

DOI: 10.58490/ctump.2025i84.3295

**CẢI TIẾN TỔNG HỢP ACID (E)-4-(PIPERIDIN-1-YL) BUT-2-ENOIC
HYDROCLORID LÀM CHẤT TRUNG GIAN QUAN TRỌNG
TRONG ĐIỀU CHẾ THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI DACOMITINIB**

**Lương Thị Thanh^{1,2}, Trần Phương Linh², Vũ Thị Ngọc Trang², Nguyễn Thị Ngọc³,
Nguyễn Thế Hữu¹, Từ Thị Thu Trang², Đào Nguyệt Swong Huyền²,
Nguyễn Hòa Bình², Nguyễn Văn Giang², Nguyễn Văn Hải^{2*}**

1. Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

2. Trường Đại học Dược Hà Nội

3. Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên

*Email: hainv@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/12/2024

Ngày phản biện: 04/02/2025

Ngày duyệt đăng: 25/02/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dacomitinib là một chất ức chế EGFR tyrosin-kinase (TKIs) được chấp thuận sử dụng vào tháng 9 năm 2018 bởi FDA và vào tháng 3 năm 2019 bởi EMA làm thuốc điều trị đầu tay cho bệnh nhân trưởng thành mắc ung thư phổi dạng không tế bào nhỏ (NSCLC). Một trong số các chất trung gian quan trọng trong quy trình tổng hợp dacomitinib là acid (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic hydroclorid (**LT-03**). Hiện nay có nhiều tác giả quốc tế đã công bố về phương pháp tổng hợp **LT-03**, chủ yếu từ nguyên liệu là dẫn chất ester của acid crotonic (các alkyl crotonat). Bài báo này công bố một phương pháp mới để tổng hợp trực tiếp **LT-03** từ acid crotonic là một nguyên liệu rẻ tiền và sẵn có trên thị trường. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tổng hợp được **LT-03** bằng phương pháp mới từ nguyên liệu acid crotonic sẵn có với các điều kiện phù hợp ở Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tổng hợp **LT-03** từ nguyên liệu acid crotonic qua 3 giai đoạn: brom hóa acid crotonic tạo trung gian acid (E)-4-bromobut-2-enoic (**LT-01**), N-alkyl hóa **LT-01** với piperidin tạo acid (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic (**LT-02**), sau đó tạo muối hydroclorid (**LT-03**). Cấu trúc các chất được xác định bằng phương pháp phổ: phổ hồng ngoại (IR), phổ khối lượng (MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, phổ hai chiều HSQC và HMBC). **Kết quả:** Đã khảo sát và lựa chọn được một số điều kiện phù hợp về tổng hợp và tinh chế các chất. Hiệu suất các giai đoạn tạo **LT-01**, **LT-02**, **LT-03** tương ứng là 74,5%; 78,9 và 97,9%. Các dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy, phổ IR, MS, NMR đã khẳng định chính xác cấu trúc các chất trung gian và sản phẩm cuối. **Kết luận:** Đã tổng hợp được **LT-03** theo phương pháp mới từ nguyên liệu acid crotonic sẵn có với các điều kiện phù hợp ở Việt Nam cho hiệu suất toàn quy trình qua 3 giai đoạn đạt 57,5%.

Từ khóa: Dacomitinib, acid (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic, acid crotonic, acid (E)-4-bromobut-2-enoic.

ABSTRACT

AN IMPROVED SYNTHETIC APPROACH FOR (E)-4-(PIPERIDIN-1-YL) BUT-2-ENOIC ACID HYDROCHLORIDE AS AN IMPORTANT INTERMEDIATE IN THE PREPARATION OF DACOMITINIB FOR THE TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Luong Thi Thanh^{1,2}, Tran Phuong Linh², Vu Thi Ngoc Trang², Nguyen Thi Ngoc³,
Nguyen The Huu¹, Tu Thi Thu Trang², Dao Nguyet Suong Huyen²,
Nguyen Hoa Binh², Nguyen Van Giang², Nguyen Van Hai^{2*}**

