

酰肼化合物的分类、配位和性质*

肖文, 张华新, 卢忠林, 苏成勇, 康北笙
(中山大学化学与化工学院, 广东 广州 510275)

摘要: 综述酰肼化合物的种类, 酮式、烯醇式、单齿和多齿配位形式, 生物和药物活性及非线性光学性质.

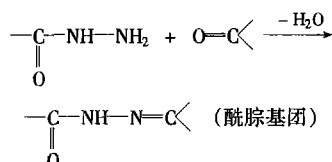
关键词: 酰肼; 酮式; 烯醇式; 生物和药物活性; 非线性光学

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2001) 01-0039-05

近20多年来, 酰肼化合物的研究引起人们广泛的兴趣, 大量的文章发表在无机化学, 金属有机化学, 生物化学杂志上. 这是由于它们具有强的配位能力, 多样的配位形式, 广泛的生物和药物活性, 非线性光学性质和在分析、催化等方面的广泛应用. 本文拟就酰肼化合物的分类、配位和性质作一简要总结和评述.

1 酰肼化合物的分类

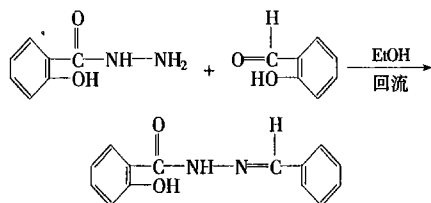
酰肼化合物是酰肼与醛或酮发生亲核加成再消除反应失水的产物. 酰肼基团包括由次胺基联结的酰基和亚胺基(肼基). 由于次胺基N的孤对电子与酰基和亚胺基双键形成p-π共轭, 所以酰肼很稳定, 不易发生水解. 由于含有C=N, 酰肼属于希夫碱(shiff base).



根据含有酰肼基团的个数, 可把酰肼化合物分为单酰肼, 双酰肼, 三酰肼和多酰肼.

1.1 单酰肼

这是常见的一种. 如水杨酰肼和水杨醛反应生成水杨醛水杨酰肼1^[1].



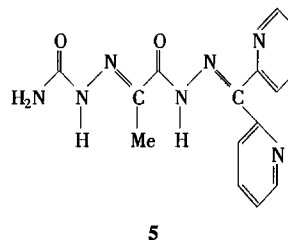
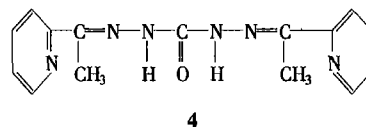
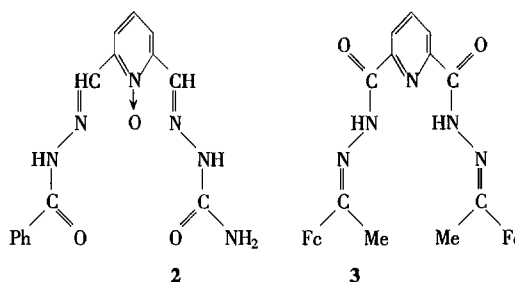
1.2 双酰肼

双酰肼可由3种途径得到:

(1) 酰肼与二元醛或酮缩合. 如苯甲酰肼与2,6-二甲酰基吡啶N-氧化物反应生成2,6-二甲酰基吡啶N-氧化物双苯甲酰肼2^[2].

(2) 双酰肼与醛或酮缩合. 如吡啶2,6-二甲酰肼与乙酰基二茂铁反应得到乙酰基二茂铁吡啶2,6-二甲酰肼3^[3]. 有一种较特殊的情况是二个酰肼基团共一个羰基的碳酰肼, 如双(甲基2-吡啶基酮)碳酰肼4^[4].

(3) 含酰肼基的酰肼与醛或酮缩合. 如甲基(缩氨基脲基)乙酰肼与二-2-吡啶酮反应得到二-2-吡啶酮[甲基(缩氨基脲基)乙酰基]肼5^[5].

