

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ КУРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Биотехнологический факультет
Заочное отделение

Кафедра биологической и химической технологии

Контрольная работа

по дисциплине: «Технология биологически активных веществ»

Тема: «Расчет материальных потоков операций второй стадии производства
препарата феназепама»

Вариант №5

Студента(ки) _____ курса _____ группы заочного обучения

Ф.И.О. студента

Обратный адрес: _____

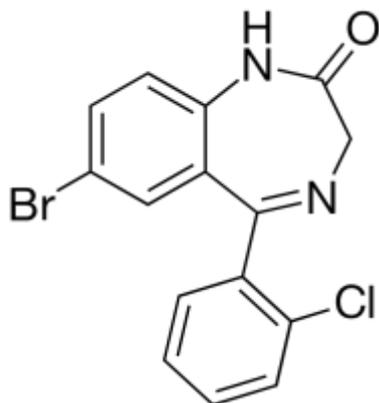
Дата отправки работы: _____

Проверил(а):

2015-2016 уч.г.

1.1 Характеристика объекта исследования

Феназепам



7-бром-5-(орто-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он

$C_{15}H_{10}BrClN_2O$

Молярная масса 349,609 г/моль

Основные синонимы: Элзепам; Транквезипам; Фезипам и др.

Феназепам - Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, трудно растворим в эфире, спирте, хлороформе, растворим в бензоле, толуоле, диоксане, диметилформамиде; т. пл. 225— 230 °С.

Феназепам — оригинальное транквилизирующее, снотворное и противосудорожное средство.

Препарат применяют при лечении различных психопатологических и невротических состояний, сопровождающихся тревогой, страхом, эмоциональным напряжением, расстройством сна. Выраженная противосудорожная, седативная и миорелаксирующая активность феназепама позволяет применять его у больных эпилепсией, при вегетативных кризах, болевых синдромах и психопатологических нару

1.2 Химическая схема синтеза

Метод синтеза феназепама (I) разработан в Физико-химическом институте АН УССР по схеме, изображенной на рисунке 1:

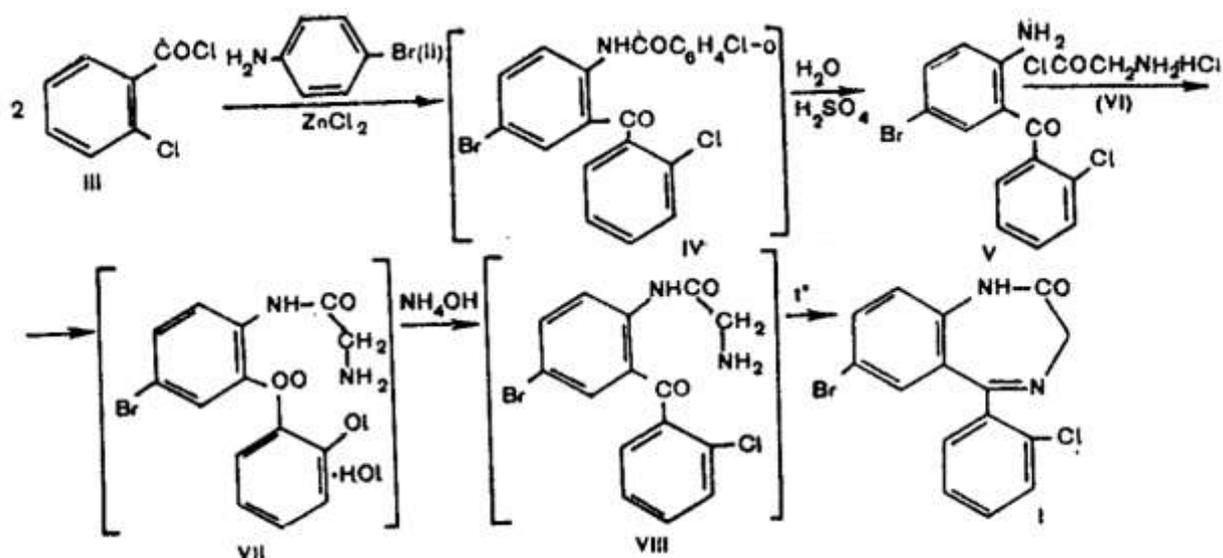
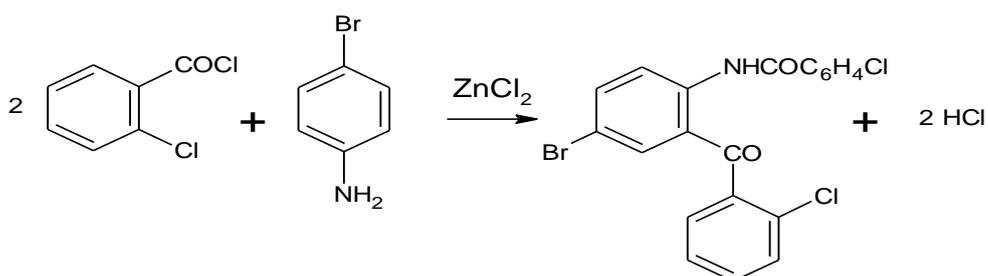


