

A modified method for synthesis of amantadine hydrochloride

Método modificado para la síntesis de hidrocloreuro de amantadina

Duong Binh Vu¹ <https://orcid.org/0000-0002-1055-3181>

Binh Huy Le² <https://orcid.org/0000-0001-9208-6793>

Thi Hong Bui³ <https://orcid.org/0000-0002-3004-8131>

Anh Duc Do⁴ <https://orcid.org/0000-0002-7493-4717>

Chau Dinh Phan^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-4232-7023>

Quyét Do¹ <https://orcid.org/0000-0002-2088-9973>

¹Vietnam Military Medical University. Hanoi, Vietnam.

²The R&D department, 3B6 chemical service and production joint-stock company. Hanoi, Vietnam.

³School of Chemical Engineering, Hanoi University of Science and Technology. Hanoi, Vietnam.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

*Corresponding author. Email: chau.phandinh@hust.edu.vn, doabaquet@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Amantadine hydrochloride (I) was well-known as an antiviral drug used to prevent and treat influenza A infections. Besides, it also was used to relieve the symptoms of Parkinson's disease in the early period. Several methods for the preparation of I have been reported. These procedures started with adamantane (II) in four or three reaction steps to produce amantadine hydrochloride with overall yields ranging from 45% to 58%.

Objectives: Improving method for synthesis of amantadine hydrochloride could introduce to industrial scale.

Methods: Step-by-step optimization to reduce the use of reagents, solvents, as well as the conditions of each step were screened to be milder and more environment-friendly.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Results: All factors related to the yield of reaction to synthesize the intermediate and final compounds were screened to give the highest yield of each step. Finally, a two-step procedure for the synthesis of (I) from (II) via N-(1-adamantyl) formamide (III) with improving overall yield of 78% and a purity of 99.2% was established, and the structure of the product was confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR and MS. The synthesis of N-(1-adamantyl) formamide (VI) from (II) also was successfully accomplished within only one step. This method avoided the use of liquid bromine or fuming sulfuric acid as reactants. The subsequent conversion of (VI) to (I) was carried out under milder reaction conditions without using hazardous solvents.

Conclusions: An improved synthesis for amantadine hydrochloride (I) have been provided. This research can be an industrially convenient production of amantadine hydrochloride. Because the raw materials and reagents used in this research are cheap and available which also were screened to save their use. Moreover, the total preparation time was significantly reduced to save energy as well as labor.

Keyword: amantadine hydrochloride; adamantine; N-(1-adamantyl) acetamide; antiviral; antidyskinetic.

RESUMEN

Introducción: El hidrocloreto de amantadina (I) es conocido como un medicamento antiviral utilizado para prevenir y tratar las infecciones por influenza A. También se utiliza para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson en el período inicial. Se han informado varios métodos para la preparación de (I). Estos procedimientos comienzan con adamantano (II) en cuatro o tres pasos de reacción, para producir hidrocloreto de amantadina con rendimientos globales que van del 45 % al 58 %.

Objetivo: Mejorar el método para la síntesis de hidrocloreto de amantadina, que puede introducirse a escala industrial.

Métodos: La optimización paso a paso para reducir el uso de reactivos, disolventes, así como las condiciones de cada paso, se seleccionaron para ser menos agresivas y más amigables con el medio ambiente.

Resultados: Todos los factores relacionados con el rendimiento de la reacción para sintetizar los compuestos intermedios y finales se seleccionaron para obtener el mayor rendimiento de cada etapa. Finalmente, se estableció un procedimiento de dos pasos para la síntesis de (I) a partir de (II), a través de N- (1-adamantil) formamida (III), con un rendimiento global mejorado del 78 % y una pureza del 99,2 %.

Se confirmó la estructura del producto por 1H-NMR, 13C-NMR, IR y MS. La síntesis de N- (1-adamantil) formamida (VI) a partir de (II) también se logró con éxito en un solo paso. Este método evita el uso de bromo líquido o ácido sulfúrico gaseoso como reactivos. La conversión posterior de (VI) a (I) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción, más suaves sin usar solventes peligrosos.

Conclusiones: Se logró la síntesis mejorada del clorhidrato de amantadina (I). Este resultado puede utilizarse en una producción industrialmente conveniente. Las materias primas y reactivos utilizados en esta investigación son baratas y están disponibles. El tiempo total de preparación se redujo significativamente, con ahorro de energía y mano de obra.

Palabras clave: clorhidrato de amantadina; adamantino; N- (1-adamantil) acetamida; antivírico; antidisquinético.

Recibido: 09/04/2020

Aprobado: 20/07/2020

INTRODUCTION

Amantadine hydrochloride (I) (tricyclo[3.3.1.1(3,7)] decan-1-amine hydrochloride) drug and its antiviral activity was discovered in 1964 by Davies W. L. *et al.*⁽¹⁾ Later, amantadine hydrochloride was studied and applied to treat many diseases like Parkinson's disease in early symptoms period, and dyskinesia. It was approved by the United States Food and Drug Administration in 1966⁽²⁾ and has been used to treat influenza A infection in the Asian influenza epidemic.

Continuously, the modifying and improving methods of synthesis of amantadine and amantadine hydrochloride (I) were reported using one of the following raw materials: adamantane (II),^(3,4,5,6,7) 1-bromoadamantane (III),^(8,9,10) 1-adamantanecarboxylic acid,^(11,12,13) 1-adamantanol,^(14,15) 1-adamantyl-magnesium-bromide,^(16,17,18) and tetrahydrodicyclopentadiene.⁽¹⁹⁾

Many studies have reported the synthesis of (II), produces 1-bromoadamantane (IIIa) or 1-adamantyl nitrate (IIIb), respectively. However, in the conversion step of (IIIa) or (IIIb) to N -(1-adamantyl) acetamide (IV), they used the concentrated sulfuric acid and acetonitrile, and then treated with sodium

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

hydroxide in polyethylene glycol (PEG) at reflux conditions (240-250 °C) to yield amantadine (V). Finally, in the salt formation of (V) was used anhydrous HCl in ether solution to produce (I) relatively low overall yields between 45% to 58% (Fig. 1).^(20,21)

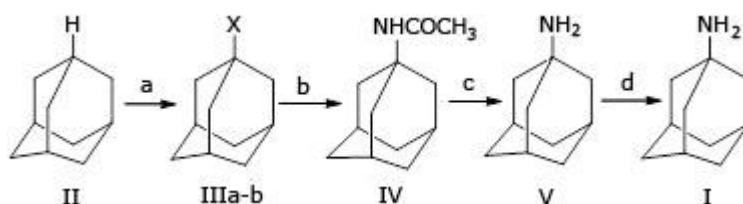


Fig. 1 – Four-step synthesis of amantadine hydrochloride (I) from adamantane.

