

菲啶酮和吡啶酮类天然产物合成及生物活性研究进展

马钰栋, 张文渊

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年5月11日

摘要

菲啶酮(Phenanthridinone)和吡啶酮(Acridone)是两类重要的生物碱类化合物, 广泛存在于许多活性天然产物骨架中。本文综述了近年来菲啶酮和吡啶酮类天然产物在合成和生物活性方面的最新研究进展。首先, 重点介绍了菲啶酮和吡啶酮类天然产物的生物活性, 包括抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌和抗病毒等方面的活性, 并对其作用机制进行了阐述。然后, 介绍了菲啶酮和吡啶酮类天然产物的化学结构和分类, 然后总结了它们的合成方法, 包括传统的合成方法、新型的绿色合成方法以及催化下的合成方法。最后, 指出了当前研究中存在的问题和未来的发展方向, 为相关领域的研究提供了参考。

关键词

菲啶酮, 吡啶酮, 生物碱, 合成, 生物活性

Synthesis and Biological Activity Research Progress of Phenanthridinone and Quinolinone Natural Products

Yudong Ma, Wenyuan Zhang

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

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

Phenanthridinone and acridone are two important alkaloids that are widely present in many active natural product frameworks. In this paper, the recent advances in the synthesis and bioactiv-

ity of phenanthridone and acridone natural products were reviewed. Firstly, the biological activities of phenanthridone and acridone natural products, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, antibacterial and antiviral activities, were introduced, and their mechanisms of action were described. Then, the chemical structure and classification of phenanthridone and acridone natural products were introduced, and their synthesis methods were summarized, including traditional synthesis methods, new green synthesis methods and catalytic synthesis methods. Finally, it points out the existing problems in the current research and the future development direction, and provides a reference for the research in related fields.

Keywords

Phenanthridinone, Acridone, Alkaloids, Synthesis, Biological Activity

Copyright © 2024 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

生物碱(Alkaloids)是一类含氮原子且多呈碱性的天然化合物,广泛存在于动物、植物、微生物等生物有机体内[1]。自然界中,天然生物碱数量众多,结构类型复杂多样,其中大多数具有显著而广泛的生理活性,是许多药用植物的有效成分[2]。例如,从夹竹桃科植物长春花中分离出的长春新碱因抗肿瘤作用良好,目前其制剂已作为临床抗癌药物[3] [4];从黄连中分离得到的小檗碱具有很好的抗菌、消炎作用[5];从萝芙木属植物中分离得到的吲哚生物碱利血平,在临床上用于治疗高血压及精神病[6] [7];从茜草科植物金鸡纳树皮中分离得到的金鸡纳碱(奎宁),对各种疟原虫有抑制生长作用,临床上将其用于治疗疟疾[8] [9]。自1806年,德国化学家泽尔蒂纳(Friedrich W. Sertürner)从鸦片中分离提取出吗啡碱(Morphine)以来,目前从动植物、海洋生物、细菌及真菌中分离得到了21,000余种生物碱类化合物[10] [11]。生物碱的分类方法多种多样,可以基于其植物来源、生理作用、性质等进行划分,但最常用的分类方式是根据其化学结构[12]。根据不同的化学结构,生物碱分为吡啶类(如苦参碱、烟碱、金雀花碱等);莨菪烷类(如阿托品、古柯碱等);异喹啉类(如小檗碱、吗啡等);喹啉类(如茵芋碱、奎宁、喜树碱等);吲哚类(如长春新碱、麦角新碱、利血平等);有机胺类(如麻黄碱、秋水仙碱、益母草碱等);萜类(如乌头碱等)等[2] [13]。

菲啶酮(Phenanthridinone)和吡啶酮(Acridone)是两类重要的吡啶酮类生物碱(见图1),作为生物碱的一类,其吡啶环结构是发挥药效活性的关键基团。菲啶酮类生物碱主要从石蒜科孤挺花属植物孤挺花(*Amaryllis*)中分离得到[14],其中许多天然生物碱具有很好的活性。例如,PJ34是一种具有细胞通透性可用于细胞或动物的PARPs抑制剂[15];ARC-111以其药理活性而众所周知,并被报道具有拓扑异构酶-I靶向活性和明显的抗肿瘤活性[16]。吡啶酮类生物碱则主要存在于柑属植物的根部[17],自从Gabriel在1888年成功合成了吡啶酮,到目前含有吡啶酮的母环化合物已经广泛应用于临床,其中包括有从芸香科植物鲍氏山油柑(*Acronychiabuaueri*)中分离得到的吡啶酮类生物碱山油柑碱(Acronycine)、天然生物碱Glyfoline、Amsacrine等,都展现出显著的抗癌作用[18] [19] [20] [21];此外,喹啉酮类药物如环丙沙星等被用作抗菌药物[22]。值得注意的是,许多菲啶酮和吡啶酮类化合物已被证实具有抗真菌、抗肿瘤、抗病毒等生物活性,且不少已成为临床候选药物。因此,深入研究和探索这类天然产物的合成及生物活性对于新药开发和医学研究具有重要意义。

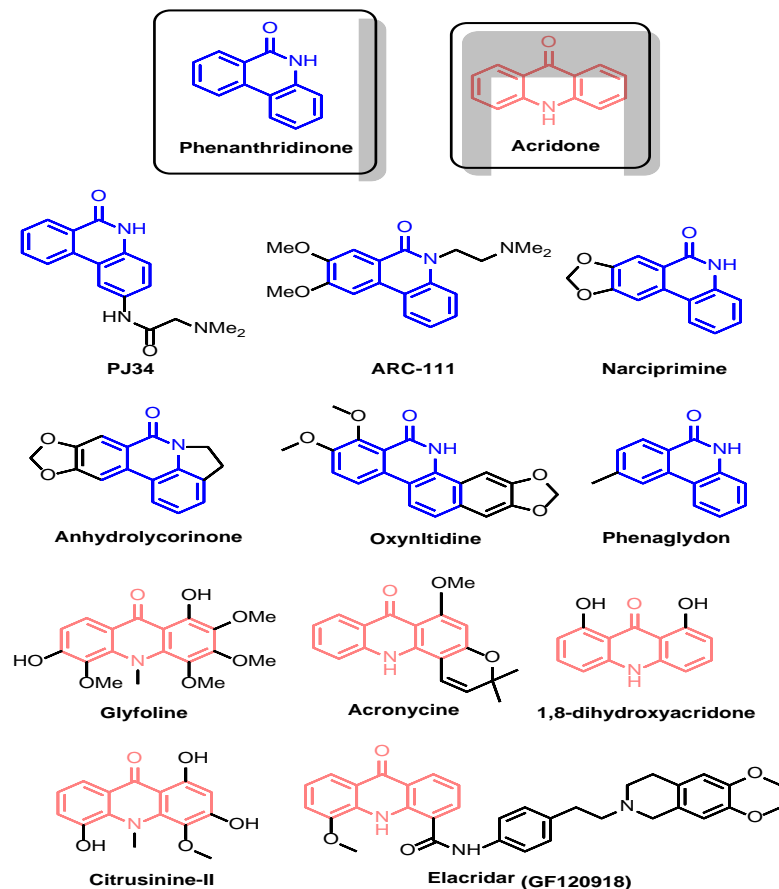


Figure 1. Some representative phenanthridone and acridone compounds
图 1. 一些具有代表性的菲啶酮和吡啶酮类化合物

2. 菲啶酮和吡啶酮类天然产物生物活性

菲啶酮和吡啶酮类化合物表现出广泛的生物活性，其中许多高活性的化合物已经成功开发为临床药物，用于治疗不同的疾病。因此，在这里将对近几年关于这一类化合物的生物活性研究进展进行简要总结。

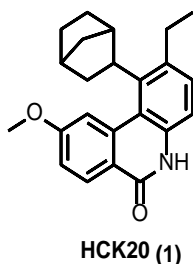
2.1. 菲啶酮类化合物的生物活性

天然菲啶酮类生物碱及其衍生物已经在临床前开发了近 20 年。尽管报道的体外药效各不相同，但许多这类生物碱被发现低 nM 浓度范围内具有 GI₅₀ 值[23] [24]。然而，其临床应用受到一些不利特性的影响，包括水溶性差和自然利用率低等问题[25]。因此，在衍生化合物的合成过程中，通过对其结构进行修饰，以改变这些不利于作为药物的特性，成为关键的研究方向。这种结构修饰的方法有助于提高化合物的水溶性，增加其生物利用率，并最终提高临床可行性。通过精心设计的合成策略，研究人员可以有效地克服这些障碍，推动天然菲啶酮类生物碱及其衍生物的进一步开发，为新药物的发现和临床应用创造更有希望的前景。

