



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ  
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ  
(51)<sup>7</sup> C07C 209/00; C07C 211/38; C07C 209/08 (13) B



1-0026221

---

(21) 1-2018-03436 (22) 06/08/2018  
(45) 25/11/2020 392 (43) 25/10/2018 367A  
(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 TỔNG HỢP 1-ADAMANTYLAMIN HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) đơn giản, giảm số bước của quá trình phản ứng, rút ngắn thời gian, tiết kiệm nguyên liệu, hiệu suất cao.

Theo sáng chế, phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) từ 1-bromo-adamantan với ba phản ứng được thực hiện trong hai bước hoặc tiến hành ngay trong một bình phản ứng: trước hết là cho 1-bromo-amanadin (**II**) tác dụng với formamit (**III**) (vừa là tác nhân vừa là dung môi) để được N-(1-adamantyl)formamit (**IV**), bước tiếp theo là deformtyl hóa và tạo muối trong hỗn hợp axit clohydric đặc - etanol với tỷ lệ khối lượng giữa hợp chất **IV**: dung dịch axit clohydric đặc: dung môi phân cực rượu là 1 : 3 : 2 để tạo ra 1-adamantylamin hydroclorua (**I**), hiệu suất của cả quy trình khoảng 86,55%.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

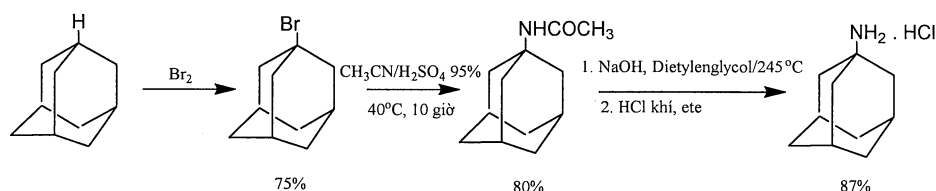
Sáng chế đề cập đến phương pháp mới, đơn giản để tổng hợp hoạt chất 1-adamantylamin hydroclorua (amantadin hydroclorua) đi từ 1-bromo-adamantan và formamit thực hiện trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

1-Adamantylamin (Amantadin) là thuốc kháng virus A<sub>2</sub>, được sử dụng trong điều trị bệnh cúm A (AH7N9, AH5N1, AH1N1...) và cũng là thuốc điều trị bệnh Parkinson. Dạng sử dụng là muối 1-adamantylamin hydroclorua (amantadin hydroclorua) có các biệt dược là Amantadin (Đức), Smmetrel (Mỹ, Anh, Nhật), Mantadix (Pháp)...

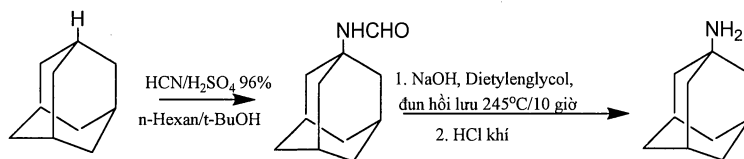
Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ adamantan và dẫn xuất của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau là adamantan hay 1-bromo-adamantan nhưng bằng các tác nhân, xúc tác, giải pháp triển khai phản ứng khác nhau thì đưa ra các quy trình điều chế có hiệu quả kinh tế cũng khác xa nhau. Sau đây là các phương pháp tổng hợp 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% thu được N-(1-adamantyl)axetamit, sau deacetyl hóa bằng NaOH trong dietylenglycol và tiếp tục tác dụng với HCl khí tạo ra amantadin hydroclorua.

