

吡啶衍生物合成研究

赵凯丽, 王欣瑶, 杨梦奇, 樊晓辉*

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年6月27日; 录用日期: 2026年7月20日; 发布日期: 2026年7月27日

摘要

吡啶及其衍生物是一类重要的含氮稠合三环芳烃, 其独特的刚性平面共轭结构赋予其优异的电学、光物理及化学性能, 在有机合成、材料科学及药物化学等领域备受关注。因此, 发展高效、便捷的合成方法始终是该领域的研究重点。本文围绕吡啶及其衍生物的合成策略展开系统综述, 重点阐述分子内环化、分子间串联环化及若干特殊反应在目标化合物制备中的应用。通过对各方法的反应特征、底物适用范围及局限性进行归纳与比较, 以期对吡啶及其衍生物的合成研究提供有益参考。

关键词

吡啶, 含氮芳香化合物, 分子内环化, 分子间串联环化

Research in the Synthesis of Acridine Derivatives

Kaili Zhao, Xinyao Wang, Mengqi Yang, Xiaohui Fan*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: June 27, 2026; accepted: July 20, 2026; published: July 27, 2026

Abstract

Acridine and its derivatives represent an important class of nitrogen-containing fused tricyclic aromatics. Their unique rigid planar conjugated structure imparts outstanding electrical, photophysical, and chemical properties, attracting considerable attention across the fields of organic synthesis, materials science, and medicinal chemistry. Accordingly, the development of efficient and practical synthetic methodologies has remained a central research focus in this area. This review systematically summarizes the synthetic strategies for acridine and its derivatives, with an emphasis on the applications of intramolecular cyclization, intermolecular cascade cyclization, and several

*通讯作者。

specialized reactions in the construction of target compounds. By comparing and evaluating the reaction characteristics, substrate scopes, and limitations of these methods, this review aims to provide useful guidance for the future synthetic study of acridine and its derivatives.

Keywords

Acridine, Nitrogen-Containing Aromatic Compound, Intramolecular Cyclization, Intermolecular Cascade Cyclization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

含氮杂环化合物是天然产物、药物分子及功能材料中广泛存在的重要结构单元,在医药、农药、光电材料、有机半导体和荧光探针等领域具有重要应用价值[1][2]。吡啶(Acridine)及其衍生物作为一类典型的含氮稠合芳香杂环化合物,由于其独特的平面共轭结构和优异的电子传输性能,在药物化学和材料科学领域受到持续关注[3][4]。吡啶骨架中的氮原子能够有效调控分子的电子性质、酸碱特征及光物理行为,使其广泛应用于荧光探针、光敏剂、OLED材料以及有机电子器件中[5]-[7]。同时,平面刚性的吡啶结构易于与DNA碱基对发生 π - π 堆积和嵌插作用,因此许多吡啶衍生物表现出优异的抗肿瘤、抗菌和抗寄生虫活性[8][9]。由于取代基类型和取代位置可显著影响其构效关系、光谱响应和生物活性,发展高效、简便、区域选择性良好且底物适用范围广的吡啶类化合物合成方法,一直是杂环合成、药物化学和功能分子设计领域的重要研究内容。

2. 吡啶及其衍生物的合成策略

根据骨架构建与反应过程的不同,吡啶及其衍生物的合成方法主要包括分子内环化、分子间串联环化、氧化反应、重排/骨架重组反应以及氮-碘交换等特殊反应。其中,分子间串联环化反应是最常用的合成策略,在步骤经济性与结构多样化方面独具优势。本文拟围绕上述合成方法,对相关研究进展进行综述。

2.1. 分子内环化反应合成吡啶

分子内环化反应通常以预先构建的芳胺、芳基醛、Schiff碱、二芳胺或乙烯基二芳胺等结构前体为底物,在酸、Lewis酸或过渡金属催化/促进条件下,通过分子内C-C或C-N键形成完成吡啶骨架的构建。该类方法的关键特征在于成环所需的反应位点已预先整合于同一分子中,故反应路径相对明确,区域选择性通常较好,适用于特定取代吡啶骨架的定向合成。然而,该策略需提前制备相应的环化前体,对底物结构与官能团定位有一定要求。

2010年,Tselikhovsky和Buchwald[10]报道了一种Pd配体控制的选择性环化反应,以2-溴苯乙烯和2-氯苯胺衍生物经C-N偶联得到的乙烯基二芳胺为共同前体,在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、三叔丁基膦配体 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (通常以其 HBF_4 盐形式使用)和 NaOtBu 作用下,经Heck型环化及 β -H消除选择性合成9-甲基吡啶及其衍生物(图1)。该方法条件相对温和,区域选择性良好,适用于多种取代底物,并能以良好至优异收率构建吡啶骨架。

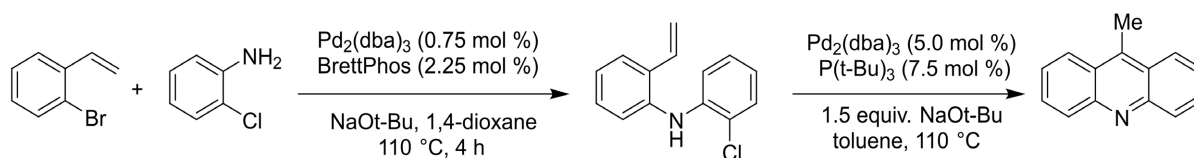


Figure 1. Synthesis of 9-methylacridine derivatives from 2-bromostyrene and 2-chloroaniline derivatives via Pd-catalyzed C-N coupling and intramolecular cyclization of vinyldiarylamine intermediates

图 1. 由 2-溴苯乙烯和 2-氯苯胺衍生物经 Pd 催化 C-N 偶联及乙烯基二芳胺中间体分子内环化反应合成 9-甲基吡啶衍生物

2013 年, 母瀛等[11]报道了一种 ZnCl_2 促进的邻芳氨基苯基 Schiff 碱分子内环化合成吡啶的方法(图 2)。该反应以易得的 Schiff 碱为底物, 在 ZnCl_2/THF 体系中于 80°C 反应 24 h, 可获得多种取代吡啶衍生物。机理上, ZnCl_2 与亚胺氮配位并活化 $\text{C}=\text{N}$ 键, 随后芳环邻位分子内进攻, 经质子转移、脱苯胺及芳构化生成吡啶产物(图 3)。该方法条件温和、操作简便, 避免了传统 Bernthsen 反应的高温强酸条件, 并可用于苯并吡啶及多环氮杂芳香化合物的构建。

