

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480002147.9

[51] Int. Cl.

C07C 317/44 (2006.01)

C07C 315/02 (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01)

C07C 319/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 100516035C

[22] 申请日 2004.1.8

[21] 申请号 200480002147.9

[30] 优先权

[32] 2003.1.13 [33] EP [31] 03290082.1

[86] 国际申请 PCT/IB2004/000002 2004.1.8

[87] 国际公布 WO2004/063149 英 2004.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.13

[73] 专利权人 塞弗伦法国公司

地址 法国迈松阿尔福

[72] 发明人 S·罗斯 D·克雷恩

[56] 参考文献

US4964893A 1990.10.23

US5571825A 1996.11.5

审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯的方法

[57] 摘要

制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯 (MDM-SA) 的方法包括如下步骤: (i) 将二苯基甲醇转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯; 和 (ii) 通过氧化把二苯基甲基硫代乙酸甲酯转化为 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

1. 用于制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯的方法，其包括以下步骤：

(i) 将二苯基甲醇转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯；和

(ii) 把二苯基甲基硫代乙酸甲酯转化为 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯，

其中步骤 (i) 包括以下步骤：

a1) 在适当的溶剂中将二苯基甲醇转化为二苯基甲醇羧酸酯；

b1) 将二苯基甲醇羧酸酯转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述步骤 (a1) 包括使二苯基甲醇和酸酐在无机酸的存在下、在适当的溶剂中反应。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中溶剂是非质子溶剂。

4. 根据权利要求 3 的方法，其中所述非质子溶剂选自氯化溶剂、芳族溶剂、烃溶剂和醚溶剂。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中所述非质子溶剂选自氯化溶剂。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中所述溶剂是二氯甲烷。

7. 根据权利要求 2 - 6 中任何一项的方法，其中所述酸酐选自乙酸酐、丙酸酐和丁酸酐。

8. 根据权利要求 7 的方法，其中所述酸酐是乙酸酐。

9. 根据权利要求 2 - 8 中任何一项的方法，其中所述无机酸选自盐酸、丁酸、0-磷酸和硫酸。

10. 根据权利要求 9 的方法，其中所述无机酸是硫酸。

11. 根据权利要求 2 - 10 任何一项的方法，其中无机酸的用量为相对于二苯基甲醇来说 0.02 - 0.3 摩尔当量。

12. 根据权利要求 2 - 11 任何一项的方法，其中步骤 a1 中的反应温度为 -5°C 到 +5°C 之间。

13. 根据权利要求 1 - 12 的方法，其中步骤 b1) 包括使步骤 a1 中得到的溶液与硫基乙醇酸甲酯接触。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中步骤 b1) 中使用的接触时间为 2-3 小时之间。

15. 根据权利要求 13-14 的方法, 其中步骤 b1) 中使用的接触温度为 15-25℃之间。

5 16. 根据前述权利要求任一项的方法, 其中步骤 ii) 在存在氧化剂情况下进行。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其中氧化剂选自过硫酸氢钾、高锰酸钾、过碳酸钠和过氧化物。

10 18. 根据权利要求 16 的方法, 其中氧化剂选自过氧化氢、叔丁基氢过氧化物和间-氯过氧苯甲酸。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述氧化剂是过氧化氢。

20. 根据权利要求 19 的方法, 其中所述过氧化氢以 35 重量%的水溶液形式加入。

15 21. 根据前述权利要求任何一项的方法, 其中步骤 (ii) 中的反应温度是 28-37℃之间。

22. 根据权利要求 3-21 中任一项的方法, 其中在步骤 (ii) 中加入额外量的无机酸。

23. 根据权利要求 22 的方法, 其中步骤 (ii) 中的接触时间为 10-13 小时之间。

20 24. 根据前述权利要求任何一项的方法, 其包括另外的步骤 iii), 回收所得到的 2-二苯基甲基亚硫酸基乙酸甲酯。

25. 根据权利要求 24 的方法, 其中步骤 (iii) 包括将溶剂蒸馏至干。

25 26. 根据权利要求 24-25 任何一项的方法, 其中步骤 (iii) 包括直接结晶的步骤。

27. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述结晶溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、醋酸异丙酯和甲苯。

28. 根据权利要求 27 的方法, 其中所述结晶溶剂是醋酸异丙酯。

29. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法包括以下步骤:

i) a1) 通过使二苯基甲醇和酸酐在无机酸存在下、在适当的非质子溶剂中反应把二苯基甲醇转化为二苯甲基羧酸酯；

b1) 通过使上述溶液与硫代甘醇酸甲酯接触而将二苯甲基羧酸酯转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯；

ii) 通过使上述溶液与氧化剂接触而把二苯基甲基硫代乙酸酯转化为 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯；和任选

iii) 回收所得到的 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

30. 根据前述权利要求 29 的方法，其中三个连续步骤在相同的反应器中进行，同时不需分离中间体化合物。

31. 用于制备 2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酰胺的方法，其包括根据权利要求 1-30 任一项制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯的方法

