



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112358493 A

(43) 申请公布日 2021.02.12

(21) 申请号 202011275391.X

(22) 申请日 2020.11.16

(71) 申请人 南京林业大学

地址 210037 江苏省南京市龙蟠路159号

(72) 发明人 刘志鹏 姜志勇 王小青 严鸣

(74) 专利代理机构 南京业腾知识产权代理事务

所(特殊普通合伙) 32321

代理人 杨艳平

(51) Int. Cl.

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 41/00 (2020.01)

A61P 35/00 (2006.01)

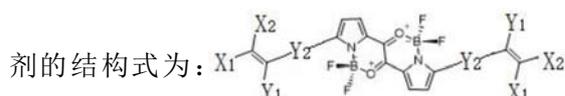
权利要求书3页 说明书9页 附图5页

(54) 发明名称

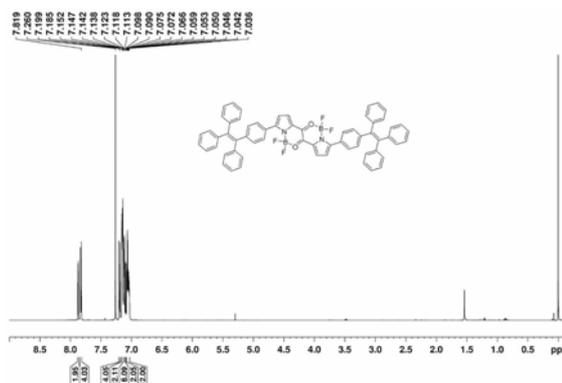
一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂及其制备方法和应用

(57) 摘要

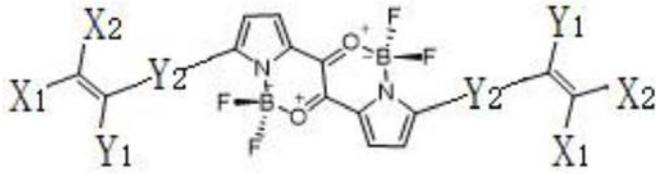
本发明公开了一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂及其制备方法和应用,小分子光热试剂



本发明通过简便的制备方法和低成本原料合成了同时具备高的光热转化效率和近红外二区吸收的光热试剂,同时在抗肿瘤应用中达到了理想的治疗效果。



1. 一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂,其特征是,所述小分子光热试剂的结构式为:

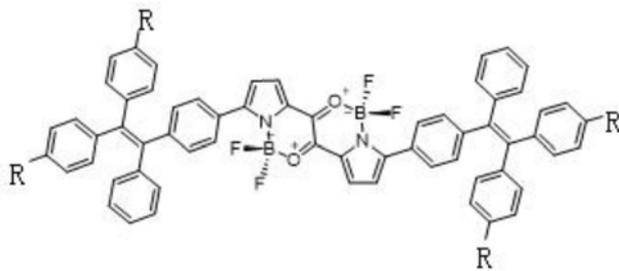


;

其中, X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>分别独立地选自为苯环、取代苯环、噻吩、取代噻吩、萘、取代萘、取代咪唑、蒽、菲或茈;

Y<sub>1</sub>选自苯环、取代苯环、噻吩、取代噻吩、萘、取代萘、菲或茈; Y<sub>2</sub>选自苯环、噻吩或萘。

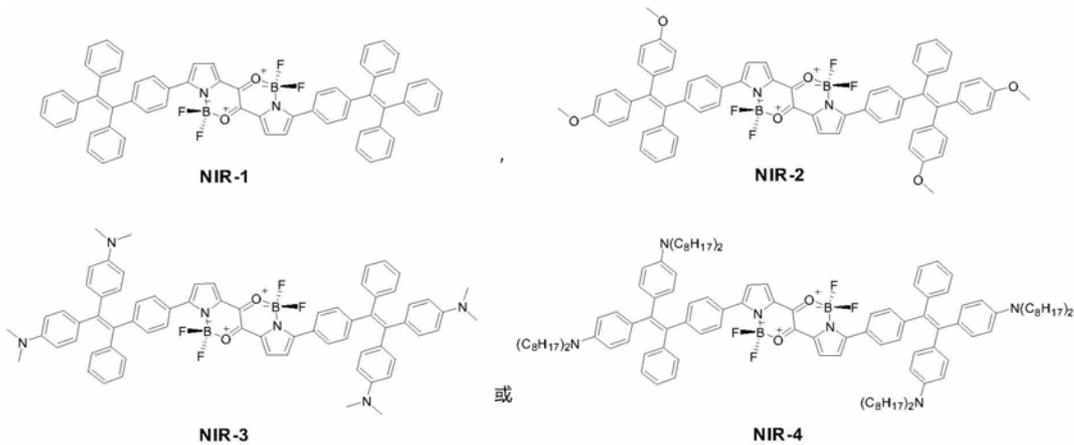
2. 根据权利要求1所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂,其特征是,所述小分子光热试剂的结构式为:



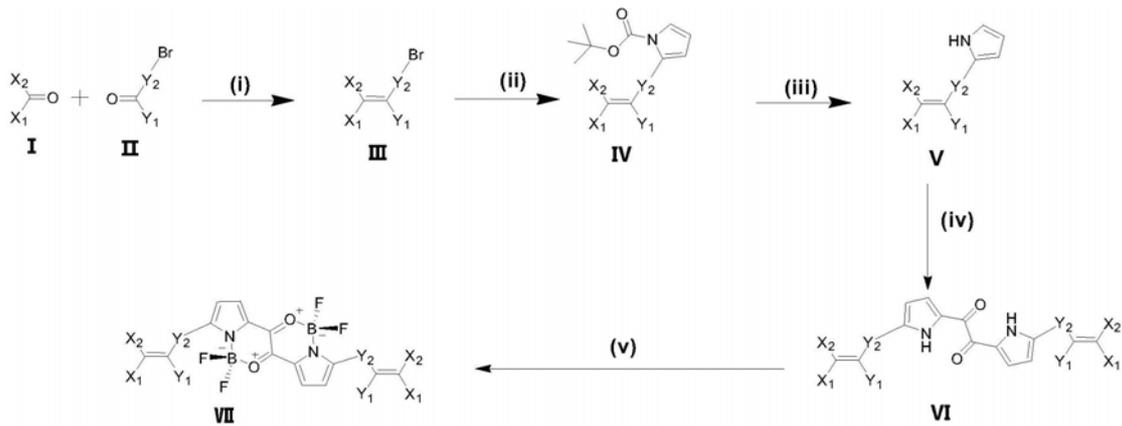
,

其中, R选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、氢、烷基、烷氧基或叔胺基。

3. 根据权利要求2所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂,其特征是,所述R为H, OMe, NMe<sub>2</sub>或N(C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>2</sub>中的一种,所述小分子光热试剂的结构式为:



4. 根据权利要求1所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,其特征是,包括如下反应过程:



5. 根据权利要求1或4所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,其特征是,包括如下步骤:

(1) 将化合物(I)、化合物(II)、锌粉、四氯化钛加入到第一溶剂中,  $-78\sim 60^{\circ}\text{C}$  反应得到化合物(III);

(2) 将化合物(III)、1-Boc-吡咯-2-硼酸、四三苯基膦铯、碳酸钾加入到第二溶剂中,  $90\sim 120^{\circ}\text{C}$  下反应10~15h得到化合物(IV);

(3) 将化合物(IV)、甲醇钠加入到第三溶剂中,  $60\sim 90^{\circ}\text{C}$  下反应4~6h反应得到化合物(V);

(4) 将化合物(V)、草酰氯、吡啶溶于第四溶剂中,  $-78^{\circ}\text{C}\sim -60^{\circ}\text{C}$  反应3~5h后得到化合物(VI);

(5) 将化合物(VI)、2,6-二叔丁基吡啶,三氟化硼乙醚溶液溶于第五溶剂中,  $120\sim 140^{\circ}\text{C}$  反应后得到所需小分子光热试剂化合物(VII)。

6. 根据权利要求2或3所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法或根据权利要求5所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,其特征是,包括如下步骤:

(1) 将4-溴苯甲酰苯、4,4'-2R-二苯甲酮、锌粉、四氯化钛加入到第一溶剂中,  $-78\sim 60^{\circ}\text{C}$  反应得到1-(4-溴苯基)-2,2-二(R-苯基)-1-苯乙烯;

