

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ  
KATEDRA OBECNÉ A ANORGANICKÉ CHEMIE

**Substituční deriváty metalakboranů a karboranů s  
potenciálně zajímavými biologickými vlastnostmi**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Mgr. Václav Šícha

Školitel: RNDr. Bohumír Grüner, CSc.

2012

UNIVERSITY OF PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF GENERAL AND INORGANIC CHEMISTRY

**Substituted metallocarboranes and carboranes with  
potentially interesting biological activity**

Ph.D. THESIS

Author: Mgr. Václav Šícha

Supervisor: RNDr. Bohumír Grüner, CSc.

2012

## ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji,

že jsem tuto práci vykonal samostatně a veškeré literární prameny a informace, které jsem při tvorbě této práce využil, jsou uvedeny v seznamu citací.

Byl jsem seznámen s tím, že na moji práci se vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60, odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Husinci-Řeži dne 3.3. 2012

Mgr. Václav Šícha

## PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych především rád poděkoval RNDr. Bohumíru Grünerovi, CSc. za všestrannou pomoc, cenné rady a za zabezpečení vynikajícího materiálního a přístrojového vybavení školitelského pracoviště na Ústavu anorganické chemie Akademie věd České republiky, veřejně výzkumné instituce se sídlem v Husinci-Řeži. Milou vzpomínku bych rád věnoval i nedávno zesnulému nestorovi české chemie boru, doc. Dr. Ing. Jaromíru Pleškovi, CSc., realizátorovi myšlenek a nápadů s neutuchajícím zájmem objevovat. Dále bych rád poděkoval za všestrannou podporu a pomoc se sepsáním dvou úspěšných článků Ing. Bohumilu Štíbrovi, DSc., RNDr. Ivaně Císařové za provedené rentgenostrukturní analýzy, doc. Ing. Zbyňku Plzákovi za GC-MS měření a cenné rady, dále všem členům oddělení syntéz sloučenin boru, jmenovitě RNDr. Josefu Holubovi, Ing. Mariu Bakardjievovi, Ing. Ireně Kaněrové, Mgr. Janu Macháčkovi, Ph.D., Mgr. Tomáši Bašemu, Ph.D., Dr. Michaelu G. S. Londesboroughovi, Ph.D., Dr. Jonathanu Bouldovi, RNDr. Drahomíru Hnykovi, CSc. a tragicky zesnulému kamarádovi, neutuchajícímu hledači pravdy a smyslu života, Mgr. Liboru Mikuláškoví.

Můj velký dík patří rovněž mnoha nadšeným spolupracovníkům z ÚOCHB AV ČR, v.v.i. doc. RNDr. Janu Konvalinkovi, CSc., RNDr. Pavlíně Řezáčové, Ph.D., Ing. Janě Pokorné, RNDr. Milanu Kožíškovi, Ph.D., RNDr. Kláře Grantz-Šaškové, Ph.D., doc. RNDr. Jiřímu Bryndovi, CSc., Ing. Martinu Lepšíkovi, Ph.D., Ing. Jiříchu Fanfrlíkovi, Ph.D., Ing. Blance Klepetářové, z VŠCHT Praha jmenovitě Mgr. Petru Cíglerovi, Ph.D. (hlavnímu tahounovi protivirového projektu), prof. Ing. Vladimíru Královi, DrSc. a prof. Dr. Hansi Georg- -Kräusslichovi a jeho kolegům z virologického oddělení Univerzity v Heidelbergu.

Závěrem bych rád upřímně poděkoval za morální podporu a pochopení všem členům rodiny, kamarádům a blízkým lidem dobré vůle, se kterými jsem v průběhu sestavování této práce nemohl trávit společný čas.

Tato práce by nemohla být uskutečněna, nebýt finanční podpory Výzkumného centra LC523 vytvořeného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky, Grantové agentury Akademie věd České republiky, projekt č. IAAX00320901 a Výzkumnému záměru č. AV0Z40320502.

## ANOTACE

Předkládaná disertační práce se zabývá přípravou nových substitučních derivátů kobalt bis(dikarbolidu) a ikosaedrálních karboranů, navržených primárně s cílem vyvinout nové léčivo proti AIDS založené na inhibici enzymu HIV-1 proteasy boranovými klastry, které by dokázalo překonat nedostatky stávajících organických inhibitorů. Většina syntetizovaných látek byla poskytnuta biochemikům k provedení testů kinetiky inhibice těchto látek na izolovaném enzymu (IC<sub>50</sub>), HIV-1 proteasy nebo dále testů ve tkáňových kulturách buněk infikovaných virem HIV (EC<sub>50</sub>). Hodnoty koncentrací testované látky, při kterých dochází k poklesu aktivity enzymu (štěpení substrátu) právě o 50 % jsou definovány jako koncentrace IC<sub>50</sub> (*in vitro*) a EC<sub>50</sub> (*in vivo*). Tato data byla zařazena do knihovny látek spolu s druhem mechanismu, kterým jsou dané látky schopny enzym selektivně inhibovat, za předpokladu, že byl stanoven. Tyto poznatky jsou klíčem k pochopení substruktury možného budoucího léčiva. Pro tyto účely byla autorem disertační práce syntetizována a charakterizována série celkem 14-ti nových sloučenin, obsahujících motiv dvou vzájemně propojených kobalt bis(dikarbolidových) jednotek, spojených flexibilním organickým řetězcem se zabudovanou funkční skupinou v centru molekuly. Dále bylo připraveno 14 nových B-N derivátů kobalt bis(dikarbolidu), které nesou nitriliovou, ammoniovou, amidovou a amidinovou funkční skupinu. Tyto látky mají použití jako nové stavební bloky pro organickou syntézu, použitelné pro inkorporaci tohoto typu látek do materiálů s řadou unikátních vlastností. Všechny nově připravené látky byly charakterizovány s využitím pokročilých instrumentálních metod strukturního výzkumu, tedy NMR, HPLC MS-ESI a RTG analýzy.

### Klíčová slova:

karboran  
metalaboran  
bis(dikarbolid)  
inhibitor proteasy  
stavební blok  
<sup>11</sup>B NMR

## ANNOTATION

The research in this Ph.D. thesis deals with the preparation of new substitutional derivatives of cobaltabisdicarbollide and icosahedral carboranes designed primarily to search for new drugs to inhibit the HIV-1 protease enzyme, which causes AIDS. The use of borane clusters overcomes the shortcomings of existing organic inhibitors. After synthesis of the compounds reported here, they were passed to biochemists who measured the inhibition kinetics of these substances on an isolated enzyme HIV-1 protease ( $IC_{50}$ ), and performed similar tests on HIV-1 infected cell cultures ( $EC_{50}$ ). For each compound, the concentration which caused an inhibition of enzyme activity (substrate cleavage) of 50 % of the concentrations of,  $IC_{50}$  (*in vitro*) and  $EC_{50}$  (*in vivo*) were included into boron compounds library. Additionally included was the specific mechanism by which the substances were able to selectively inhibit the enzyme. These findings are a key to possible future drug substructure determination. The author of this thesis synthesized and characterized a series of fourteen new compounds containing a motif of two units of cobalt bisdicarbollide connected with a flexible organic chain via a functional group embedded in the center of the molecule. Twelve new B-N derivatives offering cobalta bisdicarbollide nitrile, amino, amido and amidine functional groups were also prepared. These can serve as new building blocks in organic synthesis, suitable for the incorporation of these types of substances in materials and thereby introducing many unique features. All the newly prepared compounds were characterized using advanced instrumental methods of structural research, i.e. NMR, HPLC-ESI MS and X-ray analysis.

### Keywords:

carborane

metallaborane

bis(dicarbollide)

preotease inhibitor

building block

$^{11}\text{B}$  NMR

# OBSAH

|   |    |
|---|----|
| Titulní strana  | 1  |
| Title page (English)  | 2  |
| Čestné prohlášení   | 3  |
| Poděkování  | 4  |
| Anotace   | 5  |
| Annotation  | 6  |
| Obsah   | 7  |
| Seznam použitých zkratk   | 10 |
| 1 Úvod  | 13 |
| 1.1 Funkcionalizované karboranové klastry jako inhibitory virového enzymu         | 15 |
| 2 Literární rešerše   | 17 |
| 2.1 Chemoterapie proti AIDS   | 17 |
| 2.1.1 Objev původce AIDS  | 17 |
| 2.1.2 Struktura a design stávajících inhibitorů                                   | 19 |
| 2.1.3 HAART   | 19 |
| 2.2 Terapeutické cíle v průběhu replikace HIV                                     | 19 |
| 2.2.1 Inhibitory bránící vstupu viru do buňky                                     | 19 |
| 2.2.2 Inhibitory HIV-1 reverzní transkriptasy                                     | 21 |
| 2.2.3 Inhibitory HIV-1 integrasy  | 21 |
| 2.2.4 Posttranslační úpravy polyproteinů  | 22 |
| 2.2.5 Inhibitory maturace viru  | 22 |
| 2.2.6 HIV-1 proteasa  | 22 |
| 2.3 Inhibitory HIV-1 proteasy   | 24 |
| 2.3.1 Hledání vztahu mezi strukturou a aktivitou (SAR)                            | 24 |
| 2.3.2 Racionální design inhibitorů HIV-1 proteasy                                 | 25 |
| 2.3.3 Vznik a projevy rezistence vůči používaným inhibitorům                      | 25 |
| 2.3.4 Aktuální stav ve vývoji nových inhibitorů HIV-1 proteasy                    | 26 |
| 2.4 Borany, karborany, metalaborany   | 28 |
| 2.4.1 Výhodné vlastnosti boranových klastrů                                       | 29 |
| 2.4.2 Chování boranů ve vodných roztocích   | 31 |
| 2.4.3 Lineární supramolekulární konstrukce založené na použití boranových klastrů | 32 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2.4.4 | Větší molekuly založené na vazbě boranových klastrů přes organické nebo anorganické spojky nebo organické supramolekulární platformy      | 33 |
| 2.5   | Oblasti použití klastrových sloučenin boru  | 34 |
| 2.5.1 | Použití sloučenin boru v medicíně   | 34 |
| 2.5.2 | Zobrazovací metody  | 35 |
| 2.5.3 | Borany jako specifické terapeutické cíle  | 35 |
| 2.5.4 | Karborany jako inhibitory životního cyklu viru HIV  | 38 |
| 2.6   | Chemie metalakarboranových synthonů   | 42 |
| 2.6.1 | Příprava reaktivních B-O derivátů kobalt bis(dikarbolidového) aniontu   | 44 |
| 2.6.2 | Příprava B-N substituovaných kobalt bis(dikarbolidů)  | 46 |
| 3     | Cíle disertační práce   | 47 |
| 4     | Experimentální část   | 48 |
| 4.1   | Použité chemikálie  | 48 |
| 4.1.1 | Poznámka k výběru činidel vhodných k přípravě B-N derivátů kobalt bis(dikarbolidu)  | 48 |
| 4.2   | Postup výměny kationtů  | 49 |
| 4.3   | Metody strukturní analýzy   | 49 |
| 4.3.1 | NMR spektroskopie   | 49 |
| 4.3.2 | Hmotnostní spektroskopie  | 52 |
| 4.3.3 | Bod tání  | 54 |
| 4.3.4 | Rentgenostrukturní analýza získaných monokrystalů   | 54 |
| 4.3.5 | HPLC - vysokoúčinná kapalinová chromatografie   | 56 |
| 4.3.6 | TLC - chromatografie na tenké vrstvě  | 56 |
| 4.4   | Experimentální postupy a charakterizace sloučenin   | 56 |
| 4.4.1 | B-N substituované deriváty kobalta bis(dikarbolidu)   | 56 |
| 4.4.2 | Obecná metoda přípravy sloučenin tvořených dvěma jednotkami kobalt bis(dikarbolidu), které jsou spojeny variabilními organickými řetězci. | 69 |
| 5     | Výsledky a diskuse  | 79 |
| 5.1   | Nové B-N substituční deriváty kobalt bis(dikarbolidu)   | 79 |
| 5.2   | Nové inhibitory HIV-1 proteasy s aminoskupinou nebo karboranem v centru molekuly  | 89 |
| 5.3   | Výsledky biochemických testů  | 94 |
| 6     | Závěr   | 97 |



|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 7     | Seznam citací   | 104 |
| 8     | Seznam obrázků, schémat a tabulek                     | 123 |
| 9     | Seznam příloh   | 126 |
| 9.1   | Obrázky strukturních vzorců sloučenin 1-28            | 127 |
| 9.2   | Postery z mezinárodních konferencí                    | 135 |
| 9.2.1 | Euroboron IV, Německo – září 2007                     | 135 |
| 9.2.2 | Euroboron IV, Německo – září 2007                     | 136 |
| 9.2.3 | Imeboron XIII, Španělsko - září 2008                  | 137 |
| 9.2.4 | Euroboron V., Skotsko - září 2010                     | 138 |
| 9.2.5 | Imeboron XIV, Kanada - září 2011                      | 139 |
| 9.3   | Seznam všech dosud publikovaných prací                | 140 |
| 9.4   | Výtisky publikací vybraných k tématu disertační práce | 141 |

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- 1A9 - buněčná linie rakoviny vaječníku
- A431 - buňky karcinomu kůže
- AIDS - syndrom získané imunitní nedostatečnosti
- ARV - retrovirus související s AIDS
- Asp-25 - aminokyselina aspartát v aktivní centrum enzymu HIV-1 proteasy
- A.U.S.F. – rozsah citlivosti detekce
- BDFI - biologickou aktivitou dané molekuly řízená frakcionace a izolace účinných látek
- BNCT - borová neutronová záchyťová terapie
- C2 - jednoklonná soustava symetrie podle teorie grup
- CD4+ - glykoprotein, receptor na povrchu buňky T-lymfocyту
- CTP-518 - inhibitor HIV-1 proteasy ve stádiu klinických zkoušek
- CXCR4, CCR5 - chemokinové koreceptory, integrované v membráně buněk T-lymfocytů
- DIMEB - heptakis(2,6-di-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin
- DIQ - dekahydro-*iso*-chinolin
- DMF - dimethyl formamid
- DMP232 - inhibitor HIV-1 proteasy ve stádiu výzkumu
- DMP450 - inhibitor HIV-1 proteasy ve stádiu výzkumu
- DNA - deoxyribonukleová kyselina
- EINS - elektrofilem indukovaná nukleofilní substituce
- FDA - úřad pro kontrolu potravin a léčiv (USA)
- FlexX - komerční program pro teoretické studium vkládání nízkomolekulárních látek do struktury proteinů
- Gag - virový polyprotein, prekurzor pro tvorbu jednotek maturačních proteinů
- Gag-pol - virový polyprotein, prekurzor pro tvorbu jednotek maturačních proteinů
- gp120, gp41 - povrchové glykoproteiny viru HIV
- HAART - vysokoúčinná antiretrovirální léčba
- HCT-8 - buňky lidského adenokarcinomu konečníku
- HeLa - linie buněk rakoviny močového měchýře
- HeLa-S3 - lidská buněčná linie adenokarcinomu děložního čípku

HePe - buněčná linie rakoviny jater

HIV - virus lidské imunitní nedostatečnosti (typu 1 a 2)

HIV-1 Pr - enzym proteasa viru lidské imunitní nedostatečnosti, I. typu

HL-60 - buněčná linie lidské promyelocitární leukémie

HPLC - vysokoúčinná kapalinová chromatografie

HSA - lidský sérový albumin

HTL VIII - lidský, T lymfotropní virus

IC<sub>50</sub> - hodnota koncentrace inhibitoru, při které inhibuje činnost studovaného enzymu z padesáti procent

Ile50 - aminokyselina isoleucin ve struktuře enzymu HIV-1 proteasy

kDa – kilodalton

L-1210 - buněčná linie lymfoidní leukémie

LAV - virus související s lymfadenopatií

MB-9812 - buněčná linie karcinomu plic

mp – bod tání (z *angl.* melting point)

*m/z* – poměr hmotnosti molekuly vzhledem k jejímu náboji

mRNA - ribonukleová kyselina, matrice pro syntézu bílkovin

MS - hmotnostní spektroskopie, hmotnostní spektrometrie

NMR - nukleární magnetická rezonance

NNRTIs - nenukleosidová analoga inhibitorů virového enzymu reverzní transkriptasy HIV-1

NRTIs - nukleosidová analoga inhibitorů virového enzymu reverzní transkriptasy HIV-1

NtRTIs - nukleotidová analoga inhibitorů virového enzymu reverzní transkriptasy HIV-1

P450 - metalopolypeptid, enzym třídy cytochromů, zprostředkovávající oxidaci substrátů

p.d.u. – reaktivní jednotka, z *angl.* procedure defined unit (IUPAC, 2008)

PET - pozitronová emisní tomografie

Pluronic F-127 - povrchově aktivní látka na bázi neionogenního polyalkoholu

PRO140 - monoklonální protilátka, klinicky používaný inhibitor průniku viru HIV do buněk

PVAS - poly(vinyl alkoholsulfát)

PVS - poly(vinylsulfonát)

RNA - ribonukleová kyselina

$R_F$  – retenční faktor, poměr vzdáleností středu skvrny analytu a čela chromatogramu, vzhledem ke vzdálenosti obou od startu chromatogramu

SAR - vztah struktury a aktivity molekuly

SPECT - fotonová emisní počítačová tomografie

SW480 - lidské buňky adenokarcinomu tlustého střeva

T119M TTR - lidský protein, zabraňující vzniku amyloidní polyneuropatii

THF - tetrahydrofuran

Tmolt3 - rakovinné buňky zhoubné formy lidské leukémie

TTR - bílkovina transthyretin

UV-VIS - spektroskopie v ultrafialové a viditelné oblasti spektra

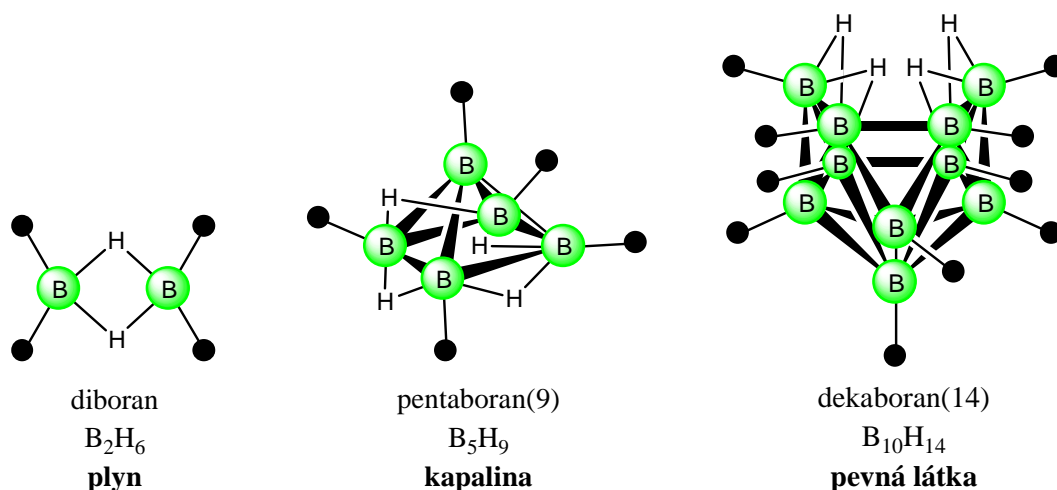
WHO - světová zdravotnická organizace

XRD - rentgenová difrakce

# 1 ÚVOD

Tato práce vznikala od doby mého příchodu na Ústav anorganické chemie Akademie věd České republiky, veřejně výzkumné instituce, v Řeži u Prahy (dále ÚACH) v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu na Chemicko-technologické fakultě Univerzity Pardubice v říjnu roku 2005.

ÚACH byl, byť pod jiným názvem, založen v roce 1959, zpočátku jako utajované výzkumné pracoviště poblíž hlavního města, a to za účelem vývoje nových raketových paliv z hydridů „lehkých“ prvků, ponejvíce na bázi hydridů boru pro tehdy konstruované sovětské raketové motory. Sloučeniny boru a vodíku vynikají velkými spalnými teplotami<sup>1</sup> a nízkou molekulovou hmotností. K jejich výhradnímu použití pro tyto účely nakonec nedošlo.



**Obrázek 1** - Ukázka vzorců tří hydridů boru v různém skupenství, objevených A. Stockem a kol.<sup>2</sup> Přítomné terminální hydridické atomy vodíku znázorněny černou tečkou. Vybrané pevné, kapalné a plynné borany v této době byly, vzhledem k velkým očekáváním, syntetizovány v mnohatunových množstvích.

Unikátní vlastnosti všech boranů jsou důsledkem přítomnosti pouze tří elektronů ve čtyřech valenčních orbitalech atomu boru, na rozdíl např. od čtyřech valenčních elektronů v atomu uhlíku. Díky této tzv. elektronové deficienci mají atomy boru tendenci tvořit trojrozměrné klastry namísto lineárních řetězců nebo plošných kruhů. Chybějící valenční elektrony atomů boru jsou sdíleny a delokalizovány v 3D síti molekulových orbitalů. Boranové klastry jsou mnohostěny, vystavěné výhradně z trojúhelníkových ploch, v jejichž vrcholech jsou umístěny atomy boru. Každý atom boru přispívá do vazeb v klastru vždy dvěma elektrony a jedním vazebným orbitalem. Čtvrtý, vakantní orbital je rezervován pro vazbu k hydridovému iontu nebo molekule ligandu, je-li klastr substituován.

Velká strukturní rozmanitost boranů je dána existencí několika druhů vazeb v klastrech boranů. Atomy boru tak mohou typicky tvořit dvou- (B-H nebo B-B) a zejména pak třířadové vazby typu B-H-B nebo B-B-B, ve kterých je elektronový pár sdílen vazbou tří atomů dohromady. Za objasnění druhů vazeb ve sloučeninách boru s použitím rozvíjejících se metod rentgenové difrakční analýzy byl v roce 1976 oceněn W. N. Lipscomb Nobelovou cenou za chemii.<sup>3</sup>

Boranové klastry je možné modifikovat inkorporací různých heteroatomů<sup>4,5</sup> do klastru i substituovat vně skeletu, např. organickými řetězci,<sup>6,7</sup> v různých geometricky odlišných polohách.<sup>8</sup>

Jednou z náročných etap výzkumu, která vedla k realizaci výsledků v praxi, byla příprava substituovaných borových klastrových sloučenin jako inertních nosičů boru do nádorových tkání. Bor totiž díky vysokému účinnému jadernému průřezu pro tepelné neutrony ( $380 \text{ fm}^2$ ) patří mezi prvky vhodné pro generování  $\alpha$ -alfa částic po ozáření přímo v nádorových buňkách. Klastrový charakter sloučenin pak násobí účinek jaderné reakce. Sloučeniny použitelné v této terapii musí být obohaceny isotopem  $^{10}\text{B}$  pro účinný záchytu neutronů. Alfa částice nesou velkou energii, ale tato energie naštěstí působí destruktivně jen na velmi krátkou, vnitrobuněčnou vzdálenost. Protinádorová terapie využívající takto generovaných alfa částic, je nazývána borovou neutronovou záchytovou terapií (BNCT).<sup>9-11</sup> Myšlenka zavedení anorganických sloučenin boru do nádorových buněk bez velkého vlivu na probíhající biologické procesy zdravých buněk, byla sama o sobě velmi odvážná. Hydridy boru ani odvozené sloučeniny se nikde na Zemi nevyskytují, kromě látek, které byly synteticky připraveny borovými chemiky. Kromě toho bylo dlouho známo, že borany s nižším počtem atomů a otevřeným skeletem jsou látky vysoce reaktivní a toxické.<sup>12</sup> Na druhou stranu, ikosaedrické látky s uzavřeným skeletem byly pokládány za biologicky intaktní. Jak se ukázalo během poslední dekády, vhodně substituované ikosaedrické karborany mohou vykazovat vysokou biologickou aktivitu. Byly tak popsány substituční deriváty isomerních karboranů, které vykazují antibakteriální,<sup>13-15</sup> antivirové,<sup>16</sup> kancerostatické<sup>13,17-35</sup> a jiné fyziologické účinky.<sup>36,37</sup>

Design molekul boranů vedoucí k cílenému využití jejich výhodných chemických a fyzikálních vlastností např. jako úplně nové kategorie léčiv,<sup>10,19,38-44</sup> látek pro bioimaging,<sup>10,11,42,45-57</sup> transportu léčiv do tkání,<sup>9,55,57-65</sup> extrakčních činidel pro separaci vybraných radionuklidů z jaderného odpadu<sup>7,66-88</sup> ap. je tak novým směrem, kterým se v současnosti ubírá borová chemie ve snaze uplatnit unikátní vlastnosti těchto látek v praxi.

## **1.1 FUNKCIONALIZOVANÉ KARBORANOVÉ KLASTRY JAKO INHIBITORY VIROVÉHO ENZYMU**

Náš tým se v současnosti zabývá přípravou substitučních derivátů klastrových hydridů boru a využitím unikátních vlastností těchto sloučenin. Od roku 2004 se zaměřujeme na hledání nových, velmi účinných, nepeptidických inhibitorů virového enzymu HIV-1 proteasy, založených na biologické aktivitě hydrofobních karboranů a metalakarboranů, modifikovaných hydrofilními organickými řetězci a kruhy.<sup>39,43,89</sup> Podkladem pro vznik tohoto projektu se stal objev spolupracujících týmů, syntézních chemiků RNDr.B. Grünera, CSc. a doc. Dr. Ing. J. Pleška, CSc. z ÚACH, biochemiků z Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky v Praze pod vedením doc. RNDr. Jana Konvalinky, CSc. týmu prof. Ing. V. Krále, DrSc. z Vysoké školy chemicko-technologické v Praze a týmu prof. Dr. H. G. Kräussliha, PhD. z virologického ústavu Univerzity v Heidelbergu, kteří společně identifikovali metalakarborany v *in vitro* testech na izolovaném enzymu a v *in vivo* esaji prováděné ve tkáňových kulturách, infikovaných virem HIV-1, jako velmi účinné a zároveň velmi selektivní inhibitory virového enzymu, HIV-1 proteasy. K testům vybrané karborany a metalakarborany pocházely z přechozího mnohaletého základního výzkumu reakcí, vedoucích k syntézám těchto sloučenin. Zajímavé je, že první série testovaných sloučenin byla původně připravována za jiným účelem, a to jako prekursorů pro syntézu činidel sloužících pro účinnou extrakci radioaktivních izotopů, především  $^{137}\text{Cs}^+$  a  $^{90}\text{Sr}^{2+}$  a  $\text{Am}^{3+}$  z jaderných odpadů.<sup>90</sup>

Naším stěžejním úkolem v této spolupráci bylo připravit zcela nové typy anorganických inhibitorů a následně optimalizovat jejich strukturu podle získaných dat tak, aby byly dostatečně konkurenceschopné v náročné soutěži s již schválenými a v klinické praxi používanými peptidomimetickými inhibitory. V rámci tohoto úkolu se zabýváme i detailní charakterizací nových derivátů s pomocí metod vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), nukleární magnetické rezonance (NMR), hmotnostní spektrometrie (MS), XRD rentgenové difrakce a dalších dostupných metod.

Centrálním motivem posledně jmenovaných, organických inhibitorů, je hydroxyethylaminový isoster. Ten interaguje s aspartáty v aktivním centru enzymu, avšak jeho struktura je hydrolyticky odolná a isosteru substrátu je pouze podobná a proto nedochází k jeho enzymatickému štěpení. Naším cílem je hlouběji pochopit mechanismus účinku našich látek, které postrádají tento centrální motiv, ale mají ve své struktuře například pouze centrální sekundární aminoskupinu (GB-80).<sup>39,43</sup>

V neposlední řadě se intenzivně zabýváme hledáním dalších potenciálně zajímavých aplikací sloučenin boru pro medicínské účely a s cílem maximálně využít potenciál, který nabízí moderní

borová chemie v kombinaci s fyzikálně-chemickými metodami. Věříme, že doposud publikované výsledky naší práce se mohou stát milníkem ve stále se rozšiřující oblasti použití klastrových sloučenin boru jako účinných látek a léčiv v medicíně.



## **2 LITERÁRNÍ REŠERŠE**

### **2.1 CHEMOTERAPIE PROTI AIDS**

V roce 1981 byl, poprvé v USA, pozorován zvýšený výskyt neobvyklých případů zápalu plic vyvolaného *Pneumocystis carinii* a Kaposiho sarkomu současně, spolu s dalšími, doprovázejícími infekcemi, vyskytujícími se zejména u dříve zdravých homosexuálních mužů a nitrožilních uživatelů drog.<sup>91,92</sup> Bylo zjištěno, že spouštěcím mechanismem pro vznik těchto vzácných onemocnění je postupné selhávání imunitního systému. Tento syndrom se stal známým jako syndrom získaného selhání imunity (Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)).<sup>93</sup> Ve výroční zprávě organizace Spojených národů za rok 2009 se uvádí, že v roce 2008 překročil odhadovaný růst počtu lidí, aktuálně žijících s virem HIV hranici 33 milionům infikovaných. Skoro polovinu nakažených tvoří ženy. Díky použití účinné antiretrovirální terapie kontinuálně dochází k nárůstu populace lidí, žijících dál s chemicky inaktivovaným HIV. Globálně vzato, vrchol v šíření viru HIV byl zaznamenán v roce 1996, kdy bylo na Světě nově nakaženo 3,5 milionu lidí. V roce 2008 bylo podle kvalifikovaných odhadů, nově infikováno 2,7 milionu lidí. Nejvíce, 71 %, všech nově nakažených, stále pochází z oblasti subsaharské Afriky. Na nemoci spojené s projevy AIDS zemřelo v roce 2004 celkem 2,2 milionu lidí, v roce 2008 dva miliony lidí. Od počátku epidemie zemřelo na průvodní příznaky onemocnění AIDS již 25 milionů pacientů, z celkem 60-ti milionů infikovaných lidí. Zajímavou informací z výročního zasedání Světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 2009 bylo, že bylo osloveno více než 100 vůdčích expertů k poskytnutí konzultace ohledně možnosti použití antiretrovirální chemoterapie jako prostředku k možné prevenci AIDS. Setkání přineslo řadu doporučení, kudy se bude ubírat výzkum v této oblasti a jak lze hodnotit potenciál tohoto přístupu k potlačení epidemie AIDS.<sup>94</sup>

#### **2.1.1 Objev původce AIDS**

V roce 1983 byl virus HIV poprvé izolován ve Francii z krve pacienta s mnohočetnými lymfadenopatiemi (syndrom zvětšených krčních uzlin)<sup>95</sup> a dalšími projevy AIDS a následně v roce 1984 z krevního séra dalších pacientů s AIDS.<sup>96,97</sup> V roce 1985 byl virus HIV-1 jednoznačně identifikován jako původce AIDS a hned poté byla kompletně analyzována struktura jeho genomu.<sup>98</sup> Objevitelé viru HIV Françoise Barré-Sinoussi a Luc Montagnier byli v roce 2008 za svou práci<sup>95</sup> oceněni Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu.<sup>99</sup> Teprve objevy těchto naprosto zásadních informací o původci onemocnění umožnily další vývoj v oblasti selektivních inhibitorů jednotlivých enzymů.<sup>98</sup>

O několik let později byl nalezen druhý podobný virus, HIV-2. Izolován byl z pacientů nakažených AIDS v oblastech západní Afriky.<sup>100</sup> Genomy HIV-1 a HIV-2 si jsou podobné zhruba ze 40 %.<sup>101</sup> Riziko přenosu infekce u viru HIV-2 je o něco menší než u HIV-1, a také v důsledku jeho působení dochází k projevům příznaků a rozvoji onemocnění mnohem později. V praxi zkratkou HIV proto obvykle označujeme virus HIV-1.<sup>102</sup> Zpočátku byly používány pro popis původce AIDS tři názvy. Lidský T lymfotropní virus III (HTLVIII),<sup>96</sup> virus související s lymfadenopatií (LAV),<sup>103</sup> retrovirus související s AIDS (ARV).<sup>97</sup> Od roku 1986 je virus způsobující onemocnění AIDS prezentován jako virus lidské imunitní nedostatečnosti (Human immunodeficiency virus - HIV).<sup>104</sup>

Retrospektivní studie naznačují, že první zdokumentovaný případ AIDS pochází ze Střední Afriky z roku 1959 a předpokládá se proto, že z této geografické oblasti tento virus také pochází.<sup>105</sup> Ukázalo se, že oba původci onemocnění AIDS geneticky pocházejí z virů, nalezených u dvou druhů afrických opic, Šimpanze učenlivého (*Pan troglodytes troglodytes*) v případě HIV-1<sup>106</sup> a Mangabeje kouřového (*Cercocebus atys*) u HIV-2.<sup>107</sup>

Zarážející a poněkud jedinečnou vlastností viru HIV je, že primárně infikuje buňky pomocných T-lymfocytů, které hrají zcela zásadní roli při regulaci odpovědi imunitního systému.<sup>96,97,108-110</sup>

HIV postupně tyto pomocné T-lymfocyty vyřazuje z činnosti a tím přímo oslabuje imunitní systém pacientů s AIDS. Postupné vyřazování těchto buněk z činnosti, činí pacienty stále více náchylnější a bezbrannější k nejrůznějším infekcím bakteriálním, virovým nebo plísňovým, a také k některým druhům rakoviny, které jsou klíčovými projevy onemocnění v závěrečné fázi infekce HIV, tj. AIDS.<sup>111</sup> Schopnost viru infikovat makrofágy a monocyty byla rozpoznána zanedlouho poté. Krom toho bylo zjištěno, že na povrchu pomocného T-lymfocytu se nachází marker CD4, který je receptorem pro povrchový glykoprotein gp 120 viru HIV.<sup>112,113</sup>

Od té doby bylo však odhaleno mnoho jiných typů buněk, které mohou být virem infikovány, včetně buněk nervových. Virus HIV v ranné fázi infekce prostoupí do centrálního nervového systému a vytváří v mozku pacientů měchýřky, což dokládá přítomnost velkého množství neintegrované virové DNA v mozkové tkáni HIV infikovaných pacientů.<sup>112</sup>

Průběh infekce HIV se odráží v koncentraci pomocných CD4+ T-lymfocytů v krvi. Normální hodnota koncentrace se pohybuje od 800 do 1200 buněk/mm<sup>3</sup>, ale v konečné fázi nemoci se jedná o méně než 200 buněk/mm<sup>3</sup> krve.<sup>114</sup>

### 2.1.2 Struktura a design stávajících inhibitorů

Celá řada fyziologických procesů je závislá na regulaci aktivity proteolytických enzymů a proto jakékoliv narušení rovnováhy mezi těmito enzymy a jejich substráty může vést k dramatickým změnám v životních procesech živých organismů. Z tohoto důvodu má objev nízkomolekulárních ligandů, které mohou modulovat katalytickou aktivitu enzymu, obrovský terapeutický význam.<sup>115</sup> Vesměs se jedná o látky velmi účinně inhibující základní životní projevy viru HIV.<sup>116</sup> Proto se stala inhibice HIV proteasy jedním z nejvýznamnějších přístupů, vedoucích alespoň ke zmírnění projevů infekce virem HIV, když ne k úplnému vyléčení<sup>117</sup> a rozvoj těchto inhibitorů je považován za velký úspěch metody vývoje nových léčiv na základě hledání vztahu mezi jeho strukturou a aktivitou (SAR - structure activity relationship).<sup>118</sup> Od devadesátých let dvacátého století jsou klíčovou součástí vysoce účinné antiretrovirální léčby AIDS označované zkratkou HAART.<sup>119</sup>

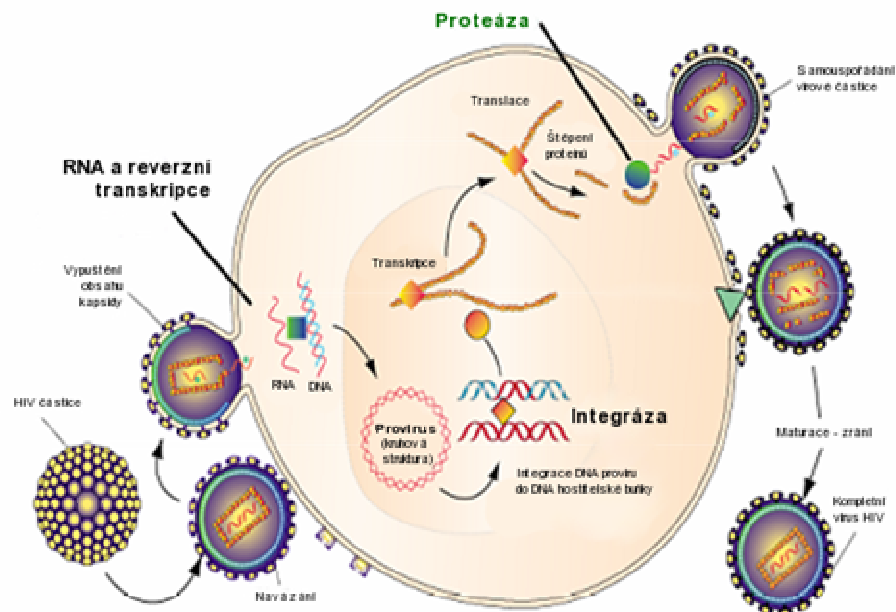
### 2.1.3 HAART

Stávající strategie léčby infekcí virem HIV je nazývána HAART z anglického *Highly Active Antiretroviral Therapy* a je založena na kombinaci vždy několika schválených terapeutik. Každá ze složek těchto léků účinně potlačuje některý z životních pochodů viru, navázání viru, reverzní transkripci nebo maturaci nového virionu.<sup>120-125</sup> Největším přínosem synergického přístupu HAART bylo významné snížení úmrtnosti na AIDS a související choroby, následující po širším použití této terapie.<sup>94</sup> Nicméně nelze předpovědět, jak dlouho bude trvat tento klinický přínos stávajících léků s ohledem na rychlý vznik virových kmenů, resistantních vůči těmto lékům. Proto stále přetrvává snaha o vývoj nových anti-HIV-1 terapeutik, odolnějších ke vzniku rezistence a se vzrůstajícím inhibičním potenciálem.

## 2.2 TERAPEUTICKÉ CÍLE V PRŮBĚHU REPLIKACE HIV

### 2.2.1 Inhibitory bránící vstupu viru do buňky

HIV patří do skupiny retrovirů, které uchovávají svou genetickou informaci ve formě RNA. HIV infikuje zejména T-buňky lymfocytů, které na svém povrchu nesou CD4 antigen. Aby HIV infikoval své cílové buňky, musí nejprve proniknout přes jejich buněčnou membránu.<sup>126</sup> Prvním krokem tohoto procesu je interakce mezi proteiny obálky viru (gp120, gp41) a specifickými receptory (např. CD4 receptor) na povrchu cílové buňky. Poté se virus naváže na chemokinové koreceptory CXCR4 nebo CCR5, což vede ke konformačním změnám v bílkovinném obalu viru. Při tomto spojení se vytváří póry, kterými virus vstupuje do buňky.<sup>127</sup>



**Obrázek 2** - Schéma funkce klíčových enzymů v životním cyklu viru HIV. (Převzato a jazykově upraveno z *HIV/AIDS Handbook*. 3rd ed., Boston: Total Learning Concepts, 1997, 77).

Už první látky navržené k prevenci infekce HIV jako inhibitory vazby viru k hostitelské buňce byly založeny na působení organických a anorganických polyaniontů, např. polysulfonamidů (suramin), polysulfátů jakými jsou dextran sulfát, poly(vinyl alkoholsulfát) PVAS, polysulfonáty jako poly(vinylsulfonát) PVS, poly(naftalensulfonát), cyklodextriny s iontovými skupinami, polyoxometaláty, polywolframátové anionty Kegginova a Dawsonova typu ( $\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$  nebo  $[\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ , například  $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ ).<sup>128</sup>

Takzvané **fúzní inhibitory** jsou kategorií antiretrovirálních léčiv, používaných v kombinaci s dalšími inhibitory virových enzymů k léčbě HIV infekce. Účinkem těchto látek bývá zpomalení rozvoje infekce v AIDS.<sup>129</sup> Na povrchu buňky a viru se nachází několik důležitých cílových proteinů, které zprostředkovávají průnik viru do buňky.

a) **CD4 proteinový recetor** na povrchu pomocných T-lymfocytů lidského imunitního systému, zvaných též buňky  $\text{CD4}^+$  T. Monoklonální protilátka **Ibalizumab** je v současné době testovaným inhibitorem tohoto receptoru.<sup>130</sup>

b) **CCR5 a CXCR4** jsou tzv. chemokinové koreceptory nacházející se na povrchu  $\text{CD4}^+$  T buněk. V současnosti jsou schválenými inhibitory těchto koreceptorů **Moraviroc**<sup>131-133</sup> a **Vicriviroc**.<sup>134</sup> Klinickými zkouškami dále prochází monoklonální protilátka **PRO140**.<sup>135</sup>

c) **gp41** je virový protein, asociovaný s jiným proteinem, **gp120**, který se váže k CD4 recetoru. Protein gp41 je zodpovědný za průnik viru do buňky, ke kterému

dochází, jakmile je uvolněn při konformační změně proteinu gp120 při interakci s CD4 receptorem. Tomuto procesu se snaží zabránit polyprotein **Enfuvirtide**, první schválený inhibitor průniku do buněk, který se přímo váže právě k proteinu gp41.<sup>136</sup>

### 2.2.2 Inhibitory HIV-1 reverzní transkriptasy

Po průniku do buňky je RNA viru procesem zpětné transkripce přepsána, s pomocí enzymatického aparátu hostitelské buňky do formy DNA, díky činnosti prvního, virem kódovaného enzymu, **reverzní transkriptasy**. Reverzní transkriptasa je klíčovým enzymem, unikátním právě pro retroviry. V průběhu uplynulých let bylo věnováno obrovské úsilí k tomu, aby byly nalezeny inhibitory tohoto enzymu, ať už navržené na bázi derivátů biokompatibilních nukleosidů a nebo strukturních analog, která nemají svůj původ přímo v nukleových bazích.

