(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) **1-0019889**

(51)[7] **C07C 209/00**, 209/08, 211/38

(13) **B**

(21) 1-2016-00087
(22) 07.01.2016
(45) 25.10.2018 367
(43) 25.05.2016 338
(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)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ AMANTADIN VÀ AMANTADIN HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế amantadin (1) và amantadin hydroclorua, sử dụng kỹ thuật chiếu xạ sóng viba, giảm số bước của quá trình, rút ngắn thời gian, hiệu suất cao.

Phương pháp điều chế amantadin (1) được tổng hợp trong hai bước: Bước một là cho adamantan (I) phản ứng với axetonitril và axit nitric ở nhiệt độ từ 20 - 50°C để được thu N-(1-adamantyl)axetamit (II); bước tiếp theo là khử axetyl hợp chất (II) trong hỗn hợp dung môi phân cực propyleneglycol: nước với tỷ lệ 6,5:1, với sự có mặt của NaOH ở nhiệt độ 110 - 150°C để thu được amantadin (1), sau đó tạo muối amantadin hydroclorua với dung dịch HCl 5M.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hoạt chất amantadin và amantadin hydroclorua. Bằng cách ứng dụng kỹ thuật chiếu xạ của sóng viba (vi sóng) để axetylamit hóa adamantan thành N-(1-adamantyl)axetamit với axit HNO_3 và axetonitril trong một bước, sau đó chất này được khử axetyl để thu được amantadin và tạo muối với axit clohydric để thu được amantadin hydroclorua.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Amantadin (1-aminoadamantan) là thuốc kháng virus A_2, 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 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 đã biết:

(1) Năm 1960, lần đầu tiên amantadin hydroclorua được H. Stetler và đồng tác giả (*Chem. Ber.* 93, 226-230 (1960)) tổng hợp ra bằng cách cho 1-bromo-adamantan phản ứng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó khử axetyl bằng NaOH trong dietylen glycol và tiếp tục tạo muối với HCl để cho amantadin hydroclorua.

(2) Năm 1964, Haaf. W. (*US pat. 3,152,180*) công bố bản quyền tổng hợp

amantadin đi từ adamantan, bằng cách cho adamantan phản ứng với axit xyanic lỏng trong axit sulfuric 96% với sự có mặt của t-butanol để cho chất trung gian N-adamantyl-1-formamit, sau đó khử formyl với NaOH trong nước – dietylen glycol, tiếp theo là tạo muối với axit HCl để thu được amantadin hydroclorua.

(3) Năm 1967, Marvin, P. và đồng tác giả (*U. S. pat.* 3,310,469.) công bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan phản ứng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó khử axetyl bằng NaOH trong dietylen glycol để được amantadin và tiếp đó tạo muối với một số axit và thử phản ứng ức chế một số virus cúm A khác nhau.

(4) Năm 1968, William, V. và đồng tác giả (*U. S. pat.* 3,388,164) có bằng sáng chế độc quyền điều chế 1-adamantanamin (amantadin) đi từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho phản ứng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloaxetic và anhydrid trifloaxetic để được 1-trifloaxetamidoadamantan, sau đó khử axetyl hợp chất này để cho 1-adamantanamin.

(5) Năm 1968, Jack Mills và đồng tác giả (*U. S. pat.* 3,391,142) đã ông bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan phản ứng với amoniac 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.

(6) Năm 1976, I. K. Moisee và đồng tác giả (*Khimico- Farmatsevticheskii Zhurnal:* 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan phản ứng với axit nitric 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 khử axetyl bằng NaOH trong dietylen glycol nước để được amantadin, cuối cùng tạo muối với khí HCl khan trong ete để thu được amantadin hydroclorua .

(7) Năm 1997, A. George K. và đồng tác giả (*U. S. pat.* 5,599,998) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-

adamantan phản ứng với liti và cloramin trong luồng khí nitơ dưới phản ứng của siêu âm.

(8) Năm 2000, A. Jirgensons và đồng tác giả (*Synthesis*, 12, 1709-1712, 2000); tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan-1-ol phản ứng với cloaxetonitril và axit sulfuric đặc để được N-cloaxetyladamantyl-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 với khí HCl khan bão hòa trong ete.

(9) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (*US pat.* 2009/0082596 A1) công bố tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxyadamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxyadamantan phản ứng 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 etanol và axit axetic để cho amantadin, tiếp theo là tạo muối amantadin hydroclorua với dung dịch HCl 31%.

(10) Năm 2009, các nhà khoa học Trung quốc Shao Guizhen và đồng tác giả (*Chemical Intermediate* 5, 7, 2009) đã công bố kết quả tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-bromo-adamantan và ure sử dụng dầu đậu nành như là dung môi cho phản ứng ở 160-190^{o}C.