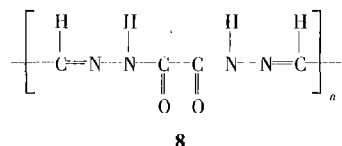
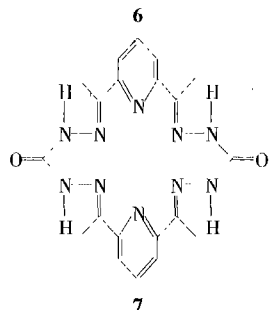
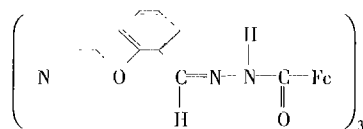


* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29670135); 广东省自然科学基金资助项目(990278)

收稿日期: 2000-08-18; 作者简介: 肖文(1974-), 男, 博士研究生; 通讯联系人: 康北笙.

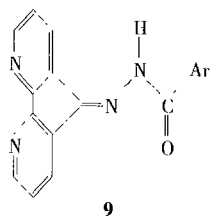
1.3 三酰肼和多酰肼

由单酰肼或双酰肼与多元醛或酮反应而得. 如利用二茂铁甲酰肼与三角架三元醛反应得到三元酰肼 **6**^[6]. 碳酰肼与2,6-二乙酰基吡啶反应得到含有4个酰肼基团的大环化合物 **7**^[7]. 草酸二酰肼与乙二醛的缩合反应得到的是酰肼聚合物 **8**^[8].



2 酰肼化物的配位

酰肼化合物具有很强的配位能力, 它能与过渡金属, 稀土金属^[9], 甚至主族金属 Ba^[10], 非金属如 Si^[11] 形成配合物. 其中研究最多的是第一副族过渡金属配合物, 因为多数第一过渡金属是生物体的必需元素, 并且廉价易得, 它们的许多配合物表现出生物活性^[12]. 最近, 我们报道了一系列4,5-二氮杂芴-9-酮芳酰肼 **9** 及其过渡金属配合物^[13], 发现酰肼基团的配位能力大于强配位的2,2'-联吡啶基团.

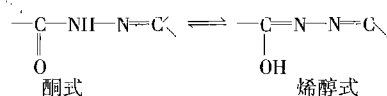


由于酰肼基团存在酮式和烯醇式, 基团本身可以单齿和双齿配位, 加上取代基的配位, 酰肼化合物表现出多样的配位形式.

2.1 酰肼基团的酮式和烯醇式配位

如同羰基化合物 $\text{—C(O)—CH}_2\text{—}$ 与其烯醇式 —C(OH)=CH— 互变异构一样, 酰肼基团

也存在异构体: 酮式和次胺基 H 转移到羰基 O 上形成双键共轭的烯醇式.



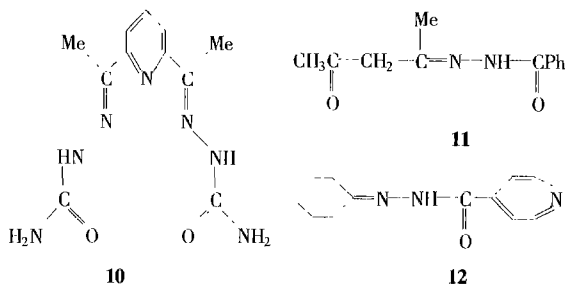
未配位的酰肼化合物主要以酮式存在, 因为烯醇式是比较不稳定的, 但形成配合物时, 去质子的烯醇式是相当稳定的, 因此存在酮式和去质子烯醇式二种配位方式. 这主要取决于反应溶液的酸碱度, 其次金属盐的阴离子和溶剂.