Рисунок 1 – Химическая схема синтеза феназепама

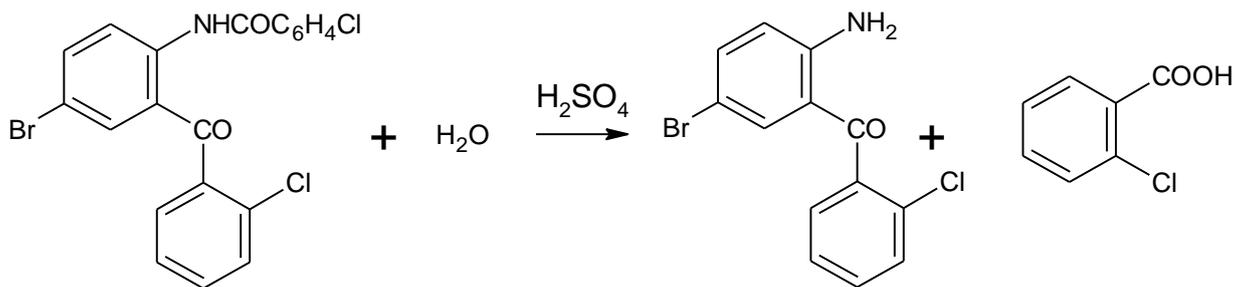
Ацилированием *p*-броманилина (II) хлорангидридом *o*-хлорбензойной кислоты (III) в присутствии катализатора – хлористого цинка – получают 2-(*o*-хлорбензоиламино)-5-бром-2-хлорбензофенон (IV), который без выделения гидролизуют водной H_2SO_4 до 2-амино-5-бром-2-хлорбензофенона (V). Последний без выделения промежуточных веществ превращают в феназепам следующим образом: V ацилируют гидрохлоридом хлорангидрида аминоксусной кислоты (VI) в хлороформе, образующийся 2-(аминометилкарбониламино)-5-бром-2-хлорбензофенона гидрохлорид (VII) действием водного NH_3 переводят в основание (VIII), которое термически циклизуют в феназепам. VI получают обработкой глицина PCl_5 в хлороформе.

Для дальнейшего расчета необходимо составить уравнения реакций по стадиям с учетом стехеометрических коэффициентов.

