文章编号:1005 - 0108(2026)04 - 0264 - 07 DOI:10.14142/j.cnki.cn21 - 1313/r.20250235

面向 NIR-Ⅱ成像的苯并噻二唑类小分子染料:一种模块化合成路线与关键砌块的开发

吁诚铭[1*],王艾奇[1],裴亚梅[1],胡先明[2*]
(1. 惠州卫生职业技术学院 药学与检验学院,广东 惠州 516025;
2. 武汉大学 药学院 组合生物合成与新药发现教育部重点实验室,湖北 武汉 430071)

摘 要:目的 开发一种具有明确结构且可功能化的通用合成平台,以解决高性能有机小分子染料种类稀缺,制约近红外二区(NIR-Ⅱ)荧光成像技术临床转化的发展瓶颈。**方法** 采用模块化合成策略,以 4,5-二氟-2-硝基苯胺为起始原料,通过亲电取代、[3 + 2]环化、Sonogashira 偶联以及氰基化等反应,系统构建以 2,1,3-苯并噻二唑为母核的 NIR-Ⅱ染料前体骨架。**结果** 成功建立了一条高效、可靠的合成路线,完整制备并分离纯化得到六种化合物 **4** ~ **9**。多数化合物结构经 ESI-MS 和 NMR 谱确证,各步反应收率较好。其中,化合物 **4**(溴代苯并噻二唑)、化合物 **6**(末端炔烃)和化合物 **9**(氰基化产物)可作为关键的通用合成砌块。**结论** 本研究为通过偶联反应快速引入多样化给电子结构单元及功能基团提供了新的化学工具,为理性构建与优化 NIR-Ⅱ荧光探针提供了物质基础,并展示出在推动 NIR-Ⅱ成像技术发展方面的应用潜力。

关键词:近红外二区成像;有机小分子染料;苯并噻二唑;合成
中图分类号:R914 **文献标志码:**A

分子影像学的发展极大地推动了研究人员对活体内部各类生物学过程的认知。在众多成像技术中,近红外二区(second near-infrared window, NIR-Ⅱ)荧光成像可有效减弱组织散射效应与生物自发荧光,兼具更深的组织穿透能力与更高的空间分辨率,已成为生命分析和医学诊断研究的前沿手段[1-3]。然而,该技术的广泛应用在很大程度上受制于高性能荧光探针的匮乏。在各类 NIR-Ⅱ探针中,有机小分子染料凭借明确的化学结构和良好的药物代谢动力学特性等优势,被认为是临床转化潜力较大的探针类型之一[4-6]。

目前,该领域面临的一个核心挑战是缺乏能够高效构建结构多样性染料库的通用合成平台。现有多数研究仅聚焦于单个染料分子的设计制备与性能表征,因便捷高效的衍生化方法缺乏,针对分子结构与光学性能之间构效关系的系统性研究进展相对缓慢[7-8]。因此,开发一种模块化的合成策略,通过组合不同的化学砌块来快速构建一系列染料分子,对于加速高性能 NIR-Ⅱ荧光染料的发现至关重要[9-10]。2,1,3-苯并噻二唑是一种经典的强电子受体,具有优异的平面构型和电子亲和能力,已被广泛用于推拉电子型荧光团的构建[11-12]。已有研究表明,以其为核心母核,在两侧分别引入 π-共轭体系和给电子基团,可以有效调控整个分子的能级分布,从而使其吸收与发射波长红移至 NIR-Ⅱ区域[13-15]。

本研究并不是进行单个新型染料分子的开发,而是旨在搭建并验证一个通用的化学合成平台。本文作者系统阐述了一类 NIR-Ⅱ苯并噻二唑类染料合成砌块的合成路线,详细介绍了以商业原料为起始物料,通过一系列高效可靠的化学反应制备多个关键合成砌块的方法。这些砌块可以进一步衍生化,为后续快速构建染料分子库、实现染料的功能化修饰以及开展深入构效关系研究,提供了不可或缺的化学基础与研究工具[16-18]。

