

Настоящее изобретение относится к новому способу получения метил-2-дифенилметилсульфинилацетата (МДМСА).

МДМСА известен в качестве промежуточного соединения в синтезе модафенила, также известного как 2-[(дифенилметил)сульфинил]ацетамид. Модафенил, который является синтетическим ацетамином, обладающим антисонным действием, применяется при лечении нарколепсии и других заболеваний.

Авторы настоящего изобретения разработали новый путь синтеза МДМСА, который может быть реализован в промышленном масштабе.

Преимущество способа заключается в том, что МДМСА может быть получен в две или три стадии, каждая из которых характеризуется высоким выходом продукта.

В предпоследнем воплощении способа согласно изобретению стадии могут быть осуществлены в одном и том же реакторе и в одном и том же растворителе, без выделения промежуточных соединений

Целью настоящего изобретения является разработка экономичного и эффективного способа получения МЛМСА.

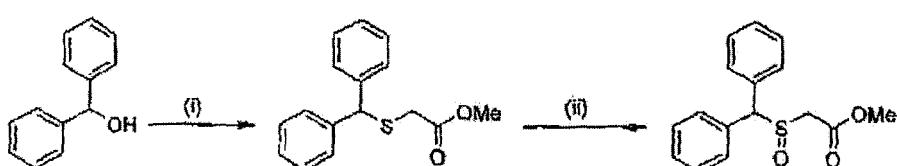
Эта и другие цели достигаются настоящим изобретением, которое относится к способу получения метил-2-лифенилметилсульфинилацетата, содержащему следующие стадии:

(i) конверсия бензидрола в метилдифенилметилтиоацетат и
(ii) конверсия метилдифенилметилтиоацетата в метил-2-дифенилметилсульфинилацетат путем

(п) конверсия метилдифенилметилтиоацетата в метил- ω -тиогликоли.

В общем виде способ иллюстрируется схемой 1.

Схема 1



Бензгидрол Метилдифенилметилтиотиоацетат (МДМТА) Метил-2-дифенилметилсульфилилацетат (МДМСА)

Реакции, осуществляемые на стадиях (i) и (ii), согласно заявленному способу проводят в подходящем растворителе, который без труда может быть выбран специалистом данной области техники, исходя из понятия, что подходящий растворитель означает растворитель, который является инертным по отношению к исходным реагентам, промежуточным веществам или конечным продуктам при предусмотренной для реакции температуре, которая может варьироваться от температуры затвердевания до температуры кипения растворителя.

Данная реакция может быть осуществлена в растворителе или в смеси нескольких растворителей, при условии, что растворитель (растворители) обычно подбирают в соответствии с типом реакции и видом последующей обработки реакционной среды.

В предпочтительном воплощении изобретения растворитель является аprotонным растворителем.

Для иллюстрации, но не ограничивая перечень аprotонных растворителей, которые могут быть поддающимися для способа согласно изобретению, могут быть упомянуты, в частности, хлорсодержащие растворители, ароматические растворители, углеводородные растворители и эфирные растворители.

Среди хлорсодержащих растворителей могут быть упомянуты, в частности, хлороформ, дихлорметан и хлорбензол.

Среди подходящих ароматических растворителей могут быть упомянуты, например, бензол, толуол и хлорбензол.

В качестве примеров подходящих углеводородных растворителей могут быть названы циклогексан, пентан и гексан.

Такие растворители, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, могут быть использованы в качестве эфирных растворителей.

Стадии (i) и (ii) можно проводить раздельно, особенно в тех случаях, когда используют различные растворители и каждый промежуточный продукт выделяют самостоятельно.

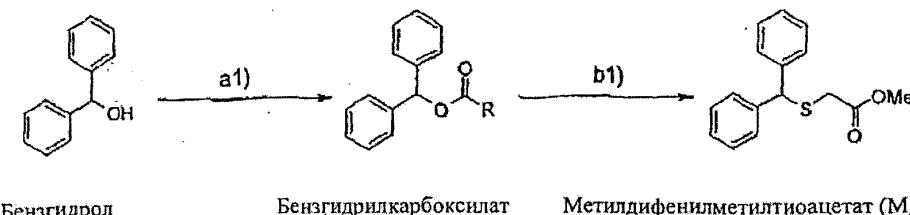
В предлож

— предполагают, что в ходе этого процесса гидролизные стадии проводят в одном и том же реагенте без выделения каких-либо промежуточных продуктов.

- В предпочтительном воплощении способа согласно изобретению конверсионный метилметилюацетат осуществляют в две стадии:

Схема 2 иллюстрирует использование стадий а1) и б1) в способе согласно изобретению.

Схема 2



Стадия а1)

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения стадия а1) включает проведение реакции взаимодействия бензгидрола и кислотного ангидрида в присутствии неорганической кислоты в полходяшем, предпочтительно в аprotонном, растворителе.