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

(12) 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 cloaxetyladamantyl-1-amin được thủy phân trong NaOH và tạo muối với HCl để được sản phẩm.

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 điểm này có thể chia thành các nhóm sau đây:

- Sử dụng các hóa chất độc, đắt tiền, khó kiếm (phương pháp 2, 4, 7, 11).

- 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 gây ô nhiễm môi trường (phương pháp 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12). Các phương pháp tổng hợp đưa nhóm amino vào khung adamantan dựa trên cở 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) dư rất lớn (theo các công bố thì tỷ lệ giữa dẫn xuất adamantan và axit là 1:14-20, nên sau phản ứng việc xử lý thải ra gây ô nhiễm môi trường là rất lớn, đấy là chưa kể quá trình bromo hóa adamantan (tạo 1-bromo-adamantan hoặc điều chế 1-hydroxyl adamantan đi qua 1-bromo-adamantan) bằng nước brom (brom lỏng) còn gây ô nhiễm môi trường là rất lớn,

- Đại đa số đều là quy trình cần thực hiện trong 3 đến 5 bước, mỗi bước hiệu suất đạt được thay đổi từ 50-90%, sử dụng quy trình có số bước càng tăng thì hiệu suất tổng gộp cả quy trình càng giảm.

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 để nhằm khắc phục, loại trừ được các nhược điểm như: phản ứng 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 kiếm 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 trính 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

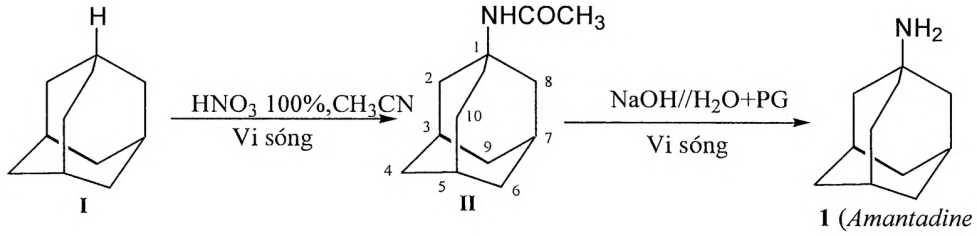
Mục đích chủ yếu của sáng chế là:

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- Tối ưu hóa các thông số ảnh hưởng tới hiệu suất thu nhận sản phẩm của từng giai đoạn trong quy trình (nhiệt độ, thời gian phản ứng, lượng nguyên liệu sử dụng, nhằm làm giảm việc sử dụng dư thừa và không hiệu quả nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường của các axit đặc, brom...).

Để đạt được mục đích đã nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua mới, đơn giản, quy trình ngắn gọn, hiệu quả.

Theo đây sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp amantadin (**1**) đi từ adamantan (**I**) trong hai bước phản ứng là cho adamantan (**I**) phản ứng với axetonitril và axit HNO_3 trong một bước để thu được N-(1-adamantyl)axetamit (**II**), bước tiếp theo là khử axetyl hợp chất mới tạo thành này thành amantadin. Cả hai bước phản ứng đều được thực hiện trong điều kiện chiếu xạ của sóng viba (vi sóng).



I **II** **1** (*Amantadine*)

Mô tả chi tiết sáng chế

- Bước thứ nhất là điều chế N-(1-adamantyl)axetamit (**II**), bằng cách: Trong lò vi sóng, cho adamantan phản ứng với axit nitric 100% (vừa là tác nhân vừa là xúc tác) và axetonitril (vừa là tác nhân vừa là dung môi) ở nhiệt độ từ 20°C đến 50°C trong thiết bị phản ứng vi sóng thời gian là 1-3 giờ. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian **II** là vừa kết hợp loại tạp chất trong nước, vừa hạ nhiệt độ để giảm độ tan của hợp chất N-(1-adamantyl)axetamit (**II**), nhờ thế thu được sản

phẩm 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 thứ hai là tổng hợp amantadin (**1**) hoặc amantadin hydroclorua: Cho N-(1-adamantyl)axetamit (**II**) thu được ở trên được chuyển hóa thành amantadin bằng cách: khử axetyl hợp chất **II** trong hỗn hợp dung môi phân cực rượu - nước, với xúc tác kiềm (natri hydroxyt hoặc kali hydroxyt), trong lò vi sóng, ở nhiệt độ 110 -150^{o}C, trong thời gian 2-4 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 5N.