1 合成路线

目前 NIR-Ⅱ荧光染料的合成策略虽日趋丰富,但在分子结构的灵活调控与系统性衍生化方面仍存在明显局限。在借鉴前沿有机电子材料与荧光染料的先进合成方法基础上[9,19],本文作者设计了一条收敛性强、官能团兼容性高的模块化合成路线(图 1)。该路线将目标染料分子拆解为

收稿日期:2025 - 11 - 26
作者简介: * 通信作者:吁诚铭(1974 -),男(汉族),江西南昌人,硕士,副教授,主要从事合成药物化学及天然产物化学的研究;胡先明(1956 -),男(汉族),湖北武汉人,博士,教授,博士生导师,主要从事药物化学研究。

多个结构明确、可单独制备与化学修饰的合成砌块,从而实现苯并噻二唑母核构建、π-共轭体系延伸以及受体基团功能化增强的阶段性推进,各步反应均能获得可分离纯化、可结构表征的中间体,为反应过程精准调控与产物质量研究提供了清晰可行的技术路径。本路线在关键合成节点,如化合物 **6** 的末端炔烃是特意设计的通用型连接位点,其可通过成熟的偶联反应与多种给电子芳香基团进行高效衔接,为后续分子结构的快速迭代与多样性衍生修饰奠定了坚实基础。本路线所有反应均选用成熟可靠的经典合成方法,并针对关键反应参数进行了系统优化,在保证路线可重复稳定运行的前提下,实现了各中间体与目标砌块的高效规模化制备。