由于 O 的吸电子能力比 N 强, OH 比 NH 容易失去 H, 因此碱性增强有利于烯醇式配位. 一般地说, 酰肼配体和金属盐溶于常见的有机溶剂如 MeOH, EtOH 中呈弱酸性, 以酸调节 pH 为强酸性时, 酰肼以酮式配位^[14]; 以强碱如 NaOH, EtONa 调节 pH 为碱性或以弱碱如 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 调节 pH 为中性时^[14,15], 以烯醇式配位. 但也有例外, 如2,6-二乙酰基吡啶二(缩氨基脲)**10**(H_2L^1)与 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在碱性溶液 1 mol/L 氨水中反应得到酮式产物 $[\text{Co}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[16], 乙酰基丙酮苯甲酰肼 **11**(H_2L^2)与 FeCl_3 , KOH 以摩尔比 2:1:3 反应得到酮式烯醇式共存的配合物 $\text{FeL}^2(\text{HL}^2)$ ^[17].

若不调节溶液的 pH, 酰肼和金属盐在有机溶剂反应, 配位形式受盐阴离子的控制.

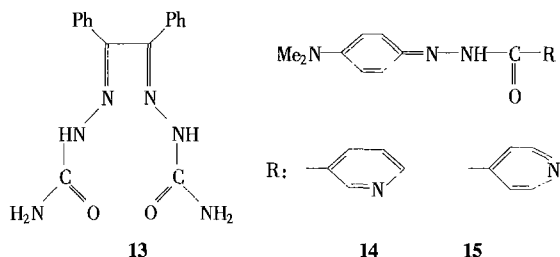
(1) 一般地说, 与硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、硫氰酸盐反应得到酮式产物^[3].

(2) 与醋酸盐反应得到烯醇式产物, 但也有个别得到酮式产物的, 如环己酮异吡啶甲酰肼 **12**(HL^3)与醋酸铜反应得到到酮式产物 $\text{Cu}(\text{HL}^3)_2(\text{OAc})_2$ ^[18]. 二苯基乙二酮二苯甲酰肼 **13**(H_2L^4)与醋酸镍在 DMSO-MeOH 中反应得到酮式产物 $\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{OAc})_2$ ^[19].



(3) 酰肼与金属氯化物反应可以二种方式配位, 但难以总结出规律. 如很相似的配体对二甲氨基苯甲醛吡啶甲酰肼 **14** 和异吡啶甲酰肼 **15** 在相同条件下与 $\text{cis-Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$ 反应分别得到

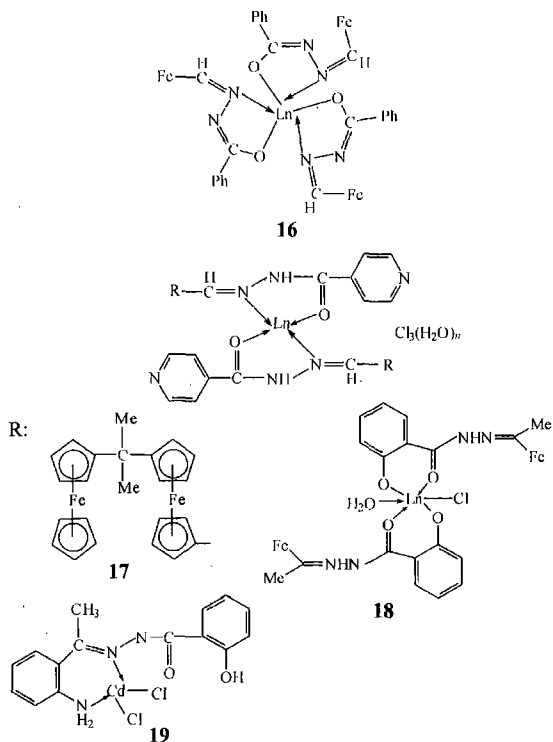
烯醇式和酮式配位产物^[20].



