

•知识介绍•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201805030

www.dxhx.pku.edu.cn

## 碳硼烷化学发展之路

赵薇佳<sup>1</sup>, 贺嘉俊<sup>1</sup>, 芦昌盛<sup>1,2,\*</sup><sup>1</sup> 南京大学化学化工学院, 南京 210023<sup>2</sup> 南京大学国家级化学实验教学示范中心, 南京 210023

**摘要:** 碳硼烷分子具有独特的笼状结构, 能够表现出三维芳香性和稳定的物理化学性质, 这使得碳硼烷不仅能够应用于有机硼化学及金属有机化学, 而且在生物学、材料学等领域也有不错的应用前景。本文叙述了碳硼烷化学的发展历史、碳硼烷化合物的结构性质, 并简要介绍了碳硼烷近年来在生物医学、发光材料以及催化剂领域的应用, 希望对读者了解碳硼烷化学的新进展能够有所帮助。

**关键词:** 碳硼烷; 生物成像; BNCT 药物; 发光材料

**中图分类号:** G64; O613.8+1

## Development of Carborane Chemistry

ZHAO Weijia<sup>1</sup>, HE Jiajun<sup>1</sup>, LU Changsheng<sup>1,2,\*</sup><sup>1</sup> School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, P. R. China.<sup>2</sup> National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education, Nanjing University, Nanjing 210023, P. R. China.

**Abstract:** Carboranes exhibit three-dimensional aromaticity as well as stable physical and chemical properties due to their unique molecular cages, which not only enable the wide application in organoboron and organometallic chemistry, but also result in increasing potential applications in fields such as biology and materials science. This article briefly describes the development of carborane chemistry and the structural properties of carboranes, in particular reviewing recent progresses of carboranes in biomedicine, luminescent material, and catalysis. The authors hope to give a hand to readers in a quick scan of the most recent progresses in carborane chemistry.

**Key Words:** Carborane; Bioimaging; BNCT-medicine; Luminescent material

### 1 碳硼烷的发展历史

碳硼烷(Carboranes)是一类多面体的硼-碳分子簇化合物(图 1), 与经典有机硼化合物的区别主要有以下两点: 1) 碳硼烷骨架中碳原子周围存在有 3–6 个不等的硼原子; 2) 电子结构的离域共价键特征使得碳硼烷具有三维芳香性和相对稳定的化学性质。

对于硼烷化合物的探索始于 19 世纪。20 世纪 40 年代后, 化学结构拓扑理论研究有了很大的发展, 在国际上形成研究硼烷化学的热潮。Lipscomb<sup>[1]</sup>预测了碳硼烷结构存在的可能性, 并提出烷基、芳基及卤素对于端氢的取代可以进一步提高碳硼烷的稳定性。

1962 年, Onak 等<sup>[2]</sup>制得了一些经验式为  $B_mC_nH_{m+n}$  的化合物; 1963 年, Fein 等<sup>[3]</sup>首次制得了异丙烯基碳硼烷(图 2)。Heying 等<sup>[4]</sup>使用乙炔代替异丙烯基乙炔直接反应, 得到 1,2-二碳-闭式-十二顶点碳硼烷(*o*-carborane, 1,2-carborane), 即最为常见的邻位-碳硼烷。