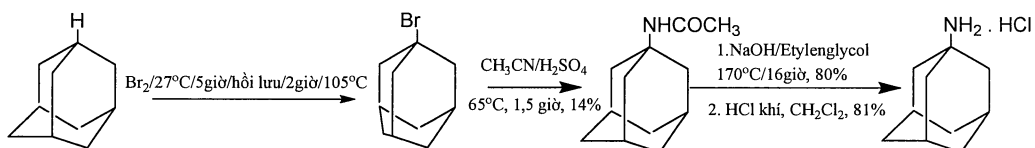


(2) Năm 1964, Haaf. W. (*US pat. 3,152,180*) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin đi từ adamantan, bằng cách cho adamantan tác dụng với axit

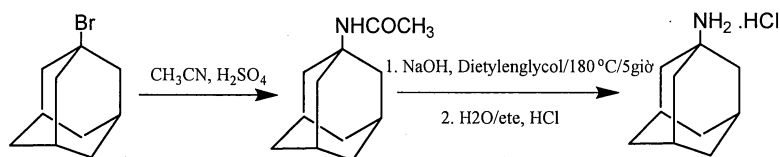
xyanic ở thể lỏng trong axit sulfuric 96% với sự có mặt của *t*-butanol và *n*-hexan để cho chất trung gian N-(adamantyl-1-)formamit, sau đó deformyl hóa với NaOH trong dietyenglycol, tiếp theo là tạo muối với HCl khí để thu được amantadin hydroclorua.



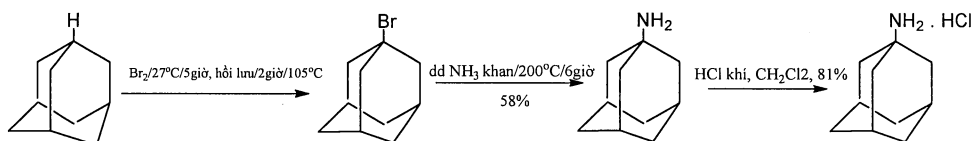
(3) Năm 1966, Robert, L. và CS đã công bố bằng sáng chế độc quyền Mỹ (U S pat. 3,283,001) và năm 1967 công bố bằng độc quyền Anh (GB 1,092,8080) về điều chế aminoadamantan hydroclorua đi từ adamantan qua các chất trung gian 1-bromo-adamantan, N-(1-adamantyl)axetamit và 1-aminoadamantan trong 4 bước với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



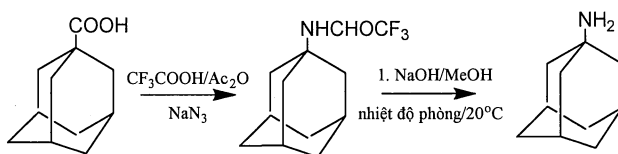
(4) Năm 1966, Marvin, P. và CS (GB 1,006,885) và sau đó năm 1967 lại công bố trên patent Mỹ (U. S. pat. 3,310,469) về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với axetonitril trong axit sulfuric 95% để được N-(1-adamantyl)axetamit, sau đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen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



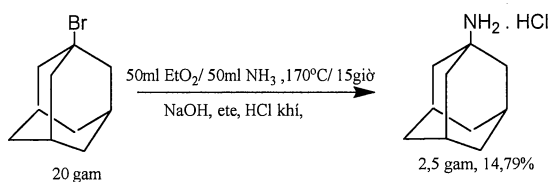
(5) Năm 1967 E. I. DU PONT (GB1092807 A) bộc lộ phương pháp điều chế 1-aminoadamantan và muối hydroclorua đi từ adamantan qua hợp chất 1-bromo-adamantan bằng phương pháp amino hoá trực tiếp với khí amoniac khan trong áp suất và nhiệt độ cao theo sơ đồ sau:



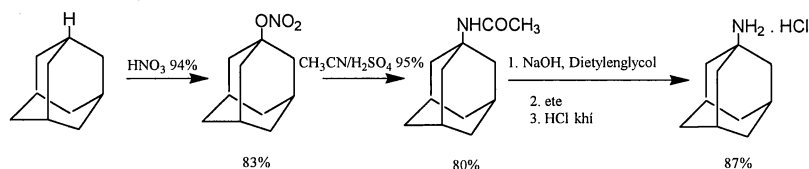
(6) Năm 1968, William, V. và CS (*U. S. pat.* 3,388,164) có bằng sáng chế độc quyền điều chế 1-1-adamantylamin (amantadin) đi từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho tác dụng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloaxetic và anhydrit trifloaxetic để được 1-trifluoroaxetamito-adamantan, sau đó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



