

TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA PYRIDAZINE TỪ ACID LEVULINIC

Nguyễn Đăng Đạt và Đàm Minh Hoàng

Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Tóm tắt. Xuất phát từ acid levulinic nhóm tác giả tổng hợp được 14 hợp chất, trong đó có 9 hợp chất hydrazide thể I-IX chứa dị vòng pyridazine. Sử dụng các phương pháp phổ UV, IR, NMR và MS đã xác định cấu trúc của các hợp chất tổng hợp. Đã khảo sát ảnh hưởng của cấu trúc đến các tính chất phổ của chúng. Kết quả thử hoạt tính sinh học của hai chất (B) và (C) cho thấy chất (C) có khả năng kháng nấm mốc *Fusarium oxysporum* ở nồng độ 12,5 µg/mL.

Từ khóa: Pyridazine, arylidenehydrazide, tổng hợp dị vòng.

1. Mở đầu

Pyridazine và các dẫn xuất của nó là những hợp chất dị vòng chứa 2 nitrogen ở vị trí 1, 2 chiếm một vị trí quan trọng trong hoá học nói chung và hoá dược nói riêng. Các hợp chất này thường có khả năng diệt nấm, diệt khuẩn, diệt cỏ và khả năng chữa bệnh như bệnh ung thư, bệnh lao,...[1 - 4]. Chẳng hạn, dẫn xuất của acid pyridazine-3-carboxylic có khả năng kháng vi khuẩn Gram dương, Gram âm [5] và ức chế sự trao đổi chất ở người [6]. Dẫn xuất của acid pyridazine-4-carboxylic là chất kìm hãm sự phát triển vi khuẩn *Bacillus megaterium* [7]. Mặt khác, các hydrazide cũng thường có hoạt tính sinh học đáng chú ý như: kháng khuẩn, kháng nấm, kháng lao, dẫn dụ và diệt côn trùng. Các hydrazide còn là những hợp chất trung gian quan trọng, thường gặp trong các quá trình tổng hợp dị vòng 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole,... cũng như nhiều chuyển hoá hoá học khác [8].

Acid levulinic và một số sản phẩm chuyển hóa của nó có nhiều ứng dụng trong thực tiễn như: trong công nghệ sơn, trong nông nghiệp, trong y học, v.v.... Đã có nhiều công trình nghiên cứu về chuyển hoá và ứng dụng của acid levulinic và các sản phẩm chuyển hoá của acid này ở nhiều lĩnh vực khác nhau trong đời sống [1]. Tuy nhiên, hướng chuyển hóa acid levulinic thành các hợp chất là dẫn xuất của dị vòng pyridazine được đề cập rất ít trong các tài liệu tham khảo. Bài báo này trình bày các kết quả nghiên cứu mới của chúng tôi về việc tổng hợp các hydrazide chứa dị vòng pyridazine từ acid levulinic; nghiên cứu ảnh hưởng của cấu trúc đến tính chất phổ của các chất tổng hợp được; bước đầu thăm dò hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của một số chất tổng hợp được.

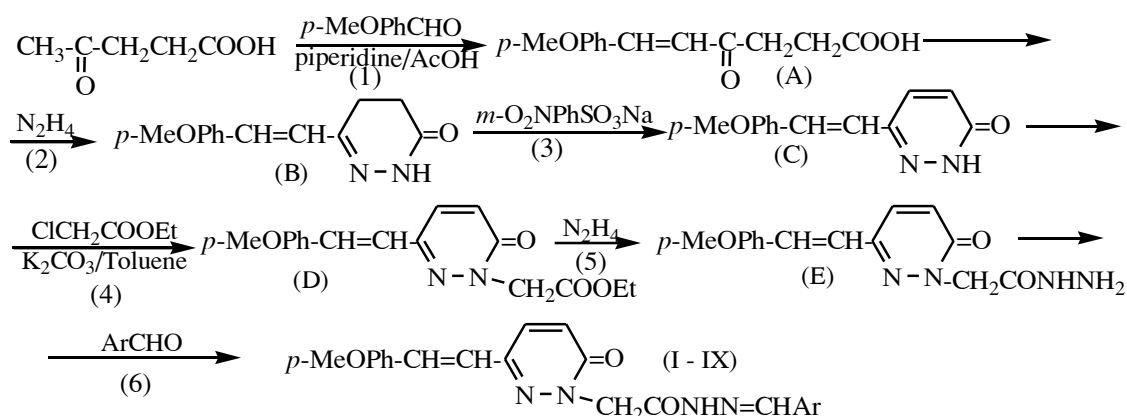
2. Nội dung nghiên cứu

2.1. Thực nghiệm

Chúng tôi thực hiện một chuỗi phản ứng theo sơ đồ sau:

Ngày nhận bài: 9/3/2020. Ngày sửa bài: 19/3/2019. Ngày nhận đăng: 26/3/2020.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Đăng Đạt. Địa chỉ e-mail: datnd@hnue.edu.vn



Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄.

