

吡啶衍生物的合成及应用

松布尔 李明辉 穆赫塔尔·伊米尔艾山*

(新疆大学化学与化工学院 乌鲁木齐 830046)

摘要 由于吡啶特殊的结构、功能单元和在诸多领域的重要应用,对吡啶的研究在国内外重新成为热点.大的共轭环使其在荧光方面有着标记和成像等作用,而作为能够嵌入到DNA链中的化合物在医药等领域有着广泛的应用,在染料方面与天然产物的色价非常相似,此外作为光电材料化合物在有机半导体材料中代替金属半导体材料也展现出很好的潜在价值.近年来出现了微波辅助、无金属催化、一锅法合成等多种绿色、简便的合成方法和有机半导体材料等新的研发领域,为吡啶的合成和应用方面带来了更多的关注.介绍了2010年以来吡啶衍生物的各类合成方法及在医药、荧光材料、工业染料以及电致发光等诸多领域中的应用,并介绍了本课题组在吡啶研究方面的工作以及合成吡啶衍生物的新进展,最后对吡啶衍生物的合成与应用前景进行了展望.

关键词 吡啶衍生物;合成方法;三组分一锅法;微波

Synthesis and Application of Acridine Derivatives

Songbuer Li, Minghui Imerhasan, Mukhtar*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046)

Abstract Due to the special functional structural units and important applications in many fields, the study of acridine derivatives has become a hot topic worldwide. The large conjugated ring enables these dyes to be markers for fluorescence and imaging. Thanks to the ability of embedding into DNA chain, they have a wide range of applications in medicine and other fields. These dyes have the very similar color index value to that of the natural compounds. As an alternative to metal semiconductor material, acridines have presented potential value in the field of organic semiconductor materials. In recent years, emerging of the new and simple preparation technique, such as microwave assisted synthesis, metal free catalysis, one pot synthesis, and so on, has brought more attention to the synthesis and application of acridines. In this paper, various synthetic methods of acridine derivatives since 2010 and their applications in medicine, fluorescent materials, industrial dyeing materials and electroluminescence are introduced. The work about acridines accomplished in our group is also introduced. In the end, the future prospective of synthesis and application of acridine derivatives is proposed.

Keywords acridine derivative; synthetic method; three-component one-pot method; microwave

吡啶由于其特殊的化学特性,在诸多领域有着重要的应用,因此受到科学家们的广泛关注^[1~4].19世纪人们发现吡啶能与细胞中的核苷酸结合,从而开始对吡啶进行了深入的研究,在随后的研究中发现吡啶具有多种药理活性,并且能作为抗菌^[5]、抗疟疾^[6]、抗肿瘤^[7]、抗血吸虫^[8]、多药耐药性(multidrugresistance, MDR)逆转剂^[9]等药物.有些吡啶衍生物能够嵌入到DNA或RNA中^[10],吡啶作为经典的抗疟药物在疾病的治疗和防御中起着重要的作用,在染料方面的应用也有相当长的时间^[11].随着研究的继续深入,吡啶也展现出了另一方面

的特性,在电子效应和光学性能上用作半导体材料^[12]以及开关分子^[13].吡啶环长的共轭结构在荧光方面也展现出不寻常的应用,吡啶的药理活性和荧光性能作为荧光探针在医疗方面具有广泛的应用前景.人们对其合成方法进行了不断地探索与改进,合成了一系列的吡啶类化合物. Bernthsen 反应是最早合成吡啶的方法,用二苯胺和羧酸,与无水 ZnCl_2 在 $200\sim 270\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热合成了吡啶^[14~16].近年来随着合成技术的发展,在合成吡啶衍生物方面出现了多种简便、绿色、经济的方法.本文主要介绍2010年以来的吡啶衍生物的合成方法和其在

* Corresponding author. E-mail: imerhasan@yahoo.com

Received October 9, 2017; revised October 19, 2017; published online November 3, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21462043).

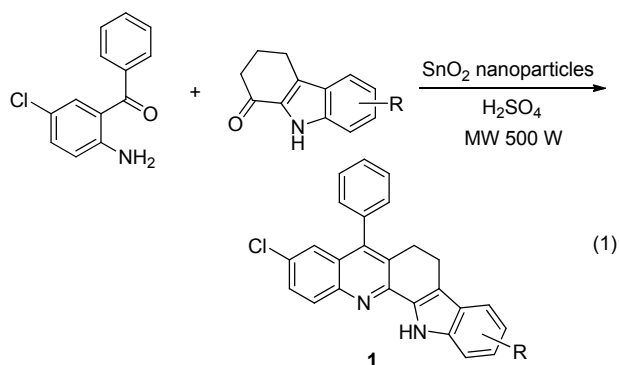
国家自然科学基金(No. 21462043)资助项目.

药理活性、荧光材料、工业染料和电致发光等各方面的应用。

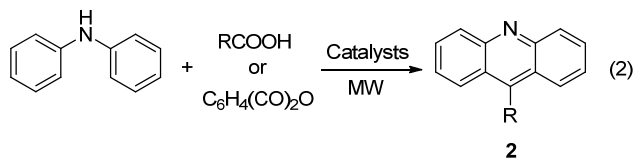
1 吡啶衍生物的合成方法

1.1 微波辅助合成吡啶衍生物

2011 年 Nawaz Khan 等^[17]首次报道了二氧化锡催化的以 2-氨基-5-氯苯甲酮和吡唑酮为原料在微波辐射下的 Friedlander 缩合反应, 得到吡啶并吡啶衍生物 **1** (Eq. 1), 收率为 47%~82.5%。并对这三种化合物做了血溶性和细胞毒性的活性测试, 其中在吡啶骨架部分的 3-C 位置上进行甲基取代的吡啶化合物表现出了良好的生物活性。通过分析该吡啶衍生物的化学结构, 我们可以知道该吡啶衍生物的化学结构中包含有吡啶、吡唑、吡啶三种结构片段, 而三种结构都有药理活性, 可能是这样的片段组合导致其有着别具一格的特性。

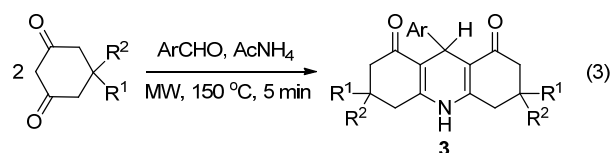


2011 年 Thakur 等^[18]报道了经过改进的 Bernthsen 反应(Eq. 2), 在微波辐射下采用新的催化剂对甲苯磺酸(*p*-TSA)进行反应, 得到了 9-H 被取代的吡啶化合物 **2**, 微波辅助的反应条件使反应时间缩短。而改进的方法具有催化剂用量较少、易得、绿色等优点。通过对催化剂的筛选和底物扩展, 收率达到了 66%~88%。本课题组近期通过传统的 Bernthsen 反应合成 9-甲基吡啶时发现产率非常低, 在 20%左右, 重复性很差, 所以改进传统方法提高产率是非常必要的。

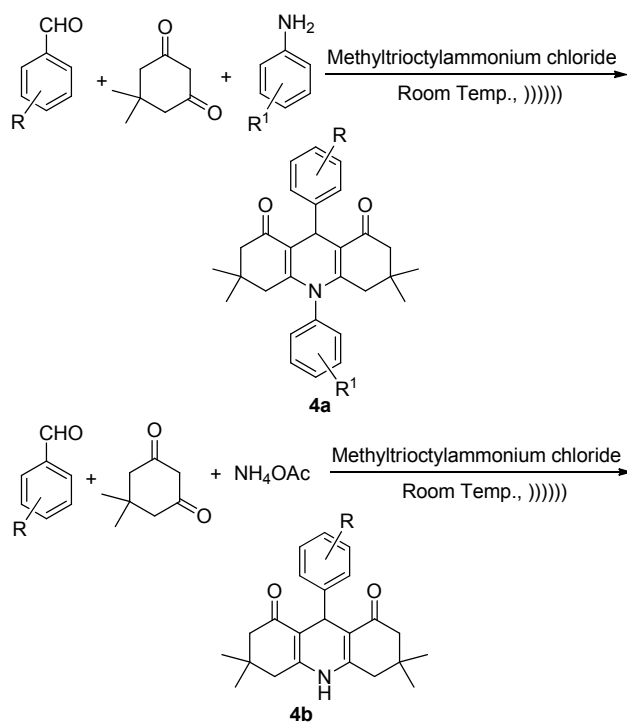


2012 年 Rivero 等^[19]报道了无溶剂和微波辐射的条件下经过 Hantzsch 反应合成 1,8-二酮吡啶衍生物 **3** (Eq. 3), 通过对 β -双酮的比例进行调整并与芳基扩展合成了 8 种吡啶酮衍生物, 收率达到 83%~98%, 并对其做了清除 DPPH (diphenyl picryl hydrazinyl radical, 二苯基苦酰肼基)自由基活性实验, 当反应原料是甲醛时所得

的产物具有清除 DPPH 自由基的活性。自由基是个强氧化性的物质, 对人体有各种各样的伤害, 在人体的新陈代谢和日常的饮食等活动中都会产生自由基, 因此清除自由基就显得很重要。抗氧化活性化合物也会受到空间位阻的影响, 在该 1,8-二酮吡啶衍生物的合成中使用甲醛时, 可能形成的吡啶衍生物的 9-C 的氢在空间上的位阻最小, 所以使用甲醛比其他任何醛类的合成的 1,8-二酮吡啶衍生物对自由基的抗氧化性高。

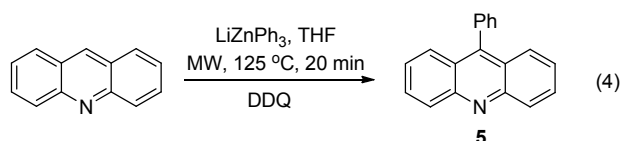


2013 年 Kumar 等^[20]在以前的工作基础上^[21~23]用三辛基氯化铵作离子液体催化剂, 以苯甲醛、达米酮、苯胺或醋酸铵为原料, 在超声辐射下绿色、简便、快捷地合成了吡啶衍生物 **4a** 和 **4b** (Scheme 1), 收率为 90%~96%。像这种芳醛和 β -双酮以及胺的反应是典型的合成吡啶酮反应, 而通过对反应原料的扩展可以得到多种吡啶的衍生物。近年来发展起来的合成手段, 如微波、超声等方法使产率提高, 大大缩短了反应的时间。三辛基氯化铵作离子液体在这里起到溶剂和催化剂的双重作用, 超声的作用会使化学键的断裂更容易, 因此加快了反应的进程。



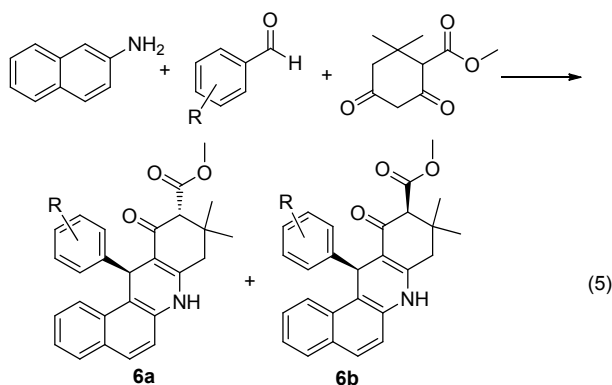
图式 1 吡啶-1,8 二酮的合成
Scheme 1 Synthesis of acridine-1,8-diones

2015 年 Hevia 等^[24]通过调制不同配比的单金属络合物得到联合双金属络合物的芳基化试剂,用于吡啶环特定位置的芳基化,得到 9-C 芳基化的吡啶化合物 **5** (Eq. 4). 在 125 °C 下微波辐射 20 min 就能得到 9-H 被取代的吡啶衍生物,收率高达 95%. 与以往的单金属络合物促进的反应相比,相比于反应时间为 20 h 以上传统的方法,微波辅助的方法降低了反应时间和能源的消耗并且提高了产率. 如果说双金属络合物起到一个定位作用,那么高活性的氧化剂 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) 就会进行脱氢芳构化的作用.



1.2 萘胺与醛反应合成吡啶衍生物

2010 年 Kozlov 等^[25]报道了以萘胺、芳醛衍生物、1,3-环己二酮衍生物为原料,通过 Knoevenagel 缩合反应合成了含吡啶环骨架的具有荧光特性的化合物 **6a** 和 **6b** (Eq. 5). 用大功率振荡器时发现电子可以从 S_n ($n=1\sim3$) 到 S_0 而发光,可用于医学和生物学荧光标记. 通过荧光猝灭法研究不同的吸电子和供电子基团的影响,发现荧光猝灭效应是由激发态的电子转移引起的,这可能是因为吸电子或供电子基团使电子发生转移,另一个可能是与共轭结构形成 π 键使电子离域.



同年 Kozlov 等^[26]用同样的合成方法改变活性亚甲基为手性双甲酮,也合成了含吡啶环骨架的具有荧光特性的化合物 **7a** 和 **7b** (图 1). 并对该化合物的发光性能进行了分析,但在生物活性方面没有去做相应的测试,可以看到吡啶衍生物 **7a** 和 **7b** 中有亚甲二氧基的结构片段,与木质素的结构相似. 木质素是从五味子果仁中提取,五味子为常用的中药,对迁延性和慢性病毒性肝炎血清谷丙转氨酶 (SGPT) 升高患者有较好的疗效,也可用于艾滋病的治疗,因此吡啶环与木质素结构相似的亚甲二氧基片段的组合可能会有潜在的药用价值. 而在 2011

年该课题组^[27]报道了通过在 β -双酮上引入均三甲基苯与芳香醛和 2-氨基萘反应获得了苯并吡啶的两种异构体化合物 **8a** 和 **8b** (图 1), 该类化合物在治疗老年痴呆症上也有一定的药理活性^[28~30], 因老年性痴呆症具有遗传性,遗传性的疾病与 DNA 有着密切的关系,而吡啶通过嵌入到 DNA 链中,可能会在某种方面带来治疗的作用.

