KOCY R, et al. Crystalline anhydrous aztreo-nam, US: 496838 [P]. 1990-08-07.
- [5] 登策尔 T, 奇马卢斯蒂 C M, 辛格 J, 等. 具有氨基噻唑(亚氨基氧基乙酸)侧链的  $\beta$ -内酰胺的制备方法及中间体: 中国, CN1058593A[P]. 1992-02-12.
- [6] FLOYD D M, FRITZ A W, PLUSCEC J P, et al. Preparation of (S)-3-amino-2-Oxoazetidine-1-sulfonic acids from L- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyacids via their hydroxamic Esters[J]. J. Org. Chem., 1982, 47: 5160-5167.
- [7] FLOYD D M, FRITZ A W, CIMARUSTI C M. Monobactams synthesis of (S)-3-amino-2-oxoazetidine-1-sulfonicacids[J]. J. Org. Chem., 1982, 47(1): 176-178.
- [8] 张宏, 邓启华, 罗有福. 氮曲南小单环的合成工艺研究[J]. 化学世界, 2009, 50(9): 546-548.  
ZHANG HONG, DENG QI-HUA, LUO YOU-FU. Study on the synthesis of (3S, trans)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azacyclobutylsulfonic acid [J]. Chemical World, 2009, 50(9): 546-548.
- [9] 杨琰, 刘亚杰. 氮曲南的制备方法: 中国, CN1974568 [P/OL]. 2007-06-06. <http://dbpub.cnki.net/grid2008/Dbpub/Detail.aspx?filename=CN1974568&dbname=SCPD0009&uid=WEEvREcwSlJHSldRa1FhcFZ2aFhYcFVTdlprUIR0aGIQY281UkZY-NEVVWmdwbGxjQ2xJm5LNncvZW5aZTZNPQ> ==.

- [10] 刘立新, 郭彦春, 司久敏. 单环 $\beta$ -内酰胺类抗生素的合成[J]. 国外医药(抗生素分册), 1995, 6(1):13-18.
- [11] 付荣春, 孙学斌. (3S-反式)-3-氨基-4-甲基-2-氧代-1-氮杂环丁烷磺酸的合成[J]. 黑龙江医药科学, 2008, 31(6): 32-33.  
FU RONG-CHUN, SUN XUE-BIN. Synthesis of (3S-trans) 3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinesulfonic acid[J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 2008, 31(6): 32-33.
- [12] DOMENICO F. Process for making aztreonam: US, 2006276640[P]. 2006-12-07.
- [13] ANDERSON N G, ANDERSON C F. Delta form of  
aztreonam and preparation thereof: US, 4826937 [P]. 1989-05-02.
- [14] MONIOT J L, FOX R T. Process for the preparation of azetidine sulfonic acids: European, EP0097352 [P/OL]. 1987-10-07. [http://www. freepatentsonline. com/EP0097352. html](http://www.freepatentsonline.com/EP0097352.html).
- [15] NIESCHALK J, SCHAUMANN E. Synthesis of thione analogues of monobactams[J]. 1996, 1996(1): 141-145.
- (编辑 郑洁)
- 
- (上接第 152 页)
- [15] JIAO S, ZENG G M, HE L, et al. Prediction of dust fall concentrations in urban atmospheric environment through support vector regression[J]. Journal of Central South University of Technology, 2010, 17(2): 307-315.
- [16] WEN Y F, CAI C Z, LIU X H, et al. Corrosion rate prediction of 3C steel under different seawater environment by using support vector regression [J]. Corrosion Science, 2009, 51(2): 349-355.
- [17] 蔡从中, 裴军芳, 温玉锋, 等. 选择性激光烧结成型件密度的支持向量回归预测[J]. 物理学报, 2009, 58(6): S8-S13.  
CAI CONG-ZHONG, PEI JUN-FANG, WEN YU-FENG, et al. Density prediction of selective laser sintering parts based on support vector regression[J]. Acta Physica Sinica, 2009, 58(6): S8-S13.
- [18] SHEN R M, FU Y G, LU H T. A novel image watermarking scheme based on support vector regression[J]. Journal of Systems and Software, 2005, 78(1): 1-8.
- [19] CAI C Z, XIAO H G, YUAN Q F, et al. Function prediction for DNA-/RNA-binding proteins, GPCRs, and drug ADME-associated proteins by SVM [J]. Protein and Peptide Letters, 2008, 15(5): 463-468.
- [20] 温玉锋, 蔡从中, 裴军芳, 等.  $R_2O-MO-Al_2O_3-SiO_2$  玻璃配方与热膨胀系数关系的支持向量回归研究[J]. 功能材料, 2009, 40(1): 66-70.  
WEN YU-FENG, CAI CONG-ZHONG, PEI JUN-FANG, et al. Study on the relationship between thermal expansion coefficient and oxide composition of  $R_2O-MO-Al_2O_3-SiO_2$  system glass via support vector regression approach[J]. Journal of Functional Materials, 2009, 40(1): 66-70.
- [21] 蔡从中, 温玉锋, 朱星键, 等. 基于工艺参数的 7005 铝合金力学性能的支持向量回归预测[J]. 中国有色金属学报, 2010, 20(2): 323-328.  
CAI CONG-ZHONG, WEN YU-FENG, ZHU XING-JIAN, et al. Quantitative prediction of mechanical properties of 7005 Al alloys from processing parameters via support vector regression[J]. The Chinese Journal of Nonferrous Metals, 2010, 20(2): 323-328.
- [22] BAZI Y, MELGANI F. Semisupervised PSO-SVM regression for biophysical parameter estimation [J]. IEEE Transactions on Geosciences and Remote Sensing, 2007, 45(6): 1887-1895.
- [23] KENNEDY J, EBERHART R C. Particle swarm optimization [C]//IEEE International Conference on Neural Networks, November 27-December 1, 1995, Perth, Australia. [S. l.]: IEEE, 2002: 1942-1948.
- (编辑 王维朗)