1. Hanoi University of Industry

2. Hanoi University of Pharmacy

3. Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

Background: Dacomitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), was approved by the FDA and EMA in September 2018 and March 2019, respectively, as a first-line treatment for adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). In the synthesis of dacomitinib, (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic acid hydrochloride (**LT-03**) is an essential intermediate. There are now many methods for synthesizing **LT-03** that have been published by authors worldwide, most of which use starting materials derived from crotonic acid (alkyl crotonates). This study presents a novel approach for the direct synthesis of **LT-03** from crotonic acid, a readily available and inexpensive raw material. **Objectives:** using a new synthetic approach from readily available crotonic acid under suitable conditions in Vietnam to obtain **LT-03**. **Materials and Methods:** The synthesis of **LT-03** from crotonic acid involves three stages: first, crotonic acid is brominated to form the intermediate (E)-4-bromobut-2-enoic acid (**LT-01**); next, **LT-01** is N-alkylated with piperidine to provide (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic acid (**LT-02**); and lastly, the hydrochloride salt (**LT-03**) is formed. Spectroscopic techniques such as infrared spectroscopy (IR), mass spectrometry (MS), and nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, as well as two-dimensional HSQC and HMBC) were used to confirm the compounds' structures. **Results:** Numerous optimal conditions for the synthesis and purification of the compounds were investigated and selected. The yields for the stages producing **LT-01**, **LT-02**, and **LT-03** were 74.5%, 78.9%, and 97.9%, respectively. The accurate structures of the intermediates and final product were validated by data on melting temperatures, IR spectra, MS, and NMR. **Conclusions:** Under the appropriate conditions, **LT-03** was successfully synthesized in Vietnam utilizing a novel technique from easily accessible crotonic acid, with a three-stage total yield of 57.5%.

Keywords: Dacomitinib, (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic acid, crotonic acid, (E)-4-bromobut-2-enoic acid.

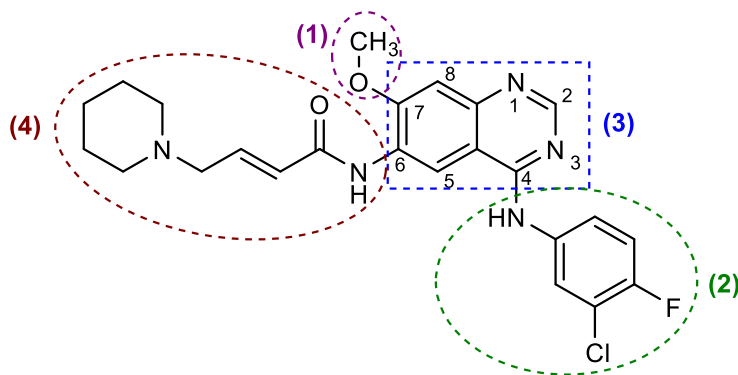
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của IARC (WHO), năm 2022, thế giới ghi nhận 20 triệu ca ung thư mới, dự báo tăng lên 35 triệu ca vào năm 2050, trong đó ung thư phổi phổ biến nhất, chiếm 12,4% số ca mắc và 18,7% số ca tử vong [1]. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng thứ ba, chiếm 13,5% tổng số ca mắc [2]. Trước tình hình này, các liệu pháp điều trị theo cơ chế nhắm trúng đích đang được nghiên cứu và phát triển mạnh mẽ [3]. Dacomitinib (Vizimpro) là một trong số thuốc tác dụng theo cơ chế này, thuộc nhóm ức chế tyrosine kinase của thụ thể EGFR, được FDA phê duyệt năm 2018 và EMA phê duyệt năm 2019 để điều trị NSCLC di căn hoặc tiến triển tại chỗ có đột biến EGFR [3]. Thuốc ức chế không hồi phục hoạt động tyrosine kinase của EGFR, đặc biệt hiệu quả với các đột biến mất đoạn exon 19 hoặc thay thế L858R ở exon 21. Với liều 45 mg/ngày, dacomitinib đã được chứng minh vượt trội về thời gian sống không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống trung bình (OS) so với thuốc kinh điển

gefitinib [4]. Nhu cầu sử dụng dacomitinib rất lớn, nhưng tại Việt Nam, nghiên cứu về tổng hợp dacomitinib còn hạn chế. Trên thế giới đã có nhiều công bố về quy trình tổng hợp dacomitinib [1].