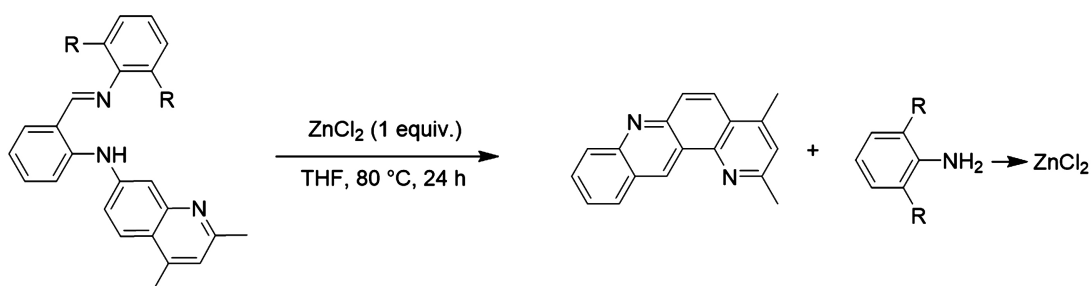


Figure 2. Synthesis of fused nitrogen-containing heteroaromatic derivatives via ZnCl_2 -promoted intramolecular cyclization of ortho-arylamino phenyl Schiff bases

图 2. ZnCl_2 促进的邻芳氨基苯基 Schiff 碱分子内环化反应合成稠合含氮杂芳烃衍生物

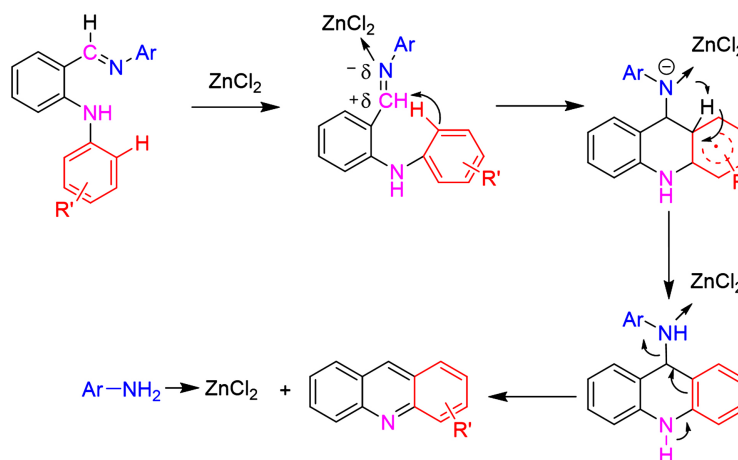


Figure 3. Proposed mechanism for the formation of acridine derivatives via ZnCl_2 -promoted intramolecular cyclization of o-arylamino phenyl Schiff bases

图 3. ZnCl_2 促进邻芳氨基苯基 Schiff 碱分子内环化合成吡啶衍生物的推测机理

2020 年, Mongin 课题组[12]报道了一种以 2-氨基苯甲醛为共同前体合成吡啶类化合物的策略(图 4)。该方法首先以碘苯为芳基化试剂, 在活化铜和碳酸钾作用下, 于二丁醚回流条件中发生铜介导的 N-芳基化反应, 生成 2-芳氨基苯甲醛中间体; 随后在硫酸/乙酸体系中经酸促进分子内环化, 并经氨水处理获得

吡啶骨架。该策略还可延伸用于吡啶酮衍生物的合成,为具有潜在抗黑色素瘤活性和荧光性质的含氮稠环化合物提供了有效合成途径。

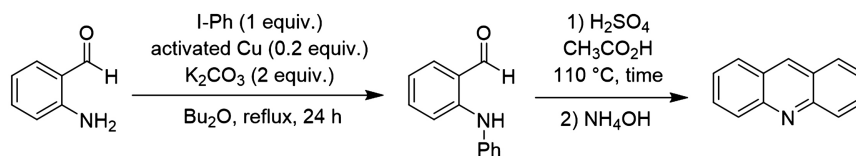


Figure 4. Synthesis of acridine derivatives from 2-aminobenzaldehyde via Cu-mediated N-arylation and acid-mediated intramolecular cyclization

图 4. 2-氨基苯甲醛经铜介导 N-芳基化和酸促进分子内环化反应合成吡啶衍生物

2022 年,王泽超课题组[13]报道了一种由三氟化硼乙醚促进的分子内环化反应,用于高效合成 9-取代吡啶衍生物。该反应以 2-苯氨基二苯甲酮衍生物为原料,在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作用下,于氩气氛中经分子内 Friedel-Crafts 环化及脱水芳构化过程,快速构建吡啶骨架(图 5)。该方法无需使用过渡金属催化剂,具有反应时间短、操作简便、官能团兼容性良好及产率高等特点。所得吡啶衍生物具有较好的光致发光性能,在有机发光材料领域展现出潜在的应用价值。

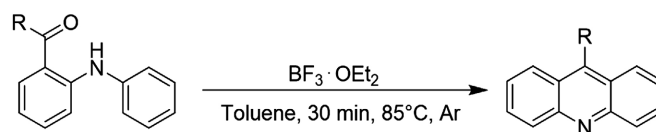


Figure 5. Synthesis of 9-substituted acridine derivatives via $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -promoted intramolecular cyclization of 2-(phenylamino)aryl ketones

图 5. 2-(苯氨基)芳基酮经 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 促进的分子内环化反应合成 9-取代吡啶衍生物

2.2. 分子间串联环化反应合成吡啶

分子间串联环化反应通过两个或多个简单底物间的连续成键过程构建吡啶骨架。反应通常经由芳基化、偶联、加成、C-H 活化或胺化等步骤形成关键中间体,继而发生分子内关环与芳构化生成目标产物。该类反应涵盖芳炔环合、钯催化串联偶联/环化、 Rh(III) 催化 C-H 胺化/环化、铜催化胺化/环化及其他多步一锅化串联过程。与分子内环化反应相比,分子间串联环化反应原料组合更为灵活,便于快速引入不同取代基并提高产物结构多样性;但由于涉及多个中间体与竞争路径,其对催化体系、底物比例及反应条件的选择性控制要求更高。

2010 年, Rogness 和 Larock [14]报道了一种温和的一步法合成吡啶:以邻-氨基芳基酮为底物,邻-(三甲基硅基)芳基三氟甲磺酸酯在 CsF 作用下原位生成芳炔,随后发生[4 + 2]环合(图 6)。该方法条件温和、底物适用性较好,可耐受甲氧基、卤素等取代基,并能构建多种 9-取代或稠环吡啶,但邻氨基苯甲醛类底物收率较低。其可能的机理为氟离子诱导苯炔前体生成苯炔后,邻氨基苯乙酮的氨基进攻苯炔形成芳基负离子中间体,该负离子再分子内进攻羰基关环,随后脱水芳构化生成 9-甲基吡啶;若负离子被质子化,则得到 N-芳基化副产物(图 7)。

