



(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) 

1-0022203

(51)⁷ **C07C 209/00, 209/08, 211/38**

(13) **B**

(21) 1-2017-00152

(22) 17.01.2017

(45) 25.11.2019 380

(43) 25.05.2017 350

(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), Đặng Tuấn Anh (VN)**

(54) **PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HỢP CHẤT 1-AMINO-ADAMANTAN HYDROCLORUA**

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp 1-amino-adamantan hydroclorua (I) mới và ngắn đi từ nguyên liệu đầu là 1-bromo-adamantan (III) và urê qua hai phản ứng và được tiến hành trong một bình (one-pot), giảm tối đa số bước của quy trình, rút ngắn thời gian, hiệu suất cao. Theo giải pháp này, quy trình tổng hợp 1-amino-adamantan hydroclorua (I) được thực hiện bằng cách nung nóng hỗn hợp 1-bromo-adamantan (III) với urê trong diphenylete để được amantadin, sau đó là tạo muối với axit clohydric để thu được hợp chất I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp mới, đơn giản để điều chế 1-amino-adamantan hydroclorua trong một bước sử dụng 1-bromo-adamantan như là nguyên liệu khởi đầu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

1-amino adamantan hydroclorua (có tên amantadin hydroclorua) 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), Smmetrel (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 cũng 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)acetamid, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol 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

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

(3) Năm 1967, Marvin, P. và CS (*U. S. pat.* 3,310,469.) công bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)acetamid, 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.

(4) Năm 1968, William, V. và CS (*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 tác dụng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloroaxetic và anhydrit trifloroaxetic để được 1-trifluoroaxetamidoadamantan, sau đó deaxetyl hóa hợp chất này để cho 1-adamantanamin.

(5) Năm 1968, Jack Mills và CS (*U. S. pat.* 3,391,142) đã ông bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin 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.

(6) 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 để cho 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96% để được N-(1-adamantyl)acetamid, tiếp đó deaxetyl hóa 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 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 nitơ dưới tác dụng của siêu âm.

(8) 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 N-cloaxetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thiourê trong hỗn hợp ethanol 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 bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxyadamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxyadamantan 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 thiourê trong hỗn hợp etanol và axit axetic để cho amantadin, tiếp theo là tạo muối amantadin hydroclorua với dung dịch HCl 31%.

(10) 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 dicyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, sau đó bromoadamantyl-tricloamin dẫn xuất bromoadamantyl-tricloamin và axit hóa tạo muối hoặc brom hóa tạo 1-bromoadamantan sau đó chuyển hoá thành amantadin hydroclorua.

(11) 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 công bố trên có thể chia thành ba nhóm phương pháp: nhóm thứ nhất là các phương pháp đưa nhóm amino vào khung adamantan trên cơ sở phản ứng Ritter hoặc kiểu Ritter ([1-3], [6], [8-9], [11], nhóm thứ hai là các phương pháp đưa nhóm amino vào khung adamantan trên cơ sở phản ứng amin hóa thông qua hợp chất 1-bromo-adamantan ([5], [7]) và nhóm thứ ba là một số phương pháp khác ([4]. Các công bố 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 ba nhóm sau:

- Sử dụng các hóa chất độc, đắt tiền, khó kiểm (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 nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường (phương pháp [1-9], [11]). Các phương pháp tổng hợp đưa nhóm axylamido vào khung adamantan dựa trên cơ sở phản ứng Ritter hoặc kiểu 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 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) thì cũng còn gây nên ô nhiễm môi trường lớn hơn nhiều,

- 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 hiệu suất cả quy trình thường bị giảm đi đáng kể, dù rằng hiệu suất đạt được của mỗi giai đoạn có thể thay đổi trong khoảng từ 50-90%, 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 càng như giảm được việc tách, tinh chế sản phẩm của từng bước là một điều đột phá có ý nghĩa rất lớn trong việc nâng cao hiệu suất quá trình tổng hợp amantadin hoặc 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 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 con đường tổng hợp amantadin hydroclorua mới, ngắn nhất, giảm được tối đa số bước của quy trình (ngắn nhất) để tăng hiệu suất tổng gộp của cả quá trình.

2- Trong quy trình không sử dụng 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 như 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...

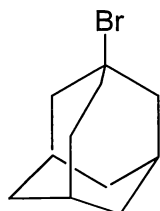
4- Ứng dụng kỹ thuật chiếu xạ vi sóng trong quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua để vừa có thể tiết kiệm được lượng dung môi sử dụng lại vừa rút ngắn được thời gian thực hiện phản ứng và làm giảm thiểu sự tạo thành sản phẩm phụ nhằm nâng cao hiệu suất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

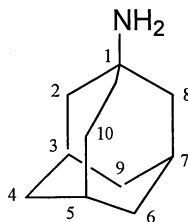
Để đạt được mục đích đã nêu trên, sáng chế đưa ra một phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua mới, đơn giản, quy trình ngắn gọn, hiệu quả.