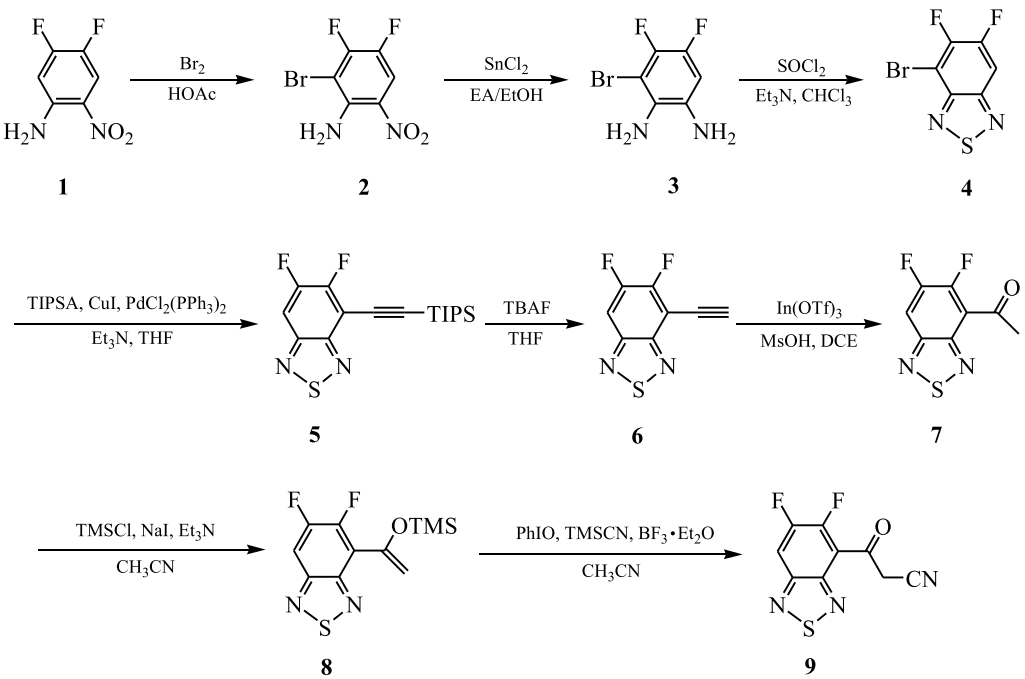


Figure 1　Synthetic route of key building blocks for target NIR-Ⅱ dyes

2　合成实验

核磁共振波谱采用 Bruker AV 400 MHz 核磁共振波谱仪测定(德国 Bruker 公司),TMS 为内标;质谱采用 Thermo LTQ XL Orbitrap 质谱仪测定(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);纯度采用 Agilent 1100 高效液相色谱仪测定(美国 Agilent 公司)。4,5-二氟-2-硝基苯胺(质量分数 >98%),其他试剂(如溴素、无水乙酸、氯仿、四氢呋喃、乙腈等)均为市售分析纯或色谱纯。无水溶剂在使用前均按标准方法进行干燥处理(四氢呋喃、乙醚采用钠丝/二苯甲酮回流蒸馏;二氯甲烷、乙腈采用氢化钙回流蒸馏)。所有对空气/水分敏感的反应均在无水无氧条件下于标准 Schlenk 装置中进行,并在氩气保护下操作。常规非敏感反应均在干燥玻璃仪器中进行,反应进程采用薄层色谱监测。

2.1　6-溴-4,5-二氟-2-硝基苯胺(2)的合成

将 1.74 g(10 mmol)4,5-二氟-2-硝基苯胺(**1**)加入 10 mL 无水乙酸中,逐滴加入 5 mL 含有 1 mL(20 mmol)溴素的无水乙酸溶液,滴毕,50 ℃ 反应 2.5 h。反应结束,将反应液倒入冰水中,析出固体,过滤,滤饼用冰水洗涤,真空干燥,得到黄色固体(**2**)2.31 g,收率为 92%。ESI-MS m/z: 253.1 [M + H]$^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.09 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H)。

2.2　3-溴-4,5-二氟苯-1,2-二胺(3)的合成

将 1.14 g(7.8 mmol)化合物 **2** 加入 20 mL 乙酸乙酯-乙醇(体积比 2∶1) 混合溶液中,加入 5.10 g(19.5 mmol)氯化亚锡,氩气保护下,75 ℃ 反应 3 h。反应结束,将反应液冷却至室温,加冰水淬灭,用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 5.0,用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3),合并有机相,用无

水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚-乙酸乙酯,体积比5∶1→2∶1),得到焦黄色固体(**3**)1.00 g,收率为95%。纯度>98%[HPLC面积归一化法:色谱柱Agilent Eclipse Plus C_{18}柱(4.6 mm×150 mm,3.5 μm);流动相A:体积分数为0.04%三氟乙酸溶液,流动相B:乙腈,梯度洗脱(0→10 min:A 70%→20%;10→12 min:A 20%;12→12.01 min:A 20%→70%;12.01→15 min:A 70%);检测波长264 nm;流速1.0 mL·min^{-1};柱温40 ℃]。ESI-MS *m/z*:222.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$)*δ*:6.53(dd,*J*=11.0,7.4 Hz,1H),3.72(s,2H),3.46(s,2H)。^{13}C-NMR(100 MHz,$CDCl_3$)*δ*:143.9(dd,*J*=239.6,14.3 Hz),141.8(dd,*J*=237.3,15.0 Hz),130.3(dd,*J*=8.5,2.9 Hz),130.1(d,*J*=2.7 Hz),104.1(d,*J*=20.9 Hz),99.4(dd,*J*=19.9,2.5 Hz)。

2.3 4-溴-5,6-二氟苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(4)的合成

将3.16 g(10 mmol)化合物**3**加入60 mL氯仿中,加入6.9 mL(50 mmol)三乙胺,0 ℃冰水浴条件下,缓慢滴加30 mL含有2.7 mL(37 mmol)氯化亚砜的氯仿溶液,滴毕,升温至回流反应5 h。反应结束,将反应液冷却至室温后减压浓缩,残余物用100 mL二氯甲烷溶解,饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚-乙酸乙酯,体积比4∶1),得到白色固体(**4**)1.62 g,收率为65%。纯度>99%[HPLC面积归一化法:色谱条件基本同上,区别在于梯度洗脱(0→8 min:A 60%→20%;8→10 min:A 20%;10→10.01 min:A 20%→60%;10.01→13 min:A 60%)]。ESI-MS *m/z*:251.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$)*δ*:7.73(dd,*J*=9.2,7.3 Hz,1H)。^{19}F-NMR(376 MHz,$CDCl_3$)*δ*:−120.5(dd,*J*=19.9,7.5 Hz,1F),−125.7(dd,*J*=19.7,8.8 Hz,1F)。