本发明涉及一种新颖的用于制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯 (MDMSA) 的方法。

MDMSA 被公开作为合成 modafinil, 亦称 2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酰胺, 的中间体。Modafinil, 一种具有促醒活性的合成乙酰胺, 可用于治疗嗜眠症以及其他病症。

现在, 本发明人发现了一种新的适合于大规模合成 MDMSA 的路线。

有利的是, 可以通过两步或三步得到 MDMSA, 每一步都具有高产率的特征。

在有利的实施方案中, 这些步骤可以在相同的反应器和相同的溶剂中进行, 不需要分离中间体化合物。

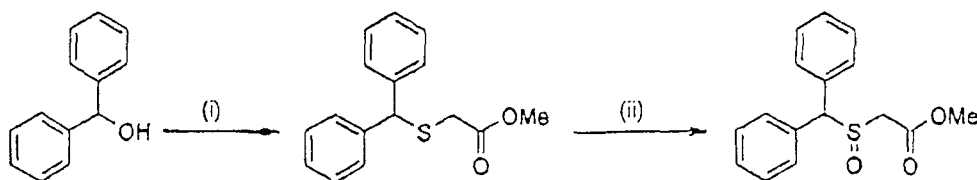
本发明的目的在于提供一种经济而有效的制备 MDMSA 的方法。

这些目的以及其他目的可以通过以下所述的发明实现, 即, 本发明涉及一种用于制备 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯的方法, 其包括以下步骤:

(i) 将二苯基甲醇转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯; 和

(ii) 通过氧化把二苯基甲基硫代乙酸甲酯转化为 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

流程图 1 概括地举例说明了该方法中使用的的步骤:



二苯基甲醇 二苯基甲基硫代乙酸甲酯 (MDMTA) 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯 (MDMSA)

流程图 1

该方法中使用的步骤(i)和(ii)的反应在适当的本技术领域专业人员可以很容易选择的溶剂中进行,应当理解,适当的溶剂表示在所考虑的反应温度下,对起始反应物、中间体或产物不具有反应活性的溶剂,对于反应温度来说,可以从溶剂的凝固点一直变化到溶剂的沸点。

给定的反应可以在溶剂或若干溶剂的混合物中进行,所述溶剂一般要根据所考察的反应类型和反应介质的顺序处理来选择。

在优选实施方案中,所述溶剂是非质子溶剂。

可以适合于本发明方法溶剂是,例举但不限于非质子溶剂,尤其可以提及的是氯化溶剂,芳族溶剂,烃溶剂和醚溶剂。

在氯化溶剂当中,尤其可以提及氯仿、二氯甲烷或氯苯。

在适当的芳族溶剂当中,可以提及,例如,苯、甲苯和氯苯。

作为适当的烃溶剂的实例,可以提及环己烷、戊烷和己烷。

诸如乙醚、四氢呋喃和二噁烷的溶剂可用作醚溶剂。

步骤(i)和(ii)可以独立地、特别是在不同的溶剂中进行,其中每一中间体都被独立地分离出来。

在有利的实施方案中,这些反应步骤在相同的反应器中进行,并且无需分离任何中间体。

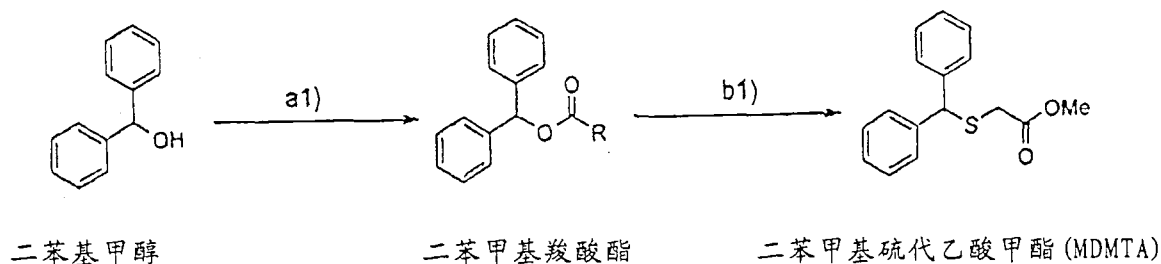
步骤 i)

在优选实施方案中,二苯基甲醇到二苯基甲基硫代乙酸甲酯的转化包括两步:

a1) 把二苯基甲醇转化为二苯基甲基羧酸酯; 和

b1) 将二苯基甲基羧酸酯转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯。

流程图 2 概括地举例说明了在该方法中使用的步骤 a1) 和 b1):