2.1.1. 抗菌活性

2023 年，Liu 课题组[26]报道了菲啶酮衍生物 HCK20 (见图 2)的抑菌作用。细胞毒性试验结果显示，在 125 μM 以下，HCK20 (1)对哺乳动物细胞是安全的。实验证实了 HCK20 (1)对多种链球菌属细菌，包括肺炎链球菌、B 群链球菌、猪链球菌、D 群链球菌和马链球菌，具有显著的抗菌活性，其最小抑菌浓

度(MIC)介于 15 至 60 μM 之间。研究还发现 HCK20 (1)可能通过阻断链球菌青霉素结合蛋白(PBP)的功能, 改变细菌细胞壁的完整性或渗透性, 从而对链球菌产生杀菌作用。此外, 研究还提出了将 HCK20 与其他抗生素联合使用的可能性, 以增强抗生素的杀菌效果并减少毒副作用。



HCK20 (1)

Figure 2. Structure of phenanthridone derivative HCK20

图 2. 菲啶酮衍生物 HCK20 结构

2.1.2. 抗癌活性

菲啶酮类生物碱被认为是开发抗癌药物的一个有吸引力的先导化合物。近十几年来, 国内外许多课题组在这类生物碱的结构基础上制备了一系列衍生物, 希望找到具有类似活性的简化化合物。

PARP 目前被视为一种极具潜力的癌症治疗靶点。在 2012 年, Wahlberg 等人[27]报道了菲啶酮作为 PARP 家族蛋白酶的抑制剂。这一抑制作用的发现对于癌细胞对药物治疗和放射治疗的敏感性具有重要意义。具体而言, 他们观察到化合物 PJ-34 (4)对 PARP 的抑制作用优于 PJ-97A (5) (详见表 1)。

Table 1. IC_{50} values of three compounds on PARP1 and PARP2 inhibition表 1. 三个化合物分别对 PARP1 和 PARP2 抑制的 IC_{50} 值

Compound	PAPR1	PAPR2
	IC_{50} (μM)	
Phenanthridinone	0.033	0.088
PJ-34(4)	0.017	0.023
PJ-97A(5)	0.048	0.210

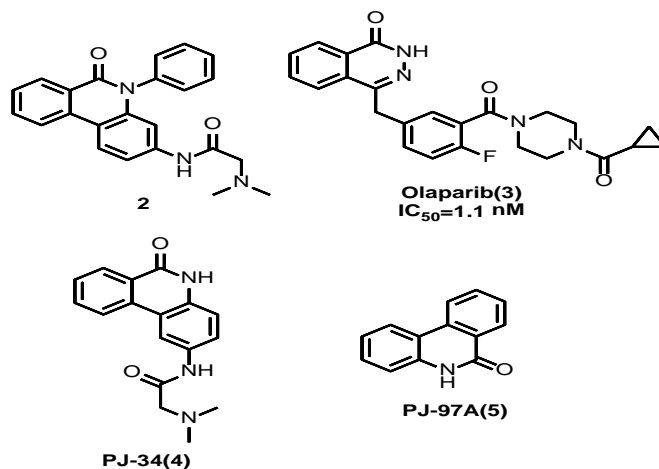


Figure 3. Structure of compounds 2, Olaparib (3), PJ-34 (4) and PJ-97A (5)

图 3. 化合物 2、Olaparib (3)、PJ-34 (4)和 PJ-97A (5)的结构

2023年, Bondar 等[28]在基于第二代 PARP 抑制剂 PJ-34 (4)的结构基础上设计合成了一系列新型的菲啶酮类化合物(见图 3)并评估它们作为 PARP-1 抑制剂的抗癌活性。其中, 化合物 2 在抑制 PARP-1 活性方面表现出优于 Olaparib (3)和 PJ-34 (4)的效果。此外, 化合物 2 还表现出对肿瘤细胞的选择性毒性, 对非恶性细胞的影响较小。这些发现突显了菲啶酮作为 PARP 抑制剂在癌症治疗中的潜在应用价值。

Staden 团队[29]报道了菲啶酮类生物碱在诱导癌细胞凋亡的内在和外途径中, 对半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)酶的激活具有显著效果, 可以激活执行 Caspases (如 Caspase 3、6 和 7)和启动 Caspases (如 Caspase 8、9 和 10), 从而引发细胞死亡。如图 4 所示, 其中, 7-deoxypancratistatin (7)的 C-1 同源类似化合物(6)在骨肉瘤耐药(OS)细胞系 Saos-2 和 U-2 (OS)中表现出有效的抗增殖作用(IC₅₀分别为 0.25 μM 和 0.1 μM)。进一步构效关系的研究发现, 菲啶酮生物碱 c 环中羟基的立体化学性质对生物学效应至关重要。c 环芳构化菲啶酮如 Narciprimine (9)和 Arolycoricidine (10)在石蒜科中分布稀疏, 由于与相应的多羟基化菲啶酮变体相比, 其效力相对较低, 因此在细胞毒性研究中被忽略[30]。这也强调了它们的平面结构可能是其抗增殖作用的缓解因素。

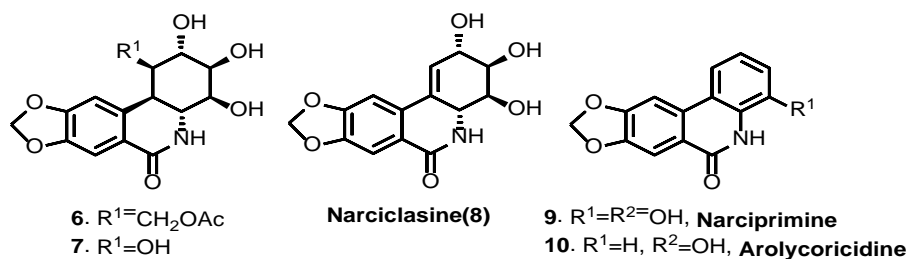


Figure 4. Active pyridinone alkaloid constituents in lycoraceae plants

图 4. 石蒜科植物中的活性菲啶酮生物碱成分

此外, 研究还发现结构修饰可以在一定程度上影响这些生物碱的活性。这些研究为菲啶酮类生物碱作为潜在的抗癌药物提供了重要的理论基础。

2.1.3. 抗病毒活性

HIV 整合酶是一个潜在的药物靶点, 其在将艾滋病毒原病毒整合到宿主细胞基因组中起到至关重要的作用。2007年, Patil 等[31]报道了一系列新型 HIV-1 整合酶抑制剂的合成, 研究发现菲啶酮二酮酸 11 (IC₅₀ = 2.7 nM)比相应的菲啶酮二酮酸 12 (IC₅₀ = 65 nM)更有效(见图 5), 这表明菲啶酮系统中的极性酰胺桥相对于更亲脂的菲系统降低了抑制活性。这可能与化合物的芳基结合到整合酶活性位点处的亲脂性口袋的结合有关。

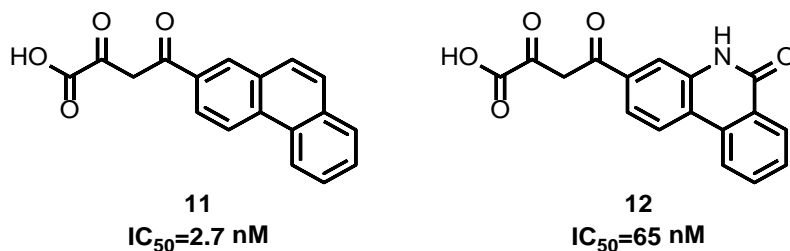


Figure 5. Structure of compounds 11 and 12

图 5. 化合物 11 和 12 的结构

2010年, Aoyama 课题组[32]在以菲啶酮为核心骨架寻找具有抗丙型肝炎病毒(HCV)活性的化合物的

研究中, 筛选得到了两个具有优秀活性的化合物 **13** 和 **14** (见图 6)。这两种化合物的 EC_{50} 值分别约为 3.7 和 3.2 μM 。