2.4 4-[2-(三异丙基硅基)乙炔基]-5,6-二氟苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(5)的合成

将263.6 mg(1.0 mmol)化合物**4**、35 mg(0.05 mmol)双(三苯基膦)二氯化钯和12.4 mg(0.065 mmol)碘化亚铜加入干燥的Schlenk反应瓶中,氩气保护下,依次注入12 mL无水四氢呋喃、3 mL(21.5 mmol)三乙胺和0.5 mL(2.2 mmol)三(异丙基)硅基乙炔(TIPSA),回流反应16 h。反应结束,将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚-乙酸乙酯,体积比10∶1),得到淡黄色固体(**5**)263 mg,收率为75%。纯度>98%[HPLC面积归一化法:色谱条件基本同上,区别在于梯度洗脱(0→8 min:A 30%→5%;8→10 min:A 5%;10→10.01 min:A 5%→30%;10.01→13 min:A 30%)]。ESI-MS *m/z*:353.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$)*δ*:7.70(dd,*J*=9.3,7.5 Hz,1H),1.21~1.13(m,21H)。

2.5 4-乙炔基-5,6-二氟苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(6)的合成

将35.2 mg(0.1 mmol)化合物**5**加入5 mL无水四氢呋喃中,氩气保护下,加入0.2 mL浓度为1.0 mol·L^{-1}的四丁基氟化铵(TBAF)四氢呋喃溶液,室温反应1 h。反应结束,将反应液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷-甲醇,体积比20∶1),得到淡黄色固体(**6**)18.6 mg,收率为95%。纯度>99%[HPLC面积归一化法:色谱条件基本同上,区别在于梯度洗脱(0→10 min:A 70%→20%;10→12 min:A 20%;12→12.01 min:A 20%→70%;12.01→15 min:A 70%)]。ESI-MS *m/z*:197.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$)*δ*:7.77(dd,*J*=9.2,7.5 Hz,1H),3.86(d,*J*=1.2 Hz,1H)。^{13}C-NMR(100 MHz,$CDCl_3$)*δ*:155.8(dd,*J*=266.0,19.0 Hz),153.6(dd,*J*=258.8,17.7 Hz),151.2(d,*J*=5.5 Hz),149.9(d,*J*=12.2 Hz),107.3(d,*J*=1.5 Hz),107.1(d,*J*=1.5 Hz),90.2(d,*J*=5.8 Hz),72.0(d,*J*=4.7 Hz)。

2.6 4-乙酰基-5,6-二氟苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(7)的合成

将32.8 mg(0.2 mmol)化合物**6**和2.3 mg(4.0 μmol)三氟甲磺酸铟加入干燥反应瓶中,在氩气保护下,注入0.4 mL含有6.5 μL甲磺酸的无水二氯乙烷溶液,升温至回流反应14 h。反应结束,将反应液冷却至室温,加水淬灭,用乙酸乙酯萃取(30 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚-乙酸乙酯,体积比3∶1),得到橙红色固体(**7**)19.2 mg,收率为45%。

纯度 >97%[HPLC 面积归一化法:色谱条件基本同上,区别在于梯度洗脱(0→8 min:A 65%→20%;8→10 min:A 20%;10→10.01 min:A 20%→65%;10.01→13 min:A 65%)]。ESI-MS *m/z*:215.3[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ:7.88(dd,*J* = 9.0,7.6 Hz,1H),2.86(d,*J* = 2.1 Hz,3H)。

2.7　4-[1-(三甲基硅氧基)乙烯基]-5,6-二氟苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(8)的合成