Theo đây giải pháp này là phương pháp tổng hợp amantadin (II) hoặc amantadin hydroclorua (I) đi từ 1-bromo-adamantan (III) và urê trong dung môi thích hợp là diphenylete ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160 đến 180°C với

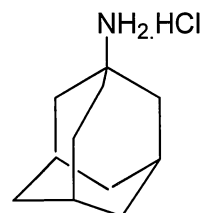
phương pháp gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt bằng phương pháp vi sóng để được amantadin (II), sau đó chuyển hóa II thành I bằng cách xử lý với dung dịch HCl. Cả hai phản ứng amino hóa và tạo muối này đều được thực hiện ngay trong cùng một bước phản ứng “one-pot”.



III



II

I (*Amantadine.HCl*)

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước hết cho 1-bromo-adamantan (III) tác dụng với urê trong diphenylete ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160 đến 180°C làm nóng bằng cách gia nhiệt thông thường hoặc sử dụng kỹ thuật chiếu xạ vi sóng để được bazơ amantadin (II), Sau đó cho hợp chất bazơ vừa tạo thành được tạo muối với dung dịch axit clohydric có nồng độ nằm trong khoảng từ 4N đến 5N để cho muối amantadin hydroclorua (I).

Theo một phương án của sáng chế là cả hai phản ứng nêu trên (amin hóa 1-bromo-adamantan (III) và tạo muối hợp chất vừa tạo thành) đều được thực hiện trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Theo một phương án khác của sáng chế là phản ứng amino hóa 1-bromo-adamantan (III) với urê.

Theo một phương án khác của sáng chế là để tránh ảnh hưởng của việc gia nhiệt cục bộ làm sinh ra các sản phẩm phụ cũng như để làm tăng khả năng hấp thụ khí NH₃ nhằm làm tăng thời gian tiếp xúc với III để phản ứng amino hóa 1-bromo-adamantan (III) với urê được thực hiện tốt hơn thì dung môi vừa là chất tải nhiệt có nhiệt độ sôi cao mà tốt nhất là diphenylete được sử dụng.

Theo một phương án khác của sáng chế là phản ứng amino hóa 1-bromo-adamantan (III) với urê được thực hiện bằng phương pháp gia nhiệt thông thường hoặc sử dụng kỹ thuật chiếu xạ 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 vừa rút ngắn được thời gian thực hiện phản ứng đáng kể (chỉ còn 1/3-1/4 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 giảm đi đáng kể.

Theo một phương án khác của sáng chế thì phản ứng phản ứng amino hóa giữa 1-bromo-adamantan với urê để tạo amantadin được tiến hành với tỷ lệ mol giữa hai chất tham gia phản ứng là nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:4,0, được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160 đến 180°C mà không cần tới bất kỳ một xúc tác nào khác.

Theo một phương pháp khác nữa là việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm I sau phản ứng cũng được đơn giản hóa là kiềm hóa, và chiết phân pha giữa nước - dung môi hữu cơ và pha hữu cơ thu được là dung dịch chứa sản phẩm II có độ tinh khiết đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tạo muối tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế là việc tạo muối hợp chất amantadin hydroclorua (I) từ dung dịch hữu cơ chứa amantadin được thực hiện với dung dịch axit clohydric có nồng độ nằm trong khoảng từ 2N đến 5N với tỷ lệ mol giữa amantadin : HCl là nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:6,0, tiếp đó xử lý, tách, tinh chế bằng chiết phân pha hữu cơ-nước và pha nước cất loại nước dưới áp suất giảm đến khuy để được amantadin hydroclorua thụ, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl axetat thu được sản phẩm I.

Theo đây, cho 1 phần 1-bromo-adamantan (III) tác dụng với 0,8-1,1 phần urê, 0,9 phần diphenylete và đun trong ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160°C đến 180°C trên máy khuấy từ trong thời gian nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 giờ hoặc trong lò vi sóng trong thời gian nằm trong khoảng từ 15 đến 40 phút (chế độ hoạt động của lò: công suất 100 W, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150 đến 180°C. Sau khi phản ứng kết thúc để nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, thêm 3 phần nước và trung hòa về pH nằm trong khoảng từ 10 đến 12 với dung dịch NaOH 20%. Chiết hỗn hợp với 9 phần diclometan hoặc cloroform. Cho vào

dịch chiết trên 3-5 phần dung dịch HCl 36% pha loãng với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2, khuấy và làm nóng lên hồi lưu cho đến tan. Làm nguội xuống 25-30°C, tách loại pha hữu cơ. Pha nước được rửa lại với n-hexan, sau đó cô quay dưới áp suất giảm đến khô, sau đó cho xử lý cạn với axeton, rửa được lọc và rửa với axeton lạnh, thu được amantadin hydroclorua (I).