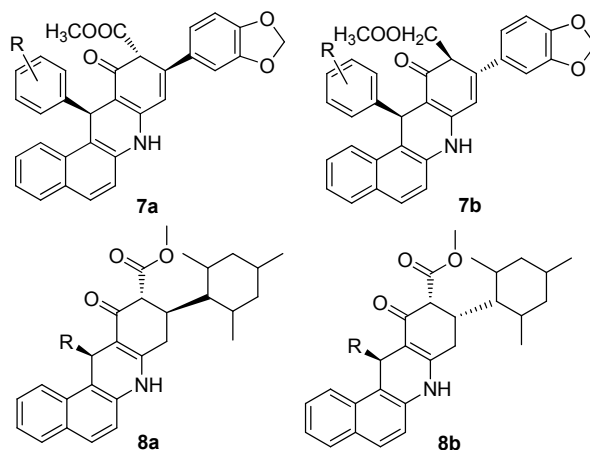
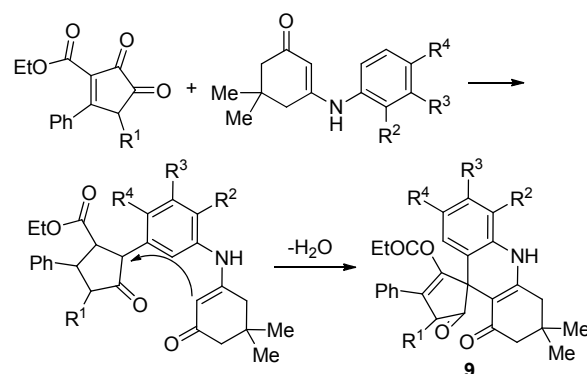


图 1 具有荧光活性的苯并[*a*]吡啶化合物

Figure 1 Benzo[*a*]acridine compounds with fluorescent activity

1.3 螺杂环吡啶衍生物的合成

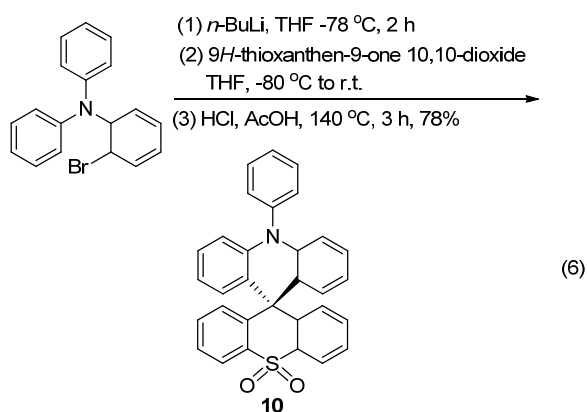
2010 年 Maslivets 等^[31]报道了一种合成螺杂环吡啶的方法 (Scheme 2), 以二酮吡咯衍生物和烯胺吡啶衍生物为原料在无水间二甲苯中回流 5 h, 得到了螺环吡啶化合物 **9**, 收率为 70%~81%, 并且通过单晶衍射确定了其结构, 这种方法为螺杂环吡啶类化合物的合成提供了简便渠道. 是通过分子内的合环来实现螺环的方法,除了这种方法,还可以通过在准备螺环化的碳原子上设计合成有一个羟基和一个长链的羟基,再进行分子内的脱水缩合得到螺环化合物.



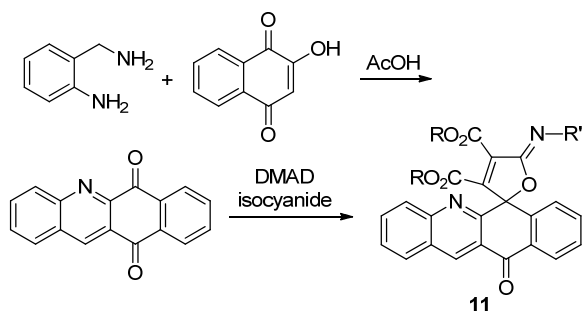
图式 2 螺环[吡啶-9,3'-吡咯]-4'-羧酸酯的合成

Scheme 2 Synthesis of spiro[acridine-9,3'-pyrrole]-4'-carboxylates

2015 年 Poriel 等^[32]合成了含吡啶环结构的具有物理活性的有机半导体化合物 **10** (Eq. 6), 可作为天蓝色磷光有机发光二极管. 发光二极管大多都是由金属制造的, 而近年来有机发光二极管是个比较热门的课题, 有机发光二极管的日益成熟会让我们减轻对重金属的依赖以及对环境的污染. 磷光是由激发三重态的最低振动能级到各基态振动能级间跃迁产生的, 发光基团往往带有大的共轭平面, 吡啶正好具有这样的结构, 吡啶环上的电子通过共轭键可离域到其他环上, 再由激发态到基态以发光的方式辐射能量, 另一个原因可能是吸电子基团或原子导致共轭环上电子云密度降低从而使其荧光强度有所减弱, 而磷光强度则会相应的增强, 正好该化合物就满足了这两种要求.



2012 年 Shaabani 等^[33]在合成中意外得到了螺杂环吡啶化合物 **11** (Scheme 3), 经过表征确定了该化合物的结构, 收率为 67%~88%. 螺杂环吡啶化合物的合成利用三组分一锅法, 室温搅拌 24 h 所得, 原料中异腈碳氮叁键的极化的电子在合环反应中起到了偶极加成的重要作用.



图式 3 螺-苯并[b]吡啶-6,2'-呋喃衍生物的合成

Scheme 3 Synthesis of spiro-benzo[b]acridine-6,2'-furan derivatives

本课题组也正在对螺杂环化合物 **12a**~**12d** 的合成和应用方面的研究(图 2). 螺环化合物是在螺碳原子

由两个共轭的平面十字相交而形成, 在结构上与其他吡啶衍生物通过单键连接有较大的不同, 是否会像其他螺环化合物一样具有发光特性, 有待进一步的证明, 可能会有意想不到的特性.

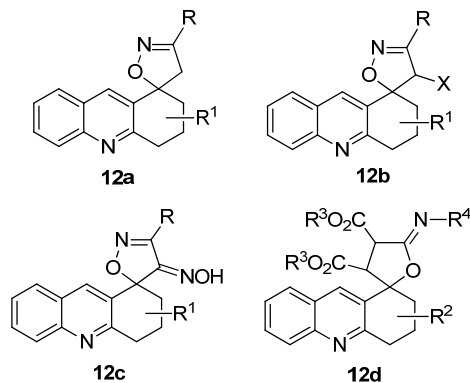


图 2 螺杂环吡啶衍生物的合成

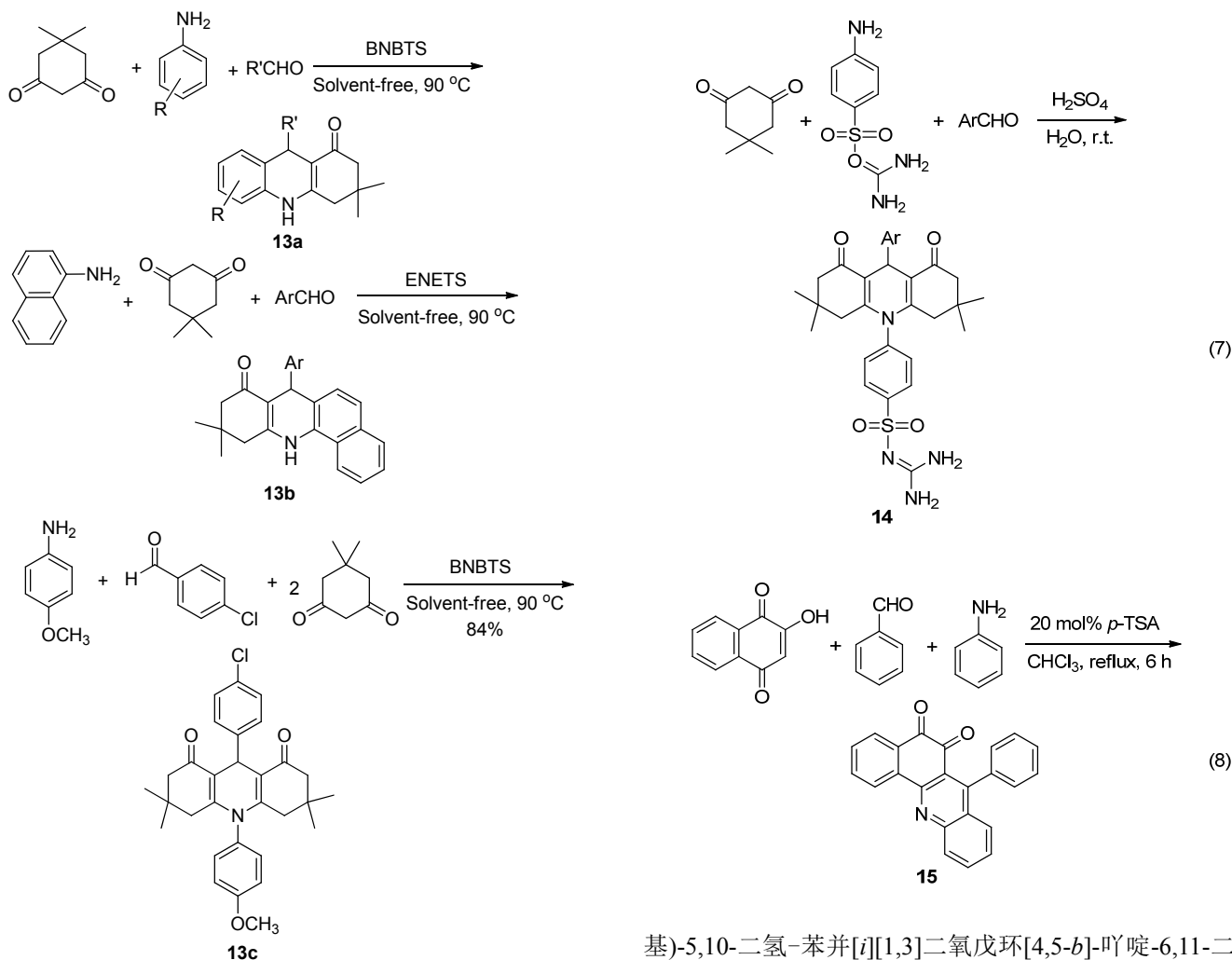
Figure 2 Synthesis of spirocyclic acridine derivatives

1.4 β -双酮、醛与胺三组分一锅法合成吡啶衍生物

2010 年 Vaghei 等^[34]报道了三组分一锅法直接合成吡啶酮衍生物的简便渠道, 以苯胺、醛、达米酮为原料, 利用一种高效率的催化剂对甲苯磺酰甲基亚硝酸胺 (BNBTS), 在反应温度为 90 °C 和无溶剂条件下, 反应 25~50 min, 合成了吡啶酮衍生物 **13a**~**13c** (Scheme 4), 收率为 75%~93%. 该反应中通过改变 5,5-二甲基-1,3-环己二酮的比例与不同的胺与醛反应, 获得了各种取代基的 1,8-二酮吡啶和苯并吡啶衍生物. 这种方法具有操作简单、后处理方便、成本低、产率高等优点. 在大多数这一类反应中可以得出的一点是苯胺可以是硝基苯, 在一锅法中还原硝基苯得到苯胺后继续后面的反应, 而不用还原成苯胺后提纯再进行后面的反应. 可在反应中进行多米诺式一锅法的反应, 省去了中间多余的步骤.

2014 年 Kaya 等^[35]报道了一种绿色的一锅法合成磺胺吡啶衍生物 **14**, 以达米酮、*N*-(4-二氨基甲烷)苯磺酰胺、芳香醛为原料, 水作溶剂, 在室温下反应获得(Eq. 7), 收率为 74%~80%. 并对人类碳酸酐酶同功酶的抑制作用进行了研究, 具有较好的效果. 前面讲过吡啶环是可以嵌入到 DNA 链中的, 而在吡啶环上引入有活性的基团或活性结构片段, 可能会有不同的药理活性, 这都是我们所期待的结果.

