



(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) 
1-0022639

(51)⁷ **C07C 209/00, 209/08, 211/38**

(13) **B**

(21) 1-2017-00771

(22) 02.03.2017

(45) 27.01.2020 382

(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), Trần Thị Hằng (VN)

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

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua (I) đơn giản, giảm số bước của quy trình, rút ngắn thời gian, nâng cao hiệu suất. Quy trình tổng hợp amantadin hydroclorua (I) bao gồm hai bước: cho hợp chất 1-bromo-amantadin (II) tác dụng với axetylmit (III) trong môi trường để tạo ra hợp chất N-(1-adamantyl) axetamit (IV), tiếp theo là deaxetyl hóa tạo ra hợp chất amantadin (V) trong môi trường kiềm và tạo ra muối amantadin hydroclorua (I) bằng dung dịch axit clohydric 2,5N.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua từ hợp chất 1-bromo-adamantan như là chất khởi đầu và axetylmit, qua hợp chất trung gian N-(1-adamantyl) axetamit, sau đó hợp chất này được deaxetyl hóa với natri hydroxit để tạo ra amantadin hoặc tạo muối với dung dịch axit clohydric để thu được amantadin hydroclorua trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Amantadin (1-aminoadamantan) 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 đưa ra các quy trình điều chế có hiệu quả kinh tế khác 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 thu được N-(1-adamantyl) axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong diethylenglycol và tiếp đó tạo muối với HCl khô để tạo ra amantadin hydroclorua.

(2) Năm 1964, Haaf. W. (patent Mỹ số US 3,152,180) bộc lộ phương

pháp 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 tạo ra hợp chất trung gian N-(adamantyl-1-)axetamit, sau đó deformyl hóa với NaOH trong dietylenglycol, tiếp theo là tạo muối với axit HCl dạng khí để thu được amantadin hydroclorua .

(3) Năm 1967, Marvin, P. và CS (patent Mỹ số US 3,310,469) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin 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.

(4) Năm 1968, William, V. và CS (patent Mỹ số US 3,388,164) bộc lộ phương pháp điều chế 1-adamantanamin (amantadin) từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho tác dụng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloaxetic và anhydrid trifloaxetic để thu được 1-trifloaxetamitoadamantan, sau đó deaxetyl hóa hợp chất này để thu được 1-adamantanamin.

(5) Năm 1968, Jack Mills và CS (patent Mỹ số 3,391,142) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với amoniac lỏng- etanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ để thu được amantadin, sau đó tạo muối HCl với khí HCl khan nước trong dung dịch ete.

(6) Năm 1976, I. K. Moisee và CS (*Khimico- Farmatsevticheskii Zhurnal*: 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric để tạo ra 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96% để được N-(1-adamantyl)axetamit, tiếp đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol nước để thu 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 (patent Mỹ số US 5,599,998 (1997)) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin bằng cách cho 1- bromo-adamantan tác dụng với liti và cloramin 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 cloroaxetonitril và axit sulfuric đặc để thu được N-cloroaxetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp etanol và axit axetic để tạo ra amantadin, tiếp theo là tạo muối với khí HCl khan bão hòa trong ete .

(9) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (US 2009/0082596 A1) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxyadamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxyadamantan tác dụng với cloroaxetonitril và axit sulfuric 96% trong axit axetic và dimetylaxetamit để được N-cloroaxetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp etanol và axit axetic để tạo ra 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 CS (*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, trong đó phản ứng được nung nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160 °C đến 190°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-tricloroamin và axit hóa tạo muối.

(12) Năm 2013, He Jianxun (*Chenese Journal of Pharmaxeuticals*, 2013, 44(1), 1-2)) đã công bố kết quả nghiên cứu tổng hợp amantadin hydroclorua từ adamantan, 2-cloroaxetonitril và oleum 20%, sản phẩm thu được là cloroaxetyladamantyl-1-amin được thủy phân trong NaOH và tạo muối với HCl để được sản phẩm.