Princip fungování nukleosidových/nukleotidových analog (NRTIs/NtRTIs) je v zásadě stejný. Blokují reverzní transkriptasu tak, že se ve srovnání s NRTIs a NtRTIs váží do jiného místa enzymu. NNRTIs nejsou vnášeny do matrice virové DNA, namísto toho inhibují přesun proteinových domén reverzní transkriptasy, které jsou potřeba pro uskutečnění syntézy DNA. NNRTIs jsou proto zařazeny jako nekompetitivní inhibitory reverzní transkriptasy.<sup>137,138</sup>

*Nukleosidová analoga (NRTIs):* Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC), Lamivudine (3TC), Didanosine (ddI), Zidovudine (AZT), Apricitabine, Elvucitabine, Racivir, Amdoxovir, Stavudine (d4T), Zalcitabine (ddC) *Nukleotidová analoga (NtRTIs):* Tenofovir,<sup>139</sup> Adefovir

*Nenukleosidová analoga (NNRTIs):* Efavirenz, Nevirapine, Delavirdine, Etravirine.

### 2.2.3 Inhibitory HIV-1 integrasy

Virová DNA bez obtíží proniká do buněčného jádra, kde je začleněna do genetického materiálu buňky s pomocí druhého, virem kódovaného enzymu, **integrasy**. Inhibitory HIV-1 integrasy jsou kategorií antiretrovirálních léčiv navržených tak, aby blokovaly činnost integrasy. Inhibicí integrasy lze zamezit dalšímu šíření infekce HIV. Integrasové inhibitory byly vyvíjeny zprvu jen pro léčbu infekce HIV, pravděpodobně ale budou použitelné i proti dalším retrovirovým nálezům.

Prvním integrasovým inhibitorem se v roce 2007 stal Raltegravir (obchodním názvem Isentress). Mezi další inhibitory v pokročilém stádiu vývoje patří Elvitegravir (**GS 9137** nebo také **JTK-303**) a sloučenina **MK-2048**.<sup>140</sup>

Ačkoliv inhibitory integrasy působí proti odlišnému kroku v životním cyklu viru, mohou být kombinovány s dalšími druhy anti-HIV léků s cílem minimalizovat možnost vzniku různých

adaptací viru na léčivo. Jsou také použitelné u pacientů se zmutovanými viry, které získaly odolnost proti použitým léčivům.<sup>141</sup>

#### 2.2.4 Posttranslační úpravy polyproteinů

Velmi důležitým krokem v životním cyklu viru je proteolytické štěpení polypeptidových prekurzorů, vznikajících v průběhu proteosyntézy, na zralé enzymy a strukturální bílkoviny, katalyzované právě HIV proteasou. Virová RNA a virové proteiny se poté při povrchu buňky během maturační fáze (fáze zrání) samy uspořádají do formy nových virionů. Viriony poté opouští buňku, aby vzápětí infikovaly další hostitelské buňky. Všechny infikované buňky jsou nakonec zničeny, v důsledku jejich rozsáhlého poškození, destrukcí genomu hostitelské buňky počínaje a destrukcí biomembrán a uvolněním virionů konče.<sup>126</sup>

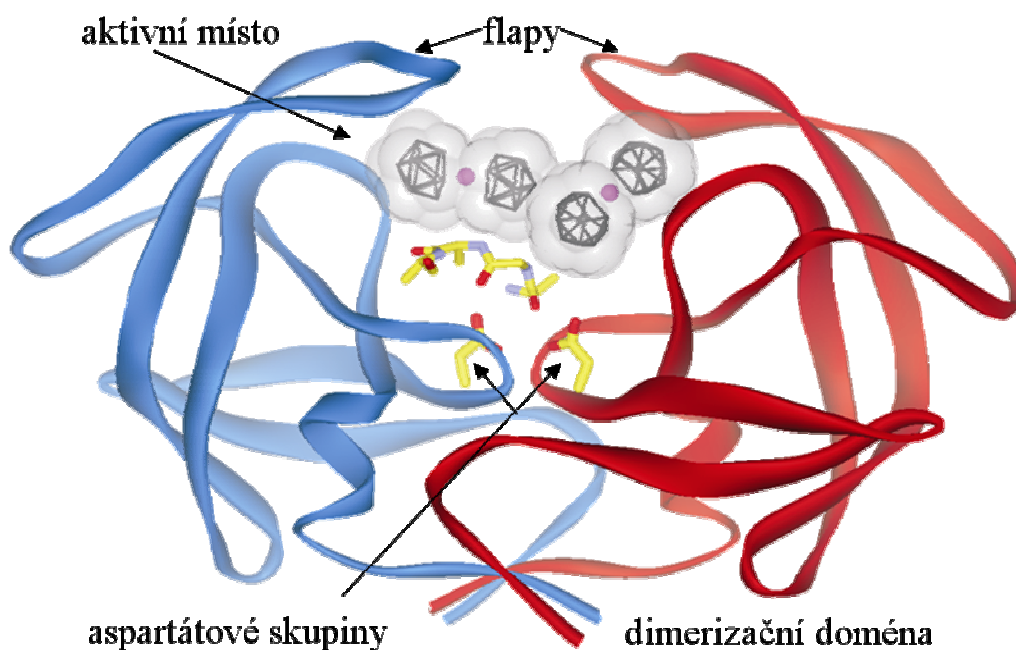
#### 2.2.5 Inhibitory maturace viru

Nejnovější přístup vedoucí k vývoji léčiv proti AIDS byl zvolen během vývoje inhibitoru maturace viru HIV-1, **Bevirimatu**, nyní ve III. fázi klinických zkoušek. Bevirimat je příkladem objevu léčiva vyvinutého na bázi metody BDFI (bioactivity-directed fractionation and isolation). Optimalizace produktu byla prováděna s využitím znalostí racionálního designu molekul léčiva, poznatků z prováděných syntéz a testování v biologických systémech, stejně tak jako ze studia vztahu mezi strukturou a aktivitou látek SAR (structure-activity relationship) a z kvantově chemických SAR studií. Jedná se o derivát kyseliny betulinové. Podobně jako proteasové inhibitory, Bevirimat a další studované maturační inhibitory ovlivňují proteasou prováděné posttranslační úpravy polyproteinových prekurzorů, zvaných Gag polyproteiny. Bevirimat se však narozdíl od inhibitorů proteasy váže ke Gag proteinům, nikoliv k protease.<sup>142,143</sup> Z dosud neznámých příčin jsou *in vitro* inhibitory HIV-1 proteasy hypersenzitivní vůči Bevirimatu.<sup>144</sup>

#### 2.2.6 HIV-1 proteasa

Z rentgenové struktury vyplývá, že HIV-1 proteasa je C2 symetrický homodimerní enzym, skládající se ze dvou monomerů, z nichž každý je tvořen peptidem skládajícím se z 99 aminokyselin. Každý monomer obsahuje po jednom zakončení, tvořeném kyselinou asparagovou, Asp-25 a Asp-25', které jsou nezbytné pro správnou katalytickou funkci enzymu. Sekvence aminokyselin Asp-Thr-Gly, tzv. „fireman's grip“ je v HIV-1 protease uchována v nezměněné podobě, stejně pro všechny savčí aspartátové proteasy.<sup>98</sup> Rozšířená oblast beta listu monomeru, známá jako „flap“, představuje spolu se dvěma aspartátovými skupinami vazebné místo pro substrát, ležící na dně hydrofobní dutiny.<sup>126,145,146</sup> Oba flexibilní „flapy“ jsou tvořeny

třemi charakteristickými oblastmi: postranními řetězci, které se rozšiřují směrem ven (Met46, Phe53), hydrofobními řetězci prodlužujícími se směrem dovnitř (Ile47, Ile54) a oblastí bohatou na glycin (Gly48, 49, 51, 52). Ile50 zůstává lokalizován ve vrcholu smyčky, a když není enzym koordinován s molekulou vody, tvoří Ile50 z obou monomerů vodíkové vazby mezi sebou.<sup>146</sup>



**Obrázek 3** - Stužkový model získané rentgenové struktury krystalu dvou molekul kobalt bis(dikarbolidového) aniontu v komplexu s dimerní HIV-1 proteasou. Ve stužkovém modelu dimerní proteasy jsou tyčinkovým modelem znázorněny dvě aspartátové skupiny, zodpovědné za katalytickou aktivitu enzymu. Atomy kobaltu jsou znázorněny fialovými kuličkami. Tyčinkový model v šedivé barvě znázorňuje povrch molekul, tvořených atomy boru a uhlíku.<sup>43</sup>

HIV proteasy katalyzují hydrolýzu peptidické vazby díky vysoké selektivitě sekvencí a jejich schopnosti štěpení účinně katalyzovat. I když mechanismus účinku HIV proteasy je v mnohých rysech podobný principu fungování celé řady aspartátových proteas, není dosud zcela detailně objasněn.<sup>126</sup> Zdá se, že molekula vody hraje roli jak při otevírání a zavírání flapů, tak i při zvýšení afinity substrátu k enzymu. Aspartátové skupiny se přímo podílejí na hydrolýze peptidických vazeb.<sup>146</sup> Preferovaným místem při štěpení tímto enzymem je N-konec prolinu, zejména mezi fenylalaninem a prolinem nebo tyrosinem a prolinem.<sup>98,145</sup>

## **2.3 INHIBITORY HIV-1 PROTEASY**

**Inhibitory HIV-1 proteasy** tvoří důležitou skupinu schválených a používaných léků, používaných k potlačení, nikoliv však úplnému zastavení, replikace HIV viru (Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Tipranavir a Atazanavir). Svou funkcí zasahují do procesu zrání virových částic před jejich samouspořádáním při maturaci viru. Proteiny kapsidy viru (Pr 55 Gag, Pr 160 Gag-pol), vznikající proteosyntézou, jsou poté štěpeny HIV-1 proteasou na kratší, maturační proteiny, které teprve tvoří kapsidu viru (p17, p24, p6, p7, p2, p1) a funkční proteiny (proteasu P11, reverzní transkriptasu p66/51 a integrasu p32). Hlavní peptidickou vazbou, která je proteolyticky štěpena je vazba p17 a p24 mezi tyrosinem a prolinem. Takový motiv je obsažen ve většině inhibitorů proteasy, které byly dosud schváleny pro léčbu HIV-1 infekce.<sup>124,147,148</sup>

### **2.3.1 Hledání vztahu mezi strukturou a aktivitou (SAR)**

Většina úspěšných inhibitorů proteasy v zásadě napodobuje peptidy, které mohou být štěpeny podobně jako původní substrát, avšak tato peptidická vazba je nahrazována vazbami, které enzym nedokáže zhydrolyzovat.<sup>124,147,148</sup> Peptidový řetězec sestávající z -NH-CO- vazeb je zpravidla nahrazen hydroxyethylenovou skupinou (-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-), kterou proteasa není schopna štěpit. Inhibitory HIV proteasy atakují aktivní místa HIV aspartové proteasy a byly racionálně navrženy s využitím znalostí mechanismu účinku těchto proteas. Nejslibnějším analogem peptidické vazby v původním substrátu se stal **hydroxyethylamin**, jehož použití vedlo k objevu prvního inhibitoru proteasy, Saquinaviru. Všechny inhibitory HIV proteasy na trhu s anti-HIV chemoterapeutiky obsahují hydroxyethylenovou jednotku jako ústřední strukturální motiv, s jedinou výjimkou, jádrem molekuly Tipranaviru, které je tvořeno jednotkou kumarinu.<sup>149</sup> Velmi důležitou funkční skupinou vázanou k jádru inhibitorů HIV proteasy je **skupina hydroxylová**, která tvoří vodíkové vazby s karboxylovými kyselinami na Asp-25 a Asp-25' v aktivním centru enzymu.<sup>145,150</sup>

Ukazuje se, že vodíkové vazby mezi molekulou vody, která spojuje Ile50 s Ile50', a karbonylové skupiny peptidomimetických inhibitorů společně vytvářejí spojení s flapy.<sup>151</sup> Na druhou stranu, u nepeptidických inhibitorů musí být vždy v molekule přítomen akceptor protonu, který nahrazuje tetrakoordinovanou molekulu vody a interaguje přímo se dvěma Ile50 konci ve flapu enzymu.<sup>152</sup> Specifické hydrofobní kapsy v aktivním místě HIV proteasy, často označované jako S1, S1', S2 a S2', rozpoznávají hydrofobní aminokyseliny původního substrátu. Inhibitory nesoucí hydrofobní skupiny, vyplňující tyto oblasti enzymu, jsou proto účinnější.<sup>153</sup> Některé skupiny v aktivním místě enzymu jsou schopny vytvářet vodíkové vazby s hydrofilními



skupinami inhibitoru, například s THF jednotkou Amprenaviru a Darunaviru. Vzhledem k tomu, že Darunavir nese dvě jednotky THF namísto pouze jediné molekuly THF v případě Amprenaviru, může tvořit více vodíkových vazeb a dochází tak ke vzrůstu celkové vazebné energie v komplexu s proteasou.<sup>154</sup>

### 2.3.2 Racionální design inhibitorů HIV-1 proteasy

HIV-1 proteasa je jednou z nejznámějších aspartátových proteas i díky tomu, že se stala vyhledávaným cílem v terapii proti AIDS.<sup>102</sup> Od objevu HIV proteasy trvalo jen deset let, než se na trhu objevil první její inhibitor.<sup>155</sup> První zprávy o objevu vysoce selektivních antagonistů vůči HIV protease byly zveřejněny již v roce 1987. První fáze klinických studií Saquinaviru byla zahájena v roce 1989 a saquinavir byl také prvním HIV inhibitorem proteasy, který byl v roce 1995 schválen pro použití v terapii HAART proti AIDS. O čtyři měsíce později byly schváleny další dva, jiné inhibitory proteasy, Ritonavir a Indinavir. V roce 2009 bylo na trhu léčiv proti AIDS zavedeno již deset inhibitorů proteasy, avšak jeden z inhibitorů proteasy, Amprenavir, byl v roce 2004 záměrně stažen z trhu.<sup>98</sup>

### 2.3.3 Vznik a projevy rezistence vůči používaným inhibitorům

Velká variabilita genomu viru vedla k rychlému rozvoji mnoha rezistentních forem viru HIV, které nereagují na léčbu. Syntéza stávajících inhibitorů je poměrně komplikovaná a biologická dostupnost těchto látek bývá poměrně malá, a proto je nezbytné při léčbě pacientům podávat vysoké dávky léčiva, v důsledku čehož pacienti trpí nežádoucími vedlejšími účinky. Tato fakta vysvětlují, proč stále roste zájem o nepeptidické sloučeniny jako inhibitory, vyvíjené metodou racionálního designu molekul na základě dostupných informací o jejich struktuře a aktivitě nebo s pomocí metod kombinatoriální chemie. Mutace, které kódují změny v konformaci, usnadňují vznik odolnosti vůči inhibitorům HIV-1 proteasy.<sup>154</sup> Takové mutace bývají lokalizovány přednostně v aktivním místě enzymu, avšak vyskytují se i mimo něj. Mutace v aktivním místě se projeví jako zřetelná změna v interakcích inhibitorů s proteasou, zatímco efekt mutací lokalizovaných mimo aktivní místo enzymu se projevuje jiným mechanismem, jakým je například ovlivnění stability dimeru a jeho konformační flexibility.<sup>156</sup> Bylo popsáno více než 100 bodových mutací, z nichž nejméně 26 je specifických pro inhibitory proteasy. Asi 15 z těchto 26 mutací jsou primární nebo též hlavní mutace, které jsou natolik významné, že od základu mění účinnost léčiv.<sup>154</sup> V HIV-1 protease bylo nalezeno mnoho zmutovaných funkčních skupin, které způsobují rezistenci vůči léčivu, například Leu33 se mění na Ile, Val, nebo Phe, dále Val82 se mění na Ala, Phe, Leu nebo Thr, Ile84 mutuje na Val a Leu90 na Met. Různé mutace postihují

různé inhibitory proteasy. Například, mutace v Leu90 evidentně zasahují Saquinavir a Nelfinavir, zatímco účinnost Indinaviru je ovlivněna mutacemi Met46, Val82, a Ile84 a Fosamprenavir je neúčinný vlivem rezistence tehdy, když se Ile50 změní na Val nebo Ile84. Kombinace několika mutací dává vzniknout mutantům s velmi vysokou odolností proti léčivu. Ojedinelé druhy mutací obvykle nelze přímo spojovat se vznikem rezistence vůči inhibitorům proteasy.<sup>157,158</sup>

Mutace lze rozdělit na primární a sekundární. Primární mutace mají často jen malý vliv na vznik odolnosti. Chemické struktury většiny inhibitorů proteasy jsou si vesměs velmi podobné, a tak není divu, že některé primární mutace vedou současně k rezistenci pro více inhibitorů proteasy. Vznik rezistence napříč škálou inhibitorů (cross rezistence) je jedním z hlavních problémů stávající léčby HAART. Mutace vznikající až následně, při interakci s proteasou, v průběhu kontinuální léčby inhibitorem proteasy, jsou běžně označovány jako sekundární mutace. Tyto mutace mohou vést ke vzniku velmi silné rezistence vůči mnoha inhibitorům proteasy.<sup>157</sup> Dosud není známa žádná účinná strategie pro řešení problému vzniku lékové rezistence. Výzkumy zaměřené na vývoj nových terapií pro léčbu AIDS se zaměřují na předcházení vzniku křížové rezistence pro léky, které jsou nyní na trhu.<sup>126</sup>

#### 2.3.4 Aktuální stav ve vývoji nových inhibitorů HIV-1 proteasy

V listopadu roku 2009 byl na trh uveden dosud poslední HIV inhibitor proteasy, Darunavir.<sup>159</sup> V roce 2006, GlaxoSmithKline ukončil druhou fázi klinického vývoje **Brecanaviru**, inhibitoru jehož struktura úspěšně vychází ze struktury Darunaviru, kvůli nepřekonatelným problémům s formulací léčiva.<sup>160</sup> V létě roku 2009, GlaxoSmithKline a Concert Pharmaceuticals oznámily svou spolupráci na vývoji a komercializaci antiretrovirálních léčiv obsahujících deuterium. Jedním z nich je **CTP-518**, inhibitor proteasy pro léčbu infekce HIV, který by měl vstoupit do 1. fáze klinických zkoušek ve druhé polovině roku 2009. CTP-518 je nový inhibitor HIV proteasy vytvořený náhradou některých klíčových atomů vodíku v Atazanaviru deuteriem. Preklinické studie prokázaly, že tato modifikace plně zachovává protivirovou aktivitu léčiva, ale zřejmě tím, že zpomaluje jaterní metabolismus, prodlužuje dobu po kterou je látka přítomna v plazmě alespoň v minimální účinné koncentraci. CTP-518 má proto potenciál stát se HIV-1 proteasovým inhibitorem, u kterého už nebude potřeba přidávat Ritonavir jako činidlo zvyšující účinnost léčiva, za cenu rostoucích nežádoucích účinků pro pacienty.<sup>161</sup>

Jiná látka, lysin-sulfonamidový inhibitor **PL-100**, vyniká odolností vůči vzniku rezistence, včetně křížové rezistence, dále je velmi účinný při inhibici proteasy a navíc zároveň inhibuje cytochrom P450 isoenzym 3A4/5, zodpovědný za metabolizaci léčiva, což může znamenat, že i

tato látka by nepotřebovala žádnou další pomocnou látku, ke zvýšení své účinnosti a bylo by možné ji podávat jen v jedné denní dávce. Vývoj této látky jako budoucího léčiva byl takticky pozdržen firmou Merck s cílem v další fázi připravit vhodné proléčivum, zvolit vhodnou formulaci léčiva a další.<sup>162</sup>

Ve vývoji nepeptidických inhibitorů HIV-1 proteasy je pravděpodobně atraktivní i skupina **cyklických derivátů močoviny**, DMP323<sup>163</sup> a DMP450 (Mozenavir, DuPont)<sup>164</sup>, které se snaží napodobit interakci molekuly vody s proximální částí flapu aktivního místa enzymu. Syntéza těchto látek je založena na použití chirálního prekursoru, sacharidu manitolu.<sup>165</sup>

Niob obsahující **polyoxometaláty** rovněž prokázaly při testech na buněčných kulturách schopnost specificky a submikromolárně inhibovat HIV-1 proteasu. Ukázalo se, že inhibice těchto látek je založena na nekompetitivním mechanismu a podle modelu se váží do kationické kapsy vnějšího povrchu flapu.<sup>166</sup> Zkoumány byly rovněž **C<sub>60</sub> fullerénové deriváty**, ale ukázaly se být málo účinnými inhibitory.<sup>167</sup>

Mezi nekonvenční chemické struktury, které jsou schopny obsadit vazebné místo v enzymu a přinést výhodné farmakologické vlastnosti, patří **ikosahedrální metalakarborany**.<sup>39</sup> Jedná se o hydrofobní farmakofory, již dříve navrhované jako stálejší náhrada za polykondenzované kruhy v aromatických aminokyselinách.<sup>41,168</sup> Metalakarborany, které sestávají ze dvou karboranových klecí, které tvoří sandwichový komplex s centrálním kovem, se ukázaly být specifickými, stabilními a slibnými inhibitory HIV-Pr.<sup>39,43,89</sup> Krystalová struktura odhalila existenci neobvyklého vazebného modu dvou kobalt bis(dikarbolidových) jednotek, které se váží k hydrofobní kapse proximální části flapu v aktivním místě proteasy, nezvykle nad místem, kam se obvykle váží konvenční inhibitory. Tento jev by mohl vysvětlovat neobvykle širokou inhibiční aktivitu metalakarbonů i vůči rezistentním kmenům HIV-1 proteasy.<sup>43</sup>

## 2.4 BORANY, KARBORANY, METALABORANY

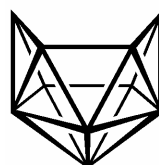
**Bor** patří k několika málo prvkům periodické tabulky, které jsou schopny tvořit binární hydridy, skládající se z více než dvou atomů téhož prvku. První borany byly připraveny Alfredem Stockem a jeho spolupracovníky v roce 1912.<sup>2</sup> Architektura boranových klastrů je charakteristická tvorbou prostorových klecí, tvořených stěnami trojúhelníkového tvaru. Skutečný rozvoj oblasti boranové chemie započal před více než pěti desetiletími a postupně vedl k



*closo-*  
 $2n + 2e^-$



*nido-*  
 $2n + 4e^-$



*arachno-*  
 $2n + 6e^-$



*hypho-*  
 $2n + 8e^-$

n = počet vrcholů v boranové kleci

pochopení principu vazeb v boranech a k objevům velké řady jejich derivátů, karboranů, heteroboranů a metalaboranů. Tyto deriváty lze odvodit myšleným nahrazením jedné nebo více BH jednotek v klastru atomy nepřechodných prvků nebo atomy kovů. Borany vytvářejí molekulové klastry, které vznikají v důsledku nedostatku elektronů ve valenčních orbitalech atomu boru, které mohou obsadit pouze třemi vazebnými a dvěma nevazebnými elektrony. Základní a nejstabilnější klastř vykazuje geometrii uzavřeného dvacetistěnu (*closo*), z něhož jsou formálně odvozeny všechny další klastrové borany. Stane se tak odstraněním jednoho (*nido*), dvou (*arachno*), nebo více vrcholů (*hypho*) z uzavřené klece nebo postupným přidáváním páru elektronů potřebného k formálnímu otevření klece na další strukturní typ. Strukturu většiny karboranů, heteroboranů a metalaboranů lze předpovědět s pomocí metody elektronového součtu na základě znalosti počtu atomů tvořících skelet a počtu elektronových párů, zúčastněných na tvorbě vazeb uvnitř klastru. Strukturní pravidla vypracovali Wade a Williams.<sup>169,170</sup>

**Obrázek 4** - Klasifikace základních typů boranových klastrů podle pravidel odvozených Wadem a Wiliamsem na základě počtu elektronů zapojených do vazeb uvnitř boranového skeletu.<sup>169,170</sup>

Škála známých strukturních archetypů je poměrně bohatá a v dnešní době je známo mnoho tisíc boranů, heteroboranů a metalaboranů, tvořících zajímavý protipól organickým sloučeninám, hydridům uhlíku. Mezi těmito dvěma skupinami látek existuje celá řada podobností, zejména z hlediska delokalizace elektronů.<sup>171</sup> Avšak hlavní rozdíl mezi těmito druhy molekul kovalentních hydridů nalzáme v dosaženém stupni vývoje v těchto konkrétních oblastech.

Různorodost organických látek je tak ohromná i díky uplynulým několika milionům let, v průběhu kterých na Zemi vznikaly. Uhlovodíky vesměs vznikají na základě principu sdílení dvou

elektronových párů, což vede k jejich uspořádání v prostoru v podobě lineárních řetězců a rovinných kruhů. Díky předchozímu rozsáhlému výzkumu v této oblasti od roku 1824 se současná organická chemie může zabývat s pověstným citem pro detail pochopením jednotlivých reakčních cest a slabých vazebných interakcí, nacházejících se v biologických systémech. Na druhé straně, první nesmělé začátky chemie hydridů boru se datují až o sto let později do roku 1912, a po dobu první čtyřiceti let zůstala jen laboratorní kuriozitou. I přesto, že bylo během posledních padesáti let vykonáno mnoha věhlasnými chemiky velké množství práce, dosud jsou známy pouze hlavní principy chemie základních klastrů a cest vedoucích k jejich substituci.

Výzkum boranů však vždy částečně navazoval na postupy známé ze studia organických syntéz. Největší vývoj byl zaznamenán během studia vazebných interakcí, hledání syntetických postupů k přípravě nových látek, které vycházejí z velké řady strukturních archetypů, nebo k vývoji vhodných metod pro jejich charakterizaci, zejména  $^{11}\text{B}$  NMR spektroskopie,<sup>172-174</sup> XRD rentgenové difrakce,<sup>3</sup> UV-VIS spektroskopie,<sup>175</sup> spektroskopie v infračervené oblasti,<sup>175</sup> elektrochemické metody,<sup>175</sup> HPLC,<sup>176</sup> hmotnostní spektrometrie,<sup>177-180</sup> izotachoforézy,<sup>181,182</sup> a mnohé další.

#### 2.4.1 Výhodné vlastnosti boranových klastrů

Boranové klastry nabízejí řadu výhod, které je činí velmi zajímavými pro velmi specifické aplikace jakými jsou biologicky aktivní látky nebo receptory. Jsou jimi:

a) Většina základních heteroboranů, majících uzavřenou *kloso* strukturu (a také jedenáctivrcholové *nido*-borany) jsou chemicky velmi stálé látky, obecně mnohem **stálejší než organické aromáty** a na základě dostupných dat lze říci, že jsou zpravidla **jen málo toxické** pro buňky.<sup>183</sup>

b) Borany nabízejí spoustu možností úprav **dipólmomentu** molekuly nebo tvorbu vazebných míst pro vodíkové vazby v molekule, umístěním heteroatomu do skeletu nebo změnou uspořádání v prostoru vlivem exoskeletální substituce vrcholů klastru polárními skupinami, ačkoliv máme jen omezené znalosti, co se týče možností přímé substituce v předem definovaných polohách. Dále, bazicita a nukleofilnost každé skupiny na povrchu klastru se významně liší v závislosti na tom, zda je připojena k atomu boru nebo k některému heteroatomu (nejčastěji uhlíku).

c) Lze předpokládat, že enzymatické systémy, a především ty, které umějí degradovat benzenová jádra, by jen stěží dokázaly štěpit vazby, nacházející se v boranových klastrech, které se v přírodě nevyskytují.<sup>77</sup> Tento fakt může být podkladem pro vysvětlení vyšší účinnosti boranů i proti stávajícím rezistentním mutantům různých infekčních částic. Je známo několik

příkladů<sup>184</sup>, které podporují tuto hypotézu, včetně téměř nulového poklesu aktivity inhibitorů pro rezistentní formy viru HIV.<sup>39,185,186</sup>

d) Povrch klastru je tvořen hydridickými atomy vodíku, které jsou příčinou **silně lipofilního** chování boranů. Anionty vykazují velkou afinitu k místům, kde je lokalizován pozitivní náboj. Důkazem tohoto tvrzení jsou poměrně silné interakce vznikající díky nekovalentním vazbám s aminoskupinami a peptidy.<sup>125,187</sup> Tyto děje jsou v současné době předmětem intenzivního výzkumu v teoretické rovině.<sup>187-194</sup>

Lze předpokládat, že náhradou aromatických kruhů u známých terapeutik boranovými klastry lze vylepšit jejich biologickou aktivitu, především v těch případech, kdy hydrofobní a sterické interakce sehrávají důležitou roli v mechanismu vazby k substrátu.

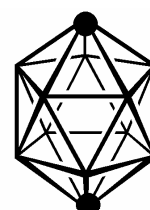
e) Protonizované formy aniontů se chovají jako neoxidující **anorganické superkyseliny** bez jakékoliv analogie v oblasti organických aniontů.<sup>77</sup> Na druhou stranu, náleží ke skupině takzvaných slabě koordinujících, slabě nukleofilních iontů a tato oblast je také v současné době velmi podrobně studována.<sup>195-198</sup> Celkový náboj aniontu je delokalizován na povrchu klastru a může se měnit v důsledku vnitřních změn ve skeletu, např. fiktivní výměnou atomů boru v kleci za jiné prvky. Ve skutečnosti, formální nahrazení {BH} jednotek, které jsou donory elektronů ve dvanácti vrcholovém boranovém aniontu  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  jedním, dvěma, třemi nebo více atomy nepřechodných prvků, např. {CH} nebo {P} (tříelektronové donory), nebo {PH}, {S} (čtyřelektronové donory), tvoří  $[CB_{11}H_{12}]^-$ ,  $[PB_{11}H_{11}]^-$  anionty nebo neutrální  $C_2B_{10}H_{12}$  karborany,  $SB_{11}H_{11}$  thiaborany, atd.



1,2-kloso- $C_2B_{10}H_{12}$



1,7-kloso- $C_2B_{10}H_{12}$



1,12-kloso- $C_2B_{10}H_{12}$



1-kloso- $SB_{11}H_{11}$



7,9-nido- $C_2B_9H_{12}^{(-)}$



7,8,9-nido- $C_3B_8H_{11}^{(-)}$

● ...S    ● ...CH

**Obrázek 5** - Ukázka schématických strukturních vzorců heteroboranů, substituovaných různými heteroatomy, přítomnými v geometricky rozdílných polohách ve skeletu a v různém počtu, limitovaném počtem skeletálních elektronů. Neoznačené vrcholy mnohostěnů reprezentují skupinu BH.

Jinou možností, jak vhodně modifikovat vlastnosti, je připojit vně klastru exoskeletální skupinu, např.  $R_3N^+$ ,  $R_2S^+$ ,  $R_3P^+$  atd., která může snížit náboj klastru anebo zvýší dipolový moment molekuly. Naproti tomu, náboj klastru lze zvýšit prostřednictvím vazby několika aniontů dohromady do supramolekulárních útvarů (vizte níže).

f) **Celkový náboj** a povrch molekuly nebo iontu jsou hlavními faktory předurčujícími vlastnosti různých boranových částic při jejich rozpouštění. Dianionty jsou ve vodě zpravidla dobře rozpustné, monoanionty jsou dobře rozpustné ve středně polárních rozpouštědlech (od alkoholů k etheru) a neutrální látky pouze v málo polárních až nepolárních rozpouštědlech (aromáty, hexan). Tyto faktory ovlivňují lipofilní chování, hydrofobní interakce s receptory a přenos přes biologické membrány.<sup>199</sup> Díky těmto znalostem lze v širokém rozmezí měnit celkový náboj molekuly pro každou specifickou aplikaci zvlášť.

#### 2.4.2 Chování boranů ve vodných roztocích

Sodné sole boranových a dikarboranových aniontů jsou známy z BNCT jako lipofilní anionty, které snadno pronikají biologickými membránami.<sup>200-202</sup> Při studiu chování metalakarboranů ve vodných roztocích bylo zjištěno, že tyto látky tvoří zejména kulovité shluky s poloměrem 100 nm a jen v malém podílu jsou v roztoku přítomny neagregované molekuly, které lze pozorovat ve formě nanomolekulární disperze.<sup>203,204</sup> Chování těchto **nanoagregátů** je poměrně složité popsat a závisí na koncentraci rozpouštěné látky a stáří roztoku.<sup>205</sup> Nespecifické chování hydrofobních látek ve vodných roztocích bývá klíčovým problémem při charakterizaci velkých knihoven chemických látek v počátečních stádiích hledání vhodného typu sloučenin potenciálního léčiva.<sup>206</sup>

Metalakarboranové anionty se v roztoku stabilizují interakcí s přítomnými kationty. Velikost klastrů vznikajících při vzrůstajícím zředění roztoku významně narůstá v souvislosti s klesající koncentrací látky v roztoku. Po přidavku vodného roztoku chloridu sodného o koncentraci nejvýše 0.1 M nedochází k sekundární agregaci.<sup>205</sup>

Velikost, náboj a exoskeletální uspořádání boranových klastrů může silně ovlivňovat vznik agregátů. Ačkoliv deriváty nukleosidů spojené kovalentními vazbami s amfifilním kobalt bis(dikarbolidovým) aniontem nebo s elektroneutrálním dikarba-*kloso*-dodekaboranem mají

tendenci tvořit v roztoku stabilní nanočástice, sloučeniny s menšími, negativně nabitými dikarbanido-undekaboranovými jednotkami stejně tak jako výchozí nukleosidy, agregáty netvoří.<sup>189</sup>

Pravděpodobně právě z důvodu převažující tvorby agregátů nedochází ve vodném roztoku (nikoliv však v methanolickém roztoku) k excitaci molekul kyslíku do singletového excitovaného stavu v přítomnosti fotosenzitizujících sloučenin založených na porfyrinem substituované kobalt bis(dikarbolidové) jednotce.<sup>188</sup>

Farmakologie hydrofobních léčiv během svého vývoje objevila řadu látek, tzv. **excipientů**, které dokáží lipofilní částice emulgovat ve vodném roztoku tak, aby jejich vlastnosti a aktivita mohly být studovány za definovaných podmínek a na tomto základě mohla být vyvíjena a optimalizována jejich struktura. Rak et. al. studovali vliv různých průmyslových excipientů, deagregačních činidel, na případnou deagregaci různě modifikovaných, substituovaných kobaltakarboranových sendvičů. Ukázalo se, že série monosubstituovaných kobalt bis(dikarbolidových) sendvičů byla nejlépe deagregována excipienty DIMEB, Pluronic F-127, Polyvinylpyrrolidon a HSA.<sup>207</sup>

### 2.4.3 Lineární supramolekulární konstrukce založené na použití boranových klastrů

Konstrukce oligomerních materiálů založených na kovalentní vazbě boranových klastrů, speciálně těch, které tvoří lineární útvary, se v posledních letech stává velmi významnou oblastí výzkumu. Je tomu tak díky předpokladané chemické a teplotní stabilitě, stálosti vznikajících útvarů, možnostem funkcionalizace exoskeletálními skupinami, substituujícími klastry v předem dané poloze a také zajímavými spektrálními vlastnostmi. Bohužel, počet sloučenin klastrových boranů použitelných pro racionální molekulární design kovalentně vázaných materiálů, je velmi omezený.<sup>208</sup>

Více probádanou oblastí se zdají být malé karborany a metalakarborany, které lze jednoduše připravit *in situ* jako např. subklastry  $\{C_2B_3\}$  a  $\{C_3B_2\}$  rovinné kruhy nebo pyramidální  $\{C_2B_4\}$ , jako stavební bloky pro konstrukce stabilních vícevrstevných útvarů. Většina z nich byla vytvořena díky soustavné práci Grimesovy skupiny.<sup>209-217</sup> Velmi široké je i pole malých metalaboranů spojených exoskeletálními vazbami k různým organickým substrátům prostřednictvím atomů C-C a/nebo B-C.<sup>210,218</sup>

Oblast větších boranových klastrů je ve srovnání s oblastí menších klastrů v tomto ohledu méně probádaná. Popsáno bylo pouze několik větších polysendvičových sloučenin a jen několik sloučenin vhodných pro připojení boranových klastrů zvnějšku v *para* pozici. Podle souborného článku s kritickým zhodnocením možností použití<sup>219</sup>, je množství stavebních bloků, dostupných pro lineární konstrukce limitované, a odvíjí se především od *para*-karboranů 1,12- $C_2B_{10}H_{12}$ ,



1,10-C<sub>2</sub>B<sub>8</sub>H<sub>10</sub>, až k *p*-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>B<sub>12</sub>H<sub>10</sub>. Ve skutečnosti byly popsány<sup>220,221</sup> první stabilní “molekulární dráty” založené na vazbách C-C a C-B k *para*-karboranovému klastru. Popsány byly i lineární konstrukce založené na sloučeninách ferratrikarbolidů.<sup>222</sup>

#### 2.4.4 Větší molekuly založené na vazbě boranových klastrů přes organické nebo anorganické spojky nebo organické supramolekulární platformy

Chemie látek definovaných jako supramolekulární útvary se rozvíjí v průběhu posledních desíti let, avšak dosud bylo popsáno jen málo příkladů takových látek. Bylo tomu tak díky relativně limitované dostupnosti vhodných boranových, karboranových a metalaboranových stavebních bloků a reaktivních prekurzorů pro konstrukce takových molekulárních komplexů. Avšak, vývoj sérií boranových klastrových sloučenin substituovaných reaktivními organickými skupinami a vývoj v syntézách a charakterizaci takovýchto větších a univerzálně využitelných molekul, urychlilo zavedení pokročilých instrumentálních metod NMR, MS a rentgenové difrakce (obvykle metod převzatých z organické supramolekulární chemie a biochemických aplikací).

Vyvinuta byla např. chemie neutrálních karboranových makrocyclů založených na neutrálních karboranech spojených přes rtuť do cyklických útvarů různé velikosti. Tyto útvary mohou sloužit jako anti-crown etherová komplexační činidla a receptory pro anorganické anionty.<sup>223-228</sup>

Relativně velká je oblast větších molekul s předem definovaným tvarem neutrálních karboranů pospojovaných organickými skupinami. S tím souvisí i sloučeniny založené na *meta*-karboranových molekulách spojených s thiaalkylovými skupinami, 2,6-pyridylovými a arylovými skupinami, navržené hlavně pro použití v BNCT (vizte níže) a jako termostabilní oligomery.<sup>229-236</sup>

Nesrovnatelně méně prozkoumanou je oblast iontových sloučenin. To je nepochybně důsledek náročnějších postupů vedoucích k izolaci nabitých sloučenin ve srovnání s neutrálními látkami. V této oblasti byly připraveny zdvojené klastry karboranu s dodekaboranovým dianiontem a bis(dodekaboranovým) tetraaniontem, v obou případech spojené alifatickými řetězci.<sup>237</sup>

V nedávné době byly popsány kobalt bis(dikarbolidové) aniontové klastry, pospojované organickými řetězci do supramolekulárních útvarů typu calix[4]arenů nebo resorci[4]arenů a to geometricky definovaným způsobem. Jeden až čtyři kobalt bis(dikarbolidové) anionty se mohou vázat ke spodnímu okraji *tert* Butyl-calix[4]arenu přes diethylenglykolové řetězce, zatímco kratší

amidické spojky vedou pouze k mono- nebo disubstituovaným derivátům, pokaždé i když k substituci dochází na horním okraji calix[4]arenu.<sup>69</sup>

Tyto aniontové sloučeniny využívají výhod spojení calixarenové platformy, ve tvaru košíčku, s hydrofobními, slabě koordinujícími anionty silných, neoxidujících anorganických kyselin a dalšími funkčními skupinami. Látky slouží jako vysoce účinná činidla pro extrakci různých kationtů z kyselých roztoků při zpracování radioaktivního odpadu.<sup>80</sup>

Bylo připraveno několik nových iontových sloučenin založených na kombinaci klastrových aniontů s organickými supramolekulárními útvary, speciálně crown-ethery, jako potenciální receptory pro alkalické kovy nebo pro kovy alkalických zemin, obzvláště pro  $\text{Cs}^+$  a  $\text{Sr}^{2+}$ . Mezi tyto látky náleží oxo- a aza-crown cykly připojené k aniontu  $[\text{1-H}_3\text{N-B}_{12}\text{H}_{11}]^-$ ,<sup>176</sup> dále několik dalších příkladů thiacycrown etherů<sup>238</sup> a oxacycrown etherů vázaných ke kobalt bis(dikarbolidovému) aniontu.<sup>70,80</sup>

Mnohem větší úsilí bylo však vynaloženo na vývoj různých polymerních materiálů obsahujících karborany jako termicky odolné materiály a polymery s obsahem iontových metalakarboranů,<sup>80,239-241</sup> jako senzorů pro alkalické kationty a materiálů vhodných pro nakládání s vysoce aktivním jaderným odpadem.

