**Задание: Рассчитать материальные потоки операции первой стадии производства препарата армина (mA=180 кг)**

**Р**ешение должно быть проведено согласно нижеуказанному плану. Пример прилагается.

**ПЛАН:**

1. Дать характеристику объекту исследования
2. Пользуясь литературой представить химическую схему синтеза

3. Пользуясь литературой представить регламент синтеза

1. Пользуясь литературой представить характеристику используемых веществ
2. Составить технологическую схему стадии синтеза
3. Рассчитать материальный баланс операции

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Медпресс Инфо, 2007. - 472 с.

2. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 845 с.

3. Евстигнеева Р.П. Тонкий органический синтез. - М.: Химия, 1991. -184с.

4. Кивмаи Г.Я., Рудзит Э.Я., Яковлев В.П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов. - М., 1982. - 683 с.

5. Кнунянц И.Л. Химическая энциклопедия в 5-ти томах. - М.: «Большая Российская Энциклопедия», 1992. - 584 с.

6. Майофис Л.С. Технология химико-фармацевтических препаратов. Ленинградское отделение МЕДГИЗ, 1968. - 540 с.

7. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. - 14-е изд., перераб. испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. - 608 с.

9. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник). - М: «Медицина», 1971. - 258 с.

10. Справочник химика под ред. Б.И. Никольского, 2-е изд., - М.: «Химия», 1964. - 435 с.

11. Яхонтов В.А. Технология химико-фармацевтических препаратов, -М.: «Химия», 1961. - 269 с.

 Рассмотрим расчет материальных потоков на примере сульфамонометоксина.

* 1. **Характеристика объекта исследования**

В этом разделе приводится характеристика объекта исследования с указанием структурной формулы, описанием фармакологической принадлежности и физико-химических свойств, спектром применения данного препарата.

***Пример:***

Сульфамонометоксин

4- (п-Аминобензолсульфамидо) -6-метоксипиримидин:



С11Н12N4O3S

Мол. масса 280,29

Основные синонимы: дайметон и др.

Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха, очень мало растворим в воде, мало – в спирте и ацетоне, легко – в разбавленных минеральных кислотах и в водных растворах едких и углекислых щелочей; т. пл. 203-2080C (в интервале 20C); ФС 42-1178-78 [9].

Сульфамонометоксин — антимикробный препарат широкого спектра действия, активный при бактериальных инфекциях, вызванных стрептококком, стафилококком, кишечной палочкой, дизентерийной палочкой, палочкой Фридлендера. Относится к группе длительно действующих сульфаниламидов. Быстро всасывается, проникает через гематоэнцефалический барьер. Относительно малотоксичен.

Применяется сульфамонометоксин при инфекциях дыхательных путей, гнойных заболеваниях уха, горла, носа, дизентерии, энтероколитах, инфекциях желчевыводящих и мочевыводящих путей, гнойничковых заболеваниях кожи, раневой инфекции, генерализованной менингококковой инфекции, гнойных менингитах, гонорее, для профилактики гнойных бактериальных инфекций в послеоперационном периоде. Высшая разовая и суточная дозы 2 г.

**1.2. Химическая схема синтеза**

Метод синтеза сульфамонометоксина разработан во ВНИХФИ по схеме:



Малоновый эфир (I) обработкой аммиачной водой переводят в малондиамид (II), который путем конденсации с формамидом в присутствии метилата натрия с последующей обработкой соляной кислотой превращают в 4,6-диоксипиримидин (III). (Использование в реакции с II этилформиата или ортомуравьиного эфира дало худшие результаты. Замену оксигрупп в III на хлор осуществляют с хлорокисью фосфора в присутствии диметиланилина, добавка которого ускоряет процесс. Полученный 4,6-дихлорпиримидин (IV) путем аммонолиза превращают в 4-амино-6-хлорпиримидин (V), который кипячением с метанольным раствором едкого натра переводят в 4-амино-6-метоксипиримидин (VI). Взаимодействием VI с п-фенилуретилансульфохлоридом (VII) в среде пиридина синтезируют 4-карбометоксисульфаниламидо-6-метоксипиримидин (VIII), который подвергают щелочному гидролизу с последующим выделением 4-(п-аминобензолсульфамидо)-6-метоксипиримидина (сульфамонометоксина) (IХ) из его натриевой соли соляной кислотой .