流程图 2

步骤 a1)

在一个优选实施方案中，步骤 a1) 包括使二苯基甲醇和酸酐在无机酸的存在下、在适当的溶剂，优选非质子溶剂中反应。

在本发明范围内，由于其有利的提取、低温蒸馏性能、其不燃性、其化学中和性及其在本方法环境中容易循环的特性，特别优选二氯甲烷。

通常，所述酸酐和所述非质子溶剂在约 20℃ 的温度被同时负载到反应器中。

为了本说明书的目的，酸酐表示一元羧酸的对称酸酐，混合酸酐，或者多羧酸的环酸酐。

根据本发明，对于可以适用于步骤 a1) 的酸酐的实例，尤其可以提及乙酸酐、丁酸酐和丙酸酐，特别优选乙酸酐。

优选的反应条件是，提供在非质子溶剂中相对于二苯基甲醇来说使用等摩尔量酸酐的那些条件。

但是，优选在酸酐轻微过量的条件下进行该方法。过量太多实际上可能会导致在该方法的后续步骤中形成副产物，而过分少量而能够减慢步骤 (ii) 中进行的氧化反应的动力学。因此，酸酐的摩尔比优选在 1 和 1.2 之间变化，更好是在 1 和 1.1 之间，有利的是 1.05，这相当于可以实现纯净合成的最佳酸酐摩尔比。

优选，该方法在溶剂量为 1.5-5 体积，最好在约 2 体积的溶剂存在下进行。在这些条件下，稀释会导致促进形成羧酸酯。

根据同样优选的步骤 a) 的另一方案，使用的无机酸选自盐酸、氢溴酸、0-磷酸和硫酸，特别优选硫酸，尤其是 96% 的水溶液形式。

优选，该方法在相对于二苯基甲醇来说 0.02 - 0.3 摩尔当量范围的无机酸，更好的是在 0.05 - 0.15 当量无机酸的存在下进行。

作为安全预防措施，无机酸通常在约 0℃ 的温度下引入以便控制反应的放热性。

然后，在充分的允许有足够快速反应动力学，但不过高，以便避免形成副产物如二苯甲基醚的温度下送入二苯基甲醇。特别优选在 -5

℃到+5℃之间的温度进行该方法，甚至更优选-2℃到+2℃之间，引入时间范围为45分钟到2小时，优选在约1小时内。这一引入时间实际上使得可以控制反应的放热性并限制形成副产物。

二苯基甲醇通常在此温度下保持足够的接触时间，以取得完全反应，但温度不能太高以免二苯甲基羧酸酯降解。为了本发明的目的，表述"完全反应"应理解为意指反应的进行使得生成衍生产物时转化率大于99.2%，优选大于99.5%。一般说来，在接触时间为2小时之后实现完全反应。

获得的二苯甲基羧酸酯可以不经中间体的分离而立即用于下一步。

步骤a1)也可以通过任何其他适当的方法实现。

作为一个例子，步骤a1)可以通过使二苯基甲醇与羧酸反应实现，比如：

2-甲基丁酸与以下所述物质的组合：

SOCl_2 ，吡啶，在苯中；或

H_2SO_4 ，在二氯甲烷中；或

TsOH ，在苯中，

这些内容可参见：Fujita S.等，Bull. Chem. Soc. Jpn, 1972, 45: 2571-2574;

或乙酸与碘化钾的组合，参见 Strazzoli P.等，Recl. Trav. Chim., The Netherlands, 1991; 1: 5-12。

例如，步骤a1)也可以通过使羧酸盐，比如乙酸钠盐反应实现，参见 Herzig S., Justus Liebigs, Ann. Chem.; 1921; 422: 330。

例如，步骤a1)还可以通过使二苯基甲醇与羧酸氯化物，如乙酰氯在三乙胺的存在下反应实现，参见 Roizel B.等，Chem. Commun., 2000, 16: 1507-1508。

例如，步骤a1)还可以通过使二苯基甲醇与乙酸乙酯在 $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ 的存在下反应实现 (Schnurrenberger P.等，Helv. Chim. Acta, 1982, 65(4): 1197-1201); 或高氯酸铁(III) (ITP)的存在下反应 (Kumar

B. 等, Indian J. Chem. Sect. B, 1993, 32 (2): 292-293); 或在 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, SiO_2 的存在下反应 (Parmar 等, Synth. Commun., 1999, 29 (1): 139-144)。

步骤 b1)

步骤 b1) 可以通过任何适当的方法进行。

在优选实施方案中, 步骤 b1) 包括使在步骤 a1) 中得到的溶液与硫基乙醇酸甲酯接触。

硫基乙醇酸甲酯通常在约 10 分钟内在 0°C 引入, 引入时对温度不进行限制 (然后其可以增加至约 9°C)。然后把反应介质加热到足够高的温度下以推动反应动力学, 但是不应太高以便避免形成副产物。

