



# 近红外染料抗对称性破缺的构效关系研究

朱晨<sup>1</sup>, 朱志远<sup>1</sup>, 罗潇<sup>1</sup>, 杨有军<sup>1\*</sup>, 钱旭红<sup>1,2\*</sup>

1. 生物反应器工程国家重点实验室, 上海市化学生物学重点实验室, 华东理工大学药学院, 上海 200237

2. 上海市分子治疗与新药开发工程研究中心, 华东师范大学化学与分子工程学院, 上海 200241

\*通讯作者, E-mail: youjunyang@ecust.edu.cn; xhqian@ecust.edu.cn

收稿日期: 2025-03-30; 接受日期: 2025-04-27; 网络版发表日期: 2025-07-08

国家自然科学基金(编号: 22278138)资助项目

**摘要** 面向大深度活体荧光成像的高性能近红外染料的理性设计是染料化学领域的研究前沿。近红外染料由于跃迁偶极矩大, 在极性溶剂中, 易发生溶剂诱导的对称性破缺(Peierls transition), 大幅降低摩尔消光系数。如何抑制对称性破缺, 是染料化学领域亟待回答的问题。我们在前期研究中发现, 相较于花菁类近红外染料, **EC5**染料表现出优异的抗对称性破缺的能力, 在各类极性和非极性溶剂中, 都表现出了优异的摩尔消光系数。我们推测, **EC5**染料共轭链上方的两个双键(锁骨双键)是**EC5**染料抗对称性破缺的关键。为回答该科学假设, 我们构建了具有饱和碳链的**ES5**分子进行平行比对研究。对其光物理性质、光谱反卷积数据以及晶体结构进行了分析, 确认双键有利于染料抵抗对称性破缺, 使其即使在极性溶液中也保持高亮度。这为染料抗对称性破缺能力的构效关系提供了新的见解, 为设计高性能近红外染料提供了指导。

**关键词** 近红外染料, 对称性破缺, 咕吨染料, 摩尔消光系数, 刚性化

## 1 引言

荧光成像技术是生物医学研究和疾病诊断不可或缺的工具<sup>[1]</sup>。在过去的几十年里, 吸收发射波长位于可见光区的母核结构, 如香豆素<sup>[2]</sup>、萘酰亚胺<sup>[3]</sup>、NBD<sup>[4]</sup>、荧光素<sup>[5]</sup>、BODIPY<sup>[6]</sup>、罗丹明<sup>[7]</sup>、方酸<sup>[8]</sup>、半花菁<sup>[9]</sup>和花菁<sup>[10]</sup>, 被相继报道。作为荧光成像的关键指标, 高信背比依赖于荧光亮度(亮度=摩尔消光系数×荧光量子产率)。研究表明, 具有刚性对称推拉共轭结构的咕吨染料, 如荧光素、罗丹明类<sup>[11-14]</sup>, 表现出优异的光物理性能, 并广泛用于各类低散射生物介质, 包括细胞、组织切片和斑马鱼等共聚焦及超分辨

成像<sup>[15-18]</sup>。在进入21世纪后, 生物成像的前沿从细胞成像转向活体成像<sup>[19,20]</sup>。由于近红外光(800 nm及以上)在生物组织中吸收少、散射少, 穿透深度更大, 是理想的“活体成像窗口”<sup>[21,22]</sup>。因此, 近年来染料化学的重要研究方向是面向活体成像的高性能近红外染料的发展。

近红外染料的发展面临以下两大挑战: 首先, 随着最高占据分子轨道-最低未占分子轨道(HOMO-LUMO)带隙的减小, 染料固有的稳定性下降, 其容易与亲核试剂和氧化剂反应。其次, 近红外染料通常具有较长的共轭骨架以及更大的跃迁偶极矩<sup>[23]</sup>, 在极性溶剂中, 前线轨道电子排布的对称性易被破坏, 从而导致波长蓝

引用格式: Zhu C, Zhu Z, Luo X, Yang Y, Qian X. Study on the structure-property relationship of near-infrared dyes with resistance to symmetry breaking. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 2549–2556, doi: 10.1360/SSC-2025-0100

移和摩尔消光系数下降. 这种由偶极诱导的对称性破缺现象被称为佩尔斯相变(Peierls transition)<sup>[24]</sup>. 例如, Tolbert和Zhao<sup>[25]</sup>在1996年报道当多甲川共轭链的碳原子数超过13时染料将突破“花菁极限”; 在2021年, Anderson等<sup>[26]</sup>发现 $\pi$ 共轭体系一端具有高键长交替(BLA)的Cy9·PF<sub>6</sub>和Cy11·B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>表现出Peierls不稳定性; Müllen等<sup>[27]</sup>则观察到含有大量萘单元的花类染料在共轭长度增加时表现出摩尔消光系数的急剧下降; Sédéki等<sup>[28]</sup>还发现碳纳米管同样具有Peierls相变. 对称性破缺是线性共轭体系的本征趋势, 极性会促进该过程, 如离子或极性溶剂分子<sup>[29]</sup>. 这限制了近红外染料在极性生物介质中的应用. 因此, 建立对称破缺的构效关系对于合理设计优异性能的近红外生物成像染料具有重要意义.

