

Nghiên cứu tổng hợp memantin hydroclorid từ 1-bromo-3,5-dimethyladamantan qua dẫn chất trung gian N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan

Nguyễn Thị Hồng Thắm¹, Phan Đình Châu²
Nguyễn Thị Hồng Thanh³, Ngô Thị Tuyết Mai¹, Vũ Bình Dương^{1*}
¹ Học viện Quân Y
² Trường Đại học Bách khoa Hà Nội
³ Trường Đại học Y khoa Vinh

Summary

Memantine hydrochloride (Namenda; Forest/Merz), which acts to protect neurons against toxicity caused by overactivation of N-methyl-D-aspartate receptors, became the first drug to be approved by the US FDA for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease in 2003. A predominant cost-saving process has been established for industrial scale synthesis of 1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride (memantine hydrochloride) from 1-bromo-3,5-dimethyladamantane in two steps. This work concerns the conversion of 1-bromo-3,5-dimethyladamantane to N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan with formamide as key step at 120°C within 3 hrs in 88% yield and this intermediate compound was hydrolyzed into memantine hydrochloride (**1**) by aq. HCl at 100°C within 1 hr in 86% yield. The structure of the obtained memantine hydrochloride was confirmed by IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and reaches quality requirements according to the USP.

Keywords: 1-amino-3,5-dimethyladamantane, memantine hydrochloride, formamide, N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantane, Alzheimer's disease.

Đặt vấn đề

Memantin là thuốc điều trị chứng sa sút trí tuệ do tổn thương nhận thức của não bộ, đặc biệt ở người cao tuổi (bệnh Alzheimer). Cơ chế tác dụng của memantin là giảm sự thoái hóa của các tế bào thần kinh do ngăn chặn hoạt động quá mức của các thụ thể thể N-methyl-D-aspartate. Năm 2003, memantin được FDA cho phép lưu hành rộng rãi dưới các tên biệt dược như Namenda (Mỹ), Ebixa (Hà Lan), Akatinol memantin (Đức) [1]. Ở Việt Nam, các biệt dược chứa memantin vẫn phải nhập ngoại với giá thành cao. Trong khi đó, chưa có cơ sở nào nghiên cứu, sản xuất nguyên liệu cũng như dạng bào chế chứa memantin.

Để tổng hợp memantin hydroclorid có nhiều phương pháp đi từ các nguyên liệu khác nhau

như 1, 3 - dimethyl - adamantan [2-4], 1 - halogeno - 3, 5 - dimethyl - adamantan [5-7], 1 - hydroxy - 3, 5 - dimetyl - adamantan [8, 9]. Trong số đó phương pháp đi từ 1-bromo-3,5-dimethyladamantan và formamid có ưu điểm vì quy trình sản xuất đơn giản, dễ triển khai quy mô công nghiệp và hiệu suất khá tốt. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là xây dựng được quy trình tổng hợp memantin hydroclorid đơn giản, tiết kiệm, hiệu quả, phù hợp với điều kiện nghiên cứu phòng thí nghiệm và có khả năng triển khai ở quy mô công nghiệp thuận lợi.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu, hóa chất

1-bromo-3,5-dimethyladamantan, formamid, HCl 36,5%, dicloromethan, ethylacetat, cloroform, methanol (đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích).

Thiết bị nghiên cứu

- Máy đo điểm chảy Stuart SMP 30, UK; máy đo phổ hồng ngoại FT-IR 1000; máy khối phổ

Chịu trách nhiệm: Vũ Bình Dương
Email: vbduong2978@gmail.com
Ngày nhận: 22/3/2021
Ngày phản biện: 13/4/2021
Ngày duyệt bài: 24/5/2021

HP – 5989B – MS; máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ Bruker AV-500 (500MHz, DMSO); bản mỏng Silicagel GF₂₅₄ (Merck – Đức);

- Các dụng cụ thủy tinh: bình cầu đáy tròn, bình lọc hút chân không, bình cầu 3 cổ, sinh hàn, nhiệt kế, ống đong... đạt tiêu chuẩn dùng cho phòng thí nghiệm phân tích.

