



(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)



1-0025486

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

(13) B

(21) 1-2018-03435

(22) 06/08/2018

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/10/2018 367A

(73) Học viện Quân y (VN)

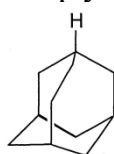
160, đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Đỗ Quyết (VN); Hoàng Văn Lương (VN); Đỗ Thị Lan (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ 1-AMINO-ADAMANTAN HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-amino-adamantan hydroclorua (I) có quy trình thao tác đơn giản, giảm số bước của quá trình tổng hợp, rút ngắn thời gian, nâng cao hiệu suất quy trình.

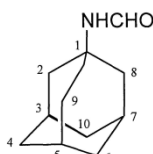
Cụ thể hơn, theo giải pháp này, 1-amino-adamantan hydroclorua (I) được tổng hợp trong hai bước: bước đầu tiên là cho amanadin (II) tác dụng với axit nitric ở nhiệt độ từ 20 đến 35°C sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với formamit ở 70 đến 90°C để thu được N-formyl-1-amino-adamantan (IV), bước tiếp theo là deformyl hoá và tạo muối hợp chất này với dung dịch HCl 36% trong metanol ở 70 đến 80°C để thu được sản phẩm (I), hiệu suất tổng gộp cả quy trình là khoảng 81%.



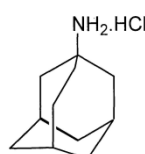
II



III



IV



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

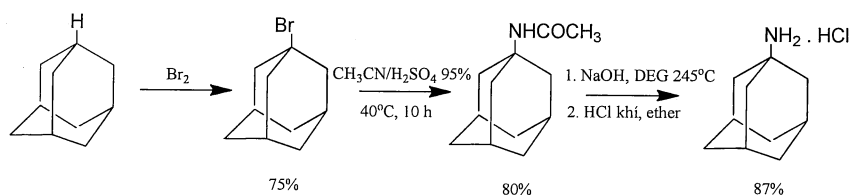
Sáng chế đề cập đến phương pháp đơn giản để điều chế hoạt chất 1- amino-adamantan hydroclorua đi từ adamantan, HNO_3 và formamit đi qua N-(1-adamantyl)formamit, tiếp đó là thủy phân trong dung dịch HCl đặc và metanol. Cả hai phản ứng có thể thực hiện trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

1-Amino-adamantan (Amantadin) là thuốc kháng virus A_2 , được sử dụng trong điều trị cúm A (AH7N9, AH5N1, AH1N1, v.v.) 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), v.v.

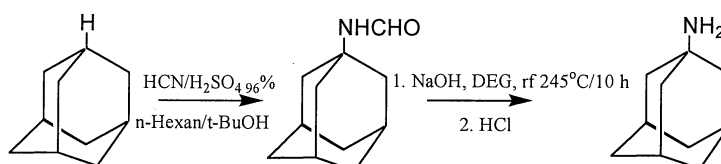
Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ adamantan và dẫn xuất của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau là adamantan hay 1-bromo-adamantan nhưng bằng các chất, xúc tác, giải pháp 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 cộng sự (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 deacetyl hóa bằng NaOH trong diethylenglycol và tiếp đó tạo muối với HCl để tạo ra amantadin hydroclorua.