Về cấu trúc, dacomitinib có 4 hợp phần: khung chính quinazolin (**3**), nhóm chức ether methoxy (**1**), nhánh amin thơm (**2**) và nhánh amid (**4**) (Hình 1). Trong đó, hợp phần amid mang liên kết anken *trans* được gắn vào vị trí số 6 của khung quinazolin, có thể được xây dựng từ chất trung gian acid (*E*)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic hydroclorid (**LT-03**) [5], [6], [7]. Đây là một hợp chất quan trọng trong quy trình tổng hợp dacomitinib. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã công bố các phương pháp tổng hợp **LT-03**, chủ yếu sử dụng nguyên liệu ban đầu là các dẫn chất ester của acid crotonic (ester alkyl crotonat). Các phương pháp này cho hiệu suất tốt, nhưng nguyên liệu ester crotonat có giá thành cao hơn acid crotonic.

Theo các tài liệu tham khảo, chất trung gian **LT-03** có thể được tổng hợp theo một số phương pháp từ nguyên liệu ester crotonat. Phương pháp tổng hợp của Lin K. và cộng sự (2013) đi từ ester methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoat thu được hiệu suất cao từ 2 bước phản ứng, tuy nhiên có nhược điểm là giá thành nguyên liệu lại rất đắt [8]. Phương pháp tổng hợp của Ding K. và cộng sự (2014) đi từ dẫn chất ester ethyl (*E*)-4-bromobut-2-enoat với quy trình gồm 2 bước tổng hợp như phương pháp trên, cho hiệu suất 85%[9]. Tuy nhiên, phương pháp này phải sử dụng sắc ký cột để tinh chế sản phẩm trung gian. Phương pháp tổng hợp của Hong J. và cộng sự sử dụng nguyên liệu methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoat với số bước tổng hợp là 4, tinh chế phức tạp nên hiệu suất toàn phần cũng chưa cao 46%[10]. Phương pháp Zhang Q. và cộng sự (2021) cũng đi từ methyl (*E*)-4-bromobut-2-enoat, gồm 2 giai đoạn, tuy nhiên, cần điều kiện khí trơ để thực hiện phản ứng[11], và chưa rõ ràng về hiệu suất của quy trình.



Hình 1. Cấu trúc phân tử dacomitinib và các hợp phần

Các phương pháp đã công bố đều sử dụng nguyên liệu alkyl crotonat có giá thành rất cao. Ngược lại, acid crotonic là nguyên liệu rẻ, dễ tìm mua trên thị trường. Do đó, bài báo này được thực hiện với mục tiêu tổng hợp được **LT-03** bằng phương pháp mới từ nguyên liệu acid crotonic sẵn có với các điều kiện phản ứng phù hợp ở Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

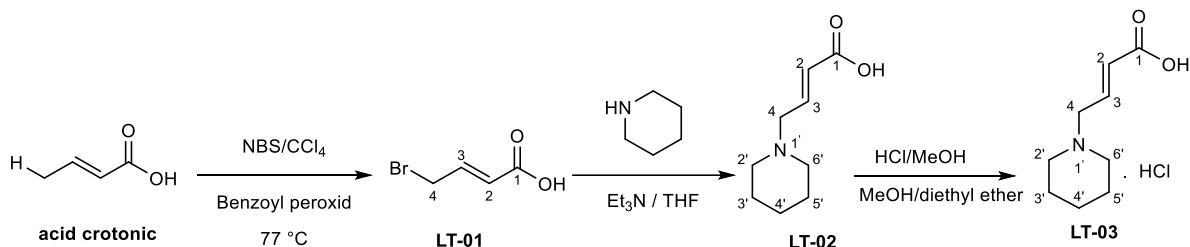
2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu chính: acid crotonic (99,0%), azobisisobutyronitril (AIBN) (98,0%), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (99,0%), 2-methyltetrahydrofuran (2-MeTHF) (99,0%), 4-dimethylaminopyridin (DMAP) (99,0%), benzoyl peroxid (99,0%), dicloromethan (DCM) (99,5%), diethyl ether (99,5%), isopropanol (IPA) (99,7%), methanol