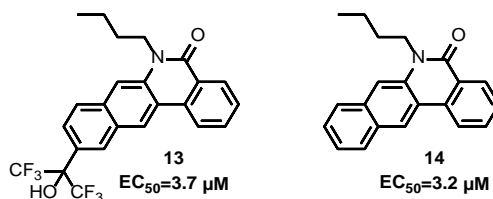


Figure 6. Structure of compounds 13 and 14
图 6. 化合物 13 和 14 的结构

研究成果表明, 吡啶酮骨架在抗病毒药物的研发中具备多重模板的潜力, 特别是在开发具有抗 HCV 活性的化合物方面。这为未来相关药物的设计和合成提供了有益的启示。

2.2. 吡啶酮类化合物的生物活性

2.2.1. 防腐活性

Akpan 等[33]在关于吡啶和吡啶酮衍生物在防腐蚀领域的研究进展的综述中介绍了吡啶和吡啶酮衍生物作为防腐蚀剂的应用和性能评价。研究表明, 吡啶和吡啶酮衍生物作为有机防腐蚀剂具有很高的效率和广泛的适用性。它们的电子结构、杂原子的电子密度、功能团以及 π 键的存在使它们能够吸附在金属表面上, 形成薄膜, 从而减少金属的阳极溶解和阴极释放氢气。此外, 具有更多杂原子和极性功能团的有机化合物在防腐蚀方面表现更好。研究还发现, 吡啶和吡啶酮衍生物可以通过与金属的电子转移形成配位键。因此, 吡啶和吡啶酮衍生物被认为是一种有效的防腐蚀剂。这些研究结果对于开发新型的防腐蚀策略具有重要意义。

2.2.2. 抗弓形虫活性

2021 年, Doggett 课题组[34]设计合成一系列吡啶酮类衍生物并体内和体外实验证明了对弓形虫 (*Toxoplasma gondii*) 的抑制作用。研究人员通过实验发现, Acridones 对弓形虫的快速增殖体 (Tachyzoites) 具有高度的抑制活性, 合成所得 57 个衍生物的 EC_{50} 范围为 0.030 nM 至 485 nM, 其中化合物 **15** ($EC_{50} = 0.03$ nM) 的抑制效果最好 (见图 7), 在皮摩尔浓度下可抑制刚地弓形虫增殖。后续利用酶促测定, 表明吡啶酮抑制 T. 弓形虫细胞色素 bc1 和二氢乳清酸脱氢酶, 并确定吡啶酮优先结合细胞色素 bc1 的 Qi 位点。阐明了 Acridones 对弓形虫的抑制机制。这项研究为开发新的抗弓形虫药物提供了重要的信息和候选化合物。

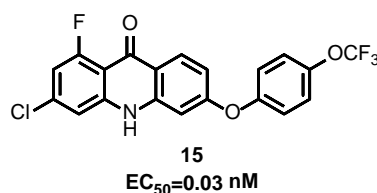


Figure 7. Structure of compounds 15
图 7. 化合物 15 的结构

2.2.3. 抗癌活性

2022 年, Yadav 等[35]在对吡啶酮类化合物作为未来抗癌药物的应用及其结构活性关系的综述中提

到, Acronycine 具有吡啶酮骨架与二甲基-2H-吡喃环融合的结构, 并表现出良好的细胞毒性[36]。将缺乏融合吡喃环的化合物与 Acronycine 结构相似的化合物进行比较, 融合二甲基吡喃环似乎是一个重要的结构要求对表现出显著的生物活性。

目前已经报道了关于吡啶酮生物碱对多种肿瘤细胞系, 尤其是人类癌细胞增殖的影响的研究。这些吡啶酮生物碱是从芸香科柑橘属植物中分离得到的, 总共有 7 种(见图 8)。在这 7 种生物碱中, 2-Methoxycitpressine II (16)和 Acrimarine E (17)对过表达 P-gp 的 K562/R7 人白血病细胞中 P-gp 介导的药物外排有抑制作用[37] [38]。从单叶蒿茎中分离的吡啶酮生物碱的细胞毒性评价表明, 对 K KU-M156 和 HepG2 细胞系具有强到中等活性。其中, 化合物 18 和 19 对半抑制浓度值为 1.43~8.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的两种细胞系均表现出细胞毒性[39]。从三聚草中分离到 4 种吡啶酮生物碱, 并检测了其对 MCF-7 和 HepG2 细胞系的细胞毒性试验。所有生物碱对 MCF-7 的活性均优于 HepG2 细胞系。其中, 化合物 20 a 和 20 b 对半抑制浓度值为 0.22~0.54 μM 的两种细胞系均表现出显著的细胞毒性。本研究发现, 吡啶酮基团上的 5-羟基、4-甲氧基和 n-甲基取代对细胞毒性至关重要[40]。

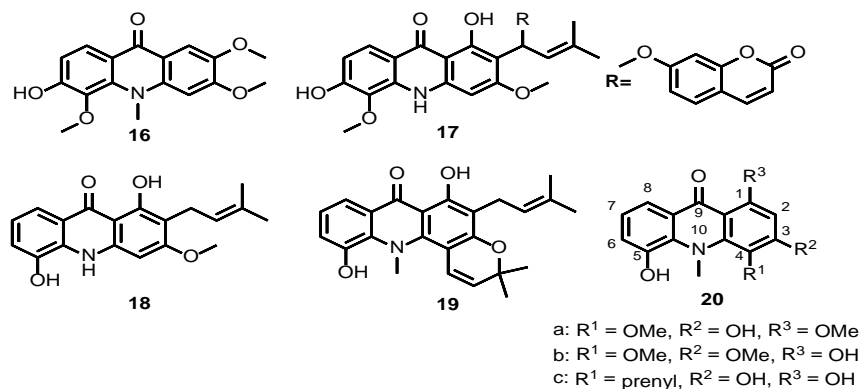


Figure 8. Structure of acridone derivatives 16-20

图 8. 吡啶酮衍生物 16-20 的结构

3. 菲啶酮和吡啶酮类天然产物的合成方法

3.1. 菲啶酮和吡啶酮类天然产物结构特征

菲啶酮和吡啶酮是两类重要的含氮杂环骨架, 作为关键结构广泛存在于各种天然生物碱和生物活性分子中。这两类化合物主要特征包括以苯并喹啉酮结构作为分子的基本骨架; 具有一个由 6/6/6 的三元并环构成的一个独特的平面结构; 在 C9 和 C10 位分别有一个羰基和仲胺基。这两类分子的结构差异在于苯环和喹啉环并合的位置以及氮原子所在的位置不同。

3.2. 菲啶酮类天然产物的合成

菲啶酮类化合物的合成有多种经典方法可供选择(见图 9)。例如, 可以通过 Schmidt 重排反应[41]、Ullmann 反应[42]、Beckmann 重排反应[43]、双烯酮-酚重排[44]和分子内重排反应[45]来合成。此外, 苯基吡啶酮的合成可以通过重铬酸盐氧化[46]、苯基中间体[47]的内部环化以及其他传统方法[48]来实现。然而, 这些经典反应也存在一些局限性, 因为它们需要额外的步骤来合成关键的起始材料, 并且总体收率通常较低。随着时间的推移, 这些传统方法被使用环保的化学物质、微波辅助反应和催化方法等非传统方法所取代。这些最新的技术具有许多优点, 例如反应时间更短, 产率提高, 转化速度加快, 产物更清洁。

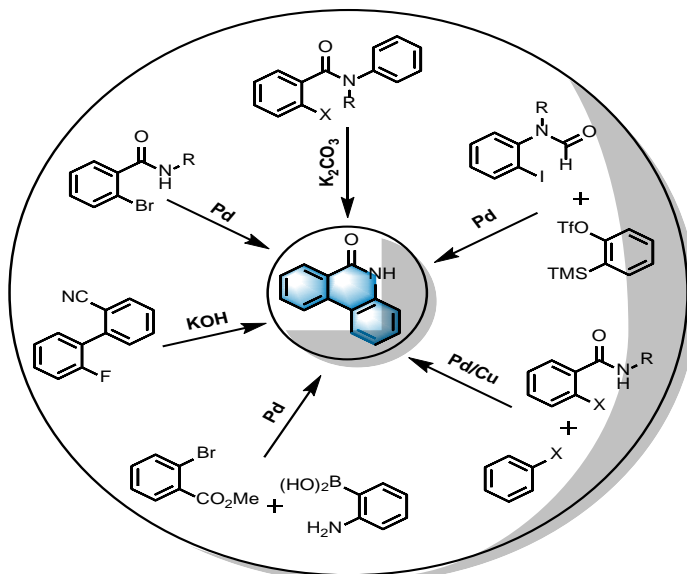


Figure 9. The typical synthetic route of phenanthridone compounds

图 9. 菲啶酮类化合物代表性合成路线

3.2.1. 微波照射下弱碱促进内胺化

2018年, Cho 研究小组[49]在微波辐射条件下, 利用弱碱 K_2CO_3 成功催化了 N-芳基-2-溴苯酰胺 **21** 的内酰胺化反应, 构建了菲啶酮骨架(见图 10)。研究团队采用该方法, 在优化条件下合成了各种取代的菲啶酮, 其产率普遍高达 60% 以上。为了探究该反应的机制, 研究小组进行了自由基清除实验。向反应体系中加入自由基清除剂, 如 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基氧基、Galvinoxyl 和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚, 仅获得 15%~29% 的产率。这一结果证实了该反应通过自由基途径进行, 并支持了其他人提出的自由基机制。研究结果表明, 微波辐射和弱碱催化剂能有效地促进内酰胺化反应, 从而为合成菲啶酮及其衍生物提供了一种新且高效的途径。

