

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 12 月 13 日 (13.12.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/223876 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 473/18 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/088987

(22) 国际申请日: 2018 年 5 月 30 日 (30.05.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710415036.X 2017 年 6 月 5 日 (05.06.2017) CN

(71) 申请人: 华东理工大学(EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(72) 发明人: 朱麟勇(ZHU, Linyong); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 杨弋(YANG, Yi); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 张大生(ZHANG, Dasheng); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 刘韧玫(LIU, Renmei); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 鲍丙坤(BAO, Bingkun); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 林秋宁(LIN, Qiuning); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 陈显军(CHEN, Xianjun); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 杨立朋(YANG, Lipeng); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 包春燕

(BAO, Chunyan); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 葛一会(GE, Yihui); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 张晨霞(ZHANG, Chenxia); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 陈政达(CHEN, Zhengda); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 张思铜(ZHANG, Sitong); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 李宁峰(LI, Ningfeng); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 华鑫(HUA, Xin); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(74) 代理人: 上海翼胜专利商标事务所(普通合伙)(SHANGHAI ESSEN PATENT & TRADEMARK OFFICE); 中国上海市普陀区中山北路 1958 号 2718 室, Shanghai 200063 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,

(54) Title: FLUORESCENT PROBE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种荧光探针及其制备方法和用途

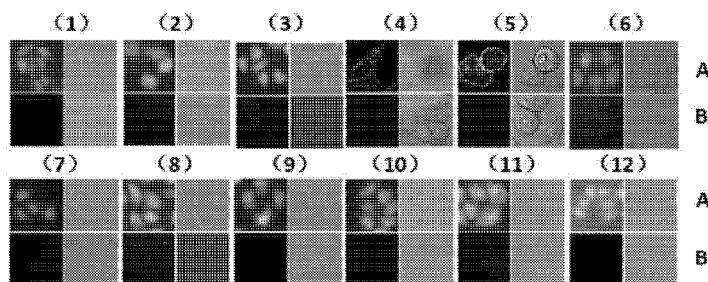


图 1

(57) Abstract: Provided are a fluorescent probe, a preparation method and application thereof. The fluorescent probe is an addition-activation probe and can be used for specific fluorescent protein labeling, and can also be used for protein quantification, detection, dynamics, activity research, cell, tissue and in vivo images.

(57) 摘要: 一种荧光探针及其制备方法和用途, 所述荧光探针为加成激活型探针, 可用于蛋白的特异性荧光标记, 还可用于蛋白的定量、检测、动力学、活性研究以及细胞、组织和活体影像。

NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明：

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种荧光探针及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种荧光探针及其制备方法和用途。

背景技术

荧光特异性标记，是研究蛋白功能并定量的一种重要手段。和其它研究方法相比，荧光标记具有灵敏、原位、即时、可视等不可替代的优势。有机小分子荧光染料的分子结构虽然丰富，但是小分子荧光探针在蛋白特异性标记方面仍存在很多缺陷。无论游离的探针还是已标记的探针都存在同样的荧光发射，也就是说，不管标记上的还是没标记上的探针都在该体系内发射荧光。这种非特征性的荧光发射，显然是当前配体标记技术的严重缺陷。将没有标记上的探针通过洗涤的方法加以去除，是当前解决以上问题的唯一有效方法。显然，在一些需要快速，或者无法洗涤的场合，该技术的应用将受到严重限制。

假若设计一种适用于配体标记技术的荧光激活型蛋白特异标记的方法，它在未标记之前是暗的或发射非常弱的荧光，一旦它标记在蛋白上后，染料的荧光急剧增强。毫无疑问，这类设计的探针将有可能实现与荧光蛋白具有等同的特异性，不仅可以免除游离探针洗涤，大幅降低游离探针的背景干扰，而且势必拓宽此类技术的应用。设计适用于该技术的荧光激活型蛋白特异标记的方法，必须考虑一个合适的荧光失/激活机制。FRET 机制首先应用于这方面的设计，在配体上额外加入荧光淬灭基团，正常情况下小分子荧光被与之相连的基团淬灭；一旦配体与化学标签结合后淬灭基团离去，实现荧光激活 (Z. X. Chen et. al. J. Am. Chem. Soc. 2012, 124, 12692—12699.)。但是，淬灭基团的引入，大大增加了探针的分子体积，使标记速度大大下降，严重限制了探针在细胞、组织中蛋白的实时跟踪与检测，并且，荧光探针与淬灭基团之间必须具有较好的能级匹配，这样使得长波长，例如，红光发射染料的 FRET 设计非常困难。另外，一些荧光对极性敏感的染料也被用来设计激活型探针 (T. K. Liu. et.al. ACS Chem. Biol. 2014, 9, 2359—2365.)，染料处于细胞液等大极性溶剂中，探针没有荧光或者具有较弱荧光，当配体与蛋白结合，探针处于蛋白非极性口袋中，探针发射较强荧光。然而，一方面由于蛋白表面本身就存在一个极性较大的水化层，使探针的荧光增强幅度有限；另一方面，细胞或组织本身是个非常复杂的体系，各个细胞器的极性变化很大，这些都会导致极性敏感的探针在细胞或组织造影中具有很高的背景。

发明内容

本发明人发现，通过将加成激活型荧光染料与配体部分相连，可以实现特异性标记靶蛋白，并实现荧光特异性点亮，探针荧光不受其他亲核试剂的影响，从而获得了一种全新结构的荧光探针，可用于蛋白的特异性标记，标记速度快、适用范围广，能够有效用于靶蛋白的标记、跟踪、定位和定量。

本发明是通过以下技术方案来实施的：

本发明提供一种荧光探针，其特征在于，所述荧光探针包括配体部分A、任选的连接体部分B、荧光染料部分C，所述荧光染料部分C为加成激活型荧光染料基团，包括荧光团D、任选的不饱和结构部分E、双键部分F，所述配体部分A包括能够与靶蛋白特异性识别的基团。

可选地，上述的荧光探针，其具有如式 (I) 所示的结构，



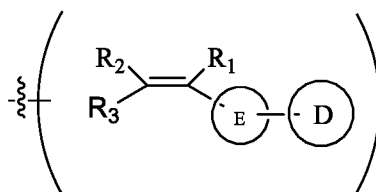
(I)

其中:

配体部分A包括能够与靶蛋白特异性识别的配体基团、药物基团、小分子抑制剂基团或2-100个氨基酸组成的短肽类基团;

连接体部分B为任选存在的基团,选自亚烷基、改性亚烷基、芳基、
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---O---} \\ | \\ \text{R} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---O---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; 其中R选自氢、烷基、改性烷基或芳基。

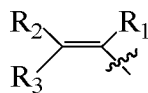
荧光染料部分C为式(I)中的式(I-a)所示结构部分,



(I-a)

其中:

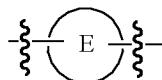
双键部分F为式(I-a)中的式(I-a-1)所示结构部分,



(I-a-1)

R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、卤原子、硝基、氰基、羧基、酮基、酯基、酰胺基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、磺酸基、磺酸酯基、砜基、亚砜基、芳基、杂芳基、烷基或改性烷基; 可选地, R_2 和 R_3 相互连接, 与碳原子一起形成脂环或脂杂环;

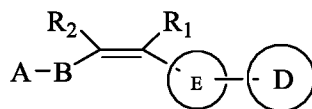
不饱和结构部分E为任选存在的基团, 其为如下式(I-b)所示的结构, 为选自亚乙烯基或共轭亚烯基、亚乙炔基或共轭亚炔基、亚芳基、亚杂芳基中的至少一种, 且其与D环共轭连接, 并且与式(I-a-1)共轭连接, 其中不饱和结构部分E所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、硝基、亲水性基团、烷基和改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选地相互连接构成脂环或脂杂环;



(I-b)

荧光团D选自香豆素类基团、茚类基团、硼二吡咯甲川类(BODIPY)基团、咕吨类基团、花菁类基团、卟啉类基团。

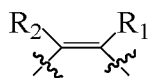
可选地, 上述的荧光探针, 其具有如式(I-I)所示的结构,



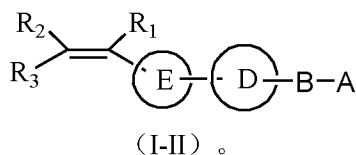
(I-I)

可选地, R_2 与连接体部分B相互连接形成脂环或脂杂环; 可选地, R_2 与配体部分A相互连接形成脂环或脂杂环;

可选地, 式(I-a-1)结构为如下所示:



可选地，上述的荧光探针，其具有如式（I-II）所示的结构，



可选地，上述的荧光探针，其特征在于：

所述靶蛋白为提纯品、未提纯品或存在于细胞、组织或活体的原位状态，所述靶蛋白具有亲核基团；

可选地，所述靶蛋白为二氢叶酸还原酶或其突变体、His-tag（Shohei Uchinomiya. et al. Chem. Commun., 2013, 49, 5022—5024.）或其突变体、激酶或其突变体、组织蛋白酶（Cysteine cathepsins）或其突变体、碳酸酐酶或其突变体、FKBP12或其突变体；

可选地，所述靶蛋白为突变的二氢叶酸还原酶L28C或W22C，或生长因子T790M；

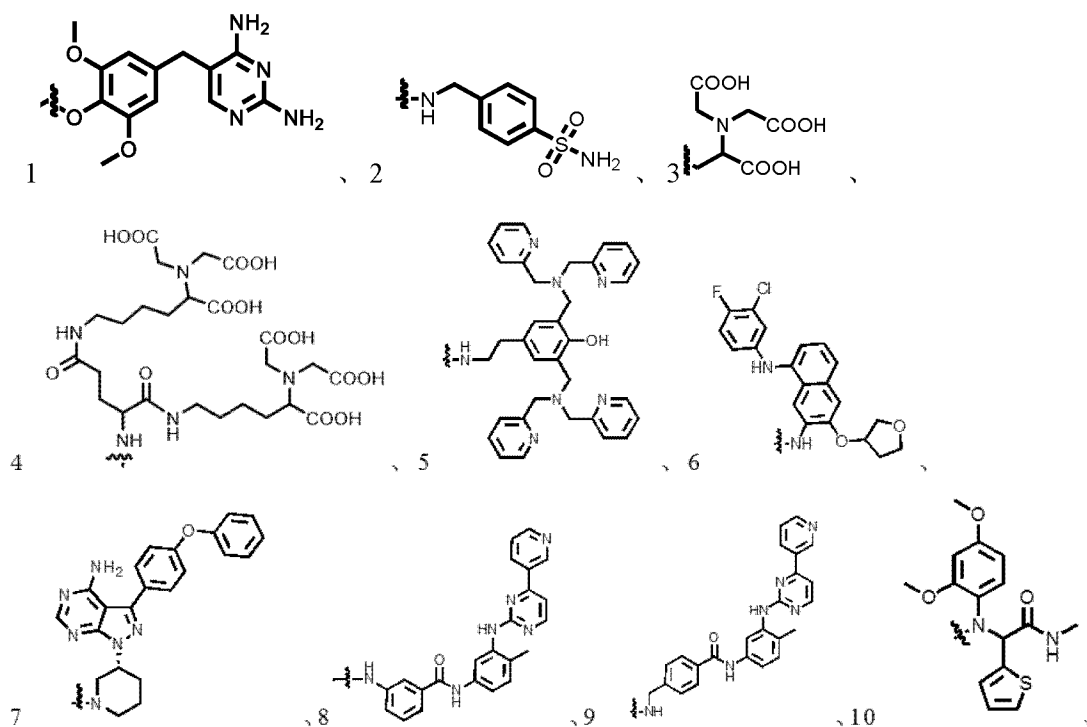
可选地，所述亲核基团选自：巯基、羟基、氨基、咪唑、吡咯；

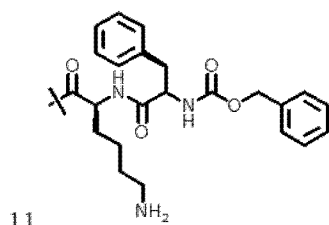
可选地，所述配体部分A选自甲氨基碟呤类基团、镍配体类基团、锌配体类基团、替尼类药物基团、短肽类基团、苯磺酰胺类基团、雷帕霉素类基团；

所述镍配体类基团是指与镍形成配合物的基团，例如下式3、4所示基团；

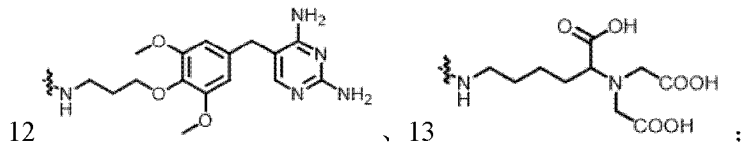
所述锌配体类基团是指与锌形成配合物的基团，例如下式5所示基团；

可选地，所述配体部分A选自下式结构：

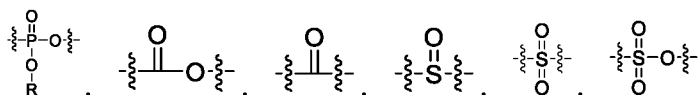




可选地, 所述配体部分A选自下式结构:



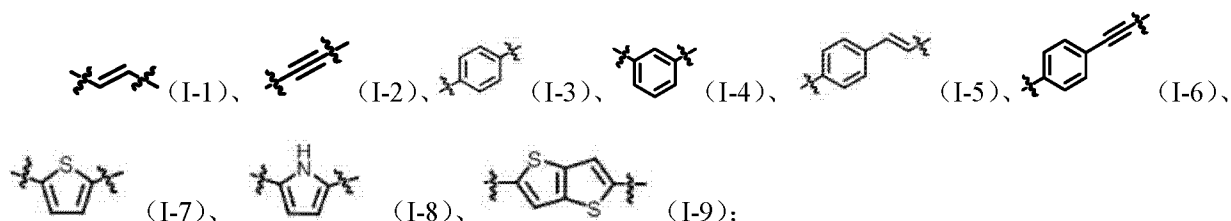
可选地, 所述连接体部分B选自:



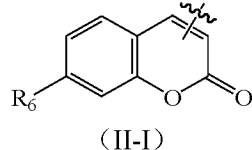
中R选自氢、烷基、改性烷基或芳基;

可选地, 所述连接体部分B不存在;

可选地, 所述不饱和结构部分E选自下式(I-1)~(I-9)中的结构:

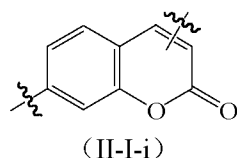


可选地, 所述香豆素类基团的结构如式(II-I)所示:



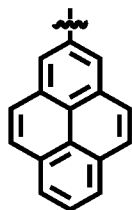
其中, R_6 -为 X_0O -或 $N(X_1)(X_2)$ -, X_0 、 X_1 、 X_2 各自独立地选自氢、烷基和改性烷基, 可选地, X_1 、 X_2 相互连接为饱和或不饱和的脂杂环;

可选地, 所述香豆素类基团中下式(II-I-i)所示的母核结构中, 所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、硝基、亲水性基团、烷基和改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环;



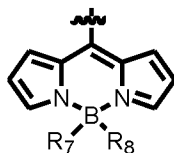
可选地, 式(II-I-i)上的取代基与 X_0 、 X_1 或 X_2 相互连接形成饱和或不饱和脂杂环;

所述茈萘类基团的结构如式(II-II)所示, 其中所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、硝基、亲水性基团、烷基和改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环;



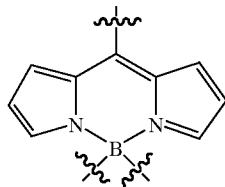
(II-II)

可选地，所述硼二吡咯甲川类基团的结构如式 (II-III) 所示，其中， R_7 、 R_8 各自独立地选自卤原子、烷基、改性烷基；



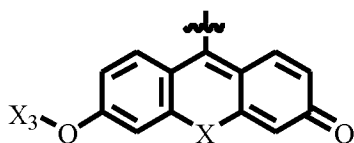
(II-III)

其中，式 (II-III) 所示硼二吡咯甲川类基团中的下式 (II-III-i) 所示母核结构中，所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、烷基和改性烷基的取代基取代，所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；可选地，式 (II-III-i) 上的取代基与 R_7 和/或 R_8 相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；

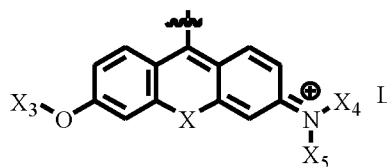


(II-III-i)

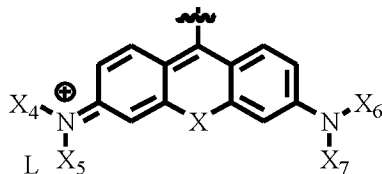
可选地，所述咕吨类基团的结构如式 (II-IV-a)、(II-IV-b)、(II-IV-c) 或 (II-IV-d) 所示，其中： X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 各自独立地选自氢、烷基、改性烷基； X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 任选相互连接为饱和或不饱和的脂杂环；L 为阴离子；X 选自 O、 CR_aR_b 、 SiR_aR_b 、 GeR_aR_b 、 SnR_aR_b 、Se，其中 R_a 、 R_b 各自独立地选自氢、烷基和改性烷基，可选地， R_a 、 R_b 相互连接为脂环或脂杂环；



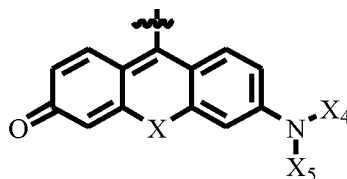
(II-IV-a)



(II-IV-b)



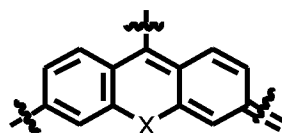
(II-IV-c)



(II-IV-d)

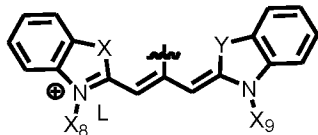
其中，所述咕吨类基团中的下式 (II-IV-i) 所示母核结构中，所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、烷基和改性烷基的取代基取代，所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；可选地，式 (II-IV-i) 上的取代基与 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 相互连接构成饱和或不饱和

的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；

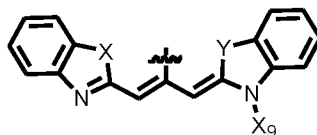


(II-IV-i)

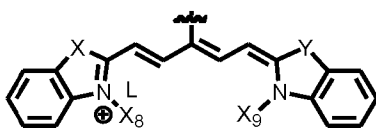
可选地，所述花菁类基团的结构如式 (II-V-a)、(II-V-b)、(II-V-c)、(II-V-d)、(II-V-e) 或 (II-V-f) 所示，其中：X、Y各自独立地选自S、O、CR_cR_d，其中R_c、R_d各自独立地选自氢、烷基、改性烷基；X₈、X₉各自独立地选自氢、烷基、改性烷基；L为阴离子；



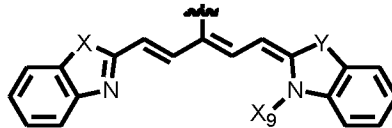
(II-V-a)



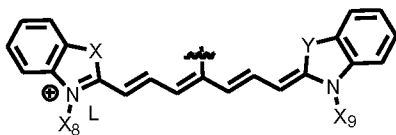
(II-V-b)



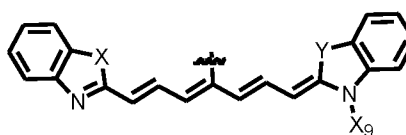
(II-V-c)



(II-V-d)

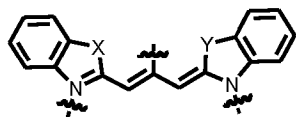


(II-V-e)

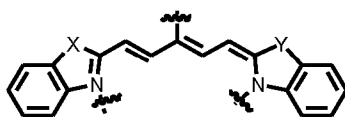


(II-V-f)

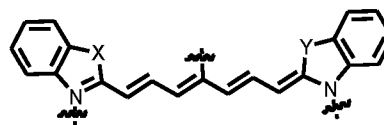
其中，所述花菁类基团中的如下式 (II-V-i)、(II-V-ii) 或 (II-V-iii) 所示的母核结构中，所含的个氢原子任选独立地被选自亲水性基团、烷基、改性烷基的取代基取代，所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；



(II-V-i)

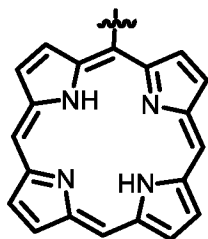


(II-V-ii)

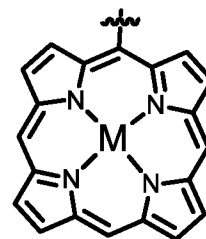


(II-V-iii)

可选地，所述卟啉类基团的结构如式 (II-VI-a) 或 (II-VI-b) 所示，其中所含的各个氢原子任选独立地被选自烷基、改性烷基的取代基取代，所述取代基任选的相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；其中，M为金属离子；



(II-VI-a)



(II-VI-b)。

上述式 (I-a) 中，波浪线连接方式是指与连接体部分B或配体部分A相连位置的氢被连接体部分B或配体部分A替代；

可选地，上述的荧光探针，其特征在于：

所述烷基为具有1~30个碳原子的饱和脂肪族直链或支链的烷基；可选地，为C₁-C₁₀直链或支链烷基；可选地，为C₁-C₇直链或支链烷基；可选地，为C₁-C₅直链或支链烷基；可选地，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、新戊基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3-乙基戊基或2,2,3-三甲基丁基；

所述亚烷基为具有1~30个碳原子的饱和脂肪族直链或支链的亚烷基；可选地，为C₁-C₇直链或支链亚烷基；可选地，为C₁-C₅直链或支链亚烷基；

所述改性烷基为烷基的任意碳原子被选自卤原子、-O-、-OH、-CO-、-NO₂、-CN、-S-、-SO₂-、-(S=O)-、 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{I}}{\text{P}}}\text{—}$ 、芳基（优选苯基）、亚芳基（优选亚苯基）、伯氨基、仲氨基、叔氨基、季铵盐基、饱和或不饱和的单环或双环亚环烷基、桥联脂杂环中的至少一种基团置换所得的基团，所述改性烷基具有1~33个碳原子，可选地，所述改性烷基具有1~30个碳原子，其碳碳单键任选独立地被碳碳双键或碳碳叁键置换；

所述改性亚烷基为亚烷基的任意碳原子被选自卤原子、-O-、-OH、-CO-、-NO₂、-CN、-S-、-SO₂-、-(S=O)-、 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{I}}{\text{P}}}\text{—}$ 、芳基（优选苯基）、亚芳基（优选亚苯基）、伯氨基、仲氨基、叔氨基、季铵盐基、饱和或不饱和的单环或双环亚环烷基、桥联脂杂环中的至少一种基团置换所得的基团，所述改性亚烷基具有1~30个碳原子，其碳碳单键任选独立地被碳碳双键或碳碳叁键置换；

这里所述的碳原子被置换，是指碳原子或碳原子与其上的氢原子一起被相应的基团置换。

所述脂环为饱和或不饱和的3~10元单环或多环脂环；

所述脂杂环为环上含有选自N、O、S或Si中的至少一种杂原子的饱和或不饱和的3~10元单环或多环脂杂环，所述脂杂环上含有S原子时，其任选为-S-、-SO-或-SO₂-；所述脂杂环任选被卤原子、硝基、烷基、芳基、亲水性基团和改性烷基取代；

所述芳基、亚芳基或芳香环为5~10元芳香单环或芳香稠合双环；

所述杂芳基、亚杂芳基或芳香杂环为环上含有选自N、O、S或Si中的至少一种杂原子的5~10元芳香单环或芳香稠合双环；

所述卤原子各自独立地选自F、Cl、Br、I；

所述亲水性基团为羟基、磺酸基、硫酸基、磷酸基、伯氨基、仲氨基或叔氨基，或它们的盐；

所述单环亚环烷基为3~7元亚环烷基；

所述双环亚环烷基为5~7元双环亚环烷基；

所述桥联脂杂环为环上含有选自N、O、或S中的至少一种杂原子的5~20元桥联脂杂环；

所述阴离子选自：Cl⁻、I⁻、Br⁻、SO₄²⁻、ClO₄⁻、PF₆⁻；

所述金属离子选自：Fe³⁺、Fe²⁺、Cu²⁺、Mg²⁺、Co²⁺、Zn²⁺、Ru²⁺、Sn²⁺；

所述酮基为R-(C=O)R'基团；

所述酯基为R(C=O)OR'基团；

所述酰胺基为RCONR'基团；

所述亚磷酸酯基RP(=O)(OH)₂基团；

所述磷酸酯基为ROP(=O)(OH)₂基团；

所述磺酸基为 RSO_3H 基团；

所述磺酸酯基为 $\text{RSO}_2\text{OR}'$ 基团；

所述砜基为 $\text{RSO}_2\text{R}'$ 基团；

所述亚砷基 RSOR' 基团；

所述伯氨基为 RNH_2 基团；

所述仲氨基为 RNHR' 基团；

所述叔氨基为 $\text{RNR}'\text{R}''$ 基团；

所述季铵盐基 $\text{R R}'\text{R}''\text{R}'''\text{N}^+$ 基团；

各个 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 各自独立地为单键、烷基、亚烷基、改性烷基或改性亚烷基，所述改性烷基或改性亚烷基为 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ （优选为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷基或亚烷基的任意一个碳原子被选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-(\text{S}=\text{O})-$ 中一种基团置换所得的基团；

可选地，所述改性烷基或改性亚烷基各自独立地为含有选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、乙二醇单元 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 酰基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 卤代烷基、单糖基团、二糖基团、多糖基团、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-(\text{NH}-\text{CHR}'''\text{CO})_n-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、卤原子、氰基、硝基、邻硝基苯基、苯甲酰甲基、磷酸酯基中至少一种基团的基团，其中， n 为 1~100，优选为 1~50，更优选为 1~30，更优选为 1~15，更优选为 1~7； R''' 为 H 或 α 氨基酸的残基；所述“磷酸酯基”具有如上所述定义；

所述单糖单元为不能再被简单地水解为更小的糖分子的糖类单元；

所述二糖单元为两个单糖失水而成的糖类单元；

所述多糖单元为十个以上单糖失水而成的糖类单元；

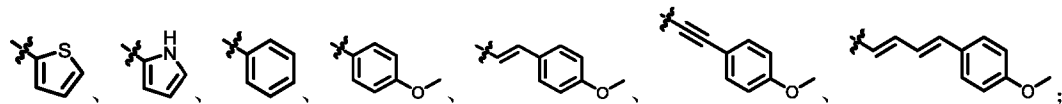
可选地，所述 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基，所述 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基，所述 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 酰基氧基为乙酰氧基、乙基、丙基、异丙基，所述 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 卤代烷基为三氟甲基、氯甲基、溴甲基；

可选地， R_7 、 R_8 各自独立地选自：卤原子、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 烷氧基、能包含水溶性基团的改性烷基；

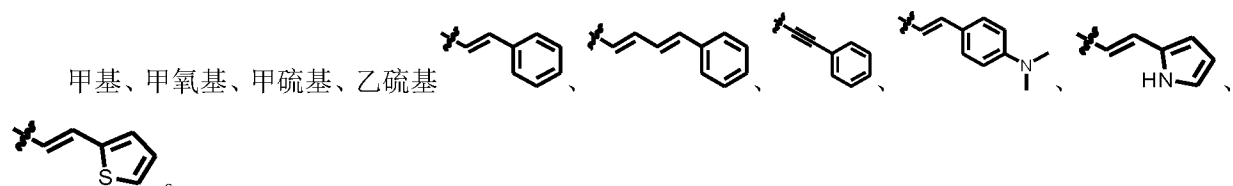
可选地， R_7 、 R_8 为 F，或一起构成 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ，其中， n 为 1~10；

可选地， R_7 、 R_8 为甲氧基、甲氧乙炔基；

可选地，式 (II-III-i) 中所含的各氢原子独立地被下式结构取代：

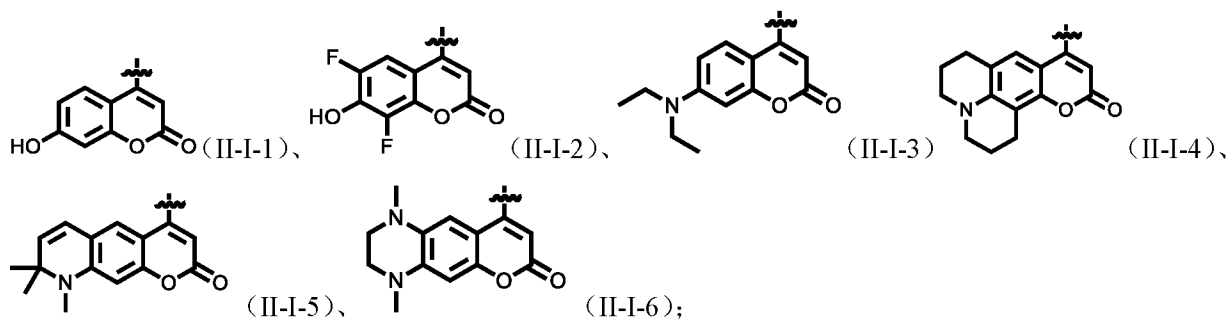


可选地，式 (II-III-i) 中所含的各氢原子独立地被下式结构取代：

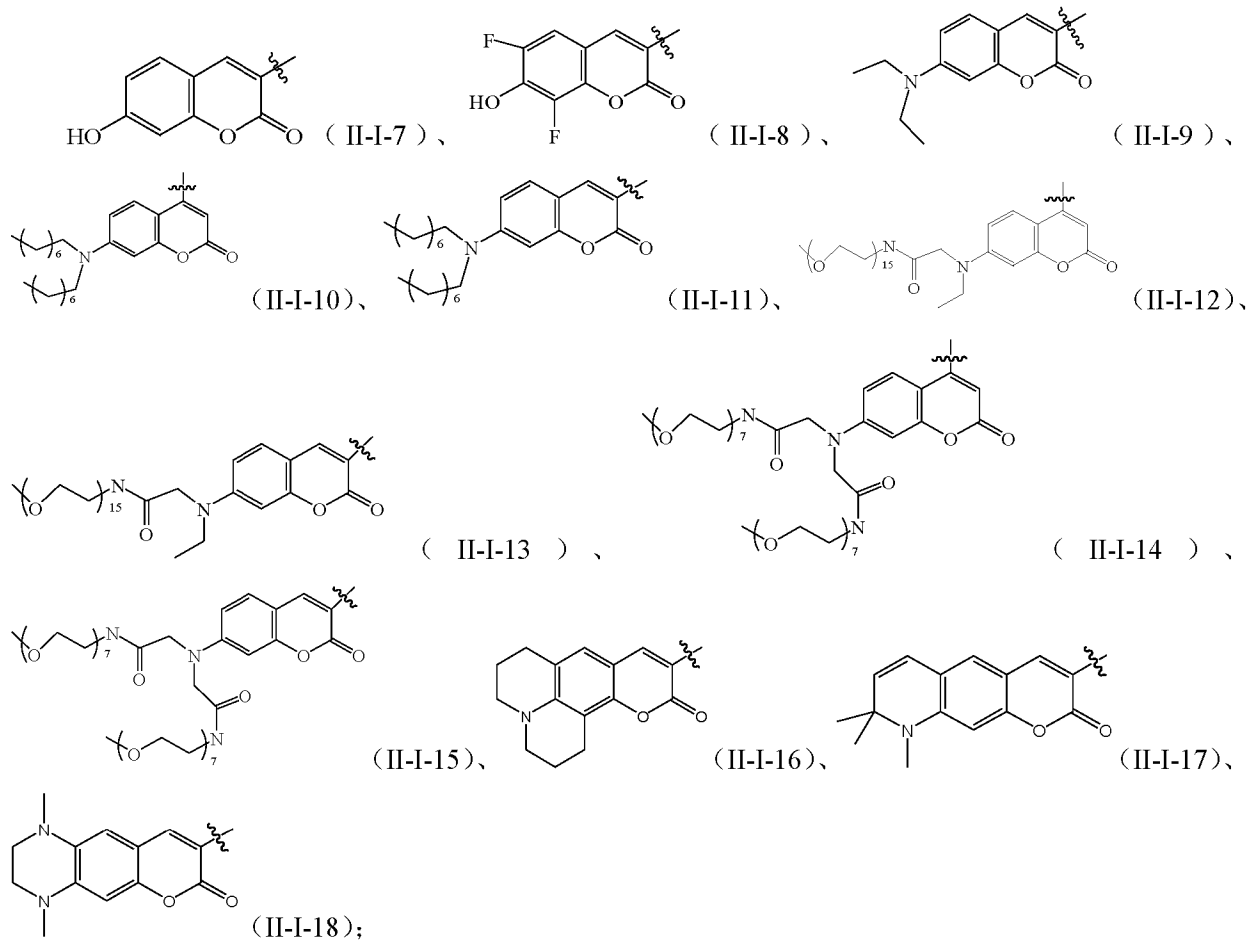


可选地，上述的荧光探针，其特征在于：

所述式 (II-I) 选自下式 (II-I-1) ~ (II-I-6) 中的结构：



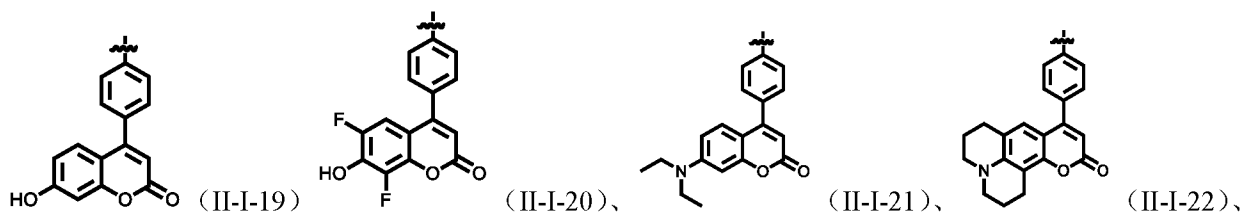
可选地, 所述式 (II-I) 选自下式 (II-I-7) ~ (II-I-18) 中的结构:

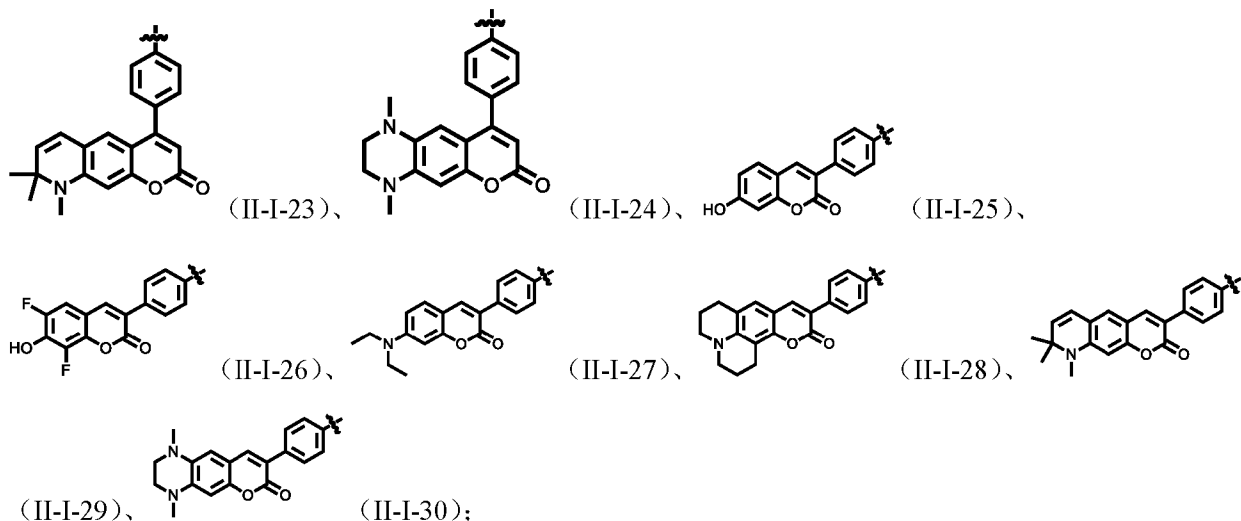


可选地, 式(I)中含下式 (I-c) 结构, 其选自式 (II-I-19) ~ (II-I-30) 中的结构:

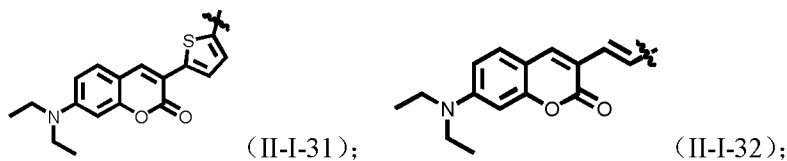


(I-c)

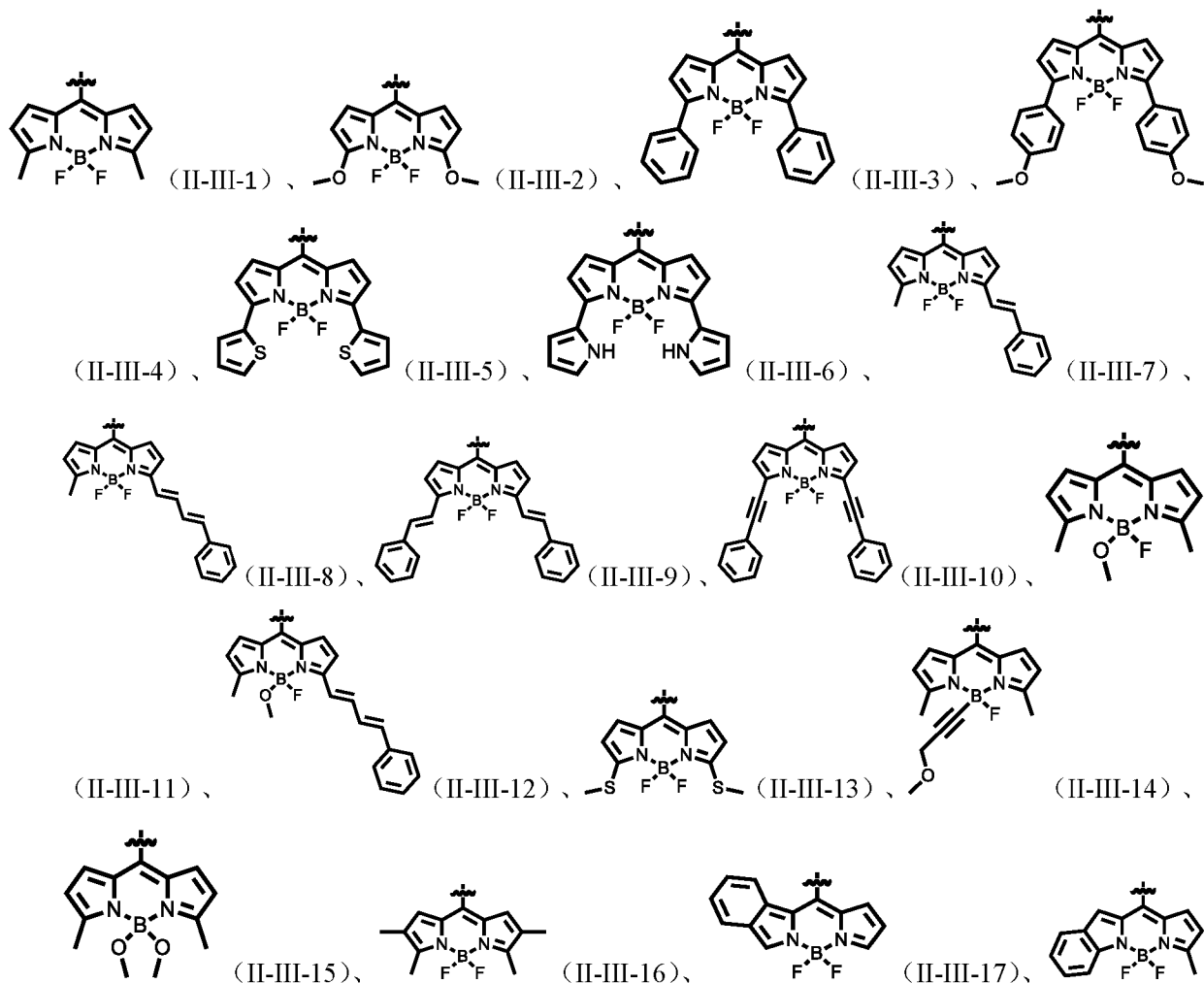


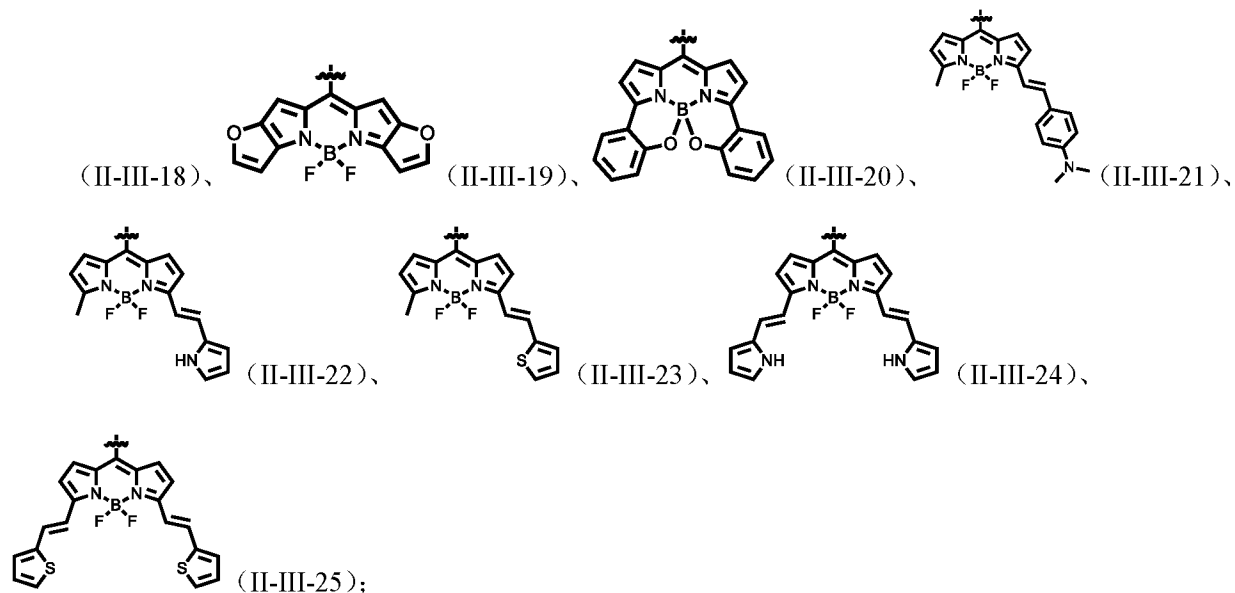


可选地, 所述式 (I-c) 选自式 (II-I-31) ~ (II-I-32) 中的结构:

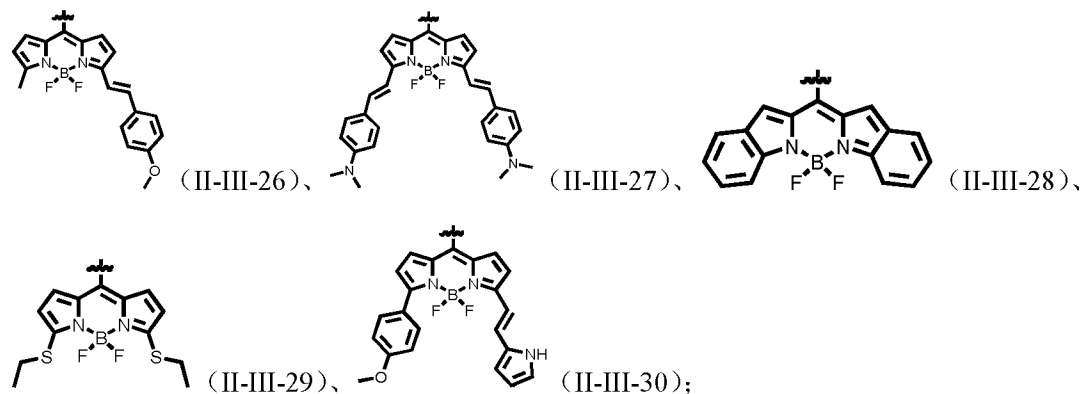


所述式 (II-III) 选自下式 (II-III-1) ~ (II-III-25) 中的结构:

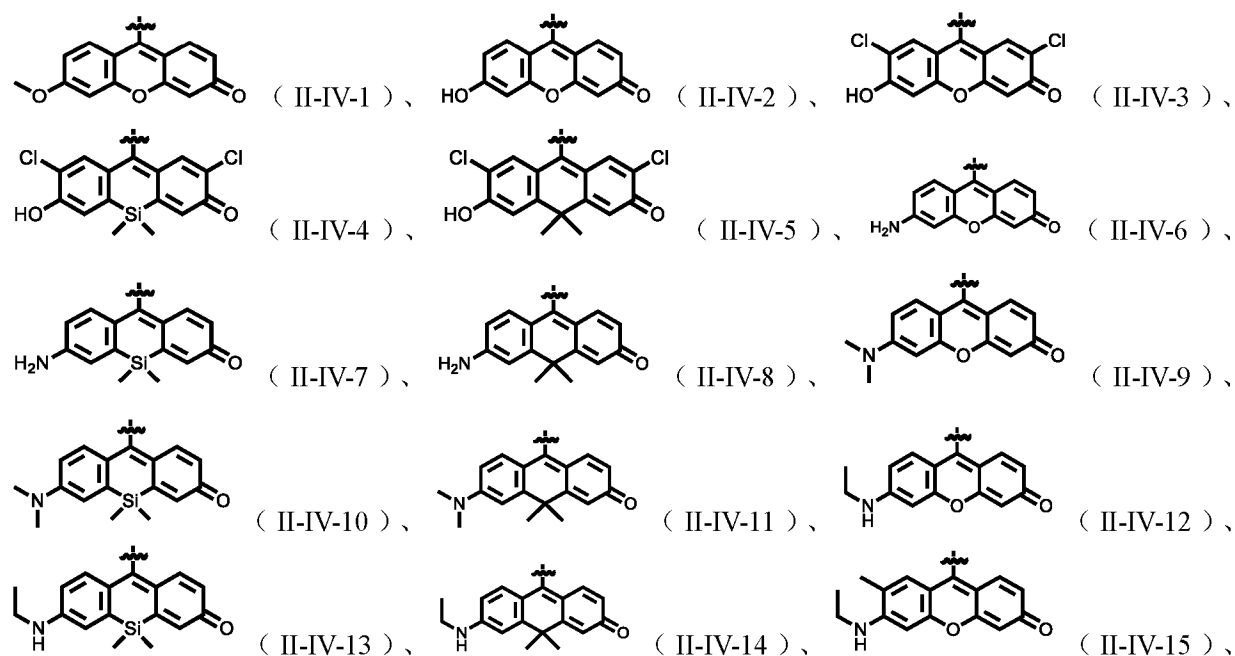


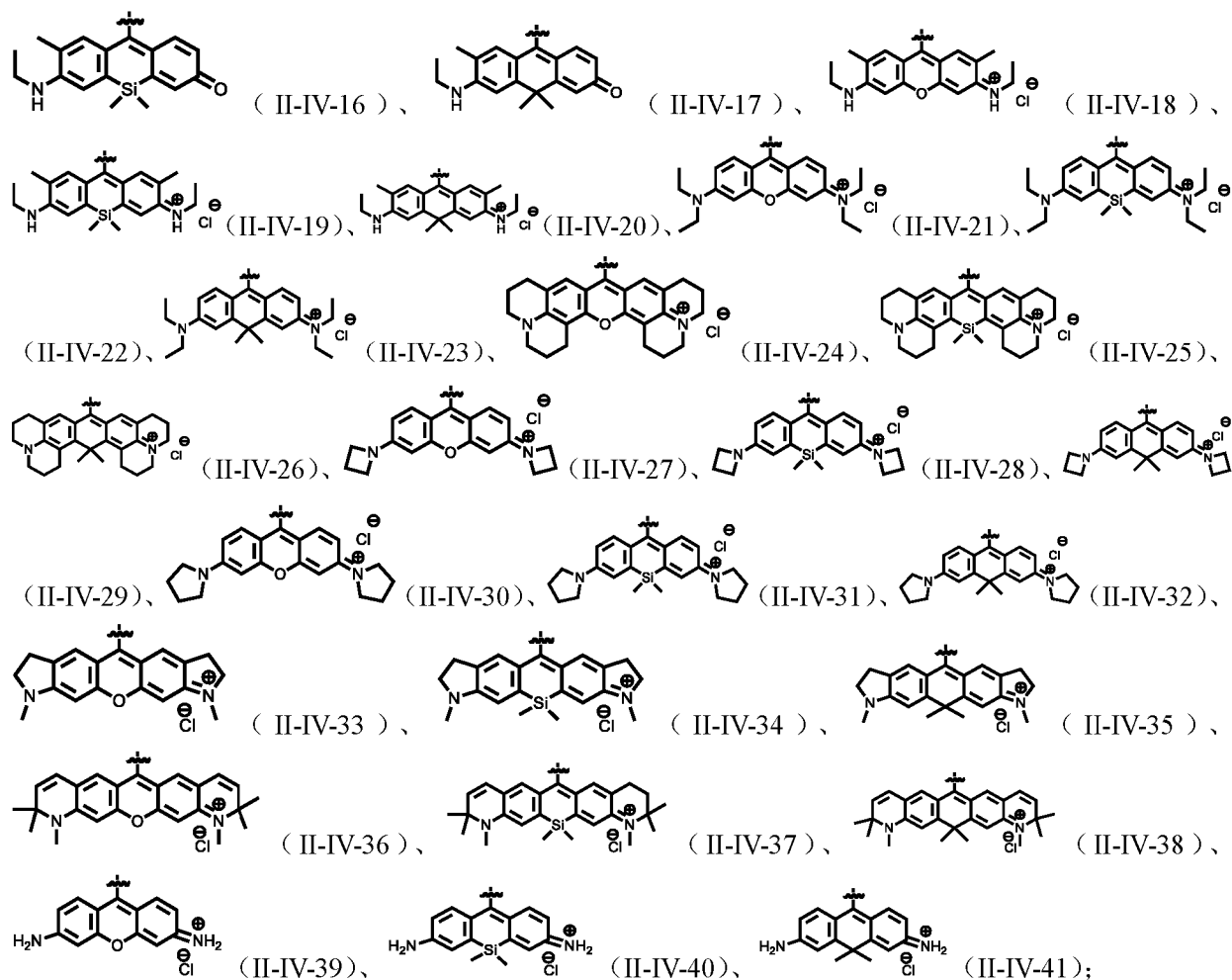


可选地, 所述式 (II-III) 选自下式 (II-III-26) ~ (II-III-30) 中的结构:

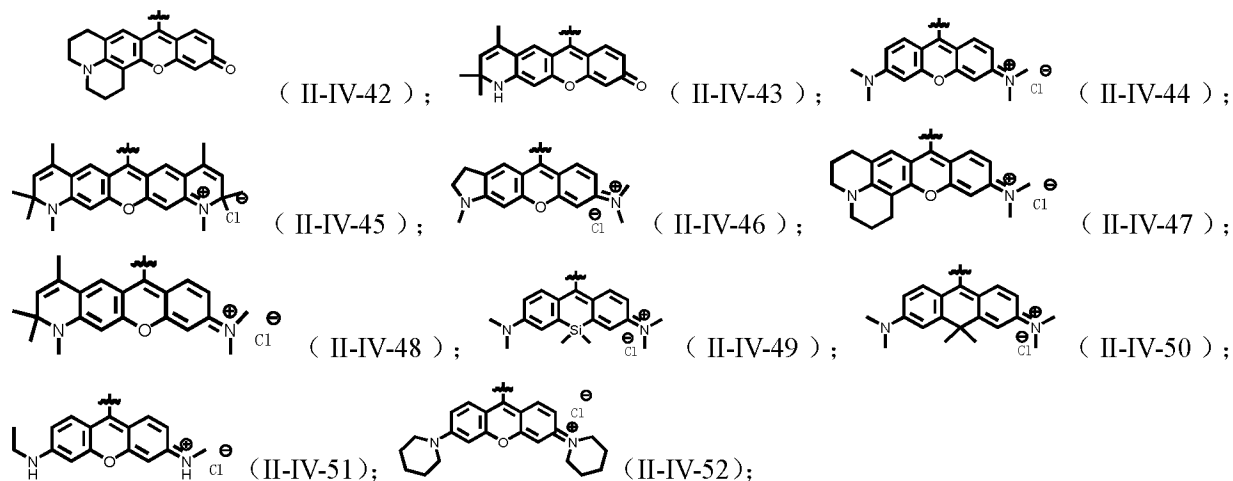


可选地, 所述式 (II-IV-a)、(II-IV-b)、(II-IV-c) 或 (II-IV-d) 选自下式 (II-IV-1) ~ (II-IV-41) 中的结构:

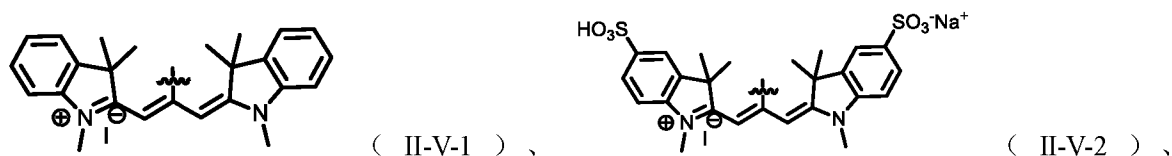


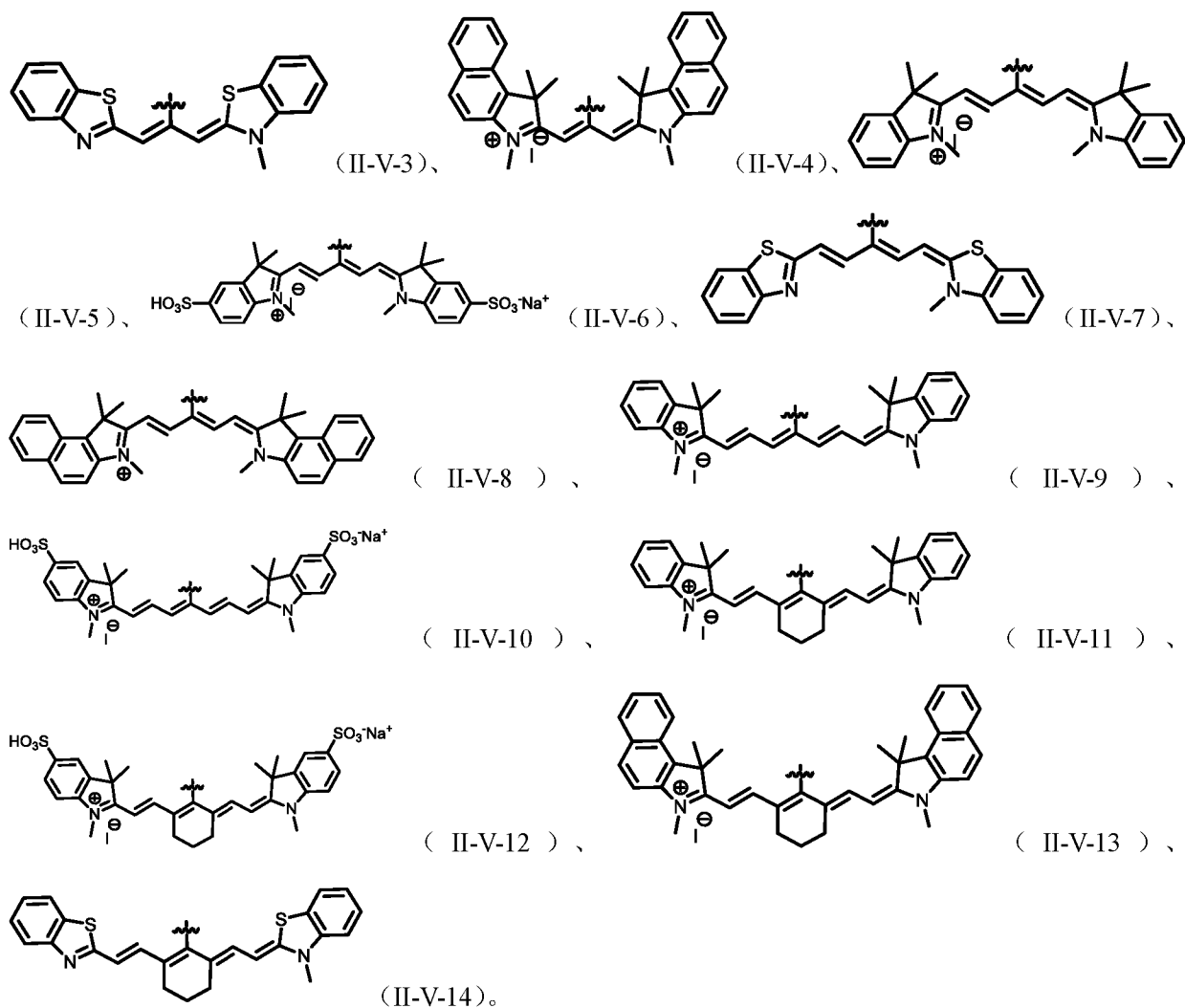


可选地, 所述式 (II-IV-a)、(II-IV-b)、(II-IV-c) 或 (II-IV-d) 选自下式 (II-IV-42) ~ (II-IV-52) 中的结构:

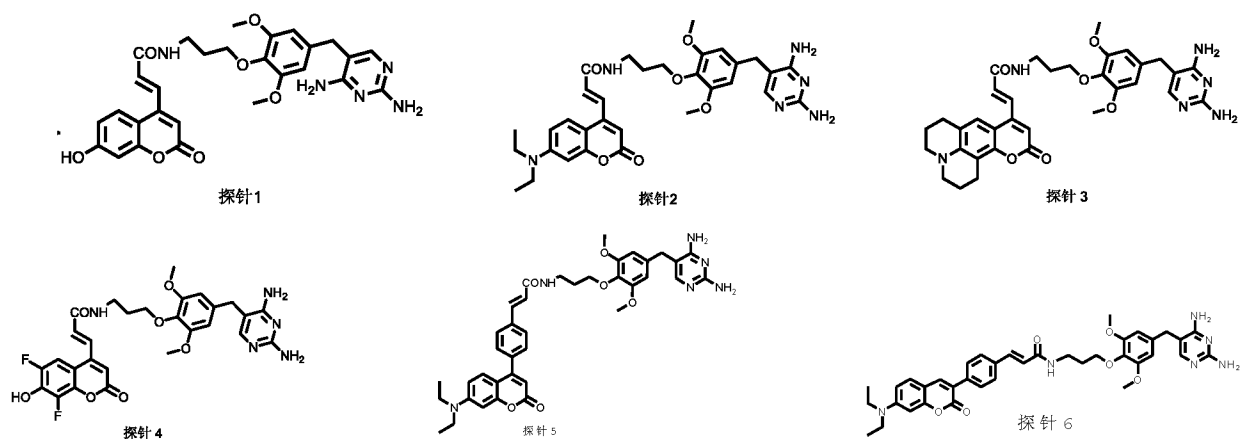


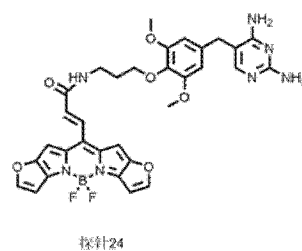
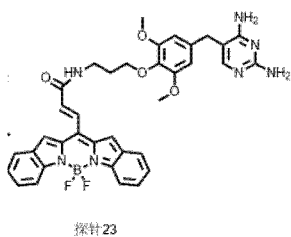
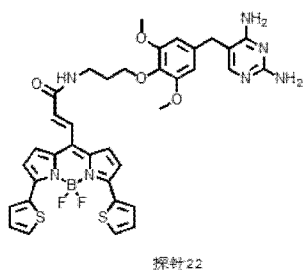
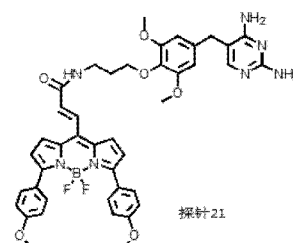
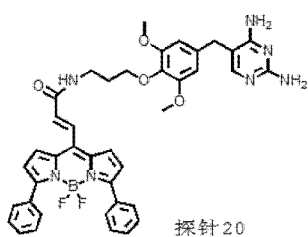
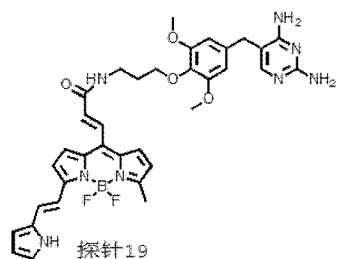
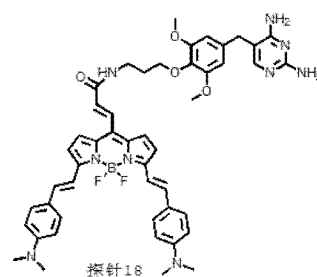
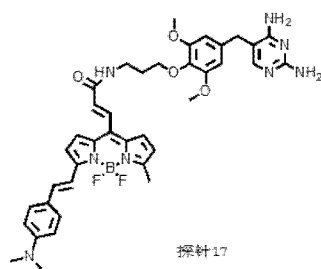
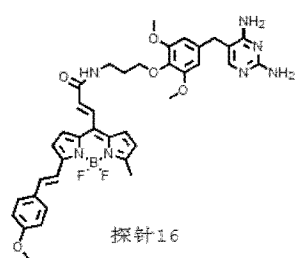
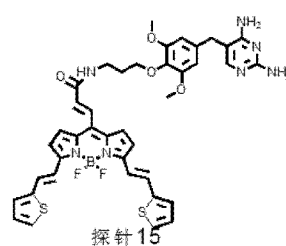
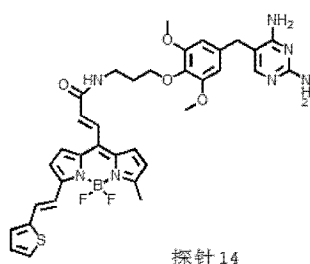
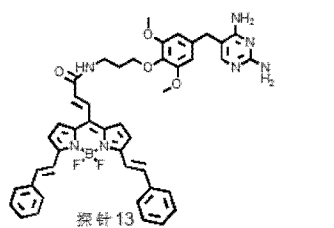
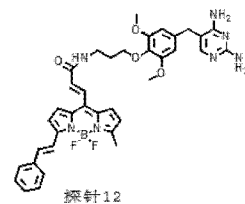
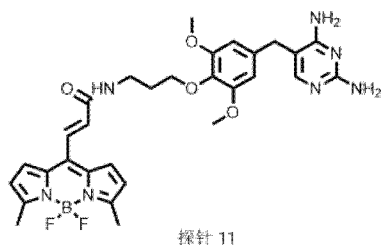
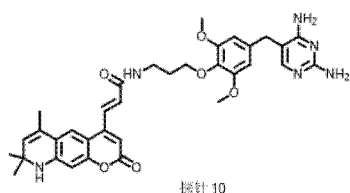
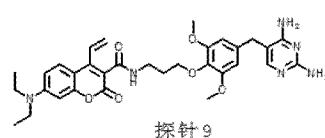
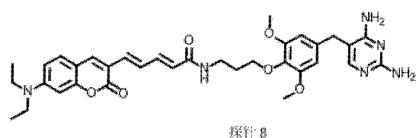
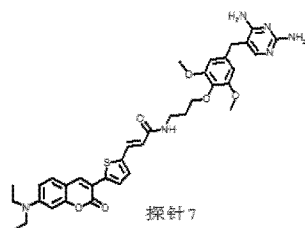
可选地, 所述 (II-V-a)、(II-V-b)、(II-V-c)、(II-V-d)、(II-V-e) 或 (II-V-f) 选自下式 (II-V-1) ~ (II-V-14) 中的结构:

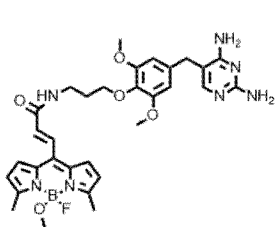




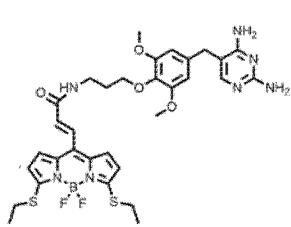
可选地，上述的荧光探针，其特征在于，所述荧光探针选自下式结构：



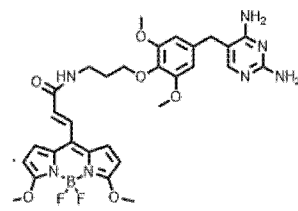




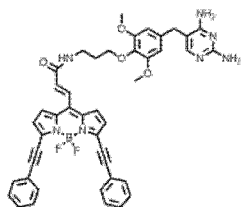
探针 25



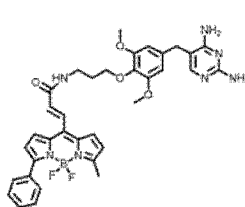
探针 26



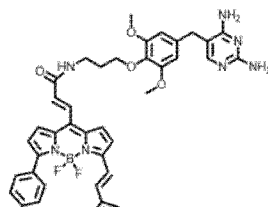
探针 27



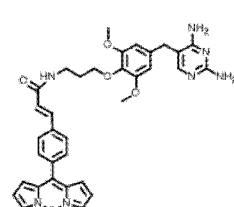
探针 28



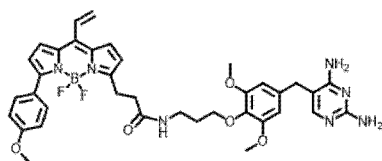
探针 29



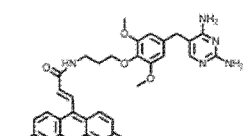
探针 30



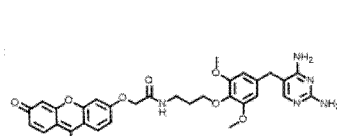
探针 31



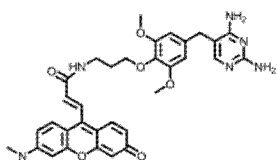
探针 32



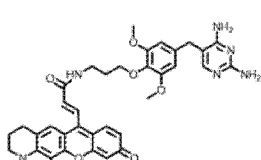
探针 33



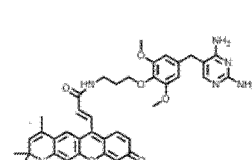
探针 34



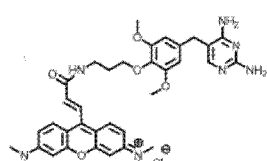
探针 35



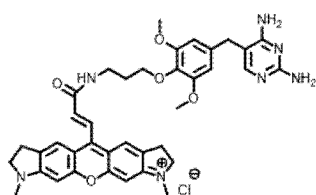
探针 36



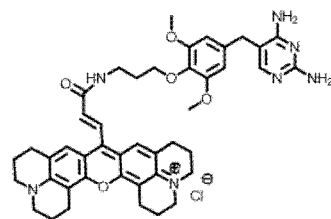
探针 37



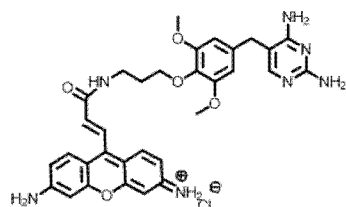
探针 38



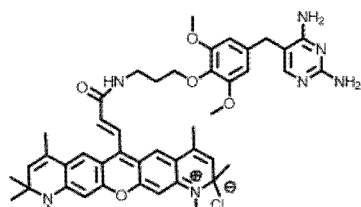
探针 39



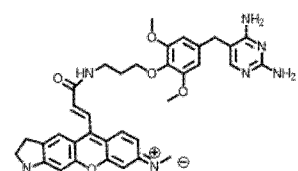
探针 40



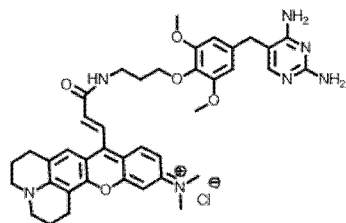
探针 41



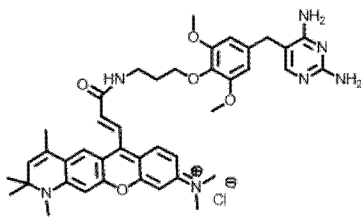
探针 42



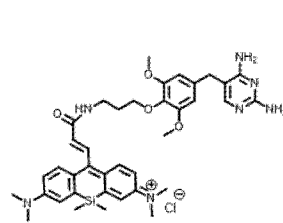
探针 43



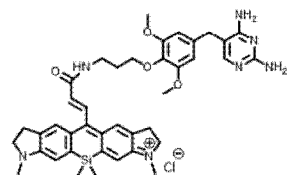
探针 44



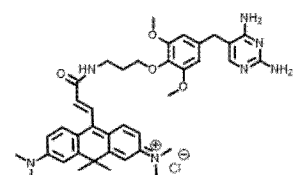
探针 45



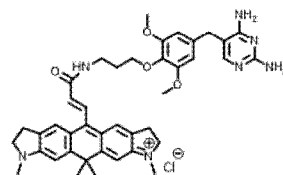
探针 46



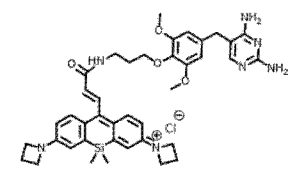
探针 47



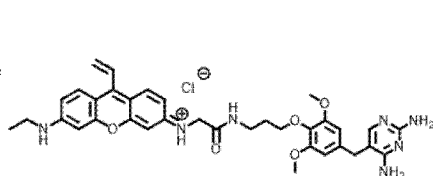
探针 48



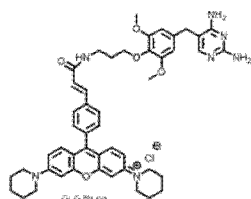
探针 49



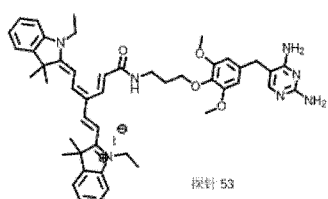
探针 50



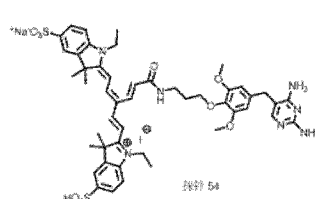
探针 51



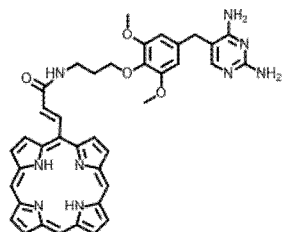
化合物 52



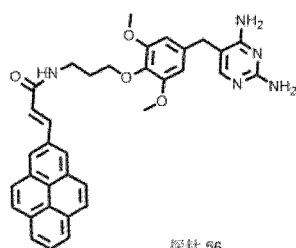
探针 53



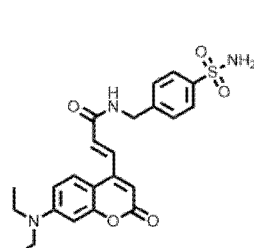
探针 54



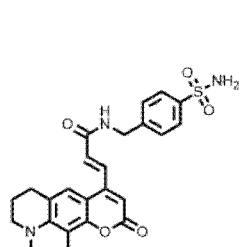
探针 55



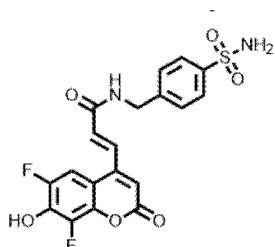
探针 56



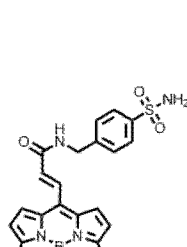
探针 57



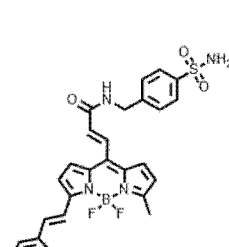
探针 58



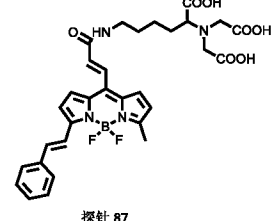
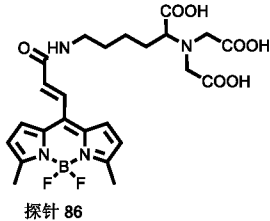
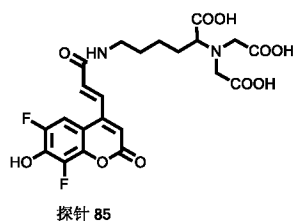
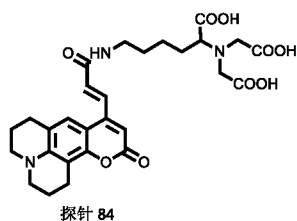
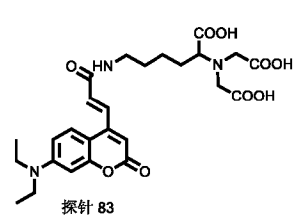
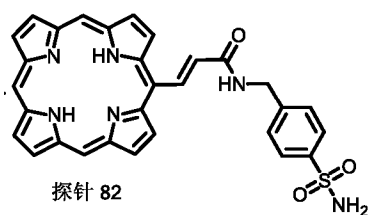
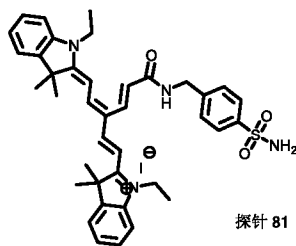
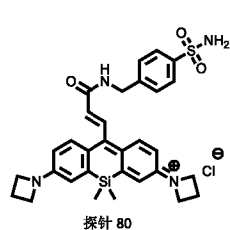
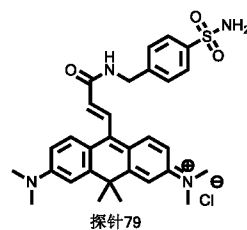
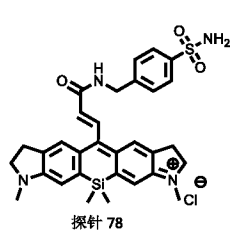
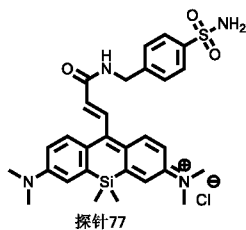
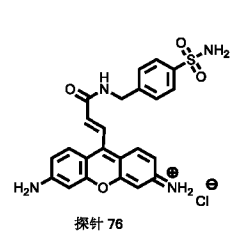
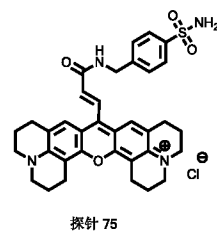
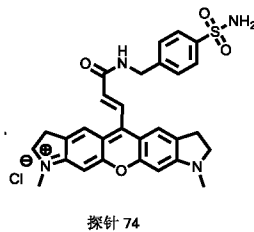
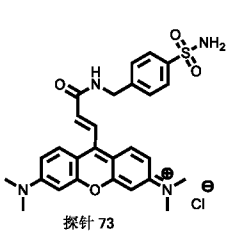
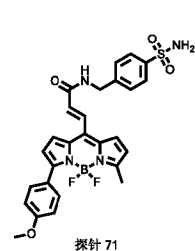
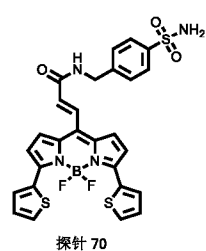
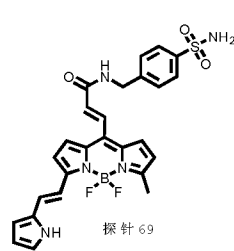
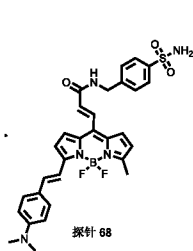
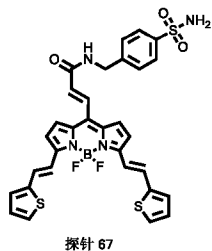
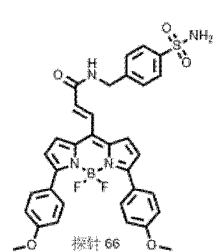
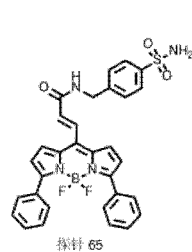
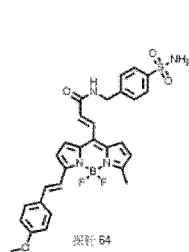
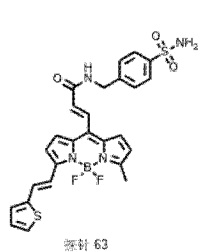
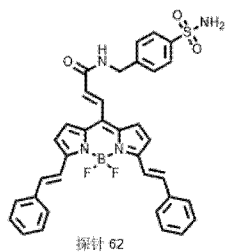
探针 59

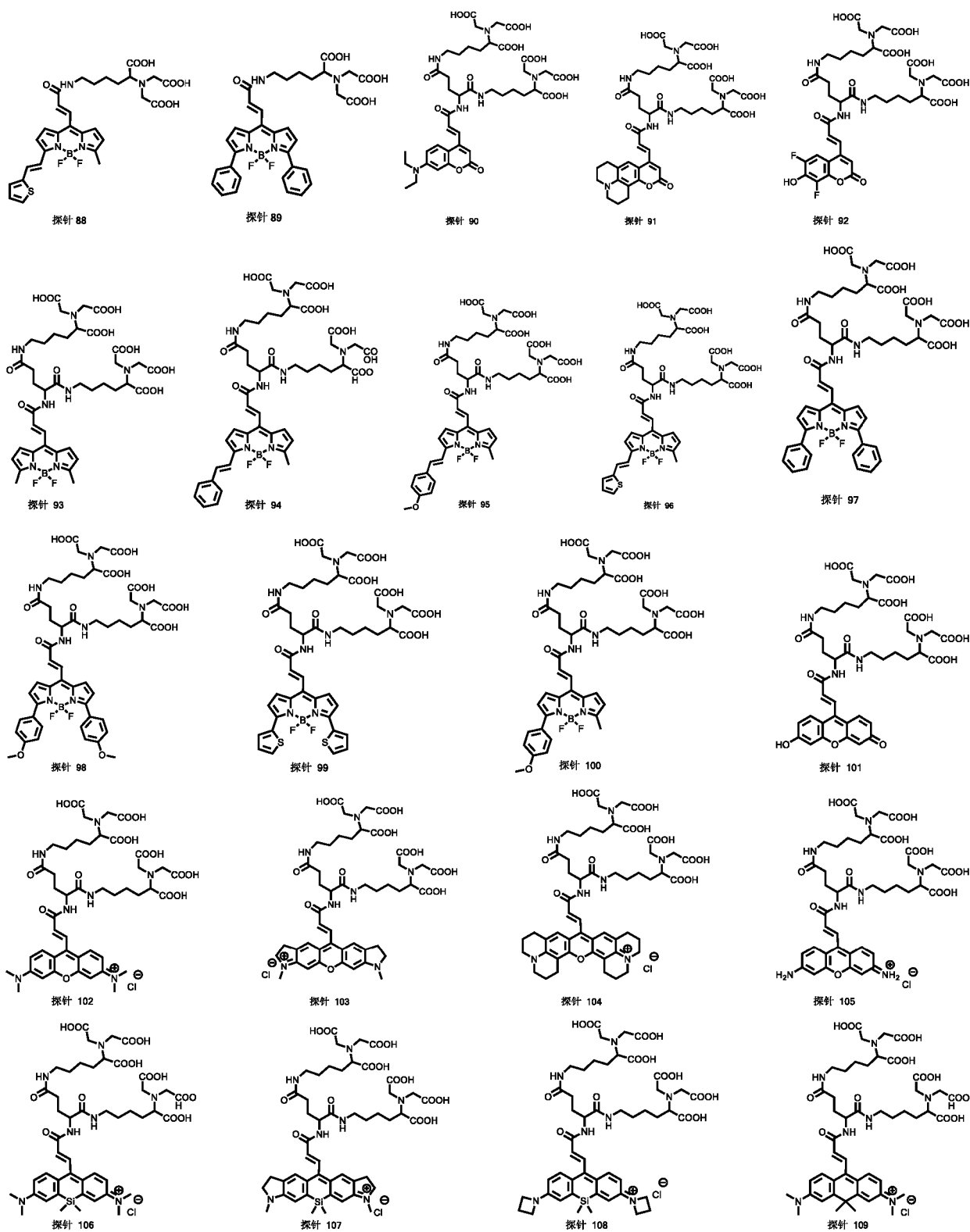


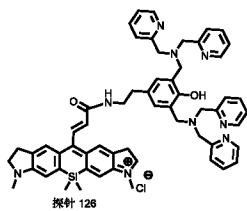
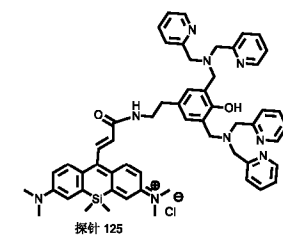
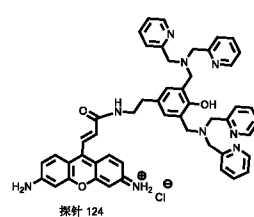
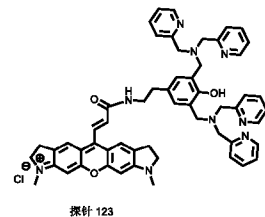
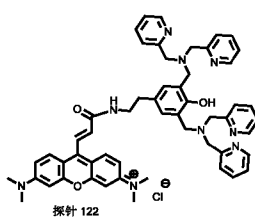
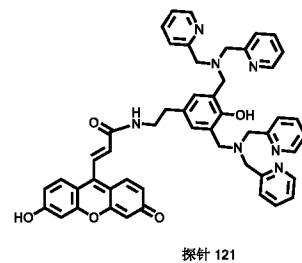
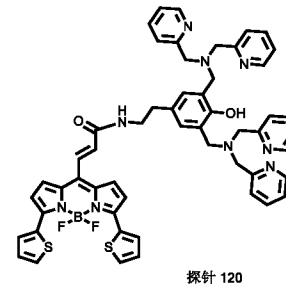
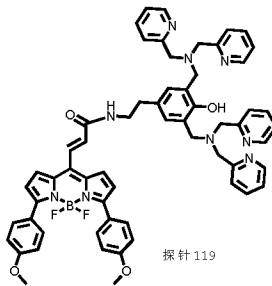
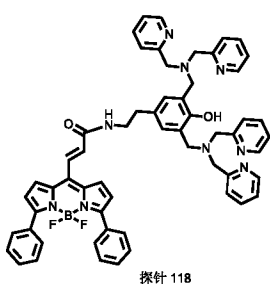
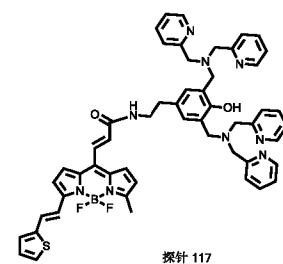
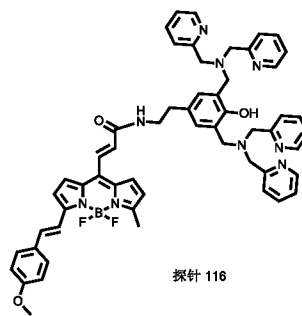
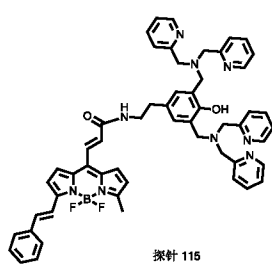
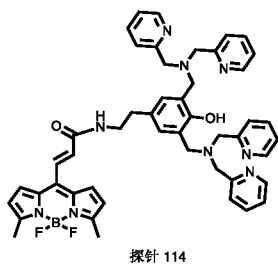
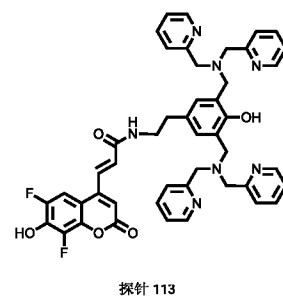
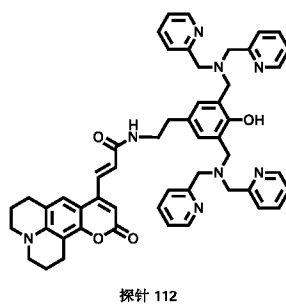
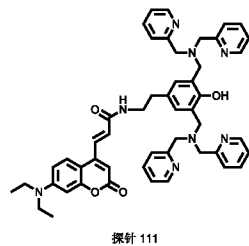
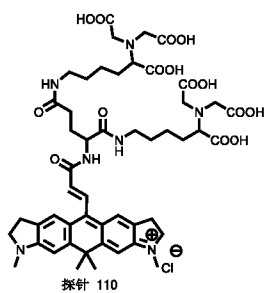
探针 60

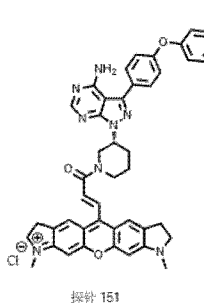
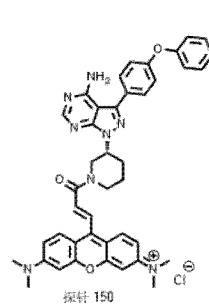
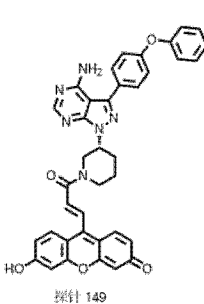
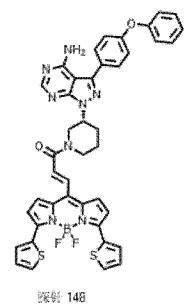
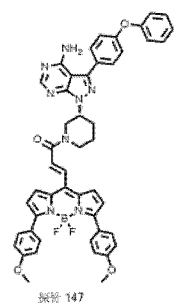
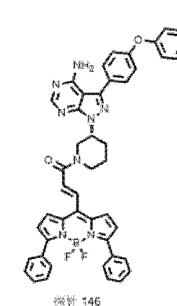
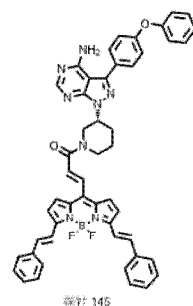
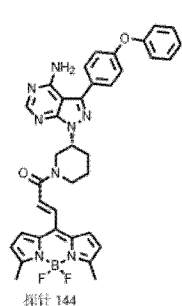
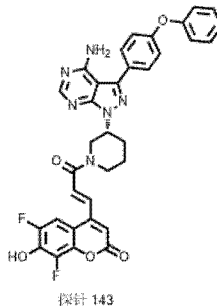
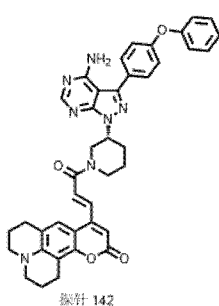
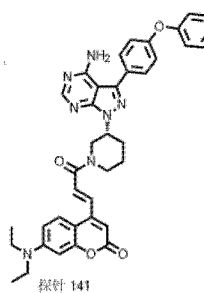
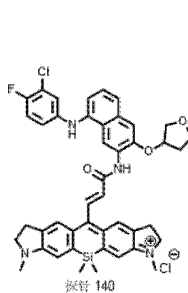
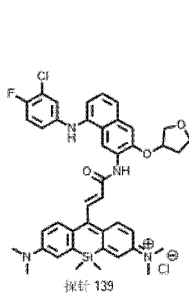
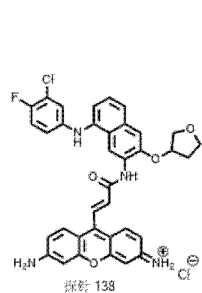
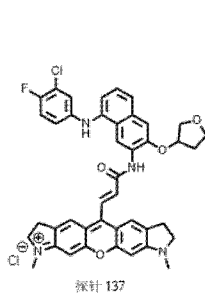
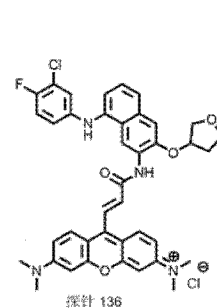
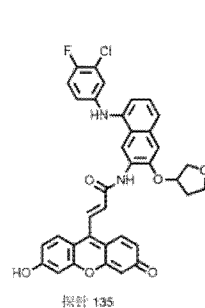
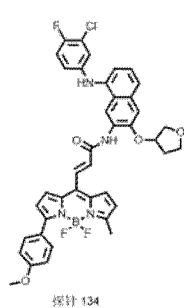
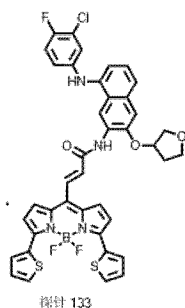
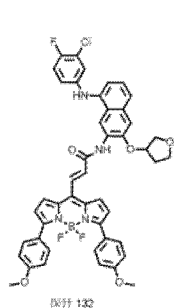
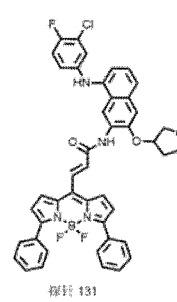
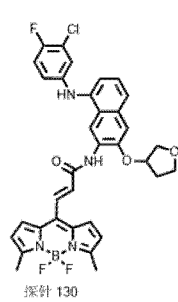
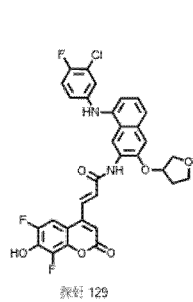
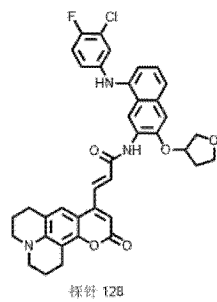
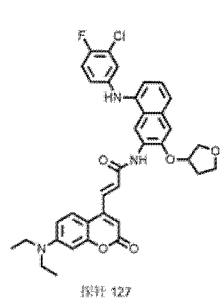


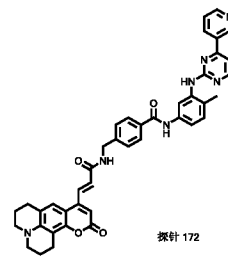
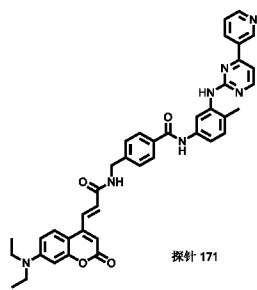
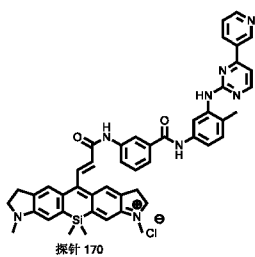
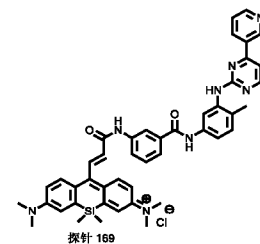
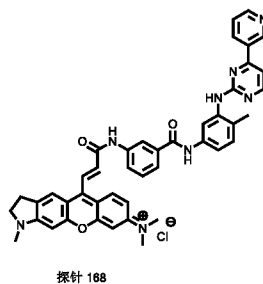
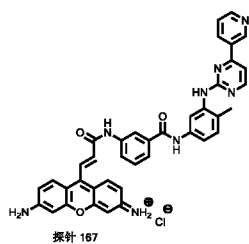
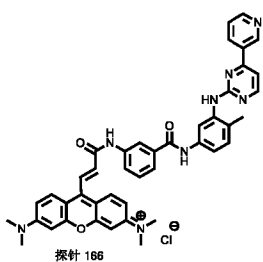
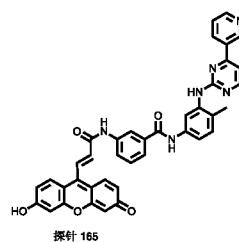
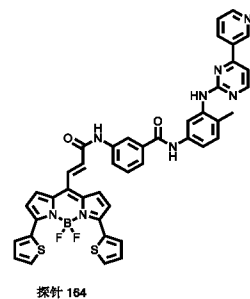
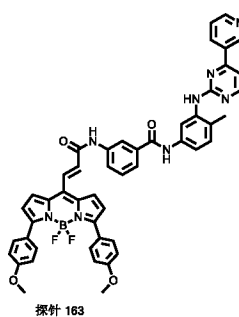
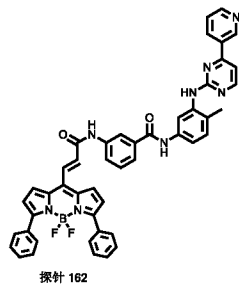
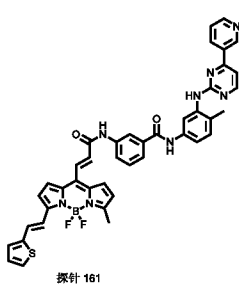
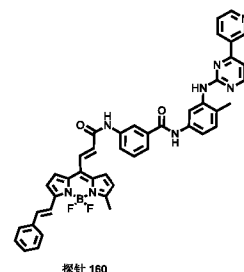
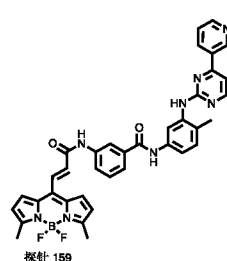
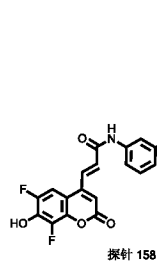
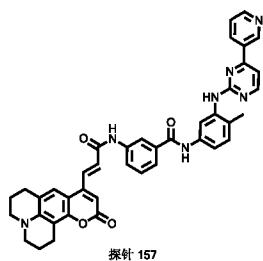
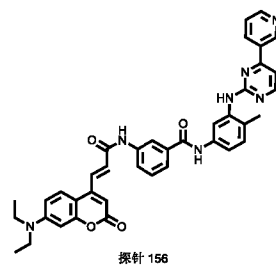
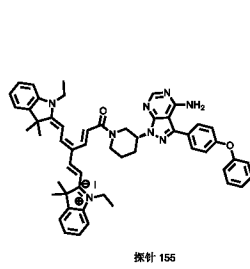
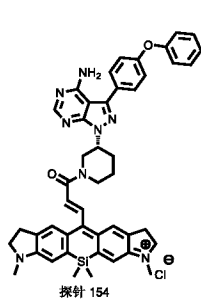
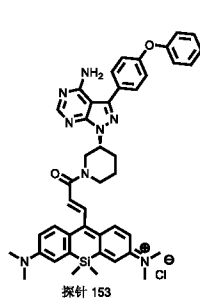
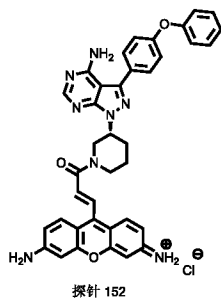
探针 61

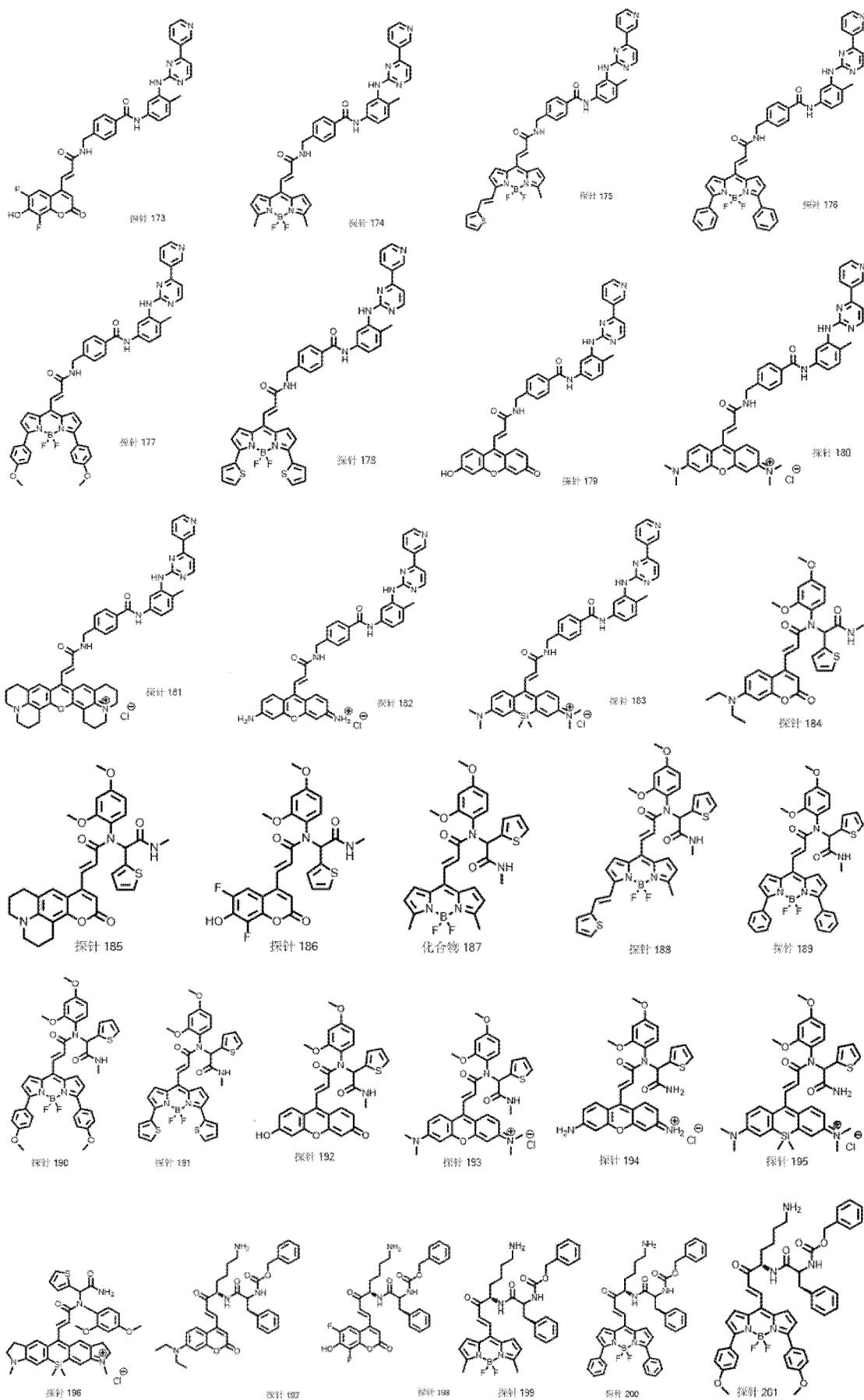


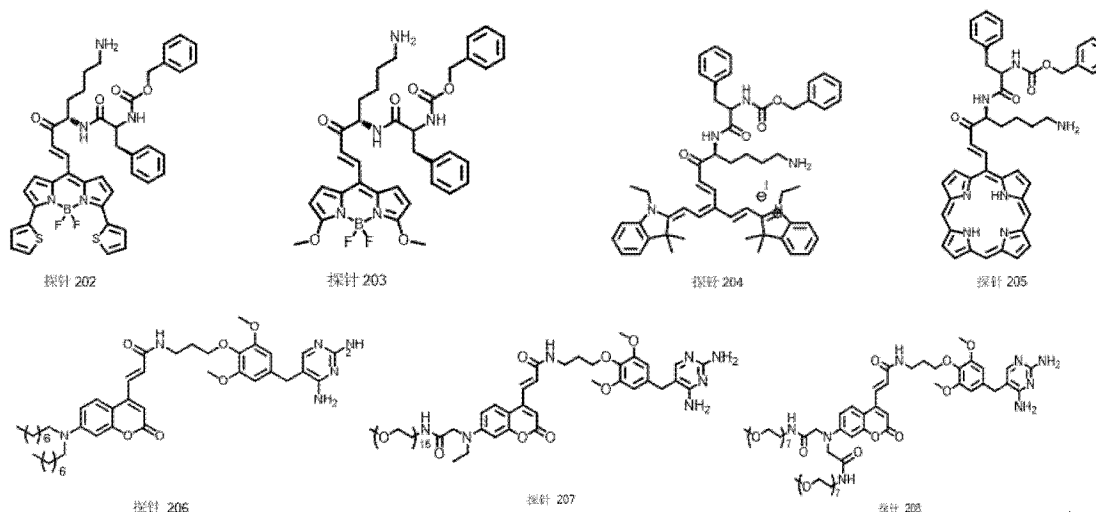




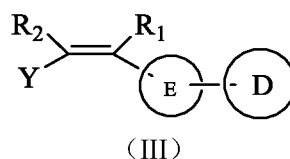








本发明还提供制备上述的荧光探针的方法，其特征在于，包括式（III）所示荧光染料与配体以及任选的连接体发生反应的步骤：



其中，Y 反应后能够与连接体基团或配体键合；可选地，Y 选自羧酸基、酰氯基、活性酯、磺酸基、磺酰氯、异氰酸酯、异硫氰酸酯、膦酸基。

本发明还提供一种荧光激活型蛋白特异性标记方法，其特征在于，包括以下步骤：将上述的荧光探针与靶蛋白接触，所述荧光探针的配体部分与靶蛋白发生标记反应，将荧光探针标记到靶蛋白上；可选地，所述将荧光探针标记到靶蛋白上为共价标记；

可选地，所述标记反应的反应介质选自纯蛋白溶液、细胞裂解液或靶蛋白所处的原位介质；可选地，所述原位介质为细胞内介质、细胞器内介质、活体组织介质、血液或体液。

本发明还提供上述的荧光探针在蛋白荧光标记，蛋白的定量、检测、动力学、活性研究，以及细胞、组织、活体影像中的用途。可选地，所述蛋白包括eDHFR-I50C、eDHFR-N18C、eDHFR-N23C、eDHFR-L28C、6his-cys、cys-6his-、6his-aa-cys-、cys-1aa-6his-、6his-2aa-cys-、cys-2aa-6his-、6his-3aa-cys-、cys-3aa-6his-、6his-4aa-cys-、cys-4aa-6his-、6his-5aa-cys-。

本发明还提供一种探针试剂盒，其特征在于，包括上述的荧光探针。

可选地，所述探针试剂盒还包含生物相容性介质；可选地，所述生物相容性介质选自二甲基亚砜、缓冲剂、生理盐水中的至少一种；可选地，所述缓冲剂包括磷酸盐缓冲液。

本发明所述靶蛋白可通过现有基因工程技术制备而来，也可为来自天然蛋白。

本发明所述的具有加成激活型荧光染料是指具有荧光的荧光团与乙烯或其衍生物连接构成染料后荧光被淬灭，当乙烯或其衍生物的乙烯双键被加成后，荧光强度增强。可选地，所述的具有加成激活型荧光染料为：在 25℃ 下，同等浓度和激发波长的条件下，染料最大荧光发射强度在加成后与加成前的荧光强度之比大于 2，优选大于 5，更优选大于 10 的有机染料分子。所述加成激活型染料的浓度的范围在 $1 \times 10^{-7} \text{ M} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 。

根据具体情况，本领域工作人员可根据需要选择对应的蛋白与配体、

本领域技术人员可利用具有相应配置的仪器设备对靶蛋白进行跟踪监测，根据需要，所用的仪器设备可包括能测试或显示荧光的设备与设施，如荧光光谱仪、荧光显微镜、共聚焦显微镜、酶标仪、

流式细胞仪和活体成像仪等设备。

根据需要，操作者可以选择不同种类或发射/激发波长的染料。

根据发明一方面的实施方式，荧光探针荧光发射波长范围广。

根据本发明另一方面的实施方式，荧光探针可用于靶蛋白的特异性标记，荧光探针结合靶蛋白后荧光可以被激活，具有良好的荧光分子开关性质，而且荧光激活倍数高，荧光激活亮度高。

根据本发明另一方面的实施方式，荧光探针可以实现特异性标记细胞内靶蛋白，并且实现荧光特异性点亮，同时，探针荧光不受细胞内环境如细胞内其他亲核试剂的影响。

根据本发明另一方面的实施方式，荧光探针与靶蛋白的结合为共价结合。

根据本发明另一方面的实施方式，荧光探针的荧光强度和靶蛋白浓度具有很好的线性关系，可用于目的蛋白的定量检测，可以测定活性蛋白的含量。

根据本发明另一方面的实施方式，荧光探针可作为细胞亚细胞器标记的有力工具，例如对细胞核、线粒体、高尔基体、内质网、细胞骨架、细胞内膜、溶酶体等的标记。

根据本发明另一方面的实施方式，荧光探针的荧光不受动物内环境的影响，可以应用于活体动物体内靶蛋白的特异性标记。

根据本发明的另一方面，荧光探针可以快速标记到天然蛋白上，可以用于肿瘤的快速检测，指导手术中的肿瘤切除。

根据本发明的另一方面，荧光探针可以对组织、活体等不适宜清洗的样本进行快速造影成像。

根据本发明的另一方面，荧光探针为标记靶蛋白时几乎不产生检测信号，不干扰对样本的检测，可以实现复杂样本的快速定量检测，还可以跟踪标记反应过程的动力学过程。

附图说明

图 1 为不同探针标记细胞荧光图谱，其中，(1)~(12)分别为探针 2、探针 11、探针 58、探针 85、探针 93、探针 115、探针 135、探针 142、探针 159、探针 176、探针 189、探针 200 的细胞标记结果图，左边为暗场荧光图，右边为明场图。A 组是过表达相应蛋白标签的 Hela 细胞，B 组是 Hela-WT 细胞（Hela 原始细胞，未表达相应靶蛋白）；

图 2 为不同探针与相应蛋白标签反应后的 SDS-PAGE 图，其中 (1)~(12) 分别为探针 2、探针 11、探针 58、探针 85、探针 93、探针 115、探针 135、探针 142、探针 159、探针 176、探针 189、探针 200 与相应结合后的 SDS-PAGE 图；左边为考马斯亮蓝染色图，右边为荧光成像图。

图 3~图 11 分别为探针 2、探针 4、探针 53、探针 55、探针 84、探针 90、探针 115、探针 129、探针 141 的荧光强度对相应蛋白标签浓度做的标准曲线；

图 12 为探针 197 的荧光强度与探针浓度的探针标准曲线；

图 13 为不同探针标记不同的细胞器的荧光图谱，其中，A 组~C 组分别为探针 2、探针 11、探针 48，(1)~(7) 分别为细胞核、溶酶体、线粒体、高尔基体、细胞骨架、内质网和细胞内膜；

图 14 为探针 143 用于细胞内源性蛋白的标记实验结果荧光图谱，其中，A 为空白组，B 为过表达 BTK 蛋白（内源性蛋白）组；

图 15 为探针 27 用于活体小鼠的标记的实验结果荧光图谱，其中 A 为空白组肝脏，B 为样品组肝脏，C 为对照组肝脏；

图 16 为探针 2 用于活体斑马鱼的标记的实验结果荧光图谱，其中 16(1) 组为探针荧光通道，16(2) 组为 mKate 荧光通道，16A 为注射探针组，16B 为未注射探针组；

图 17 为探针 140 用于活体小鼠的内源性蛋白的标记的实验结果荧光图谱，图 17A 为注射探针前成

像结果, 图 17B 为注射探针 3 小时后成像结果;

图 18 为反映探针 2 与 eDHFR 不同突变体的反应动力学的荧光强度随时间的变化曲线, 其中 I50C、N18C、N23C、L28C 为 eDHFR 的突变体, WT 为不含巯基的野生型 eDHFR, buffer 为探针 2 的磷酸盐缓冲溶液;

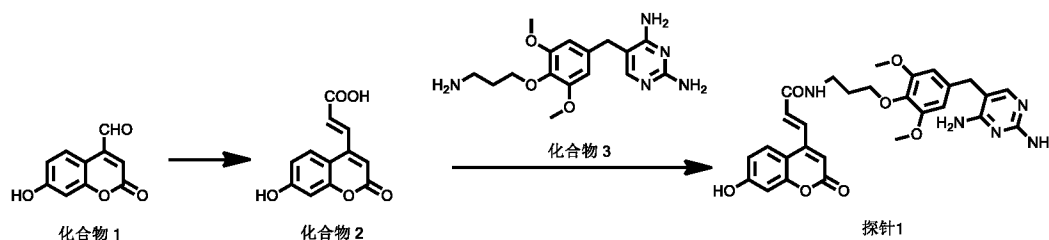
图 19 为反映探针 90 与 his-tag 不同突变体的反应动力学的荧光强度随时间的变化曲线。

具体实施方式

以下对本发明的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是, 此处所描述的具体实施方式仅用于对本发明进行示例性说明, 并不用于限制本发明。

本发明中“探针”为“荧光探针”的简写。

实施例 1



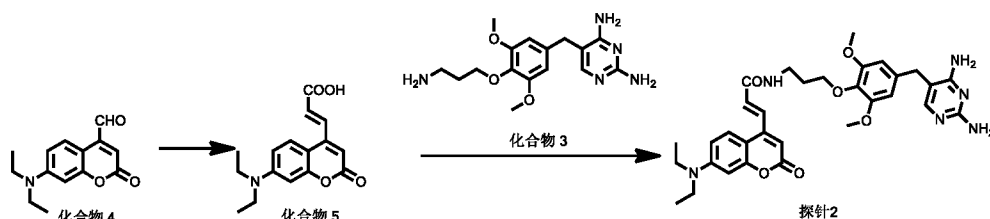
化合物 2:

化合物 1 (0.39 g, 2 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入无水甲醇 60 ml 溶解, 加入丙二酸 (0.25 g, 2.4 mmol), 催化量氯化锌, Ar 保护条件下油浴加热回流过夜, 次日过滤, 旋转蒸发除去部分溶剂, 体系放入冰箱中冷却结晶, 过滤, 冷乙醇冲洗三次得黄色晶体 0.28g, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz) 7.49 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.69 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.44 (s, 1 H)。

探针 1:

化合物 2 (0.23 g, 1 mmol) 于 25 ml 梨形瓶中, 加入化合物 3 (参照公开文献 C.R. Jing, V.C. Cornish. ACS Chem. Biol., 2013, 8, 1704—1712.) (0.40 g, 1.2 mmol), 六氟磷酸苯丙三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷 (0.63 g, 1.2 mmol), 三乙胺 (0.15 g, 1.5 mmol), 加入 10 ml 无水二甲基甲酰胺, Ar 保护条件下室温搅拌 1 h, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离, 得淡黄色晶体 0.47 g, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz) 7.49 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.69 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.44 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 2:



化合物 5:

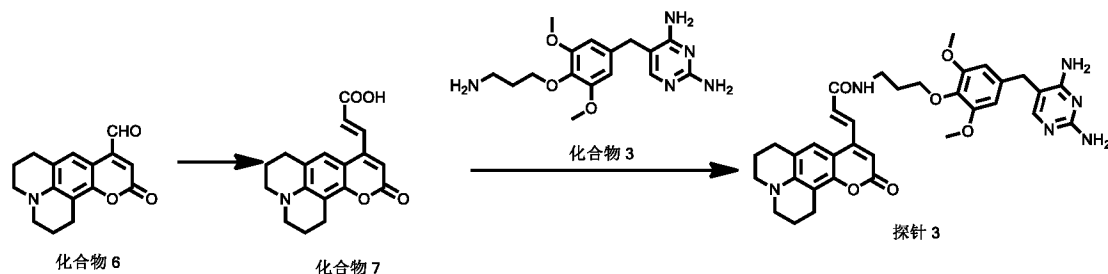
化合物 4 (参照文献公开方法: X.P. Zhang. et al. ACS Macro Lett. 2016, 5, 229—233.) (0.49 g, 2 mmol) 按照化合物 2 的方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.52 (s,

1 H), 6.44 (s, 1 H), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

探针 2:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.28 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

实施例 3:



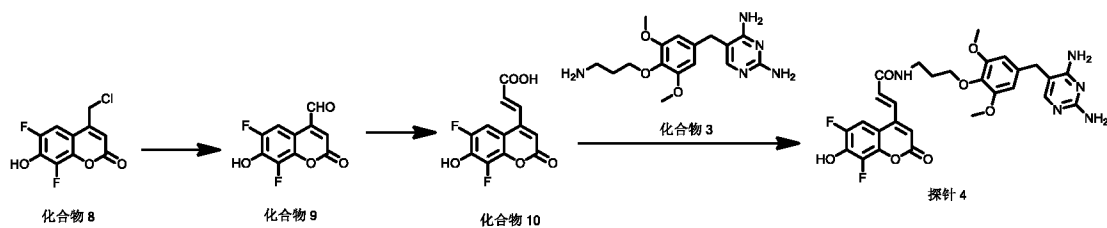
化合物 7:

化合物 6 (参照文献公开的方法: WO 2006023821 (A2)) (0.53 g, 2mmol) 按照化合物 2 的合成方法, 产率 66%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.10 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 1.96 (m, 4 H)。

探针 3:

按照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 7.28 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.96 (m, 4 H)。

实施例 4:



化合物 9:

化合物 8 (X.J.Pei. et al. Analyst. 2014, 139, 5290—5296.) (2.46 g, 10 mmol) 于 250 ml 圆底烧瓶中, 加乙醇 125 ml 溶解, 加入乙酰丙酮锰 (4.23 g, 12 mmol), 加入 30% 双氧水 50 ml, 油浴加热回流, 反应完毕, 过滤, 体系倒入 1000 ml 冷水中, 过滤, 滤饼真空烘干, 柱色谱分离得红褐色晶体 0.71 g, 产率 31%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.46 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 6.30 (s, 1 H)。

化合物 10:

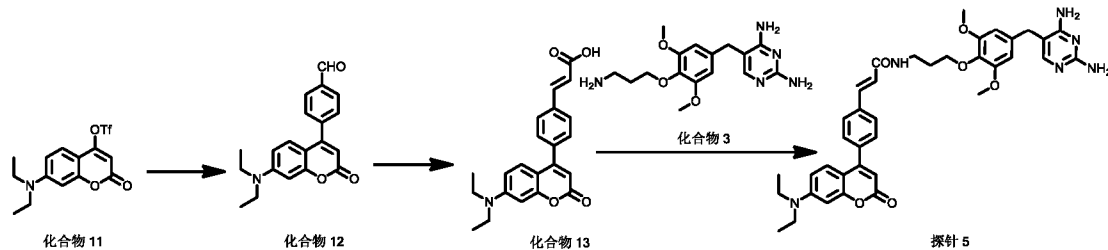
参照化合物 2 的合成方法, 产率 59%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 11.81 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz),

6.30 (s, 1 H)。

探针 4:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1H), 11.81 (s, 1 H), 7.82(d, 1H, J=16.0 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 5:



化合物 12:

化合物 11 (参照文献公开方法: WO 200623821 (A2)) (0.73 g, 2.0 mmol) 和 5-醛基苯硼酸 (0.37 g, 2.4 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 10 ml 甲苯, 10 ml 乙醇, 2 M K₂CO₃ 溶液 2 ml, 反复换气三次, 加入四三苯基膦钾 (0.12 g, 0.1 mmol) 油浴回流 6 h, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 残余物溶于 100 ml 二氯甲烷中, 分别用水、饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离得红褐色产物 0.51 g, 产率 79%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=9.96 (s, 1H), 7.51 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.43 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.22 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 6.56 (d, 1 H, J=2.5 Hz), 6.51 (dd, 1 H, J=2.5 9.0 Hz), 5.98 (s, 1 H), 3.41 (q, 4 H, J=7.0 Hz), 1.20 (t, 6 H, J=7.0 Hz)。

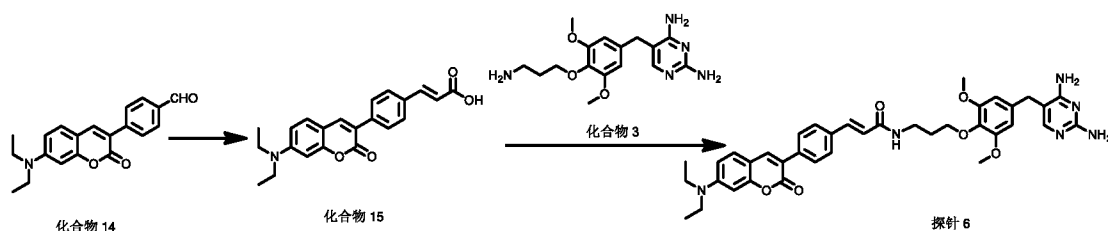
化合物 13:

参照化合物 2 的合成方法, 产率 71%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.52 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.29 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 6.59 (d, 1 H, J=2.5 Hz), 6.54 (dd, 1 H, J=2.5 9.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (s, 1 H), 3.43 (q, 4 H, J=7.0 Hz), 1.20 (t, 6 H, J=7.0 Hz)。

探针 5:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.52 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.29 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.26 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.59 (d, 1 H, J=2.5 Hz), 6.54 (dd, 1 H, J=2.5 9.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.43 (q, 4 H, J=7.0 Hz), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.20 (t, 6 H, J=7.0 Hz)。

实施例 6:



化合物 15:

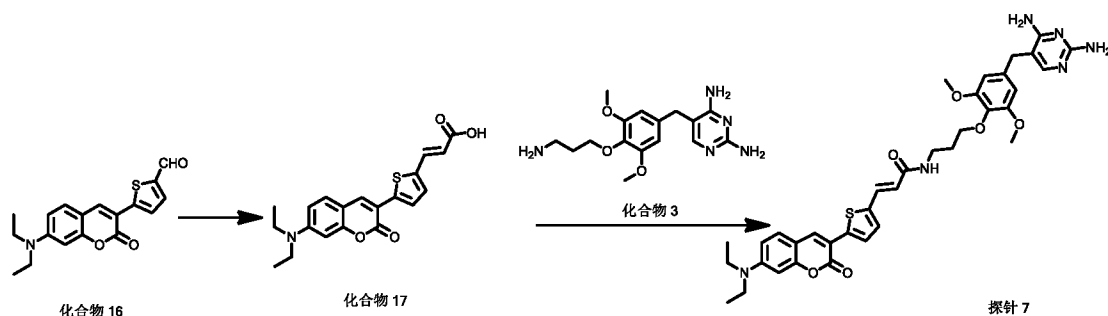
化合物 14 (参照文献公开方法: W.H. Wu. et al. Chemistry-A European Journal, 2012, 18, 4953—4964.)