В контексте настоящего описания наиболее предпочтительным является дихлорметан из-за его способности к экстрагированию, перегонке при низкой температуре, невоспламеняемости, инертности, а также способности при необходимости быть легко рециркулируемым при осуществлении способа согласно изобретению.

Обычно кислотный ангидрид и аprotонный растворитель загружают в реактор одновременно при температуре приблизительно 20°C.

Кислотные ангидриды в контексте настоящего описания означают либо симметричные ангидриды монокарбоновых кислот, смешанные ангидриды либо циклические ангидриды поликарбоновых кислот.

В качестве примеров кислотных ангидридов, являющихся подходящими для стадии а1) согласно изобретению, могут быть названы, в частности, уксусный ангидрид, ангидрид масляной кислоты и пропионовый ангидрид, при этом особенно предпочтительным является уксусный ангидрид.

Предпочтительные условия проведения реакции предусматривают применение эквимолярного количества кислотного ангидрида и бензгидрола в аprotонном растворителе.

Однако наиболее предпочтительно осуществлять способ в присутствии небольшого избытка кислотного ангидрида. Слишком большой избыток может вызывать образование побочных продуктов на последующих стадиях способа, в то время как слишком маленькое количество приводит к замедлению скорости реакции окисления на стадии (ii). Предпочтительно, чтобы молярное отношение кислотного ангидрида варьировалось в интервале 1-1,2, наиболее предпочтительно в интервале 1-1,1 и преимущественно составляло 1,05, что соответствует оптимальному молярному соотношению кислотного ангидрида и позволяет получить чистые продукты.

Предпочтительные условия проведения способа предусматривают присутствие растворителя в количестве, варьирующемся от 1,5 до 5 объемов, оптимально - в присутствии приблизительно 2 объемов. Такое разбавление способствует образованию карбоксилата.

В равной степени предпочтительные условия проведения стадии а) предусматривают выбор неорганической кислоты из ряда, включающего соляную, бромисто-водородную, о-фосфорную и серную кислоты, при этом наиболее предпочтительной является серная кислота, в частности, в виде 96% водного раствора.

Предпочтительное количество неорганической кислоты при проведении способа находится в интервале 0,02-0,3 мол. экв. по отношению к бензидролу, наиболее предпочтительно 0,05-0,15 мол. экв. В целях обеспечения меры предосторожности неорганическую кислоту добавляют, как правило, при температуре приблизительно 0°C для того чтобы контролировать экзотермический характер реакции.

Бензгидрол добавляют при такой температуре, которая позволяет обеспечить достаточно высокую скорость реакции, но при этом температура не должна быть слишком высокой с тем, чтобы избежать образование побочных продуктов, таких как бензгидриловый эфир. Предпочтительно осуществлять реакцию при температуре от -5 до +5°C, наиболее предпочтительно - при температуре от -2 до +2°C, при этом время добавления бензгидрола предпочтительно должно составлять от 45 мин до 2 ч, наиболее предпочтительно примерно 1 ч. Такой период времени добавления позволяет контролировать экзотермический характер реакции и ограничивать образование побочных продуктов.

Реакционную массу, как правило, поддерживают при вышеуказанной температуре в течение всего времени, необходимого для завершения реакции, при этом температура не должна быть слишком высокой, чтобы избежать разложения бензгидрилкарбоксилата. Выражение «для завершения реакции» применительно к настоящему описанию означает, что реакцию проводят до тех пор, пока степень конверсии не составит более 99,2%, предпочтительно более 99,5%. Как правило, реакцию завершают после 2-часового периода времени взаимодействия.

Полученный бензидрилкарбоксилат может быть непосредственно использован на следующей стадии без промежуточного выделения.

Стадия a1) также может быть осуществлена любым другим подходящим способом.

Например, стадия a1) может быть осуществлена с помощью реакции бензидрола с карбоновой кислотой, например

с 2-метилмасляной кислотой в сочетании с SOCl_2 , пиридином в бензоле или H_2SO_4 в дихлорметане; или TsOH в бензоле, как сообщается в публикации: Fujita S. and al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1972, 45: 2571-2574;

или с уксусной кислотой в сочетании с йодидом калия, как это описано у Strazzoli P. et al., Recl. Trav. Chim., The Netherlands, 1991; 1:5-12.

Например, стадия a1) может быть осуществлена с помощью реакции соли карбоновой кислоты, например, натриевой соли уксусной кислоты, как описано у Herzig S., Justus Liebigs, Ann. Chem.; 1921; 422:330.

Стадия a1) также может быть осуществлена с помощью реакции бензидрола с хлорангидридом карбоновой кислоты, например, ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина, как описано у Roizel B. and al., Chem. Commun., 2000, 16: 1507-1508.