From those studies, to produce amantadine hydrochloride (I) in industrial production, several issues should be addressed. First, the bromination step was carried out under reflux, which can emit poisonous bromine vapor. Second, 1-bromoadamantane (IIIa) is sensitive to moisture, and thus not suitable for long-term storage.⁽²²⁾ Third, the concern of the use of solvents, chemicals, and the temperature issue, because benzene and diethylene glycol (DEG) are very toxic at high temperature.^(20,21) Especially, DEG can also decompose exothermally when heated to 230 °C, releasing explosive hydrogen gas and acid smoke.⁽²²⁾ Finally, using ether as a solvent for amantadine extraction and subsequent hydrochloride formation with anhydrous HCl in ether is a matter of concern because of its highly flammable and forming to peroxides.^(20,21,23,24)

Although *Wolfgang H.* has described the synthesis of amantadine (V) from (II) via two steps in one-pot, whereby formamidation of (II) in n-hexane with a mixture of liquid hydrocyanic acid and tertiary-butanol in the presence of sulfuric acid at 25 °C/2.0 h to give (VI) with a molar ratio between (sulfuric acid 96% : adamantane : n-hexane : liquid hydrocyanic acid : t-butanol) = (65 : 1 : 1.17 : 17 : 4). And then hydrolyzed (VI) by treatment with sodium hydroxide and diethylene glycol (DEG) at reflux conditions (245 - 259 °C for 10 h), the product V was isolated from the reaction mixture by ethyl ether extraction and gives amantadine (V) with yield 70% (Fig. 2).⁽²³⁾

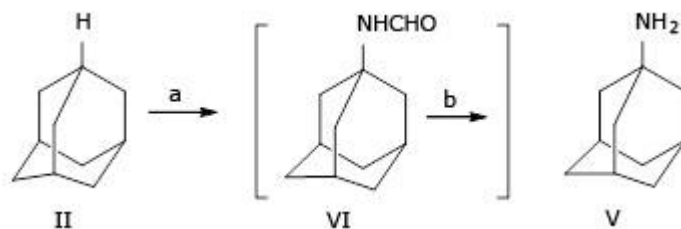


Fig. 1 – Two-step synthesis of amantadine (V) from adamantane.

Nevertheless, the above procedure still has several disadvantages, including a) liquid hydrocyanic is a rare reagent and toxic; b) the molar ratio of reagents among sulfuric acid 96% : (II) : n-hexane : liquid hydrocyanic acid : t-butanol = (65 : 1 : 1.17 : 17 : 4) indicates that sulfuric acid and liquid hydrocyanic acid are used lavishly; c) ether as a solvent for extraction of amantadine is a matter of concern because it is highly flammable.

In this article, we report a modified method for the synthesis of amantadine hydrochloride from adamantane in two steps separately or within one-pot in higher relative overall yield. Each step was conditions optimized which effected on the yield of intermediate and final product. Besides, avoiding the use of sulfuric acid and liquid hydrocyanic acid also is a solution to protect the environment because they cause pollution in industrial production.

METHODS

To establish the suitable reaction conditions which can apply to industrial scale, we have tried to screen all factors with effects on the yield of amantadine hydrochloride.

1. Effect of reaction parameters on the yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI)

1.1. Effect of reaction temperature on the yield of (VI)

Experiment: To nitric acid (5 mL, 0.12 mol), adamantane (II) (1.4 g, 0.01 mol) was added for 15 minutes at 25-30 °C and then to this mixture potassium cyanide (1.47 g, 0.02 mol) was added in portion with stirring at 25-30 °C over 10 minutes. The reaction mixture was stirred at 40-45 °C, 50-55 °C, 50-60 °C, 60-65 °C, 65-70 °C, 70-75 °C for reaction to finish (the end of reaction was indicated by thin layer chromatography (TLC); solvent: mixture of n-hexane and acetone = 4:1). At the end of the reaction, the

reaction mixture was added to ice water (15 mL) and stirred for 1.0 h at 0-5 °C. The white solid was precipitated, filtered, and washed with cool water. The obtained product was dried under vacuum to yield N-(1-adamantyl)formamide (VI) (table 1).

Table 1 - Effect of reaction temperature and reaction time on the yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI)

No.	Temperature (°C)	Time (h)	N-(1-adamantyl) formamide (VI)		
			Weight (g)	Melting point (°C)	Yield (%)
1	40-45 °C	7.0	1.10	124-128	61.35
2	50-55 °C	6.5	1.35	125-129	75.31
3	55-60 °C	6.0	1.40	125-128	78.33
4	60-65 °C	5.5h	1.43	126-129	79.89
5	65-70 °C	3.0	1.41	126-129	78.46
6	70-75 °C	2.0	1.27	124-128	70.67

The optimal reaction temperature was 60-65 °C and reaction time was 5.5 h (see No. 4 in table 1)

1.2. Effect of molar ratio between nitric acid and adamantane on the yield of (VI)

Experiment: The reaction synthesis of N-(1-adamantyl) formamide (VI) was performed with the same operation as investigation on the effect of the reaction temperature and reaction term on the yield of (VI) above, but reaction temperature was 60-65°C, reaction time 5.5 h and indifferent the molar ratio between nitric acid and adamantane from 10:1 to 16:1 (table 2).

Table 2 - Effect of molar ratio between nitric acid and adamantane on the yield of N-(1-adamantyl)formamide (VI)

No.	Molar ratio of HNO ₃ :Ad-H	N-(1-adamantyl)formamide (VI)		
		Weight (g)	Melting point (°C)	Yield (%)
1	10:1	1.31	125-128	73.08
2	12:1	1.45	126-129	81.12
3	13:1	1.48	126-129	82.68
4	14 : 1	1.34	126-128	74.73
5	16: 1	1.22	126-128	68.1

The result found that using molar ratio of (potassium cyanide : adamantane) = (13 : 1) got the highest yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI) (see No. 3 in table 2).

1.3. Effect of molar ratio between potassium cyanide and adamantane on the yield of (VI)

Experiment: The reaction synthesis of (VI) was performed with the same operation as investigation on the effect of molar ratio between nitric acid and adamantane on the yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI) above, but the molar ratio of nitric acid adamantane was 13:1 and indifferent the molar ratio between potassium cyanide and adamantane was 1.25:1; 1.5:1; 1.75:1; 2.0:1 and 2.0:1 (table 3).

Table 3 - Effect of molar ratio between potassium cyanide and adamantane on the yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI)

No.	Molar ratio of KCN : Ad-H	N-(1-adamantyl)formamide (VI)		
		Weight (g)	Melting point (°C)	Yield (%)
1	1.25 : 1	1.41	125 - 129	78.62
2	1.50 : 1	1.48	125 - 129	82.81
3	1.75 : 1	1.46	124 - 129	81.65
4	2.0 : 1	1.46	125 - 129	81.57
5	2.5 : 1	1.47	124 - 129	81.88

The result found that using a molar ratio of (potassium cyanide: adamantane) = (1.5: 1) got the highest yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI) (see No. 2 in table 3).