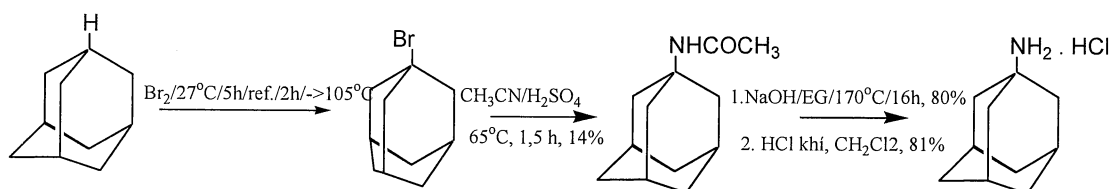


(2) Năm 1964, Haaf. W. (Patent Mỹ số US 3,152,180) mô tả phương pháp

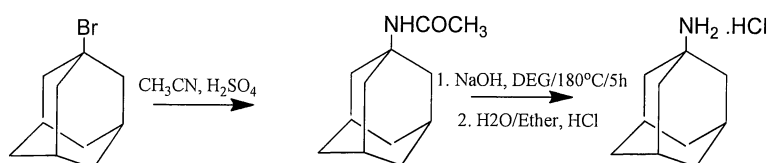
tổng hợp amantadin đi từ adamantan, bằng cách cho adamantan tác dụng với axit cyanic ở thể lỏng trong axit sulfuric 96% với sự có mặt của t-butanol và n-hexan để tạo ra chất trung gian N-(adamantyl-1-)formamit, sau đó deformyl hóa với NaOH trong dietyenglycol, tiếp theo là tạo muối với HCl khí để thu được amantadin hydroclorua.



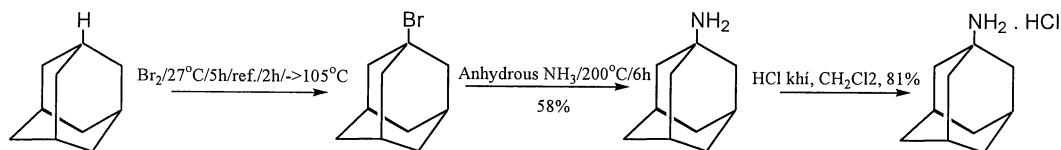
(3) Năm 1966, Robert, L. và cộng sự (Patent Mỹ số US 3,283,001) và năm 1967 bằng độc quyền Anh (GB 1,092,8080) bộc lộ phương pháp điều chế aminoadamantan hydroclorua đi từ adamantan qua các chất trung gian 1-bromo-adamantan, N-(1-adamantyl)axetamit và 1-aminoadamantan trong bốn bước với hiệu suất tổng gộp khoảng 8% theo sơ đồ phản ứng sau:



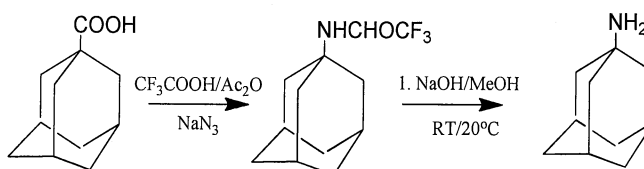
(4) Năm 1966, Marvin, P. và cộng sự (GB 1,006,885) và sau đó năm 1967 lại công bố trên patent Mỹ (Patent Mỹ số US 3,310,469) về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deacetyl hóa bằng NaOH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



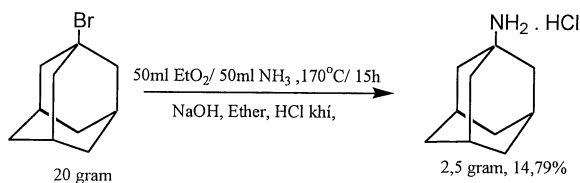
(5) Năm 1967 E. I. DU PONT (GB1092807 A) bộc lộ phương pháp điều chế 1-aminoadamantan và muối hydroclorua đi từ adamantan qua hợp chất 1-bromo-adamantan bằng phương pháp amino hoá trực tiếp với khí amoniac khan dưới điều kiện áp suất và nhiệt độ cao theo sơ đồ sau:



(6) Năm 1968, William, V. và cộng sự (Patent Mỹ số US 3,388,164) bộc lộ phương pháp điều chế 1-adamantylamin (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-trifloroaxetamito-adamantan, sau đó deacetyl hóa hợp chất này để tạo ra 1-adamantanamin.