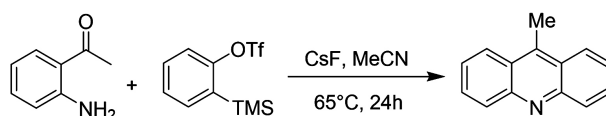


Figure 6. Synthesis of 9-methylacridine by reaction of 2-aminoacetophenone with benzyne precursor

图 6. 2-氨基苯乙酮与苯炔前体反应合成 9-甲基吡啶

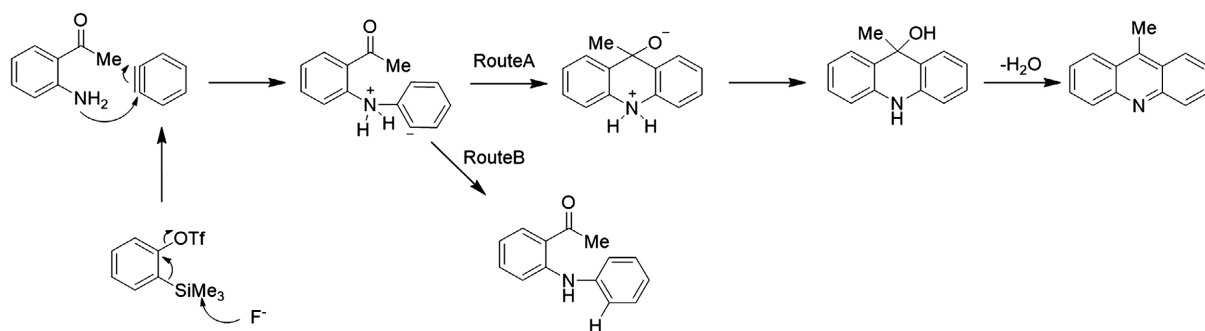


Figure 7. Possible mechanism for the synthesis of 9-methylacridine from 2-aminoacetophenone and a benzyne precursor
图 7. 2-氨基苯乙酮与苯炔前体反应合成 9-甲基吡啶可能的机理

2012 年, 王剑波课题组[15]报道了一种钯催化自动串联合成吡啶的方法(图 8)。该反应以邻二卤代苯和邻氨基芳基 N-对甲苯磺酰肼为原料, 在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{RuPhos}$ 催化体系以及 LiOtBu 和 H_2O 存在下, 通过连续的 $\text{C}=\text{C}$ 键形成和分子内 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ 偶联, 一锅法构建吡啶骨架, 表现出较好的合成效率。

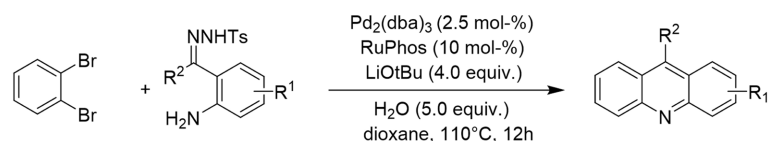


Figure 8. Synthesis of acridine derivatives by palladium-catalyzed tandem reaction of 1,2-dibromobenzene and 2-aminoaryl N-tosylhydrazones

图 8. 1,2-二溴苯与 2-氨基芳基 N-对甲苯磺酰肼经钯催化串联反应合成吡啶衍生物

2013 年, Ellman 课题组[16]报道了一种 $\text{Rh}(\text{III})$ 催化的芳香叠氮化物与芳香亚胺的形式 $[3 + 3]$ 环化反应, 实现了吡啶衍生物的快速构建。该反应以 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ 为催化剂, 在 DCE 中加热反应, 经亚胺导向的邻位 C-H 胺化、分子内亲电芳香取代和芳构化过程生成吡啶(图 9)。芳香醛也可在苯胺催化下原位形成亚胺后参与反应(图 10)。该方法底物适用范围广、区域选择性好, 可高效合成多取代及非对称吡啶类化合物。

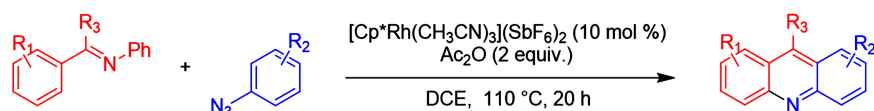


Figure 9. Synthesis of acridine derivatives by reaction of N-phenyl ketimine derivatives and aryl azides

图 9. N-苯基酮亚胺衍生物与芳基叠氮化物反应合成吡啶类衍生物

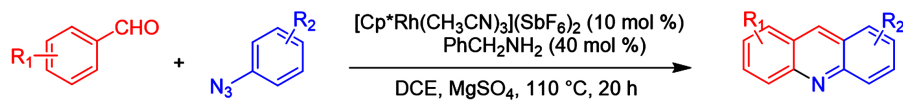


Figure 10. Synthesis of acridine derivatives by reaction of substituted benzaldehyde derivatives and aryl azides

图 10. 取代苯甲醛衍生物与芳基叠氮化物反应合成吡啶类衍生物

2014 年, 陈超课题组[17]报道了一种铜催化邻氰基苯胺与二芳基碘鎓盐的串联环化反应, 用于构建 9-氨基吡啶类骨架(图 11)。该反应机理可能为先经历铜催化 C-N 芳基化过程, 随后通过分子内环化、芳构化等串联步骤构建吡啶骨架(图 12)。该方法可通过调控底物比例实现喹啉亚胺和吡啶两类含氮杂环的选择性合成。

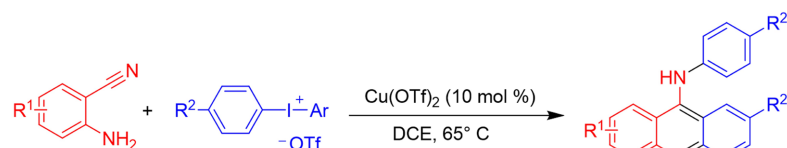


Figure 11. Synthesis of 9-aminoacridine derivatives via Cu-catalyzed tandem cyclization of o-cyanoanilines and diaryliodonium salts

图 11. 邻氰基苯胺与二芳基碘鎓盐经铜催化串联环化反应合成 9-氨基吡啶衍生物

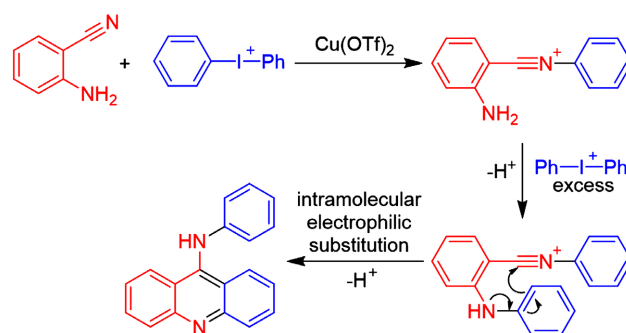


Figure 12. Plausible mechanism for the synthesis of 9-aminoacridine derivatives via Cu-catalyzed tandem cyclization of o-cyanoanilines and diaryliodonium salts