To give highest yield of N-(1-adamantyl) formamide (VI), the combination of reaction parameters was: Temperature = 60-65 °C; Time = 5.5 h; Molar ratio of (nitric acid: potassium cyanide: adamantane) = (13:1.5:1).

2. Effect of reaction parameters on the synthesis of amantadine.HCl (I)

2.1. Effect of concentration of HCl on the yield of (I)

A mixture of a solution of hydrochloride (0.09 mol) in different the concentration (36%, 21%, 10%) and N-formyl-1-amino-adamantane (VI) (5.40 g, 0.03 mol) was stirred at room temperature for 10 min, and then it was heated to reflux for until reaction finished off (the end of reaction was indicated by TLC; solvent: a mixture of chloroform : methanol : 25% NH₃ aq. = 6:1:1). Then the reaction mixture was concentrated to dryness in a vacuum, to which this reaction mass ethyl acetate (8 mL) was added, the reaction mixture was heated to reflux for 0.5 h and then at 5-10 °C over 1 h, the white solid was

precipitated, filtered and washed with cooled ethyl acetate and dried under vacuum to give 1-adamantylamine hydrochloride (I), mp > 360 °C (not melting from ethanol), $R_f = 0,5$ (CHCl_3 : methanol : 25% NH_3 aq. = 6 : 1 : 1) (table 4).

Table 4 - Effect of concentration of HCl on the yield of amantadine.HCl (I)

No.	Concentration of HCl ml (%)	Time (min)	Amantadine.HCl (I)		
			Weight (g)	Yield (%)	Melting point (°C)
1	HCl 36	360	4.04	71.6	> 360
2	HCl 21	60	4.21	74.7	> 360
3	HCl 10	90	4.05	72.0	> 360

The optimal concentration of HCl was 21%, and the reaction time was 60 min (see No. 2 in table 4).

2.2. Effect of solvent type on the yield of (I)

Experiment: The reaction synthesis of (I) was performed with the same operation as an investigation on the effect of concentration of HCl on the yield of amantadine.HCl (I) above, indifferent solvents were water, ethanol, methanol (table 5).

Table 5 - Effect of solvent type on the yield of amantadine.HCl (I)

No.	Solvent type (mL)	Time (min)	Amantadine.HCl (I)		
			Weight (g)	Yield (%)	Melting point (°C)
1	Ethanol	60	1.72	91.50	> 360
2	Methanol	60	1.70	90.61	> 360
3	Water	60	1.43	74.74	> 360

The results found that using ethanol as solvent got the highest yield of amantadine.HCl (I) (see No. 1 in table 5).

2.3. Effect of molar ratio of HCl : compound (VI) on the yield of (I)

Experiment: The reaction synthesis of (I) was performed with the same operation as an investigation on the effect of concentration of HCl on the yield of amantadine.HCl (I) above, indifferent molar ratio between HCl and *N*-(1-adamantyl)formamide (VI) 3:1, 4:1, 5:1, 5.5:1, 6:1 (table 6).

Table 6 - Effect of molar ratio of HCl : (VI) on the yield of amantadine. HCl

No.	HCl : (VI)	Amantadine.HCl (I)		
		Weight (g)	Melting point (°C)	Yield (%)
1	3 : 1	1.71	> 360	91.10
2	4 : 1	1.73	> 360	92.31
3	5 : 1	1.74	> 360	92.73
4	5.5 : 1	1.75	> 360	93.25
5	6.0 : 1	1.75	> 360	93.31

The combination of reaction parameters that gives the highest yield of amantadine.HCl is: Temperature = 80-85 °C; Time = 60 minutes; Molar ratio of (HCl: *N*-(1-adamantyl)formamide = (5.5 : 1); Ratio of Solution HCl % and Ethanol = 1 : 1 (V/V).

RESULTS

Based on the optimal conditions, we applied to synthesize the intermediate and final compound.

N-(1-adamantyl) formamide (VI):

Adamantane (II) (5.51 g, 0.04 mol) was added to nitric acid (22 mL, 0.52 mol) with stirring at 25-30 °C, for 10 minutes and then to this mixture potassium cyanide (3.95 g, 0.06 mol) was added in portion with stirring at 25-30°C over 20 minutes. The reaction mixture was stirred at 60-65 °C over 5.5 h. At the end of the reaction, ice water (30 mL) was added to the reaction mixture with stirring over 1.0 h at 0-5 °C. The white solid was precipitated, filtered and washed with cool water. The obtained product was dried under vacuum to yield *N*-(1-adamantyl) formamide (VI). Yield: 5.94 g (82.85%) . Purity (GC): 99.20%, t_R 15.90 min; m.p. 125-129 °C. MS, m/z: 180.26 [M+1]⁺; 166.40; 158.96; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.27 (d, J=12.3Hz, 0.67H,); 8.03 (d, J= 1.7Hz, 0.33H); 5.82 (s, 0.65H); 5.132 (s, 0.35H); 2.10 (d, J=18.6 Hz, 3H), 1.84 (d, J= 2.4Hz, 2H),; 1.74 (d, J= 2.2Hz, 4H), 1.69-1.65 (m, 6H); ¹³C -NMR(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.28; 160.30; 52.09; 50.65; 44.11; 41.83; 36.2; 35.80; 29.30; 29.28.

Amantadine hydrochloride (I):

A mixture of *N*-(1-adamantyl) formamide (VI) (5.42 g, 0.03 mol), ethanol (13 mL) and concentrated HCl 36% (13 mL, 0.165 mol) was stirred at 80-85 °C over 1 h, then evaporated under vacuum to give a white

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

solid. Ethyl acetate (8 mL) was added, stirred at 50 °C over 0.5 h, and then at 0-5 °C for additional 1 h. The product is a white solid which was filtered and dried under vacuum to give (I). Yield: 5.27 g (93.68%). $R_f = 0.5$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\%$ aqueous $\text{NH}_3 = 6:1:1$). Purity (GC): 99.22%, t_R 10.10 min; mp 360 °C. MS, m/z: 151.9[M+1]⁺; 134.9 [M-NH₂]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.28 (br, s, 3H, NH₂.HCl); 2,15 (s, 3H, C₃-H, C₅-H, C₇-H); 2.04 (s, 6H, C₄-H₂, C₆-H₂, C₉-H₂); 1.69 (s, 6H, C₂-H₂, C₈-H₂, C₁₀-H₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 52.9 (C₁); 40.6 (C₃+C₅ and C₇); 35.4 (C₂+C₈ and C₁₀); 29.0 (C₄+C₆ and C₉).

