



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027633

(51)⁷ C07C 209/00; C07C 211/38; C07C
209/08

(13) B

(21) 1-2018-05927

(22) 26/12/2018

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/02/2019 371A

(73) Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng Sản xuất thuốc - Học viện Quân y (VN)
158A, đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Trần Thị Vân (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HỢP CHẤT 1- ADAMANTYLAMIN
HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (I) đơn giản, giảm số bước của quá trình, rút ngắn thời gian, tiết kiệm nguyên liệu, hiệu suất cao.

Theo đó, phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (I) đi từ 1-bromo-adamantan với ba phản ứng được thực hiện trong hai bước hoặc tiến hành ngay trong một bình phản ứng: đầu tiên cho hợp chất 1-bromo-amanadin (II) phản ứng với formamit (III) và axit sulfuric để được N-(1-adamantyl)formamit (IV), bước tiếp theo là deformatyl hóa và tạo muối trong dung dịch axit clohydric 12-15% với tỷ lệ mol giữa hợp chất IV: axit clohydric là 1 : 4 để thu được amantadin hydroclorua (I), với hiệu suất cả quá trình 86%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

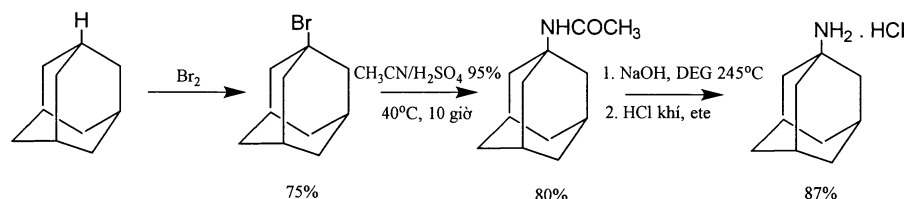
Sáng chế đề cập đến phương pháp đơn giản để điều chế hoạt chất 1-adamantylamin hydroclorua đi từ 1-bromo-adamantan, formamit và axit sulfuric thực hiện trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

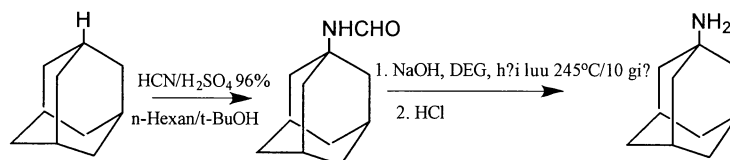
1-Adamantylamin (Amantadin) là thuốc kháng virus A₂, được sử dụng trong điều trị cúm A (AH7N9, AH5N1, AH1N1...) và cũng là thuốc điều trị bệnh Parkinson. Dạng sử dụng là muối 1-adamantylamin hydroclorua (amantadin hydroclorua), có các biệt dược là Amantadin (Đức), Symmetrel (Mỹ, Anh, Nhật), Mantadix (Pháp), v.v..

Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ adamantan và dẫn xuất của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau là adamantan hay 1-bromo-adamantan nhưng bằng các tác nhân, xúc tác, giải pháp triển khai phản ứng khác nhau thì đưa ra các quy trình điều chế có hiệu quả kinh tế cũng khác xa nhau. Sau đây là các phương pháp tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua đó:

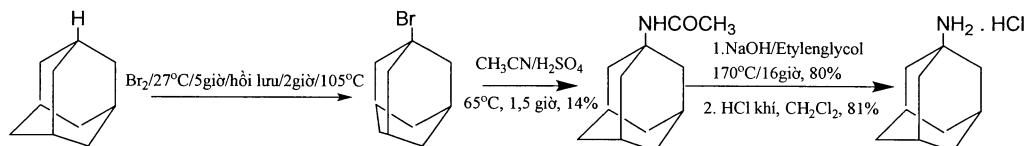
(1) Năm 1960, lần đầu tiên amantadin hydroclorua được H. Stetler và CS. (*Chem. Ber.* 93, 226-230 (1960)) tổng hợp ra bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong diethylenglycol và tiếp đó tạo muối với HCl để cho amantadin hydroclorua.



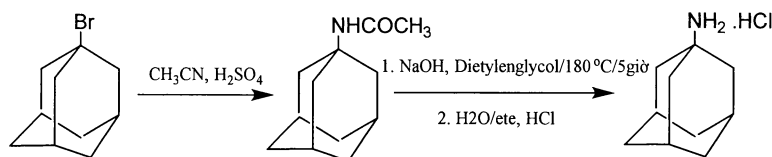
(2) Năm 1964, Haaf. W. (*US pat. 3,152,180*) công bố bằng độc quyền về quy trình tổng hợp amantadin đi từ adamantan, bằng cách cho adamantan tác dụng với axit cyanic ở thể lỏng trong axit sulfuric 96% với sự có mặt của *t*-butanol và *n*-hexan để cho chất trung gian N-(adamantly-1-)formamit, sau đó deformyl hóa với NaOH trong dietylen glycol, tiếp theo là tạo muối với HCl khí để thu được amantadin hydroclorua.



