



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80598

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 315/00

C07C 317/44

C07C 319/00

C07C 323/52

C07C 323/60

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МЕТИЛ-2-ДИФЕНІЛМЕТИЛСУЛЬФІНАЦЕТАТУ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МОДАФІНІЛУ

1

2

(21) а200508009

(22) 08.01.2004

(24) 10.10.2007

(86) РСТ/В2004/000002, 08.01.2004

(31) 03290082.1

(32) 13.01.2003

(33) EP

(72) РОЗ СЕБАСТЬЯН, КЛЕН ДОМІНІК

(73) СЕФАЛОН ФРАНС

(56) US 5571825 A, 05.11.1996

US 4964893 A, 23.10.1990

GB 1584462 A, 11.02.1981

JP 08198843 A, 16.08.1996

N.T. Farinacci et al.: J. Am. Chem. Soc., vol. 59, 1937, pages 2542-2546

(57) 1. Спосіб одержання метил-2-дифенілметилсульфінлацетату, який відрізняється тим, що включає стадії:

(i) - конверсії бензгідролу на метилдифенілметилтіоацетат; і

(ii) - конверсії метилдифенілметилтіоацетату на метил-2-дифенілметилсульфінлацетат у присутності окисного агента.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що стадія (i) включає такі стадії:

a1) конверсію бензгідролу на бензгідролкарбоксилат у придатному розчиннику;

b1) конверсію одержаного бензгідролкарбоксилату на метилдифенілметилтіоацетат.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що стадія (a1) включає реакцію бензгідролу та кислотного ангідриду у присутності масляної кислоти в придатному розчиннику.

4. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що стадія (a1) включає реакцію бензгідролу та кислотного ангідриду у присутності неорганічної кислоти в придатному розчиннику.

5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що розчинник є апротонним розчинником.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що апротонний розчинник вибирають з хлоровмісних розчинників, ароматичних розчинників, вуглеводневих розчинників та ефірних розчинників.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що апротонний розчинник вибирають з хлоровмісних розчинників.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що розчинником є дихлорметан.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 4-8, який відрізняється тим, що кислотний ангідрид вибирають з оцтового ангідриду, пропіонового ангідриду та ангідриду масляної кислоти.

10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що кислотний ангідрид є оцтовим ангідридом.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 4-10, який відрізняється тим, що неорганічну кислоту вибирають із соляної кислоти, ортофосфорної кислоти та сірчаної кислоти.

12. Спосіб за п. 11, який відрізняється тим, що неорганічною кислотою є сірчана кислота.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 4-12, який відрізняється тим, що неорганічну кислоту використовують в кількості від 0,02 до 0,3 молярних еквівалентів відносно бензгідролу.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 3-13, який відрізняється тим, що температуру реакції на стадії a1) підтримують від - 5 °C до +5 °C.

(13) C2

(11) 80598

(19) UA

15. Спосіб за будь-яким з пп. 2-14, який **відрізняється** тим, що стадія b1) включає приведення розчину, одержаного на стадії a1), в контакт з метилтіогліколятом.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що стадію b1) проводять 2-3 години.

17. Спосіб за п. 15 або 16, який **відрізняється** тим, що температуру на стадії b1) підтримують в інтервалі 15 °C - 25 °C.

18. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що окисний агент вибирають з пероксимоносульфату калію, перманганату калію, перкарбонату натрію, пероксидів, таких як перекис водню, *трет*-бутилгідропероксид та *м*-хлорпероксибензойна кислота.

19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що окисним агентом є перекис водню.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що перекис водню додають у вигляді 35 % водного розчину.

21. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що окисний агент використовують у кількості 1-1,1 молярних еквівалентів.

22. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що температуру реакції на стадії (ii) підтримують в інтервалі 28 °C – 37 °C.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 3-22, який **відрізняється** тим, що на стадії (ii) додають додаткову кількість неорганічної кислоти.

24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що додаткова кількість неорганічної кислоти складає 0,02-0,3 молярних еквівалентів.

25. Спосіб за п. 23 або 24, який **відрізняється** тим, що стадію (ii) проводять 10-13 годин.

26. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що включає додаткову стадію (iii) виділення одержаного метил-2-дифенілметилсульфінілацетату.

27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що стадія (iii) включає відгін розчинника до сухого залишку.

28. Спосіб за п. 26 або 27, який **відрізняється** тим, що стадія (iii) включає стадію прямої кристалізації.

29. Спосіб за п. 28, який **відрізняється** тим, що розчинник кристалізації вибирають з метанолу, етанолу, етилацетату, ізопропілацетату та толуолу.

30. Спосіб за п. 29, який **відрізняється** тим, що розчинником кристалізації є ізопропілацетат.

31. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що послідовні стадії здійснюються в одному й тому самому реакторі без виділення проміжних сполук.

32. Спосіб одержання модафінілу, який **відрізняється** тим, що включає одержання метил-2-дифенілметилсульфінілацетату за будь-яким з пп. 1-31 з наступним етапом його перетворення на модафініл.

Даний винахід стосується нового способу одержання метил-2-дифенілметилсульфінілацетату (МДМСА).

МДМСА відомий як проміжна сполука в синтезі модафінілу, також відомого як 2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід. Модафініл, що є синтетичним ацетаміном, який має антисонну дію, застосовується при лікуванні нарколепсії та інших захворювань.

Автори даного винаходу розробили новий шлях синтезу МДМСА, який може бути реалізований у промисловому масштабі.

Перевага способу полягає в тому, що МДМСА може бути одержаний у дві або три стадії, кожна з яких характеризується високим виходом продукту.

У кращому втіленні способу відповідно до винаходу стадії можуть бути здійснені в одному й тому самому реакторі та у тому самому розчиннику, без виділення проміжних сполук.

Метою даного винаходу є розробка економічного та ефективного способу одержання МДМСА.

Ця та інші цілі досягаються даним винаходом, який стосується способу одержання метил-2-дифенілметилсульфінілацетату, що включає такі стадії:

(i) - конверсія бензгідролу на метилдифенілметилтіоацетат; і

(ii) - конверсія метилдифенілметилтіоацетату на метил-2-дифенілметилсульфінілацетат шляхом окиснення.

Загалом спосіб ілюструється схемою 1:

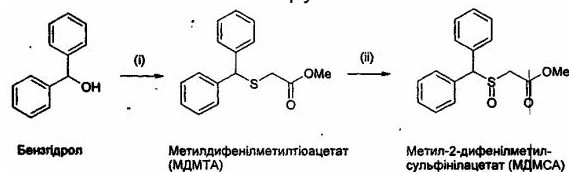


Схема 1

Реакції, здійснювані на стадіях (i) та (ii), відповідно до заявленого способу проводять у придатному розчиннику, який легко може бути вибраний фахівцем в даній області техніки, виходячи з розуміння того, що придатний

розчинник означає розчинник, який є інертним по відношенню до вихідних реагентів, проміжних речовин або кінцевих продуктів при передбачуваній температурі реакції, яка може варіюватися від температури затвердіння до температури кипіння розчинника.

Дана реакція може бути здійснена в розчиннику або в суміші декількох розчинників, за умови, що розчинник (розчинники) звичайно підбирають відповідно до типу реакції та виду наступної обробки реакційного середовища.

У кращому втіленні винаходу розчинник є апротонним розчинником.

Для ілюстрації, але без обмеження переліку апротонних розчинників, що можуть бути придатними для способу відповідно до винаходу, можна згадати, зокрема, хлорвмісні розчинники, ароматичні розчинники, вуглеводневі розчинники та ефірні розчинники.

З хлорвмісних розчинників можна згадати, зокрема, хлороформ, дихлорметан та хлорбензол.

З придатних ароматичних розчинників можна згадати, наприклад, бензол, толуол і хлорбензол.

Як приклади придатних вуглеводневих розчинників можна назвати циклогексан, пентан і гексан.

Такі розчинники, як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і диоксан, можуть бути використані як ефірні розчинники.

Стадії (i) та (ii) можна проводити роздільно, особливо в тих випадках, коли використовують різні розчинники і кожний проміжний продукт веділяють самостійно.

У кращому втіленні винаходу реакційні стадії проводять в одному й тому самому реакторі без виділення яких-небудь проміжних продуктів.

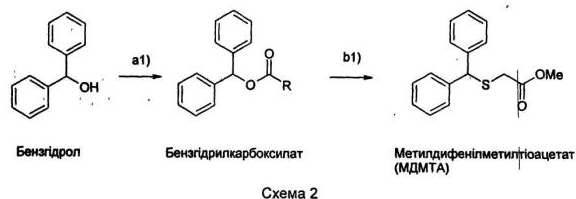
Стадія i)

У кращому втіленні способу відповідно до винаходу конверсію бензгідролу на метилдифенілметилтіоацетат здійснюють у дві стадії:

a1) конверсія бензгідролу на бензгідрилкарбоксилат, і

b1) конверсія бензгідрилкарбоксилату на метилдифенілметилтіоацетат.

Схема 2 ілюструє використання стадій a1) і b1) у способі відповідно до винаходу:



Стадія a1)

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу стадія a1) включає проведення реакції взаємодії бензгідролу та кислотного ангідриду у присутності неорганічної кислоти в придатному, краще, апротонному, розчиннику.