Synthesis *in situ* of Amantadine hydrochloride (I) from Adamantane:

Adamantane (138 g, 1.0 mol) was added to nitric acid (550 mL, 13 mol) with stirring at 25-30 °C over 30 min and then to this mixture potassium cyanide (99 g, 1.5 mol) was added in portion with stirring at 25-30 °C over 40 min. The reaction mixture was stirred at 60-65 °C for 5.5 h. At the end of the reaction, ice water (700 mL) was added to the reaction mixture and stirred for 1.0 h at 0-5 °C. The white solid was precipitated, filtered, and washed with cool water. The obtained product was added to a mixture of methanol (430 mL) and solution of 36% hydrochloride (430 mL, 5.5 mol) and stirred at room temperature for 10 min, and then it was heated to reflux (80-85°C) for 1 h, then evaporated under vacuum to give a white solid, to which was added ethyl acetate (200 mL), stirred at 50 °C for 0.5 h, and then at 0-5 °C for additional 1 h. The final product was collected by filtering and drying under vacuum to give (I). Yield: 146 g (77.75%). $R_f = 0.5$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\%$ aqueous $\text{NH}_3 = 6:1:1$).

DISCUSSION

In our research, compound (VI) was identified as a suitable intermediate to prepare (I) via a one-step from (II): Direct conversion of (II) to (VI) is the key step in the synthesis of (I). The formamidation of (II) with nitric acid and potassium cyanide was stirred at 60-65 °C over 5.5 hrs, and the product was poured on ice, to give (VI). The conversion of (VI) to (I) was carried out under milder conditions without using hazardous solvent (in a solution of 36% HCl and 96% ethanol at 80-85 °C yields (I)), the overall yield of 78% (Fig. 3).

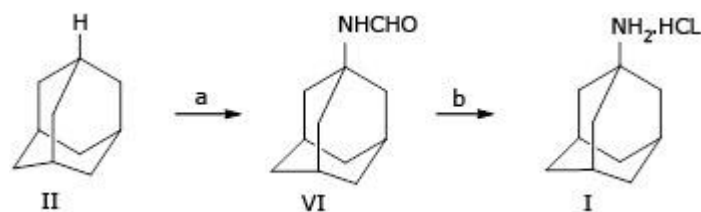


Fig. 3 – Two-step synthesis of amantadine hydrochloride (I) from adamantane (II).

Synthesis of N-(1-adamantyl) formamide (VI). Compound (VI) was prepared from (II) in one step via the Ritter reaction. In this reaction, nitric acid induced the addition of a nitril ($-C\equiv N$) to the carbenium ion of (II), which on treatment with water produces (VI). This method bypassed the bromination or nitration of (II) (Fig. 1, step a), thus eliminating the need for liquid bromine or fuming nitric acid (Fig. 1, step a) or not to use liquid hydrocyanic acid and not using too much sulfuric acid (Fig. 2). In addition, the reaction temperature and reaction time (see table 1) and the molar ratio between reactants (table 2, table 3) were optimized to reduce the use of nitric acid. The result show that reaction carry out at 60-65 °C over 5,5 h, the molar ratio of (adamantine II : nitric acid : potassium cyanide) was 1:13:1.5 (instead molar ratio of adamantine : sulfuric acid: liquid hydrocyanic acid : t-butanol was 65:1:17:4 in a previous report⁽²³⁾). Finally, water was used as the alternative solvent to benzene for isolation and separation of (VI). This change reduced the toxicity level of the described procedure.

Synthesis of amantadine hydrochloride (I). Conversion of (VI) into (I) under milder conditions and shorter reaction time without using a hazardous solvent. This hydrolysis reaction was carried out in a mixture of a solution of HCl and ethanol on 80-85 °C over 1 h instead of sodium hydroxide in diethylene glycol (DEG) on reflux 245-250 °C over 15 h (in Fig. 1) or sodium hydroxide in diethylene glycol (DEG) on reflux for 10 h (in Fig. 2). The HCl concentration, the solvent type for defomylation of (VI) into (I) and molar ratio between HCl and (VI) was also optimized for deformylation (see table 4, table 5, table 6), which resulted in a lower reaction temperature (80-85 °C) and a shorter reaction time (1 h) than described previously (i.e., 240-245 °C; 10 -15 h).^(20,21,23)

In summary, Fig. 3 presents a safe, economically competitive friendly synthesis of (I), which is suitable for work at a hectogram scale. Compound (I) was obtained in two steps or with two-step in one-pot, with a high overall yield of 78% (compared to overall yields of 45-58% in four steps^(20,21)).

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Davies WL, Grunert RR, Haff RF, McGahen JW, Neumayer EM, Paulshock M, et al. Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). *Science*. 1964[access: 23/08/2015]; 144(3620): 862-3. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/144/3620/862/tab-pdf>
2. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology*. 2012[access: 02/09/2015]; 78(14):1096-99. Available from: <https://n.neurology.org/content/78/14/1096>
3. Kojima A, Ito K, Kono N, inventor; Method for production of amines and quaternary ammonium salt with adamantane skeleton. Japan Patent JP 2011-051976A. 2011 Mar 17.
4. He JX, Wang HB, Zhou HY. Synthesis of Amantadine Hydrochloride. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*. 2013[access: 12/12/2015]; 44(1): 1-3. Available from: http://www.cjph.com.cn/EN/volumn/volumn_1150.shtml#
5. Qiu Y, Li L, Wang J, Wu , Lin Z, Chen X, inventor; Adamantanamine hydrochloride preparation method. China Patent CN 102875387A. 2013 Jan 16.
6. Vu BD, Nguyen VT, Le TS, Phan DC. An Improved Synthesis of Amantadine Hydrochloride. *Org. Process Res. Dev.* 2017[access: 28/09/2017]; 21(11):1758-60. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.oprd.7b00242>
7. Thinh NV, Pham VH, Vu BD, Dang TA, Tran KV, Phan DC. Microwave Method for Synthesis of Amantadine Hydrochloride. *Chang Mai J. Sci.* 2018[access: 01/10/2018]; 45(6): 2454-58. Available from: https://epg.science.cmu.ac.th/ejournal/journalDetail.php?journal_id=9530
8. Marvin P, Watts JC, inventor; EI Du Pont Nemours and Co., assignee. Pharmaceutical compositions and methods utilizing 1-aminoadamantane and its derivatives. United State Patent US 3,310,469. 1967 Mar 21.
9. Kraus GA, inventor; Iowa State University Research Foundation (ISURF), assignee. Method for the synthesis of adamantane amines United State Patent US 5,599,998. 1997 Feb 4.
10. Shao G, Yang M, Wu C. Synthesis of amantadine hydrochloride. *Chemical Intermediate*, 2009[access: 15/10/2017]; 7: 55-56. Available from: https://caod.oriprobe.com/articles/16554366/Synthesis_of_-Amantadine_Hydrochloride.htm