Phương pháp điều chế amantadin hydroclorua (I) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều điểm ưu điểm (quy trình duy nhất một giai đoạn, ít bước phải phân lập tinh chế sản phẩm, phương pháp gia nhiệt có thể hiệu quả bằng sử dụng nhiệt chiếu xạ vi sóng, sử dụng nguyên liệu tiết kiệm,...), nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của quá trình sản xuất amantadin hoặc amantadin hydroclorua của giải pháp 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 giải pháp chỉ bó hẹp ở các ví dụ được nêu đó mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế amantadin và amantadin hydroclorua với các điều kiện khác nhau 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:

Cho một hỗn hợp gồm 8,75g (0,04 mol) 1-bromo-adamantan; 7,45g (0,12 mol) urê đã được nghiền kỹ, trộn đều vào bình cầu ba cổ dung tích 100ml, cho vào đó 8ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 175°C, duy trì ở nhiệt độ này trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng, với hệ dung môi triển khai là CHCl_3 :metanol: NH_3 25% = 6:1:1, hiện thị bằng hơi iot), để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 25°C, cho thêm vào đó 30ml nước và trung hòa về pH nằm trong khoảng từ 11 đến 12 bằng dung dịch NaOH 20%. Cho vào hỗn hợp 80ml cloroform và đun hồi lưu 30 phút. Chiết lấy pha hữu cơ và rửa lại 3 lần với nước và cất loại bớt 3/4 thể tích dung môi sau đó cho vào

cặn còn lại của pha hữu cơ này 55ml dung dịch HCl 35% pha loãng 2:3 (0,22mol), khuấy và làm nóng lên hồi lưu 30 phút. Làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C, gạn lấy pha nước, pha hữu cơ được chiết thêm 2 lần với nước (20ml, 15ml). Pha nước gộp lại được chiết rửa với 10ml n-hexan, sau đó cất quay ở <70°C trong áp suất giảm đến khô, thêm vào cặn này 12ml axeton, và làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong thời gian 30 phút, kết tủa tạo ra được lọc và rửa với axeton lạnh, thu được 6,13g amantadin hydroclorua (II) có màu trắng (hiệu suất 81,62%), $R_f = 0,5$ (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}): 3185,17 (N-H); 3054,60; 2917,62 (CH); 1363,50 (C-N); MS, m/z: 151,9 $[\text{M}]^+$; 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 (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): 52,95(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 2:

Cho một hỗn hợp gồm 8,69g (0,04mol) 1-bromo-adamantan; 7,48g (0,12 mol) urê đã được nghiền kỹ, trộn đều vào bình cầu ba cổ dung tích 100ml, cho vào đó 8ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 175°C trong thiết bị vi sóng (công suất 100 W, nhiệt độ 175°C, thời gian làm việc 25 phút). Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng), để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 25°C, cho thêm vào đó 30ml nước và trung hòa về pH nằm trong khoảng từ 11 đến 12 với dung dịch NaOH 20%. Cho vào hỗn hợp 80ml cloroform và đun hồi lưu 30 phút. Chiết lấy pha hữu cơ và rửa lại 3 lần với nước và cất loại bớt 3/4 thể tích dung môi sau đó cho vào cặn còn lại của pha hữu cơ này 55ml dung dịch HCl 35% pha loãng 2:3, khuấy và làm nóng lên hồi lưu 30 phút. Làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C, gạn lấy pha nước, pha hữu cơ được chiết thêm 2 lần với nước (20ml, 15ml). Pha nước gộp lại được chiết

rửa với 10ml n-hexan, sau đó cất quay ở nhiệt độ $<70^{\circ}\text{C}$ trong áp suất giảm đến khô, thêm vào căn này 12ml axeton, và làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong 30 phút, tua tạo ra được lọc và rửa với axeton lạnh, thu được 6,24g/7,51g amantadin hydroclorua (II) có màu trắng (hiệu suất 83,09 %), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là $\text{CHCl}_3:\text{metanol}:\text{NH}_3$ 25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C .