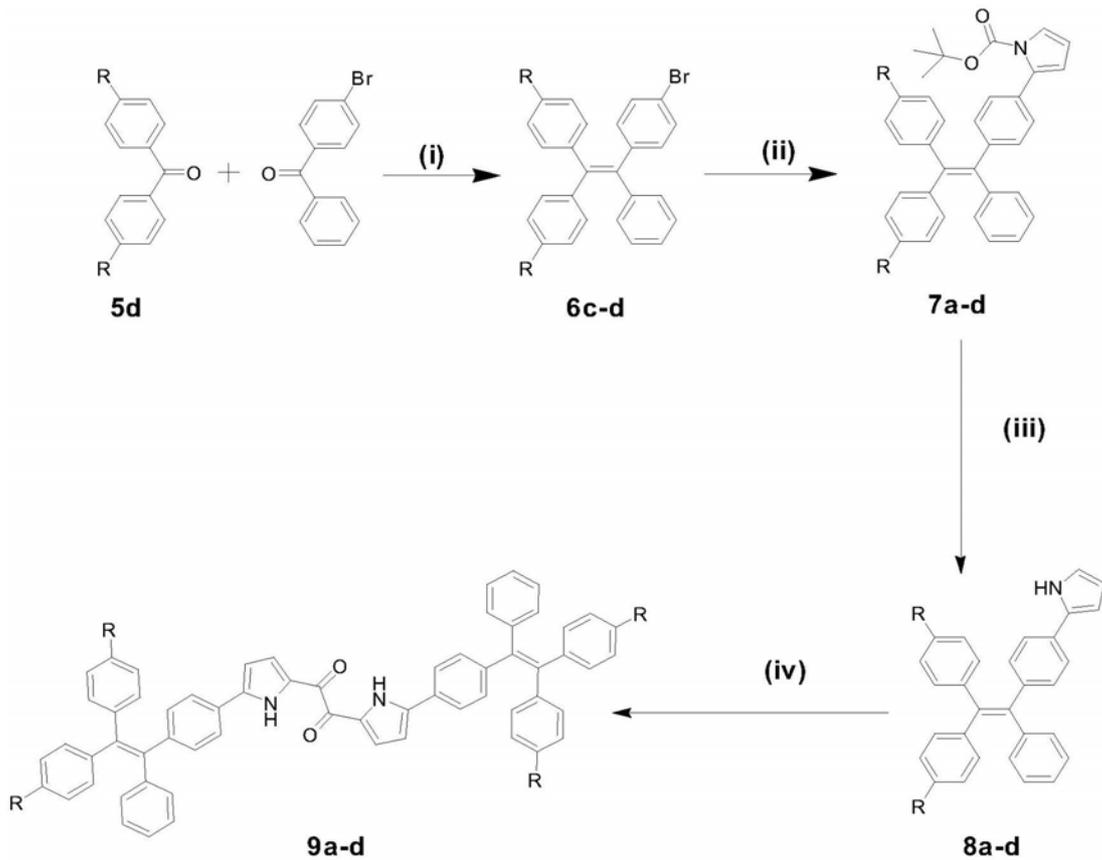
(2) 将1-(4-溴苯基)-2,2-二(R-苯基)-1-苯乙烯、1-Boc-吡咯-2-硼酸、四三苯基膦铯、碳酸钾加入到第二溶剂中,  $90\sim 120^{\circ}\text{C}$  下反应10~15h得到1-Boc-吡咯衍生物;

(3) 将1-Boc-吡咯衍生物、甲醇钠加入到第三溶剂中,  $60\sim 90^{\circ}\text{C}$  下反应4~6h反应得到吡咯衍生物;

(4) 将吡咯衍生物、草酰氯、吡啶溶于第四溶剂中,氮气保护下,  $-78^{\circ}\text{C}\sim -60^{\circ}\text{C}$  反应3~5h后得到1,2-二吡咯基乙二酮衍生物;

(5) 将1,2-二吡咯基乙二酮衍生物、2,6-二叔丁基吡啶,三氟化硼乙醚溶液溶于第五溶剂中,氮气保护下,  $120\sim 140^{\circ}\text{C}$  反应后得到小分子光热试剂;

反应过程为:



7. 根据权利要求5或6所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,其特征是,所述第一溶剂为四氢呋喃,所述第二溶剂为甲苯/乙醇/水混合溶剂或甲苯/水混合溶剂中的至少一种,所述第三溶剂为无水甲醇、乙醇或四氢呋喃中的至少一种,所述第四溶剂为无水二氯甲烷,所述第五溶剂为无水四氢呋喃或无水甲苯中的至少一种。

8. 根据权利要求7所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,其特征是,以摩尔比计,所述将1-(4-溴苯基)-2,2-二(R-苯基)-1-苯乙烯:1-Boc-吡咯-2-硼酸:四三苯基磷铯: $K_2CO_3$ =1.0:1.1~1.5:0.04~0.06:3~6;以体积比计,所述第二溶剂为甲苯:乙醇:水=7:1~2:1~2或甲苯:水=1:1~2。

9. 根据权利要求8所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,其特征是,以摩尔比计,所述1-Boc-吡咯衍生物:甲醇钠=1.0:6.0~9.0,所述吡咯衍生物:草酰氯:吡啶=1.0:0.5:0.90~1.1,所述2-二吡咯基乙二酮衍生物:2,6-二叔丁基吡啶:三氟化硼乙醚溶液=1.0:33~50:60~70。

10. 根据权利要求1~3任一项所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂或根据权利要求4~9任一项所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法制备得到的小分子光热试剂在抗肿瘤治疗中的应用。

11. 根据权利要求10所述的基于近红外二区吸收的有机小分子光热试剂在抗肿瘤治疗中的应用,其特征是,通过制备纳米粒子应用于抗肿瘤治疗中,所述纳米粒子的制备包括:

将所述基于氟硼配合物的小分子光热试剂溶于溶剂中,加入F-127搅拌均匀后旋干溶剂;

加入PBS缓冲液,继续搅拌,通过滤膜过滤得到纳米粒子。

## 一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂及其制备方法和应用,属于医药材料合成和应用技术领域。

### 背景技术

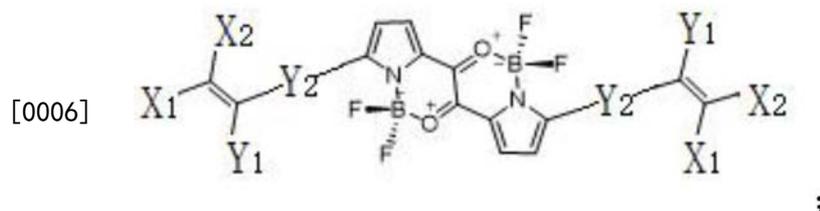
[0002] 基于激光照射的光热治疗(PTT)法由于其在癌症治疗领域的潜在应用受到了研究者的青睐。与传统的癌症治疗方式(例如手术,放疗和化学疗法)相比,PTT因其具有创伤小、治疗时间和空间可控、且光热材料在无光照条件下无毒等优势受到了人们的关注。尽管金纳米结构、2D碳材料和共轭聚合物等光热试剂展现出较高的光热转化效率(PCE),但其较差的生物降解性限制了其在生物领域的进一步应用。基于有机小分子的光热材料由于其具有可调的光学性质、好的生物相容性,低毒性等优势引起了人们的重视。目前小分子光热试剂往往采用近红外I区(NIR-I,680-950nm)的激光用于PTT。但是NIR-I的光不能到达深部肿瘤组织,而其所需的强激光照射引起的高温则不可避免地损伤肿瘤附近的正常组织,极大地阻碍了PTT的进一步体内应用。而近红外II区(NIR-II,1000-1700nm)的光可以提供更深的组织穿透力,而且其皮肤最大耐受激光功率密度更高。

[0003] 然而,该领域仍然存在两个挑战:1)大多数小分子难以实现高效的NIR-II吸收;2)大多数光热材料在NIR-II区的光热转换效率较低(通常<50%)。因此,开发NIR-II吸收且具有高光热转换效率的有机小分子材料尤为重要。

### 发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术中的小分子光热试剂光热转换效率低、难以实现高效的NIR-II吸收的缺陷,提供一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂及其制备方法和应用,通过简便的制备方法和低成本原料合成了同时具备高的光热转化效率(80%)和近红外二区吸收的光热试剂。