2014 年 Singh 等^[36]报道了通过三组分一锅法合成一种新的苯并吡啶二酮 **15**, 以 2-羟基-1,4-萘醌、苯甲醛、苯胺为原料, 在前人研究的基础上, 通过改变加入原料的顺序和延长反应时间得到了意想不到的芳基苯并吡啶二酮产物(Eq. 8). 再经过条件优化, 收率高达 92%. 在传统的方法中多数用的是 1,3-二酮, 而该方法使用了



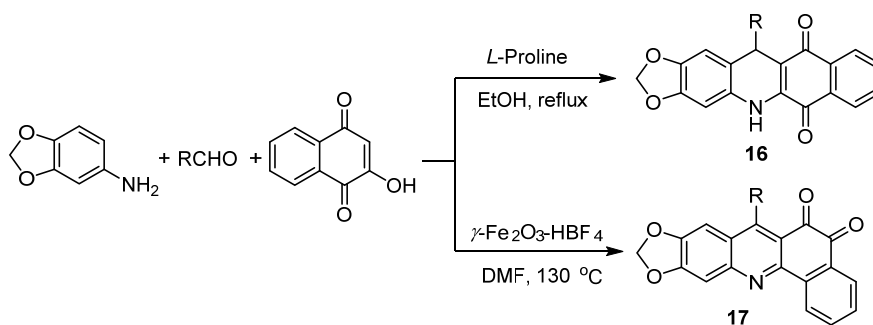
图式 4 吡啶衍生物的合成

Scheme 4 Synthesis of acridone derivatives

一种 1,4-二酮, 会使产物吡啶分子具有多环的结构, 目标产物也具有较多的活性反应片段。

2015 年 Wu 等^[37]报道了以 3,4-亚甲二氧基苯胺、醛、2-羟基-1,4-萘醌为原料, *L*-脯氨酸作催化, 在乙醇中回流得到 18 个含吡啶环骨架的化合物 **16** 等(Scheme 5), 收率为 72%~99%, 而其中 12-(3,4,5-三甲氧基苯

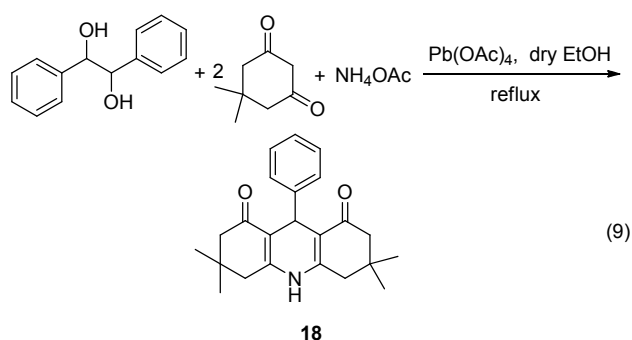
基)-5,10-二氢-苯并[*i*][1,3]二氧戊环[4,5-*b*]-吡啶-6,11-二酮具有抗癌活性。同年该研究组^[38]继续报道了以同样的原料, 用可磁力回收的氟硼酸催化剂, 合成了含吡啶环骨架的化合物 **17**, 共合成 19 种新的化合物, 收率达 72%~92%, 其中 12-(2-氟苯基)-苯并[*h*][1,3]-二氧戊环[4,5-*b*]吡啶-10,11-二酮具有抗癌活性。该反应的催化剂可磁力回收, 能够重复使用 6 次且不失活性。磁力回收催化剂是比较新异的手段, 对催化剂的分离和循环利用带来了很大的便利。



图式 5 吡啶二酮衍生物的合成

Scheme 5 Synthetic of acridinedione derivatives

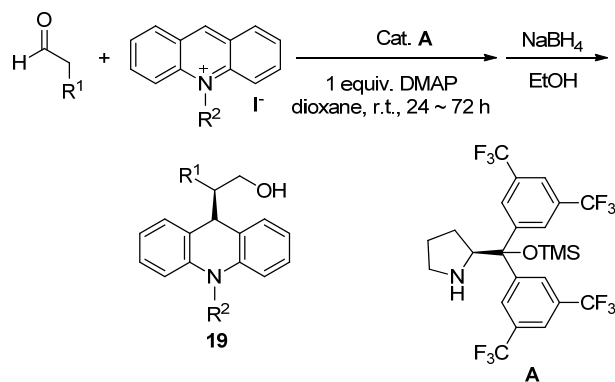
2015 年 Shivashankar 等^[39]报道了用 1,2-二醇替代传统的芳香醛, 四乙酸铅作催化剂, 在乙醇中进行回流反应一锅法合成吡啶衍生物 **18** (Eq. 9), 该反应中 1,2-二醇均裂形成苯甲醛再进行反应, 底物扩展收率为 82%~95%, 该反应具有反应时间短、条件温和、后处理方便等优点. 这也可以说是多米诺式的反应, 在反应中 1,2-二醇通过被 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化均裂后形成了苯甲醛, 随后进行常见的芳香醛、 β -双酮和胺三组分反应合成了吡啶酮, 在这里需要控制 β -双酮的用量, 如果是 2 equiv. 就可以形成 1,8-二酮吡啶衍生物, 而 1 equiv. 就会形成 1-氧代吡啶衍生物.



1.5 手性吡啶衍生物的合成

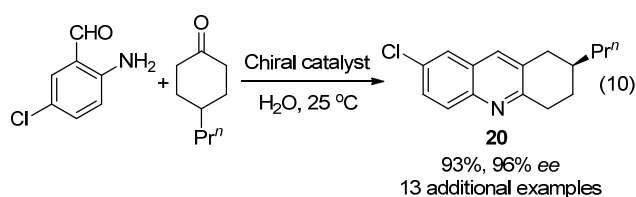
2012 年 Xiao 等^[40]报道了利用有机手性催化剂二芳基脯氨酸硅醚的仲胺(**A**)催化进行醛和吡啶盐的不对称 1,4-加成, 获得了 9-H 被取代的手性吡啶衍生物 **19** (Scheme 6). 而 9-C 为手性碳原子的吡啶化合物在大多数吡啶合成中是较少见的.

2013 年 Guillena 等^[41]报道了在无溶剂条件下用邻氨基苯甲醛的衍生物和对位取代的环己酮为原料, 以脯氨酸衍生物作为手性催化剂经过 Friedländer 反应合成了具有手性的克林活性药物的类似物 **20** (Eq. 10), 克林类化合物具有与吡啶和喹啉相似的结构, 众所周知



图式 6 有机催化不对称吡啶衍生物的合成

Scheme 6 Synthesis of organic catalytic asymmetric acridine derivatives

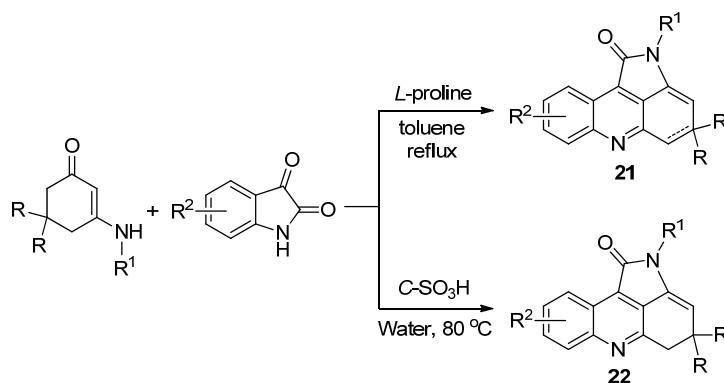


吡啶和喹啉类衍生物都具有很重要的药理活性.

1.6 靛红与烯胺酮反应合成的吡啶衍生物

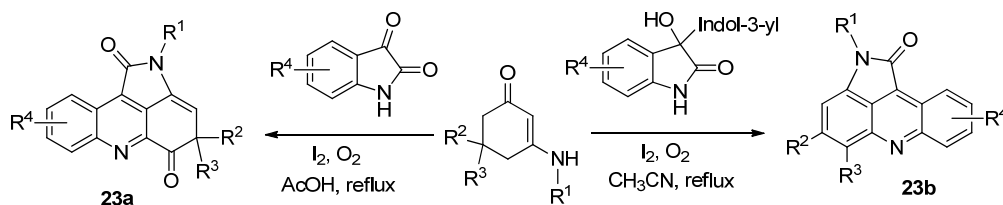
2012 年 Shi 等^[42]报道了 *L*-脯氨酸作催化剂, 以靛红和烯胺酮为原料经过多米诺反应直接形成新颖的吡咯并吡啶化合物 **21**, 收率为 60%~93%. 该反应由吡啶酮的 C—N 键直接断裂形成. 而在 2016 年 Zhang 等^[43]以同样的原料, 用可重复使用的磺化含碳材料作为异相催化剂合成了吡咯并吡啶衍生物 **22**, 进行底物扩展收率达到 78%~89% (Scheme 7).

2013 年 Ji 等^[44]报道了一种用靛红和烯胺酮为原料, I_2/O_2 促进的多米诺反应一锅法合成了含吡啶环骨架的吡咯并吡啶化合物 **23a** 和 **23b**, 收率分别为 21%~71% 和 45%~82% (Scheme 8). 该反应中 C—H 键的活化是



图式 7 吡咯并[2,3,4-*k*]吡啶-1-酮衍生物的合成

Scheme 7 Synthesis of pyrrolo[2,3,4-*k*]acridin-1-one derivatives



图式 8 稠环吡啶衍生物的合成

Scheme 8 Synthesis of annulated heterocyclic acridine derivatives

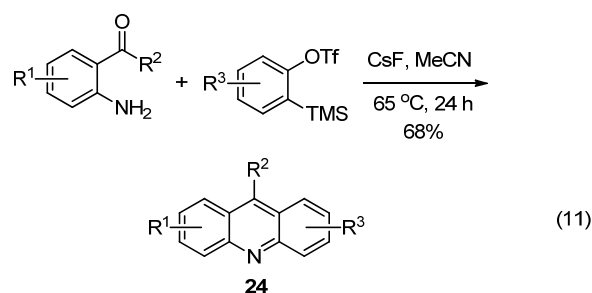
没有经过过渡金属参与的反应, 多米诺反应的机制也省略了多步复杂的反应. 该文献中阐述了化合物 **23b** 的 R^3 基团的迁移的原因可能是碘自由基夺取了邻碳原子的氢导致 R^3 基团迁移至邻碳原子.

从以上的几个反应中可以看出, 具有烯胺酮结构的环己酮和靛红反应形成的都是稠环的吡啶衍生物, 如果把烯胺酮结构上的氮原子换成氧原子, 可能会形成相对应的稠环氧杂蒽衍生物并有着不同的应用.

1.7 环加成合成的吡啶衍生物

2010 年 Larock 等^[45]报道了在温和的条件下合成 9-甲基吡啶的一种方法(Eq. 11), 乙腈作为溶剂, CsF 作为苯环中形成炔键的引发剂, 用 2-氨基乙酰苯和邻三甲基硅苯三氟甲磺酸酯发生[4+2]的环加成反应, 在 65 °C 下反应 24 h 得到 9-取代的吡啶 **24**. 这也是吡啶合成中典型的合环反应, 通过离去基团的离去, 再进行亲核反应完成合环. 在这个反应中 CsF 起到让 TMS 基团离去作用, 再由 OTf 基团的离去, 形成一个炔键, 最后进行亲核加成, 完成合环.

2012 年 Liu 等^[46]报道了以四元环酮和活性亚甲基酮经过[4+2]环加成制备了高度取代的氨基苯酚, 在经过环化后得到了吡啶的衍生物 **25a** 和 **25b** (Scheme 9). 这种方法的优点是在氨基苯酚环上提前引入活性基团去合成更多具有活性取代基的吡啶衍生物, 避免了在模型分子中再引入其他官能团的反应步骤, 为相应化合物

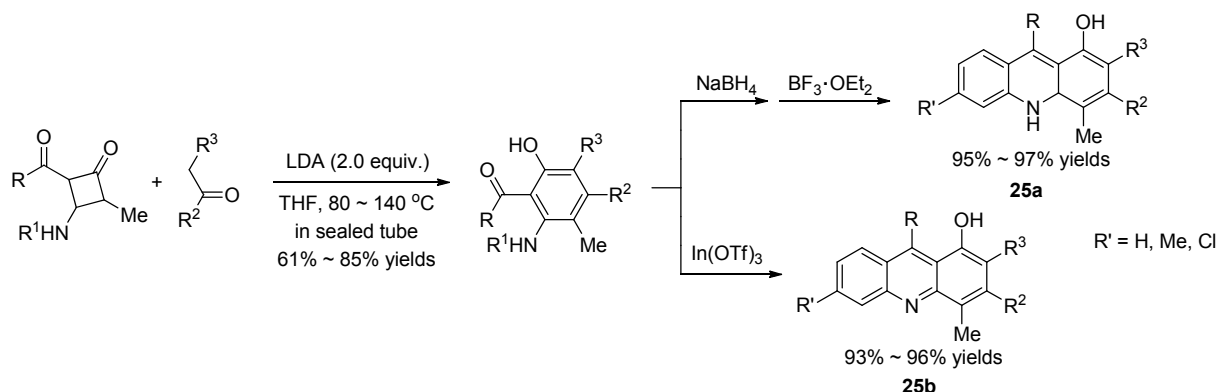


的合成中提供了方便, 但要注意的一点是吸电子和供电子基团对反应的产率具有一定的影响.