Стадия a1) также может быть осуществлена с помощью реакции бензидрола с этиловым эфиром уксусной кислоты в присутствии $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (Schnurtenberger P. and al., Helv. Chim. Acta, 1982, 65(4): 1197-1201); или перхлората железа (III) (ITP) (Kumar B. and al., Indian J. Chem. Sect. B, 1993, 32(2): 292-293); или $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, SiO_2 (Parmar and al., Synth. Commun., 1999, 29(1): 139-144).

Стадия b1).

Стадия b1) может быть осуществлена любым подходящим способом.

В предпочтительном воплощении способа стадия b1) включает приведение раствора, полученного на стадии a1), в контакт с метилтиогликолятом.

Метилтиогликолят обычно добавляют в течение 10 мин при 0°C, однако без какого-либо ограничения температуры (температура может повыситься до 9°C). Затем реакционную среду нагревают до достаточно высокой температуры, чтобы увеличить скорость реакции, но не до слишком высокой, чтобы не допустить образование побочных продуктов. Обычно реакцию осуществляют при температуре от 15 до 25°C, предпочтительно от 18 до 22°C. При указанной температуре реакцию проводят в течение времени, достаточного для завершения реакции с небольшим содержанием побочных продуктов, обычно в течение 2-3 ч, предпочтительно в течение 2 ч.

Метилдифенилтиоацетат может быть использован на стадии (ii) без промежуточного выделения.

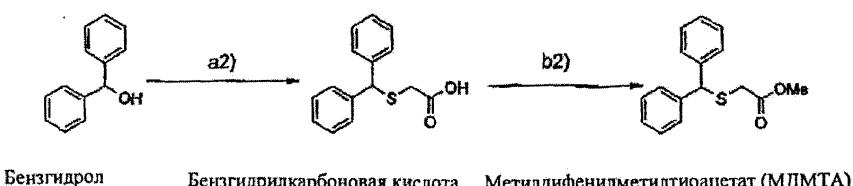
В другом предпочтительном воплощении изобретения стадия i) состоит из двух стадий:

a2) конверсия бензидрола в бензидрилкарбоновую кислоту;

b2) конверсия бензидрилкарбоновой кислоты в метилдифенилметилтиоацетат.

Способ может быть проиллюстрирован схемой 3.

Схема 3



Стадия a2).

Стадия a2) может быть осуществлена любым подходящим способом, предпочтительно в соответствии с условиями, раскрытыми в публикациях Dahlbom O., Acta Chem. Scand., 1948, 2: 856-858; Carceller E. et al., J. Med. Chem., 1993; 36 : 2984-2997; Lisac S. et al., J. Organomet. Chem., 1996, 507 : 215-220; Okarvi S. et al., J. Labelled Compd. Radiopharm., 1997, 39 : 853-874; Patent Thomae GmbH DE 2812542, 1979, Chem. Abstract 1980; 92; 198165; Iskander, Y. et. al., J. Chem. Soc., 1961, 2397-2402.

В конкретном воплощении стадия a2) может быть осуществлена с помощью реакции бензидрола с тиоуксусной кислотой в присутствии органической или неорганической кислоты.

Предпочтительно использовать в качестве растворителя протонный растворитель, более предпочтительной является карбоновая кислота и особенно уксусная кислота.

Неорганическую или органическую кислоту предпочтительно выбирать из соляной кислоты, POCl_3 , трифтторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты, о-фосфорной кислоты, серной кислоты. Наиболее предпочтительной является POCl_3 и трифтторуксусная кислота.

Предпочтительно реакцию осуществлять при комнатной температуре.

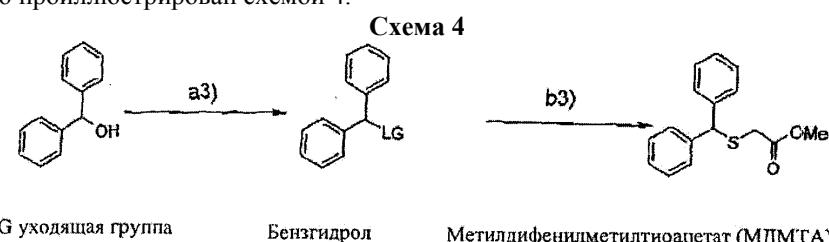
Стадия b2).

Реакция этерификации на стадии b2) может быть осуществлена любым известным специалисту способом.

В другом воплощении изобретения стадия (i) включает две стадии:

a3) конверсия гидроксильной группы бензидрола в уходящую группу;

b3) конверсия полученного продукта в метилдифенилметилтиоацетат.
Этот способ проиллюстрирован схемой 4.



Стадия а3).

Уходящая группа на стадии а3) означает любую группу, которая может быть легко удалена с помощью нуклеофильного реагента. Уходящие группы могут быть выбраны из группы, включающей галогены, такие как хлор и бром; а также сульфонильные группы, такие как метансульфонил или п-толуолсульфонил.