图 12. 邻氰基苯胺与二芳基碘鎓盐经铜催化串联环化反应合成 9-氨基吡啶衍生物可能的机理

2017 年, 成江课题组[18]报道了一种 Rh(III)催化芳香醛与亚硝基芳烃合成吡啶的方法(图 13)。该方法原料易得, 底物适用性较好, 芳香醛底物可获得 45%~88%收率, 亚硝基芳烃底物可获得 65%~83%收率, 并能放大至 5.0 mmol 规模, 以 63%收率得到目标产物, 体现出一定的合成实用性。该反应可能的机理为醛与苄胺成亚胺后, 经 Rh(III)催化 C-H 活化、亚硝基插入以及 DCE 参与的转化和环化芳构化反应生成吡啶(图 14)。

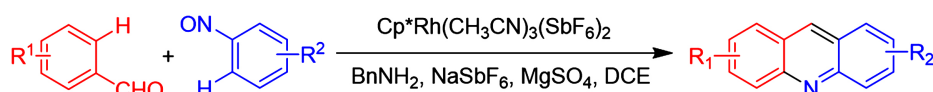


Figure 13. Synthesis of acridine derivatives by Rh(III)-catalyzed reaction of aldehydes and nitrosoarenes

图 13. Rh(III)催化醛与芳基亚硝基化合物反应合成吡啶衍生物

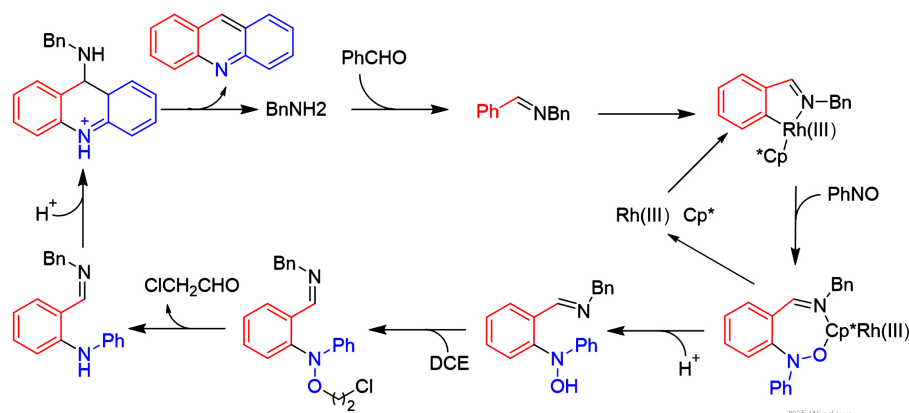


Figure 14. Proposed reaction mechanism for the Rh(III)-catalyzed synthesis of acridine derivatives from aldehydes and aryl nitroso compounds

图 14. Rh(III)催化醛与芳基亚硝基化合物反应合成吡啶衍生物的可能反应机理

2018 年, Fort 课题组[19]报道了一种 Pd 催化端炔与双(2-溴苯基)胺反应合成 9-取代吡啶的方法。该反应在 180℃微波或常规加热反应条件下,可选择性生成 9-苄基、9-烷基等取代吡啶衍生物(图 15)。反应可能的机理为端炔经 Pd/Cu 催化偶联后发生分子内 Pd 插入环化,再经质子脱金属化和互变异构生成 9-取代吡啶。研究表明,二胺溶剂和升高温度有利于反应由双 Sonogashira 偶联途径转向分子内环化途径,从而促进吡啶骨架的形成。

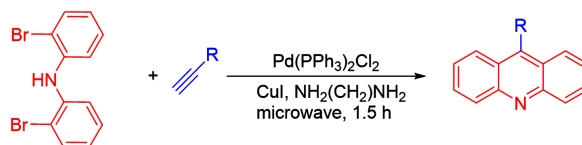


Figure 15. Synthesis of 9-substituted acridine derivatives from terminal alkynes and bis(2-bromophenyl)amine
图 15. 端炔与双(2-溴苯基)胺反应合成 9-取代吡啶衍生物

2018 年, Kim 和 Park 课题组[20]报道了一种阳离子 Rh(III)催化的苯甲醛与 C3-芳基取代 anthranils (苯并异噁唑)反应合成 2-酰基吡啶衍生物的方法(图 16)。该反应可能的机理为 anthranil 先生成酰基苯胺并与醛形成瞬态亚胺,随后经 Rh(III)催化 C-H 活化、迁移插入、质子解离和分子内环化芳构化生成 2-酰基吡啶(图 17)。该方法中 anthranils 同时作为胺化试剂和瞬态导向基来源,反应具有底物范围较广、官能团耐受性较好等优点。

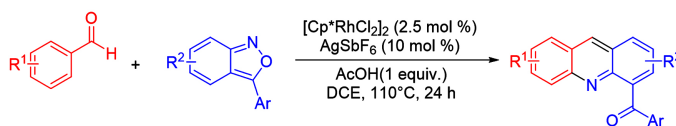


Figure 16. Rh(III)-catalyzed synthesis of 2-acyl acridine derivatives from aromatic aldehydes and anthranils
图 16. Rh(III)催化芳香醛与 anthranils 反应合成 2-酰基吡啶衍生物

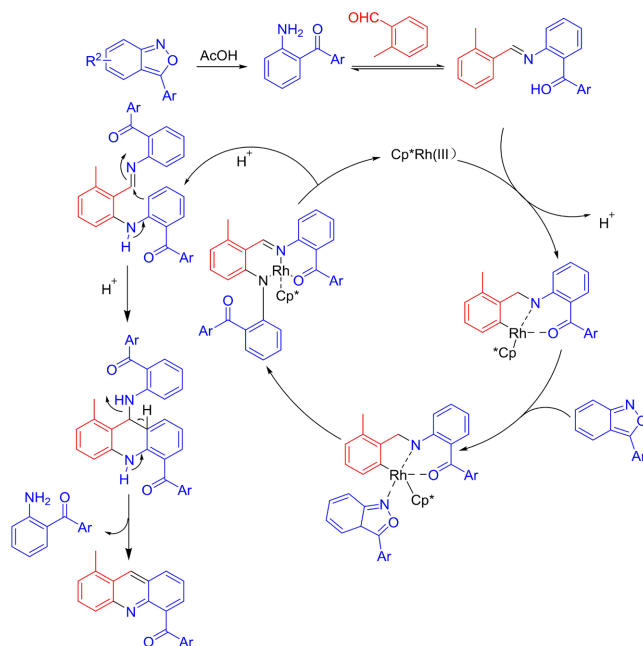


Figure 17. Proposed reaction mechanism for the Rh(III)-catalyzed synthesis of 2-acyl acridine derivatives from aromatic aldehydes and anthranils