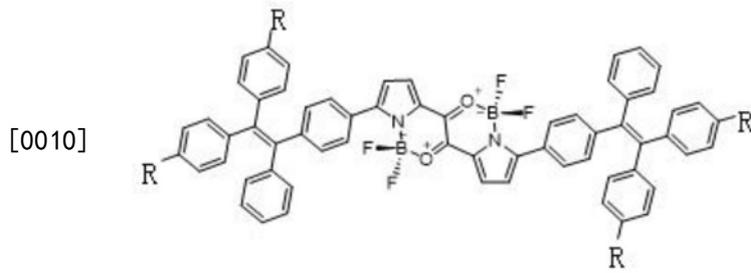
[0005] 为解决上述技术问题,本发明提供一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂,所述小分子光热试剂的结构式为:



[0007] 其中, $X_1$ 、 $X_2$ 分别独立地选自为苯环、取代苯环、噻吩、取代噻吩、萘、取代萘、取代咪唑、葱、菲或芘;

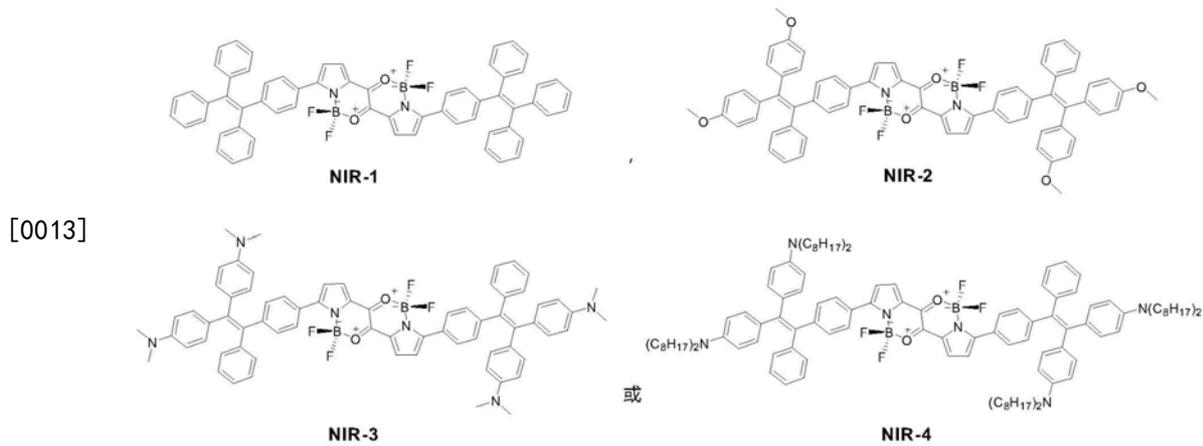
[0008]  $Y_1$ 选自苯环、取代苯环、噻吩、取代噻吩、萘、取代萘、菲或芘; $Y_2$ 选自苯环、噻吩或萘。

[0009] 优选地,所述小分子光热试剂的结构式为:

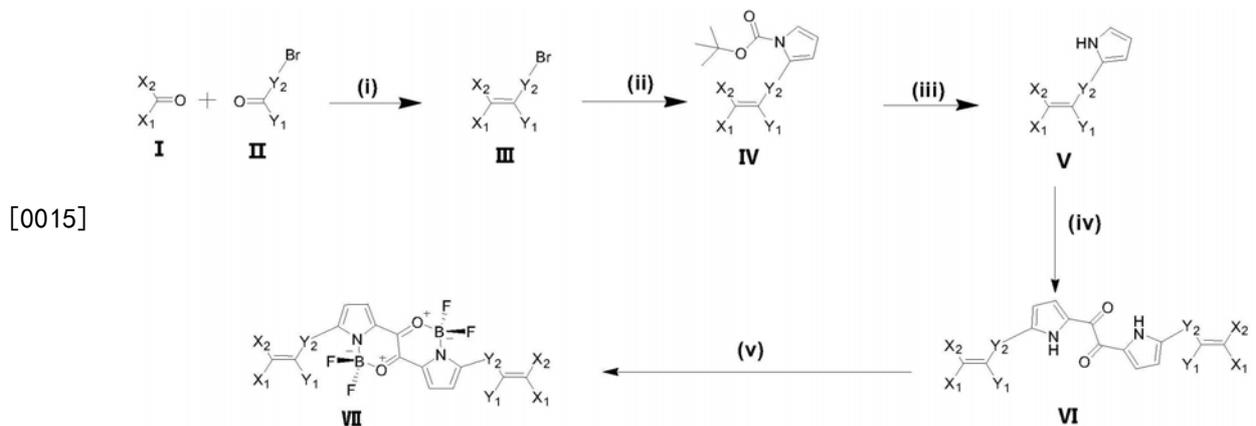


[0011] 其中,R选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、氢、烷基、烷氧基或叔胺基。

[0012] 优选地,所述R为H,OMe,NMe<sub>2</sub>或N(C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>2</sub>中的一种,所述小分子光热试剂的结构式为:



[0014] 本发明还提供了一种基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,包括如下反应过程:



[0016] 优选地,所述基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,包括如下步骤:

[0017] (1) 将化合物I、化合物II、锌粉、四氯化钛加入到第一溶剂中,-78~60℃反应得到化合物III;

[0018] (2) 将化合物III、1-Boc-吡咯-2-硼酸、四三苯基磷钼、碳酸钾加入到第二溶剂中,90~120℃下反应10~15h得到化合物IV;

[0019] (3) 将化合物IV、甲醇钠加入到第三溶剂中,60~90℃下反应4~6h反应得到化合物V;

[0020] (4) 将化合物V、草酰氯、吡啶溶于第四溶剂中,-78℃~-60℃反应3~5h后得到化合物VI;

[0021] (5) 将化合物VI、2,6-二叔丁基吡啶,三氟化硼乙醚溶液溶于第五溶剂中,120~140℃反应后得到所需小分子光热试剂化合物VII。

[0022] 优选地,所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,包括如下步骤:

[0023] (1) 将4-溴苯甲酰苯、4,4'-2R-二苯甲酮、锌粉、四氯化钛加入到第一溶剂中,-78~60℃反应得到1-(4-溴苯基)-2,2-二(R-苯基)-1-苯乙烯;

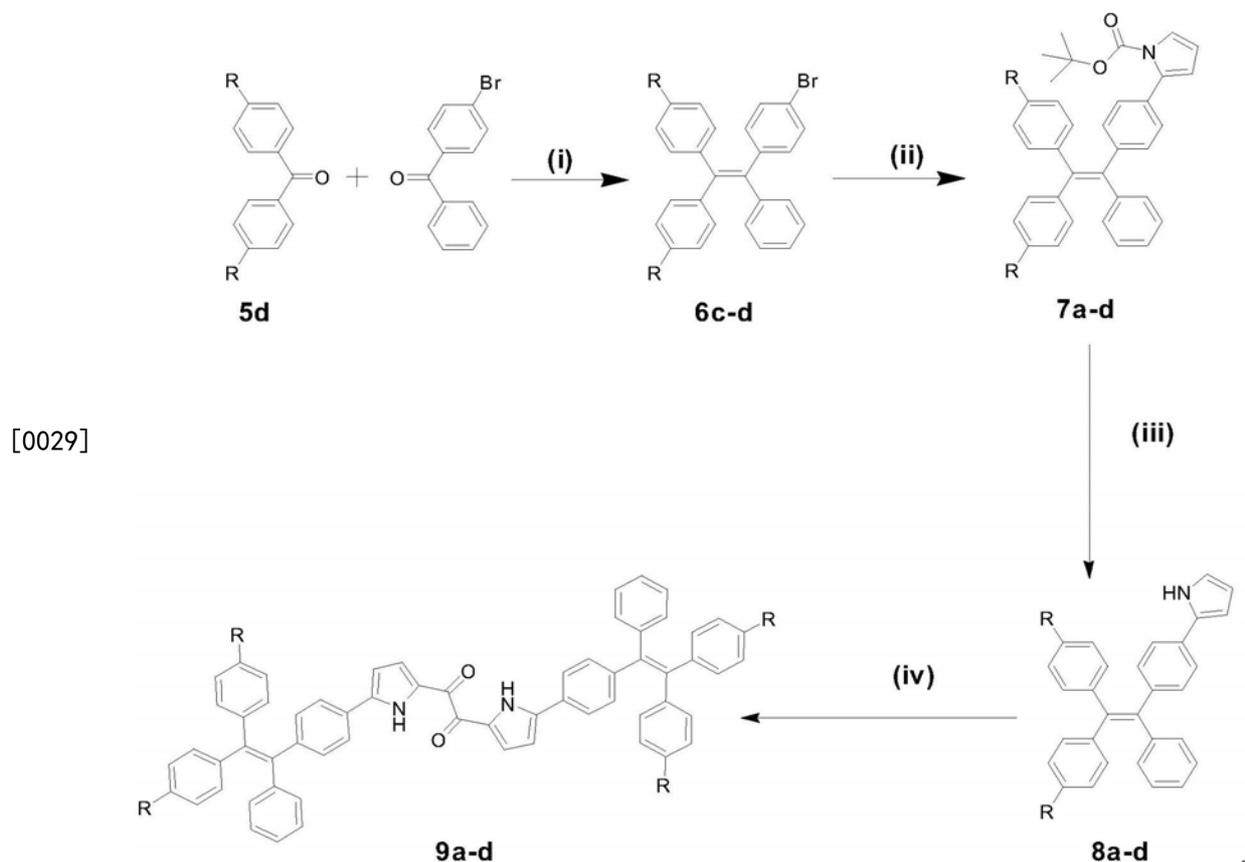
[0024] (2) 将1-(4-溴苯基)-2,2-二(R-苯基)-1-苯乙烯、1-Boc-吡咯-2-硼酸、四三苯基膦钯、碳酸钾加入到第二溶剂中,90~120℃下反应10~15h得到1-Boc-吡咯衍生物;