通常, 该方法在 15°C - 25°C 的温度之间进行, 优选 18°C - 22°C 之间, 并且在此温度下保持接触足够的时间以取得完全反应, 形成极少的副产物, 所述时间通常是 2-3 小时, 优选 2 小时。

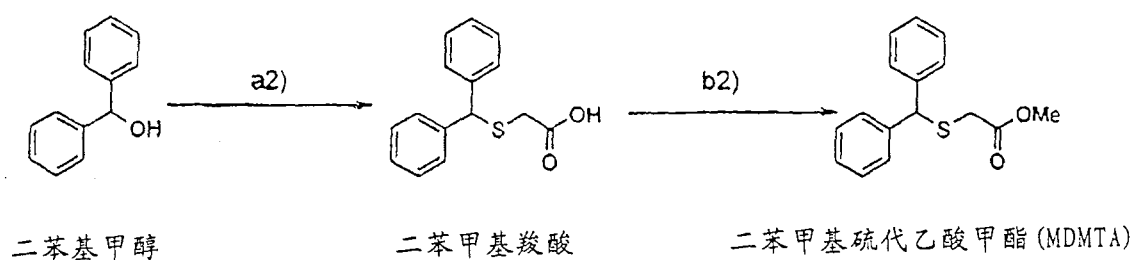
二苯基硫代乙酸甲酯可以不经中间体分离就用于步骤 (ii)。

在另一个优选实施方案中, 步骤 i) 包括以下两个步骤:

a2) 把二苯基甲醇转化为二苯基羧酸;

b2) 将二苯基羧酸转化为二苯基硫代乙酸甲酯。

该方法由流程图 3 举例说明:



流程图 3

步骤 a2)

步骤 a2) 可以根据任何适当的方法, 特别是根据以下文献中公开的方法实现: Dahlbom O., Acta Chem. Scand., 1948, 2: 856-858;

Carceller E. 等, J. Med. Chem., 1993; 36: 2984-2997; Lisac S. 等, J. Organomet. Chem., 1996, 507: 215-220; Okarvi S. 等, J. Labelled Compd. Radiopharm, 1997, 39: 853-874; Patent Thomae GmbH DE 2812542, 1979, Chem. Abstract, 1980; 92; 198165; Iskander, Y. 等, J. Chem. Soc., 1961, 2397-2402.

在特定的实施方案中, 步骤 a2) 是通过使二苯基甲醇与硫代乙酸在有机或无机酸的存在下反应实现的。

优选, 溶剂是质子溶剂, 更优选羧酸, 特别是乙酸。

无机或有机酸优选选自盐酸, POCl_3 , 三氟乙酸, 氢溴酸, 0-磷酸, 硫酸, 特别优选 POCl_3 和三氟乙酸。

优选, 反应在室温进行。

步骤 b2)

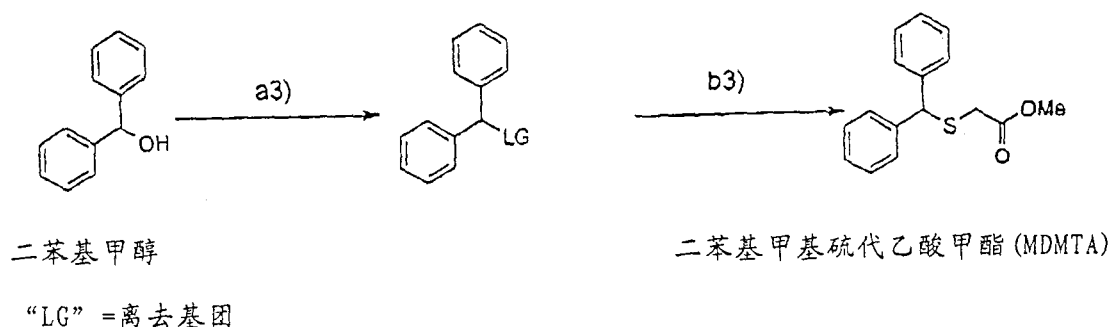
步骤 b2) 的酯化反应可以通过本技术领域专业人员公知的任何方法实现。

在另一个特定的实施方案中, 步骤 (i) 包括以下两个步骤:

a3) 把二苯基甲醇的羟基转化为离去基团;

b3) 把得到的产物转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯。

该方法通过流程图 4 来说明:



流程图 4

步骤 a3)