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

11. Vincent CW, Bruce AR, inventor; Wyeth Holding LLC, assignee. Method of preparing 1-adamantanamine. United State Patent US 3,388,164. 1968 Jun 11.
12. Eriks K, Jack M, inventor; Eli Lilly and Co., assignee. Adamantyl secondary amines. United State Patent US 3,391,142 A. 1968 Jul 2.
13. Butov GM, Pershin VV, Burmistrov VV, inventor; State educational institution of higher professional education Volgograd State Technical University (VolgSTU), assignee. Method of producing hydrochlorides of amine-derivatives of adamantane. Russia patent RU2440971C1. 2012 Jan 27.
14. Jirgensons A, Kauss V, Kalvinsh I, Gold MR. A Practical Synthesis of tert-Alkylamines via the Ritter Reaction with Chloroacetonitrile. *Synthesis*. 2000[access: 15/01/2016]; 2000(12):1709-12. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2000-8208.pdf>
15. Schickaneder CP, inventor; Hexal AG., assignee. Process for the Preparation of Adamantanamines. United State Patent US 20090082596A1. 2009 Mar 26.
16. Tsutsui H, Ichikawa T, Narasaka K. Preparation of Primary Amines by the Alkylation of O-Sulfonyloximes of Benzophenone Derivatives with Grignard Reagents. *Bull. Chem.Soc. Jpn.* 1999[access: 25/05/2016]; 72(8): 1869-78. Available from: <https://www.journal.csj.jp/doi/pdf/10.1246/bcsj.72.1869>
17. Kitamura M, Chiba S, Narasaka K. Synthesis of primary amines and N-methylamines by the electrophilic amination of grignard reagents with 2-imidazolidinone O-sulfonyloxime. *Bull. Chem.Soc. Jpn.* 2003[access: 22/12/2015] ; 76(5): 1063-70. Available from : <https://www.journal.csj.jp/doi/pdf/10.1246/bcsj.76.1063>
18. Kitamura M, Suga T, Chiba S, Narasaka K. Synthesis of Primary Amines by the Electrophilic Amination of Grignard Reagents with 1,3-Dioxolan-2-one O-Sulfonyloxime. *Org. Lett.* 2004[access: 20/10/2016] ; 6(24): 4619-21. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ol0479951>
19. Zhang Z, inventor; Synthesis method for Amantadine Hydrochloride. China Patent CN 102050744B. 2011 Nov 30.
20. Stetter H, Mayer J, Schwarz M, Wulff K, Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XVI. Beiträge zur Chemie der Adamantyl-(1)-Derivate. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1960[access: 10/10/2015].

93(1):226-30. Available from: [https://chemistry-](https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cber.19600930133)

[europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cber.19600930133](https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cber.19600930133)

21. Moiseev IK, Doroshenko RI, Ivanova VI. Synthesis of amantadine through medium of nitrate 1-adamantanol. Pharm. Chem. J. 1976[access: 22/08/2015]; 10:450-51. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007%2F00757832>

22. Periandy N, Kilaru S, Thennati R, inventor; Novel process for the preparation of aminoadamantane derivatives. World Intellectual Property Organization Patent WO2005062724 A2. 2005 Jul 14.

23. Wolfgang H, inventor; Studiengesellschaft Kohle mbH, assignee. Process for the production of N-tert-alkyl amides and, if desired, N-tert. alkyl amines. United State patent US 3,152,180. 1964 Oct. 6.

24. Yao F, Xie L, Guo YF, inventor; Synthetic method of adamantanamine hydrochloride. China Patents CN105294445A. 2016 Feb 3.

Conflict of interest

No conflicts of interest are indicated.

Author contributions

Duong Binh Vu: Supervisor.

Binh Huy Le: Wrote paper.

Thi Hong Bui: Experimental.

Anh Duc Do: Data Analysis.

Chau Dinh Phan: Methodological.

Quyet Do: Methodological.

The manuscript was written with contributions from all authors. All authors have approved the final version of the manuscript.

VERSIÓN EN ESPAÑOL

INTRODUCCIÓN

El hidrocloreto de amantadina (I) (tríciclo [3.3.1.1 (3,7)] clorhidrato de decan-1-amina) es un medicamento contra las infecciones por influenza A, su actividad antiviral fue descubierta en 1964 por *Davies WL* y otros.⁽¹⁾ Más tarde, se estudió y aplicó para tratar otras afecciones, como la enfermedad de Parkinson en el período de síntomas tempranos, y la discinesia. Fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. en 1966⁽²⁾ y fue utilizado para tratar la infección por influenza A, en la epidemia de influenza asiática.

Sistemáticamente, se han informado métodos de modificación y mejora de la síntesis de amantadina y de hidrocloreto de amantadina (I), con el uso una de las siguientes materias primas: adamantano (II),^(3,4,5,6,7) 1-bromoadamantano (III),^(8,9,10) ácido 1-adamantanocarboxílico,^(11,12,13) 1-adamantanol,^(14,15) bromuro de 1-adamantil-magnesio,^(16,17,18) y tetrahidrodiciclopentadieno.⁽¹⁹⁾

Muchos estudios han informado la síntesis de hidrocloreto de amantadina a partir de adamantano, a través de tres o cuatro pasos^(3,5) mediante los cuales la bromación o nitración de adamantano, produce 1-bromoadamantano (IIIa) o nitrato de 1-adamantilo (IIIb), respectivamente. Sin embargo, en la etapa de conversión de (IIIa) o (IIIb) en N-(1-adamantil) acetilamida (IV), se utiliza ácido sulfúrico concentrado y acetonitrilo, luego se trata con hidróxido de sodio en polietilenglicol (PEG), en condiciones de reflujo (240 - 250 °C) para producir amantadina (V). Finalmente, para la formación de sal de amantadina se utiliza HCl anhidro en solución de éter, para producir hidrocloreto de amantadina, con rendimientos globales relativamente bajos, de 45 % a 58 % (Fig. 1).^(20,21)

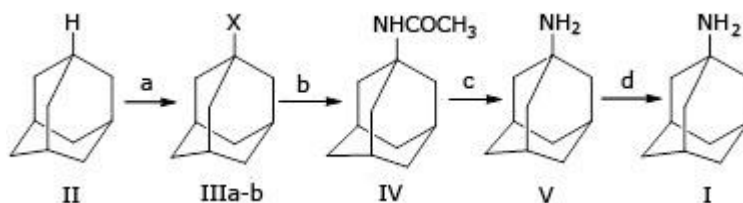


Fig. 1 – Síntesis de hidrocloreto de amantadine (I) desde adamantine (II).⁽²⁰⁾

A partir de esos estudios, para producir hidrocloreto de amantadina (I) a escala industrial, deben abordarse varios problemas. Primero, la etapa de bromación se lleva a cabo bajo reflujo, y puede emitir vapor de bromo, que es venenoso. En segundo lugar, el 1-bromoadamantano (IIIa) es sensible a la humedad y, por lo tanto, no es adecuado para el almacenamiento a largo plazo.⁽²²⁾ En tercer lugar, la preocupación por el uso de disolventes, productos químicos y el problema de la temperatura, ya que el benceno y el dietilenglicol (DEG) son muy tóxicos a altas temperaturas.^(20,21) Especialmente, el DEG se puede descomponer exotérmicamente cuando se calienta a 230 °C, libera gas hidrógeno explosivo y humo ácido.⁽²²⁾ Finalmente, el uso de éter como disolvente para la extracción de amantadina, y la posterior formación de hidrocloreto con HCl anhidro en éter, es motivo de preocupación debido a su alta inflamabilidad y formación de peróxidos.^(20,21,23,24)