Theo một phương án của sáng chế là cả hai bước phản ứng nêu trên đều được tiến hành trong điều kiện chiếu xạ của sóng viba (có thể trong lò vi sóng) (là phương pháp cung cấp năng lượng cho phản ứng hiệu quả nhất) nhờ phương pháp truyền nhiệt này mà quá trình truyền nhiệt vừa nhanh vừa hiệu quả, cũng nhờ thế mà vừa giảm được lượng dung môi sử dụng cho phản ứng (so với phương pháp gia nhiệt thông thường thì lượng dung môi sử dụng chỉ còn lại khoảng 1/4-1/2) vừa rút ngắn đáng kể được thời gian tiến hành phản ứng (chỉ còn 1/8-1/17 thời gian so với phương pháp gia nhiệt thông thường) và cũng nhờ thế mà khả năng tạo ra các sản phẩm phụ cũng được hạn chế đáng kể.

Theo một phương án khác của sáng chế thì trong bước thứ nhất tạo N-(1-adamantyl)axetamit từ adamantan và axetonitril được thực hiện trong một bước (mà các quy trình khác phải thực hiện trong hai hoặc ba bước) với việc sử dụng axit nitric và axetonitril (axetonitril vừa là tác nhân vừa là dung môi phản ứng và axit nitric vừa là tác nhân vừa là xúc tác của phản ứng): sản phẩm oxy hóa adamantan của axit nitric không cần tách phân lập mà ngay trong hỗn hợp phản ứng luôn với axetonitril để cho N-(1-adamantyl)axetamit (lúc này axit nitric dư trong hỗn hợp được sử dụng như là chất xúc tác cho phản ứng Ritter). So với các công bố khác thì việc sử dụng các axit đặc, axetonitril so với adamantan trong phản ứng có tỷ lệ thấp hơn nhiều (chỉ ở tỷ lệ 8-10:1 trong lúc đó ở các phương pháp khác đã công bố là 14-20:1).

Theo một phương pháp khác nữa việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm N-

(1-adamantyl)axetamit sau phản ứng cũng được đơn giản hóa chỉ cần đổ vào nước, tủa tảo ra được lọc và rửa lại bằng nước là được sản phẩm sạch đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không phải dùng dung môi hữu cơ để chiết và cũng không cần tinh chế gì thêm.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế là trong bước thứ hai, bước khử axetyl N-(1-adamantyl)axetamit thành amantadin được thực hiện trong hỗn hợp dung môi hữu cơ phân cực loại rượu - nước có xúc tác natri hydroxyt, ở nhiệt độ 110-150 °C, trong thời gian 2-4 giờ.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế là trong bước thứ hai, sau khi khử axetyl N-(1-adamantyl)axetamit để được amantadin thì việc xử lý, tách, tinh chế loại tạp chất 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 5N.

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 2 cổ trờn bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 1 phần adamantan (**I**) vào 4,6 phần HNO_3 100%, khuấy đến tan hết, tiếp tục duy trì phản ứng trong vòng 30 phút ở trong khoảng nhiệt độ 20-25°C. Ở nhiệt độ này, vừa khuấy vừa cho từ từ vào hỗn hợp trên 3,1 phần axetonitril. Sau khi cho hết axetonitril, lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp phản ứng nêu trên vào thiết bị phản ứng vi sóng (công suất 50W, nhiệt độ 40°C, khuấy) và duy trì chế độ chiếu sóng viba ở nhiệt độ này từ 1-3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được đổ vào 55 phần nước-đá, xuất hiện kết tủa màu trắng. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng nước đá, hút kiệt, sấy khô. Thu sản phẩm N-(1-adamantyl)axetamit.

Giai đoạn 2: Cho 1 phần N-(1-adamantyl)-axetamit vào hỗn hợp của 0,95 phần NaOH, 0,51 phần H_2O và 3,33 phần dung môi (propylen glycol), khuấy đều, tiếp đó lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp này vào thiết bị phản ứng vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100W, nhiệt độ 120 °C, khuấy), duy trì chế độ vi sóng này trong thời gian 2-4 giờ). Sau khi kết thúc tháo bình phản ứng khỏi thiết bị phản ứng vi sóng , thêm vào hỗn hợp này 10,24 phần

nước-đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 24,9 phần diclometan. Cất loại diclometan thu được amantadin. Cho vào amantadin này 6,5 phần dung dịch HCl 5M thu được dung dịch amantadin hydroclorua, cất loại hết dung môi, tiếp đó cho 0,92 phần axeton, khuấy, làm lạnh, lọc, sấy trong chân không ở 60°C, thu được amantadin hydroclorua.