(13) Patent Mỹ số US 3,283,001 US 3,283,001, công bố ngày 01/11/1966 bộc lộ quy trình điều chế hợp chất amantadin hydroclorua (I) bao gồm các bước: i) cho hợp chất adamantan phản ứng với brom để thu được hợp chất 1-bromoadamantan; ii) cho hợp chất 1-bromoadamantan (II) phản ứng với axetonitril với sự có mặt của chất xúc tác axit sulfuric để thu được hợp chất 1-axetamidoadamantan (là hợp chất N-(1-adamantyl)axetamit) (IV); iii) cho hợp chất N-(1-adamantyl)axetamit (IV) phản ứng với natri hydroxit NaOH trong dung môi dietylen glycol ở nhiệt độ 170 độ C để thu được hợp chất amantadin (V), sau đó chiết bằng metylen clorua (còn gọi là diclometan); iv) cho hợp chất amantadin (V) phản ứng với HCl khan tạo ra hợp chất amantadin hydroclorua.

(14) Đơn đăng ký sáng chế Việt Nam số 1-2016-00087, công bố ngày 25/5/2016 bộc lộ quy trình điều chế hợp chất amantadin hydroclorua (I) bao gồm các bước: i) cho hợp chất adamantan phản ứng với axetonitril và axit nitric ở nhiệt độ từ 20 đến 50 độ C để thu được hợp chất N-(1-adamantyl)axetamit (IV); ii) cho hợp chất (IV) phản ứng với NaOH trong dung môi propylenglycol:nước với tỷ lệ 6,5:1 ở nhiệt độ từ 110 đến 150 độ C để thu được hợp chất amantadin (V); iii) cho hợp chất amantadin (V) phản ứng với HCl 5M tạo ra hợp chất amantadin hydroclorua (I).

(15) WO 2008/062472 A2, công bố ngày 29/05/2008 bộc lộ quy trình điều chế dẫn xuất của amantadin hydroclorua là memantin hydroclorua bao gồm các bước: i) cho dẫn xuất 1-bromo-3,5-dimetyl adamantin phản ứng với axetamit (III) trong môi trường không dung môi để tạo ra hợp chất 1-axetamido-3,5-dimetyl adamantin; ii) cho hợp chất 1-axetamido-3,5-dimetyl-adamantin phản

ứng với NaOH trong dung môi dietylen glycol ở nhiệt độ từ 105 đến 115 độ C để thu được memantin; iii) cho hợp chất memantin phản ứng với HCl tạo ra hợp chất memantin hydroclorua.

(16) CN 1566075A, công bố ngày 19/01/2005 bộc lộ quy trình điều chế amantadin hydroclorua bao gồm các bước: i) cho hợp chất (II) tác dụng với formamit tạo ra hợp chất N-(1-adamantyl)formamit ở nhiệt độ từ 120 đến 180 độ C, trong 6h; ii) deformyl hóa hợp chất N-(1-adamantyl)formamit tạo ra hợp chất amantadin (V); cho hợp chất amantadin (V) phản ứng với HCl đặc tạo ra hợp chất amantadin hydroclorua (I).

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 hại, đắt tiền, khó khiếm (phương pháp 2, 4, 7, 11).

- Quy trình sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó thực hiện, 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, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12). Các phương pháp tổng hợp đưa nhóm amino vào khung adamantan dựa trên cơ sở phản ứng Ritter thông qua dẫn xuất 1-axylamido-adamantan đi từ adamantan dù là qua 1-hydroxy-adamantan hoặc 1-bromo-adamantan đều sử dụng lượng axit đặc (H_2SO_4 , HNO_3) 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 môi trường 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 bước phân lập và tinh chế sản phẩm nên hiệu suất cả quy trình giảm đi đáng kể, dù rằng hiệu suất đạt được của mỗi giai đoạn thay đổi từ 50-90%, sử dụng quy trình có số bước càng tăng thì hiệu suất tổng gộp cả quy trình càng giảm nên việc giảm được số bước của quy trình cũng như giảm được việc tách, tinh chế sản phẩm của từng bước là một điều đột phá có ý nghĩa rất lớn trong quá trình tổng hợp amantadin.

