



(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)



1-0030864

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

(13) B

(21) 1-2019-03355

(22) 25/06/2019

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/09/2019 378A

(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); Nguyễn Văn Thịnh (VN); Bùi Thị  
Hồng (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP AMANTADIN HYDROCLORUA TỪ  
ADAMANTAN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua (I) từ adamantan bao gồm các bước: a) tạo N-(1-adamantyl)formamit (III) bằng cách cho adamantan (II) tác dụng với kali cyanua với sự có mặt của axit nitric; và chuyển hóa hợp chất III thu được ở bước a) thành hợp chất amantadin hydroclorua (I) bằng dung dịch axit clohydric 36% trong etanol.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

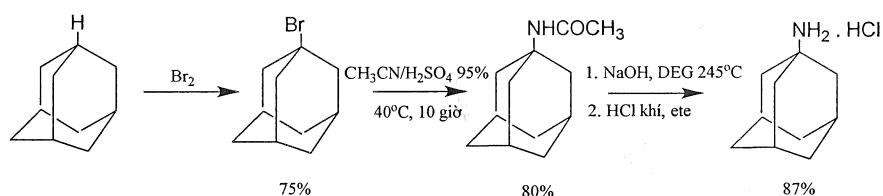
Sáng chế thuộc lĩnh vực hóa học, cụ thể là sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Amantadin hydroclorua là thuốc kháng virus A<sub>2</sub>, được sử dụng trong điều trị cúm A (AH7N9, AH5N1, AH1N1, v.v.) và cũng là thuốc điều trị bệnh Parkinson, có các biệt dược là Symmetrel (Mỹ, Anh, Nhật), Amantadin (Đức), Mantadix (Pháp), v.v..

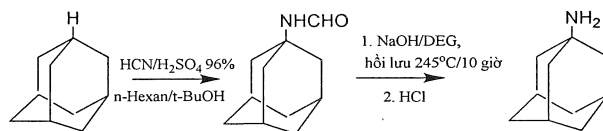
Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ adamantan và dẫn xuất 1-hydroxy hoặc 1-halogeno của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau (là adamantan hay 1-bromo-adamantan) nhưng bằng 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% thu được N-(1-adamantyl)axetamid, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong diethylenglycol và tiếp đó tạo muối với HCl khí để cho amantadin hydroclorua.

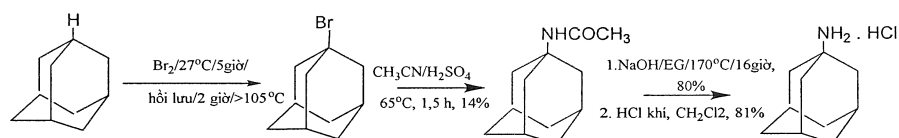


(2) Năm 1964, Haaf, W. (*U S pat.* 3,152,180) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin từ adamantan bằng cách cho adamantan tác dụng với axit cyanic ở thể

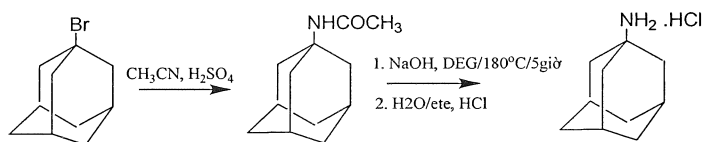
lỏng trong axit sulfuric 96% với sự có mặt của *t*-butanol và *n*-hexan thu được chất trung gian N-(adamantly-1-)formamit, sau đó deformyl hóa với NaOH trong dietyenglycol, tiếp theo là tạo muối với HCl khí để thu được amantadin hydroclorua.



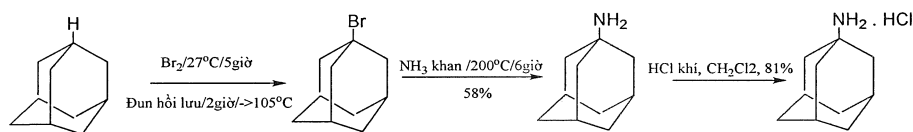
(3) Năm 1966, L. Robert và cộng sự (U S pat. 3,283,001) và năm 1967 (GB 1,092,8080) bộc lộ quy trình điều chế aminoadamantan hydroclorua từ adamantan qua các chất trung gian 1-bromo-adamantan, N-(1-adamantyl)axetamit và 1-aminoadamantan trong 4 bước với hiệu suất tổng gộp khoảng 8% theo sơ đồ phản ứng sau:



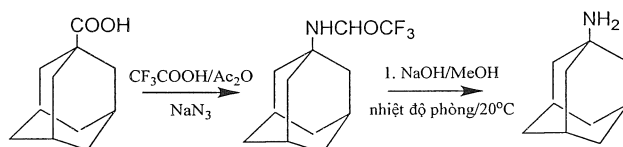
(4) Năm 1966, Marvin, P. và cộng sự (GB 1,006,885), và sau đó năm 1967 patent Mỹ (U. S. pat. 3,310,469) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% thu được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong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



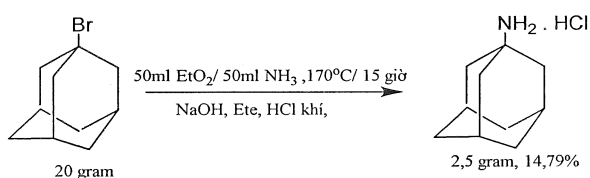
(5) Năm 1967, E. I. DU PONT (GB1092807 A) bộc lộ phương pháp điều chế 1-aminoadamantan và muối hydroclorua đi từ adamantan qua hợp chất 1-bromo-adamantan bằng phương pháp amino hoá trực tiếp với khí amoniac khan trong áp suất và nhiệt độ cao theo sơ đồ sau:



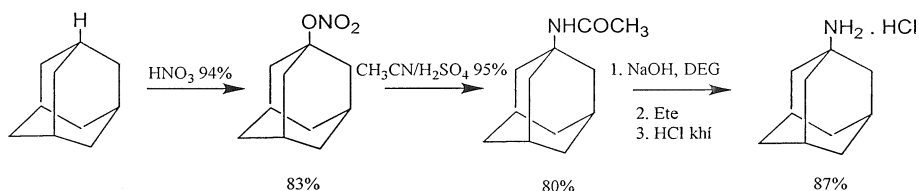
(6) Năm 1968, William, V. và cộng sự (*U. S. pat.* 3,388,164) bộc lộ quy trình điều chế 1-adamantylamin (amantadin) từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho tác dụng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloroaxetic và anhydrit trifloroaxetic thu được 1-trifluoroaxetamito-adamantan, sau đó deaxetyl hóa hợp chất này thu được 1-adamantanamin.



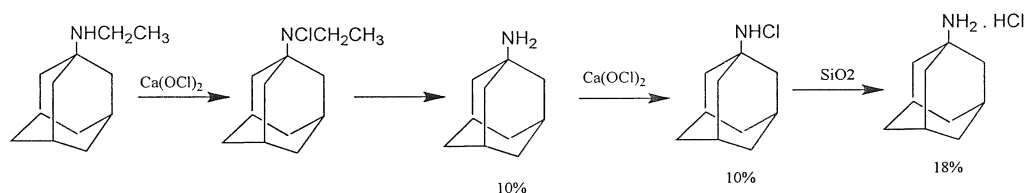
(7) Năm 1968, Jack Mills và cộng sự (*U. S. pat.* 3,391,142) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với ammoniac lỏng- etanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ thu được amantadin, sau đó tạo muối HCl với khí HCl khan nước trong dung dịch ete thu được amantadin hydroclorua với hiệu suất 14,32%.



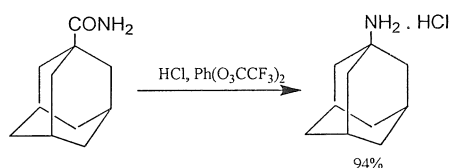
(8) Năm 1976, I. K. Moiseev và cộng sự (*Khimico- Farmatsevticheskii Zhurnal*: 10(4), 32-33. (1976)) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric đậm đặc để cho 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96%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



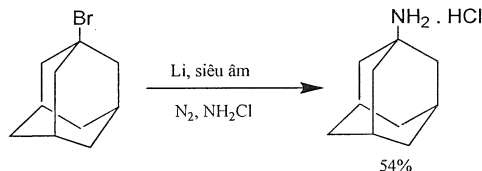
(9) Năm 1980, Roberts, John T. và cộng sự (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 45, Issue 26, Pages 5239-43, 1980) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ N-etyl amantadin theo sơ đồ phản ứng sau:



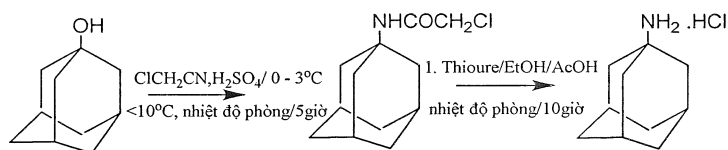
(10) Năm 1984, Loudon, G. Marc và cộng sự (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 49, Issue 22, Pages 4272-6, 1984) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantyl carboxylic amit theo sơ đồ phản ứng sau:



11) Năm 1997, A. George K. và cộng sự (*U. S. pat.* 5,599,998(1997) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với اللي và cloramin trong luồng khí nitơ dưới tác dụng của siêu âm.

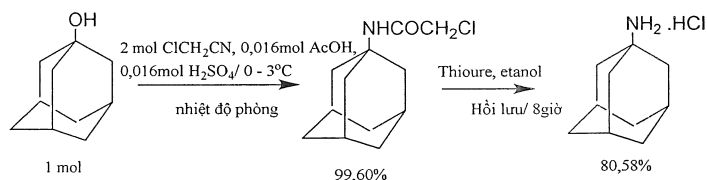


(12) Năm 2000, A. Jirgensons và cộng sự (*Synthesis*, 12, 1709-1712. (2000) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan-1-ol tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric đặc thu được 1-(N-cloaxetyl)adamantylamin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp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

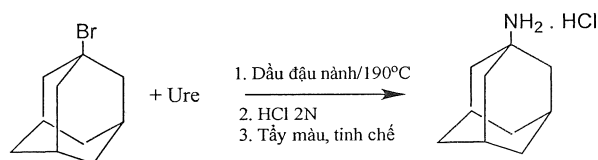


(13) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (*US pat.* 2009/0082596 A1) bộc

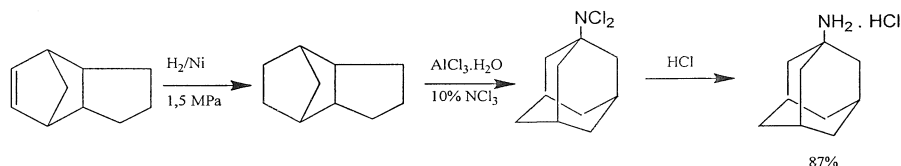
lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxy-adamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxy-adamantan tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric 96% trong axit axetic và dimetylformamit thu được N-cloaxetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp etanol và axit axetic thu được amantadin, tiếp theo là tạo muối amantadin hydroclorua với dung dịch HCl 31%.



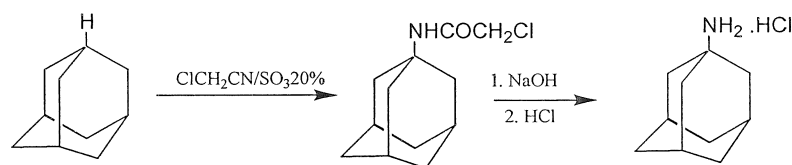
(14) Năm 2009, các nhà khoa học Trung quốc Shao Guizhen và cộng sự (*Chemical Intermediate* 5, 7, 2009) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-bromo-adamantan, ure và dầu đậu nành (soybean oil), phản ứng được nung nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160 đến 190°C.



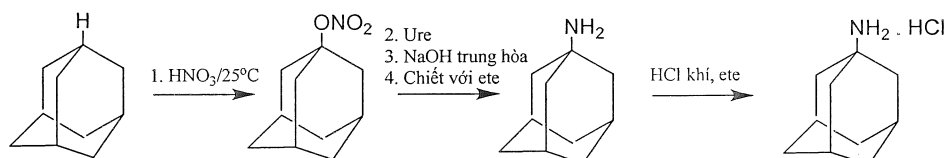
(15) Năm 2011, các nhà khoa học Trung quốc Wang Ming (CN 102050774B) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ dicyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, tạo dẫn xuất adamantyl-tricloroamin và axit hóa tạo muối.