收稿: 2018-05-17; 录用: 2018-07-13; 网络发表: 2018-07-28

\*通讯作者, Email: luchsh@nju.edu.cn

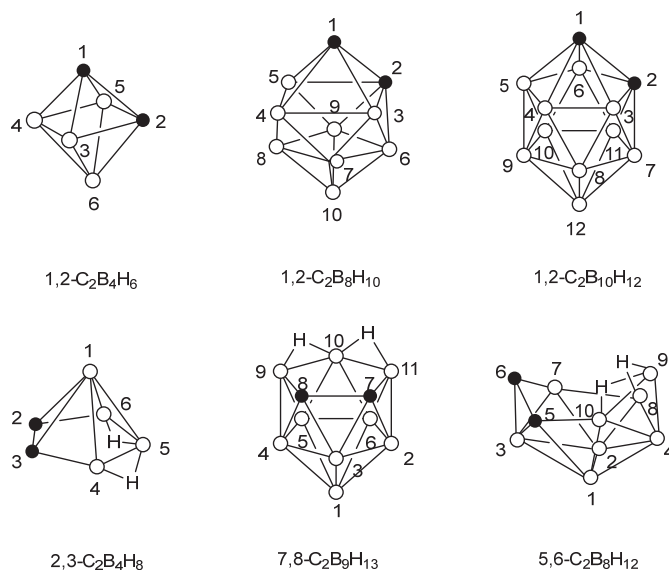


图1 几种典型碳硼烷的结构示意图及骨架原子编号



图2 异丙烯基-邻位-碳硼烷的制备

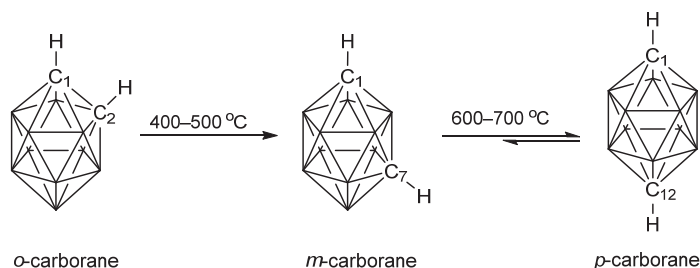
同时期,包括前苏联化学家在内的一批研究学者陆续发表相关成果,发现邻位-碳硼烷存在两种异构体,即间位-碳硼烷(*m*-carborane, 1,7-carborane)和对位-碳硼烷(*p*-carborane, 1,12-carborane)<sup>[5,6]</sup>。此后金属硼烷<sup>[7]</sup>、金属碳硼烷<sup>[8]</sup>的相继报道使得硼烷化学进入一个新的发展时期。

20 世纪 90 年代,碳硼烷及其衍生物在纳米尺度分子工程学、催化剂、放射性核燃料的金属回收等诸多领域表现出一定的应用前景。进入 21 世纪,随着基础研究的深入,含有碳硼烷的硅氧聚合物由于其化学稳定性呈现出商业价值;金属碳硼烷可作为氢化反应中的催化剂;而连接在抗体上的碳硼烷衍生物可用于硼中子俘获疗法。此外,碳硼烷独特的结构使其在拥有光、电、磁性质的新材料开发方面有潜在应用价值。

## 2 结构与性质

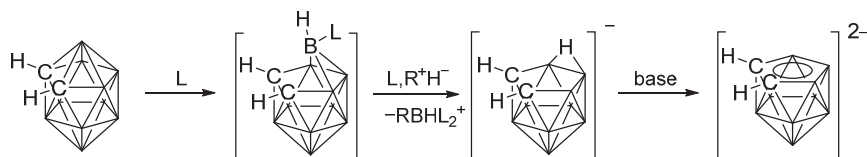
与硼烷相似,碳硼烷有四种构型:闭式碳硼烷(*closo*-carborane),巢式碳硼烷(*nido*-carborane),蛛网式碳硼烷(*arachno*-carborane)和敞网式碳硼烷(*hypho*-carborane)。巢式、蛛网式及敞网式三种构型的碳硼烷,分别是闭式构型碳硼烷框架中移除一、二、三个顶点所得。在这几类构型中,闭式碳硼烷的数量最多,性质也最稳定。下面,以最为常见的二十面体 C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> 为例,介绍碳硼烷的具体结构及性质。

二十面体构型的碳硼烷中,每个碳原子至少与 4–5 个硼原子相邻;根据碳原子在骨架中占据位置的不同存在三种异构体,分别为邻(*ortho*)、间(*meta*)、对(*para*)-碳硼烷。前两种分子具有 C<sub>2v</sub> 对称性,后者则具有 D<sub>5d</sub> 对称性。邻位-碳硼烷在 400–500 °C 的惰性气体氛围中可发生重排反应,生成间位-碳硼烷;继续升高温度至 600–700 °C 可得到对位-碳硼烷(图 3)。

图3  $C_2B_{10}H_{12}$  的三种异构体及重排反应

中性闭式碳硼烷  $C_2B_{10}H_{12}$  分子中价电子总数为 50；其中 C—H、B—H 键共用去的  $\sigma$  电子总数为 24，骨架电子总数为 26，占据 13 个成键轨道，符合“ $4n+2$ ”休克尔规则。反应性质研究也表明其具有三维芳香性(three-dimensional aromaticity) [9]。