[0025] (3) 将1-Boc-吡咯衍生物、甲醇钠加入到第三溶剂中,60~90℃下反应4~6h反应得到吡咯衍生物;

[0026] (4) 将吡咯衍生物、草酰氯、吡啶溶于第四溶剂中,氮气保护下,-78℃~-60℃反应3~5h后得到1,2-二吡咯基乙二酮衍生物;

[0027] (5) 将1,2-二吡咯基乙二酮衍生物、2,6-二叔丁基吡啶,三氟化硼乙醚溶液溶于第五溶剂中,氮气保护下,120~140℃反应后得到小分子光热试剂;

[0028] 反应过程为:

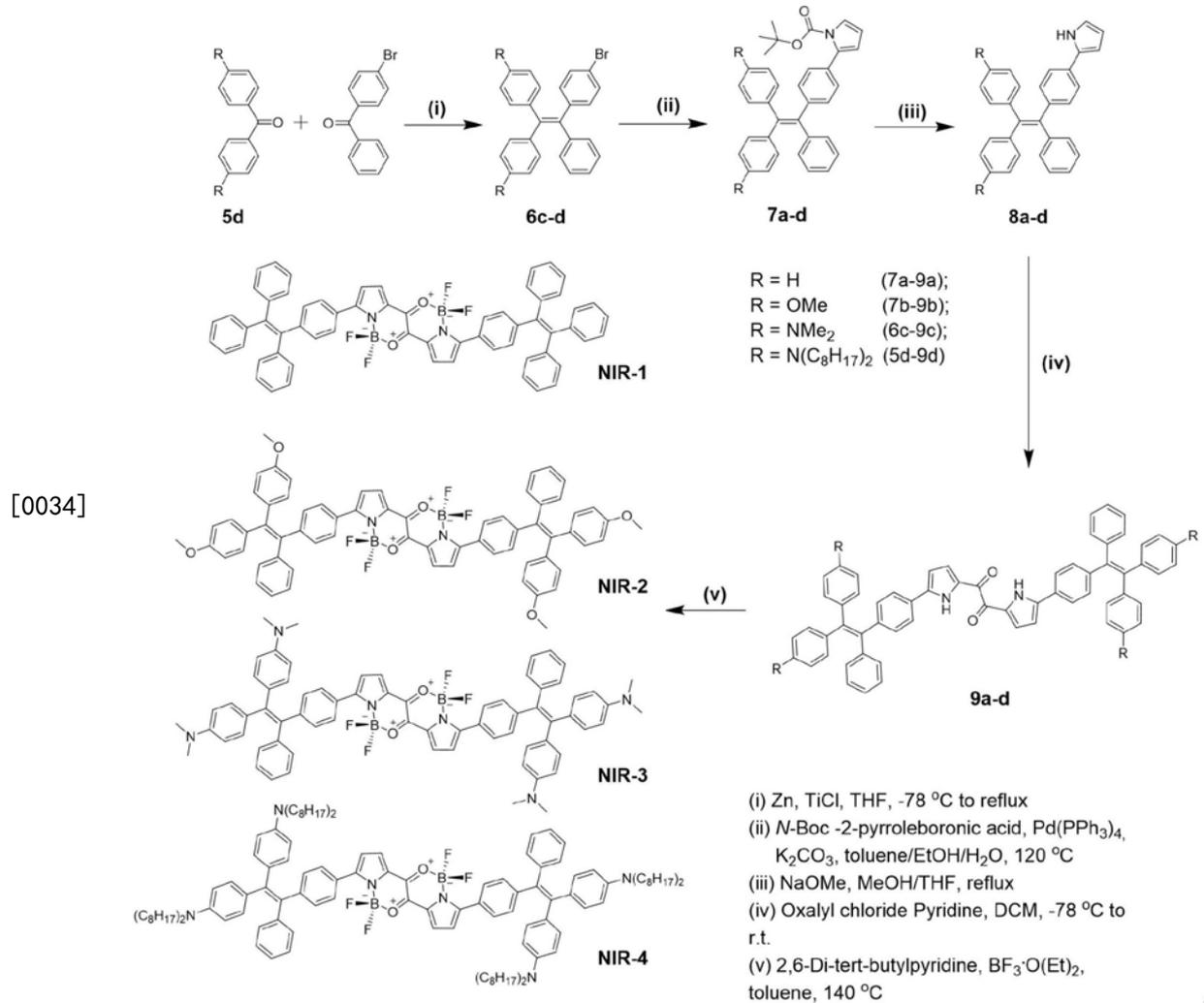


[0030] 优选地,所述第一溶剂为四氢呋喃,所述第二溶剂为甲苯/乙醇/水混合溶剂或甲苯/水混合溶剂中的至少一种,所述第三溶剂为无水甲醇、乙醇或四氢呋喃中的至少一种,所述第四溶剂为无水二氯甲烷,所述第五溶剂为无水四氢呋喃或无水甲苯中的至少一种。

[0031] 优选地,以摩尔比计,所述将1-(4-溴苯基)-2,2-二(R-苯基)-1-苯乙烯:1-Boc-吡咯-2-硼酸:四三苯基膦钯: $K_2CO_3$ =1.0:1.1~1.5:0.04~0.06:3~6;以体积比计,所述第二溶剂为甲苯:乙醇:水=7:1~2:1~2或甲苯:水=1:1~2。

[0032] 优选地,以摩尔比计,所述1-Boc-吡咯衍生物:甲醇钠=1.0:6.0~9.0,所述吡咯衍生物:草酰氯:吡啶=1.0:0.5:0.9~1.1,所述2-二吡咯基乙二酮衍生物:2,6-二叔丁基吡啶:三氟化硼乙醚溶液=1.0:33~50:60~70。

[0033] 进一步地,本发明的具体反应过程为:



[0035] 同时,本发明还提供了一种权利要求1~3任一项所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂或根据权利要求4~9任一项所述的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法制备得到的小分子光热试剂在抗肿瘤治疗中的应用。

[0036] 优选地,通过制备纳米粒子应用于抗肿瘤治疗中,所述纳米粒子的制备包括:

[0037] 将所述基于氟硼配合物的小分子光热试剂溶于溶剂中,加入F-127搅拌均匀后旋干溶剂;

[0038] 加入PBS缓冲液(磷酸缓冲盐溶液),继续搅拌,通过滤膜过滤得到纳米粒子。

[0039] 优选地,以质量比计,所述基于氟硼配合物的小分子光热试剂:F-127=1:7~9;激光器的功率范围0.3~1.25W cm<sup>-2</sup>。

[0040] 优选地,所述溶剂为氯仿。

[0041] 本发明所达到的有益效果:

[0042] 1、本发明提供的基于氟硼配合物的小分子光热试剂,是具有D-π-A-π-D骨架的有机小分子,结构简单,在溶液和聚集态中都表现出高效的近红外二区吸收峰。

[0043] 2、本发明提供的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的制备方法,合成方法简单、原料成本低、作用条件温和,通过五步工艺得到的光热试剂表现出超高的光热转化效率(PCE=80%)。

[0044] 3、本发明提供的基于氟硼配合物的小分子光热试剂的应用,将上述制备得到基于近红外二区吸收的有机小分子做成纳米粒子应用于生物体的抗肿瘤治疗中,通过荷瘤鼠的尾静脉注射,每隔24h对小鼠肿瘤用1064nm激光器照射10分钟,通过为期15天的治疗,达到了理想的治疗效果。

## 附图说明

[0045] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0046] 图1为本发明中NIR1的核磁谱图;