Phương pháp nghiên cứu

- Tổng hợp các hợp chất trung gian cũng như sản phẩm memantin hydroclorid bằng các phương pháp thực nghiệm trong hóa học hữu cơ.

- Theo dõi tiến trình phản ứng tổng hợp bằng sắc ký lớp mỏng (TLC).

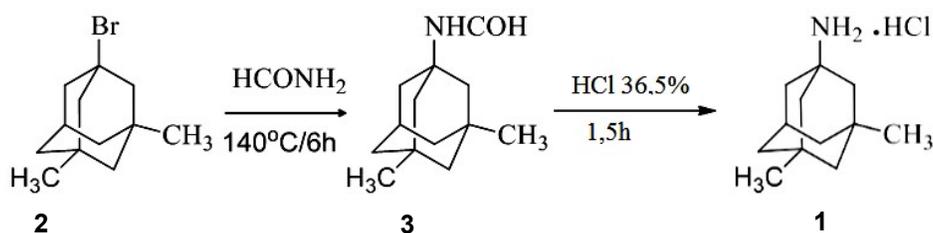
- Kiểm tra sơ bộ độ tinh khiết của các chất bằng TLC và đo nhiệt độ nóng chảy.

- Xác định cấu trúc của memantin hydroclorid tổng hợp được dựa trên kết quả phân tích phổ hồng ngoại (IR), phổ khối lượng (MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$).

- Kiểm nghiệm memantin hydroclorid tổng hợp được theo tiêu chuẩn Dược điển Mỹ 38.

Cơ sở của phương pháp tổng hợp

Dựa trên công bố của Zhang Xiaojun và CS. vào năm 2005 [5], tiến hành tổng hợp memantin hydroclorid qua hợp chất trung gian N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan theo sơ đồ như sau:



Khảo sát các yếu tố gồm: Nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng và tỷ lệ mol của các chất tham gia phản ứng để đưa ra điều kiện phản ứng tối ưu đảm bảo hiệu quả, an toàn, tiết kiệm và thuận lợi khi triển khai ở quy mô lớn.

Thực nghiệm, kết quả và bàn luận

Tổng hợp N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan (3)

Cho 10 ml (12,15 g; 0,05 mol) 1-bromo-3,5-dimethyladamantan (2) vào bình cầu có khuấy từ, ở nhiệt độ 25 °C vừa khuấy vừa cho thêm 14 ml (15,75 g; 0,35 mol) formamid. Nâng nhiệt độ phản ứng lên 120 °C và duy trì trong vòng 3 giờ cho đến khi hết 1-bromo-3,5-dimethyladamantan (theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform: methanol theo tỷ lệ 9: 1, hiện màu bằng thuốc thử Dragendorff). Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh xuống 5-10 °C rồi đổ hỗn hợp phản ứng này vào 100 g nước đá. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng dicloromethan 3 lần (40 ml × 3), gộp dịch chiết và rửa lại bằng nước cất 3 lần, ở lần chiết thứ 2 điều chỉnh pH về khoảng 8 - 9 bằng 50 ml NH₄OH 25%. Dịch

chiết được làm khan với Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan. Dịch chiết được cất thu hồi dung môi đến khối lượng không đổi thu dịch sánh màu trắng trong, để lạnh kết tinh thu được sản phẩm được 9,08 g (hiệu suất 87,72%) N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy từ 60-64 °C.

Phổ IR (KBr), (cm⁻¹): 3451-3200 (N-H); 2947-2846 (C-H); 1694 (C=O).

Phổ MS (m/z): 208,16 [M+H]⁺.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H, NH) 7,99 (s, 1H, CHO); 6,23 và 5,25 (br, s, 1H); 2,12 - 2,17 (m, 1H); 1,83 (s, 1H); 1,61 - 1,67 (m, 2H); 1,40 - 1,48 (m, 2H); 1,25 - 1,37 (m, 4H); 1,12 - 1,17 (m, 2H); 0,83 - 0,85 (m, 6H, 2CH₃).

