



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101395247 B

(45) 授权公告日 2013.04.17

(21) 申请号 200780007497.8

C01D 3/02(2006.01)

(22) 申请日 2007.01.05

C01F 11/22(2006.01)

(30) 优先权数据

C01D 3/22(2006.01)

60/756,557 2006.01.06 US

C01F 15/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C01D 17/00(2006.01)

2008.09.02

C01F 17/00(2006.01)

C01F 1/00(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/SG2007/000003 2007.01.05

CN 1580775 A, 2005.02.16,

(87) PCT申请的公布数据

W02007/078262 EN 2007.07.12

Guangshun Yi et al. Synthesis, Characterization, and Biological Application of Size-Controlled Nanocrystalline NaYF₄:Yb, Er Infrared-to-Visible Up-Conversion Phosphors. 《NANO LETTERS》. 2004, 第4卷(第11期), 2191-2196.

(73) 专利权人 新加坡国立大学

地址 新加坡新加坡市

(72) 发明人 衣光舜 周经武

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

审查员 张丹

代理人 周建秋 王凤桐

(51) Int. Cl.

C09K 11/85(2006.01)

C01F 5/28(2006.01)

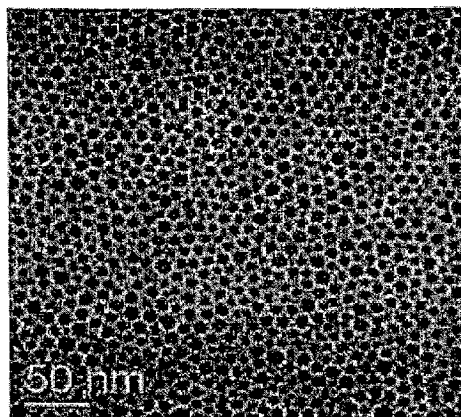
权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图 20 页

(54) 发明名称

纳米结构材料的制备方法和由该方法得到的材料的应用

(57) 摘要

本发明提供了一种用于制备如式 M₁M₂X_n所示的至少一种纳米结构材料的方法,该方法包括对如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₁所示的至少一种化合物和如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₂所示的至少一种化合物进行处理的步骤,其中, X 各自相同或不同,并且 X 选自由卤素、O、S、Se、Te、N、P 和 As 所组成的组中;n 各自相同或不同,并且 0 ≤ n ≤ 10;m 各自相同或不同,并且 0 ≤ m ≤ 10;p 各自相同或不同,并且 1 ≤ p ≤ 5;M₁各自相同或不同,并且 M₁选自由 Li、Na、K、Rb、Cs、Fr、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Ra 和 NH₄所组成的组中;M₂各自相同或不同,并且 M₂为金属离子。本发明还提供了根据本发明的方法制备的纳米结构材料的应用。



1. 一种制备如式 $M_1M_2X_n$ 所示的至少一种纳米结构材料的方法, 该方法包括对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_1$ 所示的至少一种化合物和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物进行加热的步骤,

其中,

X 为 F;

n 各自相同或不同, 并且 $0 \leq n \leq 10$;

m 各自相同或不同, 并且 $0 \leq m \leq 10$;

p 各自相同或不同, 并且 $1 \leq p \leq 5$;

M_1 各自相同或不同, 并且 M_1 选自由 Li、Na 和 Ba 所组成的组中;

M_2 各自相同或不同, 并且 M_2 选自由 Y 和 La 所组成的组中。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述加热是在最高为 1000°C 的温度下进行。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述加热还包括使用如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_1$ 所示的至少一种化合物和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行加热以制备如式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的至少一种纳米结构材料的步骤,

其中,

M_q 各自相同或不同, 并且 M_q 选自由 Ho、Er、Tm 和 Yb 所组成的组中;

n、m、p、X、 M_1 和 M_2 与权利要求 1 中所定义的同;

q 各自相同或不同, 并且 $1 \leq q \leq 10$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述纳米结构材料选自由 NaM_2F_4 、 LiM_2F_4 、 BaM_2F_5 和 $\text{Ba}(M_2)_2\text{F}_8$ 所组成的组中, 其中, M_2 各自相同或不同, 并且 M_2 选自由 Y 和 La 所组成的组中。

5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述纳米结构材料为 NaYF_4 。

6. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中, 所述纳米结构材料选自由 $\text{NaM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{LiM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{BaM}_2\text{F}_5:M_q$ 和 $\text{Ba}(M_2)_2\text{F}_8:M_q$ 所组成的组中; 其中, M_2 各自相同或不同, 并且 M_2 选自由 Y 和 La 所组成的组中; M_q 各自相同或不同, 并且 M_q 选自由 Yb、Er、Tm 和 Ho 所组成的组中。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中, 所述纳米结构材料为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Er、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Tm 或 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Ho。

8. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中, (i) 所述如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_1$ 所示的至少一种化合物选自由 CF_3COONa 和 CF_3COOLi 所组成的组中; (ii) 所述如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物选自由 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{La}$ 所组成的组中; 和 (iii) 所述如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物选自由 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Ho}$ 所组成的组中。

9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述纳米结构材料为六方相的 NaYF_4 。

10. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中, 所述纳米结构材料为六方相的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Er、六方相的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Tm、或六方相的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Ho。

11. 一种制备如式 M_2X_n 所示的至少一种纳米结构材料的方法, 该方法包括对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物进行加热的步骤,

其中,

X 为 F;

n 各自相同或不同,并且 $0 \leq n \leq 10$;

m 各自相同或不同,并且 $0 \leq m \leq 10$;

p 各自相同或不同,并且 $1 \leq p \leq 5$;

M_2 各自相同或不同,并且 M_2 为金属离子 ;并且 M_2 选自由 Y 和 La 所组成的组中。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述加热还包括使用如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行加热以制备如式 $M_2X_n:M_q$ 所示的至少一种纳米结构材料的步骤,

其中,

M_q 各自相同或不同,并且 M_q 选自由 Ho、Er、Tm 和 Yb 所组成的组中 ;

n、m、p、X 和 M_2 与权利要求 11 中所定义的同 ;

q 各自相同或不同,并且 $1 \leq q \leq 10$ 。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述纳米结构材料为 M_2F_3 ,其中, M_2 各自相同或不同,并且 M_2 选自由 Y 和 La 所组成的组中。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述纳米结构材料为 LaF_3 或 YF_3 。

15. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,所述纳米结构材料为 $M_2F_3:M_q$;其中, M_2 各自相同或不同,并且 M_2 选自由 Y 和 La 所组成的组中 ; M_q 各自相同或不同,并且 M_q 选自由 Yb、Er、Tm 和 Ho 所组成的组中。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中,所述纳米结构材料为 $LaF_3:Yb, Er, YF_3:Yb, Er, LaF_3:Yb, Tm$ 或 $YF_3:Yb, Tm$ 。

17. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,(i)所述如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物选自由 $(CF_3COO)_3Y$ 和 $(CF_3COO)_3La$ 所组成的组中 ;和(ii)所述如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物选自由 $(CF_3COO)_3Yb$ 和 $(CF_3COO)_3Er$ 所组成的组中。

18. 根据权利要求 1 或 11 所述的方法,其中,所述加热是在存在至少一种极性溶剂或非极性溶剂、或它们的混合物的条件下进行的。

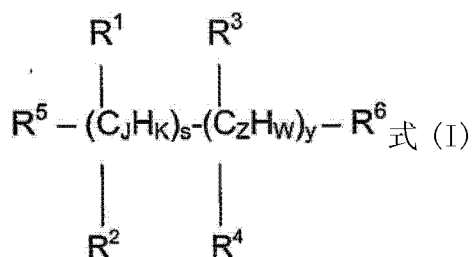
19. 根据权利要求 1 或 11 所述的方法,其中,所述纳米结构材料具有六方相结构。

20. 根据权利要求 1 或 11 所述的方法,其中,所述纳米结构材料包括尺寸 $< 50nm$ 的至少一维。

21. 根据权利要求 1 或 11 所述的方法,其中,所述纳米结构材料是纳米颗粒,并且所述纳米颗粒为芯纳米颗粒的形式,并且该方法还包括在所述芯上施用至少一种有机和 / 或无机壳材料,以得到芯 - 壳纳米颗粒。

22. 根据权利要求 1 或 11 所述的方法,其中,通过添加至少一种表面活性剂、脂质、聚合物、无机材料或它们的混合物,对所述纳米结构材料的表面进行改性。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中,所述至少一种表面活性剂如式 (I) 所示 :



其中,

J 各自相同或不同,并且 $1 \leq J \leq 9$;

K 各自相同或不同,并且 $0 \leq K \leq 9$;

s 各自相同或不同,并且 $0 \leq s \leq 9$;

Z 各自相同或不同,并且 $1 \leq Z \leq 9$;

W 各自相同或不同,并且 $0 \leq W \leq 9$;

y 各自相同或不同,并且 $0 \leq y \leq 9$;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自相同或不同,并且独立地选自由 H、取代的或未取代的 C_1 - C_6 的烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_6 的芳基、HS、COOH、 NH_2 和 OH 所组成的组中 ; R^6 各自相同或不同,并且选自由 COOH、 NH_2 、OH、P=O 和 P 所组成的组中 ;

条件是 $s + y < 10$ 。

24. 一种生物成像和 / 或生物检测系统,该系统包括 :

至少一种纳米结构材料,该纳米结构材料是由根据权利要求 1 或 11 所述的方法制备的 ;

至少一种生物分子 ;

至少一种激发源 ;和

至少一种装置,该装置用于向所述系统传送所述激发源。

25. 一种芯 - 壳纳米颗粒,其中,所述芯 - 壳纳米颗粒中的芯是一种纳米结构材料,该纳米结构材料如权利要求 3 中所定义的式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示,其中,该纳米结构材料具有六方点阵结构,并且该纳米结构材料包括尺寸 $< 50nm$ 的至少一维,条件是所述纳米结构材料不是 $LaF_3:Yb$, Er 、 $LaF_3:Yb$, Ho 或 $LaF_3:Yb$, Tm ;所述壳为有机和 / 或无机材料。

26. 一种制品,该制品包括权利要求 25 所述的芯 - 壳纳米颗粒。

27. 一种试剂盒,该试剂盒包括至少一种权利要求 25 所述的芯 - 壳纳米颗粒和至少一种生物分子。

纳米结构材料的制备方法和由该方法得到的材料的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种纳米结构材料以及该纳米结构材料的制备方法。本发明还提供了制备得到的纳米材料的应用。

背景技术

[0002] 对用于分析和生物物理学应用的超敏感荧光生物探针的研究十分活跃 (Bruchez M. 等, 1998 ; van de Rijke 等, 2001)。到目前为止, 商业应用的荧光生物探针为有机染料, 例如, 若丹明 (rhodamine)、荧光素异硫氰酸酯 (FITC) 和花青染料 (Cy3、Cy5 和 Cy7)。最近, 半导体纳米颗粒 (量子点, QDs) 被用作生物探针 (Gerion D 等, 2001 ; Dubertret B 等, 2002)。在吸收了其它更高能量的紫外 (UV) 或可见光子后, 这些降频转换荧光生物探针会发射出一种较低能量的荧光光子。在生物应用中这些探针存在的问题是在紫外光和可见光子下这些探针从被分析物中显示出其自身荧光 (噪声)。这降低了信-噪比, 从而影响了灵敏度。

[0003] 使用红外-可视的增频转换荧光作为生物探针, 该探针能够吸收和结合两种或两种以上的具有较低的能量近红外线 (NIR), 以产生较高能量的可见光谱光子, 使用红外-可视的增频转换荧光作为生物探针是解决自身荧光的问题有前途的方法。这部分内容首次公开于美国专利 NO. 5674698 中。与包括有机染料、荧光蛋白和量子点在内的现有生物探针相比, 其优点包括: 由于其不存在自身荧光并且减少了光的散射, 从而提高了信-噪比; 并且无创伤 (non-invasive) 的激发波长为 980nm 的近红外线落入到“水窗”中 (位于生色体 (<800nm) 和水 (>1200nm) 之间的组织的吸收光谱中的间隙)。由于近红外线具有较强的组织穿透能力, 因此能够容易地获得体内成像。由于抑制了这些无机纳米颗粒的光漂白, 因而光漂白现象能够得到极大的改善。在相同的 980nm 近红外线激发下, 通过位于不同可视波长范围内的荧光纳米颗粒还能够实现多重标记。

[0004] 目前, 适用于生物探针的增频转换荧光无机纳米颗粒的制备仍然是关键的技术问题。作为生物探针, 标记的分子 (例如, 蛋白质、寡核苷酸和细胞或组织中的其它生物分子) 的大小为几纳米至几十纳米。因此, 最佳的通用探针应该具有较窄的尺寸分布的小尺寸。这应当能产生较高的荧光效率并且一定具有水可再分散性 (Dubertret B 等, 2002)。

[0005] 最有效的红外至可视光的增频转换无机发光材料为 Yb-Er 或 Yb-Tm 共掺杂的氟化物, 例如, NaYF_4 、 BaYF_5 、 NaLaF_4 、 NaGdF_4 、 YF_3 、 LaF_3 、 GdF_3 ; 和氧代硫化物, 例如 $\text{Y}_2\text{O}_2\text{S}$ (Basse G and Grabmaier BC, 1994), 其中, 氟化物和氧代硫化物为主体, 镱 (Yb) 作为敏化剂, 铒 (Er) 或铥 (Tm) 作为荧光中心。在 980nm 的近红外线激发下, 根据不同的掺杂离子它们散发出不同颜色的可视增频转换荧光。在它们中, 掺杂有稀土元素的六方相 NaYF_4 对于绿色和蓝色增频转换来说是最有效的材料之一。然而, 所有的这些商业上可用的无机发光材料均是通过高温固相反应制备得到的, 为块状形式。使这些块状的无机发光材料成为纳米颗粒并使其同时满足上述提及的生物探针标准是一个巨大的挑战。多个研究小组业已寻找到可替代的方法并已合成了用于生物探针的增频转换荧光纳米颗粒。400nm 的 Yb-Er 和 Yb-Tm 共掺

杂的 Y_2O_3S 增频转换荧光颗粒已经被用于核酸的检测 (van de Rijke, F 等, 2001)。通过美国专利 NO. 6039894 中公开的方法制备得到了这样的颗粒。然而, 他们合成的颗粒太大不能够用作生物探针, 并且 Y_2O_3S 的效率也低于六方相的 $NaYF_4$ 无机发光材料。已开始研究制备较小的颗粒 (Corstjens P 等, 2005)。多个其它研究小组集中研究合成掺杂的 $NaYF_4$ 纳米颗粒。

[0006] 在 W003/087259 中, 公开了通过使稀土 - 乙二胺四乙酸 (EDTA) 复合物与氟化钠在水溶液中于室温下进行反应来制备 37nm 的 $NaYF_4:Yb, Er$ 增频转换纳米颗粒 (Yi GS 等, 2004)。已经报道了 Yb-Er 和 Yb-Tm 共掺杂的 $NaYF_4$ 纳米颗粒的合成以及多种颜色的增频转换发射 (Heer S, 等, 2004)。通过使稀土 N-(2-羟基乙基) 乙二胺盐、N-(2-羟基乙基) 乙二胺的醇钠和 N-(2-羟基乙基) 乙二胺氟化物在干燥的 N_2 气氛下于 $200^\circ C$ 反应 2 小时, 得到 15nm 的纳米颗粒。最近, Wang 等在 2005 年报道了一种用于合成 $NaYF_4:Yb, Er$ 增频转换的纳米颗粒的液 - 固 - 溶液 (LSS) 方法。然而, 所有通过上述努力得到的立方相纳米颗粒的功效均比合意的六方相纳米颗粒的功效低一个数量级。虽然 Zeng JH 等在 2005 年报道了六方相 $NaYF_4:Yb, Er(Tm)$ 纳米颗粒的合成, 但对于用作较小分子的生物探针来说, 其约为 50nm 的较大尺寸还不够小。

[0007] Yi GS 和 Chow GM 在 2005 年公开了通过使 $LaCl_3, YbCl_3, ErCl_3/HoCl_3/TmCl_3$ 和 NaF 在 $72^\circ C$ 的温度下进行反应, 来合成尺寸为 5.4nm 的 $LaF_3:Yb_1Er$ 、 $LaF_3:Yb, Ho$ 和 $LaF_3:Yb, Tm$ 纳米颗粒, 这些颗粒具有作为生物探针的潜在应用。所述颗粒能够被分散于有机溶液中并形成透明的胶体。在 980nm 的近红外线激发下, 该纳米颗粒可以产生在可视范围内不同的荧光发射。然而, 它们的增频转换荧光并不有效。

[0008] 因此, 在此领域中, 需要一种能够改善荧光纳米结构材料的技术。

发明内容

[0009] 本发明着眼于解决上述问题, 特别提供了一种用于制备至少一种纳米结构材料的方法。由本发明的方法制备的纳米结构材料可以用于生物分子的生物成像和生物检测。

[0010] 根据第一个方面, 本发明提供了一种用于制备如式 $M_1M_2X_n$ 所示的至少一种纳米结构材料的方法, 该方法包括对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_1$ 所示的至少一种化合物和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物进行处理的步骤,

[0011] 其中,

[0012] X 各自相同或不同, 并且 X 选自自由卤素、O、S、Se、Te、N、P 和 As 所组成的组中;

[0013] n 各自相同或不同, 并且 $0 \leq n \leq 10$;

[0014] m 各自相同或不同, 并且 $0 \leq m \leq 10$;

[0015] p 各自相同或不同, 并且 $1 \leq p \leq 5$;

[0016] M_1 各自相同或不同, 并且 M_1 分别选自自由 Li、Na、K、Rb、Cs、Fr、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Ra 和 NH_4 所组成的组中;

[0017] M_2 各自相同或不同, 并且 M_2 为金属离子。

[0018] 根据本发明特别的一个方面, 本发明提供了一种用于制备如式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的至少一种纳米结构材料的方法, 该方法包括对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_1$ 所示的至少一种化合物、如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]$

${}_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行处理的步骤,

[0019] 其中,

[0020] M_q 各自相同或不同,并且 M_q 选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中;

[0021] n 、 m 、 p 、 X 、 M_1 和 M_2 与上述所定义的相同;和

[0022] q 各自相同或不同,并且 $0 \leq q \leq 10$ 。

[0023] 根据本发明的另一个方面,所述方法中的处理可以在至少一种能量源的存在下进行的。可以使用任何适合的能量源。例如,所述能量源可以为但不限制于以下能量源中的任何一种:光源、电源、热源、磁源和它们的组合。特别地,所述能量源为热源。所述处理可以在温度最高为 1000°C 的温度下进行。例如,所述处理可以在 $200\text{--}400^\circ\text{C}$ 的温度下进行。特别地,所述处理可以在 $300\text{--}350^\circ\text{C}$ 的温度下进行。更特别地,所述处理可以在 330°C 的温度下进行。

[0024] 根据本发明的另一个方面,本发明提供了一种制备如式 M_2X_n 所示的至少一种纳米结构材料的方法,该方法包括在至少一种能量源的存在下对如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_pM_2$ 所示的至少一种化合物进行处理的步骤,

[0025] 其中,

[0026] X 各自相同或不同,并且 X 选自由卤素、O、S、Se、Te、N、P 和 As 所组成的组中;

[0027] n 各自相同或不同,并且 $0 \leq n \leq 10$;

[0028] m 各自相同或不同,并且 $0 \leq m \leq 10$;

[0029] p 各自相同或不同,并且 $1 \leq p \leq 5$;和

[0030] M_2 各自相同或不同,并且 M_2 为金属离子。

[0031] 根据本发明的另一特别的方面,本发明提供了一种用于制备如式 $M_2X_n:M_q$ 所示的至少一种纳米结构材料的方法,该方法包括在至少一种能量源的存在下对如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_pM_2$ 所示的至少一种化合物和如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行处理的步骤,

[0032] 其中,

[0033] M_q 各自相同或不同,并且 M_q 选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中;

[0034] n 、 m 、 p 、 X 和 M_2 与上述所定义的相同;

[0035] q 各自相同或不同,并且 $0 \leq q \leq 10$ 。

[0036] 可以使用任何适合的能量源。例如,所述能量源可以为但不限制于以下能量源中的任何一种:光源、电源、热源、磁源和它们的组合。特别地,所述能量源为热源。所述处理可以在温度最高为 1000°C 的温度下进行。例如,所述处理可以在 $200\text{--}400^\circ\text{C}$ 的温度下进行。特别地,所述处理可以在 $300\text{--}350^\circ\text{C}$ 的温度下进行。更特别地,所述处理可以在 330°C 的温度下进行。

[0037] 根据本发明的任意一方面, M_2 可以相同也可以不同, M_2 可以选自由过渡金属离子、内过渡金属离子和第 I 族至第 VI 族的金属离子所组成的组中。特别地, M_2 各自可以相同也可以不同, M_2 可以为 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 或 Lu。

[0038] 根据本发明的任意一方面,所述纳米结构材料可以选自由以下材料所组成的

组中： NaM_2F_4 、 LiM_2F_4 、 KM_2F_4 、 RbM_2F_4 、 CsM_2F_4 、 BeM_2F_5 、 $\text{Be}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 MgM_2F_5 、 $\text{Mg}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 CaM_2F_5 、 $\text{Ca}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 SrM_2F_5 、 $\text{Sr}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 BaLnF_5 和 $\text{Ba}(\text{M}_2)_2\text{F}_8\text{M}_2\text{F}_3$ 、 M_2F_3 、 M_2Cl_3 、 M_2Br_3 、 M_2I_3 、 M_2FClBr 、 M_2OF 、 M_2OCl 、 M_2OBr 、 M_2OS 和 $(\text{M}_2)_2\text{S}_3$ ，其中， M_2 与上述所定义的相同。特别地，所述纳米结构材料为 NaYF_4 、 LiYF_4 、 BaYF_5 、 NaLaF_4 、 LaF_3 、 YF_3 、 BaY_2F_8 、 NaGdF_4 或 GdF_3 。更特别地，所述纳米结构材料为 NaYF_4 。

[0039] 所述如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_p\text{M}_1$ 所示的至少一种化合物可以选自由 CF_3COONa 和 CF_3COOLi 所组成的组中。所述如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_p\text{M}_2$ 所示的至少一种化合物可以选自由 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{La}$ 所组成的组中。例如，所述如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_p\text{M}_q$ 所示的至少一种化合物可以选自由 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Ho}$ 所组成的组中。

