



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0003207

(51) **C07C 209/00; C07C 211/38; C07C 209/08**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00139

(22) 26/12/2018

(67) 1-2018-05928

(45) 25/07/2023 424

(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, Hà Đông, Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Hoàng Văn Mạnh (VN).

(54) **PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ AMANTADIN HYDROCLORUA**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp điều chế amantadin hydroclorua (**I**) có hiệu suất cao với hai bước: Bước một là cho amanadin (**II**) tác dụng với axit nitric ở nhiệt độ từ 30-35°C trong 0,5 giờ, sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với axetylamit ở 90-110°C để được N-(1-adamantyl)axetamit (**III**); Bước tiếp theo là deaxetyl hoá với NaOH trong hỗn hợp nước - propylen glycol trong 120-140°C để cho amantadin (**IV**) và tạo (**I**) bằng cách cho hợp chất (**IV**) tác dụng với dung dịch HCl 6N. Hiệu suất tổng gộp cả quy trình là trên 69%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

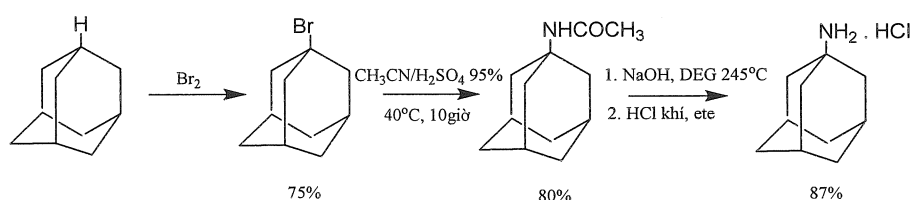
Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp điều chế hoạt chất amantadin hydroclorua từ adamantan, HNO_3 và axetylmit có hợp chất trung gian là N-(1-adamantyl)axetamit, tiếp đó là thủy phân với NaOH trong hỗn hợp dung môi nước-propylen glycol. Cả hai phản ứng có thể thực hiện trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

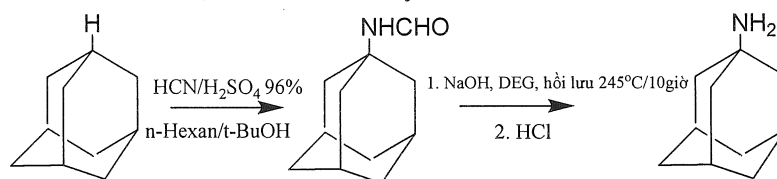
Amantadin là thuốc kháng virus A₂, được sử dụng trong điều trị cúm A (AH7N9, AH5N1, AH1N1...) và cũng là thuốc điều trị bệnh Parkinson. Dạng sử dụng là muối amantadin hydroclorua có các biệt dược là Amantadin (Đức), Symmetrel (Mỹ, Anh, Nhật), Mantadix (Pháp)...

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:

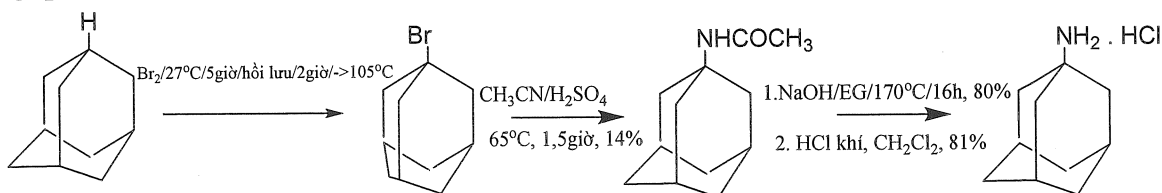
(1) Năm 1960, lần đầu tiên amantadin hydroclorua được H. Stetler và CS. (*Chem. Ber.* 93, 226-230 (1960)) tổng hợp ra bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylenglycol và tiếp đó tạo muối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



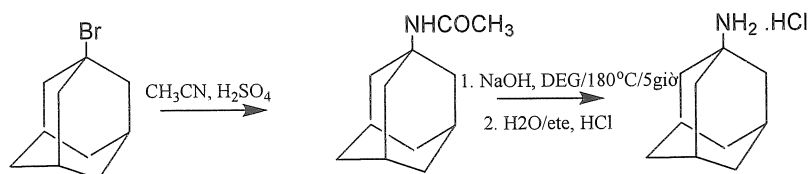
(2) Năm 1964, Haaf. W. (*U S pat.* 3,152,180) công bố bản quyền tổng hợp amantadin đi từ adamantan, bằng cách cho adamantan tác dụng với axit xyanic ở thể lỏng trong axit sulfuric 96% với sự có mặt của *t*-butanol và *n*-hexan để cho chất trung gian N-(adamantyl-1-)axetylmit, sau đó deformyl hóa với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