Aunque *Wolfgang H* ha descrito la síntesis de amantadina (V) a partir de adamantano, a través de dos pasos en un solo lugar, mediante la formamidación de adamantano en n-hexano con una mezcla de ácido hidrocianico líquido y butanol terciario, en presencia de sulfúrico ácido a 25 °C / 2 h para proporcionar N-(1-adamantil) formamida (VI) con una relación molar entre (ácido sulfúrico 96 %: adamantina: n-hexano: ácido hidrocianico líquido: t-butanol) = (65: 1: 1,17: 17: 4). Luego se hidroliza N-(1-adamantil) formamida mediante tratamiento con hidróxido de sodio y dietilenglicol (DEG), en condiciones de reflujo (245 - 259 °C durante 10 h), el producto amantadina se aísla de la mezcla de reacción mediante extracción con éter etílico y produce amantadina (V) con rendimiento del 70 % (Fig. 2):⁽²³⁾

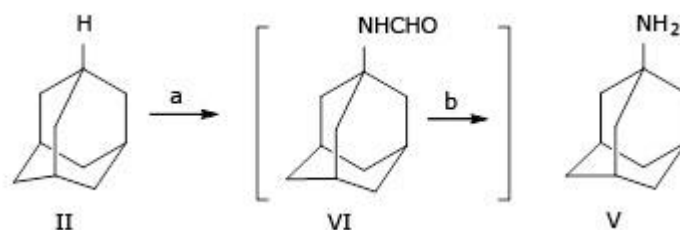


Fig. 2 – Síntesis de amantadine (V) en dos pasos desde adamantano (II).⁽²³⁾

Sin embargo, el procedimiento anterior tiene todavía varias desventajas, que incluyen:

a) el líquido hidrocianico empleado, es un reactivo raro y tóxico.

b) la relación molar de reactivos entre el ácido sulfúrico 96 %: adamantano: n-hexano: ácido hidrocianico líquido: t-butanol) = (65: 1: 1.17: 17: 4) indica que el ácido sulfúrico y el ácido hidrocianico líquido, son usados en exceso.

c) el éter como disolvente para la extracción de amantadina, es motivo de preocupación debido a su alta inflamabilidad.

En este artículo, informamos un método modificado para la síntesis de clorhidrato de amantadina, a partir de adamantano, en dos pasos por separado o dentro de una sola locación, con un rendimiento general relativo más alto. En cada paso, se optimizaron las condiciones que afectan el rendimiento del producto intermedio y final. Además, evitar el uso de ácido sulfúrico y de ácido hidrocianico líquido, es también una solución para proteger el medio ambiente, debido a la contaminación resultado de la producción industrial.

MÉTODOS

Con el propósito de establecer las condiciones de reacción adecuadas, para aplicar a escala industrial, se trataron de reducir todos los factores que influyen en el rendimiento del hidrocioruro de amantadina.

1. Efecto de los parámetros de reacción sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI).

1.1. Efecto de la temperatura de reacción sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida.

Experimento: al ácido nítrico (5 ml, 0,12 mol), se añadió adamantano (II) (1,4 g, 0,01 mol) durante 15 minutos a 25 - 30 °C, luego a esta mezcla se añadió cianuro de potasio (1,47 g, 0,02 mol) en porciones, con agitación a 25 - 30 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 40 - 45 °C, 50 - 55 °C, 50 - 60 °C, 60 - 65 °C, 65 - 70 °C, 70 - 75 °C hasta que concluyó (el final de la reacción se indicó mediante cromatografía de capa fina (TLC); disolvente: mezcla de n-hexano y acetona = 4: 1). Al final de la reacción, la mezcla de reacción se añadió a agua con hielo (15 ml) y se agitó durante 1 h a 0 - 5 °C. Se precipitó un sólido blanco, que se filtró y se lavó con agua fría. El producto obtenido se secó al vacío para producir N- (1-adamantil) formamida (VI) (tabla 1).

Tabla 1 – Efecto de la temperatura de la reacción y el tiempo de reacción en el rendimiento de N-(1-adamantil) formamida (VI)

No.	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	N-(1-adamantyl) formamida (VI)		
			Peso (g)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	40 – 45 °C	7,0	1,10	124 – 128	61,35
2	50 – 55 °C	6,5	1,35	125 – 129	75,31
3	55 – 60 °C	6,0	1,40	125 – 128	78,33
4	60 – 65 °C	5,5	1,43	126 – 129	79,89
5	65 – 70 °C	3,0	1,41	126 – 129	78,46
6	70 – 75 °C	2,0	1,27	124 – 128	70,67

La temperatura de reacción óptima fue de 60 - 65 °C y el tiempo de reacción fue de 5,5 h (véase el número 4 en la tabla 1).

1.2. Efecto de la relación molar entre ácido nítrico y adamantano, sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida.

Experimento: en la reacción para la síntesis de N- (1-adamantil) formamida (VI) se realizó la misma operación, que sobre el efecto de la temperatura de reacción y el término de reacción, sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida anterior, pero la temperatura de reacción fue de 60 - 65 °C, tiempo de reacción de 5,5 h, e indiferente la relación molar de ácido nítrico y adamantano, de 10: 1 a 16: 1 (tabla 2).

Tabla 2 - Efecto de la relación molar entre ácido nítrico y adamantano sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI)

No.	Relación molar de HNO ₃ :Ad-H	N-(1-adamantil) formamida (VI)		
		Peso (g)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	10:1	1,31	125 - 128	73,08
2	12:1	1,45	126 - 129	81,12
3	13:1	1,48	126 - 129	82,68
4	14:1	1,34	126 - 128	74,73
5	16:1	1,22	126 - 128	68,1

El resultado mostró que el uso de la relación molar de (cianuro de potasio: adamantano) = (13:1) obtuvo el mayor rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI) (véase el número 3 en la tabla 2).

1.3. Efecto de la relación molar entre el cianuro de potasio y el adamantano, sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida.