(A): Acid 6-(4-methoxyphenyl)-4-oxohex-5-enoic; (B): 6-(4-methoxystyryl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one; (C): 6-(4-methoxystyryl)pyridazin-3(2H)-one; (D): ethyl 2-[3-(4-methoxystyryl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetate; (E): 2-[3-(4-methoxystyryl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetohydrazide; (I): N-benzylidene 2-[3-(4-methoxystyryl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetohydrazide.

Giai đoạn (1) thực hiện theo [6] và [7]; giai đoạn (2) thực hiện theo [8]; giai đoạn (3) thực hiện theo [1]; giai đoạn (4) và (5) thực hiện theo [5]. Xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ UV, IR, NMR và MS:

Hợp chất (A): Tinh thể dạng bột, màu trắng, t_{nc}° 139 °C, hiệu suất 60%; Phổ UV ($\lambda_{max}, nm/l\epsilon$): 318/4,5, 232/4,0; Phổ IR (cm⁻¹): 2750÷3200 (OH), 3045 (C_{sp2}-H), 2968÷2910 (C_{sp3}-H), 1717 và 1682 (C=O), 1640 và 1597 (C=C).

Hợp chất (B): Tinh thể hình khối, màu trắng, t_{nc}° 190 °C, hiệu suất 85%; Phổ UV ($\lambda_{max}, nm/l\epsilon$): 326/4,4, 227/3,8; Phổ IR (v, cm⁻¹): 3169 (NH), 3090÷3025 (C_{sp2}-H), 2925 (C_{sp3}-H), 1680 (C=O), 1600 và 1510 (C=C, C=N); Phổ ¹H-NMR (500MHz, δ ppm, CDCl₃): 8,72 (1H, s, NH), 6,76÷7,42 (H không no và thơm), 3,84 (3H, s, MeO), 2,55÷2,81 (2H, t, H no); Phổ ¹³C-NMR (125MHz, δ ppm, CDCl₃): 167,6 (C=O), 123,7÷159,9 (C không no và thơm), 55,36 (MeO), 20,7÷26,2 (C no); Phổ khối lượng (m/z, cường độ tương đối %): 230 (70, M⁺) 229(100) 201(6,4) 173(6,3) 159(19,6) 131(29) 115(52,2) 89(34,8) 215 (6,5) 187 (13,1) 144 (17,2) 128 (27,1) 102 (21,7) 77 (24,7).

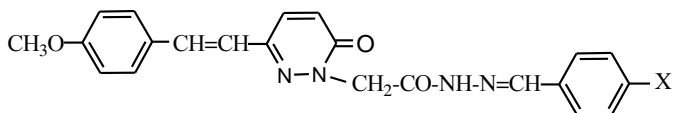
Hợp chất (C): Tinh thể hình kim, màu trắng, t_{nc}° 224 °C, hiệu suất 80%; Phổ UV ($\lambda_{max}, nm/l\epsilon$): 315/4,5, 303/4,4, 228/4,0; Phổ IR (v, cm⁻¹): 3210 (NH), 3095÷3045 (C_{sp2}-H), 1685 (C=O), 1610 và 1513 (C=C, C=N); Phổ ¹H-NMR (500MHz, δ ppm, CDCl₃): 10,63 (1H, s, NH), 6,79÷7,61 (H không no và thơm), 3,84 (3H, s, MeO); Phổ ¹³C-NMR (125MHz, δ ppm, CDCl₃): 160,6 (C=O), 121,35÷160,31 (C không no và thơm), 55,38 (MeO); Phổ khối lượng (m/z, cường độ tương đối %): 228 (90, M⁺), 227 (100) 184(14,2) 77(10,3) 51 (10,3) 213 (12,1) 185 (22,4) 157 (2,1) 128 (42,2) 115 (12,0) 102 (15,5) 89 (8,6) 63 (13,8).