步骤 a3) 中的离去基团意思指可以很容易地通过通过亲核反应物

脱除的任何基团。离去基团可以选自卤素，如氯-和溴-基团，或磺酰基如甲基磺酰基或对-甲苯磺酰基。

步骤 a3) 可以通过本技术领域专业人员公知的任何方法实现。

例如，可以通过使二苯基甲醇与亚硫酸氯或亚硫酸溴反应而将二苯基甲醇的羟基转化为氯或溴基团。

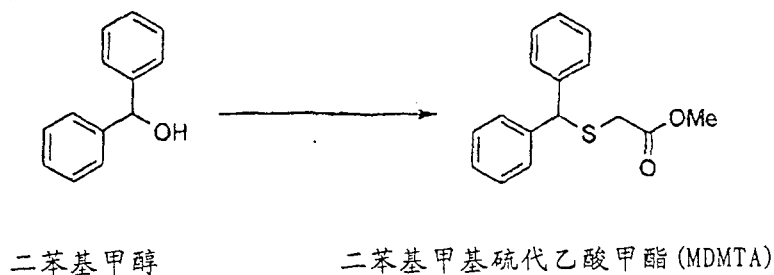
例如，可以通过使二苯基甲醇分别与甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯反应而将二苯基甲醇的羟基转化为甲磺酸基或对甲苯磺酸基。

步骤 b3)

在优选实施方案中，步骤 b3) 是按照步骤 b1) 的条件进行的。

步骤 b3) 也可能通过任何其他适当的方法实现。

在另一个优选实施方案中，步骤 i) 包括使二苯基甲醇与硫代乙酸甲酯在金属催化剂的存在下在溶剂中反应，如流程图 5 所示：



流程图 5

优选，所述金属催化剂选自 ZnCl_2 ， ZnBr_2 ， ZnI_2 ，特别优选 ZnI_2 。

优选，溶剂选自非质子溶剂，更优选选自卤化溶剂，特别是氯化溶剂如二氯甲烷，二氯乙烷。

步骤 ii)

发明人现在已经确定了可以令人感兴趣地控制由二苯基甲基硫代乙酸甲酯向 2-二苯基甲基亚硫酸基乙酸甲酯进行转化的氧化条件，值得注意的是，能控制副产物的形成，产率和反应动力学。

对用于步骤(ii)的能够影响反应效率的各种参数可以进行优化，如引入的氧化剂的量，反应介质的稀释程度，反应温度，接触时间和反应介质的酸性。

因此，一般说来，氧化剂用量过分少将意味着反应不完全。相反，

过量过分多会促进形成二氧化的副产物，矾。

可以适合于本发明的氧化剂的实例中，尤其可以提到的是过硫酸氢钾，高锰酸钾、过碳酸钠，过氧化物如过氧化氢、叔丁基氢过氧化物和间-氯过氧苯甲酸，特别优选过氧化氢。

在优选实施方案中，步骤 ii) 在二氯甲烷中进行。

根据一个优选实施方案，用于步骤(ii)的氧化剂是过氧化氢，优选其为 35% 的水溶液。实际上，较低的滴定率会导致较高的稀释，这可能会降低反应的动力学。

尽管化学计量的氧化剂足矣，但优选在轻微过量的氧化剂存在下进行该方法，优选其摩尔比为 1-1.1 之间。

所述介质的酸性源于步骤(i)的操作条件。

反应温度可以影响所述氧化反应的动力学。因此，优选的是温度为 28°C-37°C 之间，因为考虑到所述介质的酸性，在这一温度范围内反应动力学会有显著增加。

优选，反应温度在 28°C-32°C 之间。实际上，温度使得可以对该方法进行最优的控制，尤其是反应终点，超过这一终点，过氧化将变得很显著。

为了获得纯净的和完全的反应，接触时间可以根据操作规模并且还根据进行步骤 b) 时反应介质中存在的无机酸，尤其是硫酸的量进行变化。

优选，当比例 $R_1 = \text{未氧化的衍生物} / (\text{单氧化的} + \text{二氧化的} + \text{未氧化的衍生物}) < 0.5\%$ 时，就认为步骤(ii)中的反应"完全"。

为了本说明书的目的，表述"纯净的"反应应理解为意味着，其中比例 $R_2 = \text{二氧化的衍生物} / (\text{单氧化的} + \text{二氧化的} + \text{未氧化的衍生物}) < 0.5\%$ 的反应。

为获得纯净和完全的反应，所需的接触时间可以用常规的分析技术来测定，其可以通过如 HPLC (高效液相层析)、IR (红外) 或 NMR (核磁共振) 来监测反应的进展。