碳硼烷具有良好的热稳定性和化学稳定性。但是，在醇、胺类、氟化物等强路易斯碱作用下，碳硼烷会发生硼笼瓦解，移除一个硼顶，生成水溶性较好的巢式碳硼烷一价阴离子[nido-7,8- $C_2B_9H_{12}$ ]<sup>-</sup> (图 4)；它与强碱进一步作用生成二价阴离子(与环戊二烯基阴离子  $C_5H_5^-$  性质类似)，可用于合成金属碳硼烷和 B(3)-位取代的碳硼烷。

图4  $C_2B_{10}H_{12}$  的开笼掉顶反应示意图

碳硼烷分子的稳定性使得碳、硼原子上发生取代时，笼状结构不被破坏；而分子笼上电负性相对较大的碳原子，使得碳硼烷又具有特殊的化学反应性。一方面，碳硼烷笼体的强吸电子性使得 C—H 键上的 H 呈弱酸性，与烷基锂试剂反应可以制得一系列官能团化的碳硼烷衍生物；另一方面，处在碳原子邻近的硼原子略带正电性，可以发生亲核取代反应；同时，与硼原子直接相连的氢原子容易进攻亲电试剂发生亲电取代反应 [10,11]。

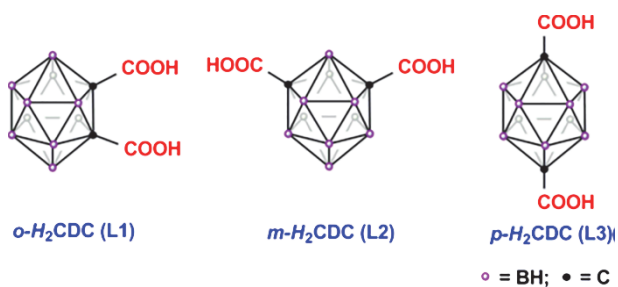
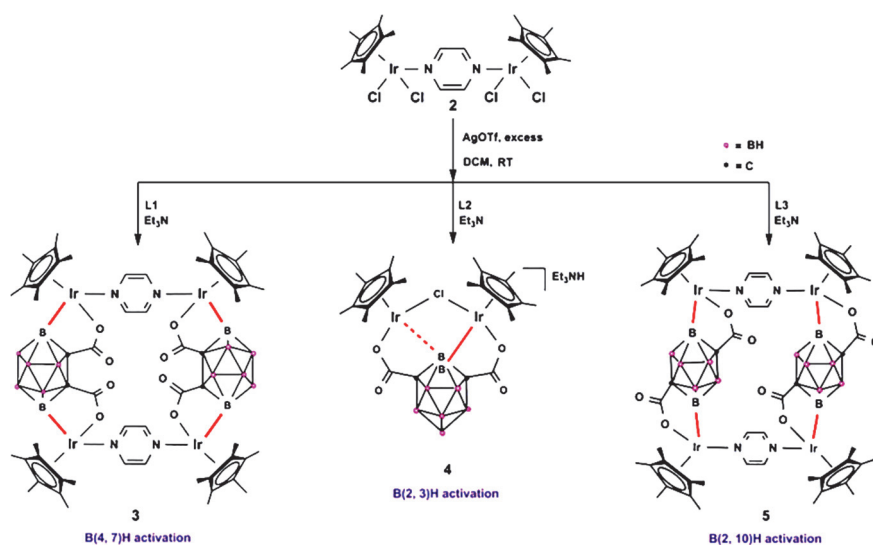
### 3 研究进展及应用

#### 3.1 碳硼烷超分子化合物

碳硼烷具有一定的热稳定性及化学稳定性，特殊的电子结构使其具有光学透明特性且能够抵抗通常的氧化还原剂，可应用于构建 MOF(Metal Organic Framework；金属有机框架)材料及一些简单的超分子化合物。Stang 等 [12] 首次使用重金属与基于碳硼烷的配体自组装以构建金属大环。此后，复旦大学金国新课题组 [13] 于 2014 年合成了四核半夹心式铈/铈大环化合物，这些化合物通过羧基氧原子与金属原子键合，碳硼烷羧酸酯作为连接体形成重金属大环，从而显示出更好的溶解性与更高的结晶度。同年，该课题组通过碳硼烷上特定的 B—H 键活化实现了以传统方式无法实现的碳硼烷基金属大环化合物的构建 [14]，在使用邻、间、对三种碳硼烷二羧酸(图 5)作为构建模块活化 B—H 键，由铈配合物双阳离子片段诱导，在银盐存在的条件下反应，实现双核及四核金属大环的自组装过程(图 6)；此外，在使用邻位-碳硼烷单羧酸盐与相同金属前体反应时生成了 C—H 活化络合物，这表明该碳硼笼中的 B—H 键比 C—H 键更稳定。