(99,8%), N-bromsuccinimid (NBS) (99,0%), pyridin (99,5%) và tetrachloromethan (CCl₄) (99,5%) có nguồn gốc Trung Quốc. Piperidin (99,0% của Sigma-Aldrich, Canada),.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp các chất dự kiến (**LT-03**) được thực hiện bởi các kỹ thuật phản ứng sau (Hình 2): Brom hóa acid crotonic tạo trung gian acid (*E*)-4-bromobut-2-enoic (**LT-01**). *N*-alkyl hóa **LT-01** tạo acid (*E*)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic (**LT-02**) và tạo muối hydroclorid của acid (*E*)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic (**LT-03**).



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp acid (*E*)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic hydroclorid theo phương pháp mới

Theo dõi tiến trình phản ứng bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (SKLM). Sử dụng các phương pháp: Chiết phân bố lỏng – lỏng, lọc, kết tinh để tinh chế sản phẩm. Kiểm tra độ tinh khiết sản phẩm bằng phương pháp SKLM và đo nhiệt độ nóng chảy. Xác định cấu trúc các chất bằng phương pháp phổ: IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, HSQC, HMBC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tổng hợp acid (*E*)-4-bromobut-2-enoic (**LT-01**)

Hòa tan 2,00 g (23,26 mmol; 1,00 eq) acid crotonic trong 10,0 mL CCl₄ trong bình cầu một cổ dung tích 50 mL. Tiến hành lắp sinh hàn và đun nóng hỗn hợp đến sôi (77±2 °C). Cân 4,60 g (25,59 mmol; 1,10 eq) *N*-bromsuccinimid (NBS); 0,05 g (0,23 mmol; 0,01 eq) benzoyl peroxid. Cho lần lượt NBS và benzoyl peroxid đã cân vào bình cầu chứa acid crotonic ở trên. Khuấy từ và duy trì đun hồi lưu hỗn hợp ở 77 °C (±2 °C) trong 4 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm lạnh hỗn hợp xuống 0-5 °C. Lọc tách tủa, chiết hết phần sản phẩm còn lại trong tủa bằng CCl₄ (5 mL/lần, 3 lần), gộp dịch chiết với dịch lọc. Cất quay chân không dịch CCl₄, thu được chất lỏng đặc màu vàng nhạt. Sử dụng *n*-hexan ấm (50 °C) để chiết dịch đặc này 5 lần, mỗi lần 10 mL (lọc tách cân bằng phễu và giấy lọc). Gộp dịch *n*-hexan (có màu vàng nhạt) và để kết tinh trong tủ lạnh (0-5 °C) qua đêm. Lọc và thu lấy tinh thể thô (có màu trắng ánh vàng). Hòa tan tinh thể thô trong 15 mL *n*-hexan ấm (50 °C), rồi kết tinh lại sản phẩm ở nhiệt độ 0-5 °C qua đêm. Lọc lấy tinh thể và sấy khô ở nhiệt 40-45 °C thu được sản phẩm **LT-01** là chất rắn kết tinh màu trắng, hình kim có khối lượng 1,79 g (hiệu suất 46,7%). *t*_{nc} 67,1 – 68,6 °C. *R*_f 0,42 (DCM : AcOH, 50:1); 0,56 (EtOAc : *n*-hexan, 1:1). **ESI-MS** (MeOH), *m/z*: 162,9 và 164,5 [*M*-H]⁻ (CTPT: C₄H₅O₂Br; *m/z* [*M*-H]⁻ lý thuyết = 162,94 (đồng vị ⁷⁹Br) và 164,94 (đồng vị ⁸¹Br)). **IR** (KBr), *v*_{max} (cm⁻¹): 2839, 2985 (C-H no); 1680 (C=O); 1645, 1633 (C=C); 1294 (C-O); 986 (C-H trong *trans*-alken -CH=CH-C=O); 689 (C-Br). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆), *δ* (ppm): 12,63 (1H, *br.s*, OH); 6,85 (1H, *dt*, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 15,0 Hz, H-3); 6,06 (1H, *d*, *J* = 15,0 Hz H-2); 4,26 (2H, *d*, *J* = 7,0 Hz, H-4). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆), *δ* (ppm): 166,9 (C-1); 142,7 (C-3); 125,5 (C-2); 31,2 (C-4).