按照化合物 2 的合成方法, 产率 75%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =12.03 (s, 1H), 7.92 (m, 4 H), 7.85 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 6.63 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 6.54 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.47 (m, 4 H), 1.24 (t, 6 H, J=7.0 Hz)。

探针 6:

参照探针 1 的合成方法, 产率 96%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =7.92 (m, 4 H), 7.85 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.67 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 6.54 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.47 (m, 4 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.24 (t, 6 H, J=7.0 Hz)。

实施例 7:



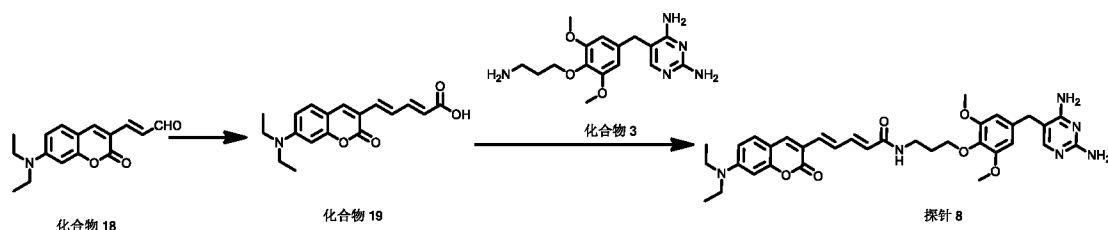
化合物 17:

化合物 16(L. Han. et al. Youji Huaxue, 2013, 33, 1000-1004.)按照 15 的合成方法, 产率 67%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =11.83 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 8.43 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 7.86 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 6.83 (dd, 1 H, J=2.4 9.0 Hz), 6.78 (d, 1 H, 16.0 Hz), 6.65 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 3.50 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 1.16 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

探针 7:

按照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.67 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 8.43 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 7.86 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.29 (s, 1 H), 6.83 (dd, 1 H, J=2.4 9.0 Hz), 6.78 (d, 1 H, 16.0 Hz), 6.65 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.50 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.16 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

实施例 8:



化合物 19:

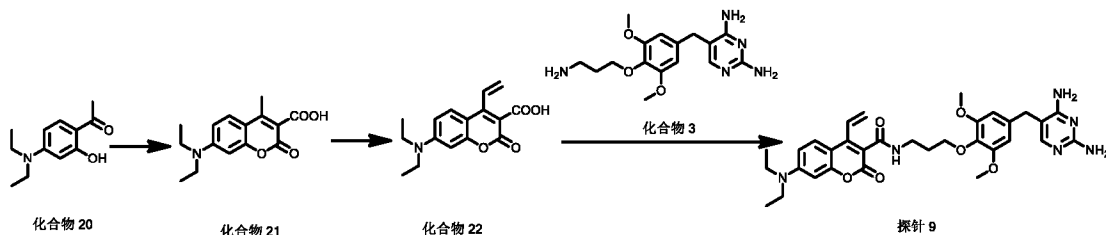
化合物 18 (按照文献公开的合成方法: M. Y. Wu. et al. Analyst, 2013, 138, 3018—3025.) 按照化合物 2 的合成方法, 产率 45%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =11.83 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H, J=11.6 Hz), 7.69—7.62 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H, J=14.4 Hz), 6.88 (dd, 1 H, J=2.4 9.2 Hz), 6.69 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 3.58 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 1.22 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

探针 8:

参照探针 1 的合成, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.41 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H,

J=11.6 Hz), 7.69—7.62 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H, J=14.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, 1 H, J=2.4 9.2 Hz), 6.69 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.58 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.22 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

实施例 9:



化合物 21:

化合物 20 (Poronik, Ye. M. et al. Dyes and Pigments, 2006, 72, 199—207.) (0.42 g, 2.0 mmol) 和丙二酸环(亚)异丙酯 (0.35 g, 2.4 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 65 ml 无水乙醇溶解, 加催化量的无水氯化锌, Ar 保护条件下油浴加热回流过夜, 反应完毕, 缓慢降温, 冷却结晶, 过滤, 冰乙醇洗三次得黄色针状晶体 0.46 g, 产率 83%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.54 (d, 1 H, J=2.2 Hz), 6.65 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=2.6 Hz), 3.44 (q, 4 H, J=7.2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.23 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

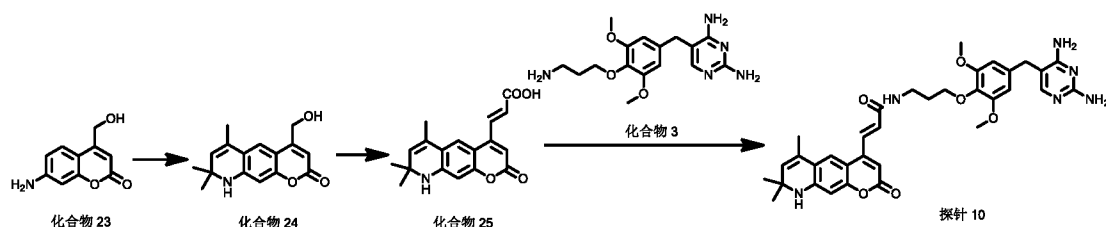
化合物 22:

化合物 21 (0.55 g, 2.0 mmol) 和多聚甲醛 (0.60 g, 20.0 mmol) 与 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 65 ml 无水乙醇, 加入催化量无水氯化锌, Ar 保护条件下油浴加热回流, 反应完毕, 过滤, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离, 橘黄色产物 0.18 g, 产率 32%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.54 (d, 1 H, J=2.2 Hz), 6.65 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 6.59 (m, 1 H), 6.51 (d, 1 H, J=2.6 Hz), 5.61 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 3.44 (q, 4 H, J=7.2 H), 1.23 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

探针 9:

按照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.54 (d, 1 H, J=2.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.69 (s, 2 H), 6.65 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 6.59 (m, 1 H), 6.51 (d, 1 H, J=2.6 Hz), 5.61 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.44 (q, 4 H, J=7.2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.23 (t, 6 H, J=7.2 Hz)。

实施例 10:



化合物 24:

化合物 23 (按照文献公开方法: Cuerten, Beate. et al. Photochemistry and Photobiology, 2005, 81, 641—648.) (0.57 g, 3.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 70 ml 无水丙酮, 加入催化量碘, Ar 保护条件下油浴加热回流, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离得红褐色产物 0.37 g, 产率 45%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.54 (d, 1 H, J=2.2 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 1.97 (d, 3 H, J=1.6 Hz), 1.25 (s, 6 H)。

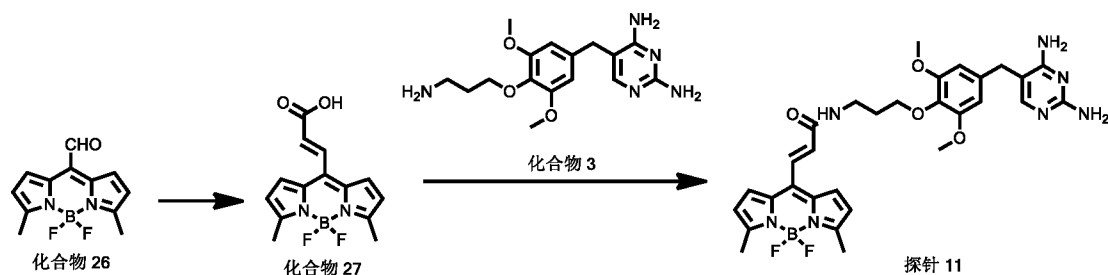
化合物 25:

化合物 24 (0.27 g, 1 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入无水二氯甲烷 65 ml 溶解, 加入过量二氧化锰, Ar 保护条件下室温搅拌过夜, 反应完毕, 过量, 旋干滤液得固体, 固体溶解于 50 ml 无水乙醇中, 加入丙二酸 (0.13 g, 12 mmol), 催化量氯化锌, Ar 保护条件下油浴加热回流过夜, 次日过滤, 旋转蒸去部分溶剂, 体系放入冰箱中冷却结晶, 过滤, 冷乙醇冲洗三次得黄色晶体 0.20 g, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.37 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.54 (d, 1 H, J=2.2 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.98 (s, 2 H), 1.97 (d, 3 H, J=1.6 Hz), 1.25 (s, 6 H)。

探针 10:

按照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.37 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.54 (d, 1 H, J=2.2 Hz), δ=7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.98 (s, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.97 (d, 3 H, J=1.6 Hz), 1.25 (s, 6 H)。

实施例 11:



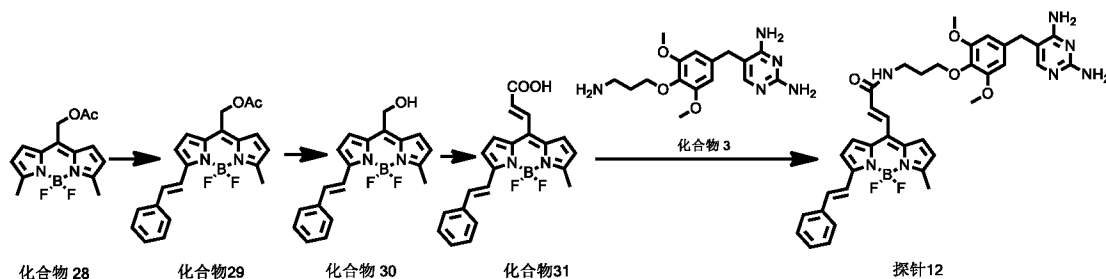
化合物 27:

化合物 27 (按照文献公开方法: WO 2014025435 (A2)) 按照化合物 2 的合成方法, 得红褐色针状晶体, 产率 33%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 2.65 (s, 6 H)。

探针 11:

按照探针 1 的合成方法, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.65 (s, 6 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 12:



化合物 29:

化合物 28 (按照文献公开的方法合成: WO 2014025435 (A2)) (0.58 g, 2.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加无水甲苯 70 ml 溶解, 加入苯甲醛 (0.21 g, 2.0 mmol) 和催化量的无水氯化锌, Ar 保护条件下油浴加热回流过夜, 次日体系冷却至室温, 过滤, 旋转蒸干溶剂, 残余物溶于 100 ml 二氯甲烷

中，分别用饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，旋转蒸干溶剂，柱色谱分离得产物 0.22 g，产率 31%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.40 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.9 (s, 3 H)。

化合物 30:

化合物 29 (0.19 g, 0.5 mmol) 于 50 ml 茄型瓶中, 加入 30 ml 甲醇溶解, 加入氢氧化锂 (24 mg, 1 mmol), 水 6 ml, Ar 保护条件下室温搅拌, TLC 板检测反应, 反应完毕, 体系倒入 100 ml 二氯甲烷中, 稀盐酸调 pH 至中性, 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得产物 0.14 g, 产率 83%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.49 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

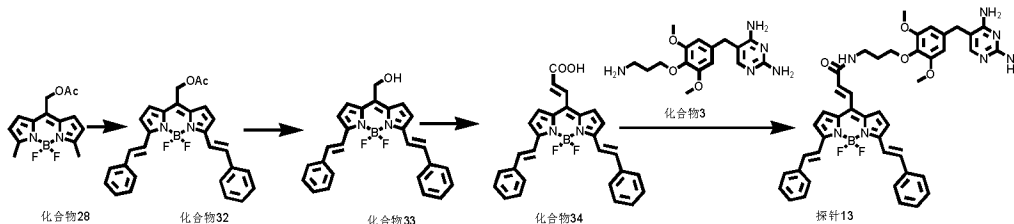
化合物 31:

参照化合物 25 的合成方法, 产物经柱色谱分离得纯品, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 2.23 (s, 3 H)。

探针 12:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 13:



化合物 32:

化合物 28 (0.58 g, 2.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加无水甲苯 70 ml 溶解, 加入苯甲醛 (0.63 g, 6.0 mmol) 和催化量的无水氯化锌, Ar 保护条件下油浴加热回流过夜, 次日体系冷却至室温, 过滤, 旋转蒸干溶剂, 残余物溶于 100 ml 二氯甲烷中, 分别用饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离得产物 0.82 g, 产率 83%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.17 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.40 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.9 (s, 3 H)。

化合物 33:

参照化合物 30 的合成方法, 产率 67%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.19 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.70 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

化合物 34:

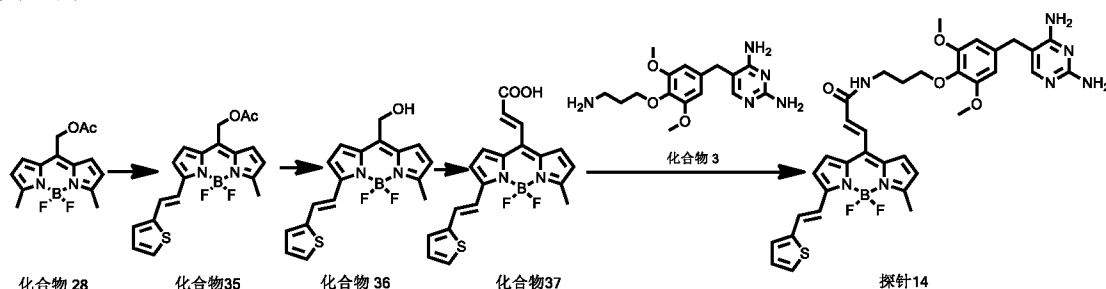
参照化合物 31 的合成方法, 产率 70%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.19 (d, 2 H, J=7.8 Hz),

7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.70 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

探针 13:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.19 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.51 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.77 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.23 (s, 3 H) 2.08 (m, 2 H)。

实施例 14:



化合物 35:

参照化合物 29 的合成方法, 产率 45%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.54 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.65 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H)。

化合物 36:

参照化合物 30 的合成方法, 产率 83%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.75 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H)。

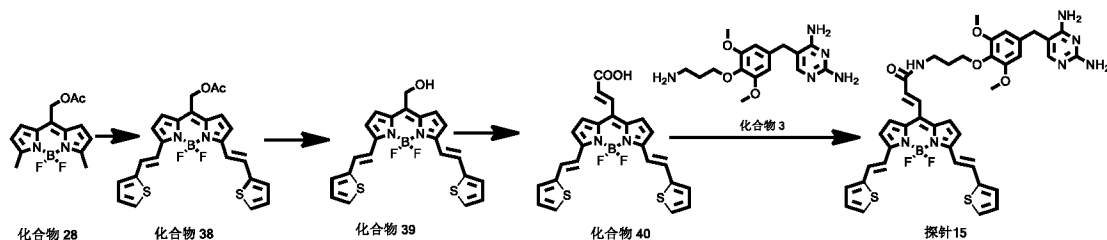
化合物 37:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.75 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H)。

探针 14:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.75 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.60 (s, 3 H) 2.08 (m, 2 H)。

实施例 15:



化合物 38:

参照化合物 32 的合成, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 2 H, J=4.8), 7.29 (d, 2 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.63 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H)。

化合物 39:

参照化合物 33 的合成, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 2 H, J=4.8), 7.29 (d, 2 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.73 (s, 2 H)。

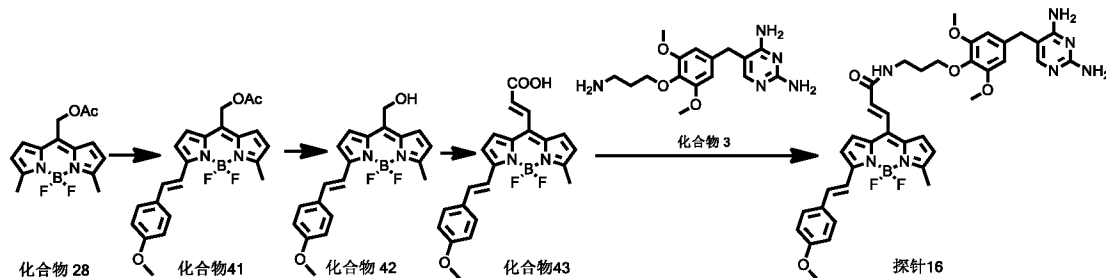
化合物 40:

参照化合物 25 的合成, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 2 H, J=4.8), 7.29 (d, 2 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.49 (s, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.73 (s, 2 H)。

探针 15:

参照探针 1 的合成, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.32 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 2 H, J=4.8), 7.29 (d, 2 H, J=4.8 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.49 (s, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.73 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 16:



化合物 41:

参照化合物 32 的合成, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.06 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.9 (s, 3 H)。

化合物 42:

参照化合物 33 的合成, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.06 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

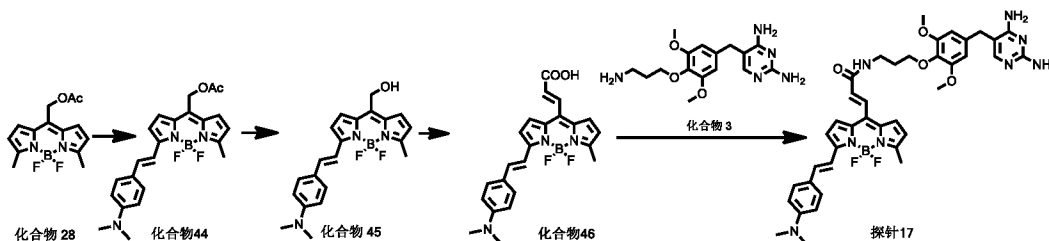
化合物 43:

参照化合物 25 的合成, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.06 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H)。

探针 16:

参照探针 1 的合成, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 4.06 (s, 3 H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 17:



化合物 44:

参照化合物 32 的合成, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 3.40 (s, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 1.9 (s, 3 H)。

化合物 45:

参照化合物 33 的合成, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 3.71 (s, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 1.9 (s, 3 H)。

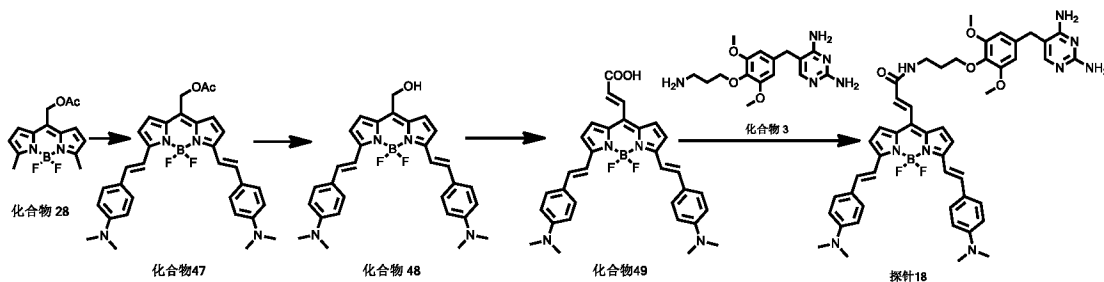
化合物 46:

参照化合物 25 的合成, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.52 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 2.96 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H)。

探针 17:

参照探针 1 的合成, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.52 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.96 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 18:



化合物 47:

参照化合物 32 的合成方法, 产率 83%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.40 (s, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 1.9 (s, 3 H)。

化合物 48:

参照化合物 30 的合成方法, 产率 67%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.90 (s, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H)。

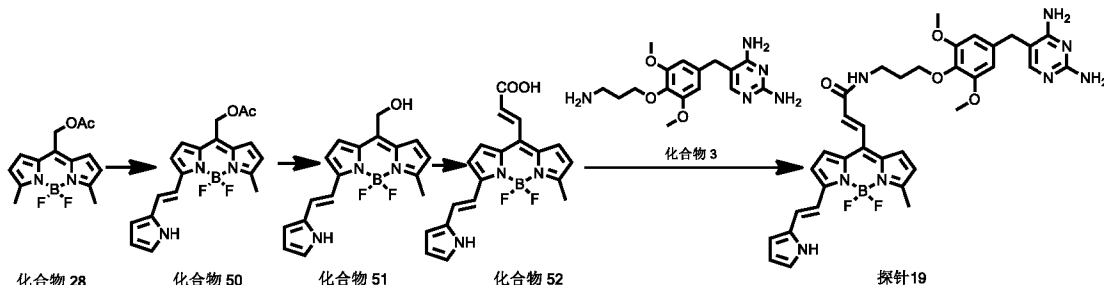
化合物 49:

参照化合物 31 的合成方法, 产率 70%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.90 (s, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H)。

探针 18:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.90 (s, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.91 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 19:



化合物 50:

参照化合物 32 的合成, 产率 71%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.54 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.45 (d, 1 H, J=4.8), 7.20 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.65 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H)。

化合物 51:

参照化合物 33 的合成, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.54 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.45 (d, 1 H, J=4.8), 7.20 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.95 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

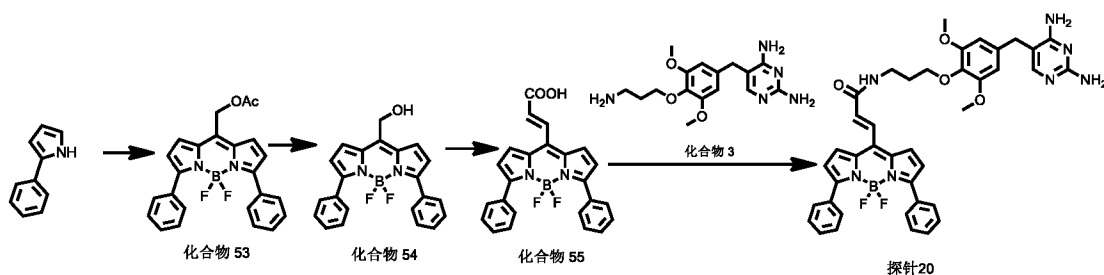
化合物 52:

参照化合物 25 的合成, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.54 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.45 (d, 1 H, J=4.8), 7.20 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.53 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 2.65 (s, 3 H)。

探针 19:

参照探针 1 的合成, 产率 79%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.32 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.54 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.45 (d, 1 H, J=4.8), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.53 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.65 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 20:



化合物 53:

2-苯基吡咯 (0.3 g, 2.1 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 35 ml 干燥二氯甲烷溶解, 加入乙酰氧基乙酰氯 (0.14 ml, 1.3 mmol), Ar 保护条件下 40℃ 油浴加热, 2 h 后冷却至室温, 加入 DIEA (0.73 ml, 4.2 mmol) 搅拌 15 分钟, 加入三氟化硼乙醚溶液 (0.53 ml, 4.2 mmol), 体系室温条件下搅拌 30 分钟, 倒入 10 ml 水淬灭反应, 饱和食盐水洗涤有机相, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离, 得红褐色晶体 0.44 g, 产率 49%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.09 (s, 3 H)。

化合物 54:

参照化合物 33 的合成, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.52 (s, 2 H)。

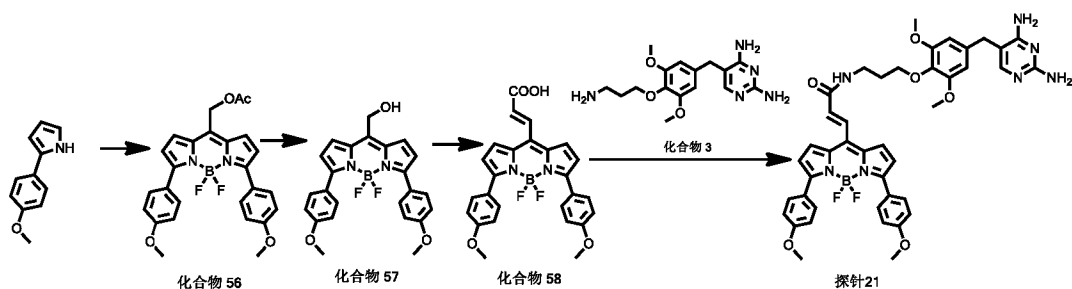
化合物 55:

参照化合物 25 的合成, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz)。

探针 20:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 21:



化合物 56:

参照化合物 53 的合成方法, 产率 49%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.31 (s, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 2.01 (s, 3 H)。

化合物 57:

参照化合物 33 的合成, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.46 (s, 2 H), 3.86 (s, 6 H)。

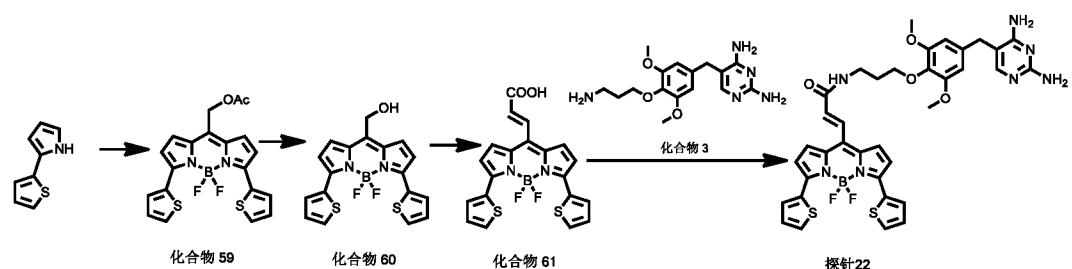
化合物 58:

参照化合物 25 的合成, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.86 (s, 6 H)。

探针 21:

参照探针 1 的合成, 产率 87%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.81 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 22:



化合物 59:

参照化合物 54 的合成方法, 产率 49%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.20 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H)。

化合物 60:

参照化合物 33 的合成, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.37 (s, 2 H)。

化合物 61:

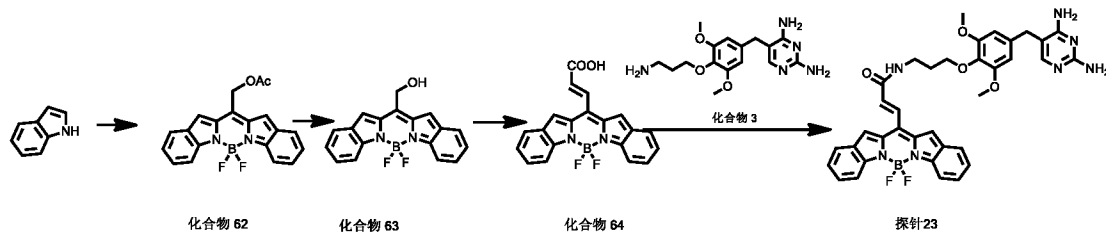
参照化合物 25 的合成, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz),

7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz)。

探针 22:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.54 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 23:



化合物 62:

参照化合物 54 的合成方法, 产率 49%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.44 (m, 4 H), 7.03 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.21 (s, 2 H), 2.03 (s, 3 H)。

化合物 63:

参照化合物 33 的合成, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.44 (m, 4 H), 7.03 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.25 (s, 2 H)。

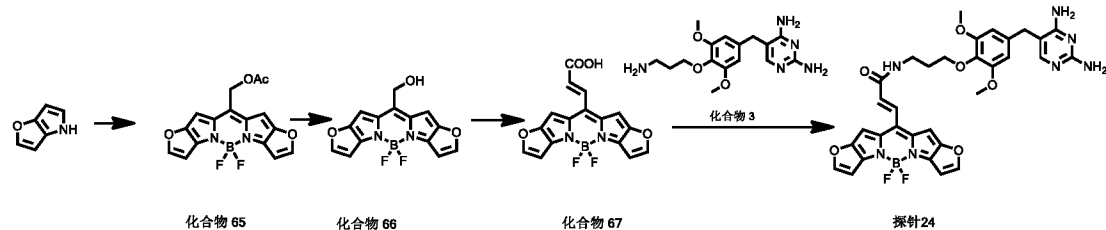
化合物 64:

参照化合物 25 的合成, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.44 (m, 4 H), 7.03 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz)。

探针 23:

参照探针 1 的合成方法, 产率 87%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.44 (m, 4 H), 7.03 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 24:



化合物 65:

参照化合物 54 的合成方法, 产率 49%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=6.83 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.71 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.40 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 2.02 (s, 3 H)。

化合物 66:

参照化合物 33 的合成, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=6.83 (d, 2 H, J=5.6 Hz),

6.71 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.40 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H)。

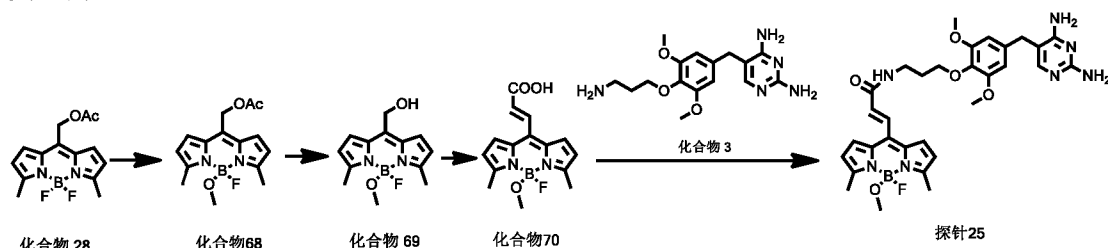
化合物 67:

参照化合物 25 的合成, 产率 69%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.83 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.71 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (s, 2 H)。

探针 24:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.71 (d, 2 H, J=5.6 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 25:



化合物 68:

化合物 28 (0.292 g, 1.0 mmol) 于 50 ml 圆底烧瓶, 加入无水二氯甲烷 30 ml 溶解, Ar 保护条件下加入三氟甲基磺酸三甲基硅脂 (0.266 g, 1.2 mmol) 室温搅拌 5 分钟, 加入甲醇 1 ml, 室温搅拌 2 小时, 反应完毕, 加水 1 ml 淬灭反应, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得产物 0.17 g, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.22 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.62 (s, 6 H), 2.09 (s, 3 H)。

化合物 69:

参照化合物 33 的合成方法, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.62 (s, 6 H)。

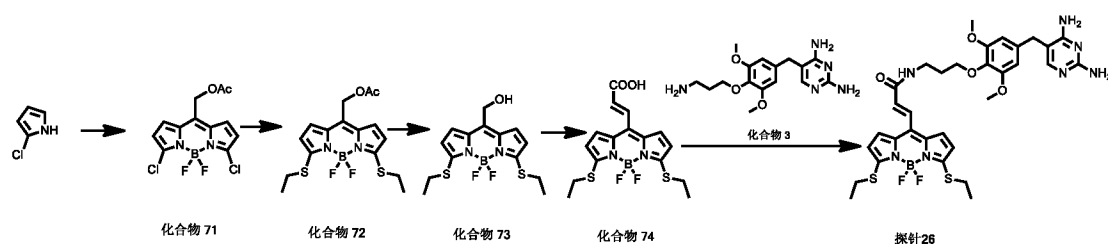
化合物 70:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 55%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.69 (s, 3 H), 2.62 (s, 6 H)。

探针 25:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.69 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.62 (s, 6 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 26:



化合物 71:

参照化合物 54 的合成方法, 产率 45%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.09 (s, 3 H)。

化合物 72:

化合物 70 (0.332 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入三乙胺 (0.244 g, 2.4 mmol), 巯基乙醇 (0.248 g, 4.0 mmol), 加入 50 ml 无水二氯甲烷溶解, Ar 保护条件下室温搅拌, 反应完毕, 体系倒入 100 ml 水中, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离得产物 0.31g, 产率 81%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.90 (q, 4 H, J=5.6 Hz), 2.09 (s, 3 H), 1.21 (t, 6 H, J=5.6 Hz)。

化合物 73:

参照化合物 33 的合成方法, 产率 79%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 2.90 (q, 4 H, J=5.6 Hz), 1.21 (t, 6 H, J=5.6 Hz)。

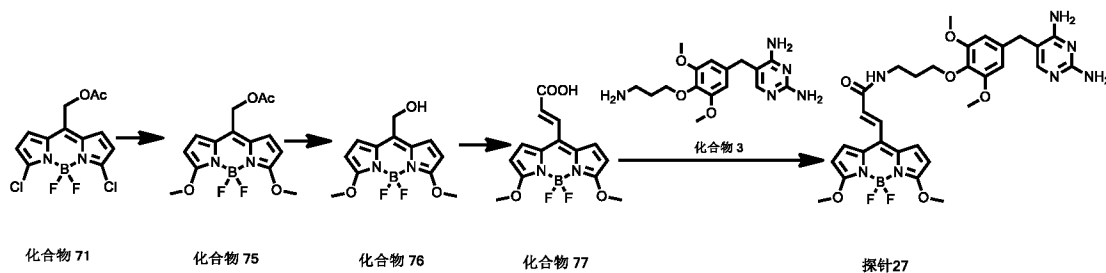
化合物 74:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 64%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 2.90 (q, 4 H, J=5.6 Hz), 1.21 (t, 6 H, J=5.6 Hz)。

探针 26:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.90 (q, 4 H, J=5.6 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.21 (t, 6 H, J=5.6 Hz)。

实施例 27:



化合物 75:

化合物 70 (0.332 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入三乙胺 (0.244 g, 2.4 mmol), 甲醇 1 ml, 加入 50 ml 无水二氯甲烷溶解, Ar 保护条件下室温搅拌, 反应完毕, 体系倒入 100 ml 水中, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离得产物 0.31g, 产率 81%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.22 (s, 2 H), 3.90 (s, 6 H), 2.09 (s, 3 H)。

化合物 76:

参照化合物 33 的合成方法, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 3.90 (s, 6 H)。

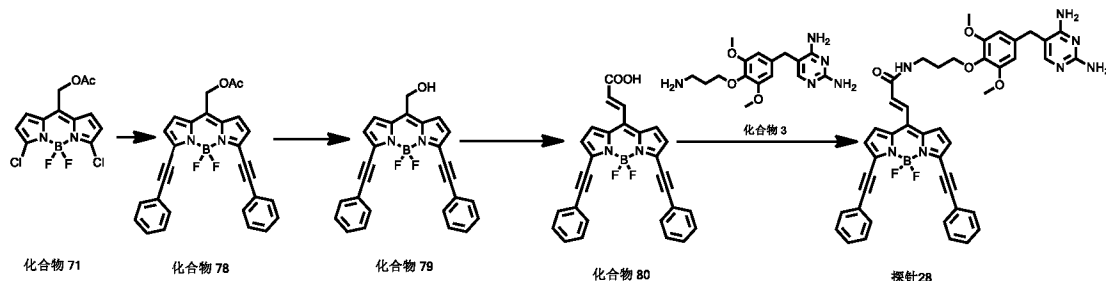
化合物 77:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 3.90 (s, 6 H)。

探针 27:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.90 (s, 6 H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 28:



化合物 78:

化合物 71 (0.464 g, 1.4 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶, 加入苯乙炔 (0.8 ml, 7.1 mmol), 1.6 M 正丁基锂 (4.5 ml, 7.1 mmol), 溴化锌 (1.6 g, 7.1 mmol), 二氯二四三苯基膦钯 (0.1 g, 0.14 mmol), 加无水甲苯 75 ml, Ar 保护条件下, 室温搅拌, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离的产物 0.42g, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.09 (s, 3 H)。

化合物 79:

参照化合物 33 的合成, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.52 (s, 2 H)。

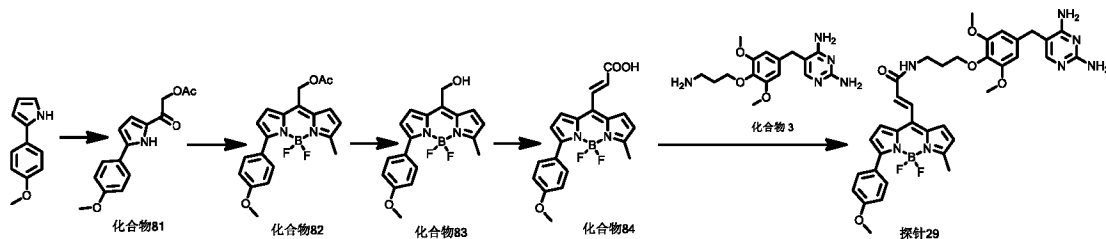
化合物 80:

参照化合物 25 的合成, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz)。

探针 28:

参照探针 1 的合成, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 29:



化合物 81:

4'-甲氧基-2-苯基吡咯 (0.35 g, 2.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入干燥二氯甲烷 60 ml 溶解, 冷却至-30℃, 加入乙酰氧基乙酰氯 (0.22 ml, 2 mmol), Ar 保护条件下缓慢升至室温, 反应完毕, 加入 1 ml 水淬灭反应, 体系倒入 50 ml 水中, 分出有机相, 30ml 二氯甲烷萃取水相, 合并有机相, 无水

硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离地产物 0.355 g, 产率 65%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.02 (s, 3 H)。

化合物 82:

化合物 81 (0.273 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 三口瓶中, 加入 50 ml 二氯甲烷, Ar 保护条件下加入 2-甲基吡咯, 然后注入 0.2 ml 三氯氧磷, 室温搅拌 6 小时, 冰浴条件下注入 1ml 二异丙基乙胺, 搅拌 30 分钟, 加入 2ml 三氟化硼乙醚溶液, 室温搅拌 30 分钟, 加水 5ml 淬灭反应, 体系倒入 50 ml 水中, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得产物 0.15 g, 产率 39%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H)。

化合物 83:

参照化合物 33 的合成方法, 产率 79%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 5.52 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

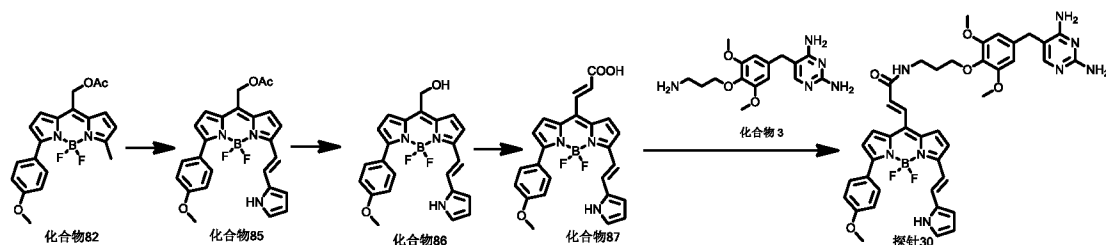
化合物 84:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.52 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

探针 29:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.65 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 30:



化合物 85:

参照化合物 29 的合成方法, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.21 (m, 2 H), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.41 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H)。

化合物 86:

参照化合物 33 的合成方法, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.21 (m, 2 H), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79

(d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.41 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 5.42 (s, 2 H)。

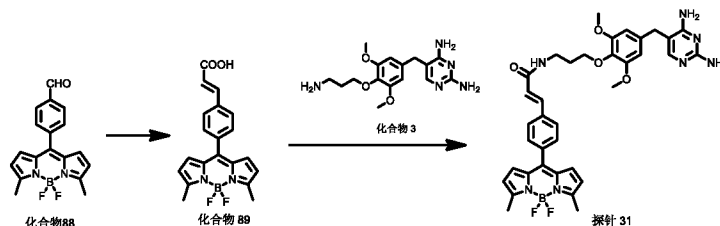
化合物 87:

参照探针 35 的合成方法, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.21 (m, 2 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.59 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 5.42 (s, 2 H)。

探针 30:

参照探针 1 的合成方法, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.21 (m, 2 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.69 (s, 2 H), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.59 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 31:



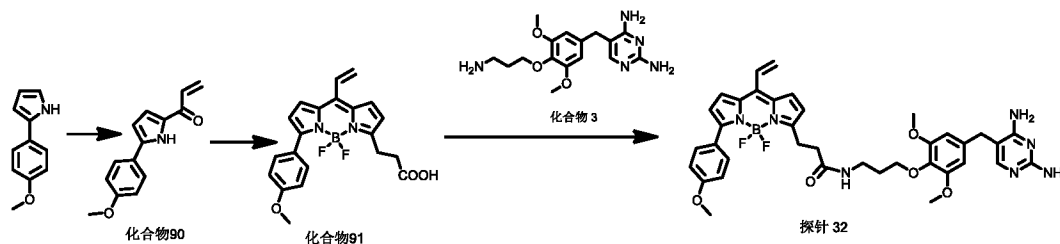
化合物 89:

化合物 88 (Qing Miao et al., Chem Commun. 2009, 2541—2543.) 按照化合物 2 的合成方法, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.95 (d, 2 H, J=8.2 Hz), 7.68 (d, 2 H, J=8.2 Hz), 6.70 (d, 2 H, J=4.0 Hz), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.33 (d, 2 H, J=4.0 Hz), 2.64 (s, 6 H)。

探针 31:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.95 (d, 2 H, J=8.2 Hz), 7.68 (d, 2 H, J=8.2 Hz), 6.70 (d, 2 H, J=4.0 Hz), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.33 (d, 2 H, J=4.0 Hz), 2.64 (s, 6 H)。

实施例 32:



化合物 90:

参照化合物 80 的方法, 产率 16%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.53 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 3.69 (s, 3 H)。

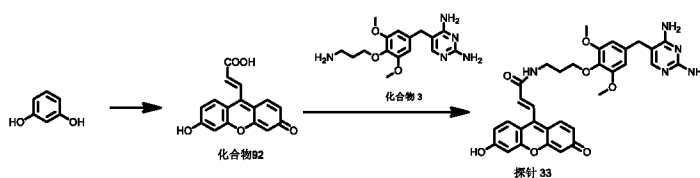
化合物 91:

参照化合物 82 的合成方法, 产率 35%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.53 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 3.69 (s, 3 H), 2.62 (t, 2 H, J=1.8 Hz), 2.0 (t, 2 H, J=1.8 Hz)。

探针 32:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.53 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 6.69 (s, 2 H), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.62 (t, 2 H, J=1.8 Hz), 2.18 (m, 2 H), 2.0 (t, 2 H, J=1.8 Hz)。

实施例 33:



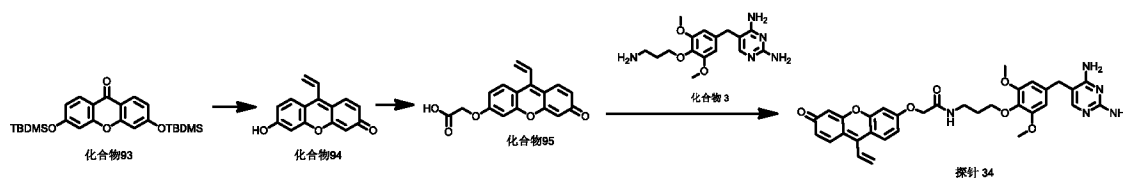
化合物 92:

间苯二酚 (11.0 g, 0.1 mol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入顺丁烯二酸酐 (4.9 g, 0.05 mol), 小心加入 50 ml 浓硫酸, 氩气保护条件下 150℃ 油浴加热 6 h, 反应完毕, 冷却至室温, 加入 200 g 碎冰中, 过滤, 滤饼用冰乙醇洗涤两次, 干燥, 乙醇重结晶得产物 16.07g, 产率 57%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H)。

探针 33:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.2 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 34:



化合物 94:

化合物 93 (按照文献公开方法: M.P. Angela et al. Chem. Eur. J. 2014, 20, 447—455.) (0.467 g, 1 mmol) 于 50 ml 圆底烧瓶中, 加入无水四氢呋喃 30 ml, Ar 保护条件下加入 1 M 乙烯基氯化镁 (1.5 ml, 1.5 mmol), 室温搅拌 3 h, 反应完毕, 加水 1 ml 淬灭反应, 用 6 M 盐酸调为 pH=3.0, 室温搅拌 3 h, 旋转蒸干溶剂, 残余物过柱的产物 0.23 g, 产率 98%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.28 (d, 2 H, J=9.4 Hz), 7.56 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J=9.2 2.2 Hz), 7.37 (d, 2 H, J=2.2 Hz), 6.0 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H)。

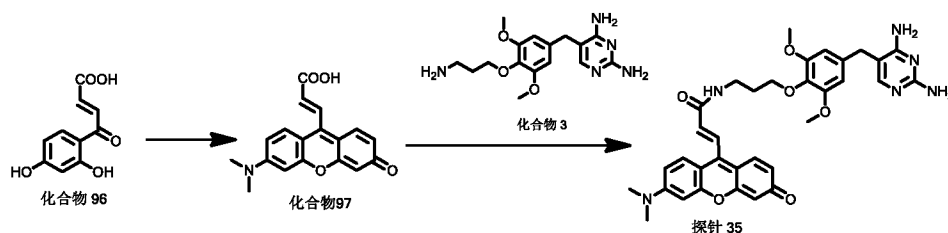
化合物 95:

化合物 94 (0.24 g, 1.0 mmol) 溶于 50 ml 水中, 加入氢氧化钠 (0.08 g, 2.0 mmol) 溶解, 加入溴乙酸 (0.21 g, 1.5 mmol), Ar 保护条件下室温搅拌 2 h, 反应完毕用 3M 的稀盐酸调为酸性, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离的产物 0.23 g, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.28 (d, 2 H, J=9.4 Hz), 7.56 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J=9.2 2.2 Hz), 7.37 (d, 2 H, J=2.2 Hz), 6.0 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H) 4.81 (s, 2 H)。

探针 34:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.28 (d, 2 H, J=9.4 Hz), 7.56 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J=9.2 2.2 Hz), 7.31 (d, 2 H, J=2.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 6.0 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H) 4.81 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 35:



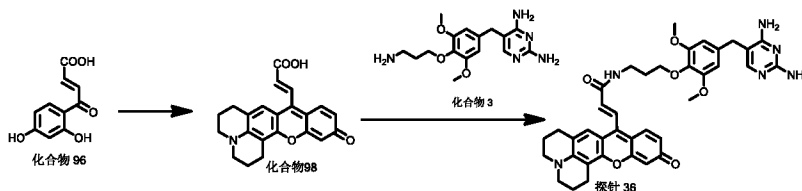
化合物 97:

化合物 96 (参照文献公开方法: Pant Umesh C et al. Indian Journal of Chemistry, Section B. 1987, 26, 947—950.) (2.08 g, 10.0 mmol) 于 250 ml 圆底烧瓶中, 加入 N,N-二甲基间氨基酚 (2.74 g, 20.0 mmol) 小心加入 50 ml 85% 硫酸, 氩气保护条件下 120℃ 油浴加热 2 h, 反应完毕, 冷却至室温, 加入 200 g 碎冰中, 过滤, 滤饼用冰乙醇洗涤两次, 干燥, 固体经柱色谱分离得产物 3.71 g, 产率 12%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.61 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.69 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.51 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.38 (s, 1 H), 3.45 (s, 6 H)。

探针 35:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.61 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.69 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.38 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.45 (s, 6 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 36:



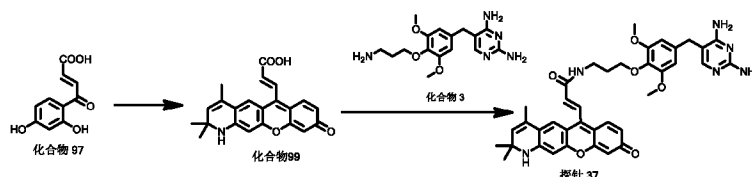
化合物 98:

参照化合物 95 的合成方法, 产率 9%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.61 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.69 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.51 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.38 (s, 1 H), 3.32 (bs, 4 H), 2.35 (bs, 4 H), 1.73 (bs, 4 H)。

探针 36:

参照探针 1 的合成方法, 产率 94%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.61 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.69 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.38 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.32 (bs, 4 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.35 (bs, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 1.73 (bs, 4 H)。

实施例 37:



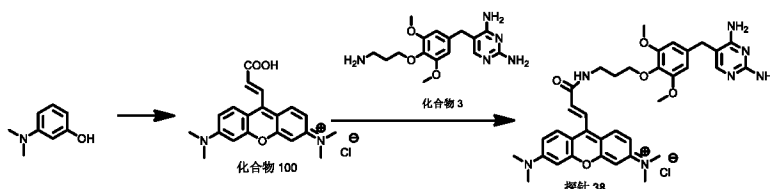
化合物 99:

参照化合物 98 的合成方法, 产率 7%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.61 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.69 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.51 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.38 (s, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 1.12 (s, 6 H)。

探针 37:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.61 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.69 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.38 (s, 1 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.12 (s, 6 H)。

实施例 38:



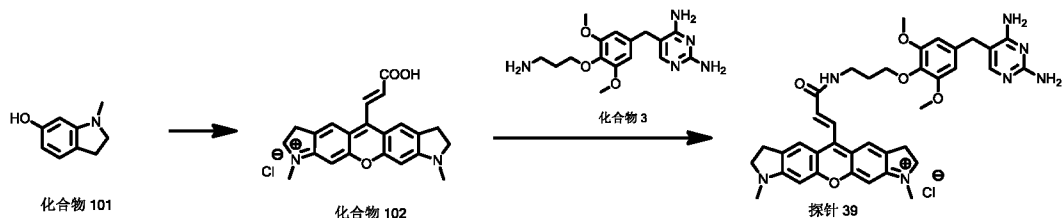
化合物 100:

N, N-二甲基间氨基酚 (13.7 g, 0.1 mol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入顺丁烯二酸酐 (4.9 g, 0.05 mol), 小心加入 50 ml 浓硫酸, 氩气保护条件下 150℃ 油浴加热 6 h, 反应完毕, 冷却至室温, 加入 200 g 碎冰中, 过滤, 滤饼用冰乙醇洗涤两次, 干燥, 乙醇重结晶, 重结晶产品经氯离子交换色谱离子交换, 浓缩得产物 3.78 g, 产率 20%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.2 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 3.61 (s, 12 H)。

探针 38:

参照探针 1 的合成方法, 产率 95%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.2 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.61 (s, 12 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 39:



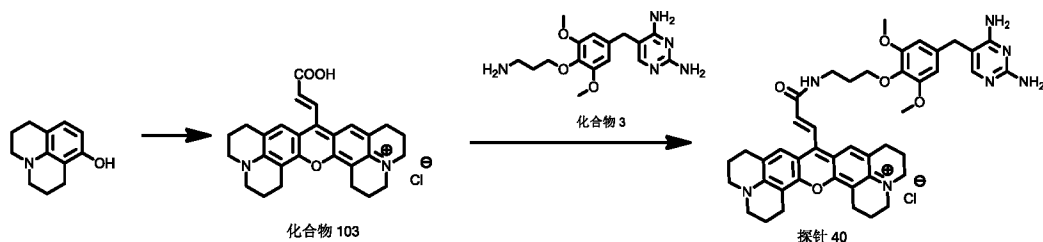
化合物 102:

参照化合物 100 的合成方法, 产率 21%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz)。

探针 39:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.64 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 40:



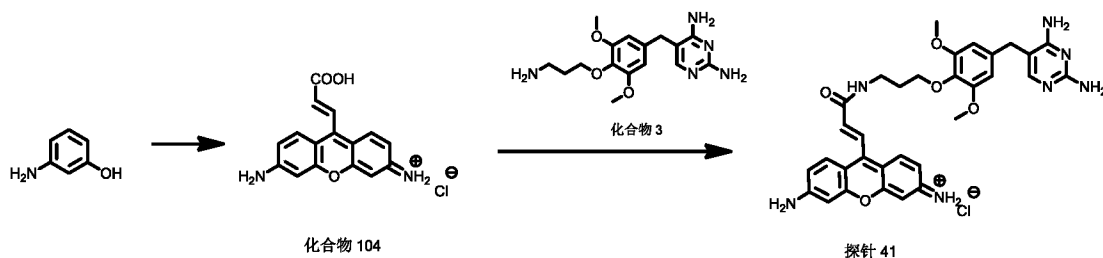
化合物 103:

参照化合物 100 的合成方法, 产率 17%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.32 (bs, 8 H), 2.35 (bs, 8 H), 1.73 (bs, 8 H)。