#### 3.2 碳硼烷金属有机化学

过渡金属在合成化学中应用广泛，过渡金属介导或催化碳硼烷功能化的方法近年来得到了发展。

图5 三种碳硼烷二羧酸<sup>[14]</sup>图6 含碳硼烷金属杂环化合物的合成路线<sup>[14]</sup>

由于空间原因，金属碳硼烷配合物中的金属-笼碳  $\sigma$  键(笼碳为六配位)通常对亲电试剂显示出惰性<sup>[15,16]</sup>。为了克服这个难题，香港中文大学谢作伟课题组构建了一系列碳硼烷衍生物，其中金属-碳硼烷的构建减小了金属-笼碳键周围的空间位阻，并且能够产生环应变，从而增加金属-笼碳键的反应性。计算结果表明，金属-碳硼烷中的金属-笼碳键和金属-苯炔碳键类似，是一种包含  $\sigma$  键与  $\pi$  键的共振键合作用(图 7)。他们合成了镍、钴-碳硼烷，其中钴-碳硼烷能够与亲核试剂发生反应<sup>[17]</sup>，镍-碳硼烷能够与炔烃发生[2 + 2 + 2]环加成反应<sup>[18]</sup>，还可与烯烃发生偶联反应<sup>[19]</sup>。

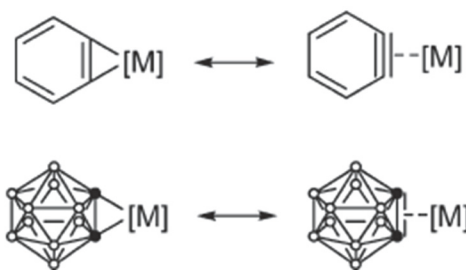


图7 金属与碳硼烷之间的键合作用示意图

南京大学燕红课题组<sup>[20]</sup>在 2012 年通过含碳硼烷钴半夹心式化合物  $\text{CpCo}(\text{S}_2\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10})$ 与炔烃、Brønsted 酸的三元反应，在室温下实现了 B-H 及 C-H 键的同时活化及 B-C 偶联，获得了新型的

碳硼烷功能化基团 Cp 配体, NMR 及质谱结果表明 B—H 活化优先于 C—H 键活化发生。2016 年, 燕红课题组与 Dieter Cremer 教授合作, 报道了一类全新的氢键<sup>[21]</sup>。在较低的温度下, 研究人员观察到气相中乙硼烷-苯复合物和碳硼烷-苯复合物都存在 B—H $\cdots\pi$  氢键, 使用铱二巯基碳硼烷络合物与三芳基膦反应, 产物的 X 射线衍射结果表明, 产物中碳硼烷的 B—H 键与膦的芳基之间的相互作用, 即为非经典的 B—H $\cdots\pi$  氢键(图 8)。