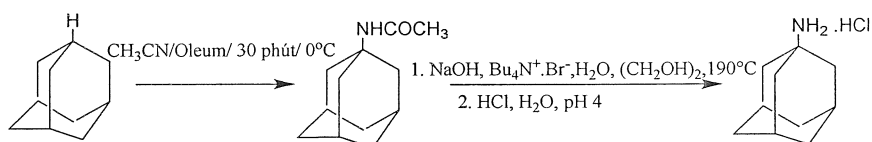
(16) Năm 2013, He Jianxun (*Chenese Journal of Pharmaceuticals*, 2013, 44(1), 1-2)) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan, 2-cloaxetonitril và oleum 20%, sản phẩm thu được là 1-(N-cloaxetamido)adamantylamin được thủy phân trong NaOH và tạo muối với HCl khí trong ete thu được sản phẩm.



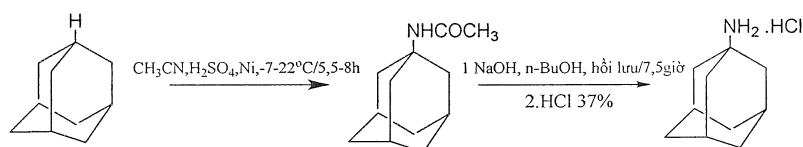
(17) Năm 2015, M. V. Leonova và cộng sự (*Russian Journal of Organic Chemistry*,) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:



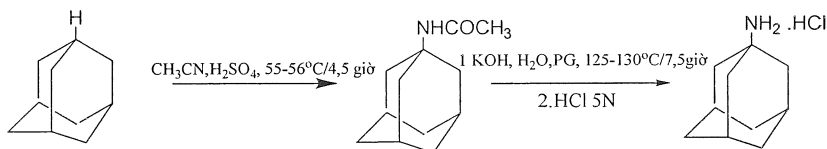
(18) Năm 2016, Liu Wan Li và cộng sự (Chinese Patent No. 105523942A, 2016) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:



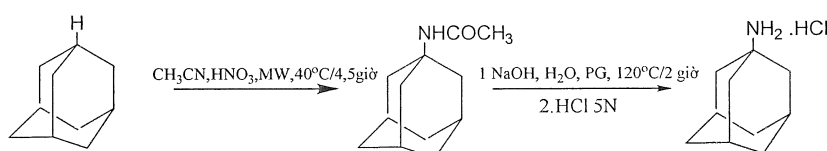
(19) Năm 2016, Yao Fenming và đồng tác giả (CN 10529445 A) bộc lộ quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric và xúc tác Ni trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường kiềm và tạo muối với HCl 37% theo sơ đồ phản ứng sau:



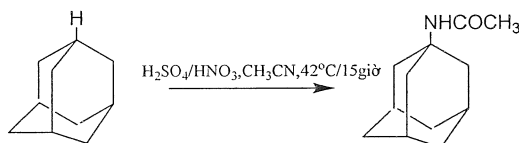
(20) Năm 2017, Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và cộng sự (*Organic Process Research & Development*, 2017, 21, 1758-1760) đã điều chế amantadin hydroclorua từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường KOH và tạo muối với HCl 5N, với hiệu suất tổng gộp của cả quá trình là 67% theo sơ đồ phản ứng sau:



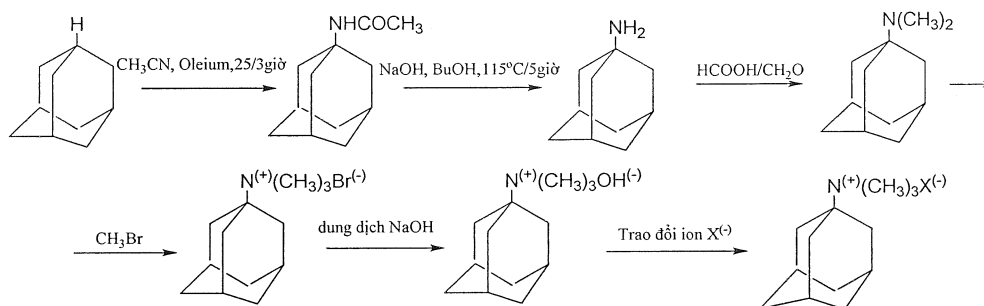
(21) Năm 2018, Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và cộng sự (*Chang Mai J. Sci.* 2018, 45(6), 2482-2486 và VN patent 19889) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng chiếu xạ vi sóng từ adamantan, axetonitril, axit nitric trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó deaxetyl hoá trong môi 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 cộng sự (SU 1643258 A1) bộc lộ 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 halogenid 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 có những nhược điểm nhất định của nó. Các nhược điểm 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-acylamido-adamantan 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 dù ít bước nhưng lại phải sử dụng ở nhiệt độ cao (phương pháp 5, 7) nên phải tiến hành trong điều kiện áp suất lớn.