Стадия а3) может быть осуществлена любым известным специалисту способом.

Например, гидроксильная группа бензгидрола может быть заменена хлором или бромом с помощью реакции бензгидрола с тионилхлоридом или тионилбромидом.

Гидроксильная группа бензгидрола также может быть заменена метансульфонатной группой или п-толуолсульфонатной группой с помощью реакции бензгидрола, соответственно, с метансульфонилхлоридом или п-толуолсульфонилхлоридом.

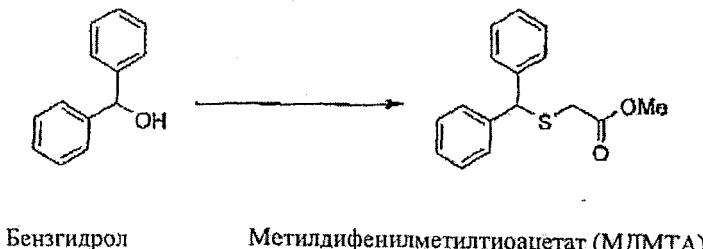
Стадия b3).

В предпочтительном воплощении способа согласно изобретению стадию b1) осуществляют в соответствии с условиям стадии b1).

Стадия b3) также может быть осуществлена любым другим подходящим способом.

В другом предпочтительном воплощении изобретения стадия (i) включает реакцию бензгидрола с метилтиогликолятом в присутствии металлического катализатора в растворителе, как это проиллюстрировано на схеме 5.

Схема 5



Предпочтительно металлический катализатор выбирают из $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ZnI_2 , при этом наиболее предпочтительным является ZnI_2 .

Предпочтительно растворитель выбирают из ароматических растворителей, наиболее предпочтительно - из галогенсодержащих растворителей, преимущественно из хлорсодержащих растворителей, таких как дихлорметан, дихлорэтан.

Стадия (ii).

Авторы настоящего изобретения определили условия окисления, которые позволяют контролировать превращение метилдифенилметилтиоацетата в метил-2-дифенилметилсульфинилацетат и что является наиболее важным - образование побочных продуктов, выход конечных продуктов и скорость реакции.

Параметры, способные влиять на эффективность реакции на стадии (ii), такие как количество добавляемого окисляющего агента, степень разбавления реакционной среды, температура реакции, время реакции и кислотность реакционной среды, могут быть оптимизированы.

Так, слишком малое количество окисляющего агента не позволяет, как правило, довести реакцию до ее завершения. И, напротив, слишком большой избыток способствует образованию диокисленного побочного продукта - сульфона.

Для иллюстрации, среди возможных окисляющих агентов, подходящих для целей настоящего изобретения, могут быть названы озон, перманганат калия, перкарбонат натрия, пероксиды, такие как пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и м-хлорпероксибензойная кислота, при этом наиболее предпочтительным является пероксид водорода.

В предпочтительном воплощении способа согласно изобретению стадию (ii) проводят в дихлорметане.

В соответствии с предпочтительным воплощением способа, окислителем, применяемым на стадии (ii), является пероксид водорода, предпочтительно в виде 35% водного раствора. Уменьшение концентрации раствора пероксида водорода связано с большим разведением, что может привести к снижению скорости реакции.

Хотя для реакции достаточно стехиометрического количества окисляющего агента, предпочтительным является проведение способа при наличии небольшого избытка, предпочтительно при молярном соотношении от 1 до 1,1.

Кислотность среды определяется рабочими условиями проведения стадии (i).

Температура реакции может влиять на скорость реакции окисления. Поэтому предпочтительной является температура, находящаяся в диапазоне 28-37°C. В этом температурном диапазоне скорость реакции является максимальной, если принять во внимание кислотность среды.

Предпочтительно, чтобы температура реакции находилась в интервале 28-32°C. Такая температура позволяет осуществлять контроль за проведением способа, в частности, определять момент завершения реакции, после которого возможно образование побочных окисленных продуктов.

Время для проведения так называемой чистой и завершенной реакции может варьироваться в зависимости от масштабов производства, а также от количества неорганической кислоты, в частности - серной кислоты, присутствующей в реакционной среде на стадии b).

Предпочтительно реакция считается «завершенной» на стадии (ii), когда отношение $R_1 = \text{неокисленное производное} / (\text{моноокисленное} + \text{диокисленное} + \text{неокисленное производное}) < 0,5\%$.

Выражение «чистая» реакция, в контексте настоящего описания, означает реакцию, в которой отношение $R_2 = \text{диоксидированное производное} / (\text{моноокисленное} + \text{диокисленное} + \text{неокисленное производное}) < 0,5\%$.

Время проведения реакции, которое необходимо для обеспечения чистой и завершенной реакции, может быть определено с помощью традиционных методик, которые позволяют отслеживать прохождение реакции, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), ИК или ЯМР.