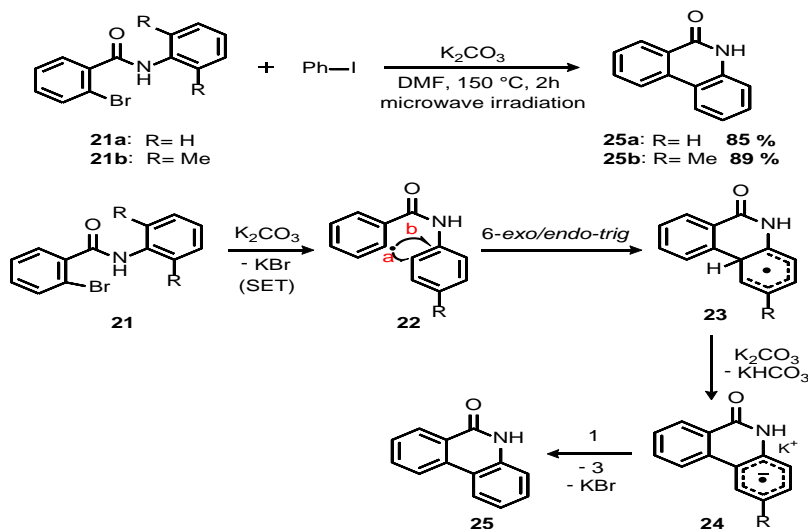


Figure 10. Weak base promotes endoamine formation of pyrimethanone skeleton under microwave irradiation

图 10. 微波照射下弱碱促进内胺化构筑菲啶酮骨架

3.2.2. 低负载量钯催化酰胺分子内直接 C-H 芳基化

2015 年, Domínguez 课题组[50]通过使用非常低的催化剂负载量, 成功开发了钯催化酰胺分子内直接芳基化反应。研究人员使用了一种 PCN 型钯夹心配合物 **27** 作为高活性的钯源, 以非常低的催化剂负载量(0.05%)进行了 N-取代的溴苯甲酰胺 **26** 的直接芳基化反应, 高效合成了一系列菲啶酮类化合物(见图 11)。研究还发现, 在该过程中, 水作为共溶剂具有有益的效果, 并且对芳烃基团的电子效应或酰胺上的立体位阻影响不大, 具有广泛的适用性。该研究通过使用低催化剂负载量和水作为共溶剂, 成功地解决了传统方法中所需大量催化剂的问题, 并且避免了金属污染的产生。为合成菲啶酮类和相关化合物提供了一种经济高效、环境友好的方法。

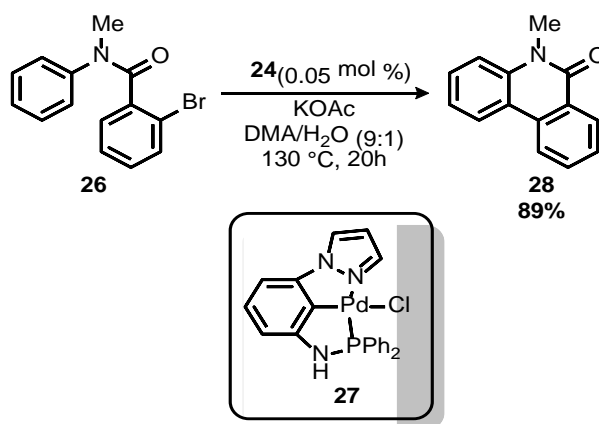


Figure 11. Low load palladium catalyzed direct intramolecular C-H arylation

图 11. 低负载量钯催化分子内直接 C-H 芳基化

3.2.3. Pd(II)配合物催化的 C-H/N-H 串联活化反应

2019 年, Semeril 课题组[51]通过使用双核 Pd (II) 苯肼酮配合物 **31** 催化的串联 C-H/N-H 活化反应, 成功地实现了对 N-甲基芳酰胺 **29** 的高效转化, 从而合成了菲啶酮(见图 12)。研究人员通过优化反应条件发现, 在甲醇溶剂中, Cs₂CO₃ 作为碱, 可以 96% 高收率获得目标产物。此外, 研究还探索了不同底物的适用性, 发现多种取代的 N-甲基芳酰胺 **29** 和芳基硼酸衍生物 **30** 都可以成功地转化为菲啶酮。通过这项研究, 我们得到了一种高效合成菲啶酮的方法, 并为进一步研究和应用该化合物提供了基础。

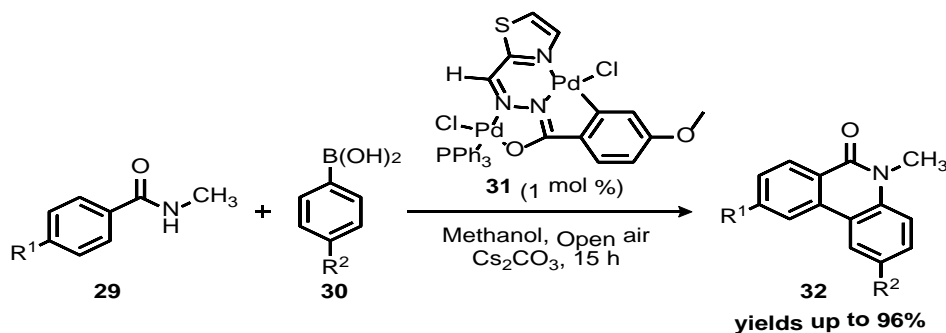


Figure 12. Tandem C-H/N-H activation catalyzed by binuclear Pd (II) phenylhydrazine ketone complexes

图 12. 双核 Pd(II) 苯肼酮配合物催化的串联 C-H/N-H 活化反应

然而, 这些路线具有诸如反应时间长、需要惰性气氛条件、需要大量催化剂或络合配体以及使用有

毒或挥发性有机溶剂的缺点。虽然已经记录了在低催化剂负载(1 mol%或 0.05 mol%)下制备菲啶酮, 但是所使用的钯铂型络合物需要通过涉及多步合成序列的制备。因此, 从绿色化学的角度来看, 开发环境友好且成本有效的合成方法是非常可取的。

3.2.4. 水相中 Pd 催化 C-H 键活化环化反应

2019 年, 南京工业大学郭凯课题组[52]首次报道了在水相中基于吡啶基辅助的钯催化的 N-芳基-2-氨基吡啶 **33** 与 2-碘苯甲酸 **34** 在非常低的催化剂负载量(低至 0.1 mol% Pd)下在水中的环化反应成功实现了对菲啶酮的合成(见图 13), 并且水是该催化反应中最有效的溶剂。使用低负载量的催化剂和更环保的溶剂使得该反应符合绿色化学的要求, 从而为后续的进一步改进提供了良好的基础。

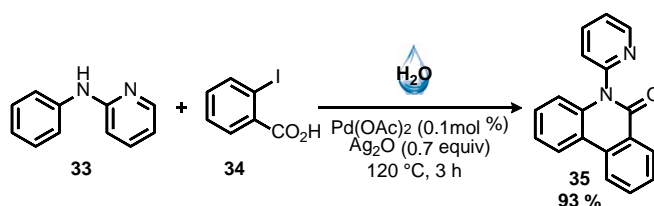


Figure 13. Palladium-catalyzed C-H bond activation cyclization to phenidone in aqueous phase

图 13. 水相中钯催化 C-H 键活化环化合成菲啶酮

3.2.5. 姜雪峰课题组合成方案[53]