前期, 本团队报道了EC5<sup>[30]</sup>. 图1中的多甲川染料具有近红外的吸收, 但是结构自由度大, 不利于荧光发射. 利用一个含有两个双键的五碳结构片段(二乙烯基甲基)对其进行刚性化, 可得到一个新的近红外母体(EC5), 潜在具有更高的荧光亮度和稳定性. EC5的结构似一个卡通人, 中间的并五苯结构片段像是胸膛, 左右两边推拉电子的N,N-二烷基氨基基是胳膊, 依此类比, 二乙烯基甲基中两个双键形似人的锁骨. 因此, 在后续讨论中, 我们将该两个双键形象地称为“锁骨双键”. 为回答二乙烯基甲基中双键对于染料性能的影响, 我们在本研究合成了ES5. 该分子与EC5的核心区别是将EC5的“锁骨双键”替换成了“锁骨单键”. EC5和ES5的合成为我们回答“锁骨双键”在抗对称性破缺中发挥的作用提供了基础.

## 2 实验部分

### 2.1 试剂与仪器

合成过程中用到的溶剂为分析纯, 购自上海沃化化工有限公司(中国), 未经纯化直接使用. 合成路线的原料为2-溴-4-氟苯甲醛, 购自上海毕得医药科技股份有限公司(中国); 碘乙烷、1,4-环己二酮单乙二醇缩酮、硼氢化钠购自上海迈瑞尔化学技术有限公司(中国); 乙二醇、原甲酸三甲酯、碳酸钾等试剂购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司(中国). 氢谱碳谱用Bruker AV-400和Bruker AV-600型核磁共振谱仪(德国)采集; 高分辨质谱(HRMS)用MicroMass GCT CA055型

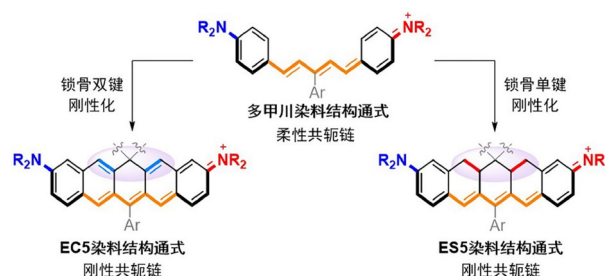


图1 (网络版彩图) EC5和ES5的分子设计思路

Figure 1 (Color online) The molecular design of EC5 and ES5.

高分辨飞行时间质谱仪(英国)采集; 吸收光谱用岛津UV-2600i型紫外可见分光光度计(日本)采集; 荧光光谱用HORIBA稳态荧光仪QM2000 (日本)采集.

### 2.2 实验方法

摩尔消光系数依据Lambert-Beer定律测定. 选取吸光度小于0.1的5种不同稀释浓度的染料进行吸光度测试, 以染料浓度为横坐标, 以在同一溶剂中的最大吸光度为纵坐标进行散点图的绘制, 通过原点进行线性拟合, 计算曲线斜率即为染料在溶剂中的摩尔消光系数, 单位为 $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$ .

荧光量子产率的测量. 采用EC5在氯仿中的荧光量子产率(0.19)为参比<sup>[30]</sup>, 荧光量子产率的计算公式如下:

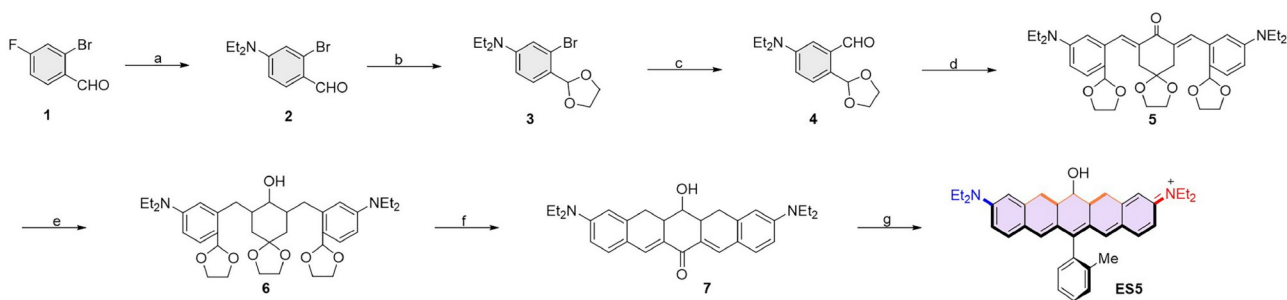
$$\Phi_{\text{f}}(x) = \Phi_{\text{f}}(\text{s}) \times \left( \frac{A_{\text{s}} F_{\text{x}}}{A_{\text{x}} F_{\text{s}}} \right) \times \left( \frac{n_{\text{x}}}{n_{\text{s}}} \right)^2 \quad (1)$$