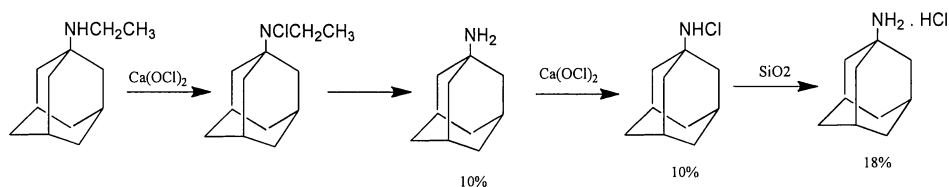
(7) Năm 1968, Jack Mills và CS (*U. S. pat.* 3,391,142) đã công bố bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với ammoniac lỏng-etanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ để được amantadin, sau đó tạo muối HCl với khí HCl khan nước trong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



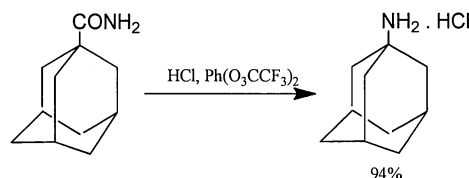
(8) Năm 1976, I. K. Moiseev và CS (*Khimico-Farmatsevticheski Zhurnal*: 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric đậm đặc để cho 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với axetonitril và axit sulfuric 96% để được N-(1-adamantyl)axetamit, tiếp đó deaxetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol để được amantadin, cuối cùng tạo muối với khí HCl khan trong ete để thu được amantadin hydroclorua.



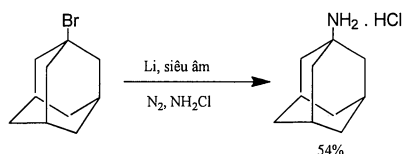
(9) Năm 1980, Roberts, John T. và CS (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 45, Issue 26, Pages 5239-43, 1980) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ N-etyl amantadin theo sơ đồ phản ứng sau:



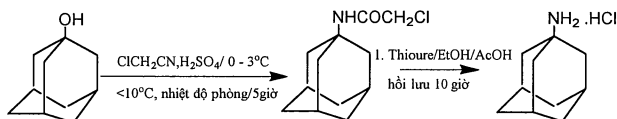
(10) Năm 1984, Loudon, G. Marc và CS (*Journal of Organic Chemistry*, Volume 49, Issue 22, Pages 4272-6, 1984) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantyl carboxylic amit theo sơ đồ phản ứng sau:



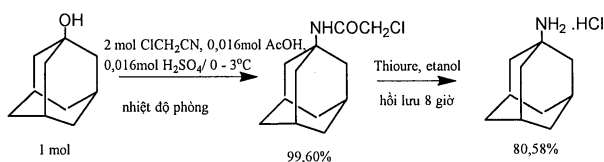
(11) Năm 1997, A. George K. và CS (*U. S. pat.* 5,599,998(1997) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin bằng cách cho 1- bromo-adamantan tác dụng với liti và chloramin trong luồng khí nitơ dưới tác dụng của siêu âm.



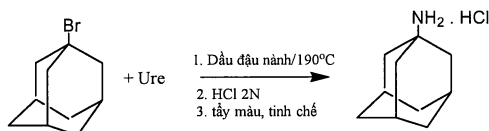
(12) Năm 2000, A. Jirgensons và CS (*Synthesis*, 12, 1709-1712. (2000); tổng hợp amantadin hydroclorua bằng cách cho adamantan-1-ol tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric đặc để thu được 1-(N-cloaxetyl)1-adamantylamin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp etanol và axit axetic để cho amantadin, tiếp theo là tạo muối với khí HCl khan bão hòa trong ete.



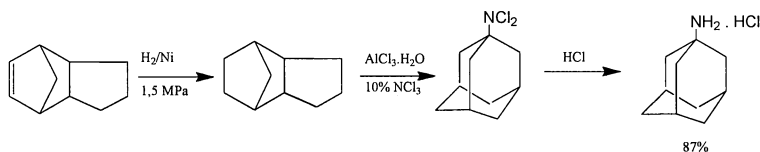
(13) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (*US pat.* 2009/0082596 A1) công bố bằng sáng chế độc quyền tổng hợp amantadin hydroclorua từ nguyên liệu là 1-hydroxy-adamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxy-adamantan tác dụng với cloaxetonitril và axit sulfuric 96% trong axit axetic và dimetylformamit 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%.