Các kết quả đã khảo sát: Chúng tôi đã khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ mol acid crotonic : NBS, nhiệt độ phản ứng và chất khơi mào tạo gốc ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng tổng hợp.

Khi tăng dần lượng NBS, hiệu suất phản ứng có xu hướng tăng dần. Tuy nhiên khi vượt quá tỷ lệ mol 1,5 : 1 (NBS : acid crotonic) thì hiệu suất phản ứng hầu như không thay đổi, lượng tạp succinimid phân hủy từ NBS tăng đáng kể (quan sát được trên sắc ký đồ). Chúng tôi chọn được tỷ lệ này là 1,5 : 1 cho hiệu suất phản ứng tốt nhất (74,5%), đảm bảo ít tạp nhất và tiết kiệm lượng tác nhân NBS.

Khi tăng nhiệt độ phản ứng, hiệu suất phản ứng tăng dần. Ở nhiệt độ tối đa của hỗn hợp (là nhiệt độ sôi, ~ 77 °C), hiệu suất đạt cao nhất (74,5%). Nhiệt độ này được chọn để tiến hành khảo sát tiếp theo.

AIBN cho hiệu suất cao hơn benzoyl peroxid (75,1% so với 74,5%) và rút ngắn thời gian phản ứng. Tuy nhiên, AIBN khó bảo quản và sinh tạp tetramethylsuccinonitril độc tính cao [12], trong khi benzoyl peroxid ổn định hơn và phù hợp để mở rộng quy mô. Do đó, benzoyl peroxid được lựa chọn.

3.2. Tổng hợp acid (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic (LT-02)

Hòa tan 2,00 g (12,20 mmol; 1,00 eq) **LT-01** trong 15,0 mL tetrahydrofuran (THF) trong bình cầu hai cổ 100 mL, làm lạnh xuống 0-5 °C. Thêm 4,7 mL (34,00 mmol; 2,81 eq) triethylamin (TEA), sau đó nhỏ giọt từ từ 1,5 mL (15,18 mmol; 1,25 eq) piperidin. Đưa phản ứng về nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm (~15 giờ). Kết thúc phản ứng, lọc tách tủa, chiết tủa bằng THF (5,0 mL/lần, 3 lần), gộp dịch lọc và dịch chiết. Cát quay chân không loại bỏ THF ở 60 °C đến cạn. Thêm 10,0 mL THF, tiếp tục cất để loại bỏ hoàn toàn amin dư (piperidin, TEA), thu cặn màu vàng nhạt. Nghiền và rửa cặn với diethyl ether (5,0 mL/lần, 3 lần), thu sản phẩm **LT-02** là chất rắn màu trắng, khối lượng 1,62 g (hiệu suất 78,9%), t_{nc} 131,2 – 133,0°C. R_f 0,35 (*n*-butanol : acid acetic : H₂O = 4:1:1). **ESI-MS** (MeOH), m/z : 169,9 [M+H]⁺ (CTPT: C₉H₁₅O₂N; m/z [M+H]⁺ lý thuyết = 170,11). **IR** (KBr), ν_{max} (cm⁻¹): 2952 (C-H no); 2360 (N⁺H); 1760 (C=O); 1575 (C=C); 1391 (C-O); 982 (C-H *trans*-alken - CH=CH-C=O). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,75 (1H, dt, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 15,5 Hz, H-3); 5,92 (1H, d, J = 16,0 Hz, H-2); 3,14 (2H, d, J = 5,0 Hz, H-4); 2,41 (4H, br.s, H-2', H-6'); 1,53 (4H, m, H-3', H-5'); 1,39 (2H, br.s, H-4'). **¹³C-NMR** 166,7 (C-1); 144,3 (C-3); 124,0 (C-2); 58,5 (C-4); 53,7 (C-2', C-6'); 25,1 (C-3', C-5'); 23,4 (C-4').