Ví dụ 3:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 8,71g (0,04mol) 1-bromo-adamantan; 7,48g (0,12mol) urê vào bình cầu ba cổ dung tích 100ml, cho vào đó 8ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 165°C , duy trì ở nhiệt độ này trong 90 phút. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng, với hệ dung môi triển khai là $\text{CHCl}_3:\text{metanol}:\text{NH}_3$ 25% = 6:1:1, hiện thị bằng hơi iot), để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 25°C , cho thêm vào đó 30ml nước và trung hòa về pH nằm trong khoảng từ 10 đến 12 với dung dịch NaOH 40%. Cho vào hỗn hợp 80ml cloroform và đun hồi lưu 30 phút. Chiết lấy pha hữu cơ và rửa lại 3 lần với nước và cất loại bớt 3/4 thể tích dung môi sau đó cho vào căn còn lại của pha hữu cơ này 55ml dung dịch HCl 35% pha loãng 2:3 (0,22mol), khuấy và làm nóng lên hồi lưu 30 phút. Làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C , gạn lấy pha nước, pha hữu cơ được chiết thêm 2 lần với nước (20ml, 15ml). Pha nước gộp lại được chiết rửa với 10 ml n-hexan, sau đó cất quay ở nhiệt độ $<70^{\circ}\text{C}$ trong áp suất giảm đến khô, thêm vào căn này 12ml axeton, và làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong 30 phút, tua tạo ra được lọc và rửa với axeton lạnh, thu được 5,98g amantadin hydroclorua (II) có màu trắng (hiệu suất 79,62 %), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là $\text{CHCl}_3:\text{metanol}:\text{NH}_3$ 25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C .

Ví dụ 4:

Cho một hỗn hợp gồm 8,69g (0,04mol) 1-bromo-adamantan; 7,48g (0,12mol) urê đã được nghiền kỹ, trộn đều vào bình cầu ba cổ dung tích 100ml, cho vào

đó 8ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 165°C trong thiết bị vi sóng (công suất 100 W, nhiệt độ 165°C , thời gian làm việc 35 phút). Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng), để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 25°C , cho thêm vào đó 30ml nước và trung hòa về pH nằm trong khoảng từ 10 đến 12 với dung dịch NaOH 40%. Cho vào hỗn hợp 80 ml cloroform và đun hồi lưu 30 phút. Chiết lấy pha hữu cơ và rửa lại 3 lần với nước và cất loại bớt 3/4 thể tích dung môi sau đó cho vào cặn còn lại của pha hữu cơ này 55ml dung dịch HCl 35% pha loãng 2:3 (0,22 mol), khuấy và làm nóng lên hồi lưu 30 phút. Làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C , gạn lấy pha nước, pha hữu cơ được chiết thêm 2 lần với nước (20ml, 15ml). Pha nước gộp lại được chiết rửa với 10ml n-hexan, sau đó cất quay ở nhiệt độ $<70^{\circ}\text{C}$ trong áp suất giảm đến khô, thêm vào cặn này 12ml axeton, và làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong 30 phút, tua tạo ra được lọc và rửa với axeton lạnh, thu được 6,18g/7,51g amantadin hydroclorua (II) có màu trắng (hiệu suất 82,29 %), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là $\text{CHCl}_3:\text{metanol}:\text{NH}_3$ 25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C .

1. Phương pháp điều chế amantadin hydroclorua (I) đi từ nguyên liệu 1-bromo-adamantan (III) và urê qua hai phản ứng được thực hiện ngay trong cùng một bình phản ứng (one-pot) bằng cách cho 1-bromo-adamantan (III) tác dụng với urê ở tỷ lệ mol urê:1-bromo-adamantan (III) là 3:1 trong diphenylete để được amantadin (II), tiếp đó là cho hợp chất II thu được ở trên tạo muối với dung dịch axit clohydric để tạo thành amantadin hydroclorua (I) và tinh chế loại tạp chất bằng dung môi ít hòa tan amantadin hydroclorua.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc gia nhiệt cho phản ứng có thể thực hiện theo cách làm nóng thông thường trong thời gian nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 giờ hoặc sử dụng kỹ thuật chiếu xạ vi sóng trong thời gian nằm trong khoảng từ 20 đến 60 phút với chế độ hoạt động của lò là công suất 100 W và nhiệt độ trong khoảng nằm trong khoảng từ 160 đến 180 °C, tốt nhất là 175°C.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc xử lý loại tạp chất, tách phân lập lấy sản phẩm amantadin sau phản ứng amino hóa bằng cách cho thêm nước và đưa pH nằm trong khoảng từ 11 đến 12 rồi chiết lấy sản phẩm bằng cách chiết phân pha giữa nước và dung môi hữu cơ tan tốt các tạp chất mà không hòa lẫn với nước.
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó các dung môi hữu cơ tan tốt tạp chất mà không hòa lẫn với nước được lựa chọn đó là diclometan, cloroform, etc, tốt nhất là cloroform.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quá trình tạo muối amantadin hydroclorua (I) từ hỗn hợp phản ứng chứa amantadin được thực hiện với dung dịch axit clohydric 4N.
6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi ít hòa tan amantadin hydroclorua được lựa chọn là axeton, etc, etylaxetat, tốt nhất là axeton.