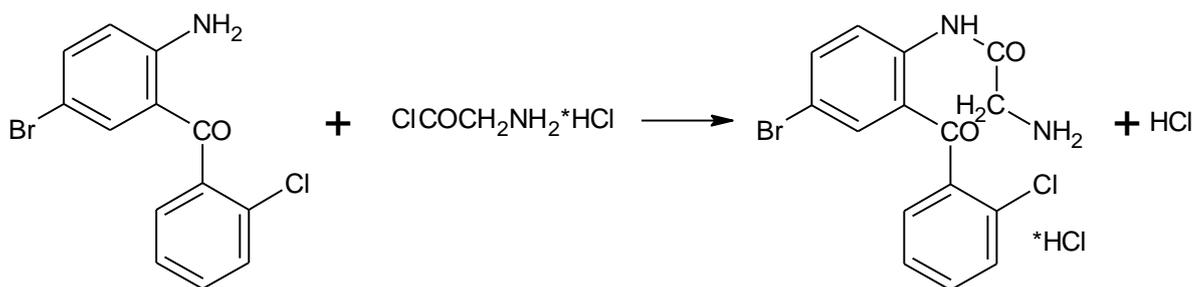
1) Ацилирование



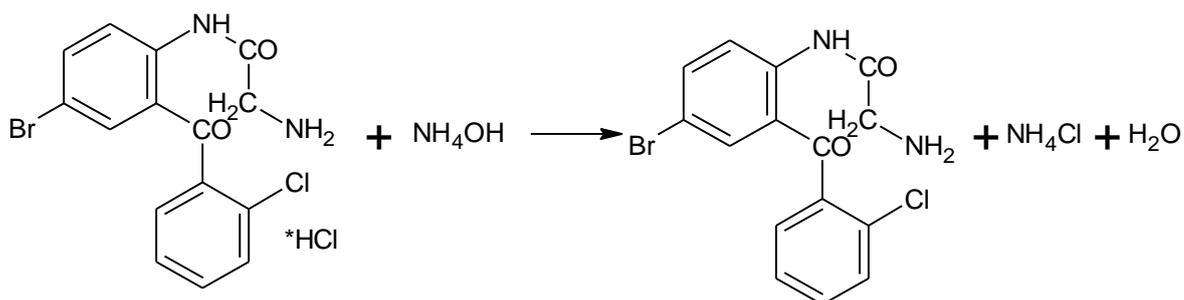
2) Гидролиз



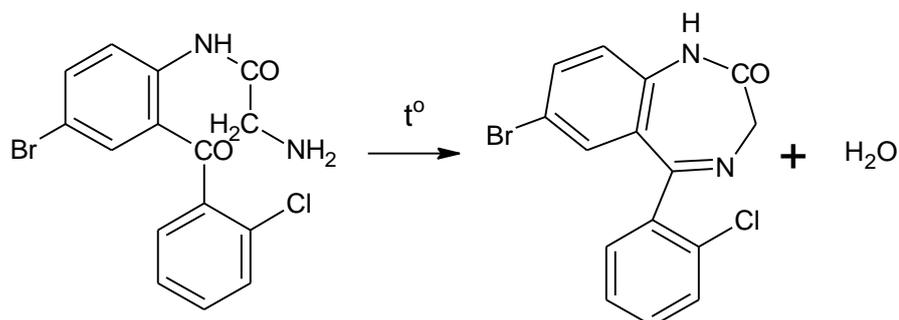
3) Ацилирование



4) Аминирование



5) Циклизация



1.3 Регламент синтеза

2-Амино-5-бром-2-хлорбензофенон (V). Смесь 276 г II и 672 г III нагревают 1 ч при 100—110°C, повышают температуру до 150—160 °С, прибавляют 264 г ZnCl₂, нагревают 2 ч при 190—198°C и охлаждают. К массе приливают 0,6 л 14% соляной кислоты, нагревают до 100°C, водный слой

отделяют, органический слой промывают путем кипячения с 0,3 л воды. Операцию промывки повторяют трижды. К остатку после промывки приливают 0,6 л 72% серной кислоты, нагревают 2 ч при 160°C и выливают на смесь льда и воды. Осадок фильтруют, промывают водой, размешивают 1 час с 20% водным раствором NaOH, фильтруют, промывают водой до pH 7 и сушат на воздухе. Выход технического V 228 г с содержанием основного вещества 70%.

7-Бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н,1,4-бензодиазепин-2-он (феназепам) (I). Раствор 850 г V в 2 л хлороформа сушат азеотропной отгонкой смеси хлороформа и воды, прибавляют 496 г гидрохлорида хлорангидрида аминокислоты (VI), кипятят 3 ч и охлаждают. К смеси приливают разбавленный водный раствор аммиака до pH 8, органический слой промывают водой и упаривают досуха. К остатку приливают 2 л толуола, нагревают до кипения, отгоняют азеотропную смесь толуола с водой, охлаждают и фильтруют. Технический I кристаллизуют (1:60) из толуола, фильтруют, осадок промывают толуолом, спиртом и сушат при 100—110°C. Выход 250 г (26%).