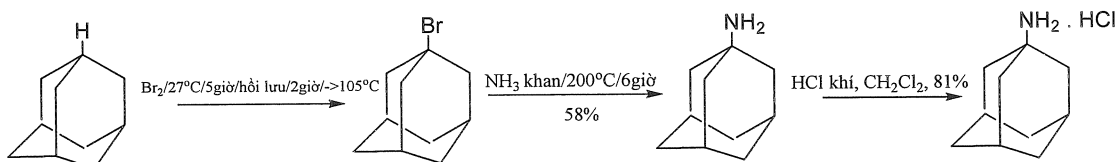
(3) Năm 1966, Robert, L. và CS đã công bố bằng sáng chế độc quyền Mỹ (US pat. 3,283,001) và năm 1967 công bố bằng độc quyền Anh (GB 1,092,8080) về điều chế aminoadamantan hydroclorua đi từ adamantan qua các chất trung gian 1-bromo-adamantan, N-(1-adamantyl)axetamit và 1-aminoadamantan trong 4 bước với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



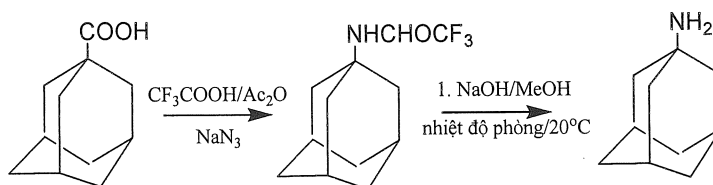
(4) Năm 1966, Marvin, P. và CS (GB 1,006,885) và sau đó năm 1967 lại công bố trên patent Mỹ (U. S. pat. 3,310,469) về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen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



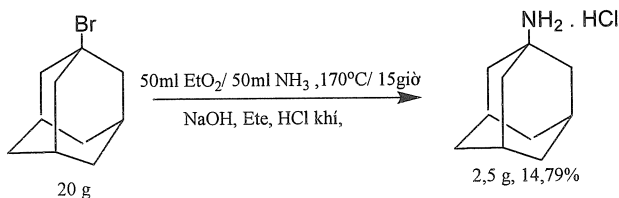
(5) Năm 1967 E. I. DU PONT (GB1092807 A) tiết lộ phương pháp điều chế 1-aminoadamantan và muối hydroclorua từ adamantan qua hợp chất 1-bromo-adamantan bằng phương pháp amino hoá trực tiếp với khí amoniac khan trong áp suất và nhiệt độ cao theo sơ đồ sau:



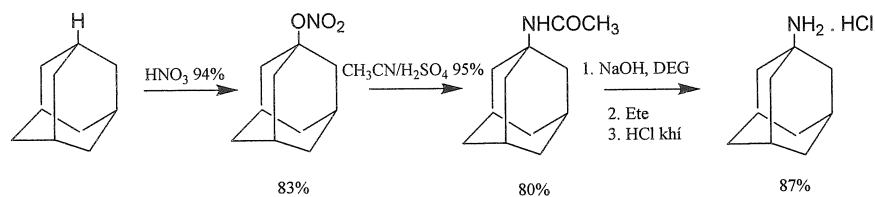
(6) Năm 1968, William, V. và CS (U. S. pat. 3,388,164) có bằng sáng chế độc quyền điều chế 1-adamantylamin (amantadin) đi từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho tác dụng với natri azit trong hỗn hợp axit trifloaxetic và anhydrit trifloaxetic để được 1-trifloaxetamito-adamantan, sau đó deaxetyl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



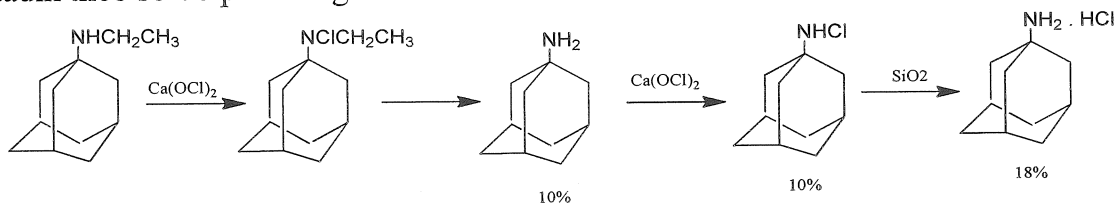
(7) Năm 1968, Jack Mills và CS (U. S. pat. 3,391,142) đã công bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với ammoniac lỏng- etanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ để được amantadin, sau đó tạo muối HCl với khí HCl khan nước trong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



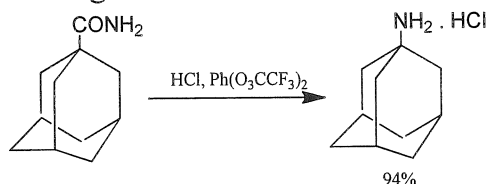
(8) Năm 1976, I. K. Moiseev và CS (*Khimico-Farmatsevticheskii Zhurnal*: 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric đậm đặc để cho 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96% để được N-(1-adamantyl)axetamid, 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.