将 55.2 mg(0.36 mmol)化合物 **7** 和 54 mg(0.36 mmol)碘化钠加入干燥反应瓶中,氩气保护下,注入 0.4 mL 无水乙腈、51 μL(0.36 mmol)三乙胺和 47 μL(0.36 mmol)三甲基氯硅烷(TMSCl),室温反应过夜。反应结束,在 0 ℃下,加入 10 mL 戊烷-饱和氯化铵水溶液(体积比 1∶1)淬灭反应,分出有机相,水相用戊烷萃取(10 mL × 2),合并有机相,依次用冰水、饱和氯化铵水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液先常压蒸馏除去低沸点溶剂,再通过减压蒸馏提纯,得到黄色粘稠油状物(**8**)57.4 mg,收率为 45%。ESI-MS *m/z*:285.1[M+H]$^+$。因化合物 **8** 是对空气敏感的中间体,故未进行常规 HPLC 分析。

2.8　4-(2-氰基乙酰基)-5,6-二氟苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(9)的合成

将 176 mg(0.8 mmol)亚碘酰苯(PhIO)加入干燥反应瓶中,氩气保护下,冷却至 -30 ℃,依次缓慢注入 3 mL 无水乙腈、0.11 mL(0.85 mmol)三氟化硼乙醚溶液和 0.19 mL(1.5 mmol)三甲基氰硅烷(TMSCN),搅拌 40 min,缓慢滴加 143 mg(0.5 mmol)化合物 **8**,滴毕,-30 ℃反应 3 h。反应结束,加入饱和碳酸钠水溶液和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(15 mL × 3),合并有机相,用无水硫酸镁干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到粗品,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚-乙酸乙酯,体积比 5∶1→2∶1),得到黄色油状物(**9**)17.9 mg,收率为 15%。纯度 >95%[HPLC 面积归一化法:色谱条件基本同上,区别在于梯度洗脱(0→10 min:A 70%→20%;10→12 min:A 20%;12→12.01 min:A 20%→70%;12.01→15 min:A 70%)]。ESI-MS *m/z*:238.8[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ:7.74(dd,*J* = 9.2,7.3 Hz,1H),3.87(d,*J* = 1.2 Hz,2H)。

3　关键砌块的合成与路线验证

3.1　苯并噻二唑母核的构建与基础官能团化

本路线以 4,5-二氟-2-硝基苯胺为起始原料,通过芳香亲电取代反应引入溴原子得到化合物 **2**。随后,使用氯化亚锡还原硝基得到二氨基化合物 **3**,二氨基是后续合成噻二唑环的关键。化合物 **3** 在氯化亚砜作用下经[3+2]环化反应构建苯并噻二唑母核[20]得到核心中间体 **4**,其是一个具有完整双环母核并带有溴原子延伸位点的关键砌块[11,21-22]。

3.2　π-共轭体系的延伸与通用接口的创建

为了扩展分子的共轭体系,本研究通过 Sonogashira 偶联反应,在化合物 **4** 的溴取代位点引入三(异丙基)硅基保护的乙炔结构得到化合物 **5**。该保护基策略可有效抑制端炔在反应过程中发生各类副反应。后续在温和条件下,使用四丁基氟化铵脱除保护基得到关键砌块化合物 **6**,其末端炔基具有优异的反应通用性,可通过 Sonogashira、Glaser 等偶联反应,与各类芳香卤代物、芳基硼酸衍生物高效偶联。这一设计为在分子骨架上模块化地引入多样化的给电子结构单元提供了标准化合成接口,也是体现本路线具有模块化设计理念与平台化衍生潜力的关键环节[23-24]。

3.3　受体单元的强化与功能化探索

本研究尝试采用引入强吸电子基团的方式调控分子的电子云分布。以化合物 **6** 为原料,在路易斯酸催化作用下与甲磺酸发生反应,一步转化制得化合物 **7**,随后通过硅烷化反应将其高效转化为高活性的三甲基硅烷基烯醇醚化合物 **8**,再利用高价碘试剂 PhIO/$BF_3\cdot Et_2O$/TMSCN 体系,在 -30 ℃低温条件下对化合物 **8** 进行氰基化修饰[25],最终获得氰基取代产物 **9**。该步反应收率相对较低,可能与低温环境下反应物活性降低以及氰基化过程存在竞争性副反应有关,其反应条件的优化是后续研究的一个重要方向。尽管如此,该实验结果仍验证了在本合成路线中,通过后期官能团化引入氰基这类强吸电子基团的可行性,为精细化调控目标染料分子的光物理性质(如缩小分子能带隙、增大斯托克斯位移)提供了潜在手段[14,26]。