式中,  $\Phi_{\text{f}}$ 为荧光量子产率,  $A$ 为激发波长处的吸光度,  $F$ 表示校正后发射曲线下的面积积分,  $n$ 表示溶剂的折射率. 下标s和x分别表示标准样本和未知样本. 激发波长设置为810 nm, 确保吸光度低于0.1. 光谱的反卷积数据分析参考以往报道的文献<sup>[31]</sup>.

## 3 结果与讨论

### 3.1 分子合成及表征

ES5的合成路线如图2所示. 利用2-溴-4-氟苯甲醛(1)与碘乙烷反应, 得到2-溴-4-(二乙氨基)苯甲醛(2), 产率为98%. 化合物2与乙二醇经催化缩合生成化合物3, 产率为50%. 反应过程中利用分水器等及时将体系中的水除去, 以避免脱醛基反应. 参照已报道的方法<sup>[25]</sup>, 利



**图 2** (网络版彩图) **ES5**的合成路线. 试剂和条件: (a) 二乙胺、碳酸钾、*N,N*-二甲基甲酰胺, 100 °C, 8 h, 98%. (b) 乙二醇、原甲酸三甲酯、对甲苯磺酸、甲苯, 105 °C, 4 h, 50%. (c) 1) 正丁基锂、四氢呋喃, -78 °C, 30 min; 2) 干燥*N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃, -78 °C–r.t., 2 h, 56%. (d) 1,4-环己二酮单乙二醇缩酮、30% 氢氧化钠溶液、乙醇、r.t., 8 h, 93%. (e) 1) 氢气、钯碳、乙醇, r.t., 24 h; 2) 硼氢化钠、四氢呋喃, 0 °C, 10 h, 31%. (f) 对甲苯磺酸、水、丙酮, 65 °C, 3 h, 54%. (g) 1) 邻甲基苯基锂、四氢呋喃 0 °C, 30 min; 2) 甲基磺酸、二氯甲烷, r.t., 2 h, 39%

**Figure 2** (Color online) The synthetic route of **ES5**. Reagents and conditions: (a)  $\text{NHEt}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 100 °C, 8 h, 98%. (b) Ethylene glycol,  $\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ , TsOH, Toluene, 105 °C, 4 h, 50%. (c) 1) *n*-BuLi, tetrahydrofuran (THF), -78 °C, 30 min; 2) dry DMF, THF, -78 °C–r.t., 2 h, 56%. (d) 1,4-Cyclohexanedione monoethylene acetal, 30% NaOH, EtOH, r.t., 8 h, 93%. (e) 1)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH, r.t., 24 h; 2)  $\text{NaBH}_4$ , THF, 0 °C, 10 h, 31%. (f) TsOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , Acetone, 65 °C, 3 h, 54%. (g) 1) *o*-methylphenyl lithium, THF, 0 °C, 30 min; 2)  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 2 h, 39%.

用锂卤交换后*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)淬灭的策略, 将化合物**3**的溴原子转化为醛基, 从而得到化合物**4**. 化合物**4**与1,4-环己二酮单乙二醇缩酮在30% NaOH条件下发生Aldol缩合得到化合物**5**, 产率为93%. 后续利用钯催化氢化化合物**5**的两个碳碳双键后, 再进一步利用 $\text{NaBH}_4$ 还原羰基得到化合物**6**, 两步总产率为31%. 用对甲苯磺酸处理化合物**6**触发多步串联反应, 包括三步1,3-二氧戊环的水解和两步酸催化Aldol缩合, 以54%的产率生成化合物**7**. 化合物**7**与邻甲基苯基锂反应得到**ES5**, 产率39%.

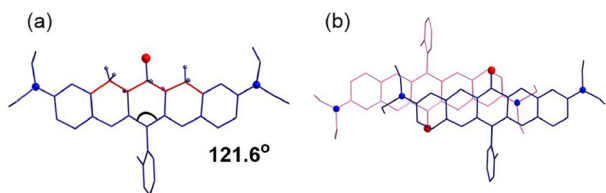
与可见光区的染料相比, 近红外有机染料的HOMO轨道能级高、LUMO轨道能级更低, 本征的化学稳定性较低, 易被氧化、还原或亲核进攻. 获得长波长有机染料的晶体结构是一个巨大的挑战. 幸运的是, 采用氯仿为良性溶剂, 正己烷为不良溶剂, 通过溶剂扩散法我们成功地获得了**ES5**的单晶结构(图3), 结

果表明两个氢键朝向同一边. 由晶体结构可以观察到, **ES5**的并五苯骨架呈现非平面扭曲结构, 推测可能是由于碳碳单键具有更长的键长, 这一结构特征与**ES5**较低的荧光量子产率相吻合. 通过单晶衍射数据进一步分析分子堆积模式, 发现相邻分子间存在4.1708 Å的 $\pi$ - $\pi$ 堆积距离, 呈现头尾交错、上下相对的排列模式.