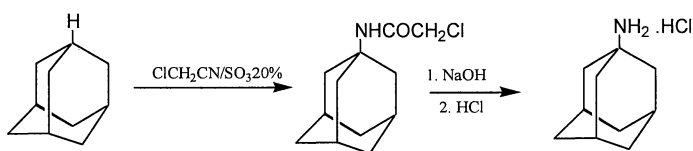
(14) Năm 2009, các nhà khoa học Trung quốc Shao Guizhen và CS (*Chemical Intermediate* 5, 7, 2009) đã công bố kết quả tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-bromo-adamantan, urea và dầu đậu nành, phản ứng được nung nóng ở 160-190°C.



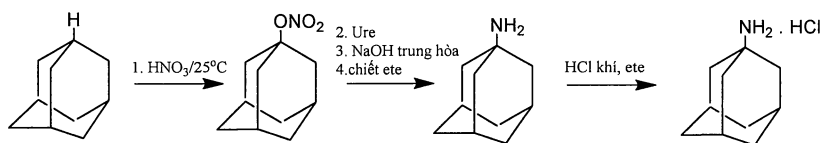
(15) Năm 2011, các nhà khoa học Trung quốc Wang Ming (*CN 102050774B*) đã công bố bằng phát minh sáng chế độc quyền về tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ dixyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, tạo dẫn xuất adamantyl-tricloamin và axit hóa tạo muối.



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

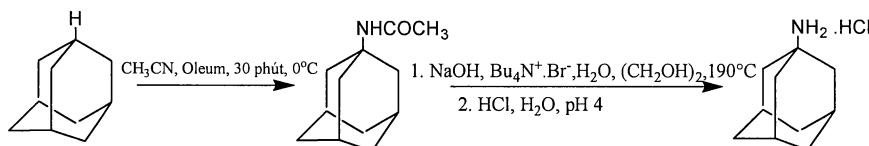


(17) Năm 2015, M. V. Leonova và CS (*Russian Journal of Organic Chemistry*,) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:

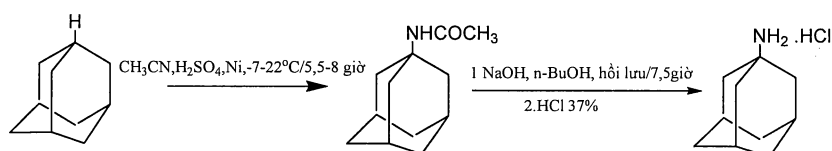


(18) Năm 2016, Liu Wan Li và CS (patent Trung Quốc số 105523942A, 2016)

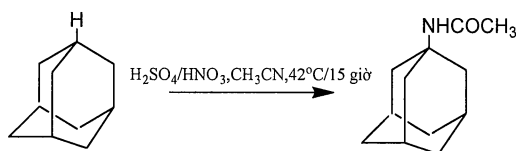
đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ adamantan theo sơ đồ phản ứng sau đây:



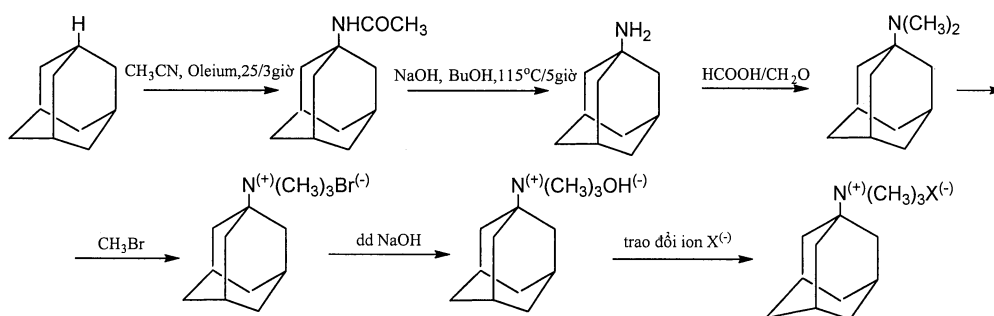
(19) Năm 2016 Yao Fenming và đồng tác giả (CN 10529445 A) công bố bằng sáng chế độc quyền điều chế amantadin hydroclorua đi từ adamantan, axetonitril, axit sulfuric và xúc tác Ni trong hai bước qua chất trung gian 1-axetamito-adamantan, sau đó là deaxetyl hoá trong môi trường kiềm và tạo muối với HCl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