[0040] 根据本发明的任意一种方法制备的至少一种纳米结构材料可以选自由 $\text{NaM}_2\text{F}_4:\text{M}_q$ 、 $\text{LiM}_2\text{F}_4:\text{M}_q$ 、 $\text{KM}_2\text{F}_4:\text{M}_q$ 、 $\text{RbM}_2\text{F}_4:\text{M}_q$ 、 $\text{CsM}_2\text{F}_4:\text{M}_q$ 、 $\text{BeM}_2\text{F}_5:\text{M}_q$ 、 $\text{Be}(\text{M}_2)_2\text{F}_8:\text{M}_q$ 、 $\text{MgM}_2\text{F}_5:\text{M}_q$ 、 $\text{Mg}(\text{M}_2)_2\text{F}_8:\text{M}_q$ 、 $\text{CaM}_2\text{F}_5:\text{M}_q$ 、 $\text{Ca}(\text{M}_2)_2\text{F}_8:\text{M}_q$ 、 $\text{SrM}_2\text{F}_5:\text{M}_q$ 、 $\text{Sr}(\text{M}_2)_2\text{F}_8:\text{M}_q$ 、 $\text{BaM}_2\text{F}_5:\text{M}_q$ 、 $\text{Ba}(\text{M}_2)_2\text{F}_8:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{F}_3:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{Cl}_3:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{Br}_3:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{I}_3:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{FClBr}:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{OF}:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{OCl}:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{OBr}:\text{M}_q$ 、 $\text{M}_2\text{OS}:\text{M}_q$ 和 $(\text{M}_2)_2\text{S}_3:\text{M}_q$ 所组成的组中；其中， M_2 和 M_q 与上述所定义的相同。特别地， M_q 各自可以相同或不同，并且 M_q 选自由 Yb 、 Er 、 Tm 和 Ho 所组成的组中。特别地，如 $\text{M}_1\text{M}_2\text{X}_n:\text{M}_q$ 所示的至少一种纳米结构材料为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Er 、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Tm 、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Ho 、 $\text{LiYF}_4:\text{Yb}$ 、 Er 、 $\text{BaYF}_5:\text{Yb}$ 、 Er 、 $\text{NaLaF}_4:\text{Yb}$ 、 Er 或 $\text{YOF}:\text{Yb}$ 、 Er 。更特别地，所述纳米结构材料为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Er 、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Tm 或 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Ho 。

[0041] 根据另一个方面，可以在至少一种极性或非极性溶剂或者它们的混合物的存在下，根据本发明任意一个方面的方法进行混合或者处理。可以使用各种适合的极性或非极性的溶剂。例如，所述极性溶剂可以为水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、酮、乙二醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、乙酸乙酯和它们的组合。所述非极性的溶剂可以为油胺、十八烯、油酸、烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、烷基酸、链烯基酸、三烷基膦、三烷基氧膦、磷酸三烷基酯、烷烃、烯烃、烷基醚、烯基醚或它们的组合。

[0042] 根据本发明的任意一方面的方法制备的至少一种纳米结构材料可以具有选自以下结构中的一种结构：六方相、立方相、四方相、菱方相、正交相、单斜相、三斜相和它们的组合。例如，根据本发明的任意一方面的方法制备的纳米结构材料可以具有选自以下结构的点阵结构：六方相、立方相、四方相、菱方相、正交相、单斜相、三斜相和它们的组合。特别地，所述纳米结构材料具有六方相点阵结构。更特别地，所述纳米结构材料为六方相 NaYF_4 、六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Er 、六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Tm 或六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、 Ho 。

[0043] 根据本发明的任意一方面的方法制备的纳米结构材料可以包括尺寸 $\leq 1000\text{nm}$ 的至少一维。例如， $\leq 100\text{nm}$ ；特别地，小于 50nm 。特别地，所述纳米结构材料包括尺寸 $\leq 25\text{nm}$ 的至少一维。更特别地，至少一维的尺寸 $\leq 10\text{nm}$ 。

[0044] 根据本发明的任意一方面的方法制备的纳米结构材料可以为以下形式：纳米颗粒、纳米膜或单块。特别地，所述至少一种纳米结构材料可以为至少一种纳米颗粒，并且所述纳米颗粒的平均直径 $\leq 1000\text{nm}$ 。例如， $\leq 100\text{nm}$ ；特别地，小于 50nm 。特别地，所述纳米颗粒的平均直径 $\leq 10\text{nm}$ 。所述纳米颗粒包括芯纳米颗粒或芯-壳纳米颗粒。

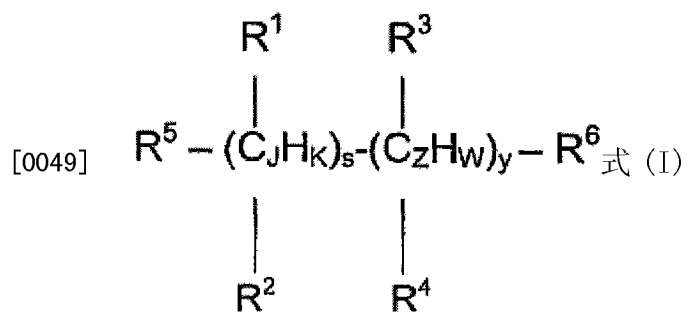
[0045] 根据本发明的另一个方面，本发明提供了一种上述纳米结构材料的制备方法，其中，所述纳米颗粒为芯纳米颗粒的形式；并且该方法还包括：在所述芯上施用至少一种有

机和 / 或无机材料 (壳), 以得到芯 - 壳纳米颗粒。根据本发明的另一个方面, 本发明提供了一种上述纳米结构材料的制备方法, 其中, 所述纳米颗粒为芯纳米颗粒的形式, 并且所述纳米颗粒还包括施用在所述芯上的至少一种有机和 / 或无机材料, 以得到芯 - 壳纳米颗粒。在所述芯上可以连续施用或非连续施用所述壳。

[0046] 所述芯 - 壳纳米颗粒的壳可以包括有机壳材料或无机壳材料。所述壳可以包括化学式为 $M_1M_2X_n$ 或 $M_1M_2X_n:M_q$ 的材料, 其中, M_1 、 M_2 、 X 、 n 和 M_q 各自与上述所定义的相同。例如, 所述有机壳材料包括至少一种聚合物、表面活性剂、脂质或它们的组合。任何合适的聚合物、表面活性剂或脂质均可以用于本发明的目的。

[0047] 所述无机壳材料可以包括: NaM_2F_4 、 LiM_2F_4 、 KM_2F_4 、 RbM_2F_4 、 CsM_2F_4 、 BeM_2F_5 、 $Be(M_2)_2F_8$ 、 MgM_2F_5 、 $Mg(M_2)_2F_8$ 、 CaM_2F_5 、 $Ca(M_2)_2F_8$ 、 SrM_2F_5 、 $Sr(M_2)_2F_8$ 、 $BaLnF_5$ 、 $Ba(M_2)_2F_8M_2F_3$ 、 M_2F_3 、 M_2Cl_3 、 M_2Br_3 、 M_2I_3 、 M_2FClBr 、 M_2OF 、 M_2OCl 、 M_2OBr 、 M_2OS 和 $(M_2)_2S_3$, 其中, M_2 各自相同或不同, 并且 M_2 选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu; SiO_2 ; TiO_2 ; ZnS ; 或它们的组合所组成的组中。

[0048] 根据本发明的另一个方面, 可以通过添加至少一种表面活性剂、脂质、聚合物、无机材料、或它们的组合对所述纳米结构材料的表面进行改性。可以使用任何适合的表面活性剂、脂质、聚合物或无机材料。例如, 所述表面活性剂可以具有式 (I) 所示的结构:



[0050] 其中,

[0051] J 各自相同或不同, 并且 $1 \leq J \leq 9$;

[0052] K 各自相同或不同, 并且 $0 \leq K \leq 9$;

[0053] s 各自相同或不同, 并且 $0 \leq s \leq 9$;

[0054] Z 各自相同或不同, 并且 $1 \leq Z \leq 9$;

[0055] W 各自相同或不同, 并且 $0 \leq W \leq 9$;

[0056] y 各自相同或不同, 并且 $0 \leq y \leq 9$;

[0057] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自相同或不同, 并且独立地选自由 H、取代的或未取代的 C_1 - C_6 的烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_6 的芳基、HS、COOH、 NH_2 和 OH 所组成的组中;

[0058] R^6 各自相同或不同, 并且选自由 COOH、 NH_2 、OH、 $P=O$ 和 P 所组成的组中;

[0059] 条件是 $s+y < 10$ 。

[0060] 所述表面活性剂可以为亲水性的、疏水性的和 / 或两性的表面活性剂。

[0061] 根据本发明的另一个方面, 本发明提供了一种上述纳米结构材料的制备方法, 其中, 所述纳米结构材料上附着有生物分子。所述生物分子是任何合适的生物分子。例如, 所述生物分子可以选自由蛋白质、核酸、核苷、核苷酸、DNA、激素、氨基酸、肽、拟肽 (peptidomimetic)、RNA、脂质、白蛋白、抗体、磷脂、糖脂、固醇、维生素、神经递质、碳水化合

物、蔗糖、二糖、单糖、寡肽、多肽、低聚糖、多聚糖和它们的混合物所组成的组中。

[0062] 本发明还提供了一种根据上述的任意一方面的方法制备的纳米结构材料。

[0063] 根据本发明的另一个方面,本发明提供了如式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的结构的纳米结构材料,其中, M_1 、 M_2 、 X 、 n 和 M_q 与上述所定义的相同。所述纳米结构材料可以具有六方相点阵结构,并且该纳米结构材料包括尺寸 $<50\text{nm}$ 的至少一维。特别地, $\leq 10\text{nm}$ 的至少一维。

[0064] 根据特别的一方面,本发明提供了如式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的纳米结构材料,其中, M_1 、 M_2 、 X 、 n 和 M_q 与上述所定义的相同,其中,所述纳米结构材料具有六方相点阵结构,并且该纳米结构材料包括尺寸 $<50\text{nm}$ 的至少一维,条件是,所述纳米结构材料不是 $\text{LaF}_3:\text{Yb}$, Er 、 $\text{LaF}_3:\text{Yb}$, Ho 或 $\text{LaF}_3:\text{Yb}$, Tm 。特别地,至少一维 $\leq 10\text{nm}$ 或 $\leq 5\text{nm}$ 。更特别地,所述纳米结构材料为六方相 $\text{NaYF}_4:M_q$ 。例如, $\text{NaYF}_4:M_q$ 为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Er 、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Ho 或 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Tm 。

[0065] 本发明还提供了一种制品,该制品包括上述任意一种纳米结构材料。所述制品可以为以下制品中的至少一种:显示装置、太阳能电池、光学数据存储器、生物探针、用于给药的载体、灯、发光二极管(LED)、液晶显示器(LCD)、耐磨材料、激光器、光学放大器和/或用于生物成像的设备。

[0066] 本发明另一方面提供了一种试剂盒,该试剂盒包括上述至少一种纳米结构材料和至少一种生物分子。所述生物分子可以为任何适合的生物分子。例如,所述生物分子可以选自以下物质所组成的组中:蛋白质、核酸、核苷、核苷酸、DNA、激素、氨基酸、肽、拟肽、RNA、脂质、白蛋白、抗体、磷脂、糖脂、固醇、维生素、神经递质、碳水化合物、蔗糖、二糖、单糖、寡肽、多肽、低聚糖、多聚糖和它们的混合物。

[0067] 本发明还提供了一种生物成像和/或生物检测系统,该系统包括:

[0068] 至少一种纳米结构材料,该纳米结构材料是根据本发明任意一方面的方法制备的;

[0069] 至少一种生物分子;

[0070] 至少一种激发源;和

[0071] 至少一种装置,该装置用于向所述系统传送激发源。

[0072] 所述生物分子可以为各种适合的生物分子。例如,所述生物分子可以选自以下物质所组成的组中:蛋白质、核酸、核苷、核苷酸、DNA、激素、氨基酸、肽、拟肽、RNA、脂质、白蛋白、抗体、磷脂、糖脂、固醇、维生素、神经递质、碳水化合物、蔗糖、二糖、单糖、寡肽、多肽、低聚糖、多聚糖和它们的混合物。

[0073] 所述激发源可以为各种合适的激发源。例如,所述激发源可以为近红外线。所述近红外线的波长为 980nm 。用于向所述系统传送激发源的装置可以为各种合适的用于传送的装置。例如,用于传送的装置可以为光导纤维、内视镜、外部光源和/或外部激光。

[0074] 本发明另一方面提供了一种使至少一种疏水结构成为亲水性的改性方法,该方法包括在所述结构的表面上施用至少一种改性剂,以得到结构-改性剂复合物,其中,所述改性剂为表面活性剂、脂质、聚合物和/或无机材料。所述结构可以为上述纳米结构材料。可以使用各种适合的表面活性剂、脂质、聚合物和/或无机材料。所述方法可以包括在所述结构的表面上施用第一改性剂;和施用亲水的第二改性剂,以得到结构-第一改性剂-第二改性剂复合物;其中,所述第一和/或第二改性剂为表面活性剂、脂质、聚合物和/或无机材料。所述方法还可以包括在所述结构上施用至少一种亲水的表面活性剂,以得到结构-表

面活性剂复合物。

附图说明

- [0075] 图 1 显示了 (a) 芯纳米颗粒和 (b) 芯 / 壳纳米颗粒和膜的图解；
- [0076] 图 2 显示了 (a) 芯和 (b) 芯 / 壳结构的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er (Tm)}$ / NaYF_4 纳米颗粒的图解；
- [0077] 图 3 显示了 (a) 聚丙烯酸 (PAA) 包覆的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er (Tm)}$ / NaYF_4 纳米颗粒和 (b) 聚乙二醇 - 磷脂包覆的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er (Tm)}$ / NaYF_4 纳米颗粒的图解；
- [0078] 图 4 显示了脂质的三个例子的结构：(a) 18:0mPEG2000PE、(b) DSPE-PEG (2000) 羧酸和 (c) DSPE-PEG (2000) 维生素 H；
- [0079] 图 5 显示了六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒在放大倍数为 (a) 50K 和 (b) 150K 时的透射电镜 (TEM) 照片, 并显示了六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒的 (c) X 射线衍射 (XRD) 图和 (d) 选区电子衍射 (SAED) 图；
- [0080] 图 6 显示了六方相 (i) $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 (ii) $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒的 (a) 荧光光谱和 (b) 荧光照片, 激发源为 980nm 的近红外线激光；
- [0081] 图 7 显示了立方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒的 (a) TEM 照片和 (b) XRD 图；
- [0082] 图 8 显示了 (a) $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 芯、(b) $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er (Tm)}$ / NaYF_4 芯 / 壳的 TEM 照片, 和 (c) 芯纳米颗粒、芯 / 壳纳米颗粒的 XRD 图；
- [0083] 图 9 显示了 (a) 芯、芯 / 壳和 PAA 包覆的芯 / 壳 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 的荧光光谱, 和 (b) $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒的的荧光光谱, 激发源为 980nm 的近红外线激光；
- [0084] 图 10 显示了 (a) 芯、芯 / 壳和 PAA 包覆的芯 / 壳 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 的荧光照片, 和 (b) $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒的的荧光照片, 激发源为 980nm 的近红外线激光；
- [0085] 图 11 显示了 LiYF_4 纳米颗粒的 TEM 照片 (a) 和 XRD 图 (b)；
- [0086] 图 12 显示了 BaYF_5 纳米颗粒的 TEM 照片 (a) 和 SAED 图 (c)；图 12(b) 显示了 BaYF_5 纳米颗粒在放大倍数更大时的 TEM 照片；
- [0087] 图 13 显示了 NaLaF_4 纳米颗粒的 TEM 照片 (a) 和 SAED 图 (c)；图 13(b) 显示了 NaLaF_4 纳米颗粒在放大倍数更大时的 TEM 照片；
- [0088] 图 14 显示了 LiYF_4 、 BaYF_5 和 NaLaF_4 纳米颗粒的 XRD 图；
- [0089] 图 15 显示了 Yb-Er 共包覆的 LiYF_4 、 BaYF_5 和 NaLaF_4 纳米颗粒的荧光光谱；
- [0090] 图 16 显示了 LaF_3 纳米颗粒的 TEM 照片；
- [0091] 图 17 显示了 YF_3 纳米颗粒的 TEM 照片；
- [0092] 图 18 显示了 $\text{NaYF}_4:20\% \text{ Yb}, 2\% \text{ Er}$ 纳米颗粒的 TEM 照片 (a), 和该纳米颗粒在己烷中的增频转换荧光 (b), 激发源为功率密度为 1W 的 980nm 的近红外线激光；
- [0093] 图 19 显示了在油胺作为表面活性剂时, 在 1-十八烯中于 300°C 温度下反应 1 小时得到的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒的 TEM 照片；
- [0094] 图 20 显示了在十八胺作为表面活性剂时, 在二十四烷中于 340°C 温度下反应 30 分钟得到的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒的 TEM 照片；
- [0095] 图 21 显示了位于玻璃基底的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 薄膜, 在 980nm 的近红外线激发源下, 观察到绿色的发射光 (如箭头所示)；

[0096] 图 22 显示了位于玻璃基底的 YOF:Yb, Er 薄膜, 在 980nm 的近红外线激发源下, 观察到红色的发射光 (如箭头所示);

[0097] 图 23 显示了通过动态光散射技术得到的 PAA 聚合物包覆的 NaYF₄:Yb, Er/NaYF₄ 纳米颗粒的大小分布;

[0098] 图 24 显示了分别在油胺中于 300 °C、320 °C 和 330 °C 下反应 1 小时合成的 NaYF₄:20% Yb2% Er 纳米颗粒的 XRD 图;立方相的颗粒为用星号标记的峰, 线状光谱中较低部分为计算得到的六方相 NaYF₄;

[0099] 图 25 显示了 (a) 在 2ml 的油酸和 8ml 的油胺溶液中于 330 °C 下反应 1 小时制备的 NaYF₄:Yb, Er 纳米颗粒的 TEM 图像; (b) 显示了占优势的四方相 (用星号标记) 和六方相的 XRD 图;线状光谱 (b) 为计算得到的六方相 NaYF₄。

具体实施方式

[0100] 为了方便, 本说明书中提及的期刊书目的参考文献以参考文献列表的形式加入到实施例部分的后面。这些期刊书目参考文献的全文引入本文作为参考。

[0101] 本发明提供了一种具有适用于例如生物成像和生物检测的尺寸的纳米结构材料的制备方法。为了得到适合尺寸的纳米结构材料, 控制得到的纳米结构材料的晶体结构以及纳米结构材料的大小分布是有益的。优选窄尺寸分布。例如, 所述纳米结构材料可以用于生物分子的生物成像和生物检测。

[0102] 根据本发明的第一个方面, 本发明提供了一种用于制备如式 M₁M₂X_n 所示的至少一种纳米结构材料的方法, 该方法包括对如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₁ 所示的至少一种化合物和如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₂ 所示的至少一种化合物进行处理 (混合) 的步骤,

[0103] 其中,

[0104] X 各自相同或不同, 并且 X 选自由卤素、O、S、Se、Te、N、P 和 As 所组成的组中;

[0105] n 各自相同或不同, 并且 0 ≤ n ≤ 10;

[0106] m 各自相同或不同, 并且 0 ≤ m ≤ 10;

[0107] p 各自相同或不同, 并且 1 ≤ p ≤ 5;

[0108] M₁ 各自相同或不同, 并且 M₁ 选自由 Li、Na、K、Rb、Cs、Fr、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Ra 和 NH₄ 所组成的组中;

[0109] M₂ 各自相同或不同, 并且 M₂ 为金属离子。

[0110] 特别地, 所述处理步骤包括: 使如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₁ 所示的至少一种化合物和如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₂ 所示的至少一种化合物反应。

[0111] 根据本发明的另一个方面, 本发明提供了一种用于制备如式 M₁M₂X_n:M_q 所示的至少一种纳米结构材料的方法, 该方法包括对如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₁ 所示的至少一种化合物、如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM₂ 所示的至少一种化合物和如式 [CX₃(CX₂)_n(CH₂)_mCOO]_pM_q 所示的至少一种化合物进行处理 (混合) 的步骤,

[0112] 其中,

[0113] M_q 各自相同或不同, 并且 M_q 选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中;

[0114] n、m、p、X、M₁ 和 M₂ 与上述所定义的相同; 和

[0115] q 各自相同或不同,并且 $0 \leq q \leq 10$ 。

[0116] 特别地,所述处理步骤包括:使如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_1$ 所示的至少一种化合物、如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物、和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物反应。

[0117] 本发明的任何一个方面的方法中的处理可以在至少一种能量源的存在下进行。因此,所述方法还可以涉及根据本发明任何一个方面的方法,其中,该方法包括在至少一种能量源的存在下对所述化合物进行处理(或混合)。例如,所述能量源可以为光源、电源、热源(thermal source)、磁源、热源(heatsource)、和它们的组合。所述至少一种能量源还可以包括微波辅助加热、近红外线辅助加热(NIR)、红外线辅助加热(IR)、激光加热、X-射线加热。根据特殊的一个方面,所述至少一种能量源为热源。所述处理可以在温度最高为 1000°C 的温度下进行。特别地,所述处理在 $200-400^\circ\text{C}$ 的温度下进行,更尤其是,所述处理在 $300-350^\circ\text{C}$ 的温度下进行。例如,所述处理可以在 330°C 的温度下进行。

[0118] 根据本发明的另一个方面,本发明提供了一种制备如式 M_2X_n 所示的至少一种纳米结构材料的方法,该方法包括在至少一种能量源的存在下对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物进行处理,或者任选地将如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物与 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行混合,

[0119] 其中,

[0120] X 各自相同或不同,并且 X 选自由卤素、O、S、Se、Te、N、P 和 As 所组成的组中;

[0121] n 各自相同或不同,并且 $0 \leq n \leq 10$;

[0122] m 各自相同或不同,并且 $0 \leq m \leq 10$;

[0123] p 各自相同或不同,并且 $1 \leq p \leq 5$;

[0124] M_2 各自相同或不同,并且 M_2 为金属离子;和

[0125] M_q 与上文所定义的相同。

[0126] 根据本发明的另一个方面,本发明提供了一种用于制备如式 $M_2X_n:M_q$ 所示的至少一种纳米结构材料的方法,该方法包括在至少一种能量源的存在下对如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行处理(混合)的步骤,

[0127] 其中,

[0128] M_q 各自相同或不同,并且 M_q 选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中;

[0129] n、m、p、X、 M_1 和 M_2 与上述所定义的相同;

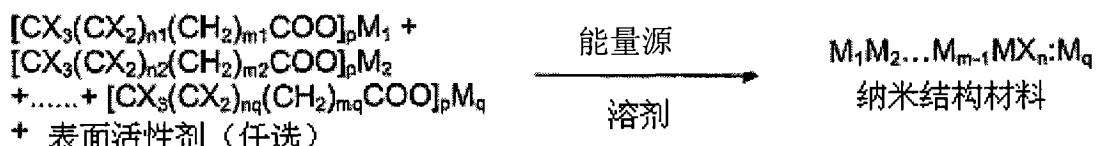
[0130] q 各自相同或不同,并且 $0 \leq q \leq 10$ 。

[0131] 特别地,所述处理步骤包括使如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_2$ 所示的至少一种化合物和如式 $[CX_3(CX_2)_n(CH_2)_mCOO]_pM_q$ 所示的至少一种化合物进行反应。

[0132] 根据本发明的任意一方面, M_2 各自可以相同也可以不同,可以为任何适合的金属离子。例如, M_2 各自可以相同或不同,可以为过渡金属离子、内过渡金属离子、或第 I 族至第 VI 族的金属离子。特别地, M_2 各自可以选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中。

[0133] 根据本发明的另一个方面,本发明提供了一种方法,该方法包括如下步骤:

[0134]



[0135] 其中, X 各自相同或不同, 可以为卤素, 例如 F、Cl、Br、I; M_1 各自相同或不同, 并且 M_1 可以分别选自由 NH_4 、第一和第二主族金属离子所组成的组中, 所述第一和第二主族金属离子如 Li、Na、K、Rb、Cs、Be、Mg、Ba、Ca、Sr; M_2 – M_q 各自相同或不同, 并且可以选自由稀土金属离子如 Y、La、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中。