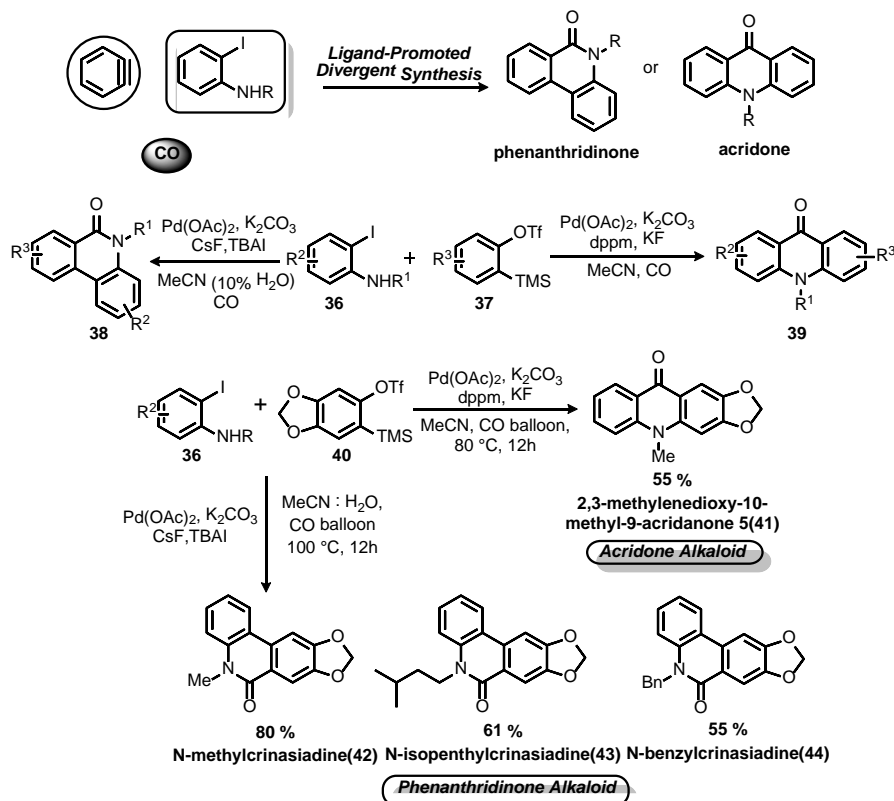


Figure 14. Palladium-catalyzed one-pot multicomponent reaction (MCR)

图 14. 钯催化的一锅多组分反应(MCR)

在 2015 年, 华东师范大学姜雪峰课题组发布了一项关于一锅多组分反应(MCR)的研究成果。该研究采用了一种钯催化的多组分反应方法, 通过使用“配体开关”来调节芳炔和 CO 插入的区域选择性, 成功地构建了菲啶酮 **38** 和吡啶酮 **39** 两类天然生物碱的骨架(见图 14)。通过对菲啶酮和吡啶酮结构的反合成分析, 研究人员认为这两类化合物的结构可以通过苯炔、一氧化碳和邻碘苯胺三个组分的高效组合反应来获得。采用配体加速 CO 插入和氟盐调控苯炔释放的方法, 实现了反应路径的“双向开关”调控性: 在无外加配体参与的情况下, 可以得到菲啶酮类化合物, 而在富电子双磷配体 dppm 的参与下, 可以生成吡啶酮类化合物。通过这种“双向开关”, 可以合成多个菲啶酮和吡啶酮类天然产物及其类似物。核磁跟踪实验直观地总结了不同氟盐和添加剂对苯炔释放速率的影响, 从而揭示了配体加速作用和苯炔释放速率控制协同实现反应选择性的本质。

3.3. 吡啶酮类天然产物的合成

3.3.1. Pd/Cu 共催化氧化二苯胺的双 C-H 羰基化

在 2016 年, Lei 课题组[54]开发了一种有效的 Pd/Cu 共催化氧化双 C(sp²)-H 功能化/碳基化的方法。研究人员以二苯胺 **45** 为模型底物, 通过对反应条件的优化, 发现在钯/铜共催化剂的作用下, 使用氧气作为终端氧化剂, 在二甲亚砜溶剂中, 在 100°C 和 1 atm CO 的条件下, 能够高效地合成吡啶酮 **46** (见图 15)。同时, 作者对反应机理进行了推测。首先, 二苯胺 **45** 与 Pd(II) 发生亲电钯化反应, 生成芳基钯化合物 I, 然后与 CO 反应生成中间体 II。随后, 发生分子内 C-H 官能化和 III 的还原消除反应, 产生吡啶酮 **46** 和 Pd(0) 物质。最后, 通过 Cu(II) 的氧化还原反应再生 Pd(II), 同时通过氧化剂 DTBP 再生 Cu(II)。因此, 该研究提供了一种简单、高效和原子经济的方法, 用于合成吡啶酮及其衍生物, 值得注意的是, 该方法具有良好的官能团耐受性和应用价值。

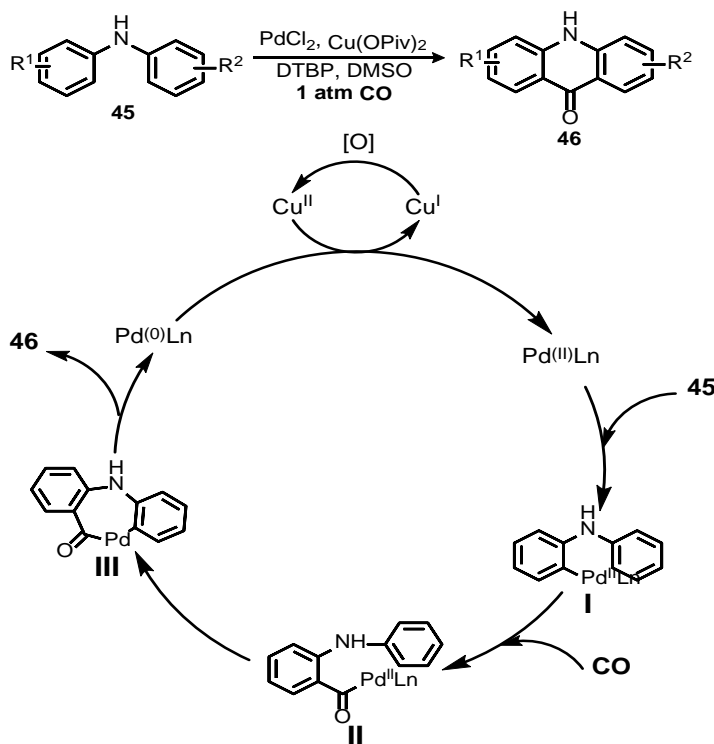


Figure 15. Pd/Cu co-catalyzed double C-H carbonylation of diphenylamine
图 15. Pd/Cu 共催化氧化二苯胺的双 C-H 羰基化

3.3.2. 三氟化硼乙醚催化下微波促进吡啶酮的合成

2019, Kelly 课题组[55]成功开发了一种高效、简单和方便的合成方法,用于合成抗疟疾活性的吡啶酮类化合物。在三氟化硼乙醚催化下,利用微波辐射条件下进行反应,模型底物 N-苯基邻氨基苯甲酸 **47** 可以在很短的反应时间内(1 min)以良好至优异的产率得到吡啶酮类化合物 **48** (见图 16)。该方法具有操作简单、反应时间短、无需溶剂等优点。后续研究人员对合成的吡啶酮类化合物进行了体外抗疟疾活性评估,并与已知的抗疟疾药物氯喹和阿托伐醌进行了比较。结果表明,大多数合成的吡啶酮类化合物表现出良好的抗疟疾活性($IC_{50} < 100$ nM)。此外,作者还对吡啶酮类化合物的结构与活性关系进行了分析,发现在 A 环的 2 位和 B 环的 6 位引入电子给体基团对抗疟疾活性具有良好的耐受性,而在 A 环上引入电子吸引基团则对抗疟疾活性产生不利影响。综上所述,该研究为合成抗疟疾活性的吡啶酮类化合物提供了一种高效、简单和方便的方法,并对其抗疟疾活性和结构活性关系进行了初步的探索。这对于开发新的抗疟疾药物具有重要的意义。

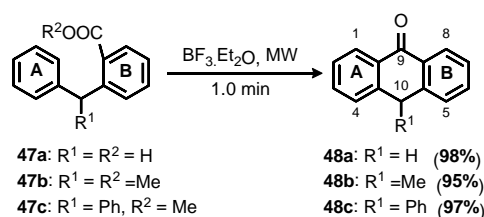


Figure 16. The synthesis of acridone catalyzed by boron trifluoride ether was promoted by microwave
图 16. 三氟化硼乙醚催化下微波促进吡啶酮的合成