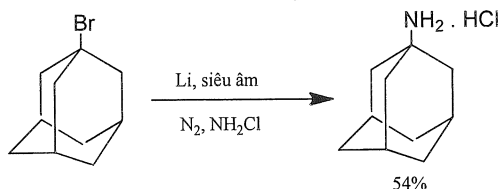
(9) Năm 1980, Roberts, John T. và CS (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 45, Issue 26, Pages 5239-43, 1980) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ N-etyl amantadin theo sơ đồ phản ứng sau:



(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:

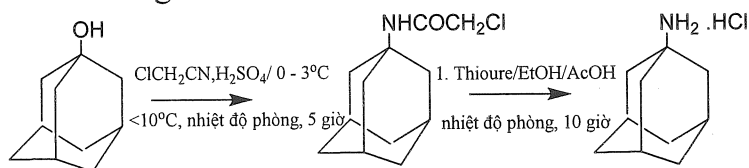


(11) Năm 1997, A. George K. và CS (*U. S. pat.* 5,599,998(1997) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với lithi và cloamin trong luồng khí nito dưới tác dụng của siêu âm.

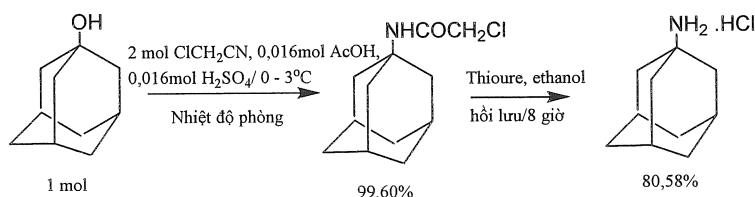


(12) Năm 2000, A. Jirgensons và CS (*Synthesis*, 12, 1709-1712. (2000); tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan-1-ol tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric đặc để được 1-(N-cloaxetyl)adamantylamin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng

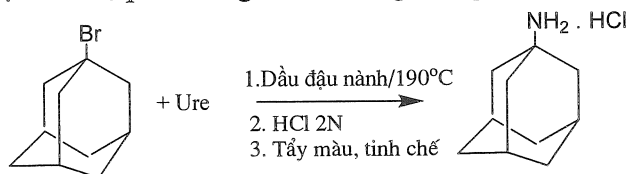
với thioure trong hỗn hợp etanol và axit axetic để cho amantadin, tiếp theo là tạo muối với khí HCl khan bảo hòa trong ete.



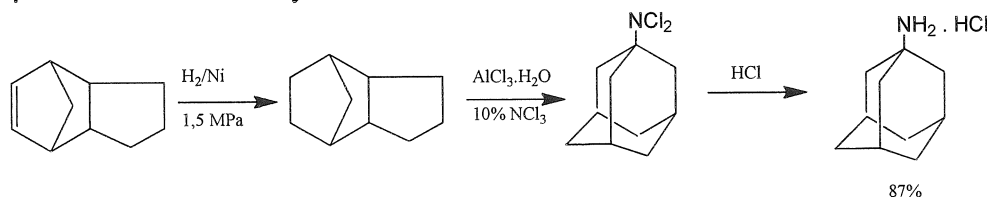
(13) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (*US pat.* 2009/0082596 A1) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxy-adamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxy-adamantan tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric 96% trong axit axetic và dimethylaxetylamin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



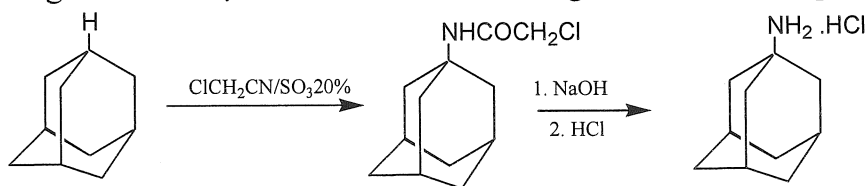
(14) Năm 2009, các nhà khoa học Trung quốc Shao Guizhen và CS (*Chemical Intermediate* 5, 7, 2009) đã công bố kết quả tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-bromo-adamantan, urea và dầu đậu nành, phản ứng được nung nóng ở 160-190°C.



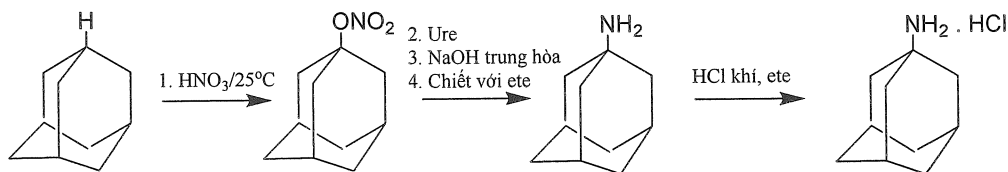
(15) Năm 2011, các nhà khoa học Trung quốc Wang Ming (*CN* 102050774B) đã công bố bằng phát minh sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ dicyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, tạo dẫn xuất adamantyl-tricloamin và axit hóa tạo muối.