[0136] 此外, $0 \leq n \leq 10$, $0 \leq m \leq 10$, $1 \leq p \leq 5$, $0 \leq q \leq 10$ 。所述表面活性剂在已描述的方法中是任选的。本发明可以使用如下文中所描述的任何合适的表面活性剂、能量源和溶剂。

[0137] 根据本发明的另一个方面, 本发明还提供了一种方法, 该方法包括以下反应:

[0138]



[0139] M_1 、 M_2 、 n 和 M_q 与上述所定义的相同。例如, M_1 各自相同或不同, 并且 M_1 可以分别选自由 Na、K、Ba、Li 和 NH_4 所组成的组中; M_2 各自相同或不同, 并且 M_2 可以分别选自由 Y、La、Gd 和 Lu 所组成的组中。 M_q 各自相同或不同, 并且 M_q 可以分别选自由 Yb、Er、Ho、Tm 和它们的结合 (例如, Yb–Er、Bb–Ho 和 Yb–Tm) 所组成的组中。

[0140] 根据本发明的任何一个方面, M_q 可以作为掺杂剂。所述掺杂剂可以为以较低的浓度加入到化合物中以改变所述化合物的某些性质的杂质。例如, 所述掺杂剂的加入浓度可以为千分之一至千万分之一。应该理解的是, 掺杂剂并不使其加入的化合物的晶格结构发生改变。例如, 可以在根据本发明的任何一个方面的方法制备的纳米结构材料中加入掺杂剂, 以使纳米结构材料能够增加或增强某些性能。这些性能包括但不限于: 光学性能、磁性能、电学性能和荧光性能。

[0141] 根据一个特殊的方面, 根据本发明任何一个方面的方法制备得到的包括 M_q 的纳米结构材料可以具有荧光性能。荧光是指通过能量源激发而发射的任何波长的光。所述能量源可以为光源、电源、热源、磁源或它们的组合。所述光源可以为超高真空光源 (UHV)、紫外光 (UV)、近红外线 (NIR)、可视光或 X-射线。所述光源可以为任何波长的光源。所述光源的波长可以比发射光的波长短。例如, 具有在可视光范围内的发射的紫外激发。所述光源的波长可以比发射的波长长, 例如, 具有可视发射的近红外线激发。所述能量源也可以称为激发源。特别地, 可以通过近红外线对所述纳米结构材料进行激发。可以在可视的波长下发射所述近红外线。可以在 980nm 下发射所述近红外线。所述激发源可以为激光源, 例如, 980nm 的近红外线激光。

[0142] 根据本发明的任何一个方面的方法中所用的化合物可以为固体或液体。所述如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_p\text{M}_1$ 所示的至少一种化合物可以选自由 CF_3COONa 和 CF_3COOLi 所组成的组中。所述如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_p\text{M}_2$ 所示的至少一种化合物可以选自由 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{La}$ 所组成的组中。所述如式 $[\text{CX}_3(\text{CX}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_p\text{M}_q$ 所示的至少一种化合物可以选自由 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Ho}$ 所组成的组中。

[0143] 为了得到合适的根据本发明任何一个方面的方法制备的纳米结构材料,控制在制备纳米结构材料过程中的参数是有益的。例如,所述方法中进行处理步骤时的条件将影响通过该方法制得的纳米结构材料。所述条件可以包括根据本发明的任何一个方面的方法中所用的能量源和/或各种溶剂。

[0144] 为了实现本发明的目的,所述纳米结构材料被定义为包括至少一维的尺寸为纳米尺寸的组分材料。

[0145] 根据本发明的任何一个方面的方法制备的纳米结构材料可以包括尺寸 $\leq 1000\text{nm}$ 的至少一维。例如, $\leq 100\text{nm}$;特别地, $\leq 50\text{nm}$;更特别地,小于 50nm 。更特别地,所述纳米结构材料可以包括 $\leq 25\text{nm}$ 的至少一维;进一步地,所述纳米结构材料可以包括 $\leq 10\text{nm}$ 或 5nm 的至少一维。根据一个特别的方面,通过本发明的任何方法制备的纳米结构材料可以包括一维、二维、三维、四维、五维、六维或更多维,每维各自的尺寸为 $\leq 1000\text{nm}$ 、 $\leq 100\text{nm}$ 、 $\leq 50\text{nm}$ 、小于 50 、 $\leq 25\text{nm}$ 、 $\leq 10\text{nm}$ 或 $\leq 5\text{nm}$ 。根据更特别的方面,通过本发明的方法制备的纳米结构材料可以包括一维、二维、三维、四维、五维、六维或更多维,每维各自的尺寸为小于 50 、 $\leq 25\text{nm}$ 、 $\leq 10\text{nm}$ 或 $\leq 5\text{nm}$ 。所述维可以指所述纳米结构材料的平均直径。

[0146] 根据本发明的任何一个方面的方法中的处理可以在至少一种能量源的存在下进行。因此,所述方法还可以是指根据本发明任何一个方面的方法,其中,该方法包括在至少一种能量源的存在下对所述化合物进行处理。例如,所述能量源可以为光源、电源、热源(thermal source)、磁源、热源(heat source)、和它们的组合。所述至少一种能量源还可以包括微波辅助加热、近红外线辅助加热(NIR)、红外线辅助加热(IR)、激光加热、X-射线加热。根据特殊的一个方面,所述至少一种能量源为热源。所述处理可以在温度最高为 1000°C 的条件下进行。特别地,所述处理可以在 $200\text{--}400^\circ\text{C}$ 的温度下进行,更特别地,所述处理可以在 $300\text{--}350^\circ\text{C}$ 的温度下进行。例如,所述处理可以在 330°C 的温度下进行。

[0147] 根据本发明的任何一个方面的方法中的处理步骤可以在至少一种溶剂的存在下进行。所述溶剂可以被定义为能够溶解固体、液体或气体化合物而形成溶液的流体相(例如,液体、气体或等离子体(plasma))。所述至少一种溶剂可以为极性溶剂、非剂型溶剂、或它们的混合物。本发明可以使用任何适合的极性溶剂和非极性溶剂。

[0148] 例如,所述极性溶剂可以选自由以下物质所组成的组中:水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、酮、乙二醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、乙酸乙酯和它们的组合。

[0149] 所述非极性溶剂可以选自由以下物质所组成的组中:油胺、十八烯、油酸、烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、烷基酸、链烯基酸、三烷基膦、三烷基氧膦、磷酸三烷基酯、烷烃、烯烃、烷基醚、烯基醚和它们的组合。

[0150] 所述至少一种溶剂可以为有机溶剂、无机溶剂、或它们的混合物。所述有机溶剂的例子包括含有碳原子的溶剂,例如,丙酮、醇、苯、粗苯、二硫化碳、四氯化碳、氯仿、醚、乙酸乙酯、糠醛、汽油、甲苯、松节油、二甲苯、混合二甲苯、十八烷、二十四烷、油胺或油酸。所述无机溶剂为不含有碳原子的溶剂,例如,水。

[0151] 根据本发明的任何一个方面的方法制备得到的纳米结构材料可以选自由以下材料所组成的组中: NaM_2F_4 、 LiM_2F_4 、 KM_2F_4 、 RbM_2F_4 、 CsM_2F_4 、 BeM_2F_5 、 $\text{Be}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 MgM_2F_5 、 $\text{Mg}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 CaM_2F_5 、 $\text{Ca}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 SrM_2F_5 、 $\text{Sr}(\text{M}_2)_2\text{F}_8$ 、 BaLnF_5 、 $\text{Ba}(\text{M}_2)_2\text{F}_8\text{M}_2\text{F}_3$ 、 M_2F_3 、 M_2Cl_3 、 M_2Br_3 、 M_2I_3 、 M_2FClBr 、 M_2OF 、 M_2OCl 、 M_2OBr 、 M_2OS 和 $(\text{M}_2)_2\text{S}_3$,其中, M_2 与上文所定义的相同。特别地, M_2 各自相同或

不同,并且 M_2 可以选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中。特别地,所述纳米结构材料为 NaYF_4 、 LiYF_4 、 BaYF_4 、 NaLaF_4 、 LaF_3 、 YF_3 、 CeF_3 、 GdF_3 或 YOL。更特别地,所述纳米结构材料为 NaYF_4 。

[0152] 根据一个特别的方面,通过本发明的任何一个方面的方法制备得到的纳米结构材料可以选自由以下材料所组成的组中: $\text{NaM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{LiM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{KM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{RbM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{CsM}_2\text{F}_4:M_q$ 、 $\text{BeM}_2\text{F}_5:M_q$ 、 $\text{Be}(M_2)_2\text{F}_8:M_q$ 、 $\text{MgM}_2\text{F}_5:M_q$ 、 $\text{Mg}(M_2)_2\text{F}_8:M_q$ 、 $\text{CaM}_2\text{F}_5:M_q$ 、 $\text{Ca}(M_2)_2\text{F}_8:M_q$ 、 $\text{SrM}_2\text{F}_5:M_q$ 、 $\text{Sr}(M_2)_2\text{F}_8:M_q$ 、 $\text{BaM}_2\text{F}_5:M_q$ 、 $\text{Ba}(M_2)_2\text{F}_8:M_q$ 、 $M_2\text{F}_3:M_q$ 、 $M_2\text{Cl}_3:M_q$ 、 $M_2\text{Br}_3:M_q$ 、 $M_2\text{I}_3:M_q$ 、 $M_2\text{FClBr}:M_q$ 、 $M_2\text{OF}:M_q$ 、 $M_2\text{OCl}:M_q$ 、 $M_2\text{OBr}:M_q$ 、 $M_2\text{OS}:M_q$ 和 $(M_2)_2\text{S}_3:M_q$ 所组成的组中;其中, M_2 和 M_q 与上述所定义的相同。特别地, M_2 各自相同或不同,并且 M_2 可以选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中,且 M_q 各自相同或不同,并且 M_q 选自由 Yb、Er、Tm 和 Ho 所组成的组中。特别地,所述纳米结构材料为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Tm、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Ho、 $\text{LiYF}_4:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{BaYF}_5:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{NaLaF}_4:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{LaF}_3:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{CeF}_3:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{GdF}_3:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{YF}_3:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{YOF}:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{LaF}_3:\text{Yb}$ 、Tm、 $\text{CeF}_3:\text{Yb}$ 、Tm、 $\text{GdF}_3:\text{Yb}$ 、Tm、 $\text{YF}_3:\text{Yb}$ 、Tm 或 $\text{YOF}:\text{Yb}$ 、Tm。更特别地,所述纳米结构材料为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Er、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Tm 或 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Ho。

[0153] 根据本发明的任意一方面的方法制备的所述纳米结构材料可以具有选自以下结构中的一种结构:六方相、立方相、四方相、菱方相、正交相、单斜相、三斜相和它们的组合。特别地,根据本发明的任意一方面的方法制备的所述纳米结构材料可以具有选自以下结构的点阵结构:六方相、立方相、四方相、菱方相、正交相、单斜相、三斜相和它们的组合。应当理解的是,为了实现本发明的目的,所述纳米结构材料的点阵结构表示所述材料根据轴向系统的分组。每种点阵结构由一组具有特定的几何排列的三方轴向组成。所述纳米结构材料的点阵结构可以决定该材料的性质中的一部分性质,例如,电学性质和光学性质。

[0154] 特别地,所述纳米结构材料具有六方相点阵结构。例如,所述纳米结构材料为六方相 NaYF_4 。更特别地,所述纳米结构材料可以为六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Yb、Er、六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Tm 或六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ 、Ho。

[0155] 根据本发明的任意一方面的方法制备的纳米结构材料可以为以下形式:纳米颗粒、纳米膜或单块。例如,所述纳米结构材料可以为至少一种纳米颗粒,并且所述纳米颗粒的平均直径为 $\leq 1000\text{nm}$ 、 $\leq 100\text{nm}$ 、 $<50\text{nm}$ 、 $\leq 25\text{nm}$ 、 $\leq 10\text{nm}$ 或 $\leq 5\text{nm}$ 。更特别地,所述纳米颗粒的平均直径为 $\leq 10\text{nm}$ 。

[0156] 所述纳米结构材料可以为至少一种纳米膜。所述纳米膜的厚度可以为 0.1nm – 1mm 。特别地,所述纳米膜的厚度可以相同或小于 500nm 、 400nm 、 300nm 、 200nm 、 100nm 、 50nm 、 25nm 、 20nm 、 15nm 、 10nm 或 5nm 。所述纳米膜可以为单层或多层,其中,所述纳米膜的每一层可以与其它层相同或不同。可以使用包括浸涂法或旋涂法在内的方法通过沉积颗粒来制备所述纳米膜。

[0157] 所述纳米颗粒可以包括芯纳米颗粒和/或芯-壳纳米颗粒。所述壳可以与芯的材料相同或不同。所述芯纳米颗粒和芯-壳纳米颗粒的图解分别如图 1(a) 和图 1(b) 所示。图 1(a) 显示了在其表面具有至少一种表面活性剂的芯纳米颗粒。图 1(b) 显示了在其壳上具有至少一种表面活性剂的芯-壳纳米颗粒。图 2 显示了芯与壳为相同的材料 NaYF_4 的纳米结构颗粒。例如,所述纳米颗粒可以为芯纳米颗粒,并且该纳米颗粒进一步还包括施用于其芯上的至少一种有机和/或无机材料(壳),以得到芯-壳纳米颗粒。因此,根据本发明

的任意一个方面的方法可以进一步包括以下步骤：在所述芯上施用至少一种有机和 / 或无机材料（壳），以得到芯 - 壳纳米颗粒。

[0158] 如上所述，所述纳米颗粒可以包括有机和 / 或无机材料（壳）。所述有机和 / 或无机材料（壳）可以连续地或非连续地被施用在所述芯上。根据一个特别的方面，所述壳材料具有 $M_1M_2X_n$ 或 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的结构，其中， M_1 、 M_2 、 X 、 n 和 M_q 与上述定义的相同。例如，所述壳材料可以包括选自以下材料所组成的组中的材料： NaM_2F_4 、 LiM_2F_4 、 KM_2F_4 、 RbM_2F_4 、 CsM_2F_4 、 BeM_2F_5 、 $Be(M_2)_2F_8$ 、 MgM_2F_5 、 $Mg(M_2)_2F_8$ 、 CaM_2F_5 、 $Ca(M_2)_2F_8$ 、 SrM_2F_5 、 $Sr(M_2)_2F_8$ 、 $BaLnF_5$ 、 $Ba(M_2)_2F_8M_2F_3$ 、 M_2F_3 、 M_2Cl_3 、 M_2Br_3 、 M_2I_3 、 M_2FClBr 、 M_2OF 、 M_2OCl 、 M_2OBr 、 M_2OS 和 $(M_2)_2S_3$ ，其中， M_2 与上文所定义的相同。特别地， M_2 各自相同或不同，并且 M_2 可以选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 所组成的组中。

[0159] 根据另一个特别的方面，所述有机壳材料可以包括至少一种聚合物、表面活性剂、脂质或它们的组合。例如，所述聚合物可以选自由以下材料所组成的组中：聚苯乙烯 (PS)、聚乙烯 (PE)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚乳酸 (PLA) 和它们的组合。为了实现本发明的目的，表面活性剂应当理解为能够降低表面张力的表面激活剂。所述表面活性剂可以既含有亲水性的组分又含有疏水性的组分，并且所述表面活性剂在有机溶剂和水溶剂中可以为半溶解性的。例如，在溶液中，所述表面活性剂趋于聚集，并在流体与空气之间形成表面，该表面中疏水部分位于空气一侧亲水部分位于液体一侧。

[0160] 所述无机壳材料可以包括以下材料中的任意一种： NaM_2F_4 、 LiM_2F_4 、 KM_2F_4 、 RbM_2F_4 、 CsM_2F_4 、 BeM_2F_5 、 $Be(M_2)_2F_8$ 、 MgM_2F_5 、 $Mg(M_2)_2F_8$ 、 CaM_2F_5 、 $Ca(M_2)_2F_8$ 、 SrM_2F_5 、 $Sr(M_2)_2F_8$ 、 $BaLnF_5$ 、 $Ba(M_2)_2F_8M_2F_3$ 、 M_2F_3 、 M_2Cl_3 、 M_2Br_3 、 M_2I_3 、 M_2FClBr 、 M_2OF 、 M_2OCl 、 M_2OBr 、 M_2OS 和 $(M_2)_2S_3$ ，其中， M_2 各自相同或不同，并且 M_2 可以选自由 Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu； SiO_2 ； TiO_2 ； ZnS ；或它们的组合所组成的组中。

[0161] 所述壳材料可以使纳米结构材料具有某些特性。例如，所述壳可以使纳米结构材料具有更强的亲水性、疏水性或两性。特别地，为了使纳米结构材料能够与生物分子如蛋白质和 DNA 更好地结合，所述纳米结构材料可以制成亲水性的。

[0162] 根据另一方面，可以对根据本发明的任何一个方面的方法制备得到的纳米结构材料进行表面改性。可以通过加入至少一种表面活性剂、脂质、聚合物、无机材料或它们的混合物对纳米结构材料的表面进行改性。所述纳米结构材料的表面可以被改性以使纳米结构材料具有某些特性。例如，所述纳米结构材料的表面可以被改性，以使所述纳米结构材料具有更好的亲水性、疏水性或两性。特别地，为了使纳米结构材料与生物分子如蛋白质和 DNA 能够更好地结合，所述纳米结构材料可以为制成亲水性的。可以通过表面活性剂和 / 或脂质使所述纳米结构材料具有更好的亲水性。

[0163] 根据一个特别的方面，可以通过以下方法中的任意一种对所述纳米结构材料进行表面改性：

[0164] (a) 采用表面活性剂 / 脂质进行的改性：

[0165] 纳米结构材料 + 表面活性剂 → 纳米结构材料 - 表面活性剂复合物

[0166] (b) 表面活性剂 / 脂质的置换

[0167] 纳米结构材料 - 表面活性剂 (1) + 表面活性剂 (2) → 纳米结构材料 - 表面活性剂 (2)

[0168] (c) 在位于纳米结构材料的表面上的表面活性剂上粘结表面活性剂

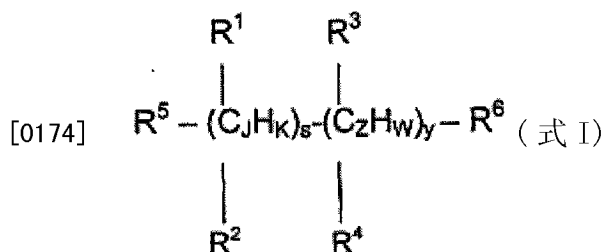
[0169] 纳米结构材料 - 表面活性剂 (1) + 表面活性剂 (2) → 纳米结构材料 - 表面活性剂 (1) - 表面活性剂 (2)。

[0170] 应当理解的是,上述表面活性剂和脂质可以替换使用。表面改性的纳米结构材料的图解如图 3 所示。

[0171] 可以通过至少一种脂质来对纳米结构材料的表面进行改性。所述脂质可以为任何适合的脂质。例如,所述脂质可以为磷脂、长链脂肪烃、脂质多链、梳状脂质 - 聚合物类固醇、富勒烯 (fullerene)、多聚氨基酸、天然或变性蛋白质、芳香烃、或部分或全部氟化的脂质。特别地,所述脂质可以具有如图 4(a)、(b) 和 (c) 所示的结构。

[0172] 特别地,可以通过至少一种表面活性剂对所述表面进行改性。所述至少一种表面活性剂可以吸附在所述纳米结构材料的表面。

[0173] 根据本发明的任何一个方面的表面活性剂可以为亲水性的、疏水性的和 / 或两性的表面活性剂。所述表面活性剂可以具有下式所示的结构:



[0175] 其中,

[0176] J 各自相同或不同,并且 $1 \leq J \leq 9$;

[0177] K 各自相同或不同,并且 $0 \leq K \leq 9$;

[0178] s 各自相同或不同,并且 $0 \leq s \leq 9$;

[0179] Z 各自相同或不同,并且 $1 \leq Z \leq 9$;

[0180] W 各自相同或不同,并且 $0 \leq W \leq 9$;

[0181] y 各自相同或不同,并且 $0 \leq y \leq 9$;

[0182] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自相同或不同,并且独立地选自由 H、取代的或未取代的 C_1 - C_6 的烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_6 的芳基、HS、COOH、 NH_2 和 OH 所组成的组中;

[0183] R^6 各自相同或不同,并且选自由 COOH、 NH_2 、OH、 $\text{P} = \text{O}$ 和 P 所组成的组中;

[0184] 条件是 $s+y < 10$ 。

[0185] 本文中所述的术语“烷基”是指直链的或支链的、单价的、饱和脂肪链的烷基,优选碳原子数为 1-6,包括正烷基、异烷基、新烷基和叔烷基。“烷基”包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基等等;环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等;所述环烷基可以是被取代的。所述烷基可以被选自由以下基团所组成的组中的基团随机地取代:低级烷基,低级烷氧基,低级烷基硫烷基 (alkylsulfanyl),低级烷硫基,低级烷基磺酰基,氧基,羟基,巯基,被烷基任意取代的氨基,羧基,被烷基任意取代的氨基甲酰基,被烷基任意取代的氨基磺酰基,被烷氧基、烷基或芳香基任意取代的硅氧基,被烷氧基、烷基或芳香基任意取代的甲硅烷基,硝基,氰基,卤素,低级全氟烷基,允许的多重取代基。例如,“烷基”可以含有一个或多个 O、S、S(O) 或 S(O)₂、P、P(O)、P(O)₂ 原子。

[0186] 术语“芳香基”是指苯环或稠合一个或多个任意取代的苯环的任意取代的苯环系统,所述一个或多个任意取代的苯环被选自以下基团所组成的组中的基团所取代:低级烷基,低级烷氧基,低级烷基硫烷基,低级烷硫基,低级烷基磺酰基,氧基,羟基,巯基,被烷基任意取代的氨基,羧基,四唑基,被烷基任意取代的氨基甲酰基,被烷基任意取代的氨基磺酰基,酰基,芳酰基,杂芳酰基,酰基氧基,芳酰基氧基,杂芳酰基氧基,烷氧基羰基,被烷氧基、烷基、芳香基任意取代的硅氧基,被烷氧基、烷基、芳香基任意取代的甲硅烷基,硝基,氰基,卤素,低级全氟烷基,允许的多重取代基。所述芳香基的例子包括但不限于:苯基、联苯基、萘基、呋喃基、吡咯基、苯硫基、吡啶基(pyridinyl)、咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、嘌呤基(purinyl)和喋啶基等等。

[0187] 术语“低级”是指碳原子数为 1-6 的基团。

[0188] 在本发明中,可以使用在 Sigma Aldrich catalogue,2004-2005 中描述的任何适合的表面活性剂。特别地,使用的表面活性剂可以为以下表面活性剂中的一种或它们的混合物:

[0189] (i) 表面活性剂,该表面活性剂含有巯基和羧酸功能基团,且所述表面活性剂选自巯基琥珀酸、巯基苯甲酸、青霉胺、巯基丙氨酸甘氨酸、巯基乙酰乙酸、硫二丙酸和盐酸半胱氨酸;