[0047] 图2为本发明中NIR2的核磁谱图;

[0048] 图3为本发明中NIR3的核磁谱图;

[0049] 图4为本发明中NIR4的核磁谱图;

[0050] 图5为本发明中NIR4的质谱图;

[0051] 图6为本发明中NIR1-4在二氯甲烷中的紫外吸收谱图;

[0052] 图7为本发明中NIR3-4纳米粒子在体外的升温曲线图;

[0053] 图8为本发明中NIR3-4纳米粒子在体内的升温曲线图;

[0054] 图9为本发明中荷瘤鼠抗肿瘤治疗过程中的热成像图;

[0055] 图10为本发明中荷瘤鼠经过15天的治疗过程中肿瘤体积变化图。

## 具体实施方式

[0056] 提供下述实施例是为了更好地进一步理解本发明,并不局限于所述最佳实施方式,不对本发明的内容和保护范围构成限制,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产品,均落在本发明的保护范围之内。

[0057] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

[0058] 实施例1

[0059] 1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯的制备:在反应器中加入锌粉(1.2g,18.2mmol),50mL四氢呋喃溶解,-78℃下滴加四氯化钛(1.0mL,9.2mmol),搅拌1小时升至室温继续搅拌3小时。然后加入哌啶(1.6mL,4.6mmol),室温继续搅拌20分钟后,加入4-溴苯甲酰苯(1.2g,4.7mmol)和二苯甲酮(0.7g,3.6mmol)/4,4'-二甲氧基二苯甲酮(0.9g,3.6mmol)/4,4'-二(N,N-二甲氨基

基)二苯甲酮(1.0g,3.6mmol)/4,4'-二(N,N-二辛氨基)二苯甲酮(2.4g,3.6mmol)中的任一种,反应加热回流10小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比5:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,分别得到1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯,产率依次为:60%、63%、58%、54%。

[0060] 7a-7d的一般合成方法:氮气保护下,在反应器中加入1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯中的任何一个化合物(1mmol),1-Boc-吡咯-2-硼酸(1.2mmol),四三苯基膦钨(0.06mmol)和碳酸钾(4mmol),在90mL甲苯/水/乙醇混合溶剂(甲苯:乙醇:水=7:1:1)中加热回流,搅拌10小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:3的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物7a-7d。

[0061] 8a-8d的一般合成方法:氮气保护下,在反应器中加入7a-7d中的任何一个化合物(1mmol),甲醇钠(6mmol),在50mL无水甲醇中加热回流,搅拌5小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:2的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物8a-8d。

[0062] 9a-9d的一般合成方法:氮气保护下,在反应器中加入草酰氯(0.5mmol)和吡啶(1mmol),2mL无水二氯甲烷溶解,降温至-78℃。在该温度下加入8a-8d中的任何一个化合物(1mmol),室温搅拌5小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物9a-9d。

[0063] NIR1-4的一般合成方法:氮气保护下在50mL耐压管中加入9a-9d中的任何一个化合物(0.1mmol),2,6-二叔丁基吡啶(1.0mL)和三氟化硼乙醚溶液(6.0mmol)。5mL无水甲苯溶解,140℃下反应24小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物NIR1-4。

[0064] 如图1所示的化合物NIR1核磁图,从图中可知,<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ/ppm=7.87(d,J=4.8Hz,2H),7.84(d,J=8.4Hz,4H),7.18-7.13(m,12H),7.11-7.04(m,4H),6.96(dd,J=9.0,8.8Hz,8H),6.66(dd,J=9.0,12.6Hz,8H),3.76(s,6H),3.75(s,6H)。

[0065] 如图2所示的化合物NIR2核磁图,从图中可知,<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ/ppm=7.87(d,J=4.8Hz,2H),7.84(d,J=8.4Hz,4H),7.18-7.13(m,12H),7.11-7.04(m,4H),6.96(dd,J=9.0,8.8Hz,8H),6.66(dd,J=9.0,12.6Hz,8H),3.76(s,6H),3.75(s,6H)。

[0066] 如图3所示的化合物NIR3核磁图,从图中可知,<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDC1<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ/ppm=7.85-7.83(m,6H),7.18-7.07(m,16H),6.92(dd,J=9.0,7.8Hz,8H),6.46(dd,J=8.4,12.6Hz,8H),2.91(d,J=11.4Hz,24H)。

[0067] 如图4所示的化合物NIR4核磁图,从图中可知,<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDC1<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ/ppm=7.86-7.82(m,6H),7.12-7.09(m,16H),6.89(dd,J=9.0,7.8Hz,8H),6.37(dd,J=8.4,12.6Hz,8H),3.18(s,16H),1.54(s,16H),1.28-1.26(m,80h),0.90-0.85(m,24h)。

[0068] 如图5所示的化合物NIR4高分辨质谱图,从图中可知,HR MS(ESI<sup>+</sup>):calcd for

C126H175B2F4N6O2:  $[M+H]^+ = 1902.3893$ , found:  $[M+H]^+ = 1902.3815$ ; calcd for C126H174B2F4N6O2Na:  $[M+Na]^+ = 1924.3713$ , found:  $[M+Na]^+ = 1924.3698$ .

#### [0069] 实施例2

[0070] 1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯的制备:在反应器中加入锌粉(1.2g,18.2mmol),50mL四氢呋喃溶解,-60℃下滴加四氯化钛(1.2mL,11.1mmol),搅拌2小时升至室温继续搅拌5小时。然后加入哌啶(1.6mL,4.6mmol),室温继续搅拌30分钟后,加入4-溴苯甲酰苯(0.92g,3.6mmol)和二苯甲酮(0.7g,3.6mmol)/4,4'-二甲氧基二苯甲酮(0.9g,3.6mmol)/4,4'-二(N,N-二甲氨基)二苯甲酮(1.0g,3.6mmol)/4,4'-二(N,N-二辛氨基)二苯甲酮(2.4g,3.6mmol)中的任一种,反应加热回流16小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比5:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,分别得到1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯,产率依次为:60%、63%、58%、50%。

[0071] 7a-7d的一般合成方法:氮气保护下,在反应器中加1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯中的任何一个化合物(1mmol),1-Boc-吡咯-2-硼酸(1.5mmol),四三苯基磷钨(0.04mmol)和碳酸钾(3mmol),在90mL甲苯/水(体积比为1:1)混合溶剂中,在90℃下搅拌反应15小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:3的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物7a-7d。

[0072] 8a-8d的一般合成方法:氮气保护下,在反应器中加入7a-7d中的任何一个化合物(1mmol),甲醇钠(9mmol),在50mL无水甲醇中,在60℃下搅拌反应6小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:2的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物8a-8d。

[0073] 9a-9d的一般合成方法:氮气保护下,在反应器中加入草酰氯(0.5mmol)和吡啶(1.0mmol),2mL无水二氯甲烷溶解,降温至-60℃。在该温度下加入8a-8d中的任何一个化合物(1mmol),室温搅拌5小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物9a-9d。

[0074] NIR1-4的一般合成方法:氮气保护下在50mL耐压管中加入9a-9d中的任何一个化合物(0.1mmol),2,6-二叔丁基吡啶(0.8mL)和三氟化硼乙醚溶液(7.0mmol)。5mL无水甲苯溶解,120℃下反应24小时。待反应结束,二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,抽滤,旋干。用体积比1:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离,得到相应的化合物NIR1-4。

#### [0075] 实施例3

[0076] 1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯的制备:在反应器中加入锌粉(1.2g,18.2mmol),50mL四氢呋喃溶解,-70℃下滴加四氯化钛(1.0mL,9.2mmol),搅拌2小时升至室温继续搅拌5小时。然后加

入哌啶 (1.6mL, 4.6mmol), 室温继续搅拌30分钟后, 加入4-溴苯甲酰苯 (1.1g, 4.3mmol) 和二苯甲酮 (0.7g, 3.6mmol) / 4,4'-二甲氧基二苯甲酮 (0.9g, 3.6mmol) / 4,4'-二(N,N-二甲氨基)二苯甲酮 (1.0g, 3.6mmol) / 4,4'-二(N,N-二辛氨基)二苯甲酮 (2.4g, 3.6mmol) 中的任一种, 反应加热回流12小时。待反应结束, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋干。用体积比5:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离, 分别得到1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯, 产率依次为: 60%、63%、58%、52%。