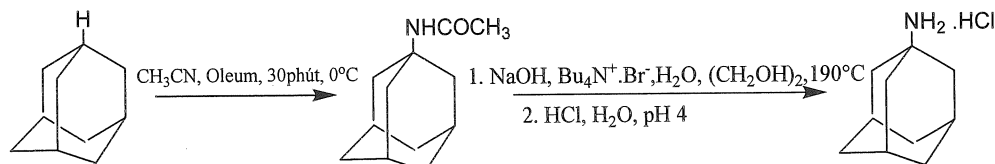
(16) Năm 2013, He Jianxun (*Chenese Journal of Pharmaceuticals*, 2013, 44(1), 1-2)) đã công bố kết quả nghiên cứu tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan, 2-cloaxetonitril và oleum 20%, sản phẩm thu được là 1-(N-cloaxetamito)adamantylamin được thủy phân trong NaOH và tạo muối với HCl khí trong ete để được sản phẩm.



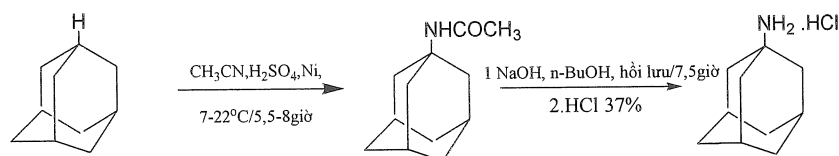
(17) Năm 2015, M. V. Leonova và CS (*Russian Journal of Organic Chemistry*,) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:



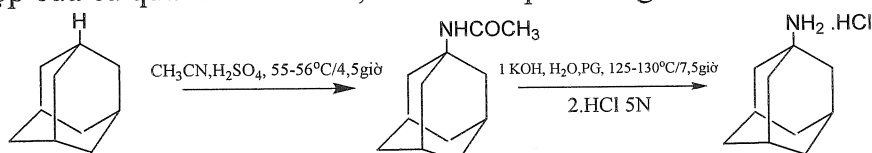
(18) Năm 2016, Liu Wan Li và CS (Chinese Patent No. 105523942A, 2016) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:



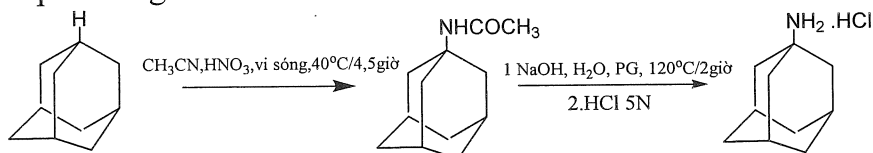
(19) Năm 2016, Yao Fenming và đồng tác giả (CN 10529445 A) công bố bằng sáng chế độc quyền điều chế amantadin hydroclorua đi từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric và xúc tác Ni trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường kiềm và tạo muối với HCl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

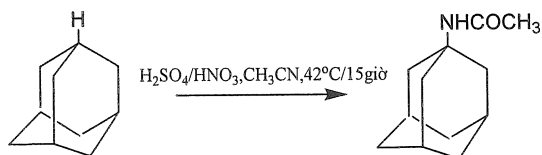


(21) Năm 2018 Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và cộng sự (*Chang Mai J. Sci.* 2018, 45(6), 2482-2486 và VN 19889 (patent Việt Nam)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng chiếu xạ vi sóng đi từ adamantan, axetonitril, axit nitric trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl 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:

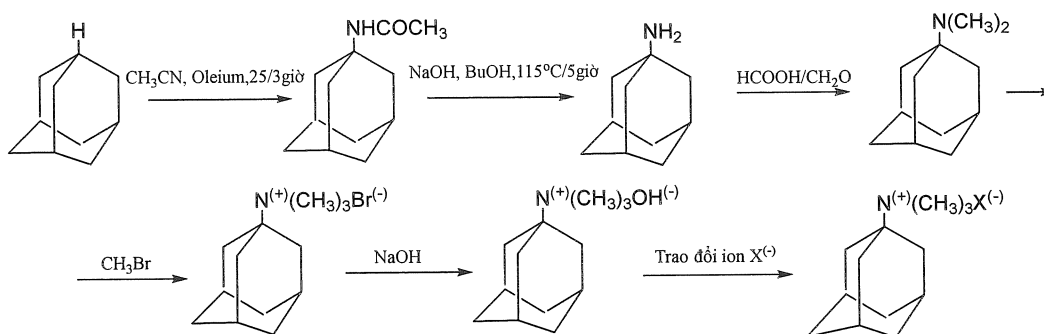


(22) Ngoài ra với mục tiêu không phải để làm nguyên liệu làm thuốc mà để làm nguyên liệu hoá chất nói chung, năm 1991 các nhà hoá học Nga là Pershin V. V. và CS (SU 1643258 A1) đã công bố phương pháp tổng hợp 1-axetamitoadamantan đi từ

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 ...vv các nhà hoá học Nhật đã tổng hợp ra adamantyl-trimetyl amoni halogenua 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 kiểm (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-axylamito-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 brom 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.