Hợp chất (D): Tinh thể hình vảy, màu trắng, t_{nc}° 123 °C, hiệu suất 65%; Phổ IR (v, cm⁻¹): 3045÷3010 (C_{sp2}-H), 2970÷2938 (C_{sp3}-H), 1755 và 1675 (C=O), 1620 và 1594 (C=C, C=N); Phổ ¹H-NMR (500MHz, δ ppm, CDCl₃): 6,84÷7,59 (H không no và thơm), 4,89 (2H, s, -CH₂CO-), 4,25 (q, 2H, -CH₂CH₃), 3,84 (3H, s, MeO), 1,29 (t, 3H, -CH₂CH₃).

Hợp chất (E): Tinh thể hình kim, màu trắng, t_{nc}° 224 °C, hiệu suất 70%; Phổ IR (ν , cm^{-1}): 3320÷3282 (NHNH₂), 3108÷3038 (Csp²-H), 2918÷2910 (Csp³-H), 1670 và 1651 (C=O), 1584 và 1540 (C=C, C=N).

Giai đoạn (6) được thực hiện theo phương pháp [9] như sau:

Bảng 1. Dữ kiện về điều chế và tính chất của một số hợp chất chứa vòng pyridazine



Kí hiệu	X	t_{nc}° (°C)	HS (%)	Dạng bề ngoài	Dung môi KT
I	H	242	69	Dạng bột, màu trắng	DMF:H ₂ O
II	4-CH ₃	254	68	Dạng bột, màu trắng	DMF:H ₂ O
II	4-CH ₃ O	209	71	Dạng bột, màu trắng	DMF:H ₂ O
IV	4-HO	261	72	Dạng bột, màu trắng	DMF:H ₂ O
V	4-Me ₂ N	223	69	Dạng bột, màu vàng	DMF
VI	4-O ₂ N	295	72	Dạng bột, màu vàng	DMF
VII	4-F	226	73	Dạng bột, vàng nhạt	DMF
VIII	4-Cl	244	68	Dạng bột, vàng nhạt	DMF
IX	4-Br	245	69	Dạng bột, màu vàng	DMF

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm hydrazide và aldehyde thơm (tỉ lệ mol 1:1) trong dung môi ethanol khoảng 6-8 giờ. Để nguội, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong các dung môi thích hợp tới khi đạt nhiệt độ nóng chảy ổn định (xem Bảng 1).

Phổ UV, IR, NMR và MS được đo tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

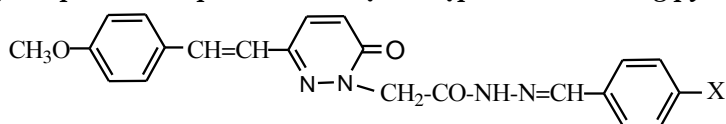
2.2. Kết quả và thảo luận

Chúng tôi đã tổng hợp được 14 hợp chất, trong đó có 5 hợp chất đã biết (các hợp chất A-E) [10] và 9 hợp chất hydrazide thế chứa vòng pyridazine (các chất từ I đến IX). Kết quả tra cứu các tạp chí khoa học chuyên ngành, Chemical abstracts và Scifinder đến ngày 10/3/2020 cho thấy 9 hợp chất I-IX đều là những hợp chất hữu cơ mới, chưa có trong các tài liệu tham khảo.

Các sản phẩm hydrazide thế chứa vòng pyridazine (I-IX) thu được đều là những tinh thể dạng bột màu trắng, vàng hoặc vàng nhạt và có nhiệt độ nóng chảy tương đối cao (209 - 295 °C). Một số dữ kiện về điều chế và tính chất của các hợp chất này được trình bày trong Bảng 1. Để xác định cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được, chúng tôi dùng các phương pháp phổ UV, IR, NMR và MS.

