

TỔNG HỢP, NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC VÀ TÍNH CHẤT CỦA MỘT SỐ N-ARYLIDEN[6-(2-HETARYLVINYL)-3-OXO- -PIRIDAZIN-2-YL]AXETOHIDRAZIT

Đến Tòa soạn 13-02-2007

TRẦN QUỐC SƠN¹, NGUYỄN ĐĂNG ĐẠT¹, ĐÀM XUÂN THẮNG²

¹Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

²Trường Đại học Tây Bắc

SUMMARY

Twenty two *N*-arylidenehydrazides of [6-(2-hetarylvinyl)-3-oxopyridazine-2-yl] acetic acid have been synthesized starting from levulinic acid. Their structures have been confirmed by UV, IR, NMR and mass spectra. The spectral properties and the biological activity were investigated. Some of the tested compounds exhibit fungicidal and bactericidal activity at 25 µg/ml.

I - MỞ ĐẦU

Hidrazit *N*-thế, đặc biệt là các hidrazit *N*-thế chứa dị vòng là những hợp chất chiếm một vị trí quan trọng trong hóa học nói chung và hóa dược nói riêng; đa số chúng có hoạt tính sinh học cao, như kháng khuẩn, kháng nấm [1 - 3]. Trong công trình [4] chúng tôi đã khảo sát hidrazit *N*-thế của axit {6-[2-(4-metoxiphenyl)vinyl]-piridazin-2-yl} axetic. Mới đây, trong công trình [5] chúng tôi đã đề cập đến một số dẫn xuất của 6-(2-hetarylvinyl)piridazin-3(2H)-on, este, hidrazit của axit [6-(2-hetarylvinyl)-3-oxopiridazin-2-yl]axetic. Vì vậy, với mục đích tìm ra các hợp chất mới, phân tích cấu trúc và thăm dò hoạt tính sinh học, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp và nghiên cứu một số hidrazit *N*-thế của axit [6-(2-hetarylvinyl)-3-oxopiridazin-2-yl]axetic với hetaryl là 2-furyl và 2-thienyl, xuất phát từ axit levulinic.

II - THỰC NGHIỆM

Từ axit levulinic áp dụng các phương pháp theo [5] đã tổng hợp lần lượt các axit 6-(2-hetarylvinyl)-4-oxohex-5-enoic, các 6-(2-

hetarylvinyl)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on và 6-(2-hetarylvinyl)piridazin-3(2H)-on, các este và hidrazit của axit [6-(2-hetarylvinyl)-3-oxopiridazin-2-yl]axetic, trong đó hetaryl là 2-furyl và 2-thienyl.

Cho các hidrazit đó ngưng tụ với một dãy andehit thơm theo phương pháp chung như sau: Đun hồi lưu hỗn hợp với số mol bằng nhau gồm hidrazit và andehit thơm trong dung môi etanol khoảng 3 - 6 giờ. Để nguội, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong các dung môi thích hợp tới khi nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Phổ UV, IR, NMR và MS được đo tại Viện Hóa học; hoạt tính sinh học được thử nghiệm tại Viện Hóa học Các hợp chất tự nhiên, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

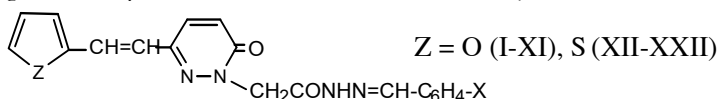
Các sản phẩm hidrazit *N*-thế thu được đều là những chất rắn màu trắng, vàng hoặc vàng nhạt và có nhiệt độ nóng chảy tương đối cao (198 - 244°C). Một số dữ kiện về điều chế và tính chất của các hợp chất này được trình bày trong bảng 1. Để xác định cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được, chúng tôi dùng các phương pháp phổ UV,

IR, NMR và MS.