探针 40:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 2 H), 6.64 (s, 2 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.32 (bs, 8 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.35 (bs, 8 H), 2.08 (m, 2 H), 1.73 (bs, 8 H)。

实施例 41:



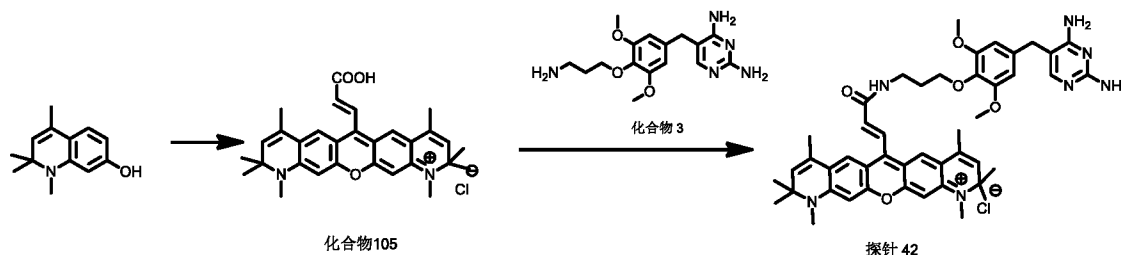
化合物 104:

参照化合物 99 的合成方法, 产率 15%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H)。

探针 41:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.2 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.28 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 42:



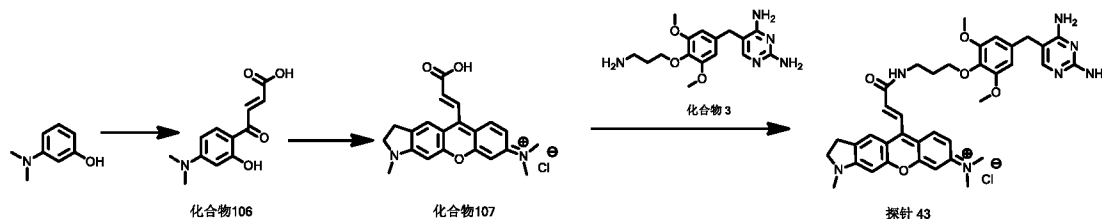
化合物 105:

参照化合物 100 的合成方法, 产率 17%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 3.19 (s, 6 H), 2.65 (s, 6 H), 1.23 (s, 16 H)。

探针 42:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 3.19 (s, 6 H), 2.65 (s, 6 H), 1.23 (s, 16 H)。

实施例 43:



化合物 106:

N,N'-二甲基间氨基酚 (1.37 g, 10.0 mmol) 与 250 ml 圆底烧瓶中, 加入无水二氯甲烷 130 ml 溶解, 加入顺丁烯二酸酐 (0.98 g, 10.0 mmol) 冷却至 0℃, 加入无水三氯化铝 (1.33 g, 10.0 mmol) 缓慢恢复至室温, 反应完毕, 小心加入 5 ml 水淬灭反应, 过滤, 有机相用饱和食盐水洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离的产品 1.32 g, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=13.25 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.24 (dd, 1 H, J=2.4 Hz), 6.11 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 2.9 (s, 6 H)。

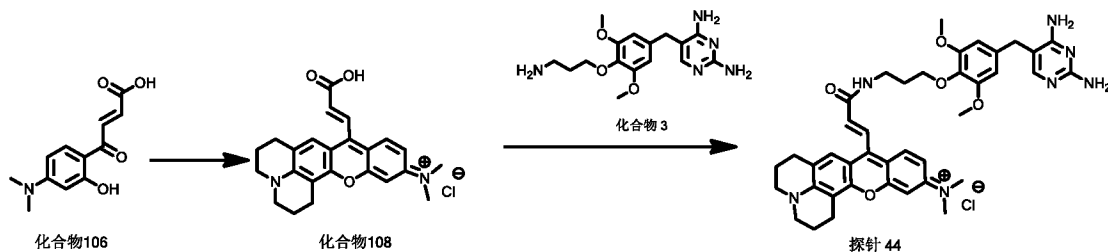
化合物 107:

化合物 106 (2.35 g, 10.0 mmol) 加入 N,N'-二甲基间氨基酚 (2.74 g, 20.0 mmol) 小心加入 50 ml 85% 硫酸, 氩气保护条件下 120℃ 油浴加热 2 h, 反应完毕, 冷却至室温, 加入 200 g 碎冰中, 过滤, 滤饼用冰乙醇洗涤两次, 干燥, 固体经柱色谱分离得, 旋转蒸干, 经氯离子交换树脂交换, 产物 4.22 g, 产率 11%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.95 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 3.77 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 9 H), 2.90 (t, 2 H, J=8.0 Hz)。

探针 43:

按照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.95 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.77 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.19 (s, 9 H), 2.90 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 44:



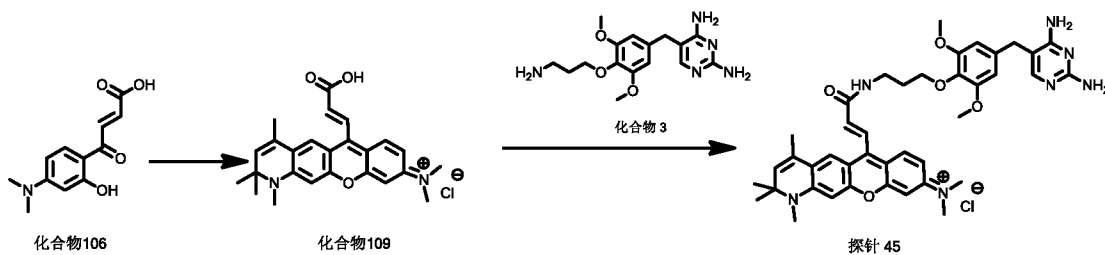
化合物 108:

参照化合物 107 的合成方法, 15%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.95 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 3.32 (bs, 4 H), 3.12 (s, 6 H), 2.35 (bs, 4 H), 1.73 (bs, 4 H)。

探针 44:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.95 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.32 (bs, 4 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.12 (s, 6 H), 2.35 (bs, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 1.73 (bs, 4 H)。

实施例 45:



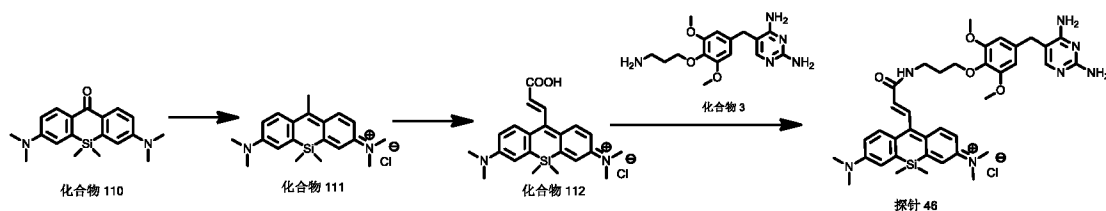
化合物 109:

按照化合物 107 的合成方法, 产率 19%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.95 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 3.12 (s, 9 H), 2.71 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H)。

探针 45:

参照探针 1 的合成方法, 产率 95%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.95 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.28 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.12 (s, 9 H), 2.71 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H), 1.26 (s, 6 H)。

实施例 46:



化合物 111:

化合物 110 (0.324 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入无水四氢呋喃 50 ml 溶解, 加入 1M 甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (1.5 ml, 1.5 mmol), Ar 保护条件下室温搅拌 3 小时, 反应完毕, 6 M 的盐酸调至酸性, 室温搅拌 30 分钟, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得产品 0.35 g, 产率 98%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz) 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 3.37 (s, 12 H), 2.91 (s, 3 H), 0.54 (s, 6 H)。

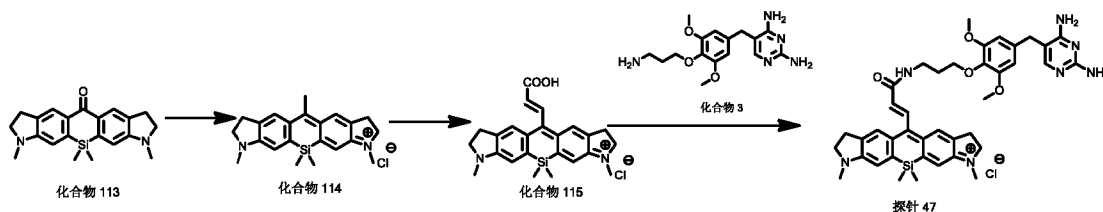
化合物 112:

化合物 111 (0.359 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 25 ml 乙酸酐溶解, 加入乙醛酸 (0.10 g, 1.35 mmol) Ar 保护条件下 80℃油浴加热, 反应完毕, 体系冷却至室温, 倒入 100 ml 水中, 过滤, 滤饼经柱色谱分离得产品 0.104 g, 产率 35%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.37 (s, 12 H), 0.54 (s, 6 H)。

探针 46:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.60 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.37 (s, 12 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 0.54 (s, 6 H)。

实施例 47:



化合物 114:

参照化合物 111 的合成方法, 产率 97%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.72 (s, 3 H), 0.54 (s, 6 H)。

化合物 115:

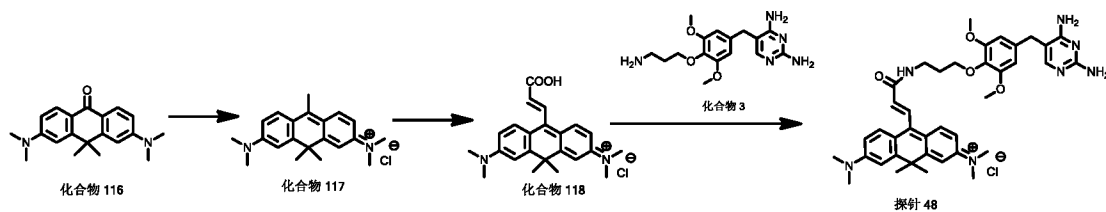
参照化合物 112 的合成方法, 产率 36%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 0.54 (s, 6 H)。

探针 47:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 2 H), 6.64 (s, 2 H), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz),

4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 0.54 (s, 6 H)。

实施例 48:



化合物 117:

参照化合物 116 的合成方法, 产率 97%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.72 (d, 2 H, J=9.2 Hz), 7.19 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.00 (dd, 2 H, J=2.4 9.2 Hz), 3.37 (s, 12 H), 2.75 (s, 3 H), 1.72 (s, 6 H)。

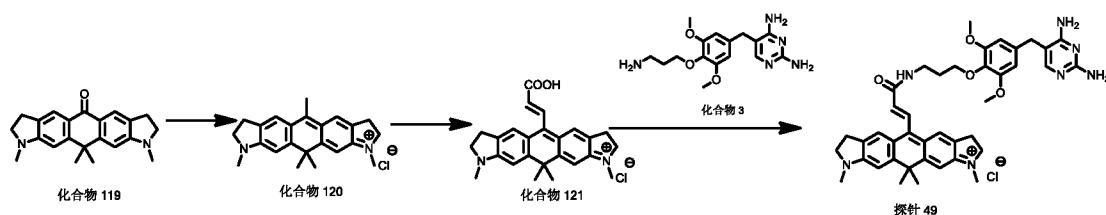
化合物 118:

参照化合物 112 的合成方法, 产率 31%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.95 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.72 (d, 2 H, J=9.2 Hz), 7.19 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.00 (dd, 2 H, J=2.4 9.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 3.37 (s, 12 H), 1.72 (s, 6 H)。

探针 48:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.95 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.72 (d, 2 H, J=9.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.00 (dd, 2 H, J=2.4 9.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.37 (s, 12 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.72 (s, 6 H)。

实施例 49:



化合物 120:

参照化合物 111 合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.72 (s, 3 H), 1.72 (s, 6 H)。

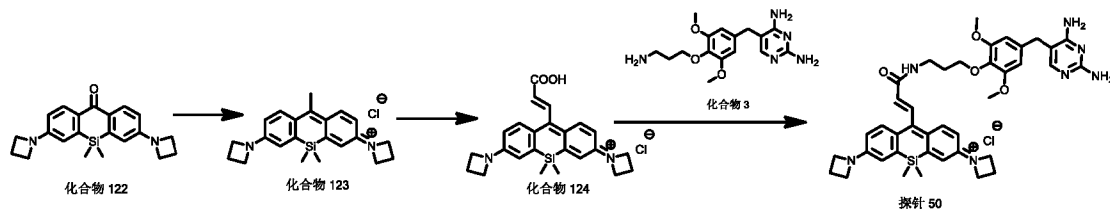
化合物 121:

参照化合物 112 的合成方法, 产率 36%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.03 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.71 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 1.72 (s, 6 H)。

探针 49:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.03 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 2 H), 6.71 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.72 (s, 6 H)。

实施例 50:



化合物 123:

化合物 122 (参照文献公开方法: Jonathan B Grimm. et al. Nature Methods., 2015,12,244--250.) 参照化合物 109 的合成方法, 产率 97%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=6.90 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.86 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.33 (dd, 2 H, J=2.5 Hz), 4.27 (t, 8 H, J=7.2 Hz), 2.76 (s, 3 H), 2.57 (q, 4 H, J=7.2 Hz)。

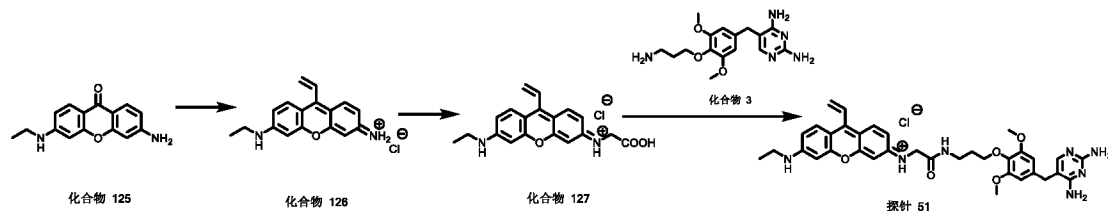
化合物 124:

参照化合物 112 的合成方法, 产率 21%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.13 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.90 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.86 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.33 (dd, 2 H, J=2.5 Hz), 4.27 (t, 8 H, J=7.2 Hz), 2.76 (s, 3 H), 2.57 (q, 4 H, J=7.2 Hz)。

探针 50:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.13 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.90 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.86 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.64 (s, 2 H), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.33 (dd, 2 H, J=2.5 Hz), 4.27 (t, 8 H, J=7.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.76 (s, 3 H), 2.57 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 51:



化合物 126:

化合物 125 (参照文献公开方法: Young-Hoon Ahn et al. J. Am. Chem. Soc.2007,129,4501—4511.) 参照化合物 93 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.28 (d, 2 H, J=9.4 Hz), 7.56 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J=9.2 2.2 Hz), 7.37 (d, 2 H, J=2.2 Hz), 6.0 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 3.34 (q, 2 H, J=3.2 Hz), 1.21 (t, 3 H, J=3.2 Hz)。

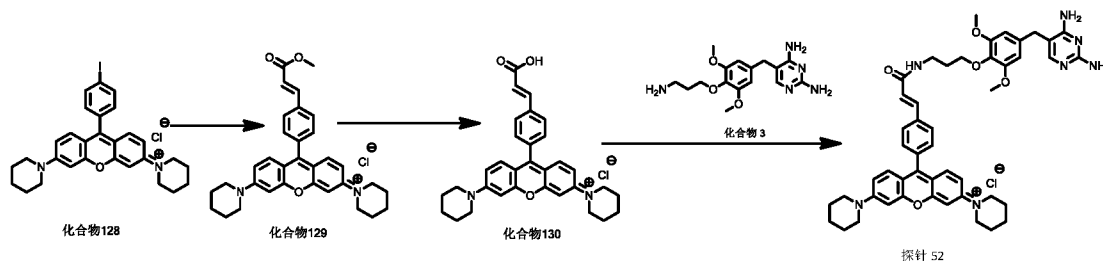
化合物 127:

化合物 126 (0.30 g, 1.0 mmol) 与 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 35 ml 无水二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (0.138 g, 1.0 mmol)、溴乙酸 (0.21 g, 1.5 mmol), Ar 保护条件下 50 °C 油浴加热, 反应完毕, 旋转蒸干溶解, 残余物柱色谱分离得产品 0.10 g, 产率 27%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.28 (d, 2 H, J=9.4 Hz), 7.56 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J=9.2 2.2 Hz), 7.37 (d, 2 H, J=2.2 Hz), 6.0 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 3.34 (q, 2 H, J=3.2 Hz), 1.21 (t, 3 H, J=3.2 Hz)。

探针 51:

按照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.28 (d, 2 H, J=9.4 Hz), 7.56 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 7.39 (dd, 2 H, J=9.2 2.2 Hz), 7.37 (d, 2 H, J=2.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 6.0 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 3.34 (q, 2 H, J=3.2 Hz), 1.21 (t, 3 H, J=3.2 Hz)。

实施例 52:



化合物 129:

化合物 128 (按照文献公开方法合成: L. X. Wu, K. Burgess, J. Org. Chem. 2008, 73, 8711—8718.) (0.585 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 的圆底烧瓶中, 加入醋酸钯 (4.4 mg, 0.02 mmol)、三乙醇胺 (0.30 g, 2.0 mmol), 加干燥二甲基甲酰胺 25 ml, 加入丙烯酸价值 (0.172 g, 2.0 mmol), 85℃油浴加热, 反应完毕, 冷却至室温, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得产物 0.461 g, 产率 85%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.11 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.95 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.27 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 7.12 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.07 (dd, 2 H, J=2.4 9.6 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.73 (br, 8 H), 1.76 (br, 12 H)。

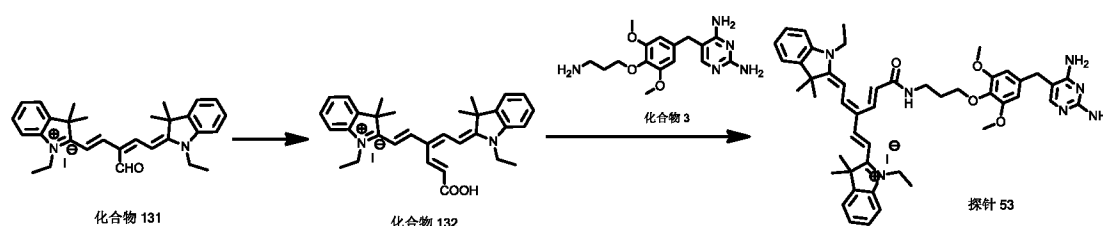
化合物 130:

化合物 129 (0.271 g, 0.5 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 50 ml 甲醇、10 ml 水, 加入碳酸钾 (0.138 g, 1.0 mmol), Ar 保护条件下室温搅拌, 反应完毕, 体系调至酸性, 倒入 100 ml 二氯甲烷中, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得产物 0.227 g, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.95 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.27 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 7.12 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.07 (dd, 2 H, J=2.4 9.6 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.73 (br, 8 H), 1.76 (br, 12 H)。

探针 52:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.11 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.95 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, 2 H, J=9.6 Hz), 7.12 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.07 (dd, 2 H, J=2.4 9.6 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.64 (s, 2 H), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.73 (br, 8 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.76 (br, 12 H)。

实施例 53:



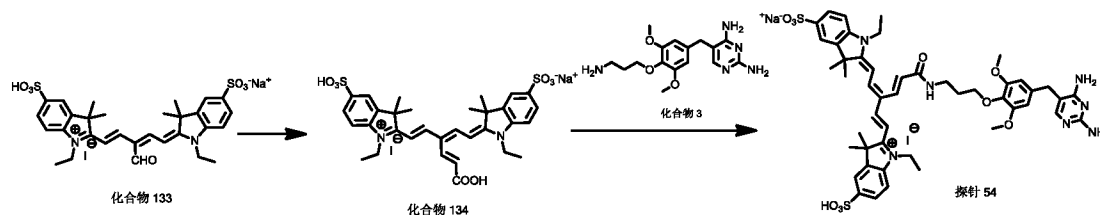
化合物 132:

化合物 131 (参照 X. J. Peng et. al. PCT Int. Appl. 2012103678 公开的方法) (0.283 g, 0.5 mmol) 溶于 25 ml 无水乙醇中, 丙二酸 (0.062 g, 0.6 mmol), 加入催化量三乙胺, 油浴加热回流 2 h, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 残余物柱色谱分离得 0.170 g, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.49 (t, 2 H, J=8.0 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 H), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.22 (bp, 2H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.86 (s, 6 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H)。

探针 53:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.49 (t, 2 H, J=8.0 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 H), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.22 (bp, 2H), 6.64 (s, 2 H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.86 (s, 6 H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H)。

实施例 54:



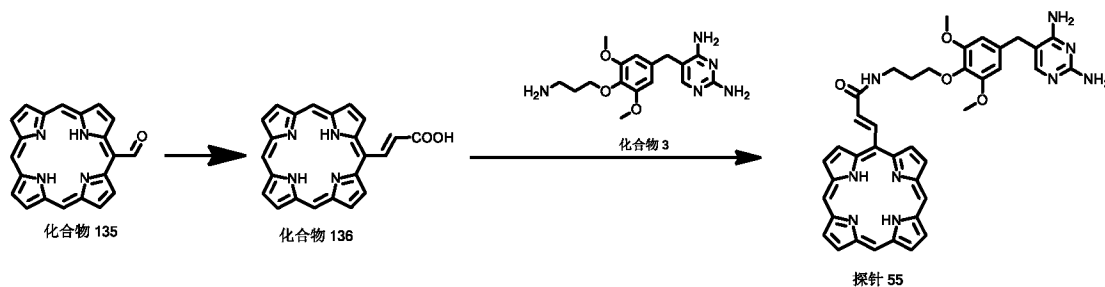
化合物 133:

参照化合物 131 的合成方法, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 H), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.22 (bp, 2H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.86 (s, 6 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H)。

探针 54:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 H), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.22 (bp, 2H), 6.64 (s, 2 H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 4.12 (t, 2 H, J=5.4 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, 2 H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2 H), 1.86 (s, 6 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H)。

实施例 55:



化合物 136:

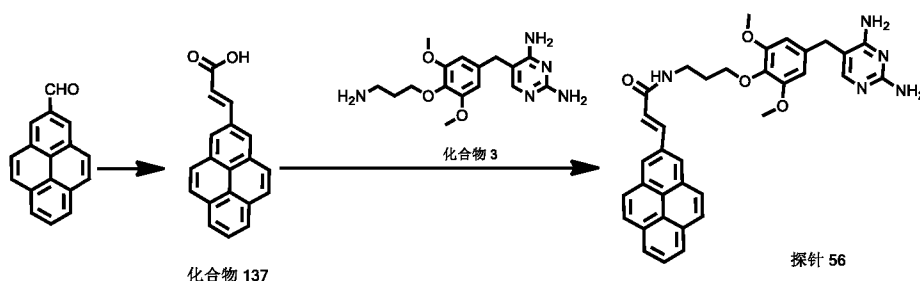
化合物 135 (参照文献公开方法合成: Mathisa O et.al. J. Am. Soc. Soc. 2004, 126, 13634—13635.) (0.169 g, 0.5 mmol) 于 50 ml 圆底烧瓶中, 加入 25 ml 无水乙醇溶解, 加入丙二酸 (62.4 mg, 0.6 mmol), 加入催化量的无水氯化锌, 氩气保护条件下油浴加热回流 2 h, 反应完毕, 旋转蒸去部分溶剂, 冷却析

出晶体,过滤,滤饼用冷的无水乙醇洗涤两次,得纯品 0.164 g,产率 86%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.1 (s, 1H), 10.28 (s, 2H), 10.25 (s, 1H), 10.17 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.46 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.39 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.36 (d, 2H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.8 (d, 1H, J=8.8 Hz), -3.05 (s, 2H)。

探针 55:

参照探针 1 的合成方法,产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.28 (s, 2H), 10.25 (s, 1H), 10.17 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.46 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.39 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.36 (d, 2H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.8 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.12 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2H), -3.05 (s, 2H)。

实施例 56:



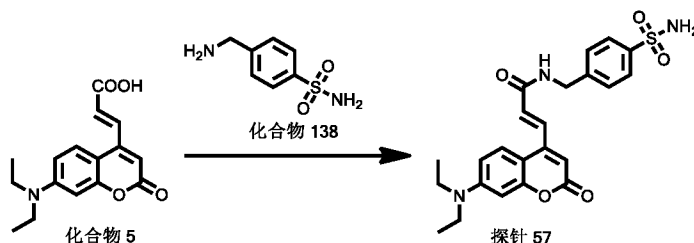
化合物 137:

参照化合物 2 的合成方法,产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.99-8.39 (m, 10H), 6.75 (d, 1H, J=16.4 Hz), 5.41 (s, 2H)。

探针 56:

参照探针 1 的合成方法,产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.99-8.39 (m, 10H), 7.28 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J=16.4 Hz), 6.64 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.12 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.08 (m, 2H)。

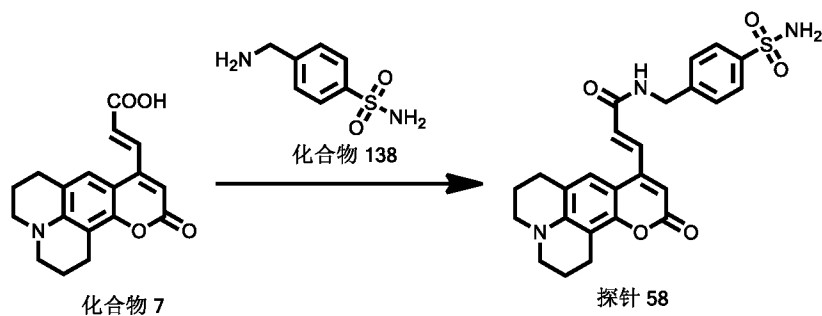
实施例 57:



探针 57:

化合物 5 (0.287 g, 1.0 mmol) 与 50 ml 圆底烧瓶中,加入化合物 138 (0.223 g, 1.2 mmol)、六氟磷酸苯丙三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷 (0.63 g, 1.2 mmol), 三乙胺 (0.15 g, 1.5 mmol), 加入 10 ml 无水二甲基甲酰胺, Ar 保护条件下室温搅拌 1 h, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 柱色谱分离, 得淡黄色晶体 0.391 g, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (br, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.41 (t, 4H, J=8.2 Hz), 1.21 (d, 6H, J=8.2 Hz)。

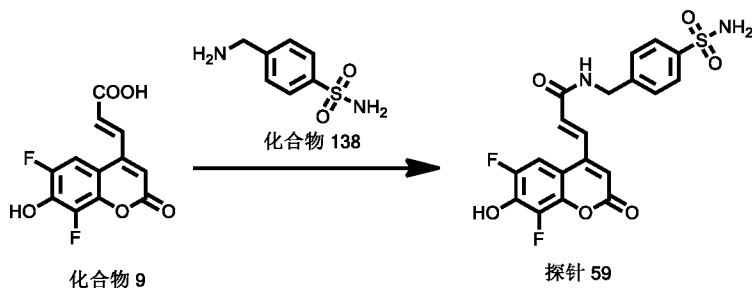
实施例 58:



探针 58:

参照探针 57 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.10 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 1.96 (m, 4 H)。

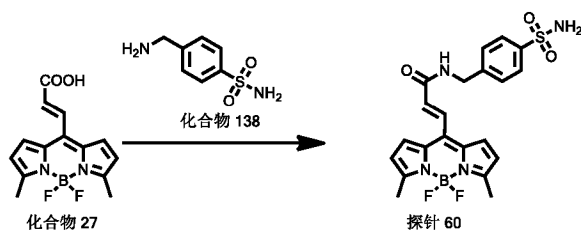
实施例 59:



探针 59:

参照探针 57 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 11.81 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 3.9 (s, 2 H)。

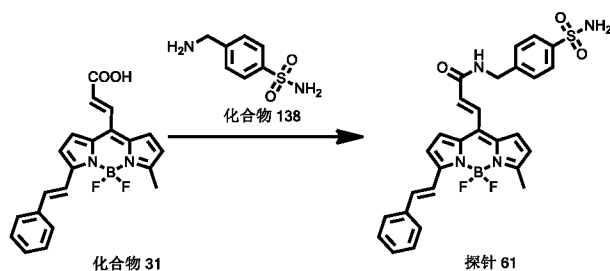
实施例 60:



探针 60:

参照探针 57 的合成方法, 产率 94%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 6.35 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 2.65 (s, 6 H)。

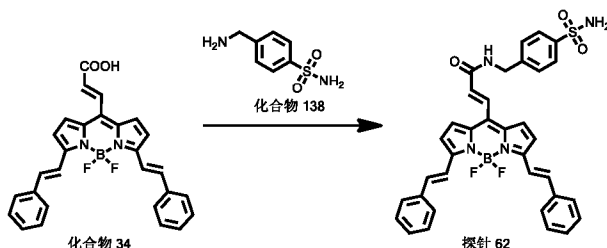
实施例 61:



探针 61:

参照探针 57 的合成方法, 产率 95%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.20 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 6.35 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

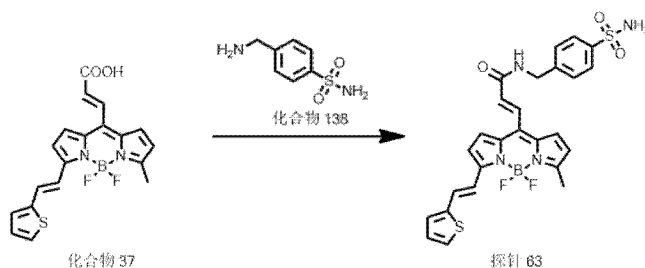
实施例 62:



探针 62:

参照探针 57 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.19 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

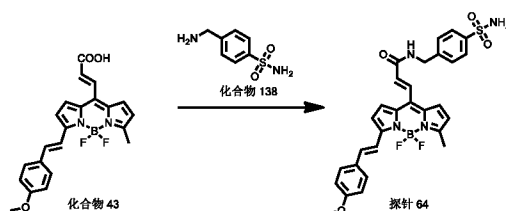
实施例 63:



探针 63:

参照探针 57 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.45 (br, 2 H), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H)。

实施例 64:

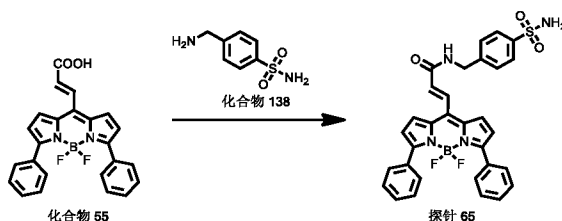


探针 64:

参照探针 57 的合成方法, 产率 96%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H,

J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.06 (s, 3 H), 3.9 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H)。

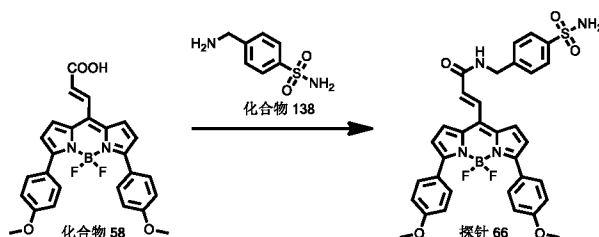
实施例 65:



探针 65:

参照探针 57 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H)。

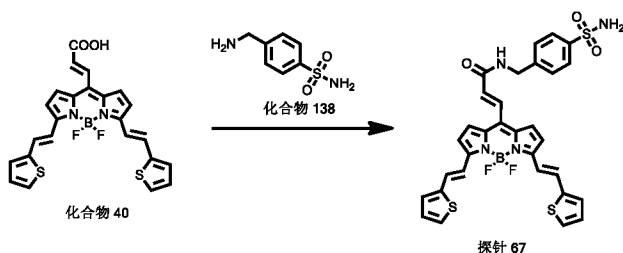
实施例 66:



探针 66:

参照探针 57 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 3.86 (s, 6 H)。

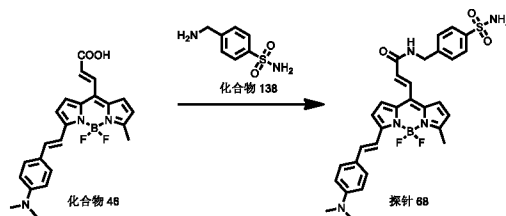
实施例 67:



探针 67:

参照探针 57 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 2 H, J=4.8), 7.29 (d, 2 H, J=4.8 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.09 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.49 (s, 1 H, J=16.0 Hz), 6.44 (br, 2 H), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H)。

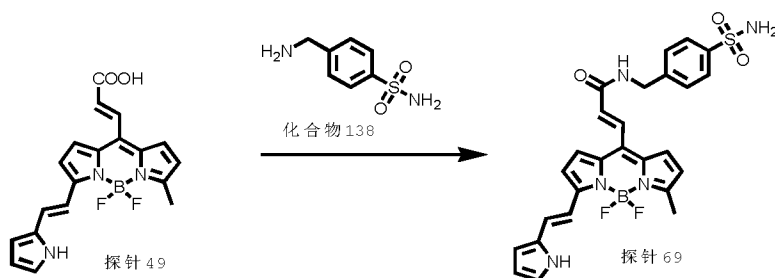
实施例 68:



探针 68:

参照探针 57 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.22 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.52 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H)。

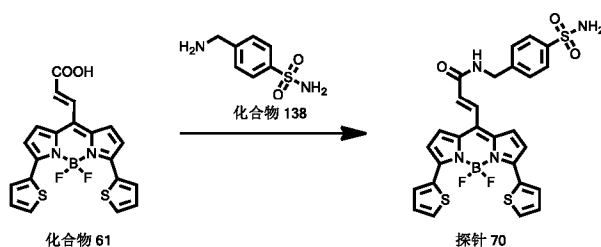
实施例 69:



探针 69:

参照探针 57 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.32 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.54 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.45 (d, 1 H, J=4.8), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.20 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.53 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.45 (br, 2 H), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

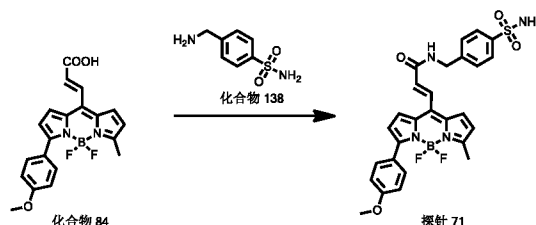
实施例 70:



探针 70:

参照探针 57 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.73 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H)。

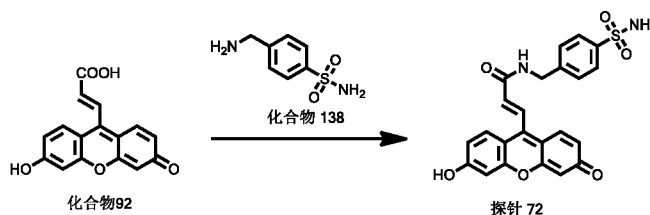
实施例 71:



探针 71:

参照探针 57 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.45 (br, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.52 (s, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

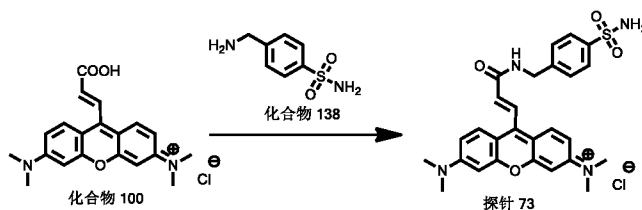
探针 72:



探针 72:

参照探针 57 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H)。

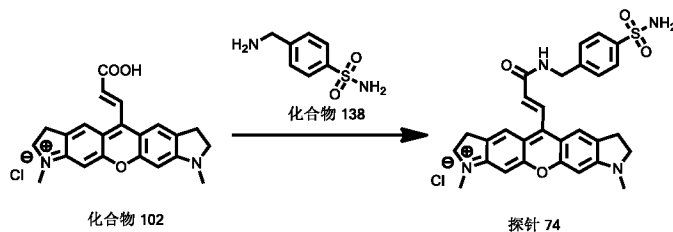
实施例 73:



探针 73:

参照探针 57 的合成方法, 产率 87%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.2 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 3.61 (s, 12 H), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H)。

实施例 74:

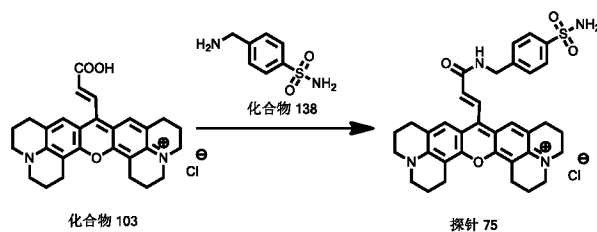


探针 74:

参照探针 57 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.44 (br, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.9 (s, 2 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t,

4 H, J=8.0 Hz)。

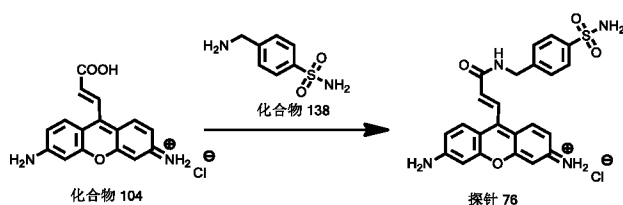
实施例 75:



探针 75:

参照探针 57 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.32 (bs, 8 H), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 2.35 (bs, 8 H), 1.73 (bs, 8 H)。

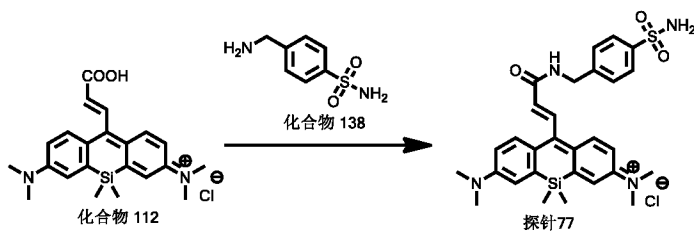
实施例 76:



探针 76:

参照探针 57 的合成方法, 产率 96%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H)。

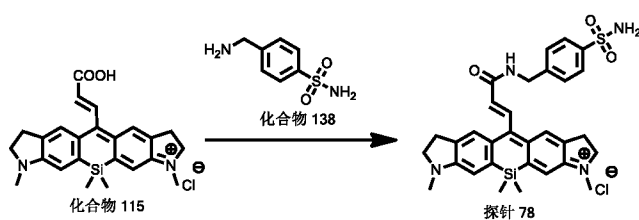
实施例 77:



探针 77:

参照探针 57 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.37 (s, 12 H), 3.9 (s, 2 H), 0.54 (s, 6 H)。

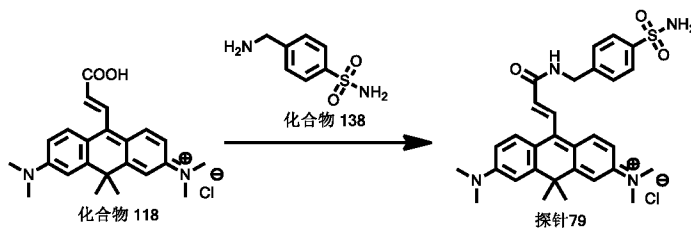
实施例 78:



探针 78:

参照探针 57 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =12.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 0.54 (s, 6 H)。

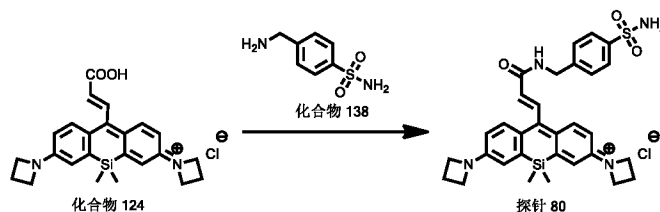
实施例 79:



探针 79:

参照探针 57 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =11.95 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.72 (d, 2 H, J=9.2 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.19 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.00 (dd, 2 H, J=2.4 9.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 6.41 (br, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 3.37 (s, 12 H), 1.72 (s, 6 H)。

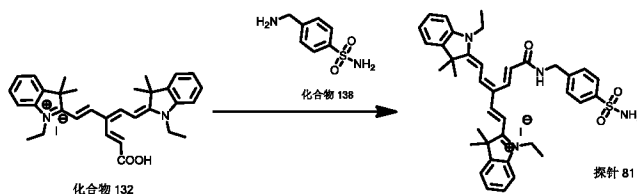
实施例 80:



探针 80:

参照探针 57 的合成方法, 产率 79%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =12.13 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.90 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.86 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.41 (br, 2 H), 6.33 (dd, 2 H, J=2.5 Hz), 4.27 (t, 8 H, J=7.2 Hz), 3.9 (s, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.57 (q, 4 H, J=7.2 Hz)。

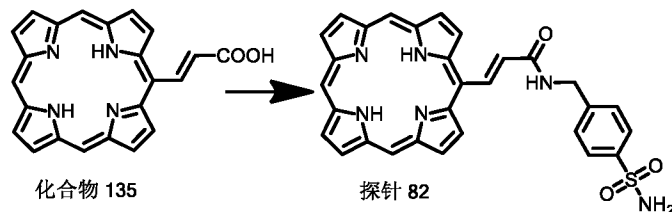
实施例 81:



探针 81:

参照探针 57 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.70 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.49 (t, 2 H, J=8.0 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 H), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.26 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.22 (bp, 2 H), 6.41 (br, 2 H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 3.92 (s, 3 H), 3.9 (s, 2 H), 1.86 (s, 6 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H)。

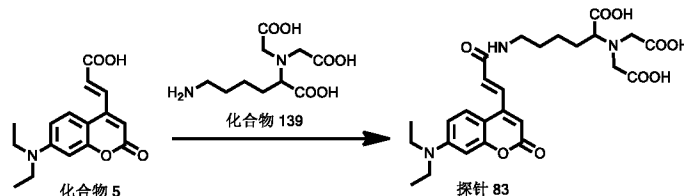
实施例 82:



探针 82:

参照探针 57 的合成方法, 产率 81%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.1 (s, 1H), 10.28 (s, 2H), 10.25 (s, 1H), 10.17 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.58 (s, 1H), 9.46 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.39 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.36 (d, 2H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.85 (m, 3H), 7.42 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.30 (s, 2H), 4.32 (d, 2H, J=6.0 Hz), -3.05 (s, 2H)。

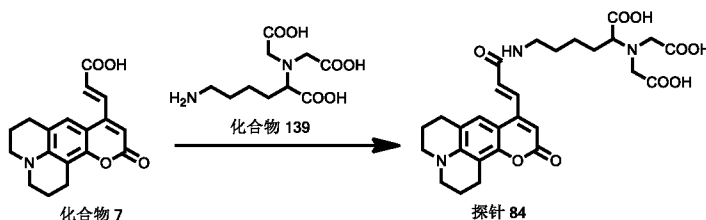
实施例 83:



探针 83:

化合物 5 (0.287 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 N-羟基琥珀酰亚胺 (0.138 g, 1.2 mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (0.287 g, 1.5 mmol) 和 4-N,N-二甲基吡啶 (0.146 g, 1.2 mmol), 加入干燥二氯甲烷 25 ml 溶解, Ar 保护条件加室温搅拌, 反应完毕, 体系倒入 100 ml 水中, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干溶剂, 无需纯化, 直接加入化合物 139 (按照文献公开的方法: Suman Lata. et al. J. AM. CHEM. SOC. 2005, 127, 10205—10215.) (0.262 g, 1.0 mmol), 加入干燥二甲基甲酰胺 15 ml 溶解, 加三乙胺 (0.100 g, 1.3 mmol), Ar 保护条件下室温搅拌, 反应完毕, 旋转蒸干溶剂, 残余物经反相色谱分离得纯品 0.297 g, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.47 (d, 4H, J=5.6 Hz), 3.41 (t, 4H, J=8.2 Hz), 3.31 (t, 1H, J=5.6 Hz), 2.69 (t, 2H, J=5.6 Hz), 1.62 (m, 2H), 1.21 (d, 6H, J=8.2 Hz)。

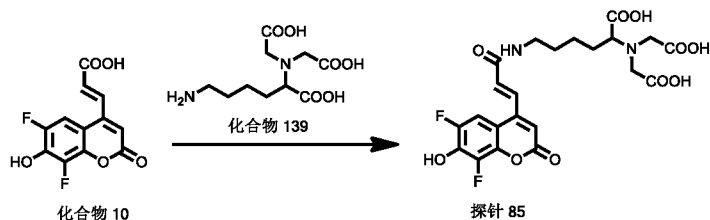
实施例 84:



探针 84:

参照探针 83 的合成方法, 产率 68%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.10 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J=16.0 Hz), 5.99 (d, 1H, J=9.2 Hz), 3.47 (d, 4H, J=5.6 Hz), 3.31 (t, 1H, J=5.6 Hz), 3.26 (m, 4H), 2.88 (t, 2H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2H, J=6.5 Hz), 2.69 (t, 2H, J=5.6 Hz), 1.62 (m, 2H), 1.96 (m, 4H)。

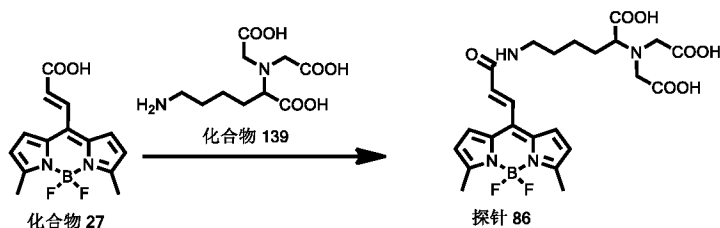
实施例 85:



探针 85:

参照探针 83 的合成方法, 产 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 7.82(d, 1H, J=16.0 Hz), 7.47 (dd, 1H, J=2.0, 11.4 Hz), 6.47 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1H) 3.47 (d, 4H, J=5.6 Hz), 3.31 (t, 1H, J=5.6 Hz), 2.69 (t, 2H, J=5.6 Hz), 1.62 (m, 2H)。

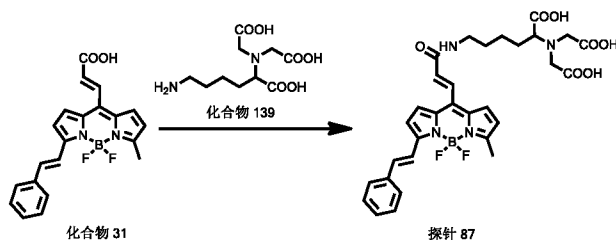
实施例 86:



探针 86:

参照探针 83 的合成方法, 产率 57%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 2H, J=4.2 Hz), 6.48 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2H, J=4.2 Hz), 3.47 (d, 4H, J=5.6 Hz), 3.31 (t, 1H, J=5.6 Hz), 2.69 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.65 (s, 6H), 1.62 (m, 2H)。

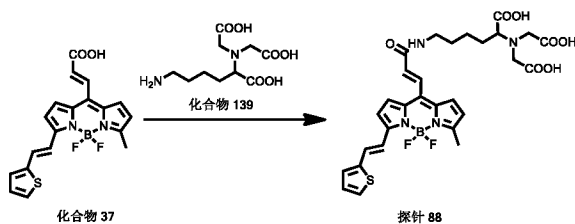
实施例 87:



探针 87:

参照探针 83 的合成方法, 56%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.83 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.56 (d, 2H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4H, J=16.4 Hz), 7.06 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2H, J=4.2 Hz), 3.47 (d, 4H, J=5.6 Hz), 3.31 (t, 1H, J=5.6 Hz), 2.69 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.62 (m, 2H)。

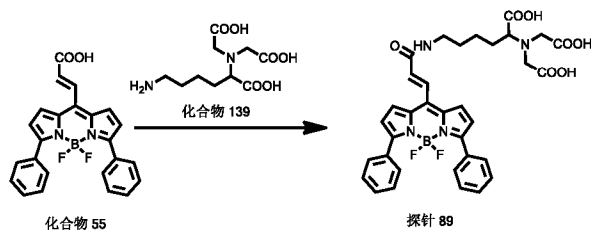
实施例 88:



探针 88:

参照探针 83 的合成方法, 59%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.75 (s, 2 H), 3.47 (d, 4 H, J=5.6 Hz), 3.31 (t, 1 H, J=5.6 Hz), 2.69 (t, 2 H, J=5.6 Hz), 2.60 (s, 3 H), 1.62 (m, 2 H)。

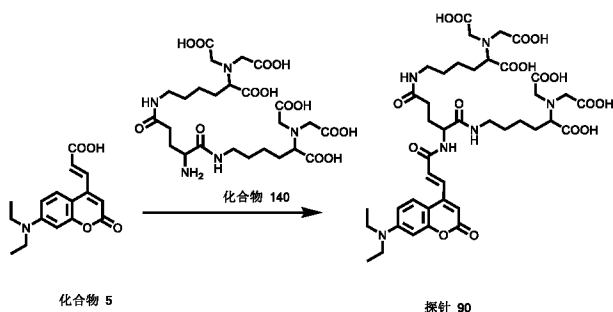
实施例 89:



探针 89:

参照探针 83 的合成方法, 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.47 (d, 4 H, J=5.6 Hz), 3.31 (t, 1 H, J=5.6 Hz), 2.69 (t, 2 H, J=5.6 Hz), 1.62 (m, 2 H)。

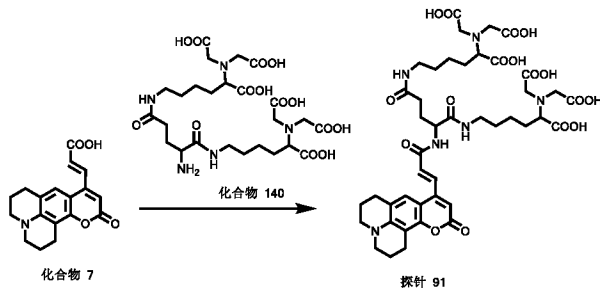
实施例 90:



探针 90:

化合物 140(按照文献公开的方法: Suman Lata. et al. J. AM. CHEM. SOC. 2005, 127, 10205—10215.) 参照探针 83 的合成方法, 产率 45%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 12 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

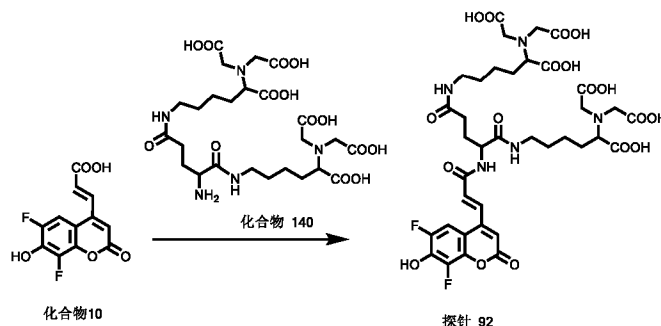
实施例 91:



探针 91:

参照探针 83 的合成方法, 产率 55%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =12.10 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 10 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.96 (m, 4 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

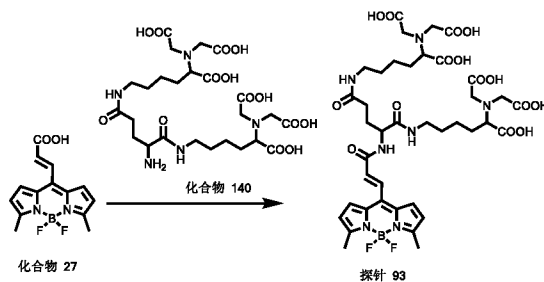
实施例 92:



探针 92:

参照探针 83 的合成方法, 产率 57%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =11.96 (s, 1 H), 11.81 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

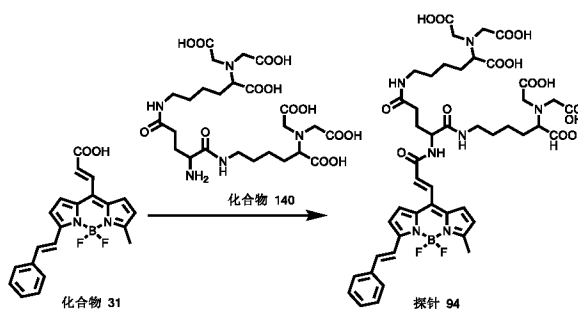
实施例 93:



探针 93:

参照探针 83 的合成方法, 产率 67%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.65 (s, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

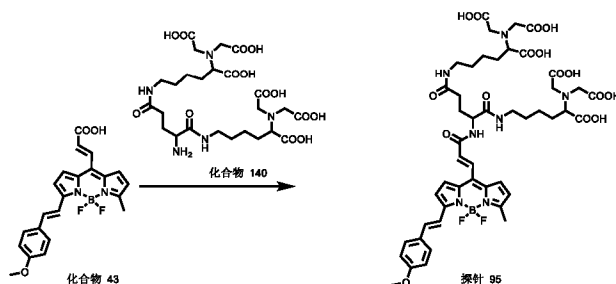
实施例 94:



探针 94:

参照探针 83 的合成方法, 产率 62%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

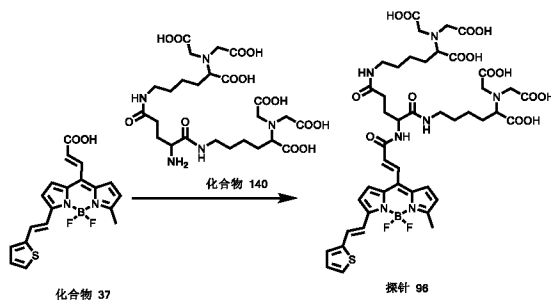
实施例 95:



探针 95:

参照探针 83 的合成方法, 产率 56%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 5.03 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

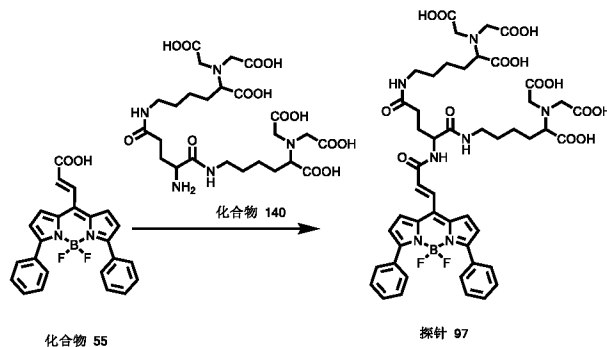
实施例 96:



探针 96:

参照探针 83 的合成方法, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.60 (s, 3 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

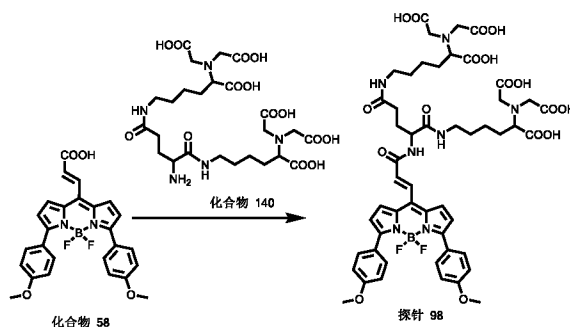
实施例 97:



探针 97:

参照实施例 83 的合成方法, 产率 62%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

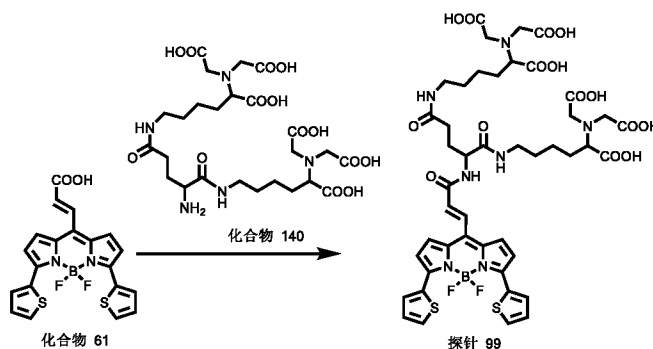
实施例 98:



探针 98:

参照探针 83 的方法, 产率 63%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.81 (br, 1 H), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

实施例 99:

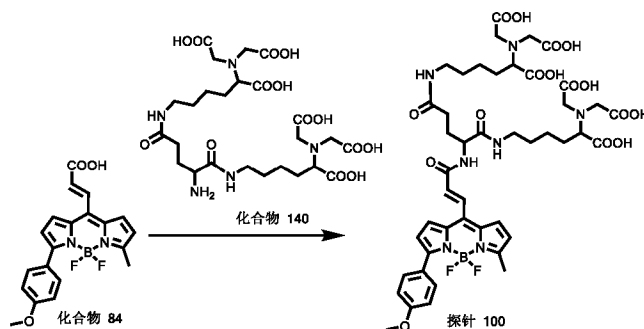


探针 99:

参照探针 83 的合成方法, 产率 62%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.15 (dd, 2

H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.83 (br, 1 H), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