[0190] (ii) 表面活性剂,该表面活性剂含有巯基和氨基功能基团,且所述表面活性剂选自半胱氨酸、巯基乙胺、硫鸟嘌呤和硫代乙酰胺;

[0191] (iii) 表面活性剂,该表面活性剂含有巯基和羟基,且所述表面活性剂选自巯基乙醇、硫二乙醇、硫葡萄糖、硫甘油和半胱氨酸-OH;

[0192] (iv) 半胱氨酸;和/或

[0193] (v) 包括半胱氨酸的多肽。

[0194] 例如,在式(I)所示的表面活性剂中, $s+y$ 的范围为:1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2或1。特别地, $s+y$ 的范围为1-4,优选为1或2;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或者为H。更特别地,根据本发明任何一个方面的表面活性剂可以为 HSCH_2COOH 和/或 $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 。(v)中的含有半胱氨酸的多肽可以为具有以下序列的多肽:CDPGYIGSR(SEQ ID NO:1)。SEQ ID NO:1为925-933的层粘连蛋白片段。特别地,所述表面活性剂为聚丙烯酸、聚乙二醇600(HOOC-PEG-COOH)、11-氨基十一酸(AUA)或它们的混合物。

[0195] 根据另一个方面,所述生物分子可以附着在根据本发明任何一个方面的方法制备得到的纳米结构材料上。因此,根据本发明的任何一个方面的方法还可以进一步包括以下步骤:使所述生物分子附着在纳米结构材料上。所述生物分子可以通过化学或物理结合的方式附着在所述纳米结构材料上。所述纳米结构材料上可以附着任何适合的生物分子。例如,所述生物分子可以选自以下物质所组成的组中:蛋白质、核酸、核苷酸、核苷、DNA、荷尔蒙、氨基酸、多肽、拟肽、RNA、脂质、白蛋白、抗体、磷脂、糖脂、固醇、维生素、神经递质、碳水化合物、蔗糖、二糖、单糖、寡肽、多肽、低聚糖、多聚糖和它们的混合物。特别地,所述生物分子为链霉亲和素、抗体、DNA或它们的组合。能够附着在上文中描述的表面上的具有自由的氨基、羟基或羧基的其它生物分子包括抗癌药物,如碳铂、奈达铂、JM216、氨甲喋呤和阿霉素;以及蛋白质和糖蛋白,如赫赛汀。

[0196] 根据本发明的另一个方面,本发明提了一种纳米结构材料,该材料是通过上述任

意一种方法制备得到的。所述纳米结构材料可以进一步包括至少一种表面活性剂、脂质和/或聚合物。如上文所述,所述纳米结构材料上可以附着有合适的生物分子。

[0197] 根据本发明的任何一个方面的纳米结构材料可以提供可以提供荧光染料,该荧光染料可以嵌入在其它用于生成电流的半导体基质中,或者与其它用于生成电流的半导体基质混合,或包覆有其它用于生成电流的半导体基质。例如,在光敏染料的太阳能电池中,近红外线、可视光或紫外光的吸收能够产生电流。

[0198] 根据另一个方面,本发明提供了一种如式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的纳米结构材料,其中, M_1 、 M_2 、 M_q 、 X 和 n 各自与上述所定义的相同,并且所述纳米结构材料具有六方相(点阵)结构并且包括尺寸为如下所述的至少一维: $\leq 1000\text{nm}$ 、 $\leq 100\text{nm}$ 、 $\leq 50\text{nm}$ 、 $<50\text{nm}$ 、 $\leq 25\text{nm}$ 、 $\leq 10\text{nm}$ 或 $\leq 5\text{nm}$ 。特别地,所述纳米结构材料包括尺寸 $\leq 10\text{nm}$ 的至少一维。

[0199] 特别地,本发明提供了如式 $M_1M_2X_n:M_q$ 所示的纳米结构材料,其中, M_1 、 M_2 、 X 、 n 和 M_q 各自与上述所定义的相同,其中,所述纳米结构材料具有六方相点阵结构,并且包括尺寸 $<50\text{nm}$ 的至少一维,条件是,所述纳米结构材料不是 $\text{LaF}_3:\text{Yb, Er}$ 、 $\text{LaF}_3:\text{Yb, Ho}$ 或 $\text{LaF}_3:\text{Yb, Tm}$ 。更特别地,所述纳米结构材料为六方相的 $\text{NaYF}_4:M_q$ 。例如,所述 $\text{NaYF}_4:M_q$ 为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Ho}$ 或 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 。所述纳米结构材料具有六方相(点阵)结构,并且包括尺寸为如下所述的至少一维: $\leq 1000\text{nm}$ 、 $\leq 100\text{nm}$ 、 $\leq 50\text{nm}$ 、 $<50\text{nm}$ 、 $\leq 25\text{nm}$ 、 $\leq 10\text{nm}$ 或 $\leq 5\text{nm}$ 。特别地,所述纳米结构材料包括尺寸 $\leq 10\text{nm}$ 的至少一维。

[0200] 本发明还提供了一种包括如上所述的任何一种纳米结构颗粒的制品。例如,所述制品可以为以下产品中的至少一种:显示装置、太阳能电池、光学数据存储、生物探针、用于给药的载体、灯、发光二极管、液晶显示器、耐磨材料、激光器、光学放大器、低密度红外成像仪、无汞荧光灯、等离子显示器(PDP)和/或用于生物成像的设备。例如,所述纳米结构材料(如 BaYF_5 、 BaY_2F_8 、 LiYF_4 、 NaM_2F_4 和 M_2F_3)为近红外发射离子(如 Nd^{3+} 、 Er^{3+} 、 Ho^{3+} 和 Pr^{3+})的有效基质;在这些式中, M_2 各自相同或不同,并且 M_2 与上述定义的相同。由于所述发射在电讯系统的范围内,因而所述纳米结构材料可以用作电讯领域中的光学放大器。

[0201] BaYF_5 、 BaY_2F_8 、 LiYF_4 、 NaM_2F_4 和 M_2F_3 还可以为量子剪裁无机发光材料的有效基质;在这些式中, M_2 各自相同或不同,并且 M_2 与上述定义的相同;所述量子剪裁无机发光材料可以吸收高能量的真空紫外光子,并发射出两种或两种以上的可视光子。因此,总的量子效率高于 100%。这种纳米结构材料的应用包括无汞荧光灯和等离子体显示器(PDP)。

[0202] 油可分散的 BaYF_5 、 BaY_2F_8 、 LiYF_4 、 NaM_2F_4 和 M_2F_3 为可以作为耐磨剂并且由于其具有摩擦性能和润滑性能可以用作超高压添加剂的纳米结构材料;在这些式中, M_2 各自相同或不同,其定义与上文所定义的相同。

[0203] 根据另一方面,本发明还提供了一种试剂盒,该试剂盒包括如上所述的至少一种纳米结构材料和至少一种生物分子。所述生物分子可以为任何适合的生物分子。例如,所述生物分子可以选自由以下物质所组成的组中:蛋白质、核酸、核苷、核苷酸、DNA、激素、氨基酸、肽、拟肽、RNA、脂质、白蛋白、抗体、磷脂、糖脂、固醇、维生素、神经递质、碳水化合物、蔗糖、二糖、单糖、寡肽、多肽、低聚糖、多聚糖和它们的混合物。特别地,所述生物分子可以为链霉亲和素、抗体、DNA 或它们的组合。所述试剂盒还可以包括如上所述的至少一种表面活性剂。所述试剂盒还可以包括适合的激发源和/或用于传递在本文所描述的激发源的装置。特别地,所述激发源为近红外线。更特别地,所述激发源是波长为 980nm 的近红外线激

光。用于传递激发源的装置可以为光导纤维或内视镜。所述试剂盒可以用于生物成像和 / 或生物检测。例如,所述试剂盒可以用于对组织样本进行标记。例如,当使用本发明的纳米结构材料对所述组织进行标记并提供激发源时,受到癌症影响的组织将会发出荧光,从而指示癌症的存在。

[0204] 根据本发明的另一个方面,提供一种生物成像和 / 或生物检测系统,该系统包括:

[0205] 至少一种通过如上所述的方法制备得到的纳米结构材料;

[0206] 至少一种生物分子;

[0207] 至少一种激发源;和

[0208] 至少一种装置,该装置用于向所述系统传送激发源。

[0209] 例如,所述系统可以用于检测癌症。特别地,通过本发明的纳米结构材料对所述组织样本进行标记。例如,当提供激发源时,受到癌症影响的组织将会发出荧光,从而指示癌症的存在。例如,当提供激发源时,通过检测纳米结构材料的荧光,所述系统还可以用于检测血液中存在的特殊病毒和生物分子。

[0210] 所述生物分子可以为任何合适的生物分子。例如,所述生物分子可以选自由以下物质所组成的组中:蛋白质、核酸、核苷、核苷酸、DNA、激素、氨基酸、肽、拟肽、RNA、脂质、白蛋白、抗体、磷脂、糖脂、固醇、维生素、神经递质、碳水化合物、蔗糖、二糖、单糖、寡肽、多肽、低聚糖、多聚糖和它们的混合物。特别地,所述生物分子可以为链霉亲和素、抗体、DNA 或它们的组合。

[0211] 所述激发源可以为各种适合的激发源。例如,所述激发源可以为微波源、近红外线源、激光源、X-射线源或它们的组合。特别地,所述激发源可以为近红外线源。特别地,所述近红外线源的波长为 980nm。

[0212] 可以使用适合的用于向所述系统传送激发源的任何装置。例如,所述用于传送的装置可以选自由以下物质所组成的组中:光导纤维、内视镜、外部光源、外部激光和它们的组合物。所述光纤维可以嵌入针中。所述激发源还可以通过外皮表面进行传递。

[0213] 本发明还提供了根据如上所述的方法制备得到的纳米结构材料,该纳米结构材料可以用作生物成像和 / 或生物分子检测的荧光传感器。例如,制备得到的纳米结构材料可以用于标记细胞或组织,并且通过荧光显微镜法来观察成像。所述纳米结构材料还可以用于标记生物分子如蛋白质并且检测荧光信号。

[0214] 本发明还提供了一种对纳米结构材料的表面进行改性的方法,所述改性是为了改变、转变或修改所述纳米结构材料的性质。例如,可以通过添加至少一种表面活性剂、脂质、聚合物、无机材料或它们的混合物来进行表面改性。所述纳米结构材料可以为如上所述的纳米结构材料或任何其它的纳米结构材料。所述表面改性也可以用于任何化合物、分子、结构或材料。所述表面改性可以如以上所述。例如,所述表面改性可以用于使疏水材料具有亲水性能。本发明还提供了一种用于对至少一种疏水性结构进行改性而使其具有亲水性能的方法,该方法包括:对所述结构施用至少一种改性剂以得到结构-改性剂复合物,其中,所述改性剂为表面活性剂、脂质、聚合物和 / 或无机材料。所述结构可以为如上所述的纳米结构材料。例如,所述方法可以包括:对所述结构施用至少一种第一改性剂;并进一步施用亲水性的第二改性剂以得到结构-第一改性剂-第二改性剂复合物,其中,所述第一和 / 或第二改性剂可以为表面活性剂、脂质、聚合物和 / 或无机材料。可以使用任何合适的表面活

性剂、脂质、聚合物和 / 或无机材料。例如,可以使用上文中描述的表面活性剂、脂质、聚合物和 / 或无机材料作为第一和 / 或第二改性剂。根据一个特别的方面,所述方法还包括在所述结构上施用至少一种亲水性表面活性剂以得到结构 - 表面活性剂复合物。

[0215] 本发明还提供了一种改变位于所述纳米结构材料上的至少一种表面活性剂的长度的方法,通过该方法以调整在所述表面活性剂上负载生物分子的效率以及调整对近红外线敏感的纳米结构材料的近红外线光学性能。特别地,可以通过改变至少一种表面活性剂的链长度而实现所述改性,所述改性决定了纳米结构材料表面上负载生物分子的改良的效率,和 / 或在光照射后从该改良的纳米结构材料表面上释放生物分子的改良的效率。

[0216] 具有表面活性剂的纳米结构材料的表面改性有助于功能分子如生物分子的结合。合适的表面活性剂具有对纳米结构材料和所需要的生物分子均具有活性的功能基团。表面活性剂与所述纳米结构材料之间的无机 - 有机表面的相互作用可以用于调整 (操作) 使用了纳米结构材料的生物分子传递系统的光学性能。对具有相同数量的功能基团的各种表面活性剂,可以通过改变所述表面活性剂的分子间作用以及通过表面活性剂链长度的差异而改变表面活性剂 - 颗粒相互作用,对所述表面活性剂的反应性和结合位点的数量进行改进。通过改变表面活性剂的相互作用来控制结合密度是适用于相对于生物分子的功能化作用的系统表面。

[0217] 因此,本发明提供了一种调整纳米结构材料的生物分子负载效率的方法,该方法包括改变吸附在纳米结构材料上的至少一种表面活性剂的链长度;其中,所述纳米结构材料通过根据本发明的任何一种实施方式的至少一种表面活性剂进行了表面改性的。

[0218] 特别地,所述表面活性剂为如式 (I) 所示的表面活性剂中的至少一种表面活性剂或它们的混合物。

[0219] 特别地,所述方法为用于增加生物分子的负载效率的方法,该方法包括:改变如上所述的至少一种表面活性剂的链长度,以提高 (增加) 生物分子的负载率。更特别地,所述表面活性剂为如式 (I) 所示的表面活性剂中的至少一种表面活性剂或它们的混合物。

[0220] 此外,本发明还提供了一种调整表面改性的纳米结构材料配体 (传感器) 与各自受体的结合亲合力和 / 或结合识别能力的方法。可以通过使其表面吸附有至少一种表面活性剂而对所述纳米结构材料进行表面改性。可以通过,例如,改变表面活性剂的相互作用对特定种类的生物分子的结合力和结合识别能力进行调整,所述特定种类的生物分子即为负载于根据本发明任何一种实施方式的表面改性的纳米结构材料上的配体 (传感器)。

[0221] 如上所述的纳米结构材料可以用作生物探针。因此,可以通过较便宜的 980nm 的半导体激光系统来代替较昂贵的 Ti-Sa 激光系统。从而使多光子显微镜的价格可以与传统的共聚焦显微镜的价格持平甚至更低。

[0222] 对本发明的内容进行了一般性地说明,通过参考以下实施例将使此部分的内容更加容易理解,但这些实施例仅为说明的目的,而不是用来限制本发明的范围。

[0223] 实施例

[0224] 技术特性描述

[0225] 所述纳米结构材料的 TEM 图像通过 JEOL JEM3010 透射电镜得到。粉末 X- 射线衍射光谱是使用 D8ADVANCE X- 射线衍射仪通过 Cu Ka 放射物在 1.5406\AA 处得到的。所述纳米结构材料的尺寸分布以及 ζ - 电位是通过使用动态光散射仪 (Nano-ZS, Malvern

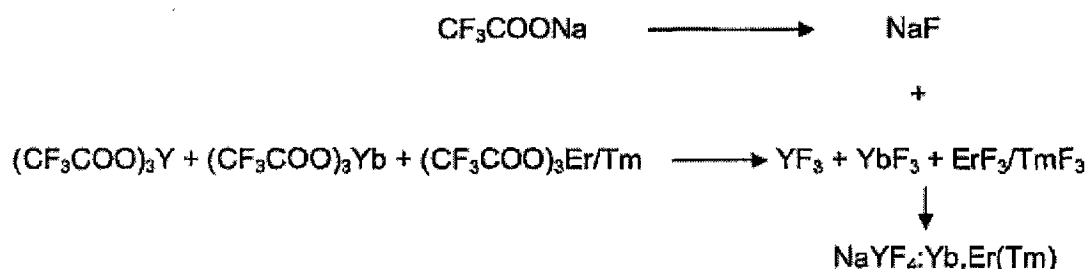
Instruments) 确定的。增频转换荧光光谱是通过 LS-55 荧光分光光度计 (Perkin-Elmer) 得到的, 其中, 在 LS-55 荧光分光光度计中, 使用外部 980nm 的激光二极管 (1W, 连续波的 1m 纤维, 北京榜首科技有限公司) 替代分光光度计中的氙气灯作为激发源。所述光谱仪在生物发光模式下进行操作, 闸门时间为 1ms, 延迟时间为 1ms, 循环 20ms, 闪光计数为 1。为了进行比较, 使用相同浓度的以下溶液: 处于氯仿中的芯的胶状溶液、处于氯仿中的芯-壳的胶状溶液、和处于水中的芯-壳-聚合物的胶状。

[0226] 实施例 1: 纳米颗粒 (芯或芯/壳结构) 的合成

[0227] 实施例 1.1: 六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒的合成

[0228] 为了合成六方相 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒, 将 2mmol 的 CF_3COONa 、0.78mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、0.2mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 和 0.02mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}/(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 的混合物溶解在 10ml 的油胺中, 然后经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。在 50ml 烧瓶中剧烈搅拌, 并在防氧化的氙气存在下将该混合物加热到 330 $^\circ\text{C}$ 。1 小时后, 停止加热。在向反应混合物中加入 20ml 乙醇之前, 将得到的透明的微黄色的反应混合物冷却至 80 $^\circ\text{C}$ 。通过离心分离得到纳米颗粒。用己烷洗涤得到的纳米颗粒 3 次, 然后再用去离子水洗涤 3 次以去除所有的 NaF 残余物。反应流程如下所示:

[0229]



[0230] 图 5a 和 5b 显示了 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的 TEM 图象。分散良好的颗粒说明位于晶体表面的长链油胺配位体能够防止聚集。通过检测 5 个 TEM 显微照片中的随机 200 个颗粒获得纳米颗粒的平均直径, 该纳米颗粒的平均直径为 10.5nm, 标准偏差为 $\pm 0.7\text{nm}$ 。图 5c 显示了这些纳米颗粒为六方相。这些纳米颗粒的峰值位置和强度与计算的六方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒一致 (图 5c 下面部分的线状光谱)。存在两个峰值为 $2\theta \sim 64^\circ$ 和 73° 的未知小峰。存在残余量的立方相颗粒, 如图 5c 中的虚线箭头所示。结合 TEM 结果, 所述颗粒被确认为单晶结构。从 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒中也可以观察到相似的 TEM 结果 (结果未示出)。

[0231] 选择区电子衍射图 (SAED) (图 5d) 显示了对应于六方相 NaYF_4 点阵 (100)、(110)、(111)、(201)、(311) 和 (321) 的多晶衍射环。图 5d 所示的选择区电子衍射图 (SAED) 显示了对应于六方相 NaYF_4 纳米颗粒的六种衍射环。

[0232] 图 6a 显示了 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒的室温增频转换荧光光谱。对于 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒, 在 980nm 的近红外激发下 (连续波长, CW), 在 522.5、541.5 和 655.5nm 处产生三个发射峰, 这三个发射峰分别对应于铒的 $^4\text{H}_{11/2}$ 至 $^4\text{I}_{15/2}$ 、 $^4\text{S}_{3/2}$ 至 $^4\text{I}_{15/2}$ 和 $^4\text{F}_{9/2}$ 至 $^4\text{I}_{15/2}$ 的跃迁 (GS Yi 等, 2004)。对于 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒, 450.5nm 和 475nm 处的蓝色发射带分别对应于铕的 $^1\text{G}_4$ 至 $^3\text{H}_6$ 和 $^1\text{G}_4$ 至 $^3\text{H}_6$ 的跃迁 (GS Yi 和 GM Chow, 2005)。在 801.5nm 处的近红外线强发射是由 $^1\text{G}_4$ 至 $^3\text{H}_5$ 的跃迁而产生的

(S Heer 等, 2003)。合成的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒能够容易地分散于有机溶剂如己烷中, 并形成透明的胶状溶液。图 6b(i) 和 (ii) 分别显示了在 980nm 的近红外线激发 (CW) 下的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒的胶状溶液 (0.1 重量%)。用于激发的激光功率为 1W, 功率密度 $<0.1 \text{W}/\text{mm}^2$ 。图 6b(i) 中的光带是指 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒在 522.5nm 和 541.5nm 处的发射, 而图 6b(ii) 中的光带分别对应于 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒在 450.5nm 和 475nm 处的发射。

[0233] 实施例 1.2: 立方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}$ 纳米颗粒的合成

[0234] 为了合成立方相 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒, 将 2mmol 的 CF_3COONa 、0.78mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、0.2mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 和 0.02mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}/(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 的混合物溶解在 10ml 的 1-十八烯中, 并加入 2ml 的油酸。然后将溶液经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。在 50ml 烧瓶中剧烈搅拌, 并在防氧化的氩气存在下将该混合物加热到 330°C。1 小时后, 停止加热。在向反应混合物中加入 20ml 乙醇之前, 将得到的透明的微黄色的反应混合物冷却至 80°C。通过离心分离得到纳米颗粒。使用己烷洗涤得到纳米颗粒 3 次, 然后使用去离子水洗涤 3 次以去除所有的 NaF 残余物。

[0235] 得到的纳米颗粒的平均直径为 22nm, 窄尺寸分布, 如图 7a 所示。X-射线衍射 (XRD) 结果显示这些纳米颗粒为立方相 (见图 7b)。得到的纳米颗粒的增频转换荧光强度比上述实施例 1.1 中描述的六方相纳米颗粒的增频转换荧光强度低 7.5 倍。

[0236] 实施例 1.3: 芯和芯/壳 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}/\text{NaYF}_4$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}/\text{NaYF}_4$ 纳米颗粒的合成

[0237] 为了合成六方相 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 芯纳米颗粒, 将 0.5mmol 的 CF_3COONa 、0.195mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、0.05mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 和 0.005mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}/(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 的混合物溶解在 5ml 的油胺中, 然后经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。在 25ml 烧瓶中剧烈搅拌, 并在防氧化的氩气存在下, 将该混合物加热到 340°C, 以得到芯纳米颗粒。30 分钟后, 取出 0.5ml 的芯纳米颗粒产物作为参考。将 1ml 的壳前体溶液缓慢地加入到上述反应中, 所述壳前体溶液含有在油胺中的 0.5mmol 的 CF_3COONa 和 0.25mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 。使该反应再进行 30 分钟。将反应混合物冷却至室温并作为储液。

[0238] 得到的芯纳米颗粒的平均直径为 8.5nm, 标准偏差为 $\pm 0.8\text{nm}$ (图 8a)。芯-壳 (CS) 纳米颗粒的直径为 $11.1 \pm 1.5\text{nm}$, 如图 8b 所示。X 射线衍射结果显示这些纳米颗粒为六方相 (见图 8c)。所述芯-壳纳米颗粒的荧光强度比芯纳米颗粒的荧光强度强得多, 如图 9(a)、9(b)、10(a) 和 10(b)。特别地, 所述荧光强度比 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ 荧光强度强 7.4 倍, 比 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}$ 荧光强度强 29.6 倍。

[0239] 实施例 1.4: LiYF_4 纳米颗粒的合成

[0240] 将 0.5mmol 的 CF_3COOLi 、0.5mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 溶解在 10ml 的油胺中, 然后经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。在 50ml 烧瓶中剧烈搅拌, 并加入 0.5ml 的 CF_3COOH 。在干燥氩气的保护下将溶液加热至回流 (约 343°C)。1 小时后, 停止加热。在向反应混合物中加入 20ml 乙醇之前, 将反应混合物冷却至 80°C。通过离心分离得到所述纳米颗粒。并用乙醇进行冲洗, 然后储存。