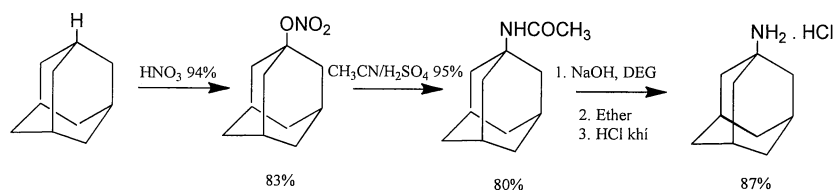


(7) Năm 1968, Jack Mills và cộng sự (Patent Mỹ số US 3,391,142) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với ammoniac lỏng - etanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ để được amantadin, sau đó tạo muối HCl với khí HCl khan nước trong dung dịch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

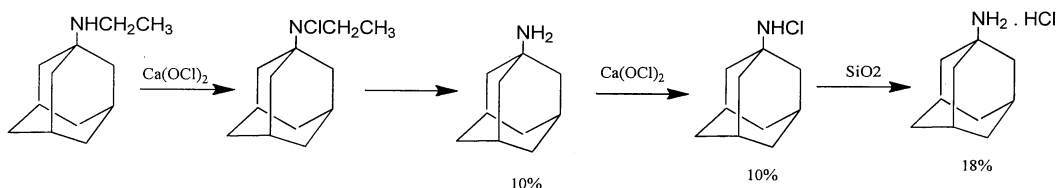


(8) Năm 1976, I. K. Moiseev và cộng sự (Khimico-Farmatsevticheskii Zhurnal: 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric đậm đặc để tạo ra 1-adamantylnitrat, sau đó cho

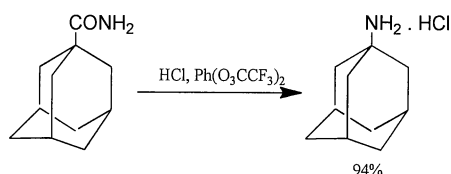
hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96% để được N-(1-adamantyl)axetamit, tiếp đó deacetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol để được amantadin, cuối cùng tạo muối với khí HCl khan trong ete để thu được amantadin hydroclorua.



(9) Năm 1980, Roberts, John T. và cộng sự (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:

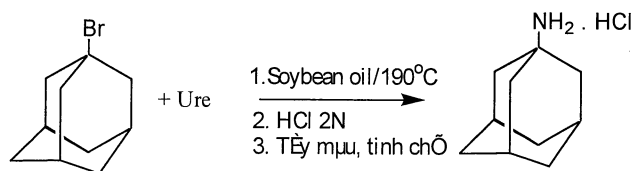


(10) Năm 1984, Loudon, G. Marc và cộng sự (Journal of Organic Chemistry, Volume 49, Issue 22, Pages 4272-6, 1984) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantyl carboxylic amit theo sơ đồ phản ứng sau:

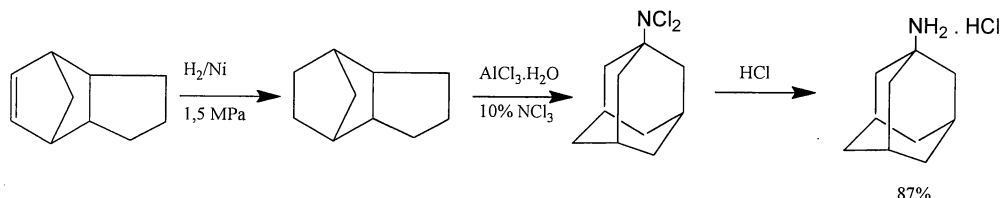


(11) Năm 1997, A. George K. và cộng sự (Patent Mỹ số US 5,599,998 (1997)) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với liti và chloramin trong luồng khí nito dưới tác dụng của siêu âm.