Trên phổ tử ngoại của các hidrazit *N*-thế mới tổng hợp được có cực đại hấp thụ mạnh ứng với bước chuyển electron $\pi \rightarrow \pi^*$ đặc trưng cho hệ liên hợp dài nhất trong phân tử. Cực đại này biến đổi khá rõ khi thay đổi nhóm thế ở nhân benzen của hợp phần cacbonyl thơm, các nhóm đẩy electron ($\sigma < 0$) như OCH_3 , OH , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ làm chuyển

dịch cực đại hấp thụ về phía sóng dài hơn ($\Delta\lambda = 8 - 47 \text{ nm}$). Chẳng hạn $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ nm}$ (I); $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$ (II); $\lambda_{\text{max}} = 308 \text{ nm}$ (III); $\lambda_{\text{max}} = 313 \text{ nm}$ (V); $\lambda_{\text{max}} = 341 \text{ nm}$ (VI); $\lambda_{\text{max}} = 323 \text{ nm}$ (IX). Đáng chú ý là hidrazit thế chứa nhóm *p*- NO_2 lại hấp thụ ở bước sóng dài $\lambda = 323 \text{ nm}$, điều này có lẽ do nhóm NO_2 ở vị trí *para* hút electron mạnh gây nên sự liên hợp ngược chiều.

Bảng 1: Dữ kiện về điều chế và tính chất của một số hidrazit *N*-thế



X	Hợp chất	Dạng bề ngoài	$t_{\text{nc}}^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	HS, %	Hợp chất	Dạng bề ngoài	$t_{\text{nc}}^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	HS, %
H	I	Màu trắng	198	53	XII	Màu trắng	210	66
4- CH_3	II	Vàng nhạt	210	68	XIII	Màu trắng	236	78
4- CH_3O	III	Màu vàng	238	73	XIV	Vàng nhạt	215	83
3- CH_3O	IV	Màu trắng	200	67	XV	Màu trắng	229	89
4-HO	V	Màu trắng	217	71	XVI	Vàng nhạt	239	93
4- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$	VI	Màu vàng	223	89	XVII	Màu vàng	220	87
4-Cl	VII	Màu vàng	231	48	XVIII	Màu vàng	244	73
4-Br	VIII	Vàng nhạt	219	83	XIX	Màu vàng	218	81
4- O_2N	IX	Vàng nhạt	213	75	XX	Màu vàng	233	90
3- O_2N	X	Màu vàng	239	69	XXI	Vàng nhạt	242	69
2- O_2N	XI	Màu vàng	226	77	XXII	Màu vàng	221	75

Phổ đồ hồng ngoại của các hidrazit *N*-thế có khá nhiều pic hấp thụ tập trung trong vùng ứng với dao động hóa trị của các liên kết $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ thơm, $\text{N}-\text{H}$, $\text{C}-\text{H}$, dự kiến có trong phân tử các hidrazit (xem bảng 2). Trong vùng $3167 - 3256 \text{ cm}^{-1}$ xuất hiện pic hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết $-\text{CO}-\text{NH}-$. Các cực đại hấp thụ trên phổ đồ trong vùng $3034 - 3118 \text{ cm}^{-1}$ ứng với liên kết $\text{C}-\text{H}$ thơm, $\text{C}-\text{H}$ dị vòng thơm và $\text{C}-\text{H}$ không no. Các liên kết $\text{C}-\text{H}$ no được xác nhận bởi các cực đại hấp thụ ở vùng $2798 - 2974 \text{ cm}^{-1}$. Trên phổ đồ hồng ngoại còn thấy xuất hiện hai pic với cường độ hấp thụ mạnh ở vùng $1645 - 1695 \text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động hóa trị của hai nhóm $\text{C}=\text{O}$ trong phân tử hidrazit *N*-thế. Ngoài ra các tần số dao động

hóa trị của các liên kết $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ thơm, $\text{C}=\text{C}$ không no và nhóm thế cũng đều xuất hiện trên phổ đồ ở những vùng tương ứng. Bản chất nhóm thế ở hợp phần aryliden có ảnh hưởng đến tần số dao động hóa trị của các liên kết, tuy nhiên sự ảnh hưởng không lớn và không theo quy luật rõ ràng.