У контексті даного опису найкращим є дихлорметан через його здатність до екстрагування, перегонки при низькій, температурі, незаймистості, інертності, а також здатності при

необхідності бути легко рециркульованим при здійсненні способу відповідно до винаходу.

Звичайно кислотний ангідрид та апротонний розчинник завантажують у реактор одночасно при температурі приблизно 20°C.

Кислотні ангідриди в контексті даного опису означають симетричні ангідриди монокарбонових кислот, змішані ангідриди або циклічні ангідриди полікарбонових кислот.

Як приклади кислотних ангідридів, придатних для стадії a1) відповідно до винаходу, можна назвати, зокрема, оцтовий ангідрид, ангідрид масляної кислоти та пропіоновий ангідрид, при цьому особливо кращим є оцтовий ангідрид.

Кращі умови проведення реакції передбачають застосування еквімолярної кількості кислотного ангідриду та бензгідролу в апротонному розчиннику.

Однак, найкраще здійснювати спосіб у присутності невеликого надлишку кислотного ангідриду. Занадто великий надлишок може викликати утворення побічних продуктів на наступних стадіях способу, у той час як занадто маленька кількість приводить до уповільнення швидкості реакції окиснення на стадії (ii). Краще, щоб молярне відношення кислотного ангідриду варіювалося в інтервалі 1-1,2, ще краще - в інтервалі 1-1,1, і бажано, дорівнювало 1.05, що відповідає оптимальному молярному співвідношенню кислотного ангідриду та дозволяє одержати чисті продукти.

Кращі умови проведення способу передбачають присутність розчинника в кількості, що варіюється від 1,5 до 5 об'ємів, оптимально - у присутності приблизно 2 об'ємів. Таке розведення сприяє утворенню карбоксилату.

Рівною мірою кращі умови проведення стадії a) передбачають вибір / неорганічної кислоти з ряду, який включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, о-фосфорну кислоту та сірчану кислоту, при цьому найкращою є сірчана кислота, зокрема, у вигляді 96% водяного розчину.

Краща кількість неорганічної кислоти при проведенні способу знаходиться в інтервалі 0,02-0,3 молярних еквівалентів по відношенню до бензгідролу, найкраще, 0,05-0,15 еквівалентів.

З метою забезпечення запобіжного заходу неорганічну кислоту додають, як правило, при температурі приблизно 0 °C, для того щоб контролювати екзотермічний характер реакції.

Бензгідрол додають при такій температурі, яка дозволяє забезпечити досить високу швидкість реакції, але при цьому температура не повинна бути занадто високою для того, щоб уникнути утворення побічних продуктів, таких як бензгідроловий ефір. Краще здійснювати реакцію при температурі від -5°C до +5°C, найкраще, при температурі від -2°C до +2°C, при цьому час додавання бензгідролу, краще, повинен становити від 45 хвилин до 2 годин, найкраще, приблизно 1 годину. Такий період часу додавання дозволяє контролювати екзотермічний характер реакції та обмежувати утворення побічних продуктів.

Реакційну масу, як правило, підтримують при вищевказаній температурі протягом усього часу,

необхідного для завершення реакції, при цьому температура не повинна бути занадто високою, щоб уникнути розкладання бензгідрилкарбоксилату. Вираз «для завершення реакції» застосовно до даного опису означає, що реакцію проводять доти, поки ступінь конверсії не складе більше 99,2%, краще, більше 99,5%. Як правило, реакцію завершують після 2-х годинного періоду часу взаємодії.

Одержаний бензгідрилкарбоксилат може бути безпосередньо використаний на наступній стадії без проміжного виділення.

Стадія а1) також може бути здійснена будь-яким іншим придатним способом.

Наприклад, стадія а1) може бути здійснена за допомогою реакції бензгідролу з карбоною кислотою, наприклад:

- с 2-метилмасляною кислотою в сполученні з SOCb, піридином у бензолі; або
- H₂SO₄ у дихлорметані; або
- TsOH у бензолі

як повідомляється в публікації: [Fujita S. and al., Bull. Chem. Soc. Jpi., 1972, 45:2571-2574];

- або з оцтовою кислотою в сполученні з йодидом калію, як це описано у [Strazzoli P. et al., Reel. Trav. Chim., The Netherlands, 1991; 1:5-12].

Наприклад, стадія а1) може бути здійснена за допомогою реакції солі карбонової кислоти, наприклад, натрієвої солі оцтової кислоти, як описано у [Herzig S., Justus Liebigs, Ann. Chem., 1921; 422:330].

Стадія а1) також може бути здійснена за допомогою реакції бензгідролу з хлорангідридом карбонової кислоти, наприклад, ацетилхлоридом* у присутності триетиламіну, як описано у [Roizel B. and al., Chem. Commun., 2000, 16:1507-1508].