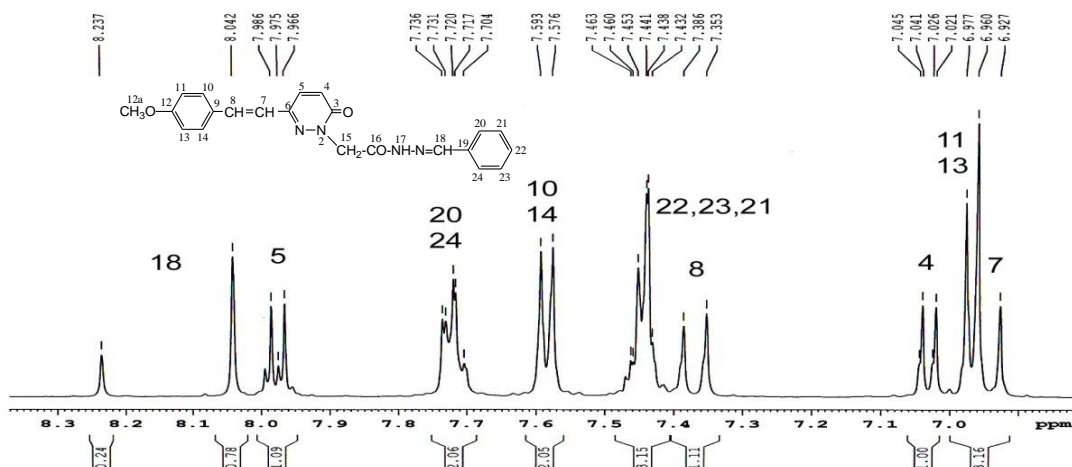
Trên phổ tử ngoại của các hydrazide thế thường có bốn cực đại hấp thụ, hai cực đại hấp thụ sóng dài $\lambda_{max} = 291 - 318$ nm và hai cực đại hấp thụ sóng ngắn $\lambda_{max} = 200 - 220$ nm. Các cực đại này thường có hệ số hấp thụ phân tử tương đối lớn đặc trưng cho sự chuyển mức $\pi-\pi^*$ của chromophore dài nhất trong phân tử. Sở dĩ như vậy là do các hydrazide thế có hai hệ liên hợp độc lập với nhau trong phân tử. Bản chất nhóm thế ở hợp phần *n*-thế có ảnh hưởng rõ rệt đến cực đại sóng dài, các nhóm thế đẩy electron ($\sigma < 0$) gây hiệu ứng bathochrome và các nhóm hút electron ($\sigma > 0$) gây hiệu ứng ngược lại trừ nhóm *p*-no₂ (xem Bảng 2).

Bảng 2. Dữ kiện về phổ UV và phổ IR của một số hợp chất chứa vòng pyridazine



Kí hiệu	X	Phổ UV, λ_{\max} (nm)		Phổ IR, ν (cm^{-1})				
		λ_1	λ_2	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N, C=C}}$	$\nu_{\text{CH thơm}}$	$\nu_{\text{CH no}}$
I	H	204	291, 301	3182	1673	1587, 1513	3090, 3053	2960, 2838
II	4-CH ₃	205	294, 305	3204	1672	1600, 1590	3089, 3030	2924, 2845
II	4-CH ₃ O	200, 219	293, 306	3189	1681, 1655	1600, 1581	3096, 3060	2953, 2845
IV	4-HO	203, 220	300, 308	3204	1668, 1655	1610, 1581	3090, 3046	2938, 2809
V	4-Me ₂ N	-	-	3184	1679, 1653	1600, 1582	3091, 3040	2955, 2834
VI	4-O ₂ N	207, 213	305, 318	3199	1703, 1650	1605, 1582	3120, 3090	2941, 2841
VII	4-F	204, 215	285, 292	3208	1683, 1650	1583, 1510	3107, 3085	2985, 2851
VIII	4-Cl	204, 216	285, 291	3199	1686, 1664	1588, 1511	3120, 3090	2962, 2841
IX	4-Br	200, 212	288, 297	3199	1692, 1668	1620, 1587	3113, 3085	2970, 2841

Các tần số dao động hóa trị đặc trưng cho các nhóm nguyên tử và liên kết chính trong phân tử hydrazide đều xuất hiện trên phổ hồng ngoại (xem Bảng 2). Phần lớn các pic này tập trung ở vùng 700 - 1700 cm^{-1} và vùng 2800 - 3208 cm^{-1} . Đây là các vùng ứng với dao động hóa trị và dao động biến dạng của các liên kết C=O, C=N, C-H, ... Trong vùng 1653 - 1683 cm^{-1} có hai pic với cường độ hấp thụ mạnh, chúng tôi cho rằng đó là những tần số đặc trưng cho dao động hóa trị của hai nhóm C=O trong phân tử hydrazide thế. Bản chất nhóm thế ở vị trí số 4 của hợp phần N-thế cũng có ảnh hưởng đến tần số dao động hóa trị của các liên kết chính trong phân tử hydrazide thế. Tuy nhiên sự ảnh hưởng là không lớn và không theo quy luật rõ ràng.