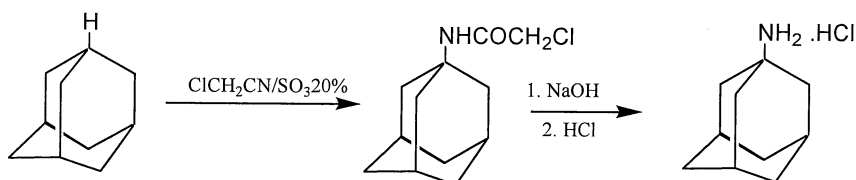
-6-



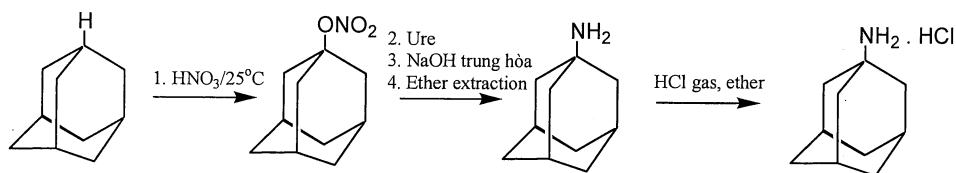
(15) Năm 2011, các nhà khoa học Trung quốc Wang Ming (CN 102050774B) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ dicyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, tạo dẫn xuất adamantyl-tricloroamin và axit hóa tạo muối.



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

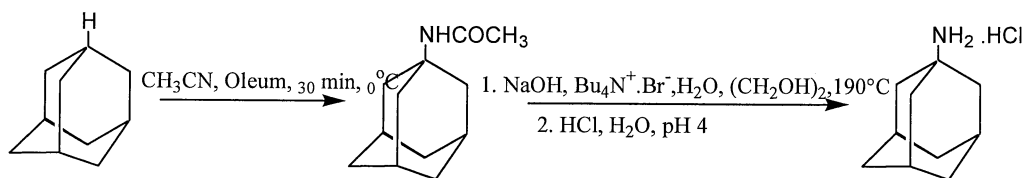


(17) Năm 2015 , M. V. Leonova và cộng sự (Russian Journal of Organic Chemistry) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:

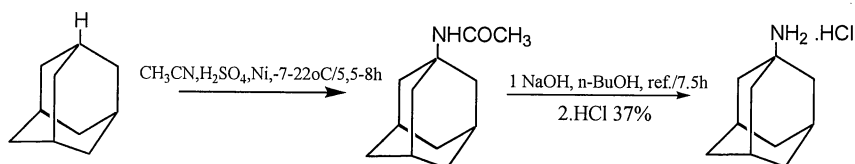


(18) Năm 2016, Liu Wan Li và cộng sự (Patent Trung Quốc số CN 105523942A, 2016) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ

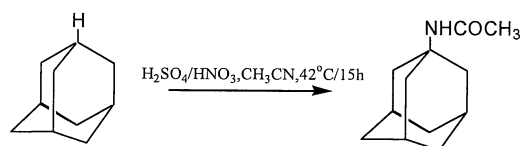
đồ phản ứng sau đây:



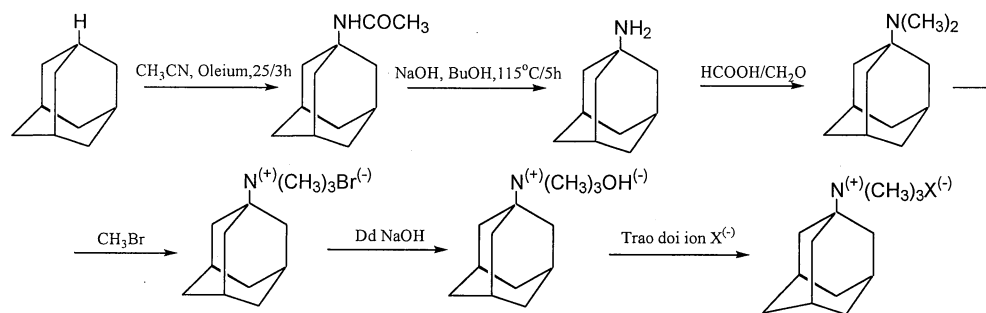
(19) Năm 2016, Yao Fenming và đồng tác giả (CN 10529445 A) công bố bằng sáng chế độc quyền điều chế amantadin hydroclorua đi từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric và xúc tác Ni trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deacetyl hoá trong môi trường kiềm và tạo muối với HCl 37% theo sơ đồ phản ứng sau:



(20) Ngoài ra với mục tiêu không phải để làm nguyên liệu làm thuốc mà để làm nguyên liệu hoá chất nói chung, năm 1991 các nhà hoá học Nga là Pershin V. V. và cộng sự (SU 1643258 A1) đã công bố phương pháp tổng hợp 1-axetamitoadamantan đi từ adamantan và hỗn hợp axit sulfuric, axit nitric và axetonitril trong một bước:



(21) Năm 2011, với mục tiêu điều chế ra các muối amoni bậc bốn sử dụng trong lĩnh vực hoá keo, chất hấp phụ, phụ gia sơn, v.v. các nhà hoá học Nhật đã tổng hợp ra adamantyl-trimetyl amoni halogenid 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. Các nhược này có thể chia thành các nhóm sau đây:

- Sử dụng các hóa chất độc, đắt tiền, khó kiếm (phương pháp 2, 6, 11, 15).

- Quy trình sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó thực thi, nguy hiểm, thời gian thực hiện các phản ứng dài tốn thời gian, các chất thải ra sau xử lý phản ứng do sử dụng quá dư thừa nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường (phương pháp 1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 18, 19, 20, 21). Các phương pháp tổng hợp đưa nhóm amino vào khung adamantan dựa trên cơ sở phản ứng Ritter thông qua dẫn xuất 1-acylamito-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 nòng ô nhiễm môi trường là rất lớn, đây là chưa kể quá trình bromo hóa adamantan (tạo 1-bromo-adamantan từ adamantan hoặc điều chế 1-hydroxyl-adamantan đi qua 1-bromo-adamantan) bằng nước brom (brom lỏng) ở điều kiện đun hồi lưu thì cũng còn gây nòng 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, 9) nên lại phải tiến hành trong điều kiện áp suất lớn.

- Đại đa số đều là quy trình cần thực hiện trong 3 đến 5 bước, mỗi bước đều có phân lập và tinh chế sản phẩm nên kộ theo hiệu suất tổng gộp cả quy trình giảm đi đáng kể, và thời gian để thực hiện quy trình là khá dài, dù rằng hiệu suất đạt được của mỗi giai đoạn thay đổi từ 50-90%. Thông thường sử dụng quy trình

có số bước càng tăng thì hiệu suất tổng gộp cả quá trình càng giảm nên việc giảm được số bước của quy trình cũng như giảm được việc tách, tinh chế sản phẩm trung gian của từng bước là một điều đột phá có ý nghĩa rất lớn trong việc nâng cao hiệu suất tổng gộp của quá trình sản xuất 1-amino-adamantan 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 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 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.

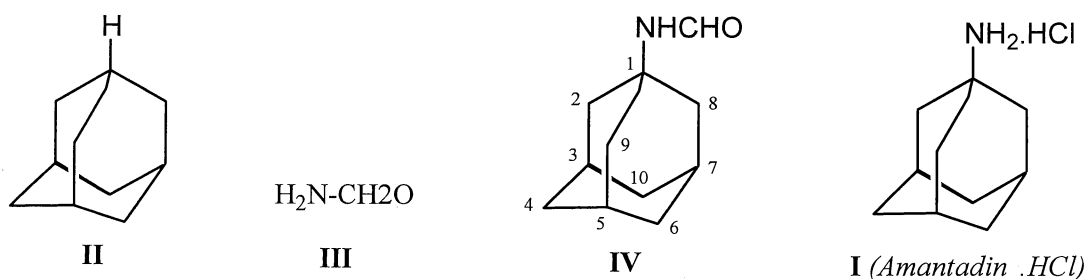
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chủ yếu của sáng chế là:

- 1) đề xuất 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 quá trình;
- 2) trong quy trình trên đây, 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 (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 đặc, oleum, brom, v.v.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-amino-adamantan hydroclorua, đơn giản, quy trình ngắn gọn và hiệu quả.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) đi từ adamantan (**II**) và formamit (**III**) về cơ bản bao gồm hai bước: trước hết là cho adamantan tác dụng với axit nitric và formamit để được N-(1-adamantyl)formamit (**IV**), bước tiếp theo là deformyl hóa và tạo muối hợp chất mới tạo thành **IV** này với axit clohydric để được 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**), đặc trưng ở chỗ, cả hai bước này cũng có thể được tiến hành trong cùng một bình phản ứng (one-pot).