### 3.2 光物理性质及键长计算

我们测试了**ES5**在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的光物理性质(图4a). 最大吸收/发射波长为863/895 nm. 吸收光谱呈现强而窄的特征峰, 符合孤子染料的光谱特征<sup>[32]</sup>. 紫外-可见吸收带的半峰宽(FWHM)可作为评估分子结构刚性的指标, 分子的振动自由度越高, 振动能级越多, 吸收峰随之展宽. 为深入解析光谱组成, 我们采用多组分高斯函数对光谱进行反卷积处理. 根据菁染料理论模型,  $\text{S}_0 \rightarrow \text{S}_1$ 吸收带通常由四个振动峰组成, 对应从 $\text{S}_0$ 基态最低振动能级到 $\text{S}_1$ 激发态较高振动能级的HOMO-LUMO跃迁. 此外, 在300~600 nm区域观察到 $a_5 \sim a_9$ 五个振动峰, 归属为 $\text{S}_0 \rightarrow \text{S}_2$ ,  $\text{S}_3$ 等.

在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中, **ES5**的 $a_1$ 峰FWHM为573  $\text{cm}^{-1}$ ,  $a_3$ 峰为1525  $\text{cm}^{-1}$ , 而**EC5**的对应峰宽分别为689和1022  $\text{cm}^{-1}$ . 对比显示, **ES5**的 $a_1$ 峰更窄而 $a_3$ 峰更宽. 对其他溶剂体系(二甲基亚砜(DMSO)、乙腈(MeCN)、甲醇(MeOH)、乙酸(AcOH)、MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ )的光谱进行反卷



**图 3** (网络版彩图) (a) **ES5**的单体结构和 (b) 晶体中的堆积方式

**Figure 3** (Color online) (a) The crystal structure of **ES5** and (b) packing mode in the solid state.

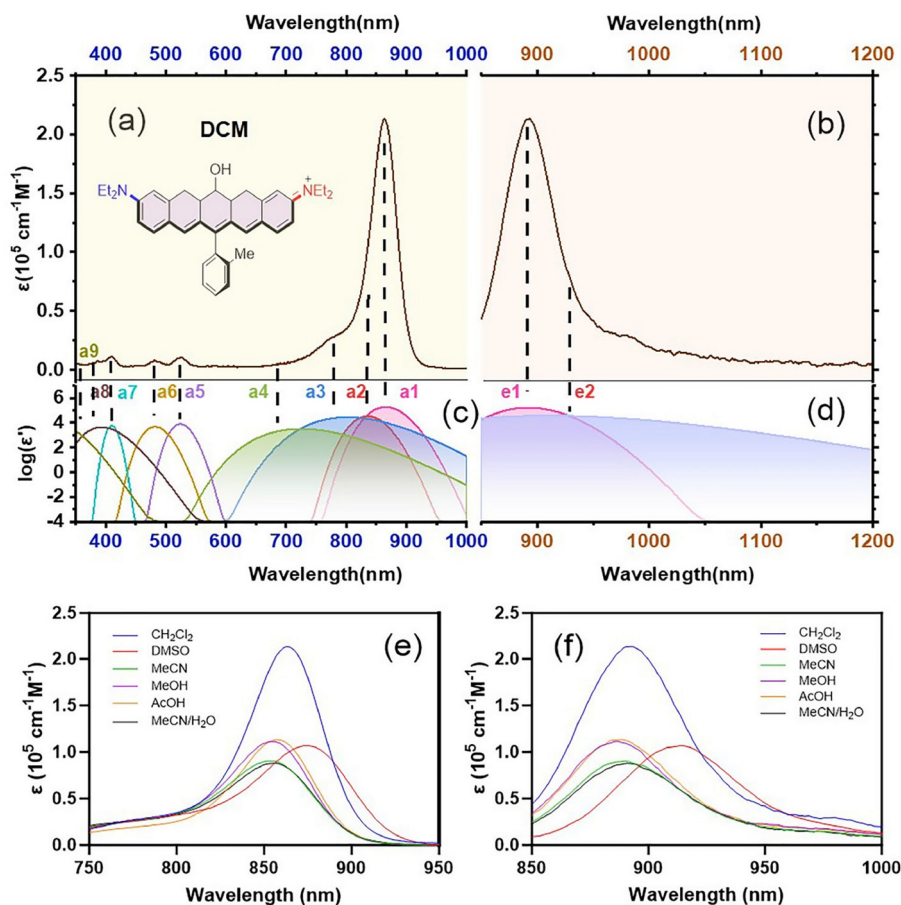


图4 (网络版彩图) ES5在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的 (a) 吸收和 (b) 发射光谱; (c) 吸收和 (d) 发射光谱的反卷积曲线; (e) ES5在六种溶剂中的吸收光谱; (f) ES5在六种溶剂中的发射光谱

Figure 4 (Color online) (a) Absorption and (b) emission spectra of ES5 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; deconvolution of the (c) absorption and (d) emission spectra; (e) absorption spectra of ES5 in six solvents; (f) emission spectra of ES5 in six solvents.