Phương pháp điều chế amantadin (**1**) và amantadin hydroclorua theo sáng chế như nêu ở trên đơn giản và có nhiều điểm ưu việt, nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của quy trình sản xuất amantadin và amantadin hydroclorua của sáng chế đạt được khá cao.

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 sáng chế chỉ bó hẹp ở các ví dụ được nêu mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế amantadin và amantadin 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 N-(1-adamantyl)axetamit (**II**)

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,84g (0,05 mol) adamantan (**I**) vào 21ml (0,5 mol) HNO_3 100%, sau khi cho hết, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút nữa, tiếp đó nhỏ giọt vào hỗn hợp này 29 ml (0,5 mol) axetonitril. Sau đó lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp phản ứng nêu trên vào thiết bị phản ứng vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của thiết bị tới giá trị cần thiết (công suất 50 W, nhiệt độ 40 °C, khuấy) và nâng nhiệt độ phản ứng lên 38-42°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sau đó tháo bình phản ứng khỏi thiết bị phản ứng vi sóng , hỗn hợp phản ứng được đổ vào 375 ml nước-đá, xuất hiện kết tủa màu trắng, khuấy và làm lạnh 30 phút. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng nước đá, sấy khô, thu được 8,36g N-(1-adamantyl)axetamit (**II**), (hiệu suất 86,54 %). 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 $[M+Na]^+$; ^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

5,380 (s, 1H, NH); 2,060(s, 3H, CH_3); 1,992 (s, 6H, C_2-H_2, C_8-H_2 và C_{10}-H_2); 1,905 (s, 3H, C_3-H,C_5-H và C_7-H); 1,672 (s, 6H, C_4-H_2, C_6-H_2 và C_9-H_2); **^{13}C-NMR**(500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169,211 (C=O); 51,719(C_1); 41,526(C_2+C_8 và C_{10}); 36,285(C_3+C_5 và C_7); 29,349(C_4+C_6 và C_9); 24,555(CH_3).

Ví dụ 2: Tổng hợp amantadin từ N-(1-adamantyl)axetamit

Cho vào bình cầu một cổ 6,0g NaOH, 3ml H_2O và 20ml propylen glycol, khuấy đều, tiếp đó cho vào hỗn hợp này 7,90g (0,04mol) N-(1-adamantyl)axetamit, lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp này vào thiết bị phản ứng vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của thiết bị (công suất 100W, nhiệt độ 120 °C, khuấy), duy trì chế độ vi sóng này trong thời gian 2 giờ). Sau đó tháo bình phản ứng khỏi thiết bị phản ứng vi sóng, thêm vào hỗn hợp phản ứng này 60ml nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 120ml diclometan. Rửa lại dịch chiết diclometan với nước, làm khan với natri sulfat khan. Cất loại diclometan đến khô, sấy khô ở 60°C trong chân không, thu được 5,62g (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 $[M\text{-}NH_2]^+$; **^{1}H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2,049 (s,3H, C_3-H, C_5-H, C_7-H); 1,664-1,574 (m, 12H, C_2-H_2, C_4-H_2, C_6-H_2, C_8-H_2 , C_9-H2 và C_{10}-H_2,); 1,098 (br, s, 2H, NH_2).

Ví dụ 3: Tổng hợp amantadin hydroclorua từ N-(1-adamantyl)axetamit

Cho vào bình cầu một cổ 6,0g NaOH, 3ml H_2O và 20ml propylen glycol, khuấy đều, tiếp đó cho vào hỗn hợp này 7,90g (0,04mol) N-(1-adamantyl)axetamit, lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp này vào thiết bị phản ứng vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của thiết bị (công suất 100W, nhiệt độ 120 °C, khuấy), duy trì chế độ vi sóng này trong thời gian 2 giờ). Sau đó tháo bình phản ứng khỏi thiết bị phản ứng vi sóng , thêm vào hỗn hợp phản ứng này 60ml nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 120ml diclometan. Rửa lại dịch chiết diclometan với nước, làm khan với natri sulfat khan. Cất loại bớt diclometan đến còn khoảng 15 ml, sau đó

cho thêm 38 ml dung dịch HCl 5N và khuấy làm nóng lên 70 °C cho tan hết. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và đem cô bốc hơi trong chân không pha nước ở dưới 70°C đến khô, cho vào dịch này 7 ml axeton, khuấy, làm nóng lên 50°C, sau đó làm lạnh xuống 0-5°C. 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 (6,21g) amantadin hydroclorua màu trắng (hiệu suất 82,69%), R_f = 0,5 (với hệ dung môi triển khai là $CHCl_3$:metanol:$NH_3$25% = 6:1:1) không chảy cho đến 360°C; **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3458,73(N-H); 3048,38(C-H); 1360,37 (C-N); **MS**, m/z: 151,1$[M]^+$; 135, $[M-NH_2]^+$; ^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,263 (br, s, 3H, NH2.HCl), 2,143 (s, 3H, C_3-H, C_5-H, C_7-H); 2,033 (s, 6H, C_4-H_2,C_6-H_2 và C_9-H_2);1,681-1,641 (m, 6H, C_2-H_2, C_8-H_2 và C_{10}-H_2); ^{13}**C-NMR** (500 MHz, D_2O), ọ (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).