Các kết quả đã khảo sát: Kết quả khảo sát cho thấy các yếu tố tỷ lệ mol, chất hỗ trợ base và dung môi ảnh hưởng lớn đến hiệu suất tổng hợp **LT-02** từ **LT-01**.

Tỷ lệ mol piperidin : **LT-01** được khảo sát ở các mức từ 1,00 : 1 đến 1,75 : 1. Ở tỷ lệ 1,00 : 1 hiệu suất phản ứng thấp nhất, đồng thời quan sát thấy tạp nguyên liệu **LT-01** trong mẫu sản phẩm. Trong khi đó ở tỷ lệ 1,50 : 1 và 1,75 : 1, mặc dù không còn nguyên liệu **LT-01**, song quan sát thấy vết của tạp khác có màu vàng trên SKLM. Chúng tôi chọn được tỷ lệ phù hợp là 1,25 : 1.

Chất hỗ trợ base được khảo sát gồm TEA, DBU, pyridin và DMAP. TEA cho sản phẩm sạch hơn cũng như hiệu suất cao hơn các base còn lại. Ngoài ra, có thể dễ dàng loại bỏ TEA sau phản ứng nhờ việc cô quay chân không. Trong khi đó, pyridin (nhiệt độ sôi cao, 115 °C) và DMAP (dạng rắn) rất khó loại bỏ hoàn toàn ra khỏi sản phẩm. TEA được chọn để thực hiện khảo sát tiếp theo.

Dung môi được khảo sát gồm 2-MeTHF và THF. Khi sử dụng dung môi là 2-MeTHF, hiệu suất đạt 32,9%, trên SKLM quan sát thấy vết nguyên liệu đậm và vết sản

phẩm mờ, kể cả khi kéo dài thời gian phản ứng. Trong khi đó, sử dụng dung môi THF hiệu suất của phản ứng đạt 78,9%. Sau 15 giờ phản ứng, trên SKLM cho vết nguyên liệu mờ và vết sản phẩm đậm. Như vậy, THF là dung môi thích hợp được sử dụng trong phản ứng này.

Tóm lại, tỷ lệ mol 1,25:1, sử dụng TEA và dung môi THF là điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp **LT-02**.

3.3. Tổng hợp acid (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic hydroclorid (**LT-03**)

Hòa tan 2,00 g **LT-02** (11,82 mmol) trong 15,0 mL MeOH, acid hóa bằng HCl 20% đến pH 1-2, rồi cất kiệt dung môi ở 60 °C thu chất rắn. Hòa tan chất rắn trong 5,0 mL MeOH, thêm 25,0 mL diethyl ether để kết tinh. Lọc, rửa tủa bằng diethyl ether (3 lần, 5,0 mL/lần), sấy khô dưới đèn hồng ngoại thu 2,38 g **LT-03**, chất rắn trắng (hiệu suất 97,9%), $t^{\circ}\text{nc}$ 191,9–192,3 °C. **ESI-MS** (MeOH), m/z : 169,8 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (CTPT: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$; m/z $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ lý thuyết = 170,11). **IR** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 2942, 2975 (C-H no); 2689, 2660, 2564 (N^+H); 1716 (C=O); 1649 (C=C); 986 (C-H *trans*-alken -CH=CH-C=O). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 12,70 (1H, br.s, N^+H); 11,26 (1H, br.s, OH); 6,91 (1H, dt, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, H-3); 6,18 (1H, d, $J = 15,6$, H-2); 3,85 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, H-4); 3,33 (2H, br.s, H-6'); 2,84 (2H, br.s, H-2'); 1,79 (4H, s, H-3', H-5'); 1,68 và 1,38 (2H, br.s, H-4'). **$^{13}\text{C-NMR}$** 165,9 (C-1); 135,7 (C-3); 129,3 (C-2); 55,56 (C-4); 51,8 (C-2', C-6'); 22,2 (C-3', C-5'); 21,2 (C-4').