Trên phổ NMR thấy xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho các nguyên tử hydro và cacbon trong phân tử hidrazit *N*-thế (xem bảng 3). Chẳng hạn proton nhóm $-\text{CO}-\text{NH}-$ cho tín hiệu ở $11,40 - 11,99 \text{ ppm}$; các proton của dị vòng hetaryl xuất hiện ở vùng $6,56 - 7,75 \text{ ppm}$; dị vòng piridazin ở vùng $7,01 - 7,96 \text{ ppm}$; tín hiệu cộng hưởng trong vùng $6,75 - 7,91 \text{ ppm}$ với hằng số tương tác spin-spin $J = 16,5 \text{ Hz}$

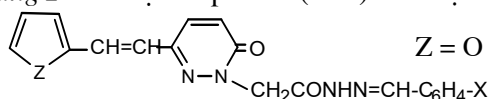
là của nhóm vinylen, hằng số tương tác spin-spin lớn chứng tỏ các hợp chất được khảo sát tồn tại ở dạng *trans*.

Nguyên tử cacbon thơm và dị vòng thơm cho tín hiệu cộng hưởng ở 111,7 - 160,1 ppm; tín hiệu ở trường yếu 159,0 - 168,5 ppm là của các nhóm C=O; nguyên tử cacbon no ở vùng

52,9 - 53,1 ppm,... Ngoài ra, các nhóm thế có proton và cacbon cũng cho tín hiệu cộng hưởng trên phổ đồ.

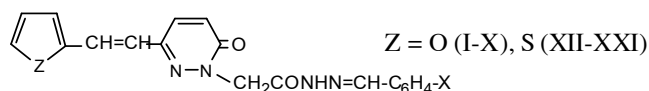
Vấn đề phân tích chi tiết phổ cộng hưởng từ hạt nhân của các hợp chất trên dựa trên phổ 2D-NMR sẽ được đề cập đến trong thông báo sau.

Bảng 2: Dữ kiện về phổ IR (cm^{-1}) của một số hidrazit *N*-thế



Hợp chất	X	ν_{N-H}	$\nu_{C_{sp^2}-H}$	$\nu_{C_{sp^3}-H}$	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}, \nu_{C=C}$
I	H	3186	3093 -	2960 2851 2929	1682 1657	1615 1589
II	4-CH ₃	3189	3090 3060	2960 2917 2852	1686 1656	1587 1504
III	4-CH ₃ O	3189	3096 3060	2838 2924 2974	1677 1660	1607 1584
IV	3-CH ₃ O	3191	3095 3063	2960 2927 2848	1694 1661	1595 -
V	4-HO	3189	3089 3035	2960 2924 2852	1681 1647	1604 1575
VI	4-(CH ₃) ₂ N	3199	3105 3050	2962 2848 2798	1683 1665	1600 1527
VII	4-Cl	3249	3084 -	2962 2919 2855	1684 1667	1591 -
VIII	4-Br	3256	3077 3041	2960 2919 2855	1683 1668	1592 1561
IX	4-O ₂ N	3213	3120 3085	2890 2962 2862	1698 1656	1584 1525
X	3-O ₂ N	3241	3084 3041	2960 2927 2855	1687 1658	1587 1561
XI	2-O ₂ N	3220	3070 -	- 2927 2840	1692 1654	1589 1515
XII	H	3199	3041 -	2950 2919 2848	1695 1656	1610 1585
XIII	4-CH ₃	3199	3050 3084	2970 2915 2869	1686 1659	1585 1501
XIV	4-CH ₃ O	3199	3048 -	2955 2927 2834	1692 1667	1605 1552
XV	3-CH ₃ O	3197	3083 -	2965 2931 2852	1694 1662	1610 1591
XVI	4-HO	3204	3118 3090	2967 2910 -	1680 1645	1607 1577
XVII	4-(CH ₃) ₂ N	3206	3034 -	2927 2848 2805	1689 1658	1594 1523
XVIII	4-Cl	3261	3075 3046	2960 2917 2867	1677 1669	1625 1592
XIX	4-Br	3247	3082 3046	2960 2931 -	1686 1669	1622 1586
XX	4-O ₂ N	3167	3068 -	2955 2924 2859	1695 1663	1623 1583
XXI	3-O ₂ N	3215	3065 3050	2950 2922 2858	1691 1660	1615 1589
XXII	2-O ₂ N	3182	3067 3017	- 2931 2852	1673 -	1585 1526