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



(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 hahogenid đi từ adamantan theo sơ đồ sau:



Các phương pháp nêu trên bên cạnh những ưu điểm là tìm ra được những phương pháp mới để tổng hợp amantadin hoặc amantadin hydroclorua thì mỗi phương pháp cũng còn có những nhược điểm nhất định của nó. Các nhược này có thể chia thành các nhóm sau đây:

- Sử dụng các hóa chất độc hại, 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-acylamido-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 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 vẫn còn gây nên ô nhiễm môi trường lớn hơn nhiều. Các phương pháp amino hoá trực tiếp mặc dầu quy trình ít bước nhưng lại phải sử dụng ở nhiệt độ cao (phương pháp 5, 9) nên lại phải tiến hành trong điều kiện áp suất lớn.

- Đa số đều là quy trình cần thực hiện trong 3 đến 5 bước, mỗi bước đều có phân lập và tinh chế sản phẩm nên kéo theo hiệu suất tổng gộp cả quy trình giảm đi đáng kể, và thời gian để thực hiện quy trình là khá dài, dù rằng hiệu suất đạt được của mỗi giai đoạn thay đổi từ 50-90%. 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 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 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 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 một quy trình tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorua mới, đơn giản, giảm thiểu số bước của quy trình để tăng hiệu suất tổng gộp của cả quá trình.

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

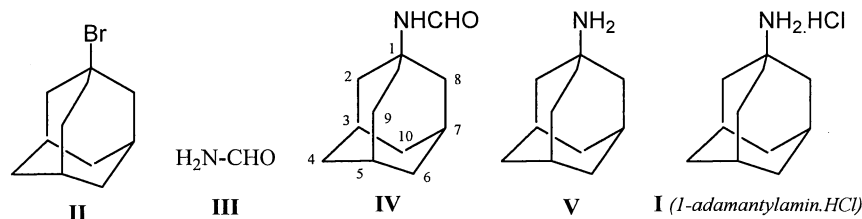
3-Tối ưu hóa các thông số ảnh hưởng tới hiệu suất thu nhận sản phẩm của từng giai đoạn trong quy trình (nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol giữa các chất tham gia trong phản ứng, lượng dung môi sử dụng - nhằm làm giảm việc sử dụng dư thừa và không hiệu quả cả nguyên liệu, hạn chế sử dụng nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường như các axit đặc, oleium, brom...

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

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

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (I) với hai bước, đi từ 1-bromo-adamantan (II) và formamit (III) trong ba phản ứng: bước thứ nhất là cho 1-bromo-adamantan tác dụng với formamit để được N-(1-adamantyl)formamit (IV), tiếp theo là đồng thời deformyl hóa hợp chất này thành 1-adamantylamin (V) và tạo muối với axit clohydric để cho 1-adamantylamin

hydroclorua (**I**). Cả ba phản ứng này đều có thể được tiến hành trong một bình phản ứng (one-pot).



### Mô tả chi tiết sáng chế

Để tổng hợp được 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) theo quy trình của sáng chế tiến hành các bước như sau:

Trước hết là điều chế N-(1-adamantyl)formamit (**IV**): cho 1-bromo-adamantan tác dụng với formamit ở nhiệt độ 120-150°C trong thời gian là 2-5 giờ, Sau đó hoặc đổ vào nước để kết tủa tách lấy **IV** hoặc dùng hỗn hợp nước - diclometan để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian hợp chất N-(1-adamantyl)formamit (**IV**), Dịch diclometan được cất loại dung môi thu được sản phẩm **IV** có hiệu suất khá cao (trên 92%) 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 etanol 95° và dung dịch axit clohydric đặc, tiếp đó hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc hỗn hợp được cất loại dung môi trong áp suất giảm đến khô thu được amantadin hydroclorua thô, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl axetat thu được sản phẩm **I** (hiệu suất trên 93%).