Mô tả chi tiết sáng chế

Trước hết là điều chế N-(1-adamantyl)formamit (**IV**): cho adamantan (**II**) tác dụng với axit nitric đặc và formamit (**III**) ở nhiệt độ 60-90 °C, trong thời gian là 4-6 giờ, sau đó kết tủa trong nước đá để thu lấy hợp chất **IV** hoặc dùng hỗn hợp nước - diclorometan để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian **IV**, dịch diclorometan được cất loại dung môi thu được **IV** với 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 1-adamantylamin hydroclorua (**I**): Cho N-(1-adamantyl)formamit (**IV**) nhận được ở trên chuyển hóa thành **I** bằng cách: cho hợp chất **IV** hòa tan trong ancol (etanol hoặc metanol) và dung dịch axit clohydric đặc, tiếp đó hỗn hợp này được đun nóng hồi lưu trong khoảng 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được cất loại dung môi trong áp suất giảm đến khô thu được 1-adamantylamin hydroclorua thô, sản phẩm này được xử lý với aceton hoặc etyl acetat thu được sản phẩm **I**.

Theo một phương án khác của sáng chế (khác hẳn với các công bố khác) phản thứ nhất tạo N-(1-adamantyl)formamit từ adamantan, axit nitric và formamit được tiến hành ở nhiệt độ 60-90°C với tỷ lệ mol giữa các chất là 1: 8-14 :10-15 mà không cần tới bất kỳ một loại dung môi cũng như xúc tác nào. 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)formamit sau phản ứng cũng được đơn giản hóa là chỉ cần kết tủa trong nước đá, lọc, rửa tủa với nước hoặc chiết tủa với dung môi hữu cơ và bay hơi dung môi là được sản phẩm **IV** 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 sáng chế (khác hẳn với các công bố khác) là hai phản ứng deformyl hóa amit **IV** thành amin và tạo muối thành 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) được thực hiện đồng thời cùng một lúc trong một bước với dung dịch axit clohydric và alcoholic ở nhiệt độ 70-100 °C, trong thời gian khoảng 1 giờ.

Theo một phương án mới khác nữa của sáng chế là việc phân lập hợp chất 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) từ hỗn hợp phản ứng của bước deformyl hóa **IV** và tạo muối **I** được thực hiện bằng cách cất loại dung môi trong áp suất giảm đến khô để thu được **I** thô, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl acetat để thu được sản phẩm **I**.

Theo một phương án của sáng chế (khác hẳn với các công bố khác) là cả ba phản ứng nêu trên (formamit hóa, deformyl hóa và tạo muối) có thể được tiến hành trong hai bước hoặc cũng có thể thực hiện ngay trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 3 cổ trên bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 1 phần khối lượng adamantan (**II**) vào 4,93 phần khối lượng 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 20 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 4,86 phần khối lượng formamit. Sau khi cho hết formamit, nâng nhiệt độ

phản ứng lên 77-82°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 4-6 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, vừa khuấy vừa rót từ vào 15 phần khối lượng nước-đá, dùng dung dịch NaOH 15% đưa pH về 6-7, xuất hiện kết tủa màu trắng, làm lạnh xuống 5-10°C và khuấy 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa bằng nước đá, sấy khô, thu được 1,11 phần N-(1-adamantyl)formamit (IV) (hiệu suất 85,89%), hoặc sau khi đổ vào nước-đá hỗn hợp được chiết với khoảng 20 phần khối lượng diclorometan. Rửa lại dịch chiết diclorometan với dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7 và cuối cùng rửa lại với nước, làm khan với natri sunfat khan. Cát loại diclorometan đến khô, thu được 1,14 phần khối lượng (hiệu suất 87,45%). 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 vào bình cầu 3 cổ 1 phần khối lượng N-(1-adamantyl)formamit thu được ở trên (không tinh chế), thêm vào đó 3 phần khối lượng metanol và 1,1 phần khối lượng axit clohydric 36%, khuấy và làm nóng đến hồi lưu và đun sôi trong 1 giờ, sau đó cất loại dung môi đến khô trong áp suất giảm. Cho vào cặn 1,5 phần etyl acetat, khuấy và làm nóng lên 70-75°C trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống 5-10°C trong 1 giờ, tủa tạo ra được lọc, rửa lại tủa với etyl acetat lạnh, sấy khô ở 70°C trong tủ sấy chân không, thu được 0,94-0,96 phần khối lượng 1-amino-adamantan hydroclorua (I) (hiệu suất 90- 92%).