Стадія а1) також може бути здійснена за допомогою реакції бензгідролу з етиловим ефіром оцтової кислоти у присутності Ti(OC₂H₅)₄ [Schnurrenbege P. and al., Helv. Chim. Acta, 1982, 65(4): 1197-1201]; або перхлорату заліза(III) (ITP) (Kumar B. and al., Indian J. Chem. Sect. B, 1993, 32(2):292-293); або Fe(ClO₄)₃, SiO₂ (Parmar and al., Synth. Commun., 1999, 29(1):139-144)].

Стадія b1)

Стадія b1) може бути здійснена будь-яким придатним способом.

У кращому втіленні способу стадія b1) включає приведення розчину, одержаного на стадії а1), у контакт з метилтіогліколятом.

Метилтіогліколят звичайно додають протягом 10 хвилин при 0°C, одержаної як без якого-небудь обмеження температури (температура може підвищитися до 9°C). Потім реакційне середовище нагрівають до досить високої температури, щоб збільшити швидкість реакції, але не до занадто високої, щоб не допустити утворення побічних продуктів. Звичайно реакцію здійснюють при температурі від 15°C до 25°C, краще, від 18°C до 22°C. При зазначеній температурі реакцію проводять протягом часу, достатнього для завершення реакції з невеликим вмістом побічних продуктів, звичайно, протягом 2-3 годин, краще, протягом 2 - годин.

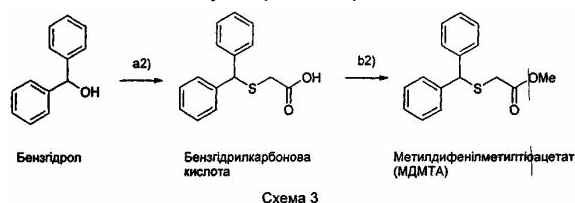
Метилдифенілтіоацетат може бути використаний на стадії (ii) без проміжного виділення.

В іншому кращому втіленні винаходу стадія i) складається із двох стадій:

a2) конверсія бензгідролу на бензгідрилкарбонову кислоту;

b2) конверсія бензгідрилкарбонової кислоти на метилдифенілметилтіоацетат.

Спосіб може бути проілюстрований схемою 3:



Стадія а2)

Стадія а2) може бути здійснена будь-яким придатним способом, краще, відповідно до умов, розкритих в [публікації: 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].

У конкретному втіленні стадія а2) може бути здійснена за допомогою реакції бензгідролу з тіооцтовою кислотою у присутності органічної або неорганічної кислоти.

Краще використовувати як розчинник протонний розчинник, більш кращим є карбонова кислота, особливо, оцтова кислота.

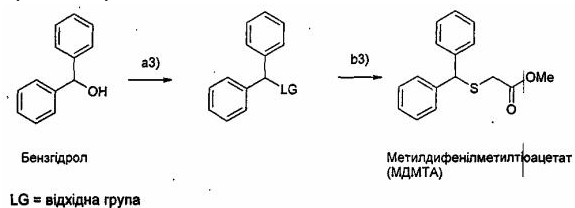
Неорганічну або органічну кислоту, краще, вибирають із соляної кислоти, РОСь, трифтороцтової кислоти, бромистоводневої кислоти, о-фосфорної кислоти, сірчаної кислоти. Найкращими є РОСІ₃ і трифтороцтова кислота.

Краще, реакцію здійснюють при кімнатній температурі.

Стадія b2)

Реакція етерифікації на стадії b2) може бути здійснена будь-яким відомим фахівцем способом.

В іншому втіленні винаходу стадія (i) включає дві стадії: а3) конверсія гідроксильної групи бензгідролу на відхідну групу; b3) конверсія одержаного продукту на метилдифенілметилтіоацетат. Цей спосіб проілюстрований схемою 4:



Стадія а3)

Відхідна група на стадії а3) позначає будь-яку групу, яка може бути легко видалена за допомогою нуклеофільного реагенту. Відхідні групи можуть бути вибрані з групи, яка включає галогени, такі як

хлор і бром; а також сульфонільні групи, такі як метансульфоніл або п-толуолсульфоніл.

Стадія а3) може бути здійснена будь-яким відомим фахівцю способом.

Наприклад, гідроксильна група бензгідролу може бути заміщена хлором або бромом за допомогою реакції бензгідролу з тіонілхлоридом або тіонілбромідом.

Гідроксильна група бензгідролу також може бути заміщена метансульфонатною групою або п-толуолсульфонатною групою шляхом проведення реакції бензгідролу, відповідно, з метансульфонілхлоридом або п-толуолсульфонілхлоридом.