## 2.5 OBLASTI POUŽITÍ KLASTROVÝCH SLOUČENIN BORU

Jak lze předpokládat, klastrové sloučeniny boru našly uplatnění v několika speciálních oblastech použití.<sup>66,77</sup> Odhlédneme-li od již opuštěného vývoje vysokoenergetických raketových paliv<sup>242</sup> v padesátých a šedesátých letech 20. století, další a v mnohém slibnější aplikace povstaly z výzkumu v oblastech BNCT,<sup>9,199,243-245</sup> extrakce radionuklidů,<sup>80</sup> dopování polovodičů borem,<sup>246</sup> vysokoteplotních polymerů,<sup>239</sup> pevných elektrolytů, katalyzátorů<sup>247</sup> atd.<sup>77</sup>

### **2.5.1 Použití sloučenin boru v medicíně**

Nejvíce prostudované jsou sloučeniny připravované pro účely borové neutronové záchytové terapie (BNCT) nádorů mozku. **Metoda BNCT** je založena na selektivní akumulaci sloučenin bohatých na nuklid boru  $^{10}\text{B}$  v maligních tkáních a jejich následném ozáření pomalými, tzv. epitermálními neutrony. Jádro boru  $^{10}\text{B}$  po zachycení neutronu uvolní částici  $^7_3\text{Li}$  a alfa částici, která je schopná zničit selektivně pouze maligní buňku. Pro tyto účely bylo připraveno několik stovek sloučenin, vycházejících z konceptu derivátů borových klastrů  $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]^{2-}$  až po sofistikovanější systémy, založené na polyaminech, steroidech, porfyrinech, ftalocyaninech, antigenech, monoklonálních protilátkách, nukleosidech, lipozomech atd. jako měchýřících transportujících bor do nitra zhoubně bujících tkání.<sup>11,243</sup>

Oblast BNCT byla popsána v řadě souborných článků, k získání detailnějších informací poslouží následující články.<sup>9,11,77,199,243,244,248,249</sup> Navzdory bouřlivému laboratornímu vývoji se v současnosti v celosvětovém měřítku k léčbě používají pouze látky z první generace BNCT činidel (např.  $[B_{12}H_{11}SH]^{2-}$  pro nádory mozku a boronofenylalanin pro léčbu melanomu).<sup>199</sup>

Při hledání klastrových sloučenin boru, obsahujících co nejvíce atomů boru v molekule, vážících se specifickým mechanismem přednostně v oblasti zhoubného bujení, byly vytvořeny série konjugátů boranů s přírodními látkami, např. s aminokyselinami,<sup>250</sup> s peptidy a protilátkami často tvořícími dendrimerní struktury,<sup>18,229,251-253</sup> s nukleosidy a nukleotidy,<sup>254-258</sup> připravované také jako elektrochemické senzory při hybridizaci DNA,<sup>259</sup> dále porfyriny a ftalocyaniny,<sup>13,260-265</sup> sacharidy,<sup>266-268</sup> nízkohustotní lipoproteiny a liposomy.<sup>269,270</sup> Zajímavostí v oblasti dalších konjugátů pro BNCT jsou deriváty karboranů navázané na uhlíkové nanotrubičky.<sup>57,253,271</sup>

### 2.5.2 Zobrazovací metody

Jiné studie se zaměřují na použití boranových klastrů pro zobrazování specifických látek (radioimaging), zejména v živých organismech, s pomocí transportních látek obsahujících vhodné radioizotopy. V praxi, aniontové boranové klastry snadno reagují s halogeny za vzniku sloučenin obsahujících jod a brom. Kyselé {CH} karboranové skupiny přítomné v metalakarboranech mohou být snadno tritiovány – proton  $^1H$  je přitom nahrazen za  $^3H$  tritium. Takové látky mohou být použity s výhodou jako značené sloučeniny. Jinou možností je použití metalaboranů obsahujících radionuklidy centrálních kovových iontů. Speciální, velice sofistikované ligandy nazývané Venus-fly trap, byly navrženy pro chelataci a transport izotopu kobaltu  $^{60}Co$  přímo ve tkáni pacienta.<sup>184,199,272</sup> Halogenované boranové klastry byly rovněž testovány jako kontrastní látky pro pozitronovou emisní tomografii (PET) a fotonovou emisní počítačovou tomografii (SPECT).<sup>273</sup> Jinou možnou aplikací polyhedrálních hydridů boru v medicíně se mohou stát polyjodované molekuly, jako kontrastní látky pro XRD zobrazovací metody.<sup>274</sup>

### 2.5.3 Borany jako specifické terapeutické cíle

Překvapivě bylo provedeno jen velmi málo testů, které by se zaměřovaly na přímé, cílené využití klastrových sloučenin boru jako farmakoforů, vyjma oblasti BNCT.<sup>11</sup> V případě hydrochloridu amino-*ortho*-karboranu bylo zjištěno, že vykazuje antineoplastickou cytotoxickou aktivitu. Karborany substituované benzenovými jádry byly také testovány jako antagonisté receptorů pro estrogen (používají se při léčbě hormonálně závislé rakoviny prsu) a ve srovnání s

17 $\beta$ -estradiolem, některé z nich byly desetkrát účinnější. Také byla studována jedenáctivrcholová *nido*-dikarbolidová analoga anti-estrogenu tamoxifenu.<sup>19,275-277</sup>

Chyby vznikající při sbalování některých proteinů a jejich následné hromadění ve formě amyloidových vláken, jsou spojovány se vznikem řady degenerativních onemocnění. Jedním z takových amyloidogenních proteinů je transthyretin (TTR), homotetramerní protein o hmotnosti 55 kDa (kilodaltonů), který se nachází v krevní plazmě a mozkomíšním moku, kde váže a transportuje tyroxin. Bylo prokázáno, že lidský protein T119M TTR zabraňuje vzniku familární amyloidní polyneuropatie, TTR amyloidóze, a to prostřednictvím kinetické stabilizace tetramerní struktury proteinu, nekoordinovaného s ligandy. Provedené studie odhalily pestrou škálu malých molekul, které se mohou vázat do vazebných kapes TTR v tyroxinu a následně kineticky stabilizovat přirozenou konformaci bílkoviny *in vitro* a tím předcházet chybám při sbalování proteinu, které indikují projevy několika závažných onemocnění. Nicméně, společným nežádoucím vedlejším účinkem těchto malých molekul kinetických stabilizátorů je, že zároveň inhibují enzym cyklooxygenasu. Nedávno vyvinuté stabilizátory transthyretinu, které neinhibují cyklooxygenasu, se mohou stát atraktivním cílem pro dlouhodobou léčbu chybného sbalování proteinu TTR, které u lidí vyvolává řadu onemocnění. Takové sloučeniny byly získány tak, že do strategických míst ve struktuře stávajících léčiv byly začleněny modifikované ikosaedrické karborany.<sup>278</sup>

Lidský alfa-trombin je slibným agonistou funkce krevních destiček, zapojených do kaskády systému srážení krve a je, díky úloze při vzniku několika invalidizujících onemocnění, atraktivním cílem pro nová antikoagulantia, léky proti zvýšené srážlivosti krve. Nově byly pro tyto účely vyvinuty selektivní inhibitory serinové proteasy, které využívají potenciálu permethylovaného *para*-karboranu, coby dominujícího hydrofobního farmakoforu. Struktura inhibitoru obsahujícího karboran byla navržena s pomocí výpočetního dokovacího programu FlexX a posléze byl tento inhibitor také syntetizován. Na základě provedených výpočtů tato látka prokázala schopnost tvořit vazebné interakce v komplexu proteinu s ligandem v aktivním místě trombinu (S1-S3) a byly nalezeny pozice, ve kterých jsou acylující skupiny schopny snadno nevratně obsadit hydroxy skupinu serinu Ser(195).<sup>279</sup>

Benzolaktamy nesoucí dikarba-*kloso*-dodekaboranovou jednotku se díky své vazebné afinitě k enzymu protein kinase C jeví jako velice účinné látky, poskytující další příklad aplikace karboranu jako hydrofobního farmakoforu biologicky aktivních molekul.<sup>280</sup>

Byla popsána syntéza a hodnocení biologické aktivity derivátů dikarba-*kloso*-dodekaboranu s retinoidy (deriváty vitamínu A). Aktivita *o*-karboranu vůči retinoidům byla prověřována na základě studia schopnosti navození diferenciace lidské promyelocytární leukémie buněk HL-60.

Deriváty 4-[4-(1,2- dikarba-*kloso*-dodekaboran-1-yl)fenylamino] benzoové kyseliny a 4-[3-(1,2- dikarba-*kloso*-dodekaboran-1-yl)fenylamino] benzoové kyseliny jsou velmi aktivními **agonisty** při koncentracích  $10^{-8}$ - $10^{-9}$  mol.<sup>281</sup>

Na poli metalakaboranů byly testovány, Fe<sup>(III)</sup> ferratrikarbadekaboranylová sůl [1-( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)Fe-2-CH<sub>3</sub>-2,3,4-C<sub>3</sub>B<sub>7</sub>H<sub>9</sub>]AsF<sub>6</sub>, stejně jako neutrální Fe<sup>(II)</sup> komplex [1-( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)Fe-2-CH<sub>3</sub>-2,3,4-C<sub>3</sub>B<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], jako účinná cytostatika pro buněčné linie zhoubných nádorů, např. **L-1210**, **Tmolt3**, **HL-60**, a **HeLa-S3**. Obecně tyto látky nebyly aktivní proti růstu nádorových buněčných linií **KB** nosohltanu, **A431** kůže, **HCT-8** tenkého střeva, **SW480** tlustého střeva, osteosarkomu a gliomu. Nicméně byly aktivní proti růstu plicní bronchogenní kultury **MB-9812**. Účinnost těchto derivátů spočívá v **inhibici de novo syntézy purinu** buněk L-1210, čímž dochází ke snížení tvorby DNA a RNA.<sup>23,281</sup>

Jedenáctivrcholové vanada a niobatrikarbadekaboranyl monohalidové komplexy vykazují cytotoxickou aktivitu proti myši a lidské leukémii a růstu lymfomu stejně tak, jako pozastavují vznik karcinomu dělohy **HeLa**. Komplex vanadu snižuje růst **KB** nosohltanu, **Hepe** jater, **HCT-8** tenkého střeva a **1-A9** karcinomu vaječníku. Studie mechanismu účinku v lidských buňkách **HL-60** (promyelocytární leukémie) prokázala, že **de novo syntéza DNA a purinu** byla významně inhibována vlivem inhibice aktivity regulačních enzymů alfa DNA polymerasy a PRPP-amidotransferasy. Syntéza RNA a činnost m-RNA polymerasy byla inhibována jen mírně.<sup>23,281</sup>

Malé metalakaboranové komplexy obsahující C<sub>2</sub>B<sub>4</sub> nebo C<sub>2</sub>B<sub>3</sub> ligandy a Ta, Fe, Co, Mo nebo W jako centrální kov jsou cytotoxické pro myši a lidské kultury tkáňových buněk, více účinné jsou pro potlačení leukémie nebo lymfomu, ale překvapivě jsou také účinné proti růstu vybraných druhů tumorů. Tyto komplexy rovněž **inhibují metabolismus nukleových kyselin**, konkrétně **de novo syntézy DNA a purinu**.<sup>23,29</sup>

O klinickém použití **protirakovinných přípravků na bázi cis-platiny** je dobře známo, že jejich použití je doprovázeno řadou velmi nežádoucích vedlejších účinků, rakovinné buňky jsou navíc schopny být proti *cis*-platině odolné.<sup>282</sup> Alespoň některé z těchto nežádoucích účinků se pokouší překonat deriváty karboranů komplexující exo-skeletálně platinu (II).<sup>283-285</sup> Podobně je dobře známa *in vitro* protinádorová aktivita řady organocínitých sloučenin. Bylo syntetizováno několik derivátů karboranů, obsahujících cín a zároveň byla stanovena jejich aktivita.<sup>286-288</sup>

Specifickým případem interakce s enzymy *in vitro*, bylo objevení inhibičních účinků sodných solí aniontů [7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>]<sup>-</sup> a jeho 5-SH- a 5,6-Cl<sub>2</sub>- derivátu,<sup>289</sup> společně tlumících aktivitu mitochondriálních enzymů, cytochrom C oxidasy,<sup>290-292</sup> ATPasy, sukcinát dehydrogenasy a glycerol fosfát dehydrogenasy. K inhibici enzymu v prvním jmenovaném případě nedochází

kompetitivním mechanismem, tedy přímou interakcí inhibitoru s aktivním centrem enzymu, jak je tomu u dalších uvedených enzymů, ale odlišným mechanismem. Rozdíl mezi **mitochondriální C oxidasou a ATPasou, sukcinát dehydrogenasou a glycerolfosfát dehydrogenasou** spočívá v odlišné lokalizaci a struktuře daného enzymu uvnitř mitochondriální membrány. Autoři předpokládají, že se v tomto případě jedná o nespecifickou interakci iontů s molekulami enzymu, vyvolanou změnami v uspořádání lipidů. Ze získaných dat autoři usuzují, že tyto látky budou pro buňky zřejmě obecně toxické vzhledem k tomu, že se podílejí na inhibici energetického metabolismu buněk.

#### 2.5.4 Karborany jako inhibitory životního cyklu viru HIV

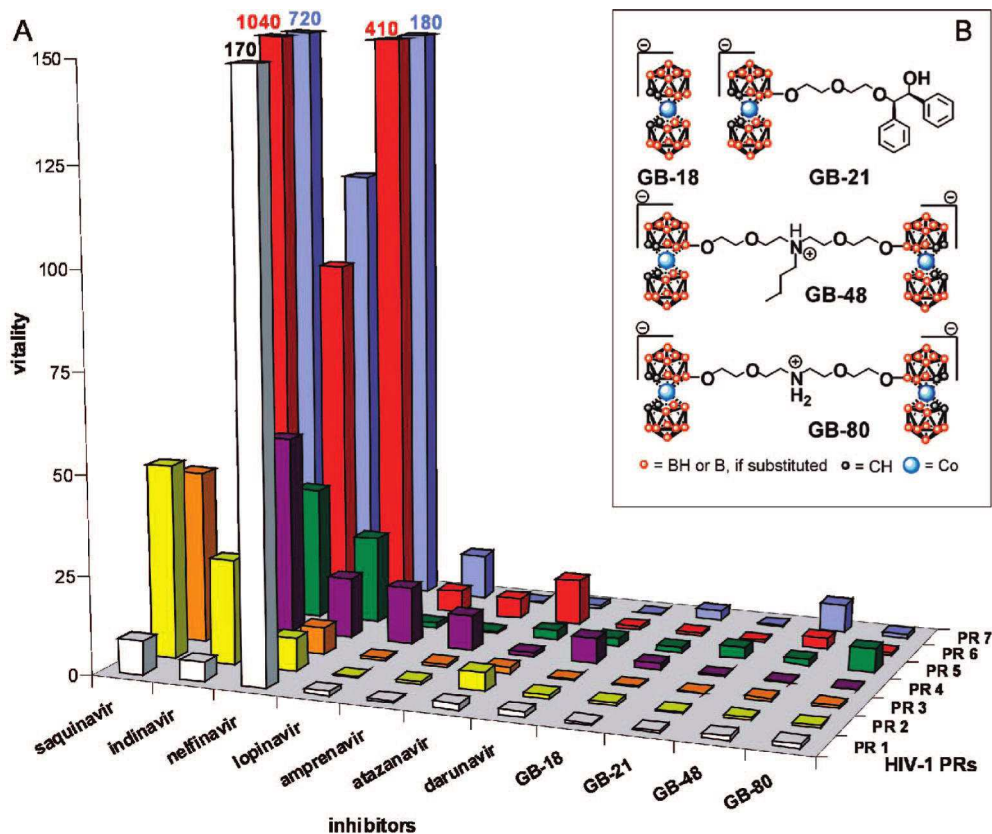
Zřejmě vůbec poprvé o specifických inhibičních účincích sloučenin karboranů pojednává studie Diane L. DeCamp a spolupracovníků z Univerzity v Kalifornii (USA) publikovaná roku 1992.<sup>293</sup> Nejlepším inhibitorem studované série se stala sloučenina tetrakis(karboran) karboxylátového esteru 2,4-bis( $\alpha$ ,  $\beta$ -dihydroxyethyl)deuteroporfyriu IX, jejíž příprava byla publikována dříve.<sup>294</sup> Ze studované série látek vyplynulo, že k uspokojivé inhibici viru HIV postačuje, aby k porfyrinovému jádru byly připojeny alespoň dvě karboranové klece. Velice markantní byl vliv isomerie atomů uhlíku použitých dvanáctivrcholových karboranů. Ukázalo se, že *meta*-isomer se váže k HIV-1 Protease přibližně 60-krát méně účinně, než-li *ortho* isomer. Je-li navíc druhý uhlík karboranu substituován, např. methylem, dochází k dalšímu snížení inhibiční aktivity. Z testované série derivátů, obsahujících různě hydrofobní benzoyl-, adamantoyl-,  $\beta$ -naftoyl a *ortho*-karboran jednoznačně vyplynulo, že karborany jsou jako hydrofobní částice pro vazbu k HIV-Pr specifické a esenciální látky, protože nejvíce zlepšují inhibiční vlastnosti molekul.<sup>293</sup>

Debnath A. K. a spol. prezentovali inhibiční účinky porfyrinů, substituovaných karboranovými jednotkami, na reprodukci viru HIV-1.<sup>295</sup> Tyto porfyrinové deriváty, původně připravované pro použití v BNCT, se selektivně váží k povrchovému glykoproteinu gp120, konkrétně k jeho hypervariabilní smyčce V3,<sup>296-299</sup> a tím brání vazbě gp120 se specifickými monoklonálními protilátkami, ale nebrání vazbě dalších druhů protilátek k peptidům v okolí gp120. Z důvodu této vazebné preference autoři zmiňují možnost použití porfyrinových derivátů jako přípravků pro profylaxi infekce HIV-1, které by mohly působit už v jejím ranném stadiu.<sup>297-299</sup>

Vicente a Marzilli patentovali protivirové účinky (anti-HIV) porfyrinů, obsahujících negativně nabitě, amfifilní, ve vodě rozpustné *nido*-karboranové substituenty, spojené s jádrem porfyriu C-C hydrolyticky obtížně štěpitelnými vazbami. Autoři tohoto patentu bohužel

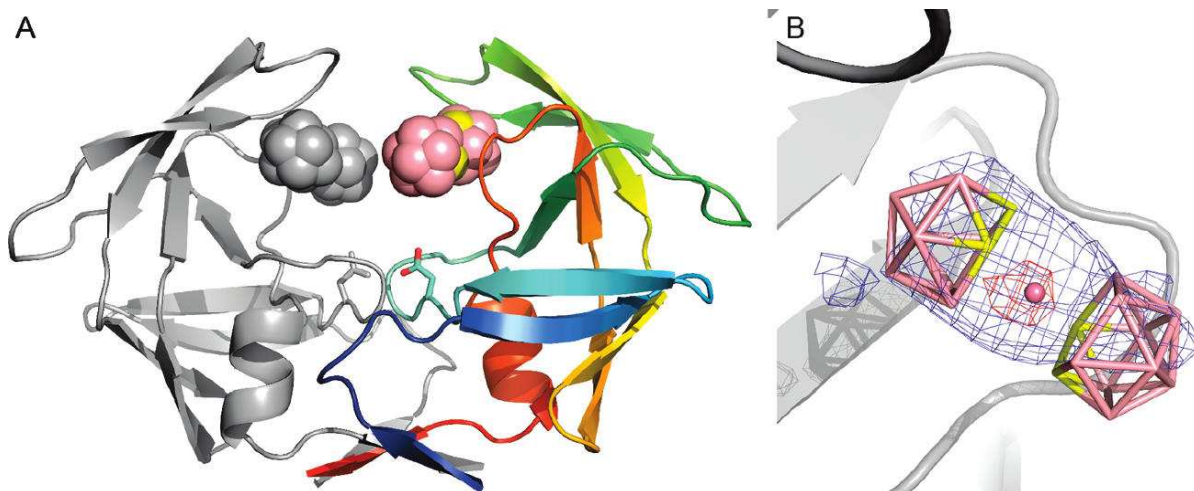
nespecifikovali, jak moc selektivní má být účinek těchto derivátů, jak moc jsou účinné a hlavně, jakým mechanismem je životní cyklus viru potlačen.<sup>44</sup>

Konjugáty tetrafenylporfyrinu s kobalt bis(dikarbolidy) a jejich specifické inhibiční projevy vůči HIV-1 Pr, stejně tak jako jejich spektrální chování a chování ve vodných roztocích, byly detailně studovány<sup>188</sup> chvíli poté, co byl objeven velký potenciál molekulárních konstrukcí založených na bázi metallaboranových aniontů jako inhibitorů HIV proteasy.<sup>39,185,186</sup> Po první fázi testování *in vitro* účinnosti inhibice se u vybrané série synteticky dostupných klastrových boranů ukázalo, že substituované kobalt bis(dikarbolidy) působí jako specifické inhibitory HIV-1 proteasy, schopné zároveň účinně inhibovat i mutanty HIV-1 Pr, rezistentní k dosud klinicky používaným inhibitorům. Jak se ukázalo v průběhu *in vivo* testů ve tkáňových kulturách, testované sloučeniny jsou pro tkáň jen velmi málo toxické a projevují se význačnou chemickou a biologickou stabilitou.<sup>39,89</sup>



**Obrázek 6** - Graf hodnot vitalit sedmi klinicky užívaných inhibitorů a čtyř sloučenin obsahujících kobalt bis(dikarbolidovou) jednotku (monohydráty sodných solí), všech inhibujících kompetitivním mechanismem, analyzovaných v panelu se sedmi rezistentními mutanty HIV-1 proteasy. Mutace jednotlivých variant HIV-1 Pr jsou popsány v legendě obrázku.<sup>89</sup> Vitalita je definována jako poměr  $(K_i k_{kat}/K_m)_{MUT}/(K_i k_{kat}/K_m)_{WT}$ , kde MUT a WT reprezentují zmutovanou a původní (wild-type) variantu enzymu. Abychom vůbec mohli

srovnávat relativní hodnoty  $K_i$  s hodnotami katalytické účinnosti mutantních proteas, je vždy nutno uvažovat i s konkrétním příspěvkem inhibiční aktivity konkrétní mutované proteasy. Vitalita má být relativním měřítkem schopnosti zmutovaného enzymu štěpit substrát v přítomnosti inhibitoru a tím pomáhat předpovídat terapeutický efekt daného inhibitoru.<sup>300</sup>



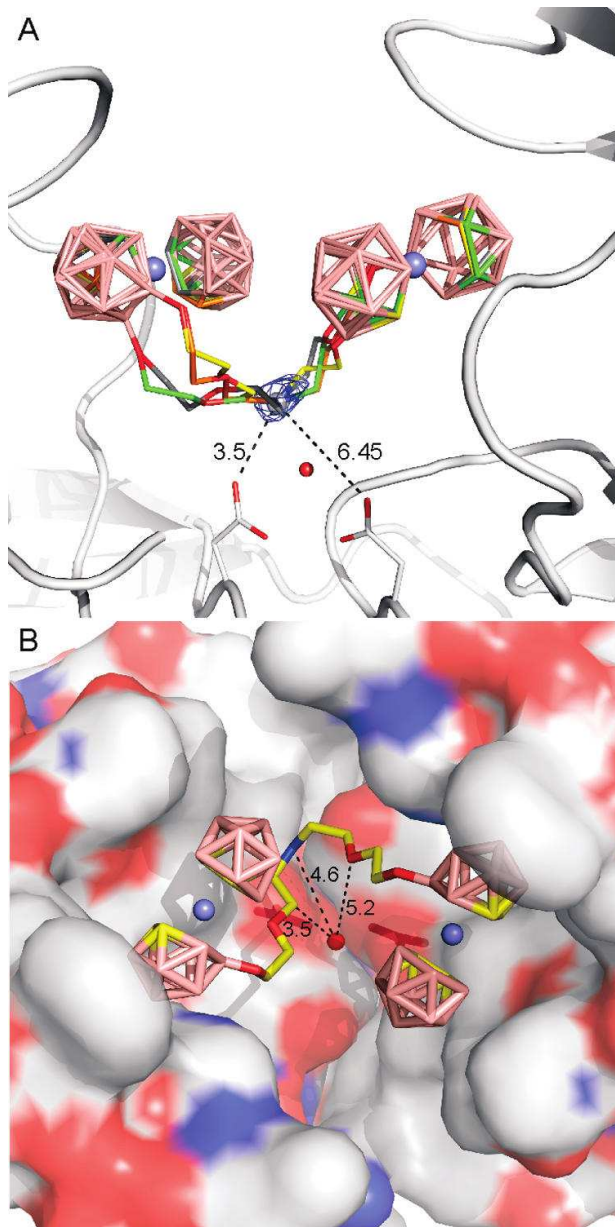
**Obrázek 7** - (A) Celistvý pohled na krystalovou strukturu komplexu HIV-1 Pr:**1**. Stužkovým modelem je znázorněna proteasa, aktivní centrum enzymu tvořené aspartáty je zvýrazněno tyčinkami. Atomy kobalt bis(dikarbolidového) klastru **1** jsou znázorněny jako kuličky - atomy boru růžově, uhlíku žlutě. Jeden z monomerů HIV-1 Pr je vykreslen barvami duhy (N-konec modře, C-konec červeně), zatímco šedivá představuje symetrickou část molekuly.

(B) Detailní pohled na **1** kobalt bis(dikarbolidový) klastr vázaný k monomeru HIV-1 Pr s mapou výskytu  $F_0 - F_C$  při  $2.0\sigma$  (modrá) a  $8.0\sigma$  (červená).<sup>43</sup>

Před časem se podařilo připravit a stanovit první krystalovou strukturu mateřského klastru, kobalt bis(dikarbolidového) aniontu **1** v komplexu s divokým (wild) typem HIV-1 Pr (vizte obr. 7), která se zároveň ukázala být důkazem zcela unikátního, dosud nepopsaného vazebného módu inhibitoru při jeho interakci v kavitě tohoto enzymu. Ze struktury komplexu je patrné, že dvě molekuly inhibitoru v asymetrickém uspořádání okupují symetrické hydrofobní kapsy flapu (límce) v proximálním regionu podjednotek S3 a S3' a blokuje tak aktivní centrum enzymu.<sup>39</sup>

Později se podařilo stanovit strukturu krystalu dimerní sloučeniny  $[H_2N-(8-(C_2H_4O_2)-1,2-(C_2B_9H_{10})-3,3'-Co-(1',2'-C_2B_9H_{11}))_2]Na$  v komplexu s wild-type HIV-1 Pr. Z důvodu nedostatku spojnic v mapě elektronových hustot bylo po vypřesnění této krystalové struktury ke zkoumání konformačního prostoru řetízku použito výpočetního modelu, s jehož pomocí byla navržena celá řada možných konformací organických řetězců.<sup>43</sup>





**Obrázek 8** - Grafický výsledek modelování organického řetězce, spojujícího molekuly **1**. (A) Čtyři konformery nejnižších energií, získané z počítačového modelování a výpočtů energií molekul, jsou znázorněny v tyčinkovém modelu s odlišně zbarvenými atomy uhlíku (žlutě) a kyslíku (červeně). Atomy boru a kobaltu jsou zde růžové a modré. Mapa  $2F_0 - F_C$  modelovaná jako molekula vody v krystalografickém modelu je znázorněna při  $1.0 \sigma$ . Pozice této molekuly vody (znázorněná jako šedá kulička) byla použita jako pevný bod, kde se nachází atom dusíku centrální sekundární aminoskupiny. Přerušované čárky a čísla představují vzdálenosti ke katalytickým aspartátům (v Å), katalýzy se účastní molekula vody je jako kulička vybarvena červeně. (B) Detailní pohled na model řetězce spojujícího podjednotky **1** v aktivním centru HIV-1 Pr. Proteasa je zde reprezentována rozplývavými plochami, obarvených podle druhů přítomných atomů (uhlík šedě, kyslík červeně a dusík modře). Nejkratší vzdálenosti

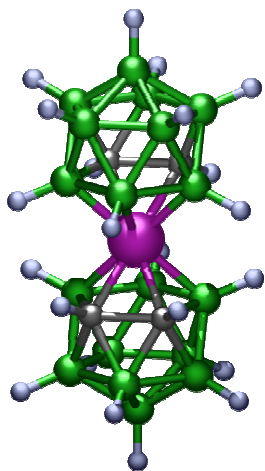
mezi atomy organického řetězce a katalytickou molekulou vody (červená kulička) jsou zobrazeny přerušovanými čarami s číselnou hodnotou v Å.<sup>43</sup>

V další fázi výzkumu byly struktury molekul potenciálních léčiv navrhovány na základě principů metody SAR („structure - activity relationship“) s cílem vytvořit knihovnu velmi rozdílných i velmi podobných derivátů, ze které by pak bylo možné vybrat dominantní typ struktury budoucího léčiva. Díky předchozímu základnímu výzkumu v oblasti syntéz boranových klastrů a jejich substitučních derivátů, a ze značné části díky použití štěpení kruhu originálního Pleškova reaktivního zwitterionického derivátu 8-dioxan-*koso*-(1,2- $C_2B_9H_{10}$ )-*komo*-3,3'-Co -(1',2'- $C_2B_9H_{11}$ ),<sup>301</sup> se dosud podařilo dosud připravit rozsáhlou knihovnu čítající více než 250 látek.

## 2.6 CHEMIE METALAKARBORANOVÝCH SYNTHONŮ

Podle pravidel racionálního designu molekul inhibitorů, který se snaží odhalit drobné odchylky ve struktuře aktivních substancí, které mohou však způsobit dramatické změny v biologické aktivitě a účinnosti inhibovaných enzymů, bývá často nezbytné vytvořit velké knihovny derivátů pro biochemické testování, aby bylo možné s vyšší mírou pravděpodobnosti odhalit nejvhodnější strukturu inhibitoru daného enzymu. Pro syntetické účely je vždy nutné mít k dispozici základní reaktivní stavební bloky daných typů molekul. V našem případě se jedná převážně o deriváty metalakarboranů, a to zejména kobalt bis(dikarbolidového) aniontu, nejdostupnější a chemicky nejstabilnější sloučeniny z řady podobných komplexů.

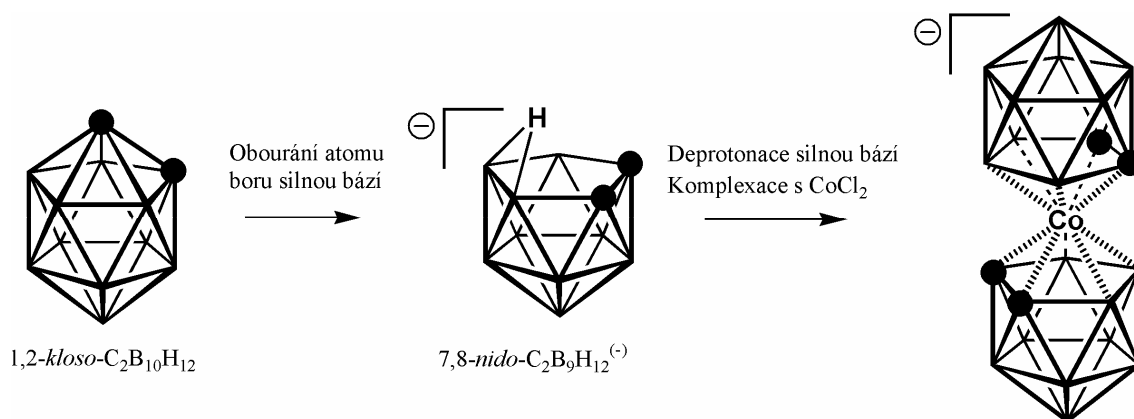
Tato práce se z větší části týká chemie sendvičového metalakarboranového komplexu vzorce  $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3,3'-Co]^-$ , který je správně názvoslovně označován jako 3,3'-komo-bis(undekahydro-1,2-dikarba-3-kobalta-*kloso*-dodekabor)át(1-). Zvláště při aplikaci na složitější substituční deriváty a molekulárních systémy s propojenými klastry se jeví toto názvosloví příliš komplikované a nepřehledné. Proto lze nalézt v literatuře řadu *semi*-triviálních názvů, které poskytují čtenáři nesporně rychlejší orientaci. K takovým názvům patřil dříve M. F. Hawthornem navržený název bis(1,2-dikarbolid) kobaltát, J. Pleškem používaný název COSAN (odvozený jako zkratka od Cobalt Sandwich ANion) a další názvy. V posledních dvou desetiletích se v literatuře ustálil název kobalt bis(dikarbolid)<sup>-</sup>, který byl systematicky použit i v souborném článku o chemii aniontu<sup>87</sup> a dalších nedávných souhrnných pracích.<sup>302</sup> Tento název je tudíž používán i v předkládané práci. Kobalt bis(dikarbolidový) aniont **1** byl prvně syntetizován M. F. Hawthornem a jeho spolupracovníky v roce 1965 na základě podobnosti v uspořádání elektronů v molekule cyklopentadienu a tehdy nově objeveného dianiontu *nido*-[7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>]<sup>(2-)</sup>.<sup>303-306</sup> Jak se ukázalo, tyto a mnohé další borany<sup>307-310</sup> a karborany<sup>211,311,312</sup> nebo heteroborany<sup>313</sup> lze pevně svázat do sendvičových komplexů s pomocí mnoha centrálních kovů,<sup>307</sup> například niklu.<sup>314</sup>



**Obrázek 9** - Kobalt bis(dikarbolidový) anion **1**. Fialově je znázorněn atom kobaltu, zeleně atomy boru, šedivě atomy uhlíku, malé kuličky v tyčinkovém modelu představují atomy vodíku.

Neobvykle chemicky, radiačně i teplotně stabilním a prakticky netoxickým boranovým sendvičem a tudíž ideálním vektorem pro případné farmakologické použití, se ukázal být právě kobalt bis(dikarbolidový) aniont **1**. Tento diamagnetický anion je tvořen atomem kobaltu ve

formálním mocenství  $\text{Co}^{\text{III}}$ , komplexujícím dva, formálně dvojmocné dikarbolidové dianionty  $[\text{7,8-}n\text{id}\text{o-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^{2-}$ .<sup>87</sup> Syntéza tohoto aniontu byla původně prováděna v bezvodém prostředí.<sup>305</sup> V rámci zvýšení dostupnosti této látky pro další výzkum a použití v extrakci, byly postupem času zdokonalovány postupy vedoucí k výrobě této substance a v současnosti se jedná o látku komerčně dostupnou.<sup>87</sup> Laboratorně i komerčně se nyní připravuje metodou degradace jednoho atomu boru ze skeletu 1,2-*kloso*- $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$  buď za přítomnosti hydroxidu alkalického kovu,<sup>315,316</sup> s výhodou s přídavkem 18-crown-6-etheru,<sup>317</sup> dále s pomocí fluoridu<sup>318</sup> nebo např. použitím *tert*-butanolátu draselného<sup>319</sup> a následnou deprotonací aniontu  $[\text{7,8-}n\text{id}\text{o-C}_2\text{B}_9\text{H}_{12}]^{(-)}$  ve 12 M alkalickém hydroxidu. Ve vodě rozpustná rovnovážná směs mono a divalentního aniontu následně ochotně reaguje s  $\text{Co}^{2+}$  solemi, nejčastěji s chloridem  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  za vzniku požadovaného komplexu.<sup>320</sup> Podobnými metodami se podařilo připravit i velkou sérii ne vždy na vzduchu tak stálých bis(dikarbolidových) komplexů s mnoha dalšími kovy.<sup>307,312,321,322</sup>



**Schéma 1** - Obecné schéma přípravy kobalt bis(dikarbolidového) aniontu **1**.

Výsledný kobalt bis(dikarbolidový) anion **1** je neobvykle chemicky stálý, zůstává naprosto nezměněn na vzduchu, ve vodě, za laboratorní teploty i v nejsilnějších známých neoxidujících anorganických nebo organických kyselinách, a to téměř po neomezenou dobu. Anion **1** tvoří ve vodě dobře rozpustné soli s kationty lithia, sodíku i některými aminokyselinami.<sup>323</sup> Teprve po několika hodinách varu v 0.5 M roztoku hydroxidu draselného dochází k odštěpení jednoho atomu boru ze skeletu.<sup>320</sup> I přes skutečnost, že se jedná o nezvykle stabilní sloučeninu, lze skelet modifikovat na atomech boru externími substituenty, především reakcemi, které probíhají za přítomnosti Lewisových kyselin jako aktivátorů.<sup>87</sup> Díky intenzivnímu výzkumu se doposud podařilo různými metodami připravit řadu zajímavých, reaktivních strukturních bloků. K substitucím na atomech boru dochází přednostně v polohách s nejvyšší elektronovou hustotou, Přímými metodami se podařilo substituovat i atomy uhlíku,<sup>324,325</sup> i když se tyto výsledky nedařilo až do nedávna zreprodukovat.<sup>326</sup> Proto byly až donedávna na uhlíku substituované

deriváty připravovány insercí kobaltu do předem substituovaných derivátů aniontu [7,8-*nido*-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>]<sup>(-)</sup>. Tento přístup však má značná omezení.<sup>87</sup>

K exo-skeletální substituci tohoto aniontu bylo využito poznatků, získaných při pokusech o substituci boranových a karboranových aniontů, shrnutých do definice mechanismu substituce boranových klastrů, tzv. EINS – elektrofilem indukované nukleofilní substituce. Tento mechanismus uspokojivě vysvětluje nutnost použití aktivátoru, katalyzátoru, pro zavedení substituentu přímo na atom boru vázaný ve skeletu i to, že při reakcích vzniká řada vedlejších produktů odvozených od nukleofilních částic přítomných v roztoku.<sup>327</sup>

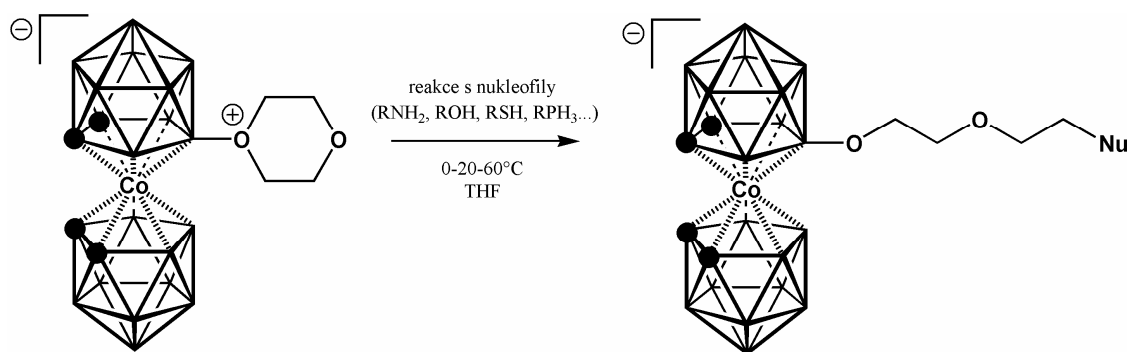
### 2.6.1 Příprava reaktivních B-O derivátů kobalt bis(dikarbolidového) aniontu

Zřejmě vůbec prvními boranovými deriváty, ve kterých byl nahrazen hydridický atom vodíku na skeletálním atomu boru kyslíkovým ligandem, konkrétně tetrahydrofuranovým kruhem, byly sloučeniny 10-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O-7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub> a 10-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O-7-CH<sub>3</sub>-7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>. Oba tyto zwitterionické oxoniové deriváty byly získány ve výborném výtěžku jako důsledek působení mírného oxidačního činidla, bezvodého FeCl<sub>3</sub> na dikarboranové anionty *nido*-7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>(-)</sup> a *nido*-7-CH<sub>3</sub>-7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>(-)</sup> za varu ve směsi benzen/THF.<sup>328</sup>

Při tvorbě sendvičových komplexů z výchozích aniontů B<sub>5</sub>H<sub>8</sub><sup>(-)</sup>, B<sub>9</sub>H<sub>14</sub><sup>(-)</sup>, Me<sub>2</sub>C<sub>2</sub>B<sub>4</sub>H<sub>5</sub><sup>(-)</sup> nebo Et<sub>2</sub>C<sub>2</sub>B<sub>4</sub>H<sub>5</sub><sup>(-)</sup> a CoCl<sub>2</sub> v THF byly neočekávaně rovněž připraveny reaktivní oxoniové deriváty substituované tetrahydrofuranovým cyklem. Získat se podařilo [2,3-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>B<sub>4</sub>H<sub>4</sub>]-5-Co[B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>-1-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], [2,3-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>B<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]-5-Co[B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>-1-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], [2,3-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>B<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]-6-Co[B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>-2-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], [1,2-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>B<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]-6-Co[B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>-2-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], avšak ve výtěžcích pouze do pěti hmotnostních procent.<sup>329,330</sup>

Oxoniové deriváty kobalt bis(dikarbolidu), vůbec poprvé připravené Pleškem v roce 1984, se ukázaly být velkým přínosem v oblasti anorganických syntéz.<sup>331,332</sup> Analogicky byl syntetizován paramagnetický ferradikarbolidový sendvič, substitovaný 1,4-dioxanem na atomu boru v pozici č. 8, který opět velmi ochotně reaguje s Lewisovými bázemi.<sup>333</sup> Sendvič s centrálním atomem chromu tvoří za katalýzy Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub> rovněž dioxanový derivát, použitelný jako prekurzor reakcí s různými nukleofilními částicemi, např. vybranými nukleosidy. Atom chromu v tomto případě slouží jako elektrochemická značka. Tento chromitý sendvič je rovněž paramagnetický.<sup>334</sup>

Nejpoužívanější a nejsnáze dostupný 8-dioxan-kobalt bis(dikarbolidový) zwitterion **2** vyniká nad jiné synthony svou univerzalitou v chemické reaktivitě.<sup>335</sup>



**Schéma 2** - Schéma reakce, při které dochází k otevírání kruhu, kobalt bis(dikarbolidovým) iontem substituovaného 1,4-dioxanu **2**, působením prakticky libovolného nukleofilního činidla.

Syntetické postupy vedoucí k přípravě této zwitteriontové sloučeniny často spoléhají na přítomnost specifické Lewisovy kyseliny v reakční směsi. Mezi činidla, která jsou schopna odejmout hydridický vodík z atomu boru v poloze č. 8 a uvolnit tak valenční orbital atomu boru pro vazbu s atomem kyslíku v 1,4-dioxanu, patří dimethylsulfát<sup>331</sup> nebo komplex fluoridu boritého s diethyletherem.<sup>335</sup> Dioxanový kruh, navázaný přes atom kyslíku k atomu boru v B(8) skeletální pozici, t.j. k atomu boru s nejvyšší elektronovou hustotou,<sup>336</sup> lze snadno otevřít působením prakticky jakéhokoliv nukleofilního činidla, zpravidla za velmi mírných reakčních podmínek.<sup>7,13,70,257,262,335,337</sup> Tento zwitterion spolehlivě funguje jako velmi účinné alkylační činidlo, kterým lze snadno připojit kobalt bis(dikarbolidovou) jednotku přes diethylenglykolový řetězec např. k organické molekule nebo naopak – připojit prakticky libovolný, vhodně funkcionizovaný, organický substituent k boranovému klastru. Mechanismus otevírání cyklického etherového kruhu, vázaného k atomu boru, byl popsán i u dalších boranů,<sup>301,338-341</sup> karboranů<sup>342-344</sup> a sendvičových boranových analog metalocenů.<sup>84,332,333</sup> Principu reakce, při které dochází k otevírání dioxanového kruhu, navázaného ke kobalt bis(dikarbolidu), působením nukleofilní částice, bylo využito v níže popsaných syntézách molekul potenciálních inhibitorů HIV-1 proteasy, konjugátů s C-substituovanými ikosahedrálními karborany (vizte schéma 6).<sup>345,346</sup> Nukleofilní částicí byly v tomto případě mono- a/nebo dilithné deriváty 1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>, 1,7-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> a 1,10-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>.