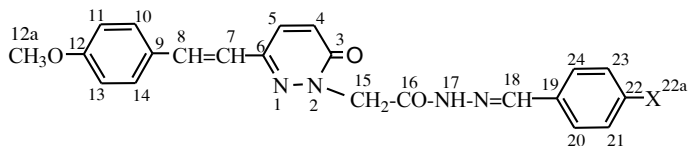
Hình 1. Một phần phổ ¹H-NMR của hợp chất (I)

Trên phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR thấy xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho các nguyên tử hydrogen và carbon trong phân tử hydrazide thế (xem Hình 1). Tuy nhiên, do số lượng các proton và carbon lớn, độ chuyên dịch hóa học lại tương đương nhau nên việc quy kết khá phức tạp. Tuy vậy, việc phối hợp các phương pháp phổ và nhất là kết quả phân tích phổ

2D NMR đã giúp chúng tôi quy kết được các tín hiệu cộng hưởng trên phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của các hydrazide thế (xem Bảng 3 và Bảng 4). Chẳng hạn proton nhóm $-\text{CO-NH-}$ cho tín hiệu ở 11,41-12,05 ppm (singlet, 1H), tín hiệu cộng hưởng ở 7,9-8,4 ppm (singlet, 1H) là của nhóm $-\text{CH=N-}$, nhóm $-\text{CH}_2\text{CO-}$ cho tín hiệu ở 5,17-5,22 ppm (singlet, 2H).

Bản chất nhóm thế ở hợp phần *N*-thế có ảnh hưởng rõ rệt đến độ chuyển dịch hóa học của các proton này, nhóm đẩy electron làm tín hiệu cộng hưởng chuyển dịch về phía trường mạnh và ngược lại. Ngoài ra còn có các tín hiệu cộng hưởng của các proton ở vòng thơm, dị vòng pyridazine, nhóm vinylene (xem Bảng 3)

Bảng 3. Dữ kiện về phổ $^1\text{H-NMR}$ của một số hợp chất chứa vòng pyridazine



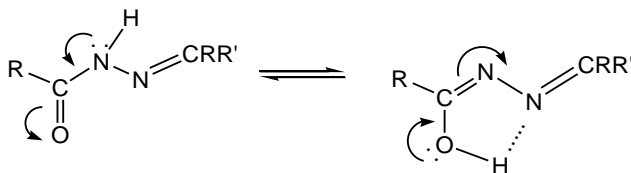
3a. Tín hiệu $^1\text{H-NMR}$ của nhóm 6-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl] và dị vòng pyridazine

Kí hiệu	X	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)						
		H ⁴	H ⁵	H ⁷	H ⁸	H ^{10,14}	H ^{11,13}	H ^{12a}
I	H	7,04 (d, 10,0, 1H)	7,97 (d, 10,0, 1H)	6,94 (d, 16,5, 1H)	7,36 (d, 16,5, 1H)	6,96 (d, 9,0, 2H)	7,58 (d, 9,0, 2H)	3,79 (s, 3H)
II	4-CH ₃	7,02 (d, 9,8, 1H)	7,97 (d, 9,8, 1H)	6,94 (d, 16,5, 1H)	7,36 (d, 16,5, 1H)	6,96 (d, 8,8, 2H)	7,58 (d, 8,8, 2H)	3,78 (s, 3H)
V	4-Me ₂ N	7,03 (d, 9,7, 1H)	7,96 (d, 9,7, 1H)	6,94 (d, 16,4, 1H)	7,36 (d, 16,4, 1H)	6,96 (d, 8,9, 2H)	7,58 (d, 8,9, 2H)	3,78 (s, 3H)
VI	4-O ₂ N	7,04 (d, 9,9, 1H)	7,98 (d, 9,5, 1H)	6,94 (d, 16,3, 1H)	7,38 (d, 16,3, 1H)	6,97 (d, 8,7, 2H)	7,58 (d, 8,7, 2H)	3,79 (s, 3H)