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

***Пример:***

1) Аминирование

CH2(COOC2H5)2 + 2NH3 = CH2(CONH2)2 + 2С2Н5ОН

*Малоновый эфир (А) Малондиамид (В)*

2) Конденсация

CH2(CONH2)2 + НСОNH2 + CH3ONa = + NH3 + CH3OH + NaOH

*Малондиамид (В)*

 *4,6-Диоксипиримидин (С)*

3) Хлорирование



 + POCl3 + H2O = + H3PO4 + HCl

*4,6-Диоксипиримидин (С) 4,6-Дихлорпиримидин (D)*

4) Аммонолиз

 + NH3 = + HCl

*4,6-Дихлорпиримидин (D) 4-Амино-6-хлорпиримидин (Е)*

5) Оксиметилирование

 + CH3OH + NaOH = + NaCl + H2O

*4-Амино-6-хлорпиримидин (Е) 4-Амино-6-метоксипиримидин (F)*

6) Конденсация

 + =

*4-Амино-6-метоксипиримидин (F)*

= + HCl

*4-Карбометоксисульфаниламидо-6-метоксипиримидин (G)*

7) Щелочной гидролиз

+ NaOH + HCl =

*4-Карбометоксисульфаниламидо-6-метоксипиримидин (G)*



= + CH3COH + CO2 + NaCl

 *Сульфамонометоксин (R)*

**1.3. Регламент синтеза**

**Малондиамид (II).** К 1,9 л 25% водного раствора аммиака, охлажденным до 8-10 ºС, приливают 800 г I; массу перемешивают 2 ч при 8-15 ºС (уменьшение концентрации аммиака или повышение температуры до 26-30 ºС приводит к снижению выхода II на 10-15%). Дают выдержку без перемешивания 3 ч при 8-12 ºС и 1 ч с перемешиванием при 0-(+3 ºС). Осадок II отделяют, промывают 200 мл охлажденного до 0-3 ºС этилового спирта, сушат при 65-70 ºС. Получают 380 г II. Метанольные растворы упаривают до объема 300 мл, охлаждают 1 ч при 0-(+5 ºС). Осадок II отфильтровывают, промывают 2 раза по 15 мл охлажденного до 0 ºС этилового спирта, сушат при 65-70 ºС. Общий выход II 421 г (84%).

**4,6-Диоксипиримидин (III).** Смесь 1,955 кг 19% раствора метилата натрия в метаноле, 220 г II и 234 г формамида в течение 2 ч постепенно при перемешивании нагревают до кипения и кипятят 2 ч. Охлаждают до 10-15 ºС, прибавляют 1,14 л воды и полученный раствор подкисляют конц. соляной кислотой до рН 2,8-3,1. Дают выдержку 1 ч при 5-10 ºС с перемешиванием. Осадок отделяют, промывают 3 раза по 200 мл воды и сушат при 60-70 ºС. Получают 182 г III с содержанием основного вещества 95%. Выход 72%, считая на II.

**4,6-Дихлорпиримидин (IV).** К 2,21 кг III 6,44 л хлорокиси фосфора постепенно в течение 30 мин при перемешивании и температуре не выше 35 ºС приливают 1,28 л диметиланилина. Затем массу постепенно в течение 1,5-2 ч нагревают до кипения, кипятят 3,5 ч, охлаждают до 20-25 ºС и в течение 2,5 ч при перемешивании выливают в охлажденные до 10 ºС 38 л воды. Перемешивание продолжают без охлаждения еще 1 ч; при этом температура массы повышается до 19-21 ºС. Осадок IV отфильтровывают, промывают 2 раза по 1 л воды. Из водного фильтрата дихлорэтаном (2 раза по 3 л) дополнительно экстрагируют IV, который объединяют с отфильтрованным продуктом (IV легко возгоняется, поэтому отгонку дихлорэтана ведут при температуре не выше 60 ºС). Общий выход IV 2,094 кг (75%).

**4-Амино-6-хлорпиримидин (V).** Смесь 510 мл водного аммиака и 216 г IV нагревают в закрытой системе 1 ч до 50 ºС и 4,5 ч при 50-60 ºС (давление 1-2 атм), охлаждают до 20 ºС. Контролируют методом ТСХ содержание в реакционной массе IV (должно быть менее 0,5%), охлаждают до 8-12 ºС и дают выдержку 1 ч. Осадок V отфильтровывают, высушивают при 65-70 ºС. Выход V 116 г (83%).

**4-Амино-6-метоксипиримидин (VI).** К раствору 513 г едкого натра в 6,21 л метанола прибавляют 1,161 кг V. Массу кипятят 7 ч, охлаждают до 20 ºС, контролируют методом ТСХ отсутствие V, отгоняют 5,16 л метанола. К остатку приливают 2,61 л воды и отгоняют водный метанол до температуры в парах 98-100 ºС. Массу охлаждают до 0-3 ºС с перемешиванием, дают выдержку 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 1,3 л охлажденной до 1-3 ºС воды (VI достаточно хорошо растворим в воде, поэтому полностью отмывать едкий натр и хлористый аммоний нецелесообразно). Слабощелочная реакция (рН 8) не является препятствием для проведения следующей стадии; сушат при 60-70 ºС. Выход 847 г (80%).