Theo phương án của sáng chế, phản ứng thứ nhất là tạo N-(1-adamantyl)formamit: bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với formamit ở nhiệt độ 120-150°C và thời gian 2-4 giờ với tỷ lệ mol 1: 10-25, mà không cần tới bất kỳ một loại dung môi cũng như chất xúc tác nào (Điểm khác biệt với các quy trình tổng hợp của các tác giả khác công bố trên cơ sở phản ứng Ritter hoặc kiểu Ritter là phải sử dụng axit như là chất xúc tác).

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 đổ vào nước, rồi kết tủa tạo ra được lọc thu sản phẩm **IV** hoặc chiết với dung môi hữu cơ và bay hơi dung môi là được sản phẩm sạch 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 là hai phản ứng deformyl hóa của N-(1-adamantyl)formamit (**IV**) thành 1-adamantylamin (**V**) và tạo muối 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) được thực hiện đồng thời cùng một lúc trong hỗn hợp dung rượu - nước, có mặt axit clohydric, ở nhiệt độ 70-100°C, trong thời gian khoảng 0,5-1,5 giờ (Đây là điểm khác biệt so với các quy trình khác là thủy phân trong môi trường kiềm ở nhiệt độ cao trong thời gian dài (240-245°C trong 10-15 giờ để cho 1-adamantylamin(**V**), sau đó mới tạo muối với khí HCl khan trong ete để được sản phẩm 1-adamantylamin hydroclorua (**I**).

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

Theo một phương án nữa của sáng chế là cả ba phản ứng nêu trên (formamit hóa, deformyl hóa và tạo muối) có thể được tiến hành trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

Theo đó, phương pháp tổng hợp theo sáng chế bao gồm:

Bước 1: Cho 1 phần 1-bromo-adamantan (**II**) tác dụng với 3,67 phần formamit (**III**) ở nhiệt độ từ 135-140°C thời gian 3 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp phản ứng vào 7,4 phần nước để kết tủa sản phẩm **IV** hoặc 15 phần hỗn hợp nước - diclometan tỷ lệ 1:1 để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian hợp chất **IV**. Dịch diclometan được cất loại dung môi thu được 0,63-0,67 phần N-(1-adamantyl)formamit (**IV**) (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 2: Cho 2,4 phần etanol và 1,1-1,5 phần dung dịch axit clohydric 36%, vào bình chứa 1 phần hợp chất **IV** thu được ở trên, vừa khuấy vừa làm nóng cho đến tan,

tiếp đó hỗn hợp này được đun nóng hồi lưu trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký bản mỏng hệ dung môi cloroform: metanol 9:1) hỗn hợp được cất loại etanol trong áp suất giảm, cho vào cặn 9 phần nước, chiết hỗn hợp với 15-20 phần diclometan, dịch nước được cô trong áp suất giảm đến khô thu được bột trắng 1-adamantylamin hydroclorua thô, sản phẩm này được xử lý với axeton hoặc etyl axetat thu được 0,9-0,95 phần sản phẩm **I**.

Phương pháp điều chế 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều ưu điểm (quy trình ít giai đoạn nhất: chỉ 2 bước mà có thể là chỉ trong một bước; sử dụng nguyên liệu hợp lý, tiết kiệm nhờ sự tối ưu hoá các thông số của quy trình; ít bước phải phân lập tinh chế sản phẩm trung gian), nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của quá trình sản xuất 1-adamantylamin hydroclorua của giải pháp đạt được khá cao (hiệu suất tổng gộp của cả quá trình đạt trên 86%).