积分分析(图S2), a<sub>1</sub>峰FWHM分别为615、624、583、611和609 cm<sup>-1</sup>, 相对于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>均表现出一定程度的展宽. 通过计算四个主吸收峰的振荡强度占比(a<sub>1</sub>:a<sub>2</sub>:a<sub>3</sub>:a<sub>4</sub>), 可定量评估染料的菁染料特征. 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, ES5的主峰比例为47:8:18:2, a<sub>1</sub>峰所占比例略低于EC5 (63:4:14:2), 但仍保持较高的菁染料特征. 在DMSO、MeCN、MeOH、AcOH、MeCN/H<sub>2</sub>O中分别是21:19:20:13、22:18:20:12、24:19:19:10、22:20:17:7和21:17:20:14. 由此可见, 在DMSO、MeCN、MeOH等强极性溶剂中, 其a<sub>1</sub>峰的比例显著降低, a<sub>1</sub>~a<sub>4</sub>峰的比例相对更加平均, 这可能是染料在高极性溶剂中对称性被破坏的结果. 我们在MeCN、MeOH、DMSO、AcOH和MeCN/H<sub>2</sub>O (v/v=1:1)混合体系中测试了ES5的紫外-可见吸收光谱(图4e)和荧光发射光谱(图4f). 在

MeOH、AcOH和MeCN中的吸收波长相似(约860 nm); 而在DMSO中, 由于其相对较强的极性, ES5的波长发生了约20 nm的红移, 吸收波长为874 nm, 最大发射波长则达915 nm. 进一步测试了ES5在六种溶剂中的摩尔消光系数(表1). 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 其摩尔消光系数为2.14×10<sup>5</sup> cm<sup>-1</sup> M<sup>-1</sup>, 在DMSO、MeOH、MeCN、AcOH和MeCN/H<sub>2</sub>O混合体系中其摩尔消光系数均发生一定程度的下降, 分别为1.07×10<sup>5</sup>、1.11×10<sup>5</sup>、0.90×10<sup>5</sup>、1.13×10<sup>5</sup>和0.88×10<sup>5</sup> cm<sup>-1</sup> M<sup>-1</sup>. 将ES5和EC5在五种溶剂中的摩尔消光系数进行对比, 在各溶剂中, EC5的摩尔消光系数始终高于1.8×10<sup>5</sup> cm<sup>-1</sup> M<sup>-1</sup>. 然而, 对于ES5仅在二氯甲烷中表现出高摩尔消光系数(图5a), 说明溶剂极性对ES5的摩尔消光系数有更显著的影响, 这是极性诱导对称性破缺

表 1 ES5的基本光物理性质

Table 1 The photophysical properties of ES5

| Solvent                    | $\lambda_{\text{abs}}$ (nm) | $\lambda_{\text{em}}$ (nm) | $\varepsilon$ ( $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$ ) | $\Phi_{\text{a}}$ (%) | $\tau$ (ns) | Stokes shift (nm) | Brightness        |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-------------------|-------------------|
| DMSO                       | 874                         | 915                        | $1.07 \times 10^5$                               | 11.9                  | 0.67        | 41                | $1.3 \times 10^4$ |
| $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   | 863                         | 895                        | $2.14 \times 10^5$                               | 12.5                  | 0.84        | 32                | $2.7 \times 10^4$ |
| MeOH                       | 854                         | 886                        | $1.11 \times 10^5$                               | 7.3                   | 0.40        | 32                | $0.8 \times 10^4$ |
| $\text{CH}_3\text{COOH}$   | 857                         | 888                        | $1.13 \times 10^5$                               | 9.0                   | 0.52        | 31                | $1.0 \times 10^4$ |
| MeCN                       | 853                         | 890                        | $0.90 \times 10^5$                               | 12.1                  | 0.73        | 37                | $1.1 \times 10^4$ |
| MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ | 855                         | 890                        | $0.88 \times 10^5$                               | 6.3                   | 0.42        | 35                | $0.6 \times 10^4$ |