Обычно время проведения реакции составляет менее 35 ч, предпочтительно 33 ч или меньше, для того, чтобы избежать образования побочных продуктов, особенно таких как дифенилметилтиоуксусная кислота; и более 20 ч, предпочтительно 25 ч или больше. Точное время проведения реакции в каждом конкретном случае определяется специалистом.

Увеличение количества неорганической кислоты в реакционной среде позволяет существенно уменьшить время реакции окисления.

Не опираясь ни на какую теорию, авторы предполагают, что такой неожиданный результат проявляется благодаря тому, что неорганическая кислота играет роль катализатора в механизме протекания реакции окисления. Например, при использовании серной кислоты вероятно образование в реакционной среде промежуточного продукта реакции, типа H_2SO_5 , переносящего кислород либо непосредственно к окисляемым частицам, либо косвенно путем стимулирования образования перуксусной кислоты.

Так, в соответствии с предпочтительным вариантом стадии (ii) способа согласно изобретению, в реакционную среду на стадии b1), обычно перед введением окислителя, добавляют дополнительное количество неорганической кислоты, предпочтительно в количестве от 0,02 до 0,3 мол. экв. и более предпочтительно от 0,05 до 0,15 мол. экв. В результате наблюдается ускорение реакции.

Преимущество способа согласно изобретению также заключается в том, что время реакции до момента ее завершения, а также обеспечивающее чистую реакцию на стадии (ii) существенно сокращено и обычно находится в интервале 10-13 ч.

Другим преимуществом способа является возможность ограничить образование побочных продуктов благодаря введению неорганической кислоты двумя порциями, что позволяет понизить кислотность реакционной среды на стадиях a1) и b1).

Стадия (iii).

В еще одном воплощении способ согласно изобретению содержит дополнительную стадию (iii) - выделение получаемого метил-2-дифенилметилсульфинацетата.

Выделение МДМСА, образовавшегося на стадии (iii), может быть осуществлено любым традиционным способом, известным специалисту.

Предпочтительно МДМСА выделяют путем экстрагирования.

Органические фазы затем объединяют и концентрируют при пониженном давлении, предпочтительно при температуре 70°C.

В соответствии с предпочтительным вариантом выполнения способа растворитель отгоняют до получения сухого остатка.

Продукт может быть очищен любым известным специалисту способом, например перекристаллизацией или хроматографией.

В соответствии с одним из примеров воплощения изобретения стадия (iii) может содержать стадию прямой кристаллизации МДМСА.

Под выражением «прямая кристаллизация» в контексте настоящего описания подразумевается кри-

стализация некристаллического продукта, достигаемая добавлением подходящих растворителей, предпочтительно выбираемых, в частности, из метанола, этанола, этилацетата, изопропилацетата и толуола, при этом наиболее предпочтительным является изопропилацетат. Растворитель кристаллизации вводят после удаления аprotонного растворителя.

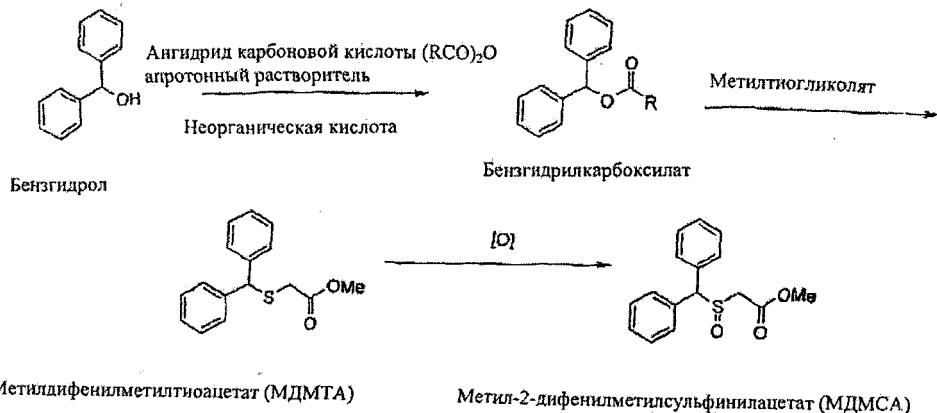
Преимуществом такого воплощения способа является то, что прямая кристаллизация позволяет очистить сырой продукт непосредственно в конце способа и таким образом обойтись без стадии выделения и без более трудоемкой стадии повторной переработки.

В наиболее предпочтительном воплощении способа содержит следующие стадии:

- (i) a1) конверсия бензидрола в бензидрилкарбоксилат с помощью реакции бензидрола и кислотного ангидрида в присутствии неорганической кислоты и подходящего аprotонного растворителя;
- b1) конверсия бензидрилкарбоксилата в метилдифенилметилтиоацетат путем приведения вышеуказанного раствора в контакт с метилтиогликолятом;
- (ii) конверсия дифенилметилтиоацетата в метил-2-дифенилметилсульфинилацетат путем приведения вышеуказанного раствора в контакт с окисляющим агентом; и при необходимости
- (iii) выделение полученного метил-2-дифенилметилсульфинилацетата.