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 qu, 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 quy trình phức tạp, tốn kém (chạy sắc ký cột) hoặc phải thực hiện 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 yêu cầu đáng được lưu ý.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chủ yếu của sáng chế này là:

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

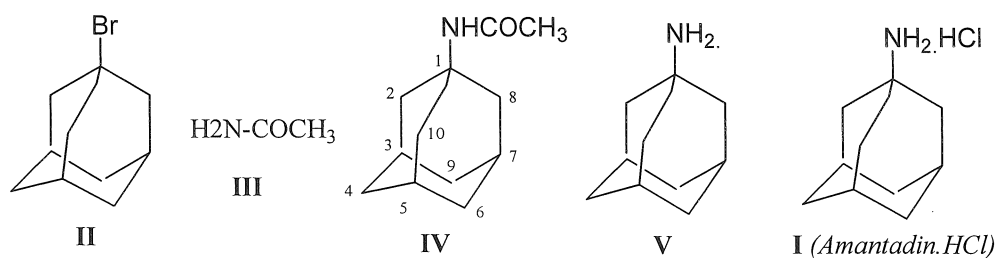
- Trong quy trình không sử dụng axit sulfuric, axit nitric bốc khói nên làm

giảm thiểu việc gây ô nhiễm môi trường.

- 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, v.v..

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

Theo đây giải pháp này là phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua (I) đi từ 1-bromo-adamantan (II) và axetylamid (III) trong hai bước phản ứng: trước hết là cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetylmit để được N-(1-adamantyl) axetamit (IV), bước tiếp theo là deaxetyl hóa hợp chất mới tạo thành này với hỗn hợp NaOH, nước, propylen glycol để tạo ra amantadin (V), tiếp đó chuyển V thành amantadin hydroclorua (I) bằng dung dịch HCl 2,5N ngay trong một bước.



Mô tả chi tiết sáng chế

Để thực hiện sáng chế, trước hết là điều chế N-(1-adamantyl)axetamit (IV) bằng cách: cho 1-bromo-adamantan (II) tác dụng với axetamit (III) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 160°C , thời gian là từ 2 đến 4 giờ. Sau đó dùng hỗn hợp nước - đá để vừa loại tạp chất vừa kết tủa lấy sản phẩm trung gian hợp chất N-(1-adamantyl) axetamit (IV), lọc, rửa với nước lạnh thu được sản

phẩm IV 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.

Tiếp theo là tổng hợp amantadin (V) hoặc amantadin hydroclorua (I) bằng cách:

Cho N-(1-adamantyl) axetamit (IV) deacetyl hóa trong hỗn hợp dung môi phân cực loại alcolic - nước, với xúc tác kiềm (natri hydroxyt hoặc kali hydroxit), ở nhiệt độ 120°C đến 140°C trong thời gian từ 6 đến 9 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng đổ hỗn hợp này vào nước-đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với diclometan, dịch chiết diclometan được cất loại dung môi đến khô, sau đó cho vào cặn còn lại dung dịch HCl 2,5N và khuấy mạnh trong 0,5 giờ ở nhiệt độ từ 60°C đến 70°C. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và đem cô bốc hơi trong chân không pha nước đến khô, cho thêm vào cặn này axeton hoặc etyl axetat, khuấy, làm nóng lên 50°C, sau đó làm lạnh xuống 0-5°C trong 30 phút. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa lại với axeton lạnh, thu được amantadin hydroclorua. Kết tinh lại trong hỗn hợp etanol-ete khan, sấy khô ở nhiệt độ 60°C, thu được amantadin hydroclorua (I)

Theo một phương án của sáng chế thì phản ứng thứ nhất tạo N-(1-adamantyl) axetamit từ 1-bromo-adamantan và axetylamid được thực hiện với tỷ lệ mol 1: 7-10, được tiến hành ở nhiệt độ từ 120 °C đến 160°C mà không cần tới bất kỳ một loại dung môi cũng như loại xúc tác nào (như các quy trình tổng hợp của các tác giả khác công bố trên cơ sở phản ứng Ritter hoặc kiểu Ritter thì phải sử dụng các axit).

Theo một phương pháp khác nữa việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm N-(1-adamantyl) axetamit (I) sau phản ứng cũng được đơn giản hóa chỉ cần đổ vào nước, kết tủa tạo 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 deaxetyl hóa N-(1-adamantyl)axetamit thành amantadin được thực hiện trong hỗn hợp dung môi hữu cơ phân cực loại alcolic - nước có xúc tác natri hydroxyt, ở nhiệt độ từ 120°C đến 140°C, trong thời gian từ 6 đến 9 giờ.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế là trong bước thứ hai, sau khi deaxetyl hóa N-(1-adamantyl) axetamit để được amantadin (V) 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 2,5N, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl axetat thu được sản phẩm I.