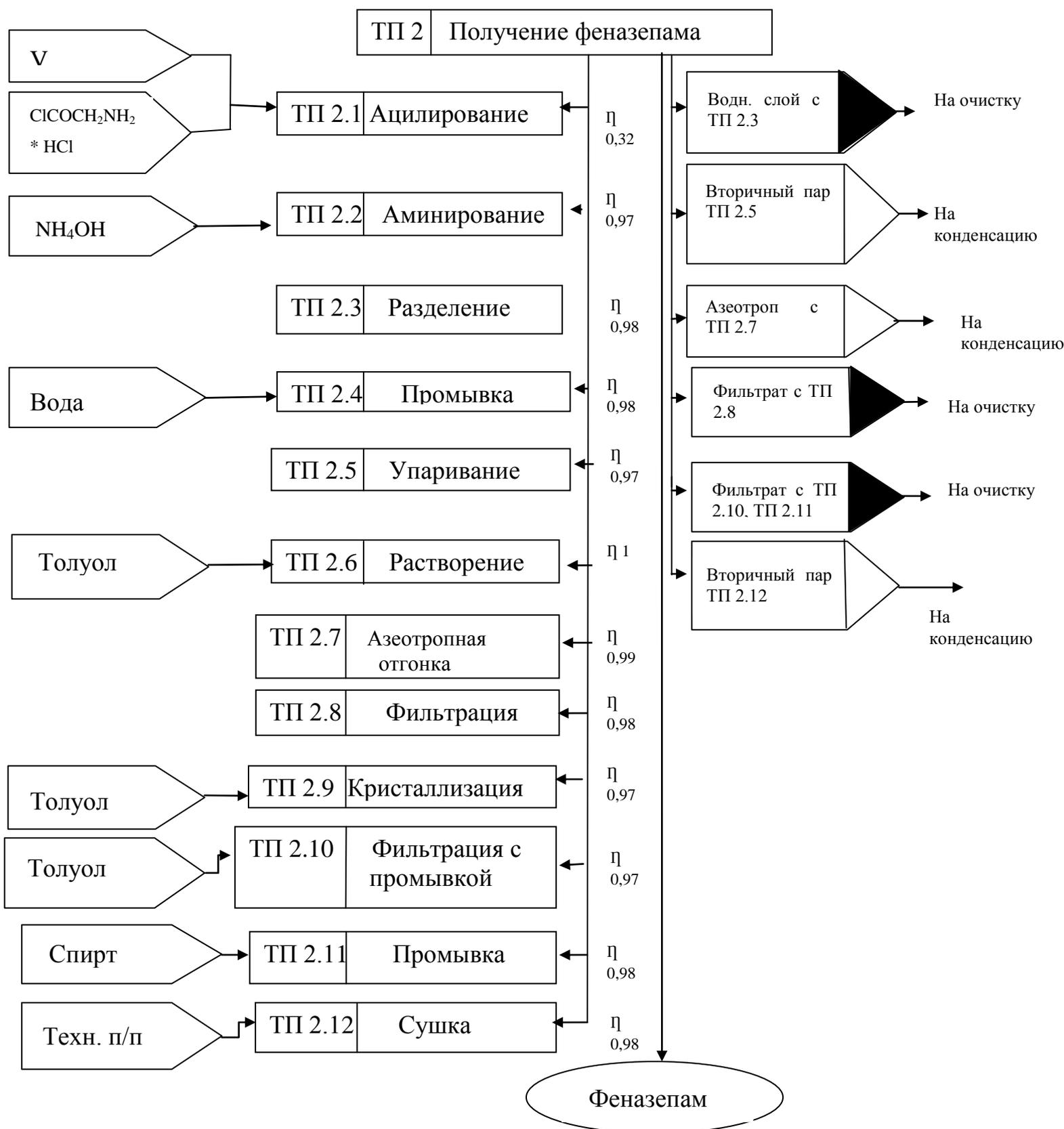
1.4 Характеристика используемых веществ

Таблица 1- Характеристика используемых веществ

Вещество	Формула	Молекулярная масса, г/моль	Температура кипения, °С	Температура плавления, °С	Плотность, г/см ³	Растворимость
Серная кислота	H ₂ SO ₄	98,079	337	10	1,84	Смешивается с водой во всех соотношениях
Гидроксид натрия	NaOH	39,997	1 388	318	2,13	Растворим в воде 108,7 г/100 мл
Соляная кислота	HCl	36,5	103	-18	1,048	Растворимость в воде зависит от температуры
Хлорид цинка	ZnCl ₂	136,315	732	318	2,91	Растворимость в воде при 20 °С: 79,8 %
Хлороформ	CHCl ₃	119,38	61,2	-63,5	1,49	Практически нерастворим в воде
Гидроксид аммония	NH ₄ OH	35,04	24,7	-91,5	0,88	Хорошо растворим в воде
Толуол	C ₇ H ₈	92,14	110,6	-95	0.867	Растворимость в воде 53 мг/100 мл