[0077] 7a-7d的一般合成方法: 氮气保护下, 在反应器中加1-(4-溴苯基)-1,2,2-三苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-甲氧基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二甲氨基苯基)-1-苯乙烯/1-(4-溴苯基)-2,2-二(4-N,N-二辛氨基苯基)-1-苯乙烯中的任何一个化合物 (1mmol), 1-Boc-吡咯-2-硼酸 (1.1mmol), 四三苯基磷钨 (0.05mmol) 和碳酸钾 (6mmol), 在90mL甲苯/水 (体积比为1:2) 混合溶剂中, 在120°C下搅拌反应13小时。待反应结束, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋干。用体积比1:3的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离, 得到相应的化合物7a-7d。

[0078] 8a-8d的一般合成方法: 氮气保护下, 在反应器中加入7a-7d中的任何一个化合物 (1mmol), 甲醇钠 (8mmol), 在50mL无水甲醇中, 在90°C下搅拌反应6小时。待反应结束, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋干。用体积比1:2的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离, 得到相应的化合物8a-8d。

[0079] 9a-9d的一般合成方法: 氮气保护下, 在反应器中加入草酰氯 (0.5mmol) 和吡啶 (0.9mmol), 2mL无水二氯甲烷溶解, 降温至-70°C。在该温度下加入8a-8d中的任何一个化合物 (1mmol), 室温搅拌5小时。待反应结束, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋干。用体积比1:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离, 得到相应的化合物9a-9d。

[0080] NIR1-4的一般合成方法: 氮气保护下在50mL耐压管中加入9a-9d中的任何一个化合物 (0.1mmol), 2,6-二叔丁基吡啶 (1.1mL) 和三氟化硼乙醚溶液 (6.5mmol)。5mL无水甲苯溶解, 110°C下反应24小时。待反应结束, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋干。用体积比1:1的二氯甲烷/石油醚的展开剂进行硅胶柱层析分离, 得到相应的化合物NIR1-4。

[0081] 应用实施例1

[0082] 将实施例1得到的基于氟硼配合物的小分子光热试剂 (NIR3/NIR4) 溶于氯仿中, 加入F-127搅拌10分钟, 旋干溶剂。加入PBS缓冲液, 继续搅拌12h, 通过滤膜过滤得到纳米粒子。制备好的纳米粒子在体外的光热测试中表现出高效的光热转化效率 (PCE), 最高可达80%。

[0083] 将上述纳米粒子应用于生物体的抗肿瘤治疗中, 通过荷瘤鼠的尾静脉注射, 每隔24h对小鼠肿瘤用1064nm激光器照射10分钟, 观察15天内的肿瘤细胞的体积变化。

[0084] 如图6所示, 根据紫外吸收光谱, 可以得知, 化合物NIR1-4的吸收波长从可见光区逐渐红移至近红外二区, 化合物NIR4的吸收波长最长为1450nm。

[0085] 如图7所示, 根据体外光热曲线可以得知, 化合物NIR3纳米粒子在激光照射15分钟后温度最高可以达到47°C, 而化合物NIR4纳米粒子升温效果更明显, 温度最高可以达到65°C。

[0086] 如图8和9所示,化合物NIR4纳米粒子在肿瘤部位的光热曲线和光热成像图,分别测试了纳米粒子浓度为100 $\mu$ M和300 $\mu$ M时,肿瘤部位温度可以达到47 $^{\circ}$ C和51 $^{\circ}$ C,具备了热消融肿瘤细胞的能力。

[0087] 如图10所示,在为期15天的治疗过程中,根据实验组和对照组小鼠肿瘤体积的变化曲线,可以得知纳米粒子浓度为300 $\mu$ M时,肿瘤细胞的体积逐渐变小,表现出明显的抗肿瘤效果。

[0088] 本发明制备得到的基于氟硼配合物的有机小分子光热试剂NIR1-4,通过不同的官能团调控可以使其吸收波长从可见光区红移至近红外一区进而到近红外二区,化合物NIR4表现出最长的吸收波长可以达到1450nm。将其制备成纳米粒子在体外测试中表现出超高的光热转化效率,最高可达80%。在体内抗肿瘤治疗中,用1064nm激光器每隔24小时对小鼠肿瘤照射10分钟,通过为期15天的治疗以后,肿瘤体积明显减小,表现出理想的治疗效果。

[0089] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明技术原理的前提下,还可以做出若干改进和变形,这些改进和变形也应视为本发明的保护范围。