Các kết quả đã khảo sát: Để đánh giá ảnh hưởng tỷ lệ dung môi kết tinh đến hiệu suất, chúng tôi thay đổi tỉ lệ dung môi kết tinh diethyl ether : MeOH (1,0 : 1 đến 7,5 : 1) trong khi giữ nguyên cách tiến hành phản ứng. Kết quả cho thấy khi tăng tăng lượng diethyl ether, hiệu suất phản ứng tăng đạt đến 97,9%, tuy nhiên khi vượt quá tỷ lệ 5 : 1, hiệu suất không thay đổi và gây lãng phí dung môi. Vì vậy, tỉ lệ thể tích dung môi 5 : 1 được lựa chọn để tiến hành kết tinh.

IV. BÀN LUẬN

Về phản ứng brom hóa acid crotonic tạo LT-01: Phản ứng brom hóa theo cơ chế gốc tự do cần chất xúc tác khơi mào. Phản ứng brom hóa theo cơ chế gốc tự do cần chất xúc tác khơi mào. Benzoyl peroxid được chọn thay vì AIBN do ít độc hơn, dễ bảo quản và chi phí thấp hơn [10], [11][11], [12]. Phản ứng diễn ra trong ~ 4 giờ vì acid crotonic tan kém trong CCl_4 và NBS tự phân hủy. Sử dụng tỷ lệ mol NBS:acid crotonic = 1,5:1 cho hiệu suất 74,5%, cao hơn tài liệu tham khảo. Các tạp chất gồm succinimid (từ NBS) và sản phẩm kết hợp gốc tự do được loại bỏ bằng cách làm lạnh, lọc và rửa. Sử dụng n-hexan ở nhiệt độ 50°C giúp hòa tan chọn lọc **LT-01**, trong khi ở 0-5°C, **LT-01** kết tinh tốt, loại bỏ được hầu hết tạp chất.

Về phản ứng alkyl hóa tạo LT-02: Piperidin được dùng làm tác nhân nucleophil mạnh, kết hợp với triethylamin (TEA) để trung hòa acid sinh ra, tránh ảnh hưởng đến phản ứng. TEA là chất lỏng dễ bay hơi, nên dễ được loại bỏ hơn pyridin và DMAP, giúp giảm tạp chất. Quá trình xử lý bao gồm lọc loại muối, cất quay để loại TEA và một phần piperidin dư, sau đó dùng diethyl ether để chiết hoàn toàn piperidin. Điều này tạo thuận lợi cho quá trình kết tinh sản phẩm. Tỷ lệ mol piperidin cần được kiểm soát, tránh dư quá nhiều gây lãng phí và tạo tạp màu (do oxy hóa amin).

Về phản ứng tạo muối LT-03: **LT-02** tan tốt trong MeOH nên phản ứng tạo muối với HCl được thực hiện trong dung môi này. MeOH có nhiệt độ sôi thấp, dễ cô quay loại nước và HCl dư, thu được muối **LT-03**. Sử dụng MeOH và diethyl ether để kết tinh lại, sản phẩm thu được có màu trắng, đạt độ tinh khiết theo nhiệt độ nóng chảy và sắc ký lớp mỏng.