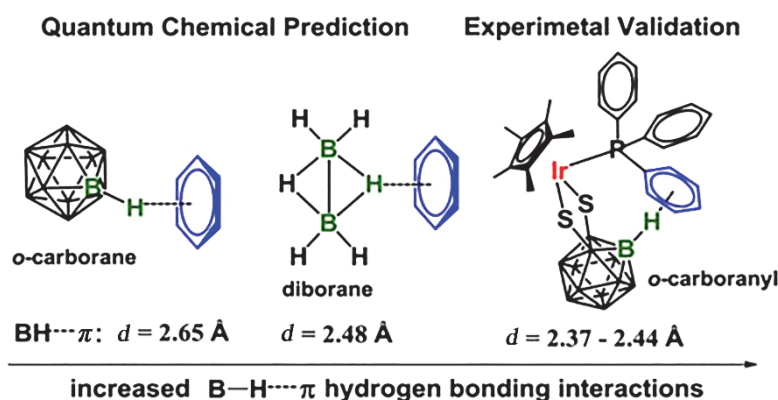


图 8 B—H $\cdots\pi$  氢键的量子化学理论预测与实验证据<sup>[21]</sup>

### 3.3 具有生物活性的抗病毒药及抗菌药

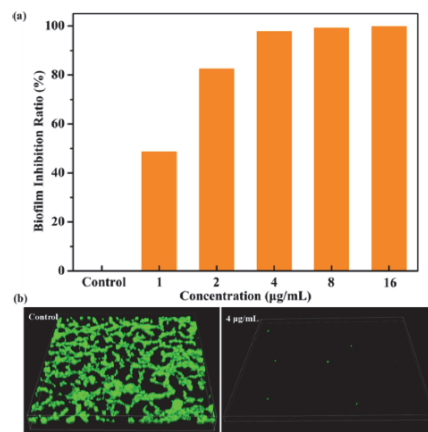
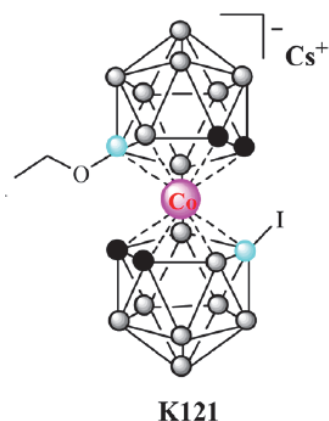
HIV 蛋白酶是 HIV 病毒复制和传染所必须的, 因此蛋白酶抑制剂的发展在艾滋病毒控制中具有重要意义, 目前的伪肽类蛋白酶抑制剂的生物活性和稳定性有限, 临床应用受到高生产成本、副作用以及耐药菌株发展的影响。Cigler 等<sup>[22]</sup>于 2005 年报道了一种用金属钴碳硼烷及其衍生物作为非肽类抑制剂, 这种金属碳硼烷能够与 HIV 蛋白酶结合位点的疏水部位产生相互作用, 从而选择性和特异地抑制 HIV 蛋白酶活性; 碳硼烷骨架上碳端取代基团引入还可以增加额外的非共价相互作用, 使得对 HIV 蛋白酶的选择性抑制效果得到增强。同时, 组织培养显示这种金属碳硼烷具有低毒性和一定的化学生物稳定性, 并且对胰蛋白酶、淀粉酶等其他生物酶具有惰性, 不易被生物消解而失效。

2017 年, Wang 等<sup>[23]</sup>报道了钴的碳硼烷烷氧基衍生物配合物 **K121**(图 9); 当其作用于耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)时, 表现出强力抗菌效果(图 10)。**K121** 通过增加活性氧的产生破坏 MRSA 的生物膜, 从而起到灭菌的效果。相比于抗 MRSA 的“金标准”万古霉素, **K121** 有效地避免了耐药性的形成。将 MRSA 细菌多次置于亚致死剂量(最小抑菌浓度的 1/3)的 **K121** 中, 采用常规抗生素万古霉素作为对照; 实验表明培养到第 10 代时, 万古霉素多次处理的菌株出现了低敏感菌株, 呈现显著的耐药性; 而 **K121** 在 20 代的培养测试中, 其最小抑菌浓度没有发生任何改变。**K121** 相比于传统的抗生素, 较好地避免了耐药性的产生。

### 3.4 BNCT 前体药物

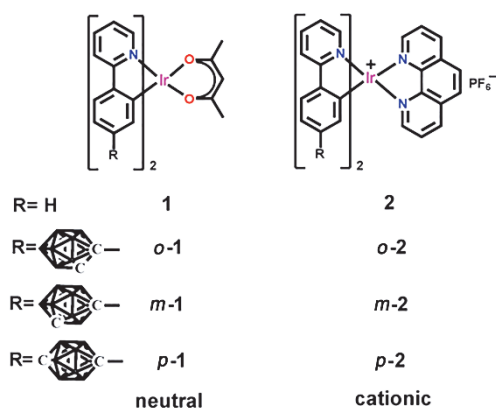
1936 年, Locher 等<sup>[24]</sup>首次提出了硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)用于癌症治疗的设想。 $^{10}\text{B}$  在热中子的作用下裂变生成  $\alpha$  粒子与  $^7\text{Li}$  离子; 反应过程中, 两种反应产物在生物组织内的穿越距离略小于细胞的直径, 因此可以将反应释放的能量锁定在目标细胞邻近范围内, 是一种高选择性的射线疗法。将含硼化合物靶向运输至肿瘤组织, 并使含硼化合物在肿瘤组织中具有一定的累积量, 是 BNCT 治疗方案的前提。