V oblasti substitučních derivátů kobalt bis(dikarbolidového) aniontu, tvořených B-O vazbami byly připraveny reduktivní acetoxyloaci a následnou hydrolýzou zwitteriontového meziprojektu, 8,8'-μ-CH<sub>3</sub>C(O)<sub>2</sub><(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-3-Co]<sup>0</sup>, další důležité stavební bloky, 8-hydroxy-bis(1,2-dikarbolid)-3-kobalt-(1-)át a 8,8'-dihydroxy-bis(1,2-dikarbolid)-3-kobalt-(1-)át. Nezbytným činidlem pro jejich syntézu byl vodný roztok kyseliny sírové, působící jako katalyzátor hydroxylační reakce.<sup>6</sup>

Mezi další B-O deriváty patří tzv. intramolekulární můstkové deriváty, ve kterých atom kyslíku sdílen dvěma atomy boru, po jednom z každé dikarbolidové jednotky. Můstkový atom kyslíku je v kyselém prostředí protonizován, podobně jako u sloučenin s cyklickými ethery I zde hovoříme o vzniku tzv. oxoniového kationtu, který může sloužit jako alkylační činidlo. Tyto zwitteriontové deriváty velmi účinně methylojí celou řadu nukleofilních činidel a jimi tvořené materiály.<sup>347</sup>

### 2.6.2 Příprava B-N substituovaných kobalt bis(dikarbolidů)

Pro syntézu N-monosubstituovaných derivátů kobalt bis(dikarbolidu) bylo dříve nutné vycházet z můstkového jodoniového derivátu, tedy derivátu [8,8'- $\mu$ -I-komo-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co], který se chová jako Lewisova kyselina a tvoří s Lewisovými bázemi nenabitě sloučeniny. Reakcí s amoniakem byl připraven ammonio derivát.<sup>332</sup> Reakcí jodoniového derivátu s nitrily byly připraveny odpovídající nitrily, které po hydrolyze poskytují amidy obecného vzorce [8-(RCONH)-8'-I-komo-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co].<sup>348</sup>

Později byly připraveny tři reaktivní intramolekulární můstkové N-deriváty kobalt bis(dikarbolidu), které se liší pozicí atomů boru, mezi kterými je sevřen můstkový atom dusíku, a to reakcí cesné soli kobalt bis(dikarbolidového) aniontu s NaNO<sub>2</sub> v prostředí koncentrované kyseliny sírové a benzenu při teplotě 5°C. Připraveny byly asymetrický [4,8'- $\mu$ -H<sub>2</sub>N-komo-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co], symetrický [8,8'- $\mu$ -H<sub>2</sub>N-komo-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co] a málo stabilní asymetrický derivát s diatomickým můstkem, který poskytuje po redukci [8-NH<sub>3</sub>-8'-HO-komo-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co].<sup>349,350</sup>

Nedávno se podařilo zcela odlišnou metodou připravit monosubstituované dusíkaté deriváty kobalt bis(dikarbolidového) aniontu. Tyto látky otevřely cesty k snadné dostupnosti nitrilových, ammoniových, amidových a amidinových derivátů ve vynikajících výtěžcích.<sup>351</sup>

### **3 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE**

Hlavním cílem této disertační práce je navrhnout, připravit a vhodnými instrumentálními metodami charakterizovat sérii nových B-N a B-O substitučních derivátů kobalt bisdikarbolidového aniontu **1**, za účelem vývoje zcela originálních, vysoce účinných, nízkomolekulárních, nejlépe kompetitivně účinkujících, netoxických, pokud možno ve vodě a fyziologických roztocích co nejlépe rozpustných, specifických inhibitorů enzymu HIV-1 proteasy. Inhibice HIV-1 proteasy je v současnosti velmi respektovaným cílem chemoterapie HAART proti AIDS, tedy metod léčby potlačující replikaci původce onemocnění, retroviru HIV-1, který likviduje T-lymfocyty, zodpovědné za nespecifickou odpověď lidského imunitního systému. Z předchozích výsledků testů účinnosti inhibice nového druhu inhibitorů,<sup>39</sup> srovnávajících jednodušší a složitější substituční deriváty **1**, jednoznačně vyplynulo, že nejvíce by mohly HIV-1 proteasu inhibovat ionty, tvořené v základu dvěma kobalt bisdikarbolidovými jednotkami, spojené organickým řetězcem, obsahujícím ve svém středu funkční skupiny schopné vodíkových interakcí s aspartáty, přítomnými v aktivním centru enzymu. Mezi takové skupiny patří zejména amino a hydroxyskupiny, avšak i mnohé další (např. karboxylové, sulfonové kyseliny). Mezi neobvyklé substituenty tohoto charakteru mohou patřit i borany které, jak se ukázalo, mohou tvořit tzv. divodíkové vazby.<sup>352</sup>

Proto bude v rámci této práce hlavní pozornost soustředěna především na tvorbu molekul s výše popsaným strukturním motivem.

Fyzikálně chemické a biologické vlastnosti připravených sloučenin, vyplývající z jejich struktury, popsané metodami instrumentální analýzy látek, by měly napomoci objasnit vliv sterických a hydrofobních interakcí na druh mechanismu inhibice pozorovaný v komplexu HIV-1 proteasy s boranovými klastry. Použití rozdílně záporně nabitých molekul by mělo ukázat na to, jak dochází k ovlivnění účinnosti inhibice vlivem celkového náboje molekuly.

Práce si rovněž klade za cíl připravit nové typy B-N substituovaných derivátů kobalt bis(dikarbolidu), jako reaktivní stavební bloky pro syntézy složitějších molekul nebo materiálů s unikátními vlastnostmi.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 POUŽITÉ CHEMIKÁLIE

Cesná sůl kobalt bis(dikarbolidu) **1** a *kloso*-[1-NH<sub>3</sub>-1-CB<sub>11</sub>H<sub>11</sub>], [1,2-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>], [1,7-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>], [1,12-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>] byly zakoupeny od společnosti Katchem Praha, spol. s.r.o., Česká republika. [8-O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>](1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)-3,3'-Co]<sup>0</sup> **2**<sup>331,335</sup> a Et<sub>3</sub>NH[7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub>]<sup>353</sup> byly připraveny podle dříve publikovaných postupů. Všechny boranové chemikálie byly před použitím sušeny ve vakuu po dobu 12 h při 60°C.

Jako silná, deprotonizující báze byl nejčastěji použit hydrid sodný s definovaným měrným povrchem 2 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>. Organické aminy byly zakoupeny od společnosti Sigma-Aldrich Česká republika.

Kapalné aminy byly sušeny nad 4Å molekulovými sítí (Sigma-Aldrich), pevné aminy ve vakuu (12 h). Ostatní chemikálie dodané v kvalitě pro syntézu nebo pro analýzu (Lach-Ner, s.r.o. nebo Penta s.r.o., Česká republika) byly použity bez dalších úprav. Těsně před použitím byl toluen destilován ze směsi se sodíkem, diethylenglykol dimethylether a tetrahydrofuran ze směsi s fenyl ketylem sodným. Kapalinová chromatografie byla prováděna za použití silikagelu vysoké čistoty (Merck Grade, Typ 7754, 70-230 mesh, 60 Å).

Všechny reakce byly prováděny s použitím standardních technik pro práci ve vakuu nebo v inertním plynu (dusík, čistota 99.999 %, a pro lithiace argon 99.999 %, Messer, Česká republika) jak popsal Schriver,<sup>354</sup> ačkoliv některé operace, jako například sloupcová preparativní chromatografie a krystalizace byly prováděny na vzduchu.

#### **4.1.1 Poznámka k výběru činidel vhodných k přípravě B-N derivátů kobalt bis(dikarbolidu)**

K B-N substituci boranů, karboranů a metallaboranů bývá používána celá řada činidel, z nichž byly vybrány jako nejpodstatnější kyseliny hydroxylamin-*O*-sulfonová<sup>289,355</sup> pro přímou přípravu ammoniových derivátů, dále kyseliny *para*-toluensulfonová a trifluoroctová<sup>356</sup> pro přípravu odpovídajících nitrilů. Reakce téhož činidla aplikovaná na různé klastry bohužel zpravidla neprobíhá analogicky. Pro úspěšnou substituci příslušného boranového skeletu tudíž bývá obecně zapotřebí vyzkoušet různá činidla a modifikovat reakční podmínky, zvolené zpravidla pouze na základě intuice, znalostí a zkušeností experimentátora. Činidla, která byla použita pro přípravu B-N derivátů kobalt bis(dikarbolidu), popisovaných v této práci, byla zvolena právě s přispěním intuice experimentátorů.



## **4.2 POSTUP VÝMĚNY KATIONTŮ**

Pro účely biochemické charakterizace produktů bylo nutné převádět soli připravených aniontů na hydratované sodné soli, které byly shledány zpravidla nejlépe rozpustnými ve vodných roztocích. Nevýhodou sodných solí je, že obsah vody v molekule je proměnlivý, což je zároveň častou příčinou jen těžko reprodukovatelných výsledků měření bodů tání čistých látek.

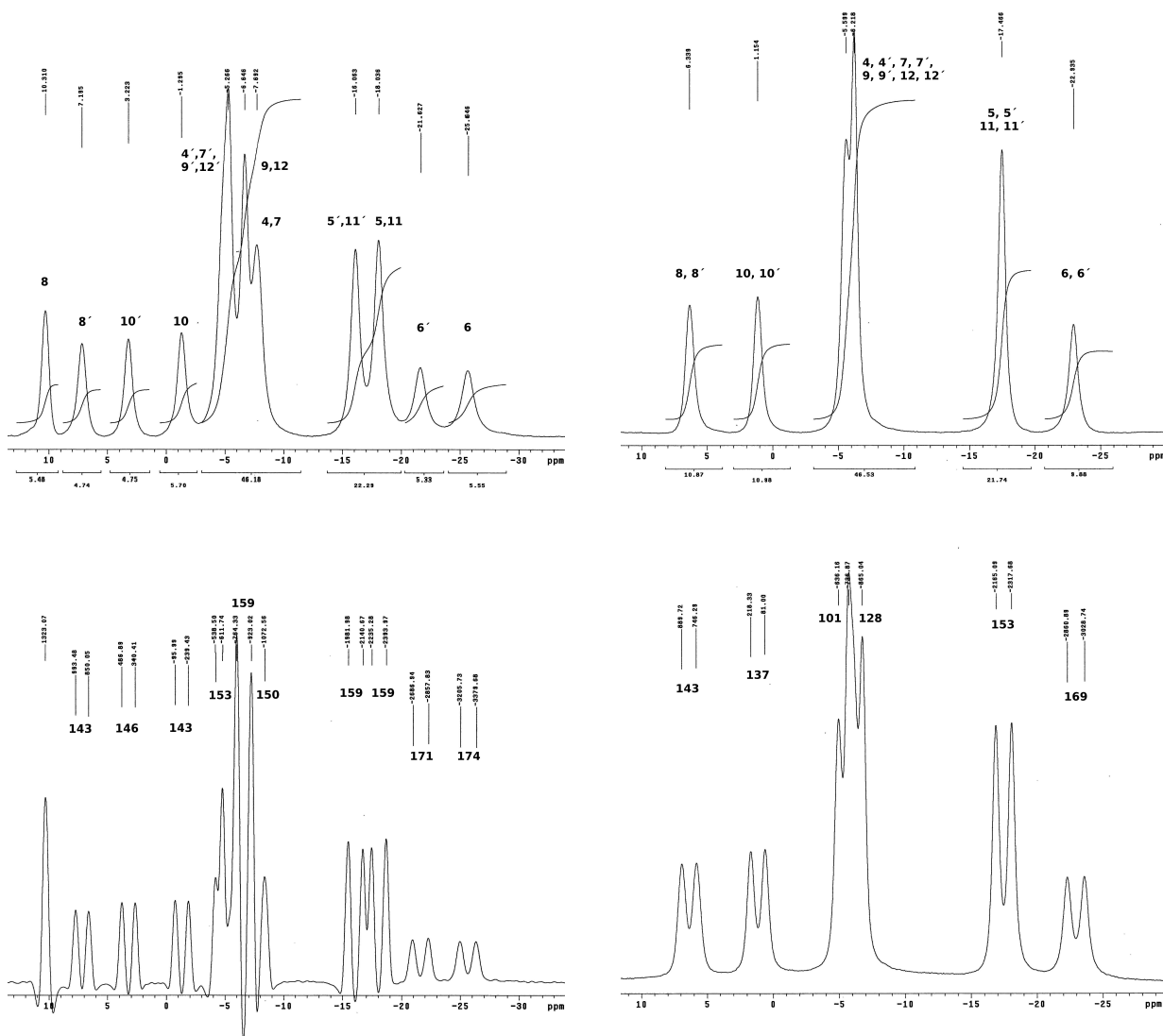
Výměna kationtů alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo jednoduchých alkylamonnných kationtů v solích za hydratovaný sodný kation (metathese) byla obecně prováděna následujícím způsobem.

Sloučenina kobalt bis(dikarbolidu) byla nejprve rozpuštěna ve směsi diethylether/vodný roztok HCl (3 mol.dm<sup>3</sup>). Dvoufázová soustava byla intenzivně promíchána a organická fáze poté oddělena a opakovaně, minimálně dvakrát protřepána se stejným objemem vodného roztoku HCl, poté s jedním dílem vody a nakonec třikrát po sobě s nasyceným vodným roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla oddělena a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Směs produktu a anorganických solí byla nakonec suspendována v THF, nerozpustná složka odfiltrována a roztok odpařen do sucha za sníženého tlaku.

## **4.3 METODY STRUKTURNÍ ANALÝZY**

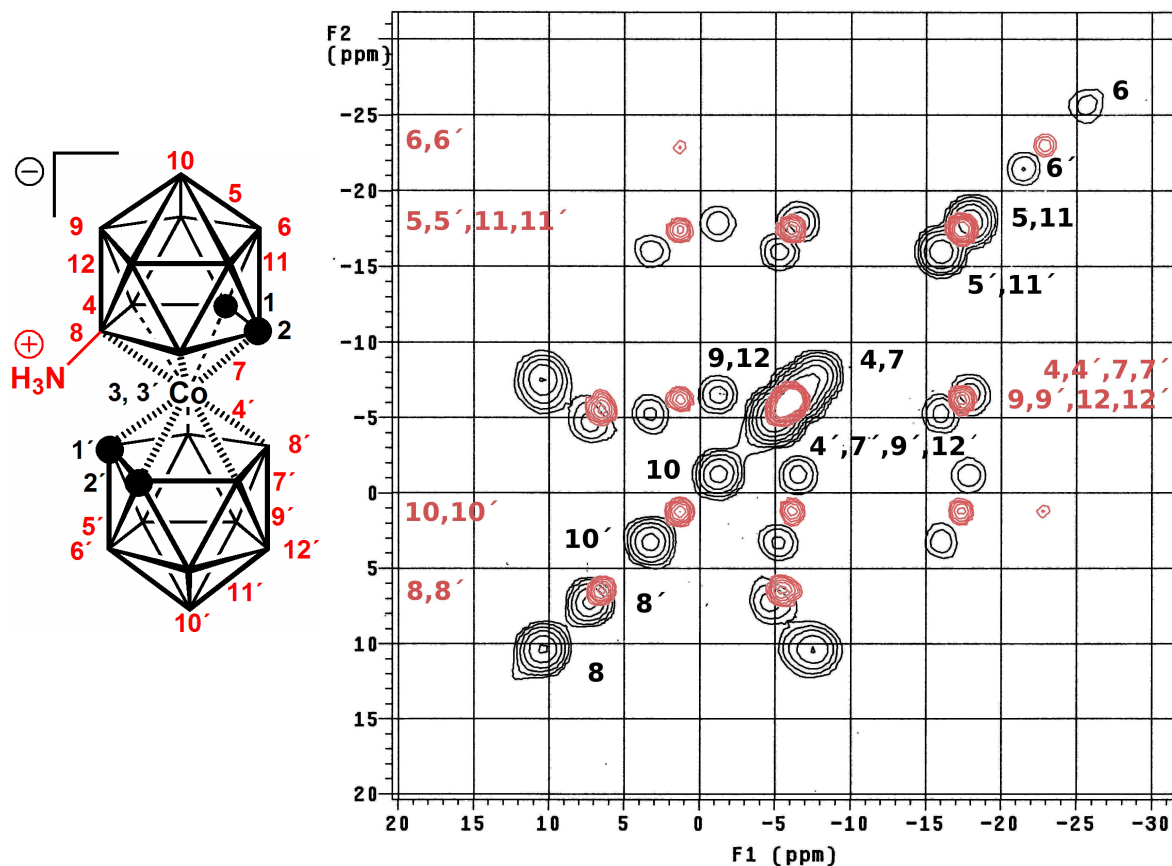
### **4.3.1 NMR spektroskopie**

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>11</sup>B NMR spektra byla měřena na přístroji Varian Mercury 400<sup>Plus</sup>. Spektra všech látek byla měřena bezprostředně po jejich rozpuštění v příslušném deuterovaném rozpouštědle. NMR chemické posuny jsou prezentovány v jednotkách ppm ve směru od nižších k vyšším frekvencím (k nižšímu poli) a jsou vztaženy k externímu referenčnímu standardu BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Podle zavedené konvence je při grafickém znázornění NMR spekter osa chemických posunů orientována zprava doleva. Jako sekundární interní standard slouží vždy přítomné <sup>1</sup>H rezonanční signály zbytků nedeuterovaného rozpouštědla. Konstanty spárování *J* byly získány odečtem hodnot frekvencí spárovaných píků z dobře rozlišených píků <sup>11</sup>B spekter, v mezích digitálního rozlišení 2 Hz, a jejich jednotkou je Hz.



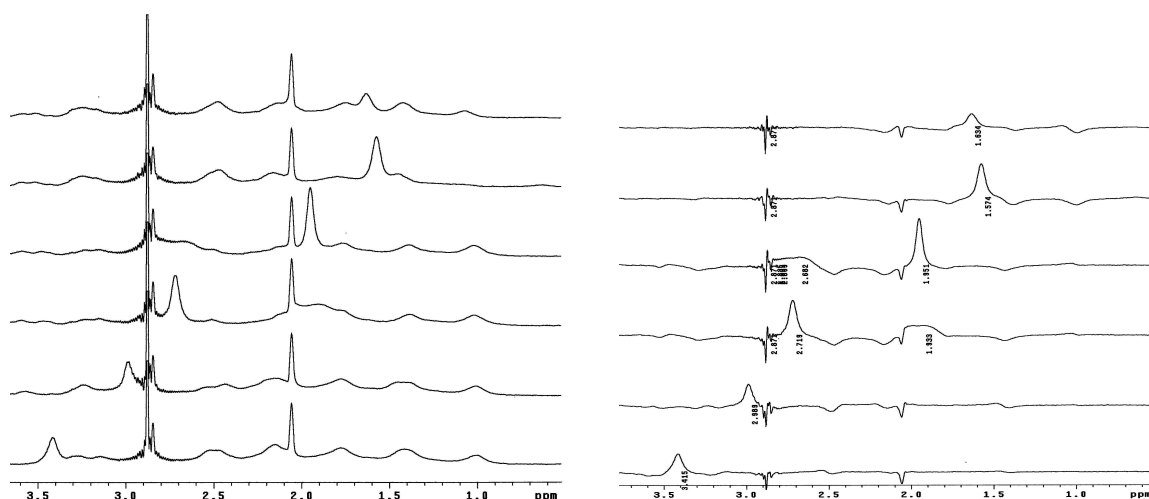
**Obrázek 10** - Ukázka  $^{11}\text{B}$  NMR spekter látky **10** (vlevo) a mateřského aniontu **1** (vpravo), obojí s číselným přiřazením pozic atomů boru. V horní půlce obrázků jsou znázorněna spektra  $^{11}\text{B}$  NMR z experimentu s potlačením štěpení signálu vlivem  $^1\text{H}$  a spektra zahrnující štěpení signálů  $^{11}\text{B}$  vlivem  $^1\text{H}$  se nacházejí v dolní polovině obrázku. Odečet signálů v levém dolním spektru byl proveden na základě apodizace (dekonvoluce) koincidencí překrytých širokých signálů některých atomů boru.

Data získaná z měření NMR jsou prezentována v následujícím formátu:  **$^{11}\text{B}$  NMR:**  $^{11}\text{B}$  chemické posuny  $\delta(^{11}\text{B})$  (ppm), multiplicita, konstanta spin-spinové interakce  $J(^{11}\text{B}-^1\text{H})$  v jednotkách Hz. Přiřazení pozic daných atomů v molekule k příslušným signálům v NMR spektru je založeno na rozpoznání systému jejich vzájemných interakcí. Tyto interakce jsou ve spektru patrné jako průsečíky, kde se mimo úhlopříčku protínají signály sousedících atomů ve dvourozměrném  $\{^{11}\text{B}-^{11}\text{B}\}$  COSY NMR spektru. K identifikaci pozic atomů v molekule pomáhá také srovnání signálů derivátu se signály pozorovanými ve spektru mateřského klastru nebo dalšími systémy se shodnou geometrií a známým přiřazením signálů.



**Obrázek 11** - Obrázek znázorňuje rozmístění jednotlivých pozic všech atomů v molekule **1** (vlevo) - červeně čísla pozic atomů boru, černě číslování ostatních atomů a kuličky znázorňují atomy uhlíku. Atomy vodíku byly pro přehlednost obrázku vynechány. Ukázka (vpravo)  $^{11}\text{B}$ - $^{11}\text{B}$  2D COSY NMR spektra s přiřazením signálů jednotlivých atomů boru v nově syntetizované molekule 8-*N*-Ammonio-kobalt bis(dikarbolidu) **10** (černé křivky a číslování) ve srovnání s obdobným spektrem mateřského aniontu **1** (červené křivky a číslování).

$^1\text{H}$  NMR: chemické posuny  $\delta(^1\text{H})$  jsou zaznamenány v jednotkách ppm, spin-spinové konstanty  $J(H,H)$  v Hz, chemické posuny  $\delta(^{11}\text{B}\{^{11}\text{B}\})$  data jsou rovněž prezentována, přiřazení signálů  $^1\text{H}$  je možné na základě provedeného NMR experimentu s použitím selektivního dekaplinku  $\delta(^1\text{H})$ - $\{^{11}\text{B}$  selektivně potlačených  $^{11}\text{B}$ - $^1\text{H}$  interakcí} a jsou v souladu s daty publikovanými pro kobalt bis(dikarbolidy) substituované na atomu boru.<sup>70</sup>



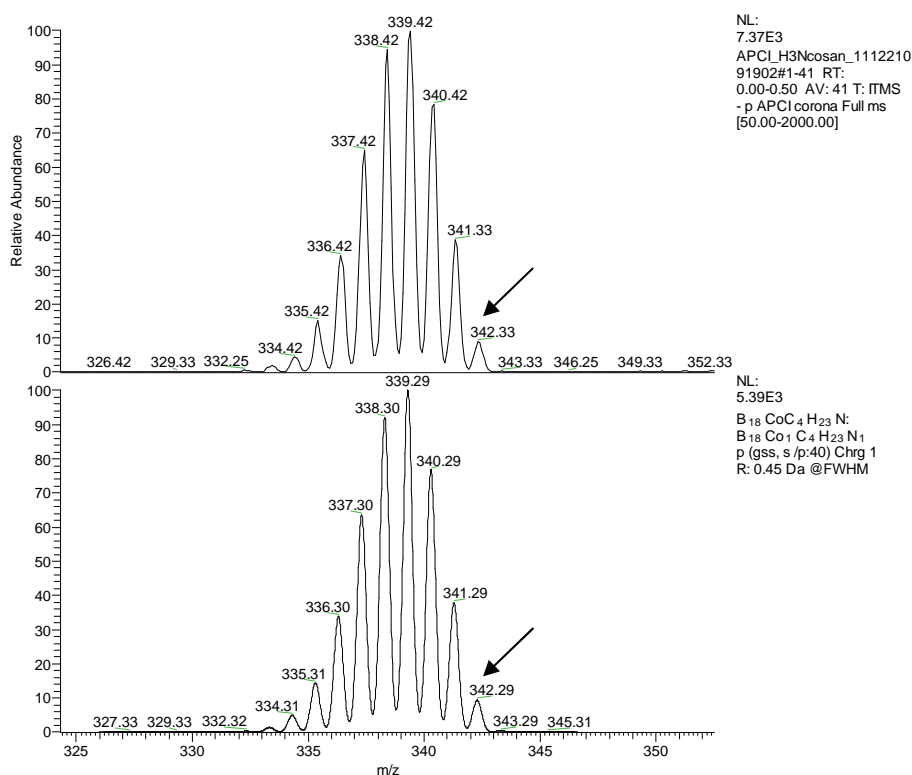
**Obrázek 12** - Obrázek ukazuje sérii  $^1\text{H}$  spekter selektivně dekaplovaných jednotlivými rezonančními frekvencemi atomů boru. Metoda využívá toho, že v kaplovaném spektru jsou signály  $^1\text{H}$  rozštěpením na kvadruplet téměř úplně potlačeny a proto selektivní dekaplink zvýrazní signály  $^1\text{H}$  vázaných k atomům  $^{11}\text{B}$ , jejichž rezonanční frekvence byla k dekaplinku použita (vlevo). Toto zvýraznění dále vynikne po odečtu kaplovaného spektra, kterým se odstraní signály protonů  $^1\text{H}$  neinteragujících s žádným atomem  $^{11}\text{B}$  (vpravo).

### 4.3.2 Hmotnostní spektroskopie

Stanovení hmotností připravených látek bylo prováděno s použitím hmotnostního spektrometru Thermo-Finnigan LCQ-Fleet Ion Trap s použitím sond ESI (ESI - Electrospray ionization), umožňující ionizaci za velmi mírných podmínek a APCI (APCI – Atmospheric pressure chemical ionization). Detekovány byly záporně nabitě ionty. Vzorky pro ESI byly rozpuštěny v acetonitrilu (finální koncentrace vzorku přibližně  $100 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) a dávkovány do iontového zdroje kontinuální infuzí při konstantním průtoku kapaliny  $5 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , při napětí 5,28 kV ve zdroji, napětí -84,75 V na válcových čočkách, napětí na kapiláře -49,01 V, teplotě kapiláry  $276^\circ\text{C}$  a průtoku dusíku 6 p.d.u. (Steath gas). Vzorky pro APCI byly rozpuštěny ve směsi 90 % acetonitrilu a 10 % vody (finální koncentrace vzorku přibližně  $100 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) a dávkovány do iontového zdroje kontinuální infuzí při konstantním průtoku kapaliny  $40 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , napětí 3,89 kV ve zdroji, napětí 99,86 V na válcových čočkách, teplotě kapiláry  $275^\circ\text{C}$ , teploty odparníku  $300^\circ\text{C}$ , průtoku dusíku 20 p.d.u. (Steath gas) a zároveň průtoku dusíku 9 p.d.u. (Auxiliary gas).

Záporné ionty, odpovídající svou hmotností vypočteným hmotnostem molekulárních iontů, byly zpravidla pozorovány při maximální, stoprocentní relativní intenzitě. Molekulové

ionty  $[M]^-$  byly detekovány v případě monoaniontů a  $[M-H]^-$  u zwitteriontů jako hlavní píky ve spektru.



**Obrázek 13** - Experimentálně získané (nahore) a vypočtené<sup>357</sup> (dole) hmotnostní spektrum aminoderivátu **10**, znázorňující typický borový plot (obálku), tedy grafický záznam zastoupení celkových hmotností molekuly, obsahující v tomto případě celkem 18 atomů boru, s proměnným složením dvou přítomných izotopů boru (přirozeně se vyskytují v poměru <sup>10</sup>B (19,9 %) a <sup>11</sup>B (80,1 %)). Poslední píky v plotu, zvýrazněné v obrázku šipkou, jsou takzvané cut-off píky, jejichž hmotnost odpovídá hmotnosti dané borové sloučeniny, složené vždy výhradně z <sup>11</sup>B izotopu. Hodnoty hmotností cut-off píků jsou proto používány jako důležité údaje pro charakterizaci klastrových boranů (ke shodnému účelu slouží i hmotnosti píků v maximu intenzity, které odpovídají průměrné hmotnosti molekulárního iontu).

Experimentálně získané a vypočtené hodnoty<sup>357</sup> hmotností, odpovídající izotopickému složení studovaných látek, byly vždy ve vynikající shodě. Rovněž ze záznamů píků reprezentujících distribuci hmotností jednotlivých izotopů prvků lze usuzovat na velkou shodu naměřených a výpočtem získaných hodnot. V experimentální části jsou prezentovány experimentálně i výpočtem získané hmotnosti molekul, odpovídající hodnotě  $m/z$  píku nejvíce zastoupené hmotnosti v záznamu (100 % intenzity) a hmotnosti cut-off píku sloučeniny obsahující výhradně <sup>11</sup>B izotopy (v záznamu vpravo, v rámci intervalu 5-20 % intenzity).

Dianionty **18**, **19**, **21**, **25**, **26**, **27** a **28** (vizte obrazová příloha 9.1) byly s pomocí ESI detekovány převážně ve formě molekulových píků  $[M+H]^-$  nebo  $[M+Na]^-$  a/nebo jako  $m/z$  u dvojnásobně nabitých částic, které odpovídají polovině hmotnosti daného molekulárního píku a rozdíl mezi píky v isotopické distribuci odpovídá polovině hmotnostní jednotky. Tvary píků, stejně tak hodnoty hmotností izotopů získané při měření těchto dianionických molekul spolu úzce korelují. Konkrétní data jsou uváděna jako hodnoty hmotností s maximální intenzitou ve spektru (100 %) a pro cut-off pík odpovídající hodnotě  $m/z$ , v rámci relativního zastoupení všech izotopů.

### 4.3.3 Bod tání

Body tání látek byly stanoveny v zatavených skleněných kapilárách za pomoci přístroje BÜCHI Melting Point B-545 bez dalších úprav. Jak bylo dříve popsáno, data získaná z elementárních analýz a stanovení bodů tání sodných a dalších solí derivátů kobalt bis(dikarbolidu) jsou velmi často nepřesná, vlivem proměnlivého obsahu vody nebo dalších rozpouštědel asociovaných s kationtem a nemohou být proto posuzována jako objektivní kritérium pro stanovení čistoty.<sup>69</sup> Nicméně, identita popisovaných sloučenin byla jednoznačně potvrzena na základě získaných spektrálních dat a čistota vzorků byla kontrolována analytickou HPLC.

### 4.3.4 Rentgenostrukturní analýza získaných monokrystalů

Monokrystalby látek **3**, **8** a **12** (vizte obrazová příloha 9.1) byly upevněny epoxidovým lepidlem na skleněnou kapiláru a měřeny ve čtyřkruhovém difraktometru KappaCCD s CCD plošným detektorem, pracujícím s monochromatickým MoK $\alpha$  zářením ( $\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$ ) při teplotě vzorku 150(2) K. Krystal **7** byl změřen na KM4 CCD difraktometru za shodných podmínek. Intensity difrakcí byly korigovány na Lorenzův polarizační faktor, vlivy absorpce byly zanedbány. Krystalografické detaily jsou shrnuty v Tabulce č. 1. Struktury byly řešeny přímými metodami (SIR97)<sup>358</sup> a zpřesněny metodou nejmenších čtverců, minimalizovaná funkce byla založena na  $F^2$  (SHELXL-97).<sup>359</sup> Monokrystalby **2** a **12** (vizte obrazová příloha 9.1) byly postiženy dvojčatěním, v případě krystalu látky **2** se jednalo o racemické dvojče, poměr objemu obou částí byl upřesněn na hodnotu 0,450 : 0,550. U krystalu **12** se jednalo o nemerohedrické dvojče<sup>360</sup> s poměrem částí 0,917 : 0,083. Symetricky nezávislá část u struktury **12** obsahovala dvě molekuly, lišící se výrazně pouze orientací fenylových kruhů. Většina atomů vodíku byla zafixována do ideálních pozic (riding model), přiřazeny jim byly teplotní faktory  $H_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}$  (pivovní atom), pro methylenovou skupinu byl zvolen násobek 1.5. Atomy vodíku spojené

s atomy dusíku (ve strukturách **7**, **8** a **12**) byly zpřesněny isotropně. Závěrečné mapy diferenční elektronové hustoty obsahovaly pouze chemicky nevýznamná maxima.

**Tabulka 1.** Vybrané krystalografické parametry sloučenin **3**, **7**, **8** a **12** (vizte obr. příloha 9.1).

| Sloučenina č.   | <b>3</b>   | <b>7</b>   | <b>8</b>   | <b>12</b>  |
|---|--|--|--|--|
| CCDC kód  | <b>DOSJAX</b>                                      | <b>DOSJIF</b>  | <b>DOSJOL</b>  | <b>nezařazeno</b>                                  |
| Sumární vzorec  | C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> B <sub>18</sub> CoN | C <sub>10</sub> H <sub>35</sub> B <sub>18</sub> CoN <sub>2</sub> | C <sub>10</sub> H <sub>35</sub> B <sub>18</sub> CoN <sub>2</sub> | C <sub>8</sub> H <sub>32</sub> B <sub>18</sub> CoN |
| <i>M<sub>r</sub></i> /g mol <sup>-1</sup>             | 363,77   | 436,91   | 436,91   | 395,86   |
| Krystalová soustava                                   | šesterečná   | šesterečná   | šesterečná   | jednoklonná  |
| Prostorová grupa                                      | <i>Pna</i> 2 <sub>1</sub>                          | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>            | <i>Pbca</i>  | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>                 |
| <i>a</i> (Å)  | 22,05980(10)                                       | 7,0734(7)  | 12,4127(2)   | 6,7605(2)  |
| <i>b</i> (Å)  | 7,0999(2)  | 13,714(2)  | 12,1868(2)   | 10,5328(3)   |
| <i>c</i> (Å)  | 11,5587(3)   | 23,709(6)  | 29,9491(4)   | 28,4417(8)   |
| α (°)   | 90   | 90   | 90   | 90   |
| β (°)   | 90   | 90   | 90   | 93,8380(10)  |
| γ (°)   | 90   | 90   | 90   | 90   |
| <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                            | 4317,4(1)  | 1978,50(10)  | 4530,433   | 2020,71(10)  |
| <i>Z</i>  | 4  | 4  | 8  | 4  |
| ρ <sub>c</sub> (g cm <sup>-3</sup> )                  | 1,335  | 1,262  | 1,282  | 1,301  |
| Rozměry krystalu (mm)                                 | 0,40 x 0,40 x 0,30                                 | 0,40 x 0,24 x 0,12   | 0,55 x 0,50 x 0,20   | 0,30 x 0,24 x 0,13                                 |
| Tvar krystalu   | destička   | hranol   | hranol   | hranol   |
| Barva krystalu  | červený  | červený  | červený  | oranžový   |
| μ (mm <sup>-1</sup> )                                 | 0,94   | 0,75   | 0,76   | 0,84   |
| rozsah θ (°)  | 3,0-27,5   | 3,0-26,6   | 2,1-27,5   | 2,0-27,5   |
| Celkový počet difrakcí                                | 25 157   | 16 379   | 44 317   | 33 636   |
| Počet nezávislých difrakcí                            | 3943, 0,045  | 4733, 0,043  | 5178, 0,032  | 4624   |
| Pozorovaných <sup>a</sup> dif.                        | 3795   | 3491   | 4476   | 4312   |
| Počet parametrů                                       | 273  | 282  | 287  | 256  |
| Δρ (e Å <sup>-3</sup> )                               | 0,32, -0,39  | 0,66, -0,53  | 0,38, -0,29  | 0,51, -0,85  |
| goodness-of-fit <sup>d</sup> on <i>F</i> <sup>2</sup> | 1,020  | 1,026  | 1,048  | 1,210  |
| <i>R</i> 1 <sup>b</sup> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]  | 0,050  | 0,0681   | 0,0530   | 0,049  |
| <i>wR</i> 2 <sup>c</sup> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] | 0,145  | 0,1225   | 0,1213   | 0,118  |

<sup>a</sup> podle kritéria  $I_o \geq 2\sigma(I_o)$

<sup>b</sup>  $R(F) = \sum(|F_o| - |F_c|) / \sum|F_o|$

<sup>c</sup>  $wR(F^2) = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_o^2)^2\}^{1/2}$ ;  $w = [\sigma^2(F_o^2) + w_1P^2 + w_2P]^{-1}$ ,  
 $P = [F_o^2 + 2F_c^2] / 3$

<sup>d</sup>  $S = [\sum(wF_o^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{difrakcí}} - N_{\text{parametrů}})]^{1/2}$

<sup>e</sup>  $R_{\text{int}} = \sum|F_o^2 - F_o^2(\text{prům})| / \sum F_o^2$ , kde  $F_o^2(\text{prům})$  je průměrná intenzita pro symetricky závislé difrakce

#### 4.3.5 HPLC - vysokoúčinná kapalinová chromatografie

Pro ověření čistoty získaných látek byla použita metoda analýzy HPLC, systému Merck-Hitachi LaChrom 7000 Series, ve spojení s detektorem DAD 7450 a autosamplrem L7250.

Pro studované látky byla použita metoda ion-párové chromatografie na reverzní fázi s isokratickou elucí, založená na dříve publikovaných metodách pro separaci hydrofobních boranových aniontů.<sup>361</sup>

Kolona: RP Separon™ SGX C8, 7 μm (silikagel s chemicky navázanými oktylovými skupinami), Tessek Praha, Česká republika. Chromatografické podmínky: mobilní fáze: 3 mmol/L hexylamin acetátový pufr v 65%-ním vodném acetonitrilu, pH vodného roztoku 5,7, detekce DAD, fixní vlnové délky 254, 285, 290 and 312 nm; rozsah citlivosti 0,2 A.U.F.S.; na kolonu byly nastříkovány roztoky vzorků v mobilní fázi nebo v CH<sub>3</sub>CN (1-5 μL) o přibližné koncentraci analytu 0,5 mg.cm<sup>-3</sup>, metoda umožňuje rozlišit většinu sloučenin přítomných ve skutečných reakčních směsích a zároveň poskytuje údaje o čistotě a pravosti látek (v případě dostupnosti standardů nebo podobnosti UV spekter). Kapacitní faktor  $k' = (t_R - t_0)/t_0$  (kde  $t_R$  je retenční čas,  $t_0$  je mrtvý čas nezapočteného píku) jsou stanoveny pro každou látku zvlášť.

#### 4.3.6 TLC - chromatografie na tenké vrstvě

K chromatografickým analýzám na tenké vrstvě silikagelu byly použity destičky Silufol™ (Kavalier, Česká republika) se škrobem jako pojivem, látky byly detekovány jako žluto – oranžové skvrny, v případě bezbarvých látek bylo použito detekce v parách jódu a následně postříkem 2% vodným roztokem AgNO<sub>3</sub>.

### 4.4 EXPERIMENTÁLNÍ POSTUPY A CHARAKTERIZACE SLOUČENIN

#### 4.4.1 B-N substituované deriváty kobalt bis(dikarbolidu)

##### (3) 8-N-Acetonitrilio-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)

Do míchaného roztoku mateřského aniontu 1Cs (4,56 g, 10 mmol), rozpuštěného v přebytku acetonitrilu (15 cm<sup>3</sup>, 0,28 mol) byl přidán přes septum *tert*-butylbromid (2,3 cm<sup>3</sup>, 2,1 mmol, Aldrich). Reakční směs byla zahřívána a míchána za refluxu po dobu 2,5 h, během které se z roztoku vysrážel pevný CsBr a část oranžového produktu, který je v této směsi omezeně rozpustný. Organická rozpouštědla byla po ochlazení suspenze oddestilována za sníženého tlaku a získaná pevná směs byla míchána s přídatkem diethyletheru (10 cm<sup>3</sup>) po dobu 10 min. Surový pevný produkt byl oddělen filtrací od tmavě červeného filtrátu, promyt vodou (2x 10 cm<sup>3</sup>), Et<sub>2</sub>O (2x 10 cm<sup>3</sup>), 50% vodným roztokem ethanolu (10 cm<sup>3</sup>) a sušen ve vakuu. Oranžové



monokrystaly použitelné pro stanovení struktury látky metodou rentgenové difrakce vyrostly z roztoku acetonitrilu při pokojové teplotě, pozvolným odpařováním rozpouštědla.

Nalezeno: **výtěžek** 2,921 g (79,7 %); **R<sub>F</sub>** (benzen) 0,48; **HPLC** *k'* 6,76, ověření čistoty 98,5 %; **mp** 295-297°C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz; CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm, 4,21 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,81 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,33 (1H, s, B(8'<sup>^</sup>)H), 3,14 (1H, s, B(10'<sup>^</sup>)H), 2,81 (2H, s, B(4', 7'<sup>^</sup>)H), 2,78 (1H, s, B(10)H), 2,70 (3H, s, CH<sub>3</sub>CN), 2,09 (4H, s, B(4, 7, 9, 12)H), 2,02 (2H, s, B(9', 12'<sup>^</sup>)H), 1,73 (1H, s, B(6'<sup>^</sup>)H), 1,71 (2H, s, B(5', 11'<sup>^</sup>)H), 1,63 (2H, s, B(5, 11)H), 1,55 (1H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz; CD<sub>3</sub>CN; Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 9,26 (1B, d, *J* 146, B8'<sup>^</sup>), 4,60 (1B, d, *J* 162, B10'<sup>^</sup>), 3,53 (1B, s, B8), -1,89 (1B, d, *J* 153, B10), -3,67 (2B, d, *J* 153, B4', 7'), -4,77 (2B, d, *J* 143, B9', 12'<sup>^</sup>), -7,31 (4B, d, *J* 140, B4, 7, 9, 12), -15,52 (2B, d, *J* 159, B5', 11'<sup>^</sup>), -18,18 (2B, d, *J* 162, B5, 11), -21,39 (1B, d, *J* 174, B6'<sup>^</sup>), -24,03 (1B, d, *J* 174, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz; CD<sub>3</sub>CN; Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 54,98 (2C, d, *J* 1,79, 2 x CH karboran), 50,63 (2C, d, *J* 1,80, 2 x CH karboran), 4,55 (1C, q, CH<sub>3</sub>); ***m/z*** (APCI) 363,33 (M<sup>-</sup>, 100 %), 366,25 (M<sup>-</sup>, 13 %) vypočt. 366,28.

#### (4) **8-*N*-Benzonitrilio-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

*Tert*-butylbromid (2,3 cm<sup>3</sup>, 2,1 mmol, Aldrich) byl přidán přes septum do míchaného roztoku mateřského aniontu 1Cs (4,569 g, 10 mmol), rozpuštěného v přebytku benzonitrilu (15 cm<sup>3</sup>, 145 mmol). Reakční směs byla zahřívána a míchána za refluxu po dobu 2,5 h. Po ochlazení byl do suspenze přidán diethylether (15 cm<sup>3</sup>) a nerozpustná složka byla oddělena filtrací a promyta dalším Et<sub>2</sub>O (5 cm<sup>3</sup>) a uschována. Filtrát byl převrstven 30 cm<sup>3</sup> hexanu a ponechán 48 h v klidu krystalovat. Surový produkt medovité konzistence byl oddělen od mateřného louhu dekantací a převrstven dalšími 30 cm<sup>3</sup> hexanu a ponechán další dva dny stát. Pevné podíly sloučeny a extrahovány CHCl<sub>3</sub> (2x 20 cm<sup>3</sup>) za účelem odstranění organických nečistot. Preparací byla získána červeno-oranžová mikrokrytalická látka.