Về xác nhận cấu trúc các chất: Cấu trúc các chất trung gian và sản phẩm cuối LT-03 được xác nhận bằng phân tích các phổ IR, MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HSQC và HMBC. Đặc biệt, giá trị hằng số $J = 15,6$ Hz ở các tín hiệu 6,91 ppm (H-3) và 6,18 ppm (H-2) trên phổ $^1\text{H-NMR}$ đã chứng minh cấu hình *E* (*trans*-alken) được bảo toàn suốt quá trình tổng hợp.

Về phương pháp mới tổng hợp LT-03: Như đã trình bày ở phần đặt vấn đề, LT-03 có thể được tổng hợp từ alkyl crotonat [9] với ưu điểm có sẵn cấu hình *E* (*trans*-alken) và hiệu suất tốt (75-85%) [10], [11]. Tuy nhiên nguyên liệu ester alkyl crotonat hiếm, giá thành cao và phương pháp tinh chế phức tạp. Phương pháp của chúng tôi sử dụng nguyên liệu ban đầu là acid crotonic (có sẵn cấu hình *E*) với hiệu suất toàn quy trình 57,5%. Ưu điểm là nguyên liệu rẻ tiền dễ tìm, tinh chế đơn giản, không cần sắc ký cột.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tổng hợp được acid (*E*)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic hydroclorid ở quy mô phòng thí nghiệm theo phương pháp mới từ acid crotonic đạt hiệu suất toàn phần 57,5% qua 3 giai đoạn, trong đó, đã lựa chọn được một số điều kiện phù hợp về tổng hợp và tinh chế, bao gồm: chất khơi mào tạo gốc, tỷ lệ mol các chất phản ứng, nhiệt độ, base hỗ trợ và dung môi kết tinh. Phương pháp có ưu điểm là không sử dụng sắc ký cột trong tinh chế và bảo toàn cấu hình *E* trong suốt quá trình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Freddie B., Mathieu L., Hyuna S., Jacques F., Rebecca L.S., et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024(3), vol. 74, 229–263, 2024, Doi: 10.3322/caac.21834.
- GLOBOCAN. Statistics at a glance, 2022 Top 5 most frequent cancers Number of new <https://geo.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheet.pdf>.
- Shirley M., Dacomitinib: First Global Approval. *Drugs.* 2018. 78(18), 1947–1953, Doi: 10.1007/s40265-018-1028-x.
- Lau S.C.M., Batra U., Mok T.S.K., Loong H.H., Dacomitinib in the Management of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drugs*, 2019, 79(8), 823–831, Doi:10.1007/s40265-019-01115-y.
- Patel H.M., Pawara R., Surana S.J. *In Third Generation EGFR Inhibitors*, Elsevier Ltd. 2019. 1–24, doi: 10.1016/b978-0-08-102661-8.00001-9.
- Wang L., Li R., Song C., Chen Y., Long H., Yang L. Small-Molecule Anti-Cancer Drugs From 2016 to 2020: Synthesis and Clinical Application. *Nat Prod Commun.* 2021. 16(9), Doi:10.1177/1934578X211040326.
- Stephen A. F., Helen T. L., Jessica E. R., Kevin M. S., Karen E. S., et al., 4-phenylamino-quinazolin-6-yl-amides, 2006, US Patent US8623883B2.
- Xu X. N., Preparation method of dacomitinib, 2013, CN Patent CN103288758A.
- Lin K., Mo G., Synthesis method of EGFR (epidermal growth factor receptor) inhibitor dacomitinib, 2013, CN Patent CN103304492A.
- Ding K., Ding J., Chen C.G., Meiyu R.X., Xie H., Tu Z., et al., 2-aminopyrimidine compound and pharmaceutical composition and application thereof, 2021, CN Patent CN105601573B.
- Hong J., Xu X., Le X., Zhang Z., Quinazoline derivative, preparation method therefor, and pharmaceutical composition and application thereof, 2016, WO Patent WO2016023217A1.
- Zhang Q., Yang L., Quinazoline compound, preparation method therefor and application thereof. WO Patent WO2021209039A1, 2021.