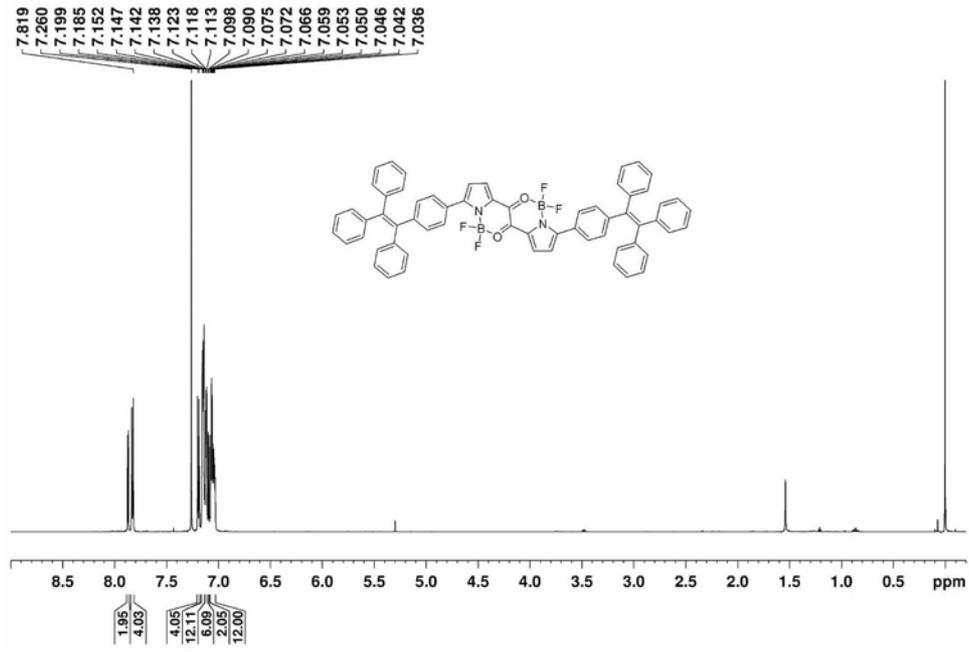


图1

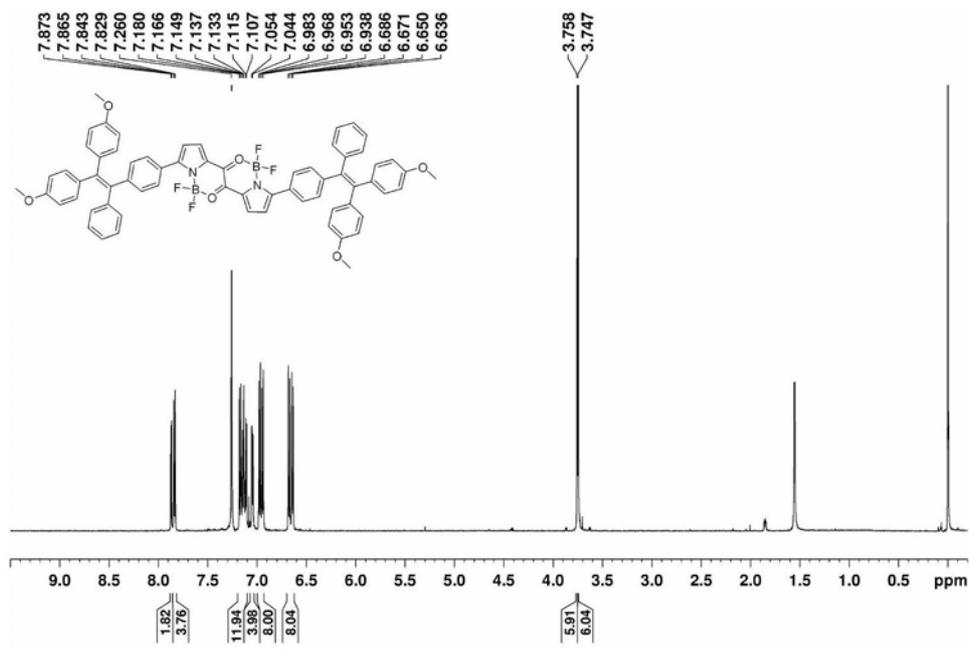


图2

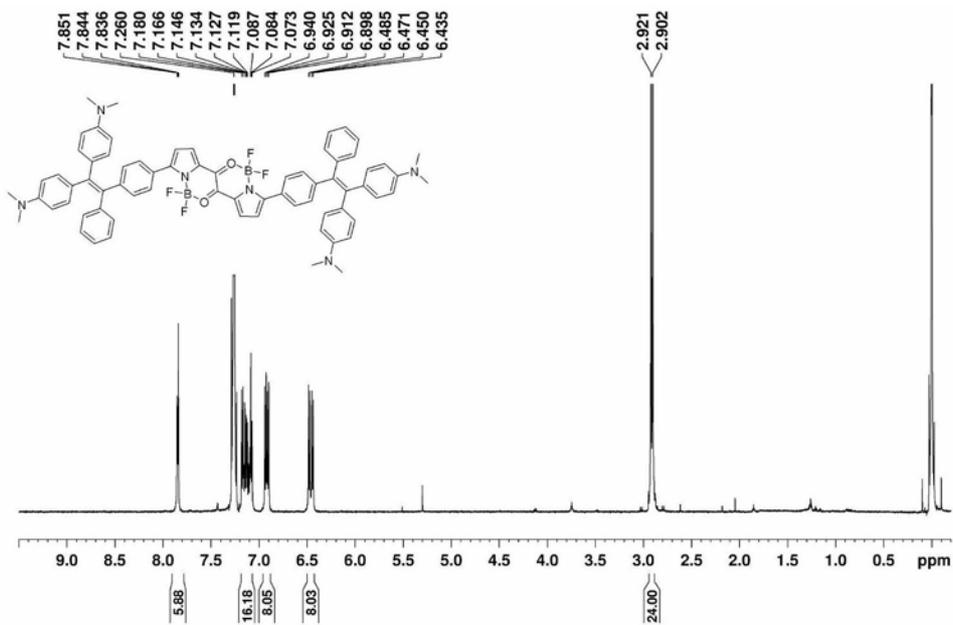


图3

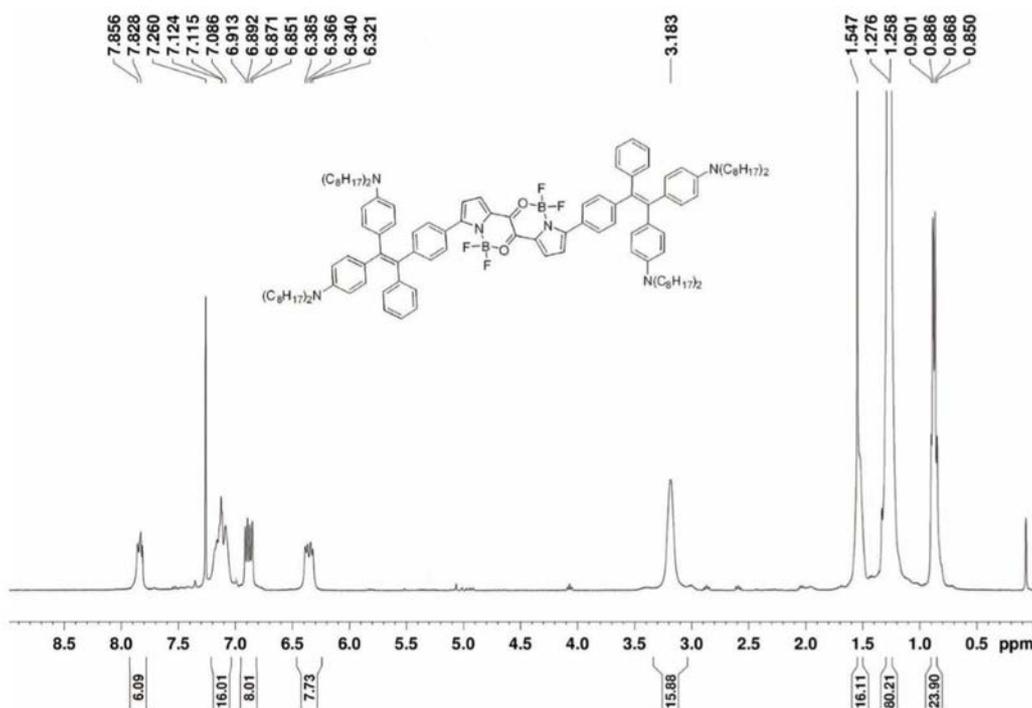


图4

8 #15 RT: 0.19 AV: 1 NL: 4.93E3  
T: FTMS + p ESI Full ms [200.0000-2000.0000]