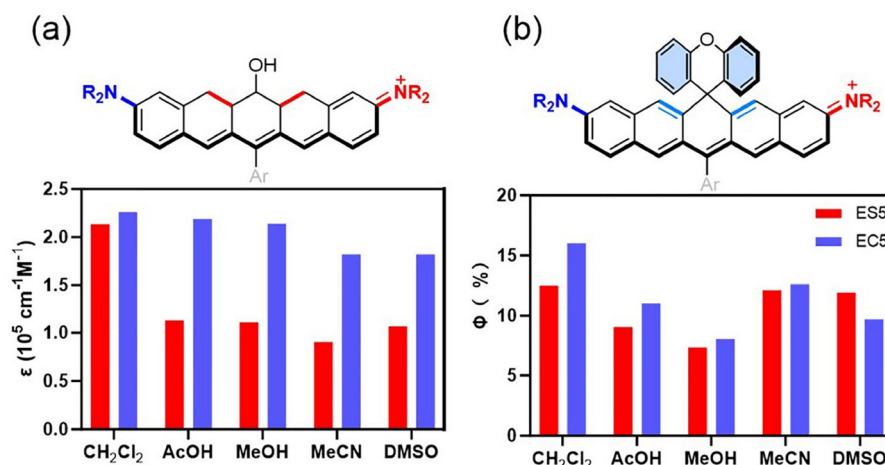


图 5 (网络版彩图) ES5 (红色)和EC5 (蓝色)的 (a) 摩尔消光系数对比和 (b) 荧光量子产率

Figure 5 (Color online) (a) Molar absorptivity and (b) fluorescence quantum yields of ES5 (red) and EC5 (blue).

的标志, 也与线性聚甲川链比聚芳香化合物更容易发生佩尔斯跃迁的观点相一致. 此外, 通过改变 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 和DMSO溶剂的混合比例, 测试了在不同溶剂极性下ES5的吸收光谱动态变化范围(图S4). 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /DMSO ( $v/v=9:1$ )的体系下, ES5的吸光度已下降25%. 随着DMSO的比例逐渐增大, ES5的吸光度逐步下降并伴随着光谱的展宽.

染料极易受到溶剂环境的影响, 促进非辐射跃迁, 导致荧光量子产率降低. ES5在非质子性溶剂( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeCN、DMSO)的荧光量子产率没有显著变化(图5b), 分别为12.5%、12.1%和11.9%. 而在极性质子溶剂中, 荧光量子产率显著降低至MeOH中的7.3%和AcOH中的9.0%. 我们推测分子在溶剂中容易发生氢键相互作用, 导致对称破缺, 而振动弛豫的增强导致荧光量子产率降低. 总体而言, EC5在强极性溶剂中表现出更优越的光物理性能.

光稳定性以及化学稳定性是评价染料的重要指标. 在成像的过程中, 染料易经历光漂白过程造成荧光信号的衰减, 同时, 生物介质中的亲核/亲电物质攻击推拉共轭链中的高反应位点造成共轭骨架的断裂. 因此, 我们对于EC5以及ES5的光稳定性以及化学稳定性进行对照, 来探究“锁骨双键”对于稳定性的影响(图S3). 使用功率为 $1 \text{ W cm}^{-2}$ 的808 nm激光辐照染料溶液( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}=1:1$ ), 每隔5 min扫描一次紫外-可见吸收光谱. ES5的光稳定性略优于EC5, 但吸收值均未表现出显著下降. 进一步测试染料对于 $\text{HOCl}/\text{ClO}^-$ 、 $\text{ONOO}^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{NaSH}$ 、半胱氨酸(Cys)的反应性, 在高浓度 $\text{HOCl}/\text{ClO}^-$  (0~80  $\mu\text{M}$ )中, EC5表现出更高的反应性, 吸收值发生一定程度的下降. 对于高浓度 $\text{H}_2\text{O}_2$  (0~80  $\mu\text{M}$ ), 两者均表现出高稳定性, 而对于强亲核试剂 $\text{ONOO}^-$  (0~40  $\mu\text{M}$ )、 $\text{NaSH}$  (0~8 mM)、Cys (0~8 mM), ES5的吸收大幅下降, 而EC5表现出更强的

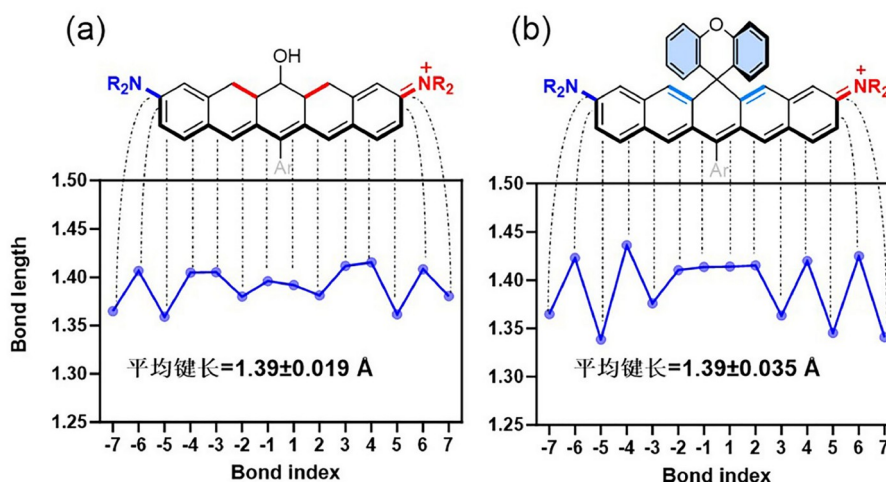


图6 (网络版彩图) (a) ES5和 (b) EC5共轭链的键长

Figure 6 (Color online) The bond lengths of the conjugative backbone of (a) ES5 and (b) EC5.