[0241] 绝大多数的 LiYF_4 颗粒为菱形, 相同的侧边长度为 $49.3 \pm 4.5\text{nm}$, 长轴长度为

90.9±6.1nm,短轴长度为51.4±3.3nm(通过检测5个TEM显微照片中的50个颗粒得到)。两个侧边之间的钝角为130°。所述纳米颗粒被确认为立方相。所述LiYF₄纳米颗粒为四方相,如图11(a)所示,每个颗粒为单晶结构(图11(b))。

[0242] 实施例1.5:BaYF₅纳米颗粒的合成

[0243] 首先将Ba(acac)₂和(CF₃COO)₃Y前体溶于独立小瓶(0.25mmol/ml)中的油酸中,并经过0.22μm的过滤器(Millipore)去除残余物。为了合成BaYF₅纳米颗粒,将2ml的Ba(acac)₂和(CF₃COO)₃Y的油酸溶液加入到6ml的十八烯中。在50ml烧瓶中剧烈搅拌,并在干燥氩气的保护下将该混合物加热至300℃。1小时后,停止加热。在向反应混合物中加入20ml乙醇之前,将反应混合物冷却至80℃。通过离心分离得到所述纳米颗粒。并用乙醇洗涤3次,然后储存。

[0244] BaYF₅纳米颗粒的平均直径为6.7±0.5nm。XRD结果确认BaYF₅纳米颗粒为真正的四方相晶格结构(图12和图14)。

[0245] 实施例1.6:NaLaF₄纳米颗粒的合成

[0246] 将1mmol的CF₃COONa、0.5mmol的(CF₃COO)₃La溶解在10ml的油胺中,然后经过0.22μm的过滤器(Millipore)去除残余物。在50ml烧瓶中剧烈搅拌,并加入0.5ml的CF₃COOH。在干燥氩气保护下将溶液加热至回流(约345℃)。1小时后,停止加热。在向反应混合物中加入20ml乙醇之前,将反应混合物冷却至80℃。通过离心分离得到所述纳米颗粒,并用己烷洗涤3次,再用去离子水冲洗3次,以去除所有的NaF残余物。

[0247] NaLaF₄纳米颗粒的平均直径为8.8±1.2nm。XRD结果确认了NaLaF₄纳米颗粒为真正的六方相晶格结构(图13和图14)。

[0248] 实施例1.7:20%Yb,3%Er共掺杂的LiYF₄、BaYF₅和NaLaF₄纳米颗粒的合成

[0249] 合成过程与合成未掺杂的LiYF₄、BaYF₅和NaLaF₄纳米颗粒的过程相同,不同在于,使用78%的(CF₃COO)₃Y、20%的(CF₃COO)₃Yb和2%的(CF₃COO)₃Er混合物作为稀土源,分别替代实施例1.4和1.5中用于合成LiYF₄和BaYF₅的(CF₃COO)₃Y的单一的源。为了合成掺杂的NaLaF₄,使用78%的(CF₃COO)₃La、20%的(CF₃COO)₃Yb和2%的(CF₃COO)₃Er混合物替代实施例1.6中的(CF₃COO)₃La的单一的源。制得的掺杂的纳米颗粒的荧光光谱如图15所示。

[0250] 实施例1.8:LaF₃纳米颗粒的合成

[0251] 将1mmol的(CF₃COO)₃La溶解在10ml的油胺中,然后经过0.22μm的过滤器(Millipore)去除残余物。在50ml烧瓶中剧烈搅拌,并在干燥氩气的保护下将该溶液加热至回流(约345℃)。1小时后,停止加热。在向反应混合物中加入20ml乙醇之前,将反应混合物冷却至80℃。通过离心分离得到所述纳米颗粒,并用己烷洗涤3次。

[0252] 得到的LaF₃纳米颗粒的平均直径为4.3nm。XRD结果确认了LaF₃纳米颗粒为六方相(图16)。

[0253] 实施例1.9:YF₃纳米颗粒的合成

[0254] 将1mmol的(CF₃COO)₃Y溶解在10ml的油胺中,然后经过0.22μm的过滤器(Millipore)去除残余物。在50ml烧瓶中剧烈搅拌,并加入0.5ml的CF₃COOH。在干燥氩气的保护下,将溶液加热至回流(约345℃)。1小时后,停止加热。在向反应混合物中加入20ml乙醇之前,将反应混合物冷却至80℃。通过离心分离得到所述纳米颗粒,并用己烷

洗涤 3 次。

[0255] 得到的 YF_3 纳米颗粒的平均直径为 8.7nm。XRD 结果确认了 YF_3 纳米颗粒为四方相 (图 17)。

[0256] 实施例 1.10 :在二十四烷中用三辛基膦 (TOP) 作为表面活性剂进行的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的合成

[0257] 根据以下步骤进行 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的合成 :

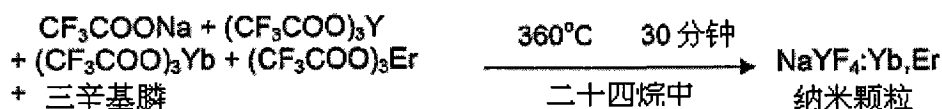
[0258] A) $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 和 CF_3COONa 的制备将稀土氯化物溶液与 2ml 的 25% 的氢氧化铵溶液混合,所述稀土氯化物溶液含有 0.78mmol 的 YCl_3 、0.2mmol 的 YbCl_3 和 0.02mmol 的 ErCl_3 。形成稀土氢氧化物的白色沉淀。通过离心进行分离,并用去离子水洗涤多次。然后将所述沉淀与 1mmol (0.106g) 的碳酸钠 (Na_2CO_3) 混合,并完全溶解于 2ml 的三氟乙酸 (CF_3COOH) 中。然后在 80°C 下干燥 24 小时,得到 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 和 CF_3COONa 的混合物。

[0259] B) 将 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 和 CF_3COONa 的混合物溶解于 4ml 的三辛基膦 (TOP) 中。

[0260] C) 按照用于合成 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的典型的方法,在氩气保护下将 6.4g 的二十四烷加热至 385°C。使用 5ml 的注射器将 2ml (0.5mmol) 步骤 B) 得到的溶液快速地加入到加热的二十四烷中。降温度急剧降低至 340°C。加热将温度恢复至 360°C,并在该温度保持 30 分钟。反应结束后,在加入 20ml 的己烷以溶解二十四烷之前,将反应混合物冷却至约 70°C。通过离心收集 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒。用己烷对产物洗涤多次,将得到的白色粉末在室温下露天过夜干燥。

[0261] 所述反应可以解释为 :

[0262]



[0263] 图 18(a) 显示了得到的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒的 TEM 照片,图 18(b) 显示了所述纳米颗粒在己烷中的增频转换荧光。激发源是波长为 980nm 功率密度为 1W 的近红外线光源。所述纳米颗粒的平均尺寸为 11nm,窄尺寸分布。绝大多数的纳米颗粒为六方相。

[0264] 实施例 1.11 :

[0265] 在二十四烷中用油胺作为表面活性剂进行的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的合成

[0266] 在氩气保护下,将 6.4g 的二十四烷加热至 300°C。使用 5ml 的注射器,将 0.5mmol 的 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}$ 和 CF_3COONa 的 2ml 油胺溶液快速地加入到加热的二十四烷中。反应 1 小时后,在加入 20ml 的己烷以溶解二十四烷之前,将反应混合物冷却至约 70°C。通过离心收集 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒。用己烷对产物洗涤多次,将得到的白色粉末在室温下露天过夜干燥。图 19 显示了得到的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒的 TEM 照片。所述纳米颗粒的平均颗粒尺寸为 9nm。得到的绝大多数纳米颗粒为立方相。

[0267] 实施例 1.12 :

[0268] 在二十四烷中用十八胺作为表面活性剂进行的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的合成

[0269] 在氩气保护下,将 6.4g 的二十四烷加热至 340℃。将 0.5mmol 的 $(CF_3COO)_3Y$ 、 $(CF_3COO)_3Yb$ 、 $(CF_3COO)_3Er$ 和 CF_3COONa 的 2ml 十八胺溶液加入到加热的二十四烷中。反应 1 小时后,在加入 20ml 的己烷以溶解二十四烷之前,将反应混合物冷却至约 70℃。通过离心收集 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Er$ 纳米颗粒。用己烷对产物洗涤多次,将得到的白色粉末在室温下露天过夜干燥。图 20 显示了得到的 $NaYF_4:Yb, Er$ 纳米颗粒的 TEM 照片。绝大多数的纳米颗粒为聚集的状态,并且所述纳米颗粒为六方相。

[0270] 实施例 2:薄膜的合成

[0271] 实施例 2.1:能发射黄色荧光的 $NaYF_4:Yb, Er$ 薄膜的合成

[0272] 为了合成 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Er$ 薄膜,将 1mmol 的 CF_3COONa 、0.78mmol 的 $(CF_3COO)_3Y$ 、0.2mmol 的 $(CF_3COO)_3Yb$ 和 0.02mmol 的 $(CF_3COO)_3Er$ 的混合物溶解于丁醇和水中,然后经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。将前驱体沾到玻璃基底上。通过旋涂法涂布玻璃基底上的前驱体。干燥之后,在烤箱中于 500℃ 下烧结 10 分钟,得到 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Er$ 薄膜。如图 21 中箭头所示,当在 980nm 的近红外线激光的激发下,能够观察到黄色的发射光。

[0273] 实施例 2.2:能发射蓝色荧光的 $NaYF_4:Yb, Tm$ 薄膜的合成

[0274] 为了合成 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Tm$ 薄膜,将 1mmol 的 CF_3COONa 、0.78mmol 的 $(CF_3COO)_3Y$ 、0.2mmol 的 $(CF_3COO)_3Yb$ 和 0.02mmol 的 $(CF_3COO)_3Tm$ 的混合物溶解于丁醇和水中,然后经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。将前驱体沾到玻璃基底上。通过旋涂法涂布玻璃基底上的前驱体。干燥之后,在氩气保护下,在烤箱中于 500℃ 下烧结 10 分钟,得到 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Tm$ 薄膜。当在 980nm 的近红外线激光的激发下,能够观察到蓝色的发射光(未示出)。

[0275] 实施例 2.3:能发射红色荧光的 $YOF:Yb, Er$ 薄膜的合成

[0276] 为了合成 $YOF:20\% Yb, 2\% Er$ 薄膜,将 0.78mmol 的 $(CF_3COO)_3Y$ 、0.2mmol 的 $(CF_3COO)_3Yb$ 和 0.02mmol 的 $(CF_3COO)_3Er$ 的混合物溶解于丁醇和水中,然后经过 0.22 μm 的过滤器 (Millipore) 去除残余物。将前驱体沾到在玻璃基底上。通过旋涂法涂布玻璃基底上的前驱体。干燥之后,在氩气保护下,在烤箱中于 500℃ 下烧结 10 分钟,得到 $YOF:20\% Yb, 2\% Er$ 薄膜。如图 22 中的箭头所示,当在 980nm 的近红外线激光的激发下,能够观察到红色的发射光。

[0277] 实施例 2.4:不使用溶剂的 $NaYF_4:Yb, Er$ 薄膜的合成

[0278] 为了合成 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Er$ 薄膜,将 1mmol 的 CF_3COONa 、0.78mmol 的 $(CF_3COO)_3Y$ 、0.2mmol 的 $(CF_3COO)_3Yb$ 和 0.02mmol 的 $(CF_3COO)_3Er$ 的混合物压在玻璃基底上。在烤箱中于 500℃ 下烧结 10 分钟,得到 $NaYF_4:20\% Yb, 2\% Er$ 薄膜。当在 980nm 的近红外线激光的激发下,能够观察到亮绿色的荧光(未示出)。

[0279] 实施例 3:水溶性纳米颗粒的合成

[0280] 通过在表面交换、置换或附着水溶性分子来对纳米颗粒进行表面改性,可以使通过实施例 1 中的方法制得的纳米颗粒具有水溶性。在以下实施例中,描述两种这样的方法。

[0281] 实施例 3.1:表面交换的水溶性 $NaYF_4:Yb, Er$ 和 $NaYF_4:Yb, Tm$ 纳米颗粒的合成

[0282] 通过使用两性试剂、聚乙二醇 600 (HOOC-PEG-COOH) 置换位于颗粒表面的油胺对如实施例 1.3 所描述的具有油胺表面活性剂或在其表面上具有壳的合成的疏水性

NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 纳米颗粒进行改性,以使其具有亲水性表面。将含有 10mg 制备的纳米颗粒的 1ml 己烷溶液与含有 10mg 的待交换的配体的 1ml 乙醇溶液混合并涡旋 48 小时。表面交换结束后,纳米颗粒保持为去离子水中清晰的胶体,在两周后未发生任何沉淀。

[0283] 实施例 3.2:表面交换的水溶性 NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 纳米颗粒的合成

[0284] 通过使用两性表面活性剂、11-氨基十一酸(AUA)置换位于颗粒表面的油胺而对制备的疏水性 NaYF₄:Yb,Er(Tm) 纳米颗粒进行改性,使其成为亲水性纳米颗粒。通过加入到沸腾的 0.1mol/l 的 NaOH 中的 AUA 分散纳米颗粒,可以得到改性的纳米颗粒。在表面交换结束后,产物为去离子水中或 Tris 缓冲液中清晰的并稳定的胶体。

[0285] 实施例 3.3:水溶性 PAA(聚丙烯酸)包覆的 NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 纳米颗粒的合成

[0286] 将实施例 1.3 中描述的芯纳米颗粒与芯-壳(CS)纳米颗粒的储液各 100 μl 加入到两个离心管中。通过离心使芯纳米颗粒与芯-壳纳米颗粒沉淀。弃上清液,使用乙醇清洗纳米颗粒两次,并分散在 4ml 的氯仿中。然后加入第二溶液,第二溶液为含有 50mg 的 PAA(聚丙烯酸)聚合物的 2ml 氯仿溶液。通过真空蒸发缓慢去除氯仿,并将残留物溶解在 5ml 乙醇或水中,得到可视的清晰溶液。得到的纳米颗粒具有如图 3(a)所示的结构。

[0287] 使用动态光散射仪(Nano-ZS, Malvern Instruments)通过动态光散射技术能够得到 PAA 包覆的纳米颗粒的直径。得到的纳米颗粒的直径为 30.2±5.24nm(图 23)。

[0288] 实施例 3.4:水溶性聚乙二醇(PEG)-磷脂包覆的 NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 纳米颗粒的合成

[0289] 可以使用 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[(聚乙二醇)-2000](铵盐),也称为 18:0PEG2PE,作为表面包覆剂,以使本发明的纳米颗粒具有水溶性。其结构如图 4a 所示。

[0290] 将 100 μl 实施例 1.3 中描述的 NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 芯壳纳米颗粒通过乙醇沉淀,并在真空条件下进行干燥。然后,将纳米颗粒悬浮在含有 20g 磷脂的 2ml 的氯仿溶液中。在将氯仿完全蒸发后,将残留物在 80℃进行加热,然后加入 1ml 的水,得到含有 PEG-PE 胶束的可视的清晰悬浮液。

[0291] 由于该悬浮液既含有空的胶束也含有具有纳米颗粒的胶束,可以通过离心去除空的胶束。当具有纳米颗粒的胶束形成小球时,空的胶束仍保持悬浮。去除上浮物,纳米颗粒-胶束被重悬于水中。这可以通过图 3 说明。

[0292] 实施例 3.5:具有功能基团如-COOH 和-生物素的水溶性聚乙二醇(PEG)-磷脂包覆的 NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 纳米颗粒的合成

[0293] 制备方法与实施例 3.4 中描述的相似,不同在于使用 18:0PEG2PE 和 PEG2PE 羧酸(或生物素,或氨基)替代单一的 18:0PEG2PE。它们的结构分别如图 4a 和 4b 所示。

[0294] 实施例 4:生物分子与荧光纳米颗粒的结合

[0295] 在实施例 4 中的方法中,使用通过实施例 1.3 的方法得到的芯-壳(CS)纳米颗粒。

[0296] 实施例 4.1:NaYF₄:Yb,Er 和 NaYF₄:Yb,Tm 纳米颗粒与链霉亲和素的结合

[0297] 通过 EDC(1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺)介导的耦合,实现链霉亲和素与 PAA 包覆的纳米颗粒的结合。将 CS 纳米颗粒溶解于 10mM 的磷酸钠(pH7.4)中。将 10mg 的链霉亲和素加入到纳米颗粒悬浮液中,随后以每毫升纳米颗粒/链霉亲和素混合物

中加入 10mg 的量加入 EDC。使用涡旋混合器使碳二亚胺具有可溶性,并使在室温下反应 2 小时。然后,使用 Sephadex G-75 柱进行凝胶过滤,以对结合物进行纯化。

[0298] 实施例 4.2 : $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒与抗体的结合

[0299] 通过与用于得到 PAA 包覆的纳米颗粒的方法相似的方法,使纳米颗粒-胶束(具有羧基基团)与抗体结合。在制备过程中,羧基-PEG-DSPE 被掺入到 CS 纳米颗粒中。然后,在微酸性 pH 的 N-羟基琥珀酰亚胺存在下使用水溶性碳二亚胺(EDC)并使用加入到微碱性 HEPES 缓冲液中的所需要的抗体将纳米颗粒-胶束激活。

[0300] 实施例 4.3 : $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 纳米颗粒与 DNA 的结合

[0301] 通过使用氨基 PEG-PE 代替 20% 的 mPEG-2000PE,使纳米颗粒-胶束与 DNA 结合。DNA 在 5' 端具有二硫化物基团。二硫键可以被二硫苏糖醇(DTT)断开,并且除去过量的 DTT,使寡核苷酸纯化。然后,使用磺基琥珀酰 4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯,使 DNA 与 QD-胶束结合。

[0302] 实施例 5 :温度的影响

[0303] 在六方相 NaYF_4 纳米颗粒的合成中,反应温度起到重要的作用。图 24 分别显示了在温度为 300°C、320°C 和 330°C 下反应 1 小时合成的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒的 XRD 图像。在 300°C, 80% 的纳米颗粒为立方相(用星号标记的峰),其余的为六方相。在 320°C, 六方相的密度显著提高。在 330°C, 几乎全部的纳米颗粒均为六方相。随着纳米颗粒合成温度的提高,可以观察到相应的增频转换荧光明显增强。图 24 下部的线状光谱显示了计算的六方相 NaYF_4 。

[0304] 实施例 6 :溶液的影响

[0305] 同时作为配体和溶剂的油胺对于控制六方相 NaYF_4 纳米颗粒的形成以及尺寸尤为重要。以六方相作为主要相的 NaYF_4 纳米颗粒,通过 10ml 的油胺合成得到的。然而,当使用 8ml 的油胺与 2ml 的油酸的混合物作为配体/溶剂在 330°C 下反应 1 小时,能够得到更小尺寸 8nm 的单分散性的 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 纳米颗粒。然而,绝大多数的颗粒为立方相,如图 25(a) 和 25(b) 所示。当缺乏油胺时,使用 2ml 的油酸作为配体,8ml 的非整合 1-十八烯作为溶剂,仅能够合成得到更大尺寸(约 28nm)的立方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒(图 7(a) 和 7(b))。这些在温度 $\geq 300^\circ\text{C}$ 合成的尺寸较大的立方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 纳米颗粒的荧光效率比六方相纳米颗粒低 7.5 倍。对油胺中的前驱体的不同热分析确认了相转换起始于 310°C,这与形成六方相的 XRD 结果一致。在油酸中的前驱体中没有观察到相转换。

[0306] 讨论

[0307] 总而言之,红外-可视的增频转换荧光纳米颗粒,特别是六方相 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}, 2\% \text{Tm}$ 纳米颗粒可以在 330°C 下通过使油胺中的 CF_3COONa 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Y}$ 、 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Yb}$ 和 $(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Er}/(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{Tm}$ 多重前驱体分解而合成得到。平均颗粒尺寸为 10.5nm,并且尺寸分布较窄($\pm 0.7\text{nm}$)。即使只用 5mW 的 980nm 激光指示器,通过分别掺杂 Er 或 Tm 可观察到绿色或蓝色发射光。这些较小的纳米颗粒能够容易地分散在有机溶剂中,并产生透明的胶状溶液。与其它立方相纳米颗粒相比,六方相纳米颗粒的增频转换荧光强度较高。特别地,该荧光强度远远超过了需要通过后续高温退火得到六方相转换所合成的立方相 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ (37nm) 纳米颗粒的荧光强度(GS Yi 等,2004)。所述纳米颗粒的这些特点使其可以用作生物探针。

[0308] 与相应的块状的无机发光材料（水热法制得）相比，由纳米颗粒的发射峰的面积强度决定的增频转换荧光的输出量小了一个数量级。增频转换荧光的减少已经被报道并在以前对 $Y_2O_3:S:Yb, Er$ 增频转换无机发光材料进行了研究 (XY Chen 等, 2003)。当 $Y_2O_3:S:Yb, Er$ 无机发光材料减的尺寸减少至 30nm 时，增频转换效率将减少至其相应的块状材料的约 22%。当尺寸从 30nm 减小至 2nm 时，效率迅速降低。荧光效率的减少归因于缺少低频率的声子模 (phonon modes)，并受限于纳米无机发光材料中的激发迁移。增频转换荧光的减少还归因于位于表面的有机配体，所述有机配体能减弱离子发出的荧光 (S Heer 等, 2004 ; S Heer 等, 2003)。

[0309] 参考文献

[0310] Blasse, G. & Grabmaier, B. C. Luminescent Materials. Springer, Berlin (1994)

[0311] Bruchez, M., Moronne, M., Gin, P., Weiss, S. & Alivisatos, A. P. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science* 281, 2013–2016 (1998)

[0312] Chen XY, Zhuang HZ, Liu GK, Li S, Niedbala RS, J, *Appl. Phys.*, 94:5559 (2003)

[0313] Corstjens, P. et al. infrared up-converting phosphors for bioassays. *IEEE Proc. -Nanobiotechnol.* 152, 64–72 (2005)

[0314] Dubertret, B. et al. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science* 298, 1759–1762 (2002)

[0315] Gerion, D. et al. Synthesis and properties of biocompatible water-soluble silica-coated CdSe/ZnS semiconductor quantum dots, *Journal of Physical Chemistry B* 105, 8861–8871 (2001)

[0316] Heer, S., Kompe, K., Gudel, H. U. & Haase, M. Highly efficient multicolour up-conversion emission in transparent colloids of lanthanide-doped $NaYF_4$ nanocrystals. *Advanced Materials* 16, page 2102 (2004)

[0317] Heer, S, O. Lehmann, M. Haase, H. U. Gudel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42:3179 (2003)

[0318] van de Rijke, F. et al. Up-converting phosphor reporters for nucleic acid microarrays. *Nature Biotechnology* 19, 273–276 (2001)