碳硼烷具有质量比很高的硼含量、亲脂性和良好的药物动力学特性, 使其成为了 BNCT 前体药物研究中十分具有潜力的药效基团<sup>[25]</sup>, 已被广泛地应用于 BNCT 药物研究; 研究者们将碳硼烷与氨基酸<sup>[26,27]</sup>或糖类<sup>[28,29]</sup>结合, 通过正常的细胞运输使碳硼烷进入细胞, 并在细胞中富集。



### 3.5 发光材料

碳硼烷的刚性结构及其碳端的强吸电子性质,使它们在光学材料方面受到关注。2012 年,韩国 Lee 课题组<sup>[30]</sup>在铈(III)配合物发光材料中首次引入了邻位-碳硼烷,分别在碳硼烷与铈(III)配合物的偶联位点和碳硼烷碳端取代基两方面实现了对铈(III)配合物发光性质的调控。2013 年,南京大学燕红课题组<sup>[31]</sup>报道了邻位-、间位-和对位-碳硼烷对中性阳离子型的铈(III)配合物(图 11)发光行为的调控。



在中性铈(III)配合物中, 邻位-碳硼烷表现出对发光的淬灭现象(图 12 左), 而间位-和对位-碳硼烷反而显著地增强了化合物的荧光发射; 阳离子型铈(III)配合物中, 三种碳硼烷的引入都明显增加了化合物发射荧光的量子产率, 并且能调控铈(III)配合物的发射荧光波长(图 12 右)。

2017 年, 南京大学燕红课题组<sup>[32]</sup>报道了单分子邻位-碳硼烷化合物在固态下的白光发射现象; 通过调控分子结构和聚集态行为, 有效地提升了白光的发射效率。在化合物中, 碳硼烷通过苯基与发光团 R 相连接(图 13), 利用发光团 R 的局部激发态(locally excited, LE)和发光团 R 与碳硼烷之间的电荷转移(charge transfer, CT), 实现了单分子在可见光范围内的多重发射, 从而发出白光(图 14)。