3b. Tín hiệu $^1\text{H-NMR}$ của hợp phần *N*-arylideneacetohydrazide

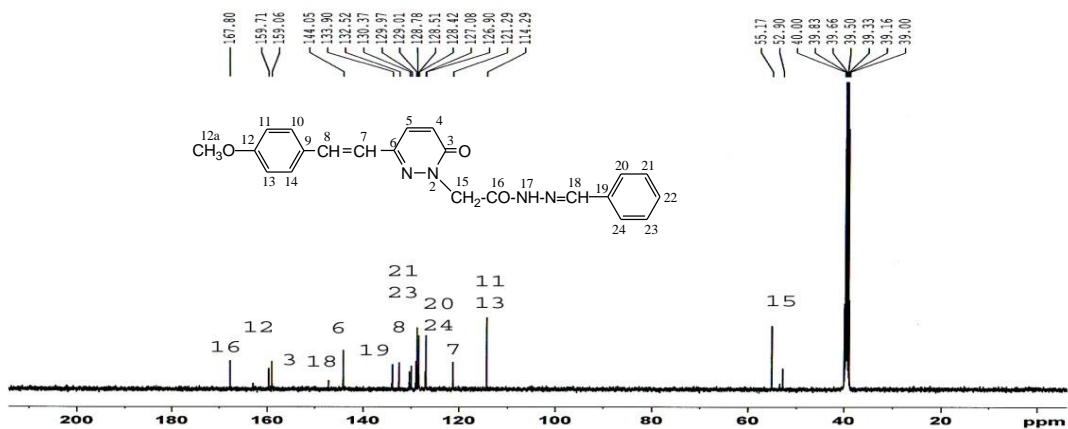
Kí hiệu	X	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)					
		H ¹⁵	H ¹⁷	H ¹⁸	H ^{20,24}	H ^{23,21}	H ^{22a}
I	H	5,22 (s, 2H)	11,72 (s, 1H)	8,04 (s, 1H)	7,72 (m, 2H)	7,44 (m, 3H)	
II	4-CH ₃	5,21 (s, 2H)	11,65 (s, 1H)	8,00 (s, 1H)	7,61 (d, 8,9, 2H)	7,26 (d, 9,0, 2H)	2,34 (s, 3H)
V	4-Me ₂ N	5,17 (s, 2H)	11,41 (s, 1H)	7,90 (s, 1H)	7,52 (d, 9,0, 2H)	6,73 (d, 9,1, 2H)	2,96 (s, 6H)
VI	4-O ₂ N	5,27 (s, 2H)	12,05 (s, 1H)	8,14 (s, 1H)	8,00 (d, 8,8, 2H)	8,28 (d, 8,7, 2H)	-

Đáng chú ý là các tín hiệu cộng hưởng thường bị tách thành hai bộ tín hiệu (xem Hình 1), chúng tôi cho rằng hai bộ tín hiệu tương ứng với hai đồng phân sinh ra do sự hỗ biến "keto - enol".



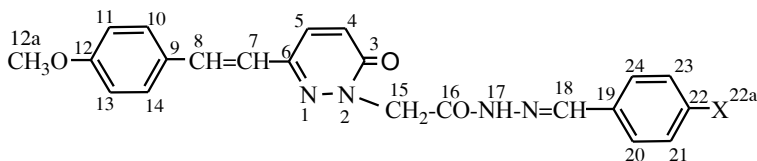
Tổng hợp và nghiên cứu một số dẫn xuất của pyridazine từ acid levulinic

Khảo sát phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của các hydrazone thể cho thấy ở vùng trường yếu 159,06 - 168,25 ppm có hai tín hiệu cộng hưởng. Đây chính là tín hiệu đặc trưng cho hai nguyên tử carbon nhóm $\text{C}=\text{O}$ bao gồm C^3 và C^{16} (xem Hình 2). Phân tích phổ 2D NMR cho kết quả nguyên tử carbon C^{16} cộng hưởng ở trường yếu hơn (167,17 - 168,25 ppm), nguyên tử carbon C^3 cộng hưởng ở trường mạnh hơn (159,05 - 159,09 ppm), xem Hình 3 và Hình 4.