Способ, включающий вышеуказанные стадии, проиллюстрирован на схеме 6.

Схема 6



Преимущественно МДМСА получают путем проведения трех последовательных стадий, каждая из которых характеризуется высоким выходом продукта.

Все три стадии могут быть осуществлены в одном и том же реакторе и в одном и том же растворителе, без выделения промежуточных соединений.

Преимуществом способа является то, что при его осуществлении возможен контроль и ограничение образования нежелательных побочных продуктов, что позволяет избежать проведения стадий повторной переработки.

Еще одним преимуществом изобретения является то, что способ позволяет уменьшать затраты, связанные с производством МДМСА, благодаря, в частности, простоте его осуществления и его высокой производительности и воспроизводимости.

Настоящее изобретение также направлено на получение МДМСА, в частности, способом, включающим:

- (i) a1) конверсию бензидрола в бензидрилкарбоксилат с помощью реакции бензидрола и кислотного ангидрида в присутствии неорганической кислоты в подходящем аprotонном растворителе;
- b1) конверсию бензидрилкарбоксилата в метилдифенилметилтиоацетат путем приведения вышеуказанного раствора в контакт с метилтиогликолятом;
- (ii) конверсию метилдифенилметилтиоацетата в метил-2-дифенилметилсульфинилацетат путем приведения вышеуказанного раствора в контакт с окисляющим агентом, и при необходимости
- (iii) выделение полученного метил-2-дифенилметилсульфинилацетата.

Настоящее изобретение направлено также на способ получения модафинала, содержащий стадии:

- (i) конверсию бензидрола в метилдифенилметилтиоацетат и
- (ii) конверсию метилдифенилметилтиоацетата в метил-2-дифенилметилсульфинилацетат путем окисления.

Примеры

Пример 1. Синтез МДМСА в лабораторном масштабе (0,5 л).

а) Бензидрилацетат.

Растворяют 108,3 г (1,05 моль; 1,05 экв.) ацетангидрида в 370 мл дихлорметана при 20°C. Полученный раствор охлаждают до 0±2°C и добавляют 2,8 мл 96% раствора серной кислоты в течение примерно 10 мин. После перемешивания в течение 10 мин 10 порциями добавляют 184,2 г (1 моль, 1 экв.) бензидрола при 0±2°C в течение 60±15 мин. Реакционную массу выдерживают в течение 2 ч при данной темпе-

ратуре.

b) Метилдифенилметилтиоацетат (МДМТА).

Добавляют 108,3 г (1,02 моль; 1,02 экв.) метилтиогликолята при $0\pm2^{\circ}\text{C}$, затем нагревают реакционную массу до $20\pm2^{\circ}\text{C}$ и выдерживают в течение 2 ч при указанной температуре.

c) Метил-2-дифенилметилсульфинацетат (МДМСА).

Реакционную массу нагревают до $30\pm2^{\circ}\text{C}$ и добавляют 100,5±0,5 г 35% раствора перекиси водорода. Ход реакции окисления контролируют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). После прохождения 25 ч реакция считается завершенной (R_1 и $R_2 < 0,5\%$).

d) Выделение МДМСА.

Перемешивают 150 мл дистиллированной воды. Добавляют 25% водный раствор аммиака до получения pH среды 8. Водные и органические фазы разделяют и водную фазу экстрагируют с помощью 2×100 мл дихлорметана. Органические фазы объединяют и концентрируют при пониженном давлении при температуре 70°C . Полученный концентрат кристаллизуется и дает после растирания белый порошок с выходом 98,0±0,5%.

Примеры 2 и 3. Синтез МДМСА в пилотном масштабе (100 л).

Пример 2. Синтез кристаллического МДМСА.

a) Бензгидрилацетат.

Готовят раствор ацетангирида (8,73 кг; 85,5 моль; 1,05 экв.) в метиленхлориде (40 л) при $20\pm2^{\circ}\text{C}$. Затем при перемешивании со скоростью 100 об/мин при $0\pm5^{\circ}\text{C}$ в течение 5-10 мин добавляют раствор 96% серной кислоты (225 мл; 4,1 моль; 0,05 экв.). После чего при $0\pm2^{\circ}\text{C}$ в течение 1,25 ч добавляют бензгидрол (15 кг; 81,4 моль; 1 экв.). Реакционную массу перемешивают в течение 2 ч.

b) Метилдифенилметилтиоацетат (МДМТА).

Добавляют метилтиогликолят (8,81 кг; 82,9 моль; 1,02 экв.) при $0\pm2^{\circ}\text{C}$ примерно в течение 10 мин. Реакционную массу доводят до температуры $20\pm2^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч при перемешивании со скоростью 100 об/мин.

c) Метил-2-дифенилметилсульфинацетат (МДМСА).