**4-Карбометоксисульфаниламидо-6-метоксипиримидин (VIII).** К смеси 4,4 л пиридина и 1,103 кг VI при 18-20 ºС (охлаждение) прибавляют порциями в течение 30-35 мин 2,512 кг перекристаллизованного из дихлорэтана VII (содержание влаги во всех продуктах не должно превышать 0,1%). Массу перемешивают 2 ч при 18-20 ºС. При этом происходит образование 4,4-ди-(карбометоксисульфаниламидо)-6-метоксипиримидина, затем постепенно нагревают до 55 ºС и дают выдержку 2 ч при перемешивании и температуре 55-60 ºС [4,4-ди-(карбометоксисульфаниламидо)-6-метоксипиримидин реагирует с оставшимся VI, превращаясь в VIII]. Охлаждают до 20 ºС и выливают в 5,1 л воды, после чего постепенно в течение 2 ч при 18-23 ºС добавляют 14,8 л 10% соляной кислоты до рН 2,8-3,1. Осадок VIII отфильтровывают, промывают 3 раза по 1,5 л воды и сушат при 65-70 ºС. Выход 3,227 кг (93%). Технический продукт с содержанием основного вещества 84,9% без дополнительной очистки используют на следующей стадии.

**4-(п-Аминобензолсульфамидо)-6-метоксипиримидин (сульфамонометоксин) (IХ).** К смеси 23,9 л воды и 1,606 л 44% раствора едкого натра прибавляют 3,227 кг VIII. Массу нагревают 1 ч при 88-90 ºС. Контролируют конец реакции по полному растворению отобранной пробы в избытке разбавленной соляной кислоты, после чего охлаждают до 50-60 ºС, присыпают 274 г угля, перемешивают 30 мин при 50-60 ºС и фильтруют. К фильтрату при 60-70 ºС постепенно (вспенивание за счет выделения СО2!) приливают 10% соляную кислоту до рН 5,3-6, охлаждают до 20 ºС (выдержка 30 мин при перемешивании). Осадок отделяют, промывают водой 3 раза по 1 л, растворяют в смеси 18,93 л воды и 3,118 л 10% раствора едкого натра, осветляют 218 г угля при 50-60 ºС (30 мин), фильтруют. К фильтрату при 50-60 ºС приливают 10% соляную кислоту до рН 5,3-6,0. Суспензию охлаждают до 20 ºС (выдержка 30 мин при перемешивании). Осадок отделяют, промывают 80 л дистиллированной воды, высушивают при 70-75 ºС. Выход 1,939 кг (85,5%).

**1.4. Характеристика используемых веществ**

В этом пункте приводятся характеристики **всех** используемых в синтезе веществ. Оформляется в виде таблицы.

***Пример:***

Таблица 1

Характеристика используемых веществ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Вещество* | *Формула* | *Молекулярная масса, г/моль* | *Температура кипения, ºС* | *Температура плавления, ºС* | *Плотность, г/см3* | *Растворимость* |
| Аммиак | NH3 | 17,03 | -33,5; -33,35 | -77,8 | 0,771 г/л | 52,6 г на 100 г холодной воды, 18,4 г на 100 г горячей воды |

 **1.5. Технологическая схема стадии**

Разработка технологической схемы процесса является сложной технологической задачей. Экономическая эффективность и безопасность производства в значительной степени определяются качеством аппаратурно-технологической схемы.

Технологическая схема производства (по ОСТ 64-002-86) должна наглядно (т. е. графически, в виде блок-схемы) отображать последовательность выполнения работ в производстве с подразделением их по стадиям и операциям технологического процесса, указанием основных материальных коммуникаций (поступление сырья, химика­тов, получение промежуточных продуктов) и мест образова­ния отходов, сточных вод, выбросов в атмосферу, систем очи­стки и утилизации.

Технологическая операция изображается отдельно с указа­нием принадлежности к определенной стадии.

Каждая стадия и операция должны характеризоваться наименованием и соответствующим индексом, состоящим из условного обозначения и порядкового номера. Нумерация стадий осуществляется в порядке их выполнения по ходу тех­нологического процесса, начиная с поступления и подготовки сырья и кончая отгрузкой готового продукта.

В технологической схеме используются следующие обозначения стадий:

* BP — стадии вспомогательных работ;
* ТП — стадии основного технологического процесса;
* ПО — стадии переработки используемых отходов;
* ОБО — стадии обезвреживания отходов;
* ОБВ — стадии обезвреживания технологических и вен­тиляционных выбросов в атмосферу;

— У МО — стадии упаковки, маркировки, отгрузки гото­вой продукции.