Experimento: en la reacción para la síntesis de N- (1-adamantil) formamida, se realizó la misma operación que sobre el efecto de la relación molar entre ácido nítrico y adamantano, y el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI) anterior, pero la relación molar de nítrico y adamantina ácida fue 13: 1 e indiferente la relación molar entre cianuro de potasio y adamantina, de 1.25: 1; 1.5: 1; 1,75: 1; 2.0: 1 y 2.0: 1 (tabla 3).

Tabla 3 - Efecto de la relación molar entre cianuro de potasio y adamantano sobre el rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI)

No.	Relación molar de KCN : Ad-H	N-(1-adamantil) formamida (VI)		
		Peso (g)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	1,25 : 1	1,41	125 - 129	78,62
2	1,50 : 1	1,48	125 - 129	82,81
3	1,75 : 1	1,46	124 - 129	81,65
4	2,0 : 1	1,46	125 - 129	81,57
5	2,5 : 1	1,47	124 - 129	81,88

Se encontró que usando una relación molar de (cianuro de potasio: adamantano) = (1,5: 1), se obtuvo el mayor rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI) (ver No. 2 en la tabla 3).

Para obtener el mayor rendimiento de N- (1-adamantil) formamida (VI), la combinación de los parámetros de reacción fue: temperatura = 60 - 65 °C; tiempo = 5,5 h; relación molar de (ácido nítrico: cianuro de potasio: adamantano) = (13: 1.5: 1).

2. Efecto de los parámetros de reacción sobre la síntesis de amantadina. HCl (I).

2.1. Efecto de la concentración de HCl sobre el rendimiento de hidrocloreuro de amantadina.

Una mezcla de una solución de hidrocloreuro (0,09 mol) en diferentes concentraciones (36 %, 21 %, 10 %) y N-formil-1-amino-adamantano (VI) (5,40 g; 0,03 mol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se calentó a reflujo hasta que la reacción terminó (el final de la reacción se indicó por

TLC; disolvente: una mezcla de cloroformo: metanol: 25 % de NH_3 acuoso = 6: 1: 1). Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta secarla al vacío, se le añadió acetato de etilo (8 ml), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0,5 h y luego a 5 - 10 °C durante 1 h. Se precipitó un sólido blanco, que se filtró y se lavó con acetato de etilo enfriado y se secó al vacío para dar hidrocloreto de 1-adamantilamina (I), $\text{pf} > 360$ °C (sin fusión del etanol), $R_f = 0,5$ (CHCl_3 : metanol: 25 % de NH_3 ac. = 6: 1: 1) (tabla 4).

Tabla 4 - Efecto de la concentración de HCl sobre el rendimiento de amantadina. HCl (I)

No.	Concentración de HCl ml (%)	Tiempo (min)	Amantadine. HCl (I)		
			Peso (g)	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
1	HCl 36	360	4,04	71,6	> 360
2	HCl 21	60	4,21	74,7	> 360
3	HCl 10	90	4,05	72,0	> 360

La concentración óptima de HCl fue del 21 %, y el tiempo de reacción es de 60 minutos (véase el número 2 en la tabla 4).

2.2. Efecto del tipo de solvente sobre el rendimiento de hidrocloreto de amantadina.

Experimento: en la reacción para la síntesis de hidrocloreto de amantadina, se realizó con la misma operación que sobre el efecto de la concentración de HCl sobre el rendimiento de amantadina.HCl (I) anterior, pero indiferente a los solventes agua, etanol y metanol (tabla 5).

Tabla 5 - Efecto del tipo de solvente sobre el rendimiento de amantadina. HCl (I)

No.	Tipo de solvente (mL)	Tiempo (min)	Amantadina. HCl (I)		
			Peso (g)	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
1	Etanol	60	1,72	91,50	> 360
2	Metanol	60	1,70	90,61	> 360
3	Agua	60	1,43	74,74	> 360

Los resultados encontraron que el uso de etanol como solvente obtuvo el mayor rendimiento de amantadina. HCl (I) (ver No. 1 en la tabla 5).

2.3. Efecto de la relación molar de HCl: compuesto (VI) sobre el rendimiento de hidrocloreto de amantadina.

Experimento: en la reacción para la síntesis de hidrocloreto de amantadina se realizó la misma operación que sobre el efecto de la concentración de HCl sobre el rendimiento de amantadina. HCl (I) anterior, pero en diferente proporción molar entre HCl y N- (1 -adamantil) formamida (VI) 3: 1, 4: 1, 5: 1, 5.5: 1, 6: 1 (tabla 6).

Tabla 6 - Efecto de la relación molar de HCl: (VI) sobre el rendimiento de amantadina. HCl

No.	HCl : (VI)	Amantadina. HCl (I)		
		Peso (g)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	3 : 1	1,71	> 360	91,10
2	4 : 1	1,73	> 360	92,31
3	5 : 1	1,74	> 360	92,73
4	5,5 : 1	1,75	> 360	93,25
5	6,0 : 1	1,75	> 360	93,31

La combinación de parámetros de la reacción que proporcionaron mayor rendimiento de amantadina. HCl fueron: temperatura = 80 - 85 °C; tiempo = 60 minutos; relación molar de (HCl: N- (1-adamantil) formamida = (5.5: 1); relación de solución de HCl % y etanol = 1: 1 (V/V).

RESULTADOS

En base a las condiciones óptimas, se decidió sintetizar el compuesto intermedio y final.

N- (1-adamantil) formamida (VI):

Se añadió adamantano (II) (5,51 g, 0,04 mol) al ácido nítrico (22 ml, 0,52 mol), con agitación a 25 - 30 °C durante 10 minutos y luego a esta mezcla se añadió cianuro de potasio (3,95 g, 0,06 mol) en porciones, con agitación a 25 - 30 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 60 - 65 °C durante 5,5 h. Al final de la reacción, se añadió agua helada (30 ml) a la mezcla de reacción, con agitación durante 1 h, a 0 - 5 °C. Se precipitó un sólido blanco, que se filtró y se lavó con agua fría. El producto obtenido se

secó al vacío para producir N- (1-adamantil) formamida (VI). Rendimiento: 5,94 g (82,85 %). Pureza (GC): 99,20 %, t_R 15,90 min; p.f. 125 - 129 °C. MS, m / z: 180,26 [M + 1]⁺; 166,40; 158,96; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,27 (d, J = 12,3 Hz, 0,67 H); 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 0,33 H); 5,82 (s, 0,65 H); 5,132 (s, 0,35 H); 2,10 (d, J = 18,6 Hz, 3H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 2 H); 1,74 (d, J = 2,2 Hz, 4 H), 1,69 - 1,65 (m, 6 H); ¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162,28; 160,30; 52,09; 50,65; 44,11; 41,83; 36,2; 35,80; 29,30; 29,28.