(3) Năm 1966, Robert, L. và CS đã công bố bằng sáng chế độc quyền Mỹ (*U S pat. 3,283,001*) và năm 1967 công bố bằng độc quyền Anh (*GB 1,092,8080*) về điều chế aminoadamantan hydroclorua đi từ adamantan qua các chất trung gian 1-bromo-adamantan, N-(1-adamantyl)axetamit và 1-aminoadamantan trong 4 bước với hiệu suất tổng gộp khoảng 8% theo sơ đồ phản ứng sau:

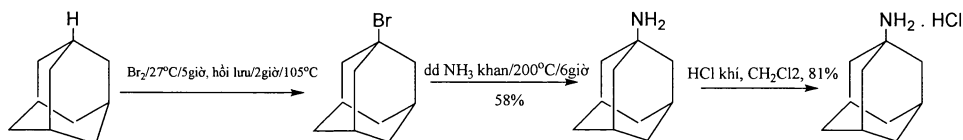


(4) Năm 1966, Marvin, P. và CS (*GB 1,006,885*) và sau đó năm 1967 lại công bố trên patent Mỹ (*U. S. pat. 3,310,469*) về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol để được amantadin và tiếp đó tạo muối với một số axit và thử tác dụng ức chế một số virus cúm A khác nhau.

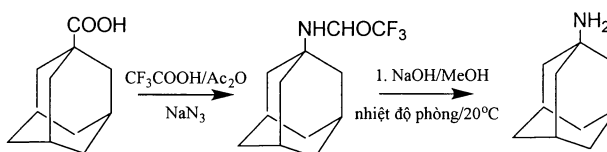


(5) Năm 1967 E. I. DU PONT (*GB1092807 A*) công bố phương pháp điều chế 1-aminoadamantan và muối hydroclorua đi từ adamantan qua hợp chất 1-

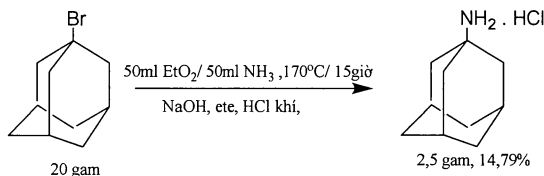
bromo-adamantan bằng phương pháp amino hoá trực tiếp với khí amoniac khan trong áp suất và nhiệt độ cao theo sơ đồ sau:



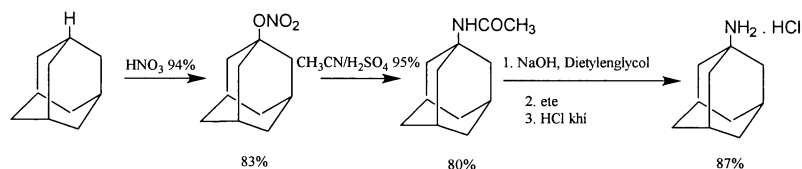
(6) Năm 1968, William, V. và CS (*U. S. pat.* 3,388,164) có bằng sáng chế độc quyền điều chế 1-adamantylamin (amantadin) đi từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho tác dụng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloaxetic và anhydrit trifloaxetic để được 1-trifluoroaxetamito-adamantan, sau đó deaxetyl hóa hợp chất này để cho 1-adamantanamin.



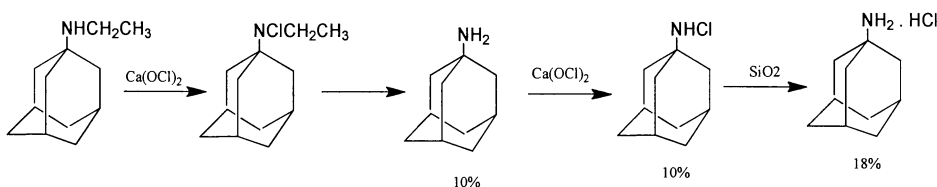
(7) Năm 1968, Jack Mills và CS (*U. S. pat.* 3,391,142) đã công bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với ammoniac lỏng- etanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ để được amantadin, sau đó tạo muối HCl với khí HCl khan nước trong dung dịch ete, thu được amantadin hydroclorua với hiệu suất 14,32%.



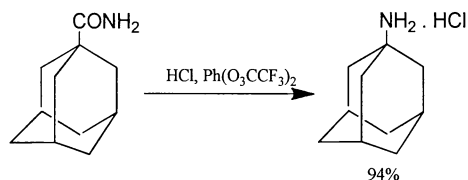
(8) Năm 1976, I. K. Moisee và CS (*Khimico- Farmatsevticheskii Zhurnal*: 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric đậm đặc để cho 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96% để được N-(1-adamantyl)axetamit, tiếp đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol để được amantadin, cuối cùng tạo muối với khí HCl khan trong ete để thu được amantadin hydroclorua.