此外, 酰肼的配位方式也与溶剂有关. 如二茂铁甲醛苯甲酰肼(HL^5)与 LnCl_3 在乙腈-原甲酸酯中反应得到烯醇式产物 LnL_3^5 **16**^[21], 而 1'-甲酰肼基-[(2,2-双二茂铁基)丙烷]异吡啶甲酰肼(HL^6)与 LnCl_3 在 EtOH 中反应得到酮式配位物 $[\text{Ln}(\text{HL}^6)_2]\text{Cl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$ **17**^[9].

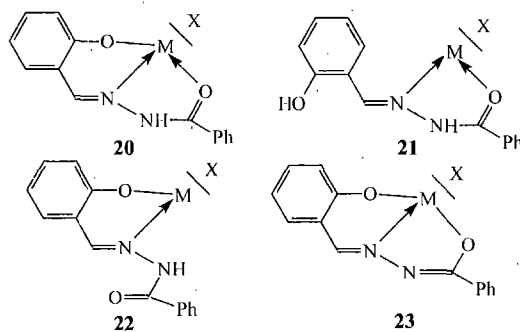
2.2 酰肼基团的单齿和双齿配位

酰肼基团本身含有羰基 O 和亚胺 N 2 个配位原子, 一般情况下以双齿配位与金属离子形成稳定的五元环. 但当羰基 O 或亚胺 N 附近存在其它适合的配位点时, 也可能以单齿 O 或 N 配位. 如乙酰基二茂铁水杨酰肼(HL^7)与 LnCl_3 反应得到以羰基 O 和酚基配位而亚胺 N 未配位的酮式产物 $[\text{Ln}(\text{HL}^7)_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ **18**^[22]. 邻氨基苯乙酮水杨酰肼(H_2L^8)与 CdCl_2 反应得到以亚胺 N 和氨基配位而羰基 O 未配位的酮式产物 $\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^8)\text{Cl}_2$ **19**^[23].



2.3 其它配位原子参与的配位形式

若酰肼基团两边的取代基的合适位置(一般为邻位)有可配位原子如 O、N、S、P 或基团如 OH、 NH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 COOH , 则整个化合物呈现可变的齿数, 单阴离子到多阴离子的多种配位形式. 如水杨醛苯甲酰肼在不同条件下的配位反应, 至少会有以下 4 种配位方式^[24]: 单阴离子的羰基 O, 亚胺 N, 酚基 O 三齿配位 **20**; 中性的羰基 O, 亚胺 N 二齿配位 **21**; 单阴离子的亚胺 N, 酚基 O 二齿配位 **22**; 双阴离子的烯醇式 O, 亚胺 N, 酚基 O 三齿配位 **23**.



3 酰肼化合物的性质

3.1 生物和药物活性

几乎每一篇文献都提及到酰肼化合物广泛的生物和药物活性, 如抗癌, 抗肿瘤, 抗氧化^[10], 抗病毒, 抗炎症^[23]等等, 因此酰肼是很有潜力的治疗药物, 有些已被用作抗肿瘤试剂^[23], 这些发现激发了化学家, 生物学家们高度的研究热情. 如很简单的酰肼水杨醛苯甲酰肼(H_2L^9)能有效地抑制人和啮齿动物许多 DNA 的合成和细胞的生长^[14,25], 其配合物 $[\text{Cu}(\text{HL}^9)\text{Cl}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的活性明显更强, 这表明该配合物是它的一种生物活性形式. 甲基取代苯基得到的水杨醛乙酰肼也有生物活性, 能起到辐射保护作用^[14]. 生物学家的这些发现促进化学家去广泛地研究水杨醛酰肼配合物的性质和结构. 大量研究表明, 酰肼形成配合物后的活性比配位前明显地增加, 因此人们推测酰肼表现生物活性的过程必定与金属离子的配位有关. 一般认为, 由于具有强配位能力, 酰肼能与生物体细胞中的金属离子形成稳定的配合物, 从而可以阻止许多由金属离子催化的有害的酶反应^[26]. 但是, 人们对于酰肼及其配合物生物活性的机理所知甚少, 对于结构与活性之间的关系还不清楚, 还有大量的工作需要开展^[27].