- Đại đa số 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 amantadin và 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.

Mục đích chủ yếu của sáng chế này là:

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

2- Trong quy trình không sử dụng oleum và axit sulfuric bốc khói gây ô nhiễm môi trường,

3-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 như brom, oleum, v.v..

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Để đạt được mục đích nêu trên, theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp adamantylamin hydroclorua (I) từ nguyên liệu adamantan (II), kali cyanua và axit nitric bao gồm các bước:

a) tạo N-(1-adamantyl)formamit (III) bằng cách cho adamantan (II) tác dụng với kali cyanua với sự có mặt của axit nitric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 75°C trong khoảng thời gian từ 4,0 đến 7,5 giờ, tốt nhất là ở nhiệt độ nằm

trong khoảng từ 60 đến 65°C trong thời gian 5,5 giờ, với tỷ lệ mol giữa **II** : kali cyanua : axit nitric là 1:1,3-2,0:10-15, tỷ lệ mol tốt nhất là 1:1,5:13 thu được N-(1-adamantyl)formamit (**III**); sau đó xử lý, tách phân lập và tinh chế hợp chất trung gian **III** bằng cách kết tủa trong nước kết hợp với hạ nhiệt độ hoặc chiết với hỗn hợp nước đá - dung môi tan chọn lọc hợp chất **III**; và

b) chuyển hóa hợp chất **III** thu được ở bước a) thành hợp chất amantadin hydroclorua (**I**) bằng dung dịch axit clohydric 36% trong etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 78°C với tỷ lệ mol giữa chất **III** : axit clohydric là 1:6, tiếp theo xử lý, tách phân lập và tinh chế **I** ra khỏi hỗn hợp phản ứng thủy phân **III** được thực hiện bằng cách kết hợp chiết phân pha giữa nước và dung môi không hòa tan sản phẩm **I**.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp nêu trên, trong đó công đoạn xử lý, tách phân lập và tinh chế hợp chất N-(1-adamantyl)formamit (**III**) từ hỗn hợp phản ứng formamit hoá adamantan được thực hiện bằng cách kết tủa trong nước đá theo tỷ lệ thể tích giữa hỗn hợp phản ứng và nước đá là 1:1 hoặc chiết với hỗn hợp nước đá-dung môi hữu cơ tan hợp chất **III** như toluen, diclometan, cloroform, tốt nhất là diclometan theo tỷ lệ thể tích giữa hỗn hợp phản ứng : nước đá : diclometan là 1:1:1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp nêu trên, trong đó công đoạn xử lý, tách phân lập và tinh chế amantadin hydroclorua (**I**) trong bước b) được thực hiện bằng cách cất loại dung môi trong áp suất giảm đến khô, cân hòa tan vào nước kết hợp chiết loại tạp chất bằng hexan, pha nước được cất loại nước để thu lấy **I**, tiếp đó tinh chế loại tạp chất với dung môi không tan sản phẩm **I** là etyl axetat.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả một cách chi tiết với các phương án thực hiện và các ví dụ minh họa cụ thể, tuy nhiên các phương án thực hiện và các ví dụ minh họa cụ thể này chỉ nhằm làm rõ bản chất của sáng chế chứ không nhằm hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan bao gồm các bước:

#### a) điều chế N-(1-adamantyl)formamit (**III**)

Cho adamantan tác dụng với kali cyanua với sự có mặt  $\text{HNO}_3$  ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong thời gian là 5,5 giờ, sau đó đổ vào nước để kết tủa tách lấy **III** có hiệu suất khá cao (82,85%).

#### b) tổng hợp amantadin hydroclorua (**I**)

Cho N-(1-adamantyl)formamit (**III**) tác dụng với dung dịch axit clohydric 36% trong etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 78°C với tỷ lệ mol giữa chất **III**: axit clohydric là 1:6. 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 thu được amantadin hydroclorua thô, sản phẩm này được xử lý với etyl axetat thu được sản phẩm **I** (hiệu suất 93,25%).