1.8 多元稠环吡啶衍生物的合成

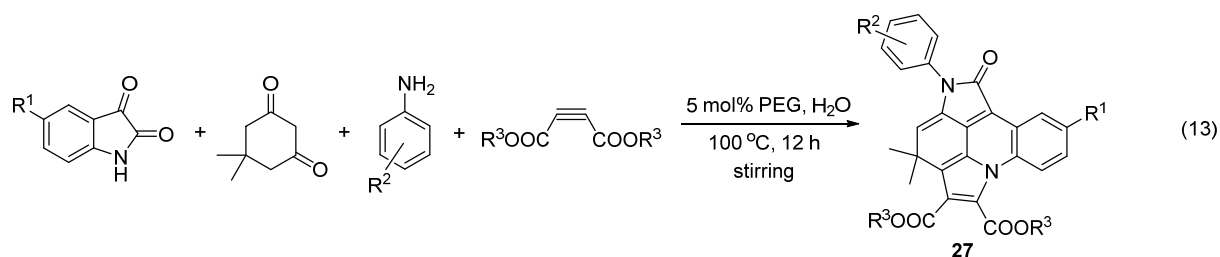
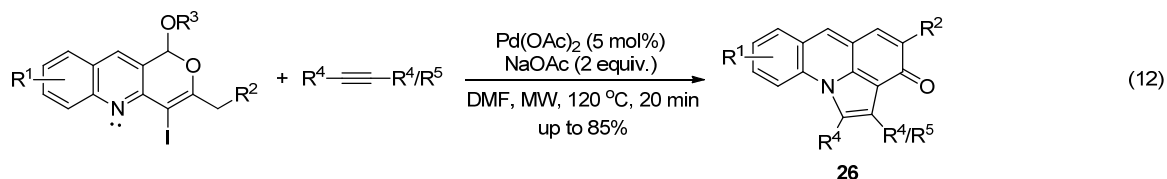
2013 年 Verma 等^[47]报道了以喹啉并吡喃和炔烃作原料, 通过钼催化的[3+2]合环、开环、再进行分子内的羟醛缩合一锅法合成了含吡啶环结构的吡咯[3,2,1-de]吡啶类化合物 **26** (Eq. 12), 收率为 60%~85%. 而含吡咯并吡啶类化合物本身就具有广泛的抗肿瘤^[48]、抗真菌^[49]等生物活性, 在结构上的改变可能在某种程度上提高了其活性.

2015 年 Mukhopadhyay 等^[50]报道了羧酸化合物与杯状芳烃化合物反应得到了一种有机催化剂, 以苯并吡咯、1,3-环己二酮、胺、丁炔二酸二酯为原料, 通过该催化剂催化反应得到具有吡啶环骨架的多环化合物 **27** (Eq. 13), 收率为 67%~77%. 我们都知道催化剂在化学



图式 9 环加成合成吡啶衍生物

Scheme 9 Synthesis of acridine derivatives by cycloaddition

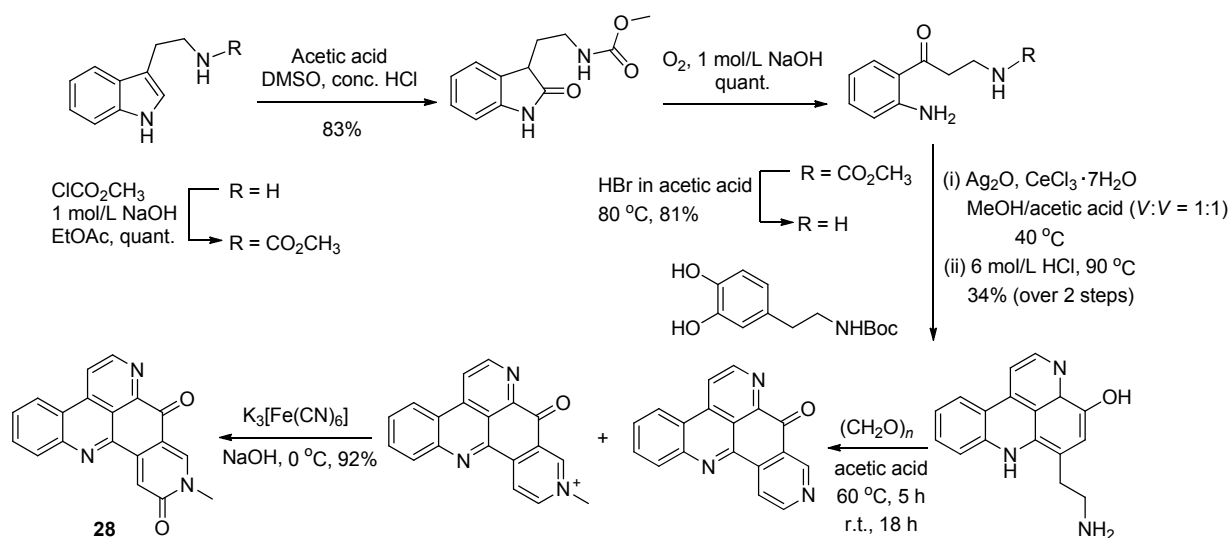


反应中有着举足轻重的地位, 在众多催化剂中, 金属催化剂会在产物中有残留, 会有金属污染, 不是首选的绿色催化剂, 而有机催化剂是一种理想的选择.

2016 年 Copp 等^[51]报道合成了具有生物活性的海洋生物碱仿生化合物, 通过非天然的原料合成了含有吡啶并吡啶环的具有细胞毒性^[52]的天然产物 **28** (Scheme10), 总收率达到 14%. 生物碱是一类生物体内一种含氮化合物, 它不仅存在于植物中, 也存在于动物、微生物和海洋生物中, 人们已经发现了很多有活性的生物碱且将其

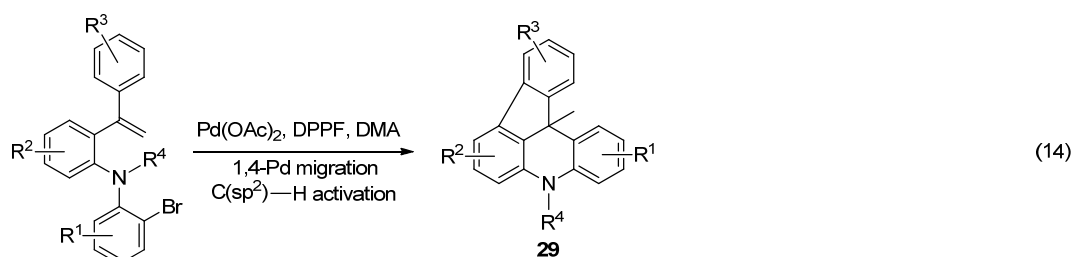
用于抗肿瘤、抗菌、抗病毒等方面的研究. 在许多疾病治疗中, 生物碱类药物价值已经受到了人们的普遍关注.

2016 年 Ji 等^[53]用易得的苯胺通过调整溶剂和磷配体, 进行 1,4-钯迁移的分子内的 Heck 反应制备了吡啶并吡啶 **29** (Eq. 14), 并进行底物扩展, 收率达到 60%~88%. 此报道称该化合物具有较高的三重态能量, 发出的蓝色磷光比普通的磷光强, 可作为较理想的三重态蓝色磷光发射体. 如果该化合物作为发射蓝色磷光的发光



图式 10 稠杂环吡啶衍生物的合成

Scheme 10 Synthesis of annulated heterocyclic acridine derivatives



体,其稳定性和寿命方面的性能有待进一步的研究。

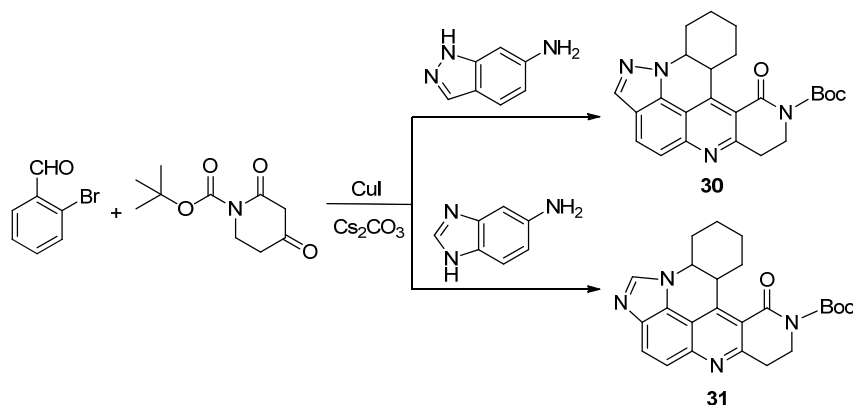
2016 年 Wang 等^[54]报道了邻卤代苯甲醛、叔丁基 2,4-氧代哌啶-1-羧酸酯、1*H*-吡唑-6-胺或 3*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺在无配体条件下碘化铜催化三组分一锅法获得稠杂环化合物 **30** 和 **31**, 收率分别为 79%~92%, 76%~89% (Scheme 11)。形成双吡啶环结构的过程中, 醛、1,3-二酮、胺可以形成双吡啶的一部分, 另一部分是由碘化亚铜催化生成的。像这种有双吡啶环的结构比起单吡啶环结构的化合物有哪些特殊的作用, 需进一步深入地研究。

多数文献中, 稠环的吡啶衍生物偏向药用活性的报道较多, 而在发光性质方面的研究较少, 吡啶本身就具有荧光性质, 在稠环吡啶衍生物中, 都是多环大共轭的刚性平面结构, 那么该类化合物在荧光和磷光方面有什么样的性质和特性? 是否和其他具有发光性质的吡啶衍生物有着相似或着更独特的性质? 这些都需要我们在将来的研究中去探索和发现。

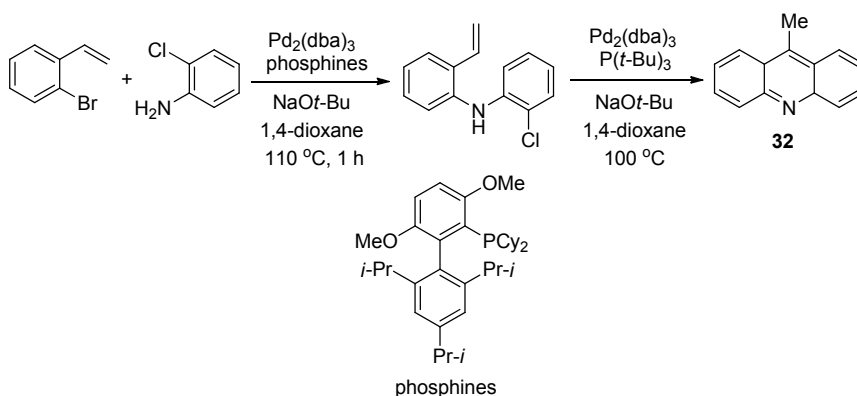
1.9 分子内环化吡啶衍生物的合成

在 2010 年 Buchwald 等^[55]利用钯配体控制分子内的环化来制备了 5*H*-二苯氮草、9-甲基吡啶、乙烯基咪

唑等化合物。在改变相应的组合条件也得到了 5*H*-二苯氮草、乙烯基咪唑等化合物, 在此报道中先用 2-溴苯乙烯和 2-氯苯胺为原料, 甲苯作溶剂, 在反应温度为 100 °C 的条件下, 通过 N—C 偶联反应得到了 9-甲基吡啶 **32** (Scheme 12), 收率为 87%。同时通过研究磷配体对反应选择性的影响, 发现其中有几种磷配体给出了较高的选择性, 在这样的反应条件下没有产生其他的杂环副产品。9-甲基吡啶的合成方法中, 最早最经典的合成方法是通过 Bernthsen 反应合成的, 相关的文献报道显示, 该产率会达到 80%, 前面提到过本课题组通过 Bernthsen 反应来重复合成 9-甲基吡啶的过程中发现产率达不到 20%, 而令人高兴的是 Buchwald 等利用钯配体控制分子内的环化反应来制备 9-甲基吡啶给出了很高的收率, 解决了制备 9-甲基吡啶产率低的问题。另一个就是通过微波辐射的方法也能得到收率较高的 9-甲基吡啶, 众所周知微波辐射可以加快反应进程, 且产率也会相应的提高。9-甲基吡啶在很多方面是作为原料来使用, 所以发展快速、高效、绿色的方法制备 9-甲基吡啶非常重要的, 且有待继续更深入地研究。

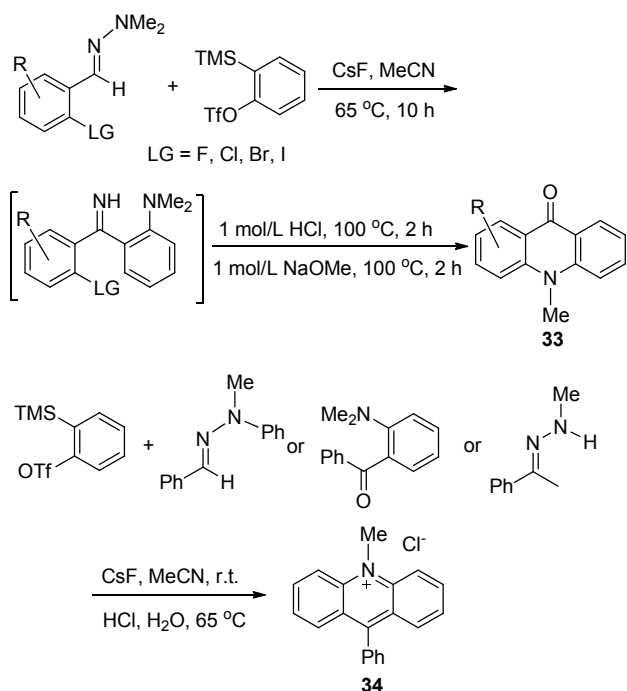


图式 11 稠杂环吡啶衍生物的合成
Scheme 11 Synthesis of annulated heterocyclic acridine derivatives



图式 12 Pd-配体控制吡啶衍生物的合成
Scheme 12 Pd-ligand controlled synthesis of acridine derivatives

2012 年 Larock 等^[56]报道了一种 *N*-甲基吡啶衍生物合成方法和吡啶盐的新型的合成途径, 以脞和苯炔为反应原料获得了收率为 75%~94% 的 *N*-甲基吡啶酮的衍生物 **33** 和 31%~88% 的吡啶盐 **34** (Scheme 13). 通过脞和苯炔的反应来提前设计好吡啶酮羰基的位置也是一种很好的反应路线, 前面已提到过, 吡啶环是可以嵌入 DNA 链中的, 而吡啶酮上的羰基作为反应位点, 可以通过亲核等反应获得更多的吡啶衍生物, 结构上的差异可能会带来未知的潜在活性.