Nalezeno: **výtěžek** 2,25 g (52 %); **R<sub>F</sub>** (benzen) 0,65; **HPLC** *k'* 10,5, ověření čistoty 99,9 %; **mp** 290-292°C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 8,07-7,69 (5H, m, Ph), 4,27 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,87 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,45 (1H, s, B(8'<sup>^</sup>)H), 3,17 (1H, s, B(10'<sup>^</sup>)H), 2,91 (2H, s, B(4', 7'<sup>^</sup>)H), 2,85 (1H, s, B(10)H), 2,20 (4H, s, B(4, 7, 9, 12)H), 2,06 (2H, s, B(9, 12)H), 1,76 (1H, s, B(6'<sup>^</sup>)H), 1,74 (2H, s, B(5', 11'<sup>^</sup>)H), 1,70 (2H, s, B(5, 11)H), 1,63 (1H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 9,34 (1B, d, *J* 156, B8'<sup>^</sup>), 4,63 (1B, d, *J* 153, B10'<sup>^</sup>), 3,44 (1B, s, B8), -1,82 (1B, d, *J* 211, B10), -3,55 (2B, d, *J* 165, B4', 7'), -4,72 (2B, d, *J* 143, B9', 12'<sup>^</sup>), -7,31 (4B, d, *J* 150, B4, 7, 9, 12), -15,42 (2B, d, *J* 159, B5', 11'<sup>^</sup>), -17,87 (2B, d, *J* 162, B5, 11), -21,18 (1B, d, *J* 165, B6'<sup>^</sup>), -23,63 (1B, d, *J* 171, B6'<sup>^</sup>); **<sup>13</sup>C NMR** (100

MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_C$ /ppm: 172,73 (1C, s, CN), 135,00 (1C, s, Ph), 129,91 (2C, d, *J* 0,67, Ph), 129,21 (2C, d, *J* 0,64, Ph), 53,25 (2C, d, *J* 1,78, 2 x CH karboran), 50,27 (2C, d, *J* 1,79, 2 x CH karboran); *m/z* (APCI) 443,50 (M<sup>+</sup>, 100 %), 446,42 (M<sup>+</sup>, 11 %) vypočt. 446,31.

**(5) 8-*N*-Acetamid-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), trimethylamonná sůl**

Sloučenina 8-*O*-dioxane-kobalt bis(dikarbolidu) **2** (1,0 g, 2,75 mmol) byla smíchána s 3M NaOH v 50% vodném roztoku ethanolu (25 cm<sup>3</sup>) za míchání při 70 °C po dobu 1h. Po ochlazení směsi bylo pH upraveno na hodnotu 7,0 přidávkem 3M kyseliny octové, ethanol byl oddestilován za sníženého tlaku i s podílem vody. K odparku byla přidána voda (30 cm<sup>3</sup>) a směs byla zahuštěna na rotační odparce za sníženého tlaku, dokud v baňce nezůstalo přibližně 15 cm<sup>3</sup> kapaliny. Surový produkt byl vytřepán z vody do etheru (3 x 20 cm<sup>3</sup>), organická vrstva protřepána třikrát s vodou (6 cm<sup>3</sup>) a po oddělení obou vrstev byly etherové roztoky sloučeny a odpařeny za sníženého tlaku dosucha. K odparku byla po kapkách přidávána voda do úplného rozpuštění. K vodnému roztoku byl poté přidán vodný roztok, obsahující NMe<sub>3</sub>.HCl v nadbytku. Vzniklá oranžová sraženina **5** HNMe<sub>3</sub> sole byla oddělena filtrací, promyta vodou (2x 10 cm<sup>3</sup>) a sušena ve vakuu.

Nalezeno: **výtěžek** 1,011 g (84 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN:CHCl<sub>3</sub> 1:2) 0,18, **R<sub>F</sub>** (benzen) 0,48; **HPLC** *k'* 0,66, ověření čistoty 99,5 %; **mp** 295-297°C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 4,34 (2H, s, 2 x CH karboran), 4,18 (2H, s, 2 x CH karboran), 4,05 (1H, rozšíř. s, CH<sub>2</sub>NH), 3,35 (2H, q, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,04 (1H, s, B(8'<sup>^</sup>)H), 2,98 (1H, s, B(10'<sup>^</sup>)H), 2,84 (1H, s, B(10'<sup>^</sup>)H), 2,71 (2H, s, B(4',7')H), 2,14 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2,06 (2H, s, B(9, 12)H), 1,88 (4H, s, B(4, 7, 9', 12'<sup>^</sup>)H), 1,61 (2H, s, B(5', 11'<sup>^</sup>)H), 1,59 (2H, s, B(5, 11)H), 1,56 (1H, s, B(6'<sup>^</sup>)H), 1,40 (1H, s, B(6)H), 1,39 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 12,64 (1B, s, B8), 6,96 (1B, d, *J* 143, B8'<sup>^</sup>), 1,46 (1B, d, *J* 143, B10'<sup>^</sup>), -0,67 (1B, d, *J* 143, B10), -4,10 (2B, d, *J* 213, B4',7'), -5,79 (2B, d, *J* 145, B9,12), -6,27 (4B, d, *J* 143, B4,7,9',12'<sup>^</sup>), -16,85 (2B, d, *J* 156, B5',11'<sup>^</sup>), -19,39 (2B, d, *J* 156, B5,11), -21,91 (1B, d, *J* 162, B6'<sup>^</sup>), -25,24 (1B, d, *J* 165, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 131,77 (1C, d, *J* 1,17, CO), 53,38-49,67 (4C, d, *J* 1,59, 4 x CH karboran), 47,61 (3C, q, *J* 1,40, 3 x CH<sub>3</sub>), 9,16 (1C, q, *J* 1,30, CH<sub>3</sub>); *m/z* (ESI) 381,52 (M<sup>+</sup>, 100 %), 384,40 (M<sup>+</sup>, 12 %) vypočt. 384,29.

**(6) 8-*N*-Benzamid-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), trimethylamonná sůl**

Zwitterion 8-*N*-acetonitrilo-kobalt bis(dikarbolidu) **3** (1,0 g, 2,35 mmol) byl reagován s 3M NaOH v 50% vodném ethanolu (25 cm<sup>3</sup>) za stejných podmínek, jaké byly popsány výše pro syntézu Me<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> soli látky **5**. Podobný postup byl použit i pro izolaci produktu.

Nalezeny hodnoty: **výtěžek** 1,052 g (89 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN:CHCl<sub>3</sub> 1:2) 0,46; R<sub>F</sub> (benzen) 0,48, **HPLC** *k'* 0,98, ověření čistoty 99,6 %; **mp** 255-257°C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 7,87-7,44 (5H, m, Ph), 7,26 (1H, rozšíř. s, NH), 4,29 (2H, s, 2 x CH karboran), 4,15 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,29 (1H, s, B(8'<sup>^</sup>)H), 3,17 (2H, s, B(4,7)H), 3,13 (9 H, s, 3 x CH<sub>3</sub>), 3,00 (1H, s, B(10'<sup>^</sup>)H), 2,87 (1H, s, B(10)H), 2,83 (2H, s, B(4',7')H), 2,27 (2H, s, B(9,9'<sup>^</sup>)H), 1,97 (2H, s, B(12,12'<sup>^</sup>)H), 1,70 (1H, s, B(6'<sup>^</sup>)H), 1,64 (2H, s, B(5,11)H), 1,63 (2H, s, B(5',11'<sup>^</sup>)H), 1,58 (1H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ<sub>B</sub>/ppm: 13,62 (1B, s, B8<sup>^</sup>), 7,50 (1B, d, *J* 140, B8<sup>^</sup>), 1,54 (1B, d, *J* 143, B10<sup>^</sup>), -1,25 (1B, d, *J* 143, B10), -4,29 (2B, d, *J* 226, B4',7'), -6,00 (4B, d, *J* 146, B9,9',12,12<sup>^</sup>), -7,19 (2B, d, *J* 171, B4,7), -16,85 (2B, d, *J* 156, B5',11<sup>^</sup>), -18,97 (2B, d, *J* 156, B5,11), -22,06 (1B, d, *J* 171, B6<sup>^</sup>), -25,81 (1B, d, *J* 171, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ<sub>C</sub>/ppm: 169,50 (1C, s, CO), 131,41-127,96 (6C, m, Ph), 52,77 (2C, d, 2 x CH karboran), 49,60 (2C, d, CH 2 x karboran), 9,16 (3C, q, 3 x Me); ***m/z* (ESI)** 443,50 (M<sup>+</sup>, 100 %), 446,44 (M<sup>+</sup>, 12 %) vypočt. 446,31.

#### (7) 8-*N*-1-Butyl-1-acetamidin-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)

K 8-*N*-acetonitrilo-kobalt bis(dikarbolidu) **3** (1,00 g, 2,74 mmol), sušeném ve vakuu byl přes septum přidán ze stříkačky přebytek *n*-butylaminu (10 cm<sup>3</sup>). Směs byla míchána při laboratorní teplotě, dokud nedošlo k úplnému rozpuštění pevné složky (30 min) a dokud nevytizela skvrna výchozí látky na TLC destičce. Těkavé látky byly oddestilovány za sníženého tlaku. Zbylá pevná látka byla rozpuštěna v dichlormethanu (30 cm<sup>3</sup>) a třepána s 3M vodným roztokem HCl (3 x 15 cm<sup>3</sup>) a poté s vodou (3 x 15 cm<sup>3</sup>). Oddělené organické vrstvy byly sloučeny, předsušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a čirý roztok byl převrstven dvěma objemovými díly hexanu a směs ponechána stát, dokud se vlivem snížení rozpustnosti látky neutvořily na stěnách nádoby červené krystalky.

Nalezeno: **výtěžek** 1,11 g (94 %), **R<sub>F</sub>**(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,67; R<sub>F</sub> (benzen) 0,48; **HPLC** *k'* 13,4, ověření čistoty 99,5 %; **mp** 206-208°C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 7,08 (1H, d, NH), 4,24 (1H, s, CH karboran), 4,20 (1H, s, CH karboran), 4,14 (1H, s, CH karboran), 4,10 (1H, s, CH karboran), 3,54 (1H, q, NH), 3,44 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 3,28 (1H, s, B(8'<sup>^</sup>)H), 3,12 (2H, s, B(4,7)H), 3,07 (1H, s, B(10'<sup>^</sup>)H), 2,85 (1H, s, B(10)H), 2,77 (2H, s, B(4',7')H), 2,48 (3H, t, CH<sub>3</sub>CN), 2,02 (2H, s, B(9,12)H), 2,18 (2H, s, B(9',12'<sup>^</sup>)H), 1,73 (1H, s, B(6'<sup>^</sup>)H), 1,70 (2H, m,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,67 (2H, s, B(5', 11')H), 1,65 (2H, s, B(5, 11)H), 1,57 (1H, s, B(6)H), 1,44 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,94 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 12,83 (1B, s, B8), 8,57 (1B, d, J 143, B8'), 2,87 (1B, d, J 140, B10'), -1,30 (1B, d, J 146, B10), -4,29 (2B, d, J 138, B4',7'), -5,17 (2B, d, J 134, B9,12), -6,05 (2B, d, J 168, B9,12'), -7,98 (2B, d, J 204, B4,7), -16,16 (2B, d, J 159, B5',11'), -18,63 (2B, d, J 159, B5,11), -21,60 (1B, d, J 168, B6'), -25,05 (1B, d, J 140, B6); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 165,01 (1C, s, CN), 53,28 (2C, d, J 1,80, 2 x CH karboran), 50,16 (2C, d, J 1,80, 2 x CH karboran), 44,41 (1C, t, CH<sub>2</sub>), 42,12 (1C, t, CH<sub>2</sub>), 20,61 (1C, q, CH<sub>3</sub>), 19,48 (1C, t, CH<sub>2</sub>), 13,86 (1C, q, J 1,25, CH<sub>3</sub>); *m/z* (APCI) 436,58 (M<sup>-</sup>, 100 %), 439,50 (M<sup>-</sup>, 13 %) vypočt. 439,37.

**(8) 8-N-1-Diethyl-1-ethylamidin-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

Do suspenze 8-*N*-acetonitrilo-kobalt bis(dikarbolidu) **3** (0,30 g, 0,8 mmol) míchané ve vroucí směsi rozpouštědel CHCl<sub>3</sub>: CH<sub>3</sub>CN (1: 1, 10 cm<sup>3</sup>) byl přidáván po kapkách diethylamin (0,5 cm<sup>3</sup>, 4,8 mmol). Pevné látky se rozpustily do 20 min. Po 1 h reakce byla reakční směs ochlazená na teplotu okolí a roztok byl zředěn přídatkem směsi CH<sub>3</sub>CN: CHCl<sub>3</sub> (1:3, 10 cm<sup>3</sup>). Tento roztok byl zfiltrován a převrstven dvěma objemovými díly hexanu (30 cm<sup>3</sup>) a ponechán v klidu stát 2 dny při teplotě okolí. Z roztoku se vyloučily oranžové krystaly.

Nalezeno: **výtěžek** 0,33 g (91 %); **R<sub>F</sub>** (CHCl<sub>3</sub>) 0,59; **R<sub>F</sub>** (benzen) 0,48; **HPLC** *k'* 13,7; mp 268-270°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 6,78 (1H, rozšíř. s, NH), 4,20 (2H, s, 2 x CH karboran), 4,10 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,66 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,26 (1H, s, B(8')H), 3,13 (2H, s, B(4, 7)H), 3,06 (1H, s, B(10')H), 2,84 (1H, s, B(10)H), 2,75 (2H, s, B(4',7')H), 2,57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,18 (2H, s, B(9',12')H), 2,01 (2H, B(9,12)H), 1,73 (1H, s, B(6')H), 1,66 (2H, s, B(5', 11')H), 1,65 (2H, s, B(5, 11)H), 1,57 (1H, s, B(6)H), 1,30 (6H, m, 2 x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 13,24 (1B, s, B8), 8,60 (1B, d, J 134, B8'), 2,68 (1B, d, J 140, B10'), -1,27 (1B, d, J 143, B10), -4,32 (2B, d, J 140, B4',7'), -5,36 (4B, d, J 134, B9,9',12,12'), -7,81 (2B, d, J 159, B4,7), -16,23 (2B, d, J 153, B5',11'), -18,56 (2B, d, J 159, B5,11), -21,63 (1B, d, J 162, B6'), -25,17 (1B, d, J 150, B6); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 164,25 (1C, s, CN), 53,24 (2C, s, J 1,78, 2 x CH karboran), 50,00 (2C, s, J 1,81, 2 x CH karboran), 46,69 (1C, t, J 1,40, CH<sub>2</sub>), 43,31 (1C, t, J 1,38, CH<sub>2</sub>), 16,86 (1C, q, J 1,30, CH<sub>3</sub>), 13,41 (1C, q, J 1,22, CH<sub>3</sub>), 12,25 (1C, q, J 1,24, CH<sub>3</sub>); *m/z* (APCI) 436,58 (M<sup>-</sup>, 100 %), 439,42 (M<sup>-</sup>, 10 %) vypočt. 439,37.

**(9) 8-*N*-1-Diethyl-1-benzylamidin-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

Diethylamin (0,2 cm<sup>3</sup>, 2 mmol) byl přidáván po kapkách ke směsi 8-*N*-benzonitrilo-kobalt bis(dikarbolidu) **4** (0,20 g, 0,47 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 cm<sup>3</sup>). Pevná látka se rozpustila již během 10 min míchání při pokojové teplotě. Zároveň bylo pozorováno, že na TLC destičce již nebyla patrná skvrna výchozí látky, ale pouze produktu. Roztok byl převrstven hexanem (30 cm<sup>3</sup>) a ponechán v klidu krystalovat po dobu 4 dní. Filtrací byly odděleny oranžové jehlice produktu.

Nalezeno: **výtěžek** 0,216 g (92 %), **R<sub>F</sub>** (CHCl<sub>3</sub>) 0,77; **R<sub>F</sub>** (benzen) 0,48; **HPLC** *k'* 19,3, ověření čistoty 99,4 %; **mp** 265-267 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$ /ppm: 7,80 (1H, rozšíř. s, NH), 7,54 (5H, m, Ph), 4,18 (2H, s, 2 x CH karboran), 4,01 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,79 (2H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,37 (1H, s, B(8')H), 3,26 (2H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,08 (1H, s, B(10')H), 3,06 (2H, s, B(4,7)H), 2,87 (2H, s, B(4',7')H), 2,52 (1H, s, B(10)H), 2,11 (2H, s, B(9',12')H), 1,76 (1H, s, B(6')H), 1,72 (2H, s, B(5',11')H), 1,48 (2H, s, B(5,11)H), 1,41 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,40 (1H, s, B(6)H), 1,15 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,10 (2H, s, B(9,12)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{B}}$ /ppm: 13,33 (1B, s, B8), 8,27 (1B, d, *J* 134, B8'), 2,32 (1B, d, *J* 140, B10'), -1,51 (1B, d, *J* 146, B10), -4,24 (2B, d, *J* 146, B4',7'), -5,36 (2B, d, *J* 164, B9',12'), -6,86 (4B, d, *J* 168, B4,7,9,12), -16,25 (2B, d, *J* 183, B5',11'), -17,94 (2B, d, *J* 186, B5,11), -21,46 (1B, d, *J* 143, B6'), -25,77 (1B, d, *J* 134, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{C}}$ /ppm: 165,10 (1C, s, CN), 132,11 (2C, d, *J* 1,60, CH-Ph), 129,59 (4C, d, *J* 1,61, CH-Ph), 53,16 (2C, d, *J* 1,81, 2 x CH karboran), 50,27 (2C, d, *J* 1,81, 2 x CH karboran), 47,54 (1C, t, *J* 1,40, CH<sub>2</sub>), 43,20 (1C, t, *J* 1,41, CH<sub>2</sub>), 13,96 (1C, q, *J* 1,27, CH<sub>3</sub>), 12,16 (1C, q, *J* 1,27, CH<sub>3</sub>); ***m/z*** (**APCI**) 498,42 (M<sup>+</sup>, 100 %), 501,42 (M<sup>+</sup>, 10 %) vypočt. 501,39.

**(10) 8-*N*-Ammonio-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

Ke sloučenině 8-*N*-acetonitrilo-kobalt bis(dikarbolidu) **3** (3,7 g, 10 mmol) byl přes septum přidán ethanol (60 cm<sup>3</sup>) a dále vodný roztok hydrazin hydrátu (98 %, 20 cm<sup>3</sup>, 0,41 mol). Reakční směs byla míchána 2h při teplotě okolí, poté zahřívána k 70°C a míchána při této teplotě po dobu dalších 4 h. Po ochlazení směsi na teplotu okolí byla ke směsi přidána voda (40 cm<sup>3</sup>) a ethanol byl za sníženého tlaku a teploty odpařen spolu s přebytkem vody. K odparku byl přilít nasycený roztok chloridu sodného (10 cm<sup>3</sup>) a produkt byl extrahován do etheru (2 x 50 cm<sup>3</sup>). K odstranění hydrazinu a s ním asociovaných produktů byly sloučené etherové extrakty protřepány s (3M HCl (2 x cm<sup>3</sup>), vodou (2 x 20 cm<sup>3</sup>), 5% NaOH (3 x 20 cm<sup>3</sup>), vodou (2 x 20 cm<sup>3</sup>), 3M HCl (3 x 20 cm<sup>3</sup>), a nakonec s vodou (3 x 20 cm<sup>3</sup>) tak, aby bylo dosaženo neutrálního

pH vodného roztoku. Etherový roztok byl zfiltrován přes papírový filtr a těkavé látky odpařeny za sníženého tlaku na rotační odparce. Tímto postupem byl získán žlutý mikrokrytalický produkt.

Nalezeno: **výtěžek** 3,20 g (94 %); **R<sub>F</sub>** (Et<sub>2</sub>O) 0,50; R<sub>F</sub> (benzen) 0,48; **HPLC** *k'* 4,49, ověření čistoty 98,3 %; **mp** 314-316°C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 5,38 (3H, rozšř. t, *J* 0,108, NH<sub>3</sub>), 3,95 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,72 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,11 (1H, s, B(8<sup>^</sup>)H), 3,04 (1H, s, B(10<sup>^</sup>)H), 2,94 (2H, s, B(4, 7)H), 2,80 (1H, s, B(10)H), 2,66 (2H, s, B(4<sup>^</sup>,7<sup>^</sup>)H), 2,02 (2H, s, B(9,12)H), 1,96 (2H, s, B(9<sup>^</sup>,12<sup>^</sup>)H), 1,70 (1H, s, B(6<sup>^</sup>)H), 1,66 (2H, s, B(5<sup>^</sup>,11<sup>^</sup>)H), 1,60 (2H, s, B(5,11)H), 1,50 (1H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 10,31 (1B, s, B8), 7,20 (1B, d, *J* 143, B8<sup>^</sup>), 3,22 (1B, d, *J* 146, B10<sup>^</sup>), -1,30 (1B, d, *J* 143, B10), -5,27 (4B, d, *J* 153, B4<sup>^</sup>,7<sup>^</sup>,9<sup>^</sup>,12<sup>^</sup>), -6,65 (2B, d, *J* 159, B9,12), -7,69 (2B, d, *J* 150, B4,7), -16,06 (2B, d, *J* 159, B5<sup>^</sup>,11<sup>^</sup>), -18,04 (2B, d, *J* 159, B5,11), -21,63 (1B, d, *J* 171, B6<sup>^</sup>), -25,65 (1B, d, *J* 174, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 53,98 (2C, d, 2 x CH karboran), 50,91 (2C, d, 2 x CH karboran); ***m/z*** (APCI) 339,42 (M<sup>+</sup>,100 %), 342,33 (M<sup>+</sup>, 9 %) vypočt. 342,29.

#### (11) **8-*N*-Ethylammonio-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

Sloučenina 8-*N*-acetonitrilo-kobalt bis(dikarbolidu) **3** (1,00 g, 2,6 mmol) byla po vysušení ve vakuu (12 h při 80°C) rozpuštěna v THF (20 cm<sup>3</sup>). Poté byl přes septum přidán Me<sub>2</sub>S.BH<sub>3</sub> v přebytku (2,0 cm<sup>3</sup>, 20 mmol). Reakční směs byla poté zahřívána při 70°C po dobu 4 h. Po ochlazení byla reakční směs v digestoři pomalu a opatrně vlita do vychlazeného methanolu (50 cm<sup>3</sup>, 0°C). Po skončení vývoje plynů byla přidána 3M HCl (30 cm<sup>3</sup>) a směs byla refluxována po dobu 3 h. Po ochlazení byla směs za sníženého tlaku zahuštěna na rotační odparce. Odparek byl rozpuštěn v CH<sub>3</sub>OH (50 cm<sup>3</sup>), přidán vodný roztok 3M HCl (10 cm<sup>3</sup>) a roztok odpařen dosucha. Tato procedura byla ještě dvakrát opakována. Odparek medovité konzistence byl poté extrahován do etheru ze směsi 3M HCl (30 cm<sup>3</sup>) a Et<sub>2</sub>O (30 cm<sup>3</sup>). Etherové vrstvy byly odděleny a vodná vrstva opakovaně extrahována etherem (30 cm<sup>3</sup>). Sloučené etherové extrakty byly protřepány s 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ×20 cm<sup>3</sup>), nasyceným vodným roztokem NaCl (3 ×20 cm<sup>3</sup>), 3M HCl (3 ×20 cm<sup>3</sup>), vodou (3 ×20 cm<sup>3</sup>), a poté byly odděleny a odpařeny dosucha při teplotě okolí. Sloučenina 10 byla oddělena od směsi dvou nejvíce zastoupených vedlejších produktů chromatografií na koloně se silikagelem s použitím směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CN (95: 5) jako eluentu. První oranžový chromatografický pás obsahující produkt byl odpařen dosucha a sloučenina byla rekrystalována z horkého ethanolu.

Nalezeno: **výtěžek** 0,374 g (37 %); **R<sub>F</sub>** (benzen) 0,32; **HPLC** *k'* 8,44, ověření čistoty 99,9 %; **mp** 289-291 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$ /ppm: 6,46 (2H, rozšíř. s, NH<sub>2</sub>), 4,36 (2H, s, CH karboran), 4,12 (2H, s, CH karboran), 3,22 (1H, s, B(8 $\wedge$ )H), 3,17 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,16 (1H, s, B(10 $\wedge$ )H), 3,12 (2H, s, B(4, 7)H), 2,87 (1H, s, B(10)H), 2,85 (2H, s, B(4',7')H), 2,13 (2H, s, B(9,12)H), 2,08 (2H, s, B(9',12')H), 1,73 (2H, s, B(5',11')H), 1,71 (2H, s, B(5,11)H), 1,78 (1H, s, B(6 $\wedge$ )H), 1,59 (1H, s, B(6)H), 1,38 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{B}}$ /ppm: 12,19 (1B, s, B8), 7,17 (1B, d, *J* 138, B8 $\wedge$ ), 3,87 (1B, d, *J* 143, B10 $\wedge$ ), -1,34 (1B, d, *J* 146, B10), -4,79 (4B, d, *J* 137, B4',7',9',12 $\wedge$ ), -7,57 (4B, d, *J* 140, B4,7,9,12), -15,59 (2B, d, *J* 159, B5',11 $\wedge$ ), -17,61 (2B, d, *J* 162, B5,11), -21,01 (1B, d, *J* 165, B6 $\wedge$ ), -25,10 (1B, d, *J* 165, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{C}}$ /ppm: 54,72 (2C, d, *J* 1,43, 2 x CH karboran), 50,97 (2C, d, *J* 1,44, 2 x CH karboran), 44,87 (1C, t, *J* 1,43–1,44, CH<sub>2</sub>), 13,87 (1C, q, *J* 1,26, CH<sub>3</sub>); ***m/z*** (APCI) 367,46 (M<sup>-</sup>, 100 %), 370,42 (M<sup>-</sup>, 10 %) vypočt. 370,31.

**(12) 8-*N*-Diethylammonio-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

Sloučenina 8-*N*-ammonio-kobalt bis(dikarbolidu) **10** (1,00 g, 2,94 mmol) byla po vysušení ve vakuu (8 h při 80 °C) rozpuštěna v THF (50 cm<sup>3</sup>). K roztoku byl opatrně ve třech dílech přisypán NaH (celkem 0,21 g, 8,83 mmol). Po 1 h míchání byl ke tmavě červené suspenzi přidán stříkačkou přes septum ethyljodid v nadbytku (1 cm<sup>3</sup>, 11,76 mmol) a směs byla dále intenzivně míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Reakce byla ukončena přidávkem 3M HCl (1 cm<sup>3</sup>) a reakční směs zbavena rozpouštědel destilací za sníženého tlaku na rotační odparce. Surový produkt byl oddělen ze směsi tří látek chromatografií na sloupci silikagelu (3 x 20 cm) elucí pomocí CHCl<sub>3</sub>. Získaný roztok byl převrstven dvěma díly hexanu a ponechán 2 dny krystalovat. Krystalizací byly získány krystaly vhodné pro rentgenovou difrakční analýzu.

Nalezeno: **výtěžek** 0,73 g (63 %); **R<sub>F</sub>** (aceton-hexan 1:5) 0,23; **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,83; **HPLC** *k* 7,15, ověření čistoty 98,8 %, **mp** 253-255 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$ /ppm: 6,46 (2H, rozšíř. s, NH<sub>2</sub>), 4,12 (2H, s, CH karboran), 3,84 (2H, s, CH karboran), 3,22 (1H, s, B(8 $\wedge$ )H), 3,17 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,16 (1H, s, B(10 $\wedge$ )H), 3,12 (2H, s, B(4,7)H), 2,87 (1H, s, B(10)H), 2,85 (2H, s, B(4',7')H), 2,13 (2H, s, B(9, 12)H), 2,08 (2H, s, B(9',12')H), 1,73 (2H, s, B(5',11')H), 1,71 (2H, s, B(5,11)H), 1,78 (1H, s, B(6 $\wedge$ )H), 1,59 (1H, s, B(6)H), 1,30 (6H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{B}}$ /ppm: 14,73 (1B, s, B8), 6,29 (1B, d, *J* 137, B8 $\wedge$ ), 3,77 (1B, d, *J* 143, B10 $\wedge$ ), -2,03 (1B, d, *J* 140, B10), -4,98 (4B, d, *J* 140, B4',7',9',12 $\wedge$ ), -8,33 (4B, d, *J* 143, B4,7,9,12), -15,56 (2B, d, *J* 162, B5',11 $\wedge$ ), -17,46 (2B, d, *J* 165, B5,11), -20,80 (1B, d, *J* 165, B6 $\wedge$ ), -25,12 (1B, d, *J* 168, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,

CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 54,72 (2C, d, *J* 1,43, 2 x CH karboran), 50,02 (2C, d, *J* 1,44, 2 x CH karboran), 51,13 (1C, t, *J* 1,43, CH<sub>2</sub>), 12,41 (1C, q, *J* 1,26, CH<sub>3</sub>); *m/z* (APCI) 395,46 (M<sup>+</sup>, 100 %), 398,46 (M<sup>+</sup>, 10 %) vypočt. 398,35.

**(13) -8-*N,N'*-Ethanimidamid-8''-*N'*-(1-methoxyethyl)-8,8''-bis-(3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor))-át (1-), hydrát sodné soli**

Vedlejší produkt syntézy 8-Ethylammonio-kobalt bis(dikarbolidu) **14**, získaný ze druhé frakce sloupcové chromatografie reakční směsi na silikagelu, (1,00 g, 1,3 mmol) byl rozpuštěn v ethanolu (20 cm<sup>3</sup>) a konc. HCl (10 cm<sup>3</sup>). Reakční směs byla poté zahřívána k refluxu po dobu 48 h. Po ochlazení byla reakční směs zředěna vodou a odpařena za sníženého tlaku téměř do sucha. Odparek byl rozpuštěn ve směsi Et<sub>2</sub>O s 3M vodným roztokem HCl (50 cm<sup>3</sup>) a produkt byl následně třikrát po sobě extrahován do organické fáze. Organická fáze byla poté protřepána 3 x 20 cm<sup>3</sup> nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, poté oddělena a surový produkt získán odpařením do sucha. Vysušený surový produkt byl rozpuštěn v acetonitrilu, přebytek Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> odfiltrován, a acetonitrilový roztok odpařen do sucha.

Nalezeno: **výtěžek** 0,49 g (48 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN : CHCl<sub>3</sub>, 1:2) 0,06; **HPLC** *k'* 5,55, ověření čistoty 89,5 %; **mp** 275-280°C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 6,57 (1H, rozšíř. s, NH), 4,23 (1H, k, CH), 4,11 (4H, s, CH karboran), 4,06 (4H, s, CH karboran), 3,13 (1H, s, B(8')H), 3,06 (1H, s, B(10')H), 3,02 (2H, s, B(4,7)H), 2,92 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 2,87 (1H, s, B(10)H), 2,75 (2H, s, B(4',7')H), 2,21 (2H, s, B(9,12)H), 2,06 (3H, s, CH<sub>3</sub>C), 2,02 (2H, s, B(9',12')H), 1,70 (2H, s, B(5',11')H), 1,64 (2H, s, B(5,11)H), 1,51 (1H, s, B(6')H), 1,38 (1H, s, B(6)H), 0,96 (3H, k, CH<sub>3</sub>CH); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 14,02 (1B, s, B8), 8,62 (1B, s, B8''), 2,22 (2B, d, *J* 140, B10',10''), -1,30 (2B, d, *J* 146, B10,10''), -5,36 (4B, d, *J* 146, B4,4'',7,7''), -5,46 (8B, d, *J* 137, B4',4''',7',7''',9',9''',12',12''), -7,81 (4B, d, *J* 162, B4',4''',7',7'''), -16,51 (4B, d, *J* 155, B5',5''',11',11''), -18,85 (4B, d, *J* 156, B5,5'',11,11''), -21,72 (2B, d, *J* 173, B6',6''), -25,46 (2B, d, *J* 171, B6,6''); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 129,54 (1C, s, CO), 55,75-49,58 (8C, m, 8 x CH karboran), 39,40 (1C, s, 1 x CH<sub>3</sub>CO), 24,34 (1C, m, CH<sub>2</sub>), 11,17 (1C, t, CH<sub>3</sub>); *m/z* (ESI) 759,70 (M<sup>+</sup>, 100 %), 763,62 (M<sup>+</sup>, 12 %) vypočt. 763,64.

**(14) 8-*N*-(1-sulfo-3-iminopropyl)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), hydrát sodné soli**

Sloučenina 8-*N*-ammonio-kobalt bis(dikarbolidu) **10** (0,302 g, 0,88 mmol) byla sušena za sníženého tlaku při laboratorní teplotě (12 h) spolu s  $\gamma$ -sultonem 3-hydroxypropansulfonové



kyseliny (110 mg, 0,90 mmol). Pevné látky byly rozpuštěny v THF (10 cm<sup>3</sup>) a v jediné dávce bylo přidáno navážené množství NaH (43 mg, 1,79 mmol). Po 24 h míchání za laboratorní teploty byla reakce ukončena přidavkem 3M HCl (3 cm<sup>3</sup>). Rozpouštědla byla odpařena s použitím rotační odparky do sucha. K odparky byla přidána voda (10 cm<sup>3</sup>) a produkt byl extrahován do etheru (3 x 20 cm<sup>3</sup>). Sloučené etherové extrakty byly protřepány s Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% vodný roztok, 3 x 10 cm<sup>3</sup>) a vodným roztokem NaCl (3 x 10 cm<sup>3</sup>). Etherový roztok byl přefiltrován a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku do sucha.

Nalezené hodnoty: **výtěžek** 0,094 g (22 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN) 0,54; **HPLC** *k'* 0,12, ověření čistoty 98,1 %; **mp** 268-270°C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 4,34 (2H, s, 2 x CH karboran), 4,10 (2H, s, 2 x CH karboran), 3,24 (1H, s, B(8')H), 3,22-3,19 (2H, t, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,10 (2H, s, B(4,7)H), 2,85 (2H, s, B(4',7')H), 2,17-2,14 (2H, t, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,14 (2H, s, B(9,12)H), 2,10 (2H, s, B(9',12')H), 1,73 (2H, s, B(5',11')H), 1,68 (2H, s, B(5,11)H), 1,58 (1H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 12,18 (1B, s, B8), 7,26 (1B, d, *J* 140, B8'), 3,31 (1B, d, *J* 140, B10'), -1,28 (1B, d, *J* 143, B10), -5,25 (4B, d, *J* 150, B4',7',9',12'), -6,61 (2B, d, *J* 153, B9,12), -7,63 (2B, d, *J* 143, B4,7), -16,12 (2B, d, *J* 159, B5',11'), -18,07 (2B, d, *J* 159, B5,11), -21,62 (1B, d, *J* 183, B6'), -25,75 (1B, d, *J* 177, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 54,59 (2C, d, *J* 1,80, 2 x CH karboran), 50,92 (2C, d, *J* 1,80, 2 x CH karboran), 49,61 (1C, t, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 48,99 (1C, t, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 25,11 (1C, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); ***m/z*** (**ESI**) 461,42 (M<sup>+</sup>, 100 %), 464,33 (M<sup>+</sup>, 12 %) vypočt. 464,29.

#### (15) **-8-O-2-ethoxy-8''-N-ethylimino-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), hydrát sodné soli**

Sloučenina 8-O-dioxane-kobalt bis(dikarbolidu) **2** (0,113 g, 0,28 mmol) a 8-N-ethylamino-kobalt bis(dikarbolidu) **11** (0,103 g, 0,28 mmol, Aldrich) byly sušeny odděleně 12 h ve vakuu při 70°C. Látky **2** a **11** byly každá zvlášť rozpuštěny ve 2 cm<sup>3</sup> THF v inertní atmosféře. K roztoku aminoderivátu **11** byl při RT přidán hydrid sodný (14 mg, 0,58 mmol). Po 30 min intenzivního míchání, byl roztok látky **2** přikapán do míchané suspenze látky **11**. Baňka se suspenzí látky **2** byla vypláchnuta 3 cm<sup>3</sup> THF a vzniklý roztok byl vstříknut do reakční směsi, která byla ponechána míchat při RT po dobu 16 h. Závěr reakce byl monitorován za pomoci TLC destičky. Reakce byla ukončena přidavkem 1 cm<sup>3</sup> methanolu a odpařením těkavých rozpouštědel za sníženého tlaku na vakuové odparce. Surový produkt byl rozpuštěn v 5 cm<sup>3</sup> dichlormethanu, roztok nanesen na sloupec silikagelu (1 x 20 cm) a jednotlivé složky směsi izolovány gradientní elucí s rostoucím podílem acetonitrilu v mobilní fázi. Každá ze získaných frakcí byla poté odpařena do sucha, rozpuštěna v 10 cm<sup>3</sup> diethyletheru a protřepána 3 x 10 cm<sup>3</sup> za sebou 3M

vodným roztokem HCl, poté 3 x 10 cm<sup>3</sup> nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a poté 1 x 10 cm<sup>3</sup> destilované vody. Po odpaření rozpouštědel na vakuové odparce, byla sodná sůl produktu rozpuštěna ve 3 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a roztok převrstven 7 cm<sup>3</sup> hexanu a ponechán krystalovat v uzavřené zkumavce 3 dny. Pevný podíl oddělen filtrací a sušen ve vakuu po dobu 6 h při 70°C.

Nalezeno: **výtěžek** 0,154 g (70 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN/CHCl<sub>3</sub> 1:2) 0,27; **HPLC** *k'* 6,76, ověření čistoty 98,0 %; **mp** 264-266°C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 6,46 (2H, rozšř. s, NH<sub>2</sub>), 4,36 (2H, s, CH karboran), 4,12 (2H, s, CH karboran), 3,22 (1H, s, B(8')H), 3,17 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,16 (1H, s, B(10')H), 3,12 (2H, s, B(4, 7)H), 2,87 (1H, s, B(10)H), 2,85 (2H, s, B(4', 7')H), 2,13 (2H, s, B(9, 12)H), 2,08 (2H, s, B(9', 12')H), 1,73 (2H, s, B(5', 11')H), 1,71 (2H, s, B(5, 11)H), 1,78 (1H, s, B(6')H), 1,59 (1H, s, B(6)H), 1,38 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 23,48 (1B, s, B8, B-O), 14,59 (1B, s, B8'', B-N), 6,65 (1B, d, *J* 134, B8'), 4,53 (1B, d, *J* 119, B8''), 3,72 (1B, d, *J* 125, B10''), -0,15 (1B, d, *J* 140, B10'), -2,10 (1B, d, *J* 101, B10), -2,84 (1B, d, *J* 137, B10''), -4,88 (4B, d, *J* 147, B4'', 7'', 9'', 12''), -7,62 (4B, d, *J* 131, B4, 7, 9, 12'), -8,26 (8B, d, *J* 85, B9, 12, 4', 7', 4''', 7''', 9''', 12'''), -15,49 (2B, d, *J* 165, B5''', 11'''), -17,56 (4B, d, *J* 159, B5', 11', 5''', 11'''), -20,44 (3B, d, *J* 156, B5, 11, 6'''), -22,48 (1B, d, *J* 189, B6') -25,08 (1B, d, *J* 171, B6'), -28,9 (1B, d, *J* 146, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 72,73 (2C, k, CH<sub>2</sub>O), 69,51 (2C, k, CH<sub>2</sub>O), 65,71 (2C, k, CH<sub>2</sub>N), 54,36 (2C, d, *J* 1,43, 2 x CH karboran), 51,04 (2C, k, CH<sub>2</sub>), 49,87 (4C, d, CH karboran), 47,45 (4C, d, CH karboran), 12,22 (1C, t, CH<sub>3</sub>); ***m/z* (ESI)** 800,67 (Na+M<sup>+</sup>, 100 %), 804,58 (Na+M<sup>+</sup>, 7 %) vypočt. 804,63.

**(16) 2-hydroxyethylimino-bis-*N*-8,8'-bis-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), hydrát sodné soli**

Výchozí 8-*O*-dioxane-kobalt bis(dikarbolid) **2** (165 mg, 0,40 mmol) byl rozpuštěn v THF (10 cm<sup>3</sup>) a míchán spolu s 2-aminoethanolem (0,41 mmol) při laboratorní teplotě. Po 12 h míchání v inertní atmosféře bylo na TLC pozorováno vymizení výchozího **2**. Meziprodukt reakce, vznikající zwitteriont 8-(2-hydroxyethylamin-3-oxa-pentoxy-)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran) nebyl samostatně izolován, ale k tomuto roztoku byl ve druhém kroku přidán Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (85 mg, 0,84 mmol) a reakční směs míchána dalších 16 h při RT spolu s jedním molárním ekvivalentem **2** (165 mg, 0,40 mmol) rozpuštěným v 10 cm<sup>3</sup> acetonitrilu. Syntéza byla ukončena filtrací nerozpuštěného Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a odpařením těkavých rozpouštědel na vakuové odparce za sníženého tlaku. K dočištění produktu bylo použito metody difuzní krystalizace v uzavřené soustavě, rozpuštěním z roztoku CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (s několika kapkami CH<sub>3</sub>OH přidávanými do úplného rozpuštění pevné fáze), převrstveného hexanem.