稳定性. 因此, 双键的存在可以从一定程度上提高染料对于强亲核试剂的化学稳定性.

我们对共轭体系的键长进行了统计和计算, ES5和EC5键长的平均值均为1.39 Å, 标准差分别为0.019和0.035. 图6显示了两个分子共轭链键长的交替变化, 实验数据表明ES5推拉体系中的键长更加平均, 该特征与其吸收波长红移约20 nm的现象相一致. 相比之下, EC5的两端苯环区域存在相对更显著的键长交替, 键长位于1.33~1.43 Å, 而中心区域键长趋于统一, 约为1.41 Å. 通过计算相邻键长差值( $\Delta d$ )发现EC5链中心显示出非常小的键长交替. 相反, 对于ES5, 虽然整体键长更平均, 但其C(-2)-C(2)间的键长差异更加明显, 分子共轭结构对称性存在破缺的趋势(图S1).

## 补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

## 参考文献

- Li CY, Chen GC, Zhang YJ, Wu F, Wang QB. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 14789–14804
- Chen CY, Zhou LQ, Liu W, Liu WS. *Anal Chem*, 2018, 90: 6138–6143
- Prévost S, Dezaire A, Escargueil A. *J Org Chem*, 2018, 83: 4871–4881
- Ismail I, Chen ZY, Sun L, Ji XR, Ye HS, Kang XY, Huang HJ, Song HB, Bolton SG, Xi Z, Pluth MD, Yi L. *Chem Sci*, 2020, 11: 7823–7828
- Feng SM, Liu DD, Feng WY, Feng GQ. *Anal Chem*, 2017, 89: 3754–3760
- Zhang Y, Tang SC, Ravelo L, Cusido J, Raymo M. *Method Enzymol*, 2020, 640: 131–147
- Si HY, Wang DJ, Du XF, Zhou X. *Chinese Chem Lett*, 2024, 35: 108595

## 4 结论

我们利用二乙烯基甲基片段对多甲川染料进行结构改造, 构建了具有饱和碳碳键的近红外染料ES5. 通过对比ES5与EC5的光物理性质及晶体结构来探究“锁骨双键”对于染料性能的影响. ES5在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中表现出较高的摩尔消光系数和荧光量子产率, 但在大极性溶剂中急剧下降; 对光谱进行反卷积分析, 发现ES5在极性溶剂中具有峰展宽以及四个主吸收峰面积占比平均化的现象; 晶体数据表明, ES5 $\pi$ 共轭体系中的键长更平均, 但共轭链中心区域键长差异更加显著. 因此, 我们可以推断, EC5分子中锁骨双键的存在可以提升染料对于极性诱导破缺的抵抗能力.