4　结论

本研究开发了一条面向 NIR-Ⅱ成像的苯并

噻二唑小分子染料关键合成砌块的合成路线。该路线的各步反应条件均经过系统实验优化,大部分反应步骤收率较高,充分验证了该合成方案的整体可行性。本研究的核心价值在于具有优异的平台化拓展潜力,化合物**6**可作为通用合成砌块,通过偶联反应连接多种芳香结构单元,为快速、系统地进行分子结构迭代与多样性衍生奠定了化学基础。

与近年来已报道的其他NIR-Ⅱ荧光染料模块化合成平台相比,本路线在保持总合成步数相当的前提下,构建了以苯并噻二唑为母核、具有末端炔烃反应手柄的特色化砌块体系,丰富了NIR-Ⅱ荧光染料探针的合成化学工具库[5,9,16,27-28]。本路线设计合理、反应步骤稳定性强,可用于制备多种具有全新结构的合成砌块。本研究的主要贡献在于建立了一个高效的化学合成平台,而非局限于单一目标分子的合成。本研究得到的系列化合物,尤其是通用砌块化合物**6**,可为后续快速构建多样化染料分子、系统开展构效关系研究,以及引入靶向基团、水溶性官能团推进这类染料的生物成像应用,奠定了坚实且灵活的化学基础[2,17,29-31]。基于该合成平台开展进一步偶联反应探索、染料光学性能测试(吸收与发射波长、荧光量子产率等)以及生物成像初步评价,是后续明确且极具必要性的研究方向。

参考文献:

[1] WEEISSLEDER R, PITTET M J. Imaging in the era of molecular oncology [J]. Nature, 2008, 452(7187): 580-589.

[2] HONG G, ANTARIS A L, DAI H. Near-infrared fluorophores for biomedical imaging [J]. Nat Biomed Eng, 2017, 1(1): 10.

[3] LIU Z H, ZHANG Y B, CHEN Y C, et al. NIR-Ⅱ fluorescent probes for *in vivo* bioimaging [J]. ACS Nano, 2023, 17(15): 14329-14361.

[4] SMITH A M, MANCINI M C, NIE S. Bioimaging: second window for *in vivo* imaging [J]. Nat Nanotechnol, 2009, 4(11): 710-711.

[5] DING F, ZHAN Y, LU X, et al. Overcoming the challenges of NIR-Ⅱ fluorescence imaging: from probe design to clinical translation [J]. Adv Mater, 2022, 34(48): 2203478.

[6] ZHANG F, DUAN S, LI L, et al. Molecular engineering of NIR-Ⅱ fluorophores for improved biomedical imaging [J]. Chem Soc Rev, 2022, 51(23): 9492-9530.

[7] COSCO E D, CARAM J R, BRUNS O T, et al. Flavylium polymethine fluorophores for near- and shortwave infrared imaging [J]. Angew Chem Int Ed, 2017, 56(42): 13126-13129.

[8] LI J, RAO J, PU K. Recent progress on semiconducting polymer nanoparticles for molecular imaging and cancer phototherapy [J]. Biomaterials, 2018, 155: 217-235.

[9] QIAN G, WANG Z Y. Near-infrared organic compounds and emerging applications [J]. Chem Asian J, 2010, 5(5): 1006-1029.

[10] CHEN G S, WANG F, SUN P F, et al. Recent advances in the synthesis of NIR-Ⅱ organic dyes [J]. Coord Chem Rev, 2023, 474: 214856.

[11] HE C Y, WU C Z, QING F L, et al. Direct (het) arylation of fluorinated benzothiadiazoles and benzotriazole with (het) aryl iodides [J]. J Org Chem, 2014, 79(4): 1712-1718.