Nalezeny hodnoty: **Výtěžek** sodné soli 323 mg (89 %). **R<sub>F</sub>** (CHCl<sub>3</sub>/ CH<sub>3</sub>CN 2:1 v/v) 0,22; **HPLC k'** 3,37; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz; Aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 7,82 (1H, rozšíř. s, NH), 4,16 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 4,10 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 4,02 (8H, t, OCH<sub>2</sub>), 3,75 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 3,69 (6H, m, CCH<sub>2</sub>OH), 3,65 (4H, t, CH<sub>2</sub>N), 2,98 (2H, s, B(10')H), 2,85 (2H, s, B(8')H), 2,69 (4H, s, B(4',7')H), 2,68 (2H, s, B(10)H), 2,95 (12H, s, překryv, 2,04, 1,84 s, B(4,7,9,12,9',12')H), 1,68 (2H, s, B(6')H), 1,61 (4H, s, B(5',11')H), 1,54 (4H, s, B(5,11)H), 1,45 (2H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 24,01 (2B, s, B8), 5,65 (2B, d, J 137, B8'), 0,42 (2B, d, J 142, B10'), -2,58 (2B, d, J 143, B10), -4,74 (4B, d, J 143, B4',7'), -7,00 (12B, 3 x d, překryv, B4,7,9,12,9',12'), -17,28 (4B, d, J 156, B5',11'), -20,27 (4B, d, J 158, B5,11), -22,22 (2B, d, J 173, B6'), -28,6 (2B, d, J 142, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 73,00 (2C, OCH<sub>2</sub>), 69,73 (2C, CH<sub>2</sub>O), 65,11 (2C, CH<sub>2</sub>-O), 56,31 (2C, t, CH<sub>2</sub>N), 54,65 (3C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 53,76 (4C, s, CH<sub>karb</sub>), 53,25 (3C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 47,44 (4C, s, CH<sub>karb</sub>); **m/z (ESI)** 440,80 (M<sup>2-</sup>, 50 %), 442,78 (M<sup>2-</sup>, 5 %) vypočt. 442,85; 883,75 (M<sup>-</sup>, 100 %), 887,67 (M<sup>-</sup>, 4 %), vypočt. 887,68.

**(17) 1,1-(dihydroxymethyl)-2-hydroxyethylamin-N-8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)**

Výchozí 8-O-dioxane-kobalt bis(dikarbolid) **2** (165 mg, 0,40 mmol) byl rozpuštěn v THF (10 cm<sup>3</sup>) a míchán spolu s 1,1-(dihydroxymethyl)-2-hydroxyethylaminem (0,41 mmol) při laboratorní teplotě. Po 12 h míchání v inertní atmosféře bylo na TLC pozorováno vymizení výchozího **2** a vznik směsi dvou produktů. Reakce byla ukončena odpařením rozpouštědla. Směs byla třikrát po sobě extrahována Et<sub>2</sub>O ze směsi s 3M vodným roztokem HCl, organická fáze odpařena do sucha. Produkt, protonovaný zwiteriont 8-(2-hydroxyethylamin-3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran) byl izolován ze směsi s 8-(2-hydroxyethylamin-3-oxa-pentoxy)-bis-(3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-átem krystalizací z horkého vodného roztoku, obsahujícího 30 % ethanolu.

Nalezeny hodnoty: **Výtěžek** 134 mg (63 %). **R<sub>F</sub>** (CHCl<sub>3</sub>/ CH<sub>3</sub>CN 2:1 v/v) 0,14; **HPLC k'** 5,54; ověření čistoty 97,9 %; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 4,07 (2H, s, CH<sub>karboran</sub>), 3,97 (2H, s, CH<sub>karboran</sub>), 3,73 (2H, CH<sub>2</sub>O), 3,69 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,64 (6H, d, CH<sub>2</sub>OH), 3,57 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3,25 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 2,86 (2H, rozšíř. t, NH<sub>2</sub>), 2,78 (1H, s, B(8')H), 2,77 (1H, s, B(10)H), 2,64 (3H, rozšíř. t, OH), 2,58 (1H, s, B(10')H), 1,95 (B(9,12)H), 1,92 (B(4,7,9',12')H), 1,71 (B(4',7')H), 1,64 (B(6')H), 1,53 (B(5',11')H), 1,45 (B(5,11)H), 1,37 (1H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 24,13 (1B, s, B8), 5,58 (1B, d, J=143, B8'), -0,04 (1B, d, J=143, B10'), -2,75 (1B, d, J=143, B10), -5,20

(2B, d,  $J=143$ , B4',7'), -7,31 (4B, d,  $J=143$ , B9,9',12,12'), -9,29 (2B, d,  $J=137$ , B4,7), -17,49 (2B, d,  $J=156$ , B5',11'), -20,44 (2B, d,  $J=159$ , B5,11), -22,48 (1B, d,  $J=262$ , B6'), -28,79 (1B, d,  $J=153$ , B6);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ )  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$ : 72,80 (1C, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 69,61 (1C, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66,95 (1C, s,  $\text{C}_{\text{kvart}}$ ), 66,37 (1C, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 59,58 (3C, d,  $\text{CH}_2$ ), 53,19 (2C, s,  $\text{CH}_{\text{karboran}}$ ), 47,56 (2C, s,  $\text{CH}_{\text{karboran}}$ ), 43,19 (1C, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ );  $m/z$  (ESI) 531,58 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 534,58 ( $\text{M}^+$ , 10 %) vypočt. 534,38.

**(18) 1,1-(dihydroxymethyl)-2-hydroxyethylimin-bis-*N*-8,8''-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-klosododekabor)-át (1-), hydrát sodné soli**

Výchozí zwiteriont 8-(2-hydroxyethylamin-3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-klosododekaboran) (206 mg, 0,39 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu ( $10\text{ cm}^3$ ) a deprotonován přídatkem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (85 mg, 0,84 mmol). Po 1 h míchání při laboratorní teplotě byl přidán roztok 8-*O*-dioxane-kobalt bis(dikarbolidu) **2** (165 mg, 0,40 mmol). Po 12 h míchání v inertní atmosféře bylo na TLC pozorováno vymizení výchozího **2**. Syntéza byla ukončena filtrací nerozpuštěného  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a odpařením acetonitrilu na vakuové odparce za sníženého tlaku. K dočištění produktu bylo použito metody chromatografie na silikagelu a následně metody difuzní krystalizace v uzavřené soustavě, rozpuštěním v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  s několika kapkami  $\text{CH}_3\text{OH}$  přidávanými do úplného rozpuštění pevné fáze) a převrstvením roztoku hexanem.

Nalezeny hodnoty: **výtěžek** 344 mg (89 %);  $\text{R}_\text{F}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$  1:2 v/v) 0,23; **HPLC**  $k'$  0,7; **mp** 278 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ )  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$ : 4,20 (4H, s,  $\text{CH}_{\text{karb}}$ ), 4,17 (4H, s,  $\text{CH}_{\text{karb}}$ ), 3,67 (8H, m,  $J$  5,2, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N), 3,56 (8H, t,  $J$  4,6, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O), 3,00 (6H, s, O- $\text{CH}_2\text{C}$ ); 2,86 (1H, s, B(10')H), 2,72 (4H, s, B(4',7')H), 2,68 (2H, s, B(10)H), 2,67 (2H, s, B(8')H), 2,89 (12H, s,  $J$  2,02 s,  $J$  1,81 B(4,7,9,12,9',12')H), 1,68 (2H, s, B(6')H), 1,63 (4H, s, B(5',11')H), 1,54 (4H, s, B(5,11)H), 1,45 (2H, s, B(6)H);  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ,  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ )  $\delta_{\text{B}}/\text{ppm}$ : 23,53 (2B, s, B8), 4,84 (2B, d,  $J$  150, B8'), 0,44 (2B, d,  $J$  140, B10'), -2,44 (2B, d,  $J$  143, B10), -4,58 (4B, d,  $J$  149, B4',7'), -7,25, -7,60, -8,45 (12B, 3 x d, překryv,  $J$  140, B 4,7,9,12,9',12'), -17,30 (4B, d,  $J$  153, B5',11'), -20,39 (4B, d,  $J$  161, B5,11), -22,13 (2B, d,  $J$  158, B6'), -28,52 (2B, d,  $J$  170, B6);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ )  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$ : 72,87 (4C, t,  $\text{CH}_2$ -O), 69,66 (4C, t,  $\text{CH}_2$ -O), 65,49 (4C, t,  $\text{CH}_2$ -O), 59,21 (1C, NC- $\text{CH}_2$ ), 56,12 (4C, p, N $\text{CH}_2$ ), 53,91 (4C, s,  $\text{CH}_{\text{karb}}$ ), 47,35 (4C, s,  $\text{CH}_{\text{karb}}$ ), 8,27 (3C, t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ );  $m/z$  (ESI) 942,58 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 947,58 ( $\text{M}^+$ , 2 %) vypočt. 947,70.

**(19) 1,1-(dihydroxymethyl)-2-hydroxyethylimin-*N*-8,8'',8''''tris-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-klosododekabor)di-át (2-), dihydrát disodné soli**

Výchozí monohydrát sodné soli 8-(2-hydroxyethylamin-3-oxa-pentoxy-)-bis-(3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor))-átu (300 mg, 30 mmol) byl rozpuštěn v THF (20 cm<sup>3</sup>) s přidavkem vodného roztoku NaOH a po 30 minutách míchání, přidán 8-O-dioxane-kobalt bis(dikarbolid) **2** (126 mg, 0,30 mmol) a reakční směs míchána dál při laboratorní teplotě. Po 12 h míchání v inertní atmosféře bylo na TLC pozorováno vymizení výchozího **2**. Syntéza byla ukončena přidavkem pevného CO<sub>2</sub> k převedení filtrací nerozpuštěného Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a odpařením těkavých rozpouštědel na vakuové odparce za sníženého tlaku. K dočištění produktu bylo použito izolace chromatografií na silikagelu a následně metody difuzní krystalizace v uzavřené soustavě, rozpuštěním z roztoku CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (s několika kapkami CH<sub>3</sub>OH přidávanými do úplného rozpuštění pevné fáze), převrstveného hexanem.

Nalezeny hodnoty: **Výtěžek** sodné soli 323 mg (89 %). **R<sub>F</sub>** (CHCl<sub>3</sub>/ CH<sub>3</sub>CN 2:1 v/v) 0,22; **HPLC k'** 2,98; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$ /ppm: 4,11 (6H, s, CH<sub>karboran</sub>), 4,04 (6H, t, BOCH<sub>2</sub>), 3,95 (6H, s, CH<sub>karboran</sub>), 3,63 (6H, t, OCH<sub>2</sub>), 3,52 (6H, t, OCH<sub>2</sub>), 3,38 (6H, t, CH<sub>2</sub>N), 2,86 (3H, t, OH), 2,79 (1H, s, (B10)H), 2,69 (1H, s, (B8')H), 2,58 (1H, s, (B10')H), 2,57 (2H, s, (B4',7')H), 1,92 (4H, s, (B9,9',12,12')H), 1,70 (2H, s, (B4,7)H), 1,54 (2H, s, B(5',11')H), 1,45 (3H, s, (B5,11,6')H), 1,36 (1H, s, (B6)H), **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{B}}$ /ppm: 23,91 (1B, s, B8), 5,29 (1B, d, *J*=24, B8'), 0,01 (1B, d, *J*=140, B10), -2,72 (1B, d, *J*=143, B10'), -5,24 (2B, d, *J*=131, B4',7'), -7,38 (4B, d, *J*=140, B9,9',12,12'), -9,24 (2B, d, *J*=220, B4,7), -17,49 (2B, d, *J*=146, B5',11'), -20,44 (2B, d, *J*=153, B5,11), -20,44 (1B, d, *J*=168, B6'), -28,71 (1B, d, *J*=136, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{C}}$ /ppm: 72,72 (3C, t, BOCH<sub>2</sub>), 71,51 (3C, t, OCH<sub>2</sub>), 70,30 (3C, t, CH<sub>2</sub>O), 69,26 (3C, t, CH<sub>2</sub>N), 55,12 (3C, s, CH<sub>2</sub>OH), 53,82 (6C, s, CH<sub>karboran</sub>), 53,25 (6C, s, CH<sub>karboran</sub>); ***m/z* (ESI)** 676,68 (M<sup>2-</sup>, 100 %), 679,16 (M<sup>2-</sup>, 8 %) vypočt. 679,02.

#### 4.4.2 Obecná metoda přípravy sloučenin tvořených dvěma jednotkami kobalt bis(dikarbolidu), které jsou spojeny variabilními organickými řetězci.

Výchozí 8-O-dioxane-kobalt bis(dikarbolid) **2** 165 mg, (0,40 mmol) byl rozpuštěn ve směsi toluen/ DME (3:1, 10 cm<sup>3</sup>) a míchán s odpovídajícím aminem (0,41 mmol) ve stejném rozpouštědle (10 cm<sup>3</sup>) při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl monitorován TLC, dokud nebylo pozorováno vymizení výchozího **2**. Meziprodukty reakcí, např. odpovídající deprotonované zwitterionty 8-(XNH<sub>2</sub>-3-oxa-pentoxy-)-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaborany) nebyly samostatně izolovány, ale k jejich roztokům byl ve druhém kroku přidán NaH, 22 mg (96 % w/w, 0,84 mmol) a reakční směs míchána další 2 h při RT. Poté byl vždy po kapkách ze stříkačky přidán jeden molární ekvivalent **2** (165 mg, 0,40 mmol) v roztoku

toluen/DME (3:1 v/v, 10 cm<sup>3</sup>) a reakce pokračovala mícháním reakční směsi při laboratorní teplotě po dobu 12-16 h, dokud na TLC destičce nevymizela skvrna **2**. Reakce byla ukončena přidáním methanolu (1 cm<sup>3</sup>). Po přidání vody (2 cm<sup>3</sup>) byla výsledná směs neutralizována několika kapkami kyseliny octové (1,0 M) a všechna rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Surové produkty byly rozpuštěny v Et<sub>2</sub>O (25 cm<sup>3</sup>) a roztoky byly protřepány s nasyceným vodným roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 20 cm<sup>3</sup>) a poté vodou (2 x 20 cm<sup>3</sup>). Organická vrstva byla vždy zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Izolace produktu z reakční směsi byla následně provedena chromatograficky na sloupci silikagelu s mobilní fází o složení CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CN (1: 4 to 1: 3 v/v), eventuálně krystalizací z roztoku CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (s několika kapkami CH<sub>3</sub>OH přidávanými do úplného rozpuštění pevné fáze), převrstveného hexanem.

**(20) (1-karboxy)-propyl-3-N-imino-bis-8,8''-[5-(3-oxa-pentoxy)- 3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)di-át (2-), hydrát disodné soli**

Jako nukleofilní činidlo pro štěpení dioxanového kruhu byla použita  $\gamma$ -aminobutanová kyselina.

Nalezeny hodnoty: **výtěžek** 140 mg (37 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN/ CHCl<sub>3</sub> 1:2 v/v) 0,35; **HPLC** k' 0,72; **mp** 147 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 4,11 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 4,03 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,65 (4H, t, *J* 4,4, OCH<sub>2</sub>), 3,57 (4H, m, *J* 4,0, CH<sub>2</sub>O), 3,50 (4H, t, *J* 5,2, CH<sub>2</sub>O), 3,48 (4H, t, CH<sub>2</sub>N), 3,07 (2H, t, *J* 7,6, CH<sub>2</sub>COO), 2,81 (2H, s, B(10')H), 2,74 (2H, s, B(8')H), 2,59 (4H, s, B(4',7')H), 2,58 (2H, s, B(10)H), 1,96-1,70 (8H, s, (9,12,9',12')H), 2,79 (4H, s, B(4,7)H), 1,64 (2H, s, B(6')H), 1,54 (4H, s, B(5',11')H), 1,46 (4H, s, B(5,11)H), 1,39 (2H, s, B(6)H); 1,24 (2H, rozšíř. t, *J* 3,2, CCH<sub>2</sub>N); 0,84 (2H, m, CCH<sub>2</sub>CO); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 23,91 (2B, s, B8), 5,15 (2B, d, *J* 137, B8'), 0,01 (2B, d, *J* 140, B10'), -2,79 (2B, d, *J* 143, B10), -5,12 (4B, d, *J* 149, B4',7'), -7,33 (8B, 2 x d, *J* 140, B9,12,9',12'), -9,14 (4B, d, *J* 140, B4,7), -17,44 (4B, d, *J* 156, B5',11'), -20,46 (4B, d, *J* 159, B5,11), -22,34 (2B, d, *J* 158, B6'), -28,59 (2B, d, *J* 170, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 207,66 (1C, s, COO), 72,21 (4C, CH<sub>2</sub>-O), 69,29 (2C, CH<sub>2</sub>-O), 61,19 (2C, CH<sub>2</sub>-O), 54, 4 (1C, CH<sub>2</sub>N), 53,91 (4C, CH<sub>karb</sub>), 47,35 (4C, CH<sub>karb</sub>), 32,13 (1C, OOCCH<sub>2</sub>), 23,4 (1C, -CH<sub>2</sub>-); ***m/z* (ESI)** 461,85 (M<sup>2-</sup>, 15 %), 464,85 (M<sup>2-</sup>, 0,5 %) vypočt. 464,84; 924,76 (H+M<sup>-</sup>, 100 %), 929,66 (H+M<sup>-</sup>, 2 %) [M+H]<sup>-</sup> vypočt. 929,69.

**(21) 1-sulfoxyethyl-2-N-imino-bis-8,8''-[5-(3-oxa-pentoxy)- 3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)di-át (2-), hydrát disodné soli**

K rozštěpení kruhu byl použit 1-sulfoxy-ethyl-2-amin.

Nalezeny hodnoty: **výtěžek** 99 mg (25 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN/ CHCl<sub>3</sub> 1:2 v/v) 0,49; **HPLC** k' 1,12; **mp** 198 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$ : 4,18 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 4,16 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,68 (4H, rozšíř. t, *J* 4,4, OCH<sub>2</sub>), 3,62 (4H, t, *J* 4,8, CH<sub>2</sub>O), 3,56 (4H, m, *J* 4,4, CH<sub>2</sub>O), 3,52 (4H, t, *J* 4,4, CH<sub>2</sub>N), 3,33 (4H, rozšíř. s., SCH<sub>2</sub>), 2,92 (2H, s, B(10')H), 2,71 (4H, s, B(4',7')H), 2,69 (2H, s, B(8')H), 2,68 (2H, s, B(10)H), 2,06 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 1,82 (12H, s, B(4,7,9,9',12,12')H), 2,89 (4H, s, B(4,7)H), 1,68 (2H, s, B(6')H), 1,62 (4H, s, B(5',11')H), 1,53 (4H, s, B(5,11)H), 1,45 (2H, s, B(6)H), 1,28 (1H, t, NH); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{B}}/\text{ppm}$ : 23,63 (2B, s, B8), 5,01 (2B, d, *J* 140, B8'), 0,49 (2B, d, *J* 140, B10'), -2,41 (2B, d, *J* 143, B10), -4,61 (4B, d, *J* 149, B4',7'), -7,15 (8B, 2 x d, překryv, B4,7,9,12), -8,52 (4B, d, *J* 150, B9',12'), -17,20 (4B, d, *J* 156, B5',11'), -20,37 (4B, d, *J* 159, B5,11), -22,06 (2B, d, *J* 159, B6'), -28,43 (2B, d, *J* 168, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$ : 72,52 (CH<sub>2</sub>O), 69,528 (CH<sub>2</sub>O), 67,32 (CH<sub>2</sub>N), 53,97 (CH<sub>2</sub>), 53,44 (CH<sub>karb</sub>), 51,78 (CH<sub>2</sub>), 47,65 (CH<sub>karb</sub>); ***m/z* (ESI)** 473,42 (M<sup>2-</sup>, 100 %), 475,88 (M<sup>2-</sup>, 1 %) vypočt. 475,81; 968,76 (Na+M<sup>-</sup>, 15 %), 974,68 (Na+M<sup>-</sup>, 1 %) vypočt. 974,62.

**(22) Adamantyl-1-*N*-imino-bis-8,8''-[5-(3-oxa-pentoxy)- 3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), hydrát sodné soli**

Reaktantem byl 1-amino-adamantan.

Nalezeny hodnoty: **výtěžek** 295 mg (74 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN/ CHCl<sub>3</sub> 1:2 v/v) 0,35; **HPLC** k' 9,8; **mp** 194 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$ : 6,76 (1H, rozšíř. s, NH), 4,19 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 4,14 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,95 (8H, rozšíř. t, *J* = 6, CH<sub>2</sub>O), 3,66 (4H, m, CH<sub>2</sub>O), 3,65 (4H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,31 (3H, rozšíř. s, CH-CH<sub>2</sub>), 2,21 (6H, rozšíř. s, CH<sub>2</sub>N), 1,77 (6H, k, *J* 11,6, CH<sub>2</sub>-CH), 2,92 (2H, s, B(10')H), 2,73 (2H, s, B(8')H), 2,71 (4H, s, B(4',7')H), 2,68 (2H, s, B(10)H), 2,85 s, 2,02 s, 1,81 s (12H, s, B(4,7,9,12,9',12')H), 1,67 (2H, s, B(6')H), 1,62 (4H, s, B(5',11')H), 1,53 (4H, s, B(5,11)H), 1,43 (2H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{B}}/\text{ppm}$ : 23,39 (2B, s, B8), 4,48 (2B, rozšíř. d, B8'), 0,42 (2B, d, *J* 143, B10'), -2,46 (2B, d, *J* 150, B10), -4,32 (4B, d, *J* 146, B4',7'), -7,26, -7,95 (12B, 2 x d, překryv, B4,7,9,12,9',12'), -17,2 (4B, d, *J* 153, B5',11'), -20,27 (4B, d, *J* 159, B5,11), -21,84 (2B, d, *J* 164, B6'), -28,31 (2B, d, *J* 162, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$ : 73,21 (CH<sub>2</sub>O), 69,54 (CH<sub>2</sub>O), 67,95 (CH<sub>2</sub>O), 66,19 (CH<sub>2</sub>N), 54,16 (CH<sub>karb</sub>), 50,87 (CH), 48,5 (CN) 47,36 (CH<sub>karb</sub>), 37,34 (CH<sub>2</sub>N), 35,86 (CH<sub>2</sub>); ***m/z* (ESI)** 497,58 (Na+M<sup>2-</sup>, 100 %), 500,58 (Na+M<sup>2-</sup>, 8 %) vypočt. 500,87; 972,42 (M<sup>-</sup>, 100 %), 977,33 (M<sup>-</sup>, 4 %) vypočt. 977,37.

**(23) 1'''-karba-kloso-dodekaboranyl-1'''-N-imino-bis-8,8''-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekaboran)di-át (2-), hydrát disodné soli**

Aminoderivát [1-NH<sub>3</sub>-CB<sub>11</sub>H<sub>11</sub>] (64 mg, 0,40 mmol) byl rozpuštěn ve směsi toluenu a DME (3: 1, 15 cm<sup>3</sup>) a deprotonován hydridem sodným (22 mg, 0,84 mmol). Poté byl k tomuto roztoku přidán kanylovou technikou 8-*O*-dioxane-kobalt bis(dikarbolid) **2** (170 mg, 0,41 mmol), rozpuštěný ve směsi toluenu-DME (3: 1, 15 cm<sup>3</sup>). Po 12 h míchání byl přidán další podíl hydridu sodného (11 mg, 0,42 mmol) a po kapkách byl přidán roztok dalšího molárního ekvivalentu **2** (170 mg, 0,41 mmol v toluen-DME, 3: 1, 15 cm<sup>3</sup>). K izolaci produktu byl použit obecný postup (vizte výše).

Nalezeny hodnoty: **výtěžek** 84 mg (21 %); **R<sub>F</sub>** (CH<sub>3</sub>CN/ CHCl<sub>3</sub> 1:2 v/v) 0,11; **HPLC** k' 0,11; **mp** 156 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 4,24 (8H, s, CH<sub>karb</sub>), 4,18 (1H, rozšíř. s, NH), 3,620 (4H, rozšíř. t, *J* 5,2, OCH<sub>2</sub>), 3,501 (4H, t, *J* 5,2, CH<sub>2</sub>O), 3,427 (4H, t, *J* 6,8, CH<sub>2</sub>O), 2,974 (4H, m, *J* 6,8, CH<sub>2</sub>O), 3,08 (2H, s, B(8')H), 2,94 (2H, s, B(10')H), 2,73 (4H, s, B(4',7')H), 2,68 (2H, s, B(10)H), 2,90 s, 2,00 s, 1,78 s (12H, B(4,7,9,12,9',12')H), 1,66 (1H, d, B(12'')H, NHCB<sub>11</sub>H<sub>11</sub>), 1,65 (4H, s, B(5',11')H), 1,60 (2H, s, B(6')H), 1,53 (4H, s, B(5,11)H), 3,11, 1,47 (10H, d, B(2'''-11'')H, NHCB<sub>11</sub>H<sub>11</sub>), 1,41 (2H, s, B(6)H); **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 23,10 (2B, s, B8), 4,08 (2B, d, *J* 130, B8'), 0,49 (2B, *J* 142, B10'), -2,41 (2B, d, *J* 149, B10), -4,36 (4B, *J* 147, B4',7'), -7,36 d, -7,91 d (8B, překryv, B9,12,9',12'), -11,73 (1B, d, překryv, NHCB<sub>11</sub>H<sub>11</sub>, B12''), -13,95 d, -14,76 d, (10B, překryv, B2'''-B11'', NHCB<sub>11</sub>H<sub>11</sub>), -17,18 (4B, d, *J* 153, B5',11'), -20,37 (4B, d, *J* 159, 4B, B5,11), -22,1 (2B, d, *J* 164, B6'), -28,48 (2B, d, *J* 162, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 72,53 (CH<sub>2</sub>N), 71,48 (CH<sub>2</sub>O), 69,29 (CH<sub>2</sub>O), 56,02 (CH<sub>2</sub>O), 55,12 (CH<sub>karb</sub>), 54,37 (CH<sub>CB11</sub>), 47,29 (CH<sub>karb</sub>); ***m/z* (ESI)** 489,67 (M<sup>2-</sup>, 35 %), 492,58 (M<sup>2-</sup>, 2 %) vypočt. 492,58; 979,92 (H+M<sup>-</sup>, 100 %), 987,67 (H+M<sup>-</sup>, 1 %) vypočt. 987,84.

**Diklastrové hybridní anionty vzniklé propojením 12-ti vrcholového kloso-karboranu s jedním kobalt bis(dikarbolidovým) aniontem**

[1''-X-1'',2''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>-</sup> (**24**), [1''-X-1'',7''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>-</sup> (**25**) a [1''-X-1'',12''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>-</sup> (**26**) (kde X = 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)).

V typickém uspořádání se jednalo o experiment, při němž je roztok karboranu (1,2- nebo 1,7- nebo 1,12-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>, 200 mg, 1,39 mmol) v THF (5 cm<sup>3</sup>) deprotonován roztokem *n*-BuLi v hexanu (0,6 cm<sup>3</sup>, 1,5 mmol, 2,5 M) při teplotě -33 °C. Takto získaný roztok příslušné lithné soli Li[C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>-</sup> byl míchán po dobu 1 h při laboratorní teplotě a poté byl přidán roztok 8-*O*-dioxane-kobalt bis(dikarbolidu) **2** (600 mg, 1,46 mmol) v THF (20 cm<sup>3</sup>) a míchán další 4 h.



Reakce byla poté ukončena přidavkem EtOH (1 cm<sup>3</sup>) a 3M HCl (0,25 cm<sup>3</sup>) a organická rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Viskózní oranžový odparek byl třepán mezi Et<sub>2</sub>O (15 cm<sup>3</sup>) a 3M HCl (7 cm<sup>3</sup>). Vrstva obsahující Et<sub>2</sub>O byla oddělena, protřepána s vodou (2x 10 cm<sup>3</sup>) a odpařena do sucha. Po přidání MeOH, potřebného k úplnému rozpuštění odparku, byl vzniklý roztok zfiltrován a filtrát byl srážen nadbytkem nasyceného vodného roztoku CsCl. Oranžová sraženina cesné soli byla oddělena filtrací. Krystalizací z horkého vodného ethanolu a následnou rekrystalizací ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexan byly získány hlavní podíly aniontů **24**, **25** a **26** ve formě Cs<sup>+</sup> solí (vizte obrazová příloha 9.1). Soli získané odpařením matečných louhů z krystalizace byly dále izolovány chromatografií na sloupci silikagelu s použitím CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CN (od 4:1 ke 3:1) jako mobilní fáze, za účelem zvýšení výtěžku.

**(24) [1''-X-1'',2''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]**

**1''-dikarba-kloso-1'',2''-dodekaboranyl-8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), cesná sůl**

Nalezeno: **výtěžek** 1,462 g (76,8 %), **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,27; **HPLC** k' 5,75; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 4,80 (1H, s, B(2'')H), 4,23, 4,20 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,60 (4H, t, J 5,6, OCH<sub>2</sub>), 3,46 (2H, t, J 4,8, OCH<sub>2</sub>), 2,61 (2H, t, J 5,6, CH<sub>2</sub>), 2,93-1,35 (27H, m, BH); **<sup>11</sup>B NMR** (128,3 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 23,25 (1B, s, B8), 4,84 (1B, d, 141, B8'), 0,40 (1B, d, 139, B10'), -2,78, -2,82 (2B, d, B10,9''), -4,46 (2B, d, B4',7'), -5,93 (1B, d, B12''), -7,26, (2B, d, B4,7), -7,91 (4B, d, B9,9',12,12'), -9,90 (2B, d, B8'',10''), -10,69 (2B, d, 152, B4'',5''), -11,93 (2B, d, 3'',6''), -12,78 (2B, d, 7'',11''), -17,28 (2B, d, 155, B5',11'), -20,37 (2B, d, 159, B5,11), -22,08 (1B, d, 165, B6'), -28,41 (1B, d, 165, B6); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 72,46 (CH<sub>2</sub>O), 69,21 (CH<sub>2</sub>O), 68,95 (CH<sub>2</sub>O), 62,49 (CH<sub>karb</sub>), 54,79 (CH), 47,39 (CH), 38,09 (CH<sub>2</sub>C); **m/z (ESI)** 554,60 (M<sup>+</sup>, 100 %), 558,50 (M<sup>+</sup>, 5 %), vypočt. 558,50.

**(25) [1''-X-1'',7''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]**

**1''-dikarba-kloso-1'',7''-dodekaboranyl-8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), cesná sůl**

Nalezeno: **výtěžek** 568 mg (23,7 %), **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,27; **HPLC** k' 5,83; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 4,26 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,62 (1H, s, B(7')H), 3,52 (2H, t, J 5,8, BOCH<sub>2</sub>), 3,41 (4H, 2 x t, J 6,8, OCH<sub>2</sub>), 2,20 (2H, t, J 6,8, CCH<sub>2</sub>), 2,94-1,45 (27H, m, BH); **<sup>11</sup>B NMR** (128,3 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 22,65 (1B, s, B8), 3,70 (1B, d,

134, B8'), 0,49 (1B, d, 136, B10'), -2,41 (1B, d, B10), -4,13 (3B, 2 x d, B4',7',5''), -7,43 (2B, d, B4,7), -8,26 (2B, d, B9',12'), -9,21 (1B, d, B12''), -10,90 (4B, d, B9,12,9'',10''), -13,50, -14,87 (4B, d, B4'',6'',8'',11''), -16,60 (2B, d, 180, B2'',3''), -17,25 (2B, d, 159, B5',11'), -20,41 (2B, d, 159, B5,11), -21,82 (1B, d, 160, B6'), -28,31 (1B, d, 164, B6); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 72,49 (CH<sub>2</sub>O), 69,97 (CH<sub>2</sub>O), 69,09 (CH<sub>2</sub>O), 56,84 (CH<sub>karb</sub>), 55,17 (CH), 47,26 (CH), 37,30 (CH<sub>2</sub>C); *m/z* (ESI) 554,58 (M<sup>-</sup>, 100 %), 558,50 (M<sup>-</sup>, 5 %), vypočt. 558,50.

**(26) [1''-X-1'',12''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]**

**1''-dikarba-kloso-1'',12''-dodekaboranyl-8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)-át (1-), cesná sůl**

Nalezeno: **výtěžek** 300 mg (20,8 %), **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,28; **HPLC** k' 6,18; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, acetone-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 4,29 (4H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,50 (1H, s, B(12'')H), 3,22 (2H, rozšíř. t, OCH<sub>2</sub>), 3,04 (4H, rozšíř. t, OCH<sub>2</sub>), 1,92 (2H, rozšíř. t, CCH<sub>2</sub>), 2,95-1,47 (27H, m, BH); <sup>11</sup>B NMR (128,3 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 22,51 (1B, s, B8), 3,49 (1B, d, 130, B8'), 0,47 (1B, d, 136, B10'), -2,41 (1B, d, 140, B10), -4,10 (2B, d, 156, B4',7'), -7,53 (2B, d, B4,7), -8,33 (4B, d, B9,9',12,12'), -12,45 (5B, d, 162, B2''-B6''), -15,06 (5B, d, 165, B7''-11''), -17,28 (2B, d, 156, B5',11'), -20,46 (2B, d, 155, B5,11), -21,82 (1B, d, 170, B6'), -28,38 (1B, d, 171, B6); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 72,47 (2C, CH<sub>2</sub>O), 69,05 (CH<sub>2</sub>O), 59,90 (CH<sub>karb</sub>), 54,89 (CH), 47,26 (CH), 38,82 (CH<sub>2</sub>C), *m/z* (ESI) 555,62 (M<sup>-</sup>, 100 %), 558,54 (M<sup>-</sup>, 5 %), vypočt. 558,50.

**Triklastrové hybridní divalentní anionty vzniklé propojením 12-ti vrcholového kloso-karboranu s dvěma kobalt bis(dikarbolidovým) anionty**

**[1''-X-, 7''-Y-1'',7''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]** (27) a **[1''-X-1'',12''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]** (28) (kde X = 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>) a Y = 8'''-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1''',2'''-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1''''',2''''-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)).

**(27) 1''-[8-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>],**

**7''-[8'''-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1''',2'''-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1''''',2''''-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>]-1'',7''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]**

**1'',7''-dikarba-kloso-1'',7''-dodekaboranyl-bis-8,8'''-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)di-át (2-), dicesné soli**

Nalezeny hodnoty (Na<sup>+</sup><sub>2</sub> sůl): **výtěžek**: 585 mg (40 %): **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,07; **HPLC** k' 3,31; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 3,83 (8H, rozšíř. s, CH<sub>karb</sub>), 3,66-

3,51 (12H, m, OCH<sub>2</sub>), 2,27-2,35 (4H, asym. t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,85-1,58 (44H, m, BH); <sup>11</sup>B NMR (Cs<sup>+</sup><sub>2</sub> sůl, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 22,72 (2B, s, B8), 3,80 (2B, d, J 141, B8'), 0,51 (2B, d, J 144, B10), -2,37 (2B, d, J 118, B10'), -4,10 (4B, d, J 140, B4',7'), -7,38 (10B, d, J 137, B4,7,9',12',5'',12''), -8,19 (4B, d, B9,12), -11,14 (4B, d, J 156, B4'',5'',8'',11''), -12,85 (2B, d, J 160, B9'',10''), -17,20 (2B, d, J 190, B2'',3''), -17,28 (4B, d, J 165, B5',11'), -20,39 (4B, d, J 165, B5,11), -21,5 (2B, d, J 175, B6'), -28,26 (2B, d, 2B, J 175, B6); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 74,5 (s, CH<sub>klastr</sub>), 72,4 (s, OCH<sub>2</sub>), 70,0 (s, OCH<sub>2</sub>), 69,1 (s, OCH<sub>2</sub>), 55,6 (s, CH<sub>karb</sub>), 47,2 (s, CH<sub>karb</sub>), 37,3 (s, CH<sub>2</sub>-CH<sub>karb</sub>); *m/z* (ESI) 987,92 (Na+M<sup>+</sup>, 100 %), 991,83 (Na+M<sup>+</sup>, 10 %) vypočt. 991, 81.

(28) 1''-[8-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>], 12''-[8'''-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1''',2''''-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1''''',2''''-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>]-1'',12''-kloso-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]

1'',12''-dikarba-kloso-1'',12''-dodekaboranyl-bis-8,8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2-dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)di-át (2-), dicesné soli

Nalezeno: **výtěžek** 450 mg, (17,5 %), **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,13; **HPLC** k' 2,60; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>H</sub>/ppm: 4,28 (8H, s, CH<sub>karb</sub>), 3,50 (4H, t, J 5,8, OCH<sub>2</sub>), 3,21 (8H, t, J 7,8, OCH<sub>2</sub>), 1,92 (4H, t, J 7,2, CCH<sub>2</sub>), 2,94 (1H, s, B(10')H), 2,76 (2H, s, B(4',7')H), 2,68 (1H, s, B(10)H), 2,33 (1H, s, B(8')H), 2,90, 2,11, 1,94 (6H, s, B(4,7,9,12,9',12')H), 2,25 (10H, s, B(2''-11'')H), 1,70 (1H, s, B(6')H), 1,66 (2H, s, B(5',11')H), 1,56 (2H, s, B(5,11)H), 1,45 (1H, s, B(6)H); <sup>11</sup>B NMR (128,3 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>) δ<sub>B</sub>/ppm: 22,56 (1B, s, B8), 3,46 (1B, d, 140, B8'), 0,42 (1B, d, 144, B10'), -2,44 (1B, d, J 140, B10), -4,13 (2B, d, 159, B4',7'), -7,53 (2B, d, B4,7), -8,31 (4B, d, B9,9',12,12'), -12,66 (10B, d, 162, B2''-B11''), -17,28 (2B, d, 152, B5',11'), -20,49 (2B, d, 155, B5,11), -22,09 (1B, d, 170, B6'), -28,36 (1B, d, 170, B6); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ<sub>C</sub>/ppm: 72,30 (CH<sub>2</sub>O), 69,80 (CH<sub>2</sub>O), 69,00 (CH<sub>2</sub>O), 53,57 (CH<sub>klastr</sub> a CH<sub>karb</sub>), 47,20 (CH<sub>klastr</sub>), 37,88 (CH<sub>2</sub>C); *m/z* (ESI) 482,33 (M<sup>2-</sup>, 100 %), 486,58 (M<sup>2-</sup>, 8 %) vypočt. 486,40; 962,75 (H+M<sup>-</sup>, 12 %), 969,75 (H+M<sup>-</sup>, 1 %) vypočt. 969,81; 1096,75 (Cs+M<sup>-</sup>, 11 %), 1102,75 (Cs+M<sup>-</sup>, 1 %) vypočt. 1102,71.

**Diklastrové hybridní divalentní anionty vzniklé propojením 11-ti vrcholového nido-7,8-dikarbolidového iontu s kobalt bis(dikarbolidovým) aniontem**

**Dianionty [1'',2''-X<sub>2</sub>-kloso-1'',2''-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> (29) a [1'',7''-X<sub>2</sub>-kloso-1'',7''-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> (30) (kde X = 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>-3,3'-Co-1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>).**

V typickém uspořádání experimentu byl nejprve rozpuštěn karboran (1,2- nebo 1,7-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> (200 mg, 1,39 mmol) v THF (5 cm<sup>3</sup>) a přidáno *n*-BuLi v hexanu (2,5 M, 1,2 cm<sup>3</sup>, 3,0 mmol) při teplotě ca. -33 °C, roztok byl míchán po dobu 1h a poté ponechán za míchání temperovat po dobu 2-3 h k laboratorní teplotě. K roztoku vzniklé dilitné soli Li<sub>2</sub>[C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>] byl poté přidán roztok dioxanátu **2** (1200 mg, 2,92 mmol) v THF (30 cm<sup>3</sup>) a reakční směs byla míchána 4 h. Směs byla poté rozložena přidávkem CH<sub>3</sub>OH (1 cm<sup>3</sup>) a 3M HCl (0,25 cm<sup>3</sup>) a těkavá rozpouštědla byla odstraněna destilací za sníženého tlaku. Surový produkt byl z vodného roztoku extrahován do Et<sub>2</sub>O (3 x 10 cm<sup>3</sup>), po vytřepání s 3M HCl (10 cm<sup>3</sup>) a 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 10 cm<sup>3</sup>). Et<sub>2</sub>O byl přidán pevný MgSO<sub>4</sub>, a po jeho odfiltrování byl roztok odpařen ve vakuu a pevný produkt sušen sušen za laboratorní teploty. Surová disodná sůl byla rozpuštěna v minimálním objemu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a čistý produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu jako oranžový pás. Srážením s nasyceným vodným roztokem CsCl byly získány příslušné soli, které byly odfiltrovány, přečištěny krystalizací z horkého vodného ethanolu a dočištěny krystalizací z málo polární směsi rozpouštědel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexan. Takto byly připraveny dianionty **25 a 26** ve formě dicesných solí (vizte obrazová příloha 9.1).

**(29) [7''-{3,3'-Co-8{(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)(1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)}-7'',8''-*nido*-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>}]<sup>2-</sup> 7''-dikarba-*nido*-7'',8''-undekaboranyl-8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-*komo*-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-*kloso*-dodekabor)di-át (2-), dicesná sůl**

Cesná sůl 1-1,2-dikarbaboranyl-8-*O*-diethoxy-kobalt bis(dikarbolidového) aniontu **22Cs<sup>+</sup>** (100 mg, 1,45 mmol) byla rozpuštěna v 96% ethanolu (5 cm<sup>3</sup>), poté byl přidán pevný CsF (67 mg, 4,35 mmol) a reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 20 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla těkavá organická rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku, pevný surový produkt byl rozpuštěn v minimálním objemu směsi rozpouštědel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (9:1), vzniklý roztok nanesen na sloupec silikagelu (1 x 15 cm) a produkt byl izolován s použitím mobilní fáze o témže složení. K charakterizaci byla použita trimethylamonná sůl, která byla získána rozpuštěním produktu v 60% vodném roztoku ethanolu a jeho přesrážením koncentrovaným vodným roztokem Me<sub>3</sub>N.HCl. Sraženina byla odfiltrována a sušena ve vakuu.

Nalezeno: **výtěžek** 81 mg, (68 %), **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,15; **HPLC** *k'* 2,62; **<sup>1</sup>H NMR** (Me<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> sůl, CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 2,64 (1H, s, B(10')H), 2,63 (1H, s, B(8')H), 2,64 (1H, s, B(10)H), -2,64 (2H, s, B(4',7')H), 2,44 (1H, s, B(8)H), 2,89, 1,94, 1,88 (6H, s, B(4,7,9,12,9',12')H), 1,65 (2H, s, B(9'',11'')H), 1,63, 1,12 (2H, s, B(6',2'')H), 1,60 (1H, s, B(3'')H), 1,57, 1,13 (4H, s, B(5',11',5'',6'')H), 1,47 (2H, s, B(5,11)H), 1,41 (1H, s, B(6)H), 1,02 (1H, s, B(4'')H), 0,36 (1H, s, B(1'')H), -0,55 (1H, s, B(10'')H), -2,78 ( $\mu$ -H''); **<sup>11</sup>B NMR** (CD<sub>3</sub>CN,

128 MHz, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 23,06 (1B, s, B8), 3,77 (1B, d, *J* 117, B8'), -0,06 (1B, d, *J* 140, B10), -2,70 (1B, d, *J* 133, B10'), -4,79 (1B, d, *J* 146, B4',7'), -8,17 (6B, d, *J* 130, B4,7,9,12,9',12'), -8,60 (2B, d, B9,12), -11,33 (2B, d, B9'',11''), -14,46 (1B, d, B3''), -17,57 (4B, d, *J* 155, B5',11',5'',6''), -18,75 (1B, d, *J* 155, B4''), -20,63 (2B, d, *J* 156, B5,11), -22,39 (2B, d, *J* 149, B6',2''), -28,52 (1B, d, *J* 175, B6), -33,82 (1B, d, *J* 107, B10''), -37,85 (1B, d, *J* 135, B1''); <sup>13</sup>C NMR (Me<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> salt, CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 72,74 (2C, CH<sub>2</sub>O), 69,17 (1C, CH<sub>2</sub>O), 55,00 (2C, CH), 45,83 (3C, CH<sub>3</sub>N), 39,73 (CH<sub>2</sub>C), 16,1(1C, CH); *m/z* (ESI) 271,92 (M<sup>2-</sup>, 100 %), 274,33 (M<sup>2-</sup>, 2 %) vypočt. 274,24; 544,50 (H+M<sup>-</sup>, 10 %), 549,50 (H+M<sup>-</sup>, 1 %) vypočt. 549,49.