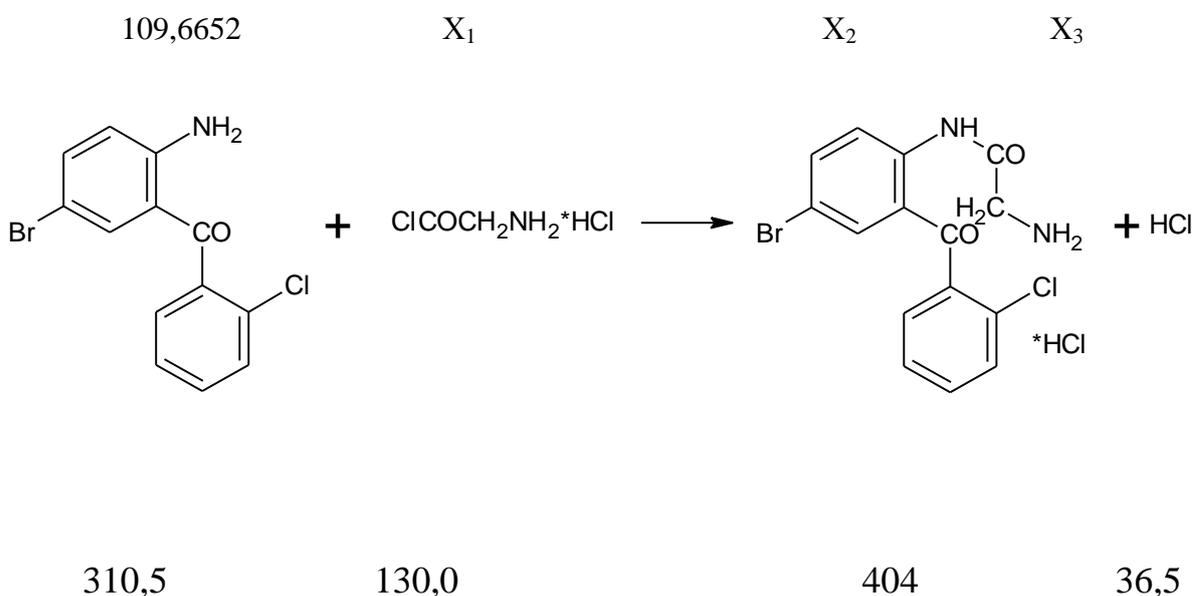
п-Броманилин	$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	172,04	230	66	1,497	Нерастворим в воде
о-Хлорбензойная кислота	$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_2$	156,57	119	140	1,544	Растворимость в воде 0,21 г/100 г, легко растворима в этаноле

Технологическая схема второй стадии получения феназепама



Расчет материального баланса второй стадии получения феназепама

ТП 2.1 Ацилирование



Выход по стадии = 0,32

$$m(D) = 109,6652 \times 0,32 = 35,0929 \text{ кг}$$

$$\text{Не вступило (D)} = 109,6652 - 35,0929 = 74,5723 \text{ кг}$$

$$X_1 = 35,0929 \times 130/310,5 = 14,6929 \text{ кг}$$

$$X_2 = 35,0929 \times 404/310,5 = 45,6603 \text{ кг}$$

$$X_3 = 35,0929 \times 36,5/310,5 = 4,1252 \text{ кг}$$

По регламенту на 0,860 кг 2-амино-5-бром-2-хлорбензофенона необходимо 0,496 кг гидрохлорида хлорангидрида аминокусусной кислоты, отсюда следует:

$$0,860 (D) - 0,496 (\text{ClCOCH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl})$$

$$32,9000 (D) - X$$

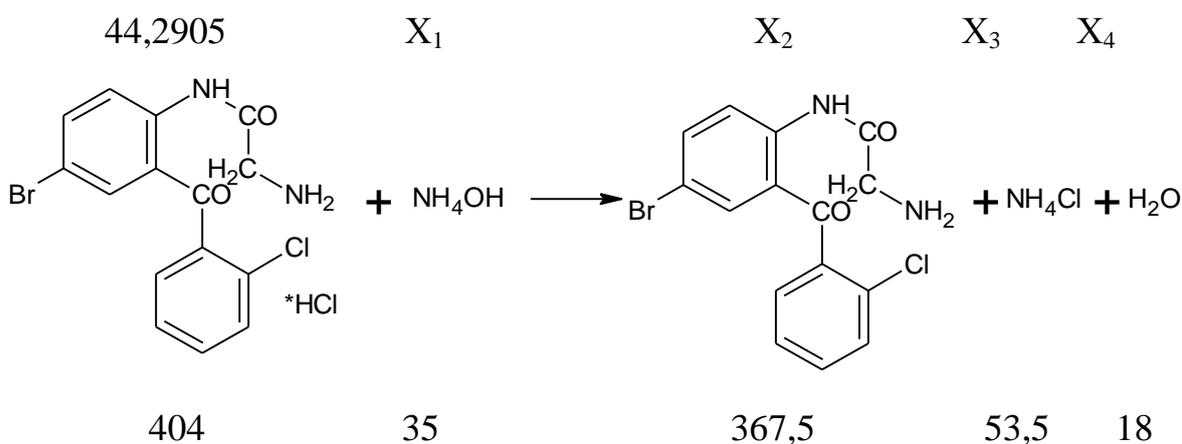
$$X = 20,2392 \text{ кг}$$

$$m(\text{ClCOCH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}_{\text{не вступ}}) = 20,2392 - 14,6929 = 5,5463 \text{ кг}$$