Стадія б3)

У кращому втіленні способу відповідно до винаходу стадію б3) здійснюють згідно з умовами стадії б1).

Стадія б3) також може бути здійснена будь-яким іншим придатним способом.

В іншому кращому втіленні винаходу стадія i) включає реакцію бензгідролу з метилтіогліколятом у присутності металевого каталізатора в розчиннику, як це проілюстровано на схемі 5:

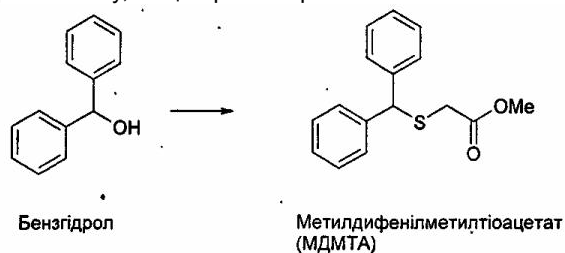


Схема 5

Краще, металевий каталізатор вибирають із ZnCl_2 , ZnBr_2 , 2Ni_2 при цьому найкращим є ZnI_2 .

Краще, розчинник вибирають з ароматичних розчинників, найкраще, з галогенвісних розчинників, краще, з хлорвісних розчинників, та і як дихлорметан, дихлоретан.

Стадія ii)

Автори даного винаходу визначили умови окиснення, які дозволяють контролювати перетворення метилдифенілметилтіоацетату на митил-2-дифенілметилсульфінлацетат і, що є найважливішим - утворення побічних продуктів, вихід кінцевих продуктів та швидкість реакції.

Параметри, здатні впливати на ефективність реакції на стадії (ii), такі як кількість окисного агента, що додається, ступінь розведення реакційного середовища, температура реакції, час реакції та кислотність реакційного середовища, можуть бути оптимізовані.

Так, занадто мала кількість окисного агента не дозволяє, як правило, довести реакцію до її завершення. І навпроти, занадто великий надлишок сприяє утворенню діокисненого побічного продукту - сульфону.

Для ілюстрації, з можливих окисних агентів, придатних для цілей даного винаходу, можна назвати пероксимоносульфат калію (охопе), перманганат калію, перкарбонат натрію, пероксиди, такі як пероксид водню, трет-бутилгідропероксид та м-хлорпероксибензойна кислота, при цьому найкращим є пероксид-водню.

В кращому втіленні способу відповідно до винаходу стадію ii) проводять у дихлорметані.

Відповідно до кращого втілення способу, окисником, застосовуваним на стадії (ii), є пероксид водню, краще, у вигляді 35% водного розчину. Зменшення концентрації розчину пероксиду водню пов'язане з більшим розведенням, що може призвести до зниження швидкості реакції.

Хоча для реакції досить стехіометричної кількості окисного агента, юащим є проведення способу при наявності невеликого надлишку, краще, при молярному співвідношенні від 1 до 1,1.

Кислотність середовища визначається робочими умовами проведення стадії (i).

Температура реакції може впливати на швидкість реакції окиснення. Тому кращою є температура, що знаходиться в діапазоні 28°C - 37°C . у цьому температурному діапазоні швидкість реакції є максимальною, якщо взяти до уваги кислотність середовища.

Краще, щоб температура реакції знаходилася в інтервалі 28°C - 32°C . Така температура дозволяє здійснювати контроль за проведенням способу, зокрема, визначати момент завершення реакції, після якого можливе утворення побічних окиснених продуктів.

Час для проведення так званої чистої та завершеної реакції може варіюватися залежно від масштабів виробництва, а також від кількості неорганічної кислоти, зокрема - сірчаної кислоти, присутньої у реакційному середовищі на стадії b).

Краще, реакція вважається «завершеною» на стадії (ii), коли відношення R_1 = неокиснене похідне/(моноокиснене + діокиснене + неокиснене похідне) $< 0,5\%$.

Вираз «чиста» реакція, у контексті даного опису, означає реакцію, у якій відношення R_2 = діокиснене похідне/(моноокиснене + діокиснене + неокиснене похідне) $< 0,5\%$.

Час проведення реакції, необхідний для забезпечення чистої та завершеної реакції, може бути визначений за допомогою традиційних методик, які дозволяють відслідковувати протікання реакції, наприклад, за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), ІЧ або ЯМР.

Звичайний час проведення реакції становить менше 35 годин, краще, 33 години або менше, для того, щоб уникнути утворення побічних продуктів, особливо таких, як дифенілметилтіооцтова кислота; і більше 20 годин, краще, 25 год ін або більше. Точний час проведення реакції в кожному конкретному випадку визначається фахівцем.