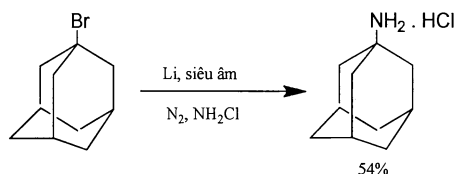
(9) Năm 1980, Roberts, John T. và CS (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 45, Issue 26, Pages 5239-43, 1980) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ N-etyl amantadin theo sơ đồ phản ứng sau:



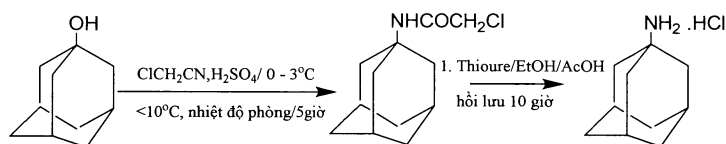
(10) Năm 1984, Loudon, G. Marc và CS (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 49, Issue 22, Pages 4272-6, 1984) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantyl carboxylic amit theo sơ đồ phản ứng sau:



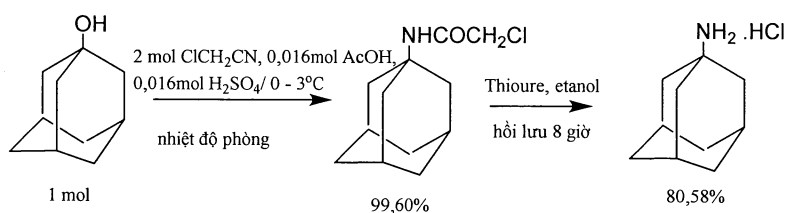
(11) Năm 1997, A. George K. và CS (*U. S. pat.* 5,599,998(1997) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin bằng cách cho 1- bromo-adamantan tác dụng với liti và chloramin trong luồng khí nito dưới tác dụng của siêu âm.



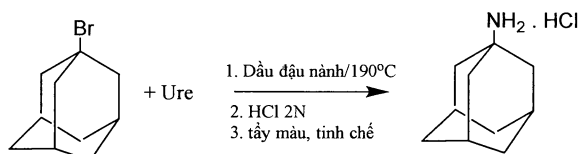
(12) Năm 2000, A. Jirgensons và CS (*Synthesis*, 12, 1709-1712. (2000); tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan-1-ol tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric đặc để được 1-(N-cloaxetyl)adamantylamin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp ethanol và axit axetic để cho amantadin, tiếp theo là tạo muối với khí HCl khan bão hòa trong ete.



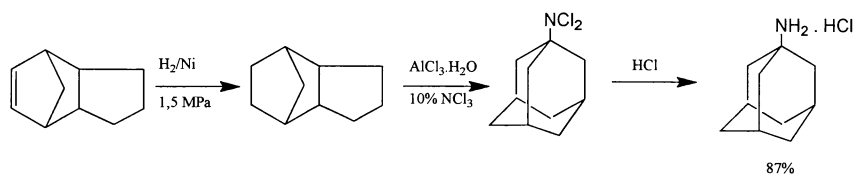
(13) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (*US pat.* 2009/0082596 A1) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxy-adamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxy-adamantan tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric 96% trong axit axetic và dimetylformamit để được N-cloaxetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp ethanol và axit axetic để cho amantadin, tiếp theo là tạo muối amantadin hydroclorua với dung dịch HCl 31%.



(14) Năm 2009, các nhà khoa học Trung quốc Shao Guizhen và CS (*Chemical Intermediate* 5, 7, 2009) đã công bố kết quả tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-bromo-adamantan, urea và dầu đậu nành, phản ứng được nung nóng ở 160-190°C.

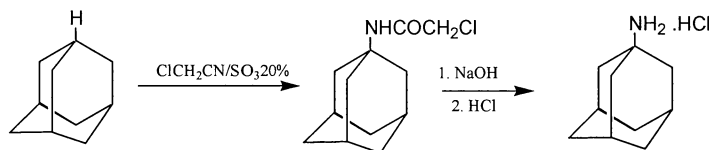


(15) Năm 2011, các nhà khoa học Trung quốc Wang Ming (*CN* 102050774B) đã công bố bằng phát minh sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ dicyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, tạo dẫn xuất adamantyl-tricloamin và axit hóa tạo muối.

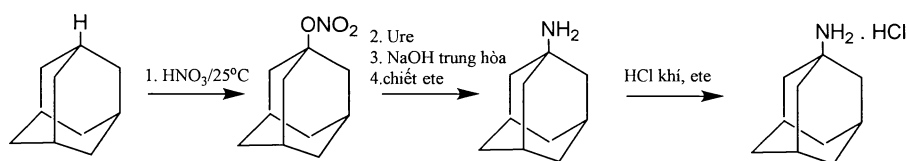


(16) Năm 2013, He Jianxun (*Chenese Journal of Pharmaceuticals*, 2013,

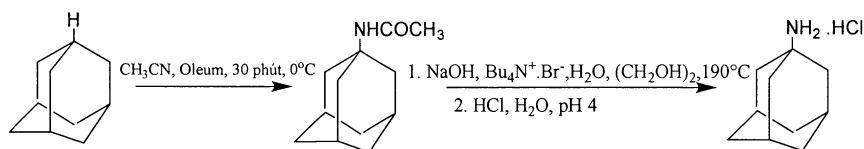
44(1), 1-2)) đã công bố kết quả nghiên cứu tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan, 2-cloaxetonitril và oleum 20%, sản phẩm thu được là 1-(N-cloaxetamido)adamantylamin được thủy phân trong NaOH và tạo muối với HCl khô trong ete để được sản phẩm.