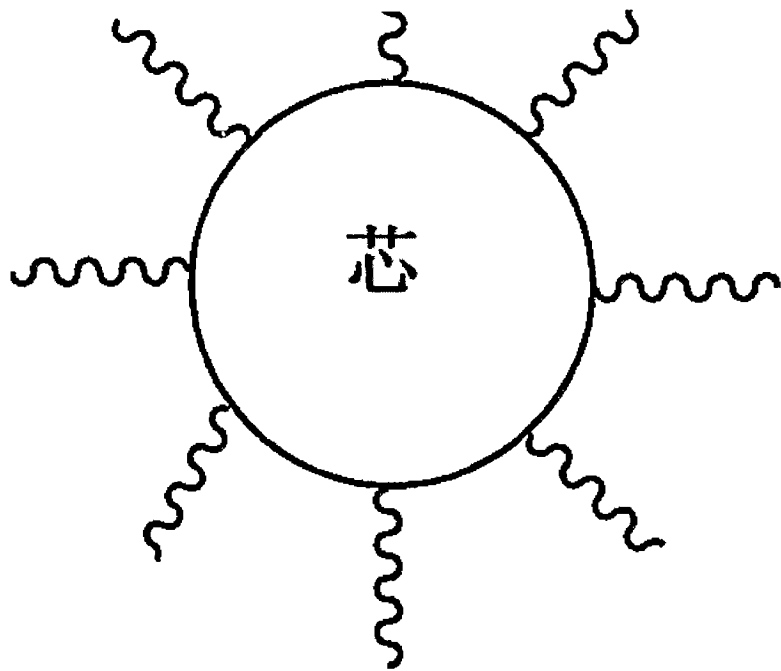
[0319] Wang, X., Zhuang, J., Peng, Q. & Li, Y. D. A general strategy for nanocrystal synthesis. *Nature* 437, 121–124 (2005)

[0320] Yi, G. S. & Chow, G. M. Colloidal $LaF_3:Yb, Er$, $LaF_3:Yb, Ho$ and $LaF_3:Yb, Tm$ nanocrystals with multicolor upconversion fluorescence. *Journal of Materials Chemistry*, 15, 4460–4464 (2005)

[0321] Yi, G. S., Lu H. C., et al, Synthesis, Characterization, and Biological Application of Size-Controlled Nanocrystalline $NaYF_4:Yb, Er$ Infrared-to-Visible Up-Conversion Phosphors, *Nano Letters* 4, 2191–2196 (2004)

[0322] Zeng J. H., Su J., Li Z. H., Yan R. X. and Li Y. D., Synthesis and Upconversion luminescence of hexagonal-phase $NaYF_4:Yb, Er$ phosphors of controlled size and morphology. *Advanced Materials* 17, 2119–2123 (2005)

(a)



(b)

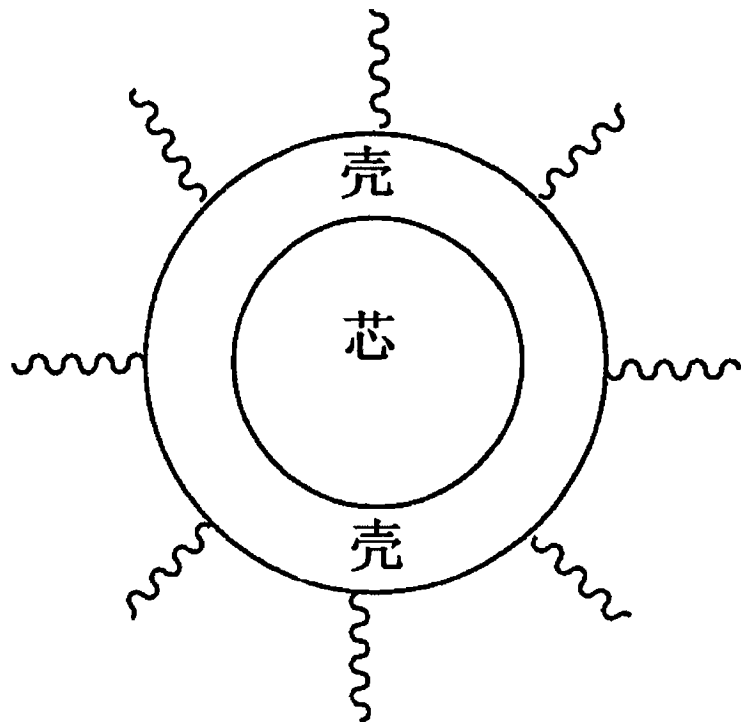
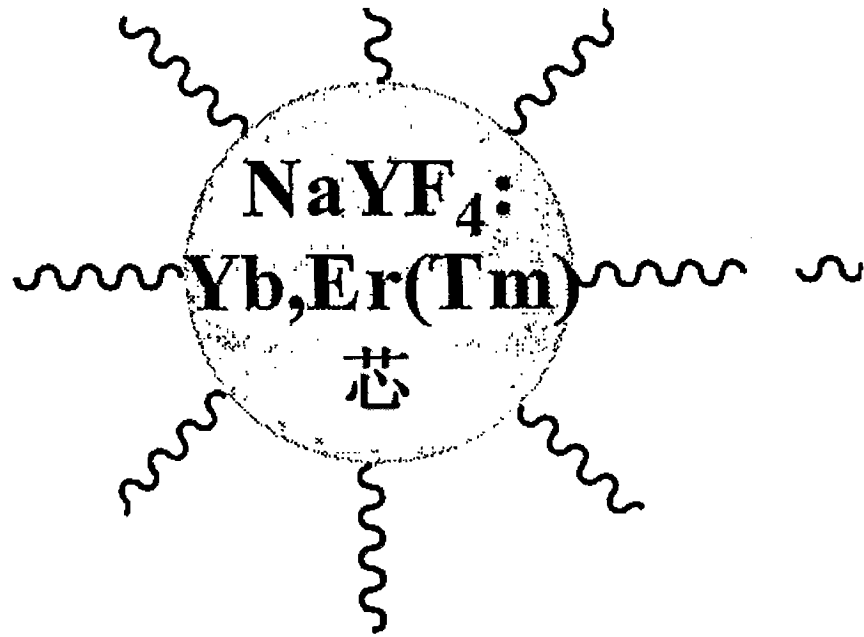


图 1

(a)



(b)

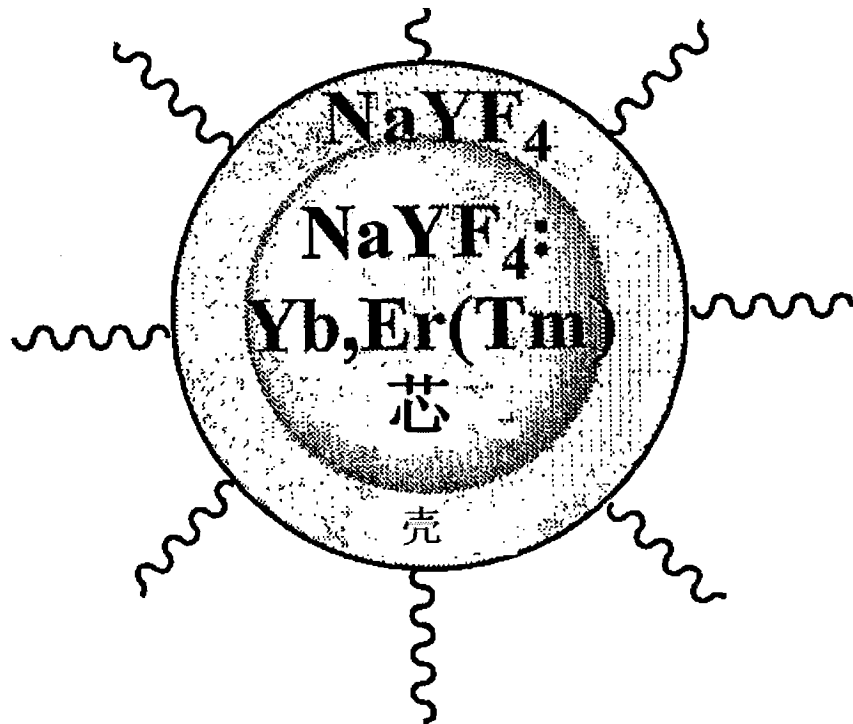
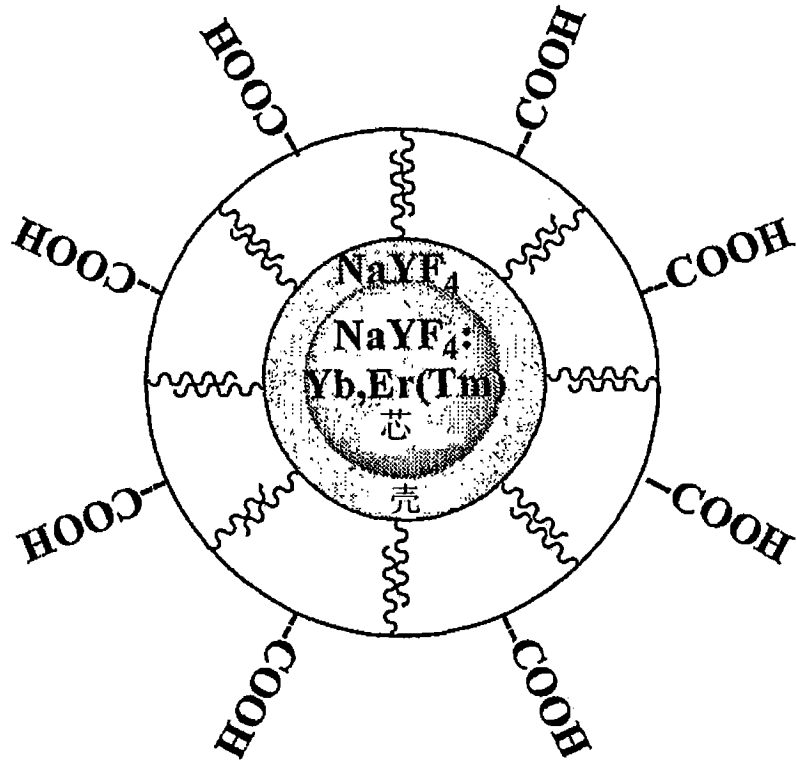


图 2

(a)



(b)

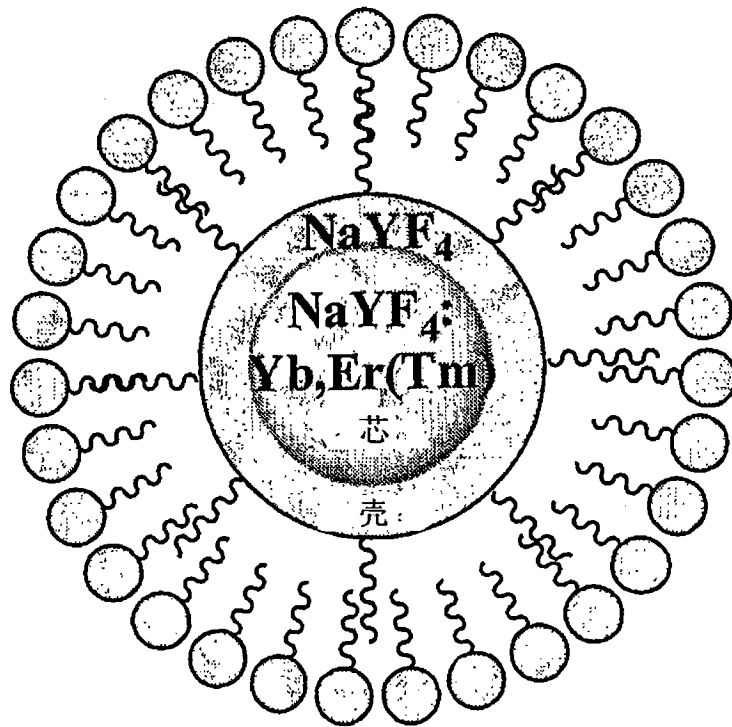


图 3

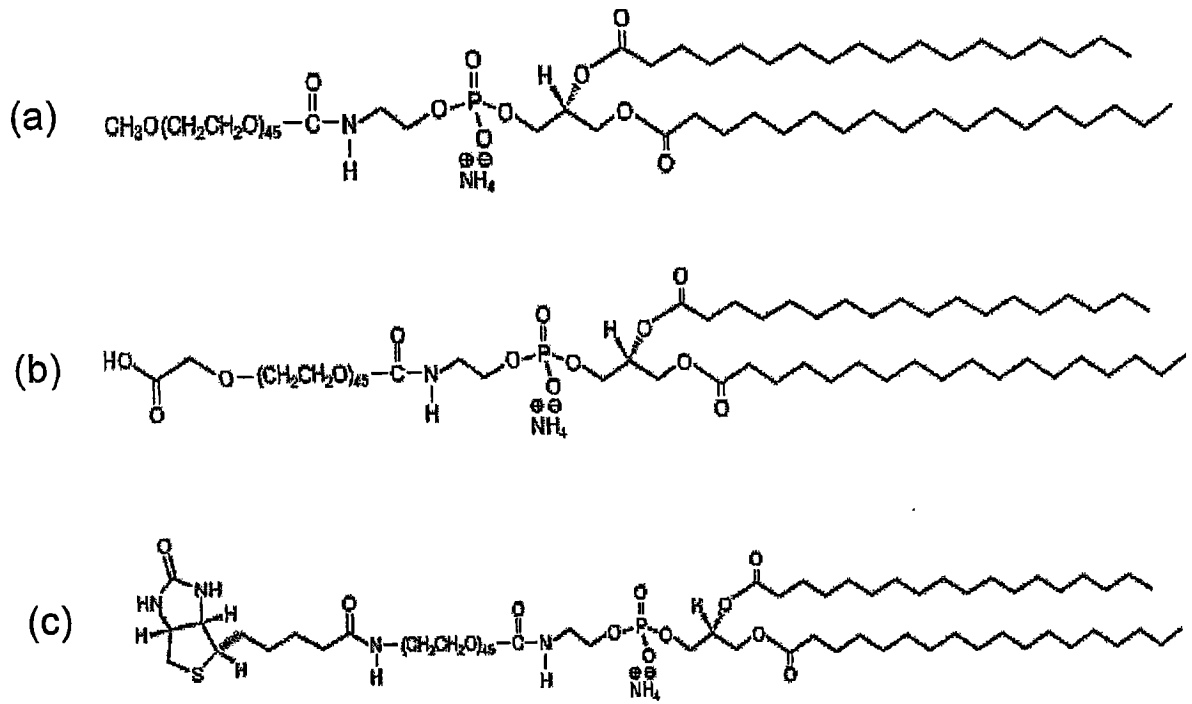


图 4

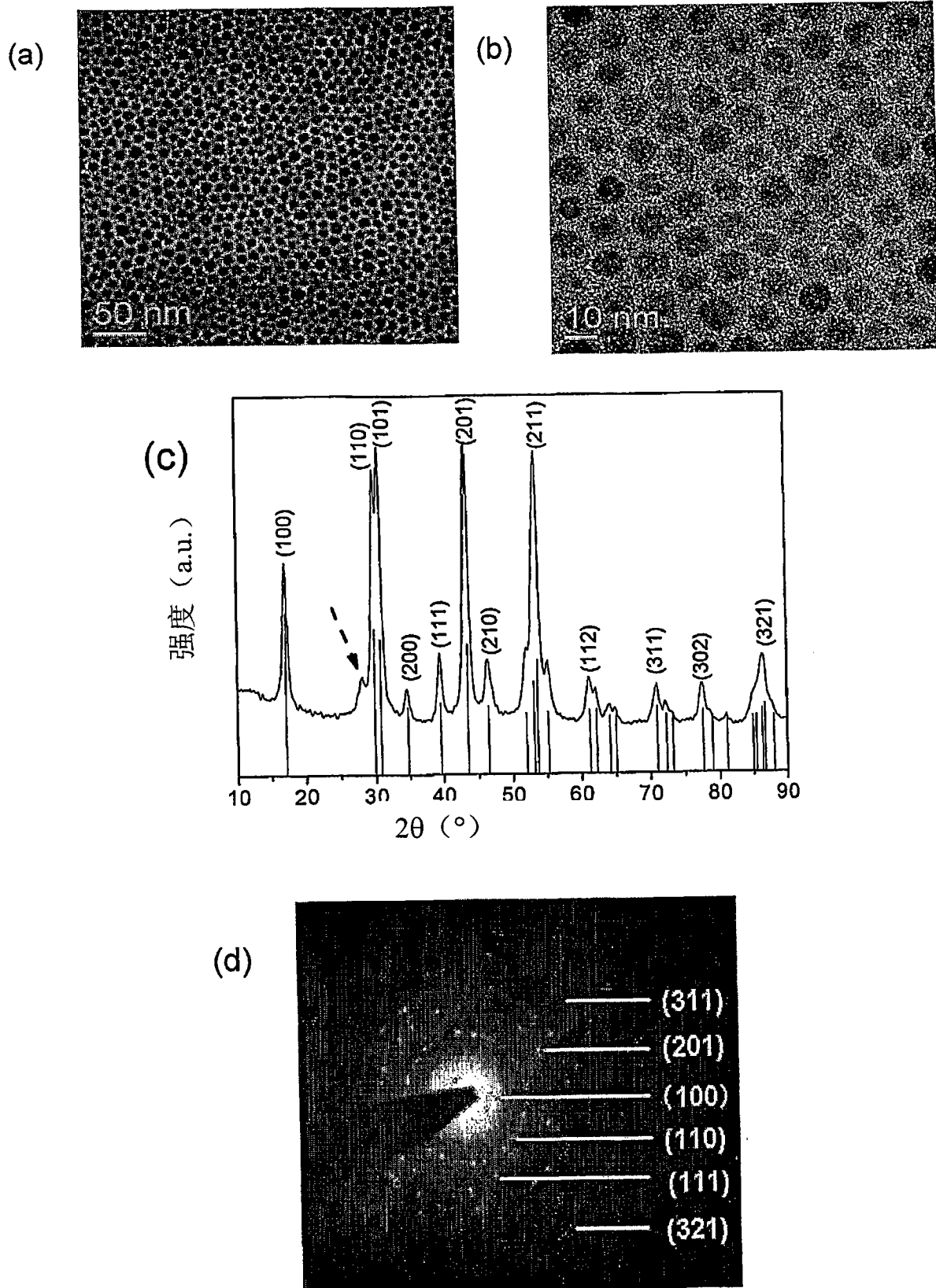
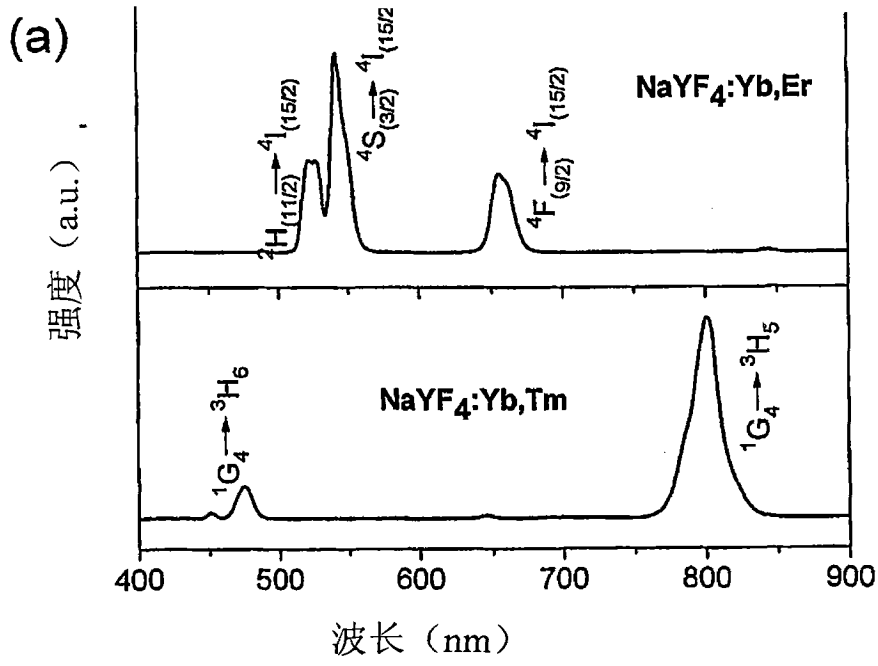
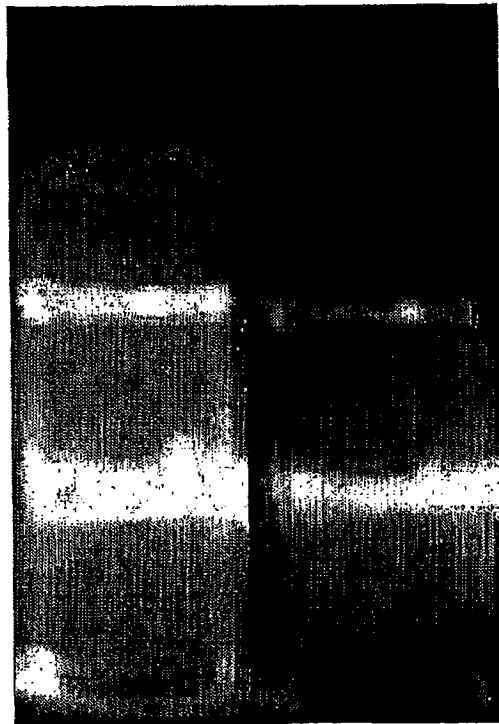


图 5



(b)



(i)

(ii)

图 6

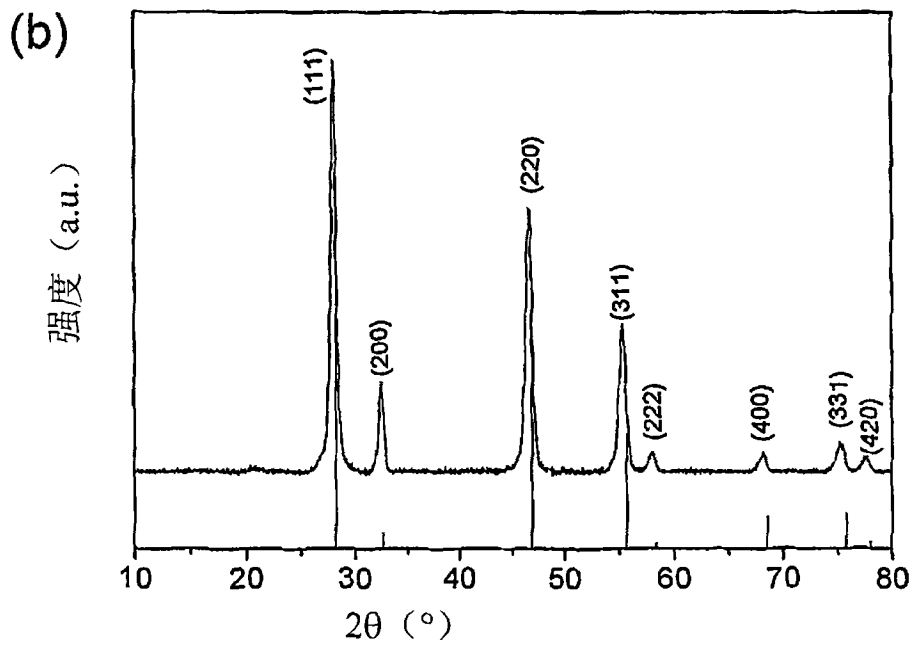
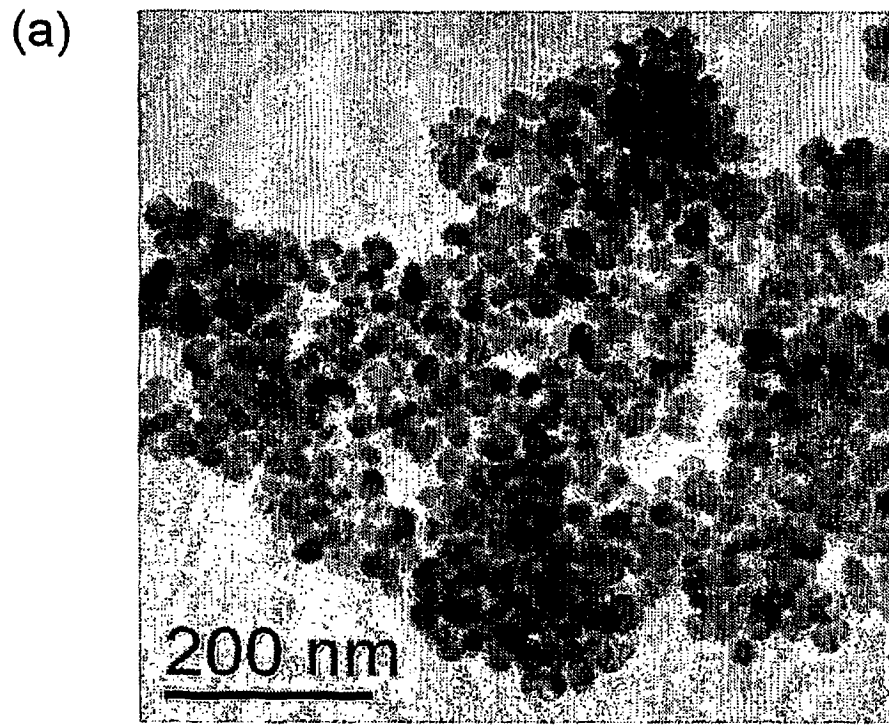