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160,28 - 162,43 (C=O); 55,19 (C₁); 41,97-42,57 (C₂, C₈, C₁₀); 35,47 (C₃, C₅, C₇); 24,95 (C₄, C₆, C₈).

Các dữ liệu này phù hợp với dữ liệu đã được công bố ở tài liệu tham khảo [4].

Nhận xét: Bản chất của phản ứng tổng hợp N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan là phản

ứng thể nucleophin, trong đó formamid vừa là dung môi vừa là tác nhân phản ứng. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng là tỷ lệ mol, nhiệt độ và thời gian phản ứng. Vì thế tiến hành khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố này, kết quả cho thấy: phản ứng thực hiện ở điều kiện tốt nhất ở nhiệt độ 120 °C, thời gian 3 giờ và tỷ lệ mol giữa 1-bromo-3,5-dimethyladamantan và formamid là 1: 7; hiệu suất phản ứng cao nhất là 87,72%. So với công bố của Zhang Xiaojun [5] (77,78%; tỷ lệ mol giữa 1-bromo-3,5-dimethyladamantan và formamid là 1:28; nhiệt độ phản ứng ở 140°C và thời gian phản ứng là 6 giờ) thì nghiên cứu của chúng tôi đã có nhiều cải tiến như: hiệu suất đã được cải thiện đáng kể, đồng thời tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng giảm, nhiệt độ và thời gian được rút ngắn. Vì thế khi triển khai ở quy mô lớn sẽ thuận lợi hơn.

Tổng hợp memantin hydroclorid (1)

Trong bình cầu 2 cổ cho 6,55 g (0,03 mol) N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan đun hồi lưu với 45 ml (9,86 g; 0,27 mol) HCl 18% thời gian 1 giờ, ở nhiệt độ 100 °C thu được nhũ dịch. Nhũ dịch được làm lạnh xuống 10 °C trong thời gian 1 giờ. Memantin hydroclorid kết tủa được lọc và rửa với 5 ml ethyl acetat. Tinh chế bằng hỗn hợp dung môi ethyl acetat : methanol = 8:10 theo tỷ lệ 0,35 g/1 ml, lọc lấy chất kết tinh và sấy ở nhiệt độ 60 °C trong máy sấy chân không đến khối lượng không đổi thu được khối lượng 5,53 g (85,74%) sản phẩm là chất rắn màu trắng, có nhiệt độ nóng chảy 290 - 295 °C.

Phổ **IR (KBr)**, (cm⁻¹): 3209-3115 (N-H), 2981-2705 (C-H), 1358 (C-N);

Phổ **MS**, m/z: 221,9 [M+1]⁺, 179,9 [M-(HCl)]⁺, 162,9 [M-(NH₂.HCl)]⁺;

Phổ **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,32 (s, 3H); 2,21 - 2,19 (m, 1H); 1,89 (s, 2H); 1,75 - 1,72 (d, J = 11,5, 2H); 1,69 - 1,67 (d, J = 11,5, 2H); 1,41 - 1,39 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 1,32 - 1,29 (d, J = 12,5, 2H); 1,22 - 1,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 1,16 - 1,14 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 0,86 (s, 6H);

Phổ **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 54,4 (C₁), 49,8 (2C, C₂ và C₉); 46,4 (C₄); 41,8 (2C, C₆ và C₁₀); 39,2 (C₇); 32,6 (C₃ và C₅); 29,8 (C₈); 29,6 (2C, C₁₁ và C₁₂).

Các dữ liệu này phù hợp với dữ liệu đã được

công bố ở tài liệu tham khảo [4].

Nhận xét: Bản chất của phản ứng tổng hợp muối memantin hydroclorid là phản ứng thủy phân N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan. Vì thế tỷ lệ và nồng độ acid đóng vai trò quan trọng. Kết quả khảo sát cho thấy sử dụng HCl 18% với tỷ lệ mol giữa HCl : **3** là (9:1) trong các điều kiện nhiệt độ 100 °C, thời gian phản ứng 1 giờ cho sản phẩm với hiệu suất tốt nhất là 85,74%. So sánh với công bố trước, tác giả đã dùng HCl 36,5%, thời gian phản ứng 1,5 giờ, hiệu suất đạt 70,62%, thì nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là không dùng acid clohydric đặc (vì là acid này bốc khói gây ô nhiễm môi trường), thời gian thủy phân rút ngắn hơn, đồng thời hiệu suất cao hơn. Với những ưu điểm trên, việc tổng hợp memantin HCl có khả năng triển khai thuận lợi hơn khi nâng quy mô sản xuất.