图 17. Rh(III)催化芳香醛与 anthranils 反应合成 2-酰基吡啶衍生物的可能反应机理

2022 年,魏瑜课题组[21]报道了一种以苯并异噻唑类化合物(anthranils)与芳基硼酸为通用底物构建吡啶骨架的合成策略。该方法在 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 和 HCl 共同促进下,芳基硼酸与苯并异噻唑通过串联胺化、环化过程,一步合成吡啶类产物(图 18)。该策略具有反应条件简洁、空气氛围可操作、底物适用范围较广和产物类型多样等特点。

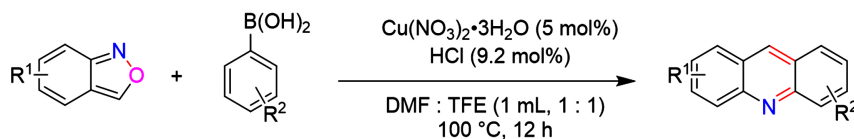


Figure 18. Synthesis of acridine derivatives via Cu-catalyzed amination/annulation cascades between anthranils and arylboronic acids

图 18. 铜催化苯并异噻唑类化合物与芳基硼酸发生胺化/环化串联反应合成吡啶衍生物

2023 年, Nanda 课题组[22]报道了一种阴离子苯并环化策略,用于区域选择性构建不对称吡啶衍生物。该方法以含苯亚磺酰甲基的喹啉衍生物和取代丙烯酸酯为原料,在 LHMDS (六甲基二硅基氨基锂)作用下,经过 Michael 加成、分子内环化、消除及芳构化过程,区域选择性地生成不对称羟基吡啶羧酸酯衍生物(图 19)。该反应无需使用过渡金属催化剂,具有区域选择性高、官能团耐受性良好和底物适用范围广等优点,最高收率可达 95%。

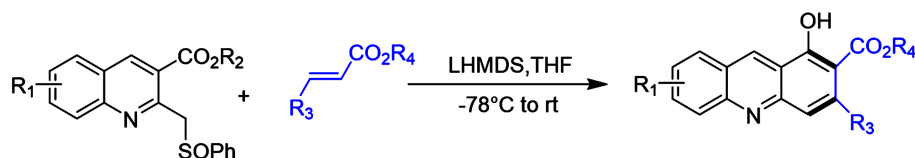


Figure 19. Synthesis of unsymmetrical hydroxyacridine derivatives via LHMDS-mediated anionic benzan-
nulation reaction

图 19. LHMDS 介导的阴离子型苯并环化反应合成不对称羟基吡啶衍生物

2025 年, Nagarajan 和 Khan [23]报道了一种 Cu-TEMPO 催化合成苯并[a]吡啶衍生物的方法。该反应以 2-氨基-5-氯二苯甲醇、四氢萘-2-醇和取代苯醇为原料,在 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 、2,2'-联吡啶、TEMPO 和叔丁醇钾作用下,以 DMU/草酸共熔体系为反应介质,于 100 °C 反应 3 h,一锅构建苯并[a]吡啶骨架,目标产物的最高收率可达 88%(图 20)。该反应首先通过 Cu-TEMPO 体系将醇原位氧化为相应的羰基化合物,随后依次发生 Friedländer 环合和苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 官能团化反应,生成具有环外芳基亚甲基结构的苯并[a]吡啶衍生物。

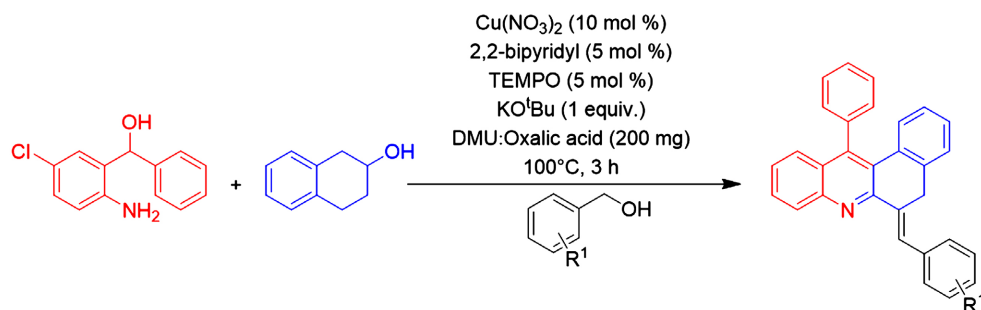


Figure 20. Synthesis of benzo[a]acridine derivatives via Cu-TEMPO-catalyzed dehydrogenative Friedländer annulation and $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ functionalization

图 20. 铜-TEMPO 催化脱氢 Friedländer 环化串联 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 官能化反应合成苯并[a]吡啶衍生物

2.3. 氧化反应生成吡啶

氧化法合成吡啶主要通过环合中间体、二氢吡啶或四氢吡啶前体的氧化脱氢、氧化芳构化或氧化环化, 构建稳定的吡啶芳香骨架。常见策略包括 Friedländer 环合-氧化脱氢、钯催化有氧氧化、可见光/TiO₂ 催化脱氢及 DDQ 促进的无金属芳构化。与传统高温强酸环化相比, 该方法步骤简洁、条件相对温和, 有利于后期修饰; 但对氧化剂、气氛、光照及底物结构较为敏感, 需严格控制反应条件。

2016 年, 王哲正课题组[24]报道了一种无金属参与的环合/有氧氧化脱氢策略, 实现了邻酰基苯胺与环己酮类化合物合成吡啶衍生物(图 21)。该反应以 TBHP 为氧化剂, 在 O₂ 气氛和 110℃ 条件下进行, 可通过 Friedländer 环合、aza-allyl 氧化及脱水芳构化过程构建吡啶骨架。该方法避免了贵金属催化剂的使用, 底物适用范围较广, 产率中等至良好, 且以水为主要副产物, 为绿色合成吡啶类化合物提供了有效途径。