这有赖于化学家和生物学家们的共同努力,相互促进.

3.2 非线性光学性质

近年来,探索新型非线性光学(nonlinear optical, NLO)材料,特别是倍频材料的研究与开发受到国际上的高度重视,因为它们在激光、集成光学、光学通讯等各方面有着不可缺少的重要作用^[28].倍频效应是NLO效应中最常见的一种,其大小由二次谐波发生(second harmonic generation, SHG)表示.晶体中的SHG是一个二阶非线性过程,受分子结构和晶体排列的影响.具有较大SHG系数的结构特点是:共轭,电荷转移,非中心对称^[29].芳香酰肼及其配合物一定程度上能满足较大SHG系数的结构特点,特别是扩展的电子离域,一定的修饰后可望具有较大SHG系数,是潜在的NLO材料.如氨基芳酰肼具有NLO性质,用其作为环氧树脂的硬化剂,使得环氧树脂也具有NLO性质^[30].国内游效曾院士等测定了许多硫代酰肼配合物的SHG系数,发现其中一些具有较大值,如2-氯苯甲醛缩氨基硫脲(HL¹⁰)的配合物Cd(HL¹⁰)₂Br₂的SHG系数是尿素的20倍^[31].

3.3 酰肼在分析、催化等方面的应用

由于酰肼能与各种各样的金属离子形成配合物,常用作分析试剂和金属萃取剂.如水杨醛-2-溴-6-羟基苯甲酰肼直接应用于葡萄糖注射液及常见饮料中微量Al的测定,效果很好^[32].一些多官能团的双酰肼由于能形成同或杂多核配合物被用作均相或多相催化剂^[33].最近,2-苯基磷基苯甲醛酰肼的乙酸Pd(II)配合物被用作温和的条件下不饱和C-C键的均相催化剂^[34].

参考文献:

- [1] RAO S N, MUNSHI K N, RAO N N, et al. Synthesis, spectral and X-ray structural characterization of [cis-Mo₂(L)(solv)](L = salicylidene salicyloyl hydrazine) and its use as catalytic oxidant[J]. Polyhedron, 1999, 18: 2491 - 2497.
- [2] LI X Z, WANG G L, LIAO D Z, et al. Synthesis and crystal structure of a binuclear zinc(II) complex of 2,6'-diformylpyridine N-oxide bis(benzoylhydrazine) [J]. Polyhedron, 1995, 14: 511 - 514.
- [3] JI B M, DU Q Y, DING K L, et al. Synthesis and characterization of acetylferrocene pyridine 2,6-diformylhydrazine and its dinuclear yttrium and lanthanide(III) pyrazole complexes[J]. Polyhedron, 1996, 15: 403 - 408.
- [4] BACCHI A, BONINI A, CARCELLI M, et al. Chelating behavior of methyl 2-pyridyl ketone carbonyl- and thiocarbonyl-hydrazone in copper(II) and zinc(II) complexes [J]. J Chem Soc Dalton Trans, 1996: 2699 - 2704.
- [5] CARCELLI M, COZZINI P, MACCAGNI T, et al. Synthetic routes to mono- and bicopper hydrazone complexes uncovered by computer simulation[J]. Inorg Chim Acta, 2000, 303: 238 - 243.
- [6] 肖文, 卢忠林, 邓良容, 等. 一种新型含二茂铁基三角架配体的合成与表征[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1999, 38(5): 127 - 128.
- [7] SARASWAT R, SINGH S, RANA V B. Divalent metal chelates of macrocycle derived from dihydrazone and aromatic diketone[J]. J Indian Chem Soc, 1996, 73: 478 - 480.
- [8] NARANG K K, SINGH M K, SINGH V P. Synthesis and studies of polymeric glyoxalimine oxamide and glyoxalimine malonamide complexes with some bivalent transition metal ions[J]. Synth React Inorg Met-Org Chem, 1990, 20: 1125 - 1140.
- [9] YUAN Y F, ZHANG L Y, HU A G, et al. Synthesis, characterization and electrochemical behaviour of 1'-formyl [(2,2'-diferrocenyl)propaneisocotinoyl]hydrazone and its lanthanide complexes [J]. Polyhedron, 1999, 18: 1247 - 1251.
- [10] YANG Z Y, YANG R D, YU K B. Synthesis and crystal structure of a barium complex with pyruvic acid isonocotinoyl hydrazone[J]. Polyhedron, 1996, 15: 3749 - 3753.
- [11] MALHOTRA R, KUAMR S, DHINDSA K S. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of organotin and organosilicon complexes of substituted hydrazones [J]. Indian J Chem, 1997, 36A: 321 - 323.
- [12] CHAN S C, KOH L L, LEUNG P H, et al. Copper(II) complexes of the antitumour-related ligand salicylaldehyde acetylhydrazone (HL) and the single-crystal X-ray structures of [Cu(HL)H₂O]₂·2(NO₃) and [Cu(HL)(pyridine)(NO₃)₂][J]. Inorg Chim Acta, 1995, 236: 101 - 108.
- [13] XIAO W, LU Z L, DENG L Y, et al. 4,5-Diazafluorene-9-one acylhydrazones and their lead(II) complexes and the crystal structure of hydrated 4,5-diazafluorene-9-one 3-methoxybenzoylhydrazone supported by extensive hydrogen bonds and aromatic ring π···π stacking interactions[J]. Pol J Chem, 2000, 74: 1211 - 1220.
- [14] AINSCOUGH E W, BRODIE A M, DOBBS A J, et al. Antitumour copper(II) salicylaldehyde benzoylhydrazone (H₂sb) complexes[J]. Inorg Chim Acta, 1998, 267: 27 - 38.
- [15] HUNDEKAR A M, SEN D N. Preparation and characterization of metal complexes of N-acetyl-N-arylferrrocenyl hydrazides[J]. Indian J Chem, 1984, 23A: 477 - 479.
- [16] CARCELLI M, IANELLI S, PELAATTI P, et al. Struc-