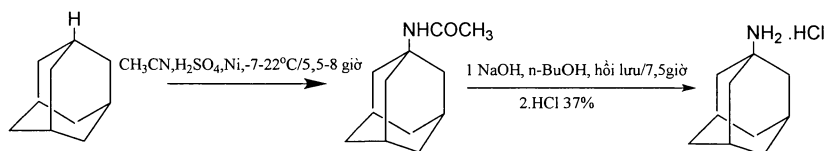
(17) Năm 2015, M. V. Leonova và CS (*Russian Journal of Organic Chemistry*,) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:



(18) Năm 2016, Liu Wan Li và CS (Chinese Patent No. 105523942A, 2016) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:

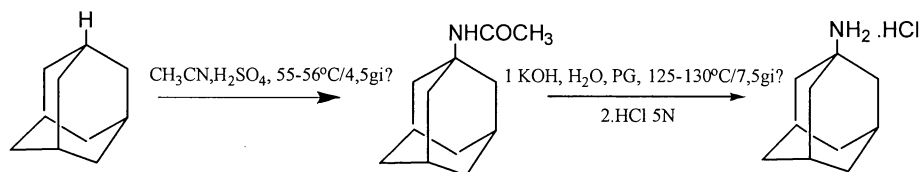


(19) Năm 2016 Yao Fenming và đồng tác giả (CN 10529445 A) công bố bằng sáng chế độc quyền điều chế amantadin hydroclorua đi từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric và xúc tác Ni trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường kiềm và tạo muối với HCl 37% theo sơ đồ phản ứng sau:

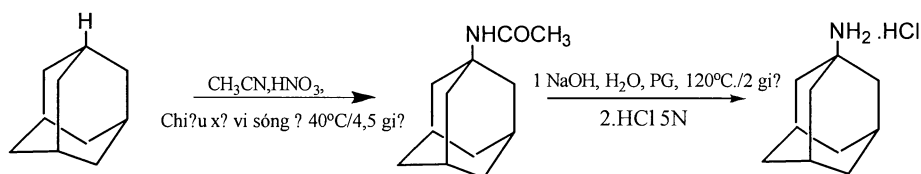


(20) Năm 2017 Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và cộng sự (*Organic Process Research & Development*, 2017, 21, 1758-1760 và VN patent 19889) đã điều chế amantadin hydroclorua đi từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường KOH và tạo muối với HCl 5N, với hiệu suất tổng gộp của cả quá trình là

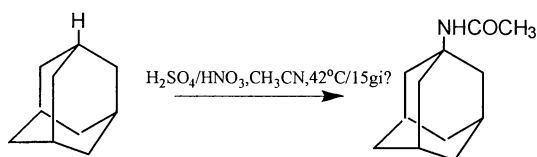
67% theo sơ đồ phản ứng sau:



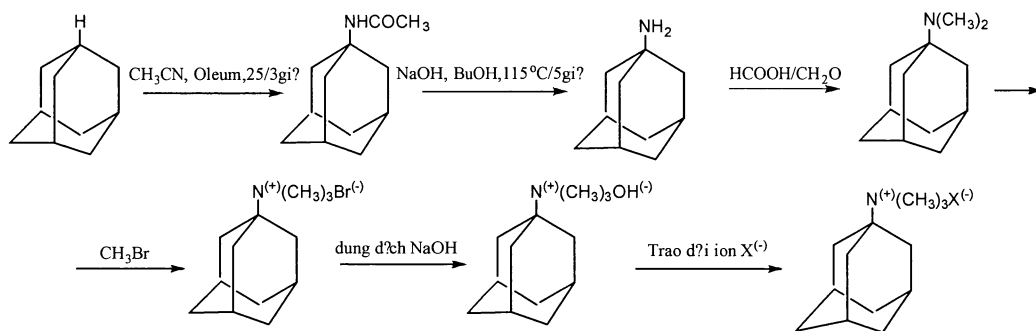
(21) Năm 2018 Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và cộng sự (*Chang Mai J. Sci.* 2018, 45(6),2482-2486) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng chiếu xạ vi sóng đi từ adamantan, axetonitril, axit nitric trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường NaOH và tạo muối với dung dịch nước HCl 5N, với hiệu suất tổng gộp của cả quá trình là 71% theo sơ đồ phản ứng sau:



(22) Ngoài ra với mục tiêu không phải để làm nguyên liệu làm thuốc mà để làm nguyên liệu hoá chất nói chung, năm 1991 các nhà hoá học Nga là Pershin V. V. và CS (SU 1643258 A1) đã công bố phương pháp tổng hợp 1-axetamitoadamantan đi từ adamantan và hỗn hợp axit sulfuric, axit nitric và axetonitril trong một bước:



(23) Năm 2011, với mục tiêu điều chế ra các muối amoni bậc bốn sử dụng trong lĩnh vực hoá keo, chất hấp phụ, phụ gia sơn v.v. các nhà hoá học Nhật đã tổng hợp ra adamantyl-trimetyl amoni hahogenid đi từ adamantan theo sơ đồ sau:



Các phương pháp nêu trên bên cạnh những ưu điểm là tìm ra được những phương pháp mới để tổng hợp amantadin hoặc amantadin hydroclorua thì mỗi phương pháp cũng còn có những nhược điểm nhất định của nó. Các nhược này có thể chia thành các nhóm sau đây:

- Sử dụng các hóa chất độc, đắt tiền, khó kiếm (phương pháp 2, 6, 11, 15).
- Quy trình sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó thực thi, nguy hiểm, thời gian thực hiện các phản ứng dài tốn thời gian, các chất thải ra sau xử lý phản ứng do sử dụng quá dư thừa nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường (phương pháp 1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 18, 19, 22, 23). Các phương pháp tổng hợp đưa nhóm amino vào khung adamantan dựa trên cơ sở phản ứng Ritter thông qua dẫn xuất 1-axylamido-adamantan đi từ adamantan dù là qua 1-hydroxy-adamantan hoặc 1-bromo-adamantan đều sử dụng lượng axit đặc (H_2SO_4 , HNO_3) với lượng dư rất lớn (theo các công bố thì tỷ lệ giữa dẫn xuất adamantan và axit là 1:14-40, nên sau phản ứng việc xử lý phân lập, tách sản phẩm thải ra một lượng lớn axit dư gây nên ô nhiễm môi trường là rất lớn, đây là chưa kể quá trình bromo hóa adamantan (tạo 1-bromo-adamantan từ adamantan hoặc điều chế 1-hydroxyl-adamantan đi qua 1-bromo-adamantan) bằng nước brom (brom lỏng) ở điều kiện đun hồi lưu thì cũng còn gây nên ô nhiễm môi trường lớn hơn nhiều. Các phương pháp amino hoá trực tiếp mặc dầu quy trình ít bước nhưng lại phải sử dụng ở nhiệt độ cao (phương pháp 5, 7) nên lại phải tiến hành trong điều kiện áp suất lớn.

- Hầu hết đều là quy trình cần thực hiện trong 3 đến 5 bước, mỗi bước đều có phân lập và tinh chế sản phẩm nên kéo theo hiệu suất tổng gộp cả quy trình giảm đi đáng kể, và thời gian để thực hiện quy trình là khá dài, dù rằng hiệu suất đạt được

của mỗi giai đoạn thay đổi từ 50-90%. Thông thường sử dụng quy trình có số bước càng tăng thì hiệu suất tổng gộp cả quá trình càng giảm nên việc giảm được số bước của quy trình cũng như giảm được việc tách, tinh chế sản phẩm trung gian của từng bước là một điều đột phá có ý nghĩa rất lớn trong việc nâng cao hiệu suất tổng gộp của quá trình sản xuất 1-adamantylamin và adamantylamin hydroclorua (amantadin hydroclorua).

Do các ưu nhược điểm nêu trên nên trong sản xuất amantadin hoặc amantadin hydroclorua vẫn có nhu cầu nghiên cứu và phát triển các phương pháp mới, giải pháp mới để nhằm khắc phục, loại trừ được các nhược điểm như: giảm được số bước trong quy trình tổng hợp, phản ứng không phải thực hiện ở nhiệt độ quá cao, áp suất lớn, thực hiện trong chân không, phải sử dụng các loại nguyên phụ liệu, xúc tác đắt tiền, không bền vững, độc tính cao, khó kiểm trên thị trường, hoặc phải thực hiện phản ứng và xử lý, tách, tinh chế sản phẩm theo một quy trình phức tạp, tốn kém (chạy sắc ký cột) hoặc phải thực hiện một quy trình có nhiều giai đoạn, thời gian phản ứng kéo dài của các phương pháp nêu trên, nghĩa là xây dựng được quy trình sản xuất amantadin hydroclorua đơn giản, ít bước, ổn định, an toàn, hiệu quả hơn (hiệu suất cao để có thể hạ giá thành) là một yêu cầu đáng được lưu ý.

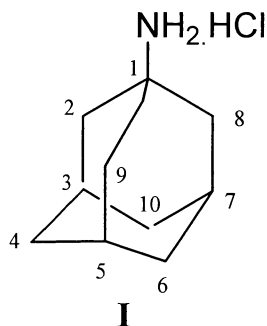
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chủ yếu của sáng chế là:

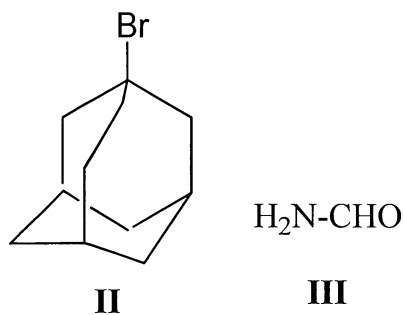
- Đưa ra một quy trình tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua mới, đơn giản, giảm thiểu số bước của quy trình để tăng hiệu suất tổng gộp của cả quá trình.

- Tối ưu hóa các thông số ảnh hưởng tới hiệu suất thu nhận sản phẩm của từng giai đoạn trong quy trình (nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol giữa các chất tham gia trong phản ứng, lượng dung môi sử dụng) nhằm làm giảm việc sử dụng dư thừa các nguyên liệu (làm giảm hiệu quả), hạn chế sử dụng nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường.