Температуру реакционной массы поднимают до 30°C перед добавлением серной кислоты (450 мл; 8,1 моль; 0,1 экв.) при перемешивании (100 об/мин) в течение 5-10 мин. Затем в течение 1 ч при $30\pm2^{\circ}\text{C}$ добавляют 35% раствор перекиси водорода (8,19 кг; 84,3 моль; 1,035 экв.). Время проведения реакции определяют с помощью ВЭЖХ (см. табл. 1).

d) Выделение МДМСА.

Реакционную массу охлаждают до $20\pm2^{\circ}\text{C}$ и затем заливают 20 л воды. После нейтрализации реакционной среды добавлением NH_4OH до достижения $8 < \text{pH} < 9$ водную и органическую фазы разделяют и водную фазу экстрагируют дважды с помощью 10 л метиленхлорида. Хлорированные фазы промывают 10 л воды.

Растворитель отгоняют при атмосферном давлении, а затем при пониженном давлении при температуре теплообменника, равной 70°C . После завершения перегонки добавляют изопропилацетат (1,8 объема; 42 л) и реакционную массу охлаждают до -10°C . После фильтрования и сушки под вакуумом при 45°C получают МДМСА.

Таблица 1

Выход и качество МДМСА и промежуточных продуктов, полученных способом согласно изобретению, для тестов с 1 по 4 (стадия (ii))

тест	Образование бензидрилацетата		Образование МДМТА		Образование МДМСА		ВЭЖХ конечного продукта	Выход
	Время	ВЭЖХ%	Время	ВЭЖХ %	Время	ВЭЖХ %		
1	2ч	98,9	2ч	98,5	10ч 11ч 11ч 30	T = 1 S = 0,3 T = 0,7 S = 0,35 T = 0,3 S = 0,4	D = 99,7 S = 0,3	88
2	2ч	99,3	2ч	99,1	11ч 30	T = 0,9 S = 0,35	D = 99,6 S = 0,3 T = 0,1	86,4
3	2ч	99,3	2ч	99,0	11ч 30	T = 0 S = 0,4	D = 99,7 S = 0,3	90,1
4	2ч	99,3	2ч	99,1	5ч 6ч 30 8ч 9ч 10ч 11ч 11ч 30	T = 7,2 S = 0,16 T = 4,4 S = 0,17 T = 2,3 S = 0,22 T = 1,6 S = 0,14 T = 1,15 S = 0,3 T = 0,6 S = 0,38 T = 0,3 S = 0,38	D = 99,7 S = 0,3	90,0

D - МДМСА; S - сульфон; T - МДМТА.

Данные результаты демонстрируют, что способ получения бензидрилацетата и МДМТА может быть воспроизведимым.

Образование МДМСА происходит за 11 ч 30 мин и воспроизводимо дает после кристаллизации из изопропилацетата конечный продукт, который имеет (R_1 и $R_2 < 0,5\%$) выход порядка 90%.

Пример 3. Синтез сырого МДМСА.

а) Бензидрилацетат.

Готовят раствор ацетангирида (8,73 кг; 85,5 моль; 1,05 экв.) в метиленхлориде (40 л) при 20°C. Затем при перемешивании со скоростью 100 об/мин при 0±5°C в течение времени от 5 до 10 мин добавляют раствор 96% серной кислоты (225 мл; 4,1 моль; 0,05 экв.). После чего при 0±2°C в течение 1,25 ч добавляют бензидрол (15 кг; 8,4 моль; 1 экв.). Реакционную массу перемешивают в течение 2 ч.

б) Метилдифенилметилтиоацетат (МДМТА).

Метилтиогликолят (8,81 кг; 82,9 моль; 1,02 экв.) добавляют при 0°C примерно в течение 10 мин. Температуру реакционной массы поднимают до 20±2°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч при перемешивании со скоростью 100 об/мин.

с) Метил-2-дифенилметилсульфинацилациетат (МДМСА).

После доведения температуры реакционной смеси до 30±2°C добавляют 35% раствор перекиси водорода (8,19 кг; 84,3 моль; 1,035 экв.) при перемешивании (100 об/мин) в течение 1 ч. Время проведения реакции определяют с помощью ВЭЖХ (см. табл. 2).

д) Выделение МДМСА.

Смесь охлаждают до 20°C и затем заливают 20 л воды. После нейтрализации реакционной среды путем доведения $8 < \text{pH} < 9$ с помощью NH_4OH водную и органическую фазы разделяют, водную фазу дважды экстрагируют с помощью 10 л метиленхлорида. Хлорированные фазы промывают 10 л воды.

Растворитель отгоняют до сухого остатка при атмосферном давлении, затем при пониженном давлении при температуре теплообменника 70°C, в турбосфере Моритца® (Moritz® turbosphere).