[12] ZHAO Q, LEI Z H, WEI J C, et al. Molecular design of novel NIR-Ⅱ fluorophores based on benzobisthiadiazole derivatives [J]. Adv Mater, 2021, 33(45): 2102705.

[13] CARR J A, FRANKE D, CARAM J R, et al. Shortwave infrared fluorescence imaging with the clinically approved near-infrared dye indocyanine green [J]. Proc Natl Acad Sci, 2018, 115(17): 4465-4470.

[14] ZHANG X D, WANG H, ANTARIS A L, et al. Traumatic brain injury imaging in the second near-infrared window with a molecular fluorophore [J]. Adv Mater, 2016, 28(32): 6872-6879.

[15] SHI Y G, YAN K, LI J, et al. Modular synthesis of π-extended organic dyes for NIR-Ⅱ imaging [J]. Angew Chem Int Ed, 2022, 61(32): e202205436.

[16] LI B, ZHAO M, ZHANG F. Rational design of near-infrared-Ⅱ organic molecular dyes for bioimaging and biosensing [J]. ACS Mater Lett, 2020, 2(7): 905-917.

[17] ZHENG Z, ZHANG T, LIU H, et al. Bright near-infrared Ⅱb fluorescence from a cyanine dye for deep-tissue angiography and imaging [J]. Nat Commun, 2021, 12: 3106.

[18] DING Z J, CHEN H Y, CHEN S S, et al. Reactive oxygen species-responsive paclitaxel prodrug for image-guided treatment of breast cancer [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2024, 34(3): 180-187.

[19] COSCO E D, SPEARMAN A L, RAMAKRISHNAN

S, et al. Bright chromenylium polymethine dyes enable fast, four-color *in vivo* imaging with shortwave infrared detection[J]. J Am Chem Soc, 2021, 143(19): 6836 – 6846.

[20] HE C Y, WU C Z, ZHU Y L, et al. Selective thienylation of fluorinated benzothiadiazoles and benzotriazoles for organic photovoltaics[J]. Chem Sci, 2014, 5: 1317.

[21] LEI Z, ZHANG F. Molecular engineering of NIR-Ⅱ fluorophores for improved biomedical detection[J]. Angew Chem Int Ed, 2021, 60(30): 16294 – 16308.

[22] SU M Y, WANG D, YU X J, et al. Design and synthesis of thiadiazole-based NIR-Ⅱ dyes with large stokes shifts[J]. Chem Sci, 2023, 14(12): 3249 – 3258.

[23] LIU S, LI Y, ZHANG W, et al. High-throughput design of NIR-Ⅱ organic dyes *via* a multi-descriptor combined strategy[J]. CCS Chem, 2022, 4(7): 2304 – 2317.

[24] TANG W, LI H R, ZHANG X Y, et al. Efficient sonogashira coupling for construction of NIR-Ⅱ fluorophore scaffolds[J]. J Org Chem, 2023, 88(5): 2845 – 2854.

[25] HANG S, LI J Q, LIU Q, et al. Umpolung strategy for synthesis of β-ketonitriles through hypervalent iodine-promoted cyanation of silyl enol ethers[J]. J Org Chem, 2015, 80: 7212 – 7218.

[26] WANG Z M, ZHONG C, ZHU L L, et al. Hypervalent iodine-mediated cyanation in the synthesis of NIR fluorophores[J]. Org Lett, 2022, 24(38): 6912 – 6916.

[27] ZHANG Y X, LI S H, ZHAN W J, et al. High-throughput screening of NIR-Ⅱ dyes *via* modular synthesis platform[J]. Nat Commun, 2023, 14: 1892.

[28] WANG J P, CHEN L L, LIN H Y, et al. Versatile building blocks for NIR-Ⅱ probe development[J]. Adv Funct Mater, 2022, 32(45): 2208321.