一般说来，所必需并足以获得纯净和完全反应的接触时间是低于

35 小时，优选小于或等于 33 小时，这样就可以避免副产物如，尤其是二苯基甲基硫代乙酸的形成，并且大于 20 小时，优选大于或等于 25 小时。

当然，在所述的操作规模下调节用于实现完全反应所需的接触时间在本技术领域专业人员的能力范围之内。

然而，反应介质中无机酸量的增加可以显著降低氧化反应时间。

不希望受限于任何理论，一种可以解释这种出乎意外的效果的假设是，无机酸在用氧化剂进行氧化的机理中起到了催化剂的作用。例如，在硫酸的情况下，假设通过将氧直接转移到可氧化的物种上，或者间接地通过促进过乙酸的形成而在介质中形成 H_2SO_5 型反应中间体。

因此，根据本发明方法中步骤 (ii) 的优选方案，额外量的无机酸，优选 0.02 - 0.3 摩尔当量，更优选 0.05 - 0.15 摩尔当量加入到步骤 b1) 的反应介质中，通常是在引入氧化剂之前加入。然后，会观察反应动力学增加。

有利的是，在步骤 (ii) 中足以获得完全而纯净反应所需的接触时间显著降低，通常在 10-13 小时之间。

有利的是，分两部分引入无机酸，这样就可以降低步骤 a1) 和 b) 中反应介质的酸性，并因此限制副产物的形成。

步骤 (iii)

在另外的实施方案中，本发明的方法包括另外的步骤 iii)，回收得到的 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

在步骤 (iii) 中形成的 MDMSA 的分离可以根据本技术领域专业人员公知的任何常规方法进行。

优选，通过萃取分离 MDMSA。

然后，将有机相合并并减压浓缩，优选在 70℃ 的温度下。

根据一个特定的方案，将溶剂蒸干。

产物可以根据本技术领域专业人员公知的任何方法进行纯化，如重结晶或色谱法。

根据一个特定的实施方案,步骤(iii)可以包括MDMSA的直接结晶步骤。

为了本说明书的目的,表述"直接结晶"应理解为意指,通过加入适当的溶剂而使未结晶的产物结晶出来,所述溶剂优选选自,特别是,甲醇,乙醇,乙酸乙酯,醋酸异丙酯和甲苯,特别优选醋酸异丙酯。

在这里,在基本上脱除非质子溶剂后引入所述结晶溶剂。

有利的是,这种直接结晶使得能够在该方法残余物中立即纯化粗产物,因此无需分离步骤和较昂贵的后续再处理步骤。

在特别优选的实施方案中,所述方法包括以下步骤:

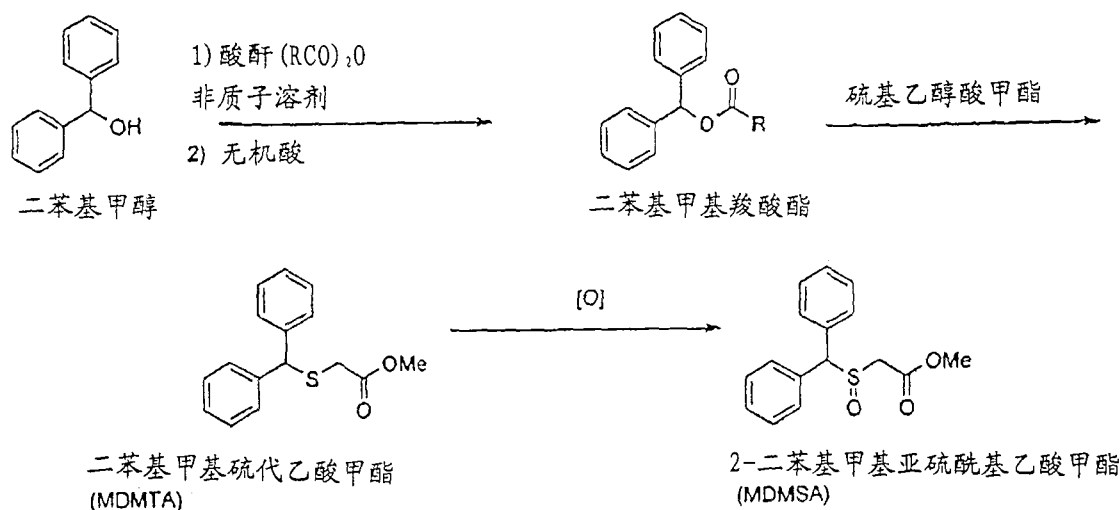
i) a1)通过使二苯基甲醇和酸酐在无机酸存在下、在适当的非质子溶剂中反应把二苯基甲醇转化为二苯基甲基羧酸酯;

b1)通过使上述溶液与硫代甘醇酸甲酯接触而将二苯基甲基羧酸酯转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯;

ii)通过使上述溶液与氧化剂接触而把二苯基甲基硫代乙酸酯转化为2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯;和任选

iii)回收所得到的2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

该实施方案通过流程图6给予说明:



流程图 6

有利的是,可以在三个连续步骤中得到 MDMSA, 每一步都具有高产率的特征。

此外,这样的三个步骤可以在相同的反应器和相同的溶剂中进行,

不需要分离中间体。

有利的是,依据这种方法限制并控制的不希望有的副产物的形成,从而有可能无需后续的再加工步骤。

最后,根据另一个有利的方面,本方法使得可以降低 MDMSA 的制造成本,尤其是因为其容易使用,且生产率高并具有可重复性。

本发明的目的还在于通过本发明的方法,特别是通过实施以下方法得到的 MDMSA:

i) a1)使二苯基甲醇和酸酐在无机酸的存在下、在适当的非质子溶剂中反应而将二苯基甲醇转化为二苯基甲基羧酸酯;

b1)通过使上述溶液与硫代甘醇酸甲酯接触而将二苯基甲基羧酸酯转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯;

ii)通过使上述溶液与氧化剂接触而把二苯基甲基硫代乙酸酯转化为 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯;和任选

iii)回收所得到的 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

本发明也涉及一种制备 modafinil 的方法,其包括如下步骤:

(i)将二苯基甲醇转化为二苯基甲基硫代乙酸甲酯;和

(ii)通过氧化把二苯基甲基硫代乙酸甲酯转化为 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯。

实施例

实施例 1. 在实验室规模上合成 MDMSA (0.5 升)

a) 二苯基乙酸酯

在 20℃ 下将 108.3 克 (1.05 摩尔; 1.05 当量) 乙酸酐稀释在 370 毫升二氯甲烷中。把得到的溶液冷却至 $0\pm 2^\circ\text{C}$, 之后在约 10 分钟的时间里引入 2.8 毫升 96% 的硫酸溶液。搅拌约 10 分钟后, 在 $0\pm 2^\circ\text{C}$ 下, 在 60 ± 15 分钟内, 分步引入 184.2 克 (1 摩尔, 1 当量) 二苯基甲醇。保持反应介质在此温度下接触 2 小时。

b) 二苯基甲基硫代乙酸甲酯 (MDMTA)

在 $0\pm 2^\circ\text{C}$ 下引入 108.3 克 (1.02 摩尔; 1.02 当量) 硫基乙醇酸甲酯,

然后把反应混合物加热到 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，并在此温度下保持接触 2 小时。

c) 2-二苯基甲基亚硫酸基乙酸甲酯 (MDMSA)

把反应介质加热到 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，加入 100.5 ± 0.5 克 35% 的过氧化氢溶液。通过 HPLC 监测氧化反应的进展。接触 25 小时后，反应完全 (R_1 和 $R_2 < 0.5\%$)。

d) MDMSA 的回收

搅拌 150 毫升蒸馏水。加入 25% 的氨水溶液以便使 pH 值=8。分离含水有机相，水相用 2×100 毫升二氯甲烷萃取。然后，将有机相合并并在 70°C 的温度下减压浓缩。得到的浓缩物结晶，研磨后形成白色粉末，收率 $98.0\pm 0.5\%$ 。

实施例 2 和 3. 在中试规模上合成 MDMSA (100 升)

实施例 2: 结晶的 MDMSA 的合成

a) 二苯甲基乙酸酯

在 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下制备乙酸酐 (8.73 公斤; 85.5 摩尔; 1.05 当量) 的二氯甲烷 (40 升) 溶液。然后在 100 转/分钟的搅拌下、 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、5-10 分钟内加入 96% 的硫酸溶液 (225 毫升; 4.1 摩尔; 0.05 当量)。然后，在 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，在 1.25 小时内引入二苯基甲醇 (15 公斤; 81.4 摩尔, 1 当量)。把反应混合物搅拌接触 2 小时。

b) 二苯基甲基硫代乙酸甲酯 (MDMTA)

在 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，在约 10 分钟内引入硫基乙醇酸甲酯 (8.81 公斤; 82.9 摩尔; 1.02 当量)。将反应混合物升到 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下，并在此温度下保持 2 小时的接触时间，同时伴以 100 转/分钟的搅拌。

c) 2-二苯基甲基亚硫酸基乙酸甲酯 (MDMSA)

然后，将反应混合物升到 30°C ，之后在搅拌 (100 转/分钟) 下，在约 5-10 分钟内引入硫酸 (450 毫升; 8.1 摩尔; 0.1 当量)。之后在 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，在 1 小时内引入 35% 的过氧化氢溶液 (8.19 公斤; 84.3 摩尔; 1.035 当量)。通过用 HPLC 监测反应而测定接触时间 (参看表 1)。

d) MDMSA 的回收

把混合物冷却到 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ，然后引入 20 升水。通过加入充分量的 NH_4OH 而将反应介质中和，使 pH 值大于 8 但小于 9 之后，分离水相和有机相，并用 10 升二氯甲烷对水相萃取两次。用 10 升水洗涤氯化相。