Таблица 2

Выход и качество конечного продукта и промежуточных
продуктов в тестах 5 и 6

тест	Образование бензидрилацетата		Образование МДМТА		Образование МДМСА		ВЭЖХ конечного продукта	Выход
	Время	ВЭЖХ %	Время	ВЭЖХ %	Время	ВЭЖХ %		
5	2ч	99,6	2ч	99,2	35ч	T = 0,3 S = 0,4	D = 99,12 S = 0,44 T = 0,24	97,2
6	2ч	99,3	2ч	98,9	33ч	T = 0,17 S = 0,4	D = 99,2 S = 0,4 T = 0,2	97

D - МДМСА; S - сульфон; T - МДМТА.

Данные результаты показывают, что стадии образования бензидрилацетата и МДМТА являются хорошо воспроизводимыми.

Стадия окисления МДМТА проводится примерно в течение 33-35 ч и дает продукт МДМСА, который имеет (R_1 и $R_2 < 0,5\%$) хороший выход (порядка 97%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения метил-2-дифенилметилсульфинациетата (МДМСА), содержащий стадии: (i) конверсии бензидрола в метилдифенилметилтиоацетат и (ii) конверсии метилдифенилметилтиоацетата в метил-2-дифенилметилсульфинациетат.

2. Способ по п.1, в котором стадия (i) содержит следующие стадии:

- a1) конверсию бензидрола в бензидролкарбоксилат в подходящем растворителе;
- b1) конверсию бензидролкарбоксилата в метилдифенилметилтиоацетат.

3. Способ по п.2, в котором стадия (a1) включает реакцию бензидрола и кислотного ангидрида в присутствии неорганической кислоты в подходящем растворителе.

4. Способ по п.3, в котором растворитель является аprotонным растворителем.

5. Способ по п.4, в котором аprotонный растворитель выбирают из хлорсодержащих растворителей, ароматических растворителей, углеводородных растворителей и эфирных растворителей.

6. Способ по п.5, в котором аprotонный растворитель выбирают из хлорсодержащих растворителей.

7. Способ по п.6, в котором растворителем является дихлорметан.

8. Способ по любому из пп.3-7, в котором кислотный ангидрид выбирают из уксусного ангидрида, пропионового ангидрида и ангидрида масляной кислоты.

9. Способ по п.8, в котором кислотный ангидрид является уксусным ангидридом.

10. Способ по любому из пп.3-9, в котором неорганическую кислоту выбирают из соляной кислоты, масляной кислоты, о-фосфорной кислоты и серной кислоты.

11. Способ по п.10, в котором неорганической кислотой является серная кислота.

12. Способ по любому из пп.3-11, в котором количество применяемой неорганической кислоты составляет от 0,02 до 0,3 молярных эквивалентов относительно бензидрола.

13. Способ по любому из пп.3-12, в котором температура реакции на стадии а) составляет от -5 до +5°C.

14. Способ по любому из пп.2-13, в котором стадия b1) включает приведение раствора, полученного на стадии а), в контакт с метилтиогликолятом.

15. Способ по п.14, в котором время проведения стадии b1) составляет 2-3 ч.

16. Способ по п.14 или 15, в котором температура на стадии b1) находится в интервале 15-25°C.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором окисляющий агент выбирают из озона, перманганата калия, перкарбоната натрия, пероксидов, таких как перекись водорода, трет-бутилгидропероксид и м-хлорпероксибензойная кислота.

18. Способ по п.17, в котором окисляющим агентом является перекись водорода.

19. Способ по п.18, в котором перекись водорода добавляют в виде 35% водного раствора.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором окисляющий агент применяют в количестве 1-1,1 молярных эквивалентов.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором температура реакции на стадии (ii) находится в интервале 28-37°C.

22. Способ по любому из пп.3-21, в котором на стадии (ii) добавляют дополнительное количество неорганической кислоты.

23. Способ по п.22, в котором дополнительное количество неорганической кислоты составляет 0,02-0,3 молярных эквивалентов.
24. Способ по п.22 или 23, в котором время стадии (ii) составляет 10-13 ч.
25. Способ по любому из предшествующих пунктов, который содержит дополнительную стадию (iii) выделения полученного метил-2-дифенилметилсульфинацетата.
26. Способ по п.25, в котором стадия (iii) содержит отгонку растворителя до сухого остатка.
27. Способ по п.25 или 26, в котором стадия (iii) содержит стадию прямой кристаллизации.
28. Способ по п.27, в котором кристаллизационный растворитель выбирают из метанола, этанола, этилацетата, изопропилацетата и толуола.
29. Способ по п.28, в котором растворителем кристаллизации является изопропилацетат.
30. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором последовательные стадии осуществляются в том же реакторе без выделения промежуточных соединений.
31. Способ получения модафинила, содержащий получение МДМСА по любому из пп.1-30.