[29] ZHENG X H, HUANG M R, ZHANG Z Y, et al. Rational design of NIR-Ⅱ dyes *via* computational-guided synthesis[J]. JACS Au, 2023, 3(4): 1124 – 1135.

[30] KONG L H, WANG S S, LI Y Q, et al. Aggregation-induced emission in NIR-Ⅱ fluorophores[J]. Adv Sci, 2022, 9(36): 2204167.

[31] LIU Y X, GAO M, WANG B C, et al. A new synthetic process of sarecycline[J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2025, 35(6): 436 – 440.

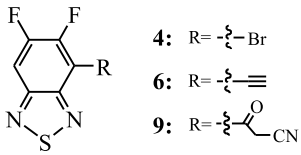
Benzothiadiazole-based small-molecule dyes for NIR-Ⅱ imaging: a modular synthetic route for key building blocks

YU Chengming[1*], WANG Aiqi[1], PEI Yamei[1], HU Xianming[2*]

(1. *School of Pharmacy and Laboratory Medicine, Huizhou Health Vocational College, Huizhou* 516025, *China*; 2. *Key Laboratory of Combinatorial Biosynthesis and Drug Discovery, Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan* 430071, *China*)

Abstract: The clinical translation of second near-infrared window (NIR-Ⅱ) fluorescence imaging is greatly restricted by the limited variety of high-performance organic small-molecule dyes. To address this bottleneck, this study developed a versatile and functionalizable synthetic platform for the fabrication of yielding structurally defined intermediates. Using 4,5-difluoro-2-nitroaniline as the starting material, the NIR-Ⅱ dye precursor scaffolds with the 2, 1, 3-benzothiadiazole core were systematically constructed *via* electrophilic substitution, [3 + 2] cyclization, Sonogashira coupling and cyanation reactions. An efficient and reliable synthetic route was successfully established, and six compounds **4** – **9** were synthesized. The structures of most compounds were characterized by ESI-MS and NMR spectroscopy, and all synthetic steps afforded satisfactory yields. Among them, compound **4** (brominated benzothiadiazole), compound **6** (terminal

alkyne) and compound **9** (cyano-substituted derivative) act as universal building blocks. Therefore, this study provides a novel chemical toolkit to rapidly install various electron-donor units and functional groups, laying a solid foundation for the rational design and optimization of NIR-Ⅱ fluorescent probes, and advancing clinical translational potential of NIR-Ⅱ imaging technology.



Key words: second near-infrared window imaging; organic small molecule dye; benzothiadiazole; synthesis

重磅！影响因子12.6！沈阳药科大学主办期刊Asian Journal of Pharmaceutical Sciences再创新纪录

6月18日,全球JCR期刊引证报告权威发布,沈阳药科大学主办国际期刊Asian Journal of Pharmaceutical Sciences(AJPS)再攀新高峰！AJPS 2025年影响因子强势突破至12.6,相较2024年11.9提升5.9%,学科排名稳居药理学与药学领域Q1顶尖分区,在全球356种同领域权威期刊中挺进第11位,强势跻身学科前3.0% 第一梯队！

从中国首个被SCIE收录的药剂学期刊,到如今中科院一区Top、卓越行动计划连续入选、CiteScore达20.5,AJPS用坚实的步伐,走出了一条中国学术期刊国际化的标杆之路。AJPS一路稳步攀升,持续夯实国产药剂学期刊的国际竞争力和全球影响力,向世界药学界传递强劲中国科研力量。

Asian Journal of Pharmaceutical Sciences(亚洲药物制剂科学)是沈阳药科大学主办、科爱出版公司联合出版的全英文双月刊,是亚洲药学联盟(AFPS)的官方期刊。自2017年被SCIE收录,成为中国首个被SCIE收录的药剂学学术期刊。2019年、2024年入选“中国科技期刊卓越行动计划”梯队期刊,2020年起入选中科院1区Top期刊(医药学类)。曾荣获“第一届辽宁省出版政府奖”“中国最具国际影响力期刊”“中国高校杰出科技期刊”“中国高校百佳科技期刊”和“中国医药卫生核心期刊”等多项荣誉。