Таблица 1- Материальный баланс операции «Ацилирование»

Наименование веществ	Загружено		Наименование веществ	Получено	
	Масса, кг			Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Техн. п/п, вещество D Б) Сырье 6 (ClCOCH ₂ NH ₂ * HCl)	109,6652 20,2392	109,6652 20,2392	А) Технич. п/п, а в нем: Е D _{не вступ} HCl ClCOCH ₂ NH ₂ * HCl _{не вступ}	129,9044	 45,6603 74,5723 4,1252 5,5463
Итого	129,9044	129,9044	Итого	129,9044	129,9044

ТП 2.2 Аминирование



Выход по стадии = 0,97

$m(E) = 45,6603 \times 0,97 = 44,2905$ кг

Не вступило E = $45,6603 - 44,2905 = 1,3698$ кг

$X_1 = 41,5275 \times 35/404 = 3,8371$ кг

$X_2 = 40,2890$ кг

$X_3 = 5,8652$ кг

$X_4 = 1,9733$ кг

$m(NH_4OH)$ реакц. = 3,8371 кг

3,8371 кг – вступ. в реакц.

$m(\text{NH}_4\text{OH})_{\text{чист.}} = 3,9558 \text{ кг}$

0,1187 кг - избыток

$\omega(\text{NH}_4\text{OH}) = 30\%$

3,9558 кг – чист NH_4OH

$m(\text{р-ра NH}_4\text{OH}) = 3,9558 / 0,3 = 13,186 \text{ кг}$

9,2302 кг - вода

Таблица 2- Материальный баланс операции «Аминирование»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Техн. п/п, вещество Е	129,9041	45,6603	А) Технич. п/п, а в нем:	143,0901	
$D_{\text{не вступ}}$		74,5723	К		40,2890
HCl		4,1252	$D_{\text{не вступ}}$		74,5723
$\text{ClCOCH}_2\text{NH}_2$ *		5,5463	$E_{\text{не вступ}}$		1,3698
$\text{HCl}_{\text{не вступ}}$			HCl		4,1252
Б) Сырье: в том числе	13,186		$\text{ClCOCH}_2\text{NH}_2$ *		5,5463
30 % р-р NH_4OH ,			$\text{HCl}_{\text{не вступ}}$		5,8652
а в нем:			NH_4Cl		11,2035
NH_4OH		3,9558	H_2O		0,1187
H_2O		9,2302	$\text{NH}_4\text{OH}_{\text{не вступ}}$		
Итого	143,0901	143,0901	Итого	143,0901	143,0901

ТП 2.3 Разделение, выход 0,98

В – во К – в органическом слое: $40,2890 \times 0,98 = 39,4832 \text{ кг}$

В – во К – в водном слое: $40,2890 - 39,4832 = 0,8058 \text{ кг}$

Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Материальный баланс операции «Разделение»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} HCl ClCOCH ₂ NH ₂ * HCl _{не вступ} NH ₄ Cl H ₂ O NH ₄ OH _{не вступ}	143,0901		А) технич. п/п–, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Б) Отходы: К HCl ClCOCH ₂ NH ₂ * HCl _{не вступ} NH ₄ Cl H ₂ O NH ₄ OH _{не вступ}	115,4253 27,6647	 39,4832 74,5723 1,3698 0,8058 4,1252 5,5463 5,8652 11,2035 0,1187
Итого	143,0901	143,0901	Итого	143,0901	143,0901

ТП 2.4 Операция промывка, выход 0,98

$$m(K) = 39,4832 \times 0,98 = 38,6935 \text{ кг}$$

$$m(E_{\text{не вступ}}) = 1,3698 \times 0,98 = 1,3424 \text{ кг}$$

$$m(D_{\text{не вступ}}) = 74,5723 \times 0,98 = 73,0809 \text{ кг}$$

$$\text{Потери технического п/п} = 115,4253 - (38,6935 + 1,3424 + 73,0809) = 2,3085 \text{ кг}$$

На промывку берем тройное количество воды = $115,4253 \times 3 = 346,2759 \text{ кг}$

$$m(H_2O) = 346,2759 \times 0,98 = 339,3504 \text{ кг}$$

$$\text{Потери воды} = 346,2759 - 339,3504 = 6,9255 \text{ кг}$$

Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Материальный баланс операции «Промывка»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К	115,4253		А) технич. п/п–, в том числе: К	452,4672	 38,6935