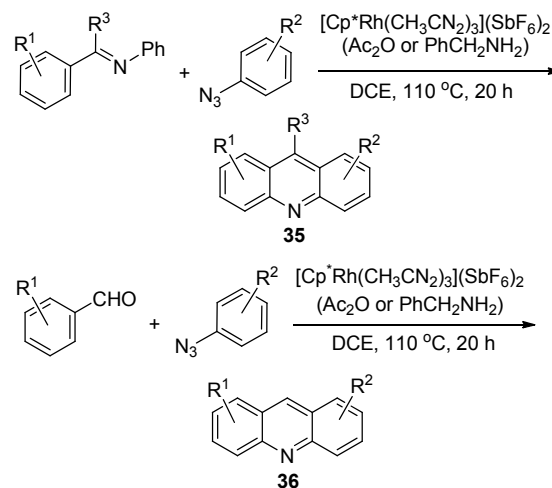
图式 13 *N*-甲基吡啶酮和吡啶盐的合成

Scheme 13 Synthesis of *N*-methylacridones and acridinium salt

2013 年 Ellman 等^[57]报道了通过胺化、分子内亲电取代和串联等反应得到了 9-H 被取代的吡啶衍生物 **35** 和 9-C 被没有取代基的吡啶 **36** 的合成 (Scheme 14), 该方法以 *N*-苯基亚胺和叠氮苯为原料, Rh(III) 作为催化剂, 2 equiv. 的乙酸酐作为溶剂而合成, 收率为 32%~91%. 这是一种典型的分子间合环的反应, 该方法的巧妙之处

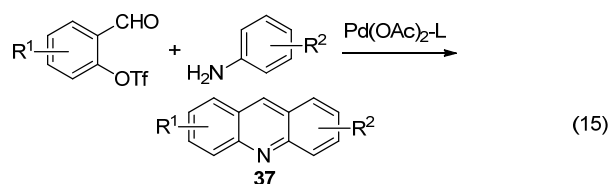
是叠氮化合物通过热分解除去了一分子的氮气, 从而留下一个氮原子正好用于合成吡啶中的氮原子.

2013 年 Guo 等^[58]首次报道了一种钌催化、胺化、环化、芳构化一锅法合成不对称吡啶衍生物 **37** 的方法 (Eq. 15). 该方法省去了多步操作, 收率为 36%~99%. 能够环化形成吡啶衍生物的亮点在于苯甲醛邻位的离去基团起到一个关键的作用.



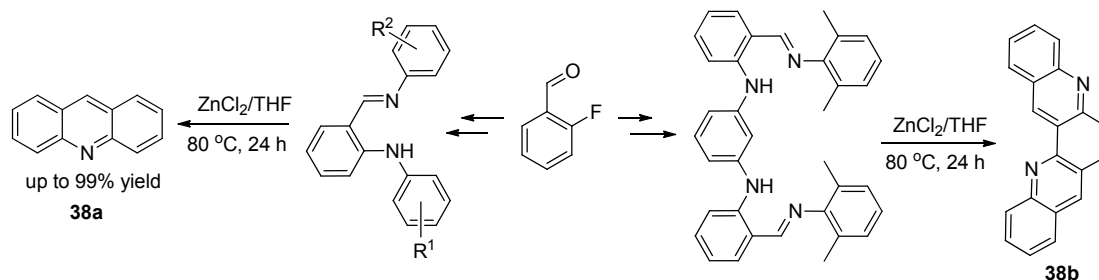
图式 14 吡啶衍生物的合成

Scheme 14 Synthesis of acridine derivatives



(15)

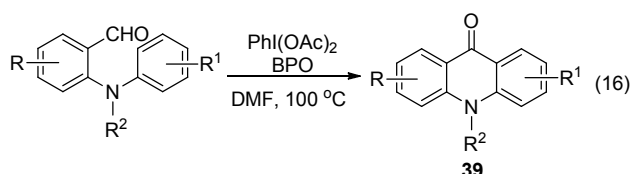
2014 年 Mu 等^[59]报道了他们在设计合成邻芳基氨基苯的席夫碱的锌配体时得到并不是所想要的产物, 而是形成了吡啶衍生物 **38a** 和 **38b**, 从而发现了一种氯化锌促进的简洁高效的吡啶衍生物的合成方法 (Scheme 15). 在这个反应中氯化锌起到一个形成碳正离子的作用, 使碳氮双键上的电子发生极化, 最后通过亲核反应完成成环.



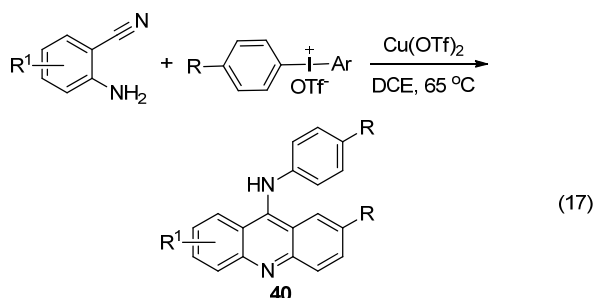
图式 15 ZnCl_2 促进的分子内环化合成吡啶衍生物

Scheme 15 Synthesis of acridine derivatives by ZnCl_2 -promoted intramolecular cyclization

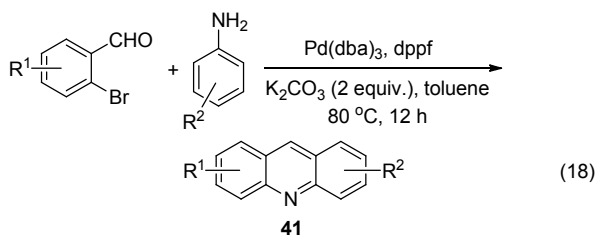
2014 年 Du 等^[60]报道了一种无金属催化, 以 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 促进反应, 邻位甲醛取代的二苯胺为原料进行分子内交叉偶联合成吡啶衍生物 **39** 的方法(Eq. 16), 总共合成了 17 种化合物, 收率为 40%~82%. 因为是无金属催化的反应, 所以药物开发中避免了金属的残留. 又是交叉偶联反应, 是一种绿色、原子经济型的合成方法. 这个反应原料类似于前面介绍的 Guo 等的 Pd 催化的反应的中间体的模型.



2014 年 Chen 等^[61]报道了以邻氰基苯胺和二芳基碘鎓盐为原料通过串联反应合成喹啉啉时, 发现当二者比例为 1:2 时, 生成了 9-取代的吡啶衍生物 **40** (Eq. 17). 并通过单晶衍射确定了其结构, 进一步做了底物扩展, 收率为 62%~92%. 在该反应中一份子的二芳基碘鎓盐作为吡啶的一部分, 另一份是作为 9-C 取代基进行反应.

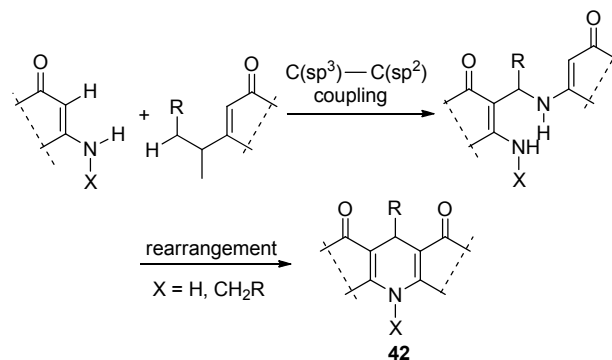


2015 年 Xu 等^[62]报道了通过优化传统的反应条件合成多种吡啶衍生物 **41** (Eq. 18), 收率为 59%~99%. 这个合成方法和前面介绍的 Guo 等的合成方法在原料方面比较相似, 主要区别在于反应条件上的不同, 但在产物的模型分子上有很大的相似之处, 几乎是一样的. 苯甲醛的邻位上一个是离去基团, 另一个是卤素, 通过钯作为催化剂形成 C—N 键, 而有离去基团就不用钯作催化剂, 比起贵金属还是离去基团较好一些.



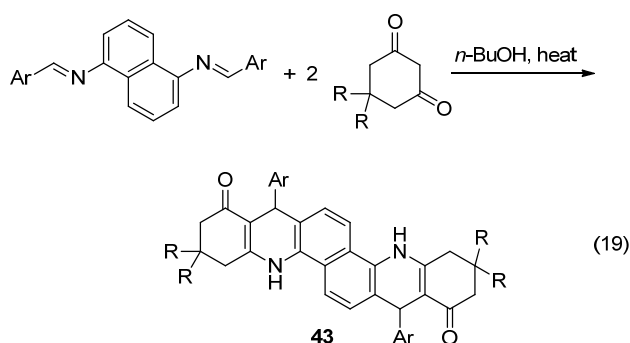
2016 年 Mukhopadhyay 等^[63]报道了溴化铜存在下对

甲苯磺酸作催化剂, 氰化甲烷作溶剂, 在空气中氧化 2 equiv. 的烯酮, 82 °C 下反应 18 h, 经过交叉偶联和重排获得 1,8-二酮吡啶衍生物 **42** (Scheme 16), 底物扩展收率达到 42%~78%. 这个合成方法的主要特点在于第二步的重排反应使交叉偶联反应的产物很巧妙地重排, 分子内合环形成了含有吡啶环结构的化合物.



图式 16 吡啶-1,8-二酮衍生物的合成
Scheme 16 Synthesis of acridine-1,8-diones derivatives

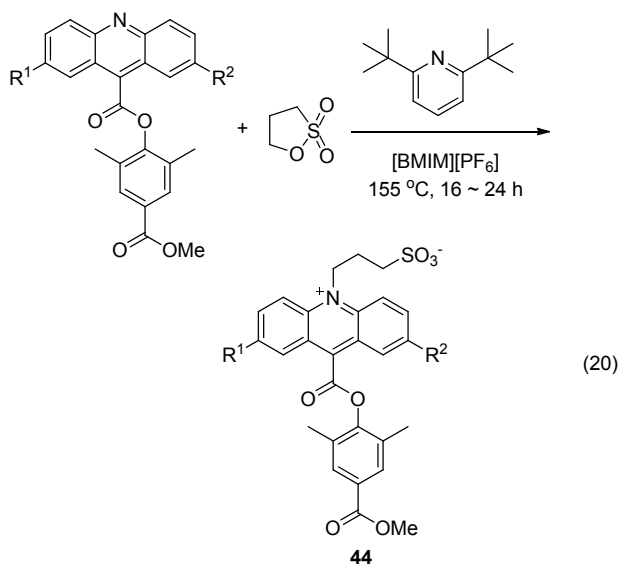
2016 年 Zhikharko 等^[64]首次报道了吡啶并吡啶的吡啶衍生物 **43**, 以 N^1, N^5 -双(芳基亚甲基)萘-1,5-二胺和 1,3-环己二酮为原料经过 Mannich 反应、Hofmann-Martius 重排、分子内脱水缩合, 再进行 Mannich 反应, 最后进行 Hofmann-Martius 重排等反应过程获得该化合物, 收率为 21%~85% (Eq. 19). 该合成路线的想法较独特, 亮点在于萘分子上, 1-C 和 5-C 上有相同的取代基, 所以这两个位置都能起同样的反应, 只要提供 2 equiv. 的 β -双酮就能得到一种两个吡啶衍生物错位相并的吡啶衍生物.



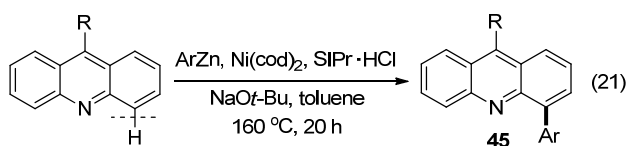
1.10 新的合成途径

2011 年 Natrajan 等^[65]报道了一种较为简便的合成 N -烷基化的吡啶衍生物 **44** 的方法, N -烷基化的吡啶在诸多领域有着重要的应用, 传统的反应是以吡啶内酯与 1,3-丙磺酸内酯在常用的溶剂中进行反应, 1,3-丙磺酸内酯是一个致癌物, 并且转化率很低, 得到的收率也低, 须用大量的 1,3-丙磺酸内酯进行反应, 对环境也造成了

相当大的污染. 为了开发一种高转化率、高收率的反应, 进而该研究组对溶剂进行探索, 发现使用离子液体 [BMIM][PF₆] 和 [BMIM][BF₄] 时的转化率和收率高, 收率为 81%~93%, 不会有大量的聚合物产生, 后处理方式简单 (Eq. 20). 有离子液体参与的反应使 *N*-烷基化进行得更加容易. 反应中应用离子液体替代普通溶剂优点是反应速率比在普通溶剂中快几倍, 所用的离子液体和催化剂的混合液可以重复利用. 研究表明, 在反应过程中离子液体起到溶剂和催化剂的双重作用.