Hình 2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất (I)

Bảng 4. Dữ kiện về phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của một số hợp chất chứa vòng pyridazine



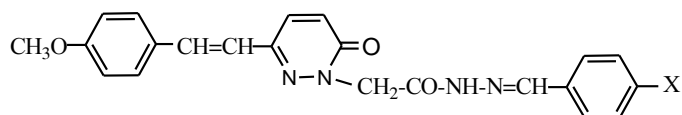
4a. Tín hiệu $^{13}\text{C-NMR}$ của nhóm 6-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl] và dị vòng pyridazine

Kí hiệu	X	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)										
		C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	$\text{C}^{10,14}$	$\text{C}^{11,13}$	C^{12}	C^{12a}
I	H	159,06	129,01	130,37	144,05	121,29	132,52	128,51	128,42	114,29	159,71	55,71
II	4- CH_3	159,08	129,03	130,38	144,05	121,31	132,53	128,54	128,44	114,31	159,73	55,19
V	4- Me_2N	159,09	129,00	130,31	143,98	121,27	132,45	128,54	128,51	114,30	159,71	55,18
VI	4- O_2N	159,05	129,04	130,46	144,15	121,24	132,63	128,49	128,45	114,31	159,73	55,19

4b. Tín hiệu $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp phân N-arylideneacetohydrazone

Kí hiệu	X	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)							
		C^{15}	C^{16}	C^{18}	C^{19}	$\text{C}^{20,24}$	C^{22}	$\text{C}^{23,21}$	C^{22a}
I	H	52,90	167,80	147,10	133,9	126,90	129,97	128,78	-
II	4- CH_3	52,91	167,70	147,20	133,81	129,41	131,23	126,89	21,0
V	4- Me_2N	52,92	167,17	147,91	143,39	128,19	151,42	111,23	35,75
VI	4- O_2N	52,92	168,25	147,79	133,81	123,97	141,75	127,90	-

Bảng 5. Dữ kiện về phổ MS của một số hợp chất chứa vòng pyridazine



X	M ⁺	Một số ion mảnh m/z (cường độ tương đối, %)
H	388	285(8) 269(100) 241(84) 212(25) 182(10) 103(10) 77(12) 227(30) 228(12) 198(11) 170(9)
4-CH ₃	402	285(7) 269(70) 241(100) 212(45) 182(30) 103(25) 77(60) 227(23) 228(11) 198(18) 170(25)
4-(CH ₃) ₂ N	431	285(20) 269(43) 241(45) 212(24) 182(6) 103(8) 77(10) 227(22) 228(15) 198(7) 170(8)
4-O ₂ N	433	285(7) 269(80) 241(100) 212(35) 182(13) 103(10) 77(12) 227(30) 228(9) 198(12) 170(13)

Chúng tôi đã thăm dò hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của 2 hợp chất B và C. Các chủng vi sinh vật kiểm định bao gồm: *Escherichia coli* (EC), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Bacillus subtilis* (BS), *Staphylococcus aureus* (SA), *Aspergillus niger* (AN), *Fusarium oxysporum* (FO), *Candida albicans* (CA) và *Saccharomyces cerevisiae* (SC). Trong đó, EC và PA là các vi khuẩn Gram âm, BS và SA là các vi khuẩn Gram dương, AN và FO là các nấm mốc, còn CA và SC là nấm men. Kết quả thử hoạt tính sinh học của các hợp chất khảo sát được trình bày ở Bảng 6. Đáng chú ý là hợp chất C ức chế khá mạnh với nấm mốc *Fusarium oxysporum* với giá trị MIC = 12,5 µg/mL.

Bảng 6. Kết quả thử hoạt tính kháng sinh của 2 hợp chất B và C

Hợp chất	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (µg/mL)							
	Vi khuẩn Gr(-)		Vi khuẩn Gr(+)		Nấm mốc		Nấm men	
	E.C	P.A	B.S	S.A	A.N	F.O	S.C	C.A
B	(-)	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
C	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	12,5	50	25

3. Kết luận

Từ acid levulinic nhóm tác giả đã tổng hợp được 14 hợp chất trong đó có 9 hợp chất (I-IX) là những hydrazide thế chứa vòng pyridazine chưa tìm thấy trong các tài liệu tham khảo. Đã xác định cấu tạo của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC và MS. Đã khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của 2 hợp chất B và C. Kết quả cho thấy hợp chất B có hoạt tính kháng khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 50 µg/mL) và hợp chất C có hoạt tính kháng nấm *Fusarium oxysporum* ở nồng độ ức chế tối thiểu 12,5 µg/mL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Timokhin B.V., Bransky V.A, 1999. Levulinic acid in organic synthesis. *Russian Chemical Reviews*, 68, pp. 73-80.