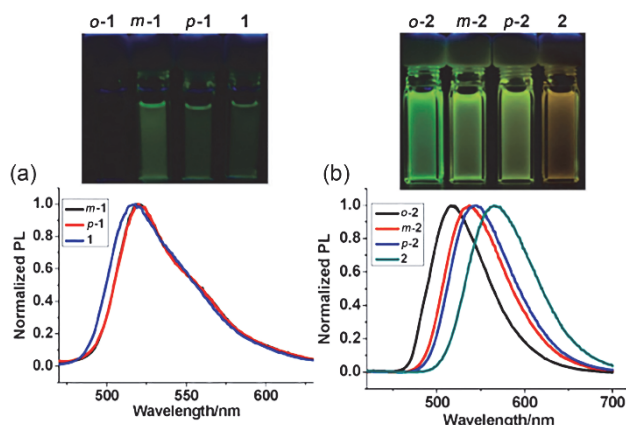


图 12 (a) 中性含碳硼烷铱配合物的荧光发射光谱; (b) 阳离子型含碳硼烷铱配合物的荧光发射光谱<sup>[31]</sup>

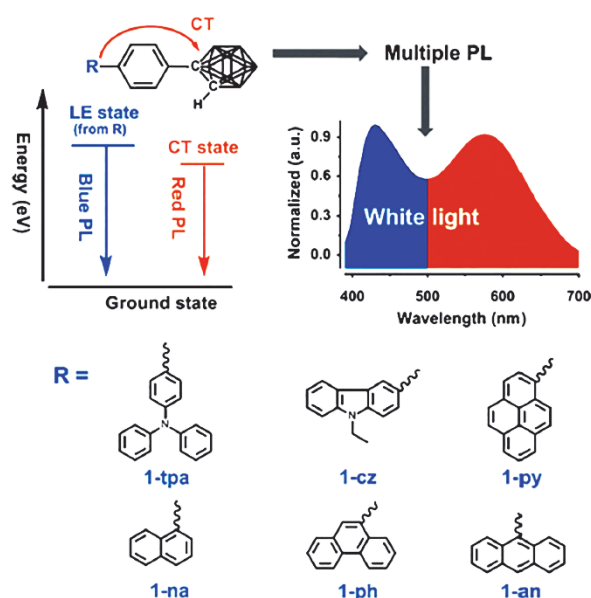


图 13 碳硼烷化合物的单分子白光发射的模型设计(上)及分子结构示意图(下)<sup>[32]</sup>

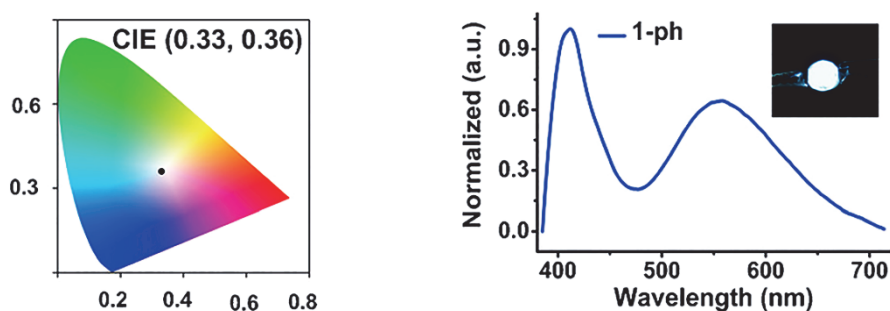
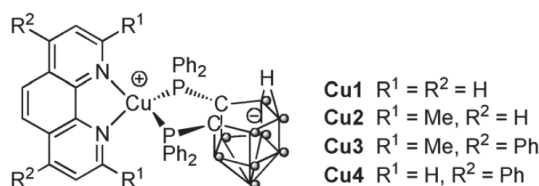
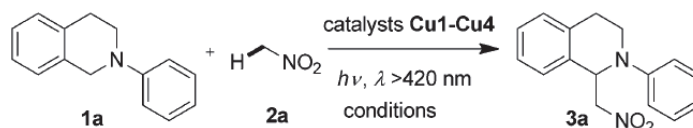


图 14 化合物 1-ph 的 CIE 色度坐标(左)、荧光发射光谱和发光照片(右)<sup>[32]</sup>

### 3.6 光催化剂

2015 年, Chen 等<sup>[33]</sup>报道了巢式碳硼烷-双膦配体配位的铜配合物(图 15), 作为光催化剂可以应用于脱氢交叉偶联反应(图 16)。

图 15 含巢式碳硼烷的铜配合物<sup>[33]</sup>图 16 铜配合物作为光催化剂催化交叉脱氢偶联反应<sup>[33]</sup>

化合物 **Cu1–Cu4** 的光谱分析和电化学分析结果表明, **Cu2** 和 **Cu3** 是非常强力的光催化剂; 使用 **Cu3** 作为 *N*-苯基-四氢异喹啉(**1a**)与硝基甲烷(**2a**)在氧气条件下脱氢交叉偶联的光催化剂时, *N*-苯基-四氢异喹啉(**1a**)的转换率和产物(**3a**)的产率分别达到了 100%和 91%。

## 4 结语

碳硼烷类化合物众多, 目前研究的热点是中性十二顶点闭式碳硼烷  $C_2B_{10}H_{12}$  及其移除一个硼顶的巢式碳硼烷 $[C_2B_9H_{12}]^-$ 。碳硼烷类化合物具有特殊的芳香性、独特的电子构型和刚性分子结构, 使得其在生物、药学、光学、材料等多个领域都有良好的应用。自 20 世纪 60 年代被合成出来, 碳硼烷的基础研究和应用研究一直备受关注。随着碳硼烷化学研究的持续进行, 越来越多结构和性质新颖的碳硼烷类化合物将被制备出来并加以应用; 碳硼烷化学就像一座巨大的矿山, 值得挖掘和研究。