Збільшення кількості неорганічної кислоти в реакційному середовищі дозволяє істотно зменшити час реакції окиснення.

Не опираючись на жодну теорію, автори припускають, що такий несподіваний результат проявляється завдяки тому, що неорганічна кислота відіграє роль каталізатора в механізмі протікання реакції окиснення. Наприклад, при використанні сірчаної кислоти ймовірно утворення в реакційному середовищі проміжного продукту реакції типу H_2SO_5 , який переносить кисень або

безпосередньо до частинок, що окисляються, або опосередковано шляхом стимулювання утворення пероцетової кислоти.

Так, відповідно до кращого варіанта стадії (ii) способу відповідно до винаходу, у реакційне середовище на стадії b1), звичайно, перед введенням окисника, додають додаткову кількість неорганічної кислоти, краще, в кількості від 0,02 до 0,3 молярних еквівалентів, і ще краще, від 0,05 до 0,15 молярних еквівалентів. В результаті спостерігається прискорення реакції.

Перевага способу відповідно до винаходу також полягає в тому, що потрібний час реакції, який достатній для її завершення, а також забезпечує чисту реакцію на стадії (ii), істотно скорочений і звичайно перебуває в інтервал 10-13 годин.

Іншою перевагою способу є можливість обмежити утворення побічних продуктів завдяки введенню неорганічної кислоти двома порціями, що дозволяє понизити кислотність реакційного середовища на стадіях a1) та b1).

Стадія (iii)

У ще одному втіленні спосіб відповідно до винаходу включає додаткову стадію (iii) - виділення одержаного метил-2-дифенілметилсульфінлацетату.

Виділення МДМСА, що утворився на стадії (iii), може бути здійснено будь-яким традиційним способом, відомим фахівцям.

Краще, МДМСА виділяють шляхом екстрагування.

Органічні фази потім об'єднують і концентрують при зниженому тиску, краще, при температурі 70°C.

Відповідно до кращого варіанта виконання способу розчинник відганяють до одержання сухого залишку.

Продукт може бути очищений будь-яким відомим фахівцям способом, наприклад, перекристалізацією або хроматографією.

Відповідно до одного з прикладів втілення винаходу, стадія (ii) може включати стадію прямої кристалізації МДМСА.

Під виразом «пряма кристалізація» у контексті даного опису мається на увазі кристалізація некристалічного продукту, що досягається додаванням придатних розчинників, краще, вибраних, зокрема, з метанолу, етанолу, етилацетату, ізопропілацетату та толуолу, при цьому найкращим є ізопропілацетат. Розчинник кристалізації вводять після видалення аprotонного розчинника.

Перевагою такого втілення способу є те, що пряма кристалізація дозволяє очистити сировий продукт безпосередньо наприкінці способу і у такий спосіб уникнути стадії виділення та більш дорогої стадії повторної переробки.

У найкращому втіленні спосіб включає такі стадії:

i) a1) конверсія бензгідролу на бензгідрилкарбоксилат за допомогою реакції бензгідролу та кислотного ангідриду у присутності неорганічної кислоти та придатного аprotонного розчинника;

b1) конверсія бензгідрил карбоксилату на метилдифенілметилтіоацетат шляхом приведення вищевказаного розчину в контакт з метилтіогліколятом;

ii) конверсія дифенілметилтіоацетату на метил-2-дифенілметилсульфінлацетат шляхом приведення вищевказаного розчину в контакт з окисним агентом;

i, при необхідності, стадію:

iii) виділення одержаного метил-2-дифенілметилсульфінлацетату.

Спосіб, який включає вищевказані стадії, проілюстрований на схемі 6:

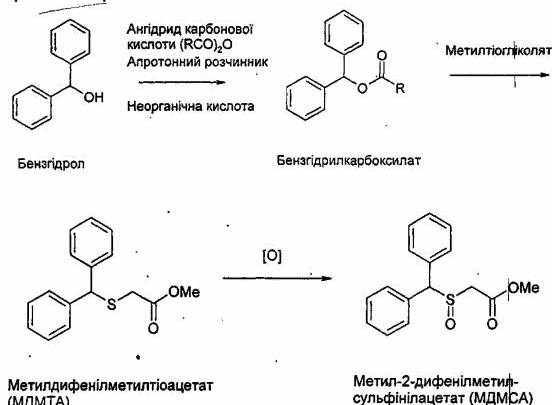


Схема 6

Краще, МДМСА одержують шляхом проведення трьох послідовних стадій, кожна з яких характеризується високим виходом продукту.

Всі три стадії можуть бути здійснені в одному й тому самому реакторі та у тому самому розчиннику, без виділення проміжних сполук.