- 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%. Thụng 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 (1-amino-admantan 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 giải pháp hữu ích này là:

1- 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.

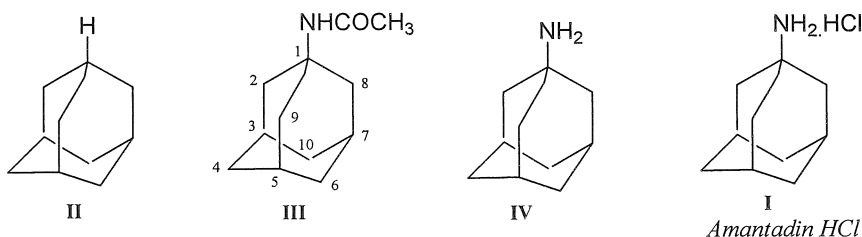
2- Trong quy trình không sử dụng oleum, axit sulfuric, axit nitric bốc khói gây ô nhiễm môi trường.

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 nguyên liệu hóa chất; hạn chế sử dụng nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường như các axit đậm đặc, oleum, brom...

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Để đạt được mục đích đã nêu trên, giải pháp hữu ích đưa ra một phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua mới, đơn giản, quy trình ngắn gọn, hiệu quả.

Theo đây giải pháp này là phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua (I) đi từ adamantan (II), axetylamit và axit nitric trong hai bước: trước hết là cho adamantan tác dụng với axit nitric và axetylamit ở điều kiện phản ứng thích hợp để được N-(1-adamantyl)axetamit (III), bước tiếp theo là deaxetyl hóa (III) trong môi trường kiềm thành amantadin và tạo muối hợp chất mới tạo thành này với axit clohydric để được amantadin hydroclorua (I). Cả hai bước này cũng có thể được tiến hành trong cùng một bình phản ứng (one-pot).



Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

- Trước hết là điều chế N-(1-adamantyl)axetamit (**III**) từ adamantan (**II**) trong một bước: bằng cách cho adamantan (**II**) tác dụng với axit nitric (vừa là tác nhân vừa là xúc tác) và axetylamit (vừa là tác nhân vừa là dung môi), tỷ lệ 1: 8-12 : 11-15, ở nhiệt độ 90-110 °C, trong thời gian là 5-8 giờ. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian (**III**) là vừa kết hợp loại tạp chất trong nước, vừa loại nguyên liệu adamantan thừa và vừa hạ nhiệt độ để giảm độ tan của hợp chất (**III**) bằng việc tủa hỗn hợp phản ứng với với hỗn hợp n-hexan - nước đá, nhờ thế thu được sản phẩm (**III**) có hiệu suất khá cao 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.

- Bước tiếp theo là tổng hợp amantadin (**IV**) hoặc amantadin hydroclorua (**I**): Cho N-(1-adamantyl)axetamit (**III**) nhận được ở trên chuyển hóa thành **IV** bằng cách cho hợp chất (**III**) deaxetyl hóa trong hỗn hợp dung môi phân cực loại rượu - nước, với xúc tác kiềm (natri hydroxit hoặc kali hydroxit), nhiệt độ 120-140°C, trong thời gian 6-9 giờ. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm amantadin trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng nước và chiết bằng diclometan, sau đó chuyển thành amantadin hydroclorua với axit clohydric khoảng 5-6N. Tinh chế sản phẩm (**I**) bằng cách xử lý với axeton hoặc etyl axetat.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích (khác hẳn với các công bố khác) phản ứng thứ nhất tạo N-(1-adamantyl)axetamit từ adamantan, axit nitric và axetylamit được tiến hành ở nhiệt độ 90-110°C với tỷ lệ mol giữa các tác nhân là 1: 8-12 :10-15 mà không cần sử dụng tới bất kỳ một loại dung môi nào nữa. (Đây là phương pháp chưa thấy tài liệu nào công bố)