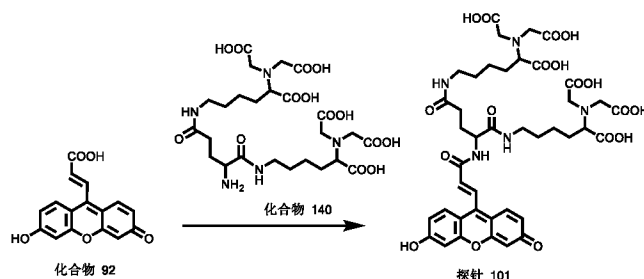
实施例 100:



探针 100:

参照探针 83 的合成方法, 产率 55%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.68 (br, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.52 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.65 (s, 3 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

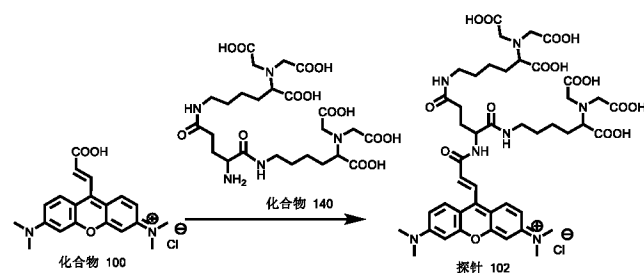
实施例 101:



探针 101:

参照探针 83 的合成方法, 产率 55%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.68 (br, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

实施例 102:

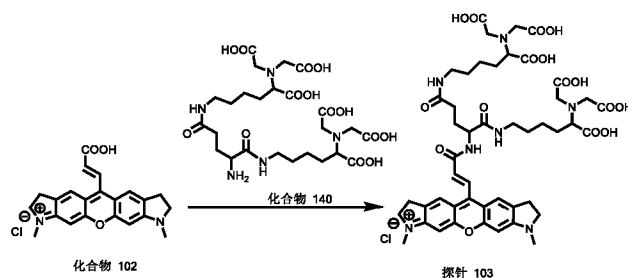


探针 102:

参照探针 83 的合成方法, 产率 58%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.2 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.68 (br, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.56 (d, 2 H,

J=8.8 H), 6.48 (s, 2H), 5.03 (s, 2 H), 3.61 (s, 12 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

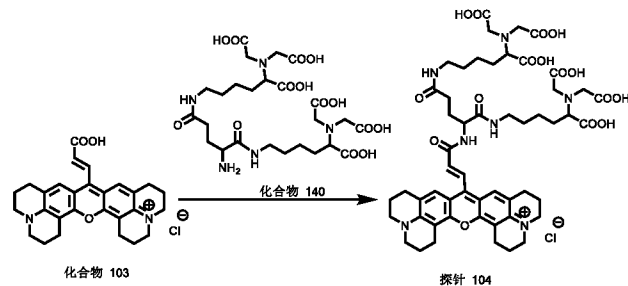
实施例 103:



探针 103:

参照探针 83 的合成方法, 产率 63%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 6.88 (br, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

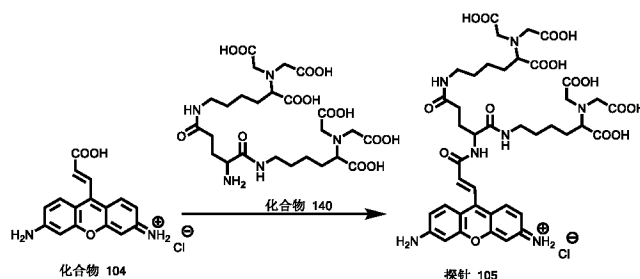
实施例 104:



探针 104:

参照探针 83 的合成方法, 产率 63%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 3.12 (bs, 8 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.35 (bs, 8 H), 1.73 (bs, 8 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

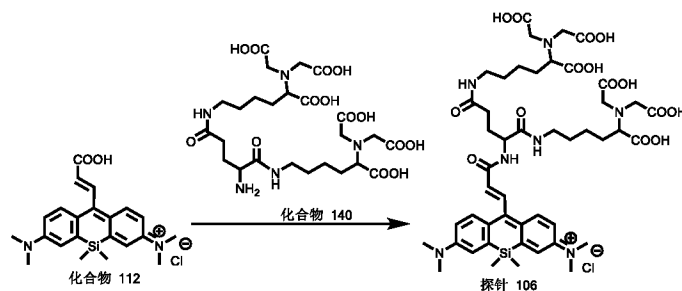
实施例 105:



探针 105:

参照探针 83 的合成方法, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.68 (br, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.88 (br, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

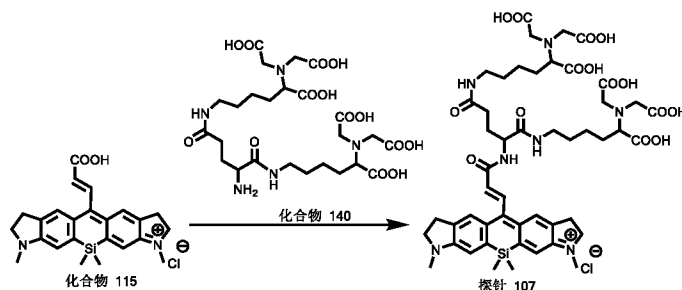
实施例 106:



探针 106:

参照探针 83 的合成方法, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.68 (br, 1 H), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.40-3.50 (m, 8 H), 3.37 (s, 12 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H), 0.54 (s, 6 H)。

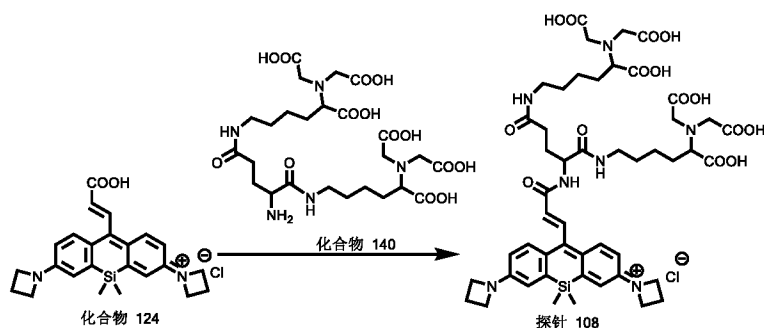
实施例 107:



探针 107:

参照探针 83 的合成方法, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 6.88 (br, 1 H), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H), 0.54 (s, 6 H)。

实施例 108:

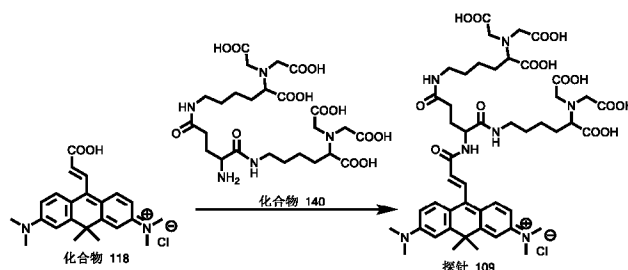


探针 108:

参照探针 83 的合成方法, 产率 63%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.13 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.68 (br, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 6.90 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.86 (d, 2 H, J=2.5 Hz), 6.61 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.33 (dd, 2 H, J=2.5 Hz), 5.03 (s, 2 H), 4.27 (t, 8 H, J=7.2

Hz), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.76 (s, 3 H), 2.57 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

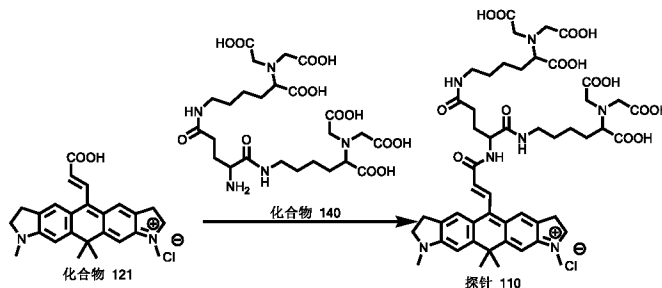
实施例 109:



探针 109:

参照探针 83 的合成方法, 产率 57%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.95 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.72 (d, 2 H, J=9.2 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.19 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.00 (dd, 2 H, J=2.4 9.2 Hz), 6.88 (br, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.37 (s, 12 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.72 (s, 6 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

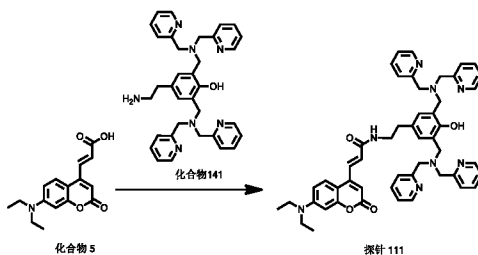
实施例 110:



探针 110:

参照探针 83 的合成方法, 产率 63%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.03 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.68 (br, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 6.88 (br, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.56 (t, 1 H, J=1.2 Hz), 3.36-3.50 (m, 8 H), 3.20-3.33 (m, 6 H), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.37 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.72 (s, 6 H), 1.46-1.65 (m, 12 H), 1.45 (s, 18 H)。

实施例 111:

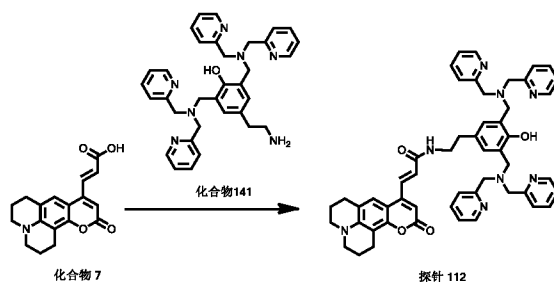


探针 111:

化合物 141 (按照文献公开方法合成: Tae-Hyuk Kwon. et al. Chem. Eur. J. 2008, 14, 9613—9619.) 参照探针 1 的合成方法, 产率 87%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz),

6.52 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.86 (s, 8H), 3.76 (s, 4H), 3.41 (m, 6H), 2.76 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.21 (d, 6H, J=8.2 Hz)。

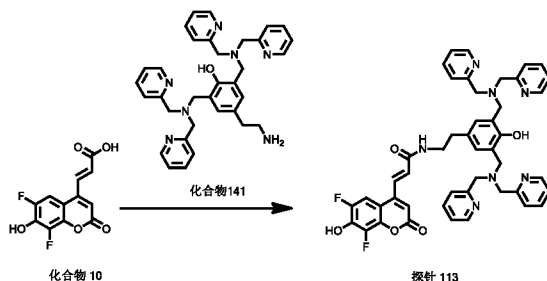
实施例 112:



探针 112:

参照探针 1 的合成方法, 产率 87%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.82 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 1.96 (m, 4 H)。

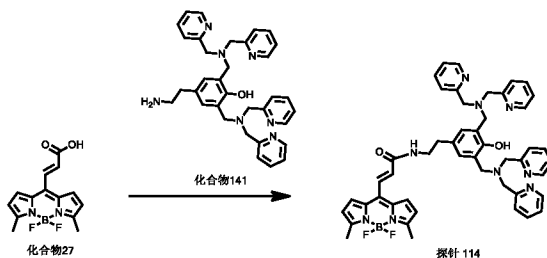
实施例 113:



探针 113:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.96 (s, 1H), 8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1 H), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

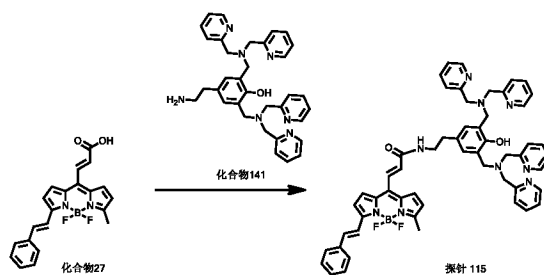
实施例 114:



探针 114:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 2.65 (s, 6 H)。

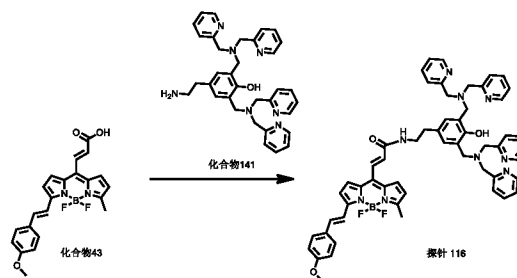
实施例 115:



探针 115:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 3.86 (s, 8 H), 7.06 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 2.23 (s, 3 H)。

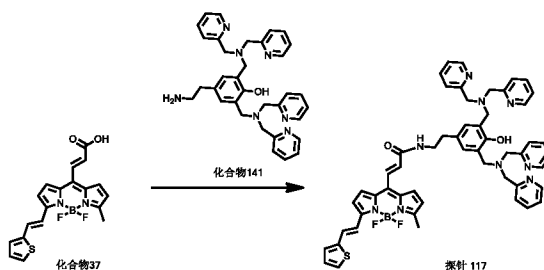
实施例 116:



探针 116:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.20 (d, 1 H, J=4.2 Hz), 4.06 (s, 3 H), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 2.23 (s, 3 H)。

实施例 117:

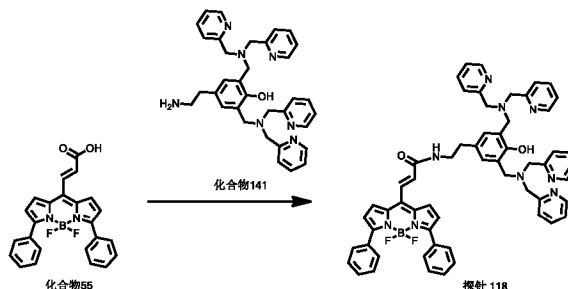


探针 117:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0

Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 2.60 (s, 3 H)。

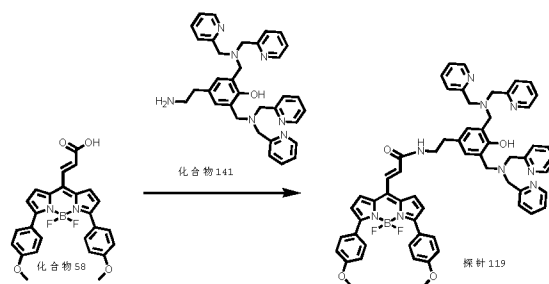
实施例 118:



探针 118:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

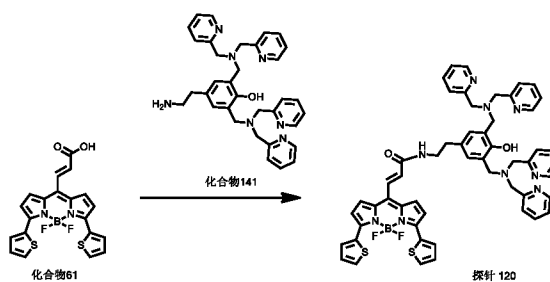
实施例 119:



探针 119:

参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 3.86 (m, 14 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

实施例 120:

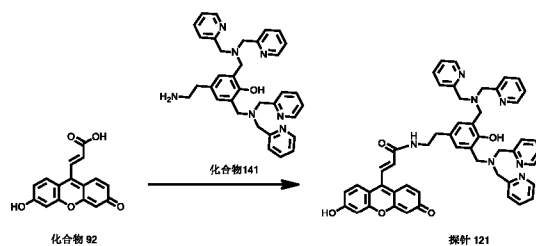


探针 120:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz),

7.12 (s, 2 H), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

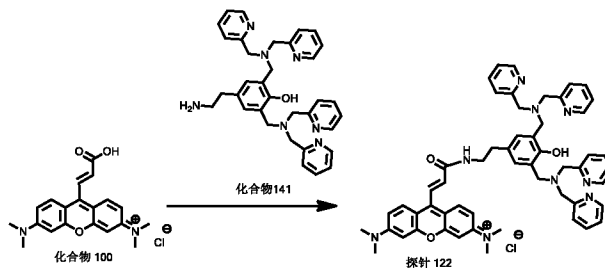
实施例 121:



探针 121:

参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

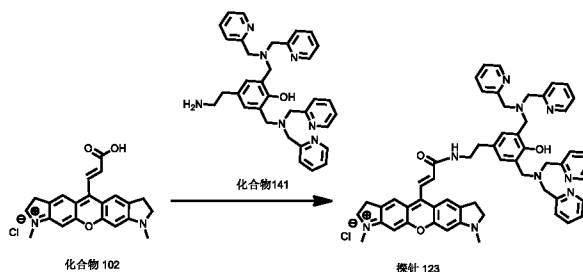
实施例 122:



探针 122:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.61 (s, 12 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

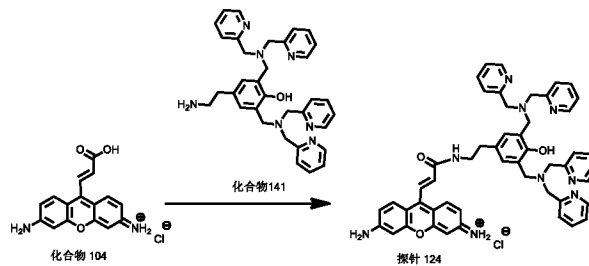
实施例 123:



探针 123:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

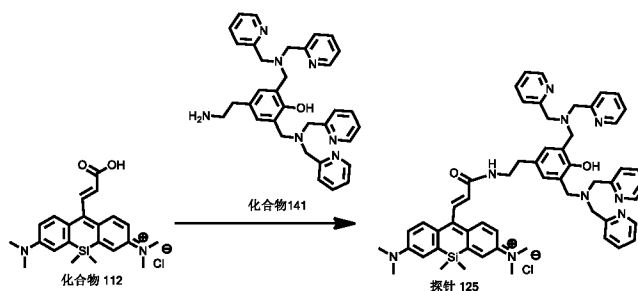
实施例 124:



探针 124:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz)。

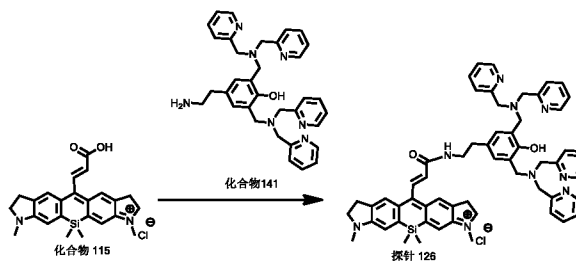
实施例 125:



探针 125:

参照探针 1 的合成方法, 产率 82%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.37 (s, 12 H), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 0.54 (s, 6 H)。

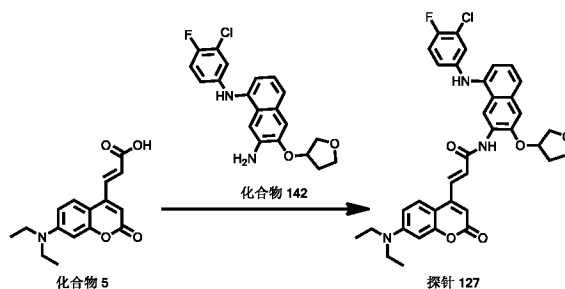
实施例 126:



探针 126:

参照探针 1 的合成方法, 产率 85%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.52 (d, 4 H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.71 (t, 4 H, J=7.6 Hz), 7.58 (d, 4 H, J=7.8 Hz), 7.22 (t, 4 H, J=6.0 Hz), 7.12 (s, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 3.86 (s, 8 H), 3.76 (s, 4 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.41 (t, 2 H, J=7.4 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.76 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 0.54 (s, 6 H)。

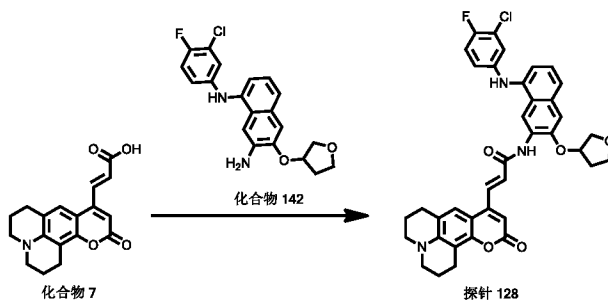
实施例 127:



探针 127:

参照探针 1 的合成方法, 产率 85%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

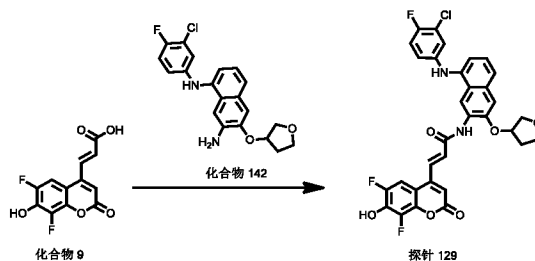
实施例 128:



探针 128:

参照探针 1 的合成方法, 产率 85%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.96 (m, 4 H)。

实施例 129:

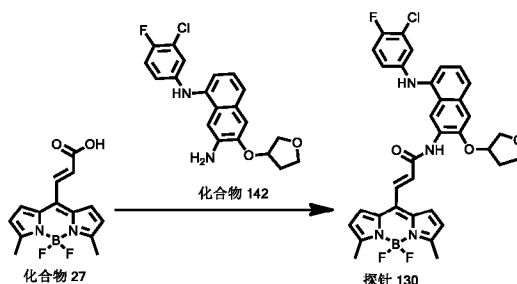


探针 129:

参照探针 1 的合成方法, 产率 85%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.62 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.47 (d, 1 H, J=16.0

Hz), 6.30 (s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

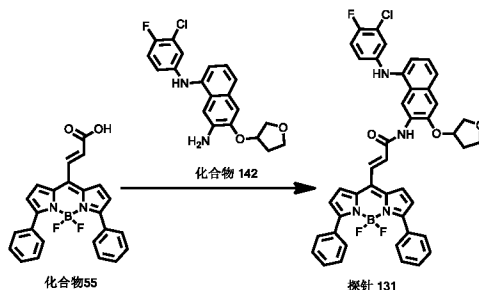
实施例 130:



探针 130:

参照探针 1 的合成方法, 产率 81%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.65 (s, 6 H), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

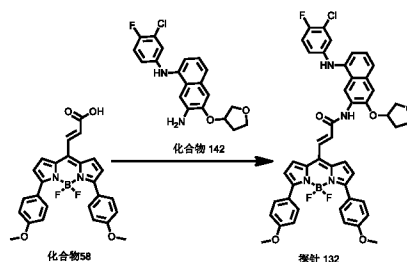
实施例 131:



探针 131:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

实施例 132:

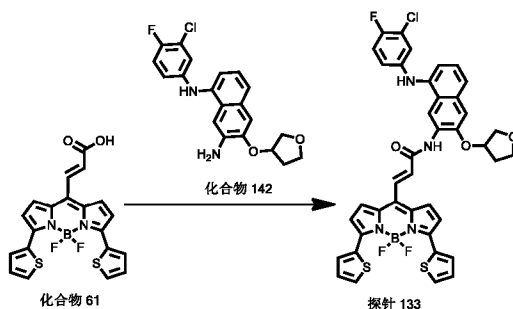


探针 132:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4

Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.86 (s, 6 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

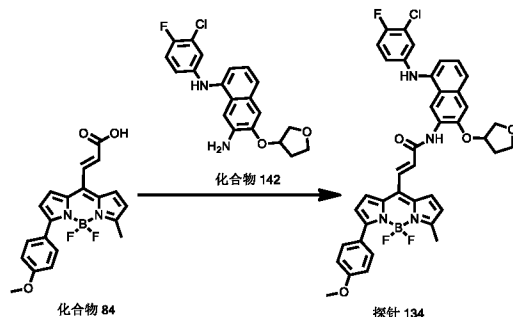
实施例 133:



探针 133:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

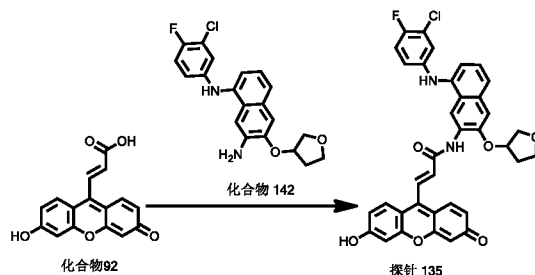
实施例 134:



探针 134:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.81 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.79 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.52 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.65 (s, 3 H), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

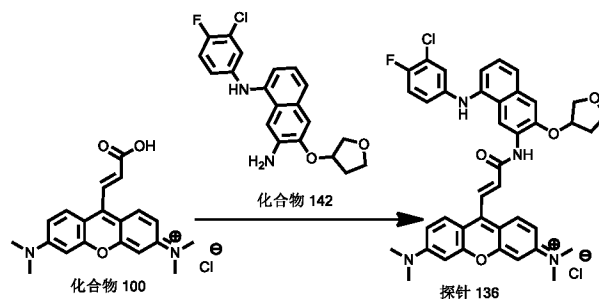
实施例 135:



探针 135:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (s, 2H), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

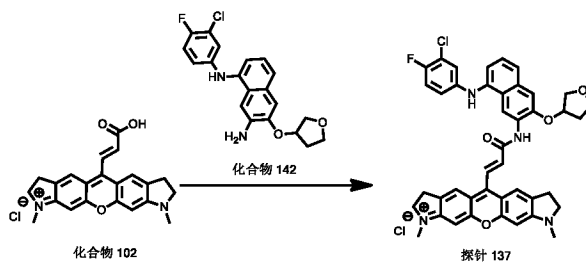
实施例 136:



探针 136:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (s, 2H), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 3.61 (s, 12 H), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

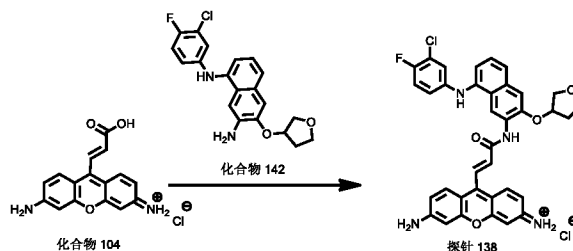
实施例 137:



探针 137:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.10 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

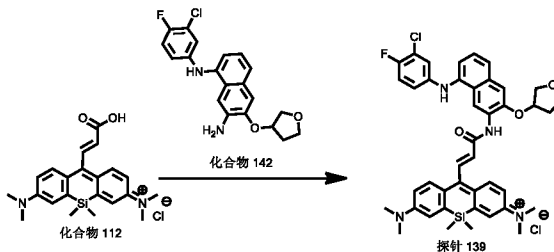
实施例 138:



探针 138:

参照探针 1 的合成方法, 产率 96%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H)。

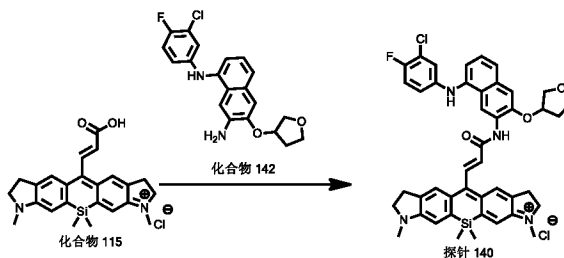
实施例 139:



探针 139:

参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 3.37 (s, 12 H), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 0.54 (s, 6 H)。

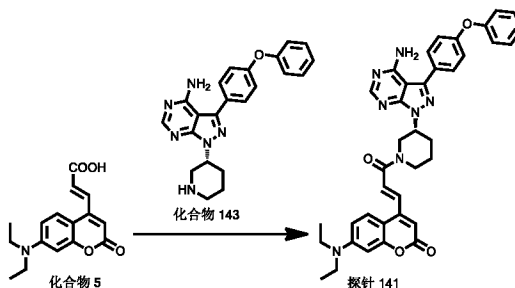
实施例 140:



探针 140:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (t, 1 H, J=12.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.88 (m, 1 H), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.38 (dd, 2 H, J=8.2 17.2 Hz), 7.10 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.41 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 3 H), 3.82 (dd, 1 H, J=7.8 12.6 Hz), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.29 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 0.54 (s, 6 H)。

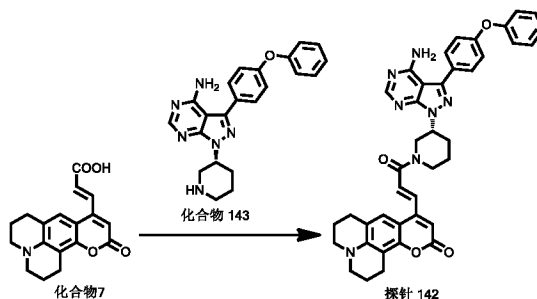
实施例 141:



探针 141:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.31 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

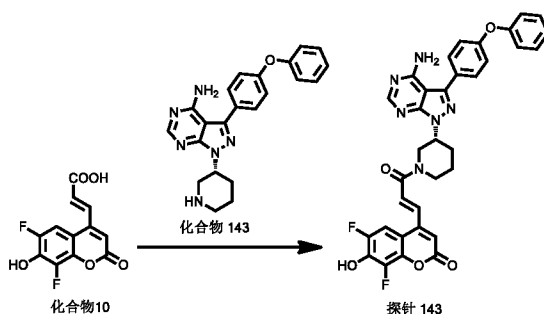
实施例 142:



探针 142:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.31 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.90 (m, 4 H), 1.70 (m, 1 H)。

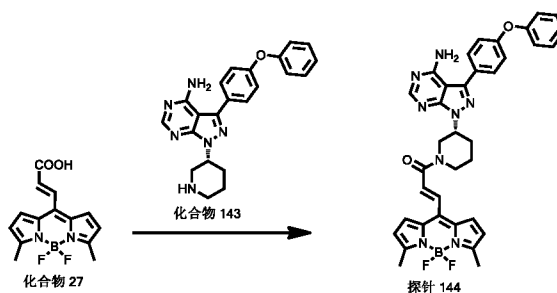
实施例 143:



探针 143:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.85 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.82(d, 1H, J=16.0 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

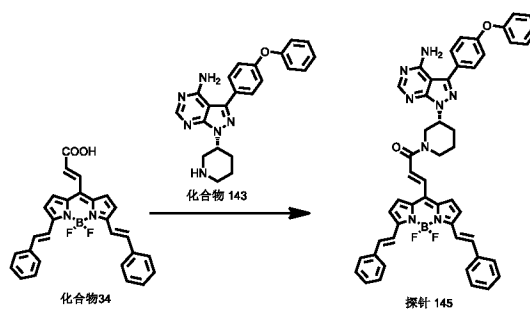
实施例 144:



探针 144:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.65 (s, 6 H), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

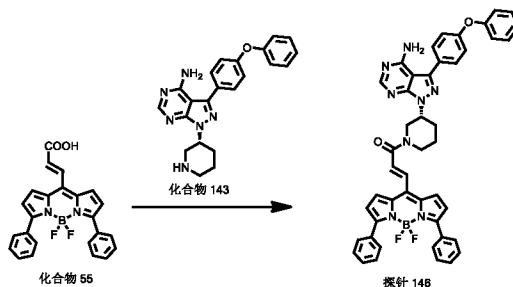
实施例 145:



探针 145:

参照探针 1 的合成方法, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (s, 1 H), 8.19 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=16.4 Hz), 7.73 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.52 (d, 4 H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.04 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

实施例 146:

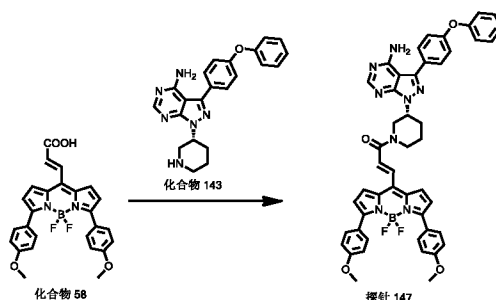


探针 146:

参照探针 1 的合成方法, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.83 (d, 2 H, J=4.4

Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

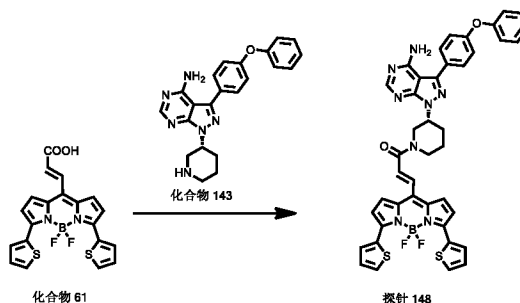
实施例 147:



探针 147:

参照探针 1 的合成方法, 产率 84%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.86 (s, 6 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

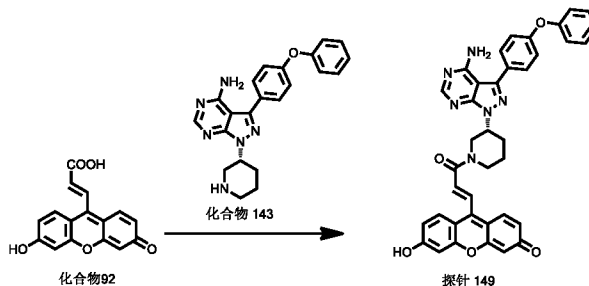
实施例 148:



探针 148:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.31 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.21 (m, 3 H), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

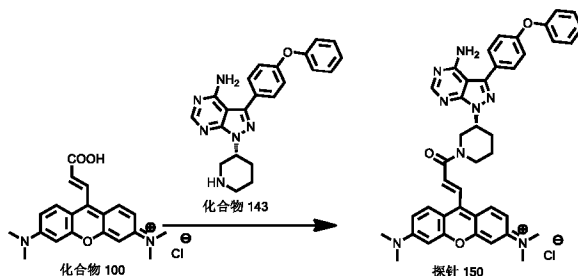
实施例 149:



探针 149:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.31 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

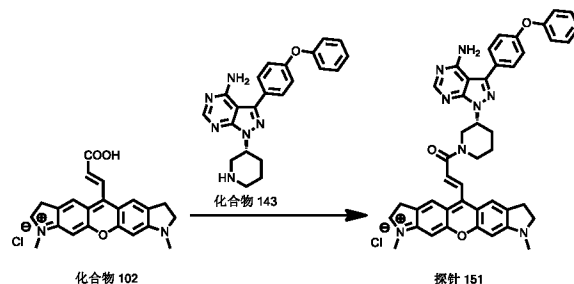
实施例 150:



探针 150:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.31 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.61 (s, 12 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

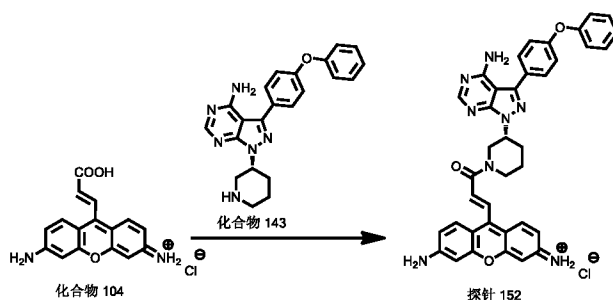
实施例 151:



探针 151:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.10 (s, 2 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.56 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.44 (m, 1 H), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

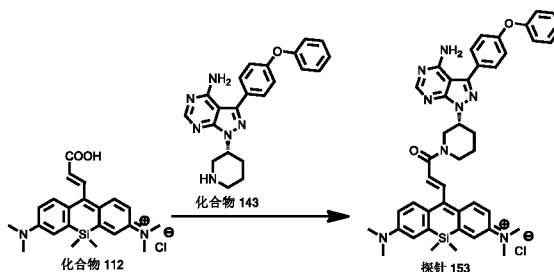
实施例 152:



探针 152:

参照探针 1 的合成方法, 产率 87%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.31 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H)。

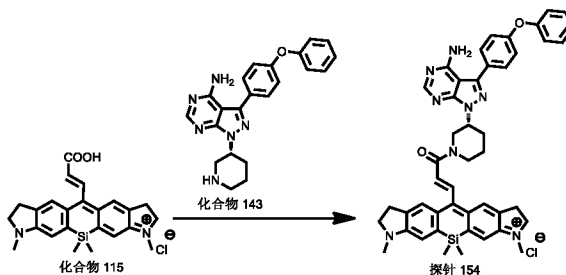
实施例 153:



探针 153:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.37 (s, 12 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 0.54 (s, 6 H)。

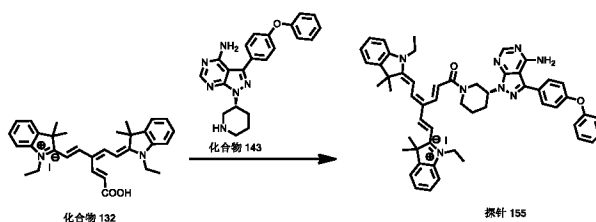
实施例 154:



探针 154:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.31 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.15 (m, 3 H), 7.10 (s, 2 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.44 (m, 1 H), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 0.54 (s, 6 H)。

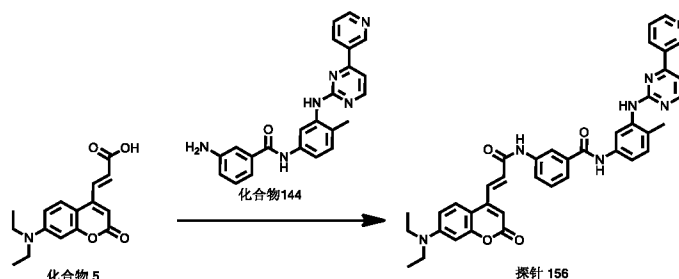
实施例 155:



探针 155:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =8.31 (s, 1 H), 8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.65 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.49 (t, 2 H, J=8.0 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 H), 7.35 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.22 (bp, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 7.06 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 4.90 (m, 1 H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 4.25 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 2.32 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.86 (s, 6 H), 1.70 (m, 1 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H)。

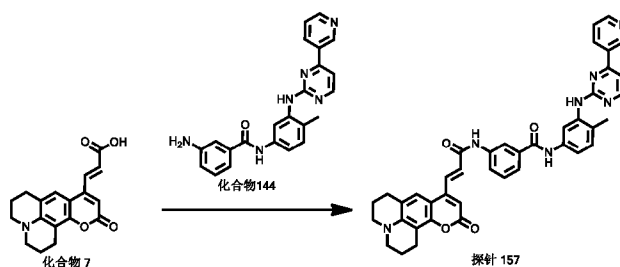
实施例 156:



探针 156:

化合物 144(按照文献公开方法合成:T. H. Zhang. et al. Chemmistry and Biology. 2012, 19, 140—154..) 参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.49 (m, 2 H), 6.76 (m, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.44 (s, 1 H), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 2.79 (s, 6 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

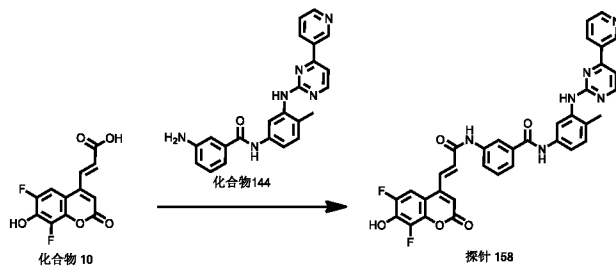
实施例 157:



探针 157:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.79 (s, 6 H), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 1.96 (m, 4 H)。

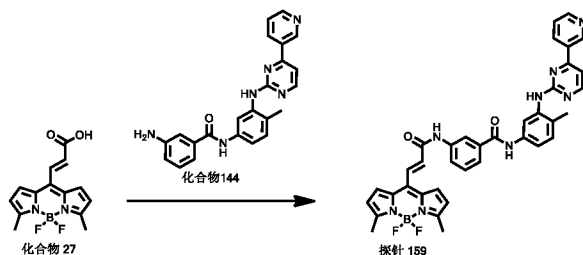
实施例 158:



探针 158:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.81 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1 H), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H)。

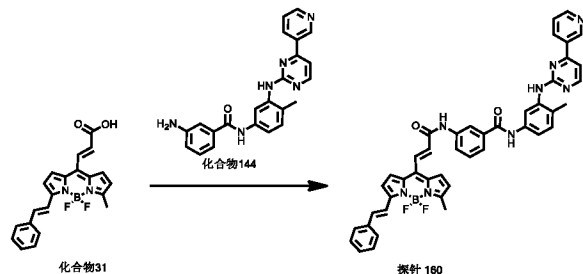
实施例 159:



探针 159:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.49 (m, 2 H), 6.76 (m, 1 H), 6.52 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H), 2.65 (s, 6 H)。

实施例 160:

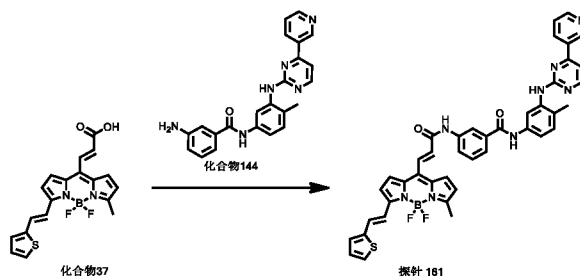


探针 160:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.56 (d, 2 H, J=2.4 Hz),

7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.49 (m, 2 H), 7.26-7.32 (m, 4 H, J=16.4 Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 6.52 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H)。

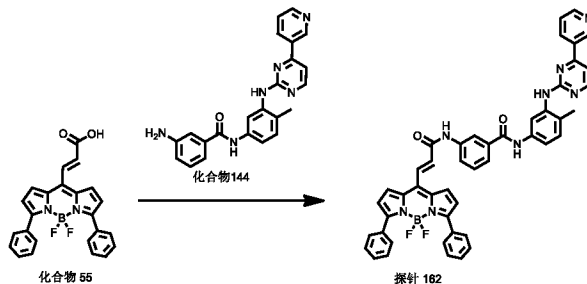
实施例 161:



探针 161:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.49 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.75 (s, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.60 (s, 3 H)。

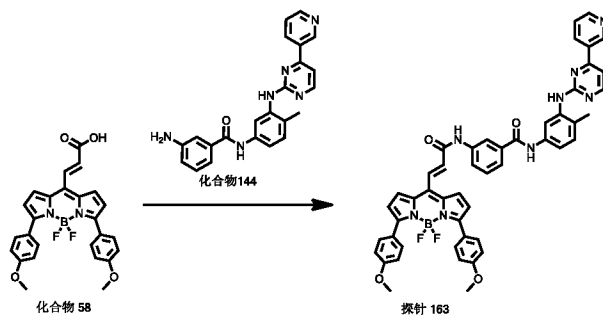
实施例 162:



探针 162:

参照探针 1 的合成方法, 产率 93%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 6 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.58 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H)。

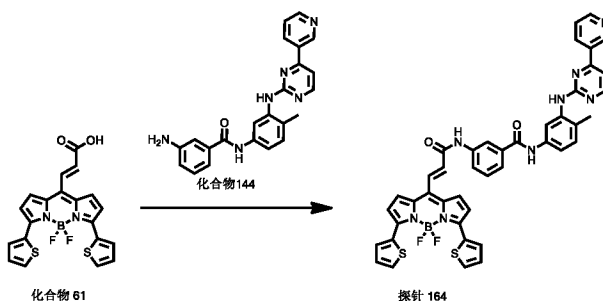
实施例 163:



探针 163:

参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.86 (s, 6 H), 2.79 (s, 6 H)。

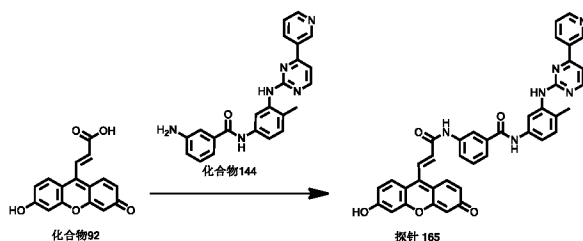
实施例 164:



探针 164:

参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.49 (m, 2 H), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H)。

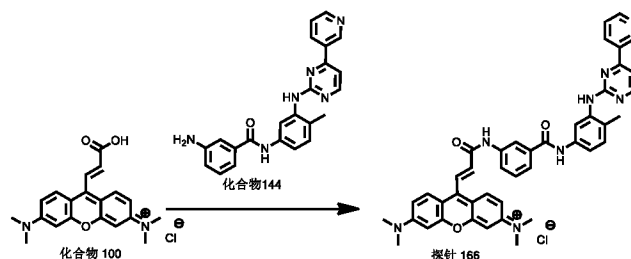
实施例 165:



探针 165:

参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.49 (m, 2 H), 6.76 (m, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.40 (s, 2H), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H)。

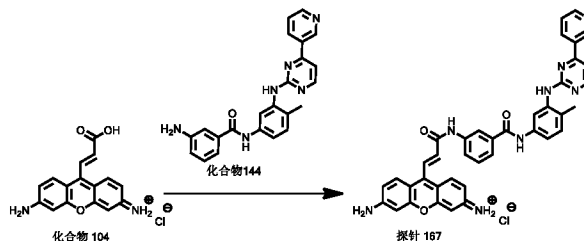
实施例 166:



探针 166:

参照探针 1 的合成方法, 产率 86%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.49 (m, 2 H), 6.76 (m, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.51 (s, 2H), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.61 (s, 12 H) 2.79 (s, 6 H)。

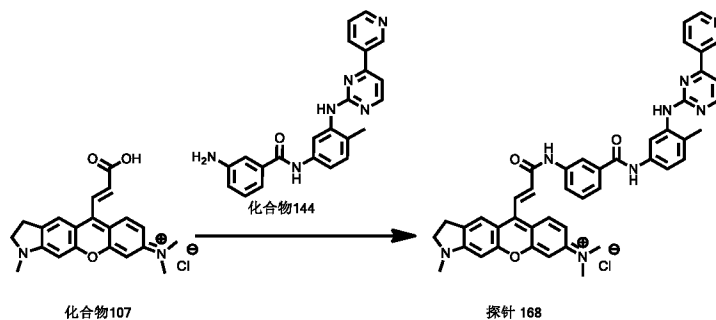
实施例 167:



探针 167:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.49 (m, 2 H), 6.76 (m, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.52 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.48 (s, 2H), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.79 (s, 6 H)。

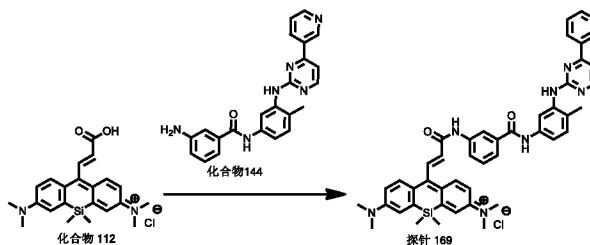
实施例 168:



探针 168:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H, J=15.3 Hz), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 7.03 (d, 2 H, J=9.3 Hz), 6.90 (d, 1 H, J=15.2 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.77 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 3.19 (s, 9 H), 2.90 (t, 2 H, J=8.0 Hz), 2.79 (s, 6 H)。

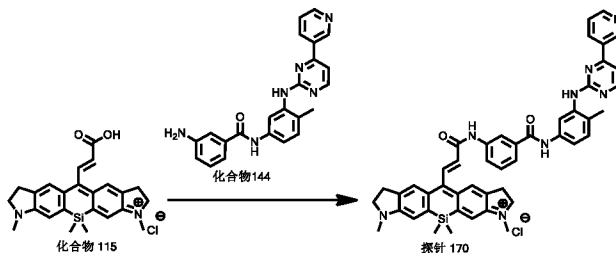
实施例 169:



探针 169:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.56 (dt, 1 H, J=4.8 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.89 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.69 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.76 (m, 1 H), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 3.96 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.37 (s, 12 H), 2.79 (s, 6 H), 0.54 (s, 6 H)。

实施例 170:

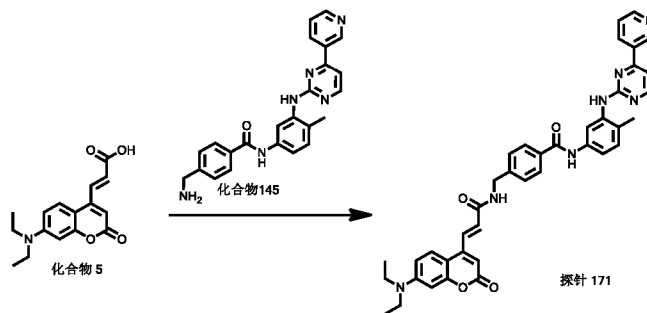


探针 170:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.53 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 9.94 (b, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 8.59 (d, 1 H,

$J=4.8$ Hz), 8.56 (dt, 1 H, $J=4.8$ 7.8 Hz), 8.17 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, $J=16.0$ Hz), 7.89 (d, 1 H, $J=9.0$ Hz), 7.78 (d, 2 H, $J=1.2$ Hz), 7.77 (d, 2 H, $J=9.0$ Hz), 7.69 (d, 2 H, $J=9.0$ Hz), 7.65 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 6.76 (m, 1 H), 6.54 (d, 1 H, $J=16.0$ Hz), 6.48 (d, 1 H, $J=15.6$ Hz), 3.96 (d, 2 H, $J=6.0$ Hz), 3.77 (t, 4 H, $J=8.0$ Hz), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, $J=8.0$ Hz), 2.79 (s, 6 H), 0.54 (s, 6 H)。

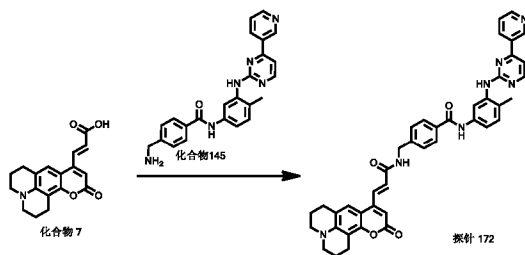
实施例 171:



探针 171:

化合物 145(按照文献公开方法合成:T. H. Zhang. et al. Chemmistry and Biology. 2012, 19, 140—154..) 参照探针 1 的合成方法, 产率 90%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=10.27$ (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, $J=6.0$ Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 8.68 (d, 1 H, $J=5.4$ Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, $J=7.8$ Hz), 7.78 (d, 1 H, $J=16.0$ Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, $J=5.4$ Hz), 7.53 (dt, 1 H, $J=1.8$ 7.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, $J=7.2$ Hz), 7.47 (d, 1 H, $J=8.4$ Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.71 (d, 1 H, $J=7.2$ Hz), 6.49 (d, 1 H, $J=16.0$ Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.40 (d, 1 H, $J=15.6$ Hz), 4.52 (d, 2 H, $J=6.0$ Hz), 3.94 (d, 2 H, $J=6.0$ Hz), 3.41 (t, 4 H, $J=8.2$ Hz), 2.84 (s, 6 H), 1.21 (d, 6 H, $J=8.2$ Hz)。

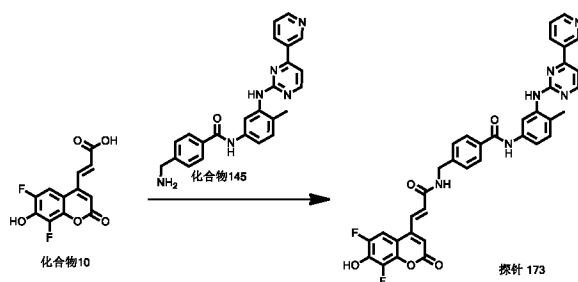
实施例 172:



探针 172:

参照探针 1 的合成方法, 产率 88%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=10.27$ (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, $J=6.0$ Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 8.68 (d, 1 H, $J=5.4$ Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, $J=7.8$ Hz), 7.76 (d, 1 H, $J=16.0$ Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, $J=5.4$ Hz), 7.53 (dt, 1 H, $J=1.8$ 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, $J=8.4$ Hz), 7.46 (d, 1 H, $J=9.2$ Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.70 (d, 1 H, $J=16.0$ Hz), 6.40 (d, 1 H, $J=15.6$ Hz), 5.99 (d, 1 H, $J=9.2$ Hz), 4.52 (d, 2 H, $J=6.0$ Hz), 3.94 (d, 2 H, $J=6.0$ Hz), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, $J=6.5$ Hz), 2.84 (s, 6 H), 2.75 (t, 2 H, $J=6.5$ Hz), 1.96 (m, 4 H)。

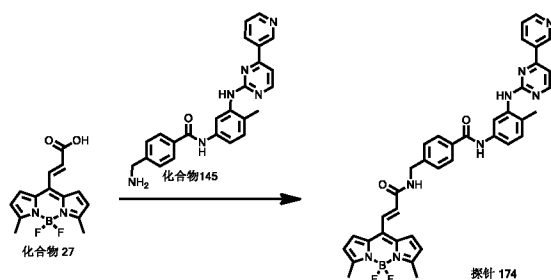
实施例 173:



探针 173:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.81 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.43 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.30 (s, 1 H), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.84 (s, 6 H)。

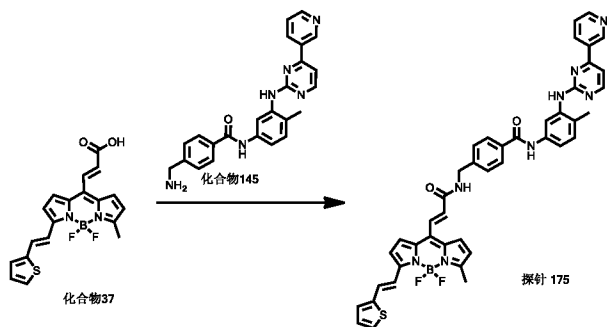
实施例 174:



探针 174:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.45 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.84 (s, 6 H), 2.65 (s, 6 H)。

实施例 175:

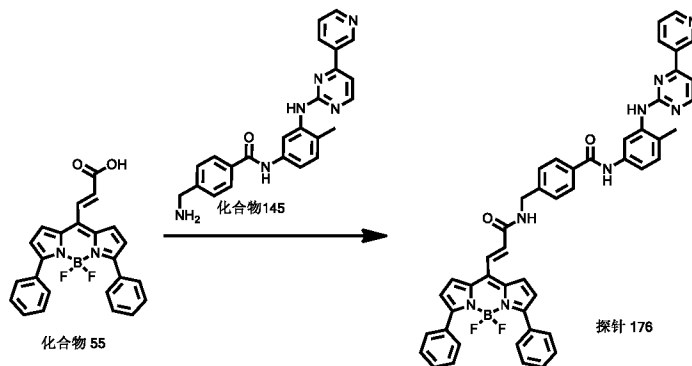


探针 175:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d,

1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.35 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 6.74 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.45 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.75 (s, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.60 (s, 3 H)。

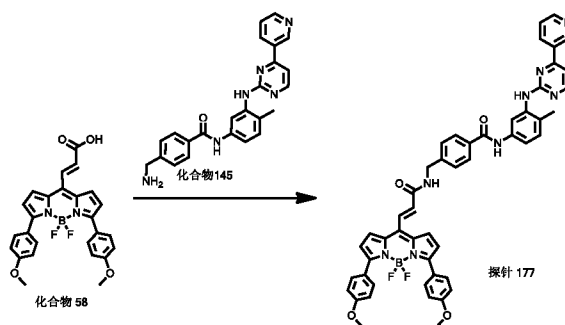
实施例 176:



探针 176:

参照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.50 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.35 (m, 2 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.74 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.84 (s, 6 H)。

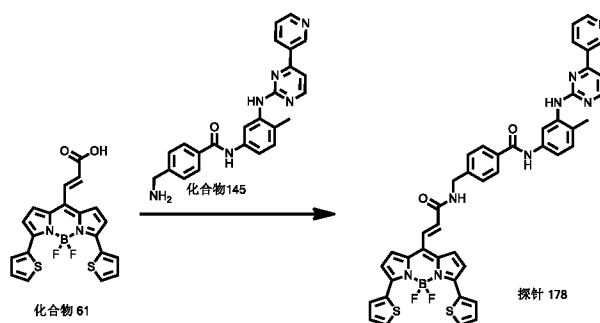
实施例 177:



探针 177:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.86 (s, 6 H), 2.84 (s, 6 H)。

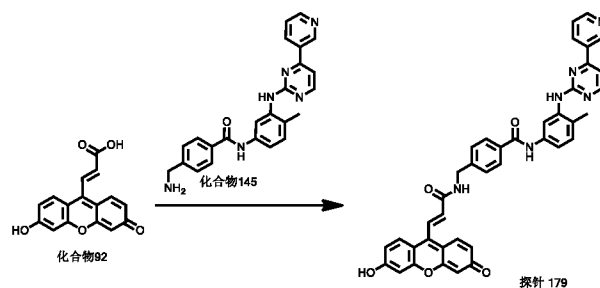
实施例 178:



探针 178:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.74 (m, 1 H), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.84 (s, 6 H)。