Hidrocloruro de amantadina (I):

Una mezcla de N- (1-adamantil) formamida (VI) (5,42 g, 0,03 mol), etanol (13 ml) y HCl concentrado al 36 % (13 ml, 0,165 mol) se agitó a 80 - 85 °C durante 1 h, luego se evaporó al vacío para producir un sólido blanco. Se añadió acetato de etilo (8 ml), se agitó a 50 °C durante 0,5 h, y luego a 0 - 5 °C durante 1 h adicional. El producto sólido blanco, se filtró y se secó al vacío para dar hidrocuro de amantadina (I). Rendimiento: 5,27 g (93,68 %). R_f = 0,5 (CHCl₃ / MeOH / NH₃ acuoso al 25 % = 6: 1: 1). Pureza (GC): 99,22 %, t_R 10,10 min; pf 360 °C. MS, m / z: 151,9 [M + 1]⁺; 134,9 [M-NH₂]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,28 (br, s, 3H, NH₂.HCl); 2,15 (s, 3H, C3-H, C5-H, C7-H); 2,04 (s, 6H, C4-H₂, C6-H₂; y C9-H₂); 1,69 (s, 6H, C2-H₂, C8-H₂, C10-H₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 52,9 (C₁); 40,6 (C₃ + C₅ y C₇); 35,4 (C₂ + C₈ y C₁₀); 29,0 (C₄ + C₆ y C₉).

Síntesis *in situ* de hidrocuro de amantadina (I) a partir de adamantano:

Se añadió adamantano (138 g, 1,0 mol) al ácido nítrico (550 ml, 13 mol) con agitación a 25 - 30 °C durante 30 minutos, luego a esta mezcla se añadió cianuro de potasio (99 g, 1,5 mol) en porciones, con agitación a 25 - 30 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó a 60 - 65 °C durante 5,5 h. Al final de la reacción, se añadió agua helada (700 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 h a 0 - 5 °C. Se precipitó un sólido blanco, que se filtró y se lavó con agua fría. Al producto obtenido se añadió a una mezcla de metanol (430 ml) y una solución de clorhidrato al 36 % (430 ml, 5,5 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se calentó a reflujo (80 - 85 °C) durante 1 h, luego se evaporó al vacío para producir un sólido blanco, al cual se añadió acetato de etilo (200 ml), se agitó a 50 °C durante 0,5 h, y luego a 0 - 5 °C durante 1 h adicional. El producto final se recogió mediante filtración y fue secado al vacío para producir hidrocuro de amantadina. Rendimiento: 146 g (77,75 %). R_f = 0,5 (CHCl₃ / MeOH / NH₃ acuoso al 25 % = 6: 1: 1).

DISCUSIÓN

En esta investigación, el compuesto N- (1-adamantil) formamida (VI) se identificó como un intermediario adecuado para preparar hidrocloreto de amantadina, a través de un paso desde adamantano: la conversión directa de adamantano a N- (1-adamantil) formamida (VI) es el paso clave en la síntesis de hidrocloreto de amantadina. La formamidación de adamantano con ácido nítrico y cianuro de potasio, se agitó a 60 - 65 °C durante 5,5 horas y el producto se vertió en hielo, y se obtuvo N- (1-adamantil) formamida (VI). La conversión de N- (1-adamantil) formamida (VI) a hidrocloreto de amantadina se llevó a cabo en condiciones más suaves, sin usar solventes peligrosos (en una solución de HCl al 36 % y etanol al 96 % a 80 - 85 °C hidrocloreto de amantadina), el rendimiento global fue del 78 % (Fig. 3).

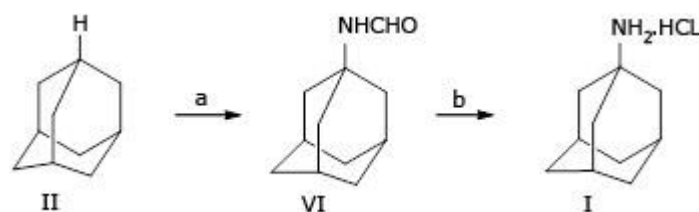


Fig. 3 – Síntesis de hidrocloreto de amantadine (I) desde adamantano (II).

Síntesis de N- (1-adamantil) formamida (VI): el compuesto se preparó a partir de adamantano en un paso mediante la reacción de Ritter. En esta reacción, el ácido nítrico indujo la adición de un nitril ($-C\equiv N$) al ion de carbenio del adamantano, que en el tratamiento con agua produce N- (1-adamantil) formamida (VI). Este método evitó la bromación o nitración de adamantano (Fig. 1, paso a), eliminando así la necesidad de bromo líquido o ácido nítrico fumante (Fig. 1, paso a), no hizo falta usar ácido hidrocianico líquido ni demasiado ácido sulfúrico (Fig. 2). Además, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción (ver tabla 1), la relación molar entre los reactivos (tabla 2 y tabla 3) se optimizaron para reducir el uso de ácido nítrico. El resultado mostró que la reacción se llevó a cabo a 60 - 65 °C durante 5,5 h, la relación molar de (adamantina II: ácido nítrico: cianuro de potasio) fue 1: 13: 1.5 (en cambio, la relación molar de adamantina: ácido sulfúrico: hidrocianico líquido ácido: t-butanol fue 65: 1: 17: 4 en un informe anterior ⁽²³⁾). Finalmente, se usó agua como disolvente alternativo al benceno para el aislamiento y la

separación de N- (1-adamantil) formamida (VI). Este cambio redujo el nivel de toxicidad del procedimiento descrito.

Síntesis de hidrocloreto de amantadina (I): conversión de N- (1-adamantil) formamida (VI) en hidrocloreto de amantadina en condiciones más suaves y tiempos de reacción más cortos, sin usar solventes peligrosos. Esta reacción de hidrólisis se realizó en una mezcla de una solución de HCl y etanol a 80 - 85 °C durante 1 h, en lugar de hidróxido de sodio en dietilenglicol (DEG) a reflujo 245 - 250 °C durante 15 h (en la Fig. 1) o hidróxido de sodio en dietilenglicol (DEG) a reflujo durante 10 h (en la Fig. 2). La concentración de HCl, el tipo de disolvente para la deformilación de N- (1-adamantil) formamida (VI) en hidrocloreto de amantadina y la relación molar entre HCl y N- (1-adamantil) formamida (VI) también se optimizó para la desformilación (ver tabla 4, tabla 5 y tabla 6), resultó en una temperatura de reacción más baja (80 - 85 °C) y un tiempo de reacción más corto (1 h) que el descrito anteriormente (es decir, 240 - 245 °C; 10 - 15 h).^(20,21,23)

En resumen, la Fig. 3 presenta una síntesis segura y económicamente competitiva de hidrocloreto de amantadina, que es adecuada para trabajar a escala de hectogramos. El compuesto hidrocloreto de amantadina se obtuvo en dos pasos o con dos pasos en una sola locación, con un alto rendimiento general del 78 % (en comparación con rendimientos globales del 45 - 58 % en cuatro pasos ^(20,21)).