- [2] Shrikrishna D. Tupare, Satish A. Dake, Santosh V. Nalage, Sidhanath V. Bhosale, Rajita D. Ingle, Rajendra P. Pawar, 2012. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 6-(3-(4,5-Dihydro-1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)phenylamino) Pyridazin-3(2H)-one Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry*, Vol. 2 No. 4, Article ID: 25891, 6 pages.
- [3] Heba Abdelrasheed Allam, Amr A Kamel & Riham F George, 2019. Synthesis and vasodilator activity of some pyridazin-3(2H)-one based compounds. *Future Medicinal Chemistry*, Vol. 12, No. 1, pp. 37-50.
- [4] Najat Bouchmaa, Mounir Tilaoui, Abdessalam Jaafari, My. Ali Oukerrou, M'hammed Ansar & Abdelmajid Zyad, 2018. In Vitro Antitumor Activity of Newly Synthesized Pyridazin-3(2H)-One Derivatives via Apoptosis Induction. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 51, pp. 893-901.
- [5] Nagawade RR, Khanna VV, Bhagwat SS, Shinde DB, 2005. Synthesis of new series of 1-Aryl-1,4-dihydro-4-oxo-6-methyl pyridazine-3-carboxylic acid as potential antibacterial agents. *Eur J Med Chem.*, Volume 40, Issue 12, pp. 1325-1330.
- [6] Jianmin Fu, Coquitlam, Serguei, Sviridov, Miyazaki, Chowdhury, Scarborough, Vishnumurthy Kodumuru, Burnaby, Nov. 9, 2010. *Pyridazine derivatives for inhibiting human stearyl-CoA-desaturase*. US 7,829,712 B2.
- [7] Ahmed S.N. Al-Kamali, Ahmed A. Al-Hazmi, Mohammed H.M. Alhousami, Mokhtar A. Al-Masany, 2014. Synthesis and antibacterial activity of some novel thieno[2,3-c]pyridazines using 3-amino-5-phenyl-2-ethoxycarbonylthieno[2,3-c]pyridazine as a starting material. *Arabian Journal of Chemistry*, Vol. 7, pp. 775-780.
- [8] Nguyễn Đăng Đạt, Đặng Viết Hậu, 2014. Tổng hợp và nghiên cứu một số dẫn xuất của [5-(3-metyl-6-oxopiridazin-1-ylmetyl)-4-phenyl]-1,2,4-triazole-3thiol. *Tạp chí Hóa học và Ứng dụng*, Số 6, tr. 45-48.
- [9] Nattermann A, 1985. Substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2)-pyridazinones and process for producing the same. *Eur. Pat. Appl.* Ep 0150463, A1.
- [10] Nguyễn Đăng Đạt, Bùi Thị Thanh Huyền, 2020. Tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc một số dẫn xuất của 6-(4-methoxystyryl)pyridazin-3(2H)-one. *Tạp chí Hóa học và Ứng dụng*, Số 2, tr. 1-5.
- [11] Tran Quoc Son, Nguyen Dang Dat, Doan Duc Thinh, 2003. *Synthesis and study of some derivatives of pyridazine*. Proceeding of 8th Eurasia Conference on Chemical Sciences. October, Hanoi, Vietnam, pp. 49-56.
- [12] Trần Quốc Sơn, Nguyễn Đăng Đạt, 2004. Tổng hợp và cấu trúc một số 6-(2-arylviny)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on. *Tạp chí Hóa học*, T.42 (3), tr. 325-328.
- [13] Le Van Co, Nguyen Dang Dat and Nguyen Huu Dinh, 2012. Synthesis of several aromatic aldazines. *Journal of Science of HNUE*, Hanoi National University of Education. No. 8, pp.16-21.

ABSTRACT

Synthesis and study of some derivatives of pyridazine from levulinic acid

Nguyen Dang Dat and Dam Minh Hoang

Faculty of Chemistry, Hanoi National University of Education

14 Compounds, 9 of them are containing heterocyclic pyridazine, have been synthesized by using levulinic acid as the starting material. Their structures have been identified by UV, IR, NMR and mass spectral methods. The correlation between spectral properties and their structures was discussed. Compound C exhibited anti-fungal activity towards *Fusarium oxysporum* at MIC of 12.5 µg/mL.

Keywords: Pyridazine, arylidenehydrazide, heterocyclic synthetic.