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

- Thứ nhất: việc điều chế N-(1-adamantyl)formamit được thực hiện bằng cách cho adamantan tác dụng với kali cyanua trong sự có mặt của axit nitric với tỷ lệ mol 1:1,3-2,0:10-15, mà tỷ lệ mol tốt nhất là 1:1,5:13 được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong thời gian 5,5 giờ mà không cần tới bất kỳ một loại dung môi nào.

- Thứ hai: việc xử lý, tách, tinh chế hợp chất N-(1-adamantyl)formamit sau phản ứng cũng được đơn giản hóa là chỉ cần đổ vào nước, lọc kết tủa tạo ra thu được hợp chất **III** hoặc chiết với dung môi hữu cơ hoà tan tốt chọn lọc **III** và sau đó bay hơi dung môi thu được hợp chất **III** 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 (**III**) thành 1-amantadin và tạo muối amantadin hydroclorua (**I**) được thực hiện đồng thời cùng một lúc trong dung dịch axit clohydric 36% trong etanol theo tỷ lệ khối lượng 1:1 với tỷ lệ mol giữa HCl : **III** là 6:1, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 78°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) thu được amantadin sau đó mới tạo muối với khí HCl khan trong ete thu được sản phẩm amantadin hydroclorua (**I**)).

- Thứ tư: việc phân lập hợp chất amantadin hydroclorua (**I**) từ hỗn hợp phản ứng của bước deformyl hóa **III** 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 xử lý với etyl axetat thu được sản phẩm amantadin hydroclorua (**I**) tinh khiết.

- Thứ năm: các phản ứng nêu trong phương án của sáng chế (formamit hóa **II** thành **III**, deformyl hóa **III** thành amantadin 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).

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp N-(1-adamantyl)formamit (**III**) từ adamantan (**II**)

Ở nhiệt độ 25-30°C, cho từ từ 5,51 g (0,04 mol) adamantan vào bình cầu 3 cổ có khuấy từ chứa 21,6 ml (0,52 mol) HNO<sub>3</sub> trong thời gian khoảng 30 phút. Sau đó ở nhiệt độ này, cho từ từ 3,92 g (0,06mol) KCN vào hỗn hợp phản ứng trên trong thời gian 40 phút. Khi đã cho hết KCN vào hỗn hợp trên thì tăng nhiệt độ lên 60-65°C và duy trì liên tục trong thời gian 5,5 giờ. Sau đó, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ của hỗn hợp về nhiệt độ phòng và tạo tủa với 30 ml nước đá. Tủa tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong thời gian 1 giờ. Tiến hành lọc tủa qua phễu lọc Buchner, rửa tủa bằng nước cất lạnh, hút kiệt nước thu tủa. Kết tinh lại tủa trong hỗn hợp metanol-nước và sấy khô thu được 5,94 g N-(1-adamantyl)formamit (**III**) (hiệu suất đạt 82,85%,). Sản phẩm có điểm chảy

là 130-133°C. MS, m/z: 180,26  $[M+1]^+$ ; 166,40; 158,96;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,266 (d,  $J=12,3\text{Hz}$ , 0,67H<sub>2</sub>); 8,031 (d,  $J= 1,7\text{Hz}$ , 0,33H<sub>2</sub>); 5,816 (s, 0,65H<sub>2</sub>); 5,132 (s, 0,35H<sub>2</sub>); 2,087 (d,  $J=18,6\text{ Hz}$ , 3H), 1,837 (d,  $J= 2,4\text{Hz}$ , 2H);, 1,736 (d,  $J= 2,2\text{Hz}$ , 4H), 1,690-1,651 (m, 6H);  $^{13}\text{C -NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 amantadin hydroclorua (I) từ N-(1-adamantyl)formamit (III)