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ, cho vào đó 2,16 phần axetamit (III) đó làm nóng lên 85°C, sau đó cho từ từ vào đó 1 phần 1-bromo-adamantan (II) và nâng nhiệt độ lên 120°C-140°C thời gian 1-3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được đổ vào 23 phần nước-đá, xuất hiện kết tủa màu trắng. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa kết tủa bằng nước đá, hút kiệt, sấy khô. Thu được sản phẩm N-(1-adamantyl) axetamit (IV).

Giai đoạn 2: Cho 1 phần N-(1-adamantyl)-axetamit (IV) vào hỗn hợp của 1,5 phần NaOH, 0,75 phần H₂O và 2,2 phần propylenglycol, làm nóng nhiệt độ lên 120 °C đến 140°C, khuấy, duy trì chế độ này trong thời gian 7-9 giờ. Sau khi kết thúc, thêm vào hỗn hợp này 9,5 phần nước-đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với từ 20 đến 25 phần diclometan. Cất loại diclometan thu được amantadin. Cho vào amantadin này 12,5 phần dung dịch HCl 2,5N, thu được dung dịch amantadin hydroclorua, cất loại hết dung môi, tiếp đó cho 1,5 phần axeton hoặc etyl axetat, khuấy, làm lạnh, lọc, sấy trong chân không ở 60°C, thu được amantadin hydroclorua.

Phương pháp điều chế amantadin (V) và amantadin hydroclorua (I) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều điểm quy trình ít giai đoạn, ít bước cần phải phân lập tinh chế sản phẩm, sử dụng nguyên liệu tiết kiệm, v.v.), nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của quá trình sản xuất amantadin và 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 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 (IV) từ 1-bromo-adamantan (II)

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ, cho vào đó 14,52g (0,24 mol) axetylamin (III), làm nóng lên 83-85°C cho nóng chảy ra, ở nhiệt độ này vừa khuấy vừa cho từ từ 6,74 (0,03 mol) 1-bromo-adamantan (II) vào, sau khi cho hết nâng nhiệt độ phản ứng lên 135-140°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 70-75°C và vừa khuấy vừa đổ vào 150 ml nước-đá, xuất hiện kết tủa màu trắng, khuấy và làm lạnh 60 phút. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa kết tủa bằng nước đá, sấy khô, thu được 5,41g N-(1-adamantyl) axetamit (IV), (hiệu suất 93,27 %). Sản phẩm có điểm nóng 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,380 (s, 1H, NH); 2,060(s, 3H, CH_3); 1,992 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_8\text{-H}_2$ và $\text{C}_{10}\text{-H}_2$); 1,905 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$ và $\text{C}_7\text{-H}$); 1,672 (s, 6H, $\text{C}_4\text{-H}_2$, $\text{C}_6\text{-H}_2$ và $\text{C}_9\text{-H}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), 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 amantadin hydroclorua (I) từ Ad-NH-COCH₃ (III)

Cho 7,75g (0,04mol) N-(1-adamantyl) axetamit (III) vào 17 ml propylen glycol trong bình cầu 3 cổ và đun trên bếp khuấy từ gia nhiệt cho đến khi tan hoàn toàn. Vừa khuấy vừa thêm từ từ vào hỗn hợp trên 12g (0,3 mol) NaOH và 6ml H₂O, sau đó đun nóng lên 125-130°C trong thời gian 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng thêm vào hỗn hợp này 75ml nước, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần với diclometan. Gộp dịch chiết diclometan, rửa lại 3 lần với nước. Cất loại bớt diclometan đến còn khoảng 25 ml, sau đó cho thêm 95 ml dung dịch HCl 2,5N và khuấy mạnh 1 giờ. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và pha nước đem cô bốc hơi trong chân không đến khô, cho vào dịch này 15 ml axeton, khuấy, làm nóng lên 50°C khoản 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 5-10°C trong 30 phút. Tủa tạo ra được lọc, rửa lại với axeton lạnh, thu được amantadin hydroclorua thô. Kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol - ete khan, sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong chân không, thu được 5,94g 1-amino-adamantan hydroclorid (I) có màu trắng (hiệu suất 79,09%), R_f = 0,5 (với hệ dung môi triển khai là CHCl₃:metanol:NH₃ 25% = 6:1:1) không nóng chảy cho đến 360°C. IR (KBr), (cm⁻¹): 3458,73(NH₂); 3048,38(CH); 1360,37 (C-N); MS, m/z: 151,1[M-HCl]⁺; 135 [M-NH₂.HCl]⁺; 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 (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 3: Tổng hợp từ amantadin hydroclorua (I) từ 1-bromo-adamantan (II)