Перевагою способу є те, що при його здійсненні можливий контроль та обмеження утворення небажаних побічних продуктів, що дозволяє уникнути проведення стадій повторної переробки.

Ще однією перевагою винаходу є те, що спосіб дозволяє зменшувати витрати, пов'язані з виробництвом МДМСА, завдяки, зокрема, простоті його здійснення та його високій продуктивності та відтворюваності.

Даний винахід також спрямований на одержання МДМСА, зокрема, способом, який включає:

i) a1) конверсію бензгідролу на бензгідрилкарбоксилат за-допомогою реакції бензгідролу та кислотного ангідриду у присутності неорганічної кислоти в придатному аprotонному розчиннику;

b1) конверсію бензгідрилкарбоксилату на метилдифенілметилтіоацетат шляхом приведення вищевказаного розчину в контакт з метилтіогліколятом.

ii) конверсію метилдифенілметилтіоацетату на метил-2-дифенілметилсульфінлацетат шляхом приведення вищевказаного розчину в контакт з окисним агентом;

i при необхідності стадію:

iii) виділення одержаного метил-2-дифенілметилсульфінлацетату.

Даний винахід спрямований також на спосіб одержання модафінілу, який включає стадії:

(i) конверсію бензгідролу на метилдифенілметилтіоацетат; і

(ii) конверсію метилдифенілметилтіоацетату на метил-2-дифенілілети́л-сульфі́нілацетат шляхом окиснення.

Приклади

Приклад 1. Синтез МДМСА в лабораторному масштабі (0,5л)

а) Бензгідрилацетат

Розчиняють 108,3г (1,05моль; 1,05екв.) ацетангідриду в 370мл дихлорметану при 20°C. Одержаний розчин охолоджують до 0±2°C і додають 2,8мл 96% розчину сірчаної кислоти протягом приблизно 10 хвилин. Після перемішування протягом 10 хвилин додають порціями 184,2г (1моль, 1екв.) бензгідролу при 0°C±2°C протягом 60±15 хвилин. Реакційну масу витримують протягом 2 годин при даній температурі.

б) Метилдифенілметилтіоацетат (МДМТА)

Додають 108,3г (1,02моль; 1,02екв.) метилтіогліколяту при 0°C±2°C, потім нагрівають реакційну масу до 20°C ± 2°C и витримують протягом 2 годин при зазначеній температурі.

с) Метил-2-дифенілметилсульфінілацетат (МДМСА)

Реакційну масу нагрівають до 30°C±2°C и додають 100,5±0,5г 35% розчину перекису водню. Хід реакції окиснення контролюють за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Через 25 годин реакція вважається завершеною (R_1 та $R_2 < 0,5\%$).

д) Виділення МДМСА

Перемішують 150мл дистильованої води. Додають 25% водний розчин аміаку до одержання рН середовища 8. Водні та органічні фази розділяють і водну фазу екстрагують за допомогою 2х100мл дихлорметану. Органічні фази об'єднують і концентрують при зниженому тиску при температурі 70°C. Одержаний концентрат кристалізується з утворенням, після розтирання, білого порошку з виходом 98,0±0,5%.

Приклади 2 та 3. Синтез МДМСА в пілотному масштабі (100л)

Приклад 2: Синтез кристалічного МДМСА

а) Бензгідрилацетат

Готують розчин ацетангідриду (8,73кг; 85,5моль; 1,05екв.) у метиленхлориді (40 л) при 20°C±2°C. Потім при перемішуванні зі швидкістю 100об./хв. при 0±5°C протягом 5-10 хвилин додають розчин 96% сірчаної кислоти (225мл; 4,1моль; 0,05екв.). Після чого при 0±2°C протягом 1,25год., додають бензгідрол (15кг; 81,4моль; 1екв.) Реакційну масу перемішують протягом 2 годин.

б) Метилдифенілметилтіоацетат (МДМТА)

Додають метилтіогліколят (8,81кг; 82,9моль; 1,02екв.) при 0°C±2°C приблизно протягом 10 хвилин. Реакційну масу доводять до температури 20°C±2°C и витримують при цій температурі протягом 2 годин при перемішуванні зі швидкістю 100об./хв.

с) Метил-2-дифенілметилсульфінілацетат (МДМСА)

Температуру реакційної маси підвищують до 30°C перед доданням сірчаної кислоти (450мл; 8,1моль; 0,1екв.) при перемішуванні (100об./хв.) протягом 5-10 хвилин. Потім протягом 1год. при 30°C±2°C додають 35% розчин перекису водню (8,19кг; 84,3моль; 1,035екв.) Час проведення реакції визначають за допомогою ВЕРХ (див. табл. 1).