Theo một phương án khác nữa là việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm N-(1-adamantyl)axetamit sau phản ứng cũng được đơn giản hóa là sử dụng phương pháp kết tủa trong nước hoặc phương pháp chiết với dung môi tan tốt chọn lọc (**III**) để chiết lấy chất này. Sản phẩm (**III**) thu được đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích là trong bước thứ hai, bước deaxetyl hóa N-(1-adamantyl)axetamit thành amantadin được thực hiện trong hỗn hợp dung môi hữu cơ phân cực loại alcoholic là propylen glycol (PG) - nước với sự có mặt của natri hydroxit, ở nhiệt độ 120-140°C, trong thời gian 6-9 giờ, mà không phải thủy phân với natri hydroxit trong dietylen glycol (DEG) ở nhiệt độ cao thời gian dài (240-245°C trong 10 - 15 giờ) như các tài liệu khác đó công bố.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích là trong bước thứ hai, sau khi deaxetyl hóa N-(1-adamantyl)axetamit để được amantadin thì việc xử lý, tách, tinh chế loại tạp chất khỏi (**IV**) được tiến hành bằng phân pha trong nước và chiết bằng diclometan, sau đó amantadin được chuyển hóa thành amantadin hydroclorua bằng dung

dịch HCl 5-6N chứ không thực hiện với khí HCl khan nước trong ete (dễ gây nên cháy nổ) như các tác giả khác đã công bố. Tinh chế sản phẩm (I) bằng cách xử lý với axeton hoặc etyl axetat.

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 3 cổ trên bếp khuấy từ, ở 5-10°C, vừa khuấy vừa cho từ từ 1 phần adamantan (II) vào 4,7 phần HNO₃, sau khi cho hết, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút nữa, tiếp đó ở nhiệt độ 30-35°C trong vòng 30 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 5,9 phần axetylamin. Sau khi cho hết axetylamin, nâng nhiệt độ phản ứng lên 90-110°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 6-9 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, cho vào hỗn hợp này 2,9 phần n-hexan và tiếp đó hỗn hợp này vừa khuấy vừa rót từ vào 10 phần nước đá, xuất hiện tủa màu trắng, làm lạnh xuống 0-5°C và khuấy 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7 sau đó với nước đá, sấy khô, thu được 1,0-1,2 phần N-(1-adamantyl)axetamid (III) (hiệu suất 80-83%) hoặc chiết hỗn hợp sau phản ứng với 20 phần diclometan, tiếp đó cất loại dung môi để cho (III). Sản phẩm này đạt yêu cầu để làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm.

Giai đoạn 2: Cho 1 phần N-(1-adamantyl)axetamid vào hỗn hợp của 1,2 phần NaOH, 0,6 phần H₂O và 2,6 phần propylenglycol, khuấy và làm nóng lên 120-140°C, duy trì nhiệt độ này trong thời gian 7- 8 giờ). Sau khi kết thúc, thêm vào hỗn hợp này 10 phần nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 25 phần diclometan. Cất loại 2/3 thể tích diclometan, thu được dịch chứa amantadin. Cho vào dịch amantadin này 5,1 phần dung dịch HCl 6M thu được dung dịch amantadin hydroclorua, cất loại hết dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó cho 1 phần axeton, khuấy, làm lạnh, lọc, sấy trong chân không ở 60°C, thu được 0,81-0,83 phần amantadin hydroclorua (hiệu suất 80-85%)..

Phương pháp điều chế amantadin hydroclorua (I) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều ưu việt: quy trình ít bước, không phải phân lập tinh chế sản phẩm trung gian phức tạp; sử dụng nguyên liệu tỷ lệ hợp lý, tiết kiệm, không sử dụng nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường...v.v), nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất tổng gộp của quá trình sản xuất (I) của giải pháp đạt được là rất cao (Hiệu suất tổng gộp của cả quy trình 68-70%) và có tính khả thi khi triển khai ở quy mô lớn.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích sẽ trở nên rõ ràng hơn qua việc tham khảo một số ví dụ sau đây:

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

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ chứa 22,5 ml (0,5 mol) HNO₃, ở 5-10 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,94g (0,05 mol) adamantan (II) vào, sau khi cho hết, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút nữa, tiếp đó ở nhiệt độ 30-35°C trong vòng 30 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 41 g (0,7 mol) axetylamin. Sau khi cho hết axetylamin, nâng nhiệt độ phản ứng lên 100°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 6 giờ.

Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, cho thêm vào đó 20 mL n-hexan, vừa khuấy vừa rót từ từ hỗn hợp này vào 120 ml nước đá, xuất hiện tủa màu trắng, khuấy và làm lạnh xuống 0-5°C trong 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7, sau đó với nước lạnh, hút kiệt, sấy khô, thu được 7,81 g N-(1-adamantyl)axetamit (**III**), (hiệu suất 80,84 %. Sản phẩm có điểm chảy là 147-149°C ; IR(KBr), (cm⁻¹): 3321,92 (N-H); 2907,94-2850,8 (C-H); 1648,18 (C=O).; MS, m/z: 216 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,380 (s, 1H, NH); 2,060(s, 3H, CH₃); 1,992 (s, 6H, C₂-H₂, C₈-H₂ và C₁₀-H₂); 1,905 (s, 3H, C₃-H, C₅-H và C₇-H); 1,672 (s, 6H, C₄-H₂, C₆-H₂ và C₉-H₂); ¹³C-NMR(500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 169,211 (C=O); 51,719(C₁); 41,526(C₂+C₈ và C₁₀); 36,285(C₃+C₅ và C₇); 29,349(C₄+C₆ và C₉); 24,555(CH₃)