3.3.3. 模块化和灵活的三步合成策略[56]

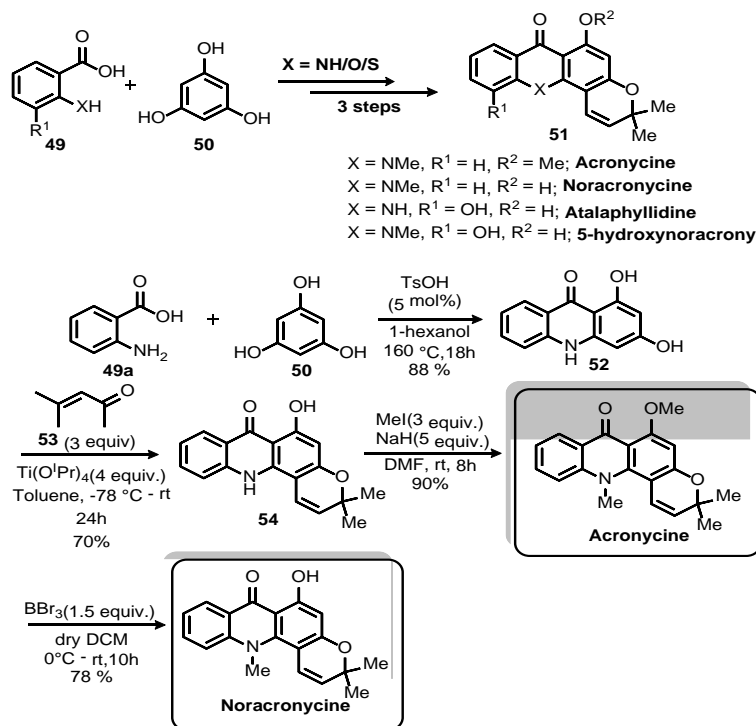


Figure 17. The Dash research group's modular and flexible three-step synthesis strategy
图 17. Dash 课题组模块化和灵活的三步合成策略

2021年, Dash 课题组宣布了一项创新性的研究成果, 介绍了一种模块化、灵活的三步合成策略, 用于合成具有生物学重要性的吡啶酮天然产物。该方法以邻氨基苯甲酸 **49** 和苯酚衍生物 **50** 为起始原料, 通过缩合反应, 随后利用异丙醇钛介导的分子内氢键导向的区域选择性单环化反应, 以高产率有效地构建了吡啶酮天然产物的四环核结构(见图 17)。这一合成策略在合成吡啶酮生物碱, 如 Acronycine 和 Noracronycine 方面, 相较于先前报道的方法, 不仅提高了总收率, 而且减少了步骤数。这标志着在制备这类复杂天然产物时取得了显著的进展。令人振奋的是, 该研究不仅在现有合成路线的基础上取得了改进, 而且首次成功合成了两种新型吡啶酮生物碱, 分别是 Atalaphyllidine 和 5-Hydroxynoracronycine。这项工作的突破性之处在于其模块化和灵活的合成策略, 为吡啶酮类天然产物的高效制备奠定了基础。

3.3.4. 环加成反应

2007年, Larock 及其同事首次利用 2-氨基苯甲酸酯 **55** 与芳炔的(4+2)环加成反应合成了吡啶酮[57] (见图 18)。

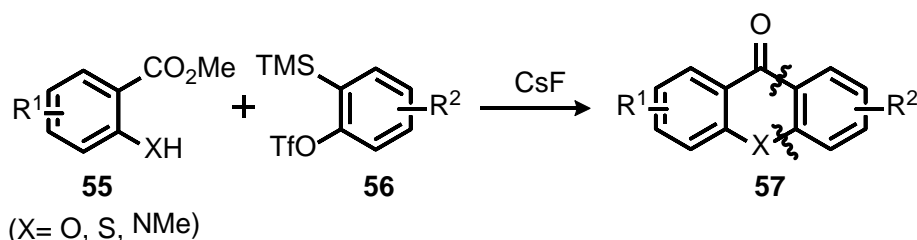


Figure 18. Larock group (4 + 2) cycloaddition reaction

图 18. Larock 课题组(4 + 2)环加成反应

2021年, 他们开发了通过 β -内酰胺 **58** 插入酰胺键与芳炔分子 **59** 反应形成 2,3-二氢喹啉-4-酮 **60**, 随后通过挤出乙烯分子与另一分子芳炔 **59** 反应形成吡啶酮类化合物 **61** [58] (见图 19)。

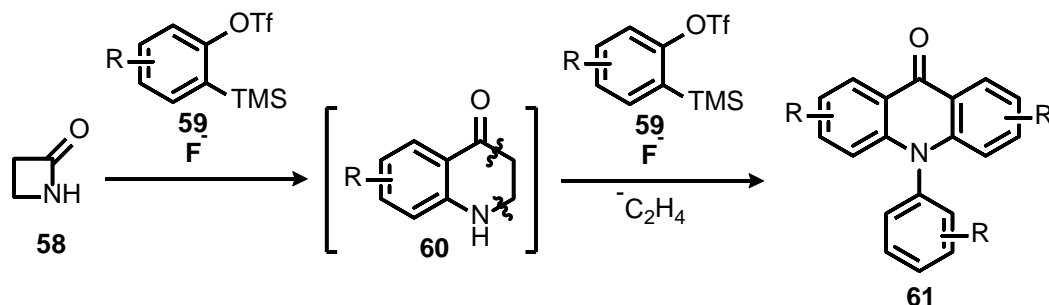


Figure 19. Larock group (3 + 3) cycloaddition reaction

图 19. Larock 课题组(3 + 3)环加成反应

如我们所知, 通过(4+2)或(3+3)环加成构建包括六元环的复杂分子已成为一种通用方法, 其已被化学家广泛使用。

2023年, Cai 课题组[59]实现了由简单且容易获得的邻氨基苯甲酰胺 **62** 和 2-(三甲基硅烷基)芳基三氟甲磺酸酯 **63** 的形式(4+2)环加成以生成吡啶酮, 而且公开了通过调节反应条件化学选择性合成 N-H (**64**)和 N-芳基(**65**)吡啶酮的实用且可控的策略(见图 20)。研究表明, 碱(如 Cs_2CO_3)在反应中起到了关键作用, 同时碱的种类和用量对产物的选择性和产率有重要影响。该研究具有高效、选择性好、反应条件温和、反应时间短等特点。该研究为进一步研究和应用吡啶酮衍生物提供了可行的合成策略。

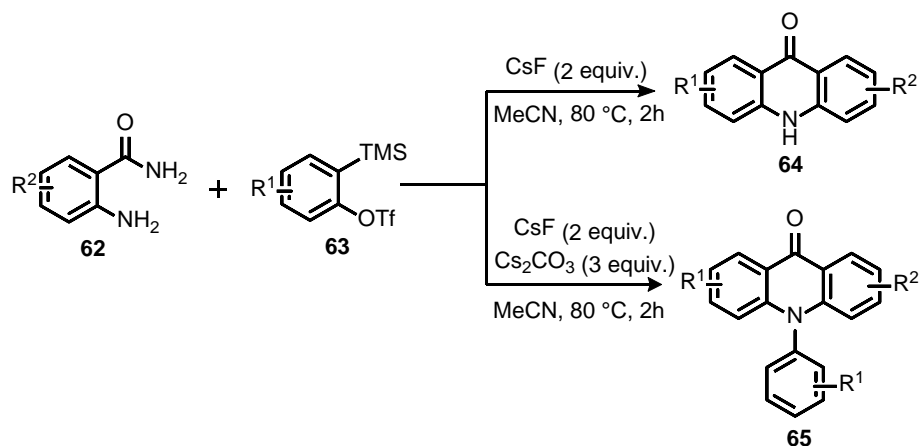


Figure 20. Base controlled (4 + 2) cycloaddition reaction
图 20. 碱基控制的(4 + 2)环加成反应

4. 结论

本文全面综述了菲啶酮和吡啶酮类天然产物合成及生物活性研究进展。通过对菲啶酮和吡啶酮天然产物的综合研究, 我们发现了许多创新的合成策略和对生物活性的深刻理解。

在合成方面, 研究者们不断尝试和改进各种合成方法, 其中包括模块化的、灵活的三步合成策略等。这些新方法不仅提高了总收率, 还减少了合成步骤, 为天然产物的高效制备提供了可行的途径。特别值得注意的是, 通过异丙醇钛介导的分子内氢键导向的区域选择性单环化反应等创新性手段, 成功构建了复杂结构的四环核, 为天然产物的合成提供了新思路。