Theo đó, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (**I**):

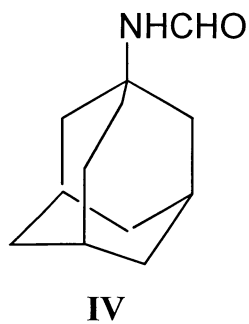


xuất phát từ hợp chất 1-bromo-adamantan (**II**), formamit (**III**) và axit sulfuric loại kỹ thuật (96-98%):



trong hai phản ứng là:

- i) cho 1-bromo-adamantan (**II**) tác dụng với formamit (**III**) và axit sulfuric loại kỹ thuật (96-98%) trong một bước trên cơ sở phản ứng kiểu Ritter để thu được N-(1-adamantyl)formamit (**IV**):



- ii) tiếp theo là đồng thời deformyl hóa hợp chất **IV** này với dung dịch axit clohydric thành amantadin (**V**), tiếp đó xử lý với dung dịch HCl thành 1-adamantylamin hydrochlorua (**I**). Cả ba phản ứng này có thể được tiến hành trong một bước không cần phân lập tinh chế lấy ra hợp chất trung gian **IV** lẫn hợp chất **V** và cũng có thể được thực hiện được ngay trong một bình phản ứng (one-pot).

Mô tả chi tiết sáng chế

Để tổng hợp 1-adamantylamin hydrochlorua, trước hết là điều chế N-(1-adamantyl)formamid (**IV**): cho 1-bromo-adamantan tác dụng với formamit ở nhiệt độ 85-100 °C trong thời gian là 2,5-4,5 giờ, Sau đó hoặc đổ vào nước để kết tủa tách lấy **IV** hoặc dùng hỗn hợp nước - diclometan để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian N-(1-adamantyl)formamid (**IV**), dịch diclometan được cất loại dung môi thu được sản phẩm **IV** có hiệu suất khá cao (trên 92%) và chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo mà không cần phải phân lập và tinh chế gì thêm.

Tiếp theo là tổng hợp 1-adamantylamin hydrochlorua (**I**): Cho N-(1-adamantyl)formamid (**IV**) nhận được ở trên chuyển hóa thành **I** bằng cách: cho hợp chất **IV** tác dụng với dung dịch axit clohydric ở nhiệt độ hồi lưu của hỗn hợp trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc hỗn hợp được chiết loại tạp chất với diclometan, pha nước thu được cất loại dung môi dưới áp suất giảm đến khô để thu được 1-adamantylamin hydrochlorua thô, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl axetat thu được sản phẩm **I** (hiệu suất trên 93%).

Theo đó sáng chế này có những điểm khác biệt sau:

- Thứ nhất: Việc điều chế N-(1-adamantyl)formamid được thực hiện bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với, formamit trong sự có mặt của axit sulfuric với tỷ lệ mol 1: 4-6: 15-35, được tiến hành ở nhiệt độ 85-100°C trong thời gian 2,5-4,5 giờ mà không cần tới bất kỳ một loại dung môi nào (đây là điểm khác biệt với các tác giả khác đã công bố).

- Thứ hai: Việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm N-(1-adamantyl)formamit sau phản ứng cũng được đơn giản hóa là chỉ cần đổ vào nước, rồi rửa tạo ra được lọc thu sản phẩm **IV** hoặc chiết với dung môi hữu cơ hoà tan tốt chọn lọc **IV** và sau đó bay hơi dung môi là được sản phẩm **IV** đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm.

- Thứ ba: Hai phản ứng deformyl hóa của N-(1-adamantyl)formamit (**IV**) thành 1-adamantylamin (**V**) và tạo muối 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) được thực hiện đồng thời cùng một lúc trong dung dịch axit hydrocloric 12-15% với tỷ lệ HCl: **IV** là 2-5:1, ở nhiệt độ 90-105 °C, trong thời gian khoảng 1 giờ (đây là điểm khác biệt so với các quy trình của tác giả khác là thủy phân trong môi trường kiềm ở nhiệt độ cao thời gian dài – (240-245°C/10-15 giờ) để cho amantadin sau đó mới tạo muối với khí HCl khan trong ete để được sản phẩm amantadin hydroclorua (**I**)).

- Thứ tư: Việc phân lập hợp chất 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) từ hỗn hợp phản ứng của bước deformyl hóa **IV** và tạo muối **I** được thực hiện bằng chiết phân pha loại tạp chất với diclometan và pha nước được cất loại dung môi dưới áp suất giảm đến khô để thu được **I**, sau đó sản phẩm này được tinh chế với axeton hoặc etyl axetat để thu được sản phẩm 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) tinh khiết (đây là điểm mới của giải pháp).

Thứ năm: Cả ba phản ứng nêu trong phương án của sáng chế (formamit hóa **II** thành **IV**, deformyl hóa **IV** thành **V** và tạo muối **I**) có thể tiến hành trong hai bước hoặc cũng có thể được thực hiện trong một bước ngay trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Theo đây:

Bước 1; Cho 1 phần khối lượng 1-bromo-adamantan (**II**) tác dụng với 6 phần khối lượng formamit (**III**) trong sự có mặt của 2,5 phần khối lượng axit sulfuric ở nhiệt độ 90°C thời gian khoảng 4 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp phản ứng vào 3-4 phần khối lượng nước để kết tủa sản phẩm **IV** hoặc 10 phần khối lượng hỗn hợp nước - diclometan tỷ lệ 1;1 để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian hợp chất **IV**, Dịch diclometan được cất loại dung môi thu được 0,75-0,80 phần khối lượng N-

(1-adamantyl)formamit (**IV**) (chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo mà không cần phải phân lập và tinh chế gì thêm).