Ví dụ 2: Tổng hợp N-(1-adamantyl)axetamit (**III**) từ adamantan (**II**)

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ chứa 22,5 ml (0,5 mol) HNO₃, ở 5-10 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,94g (0,05 mol) adamantan (**II**) vào, sau khi cho hết, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút nữa, tiếp đó ở nhiệt độ 30-35°C trong vòng 30 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 41 g (0,7 mol) axetylmit. Sau khi cho hết axetylmit, nâng nhiệt độ phản ứng lên 100°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 6 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, vừa khuấy vừa rót từ hỗn hợp này vào 120 ml nước đá, xuất hiện kết tủa màu trắng, Chiết hỗn hợp phản ứng này với 150 ml diclometan. Rửa lại dịch chiết diclometan với dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7 và với nước, làm khan pha hữu cơ với natri sunfat khan. Cất loại diclometan đến khô, thu được 7,99g (**III**) (hiệu suất 82,75%. Sản phẩm có điểm chảy là 147-149°C. Sản phẩm đạt yêu cầu để làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm.

Ví dụ 3: Tổng hợp amantadin (**IV**) từ N-(1-adamantyl)axetamit (**III**)

Cho vào bình cầu một cổ 12g (0,2 mol) NaOH, 4ml H₂O và 25ml propylen glycol, khuấy đều, tiếp đó cho vào hỗn hợp này 9,91g (0,05mol) N-(1-adamantyl)axetamit. Vừa khuấy vừa làm nóng lên 130°C và duy trì ở nhiệt độ này 7,5 giờ. Sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, thêm vào hỗn hợp phản ứng này 75 ml nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 180 ml diclometan. Rửa lại dịch chiết diclometan với nước, làm khan với natri sunfat khan. Cất loại diclometan đến khô, sấy khô ở 60°C trong chân không, thu được 7,12 g (**IV**) (hiệu suất 92,89%). Sản phẩm có điểm chảy 186-192°C (vừa thăng hoa). IR (KBr), (cm⁻¹): 3440,08-3290,86 (N-H); 2911,60-2849,43 (C-H); 1346,18 (C-N); MS (m/z): 151,1[M]⁺ ; 135 [M-NH₂]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,049 (s,3H, C₃-H, C₅-H, C₇-H); 1,664 -1,574 (m, 12H, C₂-H₂, C₄-H₂, C₆-H₂, C₈-H₂ , C₉-H₂ và C₁₀-H₂),1,098 (br, s, 2H, NH₂).

Ví dụ 4: Tổng hợp amantadin hydroclorua (**I**) từ N-(1-adamantyl)axetamit (**III**)

Cho vào bình cầu một cổ 12g (0,2 mol) NaOH, 4ml H₂O và 25ml propylen glycol, khuấy đều, tiếp đó cho vào hỗn hợp này 9,91g (0,05mol) N-(1-adamantyl)axetamit. Vừa khuấy vừa làm nóng lên 130°C và duy trì ở nhiệt độ này 7,5 giờ. Sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, thêm vào hỗn hợp phản ứng này 75 ml nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 180 ml diclometan. Rửa lại dịch chiết diclometan với nước, làm khan với natri sunfat khan. Cất loại diclometan đến cữn khoảng 20 ml, sau đó cho thêm 50 ml dung dịch HCl 6N và khuấy làm nóng lên 55-60°C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và đem cô bốc hơi pha nước trong chân không dưới 70°C đến khô, cho vào dịch này 10 ml axeton, khuấy, làm nóng lên 50°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0-5°C thêm 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc, rửa lại với axeton lạnh, thu được amantadin hydroclorua, sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong chân không, thu được (7,55g) amantadin hydroclorua có màu trắng (hiệu suất 84,49%), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là CHCl₃:metanol:NH₃25% = 6:1:1) không chảy cho đến 360°C; (số liệu phổ lấy từ S1) IR (KBr), (cm⁻¹): 3458,73(N-H); 3048,38(C-H); 1360,37 (C-N); MS, m/z: 151,1[M]⁺; 135, [M-NH₂]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,263 (br, s, 3H, NH₂.HCl), 2,143 (s, 3H, C₃-H, C₅-H, C₇-H); 2,033 (s, 6H, C₄-H₂, C₆-H₂ và C₉-H₂); 1,681-1,641 (m, 6H, C₂-H₂, C₈-H₂ và C₁₀-H₂); ¹³C-NMR (500 MHz, D₂O), δ (ppm): 52,456(C₁); 40,099 (C₃+C₅ và C₇); 34,949 (C₂+C₈ và C₁₀); 28,876 (C₄+C₆ và C₉).