Bảng 3: Dữ kiện về phổ NMR của một số hidrazit N-thế



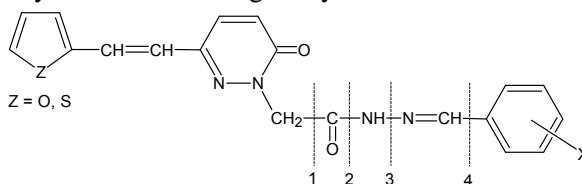
Hợp chất	X	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)				
		Nhóm hetaryl	Nhóm vinylen	Vòng piridazin	-CH ₂ CO-NH-	Nhóm aryliden
<i>Phổ ¹H-NMR</i>						
I	H	6,58-7,74	6,81-7,29	7,02-7,95	5,22; 11,71	7,44-7,74
III	4-CH ₃ O	6,58-7,75	6,80-7,28	7,01-7,94	5,19; 11,57	7,00-7,56
VI	4-(CH ₃) ₂ N	6,58-7,75	6,81-7,28	7,02-7,94	5,16; 11,40	6,75-7,50
VII	4-Cl	6,56-7,75	6,80-7,29	7,02-7,95	5,22; 11,75	7,50-7,75
X	3-O ₂ N	6,58-7,75	6,80-7,28	7,02-7,95	5,26; 11,93	7,50-7,75
XII	H	7,10-7,56	6,78-7,61	7,03-7,96	5,22; 11,71	7,72-8,19
XVI	4-HO	7,08-7,54	6,75-7,91	7,00-7,93	5,16; 11,49	6,80-7,53
XXI	3-O ₂ N	7,10-7,56	6,80-7,63	7,03-7,96	5,22; 11,71	7,74-8,25
<i>Phổ ¹³C-NMR</i>						
I	H	111,3-151,7	120,5-121,4	129,0-159,0	53,0; 167,7	126,9-133,9
III	4-CH ₃ O	111,3-151,7	120,5-121,4	129,0-159,0	53,0; 167,4	114,3-160,1
VI	4-(CH ₃) ₂ N	111,3-151,7	120,5-121,4	129,0-159,0	53,1; 167,1	111,7-151,4
X	3-O ₂ N	111,3-151,7	120,6-121,1	129,0-159,0	53,1; 168,0	124,2-141,9
XII	H	128,2-140,9	122,6-126,0	129,1-159,0	53,0; 167,7	126,9-133,9
XVI	4-HO	128,2-141,0	122,6-126,0	129,1-159,0	52,9; 167,4	115,6-144,3
XXI	3-O ₂ N	128,3-140,9	122,6-126,1	129,1-159,0	53,0; 168,5	121,2-141,8

Các pic ion phân tử tìm thấy trên phổ đồ khối lượng của các hidrazit N-thế phù hợp với công thức phân tử dự kiến và tuân theo quy tắc “nito”.

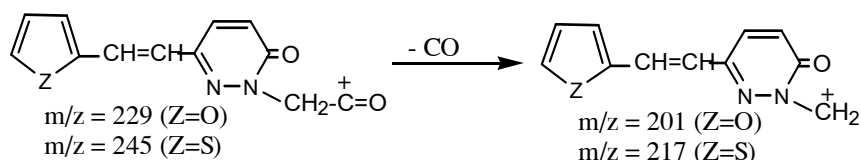
Hợp chất:	I	III	VIII	XII
M ⁺	348	378	426(428)	364

Các pic này đều có cường độ khá lớn chứng tỏ các pic ion phân tử này tương đối bền.