先在大气压下，然后在减压下蒸馏溶剂，夹套温度为 70°C 。当蒸馏结束时，加入醋酸异丙酯 (1.8 体积；42 升)，并将全体物质冷却到 -10°C 。在 45°C 的真空下除水并干燥之后，得到 MDMSA。

表 1: 通过试验 1 - 4 (步骤 (ii)) 中所述方法得到的 MDMSA 和中间产物的产率和质量

试验	二苯基甲基酯 乙酸酯的形成		MDMTA 的形成		MDMSA 的形成		成品的 HPLC	产率
	Time	HPLC %	Time	HPLC %	Time	HPLC %	%	%
1	2h	98.9	2h	98.5	10h	T = 1 S = 0.3	D = 99.7 S = 0.3	88
					11h	T = 0.7 S = 0.35		
					11h30	T = 0.3 S = 0.4		
2	2h	99.3	2h	99.1	11h30	T = 0.9 S = 0.35	D = 99.6 S = 0.3 T = 0.1	86.4
3	2h	99.3	2h	99.0	11h30	T = 0 S = 0.4	D = 99.7 S = 0.3	90.1
4	2h	99.3	2h	99.1	5h	T = 7.2 S = 0.16	D = 99.7 S = 0.3	90.0
					6h30	T = 4.4 S = 0.17		
					8h	T = 2.3 S = 0.22		
					9h	T = 1.6 S = 0.14		
					10h	T = 1.15 S = 0.3		
					11h	T = 0.6 S = 0.38		
					11h30	T = 0.3 S = 0.38		

D = MDMSA

S = 砒

T = MDMTA

这些结果表明，二苯甲基乙酸酯和 MDMTA 的制备可以重现。

MDMSA 的形成进行 11 小时 30 分钟，并且在用醋酸异丙酯结晶后，可以重现地得到一致的最终产物 (R_1 和 $R_2 < 0.5\%$)，产率约为 90%。

实施例 3: 粗 MDMSA 的合成

a) 二苯甲基乙酸酯

在 20℃ 下制备乙酸酐 (8.73 公斤; 85.5 摩尔; 1.05 当量) 的二氯甲烷 (40 升) 溶液。然后在 100 转/分钟的搅拌下、0±5℃、5-10 分钟内加入 96% 的硫酸溶液 (225 毫升; 4.1 摩尔; 0.05 当量)。然后, 在 0±2℃ 下, 在 1.25 小时内引入二苯基甲醇 (15 公斤; 8.4 摩尔, 1 当量)。把反应混合物搅拌接触 2 小时。

b) 二苯基甲基硫代乙酸甲酯 (MDMTA)

在 0℃ 下, 在约 10 分钟内引入硫基乙醇酸甲酯 (8.81 公斤; 82.9 摩尔; 1.02 当量)。将反应混合物升温到 20±2℃, 并在此温度下保持 2 小时的接触时间, 同时伴以 100 转/分钟的搅拌。

c) 2-二苯基甲基亚硫酰基乙酸甲酯 (MDMSA)

只要反应混合物达到 30±2℃, 就在搅拌 (100 转/分钟) 下, 在 1 小时内引入 35% 的过氧化氢溶液 (8.19 公斤; 84.3 摩尔; 1.035 当量)。通过用 HPLC 监测反应而测定接触时间 (参看表 2)。

(d) MDMSA 的回收

把混合物冷却到 20℃, 然后引入 20 升水。通过加入充分量的 NH₄OH 而将反应介质中和, 使 pH 值大于 8 但小于 9 之后, 分离水相和有机相, 并用 10 升二氯甲烷对水相萃取两次。用 10 升水洗涤氯化相。

在 Moritz® 湍流层中, 通过先在大气压下, 然后在减压下蒸馏把溶剂蒸干, 夹套温度为 70℃。

表 2: 试验 5 和 6 中成品和中间产物的产率和质量

试验	二苯基甲基酯 乙酸酯的形成		MDMTA 的形成		MDMSA 的形成		成品的 HPLC	产率
	时间	HPLC %	时间	HPLC %	时间	HPLC %	%	%
5	2h	99.6	2h	99.2	35h	T = 0.3 S = 0.4	D = 99.12 S = 0.44 T = 0.24	97.2
6	2h	99.3	2h	98.9	33h	T = 0.17 S = 0.4	D = 99.2 S = 0.4 T = 0.2	97

D=MDMSA

S=砒

T=MDMTA

这些结果表明，二苯甲基乙酸酯和 MDMTA 的形成步骤可以重现。MDMTA 的氧化步骤需要约 33-35 小时的接触时间，并得到一致的 MDMSA 产物 (R_1 和 $R_2 < 0.5\%$)，具有优良的产率 (97%左右)。