Технологическая схема составляется на основе технологического регламента.

***Пример:***



В конце изложения технологического процесса по каждой стадии указывают выход целевого и побочных продуктов, а также возможные отклонения от нормального хода технологического процесса, приводящие к браку продукции, меры предупреждения таких отклонений, их ликвидации и способы переработки или использования забракованной продукции.

Степень превращения характеризует эффективность проведения процесса с точки зрения исполь­зования исходного сырья. Если процесс не осложнен побоч­ными реакциями, то степень превращения сырья однозначно характеризует количество образовавшегося целевого про­дукта. Однако в технологии продуктов тонкого органическо­го синтеза, в частности, в химической технологии БАВ, таких несложных процессов почти нег. Сырье превращается не только в целевой, но и в побочные продукты. Поэтому поль­зуются еще одним критерием эффективности процесса — выходом продукта.

Выход продукта — это отношение реально полученного количества целевого продукта к максимально возможному его количеству, которое могло бы быть получено при полном превращении основного реагента в целевой продукт в соответствии со стехиометрическим уравнением химической реакции.

Исходя из технологического регламента рассчитываем выходы по всем стадиям.

Если технологический процесс представлен несколькими стадиями (химическими, физическими) то общий выход процесса рассчитывается как произведение всех выходов по стадиям

Ŋ общ =ŋ1\*ŋ2\*ŋ3\*…..ŋn

***Пример:***

Исходя из регламента на стадии получения малондиамида выход составляет 84%. Следовательно можно рассчитать выходы по вспомогательным стадиям (аминированию, фильтрации с промывкой, сушке, упариванию, фильтрации с промывкой, сушке) – см.технологическую схему.

0.804=0.93\*0.97\*0.99\*0.98\*0.97\*0.99

Результат заносим в технологическую схему. Аналогично рассчитываем для остальных стадий.

1.6. **Расчёт материального баланса операции при массе малонового эфира 257 кг.**

Исходя из составленной технологической схемы, регламанта и стадии химической реакции, рассчитываем материальный баланс стадии.

***Пример:***

Необходимо рассчитать материальный баланс стадии получения малонилдиамида (стадия аминирования). Выход по данной стадии 93% (см. технологическую схему).

Выход продукта характеризует получен­ный результат как долю от теоретически максимально воз­можного. При этом мы ничего не знаем о том, что произошло с той долей сырья, которая ire превратилась в целевой про­дукт. С другой стороны, степень превращения характеризует убыль исходных веществ**,** но нечего не говорит о том, во что они превратились.

Количественную оценку целевой реакции по сравнению с побочными дает ***селективность.*** *Селективность характеризует степень совершенства химического процесса. При отсутствии побоч­ных реакций селективность равна 1.*

Таким образом имеем при выходе 0.93 селективность данной реакции S=1=0.93. Это дает возможность рассчитать долю вещества вступившего в реакцию mреакционное (m(А)).

m(А)=mA\*0.93

m(A)=257\*0.93=239.01

mизбытка А= 257-239.01=17.99

CH2(COOC2H5)2 + 2NH3 = CH2(CONH2)2 + 2С2Н5ОН

*Малоновый эфир (А) Малондиамид (В)*

 239.01 х1 х2 х3

А + 2NH3 = В + 2С2Н5ОН

 160 2\*17 102 2\*46

 **194=194**

m (NH3 ) = x1 = 34\*239.01/ 160 =50,790

Согласно регламенту аммиак берется для проведения реакции в виде 25% раствора, поэтому необходимо рассчитать количество водного раствора аммиака.

m(водн.раст )= 50,790/0.25 =203,16 кг, а в них m(NH3 ) =50,790 кг

 m(вода) = 152,37кг

m(B) =x2= 102\*239.01/160=152,369 кг

m(С2Н5ОН)=x3 = 92\*239,01/160=137,431 кг

По результатам расчета составляем таблицу материального баланса операции аминирования.

Таблица 1

Материальный баланс операции аминирования

|  |  |
| --- | --- |
| Загружено | Получено |
| Наименованиевеществ | Масса | Наименованиевеществ | Масса |
| техн. | в 100% | техн. | в 100% |
| А) Техн. полупрод.,в том числеАБ) Сырьё, в том числе1) амииака в немаммиаквода | 257203,16 | 25750,790152,37 | А) Техн. полупрод.,в том числеВЭтиловый спиртБ) ОтходыИзб.Авода | 289,80170,36 | 152,369137,43117,99152,37 |
| Итого: | 460,16 | 460,16 | Итого: | 460,16 | 460,16 |