Cũng có thể thực hiện cả hai giai đoạn nêu trên vào trong cùng một thiết bị (one-pot).

Phương pháp điều chế 1-amino-adamantan 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 (hơn 81%) và có tính khả thi khi triển khai ở quy mô lớn.

Các 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)formamit (**IV**) từ adamantan (**II**)

Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,94g (0,05 mol) adamantan (**II**) vào 23 ml (0,55 mol) 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 20 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 30 ml (0,7 mol)formamit. Sau khi cho hết formamit, nâng nhiệt độ phản ứng lên 75-80°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, vừa khuấy vừa rót từ vào 100 ml nước-đá, dùng dung dịch NaOH 15% đưa pH về 6-7, 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 7,71 g N-(1-adamantyl)formamit (**II**), (hiệu suất 85,95 %. Điểm chảy là 130-133°C; sản phẩm đạt yêu cầu để làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm. MS, m/z: 180,26 [M+1]⁺; 166,40; 158,96; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,266 (d, J=12,3Hz, 0,67H,); 8,031 (d, J= 1,7Hz, 0,33H); 5,816 (s, 0,65H); 5,132 (s, 0,35H); 2,087 (d, J=18,6 Hz, 3H), 1,837 (d, J= 2,4Hz, 2H),; 1,736 (d, J= 2,2Hz, 4H), 1,690-1,651 (m, 6H); ¹³C -NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162,28; 160,30; 52,09; 50,65; 44,11; 41,83; 36,2; 35,8; 29,3; 29,28.

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

Trong bình cầu 3 cổ trên bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,87g (0,05 mol) adamantan (**II**) vào 23 ml (0,55 mol) 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 20 phút vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 30 ml (0,7 mol)formamit. Sau khi cho hết formamit, nâng nhiệt độ phản ứng lên 77-82°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, vừa khuấy vừa rót từ vào 100 ml nước-đá. Chiết hỗn hợp phản ứng này với 150 ml diclorometan. Rửa lại dịch chiết diclorometan với dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7 và với nước, làm khan với natri sunfat khan. Cất loại diclorometan đến khô, thu được 7,89g (hiệu suất 87,95%. Điểm chảy là 130-

133°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 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) từ N-(1-adamanty1)formamit (**IV**)

Cho vào bình cầu 3 cổ 9,0g (0.05mol) N-(1-adamanty1)formamit thu được ở trên (không tinh chế), thêm vào đó 30 ml metanol và 9,5ml axit clohydric 36%, khuấy và làm nóng đến hồi lưu và đun sôi trong 1 giờ, sau đó cất loại dung môi đến khô trong áp suất giảm. Cho vào cặn 15 ml etyl acetat, khuấy và làm nóng lên 70-75°C trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống 5-10°C trong 1 giờ, tua tạo ra được lọc, rửa lại tua với etyl acetat lạnh, sấy khô ở 70°C trong tủ sấy chân không, thu được 8,62 g 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**), có màu trắng (hiệu suất 91,74%), $R_f = 0,5$ (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}): 3331,73-3185,17 (N-H); 3054,60-2917,82 (C-H); 1363,50 (C-N); **MS**, m/z: 151,9[M+1]⁺; 134,9 [M-NH₂]⁺; **¹H-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 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_8\text{-H}_2$ và $\text{C}_{10}\text{-H}_2$); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl_3), 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).