Để minh họa cụ thể cho sáng chế, dưới 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 1-adamantylamin 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)formamit (**IV**) từ 1-bromo-adamantan(**II**)

Cho vào bình cầu 2 cổ 16 ml (0,4 mol) formamit, trên bếp khuấy từ làm nóng chảy ở 83-85°C, vừa khuấy vừa cho từ từ vào đó 6,74g (0,03 mol) 1-bromo-adamantan (**II**) vào, khuấy đến tan hết. Sau đó nâng nhiệt độ lên 135-140°C, duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 3 giờ (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform: metanol 9:1). Khi phản ứng kết thúc, vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng trên vào 50 ml nước đá (0-5°C), tiếp tục khuấy đều trong vòng 60 phút. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa kết tủa 3 lần bằng nước đá. Kết tinh lại trong hỗn hợp metanol-nước, sấy khô, thu được 4,92 g N-(1-adamantyl)formamit (**IV**), (hiệu suất 91,27%). Sản phẩm có điểm chảy là 131-133°C. MS, m/z: 180,26[M+1]<sup>+</sup>; 166,40; 158,96; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,266 (d, J=12,3Hz, 0,67H,); 8,031 (d,

$J = 1,7\text{Hz}$ ,  $0,33\text{H}$ );  $5,816$  (s,  $0,65\text{H}$ );  $5,132$  (s,  $0,35\text{H}$ );  $2,087$  (d,  $J = 18,6$  Hz,  $3\text{H}$ ),  $1,837$  (d,  $J = 2,4\text{Hz}$ ,  $2\text{H}$ );  $1,736$  (d,  $J = 2,2\text{Hz}$ ,  $4\text{H}$ ),  $1,690$ - $1,651$  (m,  $6\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR( $100$  MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 1-bromo-adamantan (II)

Cho vào bình cầu 2 cổ  $16$  ml ( $0,4$  mol) formamit, trên bếp khuấy từ làm nóng chảy ở  $83$ - $85^\circ\text{C}$ , vừa khuấy vừa cho từ từ vào đó  $6,74\text{g}$  ( $0,03$  mol) 1-bromo-adamantan (II) vào, khuấy đến tan hết. Sau đó nâng nhiệt độ lên  $135$ - $140^\circ\text{C}$ , duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng  $3$  giờ (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform: metanol  $9:1$ ). Khi phản ứng kết thúc, vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng trên vào  $50$  ml nước đá ( $0$ - $5^\circ\text{C}$ ), tiếp tục khuấy đều trong vòng  $60$  phút. Chiết hỗn hợp với diclometan  $3$  lần ( $50\text{ml}$ ,  $30\text{ml}$ ,  $20\text{ml}$ ). Gộp dịch chiết diclometan, rửa lại  $3$  lần với nước, làm khan với natri sulfat khan, cất loại diclometan đến kiệt, thu được N-(1-adamantyl)formamit (IV) dạng dầu, để lạnh rắn lại, kết tinh lại trong metanol-nước thu được  $5,06$  g (Hiệu suất  $92,86\%$ ). Sản phẩm có điểm chảy là  $131$ - $133^\circ\text{C}$ . Sản phẩm này đủ tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm.

Ví dụ 3: Tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (I) từ N-(1-adamantyl)formamit (IV)

Cho  $7,20\text{g}$  ( $0,04\text{mol}$ ) N-(1-adamantyl)formamit (IV) vào bình cầu 3 cổ và thêm vào đó  $24$  ml etanol  $95^\circ$ , khuấy và làm nóng lên cho tan, tiếp đó cho vào đó  $15$  ml ( $0,16$  mol) axit clohydric đặc  $36\%$ , đun hồi lưu ( $85$ - $90^\circ\text{C}$ ) trong  $60$  phút (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM)). Cất quay dịch phản ứng trong áp suất giảm để loại etanol, bổ sung vào cặn  $60$  ml nước, làm nóng cho tan, chiết hỗn hợp phản ứng  $3$  lần với diclometan ( $40,30,20$  ml), pha nước được cô quay trong áp suất giảm đến khô, thu được bột trắng, bổ sung vào cặn này  $10$  ml axeton, khuấy và làm nóng lên  $50$ - $55^\circ\text{C}$  trong  $1$  giờ, sau đó làm lạnh xuống  $5$ - $7^\circ\text{C}$  trong  $2$  giờ, kết tủa tạo ra được lọc và rửa lại với axeton lạnh. Sấy kết tủa ở  $60^\circ\text{C}$  trong chân không, thu được  $6,99\text{g}$  1-adamantylamin hydroclorua (I), sản phẩm có màu trắng (hiệu suất  $93,21\%$ ),  $R_f = 0,5$  (với hệ dung môi triển khai là  $\text{CHCl}_3$ :metanol: $\text{NH}_3$   $25\% = 6:1:1$ ), không cháy