Ví dụ 4: Tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,84g (0,05 mol) adamantan (**I**) vào 21ml (0,5 mol) HNO_3 100%, sau khi cho hết, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút nữa, tiếp đó nhỏ giọt vào hỗn hợp này 29 ml (0,5 mol) axetonitril. Sau đó lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp phản ứng nêu trên vào thiết bị phản ứng vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của thiết bị (công suất 50W, nhiệt độ 40 °C, khuấy) và nâng nhiệt độ phản ứng lên 38-40°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sau đó tháo bình phản ứng khỏi thiết bị phản ứng vi sóng , hỗn hợp phản ứng được đổ vào 375 ml nước-đá, xuất hiện kết tủa màu trắng, khuấy và làm lạnh 30 phút. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng nước đá, thu được N-(1-adamantyl)axetamit (**II**). Sản phẩm này cho vào một hỗn hợp đã chuẩn bị sẵn gồm 6,5g NaOH, 3,5ml H_2O và 22ml propylen glycol, khuấy đều, tiếp đó lắp bình phản ứng chứa hỗn hợp này vào thiết bị phản ứng vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của thiết bị (công suất 100W, nhiệt độ 120 °C, khuấy), duy trì chế độ vi sóng này trong thời gian 2 giờ. Sau đó tháo bình phản ứng khỏi thiết vi sóng, thêm vào hỗn hợp phản ứng này 70ml nước đá, khuấy

đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 130 ml diclometan, rửa lại dịch chiết diclometan này với nước, làm khan với natri sulfat khan. Cất loại diclometan đến khô, sau đó cho thêm 41 ml dung dịch HCl 5N và khuấy làm nóng lên 70°C cho tan hết. Làm nguội, chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và đem cô bốc hơi trong chân không pha nước ở 70°C đến khô, cho vào dịch này 8 ml axeton, khuấy, làm nóng lên 50°C, sau đó làm lạnh xuống 0-5°C. 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 (6,69g) amantadin hydroclorua có màu trắng (hiệu suất (71,27 %g), 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}): 3458,73(N-H); 3048,38(C-H); 1360,37 (C-N); **MS**, m/z: 151,1$[M]^+$; 135 $[M-NH_2.]^+$; **^{1}H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,263 (br, s, 3H, NH2.HCl), 2,143 (s, 3H, C_3-H, C_5-H, C_7-H); 2,033 (s, 6H, C_4-H_2,C_6-H_2 và C_9-H_2);1,681-1,641 (m, 6H, C_2-H_2, C_8-H_2 và C_{10}-H_2); **^{13}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 hoạt chất thuốc amantadin và amantadin hydroclorua sử dụng kỹ thuật chiếu xạ sóng viba đi từ nguyên liệu adamantan, axit nitric và axetonitril bao gồm hai bước:

a) tạo N-(1-adamantyl)axetamit (**II**) bằng cách cho adamantan (**I**) phản ứng với axit nitric và axetonitril trong thiết bị phản ứng vi sóng với công suất 50 W, ở nhiệt độ trong khoảng 20 - 50°C; tách phân lập và tinh chế sản phẩm thu được bằng phương pháp kết tủa trong nước đá;

b) sản phẩm N-(1-adamantyl)-axetamit (**II**) thu được ở trên được chuyển hóa thành amantadin (**1**) bằng cách khử axetyl hợp chất (**II**) trong hỗn hợp dung môi propyleneglycol:nước với tỷ lệ 6,5:1, với sự có mặt của xúc tác kiềm là natri hydroxyt hoặc kali hydroxyt, trong đó phản ứng được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng với công suất 100 W, ở nhiệt độ trong khoảng 110 - 150°C; tách phân lập và tinh chế amantadin (**1**) thu được bằng nước đá và chiết lại với diclometan; sau đó cho amantadin (**1**) phản ứng với dung dịch HCl 5N để thu được muối amantadin hydroclorua.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nhiệt độ phản ứng trong bước a) tốt nhất là 40°C.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nhiệt độ phản ứng trong bước b) tốt nhất là 120°C.