Trong bình cầu 3 cổ trên bếp khuấy từ, cho vào đó 23,65g (0,4 mol) axetylamin (III), làm nóng lên 83-85°C cho nóng chảy ra, ở nhiệt độ này vừa khuấy vừa cho từ từ 10,74 (0,05 mol) 1-bromo-adamantan (II) vào, sau khi cho hết nâng

nhiệt độ phản ứng lên 135-140°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 70-75 °C và vừa khuấy vừa đổ vào 250 ml nước-đá, khuấy và làm lạnh 60 phút. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng nước đá, hút kiệt, thu được N-(1-adamantyl)axetamit (IV) thô, chất này được cho vào bình cầu 3 cổ, cho vào đó 22 ml propylen glycol, khuấy và đun nóng lên 95-100°C cho đến khi tan hoàn toàn. Vừa khuấy vừa thêm từ từ vào hỗn hợp trên 15g NaOH và 5ml H₂O, sau đó đun nóng lên 125-130 °C trong thời gian 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng thêm vào hỗn hợp này 125ml nước, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần với diclometan. Gộp dịch chiết diclometan, rửa lại 3 lần với nước. Cất loại bớt diclometan đến còn khoảng 20 ml, sau đó cho thêm 120 ml dung dịch HCl 2,5N và khuấy mạnh 1 giờ ở 50°C. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với diclometan và pha nước đem cô bốc hơi trong chân không đến khô, cho vào cặn này 20 ml axeton, khuấy, làm nóng lên 50°C trong khoảng 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 5-10°C trong 30 phút. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa lại với axeton lạnh, thu được amantadin hydroclorua thô. Kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol - ete khan, sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong chân không, thu được 7,02g amantadin hydroclorua (I) có màu trắng (hiệu suất 74,78 %), R_f = 0,5 (với hệ dung môi triển khai là CHCl₃:metanol:NH₃ 25% = 6:1:1) không nóng chảy cho đến 360°C. MS, m/z: 151,1[M-HCl]⁺ ; 135 [M-NH₂.HCl]⁺;

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế amantadin hydroclorua (I) từ hợp chất nguyên liệu 1-bromo-adamantan (II) và axetamit (III) đi qua hợp chất trung gian N-(1-adamantyl)axetamit (IV) bao gồm hai bước:

a) tạo ra hợp chất N-(1-adamantyl)axetamit (IV) bằng cách cho hợp chất 1-bromo-adamantan (II) tác dụng trực tiếp với axetamit (III) với tỷ lệ mol 1:8 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 160°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 3 giờ; tách phân lập và tinh chế sản phẩm trung gian N-(1-adamantyl)axetamit (IV) bằng cách hạ nhiệt độ đến nằm trong khoảng từ 70°C đến 75°C để làm giảm độ tan của sản phẩm và kết tủa trong nước đá trong thời gian 1 giờ;

b) deaxetyl hóa hợp chất N-(1-adamantyl)-axetamit (IV) tạo ra hợp chất amantadin (V) trong hỗn hợp dung môi phân cực là propylenglycol - nước với tỷ lệ khối lượng là 3:1 với sự có mặt của xúc tác kiềm là natri hydroxit hoặc kali hydroxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 140°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 6 đến 9 giờ; tách phân lập và tinh chế amantadin (V) thu được bằng cách phân pha trong nước và chiết bằng diclometan; sau đó cho hợp chất amantadin (V) phản ứng với dung dịch axit clohydric 2,5N ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ để tạo ra muối amantadin hydroclorua (I).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó ở bước a) nhiệt độ phản ứng tốt nhất là 140°C, thời gian tốt nhất là 3 giờ.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó ở bước b) nhiệt độ phản ứng tốt nhất là nằm trong khoảng từ 125°C đến 130°C, thời gian tốt nhất là 8 giờ.