Bước 2: Cho 1 phần khối lượng hợp chất **IV** thu được ở trên vào 3,3 phần khối lượng nước và 2-2,5 phần khối lượng dung dịch axit clohydric 36%, vừa khuấy vừa làm nóng cho đến sôi, tiếp đó hỗn hợp này được đun nóng hồi lưu trong 40-60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký bản mỏng hệ dung môi clorofom : metanol 9:1), chiết hỗn hợp với 8-9 phần khối lượng diclometan, dịch nước được cô trong áp suất giảm đến khô thu được bột trắng 1-adamantylamin hydroclorua thô, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl axetat thu được 0,9-0,96 phần khối lượng sản phẩm **I**.

Phương pháp điều chế 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều ưu điểm: quy trình ít giai đoạn nhất (chỉ 2 bước, mà cũng có thể chỉ thực hiện trong một bước trong cùng một thiết bị); ít bước phải phân lập tinh chế sản phẩm trung gian; sử dụng nguyên liệu tiết kiệm. Có lẽ nhờ đó mà giúp phân làm cho hiệu suất của cả quá trình sản xuất sản phẩm **I** của giải pháp đạt được rất cao (có lẽ là cao nhất, hiệu suất tổng gộp của cả quá trình đạt trên 84-85%).

Để minh họa cụ thể cho sáng chế, ở đây xin đưa ra một số ví dụ, nhưng điều đó không có nghĩa là giá trị của giải pháp chỉ bó hẹp ở các ví dụ được nêu mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế 1-adamantylamin hydroclorua với các điều kiện đề cập trong nội dung bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua việc tham khảo một số ví dụ sau đây:

*Ví dụ 1: Tổng hợp Ad-NHCHO (**IV**) từ Ad-Br (**II**)*

Cho vào bình cầu 2 cổ 36 ml (0,90 mol) formamit, trên bếp khuấy từ làm nóng chảy ở 83-85°C, vừa khuấy vừa cho từ từ vào đó 6,65 g (0,03 mol) 1-bromo-adamantan (**II**) vào, khuấy đến tan hết, tiếp đó ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ 9 ml (16,46 g, 0,168 mol) H₂SO₄ và duy trì ở 90°C trong 4 giờ (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi clorofom: metanol 9 : 1). Khi phản

ứng kết thúc, vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng trên vào 30 ml nước đá (0-5°C), tiếp tục khuấy đều trong vòng 60 phút. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa 3 lần bằng nước đá. Kết tinh lại trong hỗn hợp metanol–nước, sấy khô, thu được 4.91 g N-(1-adamantyl)formamit (**IV**), (hiệu suất 91,27%,. Sản phẩm có điểm chảy là 131-133°C. MS, m/z: 180,26 [M+1]⁺; 166,40; 158,96; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,266 (d, J=12,3Hz, 0,67H); 8,031 (d, J= 1,7Hz, 0,33H); 5,816 (s, 0,65H); 5,132 (s, 0,35H); 2,087 (d, J=18,6 Hz, 3H), 1,837 (d, J= 2,4Hz, 2H);, 1,736 (d, J= 2,2Hz, 4H), 1,690-1,651 (m, 6H); ¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162,28; 160,30; 52,09; 50,65; 44,11; 41,83; 36,2; 35,8; 29,3; 29,28.

Ví dụ 2: Tổng hợp Ad-NHCHO (IV) từ Ad-Br (II)

Cho vào bình cầu 2 cổ 36 ml (0,90 mol) formamit (**III**), trên bếp khuấy từ làm nóng chảy ở 83-85°C, vừa khuấy vừa cho từ từ vào đó 6,65 g (0,03 mol) 1-bromo-adamantan (**II**) vào, khuấy đến tan hết, tiếp đó ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ 9 ml (16,46 g, 0,168 mol) H₂SO₄ và duy trì ở 90°C trong 4 giờ (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi clorofom: metanol 9 :1). Khi phản ứng kết thúc, vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng trên vào 30 ml nước đá (0-5°C), tiếp tục khuấy đều trong vòng 20 phút. Chiết hỗn hợp với diclometan 3 lần (50ml, 30ml, 20ml). Gộp dịch chiết diclometan, rửa lại 3 lần với nước. Làm khan với natri sulfat khan, cất loại diclometan đến kiệt, thu được N-(1-adamantyl)formamit (**IV**) dạng dầu, để lạnh rắn lại, kết tinh lại trong metanol–nước thu được 4,98 g (Hiệu suất 92,58 %). Sản phẩm có điểm chảy là 131-133°C, sản phẩm này đủ tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm.

Ví dụ 3: Tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (I) từ N-(1-adamantyl)formamit (IV)

Cho 5,40g (0,03mol) N-(1-adamantyl)formamit (**IV**) vào bình cầu 3 cổ và thêm vào đó 18 ml nước, 9 ml (0,09 mol) axit clohydric đặc 36%, đun hồi lưu (100-