Ví dụ 5: Tổng hợp amantadin hydroclorua (I) từ adamantan (II)

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ chứa 22,5 ml (0,5 mol) HNO₃, ở 5-10 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,94g (0,05 mol) adamantan (II) vào, sau khi cho hết, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút nữa, tiếp đó ở nhiệt độ 30-35°C trong vòng 30 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 41 g (0,7 mol) axetylmit. Sau khi cho hết axetylmit, nâng nhiệt độ phản ứng lên 100°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 6 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, cho thêm vào đó 20 mL n-hexan, vừa khuấy vừa rót từ hỗn hợp này vào 120 ml nước đá, xuất hiện kết tủa màu trắng, khuấy và làm lạnh xuống 0-5°C trong 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7 sau đó với nước lạnh, hút kiệt, thu được N-(1-adamantyl)axetamit (III). Cho (III) vừa thu được này vào hỗn hợp gồm 12 g (0,2 mol) NaOH và 25 ml propylen glycol, khuấy đều. Vừa khuấy, vừa làm nóng lên 130°C và duy trì ở nhiệt độ này 7,5 giờ. Sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, thêm vào hỗn hợp phản ứng này 75 ml nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 200 ml diclometan. Rửa lại dịch chiết diclometan với nước, làm khan với natri sunfat khan. Cất loại bót diclometan đến còn khoảng 20 ml, sau đó cho thêm 50 ml dung dịch HCl 6N và khuấy làm nóng lên 55-60°C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và đem cô bốc hơi pha nước trong chân không dưới 70°C đến khô, cho vào dịch này 10 ml axeton, khuấy, làm nóng lên 50°C trong 1 giờ, sau đó

làm lạnh xuống 0-5°C thêm 1 giờ nữa. Tủa tạo ra được lọc, rửa lại với axeton lạnh, thu được amantadin hydroclorua, sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong chân không, thu được (6,49g) amantadin hydroclorua (**I**), sản phẩm có màu trắng (hiệu suất 69,15%), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là CHCl_3 :metanol: NH_3 25% = 6:1:1) không chảy cho đến 360°C; (số liệu phổ lấy từ S1) **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3458,73(N-H); 3048,38(C-H); 1360,37 (C-N); **MS**, m/z : 151,1 $[\text{M}]^+$; 135, $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,263 (br, s, 3H, $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$), 2,143 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$); 2,033 (s, 6H, $\text{C}_4\text{-H}_2$, $\text{C}_6\text{-H}_2$ và $\text{C}_9\text{-H}_2$); 1,681-1,641 (m, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_8\text{-H}_2$ và $\text{C}_{10}\text{-H}_2$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (500 MHz, D_2O), δ (ppm): 52,456(C_1); 40,099 (C_3+C_5 và C_7); 34,949 (C_2+C_8 và C_{10}); 28,876 (C_4+C_6 và C_9).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế amantadin hydroclorua (I) bao gồm các bước sau:
 - (i) cho adamantan (II) tác dụng với axit nitric và axetylamit lần lượt tại nhiệt độ 30-35°C trong 0,5 giờ và 90-110°C trong 5-8 giờ, trong đó điều kiện phản ứng tốt nhất giữa adamantan và axetylamit là 90°C trong 6,0 giờ; tỷ lệ mol giữa adamantan (II) : axit nitric : axetylamit là 1: 8-12 : 10-15, tốt nhất là 1: 10 : 14 để thu được hợp chất trung gian N-(1-adamantyl)axetamit (III);
 - (ii) xử lý, tách 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 tốt chọn lọc hợp chất (III) nhưng không tan các chất khác;
 - (iii) chuyển hóa hợp chất (III) thành chất (I) với dung dịch natri hydroxit trong nước-propylen glycol ở nhiệt độ 120-140°C trong thời gian 6-9 giờ thu được amantadin (IV), amantadin thu được cho tạo muối với dung dịch HCl 6N để cho amantadin hydroclorua (I);
 - (iv) tách phân lập sản phẩm (I) ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách chiết và xử lý với etyl axetat để được hợp chất (I) tinh khiết, hiệu suất cả quy trình đạt trên 69%.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc xử lý, tách, phân lập lấy sản phẩm trung gian (III) dưới dạng kết tủa được thực hiện bằng cách kết hợp sử dụng nước và hạ nhiệt độ để làm giảm độ tan của sản phẩm hoặc bằng phương pháp chiết phân pha giữa nước và dung môi hữu cơ có thể tan chọn lọc hợp chất (III) là diclometan hoặc cloroform mà tốt nhất là diclometan.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc xử lý, loại tạp chất, tách và tinh chế amantadin hydroclorua (I) từ hỗn hợp phản ứng được thực hiện bằng cách kết hợp đồng bộ vừa loại tạp chất vừa xử lý sản phẩm I trong etyl acetat.