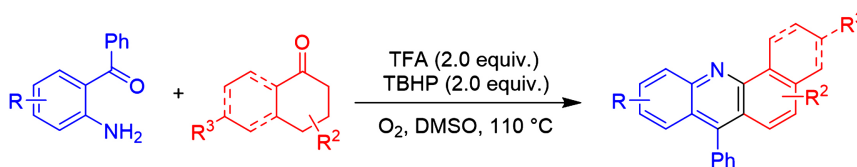


Figure 21. Synthesis of benzoacridine derivatives by reaction of 2-aminobenzophenone derivatives and substituted tetralone derivatives

图 21. 2-氨基二苯甲酮衍生物与取代四氢萘酮衍生物反应合成苯并吡啶衍生物

2017 年, 吴艳超课题组[25]报道了一种三氟乙酸钯(II)催化的区域选择性氧化环化反应, 以环己酮类化合物与 2-氨基芳基酮为原料, 在 2-氨基吡啶配体、柠檬酸添加剂和氧气作用下, 于甲苯中加热, 一锅合成多取代吡啶。该反应经历 Friedländer 环化、钯催化脱氢芳构化等过程构建吡啶骨架(图 22), 具有原料易得、区域选择性高、避免使用危险氧化剂、仅生成水作为副产物等优点。

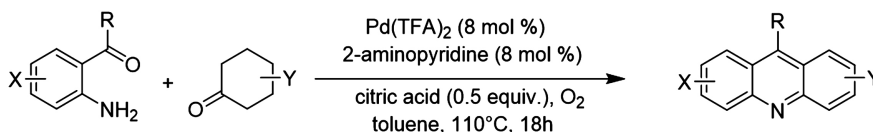


Figure 22. Synthesis of acridine derivatives by reaction of 2-aminoaryl ketone derivatives and substituted cyclohexanone derivatives

图 22. 2-氨基芳基酮衍生物与取代环己酮衍生物反应合成吡啶衍生物

2023 年, Park 课题组[26]报道了一种可见光介导的 TiO₂ 催化有氧脱氢反应, 并将其应用于吡啶的制备。该方法以 9,10-二氢吡啶为底物, 在 TiO₂ P25 催化剂以及 O₂ 气氛和蓝光照射条件下室温反应 2 h, 可高效脱氢生成吡啶(图 23)。该反应以廉价、稳定且低毒的 TiO₂ 作为非均相光催化剂, 以分子氧作为绿色氧化剂, 避免了传统高温或贵金属氧化体系的使用。此外, 该方法还可放大至间歇体系和连续流体系, 其中连续流条件下能够在较短停留时间内实现较高转化率, 显示出较好的可放大性。

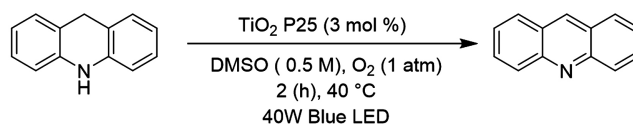


Figure 23. Synthesis of acridine from 9,10-dihydroacridine via visible-light-mediated and TiO₂-catalyzed aerobic dehydrogenation

图 23. 9,10-二氢吡啶经 TiO₂ 催化和可见光介导的有氧氧化脱氢反应合成吡啶

2025 年, Kashinath 等[27]报道了一种 DDQ 促进的无金属氧化级联反应, 用于合成吡啶酰基酮和 4-苯甲酰吡啶酮衍生物。该方法以 C4-官能化 1,2,3,4-四氢吡啶为原料, 在 DDQ (2 equiv.)和分子氧作用下, 经连续脱氢芳构化和 C(sp²)-H 氧化过程, 生成吡啶衍生物(图 24)。该方法具有无过渡金属参与、底物适用范围广和官能团耐受性好等优点, 为构建官能化吡啶和吡啶酮骨架提供了一种高效策略。

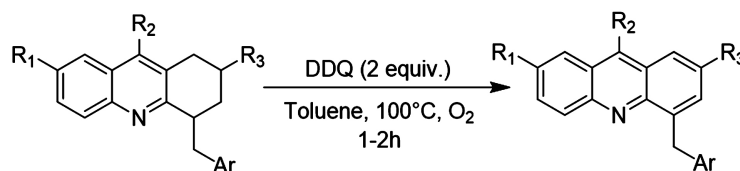


Figure 24. Synthesis of acridine derivatives from C4-functionalized 1,2,3,4-tetrahydroacridines via DDQ-promoted metal-free oxidative aromatization

图 24. C4-官能化 1,2,3,4-四氢吡啶经 DDQ 促进的无金属氧化芳构化反应合成吡啶衍生物

2.4. 重排/骨架重组反应生成吡啶

该类反应通过底物内部键的断裂、迁移与重组实现核心骨架重构, 在合成特定取代吡啶, 尤其是 9-芳基吡啶方面具有显著优势。然而, 该方法通常依赖结构特定的多芳基前体, 底物需预先制备, 普适性有限; 且多需金属盐促进与较高温度, 反应条件相对苛刻。此外, 由于涉及 C-H 活化、C-N 键断裂及芳构化等连续过程, 反应的选择性控制与副反应抑制仍面临挑战, 规模化应用受限。

2014 年, Miura 课题组[28]报道了一种铜盐促进三芳基甲胺合成 9-芳基吡啶的方法。该反应经连续 C-H 键活化、C-N 键断裂及脱氢环化过程, 构建吡啶骨架(图 25)。该反应可能的机理为首先由三芳基甲胺中的氨基与 Cu(OAc)₂ 配位, 并经乙酸根辅助的 C-H 活化形成五元环铜中间体; 随后该中间体经铜中心氧化和还原消除生成四元环中间体。接着经过连续电环化过程转化为二氢吡啶中间体, 最终经脱氢芳构化生成 9-芳基吡啶产物(图 26)。该方法可适用于甲基、甲氧基、卤素等取代底物, 并以中等至良好收率得到多种 9-芳基吡啶衍生物。

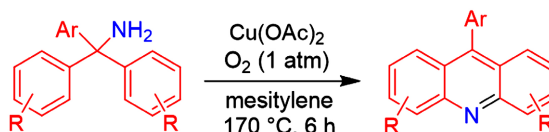


Figure 25. Synthesis of 9-arylacridine derivatives by Cu(OAc)₂-mediated aerobic oxidative cyclization of triarylmethylamines