д) Виділення МДМСА

Реакційну масу охолоджують до 20°C±2°C, а потім заливають 20л води. Після нейтралізації реакційного середовища додаванням NH_4OH до досягнення $8 < \text{pH} < 9$, водну та органічну фази розділяють і водну фазу екстрагують дічі за допомогою 10л метиленхлориду. Хлоровані фази промивають 10 літрами води.

Розчинник відганяють при атмосферному тиску, а потім при зниженому тиску при температурі теплообмінника, рівній 70°C. Після завершення перегонки додають ізопропілацетат (1,8 об'єму; 42л) і реакційну масу охолоджують до -10°C. Після фільтрування та сушіння під вакуумом при 45°C одержують МДМСА.

Вихід та якість МДМСА та проміжних прод способом відповідно до винаходу, для тестів

Тест	Утворення бензгідрилацетату		Утворення МДМТА		Утворення	
	Час	ВЕРХ%	Час	ВЕРХ%	Час	
1	2 год.	98,9	2 год.	98,5	10 год.	
					11 год.	
					11 год. 30 хв.	
2	2 год.	99,3	2 год.	99,1	11 год. 30 хв.	
3	2 год.	99,3	2 год.	99,0	11 год. 30 хв.	
4	2 год.	99,3	2 год.	99,1	5 год.	
					6 год. 30 хв. 8 год.	
					9 год.	
					10 год.	
					11 год.	
					11 год. 30 хв.	

D = МДМСА

S = сульфон

T = МДМТА

Дані результати демонструють, що спосіб одержання бензгідрилацетату та МДМТА може бути відтворюваним.

Утворення МДМСА відбувається за 11 год. 30хв. і відтворювано дає після кристалізації з ізопропілацетату кінцевий продукт, який має (R_1 та $R_2 < 0,5^\circ/\text{з}$) вихід порядку 90%.

Приклад 3: Синтез сирого МДМСА

а) Бензгідрилацетат

Готують розчин ацетангідриду (8,73кг; 85,5моль; 1,05екв.) у метиленхлориді (40л) при 20°C . Потім при перемішуванні зі швидкістю 100об./хв., при $0\pm 5^\circ\text{C}$ протягом часу від 5 до 10 хвилин додають розчин 96% сірчаної кислоти (225мл; 4,1моль; 0,05екв.). Після чого при $0\pm 2^\circ\text{C}$ протягом 1,25год. додають бензгідрол (15кг; 8,4моль; 1екв.). Реакційну масу перемішують протягом 2 годин.

б) Метилдифенілметилтіоацетат (МДМТА)

Метилтіогліколят (8,81кг; 82,9моль; 1,02екв.) додають при 0°C приблизно протягом 10 хвилин. Температуру реакційної маси піднімають до $20^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі протягом 2 годин при перемішуванні зі швидкістю 100об./хв.

с) Метил-2-дифенілметилсульфінлацетат (МДМСА)

Після доведення температури реакційної суміші до $30\pm 2^\circ\text{C}$ додають 35% розчин перекису водню (8,19кг; 84,3моль; 1,035екв.) при перемішуванні (100об./хв.) протягом 1 години.. Час проведення реакції визначають за допомогою ВЕРХ (див. табл. 2).

д) Виділення МДМСА

Суміш охолоджують до 20°C і потім заливають 20л воду. Після нейтралізації реакційного середовища шляхом доведення до $8 < \text{pH} < 9$ за допомогою NH_4OH , водну та органічну фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують за допомогою 10л метиленхлориду. Хлоровані фази промивають 10 літрами води.

Розчинник відганяють до сухого залишку при атмосферному тиску, а потім при зниженому тиску при температурі теплообмінника 70°C у турбосфері Моріца (Moritz® turbosphere).

Дані результати показують, що стадії утворення бензгідрилацетату та МДМТА є добре відтворюваними.

Стадія окиснення МДМТА проводиться приблизно протягом 33-35 годин і дає продукт МДМСА, який має (R_1 та $R_2 < 0,5\%$) гарний вихід (близько 97%).

Таблиця 2

Вихід та якість кінцевого продукту та проміжних продуктів у тестах 5 та 6

Тест	Утворення бензгідрилацетату		Утворення МДМТА		Утворення МДМСА		ВЕРХ кінцевого продукту	Вихід
	Час	ВЕРХ %	Час	ВЕРХ %	Час	ВЕРХ %	%	
5	2 год.	99,6	2 год.	99,2	5 год.	T = 0,3 S = 0,4	D = 99,12 S = 0,44 T = 0,24	97,2
6	2 год.	99,3	2 год.	98,9	3 год.	T = 0,17 S = 0,4	D = 99,2 S = 0,4 T = 0,2	97

D = МДМСА
S = сільфон
T = МДМТА