## 参 考 文 献

- [1] Lipscomb, W. N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1961**, 47, 1792.
- [2] Onak, T. P.; Williams, R. E.; Weiss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2830.
- [3] Fein, M. M.; Bobinski, J.; Mayes, N.; Schwartz, N.; Cohen, M. S. *Inorg. Chem.* **1963**, 2 (6), 1111.
- [4] Heying, T. L.; Ager, J. W.; Clark, S. L.; Mangold, D. J.; Goldstein, H. L.; Hillman, M.; Polak, R. J.; Szymanski, J. W. *Inorg. Chem.* **1963**, 2 (6), 1089.
- [5] Grafstein, D.; Bobinski, J.; Dvorak, J.; Smith, H.; Schwartz, N.; Cohen, M. S.; Fein, M. M. *Inorg. Chem.* **1963**, 2 (6), 1120.
- [6] Papetti, S.; Heying, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (11), 2295.
- [7] Greenwood, N. N.; McGinnety, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1965**, 14, 331.
- [8] Hawthorne, M. F.; Young, D. C.; Wegner, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87 (8), 1818.
- [9] King, R. B. *Chem. Rev.* **2001**, 101 (5), 1119.
- [10] Puga, A. V.; Teixidor, F.; Sillanpää, R.; Kivekäs, R.; Viñsa, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9764.
- [11] Olid, D.; Núñez, R.; Viñas, C.; Teixidor, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3318.
- [12] Das, N.; Stang, P. J.; Arif, A. M.; Campana, C. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10440.
- [13] Shen, X. Y.; Zhang, L.; Lin, Y. J.; Jin, G. X. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 17200.
- [14] Yao, Z. J.; Yu, W. B.; Lin, Y. J.; Huang, S. L.; Li, Z. H.; Jin, G. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2825.
- [15] Shen, H.; Xie, Z.; *Chem. Commun.* **2009**, 2431.
- [16] Qiu, Z.; Xie, Z. *Sci. China, Ser. B: Chem.* **2009**, 52, 1544.

- [17] Ren, S.; Deng, L.; Chan, H. S.; Xie, Z. *Organometallics* **2009**, *28*, 5749.
- [18] Deng, L.; Chan, H. S.; Xie, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7728.
- [19] Qiu, Z.; Xie, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6572.
- [20] Zhang, R.; Zhu, L.; Liu, G. F.; Dai, H. M.; Lu, Z. Z.; Zhao, J. B.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (25), 10341.
- [21] Zhang, X. L.; Dai, H. M.; Yan, H.; Zou, W. L.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (13), 4334.
- [22] Cígler, P.; Kožíšek, M.; Řezáčová, P.; Brynda, J.; Otwinowski, Z.; Pokorná, J.; Plešek, J.; Grüner, B.; Marešová, L. D.; Máša, M.; Sedláček, J.; Bodem, J.; Kräusslich, H. G.; Král, V.; Konvalinka, J. *PNAS* **2005**, *102* (43), 15394.
- [23] Zheng, Y. K.; Liu, W. W.; Chen, Y.; Jiang, H.; Yan, H.; Kosenko, I.; Chekulaeva, L.; Sivaev, I.; Bregadze, V.; Wang, X. M. *Organometallics* **2017**, *36*, 3484.
- [24] Locher, G. L.; Roentgenol, A. J. *Radium Ther.* **1936**, *36*, 1.
- [25] Calabrese, G.; Daou, A.; Barbu, E.; Tsibouklis, J. *Drug Discovery Today* **2018**, *23* (1), 63.
- [26] Brattsev, V. A.; Stanko, V. I. *Zh.Obshch. Khim.* **1969**, *39*, 1175.
- [27] Wyzlic, I. M.; Soloway, A. H. Carborane-Containing Amino Acids as Potential Boron Delivery Agents for Neutron Capture Therapy//*Current Topics in the Chemistry of Boron*; Kabalka, G. W., Ed.; Royal Society of Chemistry, 1994; pp 177–180.
- [28] Patel, H.; Takagaki, M.; Bode, B. P.; Snajdr, I.; Patel, D.; Sharman, C.; Bux, S.; Kitora, M.; Hosmane, N. S. *Biochem. Biophys. J. Neutron Ther. Cancer Treat* **2013**, *1*, 15.
- [29] Tietze, L. F.; Bothe, U. *Chem. Eur. J.* **2015**, *4*, 1179.
- [30] Kim, T.; Kim, H.; Lee, K. M. *Inorg. Chem.* **2012**, *52* (1), 160.
- [31] Shi, C.; Sun, H. B.; Jiang, Q. B.; Zhao, Q.; Wang, J. X.; Huang, W.; Yan, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4746.
- [32] Tu, D.; Leong, P.; Guo, S.; Yan, H.; Lu, C. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11370.
- [33] Wang, B.; Shelar, D. P.; Han, X. Z.; Li, T. T.; Guan, X. G.; Lu, W.; Liu, K.; Chen, Y.; Fu, W. F.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1184.