图 25. 三芳基甲胺经 Cu(OAc)₂ 介导的有氧氧化环化反应合成 9-芳基吡啶衍生物

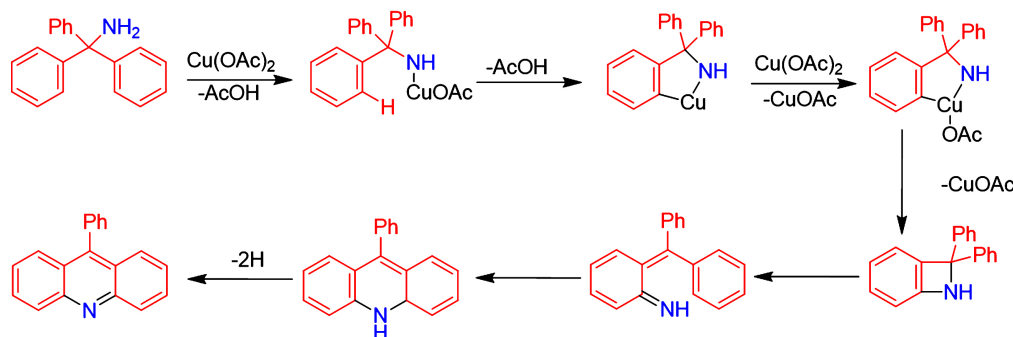


Figure 26. Plausible pathway for the synthesis of 9-arylacridine derivatives via Cu(OAc)₂-promoted C-H activation and C-N bond cleavage of triarylmethylamines

图 26. Cu(OAc)₂ 促进三芳基甲胺经 C-H 活化和 C-N 键断裂合成 9-芳基吡啶衍生物的可能路径

2.5. 氮-碘交换反应生成吡啶

2017 年, 姜雪峰课题组[29]报道了一种通过二芳基碘鎓盐与叠氮化钠发生氮-碘交换反应构建吡啶骨架的合成策略。该方法以环化二芳基碘鎓盐为底物, 以无机叠氮化钠作为唯一氮源, 在 CuTc 催化、PPh₃ 参与以及 Cs₂CO₃/H₂O/DMA 条件下实现后期氮原子引入, 从而合成一系列功能化吡啶衍生物(图 27)。该策略还被用于荧光染料吡啶橙及非甾体抗炎药 Carprofen 的合成, 为吡啶类含氮杂芳烃的构建提供了有效途径。氮-碘交换反应提供了后期引入氮原子构建吡啶骨架的新途径, 其前体碘鎓盐稳定、官能团兼容性较好, 适用于荧光染料及药物骨架修饰; 但需预制碘鎓盐, 并依赖叠氮化钠、膦试剂和特定铜体系, 安全性、原子经济性及放大应用仍待优化。

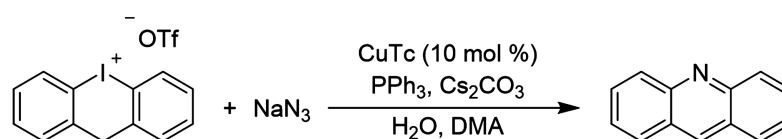


Figure 27. Synthesis of acridine derivatives via CuTc-catalyzed nitrogen-iodine exchange of diaryliodonium salts with sodium azide

图 27. CuTc 催化二芳基碘鎓盐与叠氮化钠发生氮-碘交换反应合成吡啶衍生物

3. 结论与展望

吡啶及其衍生物凭借其独特的稠环共轭骨架, 兼具优异的光电特性与生物活性, 在新药研发、光催化及功能光电材料等领域展现出广阔的应用前景。目前, 其合成体系已形成以分子内环化反应和分子间串联环化反应为代表的两类主要策略。分子内环化反应成键路径明确、区域选择性较高, 适用于特定结构吡啶衍生物的精准构建; 分子间串联环化反应则可利用简单原料快速构建复杂骨架, 在提高分子多样性和合成效率方面具有显著优势。

尽管现有方法已取得重要进展, 但仍存在以下不足: 部分反应依赖钯、铑等贵金属催化剂, 成本较高; 某些方法需预先制备复杂前体, 降低了整体合成效率; 对于复杂取代、多环稠合及高官能团化吡啶衍生物的构建, 底物适用范围有限且选择性控制困难; 此外, 现有方法的绿色化程度与工业化适配性仍有待提升。

未来该领域的研究可聚焦三大核心方向推进突破。其一, 开发低成本、高活性、可循环的新型催化体系, 融合模块化合成理念, 构建通用高效的定向合成方法, 实现复杂功能化吡啶衍生物的精准可控制备, 丰富其化合物结构体系。其二, 持续推进绿色合成技术迭代, 整合微波辅助、无溶剂反应、光催化及连续流技术等绿色工艺, 降低反应能耗与三废排放, 提高原子利用率与整体合成效率, 推动合成方法的工业化转化。其三, 强化合成与应用的深度耦合, 面向抗肿瘤、抗菌、光催化、光电传感等靶向应用场景, 定向设计功能导向型吡啶衍生物, 通过精准结构修饰优化其生物相容性、光电性能与结构稳定性, 突破现有应用场景的性能瓶颈。

基金项目

本项目得到甘肃省科技计划项目(项目编号: 25YFWA016)的资助。

参考文献

- [1] Schmidt, A. and Liu, M. (2015) Recent Advances in the Chemistry of Acridines. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 287-353. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.04.004>
- [2] Denny, W.A. (2002) Acridine Derivatives as Chemotherapeutic Agents. *Current Medicinal Chemistry*, **9**, 1655-1665.