**(30) [7''-{3,3'-Co-8{(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)(1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)}-7'',9''-nido-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>}]<sup>2-</sup> 7''-dikarba-nido-7'',9''-undekaboranyl-8-[5-(3-oxa-pentoxy)-3,3'-komo-bis(1,2- dikarba-3-kobalta(III)-kloso-dodekabor)di-át (2-), dicesná sůl**

Cesná sůl 1-1,7-dikarbaboranyl-8-*O*-diethoxy-kobalt bis(dikarbolidového) aniontu **23** (100 mg, 1,45 mmol) byla rozpuštěna v 1,2-ethandiolu (5 cm<sup>3</sup>) a byl přidán pevný CsF (67 mg, 4,35 mmol). Vzniklý roztok byl refluxován po dobu 16 h. Po ochlazení byla přidána voda (2 cm<sup>3</sup>) a rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce, pevná podíl byl dále sušen za sníženého tlaku, poté rozpuštěn ve směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (9:1), roztok nanesen na sloupec silikagelu (1 x 15 cm). Chromatografií s použitím mobilní fáze stejného složení byl získán produkt.

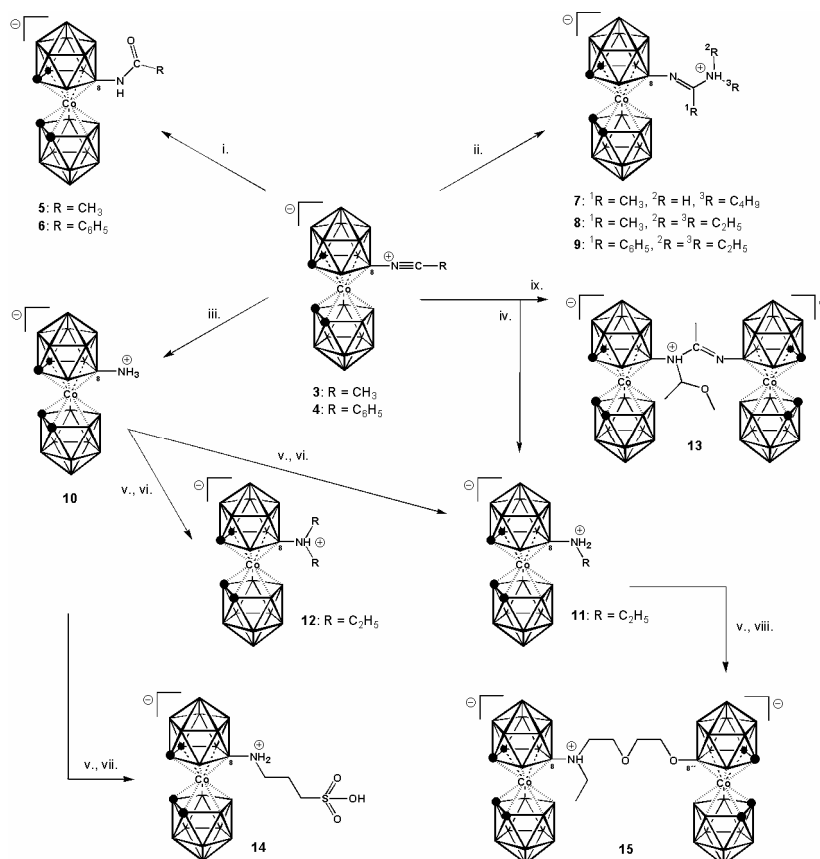
Nalezeno: **výtěžek** 29 mg, 24 %; **R<sub>F</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>CN 3:1) 0,16; **HPLC** *k'* 2,75; <sup>1</sup>H NMR (Me<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> sůl, Aceton-d<sub>6</sub>, 400 MHz, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_H$ /ppm: 4,29 (4H, s, CH), 3,61 (4H, m, CH<sub>2</sub>O), 3,48 (2H, t, *J* 4,8, CH<sub>2</sub>O), 3,08, 2,92, 1,97 (5H, s, B(4,7,9,12,8'')H), 2,94 (1H, s, B(10)H), 2,88 (2H, s, H<sub>2</sub>O), 2,76 (2H, s, B(4',7')H), 2,75 (1H, s, B(5'')H), 2,69 (1H, s, B(10')H), 2,40 (1H, s, B(8'')H), 2,39 (1H, s, B(2'')H), 2,10 (1H, s, CH), 1,78 (2H, s, B(9',12')H), 1,65 (2H, s, B(3'',4'')H), 1,63, 1,19 (3H, s, B(6',10,11'')H), 1,67 (2H, s, B(5',11')H), 1,55 (2H, s, B(5,11)H), 1,46 (1H, s, B(6)H), 1,29 (2H, m, C-CH<sub>2</sub>), 0,72 (1H, s, B(1'')H), 0,24 (1H, s, B(6'')H), -2,18 ( $\mu$ -H''); <sup>11</sup>B NMR (Aceton-d<sub>6</sub>, 128 MHz, Et<sub>2</sub>O.BF<sub>3</sub>)  $\delta_B$ /ppm: 22,86 (1B, s, B8), 3,69 (1B, d, *J* 134, B8'), 0,48 (1B, d, *J* 140, B10), -1,22 (1B, d, *J* 153, B5''), -2,41 (1B, d, *J* 149, B10'), -4,18 (2B, d, *J* 177, B4',7'), -4,86 (1B, d, *J* 128, B2''), -6,2 (1B, d, B8''), -7,40 (2B, d, *J* 123, 9',12'), -8,17 (4B, d, *J* 129, B4,7,9,12), -17,22 (2B, d, *J* 143, B5',11'), -20,47 (2B, d, *J* 156, B5,11), -21,63 (2B, d, *J* 150, B3'',4''), -22,61 (2B, d, *J* 150, B10'',11''), -22,90 (1B, d, B6'), -28,37 (1B, d, *J* 172, B6), -34,46 (1B, d, *J* 134, B1''), -35,43 (1B, d, *J* 135, B6''); <sup>13</sup>C NMR (Me<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> salt, Aceton-d<sub>6</sub>, 100 MHz, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_C$ /ppm: 56,20 (3C, CH<sub>2</sub>O), 51,30 (2C, CH<sub>klastr</sub>), 47,28 (2C, CH<sub>karb</sub>), 39,5

(CH<sub>2</sub>C), 21,20 (1C, CH<sub>karb</sub>); *m/z* (ESI) 271,92 (M<sup>2-</sup>, 100 %), 274,33 (M<sup>2-</sup>, 2 %) vypočet. 274,24;  
566,58 (Na+M<sup>-</sup>, 28 %), 571,67 (Na+M<sup>-</sup>, 1 %) vypočet. 571,47.

## 5 VÝSLEDKY A DISKUSE

### 5.1 NOVÉ B-N SUBSTITUČNÍ DERIVÁTY KOBALT BIS(DIKARBOLIDU)

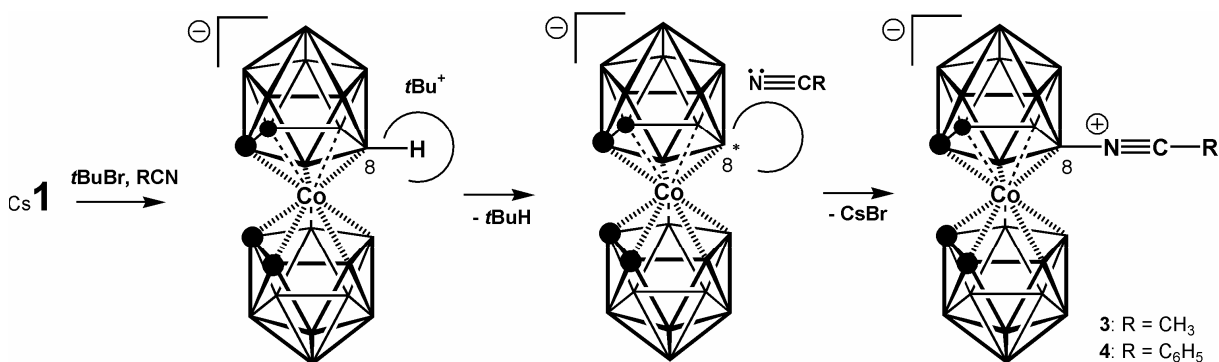
V rámci této práce byly připraveny zcela nové B-N reaktivní stavební bloky aniontu **1**, vedoucí k substituci sendviče **1** nitrilovou **3**, **4**, ammoniovou **10** a alkylaminoskupinou **11-15**, připojenou k atomu boru ve skeletální pozici B(8) (vizte schéma 3 a 4 a obrazová příloha 9.1). Postup popisovaný v této práci umožňuje velmi efektivně připravit příslušné deriváty ve velmi dobré čistotě a zpravidla i vysokém výtěžku. Reaktivní funkční skupiny derivátů **3**, **4**, **10** a **11** mohou být dále převáděny na požadované organické deriváty, použitím upravených podmínek známých postupů organických syntéz. V této práci jsou uvedeny příklady možných modifikací, např. tvorba amidů **5**, **6**, **13**, amidinů **7**, **8**, **9**, sekundárních **11**, **14** a terciárních aminoderivátů **12**, **15** (vizte schéma 3 a obrazová příloha 9.1).



**Schéma 3** - Obecné schéma, demonstrující různorodost možných reakčních kroků a dostupných produktů. Reakční podmínky: (i.) ROH-NaOH, RT, 1 h; (ii.)  $^1R^2RNH$ , RT, 1h; (iii.)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH, 70°C, 4 h; (iv.)  $(CH_3)_2S \cdot BH_3$ , THF, 60°C, 3 h; (v.) NaH, THF, RT; (vi.)  $C_2H_5I$ , THF, RT, 24 h; (vii.)  $\gamma$ -sulton kyseliny 3-hydroxypropansulfon-1-ové, 24 h; (viii.) [8-( $C_2H_4O$ )<sub>2</sub>-(1,2-koso- $C_2B_9H_{10}$ )-3,3'-komo- $Co^{III}$ -(1',2'-koso- $C_2B_9H_{11}$ )] **2**, THF, RT, 16 h; (ix) konc. HCl- $CH_3OH$ , 48 h

Molekulární design pro aplikace boranových klastrů v extrakční chemii a medicíně vyžadoval přípravu nových typů sloučenin s krátkým připojením ke skeletu, jejichž základním archetypem je ammoniová skupina připojená přímo k jednomu z atomů boru. Původním cílem této studie bylo proto najít vhodné podmínky pro přípravu takovýchto derivátů se strukturou podobnou zde popsanému ammoniovému derivátu **10** (vizte obrazovou přílohu 9.1). Takové sloučeniny nebyly dosud dostupné a nebylo známo, zda se jejich vlastnosti budou podobat spíše organickým nebo organokovovým analogům. Dříve popsaným příkladem sloučenin s podobně reaktivní ammoniovou funkcí, avšak vázanou současně k oběma reaktivním vrcholům B(8) a B(8') kobalt bis(dikarbolidu) **1** byly můstkové deriváty  $\mu\text{-H}_2\text{N} < \text{B}(8,8')$ , které vznikají velmi ochotně za kyselě katalyzované reakce s dusitany alkalických kovů.<sup>350</sup> Většina dosud známých ammoniových derivátů tohoto iontu byla připravena rozštěpením dioxanového kruhu látky **2** (vizte obrazovou přílohu 9.1) organickými aminy. Ammoniová skupina byla v těchto látkách připojena ke klastru pomocí poměrně dlouhého diethylenglykolového řetězce.<sup>337</sup>

Z předešlých pokusů o substituci boranových klastrů je známo, že při B-substituci aniontu **1** hraje dominantní roli mechanismus elektrofilem indukované nukleofilní substituce (EINS). Zjednodušeně lze tento reakční mechanismus popsat tak, že v prvním kroku reaguje elektrofilní činidlo s hydridickým atomem vodíku na vrcholu B(8)-H, který má největší hustotou elektronů.<sup>336</sup> Volný atomový orbital atomu B(8)\* je následně obsazen elektronovým párem nukleofilního činidla, v tomto případě se jedná o atom dusíku nitrilové skupiny (vizte schéma č. 4).

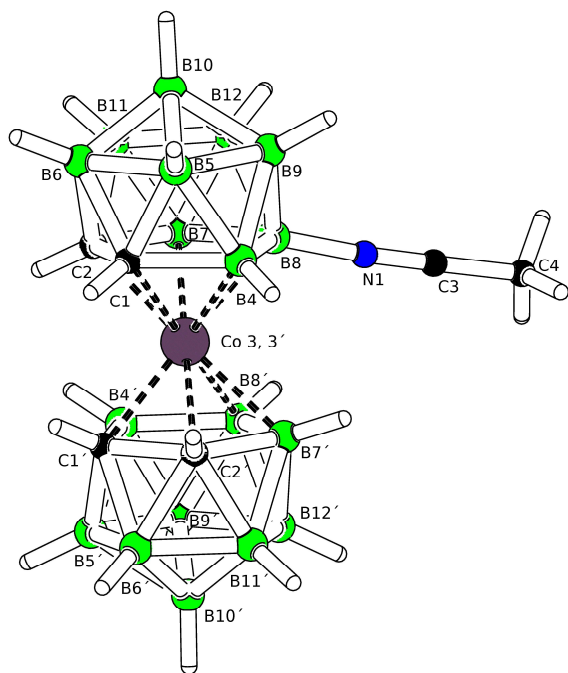


**Schéma 4** - Zjednodušený náčrt mechanismu EINS reakce mateřského Cs**1** s nitrily po aktivaci *t*BuBr.

Protože předchozí pokusy o přímou aminaci **1** nejčastěji používaným činidlem, hydroxylamin-O-sulfonovou kyselinou,<sup>327,355,362-365</sup> vedly k pouze velmi malému, nejvýše 9%-nímu výtěžku [(8-H<sub>3</sub>N-(1, 2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)(1', 2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)-3,3'-Co(III)]<sup>0</sup> **10**,<sup>351</sup> bylo nutné hledat alternativní postup. Pokusy aktivovat atom boru pro reakci s dusíkatými nukleofily byly provedeny s řadou běžně užívaných Lewisových kyselin, např. AlCl<sub>3</sub>,<sup>363</sup> FeCl<sub>3</sub>,<sup>328</sup>



CF<sub>3</sub>COOH.<sup>356,366</sup> Osvědčilo se až použití *tert*-butylbromidu v acetonitrilu jako rozpouštědla a zároveň i reaktantu; to vedlo k téměř kvantitativní tvorbě produktu s nitrilovou funkcí připojenou k boranovému skeletu přes atom dusíku. Bylo zjištěno, že *tert*-butylbromid funguje při syntéze těchto dusíkatých derivátů jako specifický a velmi účinný iniciátor. Zároveň omezená rozpustnost 8-acetonitril kobal bis(dikarbolidu) **3** posouvá rovnováhu reakce ve prospěch tohoto produktu. Popsaný postup otevřel nové možnosti syntéz zwitteriontových derivátů typu [(8-RCN)-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>](1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)-3,3'-Co(III)]<sup>0</sup> (kde R = CH<sub>3</sub> nebo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **3** a **4**) (vizte schéma 3 a obrazovou přílohu 8.1) a řady dalších látek **5-15**. Zahříváním cesné soli aniontu **1**, rozpuštěného v acetonitrilu, v přítomnosti 2,05 molárního ekvivalentu *tert*-butylbromidu jako iniciátoru reakce, vzniká ve vysokém výtěžku oranžový zwitterion **3** (vizte schéma 3 a obrazovou přílohu 9.1), ve kterém je nitrilová skupina připojena k atomu boru B(8) přes atom dusíku. Sloučenina **3** vzniká jako jediný neutrální produkt a díky omezené rozpustnosti v acetonitrilu pozvolna krystalizuje přímo z reakční směsi. Produkt může být po ochlazení reakční směsi a zastavení reakce přidáním diethyletheru jednoduše izolován ve výtěžku blízkém 80 %, protože je v diethyletheru prakticky nerozpustný. Následuje filtrace vzniklé sraženiny a její rekrytalizace z horkého nasyceného roztoku v acetonitrilu nebo odpařováním nasyceného roztoku, vytvořeného za laboratorní teploty. Popsanou metodou se podařilo připravit monokrystal derivátu **3**, u kterého byla stanovena struktura metodou rentgenové difrakce (vizte obr. 11).<sup>351</sup>



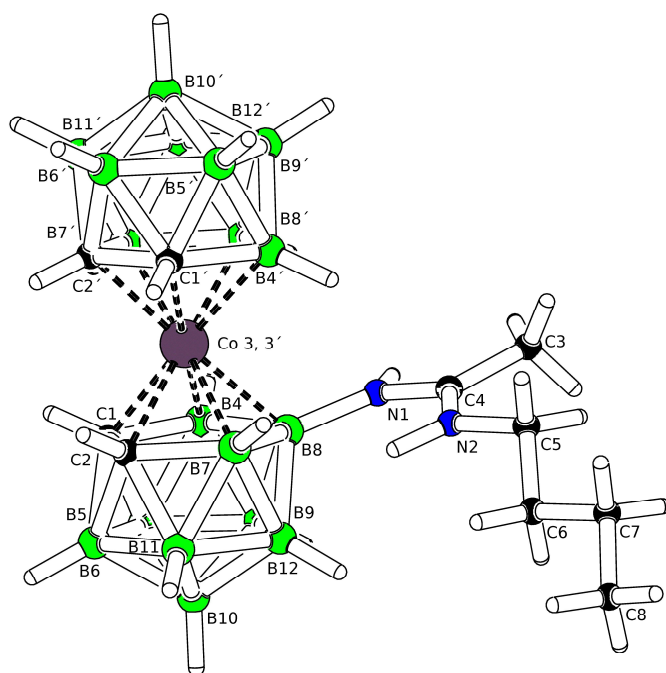
**Obrázek 14** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **3** nakreslená za použití programu PLATON. Krystal byl vypěstován B. Grünerem.<sup>351</sup> Vybrané meziatomové vzdálenosti

(Å) a úhly (°): Co3-B8'2,1240(18), B4-B8 1,793(3) B4'-B8'1,805(3), B8-N1 1:507(2), N1-C3 1,140(2), C3-C4 1,451(2); C1'-Co3-B8 177,19(7), C2'-Co3-C1 99,90(7), C2'-Co3-B8 130,21(7), C2-C1-Co3 66,47(8), C2'-C1'-Co3 66,37(8), N1-B8-B12 113,60(14), N1-B8-B9 114,05(15), N1-B8-B4 124,28(16), N1-B8-B7 122,88(16), C3-N1-B8 176,61(18), N1-C3-C4 179,4(2).

Analogicky byl připraven i derivát s aromatickým nitrilem, 8-benzonitril kobalt bis(dikarbolid) **4**. Ten se narozdíl od **3** v diethyletheru dobře rozpouští, proto byl z reakční směsi izolován krystalizací. Roztok obsahující benzonitril a diethylether byl převrstven dvěma objemovými díly hexanu a krystaly, vyloučené během difuze hexanu do směsi, byly přečištěny rekrystalizací z diethylether-hexanu. Takto bylo dosaženo výtěžku 52%.

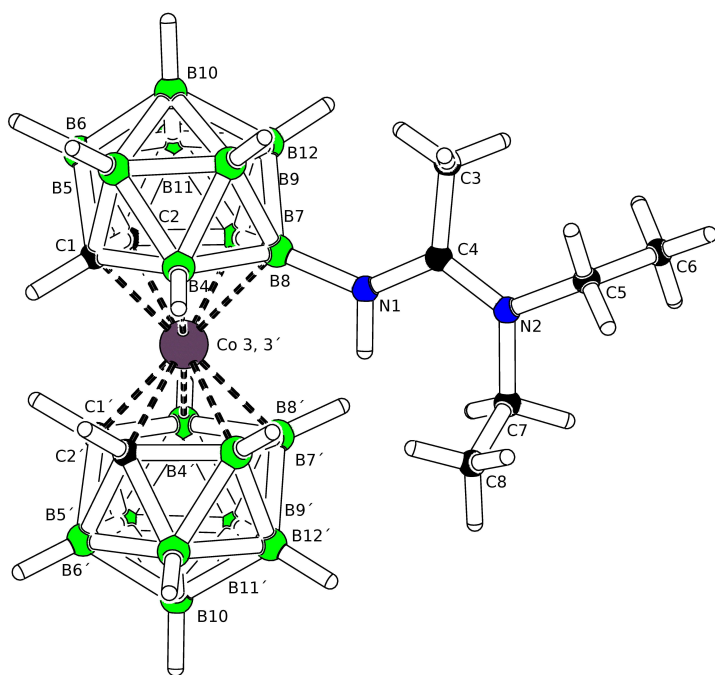
Připravené zwitterionty **3** a **4** jsou oranžové pevné látky, stálé na vzduchu a v kyselém prostředí. Obě látky jsou rozpustné a stabilní v mírně polárních rozpouštědlech, jakými jsou THF, DME, benzen, toluen, chloroform a dichlormethan. Avšak v přítomnosti alkoholů, ketonů, aldehydů nebo v bazických vodných roztocích z nich velmi snadno, během minut až desítek minut, vznikají deriváty acetamidu **5** a benzamidu **6** (vizte schéma 3). Tento proces je reverzibilní, pokud jsou anionty **5** nebo **6** refluxovány po dobu alespoň dvou hodin v acetanhydridu, dehydratují zpět na nitrilové zwitterionty. Alkylamid **5** a arylamid **6**  $[(8-RC(O)=NH)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co(III)]^{(-)}$  byly připraveny ve výtěžku 84 a 89 %, reakcí **3** nebo **4** se 3 M roztokem NaOH ve vodě a ethanolu, po které následovalo zředění směsi vodou, neutralizace a extrakce produktů do etheru.

Dále se ukázalo, že při reakcích derivátů **3** a **4** s alkyl- nebo arylaminy velmi snadno dochází k adici aminoskupin na trojnou vazbu za vzniku odpovídajících alkyl- a arylamidinů obecného vzorce  $[(8-{}^3R^2RN-{}^1RC=N)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co(III)]^0$ . Tento typ sloučenin zde reprezentují deriváty **7**, kde  ${}^1R = CH_3$ ,  ${}^2R = H$ ,  ${}^3R = C_4H_9$ , a **8**, kde  ${}^1R = C_6H_5$ ,  ${}^2R = {}^3R = C_2H_5$ , (vizte schéma 3 a obrazovou příloha 8.1). Sloučeniny **7** a **8** byly obě získány v prakticky kvantitativním výtěžku (94 a 91 %). Monokrystaly obou sloučenin byly charakterizovány s použitím rentgenové difrakční analýzy. Ve vysokém výtěžku (92 %) byl reakcí benzonitrilového derivátu **4** s diethylaminem získán příslušný benzamidinový derivát  $[(8-(C_2H_5)_2NH-(C_6H_5)C=N)(1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co(III)]^0$  **9**.



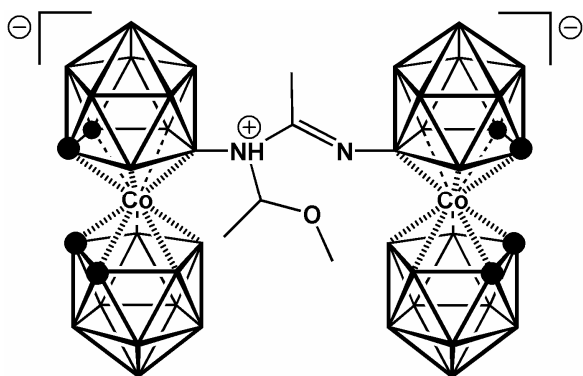
**Obrázek 15** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **7** nakreslená za použití programu PLATON. Vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): Co3-C2' 2,035(3), Co3-C1 2,050(3), Co3-B8 2,166(3), Co3-B8' 2,113(3), B4-B8 1,794(5), B4'-B8' 1,809(5), B8-N1 1,518(4), N1-C3 1,325(3), N2-C3 1,322(3), C3-C4 1,474(4), N2-C5 1,464(3), C5-C6 1,482(4), C6-C7 1,525(5), N2-H2 0,976(7); B7-Co3-B8' 92,25(13), C2'-Co3-C1 100,22(11), B8'-Co3-B8 94,73(13), B4-Co3-B8 50,36(13), C3-N1-B8 131,7(2), C3-N1-H1 107,7, C3-N2-C5 126,0(2), N2-C3-N1 120,5(3), N2-C3-C4 120,0(2), N1-C3-C4 119,5(3), N2-C5-C6 111,7(3), C5-C6-C7 112,5(3).

**Obrázek 16** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **8** nakreslená za použití programu PLATON. Krystal vypěstoval J. Plešek.<sup>351</sup> Vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): Co3-B8- 2,0324(18), Co3-C2 2,0384(18), Co3-B8' 2,112(2), Co3-B8 2,1464(19), B7-B8 1,818(3), N1-C3 1,329(2), N1-H1A 0,94(3), C3-N2 1,334(2), N2-C5 1,470(2), N2-C7 1,485(2); C1-CO3-C1' 128,71(7), B4-Co3-B4' 133,95(8), C3-N1-B8 134,90(16), C3-N1-H1A 114,8(16), B8-N1-H1A 110,1(16), N1-C3-N2 120,28(17), N1-C3-C7 122,26(16), C5-N2-C7 114,75(15), N2-C5-C6 113,34(18).



Při snaze o přípravu 8-ammonio kobalt bis(dikarbolidu) **10** redukcí nitrilového derivátu 8-acetonitril-kobalt bis(dikarbolidu) **3** byla provedena řada pokusů s různými redukčními činidly. Redukce nitrilové skupiny v suspenzích s  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  nebo v homogenním roztoku za pomoci Synhydridu<sup>®</sup> ( $\text{NaAlH}_2(\text{cellosolve})_2$ , 70%-ní roztok v toluenu) nevedly ke tvorbě očekávaného produktu. Až teprve varem s hydrátem hydrazinu v ethanolickeém roztoku se podařilo zcela zredukovat trojnou vazbu a současně odštěpit uhlovodíkové substituenty z atomu dusíku. Neutrální látka s primární ammoniovou skupinou vázanou k atomu boru, 8-ammonio-kobalt bis(dikarbolid) **10**, byla z reakční směsi po okyselení extrahována ve více než 90%-ním výtěžku.

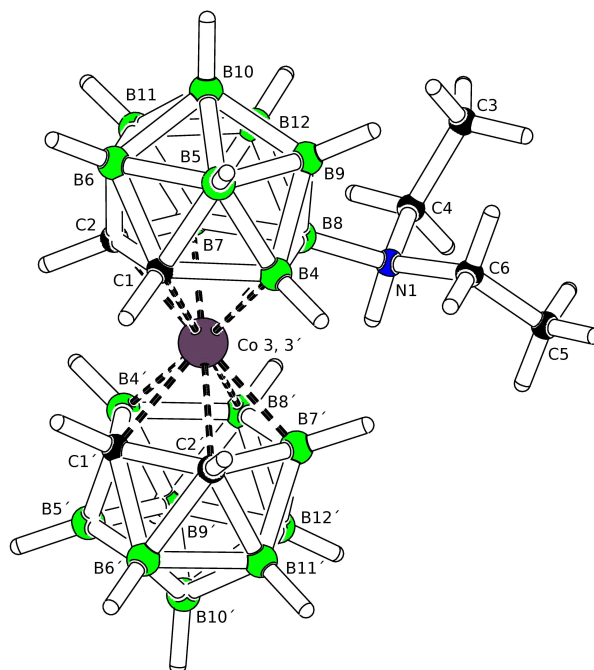
Redukcí nitrilové skupiny sloučeniny **3** s použitím méně razantního redukčního činidla,  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  v THF, byl ve 37 % výtěžku připraven nový typ zwitteriontového 8-alkylammoniového derivátu kobalt bis(dikarbolidu) **11**. Tato reakce umožňuje připravit produkt substituovaný jedním alkylem, sekundární ammoniový derivát. Nevýhodou je, že ve 48 % výtěžku, tedy dokonce jako hlavní produkt, vzniká velice stálá, komplexní sloučenina, jejíž struktura je pravděpodobně odvozena od derivátu  $[(8\text{-}N\text{-CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)\text{NH-})\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})\leftarrow 3,3'\text{-Co(III)-(1',2'-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})\text{-}(8''\text{-}N\text{=C}(\text{CH}_3))\text{-}1'',2''\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})\text{-}3''',3'''\text{-Co(III)-(1''',2'''\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})}]$  (**13**, vizte obr. 14) Produkt **13** lze chromatograficky izolovat, ale rozštěpit na požadovaný 8-ethylammonio-kobalt bis(dikarbolid) **11** se jej nepodařilo ani po dlouhých hodinách varu v koncentrované kyselině chlorovodíkové nebo vodném roztoku NaOH s přídatkem ethanolu.



**Obrázek 17** – Předpokládaná struktura **13** vedlejšího izolovaného produktu redukce 8-acetonitril-kobalt bis(dikarbolidu) dimethylsulfid boranem, po závěrečné kyselé hydrolyze v methanolu.

Obecným postupem pro syntézu alkyl- a arylamino derivátů je alkylace atomu dusíku aminoderivátu **10** příslušnými alkyl- nebo arylhalogenidy, nejlépe jodidy, vznikají však vždy směsi mono- a disubstituovaných amino- derivátů. Takto byly připraveny ethyl deriváty  $[(8\text{-EtNH}_2)\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1', 2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})\text{-}3,3'\text{-Co(III)}]^0$  **11** a  $[(8\text{-Et}_2\text{NH})\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1', 2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})\text{-}3,3'\text{-Co(III)}]^0$  **12** nebo benzylamino derivát  $[(8\text{-}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{NH}_2)\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1', 2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})\text{-}3,3'\text{-Co(III)}]^0$  **14**. I monoalkylamino deriváty jsou touto metodou dostupné ve vyšším výtěžku než redukcí nitrilové skupiny, avšak nezbytné dělení obou strukturně blízkých zwitterionických produktů na chromatografické koloně je dosti náročné. Ethylammonio derivát **11** byl takto získán v 62%-ním výtěžku. Krystalizace diethylamino derivátu **12** ze směsi dichlormethanu s hexanem poskytla monokrystaly vhodné pro stanovení struktury rentgenovou difrakcí.

**Obrázek 18** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **12** nakreslená za použití programu PLATON. Vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): Co3-B8'2,1240(18), B4-B8 1,793(3) B4'-B8'1,805(3), B8-N1 1:507(2), N1-C3 1,140(2), C3-C4 1,451(2); C1'-Co3-B8 177,19(7), C2'-Co3-C1 99,90(7), C2'-Co3-B8 130,21(7), C2-C1-Co3 66,47(8), C2'-C1'-Co3 66,37(8), N1-B8-B12 113,60(14), N1-B8-B9 114,05(15), N1-B8-B4 124,28(16), N1-B8-B7 122,88(16), C3-N1-B8 176,61(18), N1-C3-C4 179,4(2).



Alkylovat aminoskupinu **10** lze také reakcí se sultony. **10** se hydridem sodným deprotonuje na **10<sup>(-)</sup>**, a ten otvírá kruh  $\gamma$ -sultonu 3-hydropropansulfonové kyseliny za vzniku [(8-O<sub>3</sub>SC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>)-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>](1', 2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)-3,3'-Co(III)]<sup>(-)</sup> **15**, derivátu s propylensulfonovou skupinou připojenou k atomu dusíku. Izolován byl v nižším výtěžku 22 %.

Deprotonizovaný amin **11** byl úspěšně použit jako nukleofilní činidlo pro otevření oxoniového kruhu 8-dioxan-kobalt bis(dikarbolidu) **2**. Takto byl připraven asymetrický dimerní derivát **16**, který vykazuje poměrně vysokou protivirovou aktivitu, a zakládá tak novou skupinu inhibitorů HIV-1 proteasy, srovnatelnou se symetrickými dimery.<sup>43</sup>

### Interpretace strukturních dat z NMR, MS a XRD

Nové sloučeniny **3–12**, **14** (vizte obrazovou přílohu 9.1) byly v rámci tohoto studia izolovány a charakterizovány NMR metodami s kompletním přiřazením všech <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>11</sup>B NMR signálů. <sup>11</sup>B NMR spektrum se ve všech jmenovaných případech skládá z 12-ti píků, jednoho singletu relativní intenzity 1 a 11-ti dubletů intenzit 1:1:1:2:2:2:2:2:1:1. Tento záznam je v souladu s očekávaným vzhledem spektra klastru substituovaného na boru B(8), kdy substituce odlišuje jeden dikarbolidový ligand od druhého, ale zachovává jeho rovinu symetrie. Přestože dikarbolidové ligandy vázané k atomu kovu mohou rotací kolem osy, procházející atomem kovu a středem ligandu, zaujímat různé vzájemné polohy, v roztoku za běžných teplot je tato rotace natolik snadná, že na NMR spektra nemají rotamery dikarbolidových komplexů vliv.<sup>336</sup>

NMR spektrum těchto látek je tak tvořeno dvěma sadami signálů od klastrových karboranových ligandů, sadou nezměněného klastru, blízkou signálům mateřského klastrového aniontu **1**, a sadou klastru ovlivněného B-N substitucí. Všechny signály odpovídající těmto dvěma individuálním karboranovým jednotkám mohou být bez pochyb rozlišeny na základě krosníků v  $^{11}\text{B}$ - $^{11}\text{B}$  COSY spektru a podle toho mohou být přiřazeny atomům boru na jednotlivých pozicích v molekule.

Signál substituovaného atomu boru B(8)-N nitrilio derivátů **3** a **4** se ve spektru vyskytuje jako dobře rozlišený singlet s charakteristickým posunem o ca. 3–3,5 ppm do oblasti slabšího pole vzhledem k signálu B(8) mateřského aniontu, zatímco singlety amidů **5**, **6**, amidinů **7–9** a aminoderivátů **10–15** (vizte schéma 3 a obrazovou přílohu 9.1) jsou posunuty směrem k nižšímu poli ještě výrazněji, a to v rozmezí od 10,3 do 14,7 ppm. Substituce aminoskupiny **10** jedním ethylem u sloučeniny **11** vede k posunu signálu B(8) o cca +2 ppm, připojení druhého ethylu ve **12** posouvá tento signál o dalších 2,3 ppm. Aditivní efekt druhého substituentu na atomu dusíku je dobře patrný i v případě diklastrové molekuly **16**, kde je krom ethylu k atomu dusíku připojen polyethylenglykolový řetězec. Chemický posun B(8) 14,6 ppm je blízký chemickému posunu 14,7 ppm diethylamino derivátu **12**.

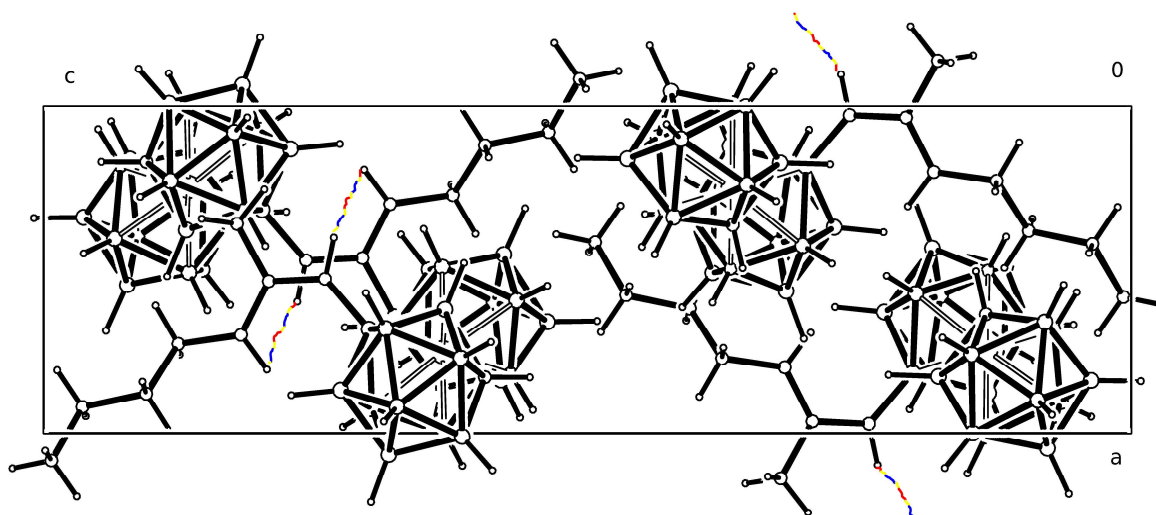
Všechny B-H signály mohly být přiřazeny na základě provedených  $^1\text{H}\{^{11}\text{B}\}_{\text{selective}}$  experimentů se selektivním dekaplinkem. Pokud se jedná o  $^1\text{H}$  NMR spektra organických fragmentů, intenzity signálů, chemické posuny i multiplicita píků plně korespondují s očekávaným charakterem spektra.

Všechna hmotnostní spektra látek, zaznamenaná při ionizaci aniontů metodou electrospray (ESI) a ionizaci neutrálních látek metodou chemické ionizace (APCI), se shodují ve tvaru modelového spektra i v hodnotě poměru  $m/z$  s očekávanými, vypočtenými hodnotami odpovídajících molekulových píků. Molekulární píky  $[\text{M}]^-$  byly pozorovány jak v případě permanentních iontů, tak i u zwitteriontových sloučenin jako ionty  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .<sup>357</sup>

Krystalograficky byly stanoveny struktury molekul látek **3**, **7**, **8** a **12**, zobrazené na obrázcích 13-16 (vizte obrazovou přílohu 9.1). Autorovi této práce se osobně podařilo prvně získat monokrystaly pouze ode dvou zde popsaných látek – **7** a **12**. Všechny stanovené struktury potvrzují přítomnost očekávaného, kovalentně vázaného substituentu na atom boru B(8) karboranového klastru. Vybrané meziatomové vzdálenosti a úhly jsou uvedeny v legendě obrázků 13-16. Vazebné vzdálenosti mezi atomy B–N se pohybují v rozmezí (1,507 – 1,599 Å). Vlivem vícenásobné substituce atomu dusíku alkylovými řetězci v případě látek **8** a ještě výrazněji **12** dochází k významnému prodloužení této vazebné vzdálenosti. Nejkratší B-N vazba byla pozorována u krystalu látky **3**, ve které je dusík součástí trojné vazby nitrilové funkce. Z

toho lze usuzovat, že délku této vazby určuje koncentrace kladného náboje na atomu dusíku. Tento předpoklad lze ověřit srovnáním s podobně prodlouženou vzdáleností (1,559–1,633 Å) nalezenou u tří publikovaných struktur metalakarboranů,<sup>366</sup> u kterých jsou ammoniové skupiny rovněž vázány přímo ke klastrovému atomu boru. Vazebná vzdálenost u 8-N,N-bis-benzylamino-kobalt bis(dikarbolidu) 1,600(4) ukazuje, že elektronově bohaté substituenty, jakými jsou v tomto případě dva benzyly, vzdálenost B–N ztlačují.<sup>351</sup>

Zajímavou vlastností struktur **7**, **8** a **12** je tvorba intramolekulárních divodíkových vazeb N-H<sup>a</sup>...H<sup>d</sup>-B, u nichž vzdálenosti mezi dusíkovým centrem a hydridickými protony H<sup>d</sup> klastru spadají do intervalu hodnot 2,71–2,99 Å.<sup>352</sup> Také vodík ve druhé NH skupině, přítomný pouze u **7**, je zahrnut do tvorby vodíkové vazby. Obr. 15 ukazuje, jak v principu vznikají nekonečné řetězce molekul struktury **7** jako důsledek tvorby těchto vodíkových vazeb.



**Obrázek 19** - Pohled na elementární buňku struktury **7** podél osy *b*. Molekuly jsou propojeny do nekonečných řetězců (přerušované barevné čáry) rostoucích v ose *a* podle N(1)-H(1)...H(5)<sup>i</sup> 2,83 Å, N(1)-H(1)...H(5)<sup>i</sup> 149,5°C. Index symetrie (i): 1 + *x*, *y*, *z*.

V této práci popisované reakce vedoucí k amidinovým derivátům (**6-8**) se ukazují být velmi široce použitelné při syntézách různých derivátů kobalt bis(dikarbolidu) pro použití v medicíně. V dalším textu je popsáno použití **10** a **11** ke konstrukci složitějších dvojklastrových molekul pro výzkum inhibice enzymu HIV-1 proteasy. Hlavním účelem vývoje preparativních cest ke sloučeninám **4-8** bylo přispět k popisu a objasnění, jakou úlohu hraje délka připojení a jaký vliv na účinnost této inhibice má náboj ammoniové skupiny.