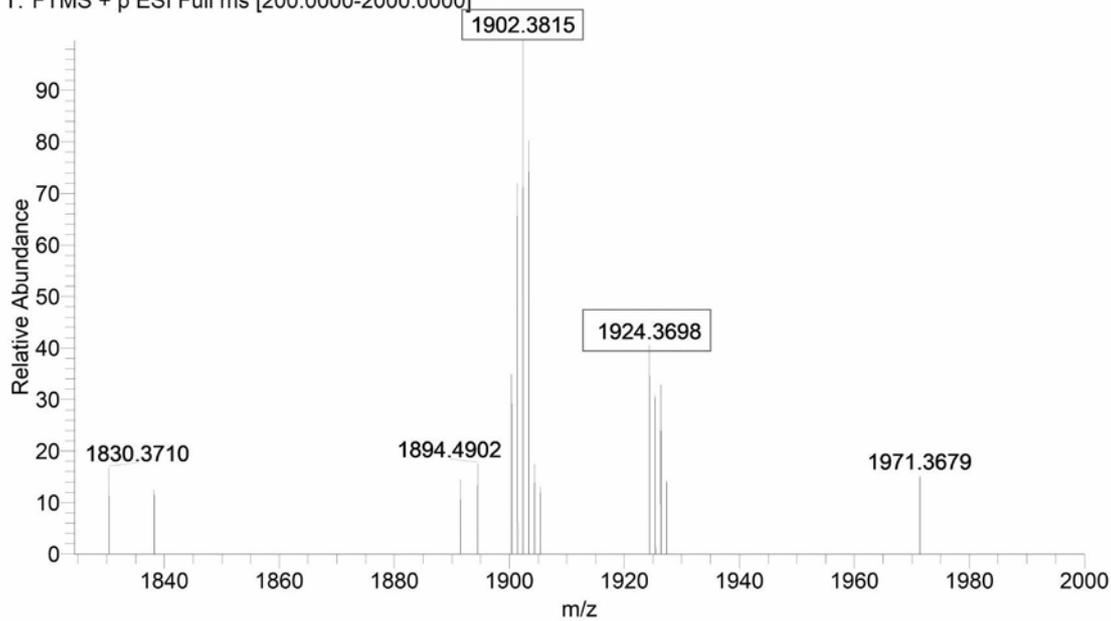


图5

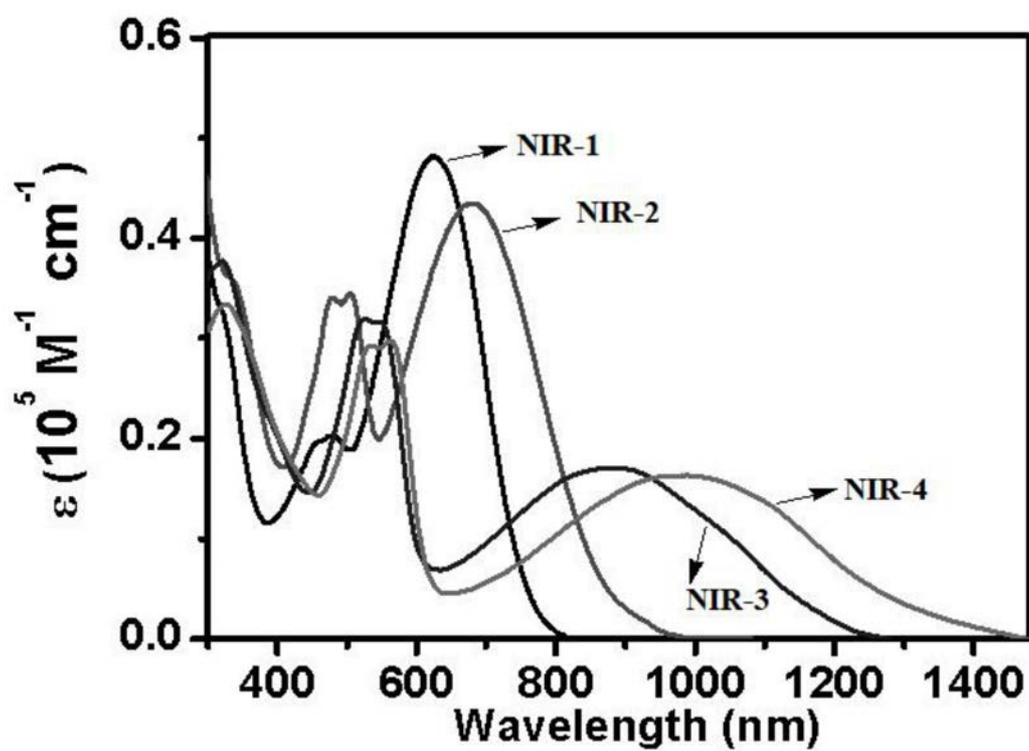


图6

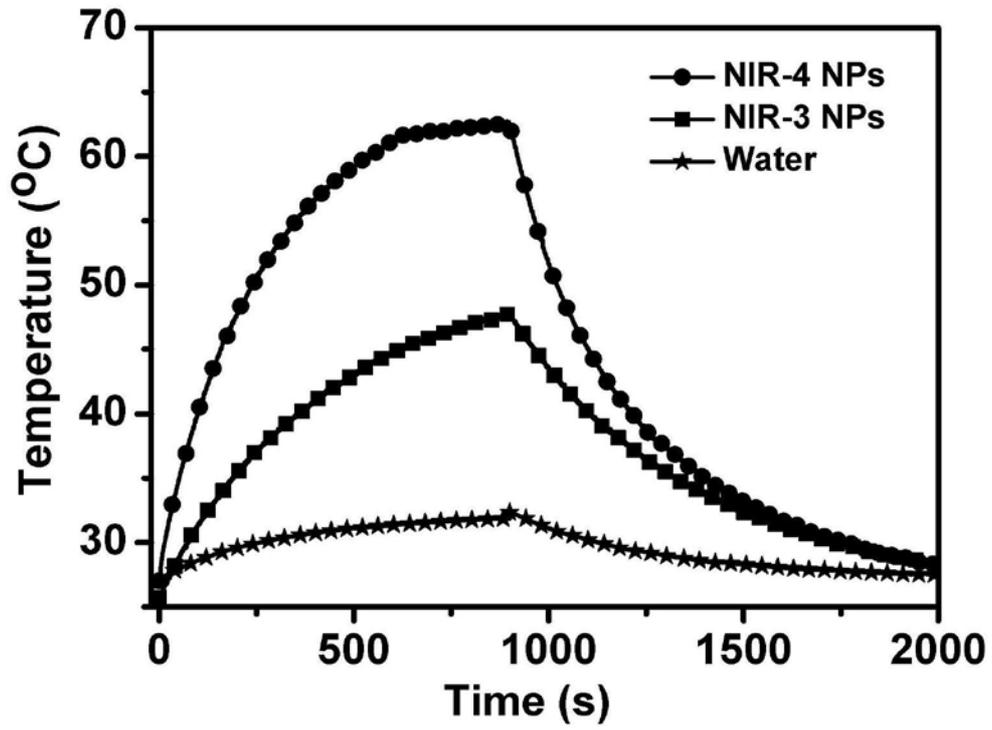


图7

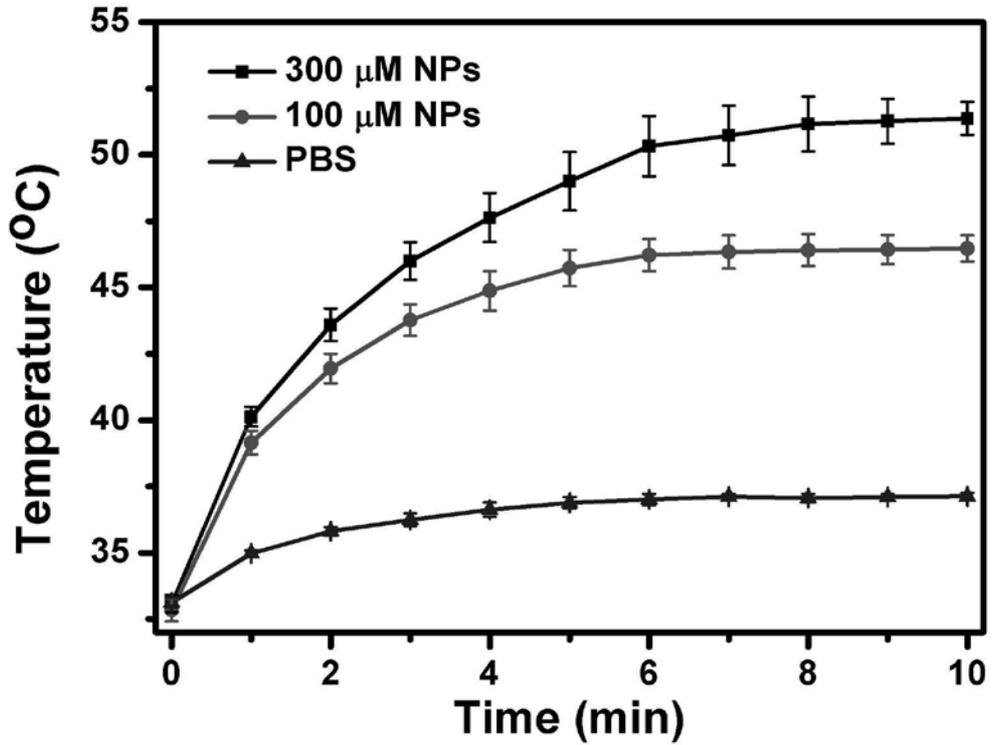


图8

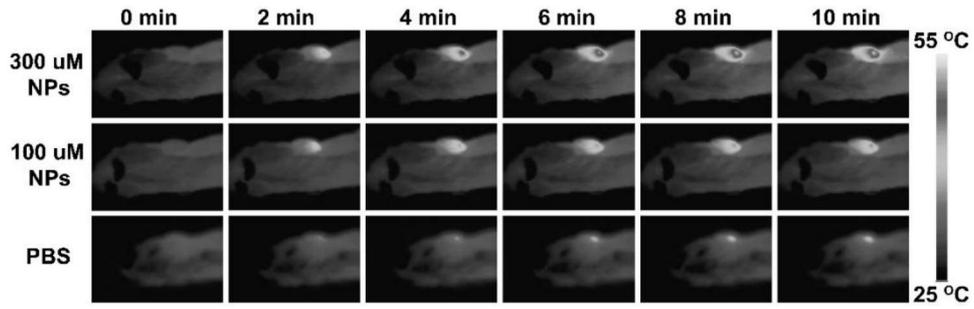


图9

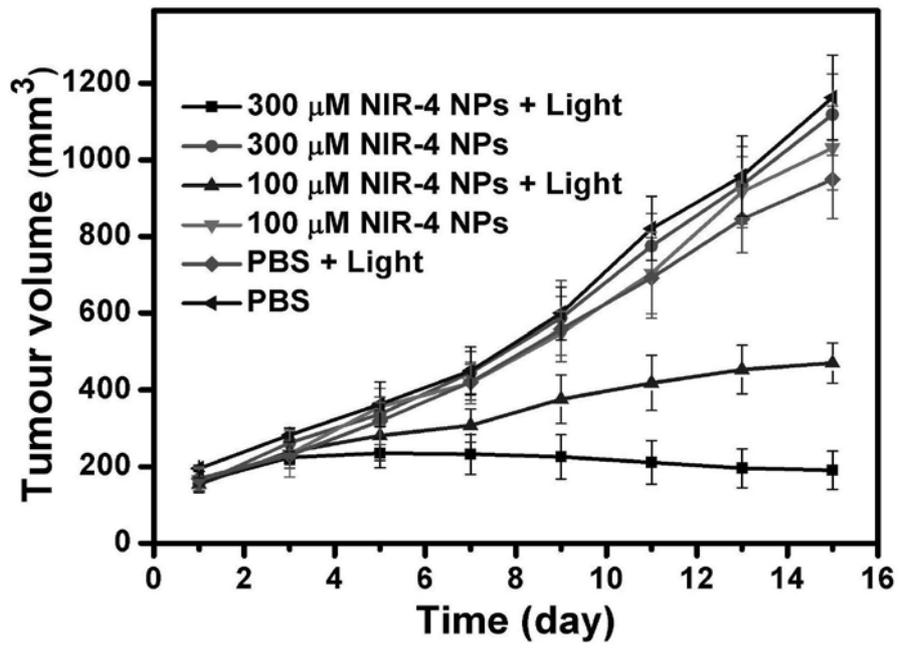


图10