Đánh giá chất lượng sản phẩm memantin hydroclorid tổng hợp được

Đo điểm chảy: Sản phẩm memantin hydroclorid nóng chảy ở 290 - 295 °C.

Sắc ký lớp mỏng: Sơ bộ kiểm tra **TLC** so với chất chuẩn (hệ dung môi là cloroform : methanol = 9 : 1) cho một vết gọn lên ngang đúng bằng vết memantin hydroclorid chuẩn, hiện màu bằng thuốc thử Dragendorff (R_f = 0,82).

Số liệu phân tích phổ: Phổ **IR**, **MS**, **¹H-NMR** và **¹³C-NMR** của hợp chất tổng hợp được và chất memantin hydroclorid chuẩn tương đối giống nhau (có các pic đặc trưng của từng chất trên các loại phổ).

Kim loại nặng: ≤ 10 ppm.

Độ ẩm: 0,9% (< 1,0%).

Cẩn sau khi nung: 0,1% (≤ 0,1%).

Hàm lượng: Sản phẩm thu được có hàm lượng đạt 99,5%.

Nhận xét: Kết quả kiểm nghiệm các chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm thu được cho thấy memantin hydroclorid đạt các chỉ tiêu chất lượng USP 38.

Kết luận

Đã nghiên cứu xây dựng quy trình tổng hợp thành công memantin hydroclorid đi từ 1-bromo-3,5-dimethyladamantan và formamid qua hợp chất trung gian N-formyl-1-amino-3,5-dimethyladamantan. Đã khảo sát và lựa chọn được điều kiện phản ứng tối ưu vừa đảm bảo

tiết kiệm, an toàn, hiệu quả vừa có hiệu suất cao (giai đoạn 1 là 88%, giai đoạn 2 là 86%). Quy trình tổng hợp thuận lợi và phù hợp khi nâng cấp quy mô sản xuất. Các sản phẩm tổng hợp được xác định cấu trúc hóa học bằng các dữ liệu phổ và chất lượng sản phẩm được đánh giá theo tiêu chuẩn Dược điển Mỹ USP 38.

Tài liệu tham khảo

1. World Alzheimer Report (2015), *The Global Impact of Dementia*, Alzheimer's disease International.
2. Shukla S., Jambula M. R., Mylavarapu R. K., Mallemula V. R., Veera B. M. R., Veeramalla R., Konari S. (2006), "Process for preparing memantine", *WO 2006122238A1*.
3. Madhra Mukesh K., Sharma M., Khanduri C. H. (2007), "New synthetic approach to memantine hydrochloride starting from 1,3-dimethyladamantane", *Organic Process Research & Development*, 11, pp. 922-923.
4. Binh Duong Vu, Ngoc Minh Ho Ba, Hung Van Tran & Dinh Chau Phan (2020), "An improved synthesis of memantine hydrochloride", *Organic Preparations and Procedures International*, 52, 5, pp. 463-467.
5. Zhang Xiaojun (2005), "Preparation method for substituted symmetrel compounds or salt thereof", *CN 1566075 A*.
6. Bormann J., Gold Markus R., Schatton W. (1991), "Adamantane derivatives in the prevention and treatment of cerebral ischemia", *US 5061703 A*.
7. Kilaru S., Periyandi N., Thennati R. (2005), "Novel process for the preparation of aminoadamantane derivatives", *WO 2005062724 A2*.
8. Schickaneder C. P. (2009), "Process for the preparation of adamantanamines", *US 20090082596 A1*.
9. Wu B., Ling L., Zhang Y. (2014), "Intermediate for synthesizing amantadine drugs and its preparation method and application", *CN 103539690*.