D _{не вступ} E _{не вступ} Б) Сырье, в том числе: Вода	346,2759	74,5723 1,3698 346,2759	D _{не вступ} E _{не вступ} Вода Б) Потери: Потери техн. п/п Потери воды	9,2340	73,0809 1,3424 339,3504 2,3085 6,9255
Итого	461,7012	461,7012	Итого	461,7012	461,7012

ТП 2.5 Операция упаривание, выход 0,97

$$m(K) = 38,6935 \times 0,97 = 37,5327 \text{ кг}$$

$$m(E_{\text{не вступ}}) = 1,3021 \text{ кг}$$

$$m(D_{\text{не вступ}}) = 70,8885 \text{ кг}$$

$$m(\text{Вода}) = 329,1699 \text{ кг}$$

$$\text{Потери технического п/п} = 452,4672 - (37,5327 + 1,3021 + 70,8885 - 329,1699) = 13,574 \text{ кг}$$

$$\text{Упаривание веду до } 1/3 \text{ растворителя} = 329,1699 - 109,7233 = 219,4466 \text{ кг}$$

Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Материальный баланс операции «Упаривание»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Вода	452,4672	38,6935 73,0809 1,3424 339,3504	А) технич. п/п-, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Вода Б) Отходы: Втор. пар, а в нем Вода В) Потери Потери тех. п/п	219,4466 219,4466 13,574	37,5327 70,8885 1,3021 109,7233 219,4466 13,574
Итого	452,4672	452,4672	Итого	452,4672	452,4672

ТП 2.6 Операция растворение, выход 1

По регламенту:

0,85 (D) - 2 л (Толуол)

109,6652 - X

X = 258,0358 л толуола

Плотность толуола = 0,867 кг/л

m (Толуол) = 258,0358 × 0,867 = 223,7170 кг

Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Материальный баланс операции «Растворение»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Вода Б) Сырье: Толуол	219,4466 223,7170	 37,5327 70,8885 1,3021 109,7233 223,7170	А) технич. п/п-, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Вода Толуол	443,1636 443,1636	 37,5327 70,8885 1,3021 109,7233 223,7170
Итого	443,1636	443,1636	Итого	443,1636	443,1636

ТП 2.7 Операция азеотропная отгонка, выход 0,99

m (K) = 37,5327 × 0,99 = 37,1574 кг

m (E_{не вступ}) = 1,2891 кг

m (D_{не вступ}) = 70,1796 кг

m (Вода) = 108,6261 кг

m (Толуола) = 223,7170 × 0,99 = 221,4798 кг

Потери технического п/п = 443,1636 – (37,1574 + 1,2891 + 108,6261 + 221,4798) = 4,4316

221,4798 – 108,6261 = 112,8537 кг – толуола в р-ре

Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Материальный баланс операции «Азеотропная отгонка»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Вода Толуол	443,1636		А) технич. п/п-, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Толуол Б) Отходы: Азеотроп Толуол Вода В) Потери Тех. п/п	221,4798 217,2522 4,4316	 37,1574 70,1796 1,2891 112,8537 108,6261 108,6261
Итого	443,1636	443,1636	Итого	443,1636	443,1636

ТП 2.8 Операция фильтрация, выход 0,98

$$m(K) = 37,1574 \times 0,98 = 36,4143 \text{ кг}$$

$$m(E_{\text{не вступ}}) = 1,2633 \text{ кг}$$

$$m(D_{\text{не вступ}}) = 68,7760 \text{ кг}$$

$$m(\text{Вода}) = 108,6261 \text{ кг}$$

$$m(\text{Толуола}) = 110,5966 \text{ кг}$$

$$\text{Потери технического п/п} = 221,4798 - (36,4143 + 68,776 + 110,5966) = 4,4296 \text{ кг}$$

Влажность осадка 10 % (в осадке К)

$$36,4143 - 90\%$$

$$X - 100\%$$

$$X = 40,4937$$

$$m(\text{Толуола}) = 40,4937 - 36,4143 = 4,0794 \text{ кг} - \text{толуол в осадке}$$

$$m(\text{Толуола}) = 110,5966 - 4,0794 = 106,5172 \text{ кг} - \text{толуол в фильтрате}$$

Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Материальный баланс операции «Фильтрация»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К D _{не вступ} E _{не вступ} Толуол	221,4798	37,1574 70,1796 1,2891 112,8537	А) технич. п/п-, в том числе: К Толуол Б) Отходы: D _{не вступ} E _{не вступ} Толуол В) Потери: Тех. п/п	40,4937 176,5565 4,4296	36,4143 4,0794 1,2633 68,7760 106,5172 4,4296
Итого	221,4798	221,4798	Итого	221,4798	221,4798