Cho 5,42 g N-(1-adamantyl)formamit (0,03 mol) thu được ở ví dụ 1 vào bình cầu 1 cổ, thêm 11 ml etanol và 15 ml (0,18 mol) HCl 36% vào. Tiếp theo lắp sinh hàn và tiến hành làm nóng đến hồi lưu (khoảng 77-78°C). Phản ứng được duy trì trong thời gian là 1 giờ. Sau đó cất loại dung môi etanol đến khô thu được cặn. Cho vào cặn 30 ml nước rồi đun nóng cho hòa tan hết. Tiếp theo, cho vào hỗn hợp 30 ml n-hexan, chiết lấy pha nước. Pha nước được cất trong áp suất giảm đến khô thu được cặn, cho vào cặn 9 ml etyl axetat, khuấy 30 phút ở nhiệt độ 50°C, sau đó làm lạnh xuống 5-10°C trong 60 phút, rửa được lọc, sấy khô đến khối lượng không đổi ở 60°C trong tủ sấy chân không, thu được 5,25 g muối amantadin hydroclorua (I) với hiệu suất là 93,25%.  $R_f = 0,5$  (với hệ dung môi triển khai là  $\text{CHCl}_3$ :metanol: $\text{NH}_3$  25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C; IR (KBr), ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3331,73-3185,17 (N-H); 3054,60-2917,82 (C-H); 1363,50 (C-N); MS, m/z: 151,9 $[M+1]^+$ ; 134,9  $[M-\text{NH}_2]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 52,95 ( $\text{C}_1$ ); 40,56 ( $\text{C}_3+\text{C}_5$  và  $\text{C}_7$ ); 35,38 ( $\text{C}_2+\text{C}_8$  và  $\text{C}_{10}$ ); 28,97 ( $\text{C}_4+\text{C}_6$  và  $\text{C}_9$ ).

Hiệu suất của phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua (I) từ adamantan (II) đạt 78,29%.

**Hiệu quả đạt được của sáng chế**

Phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan theo sáng chế đơn giản, giảm thiểu các bước thực hiện, hiệu suất của từng bước cao (82,85%,

93,25%) dẫn đến hiệu suất của cả phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua tăng cao (78,29%), và không dùng các chất độc như oleum, axit sulfuric, v.v. để thực hiện phản ứng nên không gây ô nhiễm môi trường.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua (**I**) từ adamantan (**II**), kali cyanua và axit nitric bao gồm các bước:

a) tạo N-(1-adamantyl)formamit (**III**) bằng cách cho adamantan (**II**) tác dụng với kali cyanua với sự có mặt của axit nitric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 75°C trong khoảng thời gian từ 4,0 đến 7,5 giờ, tốt nhất là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong thời gian 5,5 giờ, với tỷ lệ mol giữa **II** : kali cyanua : axit nitric là 1:1,3-2,0:10-15, tỷ lệ mol tốt nhất là 1:1,5:13 thu được N-(1-adamantyl)formamit (**III**); sau đó xử lý, tách phân lập và tinh chế hợp chất trung gian **III** bằng cách kết tủa trong nước kết hợp với hạ nhiệt độ hoặc chiết với hỗn hợp nước đá - dung môi tan chọn lọc hợp chất **III**; và

b) chuyển hóa hợp chất **III** thu được ở bước a) thành hợp chất amantadin hydroclorua (**I**) bằng dung dịch axit clohydric 36% trong etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 78°C với tỷ lệ mol giữa chất **III** : axit clohydric là 1:6, tiếp theo xử lý, tách phân lập và tinh chế **I** ra khỏi hỗn hợp phản ứng thủy phân **III** được thực hiện bằng cách kết hợp chiết phân pha giữa nước và dung môi không hòa tan sản phẩm **I**.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó công đoạn xử lý, tách phân lập và tinh chế hợp chất N-(1-adamantyl)formamit (**III**) từ hỗn hợp phản ứng formamit hoá adamantan được thực hiện bằng cách kết tủa trong nước đá theo tỷ lệ thể tích giữa hỗn hợp phản ứng và nước đá là 1:1 hoặc chiết với hỗn hợp nước đá-dung môi hữu cơ tan hợp chất **III** như toluen, diclometan, cloroform, tốt nhất là diclometan theo tỷ lệ thể tích giữa hỗn hợp phản ứng : nước đá : diclometan là 1:1:1.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó công đoạn xử lý, tách phân lập và tinh chế amantadin hydroclorua (**I**) trong bước b) được thực hiện bằng cách cất loại dung môi trong áp suất giảm đến khô, cân hòa tan vào nước kết hợp chiết loại tạp chất bằng hexan, pha nước được cất loại nước để thu lấy **I**, tiếp đó tinh chế loại tạp chất với dung môi không tan sản phẩm **I** là etyl axetat.