图 7

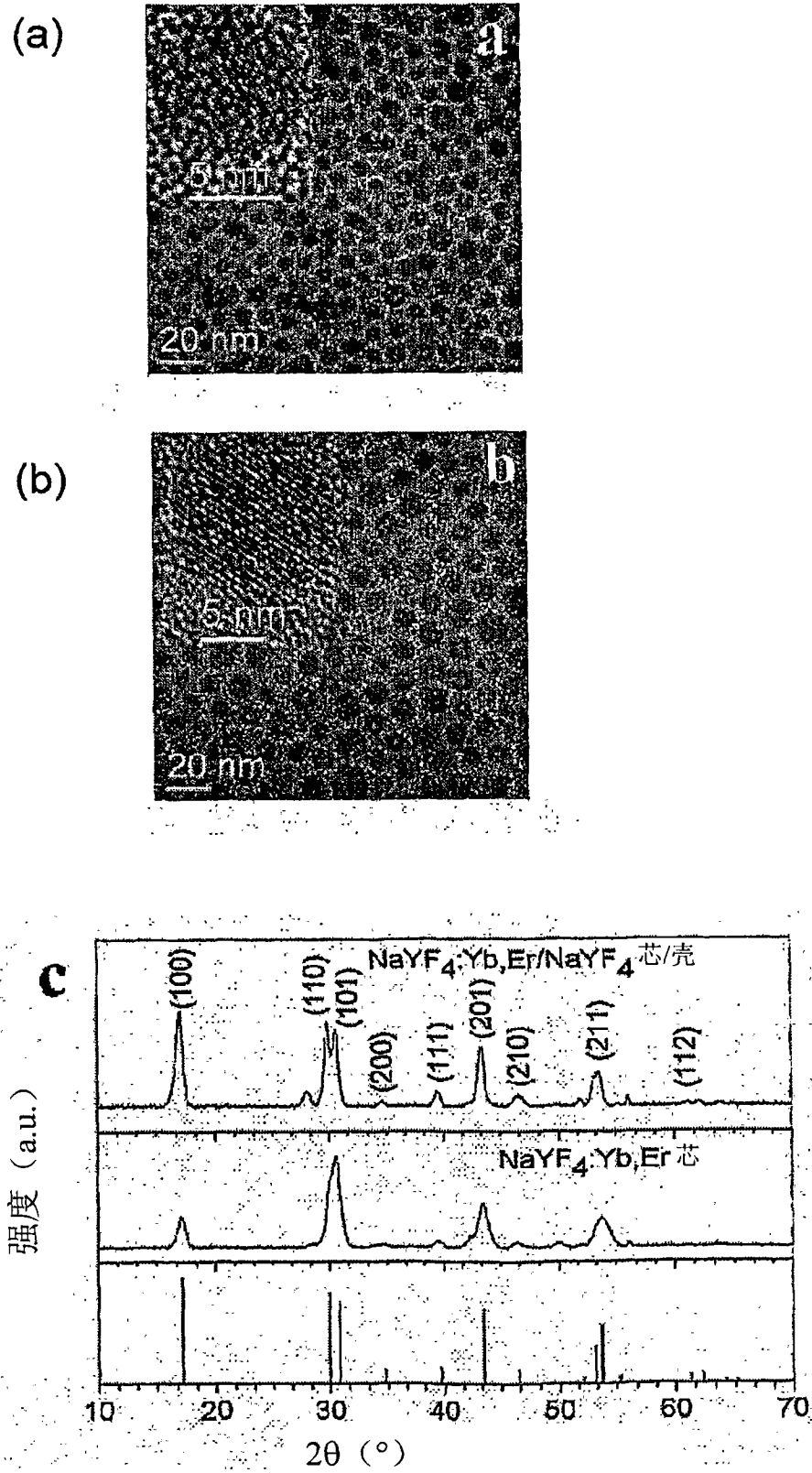


图 8

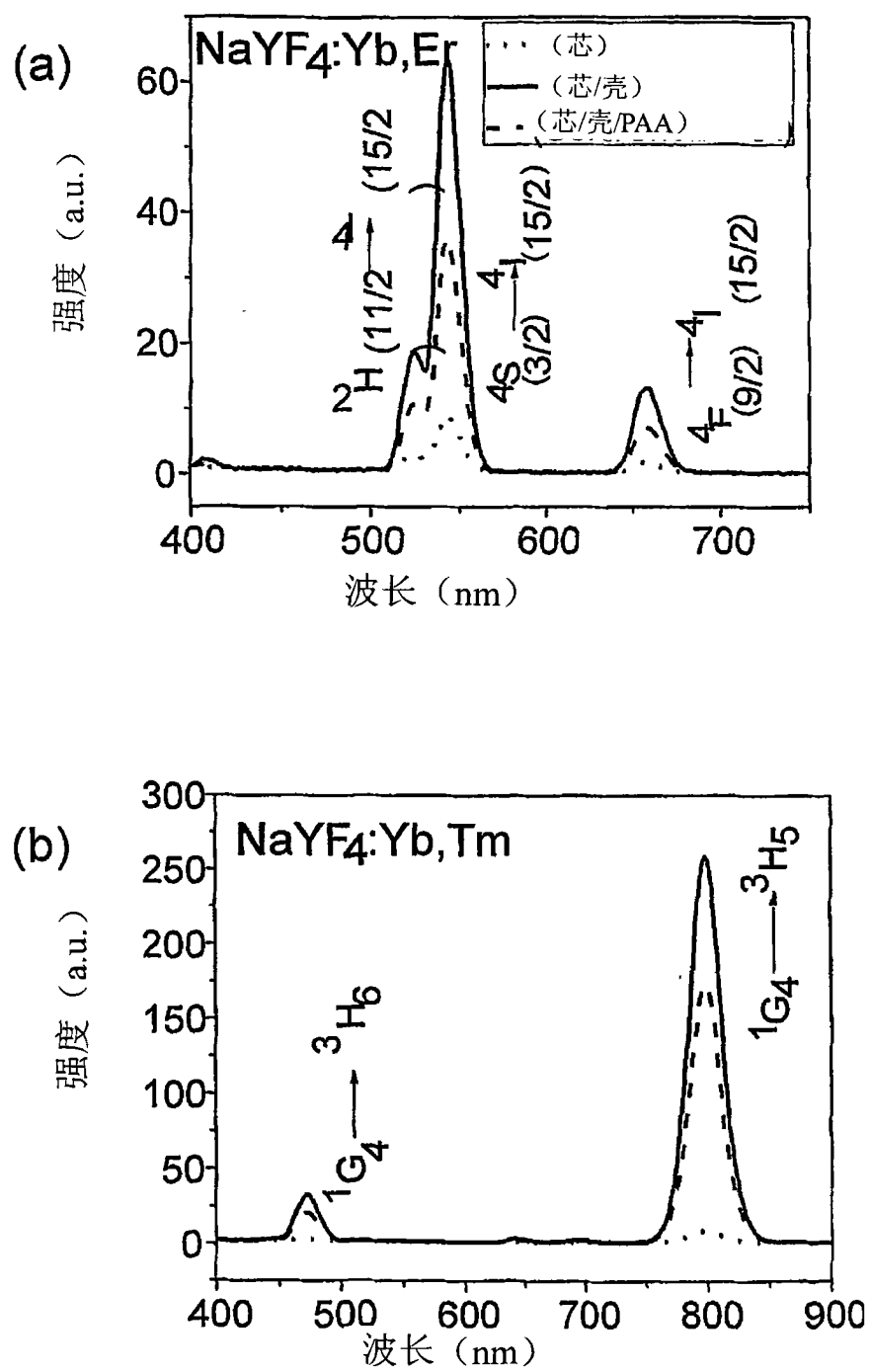
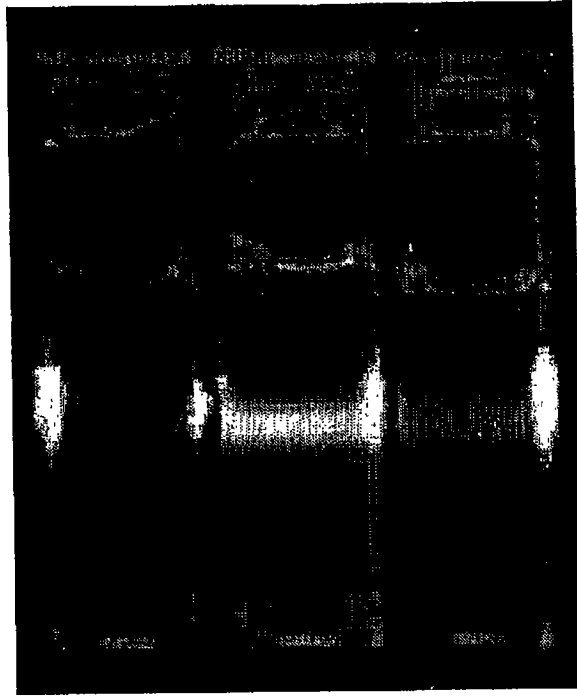


图 9

(a)



(b)