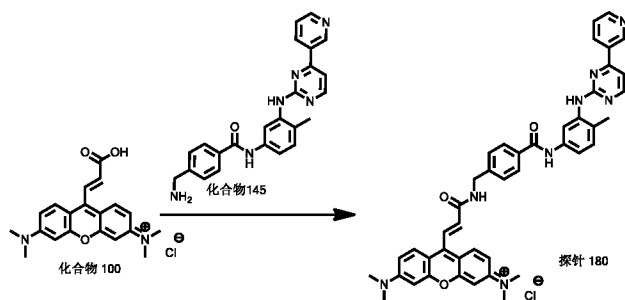
实施例 179:



探针 179:

参照探针 1 的合成方法, 产率 92%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.92 (s, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.84 (s, 6 H)。

实施例 180:

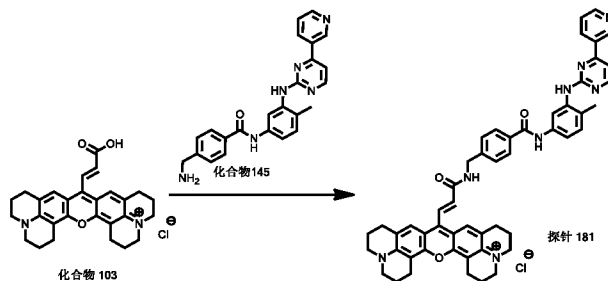


探针 180:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz),

8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.92 (s, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (s, 2H), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.61 (s, 12 H), 2.84 (s, 6 H)。

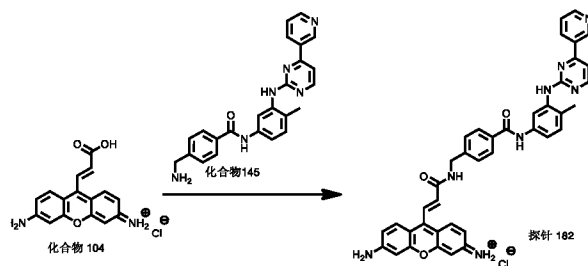
实施例 181:



探针 181:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.32 (bs, 8 H), 2.84 (s, 6 H), 2.35 (bs, 8 H), 1.73 (bs, 8 H)。

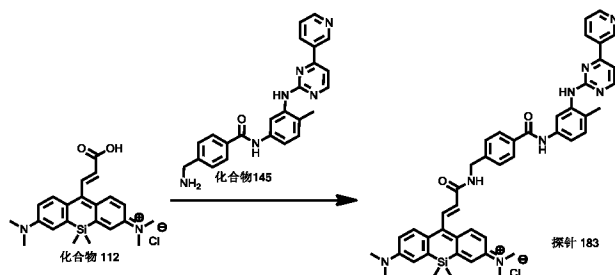
实施例 182:



探针 182:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.92 (s, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 H), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 H), 6.48 (s, 2H), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 2.84 (s, 6 H)。

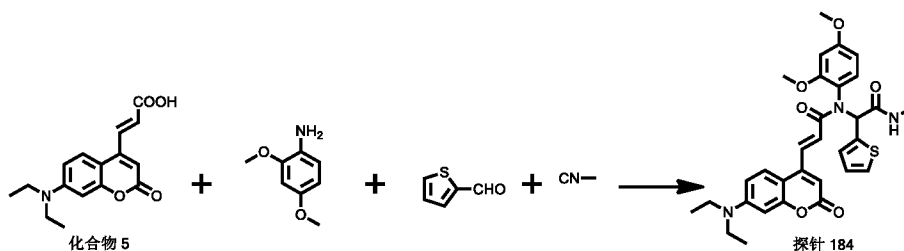
实施例 183:



探针 183:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=10.27 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.95 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.83 (br, 1 H), 8.76 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 8.68 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 8.52 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 8.03 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.53 (dt, 1 H, J=1.8 7.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.35 (m, 2 H), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.74 (m, 1 H), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=15.6 Hz), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.94 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.37 (s, 12 H), 2.84 (s, 6 H), 0.54 (s, 6 H)。

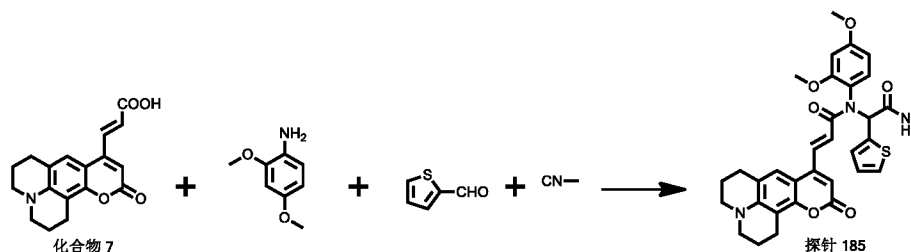
实施例 184:



探针 184:

化合物 5 (0.575 g, 2.0 mmol) 于 50 ml 圆底烧瓶中, 加入 2,4-二甲氧基苯胺 (0.306 g, 2.0 mmol)、2-醛基噻吩 (0.246 g, 2.2 mmol)、乙异腈 (0.091 g, 2.2 ml), 加入 20 ml 甲醇, Ar 保护条件下室温搅拌 48 h, 反应完毕, 体系过滤, 旋转蒸干溶剂, 残余物溶于 50 ml 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水和水洗两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干有机相, 残余物经柱色谱分离得产物 0.357 g, 产率 31%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.44 (s, 1 H), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 2.75 (s, 3 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

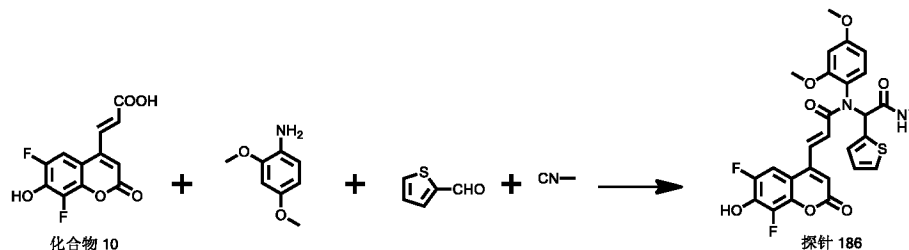
实施例 185:



探针 185:

参照探针 184 的合成方法, 产率 34%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.76 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.46 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.70 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 5.99 (d, 1 H, J=9.2 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.26 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.75 (t, 2 H, J=6.5 Hz), 2.65 (s, 3 H), 1.96 (m, 4 H)。

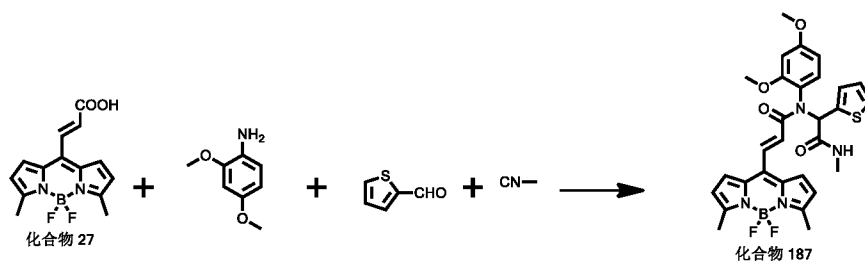
实施例 186:



探针 186:

参照探针 184 的合成方法, 产率 34%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ =11.81 (s, 1 H), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.30 (s, 1 H), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H)。

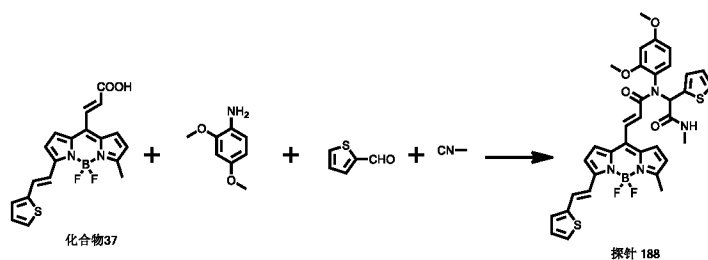
实施例 187:



探针 187:

参照探针 184 的合成方法, 产率 29%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.35 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.65 (s, 6 H), 2.75 (s, 3 H)。

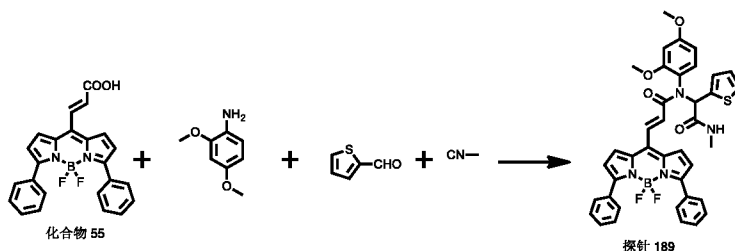
实施例 188:



探针 188:

参照探针 184 的合成方法, 产率 32%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.30 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.55 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=16.4 Hz), 7.40 (d, 1 H, J=4.8), 7.29 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.09 (d, 1 H, J=4.4 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.35 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H)。

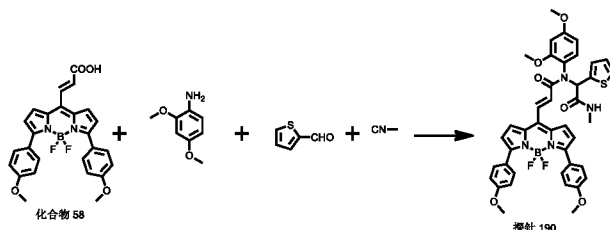
实施例 189:



探针 189:

参照探针 184 的合成方法, 产率 30%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.90 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H)。

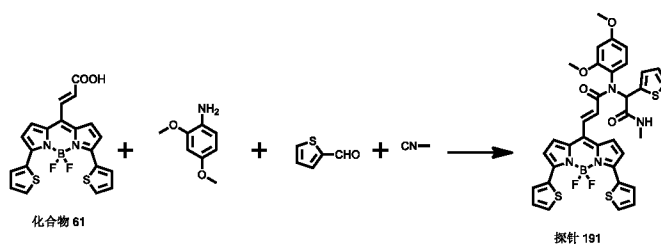
实施例 190:



探针 190:

参照探针 184 的合成方法, 产率 30%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.95 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.60 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.90 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H)。

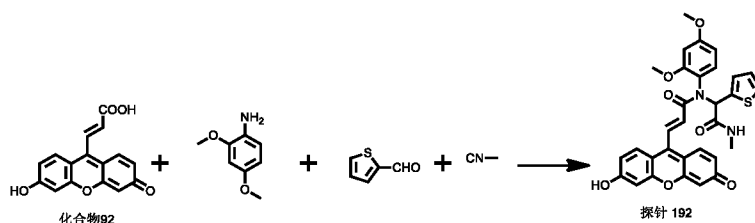
实施例 191:



探针 191:

参照探针 184 的合成方法, 产率 32%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H)。

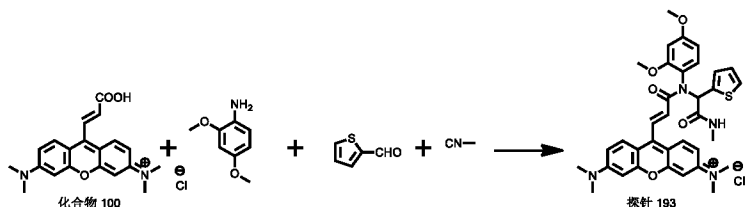
实施例 192:



探针 192:

参照探针 184 的合成方法, 产率 32%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H)。

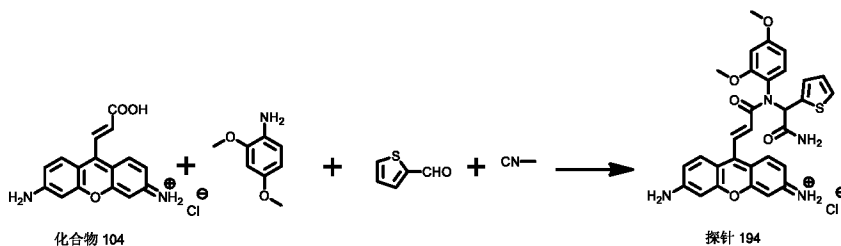
实施例 193:



探针 193:

参照探针 184 的合成方法, 产率 31%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48 (s, 2H), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.61 (s, 12 H), 2.75 (s, 3 H)。

实施例 194:

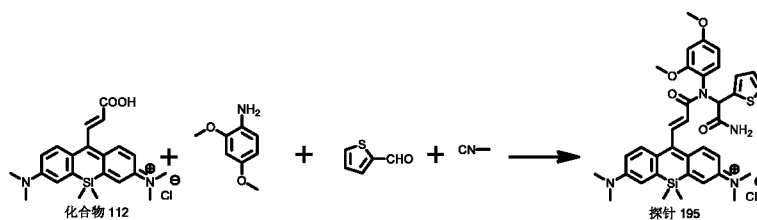


探针 194:

参照探针 184 的合成方法, 产率 30%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.59 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.56 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.48

(s, 2H), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H)。

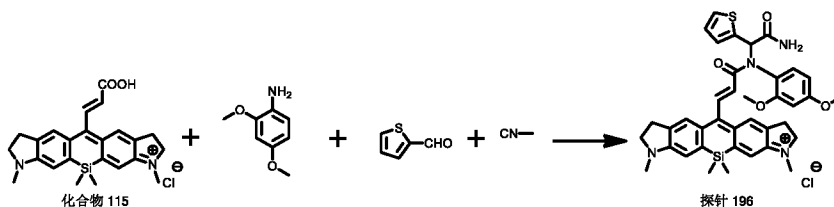
实施例 195:



探针 195:

参照探针 184 的合成方法, 产率 29%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.72 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.98 (dd, 2 H, J=2.7 9.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.72 (d, 2 H, J=7.2 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.37 (s, 12 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 0.54 (s, 6 H)。

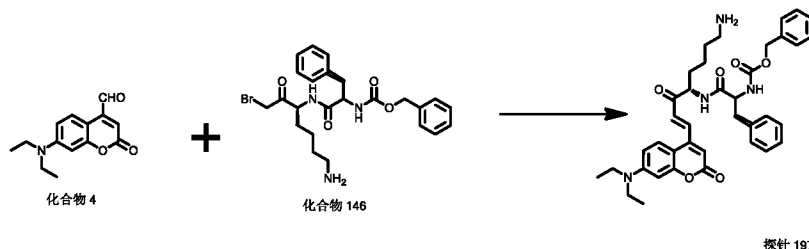
实施例 196:



探针 196:

参照探针 184 的合成方法, 产率 29%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.85 (t, 1 H, J=5.0 Hz), 7.78 (d, 2 H, J=1.2 Hz), 7.18 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 7.10 (s, 2 H), 7.04 (d, 1 H, J=3.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 6.67 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 6.54 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 6.25 (dd, 1 H, J=2.4 8.8 Hz), 4.15 (s, 3 H), 4.00 (d, 1 H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.77 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 3.75 (s, 3 H), 3.19 (s, 6 H), 2.90 (t, 4 H, J=8.0 Hz), 2.75 (s, 3 H), 0.54 (s, 6 H)。

实施例 197:

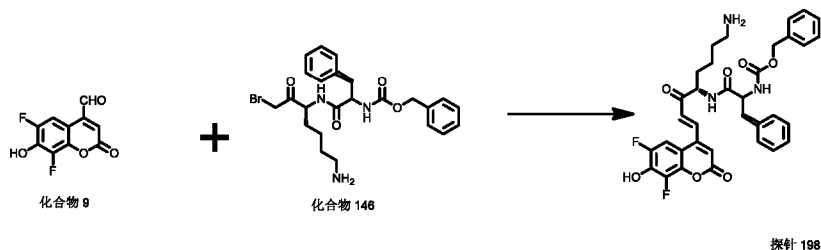


探针 197:

锌粉 (0.130 g, 2.0 mmol) 于 100 ml 三口烧瓶中, 加入 50 ml 无水四氢呋喃, 加入少量碘单质, Ar 保护条件下室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 146 (参照文献公开方法合成, Anne-Marie. R. Dechert et al. Bioorg. Med. Chem. 2010. 18. 6230-6237.) (0.504 g, 1.0 mmol) 40℃ 油浴加热 2 小时, 体系冷却至室温, 注入化合物 4 (0.245 g, 1.0 mmol) 的 5 ml 的无水四氢呋喃溶液, 室温搅拌过夜, 次日, 加入 3 N 的盐酸, 室温搅拌 30 分钟, 反应完毕, 过滤, 旋转蒸干溶剂, 残余物经反相柱分离得产物 0.449 g, 产率

69%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.78 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 7.28 (m, 10 H), 6.71 (d, 1 H, J=7.2 Hz), 6.49 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.52 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.41 (t, 4 H, J=8.2 Hz), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.21 (d, 6 H, J=8.2 Hz)。

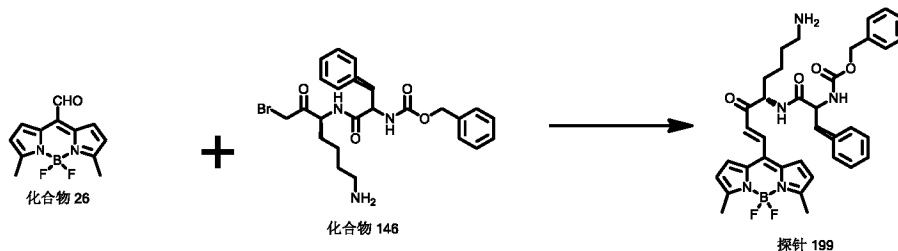
实施例 198:



探针 198:

按照探针 197 的合成方法, 产率 71%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=11.81 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J=2.0, 11.4 Hz), 7.28 (m, 10 H), 6.47 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H)。

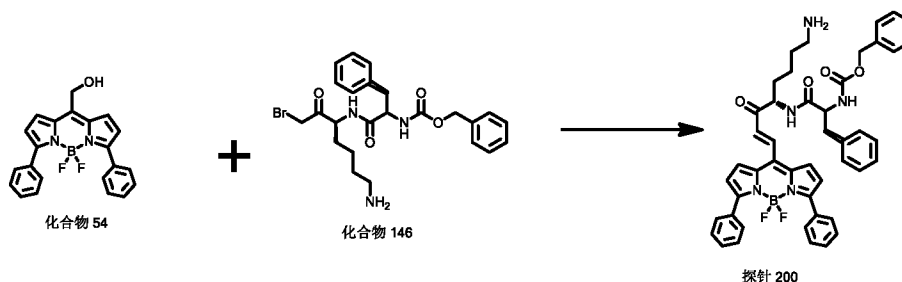
实施例 199:



探针 199:

按照探针 197 的合成方法, 产率 71%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.51 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 7.28 (m, 10 H), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.40 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 2.65 (s, 6 H), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H)。

实施例 200:

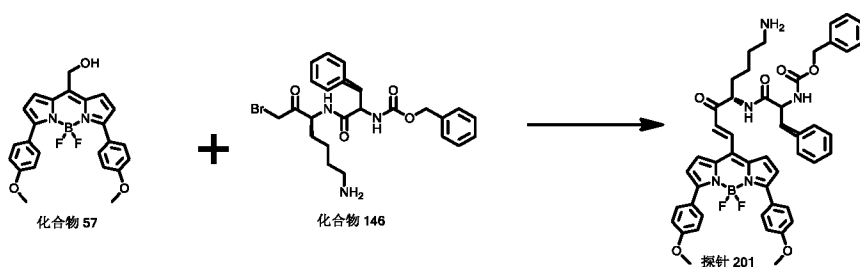


探针 200:

化合物 54 (0.374 g, 1.0 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中, 加入 35 ml 无水二氯甲烷溶解, 加入活性二氧化锰 (0.348 g, 4.0 mmol), Ar 保护条件下室温搅拌, 反应完毕, 过滤, 滤液直接旋干溶剂, 无需分离, 直接用于下一步。

锌粉 (0.130 g, 2.0 mmol) 于 100 ml 三口烧瓶中, 加入 50 ml 无水四氢呋喃, 加入少量碘单质, Ar 保护条件下室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 146 (参照文献公开方法合成, Anne-Marie. R. Dechert et al. Bioorg. Med. Chem. 2010. 18. 6230-6237.) (0.504 g, 1.0 mmol) 40°C 油浴加热 2 小时, 体系冷却至室温, 注入上步的化合物的 5 ml 的无水四氢呋喃溶液, 室温搅拌过夜, 次日, 加入 3 N 的盐酸, 室温搅拌 30 分钟, 反应完毕, 过滤, 旋转蒸干溶剂, 残余物经反相柱分离得产物 0.475 g, 产率 61%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.79-7.82 (m, 4 H), 7.72 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 6 H), 7.28 (m, 10 H), 6.83 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.48 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H)。

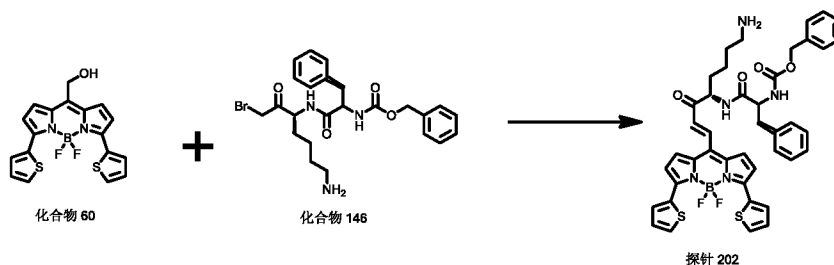
实施例 201:



探针 201:

参照探针 200 的合成方法, 产率 59%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (m, 10 H), 6.99 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 4 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.72 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H)。

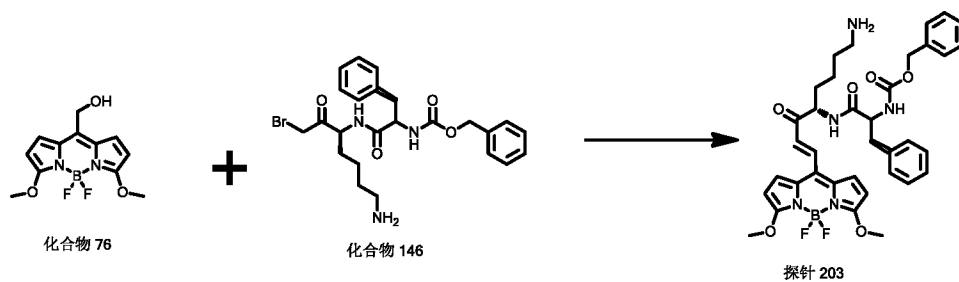
实施例 202:



探针 202:

参照探针 200 的合成方法, 产率 57%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.76 (dd, 2 H, J=1.0 3.6 Hz), 7.51 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 7.28 (m, 10 H), 7.15 (dd, 2 H, J=3.6 5.4 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.62 (d, 2 H, J=4.4 Hz), 6.64 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H)。

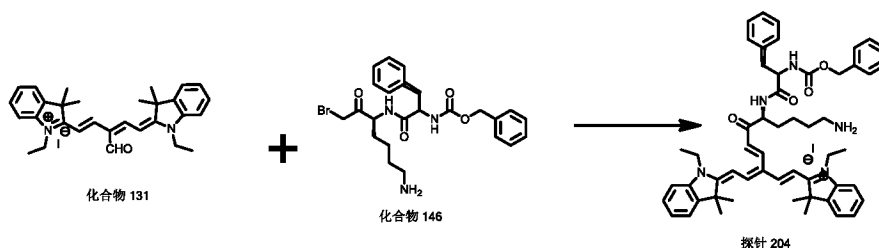
实施例 203:



探针 203:

参照探针 200 的合成方法, 产率 57%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 7.28 (m, 10 H), 7.18 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J=16.0 Hz), 6.30 (d, 2 H, J=4.2 Hz), 5.42 (s, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.90 (s, 6 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H)。

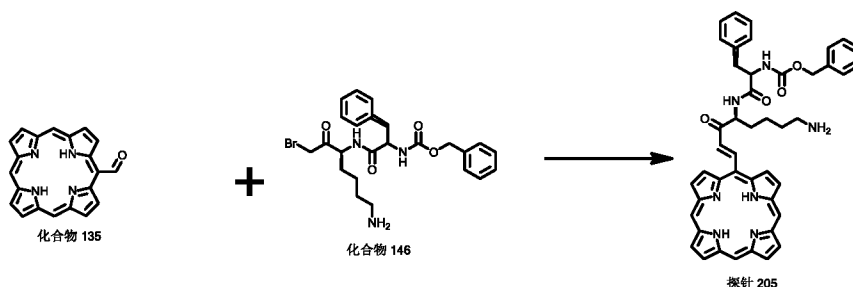
实施例 204:



探针 204:

参照探针 200 的合成方法, 产率 60%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.26 (d, 2 H, J=14.4 H) 8.01 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.68 (d, 1 H, J=9.2 H), 7.49 (t, 2 H, J=8.0 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 2 H, J=7.6 Hz), 7.33 (d, 2 H, J=8.4 Hz), 7.28 (m, 10 H), 7.22 (bp, 2H), 4.59 (m, 1 H), 4.51 (q, 4 H, J=7.2 Hz), 4.38 (m, 1 H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 2 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.81 (s, 6 H), 1.60 (m, 3 H), 1.56 (t, 6 H, J=7.2 H), 1.36 (m, 2 H)。

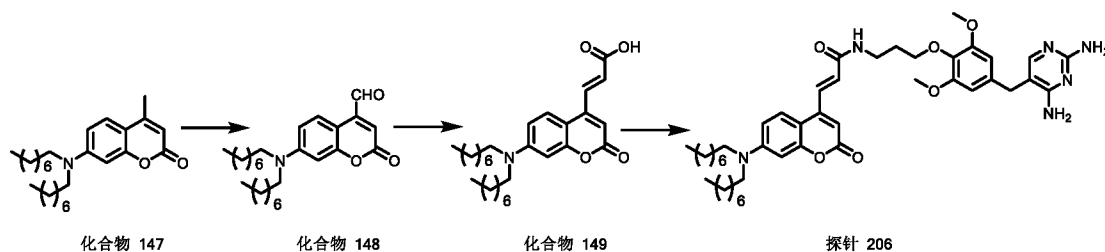
实施例 205:



探针 205:

参照探针 200 的合成方法, 产率 60%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=12.1 (s, 1H), 10.28 (s, 2H), 10.25 (s, 1H), 10.17 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.46 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.39 (d, 2H, J=4.4 Hz), 9.36 (d, 2H, J=4.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.8 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.28 (m, 10 H), 4.53 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.07 (dd, 1 H, J=6.8 13.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J=8.4 13.8 Hz), 2.86 (t, 2 H, J=7.2 Hz), 1.87 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H), -3.05 (s, 2H)。

实施例 206:



化合物 147:

参照文献公开方法 (L, Zhao et al. Adv. Funct. Mater. 2014, 24, 363—371.) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 3.20 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.56 (m, 4 H), 1.28 (m, 20 H), 0.88 (m, 6 H)。

化合物 148:

参照化合物 4 的合成方法, 产率 33%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.01(s, 1 H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 3.20 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 1.56 (m, 4 H), 1.28 (m, 20 H), 0.88 (m, 6 H)。

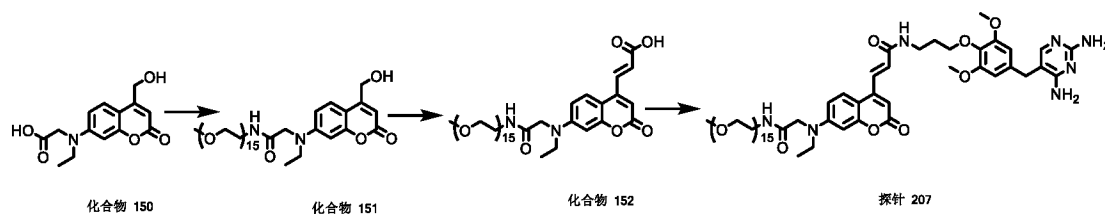
化合物 149:

参照化合物 2 的合成方法, 产率 79%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.81 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.23 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 1.55 (m, 4 H), 1.28 (m, 20 H), 0.88 (m, 6 H)。

探针 206:

参照探针 1 的合成方法, 产率 89%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.81 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.01 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.12 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.30 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.23 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 1.55 (m, 4 H), 1.28 (m, 20 H), 0.88 (m, 6 H)。

实施例 207:



化合物 150:

参照文献公开方法 (L, Y. Zhu. et al. J. AM. CHEM. SOC. 2010, 132, 10645—10647.), ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.44 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J=8.8, 2 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.47 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3 H)。

化合物 151:

参照探针 1 的合成方法, 产率 77%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=8.8, 2 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.18 (s,

2 H), 3.68-3.55 (m, 56 H), 3.50 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 3.49 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.87 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3 H)。

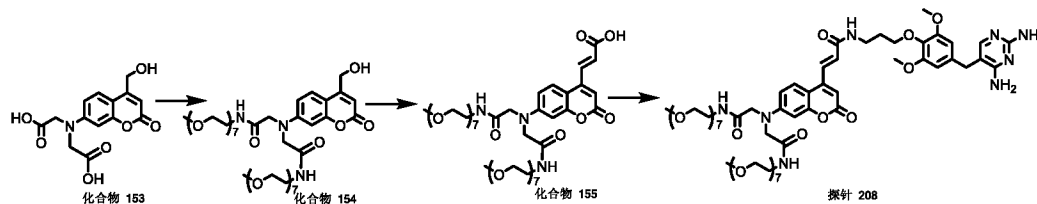
化合物 152:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 45%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.98 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=8.8, 2 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.68-3.55 (m, 56 H), 3.50 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 3.49 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.87 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3 H)。

探针 207:

参照探针 1 的合成方法, 产率 78%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.98 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.61 (dd, J=8.8, 2 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 4.12 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.68-3.55 (m, 56 H), 3.50 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 3.49 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 3.30 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.87 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3 H)。

实施例 208:



化合物 153:

参照文献公开的方法 (H. Volker. et al. Angew. Chem, Int. Ed, 2005, 44, 7887—7891.) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.47 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.21 (s, 4 H)。

化合物 154:

参照探针 1 的合成方法, 产率 67%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7.47 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.21 (s, 4 H), 3.56—3.61 (m, 48 H), 3.51 (t, J=5.2 Hz, 4 H), 3.21 (s, 6 H), 2.87 (t, J=5.2 Hz, 4 H)。

化合物 155:

参照化合物 25 的合成方法, 产率 76%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.11 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 4.21 (s, 4 H), 3.56—3.61 (m, 48 H), 3.51 (t, J=5.2 Hz, 4 H), 3.21 (s, 6 H), 2.87 (t, J=5.2 Hz, 4 H)。

探针 208:

按照探针 1 的合成方法, 产率 91%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8.11 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.89 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 4.21 (s, 4 H), 4.12 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.56—3.61 (m, 48 H), 3.51 (t, J=5.2 Hz, 4 H), 3.30 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.87 (t, J=5.2 Hz, 4 H), 2.08 (m, 2 H)。

实施例 209:

将探针加入含有巯基乙醇的 PBS 溶液中，配置为探针终浓度为 2 μM ，巯基乙醇为 10 mM 的混合溶液，将混合溶液至于 37°C 孵育 72 小时，相同条件下，未加巯基乙醇的探针溶液作为对比，同样置于 37°C 孵育 72 小时，使用荧光分光光度计检测样品荧光强度变化，结果如表 1 所示。

由表 1 中游离探针量子产率可知，通过乙烯基或乙烯基衍生物的引入，有效的淬灭了荧光团的荧光，使其自身本底荧光接近 PBS 缓冲液本底荧光水平，当与巯基乙醇加成后，由探针的量子产率可知，探针的荧光强度急剧增强，荧光激活倍数达几百倍到几千倍以上，并且亮度较高，说明本发明探针为加成激活型探针，具有很好的荧光开关的性质，而未加巯基乙醇的样品荧光没有变化，说明探针性质稳定。

综上可知：本发明探针性质稳定，具有良好的荧光分子开关的性质，并且结构灵活可控，波长方便可调。

实施例 210:

将探针与对应的靶蛋白混合得混合样品，混合样品中的探针终浓度为 2 μM （其中，探针 83-89 加入 2 μM 的氯化镍，探针 90-110 加入 4 μM 的氯化镍，探针 111-126 加入 2 μM 的氯化锌），靶蛋白终浓度为 5 μM ，其中，探针 1-56 对应于 eDHFR (L28C) (C. R. Jing, V. W. Cornish. ACS Chem. Biol. 2013, 8, 17104—1712.)，探针 57-82 对应于人的碳酸酐酶 (hCA II) (Yousuke Takaoka. et al. J. AM. CHEM. SOC. 2006, 128, 3272—3280.)，探针 83-110 对应于改性 HIS-tag (Shohei Uchinomiya. et al. Chem. Commun., 2013, 49, 5022—5024.)，探针 111-126 对应于 D4-tag (Hiroshi Nonaka. et al. J. AM. CHEM. SOC. 2007, 129, 15777—15779.)，探针 127-140 对应于生长因子 (Caterina. Carmi. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 2251—2264.)，探针 141-155 对应于蛋白 BTK (Nora Liu. et al. Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 5147—5157.)，探针 156-183 对应于蛋白 JNK (T. H. Zhang. et al. Chemistry and Biology. 2012, 19, 140—154.)，探针 184-196 对应于蛋白 PDI (Shili. Xu. et al. PNAS. 2012, 109, 16348—16353.)，探针 197-205 对应于组蛋白酶 (Leslie O. et al. ACS Chem. Biol. 2015, 10, 1977—1988.)，将混合样品至于 37°C 孵育 2 小时，使用荧光分光光度计检测样品荧光强度变化，结果如表 1 所示。

由表 1 中的游离探针量子产率可知：本发明的探针以及探针未与靶蛋白结合时荧光极低，自身本底荧光接近 PBS 缓冲液本底荧光水平，当探针与靶蛋白结合后，由结合靶蛋白量子产率可知，探针的荧光强度急剧增强，荧光激活倍数达几百倍到几千倍以上，并且亮度较高，说明本发明的探针可与靶蛋白结合，并且荧光激活倍数高，具有很好的荧光开关的性质。

表 1 探针发射强度检测结果

名称	游离探针量子产率	结合靶蛋白量子产率	发射波长/ nm	结合靶蛋白后荧光激活倍数	巯基乙醇加后与加成前之比
探针 1	< 0.001	0.45	455	1232	1699
探针 2	< 0.001	0.41	475	1451	1372
探针 3	< 0.001	0.63	502	876	998
探针 4	< 0.001	0.81	531	888	637
探针 5	< 0.001	0.61	515	1423	1352
探针 6	< 0.001	0.65	515	1135	1211
探针 7	< 0.001	0.63	517	892	997
探针 8	< 0.001	0.29	506	456	756

探针 9	< 0.001	0.4	475	756	651
探针 10	< 0.001	0.38	525	452	395
探针 11	< 0.001	0.99	515	1132	1293
探针 12	< 0.001	0.38	569	756	737
探针 13	< 0.001	0.26	641	625	667
探针 14	< 0.001	0.41	585	989	986
探针 15	< 0.001	0.29	655	530	487
探针 16	< 0.001	0.28	585	860	776
探针 17	< 0.001	0.42	632	1123	837
探针 18	< 0.001	0.23	723	625	659
探针 19	< 0.001	0.48	610	756	769
探针 20	< 0.001	0.65	580	1010	910
探针 21	< 0.001	0.56	621	862	976
探针 22	< 0.001	0.47	645	756	667
探针 23	< 0.001	0.89	570	1152	1211
探针 24	< 0.001	0.91	583	1263	1324
探针 25	< 0.001	0.88	565	1152	1211
探针 26	< 0.001	0.79	575	1892	1987
探针 27	< 0.001	0.75	570	1623	1532
探针 28	< 0.001	0.78	625	862	798
探针 29	< 0.001	0.68	570	1356	1222
探针 30	< 0.001	0.44	675	1023	912
探针 31	< 0.001	0.22	509	1823	1986
探针 32	< 0.001	0.74	572	1356	1235
探针 33	< 0.001	0.96	510	1563	2119
探针 34	< 0.001	0.95	510	1997	2013
探针 35	< 0.001	0.89	553	1236	1456
探针 36	< 0.001	0.87	572	2013	1211
探针 37	< 0.001	0.79	589	1862	1365
探针 38	< 0.001	0.61	571	956	865

探针 39	< 0.001	0.74	610	862	658
探针 40	< 0.001	0.76	633	1536	1172
探针 41	< 0.001	0.95	510	1286	1652
探针 42	< 0.001	0.87	650	956	846
探针 43	< 0.001	0.66	600	866	992
探针 44	< 0.001	0.61	605	1520	1235
探针 45	< 0.001	0.51	615	1423	1148
探针 46	< 0.001	0.42	665	997	889
探针 47	< 0.001	0.51	710	962	685
探针 48	< 0.001	0.45	626	792	892
探针 49	< 0.001	0.53	670	816	715
探针 50	< 0.001	0.89	664	917	892
探针 51	< 0.001	0.96	555	756	674
探针 52	< 0.001	0.15	570	892	895
探针 53	< 0.001	0.17	655	999	969
探针 54	< 0.001	0.19	657	586	435
探针 55	< 0.001	0.29	621	1515	1352
探针 56	< 0.001	0.29	425	1486	1325
探针 57	< 0.001	0.45	475	1236	1599
探针 58	< 0.001	0.42	502	862	895
探针 59	< 0.001	0.64	531	956	637
探针 60	< 0.001	0.29	515	1536	1293
探针 61	< 0.001	0.42	569	785	737
探针 62	< 0.001	0.29	641	962	667
探针 63	< 0.001	0.3	585	886	986
探针 64	< 0.001	0.23	587	923	986
探针 65	< 0.001	0.48	581	976	899
探针 66	< 0.001	0.89	620	946	976
探针 67	< 0.001	0.42	655	862	776
探针 68	< 0.001	0.48	632	874	837

探针 69	< 0.001	0.65	723	996	695
探针 70	< 0.001	0.92	645	756	667
探针 71	< 0.001	0.23	570	1152	1211
探针 72	< 0.001	0.89	510	2012	2191
探针 73	< 0.001	0.76	570	1013	897
探针 74	< 0.001	0.96	610	862	676
探针 75	< 0.001	0.87	633	986	1117
探针 76	< 0.001	0.66	510	1532	1761
探针 77	< 0.001	0.46	665	986	878
探针 78	< 0.001	0.53	710	867	651
探针 79	< 0.001	0.89	626	876	891
探针 80	< 0.001	0.15	664	878	875
探针 81	< 0.001	0.29	655	999	927
探针 82	< 0.001	0.21	621	652	432
探针 83	< 0.001	0.42	475	1823	1372
探针 84	< 0.001	0.48	502	1015	998
探针 85	< 0.001	0.65	531	962	637
探针 86	< 0.001	0.91	515	1456	1293
探针 87	< 0.001	0.41	569	881	737
探针 88	< 0.001	0.28	585	886	986
探针 89	< 0.001	0.47	580	912	899
探针 90	< 0.001	0.42	475	1458	1372
探针 91	< 0.001	0.64	502	814	998
探针 92	< 0.001	0.8	530	862	637
探针 93	< 0.001	0.89	515	1125	1293
探针 94	< 0.001	0.41	569	856	737
探针 95	< 0.001	0.23	585	412	776
探针 96	< 0.001	0.28	585	840	986
探针 97	< 0.001	0.47	580	903	899
探针 98	< 0.001	0.89	620	912	976

探针 99	< 0.001	0.91	650	903	997
探针 100	< 0.001	0.22	570	1301	1211
探针 101	< 0.001	0.89	510	2010	2191
探针 102	< 0.001	0.76	571	756	897
探针 103	< 0.001	0.95	610	752	676
探针 104	< 0.001	0.87	633	1011	1117
探针 105	< 0.001	0.66	510	1523	1761
探针 106	< 0.001	0.45	665	921	878
探针 107	< 0.001	0.53	710	756	651
探针 108	< 0.001	0.15	664	841	875
探针 109	< 0.001	0.89	626	888	891
探针 110	< 0.001	0.96	670	756	695
探针 111	< 0.001	0.42	475	1523	1699
探针 112	< 0.001	0.45	502	1035	998
探针 113	< 0.001	0.61	531	687	637
探针 114	< 0.001	0.92	515	1132	1293
探针 115	< 0.001	0.28	517	1203	1391
探针 116	< 0.001	0.23	585	884	776
探针 117	< 0.001	0.42	585	1032	986
探针 118	< 0.001	0.47	580	889	899
探针 119	< 0.001	0.89	621	1024	976
探针 120	< 0.001	0.91	645	756	668
探针 121	< 0.001	0.89	510	1986	2129
探针 122	< 0.001	0.76	571	1035	897
探针 123	< 0.001	0.95	610	785	676
探针 124	< 0.001	0.66	510	1526	1761
探针 125	< 0.001	0.45	665	869	878
探针 126	< 0.001	0.53	710	759	651
探针 127	< 0.001	0.42	478	1526	1689
探针 128	< 0.001	0.41	502	732	998

探针 129	< 0.001	0.62	532	862	637
探针 130	< 0.001	0.9	515	1111	1211
探针 131	< 0.001	0.47	580	921	899
探针 132	< 0.001	0.89	621	876	976
探针 133	< 0.001	0.9	648	652	667
探针 134	< 0.001	0.23	570	1320	1212
探针 135	< 0.001	0.9	510	1862	2196
探针 136	< 0.001	0.75	576	978	900
探针 137	< 0.001	0.96	610	756	680
探针 138	< 0.001	0.66	511	1235	1765
探针 139	< 0.001	0.53	666	856	879
探针 140	< 0.001	0.56	711	716	655
探针 141	< 0.001	0.41	478	1860	1875
探针 142	< 0.001	0.42	503	1456	1325
探针 143	< 0.001	0.62	533	1254	1001
探针 144	< 0.001	0.9	516	1456	1299
探针 145	< 0.001	0.29	643	956	689
探针 146	< 0.001	0.48	581	759	900
探针 147	< 0.001	0.89	622	890	980
探针 148	< 0.001	0.93	646	759	680
探针 149	< 0.001	0.88	511	1869	2100
探针 150	< 0.001	0.75	574	923	899
探针 151	< 0.001	0.95	611	759	680
探针 152	< 0.001	0.66	511	1523	1780
探针 153	< 0.001	0.45	666	789	888
探针 154	< 0.001	0.53	711	956	655
探针 155	< 0.001	0.29	655	486	965
探针 156	< 0.001	0.76	475	1523	1370
探针 157	< 0.001	0.43	502	907	965
探针 158	< 0.001	0.63	535	759	690

探针 159	< 0.001	0.93	516	1523	1298
探针 160	< 0.001	0.42	570	865	748
探针 161	< 0.001	0.29	585	999	988
探针 162	< 0.001	0.48	583	869	878
探针 163	< 0.001	0.88	622	1023	987
探针 164	< 0.001	0.93	648	759	669
探针 165	< 0.001	0.89	509	1986	2190
探针 166	< 0.001	0.76	570	1014	901
探针 167	< 0.001	0.67	510	1589	1766
探针 168	< 0.001	0.51	600	1235	1023
探针 169	< 0.001	0.45	665	926	897
探针 170	< 0.001	0.53	710	875	666
探针 171	< 0.001	0.43	478	1348	1986
探针 172	< 0.001	0.41	503	1523	1130
探针 173	< 0.001	0.62	533	1425	1356
探针 174	< 0.001	0.92	515	1428	1391
探针 175	< 0.001	0.42	655	856	479
探针 176	< 0.001	0.48	581	920	910
探针 177	< 0.001	0.89	622	1471	1021
探针 178	< 0.001	0.93	649	1259	1021
探针 179	< 0.001	0.89	511	2001	2110
探针 180	< 0.001	0.75	575	1025	921
探针 181	< 0.001	0.88	635	1426	1125
探针 182	< 0.001	0.65	511	1426	1782
探针 183	< 0.001	0.48	666	1015	910
探针 184	< 0.001	0.43	477	1425	1689
探针 185	< 0.001	0.41	502	1325	1426
探针 186	< 0.001	0.61	526	862	896
探针 187	< 0.001	0.92	515	1475	1325
探针 188	< 0.001	0.28	586	1011	999

探针 189	< 0.001	0.48	581	986	910
探针 190	< 0.001	0.88	622	1025	979
探针 191	< 0.001	0.91	646	960	680
探针 192	< 0.001	0.95	510	1923	2193
探针 193	< 0.001	0.75	573	1015	899
探针 194	< 0.001	0.66	510	1756	1813
探针 195	< 0.001	0.46	665	990	889
探针 196	< 0.001	0.53	711	860	856
探针 197	< 0.001	0.44	475	1756	1899
探针 198	< 0.001	0.41	532	856	645
探针 199	< 0.001	0.61	516	1426	1298
探针 200	< 0.001	0.93	581	1023	910
探针 201	< 0.001	0.47	622	997	988
探针 202	< 0.001	0.91	645	756	670
探针 203	< 0.001	0.68	570	1452	1534
探针 204	< 0.001	0.29	656	1021	932
探针 205	< 0.001	0.21	621	1024	1211
探针 206	< 0.001	0.41	475	1451	1372
探针 207	< 0.001	0.42	475	1358	1221
探针 208	< 0.001	0.42	475	1485	1215

下述实施例中，探针 83—探针 89 使用时首先加入一倍当量的氯化镍，探针 90—探针 110 使用时首先加入 2 倍当量氯化镍，探针 111—探针 126 使用时首先加入一倍当量的氯化锌。

实施例 211:

Hela 细胞为例检测探针在哺乳动物细胞中的标记效果。将表达了蛋白标签的 Hela 细胞、未表达蛋白标签的 Hela-WT 细胞（Hela 原始细胞）种植于 14 mm 玻璃底 96 孔细胞培养板中。细胞铺板 10 小时后，将探针 2、探针 11、探针 58、探针 85、探针 93、探针 115、探针 135、探针 142、探针 159、探针 176、探针 189、探针 200 分别加入至表达了蛋白标签的 Hela 细胞和未表达蛋白标签的 Hela-WT 细胞的培养基中并稀释至 5 μ M。细胞置于 37 $^{\circ}$ C 二氧化碳培养箱孵育 2 小时，使用 Leica TPS-8 共聚焦显微镜成像检测标记细胞荧光变化，结果如图 1 中（1）~（12）所示。图 1B 组结果显示加入上述探针后 2h 内在 Hela-WT 细胞中未能检测到相应的荧光信号，说明探针荧光不受细胞内亲核试剂的影响；而图 1A 组中表达了蛋白标签的 Hela 细胞可以检测到强烈的荧光信号，荧光信号增强 200~610 倍不等。

以上实验说明探针可以实现特异性标记细胞内蛋白标签，并且实现荧光特异性点亮，同时，探针荧光不受细胞内亲核试剂影响。

实施例 212:

通过 SDS-PAGE 确定探针与蛋白形成共价结合, 并通过活体成像仪确认探针标记于蛋白上并激活荧光。将探针 2、探针 11、探针 58、探针 85、探针 93、探针 115、探针 135、探针 142、探针 159、探针 176、探针 189、探针 200 分别加入对应的蛋白中配制为探针最终浓度为 2 μM , 对应蛋白最终浓度 5 μM , 样品置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 小时, 酶标仪检测样品荧光被激活, 收集个样品, 加入等体积的 2 $\times$ SDS-PAGE Loading Buffer, 煮沸裂解 5 min, 冰浴 2 min, 12000 rpm 离心 10 min, 取上层清液, 检测的样品进行 SDS-PAGE 鉴定, 结果如图 2 中 (1)~(12) 所示。

从图 2 可以看到, 以上探针荧光被激活, 并且, 与相应靶蛋白结合为共价结合。

实施例 213:

将不同蛋白标签分别加入探针 2、探针 4、探针 53、探针 55、探针 84、探针 90、探针 115、探针 129、探针 135 的溶液中, 各探针的浓度均为 30 μM , 制得靶蛋白终浓度为 0.1 μM 、0.5 μM 、0.7 μM 、1.2 μM 、4.5 μM 、8.1 μM 、13.1 μM 、14.8 μM 的混合样品溶液, 将混合样品溶液置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时, 使用荧光分光光度计检测样品激发发射光谱变化, 根据发射光谱强度绘制靶蛋白浓度与荧光强度关系图, 结果分别如图 3~图 11 所示。

从图 3~图 11 中可以看出, 靶蛋白浓度在 0.1 μM ~14.8 μM 的范围内与探针的荧光强度都具有较好的线性关系, 因此, 可以根据标准曲线对蛋白标签进行定量检测。

实施例 214:

组织蛋白酶活性受多种因素的调节, 因此, 测定信使 RNA 和蛋白总量不能很好地反应蛋白的活性, 为验证探针具有检测蛋白活性的功能, 将 0.1 μM 、0.5 μM 、0.75 μM 、1.5 μM 、4.5 μM 、7.5 μM 、10.0 μM 、12.5 μM 、15.0 μM 的探针 197 分别加入到 50 μM 组织蛋白酶中, 样品至于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 3 小时, 酶标仪检测样品荧光强度, 根据样品荧光强度绘制荧光强度随探针浓度的关系图, 结果如图 12 所示, 荧光强度随探针的浓度增加呈线性变化, 说明探针被蛋白全部激活, 并在荧光强度范围内与荧光强度具有较好的线性关系。

将待测组织蛋白酶加入探针 197, 配置为探针 197 终浓度为 30 μM 的样品溶液, 将样品溶液至于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 3 小时, 酶标仪检测样品荧光强度, 根据样品荧光强度和标准曲线得出活性蛋白浓度为 3.75 μM , 经考马斯亮蓝法测定蛋白总浓度为 5.0 μM , 从而得出该组蛋白酶中活性蛋白占蛋白总量的 75%。

由以上实验可知, 本发明探针可用于定量检测活性蛋白。

实施例 215:

为验证探针 2、探针 27、探针 48 可以应用于标记不同细胞器定位的目标蛋白, 以 HeLa 细胞为例检测了探针标记不同亚细胞蛋白标签的效果。HeLa 细胞 5000 细胞每孔种植于 96 孔玻璃底细胞培养板中, 14 小时后使用 lipo2000 试剂盒转染 eDHFR-L28C 不同细胞器定位质粒; 转染后 24 小时去除原有培养基, 使用无酚红 DMEM 培养基清洗 2 次, 使用含有 0.2 μM 探针的无酚红培养基孵育细胞 2 小时, 使用 leica TCS-8 共聚焦显微镜成像检测细胞标记效果。结果如图 13 显示, 探针可以在免洗的情况下清晰展示多种亚细胞器结构, 其中包括但不限于细胞核、溶酶体、线粒体、高尔基体、细胞骨架、内质网和细胞内膜。

以上结果说明的探针具有很好的特异性, 可以作为细胞亚细胞器标记的有力工具。

实施例 216:

人的 B 淋巴细胞为例检测探针在哺乳动物细胞中内源性蛋白的标记效果。人的 B 淋巴细胞内源性的表达 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK), 将人的 B 淋巴细胞种植于 14 mm 玻璃底 96 孔细胞培养板中, 细胞密度 3000/孔, 培养 12 小时。将细胞分为 A、B 两组, A 组细胞加入探针 143 加入细胞的培养基中并分别稀释至 1 Mm, 细胞置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 二氧化碳培养箱孵育 30 分钟, B 组细胞在加入探针 143 前首先加

入 2 μM 依鲁替尼 37°C 二氧化碳培养箱孵育 2 小时, 依鲁替尼是 BTK 的强效抑制剂, 能够与 BTK 特异性结合, 从而使 BTK 失去与探针 143 结合的能力, 使用 Leica TPS-8 共聚焦显微镜成像检测标记细胞荧光变化。图 14A 组结果显示加入上述探针 14B 组细胞中荧光信号微弱, 说明探针荧光不受细胞内亲核试剂的影响; 而图 14A 组中人的 B 淋巴细胞可以检测到强烈的荧光信号, 荧光信号增强 85 倍。

以上实验说明探针可以实现特异性标记细胞内非过量表达的内源性蛋白, 并且实现荧光特异性点亮, 同时, 探针荧光不受细胞内亲核试剂影响。

实施例 217:

首先, 将表达 eDHFR 蛋白标签的质粒 pcdna3.1-eDHFR-L28C (样品组) 和对照质粒 pcdna3.1-CAT 导入小鼠体内。此方法是将质粒溶解在很大体积的溶液中通过尾静脉注射迅速注入小鼠体内, 小鼠肝脏和肾脏吸收 DNA, 进而表达目的蛋白。质粒注射后 20 小时, 将溶于 200 μl PBS 中的 0.4 μM 探针 27 通过尾静脉注射方法注射到小鼠体内标记 eDHFR 靶蛋白; 6 小时后解剖小鼠, 通过柯达多光谱活体成像系统检测不同小鼠样品肝脏部位荧光差异, 结果如图 15。图 15A 显示, 注射探针 27 的对照质粒 pcdna3.1-CAT 的小鼠肝脏荧光很低, 接近为未注射探针的空白肝脏的本底荧光水平, 如图 15 C, 而注射探针 27 的 eDHFR 质粒 pcdna3.1-eDHFR-L28C 的小鼠肝脏具有较强的荧光, 如图 15B, 信号强度是对照组荧光的 25 倍。

以上实验说明探针的荧光不受动物内环境影响, 可以应用于活体动物体内, 且可以特异性标记表达在肝脏部位的 eDHFR 靶蛋白, 并产生较强荧光信号。

实施例 218:

为验证探针可以用于活体中蛋白标签的标记, 以 eDHFR-L28C 为例, 检测探针对斑马鱼表达蛋白的标记。将 50 ng/ μl eDHFR-L28C-mKate 融合蛋白的表达质粒 1nL 注入斑马鱼的受精卵中 (AB 鱼动物极), 28°C 培养 48 小时, 出鱼后直接由尾静脉注射 5 nL 0.5 mM 的探针 21, 30 分钟后, 使用 leica TCS-8 共聚焦显微镜成像检测标记效果。结果如图 16 显示: 16 (2) 为 mKate 荧光通道, 说明蛋白成功表达; 16 (1) 组为探针荧光通道, 16B 为未注射探针, 并且没有荧光信号, 16A 为注射探针, 荧光信号明显, 荧光强度是未注射探针的 55 倍, 并且与 mKate 荧光信号具有较好的重叠。

以上实验说明探针的荧光不受动物环境的影响, 可以应用于活体动物体内, 且可以特异性标记表达在体内的靶蛋白, 并产生较强的荧光信号。

实施例 219:

为验证实施例探针可以用于活体中天然蛋白的标记, 以 HeLa 细胞为例, 检测探针对其生长因子的标记。将 HeLa (HeLa 原始细胞) 种于裸鼠腋下, 生长 3 周, 至肿瘤直径 0.5 cm 左右, 将 20 μM 探针 140 溶于 350 μl 20% DMSO 的 PBS 溶液中, 通过尾静脉注射入小鼠体内标记肿瘤中生长因子 (EGFR), 通过柯达多光谱活体成像系统检测不同时间的小鼠肿瘤部位的荧光强度变化, 结果如图 17 所示, 未注射探针 140 前, 小鼠肿瘤部位没有荧光, 如图 17A 所示, 注射 0.3 小时后, 小鼠肿瘤部位荧光达到最大值, 其他部位没有明显荧光信号, 如图 17B 所示。

以上实验说明, 探针不受动物体内环境的影响, 可以用于活体动物体内快速标记, 并且, 无需对蛋白进行改造, 可以直接用于标记活体内的天然蛋白。

实施例 220:

通过定点突变技术, 构建具有不同位点半胱氨酸 eDHFR 的突变体, 验证结合口袋周围是否具有活性巯基, 可以对探针进行加成并激活荧光性质, 将探针共价结合于蛋白上, 同时激活荧光。通过定点突变技术并结合蛋白晶体数据, 分别获得 eDHFR 结合口袋周围的不同氨基酸突变类型: eDHFR-I50C、eDHFR-N18C、eDHFR-N23C、eDHFR-L28C (Z,X Chen. et al. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13692-13699.)。

未含巯基的野生型蛋白 (WT)、纯化后的 eDHFR 各个突变体蛋白 (eDHFR-I50C、eDHFR-N18C、eDHFR-N23C、eDHFR-L28C) 分别同相同浓度的探针 2 混匀孵育后, 利用酶标仪检测样品的荧光变化, 如图 18 所示。

实验结果显示, 未含巯基的野生型蛋白荧光很低, 接近于探针的缓冲溶液 (buffer) 的荧光, 含有巯基的突变体蛋白都能够激活探针的荧光, 说明探针与蛋白结合并发生了加成反应, 而未含巯基的蛋白样品不能激活探针的荧光。

实施例 221:

6his-cys-MBP 作为载体蛋白, 将 his-tag 与半胱氨酸(cys)之间加入不同个数的氨基酸作为连接体, 并将其融合表达在 MBP 的 N 端, 得到带有不同连接体的重组蛋白, 6his-cys-MBP 命名为 F₀、cys-6his-MBP 命名为 F₁、6his-aa-cys-MBP 命名为 F₂、cys-1aa-6his-MBP 命名为 F₃、6his-2aa-cys-MBP 命名为 F₄、cys-2aa-6his-MBP 命名为 F₅、6his-3aa-cys-MBP 命名为 R₀、cys-3aa-6his-MBP 命名为 R₂、6his-4aa-cys-MBP 命名为 R₃、cys-4aa-6his-MBP 命名为 R₄、6his-5aa-cys-MBP 命名为 R₅、6his-MBP 命名为 6his, 其中 “Naa” 表示将 his-tag 与半胱氨酸之间加入 N 个氨基酸。将探针 90 加入上述蛋白溶液中, 制得最终探针浓度为 2 uM, 蛋白浓度为 5 uM, 37℃酶标仪进行荧光检测, 结果如图 19 所示, 具有巯基亲核试剂的突变体都可以和探针发生亲核加成反应而激活荧光, 而不具有巯基的多肽 (6his) 不能够激活探针荧光。

实验结果显示, 具有亲核基团的蛋白可以与探针发生特异性的结合, 并且发生加成反应, 从而激活探针荧光。

1、一种荧光探针，其特征在于，所述荧光探针包括配体部分A、任选的连接体部分B、荧光染料部分C，所述荧光染料部分C为加成激活型荧光染料基团，包括荧光团D、任选的不饱和结构部分E、双键部分F，所述配体部分A包括能够与靶蛋白特异性识别的基团。

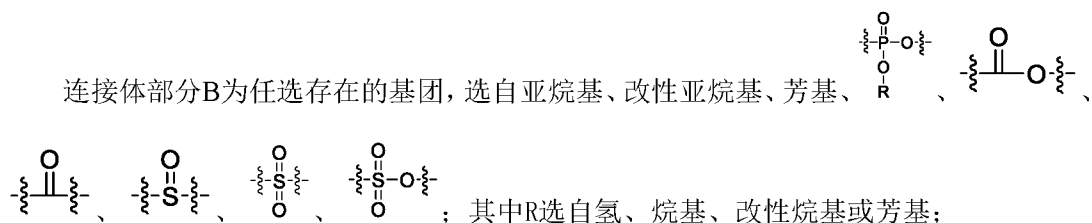
2、根据权利要求1所述的荧光探针，其具有如式(I)所示的结构，



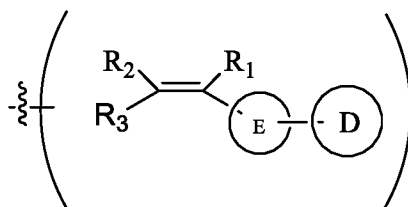
(I)

其中：

配体部分A包括能够与靶蛋白特异性识别的配体基团、药物基团、小分子抑制剂基团或2-100个氨基酸组成的短肽类基团；



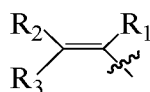
荧光染料部分C为式(I)中的式(I-a)所示结构部分，



(I-a)

其中：

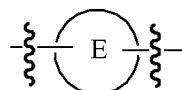
双键部分F为式(I-a)中的式(I-a-1)所示结构部分，



(I-a-1)

R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、卤原子、硝基、氰基、羧基、酮基、酯基、酰胺基、膦酸基、膦酸酯基、亚磷酸酯基、磺酸基、磺酸酯基、砷基、亚砷基、芳基、杂芳基、烷基、改性烷基、亚烷基或改性亚烷基；可选地， R_2 和 R_3 相互连接，与碳原子一起形成脂环或脂杂环；

不饱和结构部分E为任选存在的基团，其为如下式(I-b)所示的结构，为选自亚乙烯基或共轭亚烯基、亚乙炔基或共轭亚炔基、亚芳基、亚杂芳基中的至少一种，且其与D环共轭连接，并且与式(I-a-1)共轭连接，其中不饱和结构部分E所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、硝基、亲水性基团、烷基和改性烷基的取代基取代，所述取代基任选地相互连接构成脂环或脂杂环；

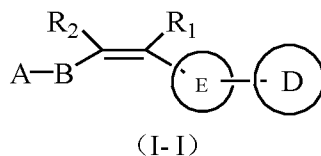


(I-b)

荧光团D选自香豆素类基团、茚类基团、硼二吡咯甲川类基团、咕吨类基

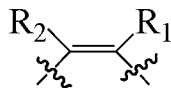
团、花萼类基团、卟啉类基团；

可选地，上述的荧光探针，其具有如式（I-I）所示的结构，

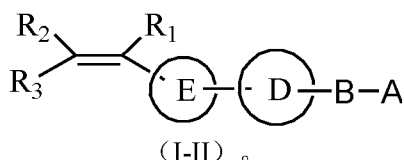


可选地， R_2 与连接体部分B相互连接形成脂环或脂杂环；可选地， R_2 与配体部分A相互连接形成脂环或脂杂环；

可选地，式（I-a-1）结构为如下所示：



可选地，上述的荧光探针，其具有如式（I-II）所示的结构



3、根据权利要求1或2所述的荧光探针，其特征在于：

所述靶蛋白为提纯品、未提纯品或存在于细胞、组织或活体的原位状态，所述靶蛋白具有亲核基团；

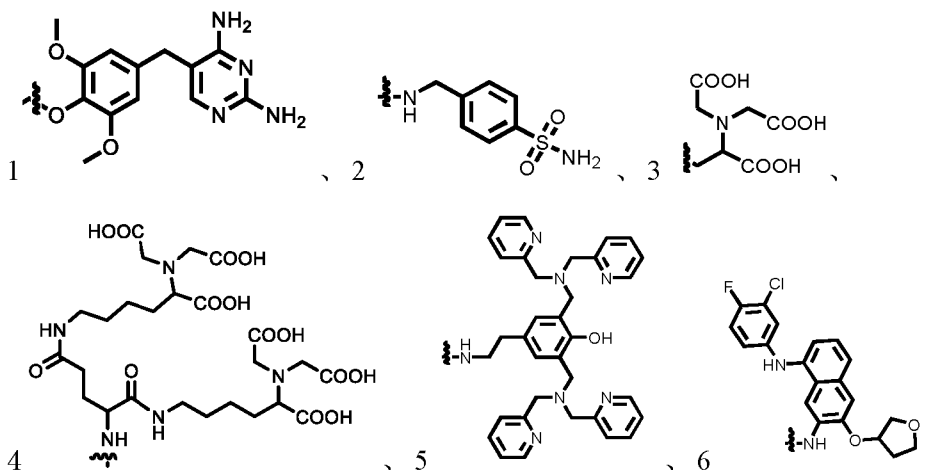
可选地，所述靶蛋白为二氢叶酸还原酶或其突变体、His-tag或其突变体、激酶或其突变体、组织蛋白酶（Cysteine cathepsins）或其突变体、碳酸酐酶或其突变体、FKBP12或其突变体；

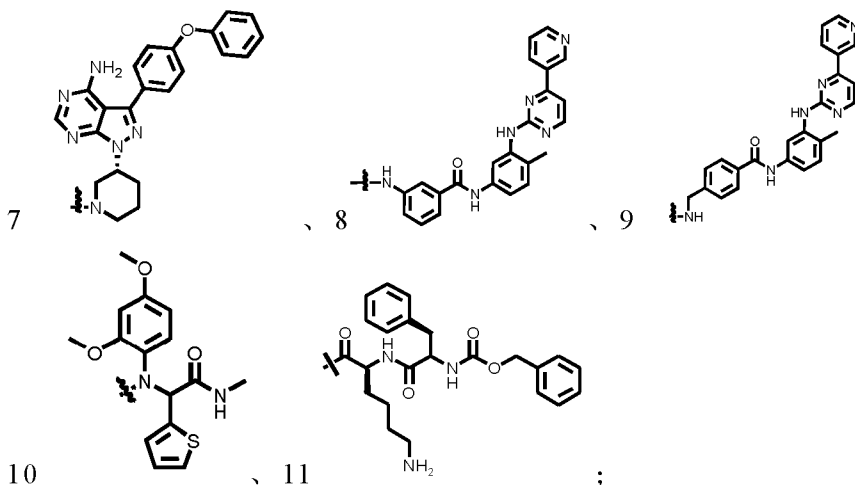
可选地，所述靶蛋白为突变的二氢叶酸还原酶L28C或W22C，或生长因子T790M；

可选地，所述亲核基团选自：巯基、羟基、氨基、咪唑基、吡咯基；

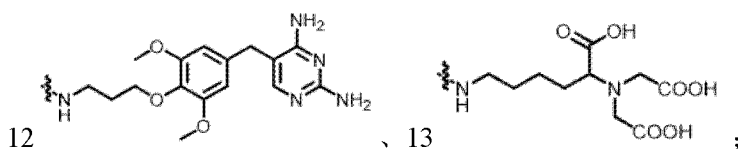
可选地，所述配体部分A选自甲氨基碟呤类基团、镍配体类基团、锌配体类基团、替尼类药物基团、短肽类基团、苯磺酰胺类基团、雷帕霉素类基团；

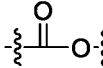
可选地，所述配体部分A选自下式结构：





可选地, 所述配体部分A选自下式结构:

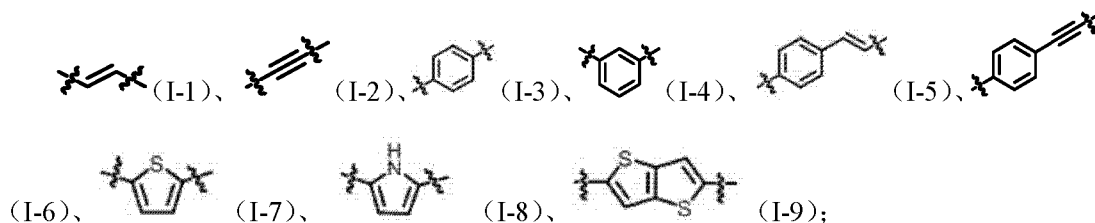


可选地, 所述连接体部分B选自: , , , , , 

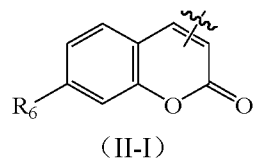
其中R选自氢、烷基、改性烷基或芳基;

可选地, 所述连接体部分B不存在;

可选地, 所述不饱和结构部分 E 选自下式 (I-1) ~ (I-9) 中的结构:

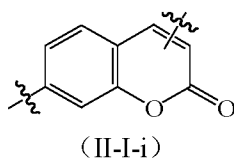


可选地, 所述香豆素类基团的结构如式 (II-I) 所示:



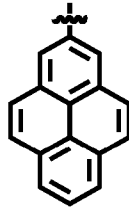
其中, R_6 -为 X_0O -或 $N(X_1)(X_2)$ -, X_0 、 X_1 、 X_2 各自独立地选自氢、烷基和改性烷基, 可选地, X_1 、 X_2 相互连接为饱和或不饱和的脂杂环;

可选地, 所述香豆素类基团中下式 (II-I-i) 所示的母核结构中, 所含的各氢原子任选立地被选自卤原子、硝基、亲水性基团、烷基和改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环;



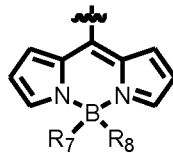
可选地，式 (II-I-i) 上的取代基与 X_0 、 X_1 或 X_2 相互连接形成饱和或不饱和脂杂环；

所述茚类基团的结构如式 (II-II) 所示，其中所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、硝基、亲水性基团、烷基和改性烷基的取代基取代，所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环；



(II-II)

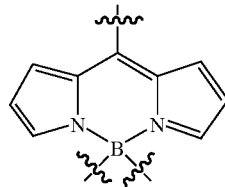
可选地，所述硼二吡咯甲川类基团的结构如式 (II-III) 所示，其中， R_7 、 R_8 各自独立地选自卤原子、烷基、改性烷基；



(II-III)

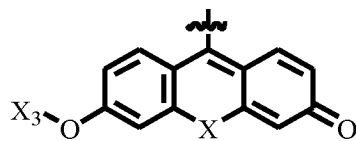
其中，式 (II-III) 所示硼二吡咯甲川类基团中的下式 (II-III-i) 所示母核结构中，所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、烷基和改性烷基的取代基取代，所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；

可选地，式 (II-III-i) 上的取代基与 R_7 和/或 R_8 相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环；

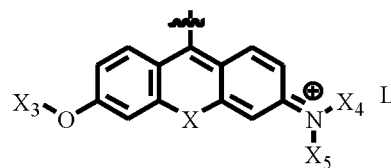


(II-III-i)

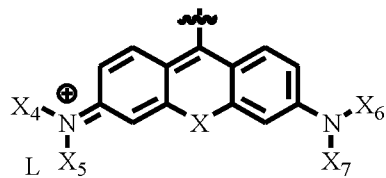
可选地，所述咕吨类基团的结构如式 (II-IV-a)、(II-IV-b)、(II-IV-c) 或 (II-IV-d) 所示，其中： X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 各自独立地选自氢、烷基、改性烷基； X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 任选相互连接为饱和或不饱和的脂杂环；L 为阴离子；X 选自 O、CRaRb、SiRaRb、GeRaRb、SnRaRb、Se，其中 Ra、Rb 各自独立地选自氢、烷基和改性烷基，可选地，Ra、Rb 相互连接为脂环或脂杂环；



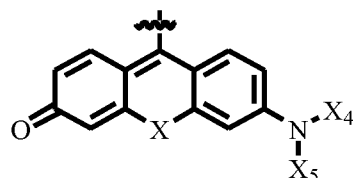
(II-IV-a)



(II-IV-b)

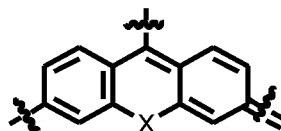


(II-IV-c)



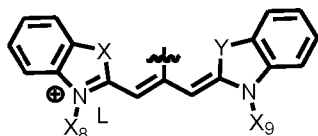
(II-IV-d)

其中, 所述咕吨类基团中的下式 (II-IV-i) 所示母核结构中, 所含的各氢原子任选独立地被选自卤原子、烷基和改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环; 可选地, 式 (II-IV-i) 上的取代基与 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环;

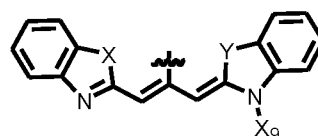


(II-IV-i)

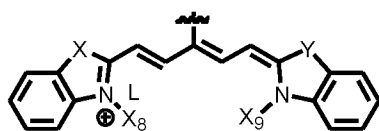
可选地, 所述花菁类基团的结构如式 (II-V-a)、(II-V-b)、(II-V-c)、(II-V-d)、(II-V-e) 或 (II-V-f) 所示, 其中: X 、 Y 各自独立地选自 S 、 O 、 CR_cR_d , 其中 R_c 、 R_d 各自独立地选自氢、烷基、改性烷基; X_8 、 X_9 各自独立地选自氢、烷基、改性烷基; L 为阴离子;



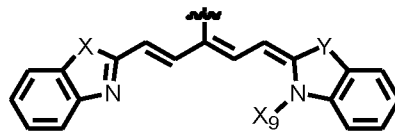
(II-V-a)



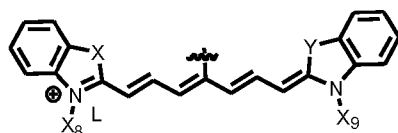
(II-V-b)



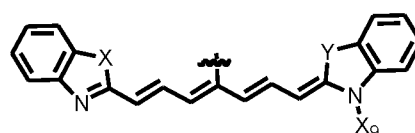
(II-V-c)



(II-V-d)

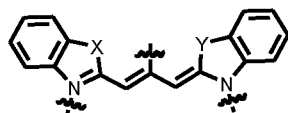


(II-V-e)

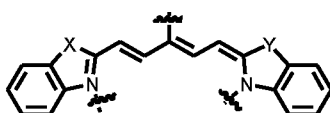


(II-V-f)

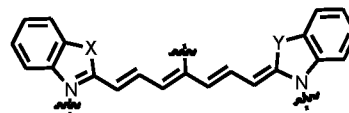
其中, 所述花菁类基团中的如下式 (II-V-i)、(II-V-ii) 或 (II-V-iii) 所示的母核结构中, 所含的个氢原子任选独立地被选自亲水性基团、烷基、改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选地相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环;



(II-V-i)

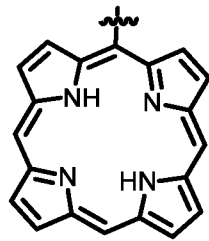


(II-V-ii)

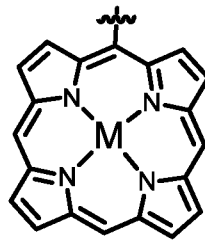


(II-V-iii)

可选地, 所述卟啉类基团的结构如式 (II-VI-a) 或 (II-VI-b) 所示, 其中所含的各个氢原子任选独立地被选自烷基、改性烷基的取代基取代, 所述取代基任选的相互连接构成饱和或不饱和的脂环或脂杂环、芳香环或芳香杂环; 其中, M 为金属离子;



(II-VI-a)



(II-VI-b)。

4、根据权利要求2~3中任一项所述的荧光探针，其特征在于：

所述烷基为具有 1~30 个碳原子的饱和脂肪族直链或支链的烷基；可选地，为 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基；可选地，为 C_1 - C_7 直链或支链烷基；可选地，为 C_1 - C_5 直链或支链烷基；可选地，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、新戊基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3-乙基戊基或 2,2,3-三甲基丁基；

所述亚烷基为具有 1~30 个碳原子的饱和脂肪族直链或支链的亚烷基；可选地，为 C_1 - C_7 直链或支链亚烷基；可选地，为 C_1 - C_5 直链或支链亚烷基；

所述改性烷基为烷基的任意碳原子被选自卤原子、-O-、-OH、-CO-、-NO₂、-CN、-S-、-SO₂-、-(S=O)-、、芳基（优选苯基）、亚芳基（优选亚苯基）、伯氨基、仲氨基、叔氨基、季铵盐基、饱和或不饱和的单环或双环亚环烃基、桥联脂杂环中的至少一种基团置换所得的基团，所述改性烷基具有 1~33 个碳原子，可选地，所述改性烷基具有 1~30 个碳原子，其碳碳单键任选独立地被碳碳双键或碳碳叁键置换；

所述改性亚烷基为亚烷基的任意碳原子被选自卤原子、-O-、-OH、-CO-、-NO₂、-CN、-S-、-SO₂-、-(S=O)-、、芳基（优选苯基）、亚芳基（优选亚苯基）、伯氨基、仲氨基、叔氨基、季铵盐基、饱和或不饱和的单环或双环亚环烃基、桥联脂杂环中的至少一种基团置换所得的基团，所述改性亚烷基具有 1~30 个碳原子，其碳碳单键任选独立地被碳碳双键或碳碳叁键置换；

所述脂环为饱和或不饱和的 3~10 元单环或多环脂环；

所述脂杂环为环上含有选自 N、O、S 或 Si 中的至少一种杂原子的饱和或不饱和的 3~10 元单环或多环脂杂环，所述脂杂环上含有 S 原子时，其任选为 -S-、-SO- 或 -SO₂-；所述脂杂环任选被卤原子、硝基、烷基、芳基、亲水性基团和改性烷基取代；

所述芳基、亚芳基或芳香环为 5~10 元芳香单环或芳香稠合双环；

所述杂芳基、亚杂芳基或芳香杂环为环上含有选自 N、O、S 或 Si 中的至少一种杂原子的 5~10 元芳香单环或芳香稠合双环；

所述卤原子各自独立地选自 F、Cl、Br、I；

所述亲水性基团为羟基、磺酸基、硫酸基、磷酸基、伯氨基、仲氨基或叔氨基，或它们的盐；

所述单环亚环烃基为 3~7 元亚环烃基；

所述双环亚环烃基为 5~7 元双环亚环烃基；

所述桥联脂杂环为环上含有选自 N、O、或 S 中的至少一种杂原子的 5~20 元桥联脂杂环；

所述阴离子选自： Cl^- 、 I^- 、 Br^- 、 SO_4^{2-} 、 ClO_4^- 、 PF_6^- ；

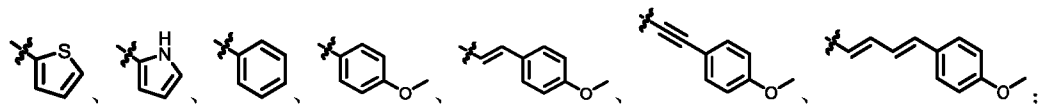
所述金属离子选自： Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Co^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ru^{2+} 、 Sn^{2+} ；

可选地， R_7 、 R_8 各自独立地选自：卤原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{30}$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{30}$ 烷氧基、能包含水溶性基团的改性烷基；

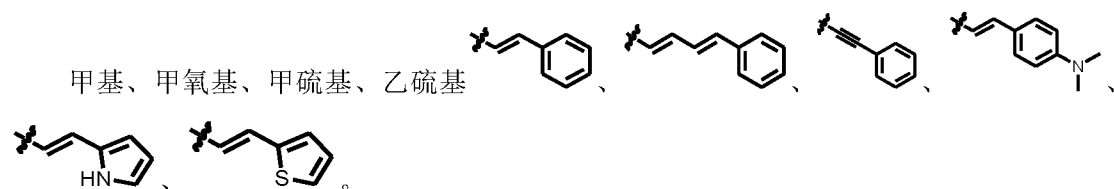
可选地， R_7 、 R_8 为F，或一起构成 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ，其中，n为1~10；

可选地， R_7 、 R_8 为甲氧基、甲氧乙炔基；

可选地，式(II-III-i)中所含的各氢原子独立地被下式结构取代：

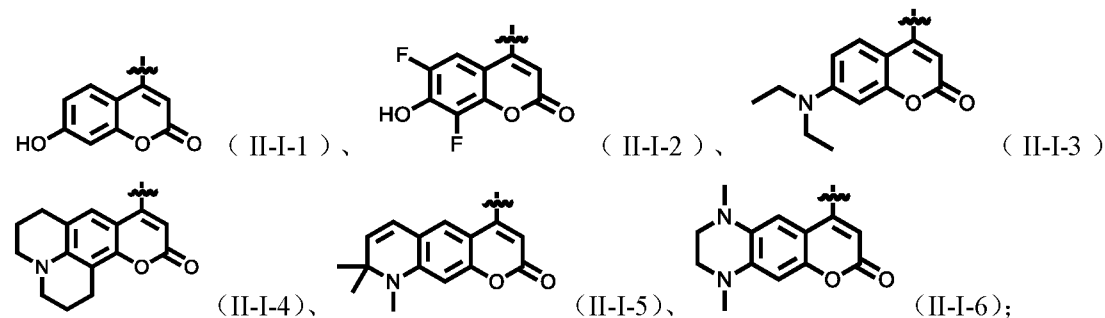


可选地，式(II-III-i)中所含的各氢原子独立地被下式结构取代：

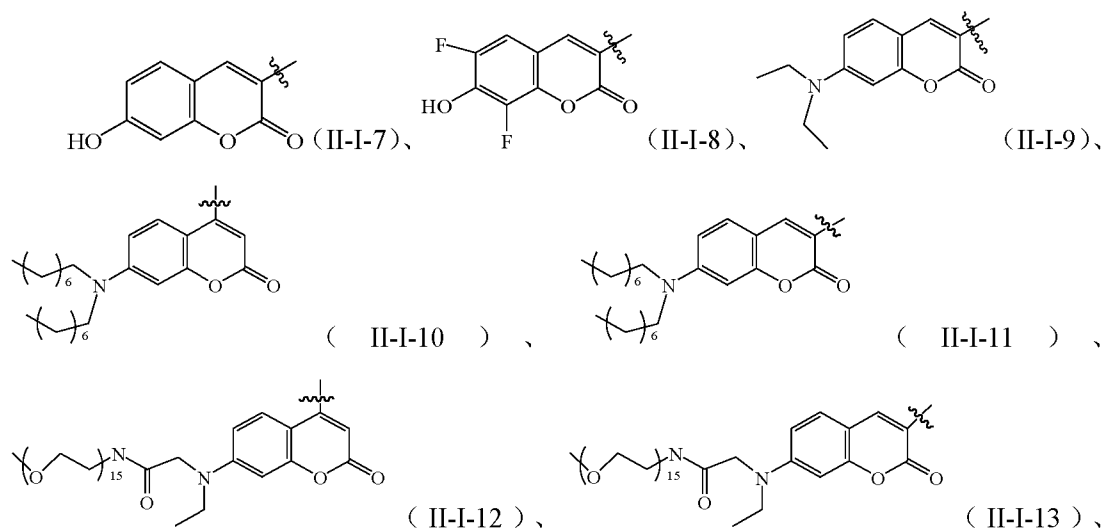


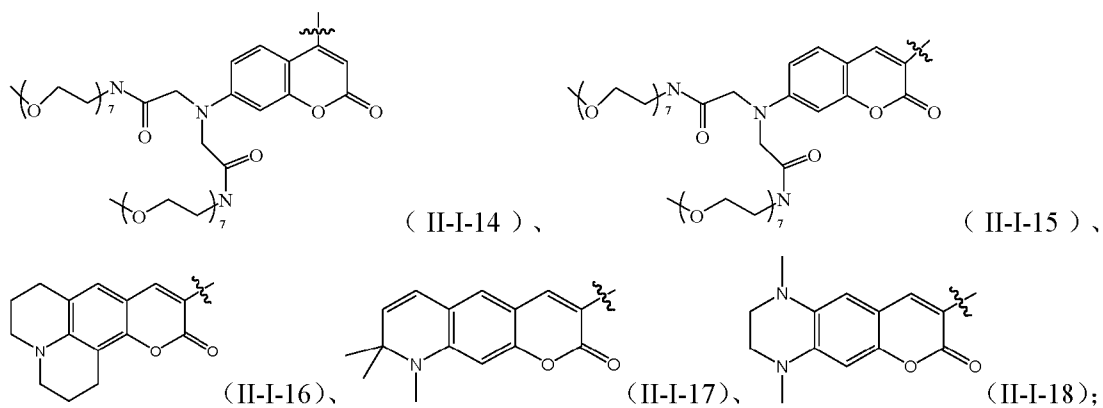
5、根据权利要求1~4中任一项所述的荧光探针，其特征在于：

所述式(II-I)选自下式(II-I-1)~(II-I-6)中的结构：

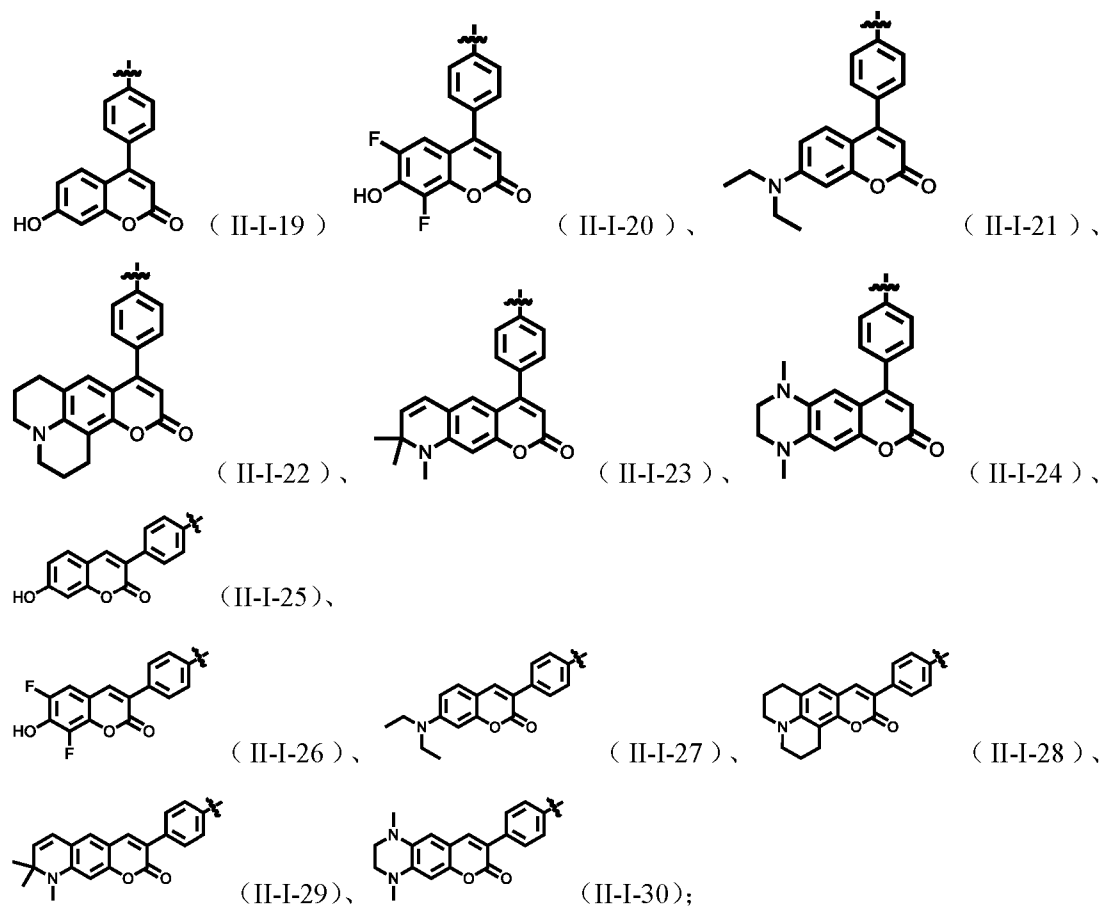
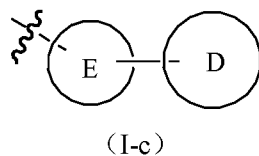


可选地，所述式(II-I)选自下式(II-I-7)~(II-I-18)中的结构：

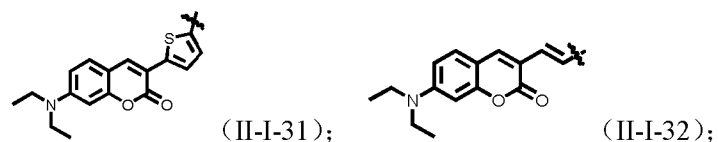




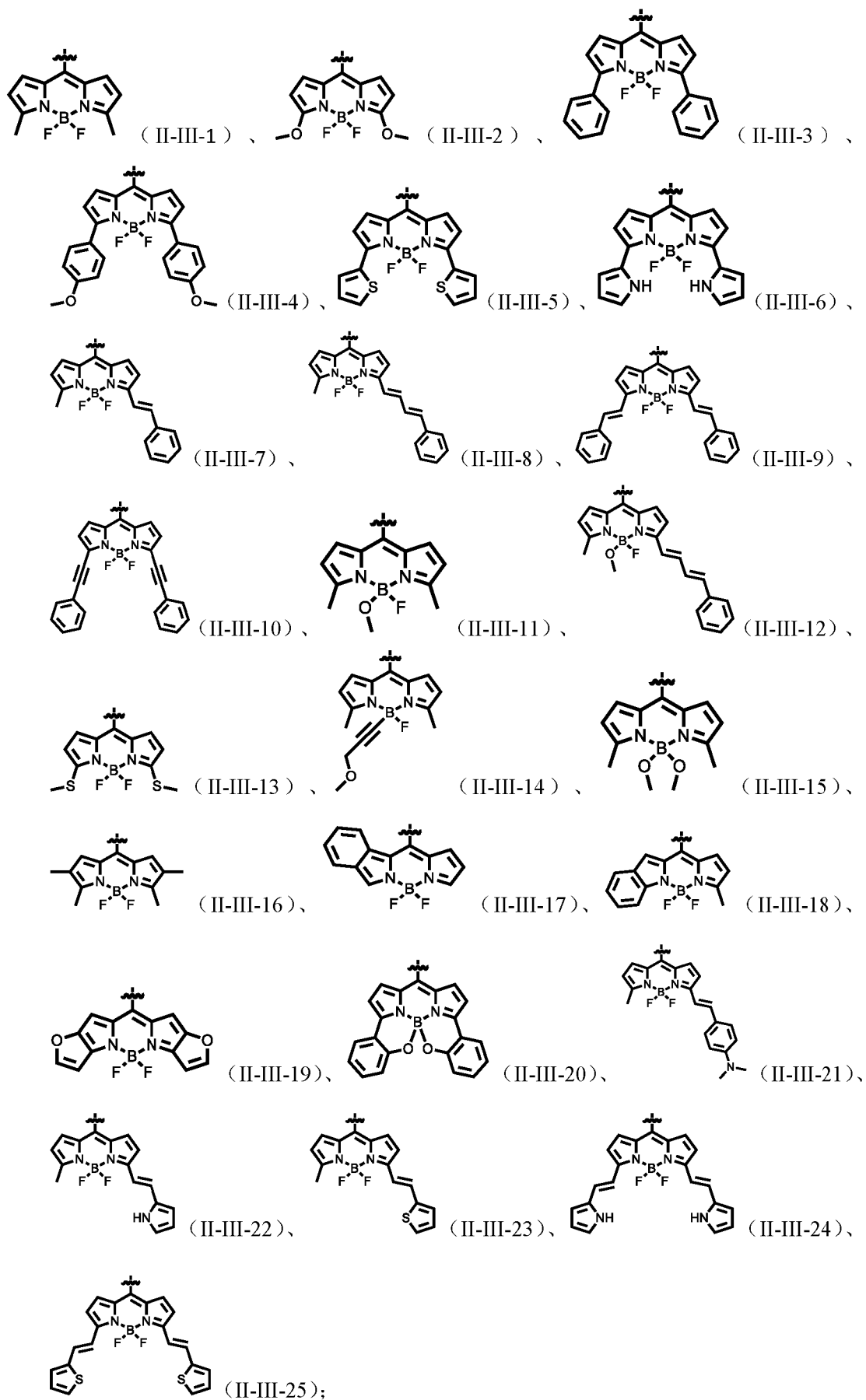
可选地，式(I)中含下式 (I-c) 结构，其选自式 (II-I-19) ~ (II-I-30) 中的结构：



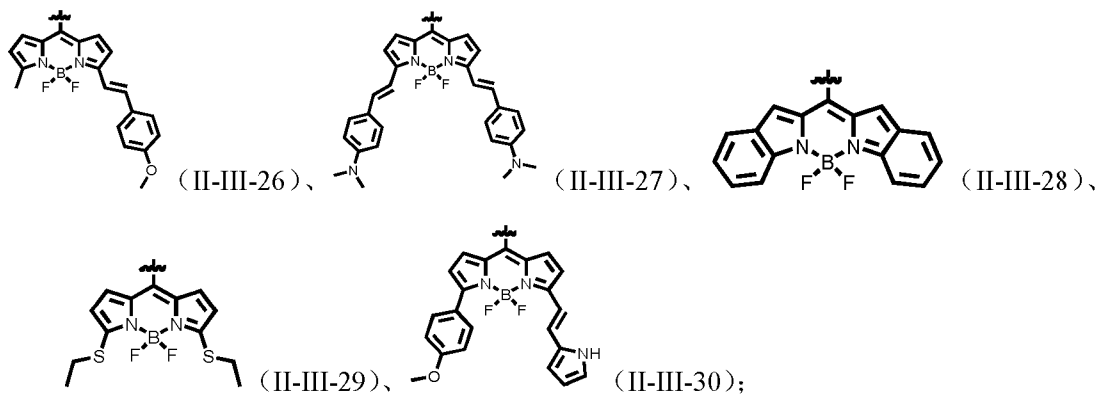
可选地，所述式 (I-c) 选自式 (II-I-31) ~ (II-I-32) 中的结构：



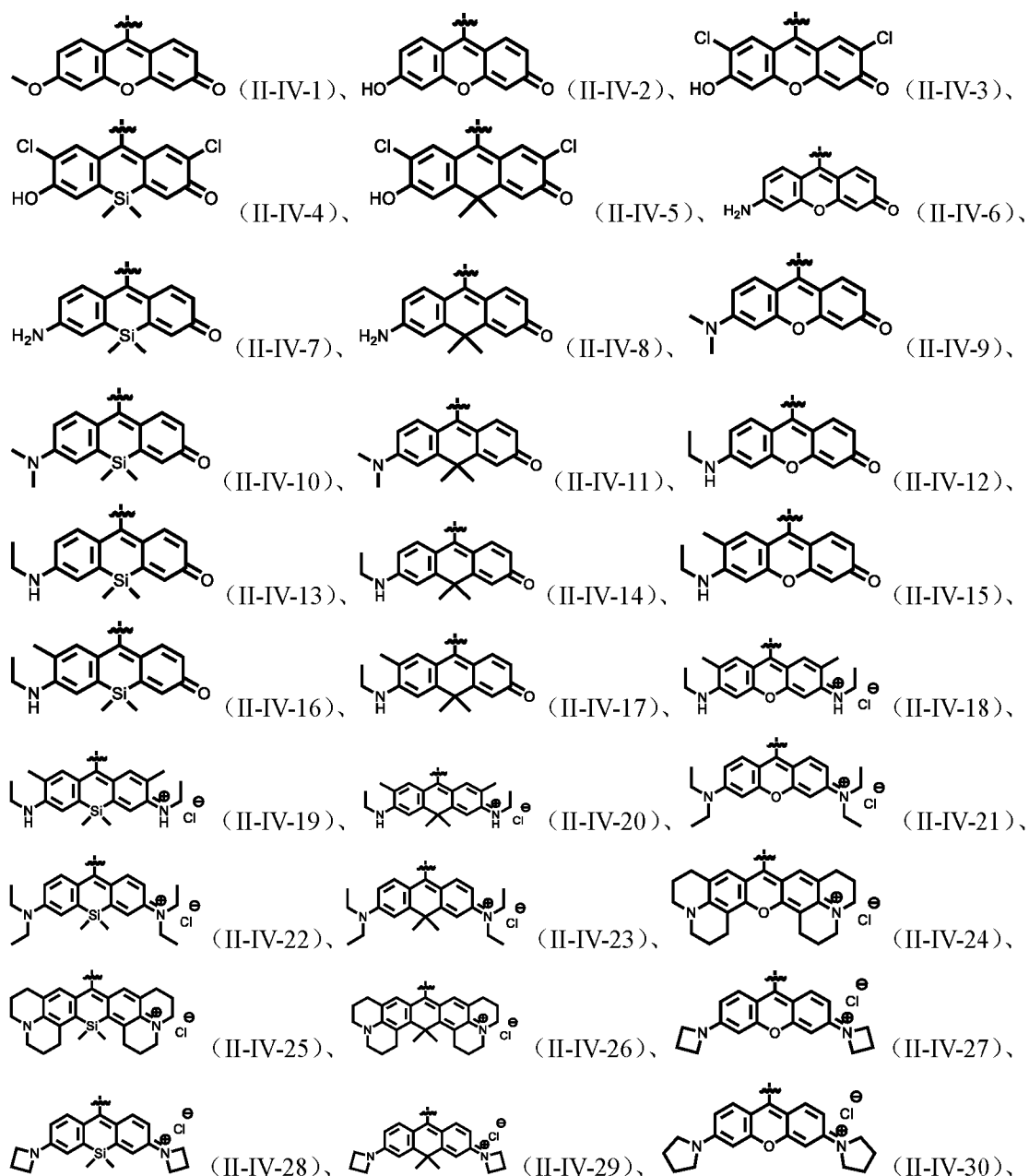
所述式 (II-III) 选自下式 (II-III-1) ~ (II-III-25) 中的结构：

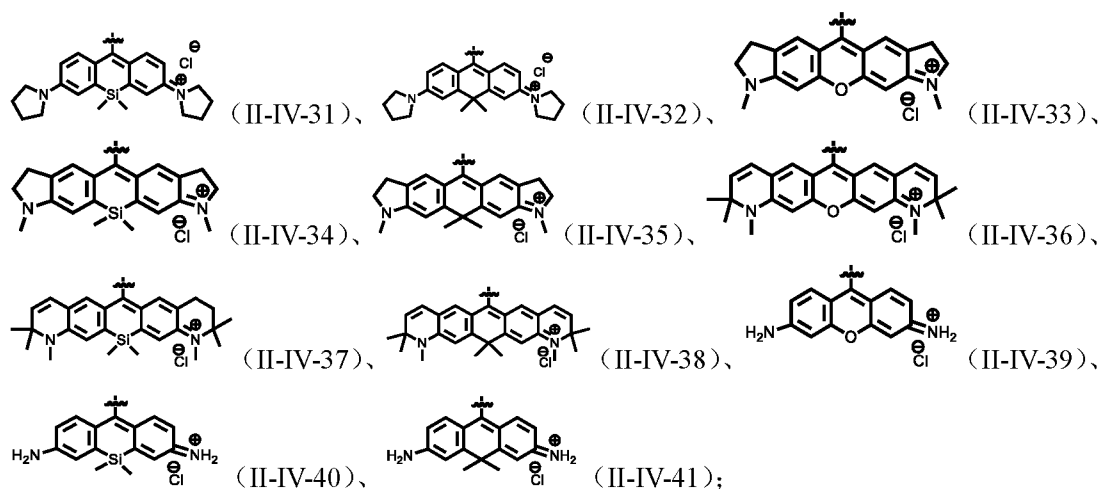


可选地, 所述式 (II-III) 选自下式 (II-III-26) ~ (II-III-30) 中的结构:

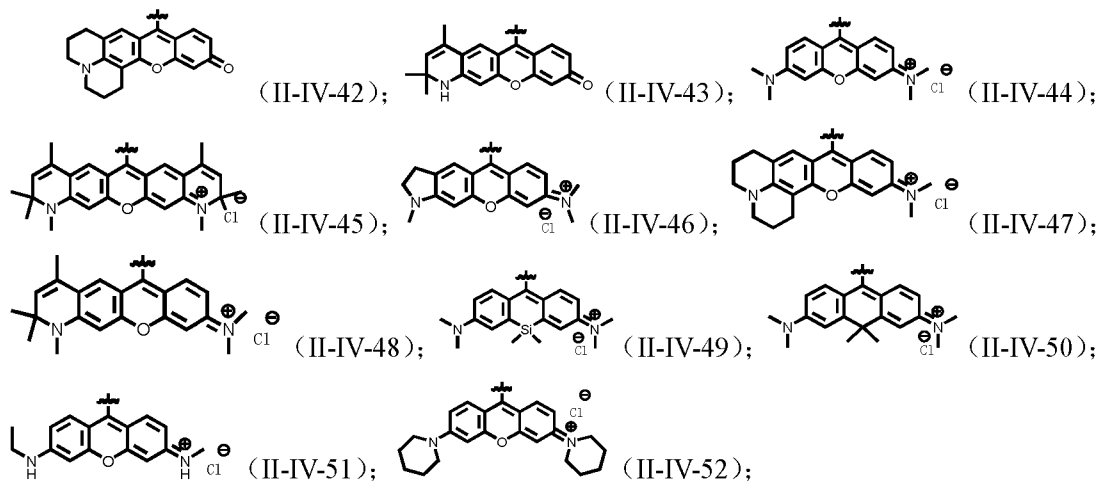


可选地, 所述式 (II-IV-a)、(II-IV-b)、(II-IV-c) 或 (II-IV-d) 选自下式 (II-IV-1) ~ (II-IV-41) 中的结构:

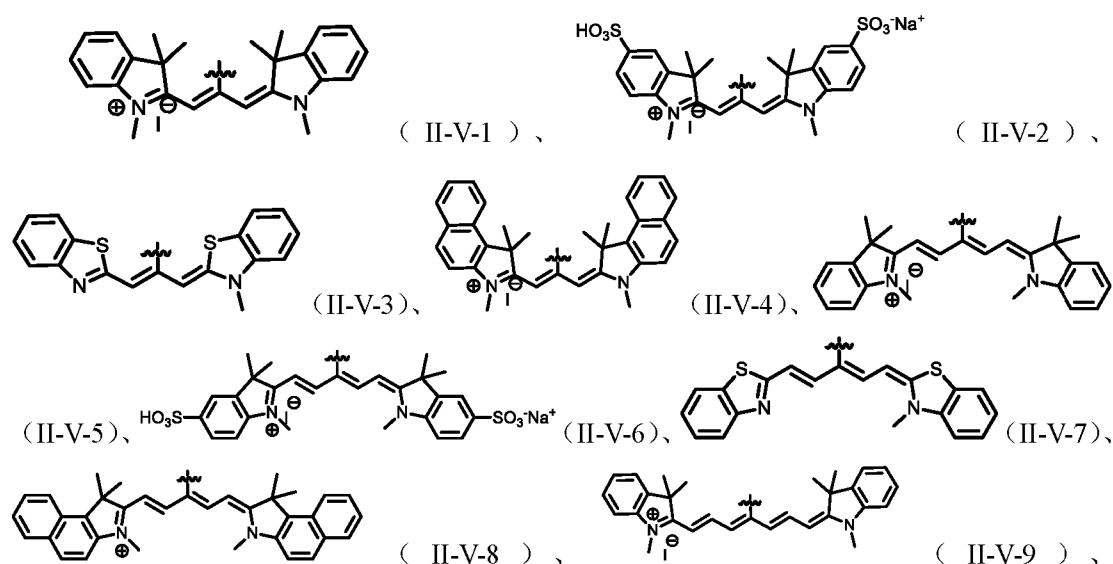


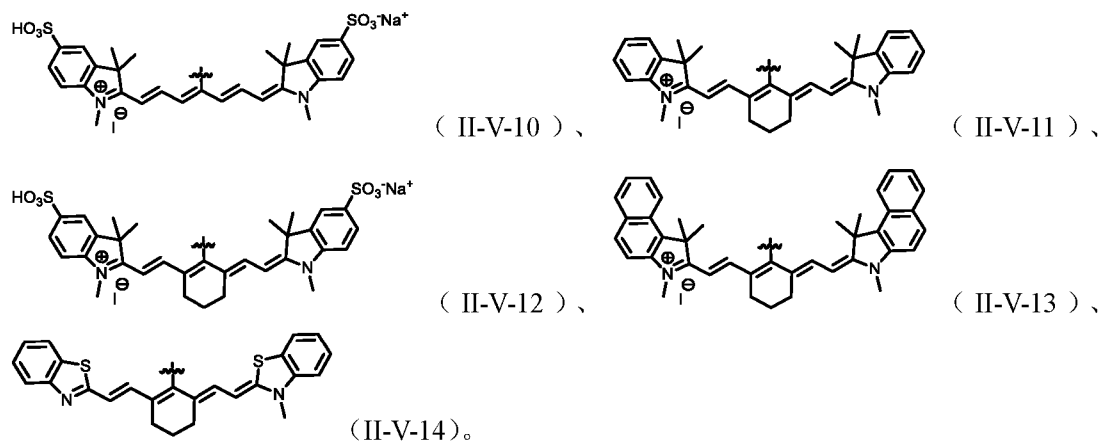


可选地, 所述式 (II-IV-a)、(II-IV-b)、(II-IV-c) 或 (II-IV-d) 选自下式 (II-IV-42) ~ (II-IV-52) 中的结构:

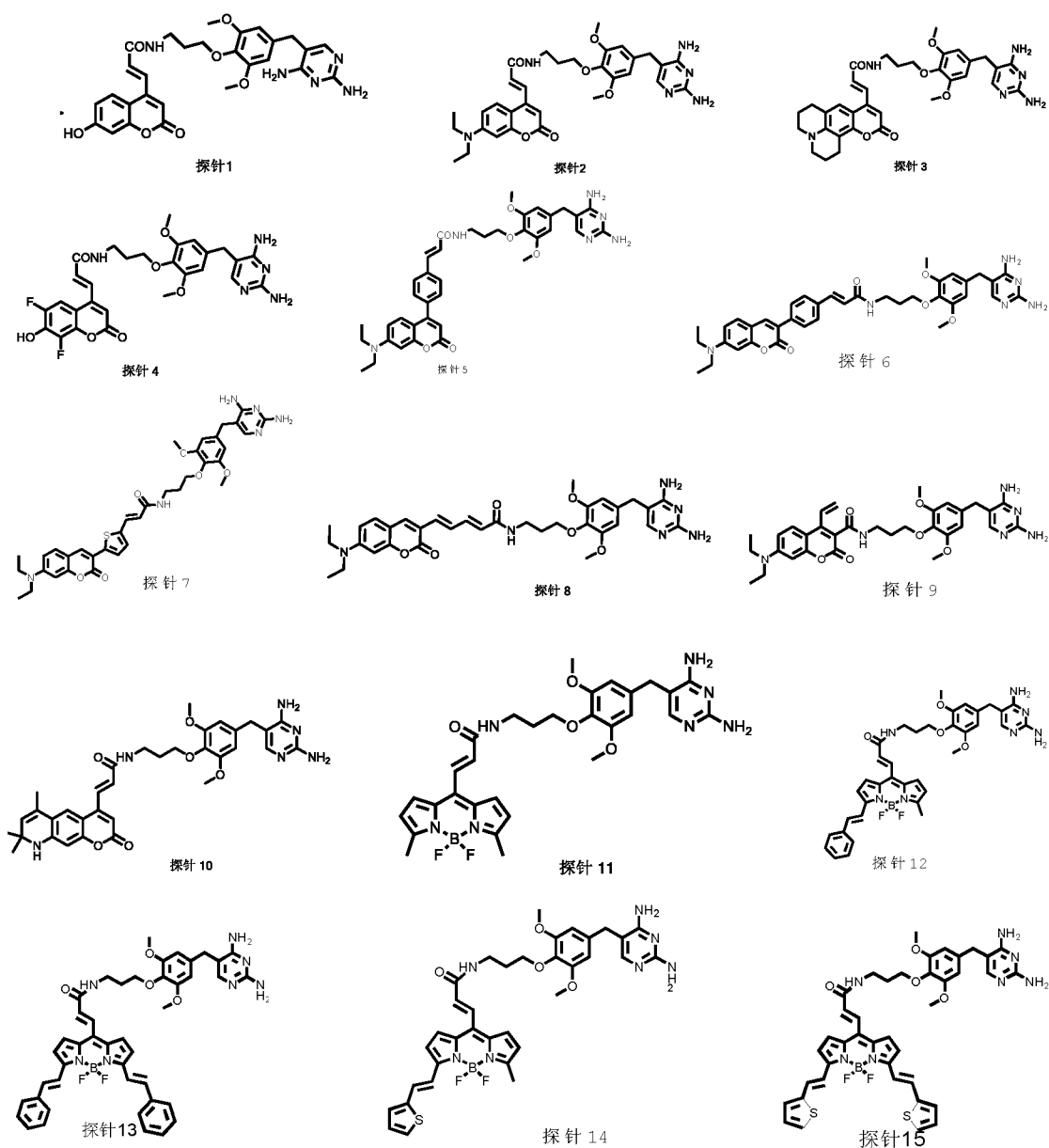


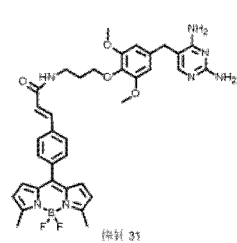
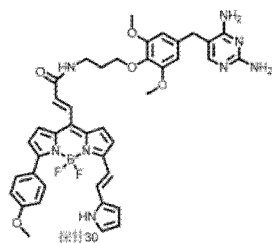
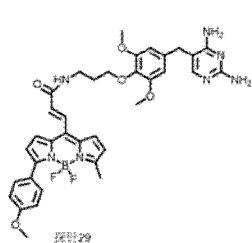
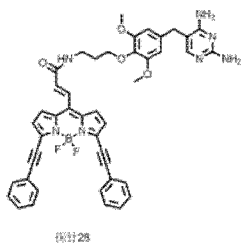
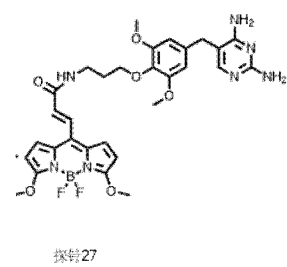
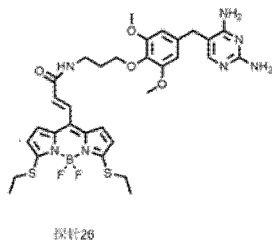
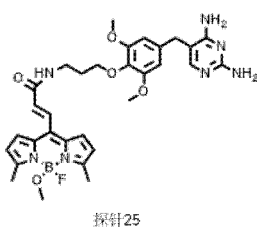
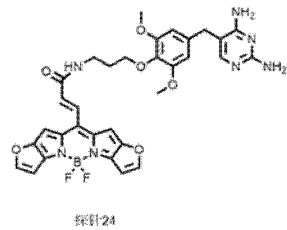
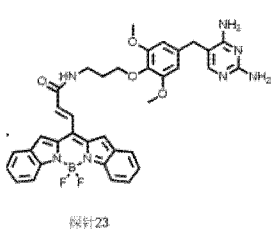
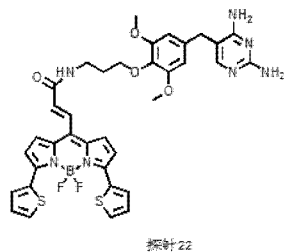
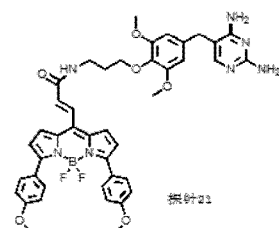
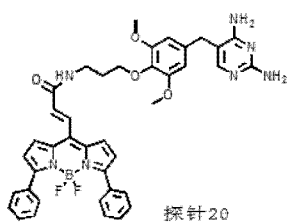
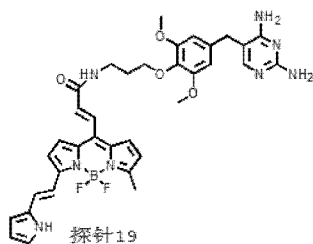
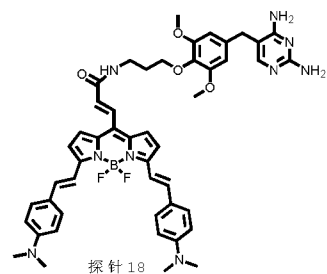
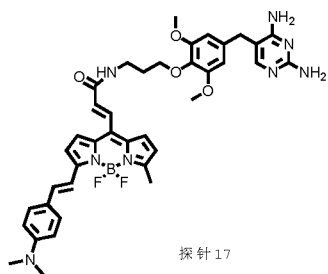
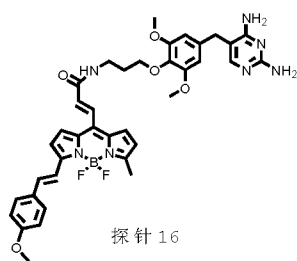
可选地, 所述 (II-V-a)、(II-V-b)、(II-V-c)、(II-V-d)、(II-V-e) 或 (II-V-f) 选自下式 (II-V-1) ~ (II-V-14) 中的结构:

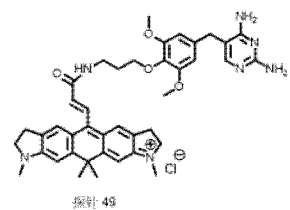
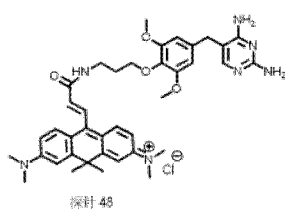
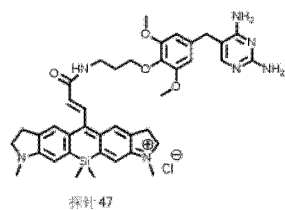
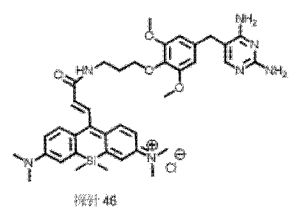
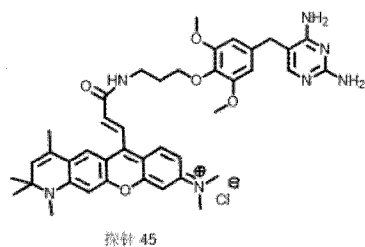
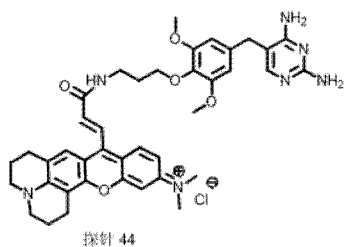
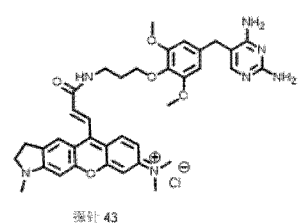
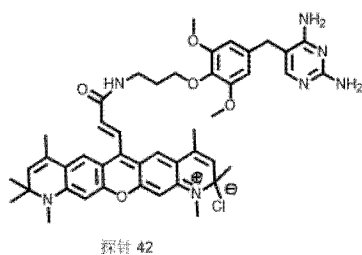
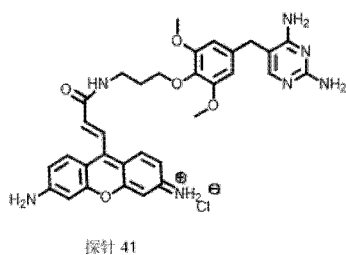
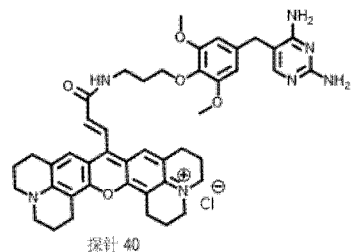
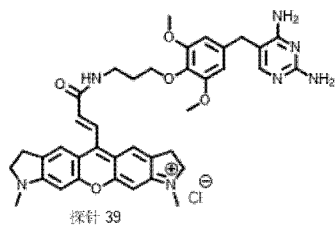
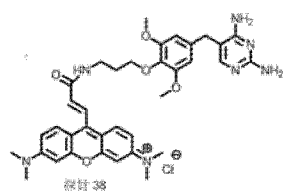
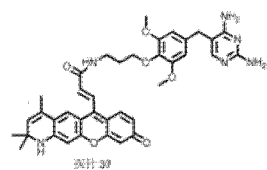
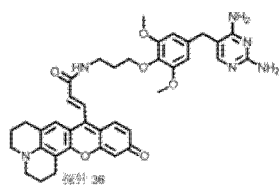
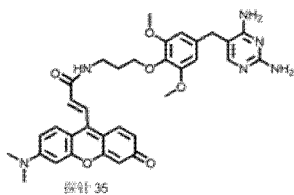
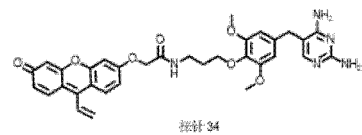
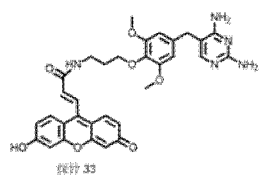
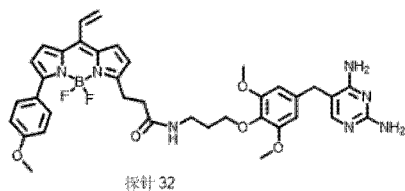


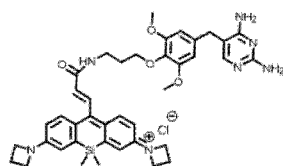


6、根据权利要求1~5中任一项所述的荧光探针，其特征在于，所述荧光探针选自下式结构：

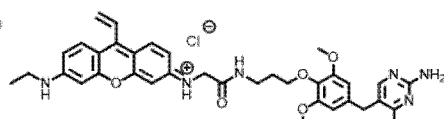




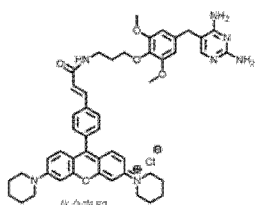




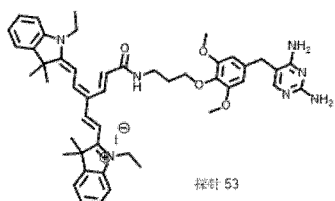
探针 50



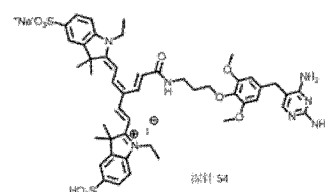
探针 51



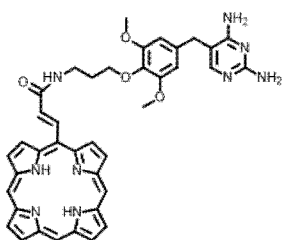
化合物 52



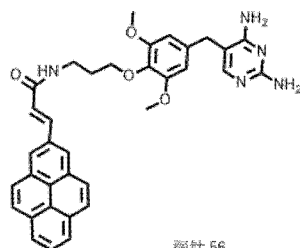
探针 53



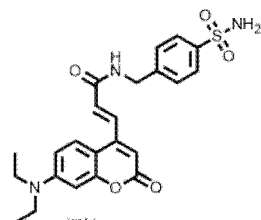
探针 54



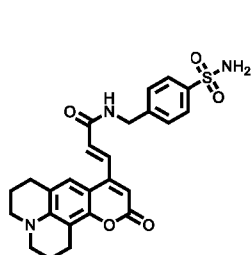
探针 55



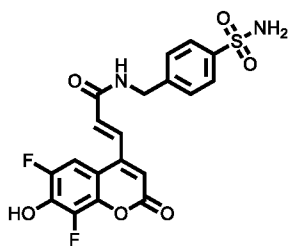
探针 56



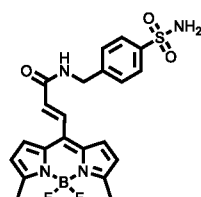
探针 57



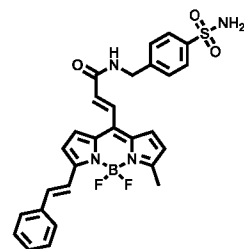
探针 58



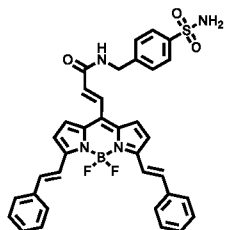
探针 59



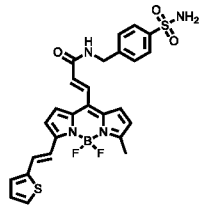
探针 60



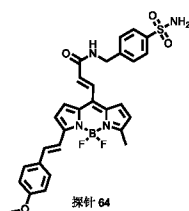
探针 61



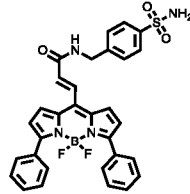
探针 62



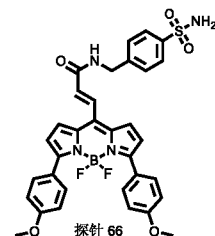
探针 63



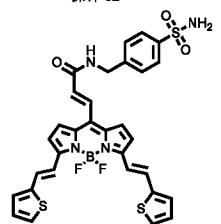
探针 64



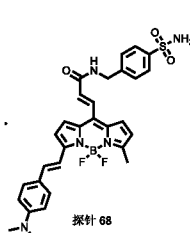
探针 65



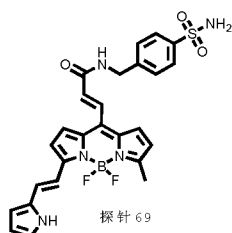
探针 66



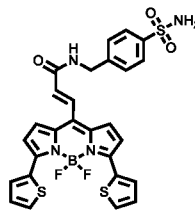
探针 67



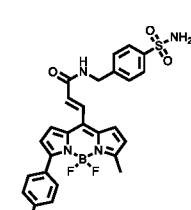
探针 68



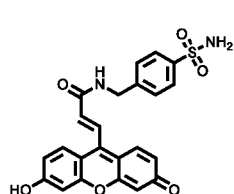
探针 69



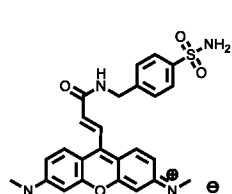
探针 70



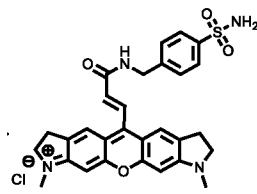
探针 71



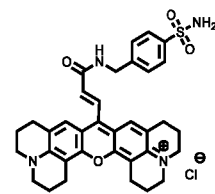
探针 72



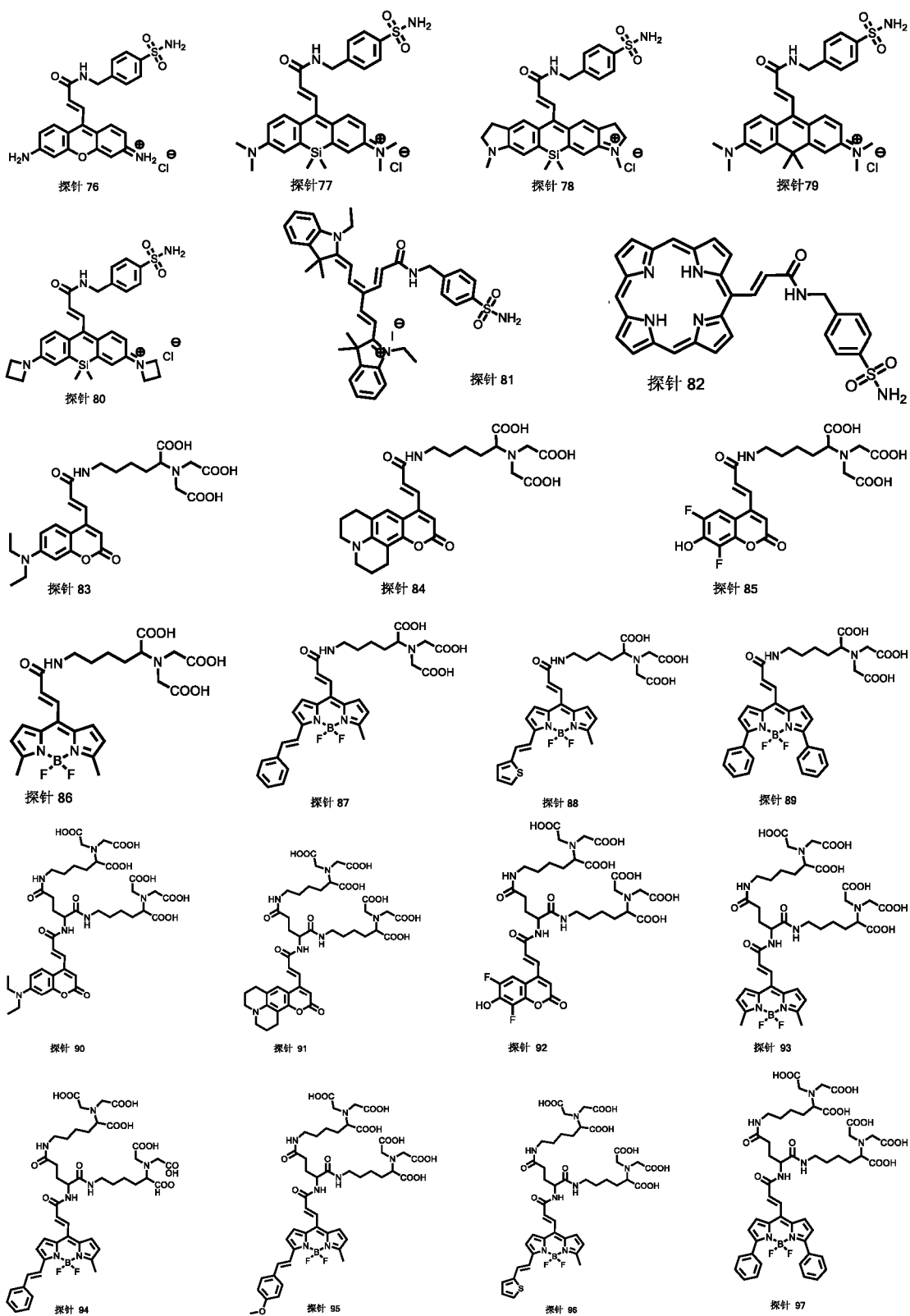
探针 73

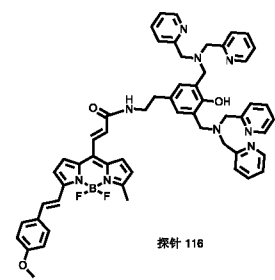
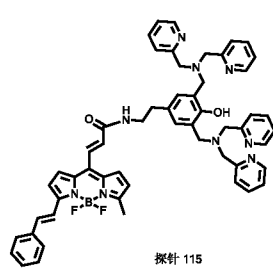
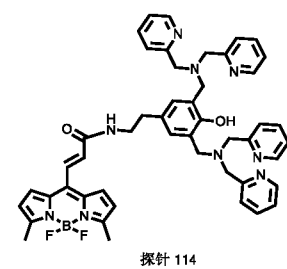
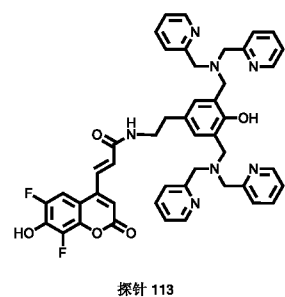
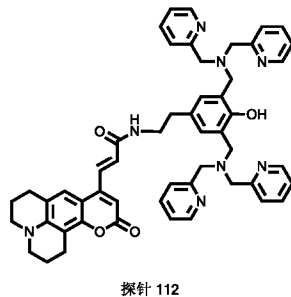
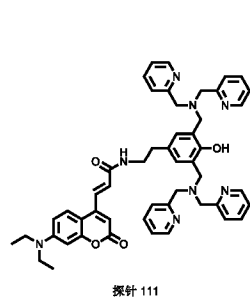
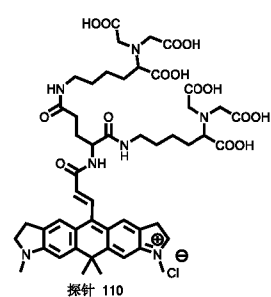
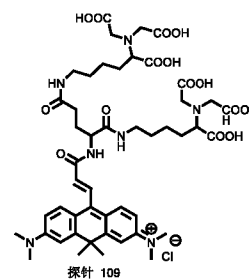
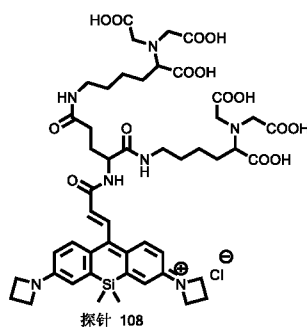
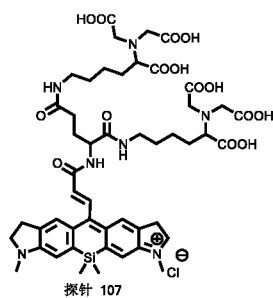
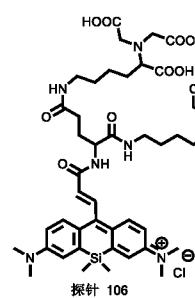
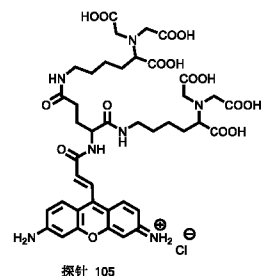
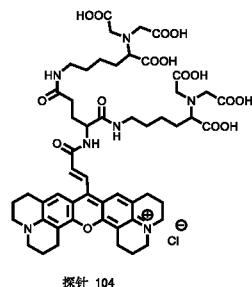
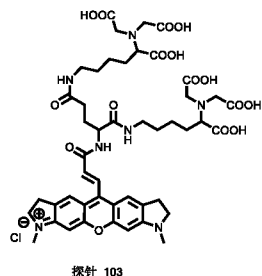
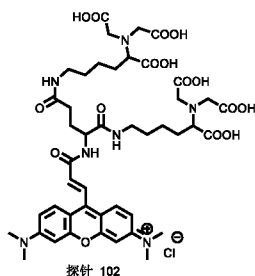
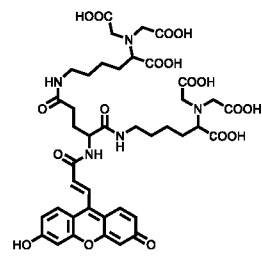
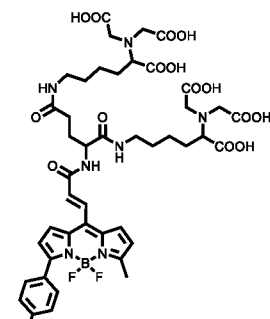
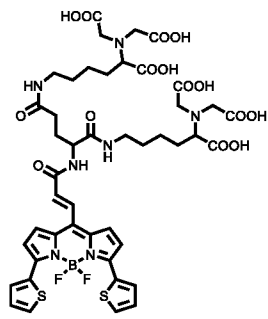
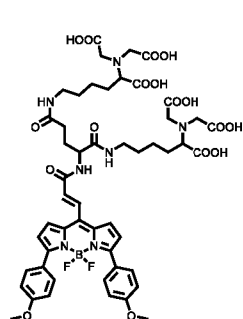


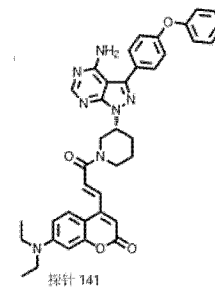
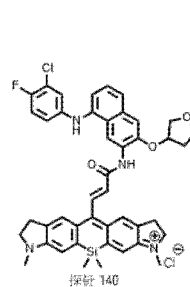
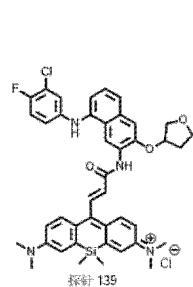
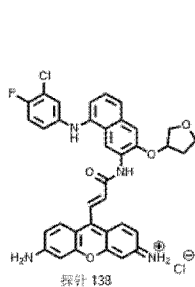
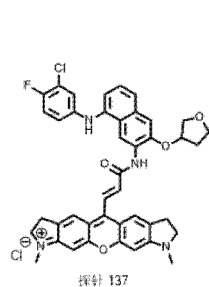
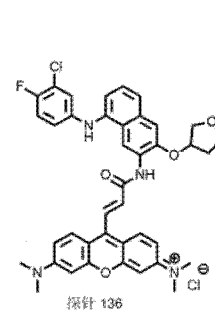
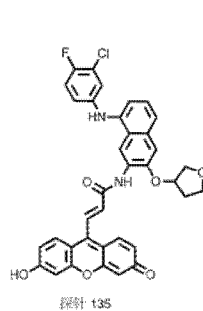
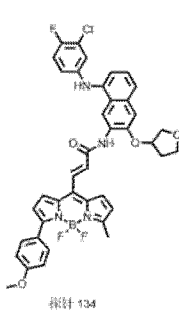
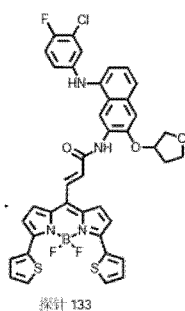
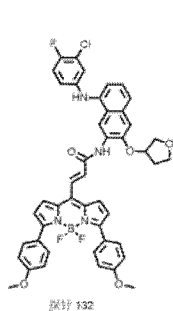
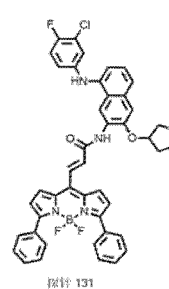
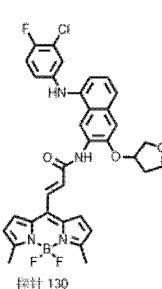
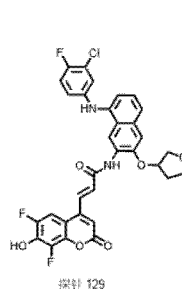
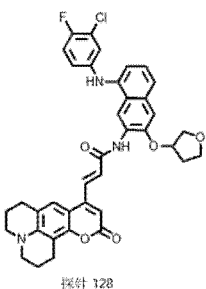
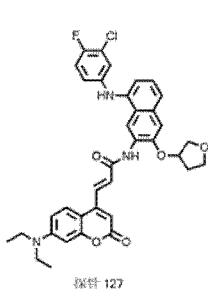
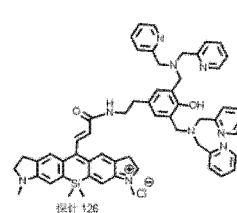
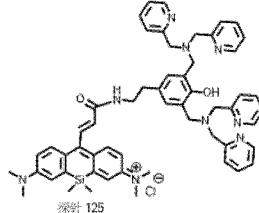
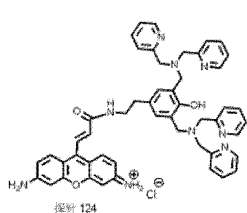
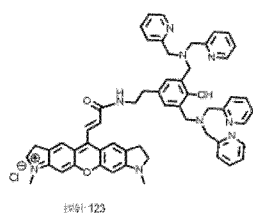
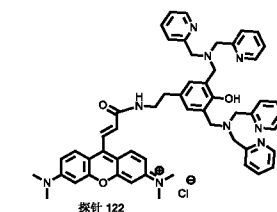
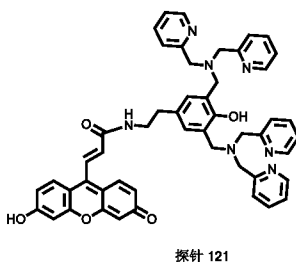
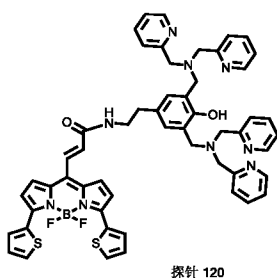
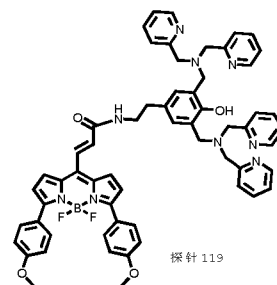
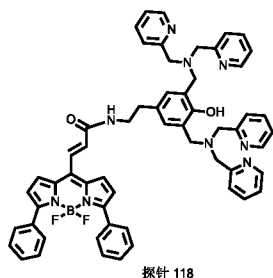
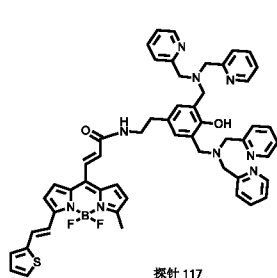
探针 74

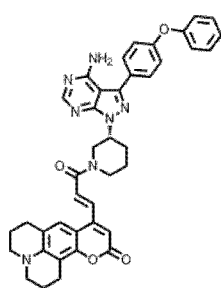


探针 75

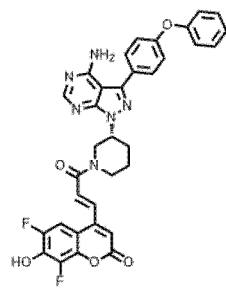




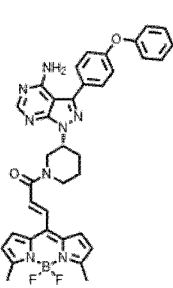




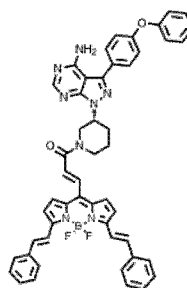
探针 142



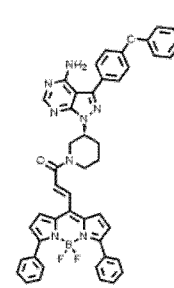
探针 143



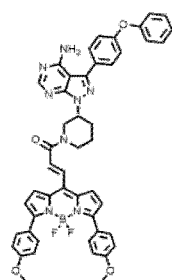
探针 144



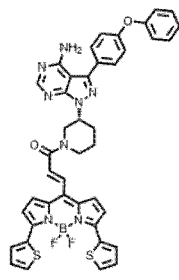
探针 145



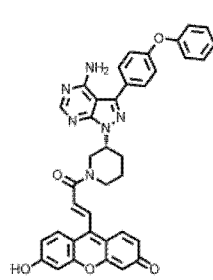
探针 146



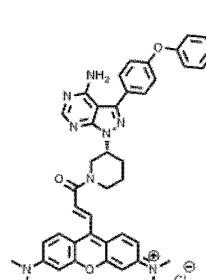
探针 147



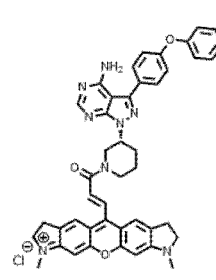
探针 148



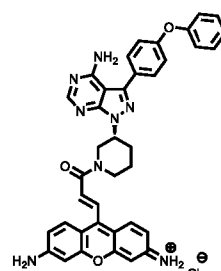
探针 149



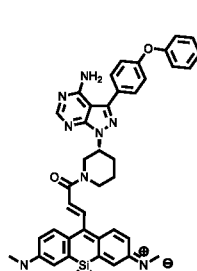
探针 150



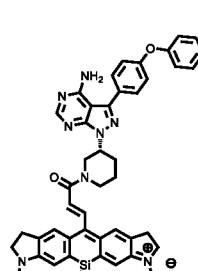
探针 151



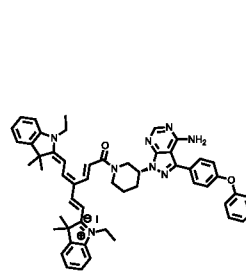
探针 152



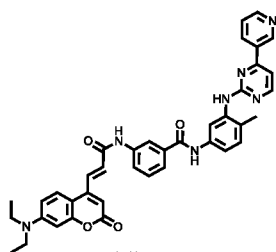
探针 153



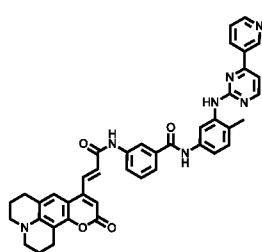
探针 154



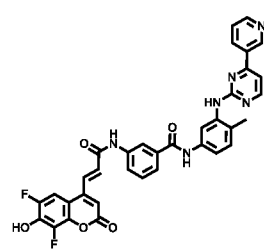
探针 155



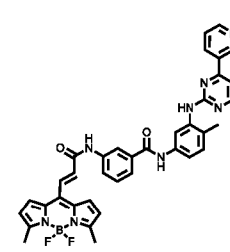
探针 156



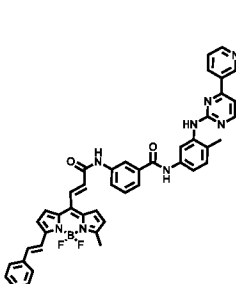
探针 157



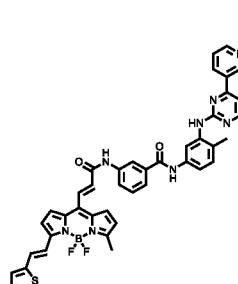
探针 158



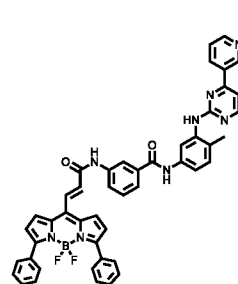
探针 159



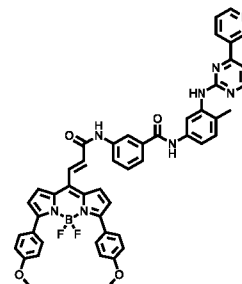
探针 160



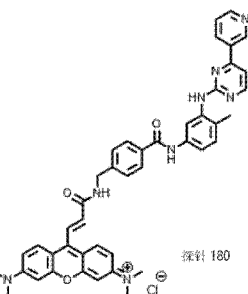
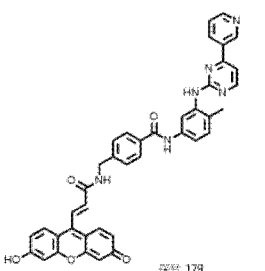
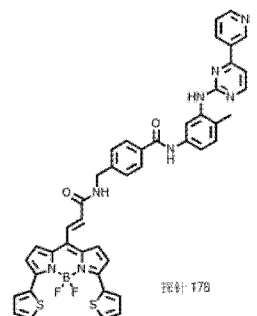
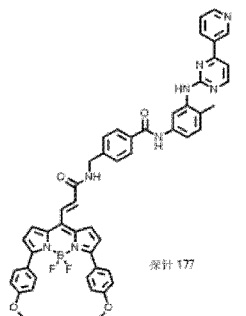
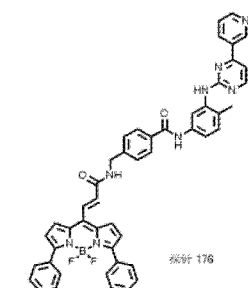
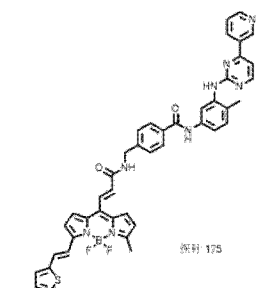
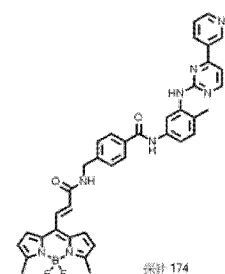
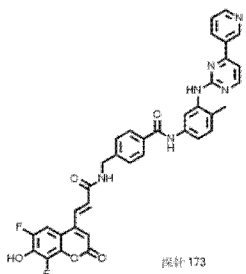
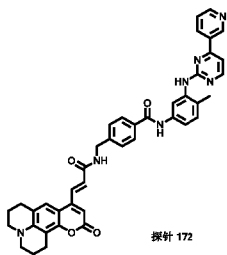
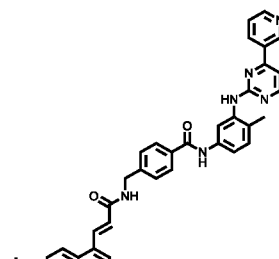
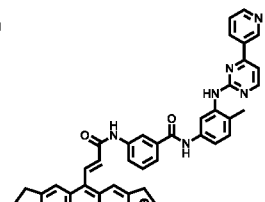
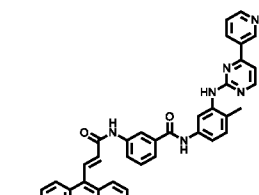
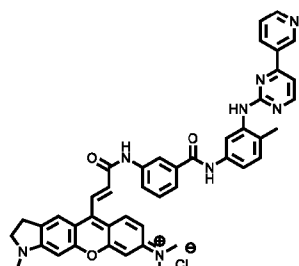
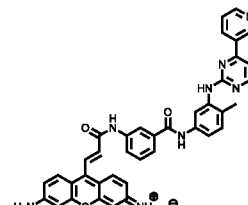
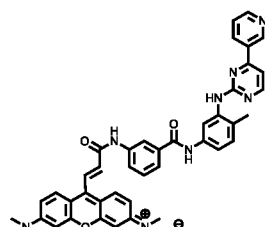
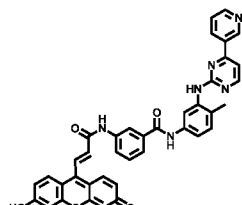
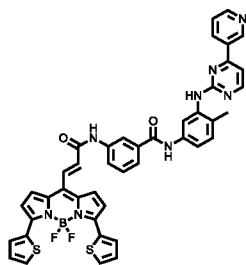
探针 161

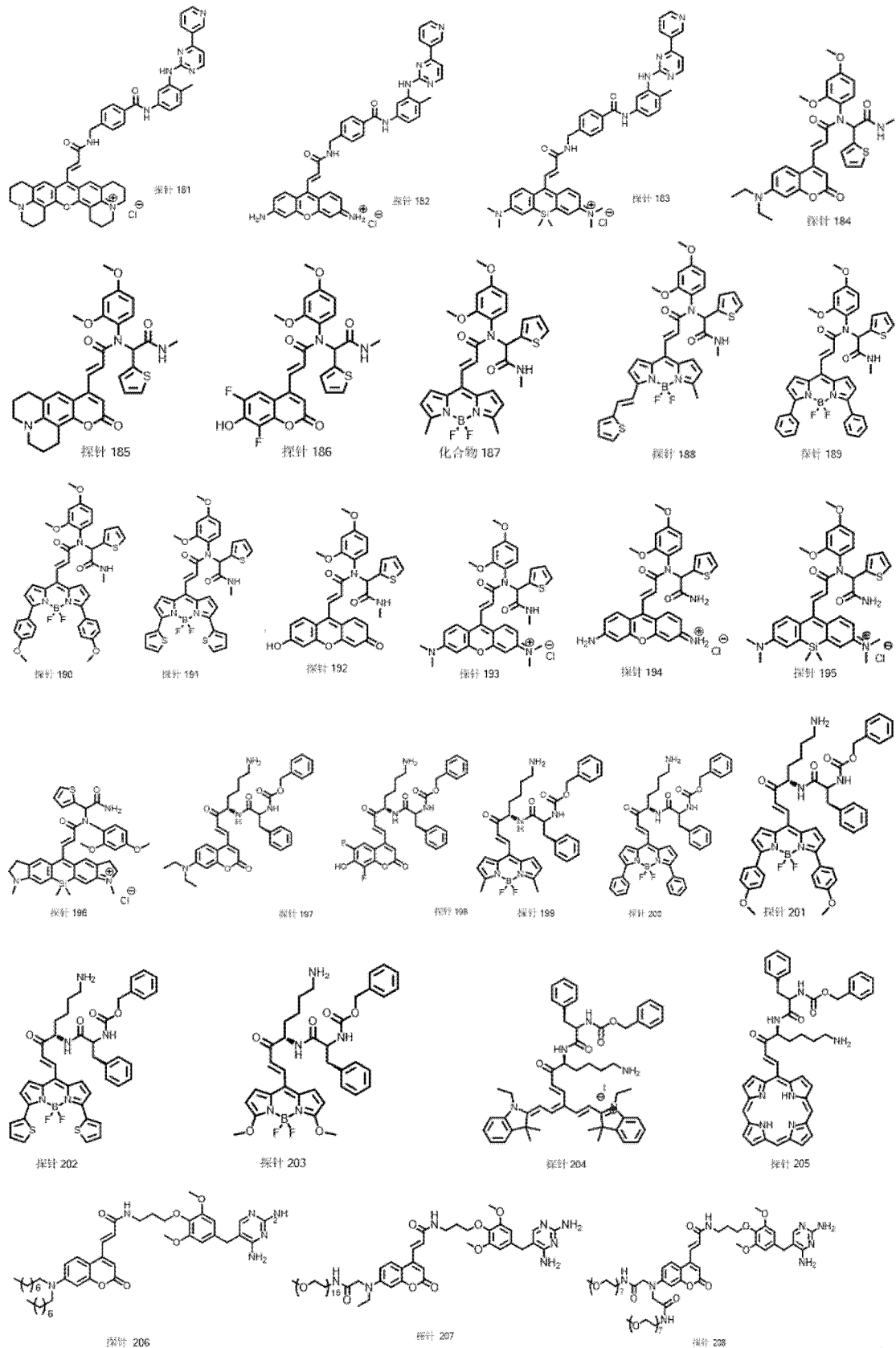


探针 162

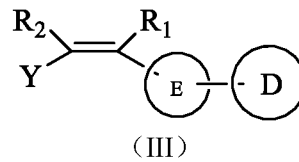


探针 163





7、制备权利要求1~6中任一项所述的荧光探针的方法，其特征在于，包括式（III）所示荧光染料与配体以及任选的连接体发生反应的步骤：



其中，Y 反应后能够与连接体基团或配体键合；可选地，Y 选自羧酸基、酰氯基、活性酯、磺酸基、磺酰氯、异氰酸酯、异硫氰酸酯、膦酸基。

8、一种荧光激活型蛋白特异性标记方法，其特征在于，包括以下步骤：将权利要求 1-6 任一项所述的荧光探针与靶蛋白接触，所述荧光探针的配体部分与靶蛋白发生标记反应，将荧光探针标记到靶蛋白上；可选地，所述将荧光探针标记到靶蛋白上为共价标记；

可选地，所述标记反应的反应介质选自纯蛋白溶液、细胞裂解液或靶蛋白所处位的原位介质；可选地，所述原位介质为细胞内介质、细胞器内介质、活体组织介质、血液或体液。

9、权利要求1-6任一项所述的荧光探针在蛋白荧光标记，蛋白的定量、检测、动力学、活性研究，以及细胞、组织、活体影像中的用途；可选地，所述蛋白包括eDHFR-I50C、eDHFR-N18C、eDHFR-N23C、eDHFR-L28C、6his-cys、cys-6his、6his-aa-cys、cys-1aa-6his、6his-2aa-cys、cys-2aa-6hi、6his-3aa-cys、cys-3aa-6his、6his-4aa-cys、cys-4aa-6his、6his-5aa-cys。

10、一种探针试剂盒，其特征在于，包括权利要求1-6任一项所述的荧光探针；

可选地，所述探针试剂盒还包含生物相容性介质；可选地，所述生物相容性介质选自二甲基亚砜、缓冲剂、生理盐水中的至少一种；可选地，所述缓冲剂包括磷酸盐缓冲液。

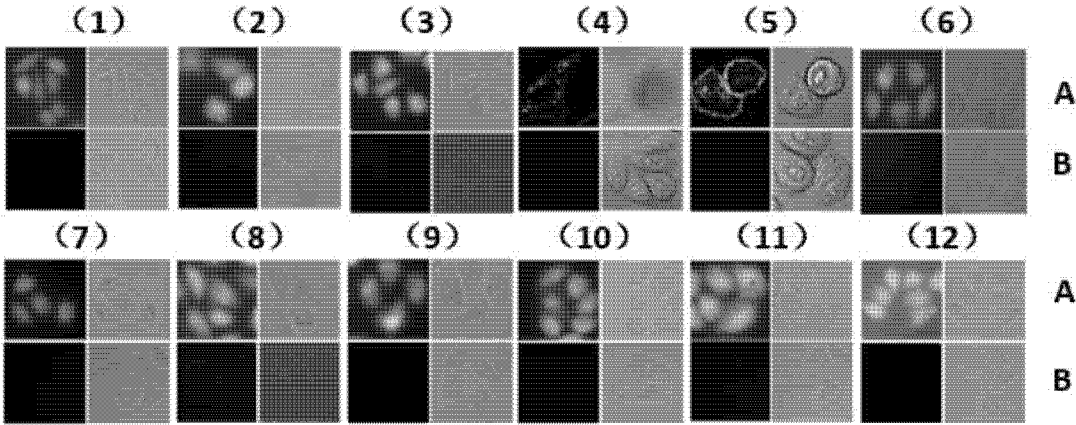


图 1

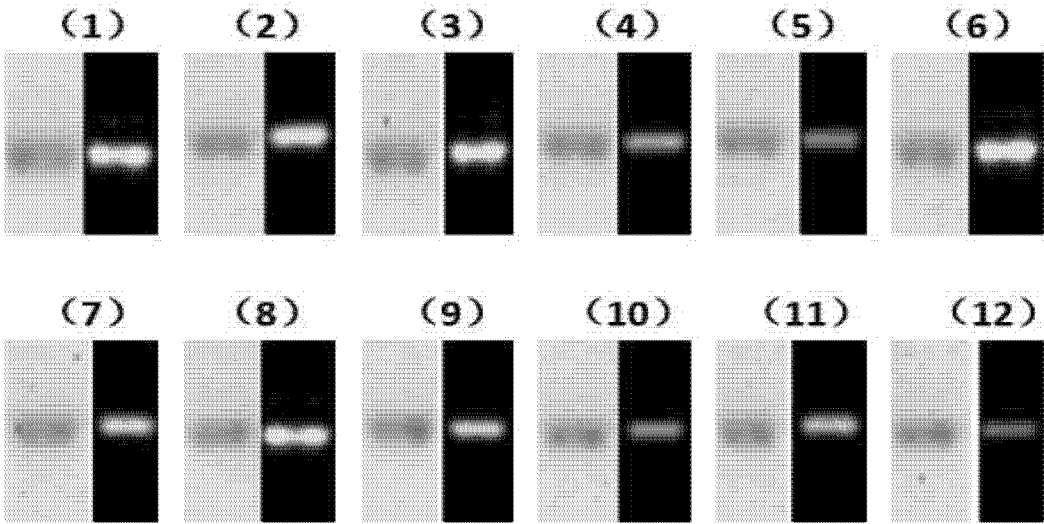


图 2

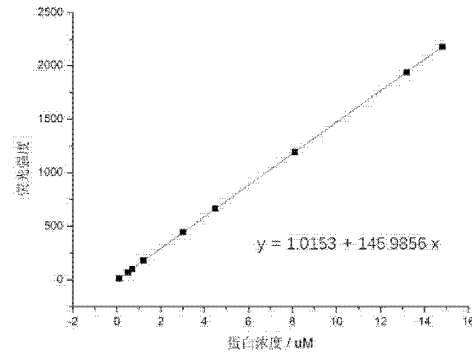


图 3

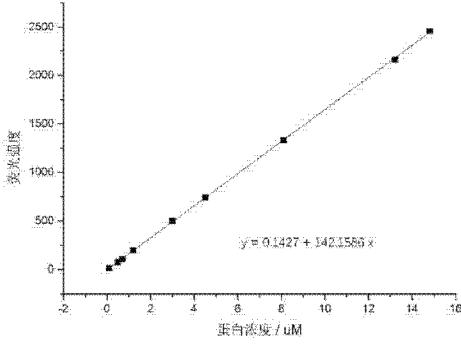


图 4

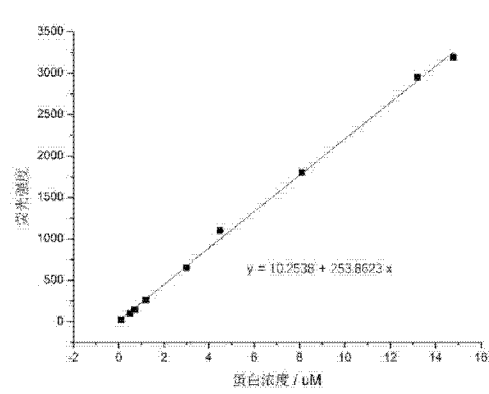


图 5

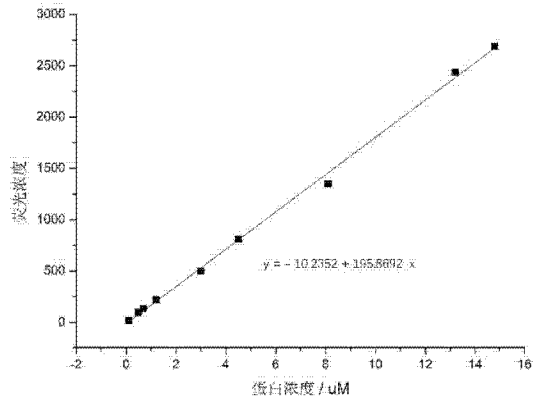


图 6

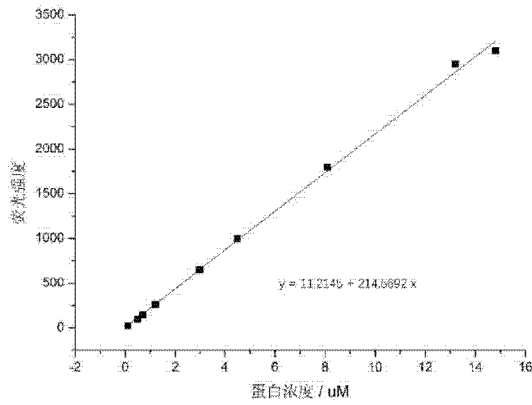


图 7

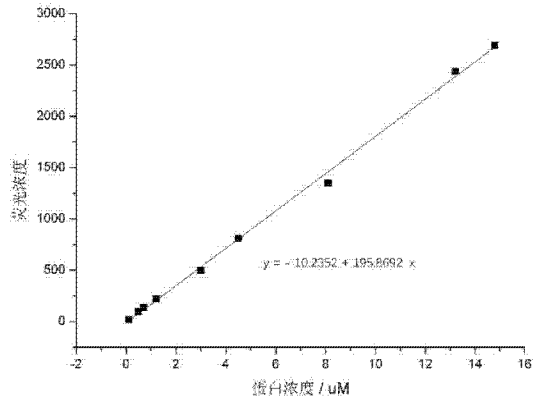


图 8

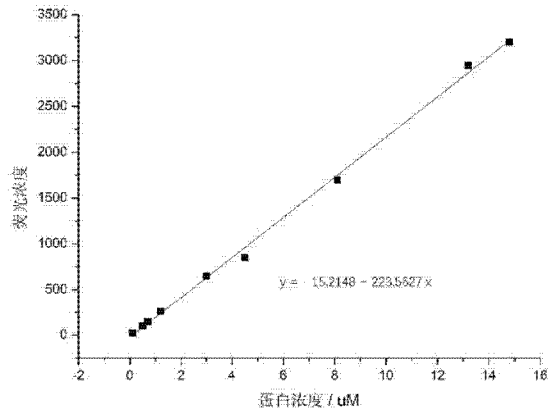


图 9

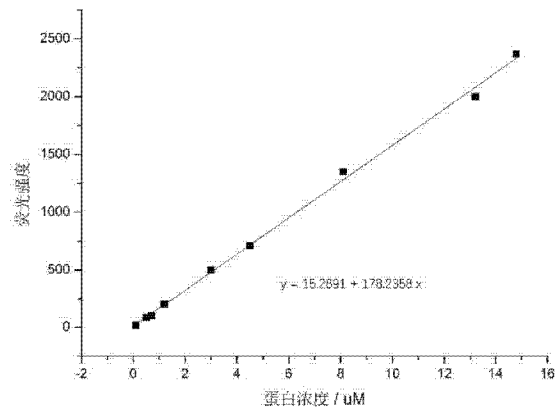


图 10

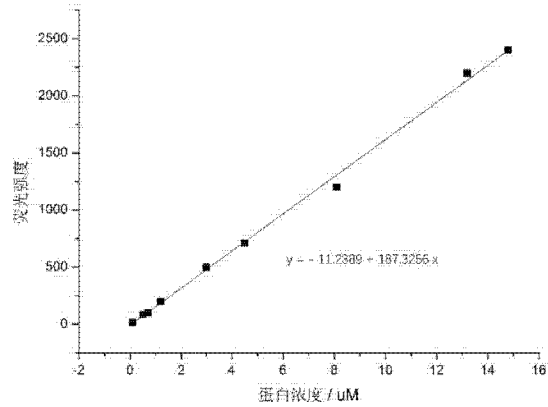


图 11

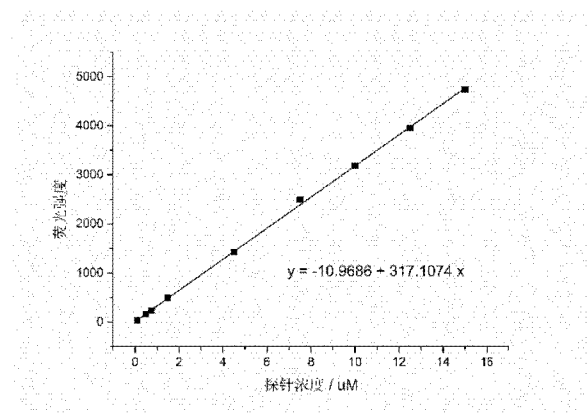


图 12

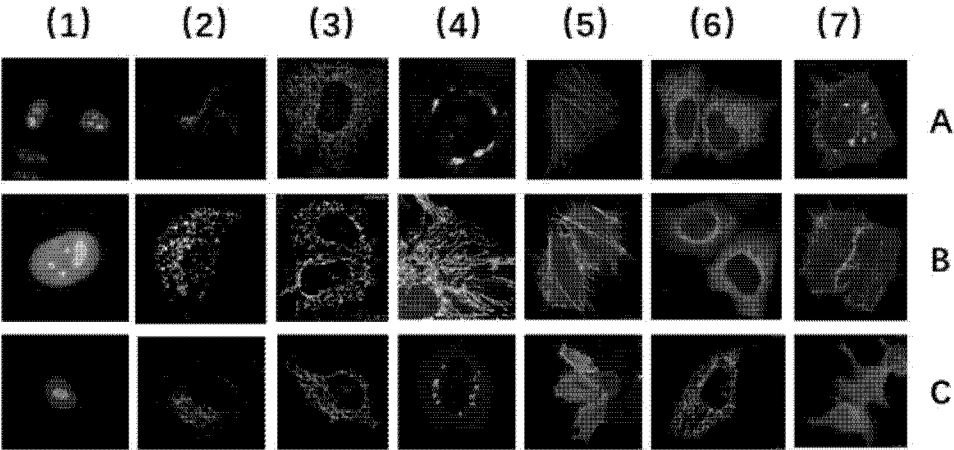


图 13

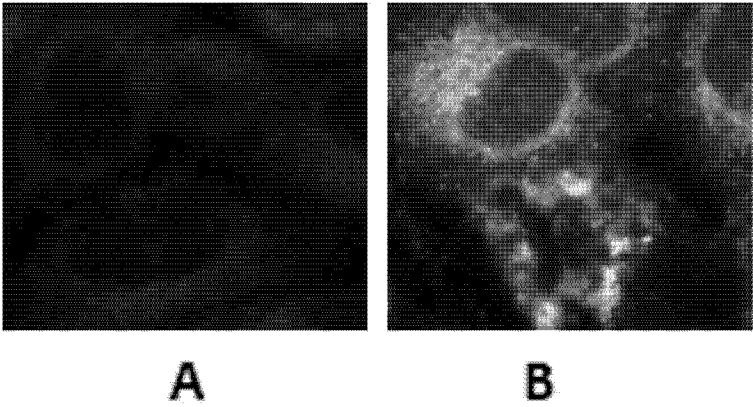


图 14

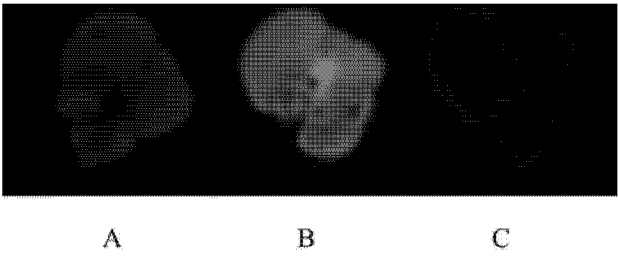


图 15

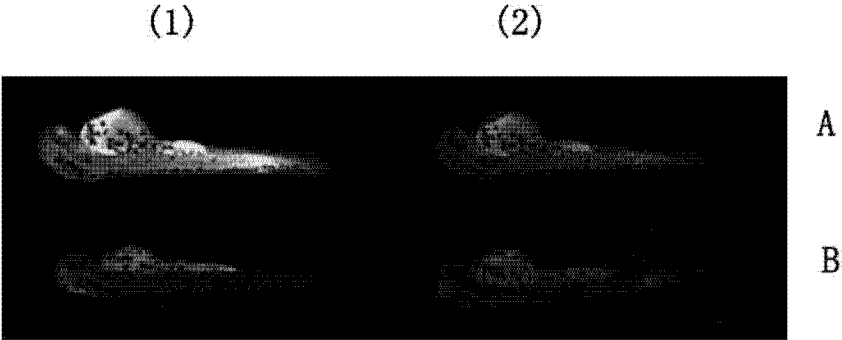


图 16

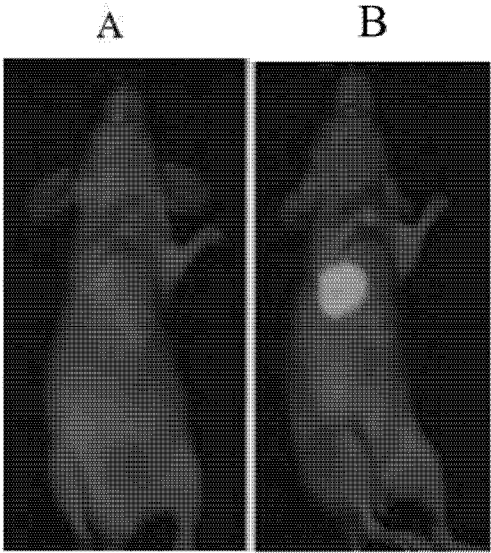


图 17

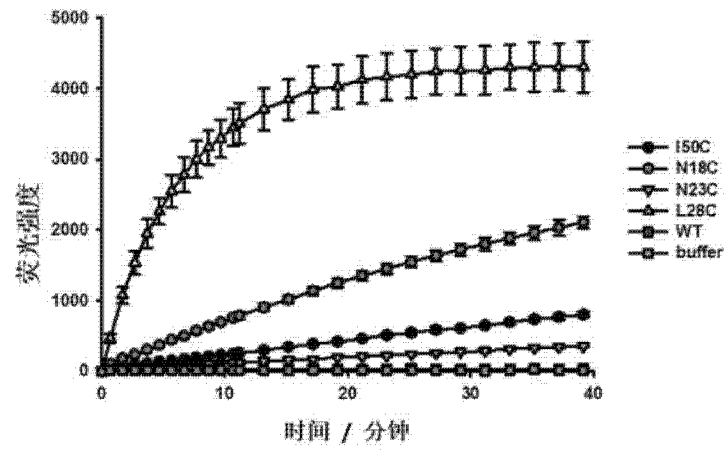


图 18

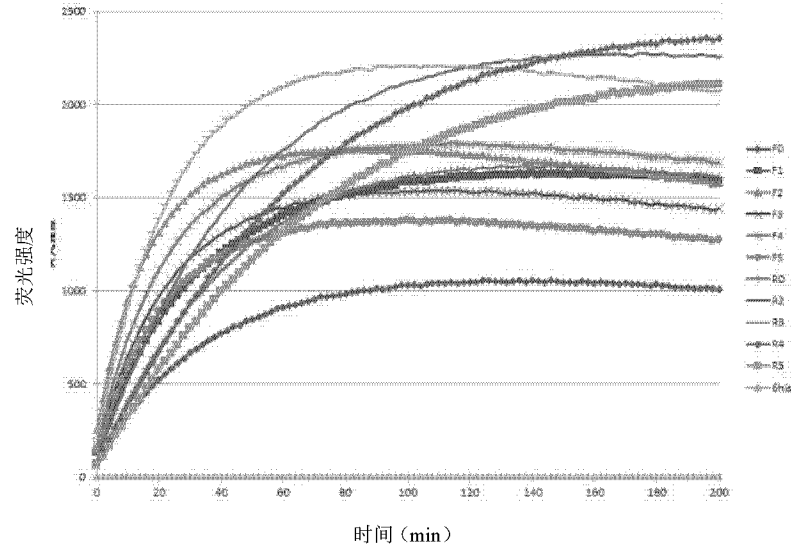


图 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/088987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 473/18(2006.01)i; C07D 239/47(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRSABS, CNKI, VEN, CA, STN: 荧光探针, 华东理工大学, 蛋白, 染料, 配体, fluorescen+ probe, fluorescen+ dye+, protein, ligand

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103952142 A (WUHAN INSTITUTE OF PHYSICS AND MATHEMATICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 30 July 2014 (2014-07-30) claims 1-2	1, 8-10
X	CN 103952143 A (WUHAN INSTITUTE OF PHYSICS AND MATHEMATICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 30 July 2014 (2014-07-30) claim 1	1, 8-10
X	CN 104745177 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 01 July 2015 (2015-07-01) embodiment 1	1, 8-10
A	CN 104311477 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 28 January 2015 (2015-01-28) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2018

Date of mailing of the international search report

12 September 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/088987

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	103952142	A	30 July 2014	None	
CN	103952143	A	30 July 2014	None	
CN	104745177	A	01 July 2015	None	
CN	104311477	A	28 January 2015	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/088987

A. 主题的分类 C07D 473/18(2006.01)i; C07D 239/47(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CPRSABS, CNKI, VEN, CA, STN: 荧光探针, 华东理工大学, 蛋白, 染料, 配体, fluorescen ⁺ probe, fluorescen ⁺ dye ⁺ , protein, ligand																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 103952142 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1-2</td> <td>1, 8-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103952143 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1</td> <td>1, 8-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104745177 A (华东理工大学) 2015年 7月 1日 (2015 - 07 - 01) 实施例1</td> <td>1, 8-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104311477 A (华东理工大学) 2015年 1月 28日 (2015 - 01 - 28) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 103952142 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1-2	1, 8-10	X	CN 103952143 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1	1, 8-10	X	CN 104745177 A (华东理工大学) 2015年 7月 1日 (2015 - 07 - 01) 实施例1	1, 8-10	A	CN 104311477 A (华东理工大学) 2015年 1月 28日 (2015 - 01 - 28) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 103952142 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1-2	1, 8-10															
X	CN 103952143 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1	1, 8-10															
X	CN 104745177 A (华东理工大学) 2015年 7月 1日 (2015 - 07 - 01) 实施例1	1, 8-10															
A	CN 104311477 A (华东理工大学) 2015年 1月 28日 (2015 - 01 - 28) 全文	1-10															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2018年 8月 30日		国际检索报告邮寄日期 2018年 9月 12日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 王大为 电话号码 (86-10) 62086318															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/088987

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	103952142	A	2014年 7月 30日	无	
CN	103952143	A	2014年 7月 30日	无	
CN	104745177	A	2015年 7月 1日	无	
CN	104311477	A	2015年 1月 28日	无	