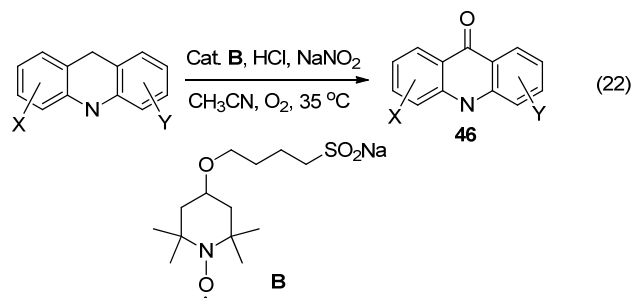


2012 年 Chatani 等^[66]报道了使用有机锌试剂选择性地活化吡啶的 C—H 键, 二芳基锌作芳基化试剂, 用各种金属催化剂去尝试反应时, 在用到镍作催化剂时发现主要产物为 4-C 被芳基化的吡啶衍生物 **45** (Eq. 21), 进行底物扩展收率达到 52%~68%. 在化学反应中, 有选择性地连接基团是很有前景的, 我们在很多合成中进行底物扩展时, 需要研究在不同位置上的各基团对目标化合物在各种性能上带来的影响, 如果没有在相应位置上取代的原料, 那么选择性地取代在这里显得尤为重要. 在这里有必要提一下, 9-C 取代的吡啶的左右两边苯环在空间位阻是一样的. 4-C 和 5-C 是具有一样的化学环境, 为什么只会在一个位置进行反应, 可能是因为金属催化剂和芳基化试剂的使用量以及取代基对空间位阻的影响而产生的结果.

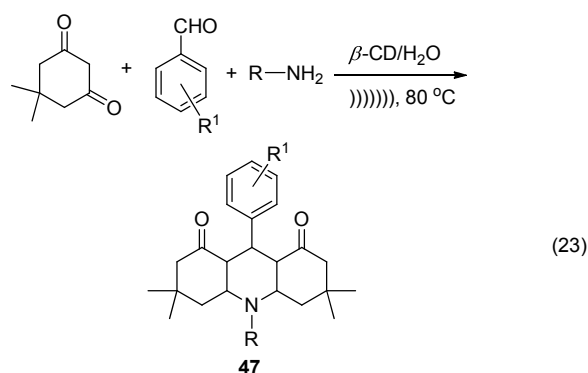


2015 年 Wang 等^[67]报道了容易制备且可回收的无金属的有机催化剂可将 9-C 无取代的吡啶氧化为吡啶酮

46, 催化剂使用量的不同也使 9-C 无取代的吡啶进行了不同程度的氧化 (Eq. 22), 收率可达 63%. 该反应具有条件温和、助催化剂廉价易得等优点. 在 9-C 氧化可能是因为 9-H 活泼的原因. 这也像前面提到过的选择性的取代, 使我们得到所期望的目标产物, 所以这种合成方法具有更广阔的前景.



2016 年 Gill 等^[68]报道了一种绿色的方法合成 *N*-取代的 1,8-二酮吡啶, 原料也是双甲酮、苯甲醛和胺的衍生物, 通过 β -糊精作超分子催化, 水作为溶剂, 经过超声反应得到了 *N*-取代的 1,8-二酮吡啶 **47** (Eq. 23), 收率为 56.35%~94.56%. 因为 β -糊精是可生物降解和回收使用的超分子化合物, 而且该反应是用水作反应介质, 得到的产物收率也较高, 所以是个绿色的反应方法. 在吡啶衍生物的合成中, 很多典型的反应路线都是以 β -双酮和醛以及胺为原料合成吡啶衍生物, 不同处在于反应条件上的差异, 那我们就可以根据反应体系中的利弊等各种情况来选择最佳的合成路线. 在反应过程中用到了超声辅助, 可能的原因是 β -糊精是超分子, 超分子在水中是较难溶的物质, 超声就起到了溶解, 充分混合的作用.

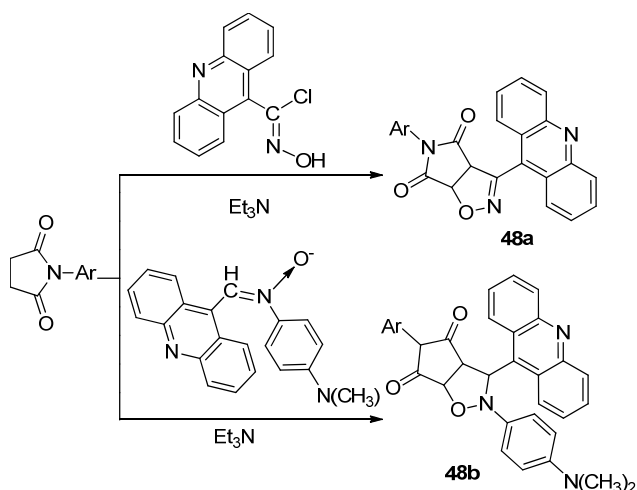


2 吡啶衍生物的应用

2.1 生物活性

2010 年我们课题组^[69]报道了具有生物活性的吡啶衍生物 **48a** 和 **48b**, 在三乙胺的作用下 *N*-芳基-马来酸亚胺分别与 α -氯代 9-吡啶甲醛肟和 *N*-(*N,N*-二甲氨基苯

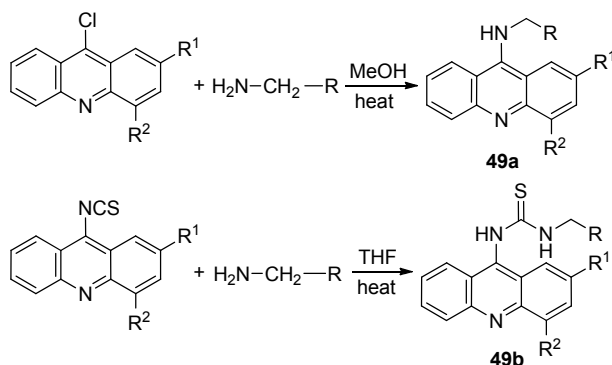
基)-C-(9-吡啶基)取代硝酮发生 1,3-偶极环加成反应得到 13 个化合物, 化合物 **48a** 和 **48b** 的收率分别为 19%~48.1% 和 53.9%~82.7% (Scheme 17). 当样品浓度为 20 $\mu\text{g/mL}$ 时化合物 **48a** ($\text{Ar} = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$) 和 **48b** ($\text{Ar} = p\text{-HO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$) 对抗癌药物靶点细胞分裂周期控制蛋白磷酸酯酶 Cdc25A 的抑制率分别为 50.90% 和 51.22%. 在该吡啶衍生物中可以看到有异噁唑结构片段, 而异噁唑化合物又具有很多的生物活性, 还具有很好的药理学特性, 它在降低人类血糖、消除疼痛、抵抗炎症、杀死有害细菌、控制以及减小艾滋病毒的危害等方面有较大的作用. 另外, 它在农药和杀虫剂领域也有广泛的应用, 如一些异噁唑衍生物表现出农业化学效用, 具有抑制杂草和土壤细菌生长的效能, 吡啶本身也具有药理特性, 活性片段的组合具有更多的潜在可能.



图式 17 9-(吡咯并[3',4'-d]异噁唑)吡啶衍生物的合成

Scheme 17 Synthesis of 9-(pyrrolino[3',4'-d]isoxazole) acridine derivatives

在 2010 年, Sondhi 等^[70]报道了 9-氯-2,4-取代吡啶和 9-硫氨酸-2,4-取代吡啶分别与糠胺反应得到了 22 种吡啶衍生物 **49a** 和 **49b** (Scheme 18), 收率为 40%~96%.

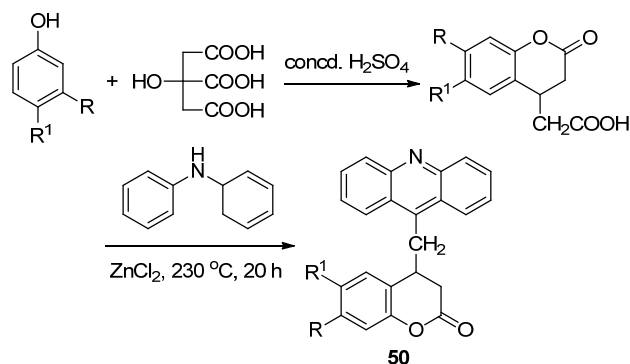


图式 18 吡啶衍生物的合成

Scheme 18 Synthesis of acridine derivatives

并对其进行了体外生物活性测试, 其中 2-甲氧基-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)吡啶-9-胺展现出 41.17% 的抗炎活性, 高于常用的标准药物布洛芬 39% 的抗炎活性.

2010 年 Patel 等^[71]报道了酸催化一锅法合成具有生物活性的吡啶衍生物 **50** (Scheme 19), 通过底物扩展, 收率为 68%~72%. 将该化合物进行了体外实验活性测试, 并与市售的药物进行了对比, 具有良好的抗菌效果.



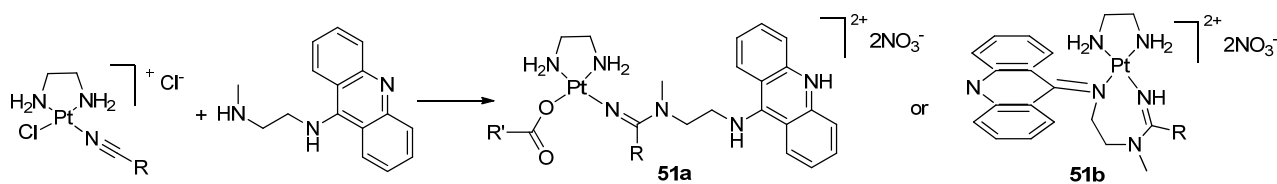
图式 19 Bernthsen 反应合成吡啶衍生物

Scheme 19 Bernthsen reaction synthesis of acridine derivatives

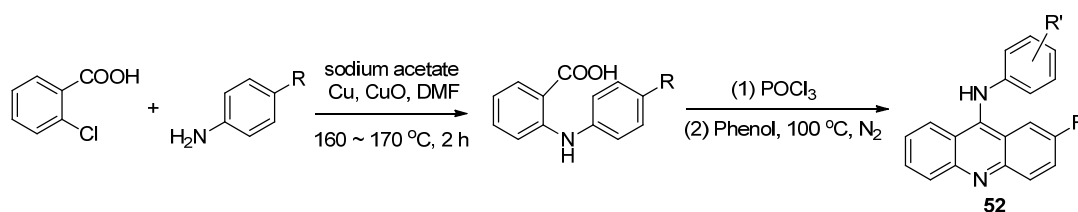
2011 年 Bierbach 等^[72]报道合成含有铂金属螯合吡啶混合的抗癌试剂 **51a** 和 **51b** (Scheme 20), 这是通过铂腈与二元胺吡啶合成的抗癌活性试剂. 虽合成的成本较高, 但具有一定的生物活性.

2013 年 Kumar 等^[73]报道 9-氨基吡啶衍生物 **52** (Scheme 21) 对人的宫颈癌细胞株和肺癌细胞株具有良好抗癌活性. 该化合物通过改良 Ullmann-Goldberg 反应, 用乙酸钠替代碳酸钾, 铜作催化剂, 氧化铜作助催化剂进行反应, 将 15~18 h 的过夜反应的时间缩短到了 2 h, 收率为 73%~90%. 比起金属钯, 较廉价的铜作催化剂可以降低合成的成本, 该反应的不同点在于是后来在 9-C 上修饰取代的基团, 这也是一个亮点所在.

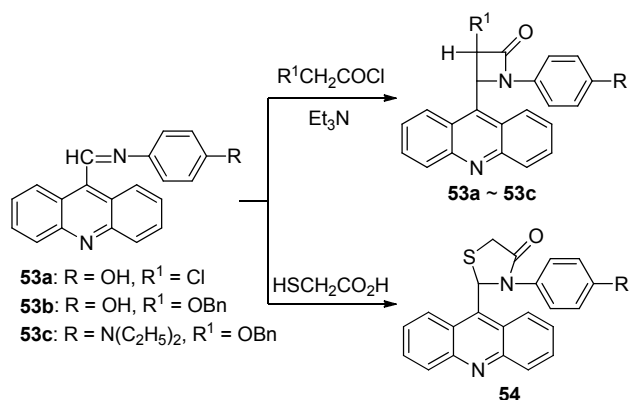
2014 年我们课题组^[74]合成了 9 个含吡啶基的单环 β -内酰胺及噻唑啉酮衍生物, 以吡啶基甲醛芳胺席夫碱分别与氯乙酰氯、苄氧乙酰氯在三乙胺作用下产生的烯酮和巯基乙酸发生 [2+2] 环加成和合环反应, 收率为 29.9%~42.1% (Scheme 22). 并对所合成的化合物进行了体外抗癌活性测试和白细胞共同抗原活性筛选. 结果表明 **53a**, **53b**, **53c** 和 **54** 等四个化合物具有生物活性. 化合物 **53c** 对肿瘤细胞 HL-60 (Leucocythemia 人白血病细胞) 生长的抑制率为 79.4%. 化合物 **53a**, **53b** 和 **54** 对细胞分裂周期控制蛋白磷酸酯酶 Cdc25B (Cell division cycle 25B phosphatase) 的抑制率分别为 80.64%、99.75% 和 99.34%. 而化合物 **53a** 和 **54** 对 CD45 蛋白酪氨酸磷酸酶 A 的抑制率分别为 86.12% 和 91.03%, 其余化合物的抑制率 (IC_{50} 值) 都小于 50%.