104°C) trong 60 phút (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng SKLM). Sau khi phản ứng kết thúc, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, chiết hỗn hợp phản ứng được chiết 3 lần với với diclometan (50 ml), tách lấy pha nước, pha nước được cô quay trong áp suất giảm đến khô, thu được bột trắng, cho vào cặn này 10 ml axeton khuấy và làm nóng lên 50-55 °C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 5-7°C trong 2 giờ, tủa tạo ra được lọc và rửa lại với axeton lạnh. Sấy tủa ở 60°C trong chân không, thu được 5,22g 1-adamantylamin hydroclorua (**I**), sản phẩm có màu trắng (hiệu suất 92,71%), $R_f=0,5$ (với hệ dung môi triển khai là CHCl_3 :metanol: NH_3 25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C; **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3331,73-3185,17 (N-H); 3054,60-2917,82 (C-H); 1363,50 (C-N); **MS**, m/z : 151,9 $[\text{M}+1]^+$; 134,9 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,284 (br, s, 3H, $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$), 2,151 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$); 2,043 (s, 6H, $\text{C}_4\text{-H}_2$, $\text{C}_6\text{-H}_2$ và $\text{C}_9\text{-H}_2$); 1,690 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_8\text{-H}_2$ và $\text{C}_{10}\text{-H}_2$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 52,95 (C_1); 40,56 (C_3+C_5 và C_7); 35,38 (C_2+C_8 và C_{10}); 28,97 (C_4+C_6 và C_9).

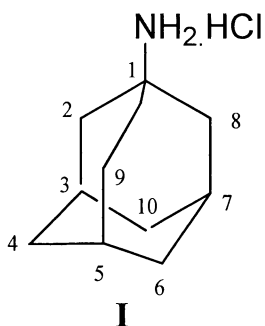
Ví dụ 4: Tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (I) từ 1-bromo-adamantan (II)

Cho vào bình cầu 2 cổ 36 ml (0,90 mol) formamit (**III**), trên bếp khuấy từ làm nóng chảy ở 83-85°C, vừa khuấy vừa cho từ từ vào đó 6,65 g (0,03 mol) 1-bromo-adamantan (**II**), khuấy đến tan hết, tiếp đó ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ 9 ml (16,46 g, 0,168 mol) H_2SO_4 và duy trì ở 90°C trong 4 giờ (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi clorofom: metanol 9 :1). Khi phản ứng kết thúc, vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng trên vào 30 ml nước đá (0-5°C), tiếp tục khuấy đều trong vòng 60 phút. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa 3 lần bằng nước đá, hút kiệt nước thu được tủa là N-(1-adamanty)lformamit (**IV**), cho vào tủa này 12 ml nước và 12 ml (0,12 mol) axit clohydric đặc 36%, hỗn hợp được đun hồi lưu (100-104°C) trong 60 phút (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng SKLM). Sau khi phản ứng kết thúc (**IV** tiêu thụ hết), làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần với với diclometan (50 ml), tách lấy pha nước, pha nước được cô quay trong áp suất giảm đến khô, thu được cặn dạng bột trắng,

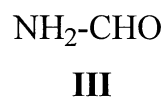
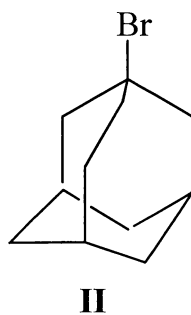
cho vào cặn này 10 ml axeton khuấy và làm nóng lên 50-55 °C trong 1h, sau đó làm lạnh xuống 5-7°C trong 2 giờ, tua tạo ra được lọc và rửa lại với axeton lạnh. Tua được sấy ở 60°C trong chân không, thu được 4,79 g 1-adamantylamin hydroclorua (**I**), sản phẩm có màu trắng (hiệu suất 84,78%), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là CHCl_3 : metanol: NH_3 25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C.

Yêu cầu bảo hộ

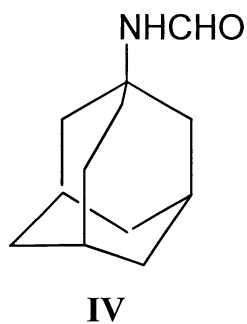
1. Phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (**I**):



xuất phát từ hợp chất 1-bromo-adamantan (**II**), formamit (**III**) và axit sulfuric loại kỹ thuật (96-98%):



qua hợp chất trung gian N-(1-adamantyl)formamit (**IV**):



bao gồm hai bước:

- i) cho 1-bromo-adamantan (**II**) phản ứng với formamit (**III**) và axit sulfuric loại kỹ thuật (96-98%) ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ, với tỷ lệ

mol giữa hợp chất **II** : **III** : H_2SO_4 là 1 : 4,5-6,5 : 25-35 mà tốt nhất là 1 : 5,6 : 30 trong một bước trên cơ sở phản ứng kiểu Ritter để thu được N-(1-adamantyl)formamit (**IV**), sau đó xử lý tách phân lập tinh chế chất trung gian **IV** bằng cách kết tủa trong nước kết hợp với làm lạnh để hạ nhiệt độ hoặc chiết với hỗn hợp nước đá – dung môi tan tốt hợp chất **IV** là diclometan,

- ii) thủy phân hợp chất **IV** thành 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) với dung dịch axit clohydric 12-15% ở nhiệt độ 100-105 °C với tỷ lệ mol giữa chất **IV** : axit clohydric là 1 : 4, sản phẩm **I** được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách kết hợp chiết phân pha giữa nước và dung môi diclometan không hòa tan sản phẩm **I**;
- trong đó hai phản ứng trên đây có thể được tiến hành trong một bước mà không cần tinh chế hợp chất trung gian **III** hoặc cũng có thể được thực hiện trong một bình phản ứng (one-pot).