cho đến 360°C; **IR** (KBr), ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3331,73-3185,17 (N-H); 3054,60-2917,82 (C-H); 1363,50 (C-N); **MS**, m/z: 151,9[M+1]<sup>+</sup>; 134,9 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,284 (br, s, 3H, NH<sub>2</sub>.HCl), 2,151 (s, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H); 2,043 (s, 6H, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub> và C<sub>9</sub>-H<sub>2</sub>); 1,690 (s, 6H, C<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>-H<sub>2</sub> và C<sub>10</sub>-H<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 52,95 (C<sub>1</sub>); 40,56 (C<sub>3</sub>+C<sub>5</sub> và C<sub>7</sub>); 35,38 (C<sub>2</sub>+C<sub>8</sub> và C<sub>10</sub>); 28,97 (C<sub>4</sub>+C<sub>6</sub> và C<sub>9</sub>).

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

Trong bình cầu 3 cổ trên bếp khuấy từ, ở 30-35°C, vừa khuấy vừa cho từ từ 6,68g (0,03 mol) 1-bromo-adamantan (**II**) vào 16 ml (0,4 mol) formamit, 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 đổ hỗn hợp phản ứng vào 60 ml nước-đá và chiết với 100 ml diclometan, dịch chiết diclometan được rửa nước, làm khan với natri sulfat khan, cất loại diclometan đến kiệt, thu được hợp chất **IV** ở dạng dầu. Cho vào dầu này 18 ml etanol 95°, khuấy và làm nóng lên cho tan, tiếp đó nhỏ giọt từ từ vào đó 12 ml axit clohydric đặc 36%, đun hồi lưu (85-90°C) trong 60 phút (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng SKLM). Cất quay dịch phản ứng trong áp suất giảm loại etanol, bổ sung vào cặn 60 ml nước, làm nóng cho tan, chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần với diclometan, pha nước được cô quay trong áp suất giảm đến khô, thu được bột trắng, bổ sung vào cặn này 7 ml axeton khuấy và làm nóng lên 50-55°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 5-7°C trong 2 giờ, kết tủa tạo ra được lọc và rửa lại với axeton lạnh. Sấy kết tủa ở 60°C trong chân không, thu được 4,89g 1-adamantylaminhydroclorua (**I**), sản phẩm có màu trắng (hiệu suất (86,84 %), R<sub>f</sub> = 0,5 (với hệ dung môi triển khai là CHCl<sub>3</sub>:metanol:NH<sub>3</sub> 25% = 6:1:1), không chảy cho đến 360°C.

**Yêu cầu bảo hộ**

1. Phương pháp tổng hợp 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) bằng cách cho 1-bromo-adamantan (**II**) tác dụng với formamit (**III**) ở 135-140°C trong 3 giờ với tỷ lệ mol giữa **II** : **III** là 1:13,3 để thu được N-(1-adamantyl)formamit (**IV**); sau đó xử lý, tách phân lập và tinh chế hợp chất trung gian **IV** bằng cách làm kết tủa trong nước kết hợp với hạ nhiệt độ hoặc chiết với hỗn hợp nước đá – dung môi diclometan hoà tan tốt hợp chất **IV**; tiếp theo là chuyển hóa hợp chất **IV** thành hợp 1-adamantylamin hydroclorua (**I**) bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric đặc trong dung môi etanol 95° ở nhiệt độ 85-90°C với tỷ lệ mol giữa chất **IV** : axit clohydric là 1 : 3, sản phẩm **I** được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách kết hợp chiết phân pha giữa nước và dung môi axeton không hòa tan sản phẩm **I**.