- tual characterization of a new ligand mode of 2, 6-diacetylpyridine bis(semicarbazone), H_2daps [J]. *Inorg Chem Acta*, 1999, 292: 121 – 126.
- [17] SANGEETHA N R, PAL C K, GHOSH P. A $Fe^{III}O_4N_2$ co-ordination sphere assembled *via* an enolate-imine-amide ligand[J]. *J Chem Soc Dalton Trans*, 1996, 3293 – 3296.
- [18] AGARWAL R K, SHARMA S. Some novel $Cu(II)$ complexes of biologically important hydrazones of isonicotic acid hydrazide[J]. *Pol J Chem* 1993, 67: 581 – 586.
- [19] EL – SAYED L, ISKANDER M F, HAWASH N M, et al. Synthesis and characterization of $Ni(II)$, $Zn(II)$, $Cu(II)$, $Co(II)$ and $Co(III)$ complexes of α -dicarbonylbis(arylhydrazone)[J]. *Polyhedron*, 1998, 17: 199 – 206.
- [20] DUAN C Y, LU Z L, WU D H, Synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure of *cis*-(bipyridine)₂retheneum(II) complexes containing nicotinoyl and isonicotinoyl hydrazone as ligands [J]. *Trans Met Chem*, 1998, 23: 631 – 634.
- [21] MA Y X, MA Z Q, ZHAO G, et al. Coordination complexes of formylferrocene benzoylhydrazone with lanthanides[J]. *Polyhedron*, 1989, 8: 2105 – 2108.
- [22] LU Z L, WU X L, LIANG Y M, et al. Acetylferrocene salicylhydrazone chelates with lanthanide[J]. *Bull Soc Chim Belg*, 1994, 103: 47 – 51.
- [23] NAWAR N, HOSNY N M, Synthesis, spectral and antimicrobial activity studies of *o*-aminoacetophenone *o*-hydroxybenzoyldihydrazone complexes[J]. *Trans Met Chem*, 2000, 25: 1 – 8.
- [24] MOHAN M, GUPTA N K, KUMAR M, et al. Synthesis and electrochemical properties of binuclear copper(II) complexes of pyridoxal hydrazones[J]. *Inorg Chim Acta*, 1992, 197: 39 – 46.
- [25] RANFORD J D, VITTAL J J, WANG Y M. Dicopper(II) complexes of the antitumour analogues acylbis(salicylaldehyde hydrazone) and crystal structures of monomeric $[Cu_2(1,3\text{-propanediol} \text{ bis(salicylaldehyde hydrazone)} \cdot (H_2O)_2] \cdot (ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$ and polymeric $[Cu_2(1,6\text{-hexanediol} \text{ bis(salicylaldehyde hydrazone)} \cdot (C_2H_5OH)_2]_m \cdot (ClO_4)_{2m} \cdot m(C_2H_5OH)$ [J]. *Inorg Chem*, 1998, 37: 1226 – 1231.
- [26] WANG D B, CHEN B H, MA Y X. Aryl hydrazones containing triazole and their divalent nickel complexes [J]. *Synth React Inorg Met-Org Chem*, 1997, 27: 479 – 486.
- [27] CHOCHAN Z H, RAUF A. Some biologically active mixed ligand complexes of $Co(II)$, $Cu(II)$ and $Ni(II)$ with ONO, NNO and SNO donor nicotinoylhydrazone-derived ligands[J]. *Synth React Inorg Met-Org Chem*, 1996, 26: 591 – 604.
- [28] 秦金贵, 刘道玉. 有机和金属有机非线性光学晶体材料[J]. *化学通报*, 1990, 10: 23 – 30.
- [29] FRAZIER C C, HARVEY M A, COCKERHAM M P, et al. Second-harmonic generation in transition-metal-organic compounds [J]. *J Phy Chem*, 1986, 90: 5703 – 5706.
- [30] Chem Abstr, 122:241385x.
- [31] TIAN Y P, DUAN C Y, ZHAO C Y, et al. Synthesis, crystal, and second – order optical nonlinearity of bis(2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone) cadmium halides (CdL_2X_2 , $X = Br, I$) [J]. *Inorg Chem*, 1997, 36: 1247 – 1252.
- [32] 江崇球, 唐波, 付红燕, 等. 水杨酰肼类试剂测定铝的研究[J]. *化学试剂*, 1997, 19: 353 – 355.
- [33] LAL R A, ADHIDARI S, PAL A, et al. Synthesis and characterization of the homobimetallic $[bis(2\text{-hydroxy-1-naphthaldehyde}) \text{ oxaloyldihydratonato}]$ -bisdioxomolybdenum(VI) tetrahydrate complex and its reactivity towards proton and electron donor reagents[J]. *J Chem Res(S)*, 1997: 122 – 123.
- [34] PELAGTI P, BACCHI A, CARCELL M, et al. Palladium complexes containing a P, N chelating ligand Part III [J]. *J Organomet Chem*, 1999, 583: 94 – 105.

Classification, Coordination and Properties of Acylhydrazone Compounds

XIAO Wen, ZHANG Hua-xin, LU Zhong-lin, SU Cheng-yong, KANG Bei-sheng

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The clarification, coordination modes of keto and enol form and of mono and multidentate, properties of biological and pharmacological activities and nonlinear optical of acylhydrazone compounds are reviewed.

Keywords: acylhydrazone; keto form; enol form; biological and pharmacological activities; nonlinear optical