生物活性方面的研究揭示了这类天然产物在医药领域中的广泛应用潜力。例如, 吡啶酮生物碱类化合物如 Acronycine 和 Noracronycine 具有显著的生物活性, 而且新合成的 Atalaphyllidine 和 5-Hydroxynoracronycine 也为新药物的开发提供了潜在的药物候选物。这强调了综合天然产物合成和生物活性研究的重要性, 为新药物的发现和开发提供了启示。

总体而言, 菲啶酮和吡啶酮类天然产物的合成及生物活性研究在药物化学、有机合成和药物开发领域均有着重要的影响。未来的研究将进一步拓展我们对这一类天然产物的认识, 推动更多创新性方法的提出, 并加速新药物的发现和开发过程。这一领域的不断发展为医学和化学领域的进步提供了重要的支持。

参考文献

- [1] 徐智, 吴德玲, 张伟, 等. 生物碱类化合物的研究进展[J]. 广东化工, 2014, 41(17): 84-85, 108.
- [2] 周贤春, 何春霞, 苏力坦-阿巴白克力. 生物碱的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2006, 17(3): 476-479.
- [3] Škubník, J., Pavličková, V.S., Ruml, T. and Rimpelová, S. (2021) Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics. *Biology*, **10**, Article 849. <https://doi.org/10.3390/biology10090849>
- [4] Shukla, R., Singh, A., and Singh, K.K. (2023) Vincristine-Based Nanoformulations: A Preclinical and Clinical Studies Overview. *Drug Delivery and Translational Research*, **14**, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s13346-023-01389-6>
- [5] Goel, A. (2023) Current Understanding and Future Prospects on Berberine for Anticancer Therapy. *Chemical Biology & Drug Design*, **102**, 177-200. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14231>
- [6] 黄荣彩, 唐海沁, 蒋品, 等. 复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压的 Meta 分析[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(2): 214-217.
- [7] Weir, M.R. (2020) Reserpine: A New Consideration of an Old Drug for Refractory Hypertension. *American Journal of Hypertension*, **33**, 708-710. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa069>
- [8] Beteck, R.M., Smit, F.J., Haynes, R.K. and N'Da, D.D. (2014) Recent Progress in the Development of Anti-Malarial

- Quinolones. *Malaria Journal*, **13**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-339>
- [9] Dennis, G.S. (2016) Historical Review: Problematic Malaria Prophylaxis with Quinine. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **95**, 269-272. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0138>
- [10] 张加洋. 石松生物碱 Lyconadins A-E 和羽扇豆生物碱 Hosieines A-D 的全合成研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [11] 郭华, 兰玮妃, 黄丹蓉, 等. 新型生物碱提取分离研究进展[J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2021, 30(1): 74-81.
- [12] 张德华, 李茹, 王永梅, 等. 生物碱的分类和鉴定方法研究进展[J]. 皖西学院学报, 2010, 26(5): 69-73.
- [13] 杜硕. Epidithiodiketopiperazines 类生物碱 Epicoccin G 与石蒜科生物碱(+)- γ -Lycorane 的全合成研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 华东师范大学, 2018.
- [14] Zhong, J. (2005) Amaryllidaceae and *Sceletium* Alkaloids. *Natural Product Reports*, **22**, 111-126. <https://doi.org/10.1039/b316106b>
- [15] Monzoni, A., Masutti, F., Saccoccio, G., et al. (2001) Genetic Determinants of Ethanol-Induced Liver Damage. *Molecular Medicine*, **7**, 255-262. <https://doi.org/10.1007/BF03401845>
- [16] Ruchelman, A.L., Houghton, P.J., Zhou, N., et al. (2005) 5-(2-Aminoethyl) dibenzo [*c,h*][1,6]naphthyridin-6-ones: Variation of *N*-Alkyl Substituents Modulates Sensitivity to Efflux Transporters Associated with Multidrug Resistance. *Journal of Medicinal Chemistry*, **48**, 792-804. <https://doi.org/10.1021/jm049447z>
- [17] 张丽慧, 田秋月, 夏俊丽, 等. 吡啶酮类化合物的研究概况[J]. 辽宁化工, 2017, 46(2): 180-181.
- [18] Nguyen, Q.C., Nguyen, T.T., Yougnia, R., Gaslonde, T., Dufat, H., Michel, S. and Tillequin, F. (2009) Acronycine Derivatives: A Promising Series of Anti-Cancer Agents. *Anti-Cancer agents in Medicinal Chemistry*, **9**, 804-815. <https://doi.org/10.2174/187152009789056921>
- [19] Banerjee, J., Kundu, I., Zhang, S., et al. (2019) Synthesis and Preliminary Biophysical and Cellular Evaluation of Some Ring-Enlarged Analogues of the Anti-Tumor Plant Alkaloid Acronycine. *ACS Omega*, **4**, 6106-6113. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03673>
- [20] Wu, Y.C., Yen, W.Y., Ho, H.Y., Su, T.L. and Yih, L.H. (2010) Glyfoline Induces Mitotic Catastrophe and Apoptosis in Cancer Cells. *International Journal of Cancer*, **126**, 1017-1028. <https://doi.org/10.1002/ijc.24841>
- [21] Lee, Y., Chiou, J., Wang, L., Chen, Y. and Chang, L. (2023) Amsacrine Downregulates BCL2L1 Expression and Triggers Apoptosis in Human Chronic Myeloid Leukemia Cells through the SIDT2/NOX4/ERK/HuR Pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **474**, Article 116625. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116625>
- [22] Assali M., Zaid, A.N., Abdallah, F., et al. (2017) Single-Walled Carbon Nanotubes-Ciprofloxacin Nanoantibiotic: Strategy to Improve Ciprofloxacin Antibacterial Activity. *International Journal of Nanomedicine*, **12**, 6647-6659. <https://doi.org/10.2147/IJN.S140625>
- [23] Pettit, G.R., Meng, Y., Herald, D.L., Knight, J.C. and Day, J.F. (2005) Antineoplastic Agents. 553. The Texas Grasshopper *Brachystola magna*. *Journal of Natural Products*, **68**, 1256-1258. <https://doi.org/10.1021/np0402367>
- [24] Pettit, G.R., Eastham, S.A., Melody, N., et al. (2006) Isolation and Structural Modification of 7-Deoxynarciclasine and 7-Deoxy-trans-Dihydronarciclasine. *Journal of Natural Products*, **69**, 7-13. <https://doi.org/10.1021/np0580681>
- [25] Lee, S., Hwang, S., Yu, S., Jang, W., Lee, Y.M. and Kim, S. (2011) Synthesis and Evaluation of C-Ring Aromatized Analogues of Phenanthridone Alkaloids. *Archives of Pharmacal Research*, **34**, 1065-1070. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0703-1>
- [26] Zhang, S., Zhang, S., Wang, Y., Zhang, Y., Liang, S., Fan, S., Chen, D. and Liu, G. (2023) Discovery of Novel Phenanthridone Derivatives with Anti-Streptococcal Activity. *Archives of Microbiology*, **205**, Article No. 371. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03705-7>
- [27] Wahlberg, E., Karlberg, T., Kouznetsova, E., Markova, N., Macchiarulo, A., Thorsell, A.G., Pol, E., Frostell, Å., Ekblad, T., Öncü, D., Kull, B., Robertson, G.M., Pellicciari, R., Schüler, H. and Weigelt, J. (2012) Family-Wide Chemical Profiling and Structural Analysis of PARP and Tankyrase Inhibitors. *Nature Biotechnology*, **30**, 283-288. <https://doi.org/10.1038/nbt.2121>
- [28] Bondar, D., Bragina, O., Lee, J.Y., Semenyuta, I., Järving, I., Brovarets, V., Wipf, P., Bahar, I. and Karpichev, Y.A. (2023) Hydroxamic Acids as PARP-1 Inhibitors: Molecular Design and Anticancer Activity of Novel Phenanthridinones. *Helvetica Chimica Acta*, **106**, e202300133. <https://doi.org/10.1002/hlca.202300133>
- [29] Nair, J.J. and Staden, V.J. (2018) Phenanthridone Alkaloids of the Amaryllidaceae as Activators of the Apoptosis-Related Proteolytic Enzymes, Caspases. *Natural Product Communications*, **13**, 1375-1380. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801301035>
- [30] Alexander, K. and Antonio, E. (2008) Chemistry, Biology, and Medicinal Potential of Narciclasine and Its Congeners.