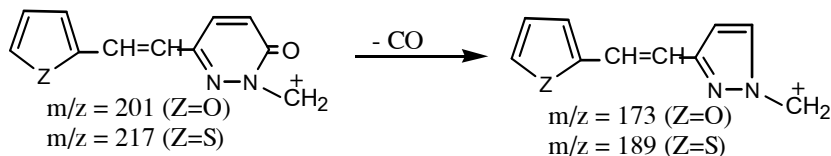
Ngoài ra còn tìm thấy các pic có giá trị phù hợp với sự phân mảnh của phân tử và sự phân mảnh của các hidrazit N-thế xảy ra theo các hướng chủ yếu sau:



Chẳng hạn, sự phân cắt liên kết $-CO-NH-$ tạo ra ion mảnh có $m/z = 229$ ($Z=O$) và $m/z = 245$ ($Z=S$) với cường độ tương đối lớn nên đây cũng là một trong những hướng phân mảnh chính và nó biểu hiện hợp phần gốc axit chung cho các phân tử hidrazit N -thế. Sau đó ion mảnh này tiếp tục tách loại một phân tử CO :



Hoặc là sự phân cắt liên kết $-CH_2-CO-$ tạo ra ion mảnh có $m/z = 201$ ($Z=O$) và $m/z = 217$ ($Z=S$) với cường độ tương đối lớn chứng tỏ hướng phân cắt này là một trong những hướng chủ yếu. Tiếp theo ion mảnh này bị tách loại tiếp một phân tử CO sinh ra ion mảnh có $m/z = 173$ ($Z=O$) và $m/z = 189$ ($Z=S$),....



Sau khi xác định cấu tạo của các hợp chất tổng hợp được chúng tôi đã thăm dò hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của 10 hợp chất với các chủng: Vi khuẩn Gr(+) (*B. Subtillis* và *S. Aureus*), vi khuẩn Gr(-) (*E. coli* và *P. aeruginosa*), nấm mốc (*Asp. Niger* và *F. Oxysporum*) và nấm men (*C. Albicans* và *S. Ceresiviae*). Kết quả cho thấy rằng có 3 hidrazit N -thế (các hợp chất VII, IX, XVII) có hoạt tính đối với *C. Albicans*, *S. Ceresiviae* và *B. Subtillis*, trong số đó hợp chất IX có hoạt tính đạt MIC 25 $\mu\text{g/ml}$.

VI - KẾT LUẬN

1. Đã tổng hợp được 22 hidrazit N -thế của axit 6-(2-hetarylvinyl)-3-oxopiridazin-2-yl] axetic với hetaryl là 2-furyl và 2-thienyl; tất cả đều chưa tìm thấy trong các tài liệu tham khảo.

2. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp đã được xác định bằng các phương pháp phổ UV, IR, NMR và MS. Ngoài ra, đã bước đầu thăm dò hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của 10 hợp chất.

Công trình này được sự hỗ trợ về kinh phí của Chương trình nghiên cứu cơ bản trong lĩnh vực khoa học tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. B. V. Timokhin. Russian Chemical Reviews, 68 (1), 73 (1999).
2. R. Duschinsky. U. S. Patent, 2,724,710 (November 22, 1955).
3. Tran Quoc Son, Nguyen Dang Dat, Doan Duc Thinh. Proceeding of 8th Eurasia Conference on Chemical Sciences. October, Hanoi, Vietnam, P. 49 - 56 (2003).
4. Trần Quốc Sơn, Nguyễn Đăng Đạt. Kỷ yếu hội thảo nâng cao chất lượng nghiên cứu khoa học và đào tạo giáo viên hóa học trong giai đoạn mới. P. 52 - 57, Hà Nội tháng 10/2006.
5. Trần Quốc Sơn, Nguyễn Đăng Đạt, Đàm Xuân Thắng. Tạp chí phân tích Hoá, Lý và Sinh học (Đã nhận đăng).