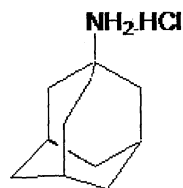
Ví dụ 4: Tổng hợp 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) từ adamantan (**II**)

Trong bình cầu 3 cổ trên bếp khuấy từ, ở 20-25 °C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,91g (0,05 mol) adamantan (**II**) vào 23 ml (0,55 mol) HNO_3 , 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 20 phút, vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 30 ml (0,7 mol)formamit. Sau khi cho hết formamit, nâng nhiệt độ phản ứng lên 77-82°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, vừa khuấy vừa rót từ vào 100 ml nước-đá. Chiết hỗn hợp phản ứng này với 150 ml diclorometan. Rửa lại dịch chiết diclorometan với dung dịch NaOH 5% đưa pH về 6-7 và với nước. Pha hữu cơ cất loại dung môi đến khô, thu được

9,56 g. Cho vào cặn này 30 ml metanol và 9,5 ml axit clohydric 36%, khuấy và làm nóng đến hồi lưu và đun sôi trong 1 giờ, sau đó cất loại dung môi đến khô trong áp suất giảm. Cho vào cặn 15 ml etyl acetat, khuấy và làm nóng lên 70-75°C trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống 5-10°C trong 1 giờ, tua tạo ra được lọc, rửa lại tua với etyl acetat lạnh, sấy khô ở 70°C trong tủ sấy chân không, thu được 7,63g 1-amino-adamantan hydroclorua có màu trắng, hiệu suất 81,32%, $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là CHCl_3 :metanol: NH_3 25% = 6:1:1) không chảy cho đến 360°C.

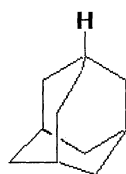
Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế hoạt chất 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**):

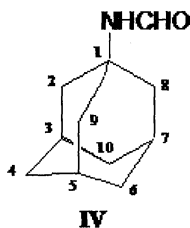
**I**

phương pháp này bao gồm các bước:

i) cho adamantan (**II**):

**II**

tác dụng formamit và axit nitric ở nhiệt độ và thời gian thích hợp với tỷ lệ mol của adamantan (**II**) : axit nitric : formamit là 1 : (10-14) : (13-15) để thu được hợp chất trung gian N-(1-adamantyl)formamit (**IV**):

**IV**

;

ii) tách và tinh chế hợp chất trung gian (**IV**) bằng cách kết tủa trong nước kết hợp với hạ nhiệt độ, hoặc chiết với hỗn hợp nước đá – dung môi tan tốt hợp chất (**IV**) nhưng không tan các chất khác;

iii) chuyển hóa hợp chất **IV** thành hợp chất (**I**) với dung dịch axit clohydric đặc 36% và metanol ở nhiệt độ 70 đến 90°C trong thời gian 1 đến 5,0 giờ, sản phẩm **I** được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách chiết và tinh chế với etyl acetat;

đặc trưng ở chỗ:

bước cho adamantan (**II**) tác dụng với axit nitric và formamit để thu được N-(1-adamanty)formamit (**IV**), và deformyl hóa và tạo muối hợp chất **IV** này với axit clohydric để thu được 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) có thể được tiến hành trong cùng một bình phản ứng;

trong bước i) phản ứng giữa adamantan (**II**) với axit nitric được tiến hành ở nhiệt độ từ 20 đến 35°C trong 1 giờ và phản ứng với formamit được thực hiện ở 70 đến 90°C, tốt hơn là ở 77 đến 82°C, trong 5,0 giờ;

trong bước ii) việc xử lý, tách, phân lập lấy sản phẩm trung gian (**IV**) 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 (**IV**) bao gồm diclorometan hoặc cloroform, tốt hơn là diclorometan;

trong bước iii) việc xử lý, loại tạp chất, tách và tinh chế 1-amino-adamantan hydroclorua (**I**) từ hỗn hợp phản ứng axit clohydric 36% được thực hiện bằng cách kết hợp đồng bộ vừa loại tạp chất vừa kết tinh lại sản phẩm (**I**) trong etyl acetat; và hiệu suất của cả quy trình khoảng 80,62%.