- <https://doi.org/10.2174/0929867023369277>
- [3] Gensicka-Kowalewska, M., Cholewiński, G. and Dzierzbicka, K. (2017) Recent Developments in the Synthesis and Biological Activity of Acridine/Acridone Analogues. *RSC Advances*, **7**, 15776-15804. <https://doi.org/10.1039/c7ra01026e>
 - [4] Demeunynck, M., Charmantray, F. and Martelli, A. (2001) Interest of Acridine Derivatives in the Anticancer Chemotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, **7**, 1703-1724. <https://doi.org/10.2174/1381612013397131>
 - [5] Wadkins R.M. and Graves, D.E. (1989) Thermodynamics of the Interactions of m-AMSA and o-AMSA with Nucleic Acids: Influence of Ionic Strength and DNA Base Composition. *Nucleic Acids Research*, **17**, 9933-9946. <https://doi.org/10.1093/nar/17.23.9933>
 - [6] Nitiss, J.L. (2009) Targeting DNA Topoisomerase II in Cancer Chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 338-350. <https://doi.org/10.1038/nrc2607>
 - [7] Gatasheh M.K., Kannan S., Hemalatha K. and Imrana N. (2017) Proflavine an Acridine DNA Intercalating Agent and Strong Antimicrobial Possessing Potential Properties of Carcinogen. *Karala International Journal of Modern Science*, **3**, 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.kijoms.2017.07.003>
 - [8] Sharma S., Acharya J., Banjara M.R., Ghimire P. and Singh A. (2020) Comparison of Acridine Orange Fluorescent Microscopy and Gram Stain Light Microscopy for the Rapid Detection of Bacteria in Cerebrospinal Fluid. *BMC Res Notes*, **13**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4895-7>
 - [9] Hong, Y., Lam, J.W.Y. and Tang, B.Z. (2011) Aggregation-Induced Emission. *Chemical Society Reviews*, **40**, 5361-5388. <https://doi.org/10.1039/c1cs15113d>
 - [10] Tselikhovsky, D. and Buchwald, S.L. (2010) Synthesis of Heterocycles via Pd-Ligand Controlled Cyclization of 2-Chloro-n-(2-Vinyl)aniline: Preparation of Carbazoles, Indoles, Dibenzazepines, and Acridines. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 14048-14051. <https://doi.org/10.1021/ja107511g>
 - [11] Su, Q., Li, P., He, M., Wu, Q., Ye, L. and Mu, Y. (2013) Facile Synthesis of Acridine Derivatives by ZnCl₂-Promoted Intramolecular Cyclization of o-Arylamino-phenyl Schiff Bases. *Organic Letters*, **16**, 18-21. <https://doi.org/10.1021/ol402732n>
 - [12] Zeghada S., Bentabed-Ababsa G., Mongin O., Erb W., Picot L., Thiéry V., *et al.* (2020) 2-Aminobenzaldehyde, a Common Precursor to Acridines and Acridones Endowed with Bioactivities. *Tetrahedron*, **76**, Article 131435. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131435>
 - [13] Deng, L., Guo, R., Wang, L., Yang, C. and Wang, Z. (2022) Rapid Construction of Acridines via BF₃·Et₂O Promoted Cyclization of 2-Phenylamino Benzophenones. *Tetrahedron Letters*, **105**, Article 154044. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.154044>
 - [14] Rogness, D.C. and Larock, R.C. (2010) Synthesis of Acridines by the [4+2] Annulation of Arynes and 2-Aminoaryl Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, **75**, 2289-2295. <https://doi.org/10.1021/jo1000687>
 - [15] Huang, Z., Yang, Y., Xiao, Q., Zhang, Y. and Wang, J. (2012) Auto-Tandem Catalysis: Synthesis of Acridines by Pd-Catalyzed C=C Bond Formation and C(sp²)-n Cross-Coupling. *European Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 6586-6593. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201070>
 - [16] Lian, Y., Hummel, J.R., Bergman, R.G. and Ellman, J.A. (2013) Facile Synthesis of Unsymmetrical Acridines and Phenazines by a Rh(III)-Catalyzed Amination/Cyclization/Aromatization Cascade. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 12548-12551. <https://doi.org/10.1021/ja406131a>
 - [17] Pang, X., Chen, C., Su, X., Li, M. and Wen, L. (2014) Diverse Tandem Cyclization Reactions of o-Cyanoanilines and Diaryliodonium Salts with Copper Catalyst for the Construction of Quinazolinimine and Acridine Scaffolds. *Organic Letters*, **16**, 6228-6231. <https://doi.org/10.1021/ol503156g>
 - [18] Hu, W., Zheng, Q., Sun, S. and Cheng, J. (2017) Rh(III)-Catalyzed Bilateral Cyclization of Aldehydes with Nitrosos toward Unsymmetrical Acridines Proceeding with C-H Functionalization Enabled by a Transient Directing Group. *Chemical Communications*, **53**, 6263-6266. <https://doi.org/10.1039/c7cc03006a>
 - [19] Berger, K.E., McCormick, G.M., Jaye, J.A., Rozeske, C.M. and Fort, E.H. (2018) Synthesis of Acridines through Alkyne Addition to Diarylamines. *Molecules*, **23**, Article 2867. <https://doi.org/10.3390/molecules23112867>
 - [20] Kim, S., Han, S.H., Mishra, N.K., Chun, R., Jung, Y.H., Kim, H.S., *et al.* (2018) Dual Role of Anthranils as Amination and Transient Directing Group Sources: Synthesis of 2-Acyl Acridines. *Organic Letters*, **20**, 4010-4014. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01571>
 - [21] Li, Y., Xu, L. and Wei, Y. (2022) Synthesis of Acridines via Copper-Catalyzed Amination/Annulation Cascades between Arylboronic Acids and Anthranils. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **20**, 9742-9745. <https://doi.org/10.1039/d2ob01705a>
 - [22] Bhatta, S., Senapati, B.K., Patra, S.K. and Nanda, S. (2023) A Sequential Friedländer and Anionic Benzannulation

- Strategy for the Regiodefined Assembly of Unsymmetrical Acridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **21**, 8727-8738. <https://doi.org/10.1039/d3ob01470c>
- [23] Sambavi, N. and Khan, F.R.N. (2025) Cu-TEMPO Catalyzed Synthesis of Benzo[a]acridines and Their Photophysical Studies. *Tetrahedron Letters*, **156**, Article 155446. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.155446>
- [24] Senadi, G.C., Dhandabani, G.K., Hu, W.P. and Wang, J. (2016) Metal-Free Annulation/Aerobic Oxidative Dehydrogenation of Cyclohexanones with o-Acylanilines: Efficient Syntheses of Acridines. *Green Chemistry*, **18**, 6241-6245. <https://doi.org/10.1039/c6gc02396g>
- [25] Mu, W., Li, X., Wang, L., Chen, Y. and Wu, Y. (2017) Pd-Catalyzed Aerobic Oxidative Annulation of Cyclohexanones and 2-Aminophenyl Ketones: A Direct Approach to Acridines. *AIP Conference Proceedings*, **1864**, Article 020095. <https://doi.org/10.1063/1.4992912>
- [26] Noh, J., Cho, J.Y., Park, M. and Park, B.Y. (2023) Visible-Light-Mediated TiO₂-Catalyzed Aerobic Dehydrogenation of N-Heterocycles in Batch and Flow. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 10682-10692. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00743>
- [27] Shirisha, T., Parida, A., Majhi, S., Ghosh, S. and Kashinath, D. (2025) DDQ Promoted Metal-Free Oxidative Cascade Synthesis of Acridinyl Ketones and 4-Benzoylacridinones from C4-Functionalized 1,2,3,4-Tetrahydroacridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **23**, 10488-10495. <https://doi.org/10.1039/d5ob01306b>
- [28] Morioka, R., Hirano, K., Satoh, T. and Miura, M. (2014) Copper(II)-Mediated Aerobic Oxidative Cyclization of Triaryl-methylamines: Synthesis of 9-Arylacridine Derivatives. *Organic Letters*, **16**, 3492-3495.
- [29] Wang, M., Fan, Q. and Jiang, X. (2017) Nitrogen-Iodine Exchange of Diaryliodonium Salts: Access to Acridine and Carbazole. *Organic Letters*, **20**, 216-219. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03564>