图式 20 铂-吡啶络合物的合成
Scheme 20 Synthesis of platinum-acridine hybrid

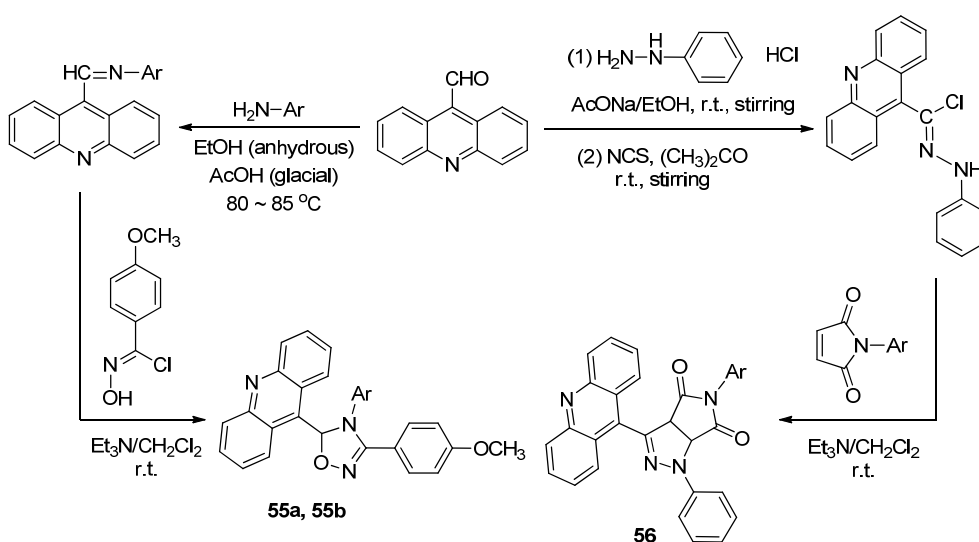


图式 21 Ullmann-Goldberg 反应合成吡啶衍生物
Scheme 21 Synthesis of acridine derivatives by optimized Ullmann-Goldberg reactions



图式 22 吡啶衍生物的合成
Scheme 22 Synthesis of acridine derivatives

2016 年我们课题组^[75]报道合成了 8 种含吡啶环的天然产物类似物 1,2,4-噁二唑啉 **55a** 和 **55b** 以及吡唑啉 **56**, 作为潜在与 DNA 非共价结合抗肿瘤剂, 并对其进行了体外抗肿瘤活性筛选(Scheme 23), 以 9-吡啶基甲醛为原料分别与芳胺和苯肼反应形成席夫碱和亚硝胺, 再与 *N*-羟基-4-甲氧基酰亚胺和 *N*-芳基马来酰亚胺进行 1,3-偶极环加成形成化合物 **55** 和 **56**. 结果表明, 其中化合物 **55a** 和 **55b** 对 Cdc25B 磷酸酯酶的抑制率达到 57.10% 和 50.98%, 其余化合物的抑制率(IC₅₀ 值)都小于 50%, 为 1,2,4-噁二唑作为抗癌化合物的研究带来了一定的工作基础.



图式 23 吡啶衍生物的合成
Scheme 23 Synthesis of acridine derivatives

就吡啶衍生物的生物活性这方面来说,前人做过很多的研究,在吡啶环不同的位置引入多种活性的基团,通过活性测试等方法发现了具有重大生物学意义的吡啶衍生物.

2.2 染料

2011年,王恒山等^[76]合成了含有脱氢松香酸骨架的吡啶化合物,并对其理化性质进行相应的研究.利用脱氢松香酸为原料,经甲酯化、硝化、还原、关环和水解等多步操作合成了三种松香基吡啶酮化合物 **57a**、**57b**、**57c** 三种化合物(图 3).

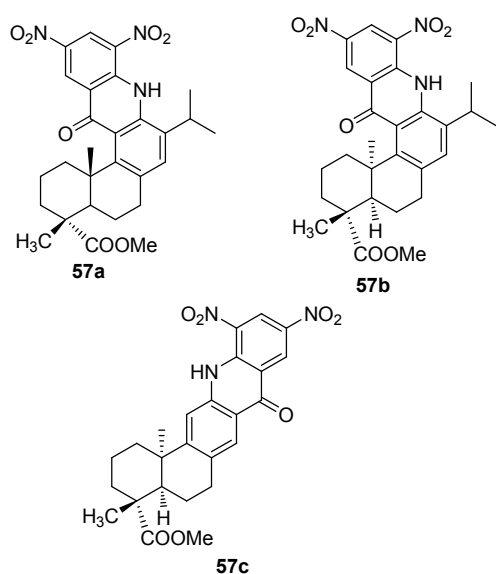


图 3 用于染料的吡啶酮化合物
Figure 3 Acridone compounds used in dyes

并对这三种化合物进行了荧光和色价的研究,发现其具有典型的吡啶酮化合物荧光性质,而在色价方面 **57a**、**57b**、**57c** 三种化合物分别与天然红色素如梭子蟹壳红色素、赤豆红色素、市售紫甘薯红色素等接近,色价略高,具有色素实际应用的性能.松香的一些衍生化合物可作为油漆使用,吡啶又是典型的发光基团.组合这两个结构,可能会产生多用途的效果,可以想象一下,在交通要道涂抹了荧光油漆是不是可以大大增加夜间交通安全系数?未发掘的潜在应用有待化学工作者们

更加深入地研究,可以通过在这两种结构组合的基础上引入其他的基团来改变该化合物的发光特性.

2013年Ladame等^[77]报道了一种三取代的吡啶衍生物 **58**(图 4),具有作为染料和 pH 传感器等双重用途,从酸性到碱性是由蓝色到黄褐色的变化过程中,较小的质子浓度会展现出较明显的色差.电子的激发经常触发质子化和去质子化过程,这导致了酸碱化合物在激发态下的分子性能可能与基态时存在很大差异,不同的激发态到基态通过发光的形式辐射出不同波长的光,观察到的颜色也就不一样了.

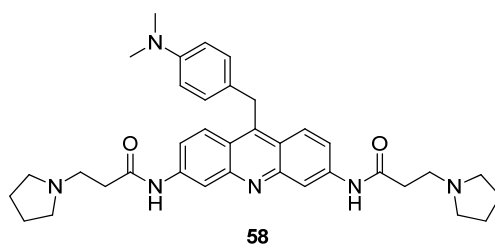


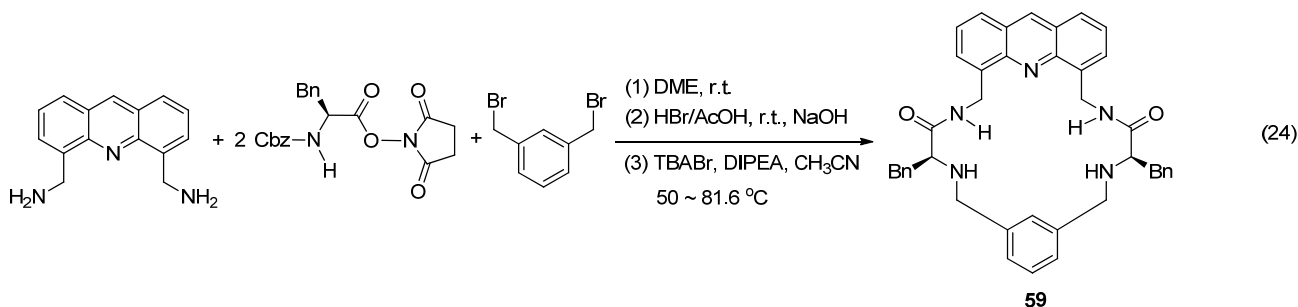
图 4 具有染料和荧光双重特性的吡啶衍生物
Figure 4 Acridine derivatives with dual properties of dyes and fluorescent

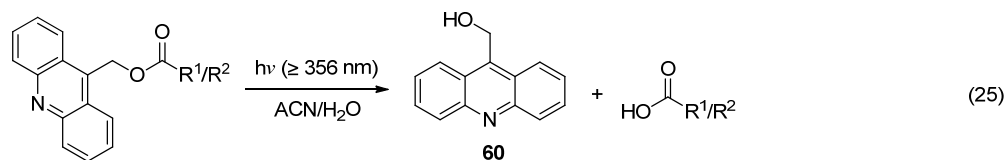
2.3 光电材料

2.3.1 荧光

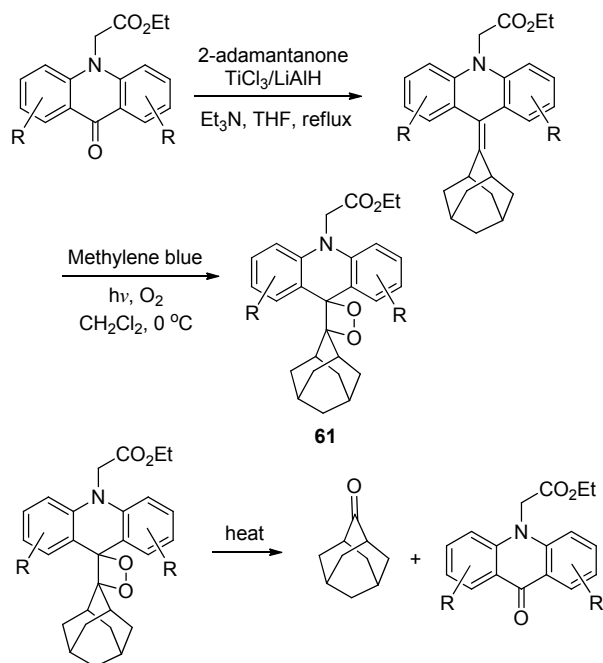
2012年Vilar等^[78]报道了含吡啶结构的具有荧光活性的大环化合物 **59** (Eq. 24), 收率为 85%. 该化合物在不同的酸中表现出了不同强度的荧光活性,尤其在 H_3PO_4 中荧光强度最好,依据这样的荧光可以检测是否含有 H_3PO_4 , 可作为检测剂使用.

2013年Singh等^[79]报道了光分解产生的吡啶醇 **60** 和其相应的酯偶联物可用于细胞的荧光成像研究(Eq. 25). 还研究了在不同的质子浓度下对荧光强度的影响,从结构上可以看出,酯通过光照射进行水解,产生羧酸和 9-吡啶基甲醇,可能不同的质子浓度会对 9-吡啶基甲醇上的醇羟基产生影响,从而导致荧光在发光强度上有所变化.这样一来可作为环境敏感剂.吡啶可以嵌入到 DNA 链中,在细胞中可被内膜化和均匀化,且可利用吡啶的发光特性来对细胞进行荧光成像,因此可用吡啶作为荧光标记物.

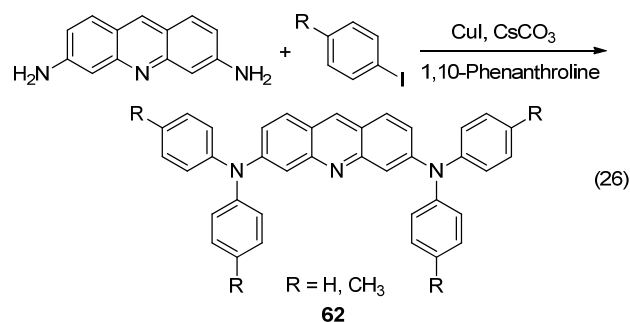




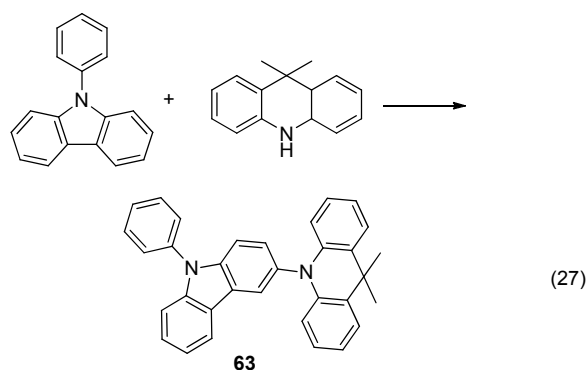
2013 年 Quintavalla 等^[80]报道了含吡啶的 1,2-二氧杂环丁烷通过 Ullmann 反应生成吡啶酮, 再与 2-金刚烷酮进行 McMurry 反应, 最后经过光氧化得到最终吡啶的 1,2-二氧杂环丁烷 **61**, 并在吡啶环上不同位置进行了甲基取代来观察荧光强度和产生荧光的难易程度. 原理是该化合物通过加热分解产生单线激发态的吡啶而产生荧光 (Scheme 24), 该化合物在加热温度小于 100 °C 时就有荧光活性, 灵敏度更高, 可作为高灵敏度的荧光探针. 鉴于不同位置取代的甲基对吡啶环上的电子密度产生不同影响, 通常邻对位使荧光增强, 间位使荧光减弱方法, 可控制发光强弱. 在较低的温度就能使该化合物分解, 可适用于较接近常温的检测.



态到基态所辐射的能量也越多, 在辐射强度上也有所增强, 发光强度也就随之增强.



2015 年 Lee 等^[82]报道了用 3-碘基-9-苯基咔唑和 9,9-二甲基吡啶通过钯催化的偶联反应获得了咔唑 3-C 与吡啶 10-C 偶联的吡啶化合物 **63** (Eq. 27). 该化合物作为有机发光二极管的发光材料, 发出蓝色的磷光. 通常空穴传输材料的给电子性较好, 多为芳香多胺类化合物, 这类化合物电子云分布广, 容易失去电子而形成带正电的空位, 当外部注入电子时, 通过空穴不断流动, 注入阳极与阴极的电荷在发光层结合时, 即可激发有机材料而发光.