ТП 2.9 Операция кристаллизация, выход 0,97

По регламенту толуол берется в соотношении 60:1

$$m(\text{Толуола}) = 36,4143 \times 60 = 2184,8580 \text{ кг}$$

$$m(\text{К}) \text{ в твердой фазе} = 36,4143 \times 0,97 = 35,3219 \text{ кг}$$

$$m(\text{К}) \text{ в жидкой фазе} = 36,4143 - 35,3219 = 1,0924 \text{ кг}$$

Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Материальный баланс операции «Кристаллизация»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К Толуол Б) Сырье: Толуол	40,4937 2184,8580	36,4143 4,0794 2184,8580	А) технич. п/п-, в том числе: Тв. фаза, а в ней: К Жидк. Фаза, а в ней: К Толуол	35,3219 2190,0298	35,3219 1,0924 2188,9374
Итого	2225,3517	2225,3517	Итого	2225,3517	2225,3517

ТП 2.10 Операция фильтрация с промывкой, выход 0,97

На промывку необходимо взять двойное количество толуола, отсюда количество толуола необходимое на промывку = $35,3219 \times 2 = 70,6438$ кг.

$$m(K) = 35,3219 \times 0,97 = 34,2622 \text{ кг}$$

$$\text{Потери } K = 35,3219 - 34,2622 = 1,0597 \text{ кг}$$

Влажность осадка 10%, отсюда

$$34,2622 - 90\%$$

$$X - 100\%$$

$$X = 38,0691 \text{ кг}$$

Количество спирта в осадке = $38,0691 - 34,2622 = 3,8069$ кг – толуол в осадке.

$$70,6438 - 3,8069 = 66,8389 \text{ кг} - \text{толуол в фильтрате}$$

Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Материальный баланс операции «Промывка»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: Тв. фаза, а в ней: К Жидк. Фаза, а в ней: К Толуол	35,3219	35,3219	А) технич. п/п-, в том числе: К Толуол	38,0691	34,2622
Б) Сырье: Толуол	2190,0298	1,0924	Б) Отходы: Фильтрат К Толуол	2256,8667	3,8069
	70,6438	2188,9374	В) Потери К	1,0597	1,0927
		70,6438			2255,7743
Итого	2295,9955	2295,9955	Итого	2295,9955	2295,9955

ТП 2.11 Операция промывка, выход 0,98

На промывку необходимо взять двойное количество спирта, отсюда количество толуола необходимое на промывку = $34,2622 \times 2 = 68,5244$ кг.

$$\text{Масса спирта} = 68,5244 - 67,1539 = 1,3705 \text{ кг}$$

$$m(K) = 34,2622 \times 0,98 = 33,5770 \text{ кг}$$

Потери К = $34,2622 - 33,5770 = 0,6852$ кг

Влажность осадка 10%, отсюда

33,5770 - 90%

X - 100%

X = 37,3078 кг

Количество спирта в осадке = $37,3078 - 33,5770 = 3,7308$ кг

Количество спирта в фильтрате = $67,1539 - 3,7308 = 63,4231$ кг

Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Материальный баланс операции «Промывка»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К Толуол Б) Сырье: Спирт	38,0691	34,2622 3,8069	А) технич. п/п-, в том числе: К Спирт Б) Отходы: Фильтрат Спирт Толуол В) Потери К Спирт	37,3078 67,23 2,0557	33,5770 3,7308 63,4231 3,8069 0,6852 1,3705
Итого	106,5935	106,5935	Итого	106,5935	106,5935

ТП 2.12 Операция сушка, выход 0,98

m (К) = $33,5770 \times 0,98 = 32,9055$ кг

Потери К = $33,5770 - 32,9055 = 0,6715$ кг

Влажность осадка 0,05%, отсюда

32,9055 - 95,95%

X - 100%

$X = 32,9220$ кг

Количество спирта в осадке = $32,9220 - 32,9055 = 0,0165$ кг.

Втор. пар = $3,7308 - 0,0165 = 3,7143$ кг

Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Материальный баланс операции «Сушка»

Загружено			Получено		
Наименование веществ	Масса, кг		Наименование веществ	Масса, кг	
	В техн. форме, кг	В 100% исч., кг		В техн. форме, кг	В 100% исч., кг
А) Технич. п/п, в том числе: К Спирт	37,3078	33,5770 3,7308	А) технич. п/п-, в том числе: К Спирт Б) Отходы: Спирт Втор. пар Б) Потери: К	32,9220 3,7143 0,6715	32,9055 0,0165 3,7143
Итого	37,3078	37,3078	Итого	37,3078	37,3078