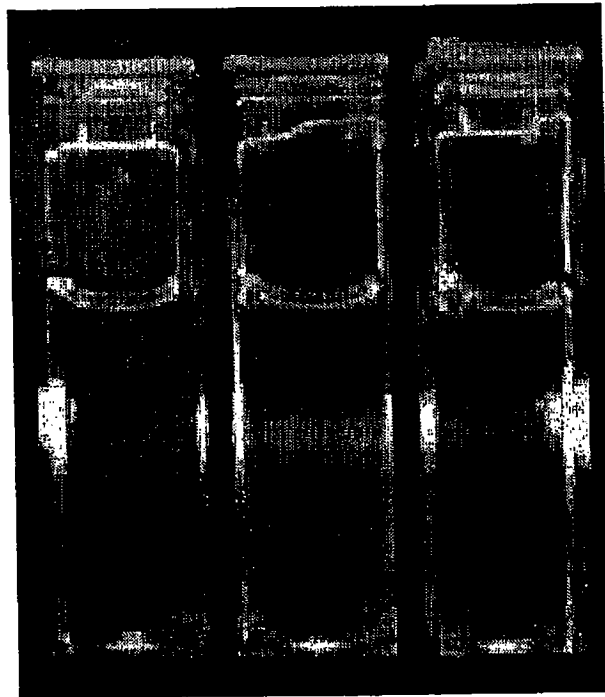


图 10

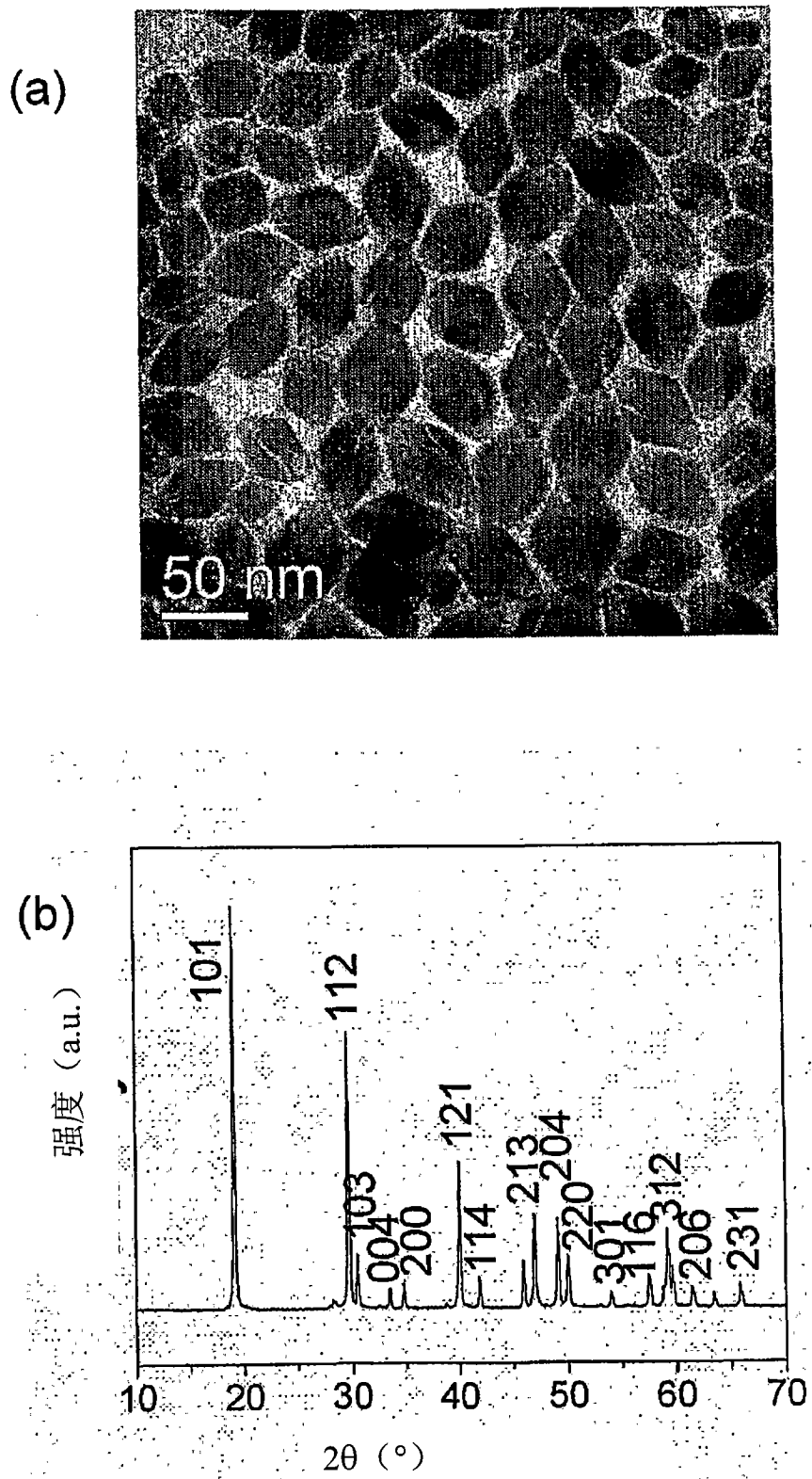


图 11

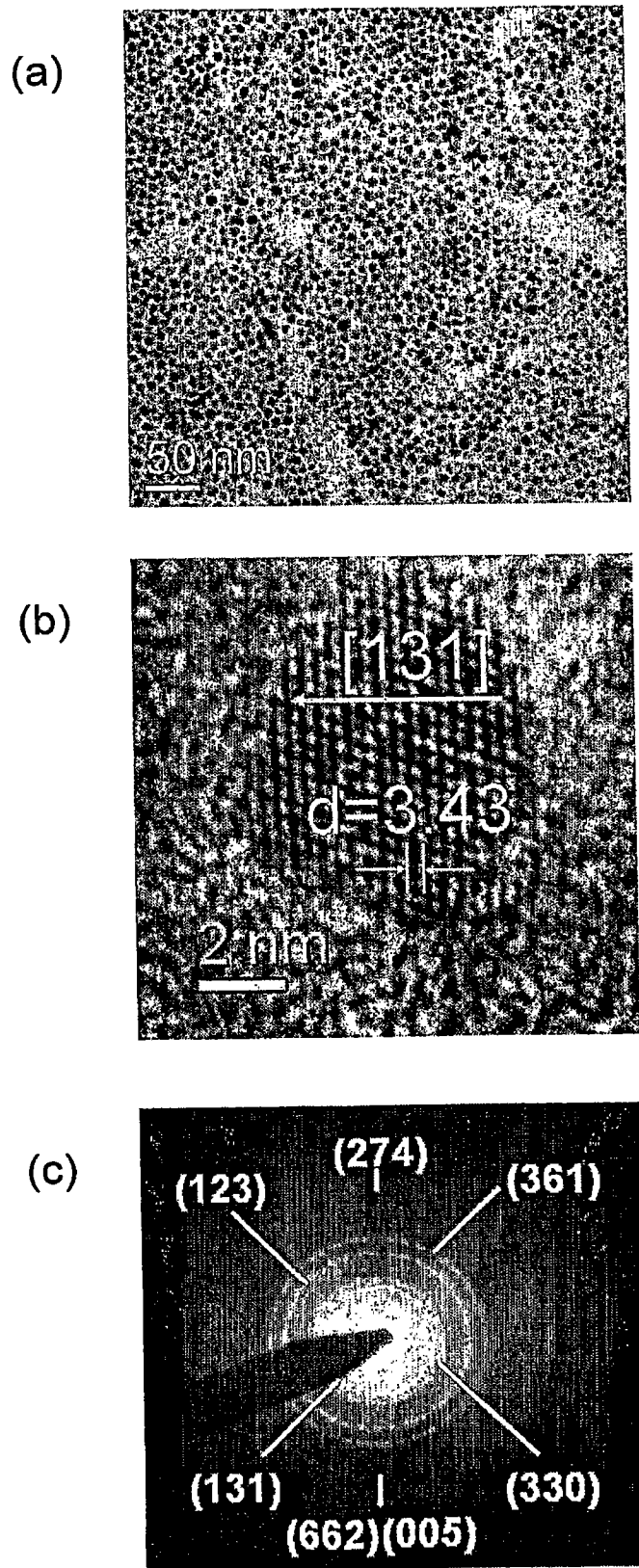


图 12

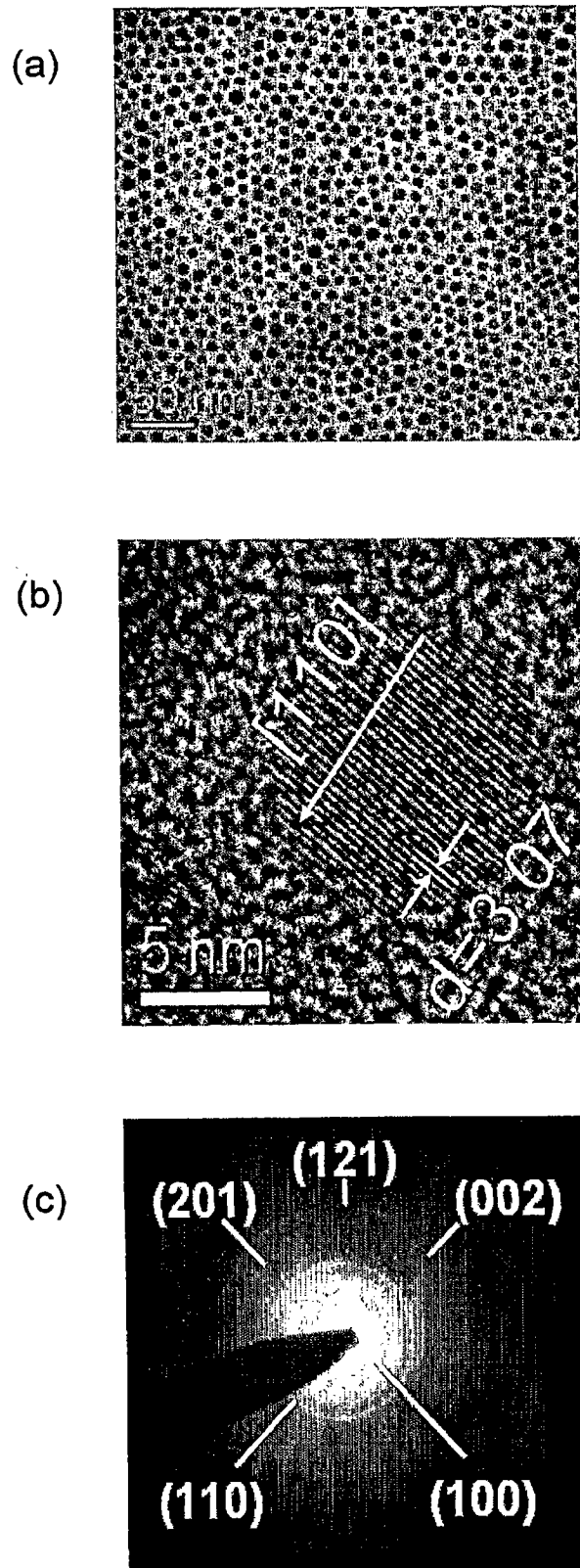


图 13

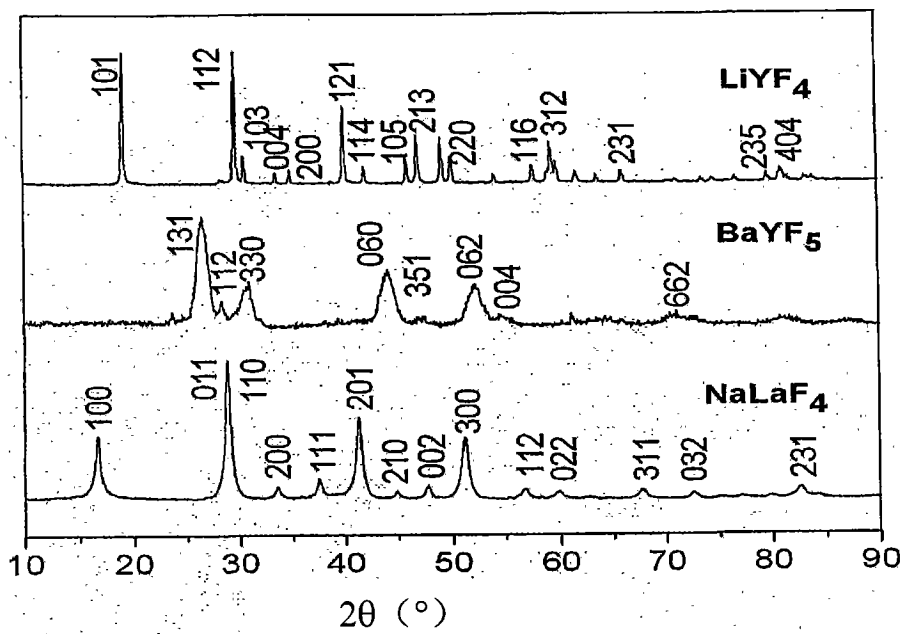


图 14

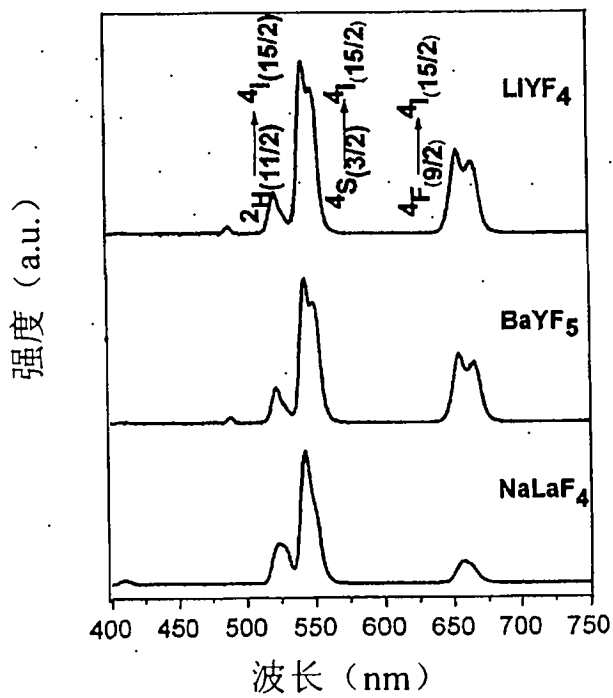


图 15

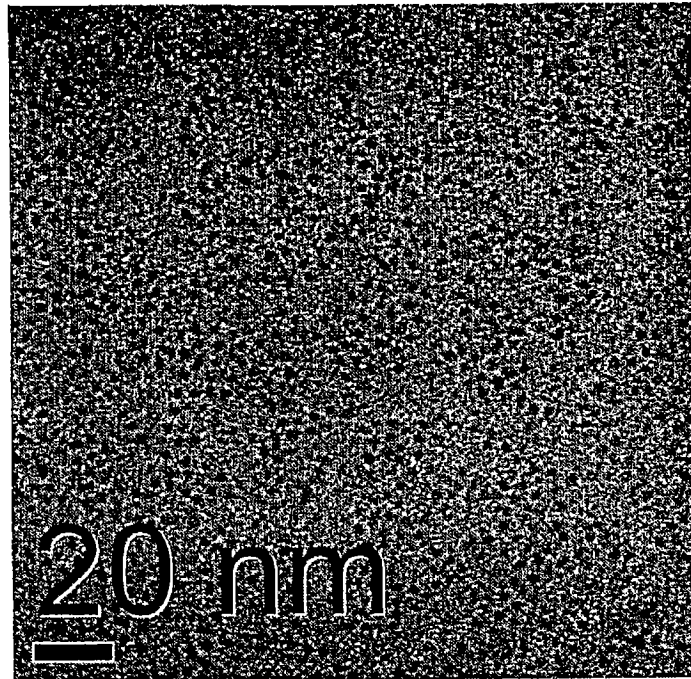


图 16

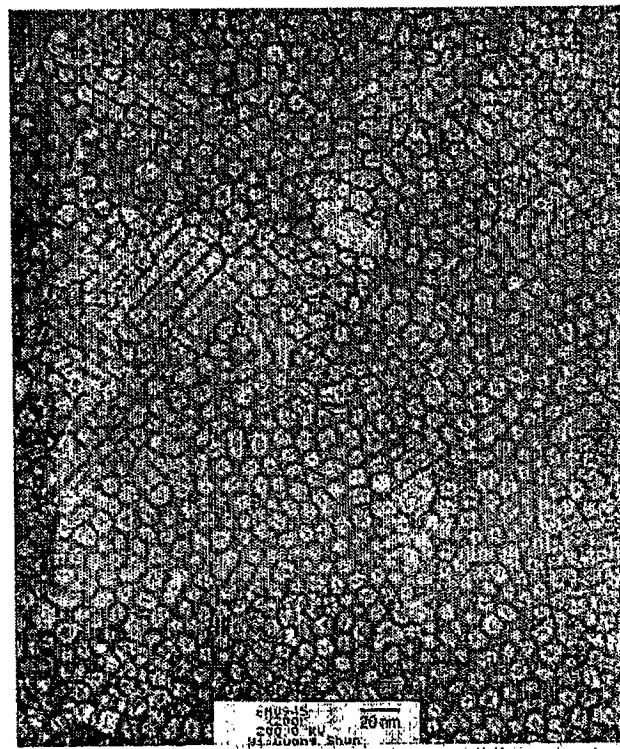
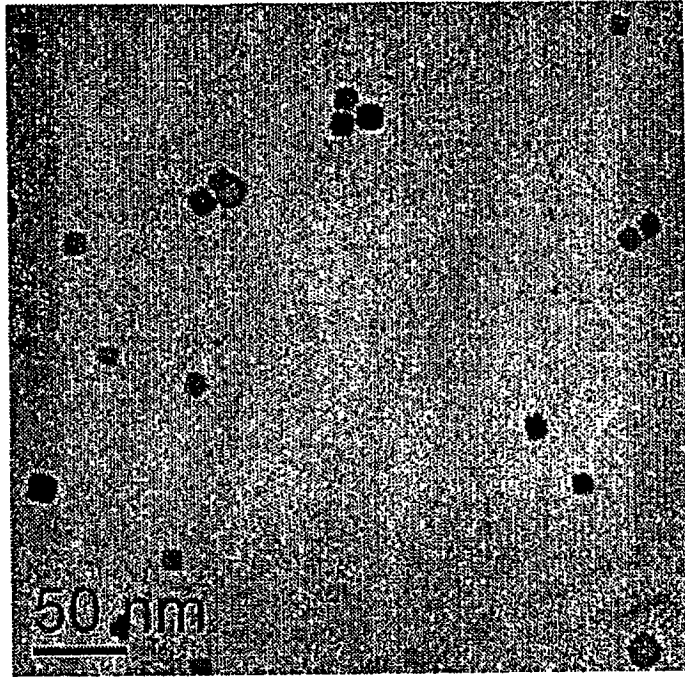


图 17

(a)



(b)

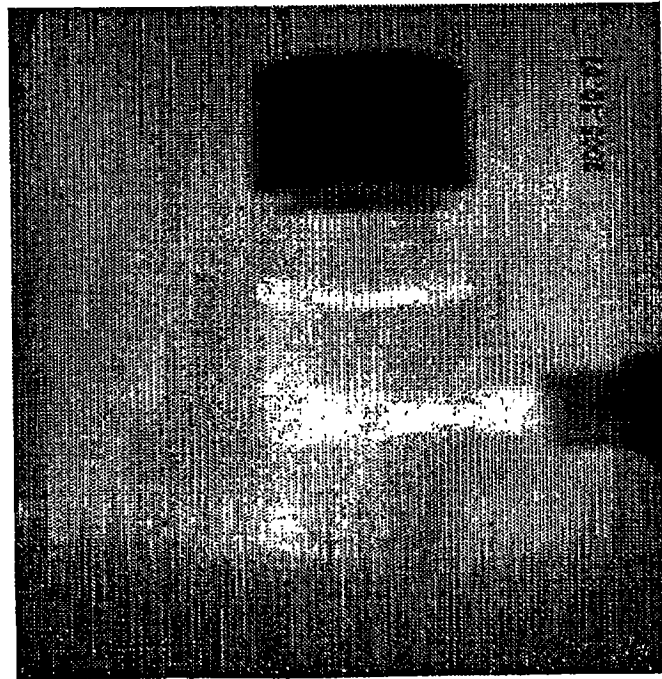


图 18

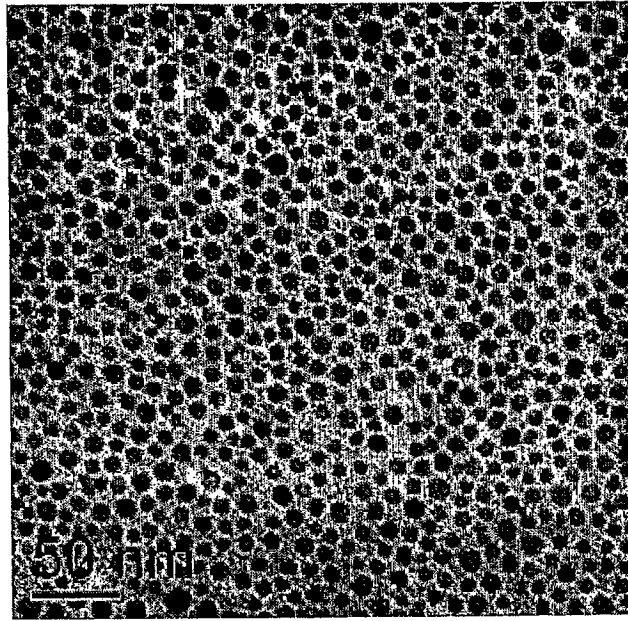


图 19

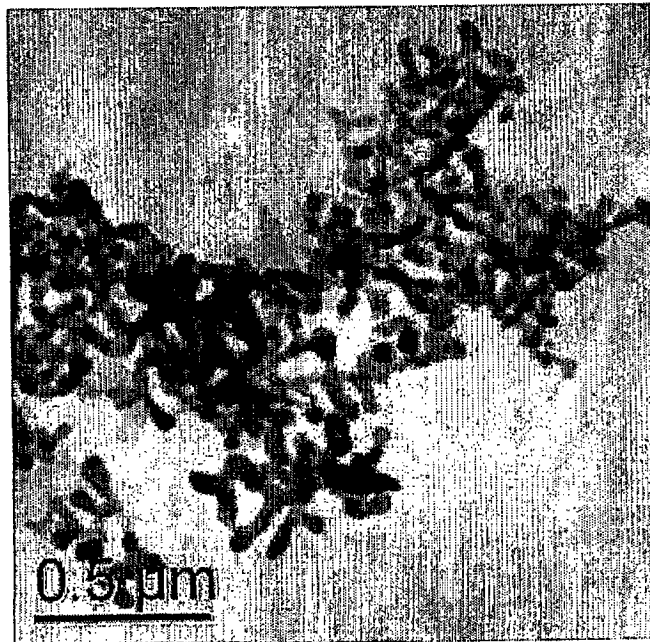


图 20

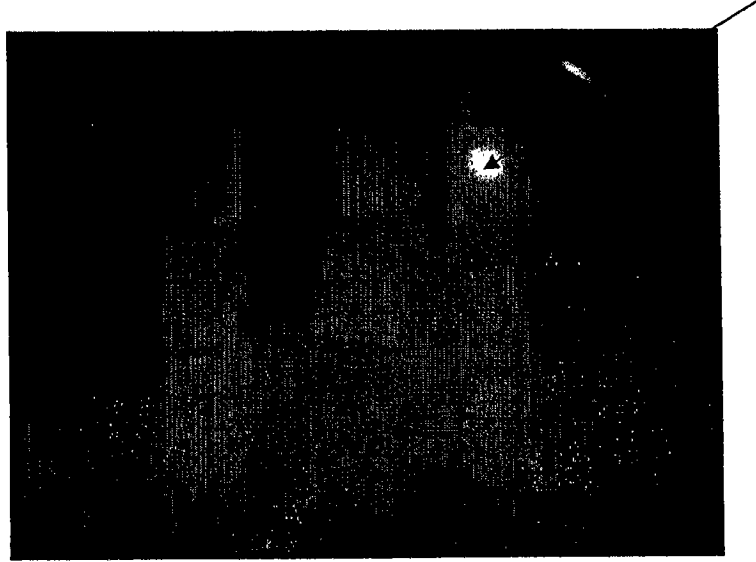


图 21

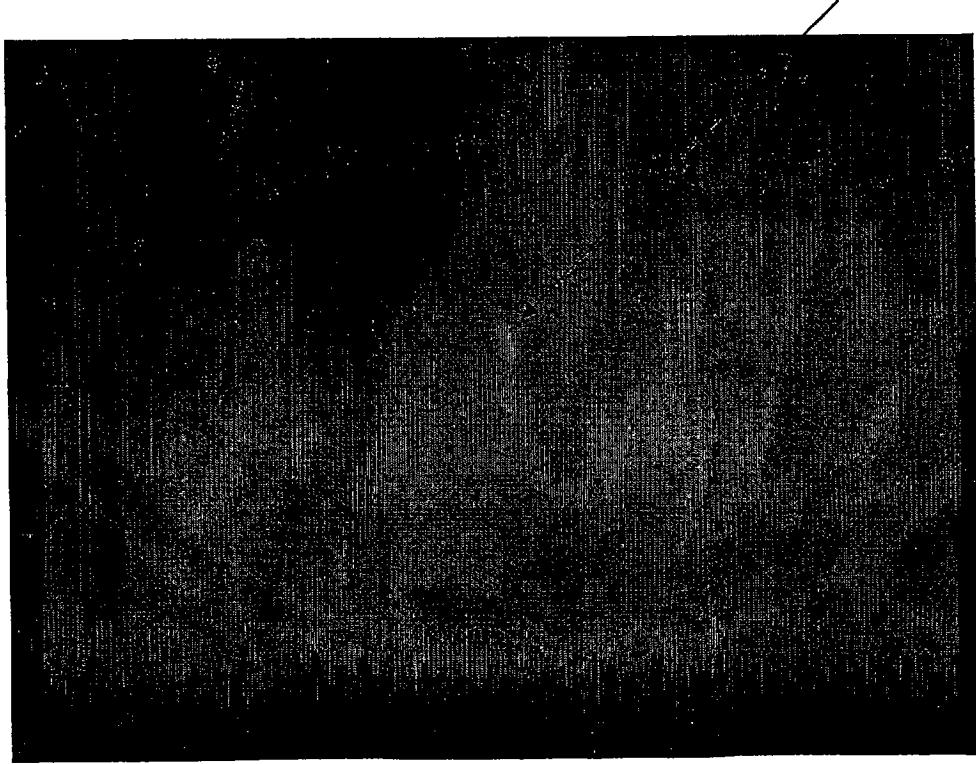


图 22

以强度为基准的尺寸

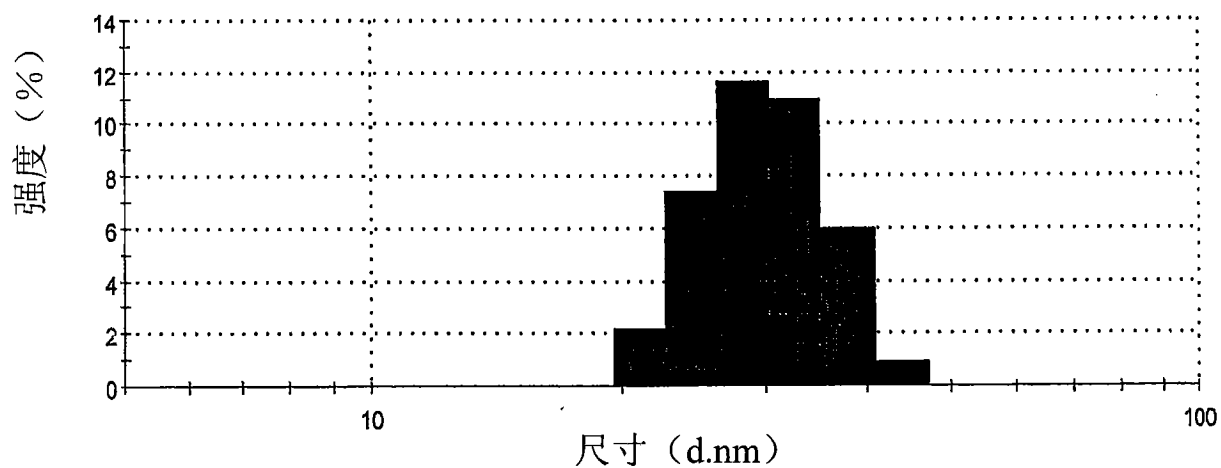


图 23

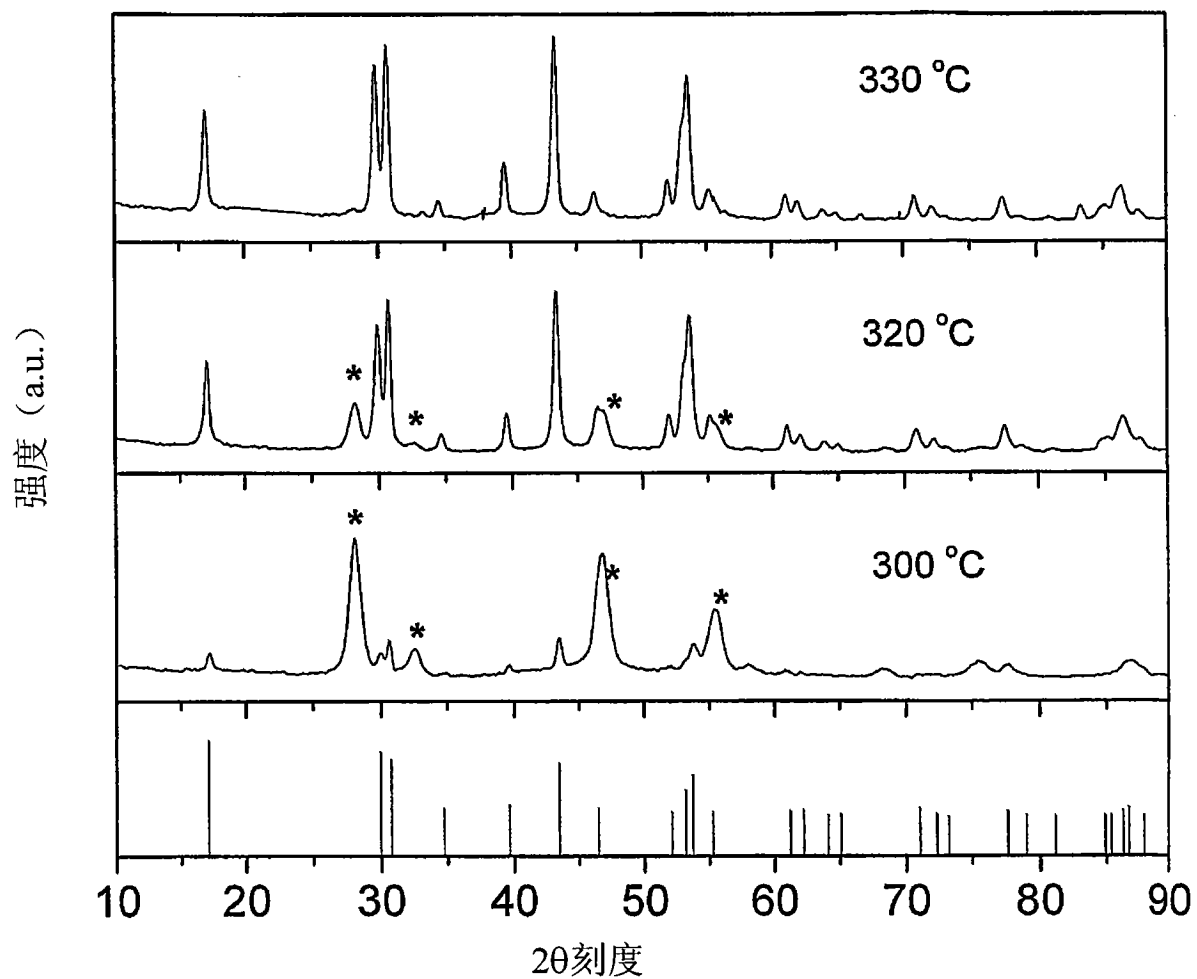
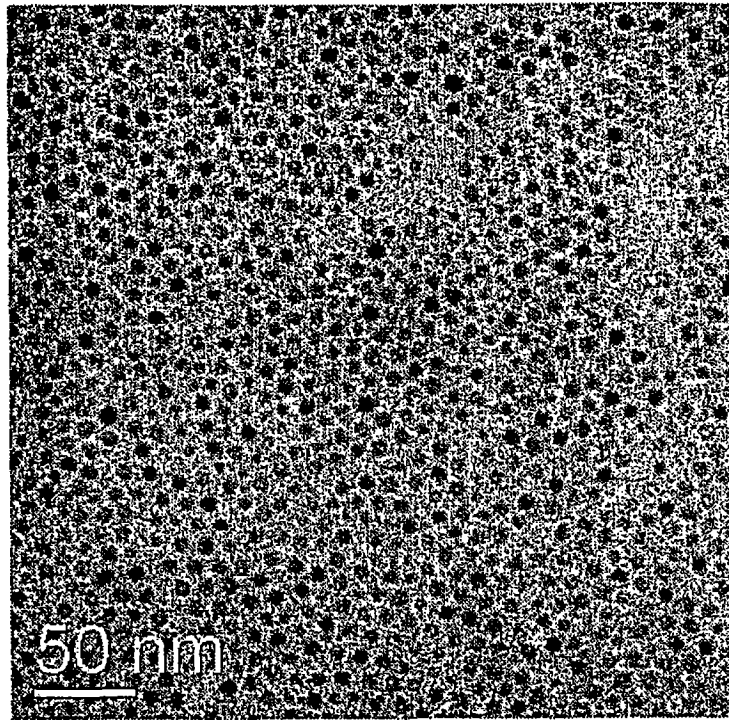


图 24

(a)



(b)

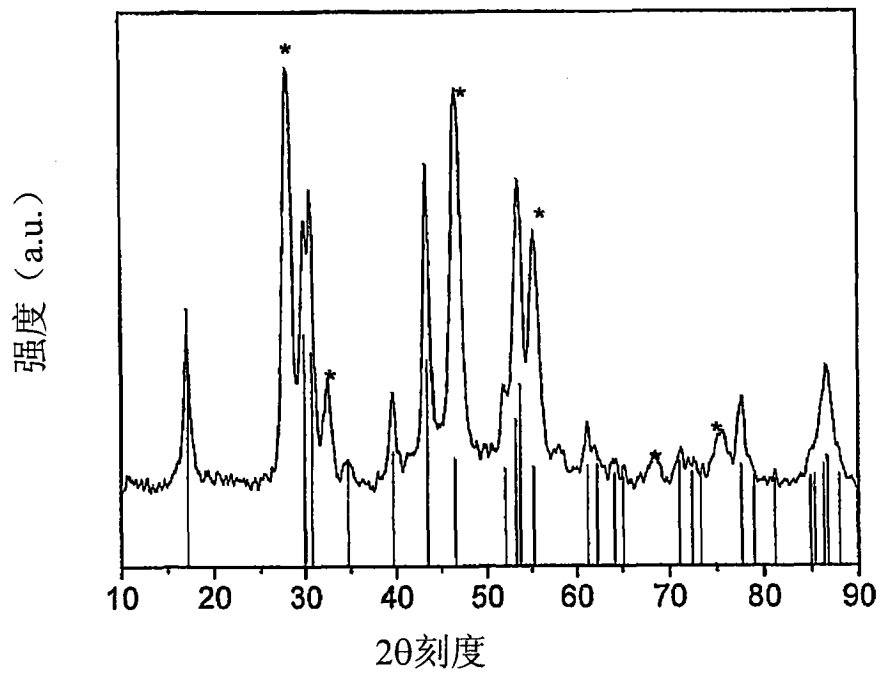


图 25