图式 24 吡啶衍生物的合成

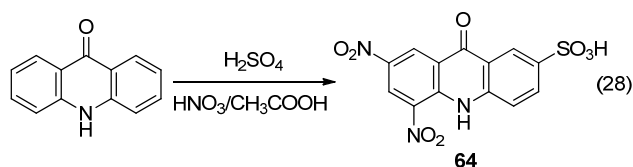
Scheme 24 Synthesis of acridine derivatives

2.3.2 电致发光

2015 年张晶莹等^[81]设计合成了具有光电效应的吡啶衍生物 **62** (Eq. 26), 并研究了其电致发光性能, 以吡啶二胺和碘苯加热回流 24 h, 得到 3,6-二苯胺吡啶衍生物, 收率为 60%. 研究结果表明其具有良好的电致发光性能, 可发出绿色的光, 发射峰不随电压的变化而变化. 如果对有机电致发光材料的研究有了突破就不再依赖稀缺的贵金属了, 在结构上可以看到吡啶环与两个苯环是通过氮原子连接, 总体上形成 p- π 大共轭的状态. 可能大的共轭环容纳电子的能力较强, 大量的电子从激发

2.3.3 传感器

2015 年赵燕萍等^[83]报道了以吡啶酮为原料经过磺化和硝化得到 5,7-二硝基-2-磺基吡啶酮(**64**) (Eq. 28), 以修饰后的吡啶酮衍生物小分子为杂交指示剂构建了非标记型 DNA 电化学传感器, 利用指示剂在 DNA 杂交前后电化学信号的变化来反映杂交或错配过程, 以



实现对目标 DNA 序列的测定. 比起其他的电化学生物传感器, 5,7-二硝基-2-噻基吡啶酮的制备过程较为方便.

电致发光是两电极的电压产生电场激发的电子撞击发光中心, 导致电子在能级间的跃迁以辐射能量的方式表现出发光现象. 像夹层式的发光结构在电极不断注入电子时, 共轭大环电子密度增高, 而且在电场的作用下电子被加速, 高速运动状态下发生碰撞, 在激发态以辐射的方式释放能量回到基态. 这样一来, 共轭的大环结构化合物有作为电致发光材料的潜在可能性, 但是辐射的同时也伴随着放热, 所以电致发光的材料要有热稳定性, 寿命要很长, 并且发光的颜色不能随着电压的变化而变化, 这样才会有更好的应用前景.

3 结论与展望

吡啶因具有多种性能, 已在多种领域得到应用, 也日益受到科学家们的关注. 吡啶因具有与生物体 DNA 结合的性能, 被科学家视为各种抗病毒物质的良好载体, 从而合成出了多种带有抗病毒活性的官能团的吡啶衍生物. 通过研究其药理活性, 研制出了不少很好的抗病毒药物, 在药学尤其在抗癌药物研究领域有着独特的发展潜力. 吡啶的荧光性能也被科学家用来研究新型高灵敏度的探针以及细胞的荧光成像, 在染料方面也具有实际应用的性能. 除此之外, 在电致发光的有机半导体材料方面也显现出了潜在的应用价值, 是个较年轻的技术领域, 在电致发光方面有了突破就可以不再依赖稀缺的贵金属, 从而减少重金属对环境的污染, 所以对于吡啶在各种应用方面的研究也显得很必要. 我们实验室也正在进行吡啶酮和吡啶螺异噻唑类的合成研究, 已经有了很好的进展, 后期会对合成出来的最终产物进行多方面的测试.

References

- [1] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- [2] Kalirajan, R.; Muralidharan, V.; Jubie, S.; Gowramma, B.; Gomathy, S.; Sankar, S.; Elango, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 748.
- [3] Bonse, S.; Santelli, R. C.; Barbe, J.; Krauth-Siegel, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5448.
- [4] Nadaraj, V.; Selvi, S. T.; Mohan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 976.
- [5] Wilson, W. R.; Thompson, L. H.; Anderson, R. F.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 31.
- [6] Bastianelli, C.; Caia, V.; Cum, G.; Gallo, R.; Mancini, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 679.
- [7] Jaycox, D.; Gribble, G. W.; Hacker, J. *Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1405.
- [8] Zhang, X.-P.; Shi, H.-L.; Yan, M. *Med. Ind.* **1984**, *3*, 8 (in Chinese). (张秀平, 时惠麟, 颜闵, 医药工业, **1984**, *3*, 8.)
- [9] Velingkar, V. S.; Dandekar, V. D. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 504.
- [10] Ferreira, R.; Aviño, A.; Mazzini, S.; Eritja, R. *Molecules* **2012**, *17*, 7067.
- [11] Geddes, C. D. *Dyes Pigm.* **2000**, *45*, 243.
- [12] Goel, A.; Kumar, V.; Singh, S. P.; Sharma, A.; Prakash, S.; Singh, C.; Anand, R. S. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 14880.
- [13] Chen, P.; Wang, Y.-Y.; Zhang, Y. M.; Zhang, X. A. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 669 (in Chinese). (陈鹏, 王宇洋, 张宇模, 张晓安, 化学学报, **2016**, *74*, 669.)
- [14] Bernthsen, A. *Ann.* **1878**, *192*, 1.
- [15] Bernthsen, A. *Ann.* **1884**, *224*, 1.
- [16] Popp, F. D. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2658.
- [17] Roopan, S. M.; Nawaz Khan, F. R. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 732.
- [18] Das, S.; Thakur, A. J. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 131.
- [19] Avila, J. M.; Vargas, F. D.; Camacho, S. P. D.; Rivero, I. A. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1827.
- [20] Kaur, B.; Kumar, H. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 989.
- [21] Kaur, B.; Parmar, A.; Kumar, H. *Heterocycl. Lett.* **2011**, *1*, 59.
- [22] Kaur, B.; Parmar, A.; Kumar, H. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 453.
- [23] Puri, S.; Kaur, B.; Parmar, A.; Kumar, H. *Heterocycl. Commun.* **2009**, *15*, 57.
- [24] Gómez, A. H.; Herd, E.; Uzelac, M.; Cadenbach, T.; Kennedy, A. R.; Borilovic, I.; Aromí, G.; Hevia, E. *Organometallics* **2015**, *34*, 2614.
- [25] Kozlov, N. G.; Bondarev, S. L.; Kadutskii, A. P.; Basalaeva, L. I. *Zh. Org. Khim.* **2010**, *46*, 209.
- [26] Kozlov, N. G.; Bondarev, S. L.; Knyukshto, V. N.; Odnoburtsev, B. A.; Basalaeva, L. I. *Zh. Org. Khim.* **2010**, *46*, 1639.
- [27] Kozlov, N. G. *Zh. Org. Khim.* **2011**, *47*, 1675.
- [28] Kozlov, N. G.; Gusak, K. N. *Zh. Org. Khim.* **2006**, *42*, 1680.
- [29] Kozlov, N. G.; Tereshko, A. B.; Gusak, K. N. *Zh. Org. Khim.* **2006**, *42*, 281.
- [30] Kozlov, N. G.; Gusak, K. N. *Zh. Obshch. Khim.* **2006**, *76*, 294.
- [31] Silaichev, P. S.; Dmitriev, M. V.; Aliev, Z. G.; Maslivets, A. N. *Zh. Org. Khim.* **2010**, *46*, 1173.
- [32] Romain, M.; Tondelier, D.; Geffroy, B.; Shirinskaya, A.; Jeannin, O.; Berthelot, J. R.; Poriol, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1313.
- [33] Ghadari, R.; Hajishaabani, F.; Mahyari, M.; Shaabani, A.; Khavasi, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4018.
- [34] Ghorbani-Vaghei, R.; Malaekhepoor, S. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 957.
- [35] Yeşilbaş, I.; Ulus, R.; Başar, E.; Aslan, M.; Kaya, M.; Buülbul, M. *Monatsh Chem.* **2014**, *145*, 1027.
- [36] Mahajan, S.; Khullar, S.; Mandal, S. K.; Singh, I. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10078.
- [37] Yang, X. J.; Zhang, C.; Wu, L. Q. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 18945.
- [38] Yang, X. J.; Zhang, C.; Wu, L. Q. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 25115.
- [39] Jagadishbabu, N.; Shivashankar, K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95240.
- [40] Liang, T.; Xiao, J.; Xiong, Z. Y.; Li, X. W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3583.
- [41] Caballero, A. B.; Guillena, G. G.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5349.
- [42] Wang, H. Y.; Li, L. L.; Lin, W.; Xu, P.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4598.
- [43] Li, C. M.; Zhang, F. R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 75359.
- [44] Hao, W. J.; Wang, J. Q.; Xu, X. P.; Zhang, S. L.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12362.
- [45] Rogness, D. C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2289.
- [46] Han, X. D.; Zhao, Y. L.; Meng, J.; Ren, C. Q.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5173.
- [47] Verma, A. K.; Reddy Kotla, S. K.; Aggarwal, T.; Kumar, S.; Nimesh, H.; Tiwari, R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5372.
- [48] Gimenez-Arnau, E.; Missailidis, S.; Stevens, M. F. G. *Anti-Cancer Drug Des.* **1998**, *13*, 431.
- [49] McCarthy, P. J.; Pitts, T. P.; Gunawardana, G. P.; Kelly-Borges, M.; Pomponi, S. A. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1664.
- [50] Sarkar, P.; Mukhopadhyay, C. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3452.
- [51] Khalil, I. M.; Barker, D.; Copp, B. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 282.
- [52] Marshall, K. M.; Barrows, L. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 731.
- [53] Gu, Z. Y.; Liu, C. G.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2379.
- [54] Ma, Y. G.; Qiang, W. W.; Li, C.; Zhang, M. M.; Wang, X. S.

- Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1233.
- [55] Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14048.
- [56] Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11232.
- [57] Lian, Y. J.; Hummel, J. R.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12548.
- [58] Guo, H. M.; Mao, R. Z.; Wang, Q. T.; Niu, H. Y.; Xie, M. S.; Qu, G. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5460.
- [59] Su, Q.; Li, P.; He, M. N.; Wu, Q. L.; Ye, L.; Mu, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 18.
- [60] Zheng, Z. S.; Dian, L. Y.; Yuan, Y. C.; Negreire, D. Z.; Du, Y. F.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7451.
- [61] Pang, X. L.; Chen, C.; Su, X.; Li, M.; Wen, L. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6228.
- [62] Wang, T. J.; Chen, W. W.; Li, Y. Xu, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6580.
- [63] Sarkar, R.; Mukhopadhyay, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2706.
- [64] Zhikharko, Y. D.; Kozlov, N. G.; Basalaeva, L. I. *Zh. Org. Khim.* **2016**, *52*, 383.
- [65] Natrajan, A.; Wen, D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 913.
- [66] Hyodo, I.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 308.
- [67] Zhang, Z. G.; Gao, Y.; Liu, Y.; Li, J. J.; Xie, H. X.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5492.
- [68] Chate, A. V.; Rathod, U. B.; Kshirsagar, J. S.; Gaikwad, P. A.; Mane, K. D.; Mahajan, P. S.; Nikam, M. D.; Gill, C. H. *Chin. J. Catal.* **2016**, *37*, 146.
- [69] Imerhasan, M.; Wang, T.; Helil, S.; Osman, K.; Muhammad, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1884 (in Chinese).
(穆赫塔尔·伊米尔艾山, 王婷, 萨提瓦力迪·海力力, 库尔班·吾斯曼, 吐尔洪·买买提, 有机化学, **2010**, *30*, 1884.)
- [70] Sondhi, S. M.; Singh, J.; Rani, R.; Gupta, P. P.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 555.
- [71] Patel, M. M.; Mali, M. D.; Patel, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6324.
- [72] Graham, L. A.; Wilson, G. M.; West, T. K.; Day, C. S.; Kucera, G. L.; Bierbach, U. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 687.
- [73] Kumar, P.; Kumar, R.; Prasad, D. N. P. *Arabian J. Chem.* **2013**, *6*, 79.
- [74] Mahsud, L.; Imerhasan, M.; Mahmud, M. A.; Helil, S.; Liu, H. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1235 (in Chinese).
(力瓦依丁·买合苏提, 穆赫塔尔·伊米尔艾山, 麦提依明·马合木提, 萨特瓦力迪·赫力力, 刘华君, 有机化学, **2014**, *34*, 1235.)
- [75] Haydar, G.; Imerhasan, M.; Eshbakova, K. A.; Kurbanbaeva, A. E. *J. Pharm. Biol. Sci.* **2016**, *4*, 41.
- [76] Tian, X. Y.; Yang, D.; Pan, Y. M.; Tong, B. H.; Su, G. F.; Wang, H. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 346 (in Chinese).
(田小艳, 杨达, 潘英明, 童碧海, 苏桂发, 王恒山, 有机化学, **2011**, *31*, 346.)
- [77] Percivalle, C.; Mahmood, T.; Ladame, S. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 211.
- [78] Centelles, V. M.; Burguete, M. I.; Galindo, F.; Izquierdo, M. A.; Kumar, D. K.; White, A. J. P.; Luis, S. V.; Vilar, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 490.
- [79] Jana, A.; Saha, B.; Karthik, S.; Barman, S.; Iqbal, M.; Ghosh, S. K.; Singh, N. D. P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *12*, 1041.
- [80] Fusco, M. D.; Quintavalla, A.; Trombini, C.; Lombardo, M.; Roda, A.; Guardigli, M.; Mirasoli, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11238.
- [81] Chen, D.; Zhang, X. Q.; Zhang, J. Y.; Wang, Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **2015**, *36*, 484 (in Chinese).
(陈栋, 张学强, 张晶莹, 王悦, 高等学校化学学报, **2015**, *36*, 484.)
- [82] Seo, J. A.; Jeon, S. K.; Gong, M. S.; Lee, J. Y.; Noh, C. H.; Kim, S. H. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 4640.
- [83] Zhao, Y.-P. *M.S. Thesis*, Fujian Medical University, Fuzhou, **2015** (in Chinese).
(赵燕苹, 硕士论文, 福建医科大学, 福州, **2015**.)

(Cheng, F.)