- 8 Yadav Y, Owens E, Nomura S, Fukuda T, Baek Y, Kashiwagi S, Choi HS, Henary M. *J Med Chem*, 2020, 63: 9436–9445
- 9 East AK, Lee MC, Smaga LP, Jiang C, Mallojjala SC, Hirschi JS, Chan J. *Org Lett*, 2022, 24: 8509–8513
- 10 Lapoot L, Wang CN, Matikonda SS, Schnermann MJ, Greer A. *J Org Chem*, 2023, 88: 17430–17437
- 11 Bucevičius J, Kostiuk G, Gerasimaitė R, Gilat T, Lukinavičius G. *Chem Sci*, 2020, 11: 7313–7323
- 12 Suna G, Erdemir E, Liv L, Gunduz S, Ozturk T, Karakuş E. *Sens Actuat B-Chem*, 2022, 360: 131658–131665
- 13 Zheng S, Dadina N, Mozumdar D, Lesiak L, Martinez KN, Miller EW, Schepartz A. *Nat Chem Biol*, 2024, 20: 83–92
- 14 Yang FY, Lu P, Ren TB, Zhang XB, Yuan L. *Smart Molecules*, 2023, 1: 91–96
- 15 Zhang CL, An J, Wu JS, Liu WM, Rha H, Kim JS, Wang PF. *Biosens Bioelectron*, 2022, 217: 114701–114708
- 16 Lincoln R, Bossi ML, Remmel M, D'Este E, Butkevich AN, Hell SW. *Nat Chem*, 2022, 14: 1013–1020
- 17 Cao J, Jiang XX, Fu NY. *Dyes Pigments*, 2020, 174: 107978–107982
- 18 Wang LF, Liu J, Ren MH, Guo W. *Chinese Chem Lett*, 2024, 35: 108945
- 19 Li C, Wang Q. *ACS Nano*, 2018, 12: 9654–9659
- 20 Fang B, Yang JQ, Wang LM, Li HQ, Guo JY, Zhang JX, Guo QY, Peng B, Liu KD, Xi MM, Bai H, Fu L, Li L. *Chinese Chem Lett*, 2024, 35: 108913
- 21 Dong Y, Zou Y, Jia XT, Yin L, He WW, Luo X, Qian XH, Yang YJ. *Smart Molecules*, 2023, 1: e20230001
- 22 Huang JL, Yao YK, Zhang L, Yan CX, Guo ZQ. *Smart Molecules*, 2024, 2: e20240020
- 23 Luo X, Li J, Zhao J, Gu LY, Qian XH, Yang YJ. *Chin Chem Lett*, 2019, 30: 839–846
- 24 Bouit PA, Aronica C, Toupet L, Le Guennic B, Andraud C, Maury O. *J Am Chem Soc*, 2009, 132: 4328–4335
- 25 Tolbert LM, Zhao XD. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 3253–3258
- 26 Xu WJ, Leary E, Sangtarash S, Jirasek M, González MT, Christensen KE, Abellán Vicente LA, Agraït N, Higgins SJ, Nichols RJ, Lambert CJ, Anderson HL. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 20472–20481
- 27 Avlasevich Y, Li C, Müllen K. *J Mater Chem*, 2010, 20: 3814–3826
- 28 Sédéki A, Caron LG, Bourbonnais C. *Phys Rev B*, 2000, 62: 6975–6978
- 29 Yang Y, Sun CX, Wang SF, Yan K, Zhao MY, Wu B, Zhang F. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202117436
- 30 Dong Y, Lu XC, Li Y, Chen WC, Yin L, Zhao J, Hu XR, Li XR, Lei ZH, Wu YY, Chen H, Luo X, Qian XH, Yang YJ. Dong Y, Lu XC, Li Y, Chen WC, Yin L, Zhao J, Hu XR, Li XR, Lei ZH, Wu YY, Chen H, Luo X, Qian XH, Yang YJ. *Chinese Chem Lett*, 2023, 34: 108154. *Chinese Chem Lett*, 2023, 34: 108154
- 31 Li J, Dong Y, Wei RW, Jiang GY, Yao C, Lv M, Wu YY, Gardner SH, Zhang F, Lucero MY, Huang J, Chen H, Ge GB, Chan J, Chen JQ, Sun HT, Luo X, Qian XH, Yang YJ. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 14351–14362
- 32 Tan WL, Gan HL, Yu Y, He F, Ma YG. *Adv Opt Mater*, 2025, 13: 2402954

## Study on the structure-property relationship of near-infrared dyes with resistance to symmetry breaking

Chen Zhu<sup>1</sup>, Zhiyuan Zhu<sup>1</sup>, Xiao Luo<sup>1</sup>, Youjun Yang<sup>1\*</sup>, Xuhong Qian<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, Shanghai Key Laboratory of Chemical Biology, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

<sup>2</sup> Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241, China

\*Corresponding authors (email: [youjunyang@ecust.edu.cn](mailto:youjunyang@ecust.edu.cn); [xhqian@ecust.edu.cn](mailto:xhqian@ecust.edu.cn))

**Abstract:** Rational design of high-performance near-infrared (NIR) dyes for deep-tissue *in vivo* fluorescence imaging represents a frontier in dye chemistry. Due to large transition dipole moments, NIR dyes are prone to solvent-induced symmetry breaking (Peierls transition) in polar solvents, leading to a significant reduction in molar extinction coefficients. Inhibiting symmetry breaking remains a critical challenge in this field. Our previous studies revealed that **EC5** dyes exhibit superior resistance to symmetry breaking compared to cyanine, maintaining excellent molar extinction coefficients in both polar and non-polar solvents. We hypothesize that the two double bonds above the conjugated chain (clavicular double bonds) in **EC5** dyes are key to this resistance. To test this hypothesis, we synthesized **ES5** molecules with saturated carbon chains for parallel comparison. Analysis of photophysical properties, spectral deconvolution data, and crystal structures confirmed that these double bonds enhance the dye's resistance to symmetry breaking, enabling high brightness even in polar solutions. This work provides novel insights into the structure-property relationship governing symmetry-breaking resistance, offering guidance for designing next-generation high-performance NIR dyes.

**Keywords:** near-infrared dyes, symmetry breaking, xanthene, molar extinction coefficient, rigidification

doi: [10.1360/SSC-2025-0100](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0100)