- Chemical Reviews*, **108**, 1982-2014. <https://doi.org/10.1021/cr078198u>
- [31] Patil, S., Kamath, S., Sanchez, T., Neamati, N., Schinazi, R.F. and Buolamwini, J.K. (2007) Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5(*H*)-Phenanthridin-6-Ones, 5(*H*)-Phenanthridin-6-One Diketo Acid, and Polycyclic Aromatic Diketo Acid Analogs as New HIV-1 Integrase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 1212-1228. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.026>
- [32] Nakamura, M., Aoyama, A., Salim, T.M., *et al.* (2010) Structural Development Studies of Anti-Hepatitis C Virus Agents with a Phenanthridinone Skeleton. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **18**, 2402-2411. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.02.057>
- [33] Akpan, E.D., Dagdag, O. and Ebenso, E.E. (2022) Recent Progress on the Anticorrosion Activities of Acridine and Acridone Derivatives: A Review. *Journal of Molecular Liquids*, **361**, Article 119686. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119686>
- [34] Alday, P.H., McConnell, E.V., Boitz Zarella, J.M., *et al.* (2021) Acridones Are Highly Potent Inhibitors of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites. *ACS Infectious Diseases*, **7**, 1877-1884. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.1c00016>
- [35] Yadav, T.T., Murahari, M., Peters, G.J. and Mayur, Y.C. (2022) A Comprehensive Review on Acridone Based Derivatives as Future Anti-Cancer Agents and Their Structure Activity Relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **239**, Article 114527. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114527>
- [36] Philippe, B., Johann, B., Thomas, G., *et al.* (2007) Acridine and Acridone Derivatives, Anticancer Properties and Synthetic Methods: Where Are We Now? *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **7**, 139-169. <https://doi.org/10.2174/187152007780058669>
- [37] Bayet, C., Fazio, C., Darbour, N., *et al.* (2007) Modulation of P-Glycoprotein Activity by Acridones and Coumarins from *Citrus sinensis*. *Phytotherapy Research*, **21**, 386-390. <https://doi.org/10.1002/ptr.2081>
- [38] Joshi, P., Vishwakarma, A.R. and Bharate, B.S. (2017) Natural Alkaloids as P-gp Inhibitors for Multidrug Resistance Reversal in Cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **138**, 273-292. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.047>
- [39] Aonnicha, S., Yuthapong, T., Thurdpung, S., *et al.* (2018) New Limonophyllines A-C from the Stem of *Atalantia monophylla* and Cytotoxicity against Cholangiocarcinoma and HepG2 Cell Lines. *Archives of Pharmacal Research*, **41**, 431-437. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1021-7>
- [40] Thi, T.M.N., Hoang, P.D., Xuan, H.N., *et al.* (2020) Paratrimerin I, Cytotoxic Acridone Alkaloid from the Roots of *Paramignya trimera*. *Natural Product Research*, **35**, 5042-5047. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1774760>
- [41] Woodroffe, C.C., Zhong, B., Lu, X. and Silverman, R.B. (2000) Anomalous Schmidt Reaction Products of Phenylacetic Acid and Derivatives. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions*, **2**, 55-59. <https://doi.org/10.1039/a907337j>
- [42] Banwell, M.G., Lupton, D.W., Ma, X., *et al.* (2004) Synthesis of Quinolines, 2-Quinolones, Phenanthridines, and 6(5*H*)-Phenanthridinones via Palladium [0]-Mediated Ullmann Cross-Coupling of 1-Bromo-2-Nitroarenes with Beta-Halo-enals, -enones, or -esters. *Organic Letters*, **16**, 2741-2744. <https://doi.org/10.1021/ol0490375>
- [43] Guy, A., Guette, J.P. and Lang, G. (1980) Utilization of Polyphosphoric Acid in the Presence of a Co-solvent. *Synthesis*, **1980**, 222-223. <https://doi.org/10.1055/s-1980-28974>
- [44] Guo, X., Xing, Q., Lei, K., *et al.* (2017) A Tandem Ring Opening/Closure Reaction in A BF₃-Mediated Rearrangement of Spirooxindoles. *Advanced Synthesis Catalysis*, **359**, 4393-4398. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700728>
- [45] Corsaro, A., Librando, V., Chiacchio, U., Pistarà, V. and Rescifina, A. (1998) Cycloaddition of Nitrile Oxides to aza-Analogues of Phenanthrene. *Tetrahedron*, **54**, 9187-9194. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00556-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00556-0)
- [46] Gilman, H. and Eisch, J.J. (1957) The Chemistry and Synthetic Applications of the Phenanthridinone System. *Journal of the American Chemical Society*, **79**, 5479-5483. <https://doi.org/10.1021/ja01577a041>
- [47] Sanz, R., *et al.* (2007) Functionalized Phenanthridine and Dibenzopyranone Derivatives through Benzyne Cyclization—Application to the Total Syntheses of Trisphaeridine and *N*-Methylcrinasiadine. *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 62-69. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600621>
- [48] Haridharan, R., *et al.* (2015) Rhodium (III)-Catalyzed *ortho*-Arylation of Anilides with Aryl Halides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **357**, 366-370. <https://doi.org/10.1002/adsc.201400798>
- [49] Dao, P.D., Lim, H. and Cho, C.S. (2018) Weak Base-Promoted Lactamization under Microwave Irradiation: Synthesis of Quinolin-2(1*H*)-ones and Phenanthridin-6(5*H*)-ones. *ACS Omega*, **3**, 12114-12121. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01742>
- [50] Conde, N., Churruca, F., San Martin, R., *et al.* (2015) A Further Decrease in the Catalyst Loading for the Palladium-Catalyzed Direct Intramolecular Arylation of Amides and Sulfonamides. *Advanced Synthesis Catalysis*, **357**, 1525-1531. <https://doi.org/10.1002/adsc.201401129>

- [51] Manikandan, T.S., Ramesh, R. and Sémeril, D. (2019) The Tandem C-H/N-H Activation of *N*-Methyl Arylamide Catalyzed by Dinuclear Pd (II) Benzhydrazone Complex: A Concise Access to Phenanthridinone. *Organometallics*, **38**, 319-328. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00714>
- [52] Ding, X., Zhang, L., Mao, Y., Rong, B., Zhu, N., Duan, J. and Guo, K. (2019) Synthesis of Phenanthridinones by Palladium-Catalyzed Cyclization of *N*-Aryl-2-Aminopyridines with 2-Iodobenzoic Acids in Water. *Synlett*, **31**, 28-284. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691538>
- [53] Minghao, F., Bingqing, T., Nengzhong, W., *et al.* (2015) Ligand Controlled Regiodivergent C₁ Insertion on Arynes for Construction of Phenanthridinone and Acridone Alkaloids. *Angewandte Chemie*, **54**, 14960-14964. <https://doi.org/10.1002/anie.201508340>
- [54] Wen, J., Tang, S., Zhang, F., Shi, R. and Lei, A. (2017) Palladium/Copper Co-Catalyzed Oxidative C-H/C-H Carbonylation of Diphenylamines: A Way to Access Acridones. *Organic Letters*, **19**, 94-97. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03356>
- [55] Kancharla, P., Dodean, R.A., Li, Y. and Kelly, J.X. (2019) Boron Trifluoride Etherate Promoted Microwave-Assisted Synthesis of Antimalarial Acridones. *RSC Advances*, **9**, 42284-42293. <https://doi.org/10.1039/C9RA09478D>
- [56] Tirtha, M., Shilpi, K., Ajoy, K., *et al.* (2021) Studies Directed towards the Synthesis of the Acridone Family of Natural Products: Total Synthesis of Acronycines and Atalaphyllidines. *ACS Omega*, **6**, 27062-27069. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03629>
- [57] Zhao, J. and Larock, R.C. (2007) Synthesis of Xanthenes, Thioxanthenes, and Acridones by the Coupling of Arynes and Substituted Benzoates. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 583-588. <https://doi.org/10.1021/jo0620718>
- [58] Fang, Y., Rogness, D.C., Larock, R.C. and Shi, F. (2012) Formation of Acridones by Ethylene Extrusion in the Reaction of Arynes with β -Lactams and Dihydroquinolinones. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 6262-6270. <https://doi.org/10.1021/jo3011073>
- [59] Liu, F., Si, M., Shi, X., Zhuang, S., Cai, Q., Liu, Y. and Wu, A. (2023) Base-Controlled Synthesis of Fluorescent Acridone Derivatives via Formal (4 + 2) Cycloaddition. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 3173-3184. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02977>