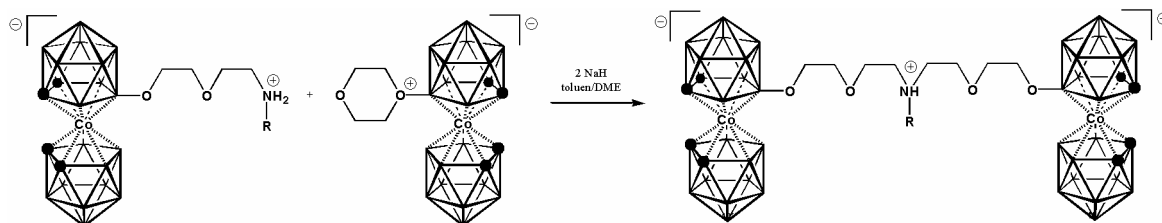
## 5.2 NOVÉ INHIBITORY HIV-1 PROTEASY S AMINOSKUPINOU NEBO KARBORANEM V CENTRU MOLEKULY

Byly připraveny nové zwitterion-aniontové látky obecného vzorce  $[{}^1R^2RN-(8-(C_2H_4O)_2-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co)_2]^{n-}$ , kde  ${}^2R = H$  a  ${}^1R = -C_2H_4OH$  **17**,  $-C(CH_2OH)_3$  **19**,  $-C_3H_6COO^-$  **21**,  $-C_2H_4SO_3^-$  **22**, 1-adamantyl **23**,  $1-CB_{11}H_{11}^-$  **24**, které obsahovaly dva kobalt bis(dikarbolidové) klastry propojené přes N-substituovaný bis(ethylenglykol)aminový řetězec (vizte obrazovou přílohu 9.1). Dostupnost ethylamino kobalta bis(dikarbolidového) zwitteriontu  $[8-EtNH_2-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]$  **11** jako nového stavebního bloku umožnila připravit zcela nový typ asymetrického zwitterion-aniontového derivátu **16**. Tento dvojklastrový derivát má jeden kobalt bis(dikarbolidový) anion připojený přes diethylenglykolový řetězec, druhý ion je však vázán přímo k ethylamonné skupině. Bylo tak dosaženo výrazného zkrácení vazebné vzdálenosti mezi oběma klastry a odlišné (vyšší) bazicity aminoskupiny, než je tomu u dosud připravených symetrických molekul. Aminoskupina derivátu **16** (vizte obrazovou přílohu 9.1) je zde také poměrně silně stericky stíněna kobalt bis(dikarbolidovým) aniontem a tudíž lze očekávat jiný druh interakcí s kavitou enzymu.

Ještě kratšího, pouze tříatomového propojení dvou kobalt bis(dikarbolidů) bylo dosaženo syntézou derivátu **13** (vizte obrazovou přílohu 9.1).

Hlavní modifikace v návrzích struktur dále popisovaných inhibitorů spočívají v substituci atomu dusíku v centrální části molekuly skupinami, které se liší ve své funkci, sterickém objemu, v náboji substituentu, nebo možnostech tvorby vodíkových můstků.

Zvýšení celkového náboje molekuly bylo dosaženo buď inkorporací třetího aniontového karboranového klastru (sloučeniny **20** a **24**, vizte obrazovou přílohu 9.1) nebo v důsledku připojení karboxylové **21** nebo sulfonové funkční skupiny (**22**, vizte obrazovou přílohu 9.1). Rovněž byl připraven zwitteriont vzorce  $[(CH_2OH)_3CNH_2-(8-(C_2H_4O)_2-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co)]$  (**18**, vizte obrazovou přílohu 9.1), zastupující typ molekuly obsahující hydrofobní boranový klastř a zároveň velmi hydrofilní organický substituent.



**Schéma 5** - Schéma reakce (Pleškův syntetický koncept),<sup>39</sup> při které obecně vznikají molekuly obsahující dva kobalt bis(dikarbolidy), spojené organickými řetězci přes terciární aminoskupinu.

Další novou, strukturně velmi kompaktní skupinu inhibitorů HIV-1 proteasy tvoří konjugáty kobalt bis(dikarbolidového) klastru s jinou objemnou hydrofobní jednotkou, v tomto případě zastoupenou všemi třemi isomery dvanáctivrcholových dikarboranů. Pro přípravu těchto látek byl modifikován postup, který popsal Sivaev et. al. pro sloučeniny aniontu 1-THF-B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>, který s isomery (1,2-, 1,7-, 1,12-) silně nukleofilních LiC<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>, které tvoří dianionty obecného vzorce [1-B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>2-</sup>, [1-B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-1,7-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>2-</sup> a [1-B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-1,12-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>2-</sup> obsahující vždy dva různé boranové klastry.<sup>367</sup>

Tvorbou C-C kovalentní vazby jednoho fragmentu [(8-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>2</sub>-(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)-3,3'-Co-(1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)]<sup>-</sup> k atomu uhlíku silně hydrofobních dvanáctivrcholových isomerních *kloso*-dikarboranů (*kloso*-1,2-, 1,7- a 1,12-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>) byla připravena a charakterizována série nových, asymetrických inhibitorů (**25**, **26**, **27** – vizte obrazovou přílohu 9.1).

Protože je dobře známo, že všechny tři karboranové izomery lze za publikovaných podmínek degradovat o jeden atom boru Lewisovými bázemi (např. hydroxidy, alkoxidy, aminy, fluoridy ap.),<sup>316-318,353,368-371</sup> byly C-substituované karborany podrobeny působení fluoridu cesného s cílem získat vícenabité anionty.

V našem případě byl zvolen jako vhodné činidlo pro selektivní degradaci C-substituovaných karboranových klastrů **25** a **26** fluorid cesný proto, že jeho přebytek lze spolu se vznikajícími anorganickými solemi s výhodou kvantitativně odstranit pouhou filtrací reakční směsi. Náboj molekuly obsahující skelet *kloso*-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub> **25** se podařilo zvýšit o (1-) a vznikla tak sloučenina obsahující otevřený *nido*-klastr **30**. Procesem degradace je z klastru odejmut vždy pouze ten atom boru, který nejbližší sousedí s oběma atomy uhlíku, tedy atom boru v pozici č. 3 nebo jemu ekvivalentní bor v pozici č. 6. Ze strukturního vzorce sloučeniny č. **29** lze usuzovat na regioselektivní odstranění B(3)H vrcholu z klastru 1,2-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> přítomném v monoaniontu **24**, působením CsF. Při této reakci vzniká produkt v dobrém výtěžku 68 %. Shodným postupem byl připraven i trianion (7'',8''-X<sub>2</sub>-7'',8''-*nido*-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)<sup>3-</sup>.<sup>346</sup>

Odstranění atomu boru z klastru 1,7-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> vyžaduje větší úsilí, muselo být použito refluxujícího výševroucího rozpouštědla ethylenglykolu, aby bylo dosaženo alespoň uspokojivého výtěžku 24 % dianiontu **30**, od kterého se očekává, že bude rozdílně interagovat vodíkovými můstky s aminokyselinami v kavitě enzymu.. Bohužel, experimenty ukázaly, že sloučenina **27** dlouhodobě odolává působení silně nukleofilních CsF, KOH nebo *tert*-butanolátu draselného. Po dvou dnech refluxu v 10-ti násobném přebytku CsF částečně dochází k odštěpení organických substituentů. Ani jeden z připravených derivátů klastru 1,12-*kloso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> **26**, **28** se nepodařilo degradovat žádnou z výše popsaných metod.

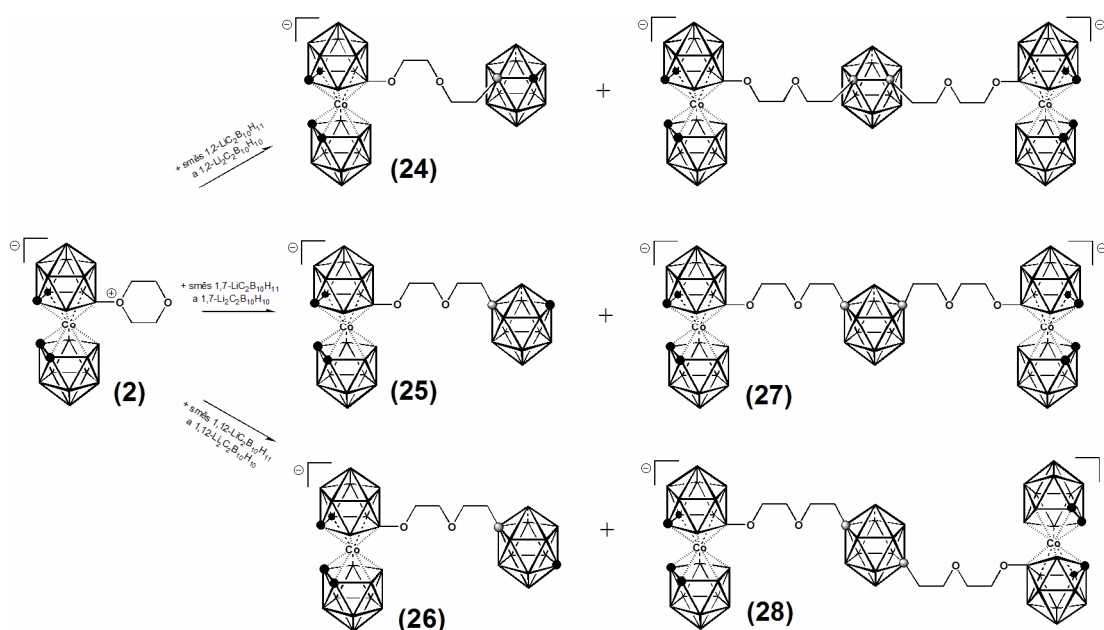
Všechny získané anionty byly charakterizovány ve formě dobře definovaných cesných solí a mohou být, v případě potřeby, převáděny na soli jiných kationtů metathesí, postupem uvedeným v kapitole 4.2.

Vzhledem k tomu, že se nepodařilo získat monokrystaly od žádné z těchto látek, obsahující flexibilní řetězce, bylo nutné při charakterizaci látek vycházet především z prisouzení NMR signálů jader  $^{11}\text{B}$ ,  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  a porovnáním hmotností stanovených hmotnostní spektrometrií.

Reakce uvedené ve schématech č. 5 a 6 vedou ke vzniku jednou a dvakrát záporně nabitých iontů, tvořených kobalt bis(dikarbolidovými) jednotkami spolu s karboranovým motivem v jedné molekule.

Na těchto derivátech karboranů je možné studovat, jaký vliv mají na účinnost a mechanismus inhibice nejen celkový náboj molekuly, ale také sterické a hydrofobní interakce, jaký je optimální počet a velikost boranových klastrů v molekule a jak se uplatňují vodíkové vazby (se zvláštním zřetelem na působení můstkového  $\mu\text{-H}$  vodíku *nido*-karboranových podjednotek). Výsledky testů jsou diskutovány níže v textu.

Dále byly syntetizovány nové symetrické divalentní dianionty, v nichž jsou dvě kobalt bis(dikarbolidové) jednotky připojeny diethylenglykolovými řetězci ke skeletálním atomům uhlíku ikosahedrálních karboranů (**28**, **29** – vizte obrazovou přílohu 9.1). Na rozdíl od výše popsaných symetrických inhibitorů **17-24** nemají tyto látky v centrální části aminoskupinu substituovanou organickým fragmentem, ale velmi hydrofobní a zároveň objemný karboranový klastr. Jak se ukázalo, karborany v centru molekuly výrazně přispěly ke zvýšení účinnosti inhibice, a to zpravidla i žádoucím, kompetitivním mechanismem, jak je podrobněji popsáno níže.



**Schéma 6** - Schéma znázorňuje reakce směsí  $\text{LiC}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11} + \text{Li}_2\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$  (1,2-, 1,7- a 1,12-izomerů) s dioxanátem **2** (v molárním poměru 1,5 : 1 za laboratorní teploty v THF), při kterých obecně vznikají série oranžových dvouklastrových monoaniontů, které byly identifikovány za pomoci NMR a MS metod jako  $[\text{1''-X-1'',2''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^-$  **24**,  $[\text{1''-X-1'', 7''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^-$  **25**,  $[\text{1''-X-1'', 12''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^-$  **26** a tříklastrových dianiontů  $[\text{1''-X-, 2''-X-1'',2''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ , **27**  $[\text{1''-X, 7''-X-1'',7''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  a **28**  $[\text{1''-X, 12''-X-1'',12''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  (kde X = **2**). Anionty byly izolovány ve formě  $\text{Cs}^+$  nebo  $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]^+$  solí a mohou být převedeny na jiné sole metatezí s jiným vhodným kationtem (vizte kapitola 4.2).

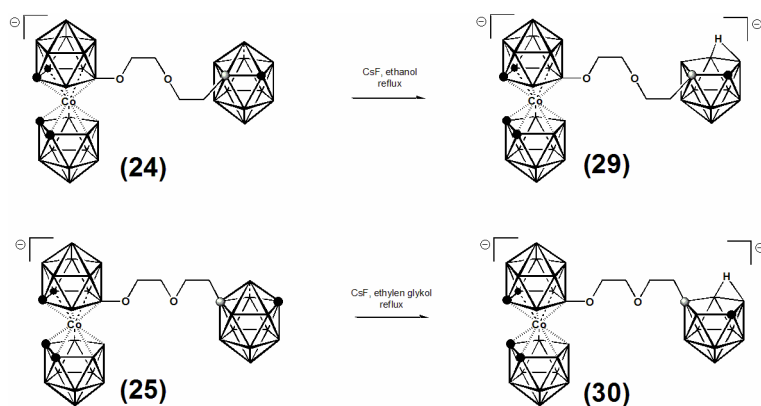
Dioxanový derivát kobalt bis(dikarbolidu) se však liší přítomností C-H skupin, které by v principu mohly být také lithiovány a atomu kovu, který by v principu mohl také interagovat (redukovat se). V tomto ohledu poněkud překvapivě vedlo použití  $\text{Li}[\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}]$  jako nukleofilního činidla výhradně k přípravě konjugátů s dikarboranovými klastry.

Obdobná reakce dilithiovaných isomerních karboranů  $\text{Li}_2\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$  (1,2-, 1,7-, 1,12-), probíhá s dioxanovým derivátem **2** (v molárním poměru 1 : 2) také velmi snadno za laboratorní teploty v THF a vznikají při ní všechny tři možné tříklastrové dianionty vzorce typu  $[\text{1'',2''-X}_2\text{-1'',2''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  <sup>346</sup>,  $[\text{1'',7''-X}_2\text{-1'',7''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ , **27** a  $[\text{1'',12''-X}_2\text{-1'',12''-kloso-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  **28** (kde X = **2**) ve velmi dobrých výtěžcích po izolaci.

### Interpretace strukturních dat z NMR, MS

Spektra  $^{11}\text{B}$  NMR kobalta bis(dikarbolidových) jednotek všech izolovaných O-substituovaných mono- a dimerních kobalt bis(dikarbolidových) aniontů, obsahujících od 18 do 56 atomů boru v molekule, jsou s výjimkou výrazně nesymetrického derivátu **16** podobná spektrům dioxan kobalt bis(dikarbolidu) **2** a sestávají z výrazného signálu singletu v nízkém poli v intervalu od 22.51 do 24.50 ppm a jedenácti dubletů v poměru 1:1:1:2:2:2:2:2:1:1, přitom některé z nich se náhodně překrývají. Překryvy  $^{11}\text{B}$  signálů ve spektrech látek **23-31** jsou navíc komplikovány výskytem signálů karboranylových substituentů  $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}$ , v podobě diktované symetrií příslušného substituovaného karboranového klastru, např.  $C_2$  (12 různých signálů, dva se překrývají) pro anionty **24** a **25** a  $C_{5v}$  pro anion **26**.

Diagnosticky nejlépe využitelným rysem  $^1\text{H}$  NMR spekter monoaniontů **24**, **25** a **26** je přítomnost  $C_{\text{klastr-H}}$  signálů intenzity 4,0 spolu s rezonancí jednoho protonu  $C_{\text{klastr-H}}$  relativní plochy 1,0 v případě dále nesubstituované jednotky karboranu **24**. Dále víme, že  $C_{\text{klastr-H}}$  signály ovlivněné skupinami  $\text{BOCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  a  $\text{CH}_2$  karboranových jednotek spojených 1,4-dioxahexanovým řetězcem se vyskytují v rozmezí chemických posunů  $\delta$  3,7 - 1,9 ppm.



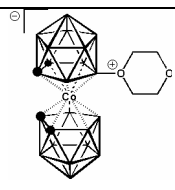
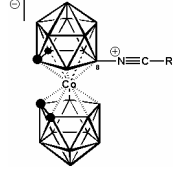
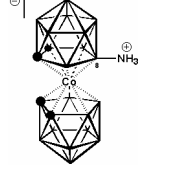
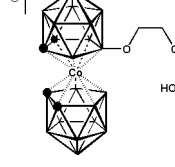
**Schéma 7** - Schéma reakcí, při kterých dochází k odstranění atomu boru ze skeletu karboranu, působením fluoridu cesného v polárních rozpouštědlech za refluxu.

Hmotnostní spektra zwitteriontu **17**, a zwitterion-aniontů **13**, **14** a **18**, zaznamenaná při ionizaci metodou ESI, se shodují jak ve tvaru spektra, tak i v hodnotě poměru  $m/z$  s očekávanými, vypočtenými hodnotami odpovídajících molekulových píků  $[M+H]^+$ . Stejný typ monoaniontu v ESI tvoří i látky **20**, **22** a **23**. Zcela bez výjimek se chovají i permanentní monoanionty **1**, **24**, **25**, **26**, tvořící anionty typu  $[M]^-$ . Trochu překvapující se jeví být tvorba částice  $[M]^{2-}$  u zwitterion-dianiontu **19**. Permanentní dianionty **27-30** se chovají poměrně neočekávaně, protože navzdory tomu, že ionizují jako  $[M]^{2-}$ , poměrně ochotně také tvoří komplexy s alkalickými kovy  $[M+Na]^+$ . Tvorba komplexů alkalických kovů s atomy kyslíku diethylenglykolového řetězce spojujícího kobalt bis(dikarboridy) **1** s nukleosidy byla pozorována nedávno, především s pomocí hmotnostní detekce metodou ESI.<sup>372</sup> Je známo, že 3-oxa-pentoxy řetězec ochotně chelatuje sodné kationty za vzniku pětičlenných kruhů. Na příkladu sodné soli  $[3,3'-(\text{Co}-(8-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]$  lze demonstrovat, že tento typ řetězce přispívá ke koordinaci sodíku třemi atomy kyslíku a metalakarboranový klastr dále poskytuje tři další B-H koordinační vazby.<sup>7,335,373</sup> Tvorba tohoto typu komplexních iontů byla očekávána a posléze potvrzena u zwitterion-aniontů **15**, **22** a zwitterion-dianiontu **21**. Všechny v tomto odstavci číselnými kódy uvedené vzorce sloučenin jsou vyobrazené v obrazové příloze 9.1.

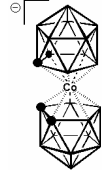
### 5.3 VÝSLEDKY BIOCHEMICKÝCH TESTŮ

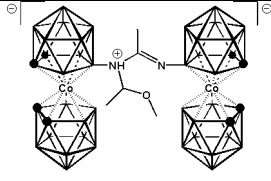
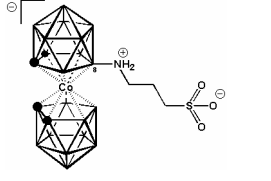
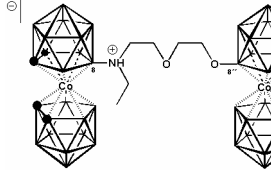
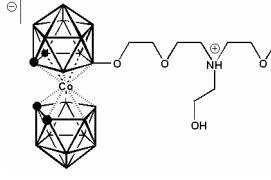
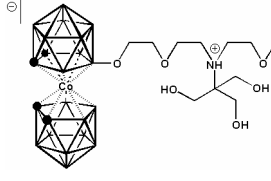
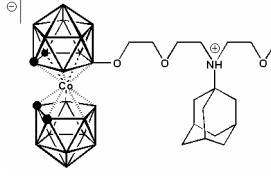
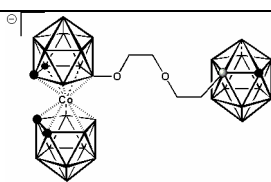
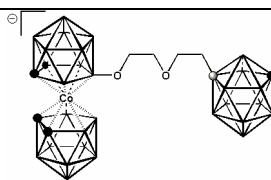
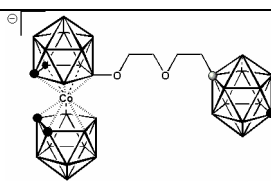
Vybrané sloučeniny, prezentované v tabulce níže, byly v podmínkách *in vitro* pokusů spektrofotometricky studovány Ing. Janou Pokornou pro jejich schopnost inhibovat štěpení chromogenního substrátu rekombinantním izolovaným wild-type enzymem HIV-1 Pr, v laboratoři Jana Konvalinky na Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, v.v.i. Přesný popis metodiky testování účinnosti, mechanismu inhibice a vyhodnocení získaných výsledků byl prezentován ve společné publikaci.<sup>43</sup>

**Tabulka 2** - Výsledky stanovení účinnosti a mechanismu inhibice molekul zwitteriontů

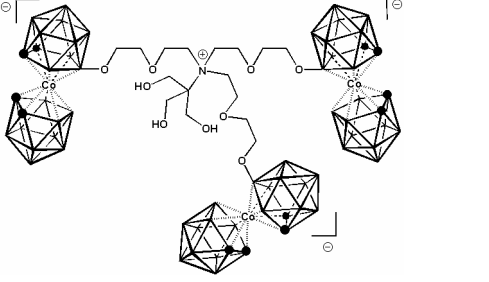
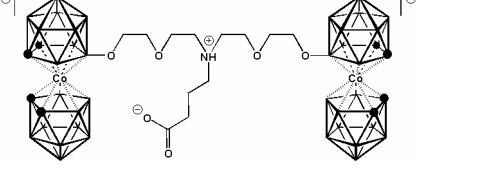
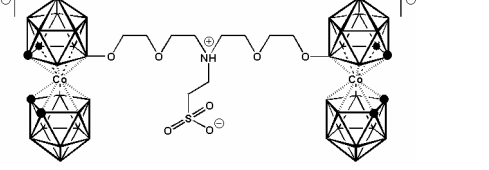
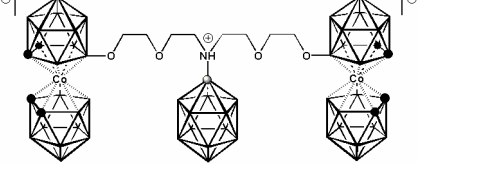
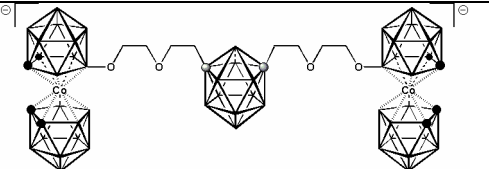
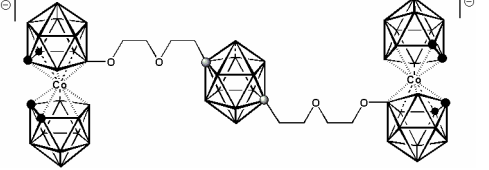
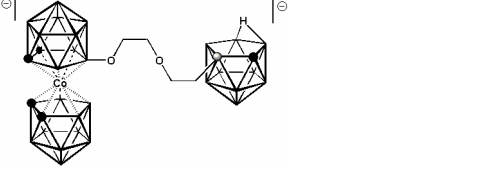
| Strukturní vzorec   | č. | Mr     | IC <sub>50</sub> [nM] | Mechanismus    |
|---|----|--------|-----------------------|----------------|
|    | 2  | 411,33 | 3000                  | nebyl stanoven |
|   | 3  | 364,30 | 390                   | nebyl stanoven |
|  | 10 | 340,30 | 9000                  | nebyl stanoven |
|  | 17 | 531,58 | 260                   | nekompetitivní |

**Tabulka 3** - Výsledky stanovení účinnosti a mechanismu inhibice molekul permanentních monoaniontů a zwitterion-aniontů

| Strukturní vzorec   | č. | Mr<br>[Na <sup>+</sup> ·H <sub>2</sub> O] | IC <sub>50</sub><br>[nM] | Mechanismus  |
|---|----|---|--------------------------|--------------|
|  | 1  | 365,28                                    | 1100                     | kompetitivní |

|   |    |        |       |   |
|---|----|--------|-------|---|
|    | 13 | 800,65 | 170   | nebyl stanoven  |
|    | 14 | 502,30 | 18000 | nebyl stanoven  |
|    | 15 | 808,58 | 120   | nebyl stanoven  |
|    | 16 | 922,71 | 140   | kompetitivní  |
|   | 18 | 982,73 | 190   | nekompetitivní  |
|  | 22 | 973,81 | 190   | nízká konc. -<br>akompetitivní<br>vyšší konc. –<br>nekompetitivní |
|  | 24 | 595,52 | 190   | nebyl stanoven  |
|  | 25 | 595,52 | 180   | nebyl stanoven  |
|  | 26 | 595,52 | 160   | nebyl stanoven  |

**Tabulka 4** - Výsledky stanovení účinnosti a mechanismu inhibice molekul permanentních dianionů a zwitterion-dianionů

| Strukturní vzorec   | č. | Mr<br>[Na <sub>2</sub> <sup>+</sup> ·2H <sub>2</sub> O] | IC <sub>50</sub><br>[nM] | Mechanismus  |
|---|----|---|--------------------------|--|
|    | 19 | 1434,05   | 90                       | nízká konc. -<br>nekompetitivní<br>vyšší konc. –<br>kompetitivní |
|    | 20 | 1004,71   | 110                      | kompetitivní   |
|   | 21 | 1026,66   | 110                      | nekompetitivní   |
|  | 23 | 1060,87   | 58                       | nízká konc. –<br>nekompetitivní<br>vyšší konc. –<br>kompetitivní |
|  | 27 | 1045, 84  | 51                       | nízká konc. –<br>nekompetitivní<br>vyšší konc. –<br>kompetitivní |
|  | 28 | 1045,84   | 73                       | nebyl<br>stanoven  |
|  | 29 | 740,53  | 150                      | nebyl<br>stanoven  |



## **6 ZÁVĚR**

Pro účely této práce bylo autorem samostatně připraveno celkem 28 nových substitučních derivátů kobalta bis(dikarbolidového) aniontu **1**, z toho pět (**12**, **13**, **15**, **17** a **19**) nebylo dosud publikováno v žádném z recenzovaných časopisů.

Třináct derivátů, označených čísly strukturních vzorců **3-15** (vizte obrazová příloha 9.1) bylo připraveno originálním postupem za účelem studia přípravy a vlastností nových, reaktivních dusíkatých derivátů, připojených přes atom dusíku přímo k atomu boru karboranového klastru. Deriváty nitrilů **3**, **4** a aminoderiváty **10** a **11** se mohou stát široce použitelnými stavebními bloky pro inkorporaci kobalt bis(dikarbolidů) v organické syntéze nebo materiálové chemii. Autorovi práce se osobně podařilo vypěstovat dva monokrystaly (**7**, **12**) ze čtyř v této práci prezentovaných krystalových struktur.

Série osmnácti derivátů (vizte Tab. 2-4) bylo připravována s cílem získat skupinu nových, ještě účinnějších inhibitorů enzymu HIV-1 proteasy, jejichž chemické, fyzikální a biologické vlastnosti by bylo možné porovnat a z výsledků vyvozovat závěry, které by mohly vést k definici struktury co nejúčinnějšího inhibitoru HIV-1 proteasy s farmakologicky co nejvhodnějšími vlastnostmi (dobrá rozpustnost ve fyziologickém roztoku, nízká buněčná toxicita, biologická dostupnost, permeabilita, biotransformace ap.).

### **Souhrn uvažovaných strukturních vlivů**

Na základě získaného souboru dat (vizte tabulky 2.-4.) lze uvažovat o strukturním vlivu následujících faktorů na účinnost inhibice. Při návrhu struktur nových látek popsanych v této práci jsme byli vedeni snahou zmapovat sterické požadavky různých substituentů v centrální části molekuly, prohloubit znalosti o vlivu substituentů v případě centrálního atomu dusíku, stejně tak jako potenciální vliv vodíkových vazeb na aktivitu sloučenin.

Podle počtu kobalt bis(dikarbolidových) klastrů přítomných v molekule lze připravené látky rozdělit na jednoklastrové, strukturních vzorců č. **14**, **17**, **24**, **25**, **26**, **29** a **30**, diklastrové **13**, **15**, **16**, **18**, **20-23**, **27** a **28** a triklastrové **19** (vizte obrazová příloha 9.1). Nejvýhodnější z hlediska účinnosti inhibice se ukazuje být koncept dvouklastrových molekul, zejména látek **23**, **27** a **28**, jejichž hodnoty  $IC_{50}$  se pohybují pod koncentrací 100 nanomolů inhibitoru, což je v souladu s dříve prezentovanými poznatky.<sup>39</sup>

Diklastry jsou spojeny různě dlouhými organickými řetězci. Nejkratší spojení dvou klastrů  $-N=CR^1-NHR^2-$  vazbou bylo realizováno pouze v případě derivátu **13**. Z dostupných syntetických bloků se podařilo připravit diklastrové deriváty propojené řetězci obsahujícími šest

(24-30) nebo sedm atomů (15-18, 20-23). Ze získaných dat nelze spolehlivě určit, jestli má délka řetězce rozhodující vliv na účinnost inhibice nebo na mechanismus katalýzy.

Soudě dle výsledného náboje molekuly byly pro účely biologického testování připraveny zwitterionty **17**, zwitterion-anionty (1-) **13, 14, 15, 16, 18 a 22**, zwitterion-dianionty (2-) **19, 20 a 21**, dále permanentní mono- (1-) **24-26** a dianionty (2-) **27-30** (vizte obrazová příloha 9.1). Vzárostající negativní náboj molekuly zpravidla zvyšuje účinnost inhibice. Dobrou volbou se ukazuje být konstrukce zwitterion-dianiontů (2-) a ještě lepší použití permanentních dianiontů.

Podle tvaru molekuly lze připravené sloučeniny považovat za symetrické **16, 18, 20, 21, 22, 23, 27 a 28** a nesymetrické **13, 14, 15, 17, 19, 24-26 a 29, 30** (vizte obrazová příloha 9.1). Některé z nesymetrických molekul (např. **13, 15**), se účinností inhibice HIV-1 Pr vyrovnají neúčinnějším symetrickým látkám z předchozích studií.<sup>39</sup> Vzhledem k tomu, že aktivní HIV-proteasa je symetrická homodimerní molekula, lze předpokládat, že z hlediska účinné kompetitivní inhibice nejvýhodnější interakce by měly poskytnout rovněž symetrické molekuly.

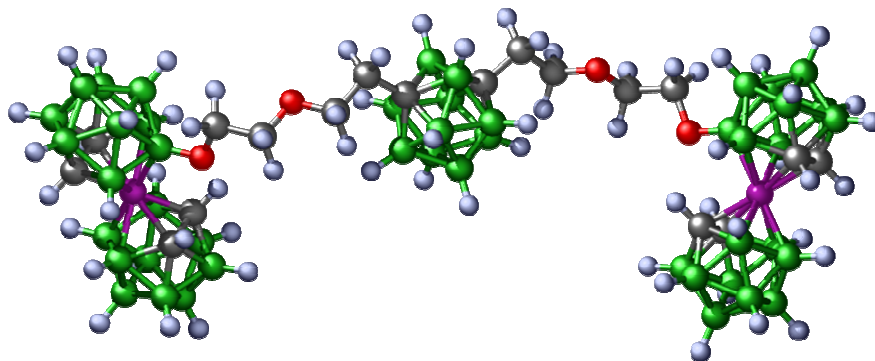
Předpokládá se, že stejně jako u peptidomimetických inhibitorů má centrální skupina navazovat vodíkové interakce s aspartáty aktivního centra enzymu. K tomuto účelu slouží substituenty obsahující protony NH, OH. Pododobným způsobem by mohly interagovat i kyselé můstkové vodíky B-H-B. Tato skutečnost však nebyla potvrzena, neboť jediný testovaný *nido*-derivát obsahující jeden můstkový proton č. **29** vykázal jen o málo vyšší účinnost než-li výchozí *kloso*-derivát **24**. Hydridiké atomy vodíku na povrchu karboranových klastrů tvoří specifické divodíkové vazby.<sup>352</sup>

Z literatury je znám příklad, kdy má na inhibici značný vliv isomerie atomů uhlíku v karboranech.<sup>293</sup> Příčinou nižší publikované účinnosti metakarboranového izomeru by mohla být odlišnost ve vodíkových vazbách aminokyselin s kyslejšími karboranovými C-H protony.

### Neúčinnější kompetitivní inhibitor

Z výsledků inhibičních esejí (*in vitro*), prováděných na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., lze usuzovat, jak vypadá strukturní uspořádání neúčinnějších molekul, připravených v rámci této disertační práce. Z porovnání dat ze stanovené enzymové kinetiky v tabulce č. 3 lze usoudit, že nejlepším inhibitorem z této série látek se jeví být hydratovaná sodná sůl **27** hydrofobního symetrického diklastrového permanentního dianiontu relativní molekulové hmotnosti 1045,84 s C-C kovalentně vázaným *meta*-karboranovým klastrem přes diethylenglykolové řetězce výchozího reaktivního derivátu **2** (vizte obrazová příloha 9.1), a to především díky nízké naměřené hodnotě  $IC_{50} = 51$  nM a zároveň kompetitivnímu mechanismu

inhibice. Znovu se tedy ukázalo, že nejvyšší protivirovou aktivitu mají látky obsahující dvě kobalt bis(dikarbolidové) jednotky, symetricky spolu svázané flexibilním organickým řetězcem.



**Obrázek 20** – Ukázka kombinovaného tyčinkového a kuličkového modelu struktury **27** neúčinnějšího inhibitoru, připraveného v rámci této disertační práce. Zeleně jsou znázorněny atomy boru, šedé jsou atomy uhlíku, červeně kyslík, fialově je kobalt. Atomy vodíku jsou znázorněny menšími modrými kuličkami. (Použito s laskavým svolením tvůrce grafického modelu, Mgr. Jana Macháčka, Ph.D.)

### Srovnání strukturních dispozic a vlivů všech testovaných látek

Hodnoty účinných koncentrací mateřského **1** nebo jedenkrát substituovaného klastru (např. **14**) se pohybují pouze v řádech jednotek až desítek mikromolů. Změnami v centrální části dimerních molekul (zařazení různých funkčních skupin) bylo dosaženo ještě vyšší účinnosti inhibice, než-li stovek nanomolů v předchozí studii,<sup>39</sup> atakující hranici pouhých několika málo desítek nanomolů. Největší zlepšení bylo překvapivě zaznamenáno u kategorie C-substitučních derivátů karboranů **23-30**, zainzerovaných do centrální části molekuly, jejichž hodnota koncentrace IC<sub>50</sub> byla menší než 60 nanomolů. V případech permanentních monoaniontů **24-26** byly naměřeny hodnoty do 200 nanomolů. Další boranový klastr v molekule přinesl zvýšení celkového negativního náboje molekuly a pravděpodobně i počtu možných vodíkových vazeb např. o vazby B-H<sup>-</sup>...<sup>+</sup>H-N ap. (vizte obrazová příloha 9.1 nebo tabulka č. 4, sloučeniny **19**, **23**, **27** a **28**).<sup>352</sup> Řádu jednotek nanomolů nebo dokonce pikomolární aktivity s těmito inhibitory dosud nebylo dosaženo, ačkoliv nově klinicky používané inhibitory proteasy takto účinné jsou<sup>374</sup>. Z hlediska možné konkurenceschopnosti karboranových inhibitorů se stávajícími léky je nutné stále usilovat o další zvýšení jejich inhibiční účinnosti, protože by tím mohlo dojít k eliminaci případných nežádoucích efektů díky menší účinné dávce.

Překvapivě, zwitterion struktury **17** byl z 50 % účinný jako inhibitor při koncentraci již do 300 nm, což je pravděpodobně dáno jeho výrazně lepší rozpustností ve vodném roztoku, oproti jiným studovaným zwitteriontům, díky třem hydrofilním hydroxyskupinám přítomným ve

strukturu molekuly. Co do účinnosti inhibice se výrazně efektivnější ukázaly být molekuly aniontů a zwitterion-aniontů než-li zwitteriontů, pravděpodobně opět z hlediska jejich lepší rozpustnosti a hydrofobního chování ve vodných roztocích.

Na straně druhé, z podrobnější kinetické studie vyplývá, že větší část sloučenin vykazuje nekompetitivní, akompetitivní nebo smíšený mechanismus inhibice. Princip inhibičního působení většiny těchto sloučenin zůstává stále záhadou. V návaznosti na experimenty prováděné na tkáňových kulturách *in vivo* ve skupině Prof. Hans-Georg Kräusslicha z Univerzity v Heidelbergu můžeme říci, že některé testované látky inhibují virové částice velmi účinně. Sloučeniny zařazené do těchto experimentů rovněž prokázaly schopnost uspokojivě pronikat skrz buněčné membrány.<sup>39</sup>

### Tvorba agregátů

Čím vyšší je hodnota  $IC_{50}$ , tím více látky by muselo být obsaženo v léčebné dávce, navíc za předpokladu její 100%-ní biologické dostupnosti. Pozorovaný kompetitivní mechanismus inhibice např. látky **27** napovídá, že by se mělo jednat o látku soutěžící se substrátem v interakci s aspartáty v aktivním centru enzymu HIV-1 Pr. Skutečnost, že byla při stanovení mechanismu inhibice pozorována koncentrační závislost mluví ve prospěch faktu, že při nižších koncentracích je pravděpodobně ve studovaném vodném roztoku přítomno méně neagregované formy (proto se mechanismus jeví jako nekompetitivní) tohoto hydrofobního inhibitoru než při vyšší koncentraci, kdy je v roztoku zřejmě přítomno větší množství disociovaných molekul v relativním poměru k agregovaným molekulám.<sup>205</sup>

Poměrně zásadním problémem série těchto neobvyklých látek se ukázala být špatná reprodukovatelnost výsledků měření mechanismu inhibice. Zvláště u některých látek (např. **25**) byla po čase pozorována změna v mechanismu inhibice, odvislá od koncentrace rozpuštěného inhibitoru ve vzorku a od projevů dalších vlivů (doba skladování roztoku, technika přípravy roztoku, použitá rozpouštědla, vliv kationtu, případně vliv následné reakce ve vodném roztoku ap.). Částicemi, které mají s největší pravděpodobností za příčinu nedostatečnou reprodukovatelnost výsledků jsou hydrofobní nanoagregáty, jejichž studiu bylo<sup>187-189,205,207</sup> a zřejmě i nadále bude muset být věnováno hodně pozornosti před tím, než se podaří nalézt systém pro testování, který by dokázal jejich přítomnost eliminovat nebo odstínit jejich vliv.

Z chování solí **25** a **27** různých kationtů ( $Na^+$ ,  $Cs^+$ ) v MS ESI lze usuzovat, že kationty alkalických kovů mohou být příčinou tvorby obtížně definovatelných agregátů. Kationty  $Na^+$  a  $Cs^+$ , které ochotně tvoří komplexy s látkami **21**, **27**, **28** a **30** pravděpodobně koordinují s atomy

kyslíku ethylenglykolového řetězce a vybíjejí tak spolu s molekulami vody, které je obklopují, negativní náboj molekuly.

Ukázalo se, že nejvýraznější vliv na účinnost inhibice, tedy nejnižší hodnotu konstanty  $IC_{50}$  z této série látek mají triklastrové permanentní dianionty (vizte příloha 8.1, sloučeniny **21**, **25** a **26**) obsahující jako funkční skupinu některý z karboranových klastrů. Tento efekt zřejmě souvisí se zvýšením koncentrace rozpustěného inhibitoru ve studovaném roztoku, vlivem rostoucího iontového charakteru a polaritý sloučenin.

### **Vliv struktur inhibitorů na mechanismus inhibice**

Z kinetických studií používaných pro stanovení mechanismu inhibice vyplývá, že nejvíce žádoucí, tedy kompetitivní mechanismus inhibice byl pozorován u látek **1**, **16**, **19**, **20**, **23** a **27** (vizte příloha 9.1). Situace však není zcela jednoznačná, v případě látek **19**, **23** a **27** se jedná o mechanismus koncentračně závislý.

Ze získaných výsledků se můžeme domnívat, že symetricky uspořádané triklastrové molekuly spíše inhibují kompetitivním mechanismem, snad i proto, že HIV-1 proteasa je rovněž symetrická homodimerní molekula, jejíž symetrické dutiny mohou být vyplněny opět převážně symetrickými molekulami.

*In vitro* inhibiční eseje však naproti tomu zcela jasně a opakovaně prokázaly schopnost těchto látek účinně inhibovat wild-type HIV PR a stejně tak i rezistentní varianty tohoto enzymu.<sup>89</sup> Tento fakt může vypovídat o odůvodněnosti hypotézy, že tvorba oligomerních agregátů derivátů kobalt bis(dikarbolidu) může být naopak výhodná z hlediska účinnějšího obsazení kavity homodimerního enzymu.

V nedávné době byly vyhodnoceny výsledky strukturální studie<sup>43</sup> prováděné za účelem získání účinného, dvouklastrového inhibitoru, se dvěma klastrovými podjednotkami kovalentně spojenými organickým řetězcem, které povrzují původní předpoklad, že se obě klece váží do nitra kavity enzymu HIV-1 proteasy. Avšak stále nám není zcela znám vztah mezi strukturou účinného inhibitoru a mechanismem jeho účinku. Vypadá to, že zásadní roli může hrát velikost a celkový náboj molekuly.

### **Další přínosy**

Při řešení úkolů vyplývajících z cílů této práce byly připraveny nové typy B-N substituovaných derivátů kobalt bisdikarbolidu, jako reaktivní stavební bloky pro syntézy složitějších molekul nebo materiálů s unikátními vlastnostmi. Navíc, konkrétně sloučenina **13** je

neobvykle hydrolyticky stabilní, což by mohlo předurčovat i její možné použití např. v oblasti selektivních činidel pro extrakci izotopů radioaktivních prvků z vyhořelého jaderného paliva ap.

Sloučeniny nesoucí ke skeletu přímo připojené isonitrilové, ammoniové, amonné, amidické a amidinové funkční skupiny podněcují zájem chemiků, zabývajících se organickou a organokovovou chemií. Nicméně, navzdory čtyřem desítkám let vývoje chemie kobalt bis(dikarbolidového) aniontu, takové možnosti dosud nebyly přístupné. V této práci jsou tudíž prezentovány syntetické cesty vedoucí ke snadné přípravě takových sloučenin spolu s příklady dalších možných modifikací nitrilových skupin jejich redukcí nebo adičními reakcemi. Tato chemie by mohla vést k postupné derivatizaci aniontu **1** požadovanými funkčními skupinami, obdobně tomu, jak byla popsána příprava aminoderivátů **1** [(8-<sup>1</sup>R, <sup>2</sup>RNH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>](1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)-3,3'-Co<sup>(III)</sup>]<sup>0</sup> (<sup>1</sup>R, <sup>2</sup>R = H, alkyl, aryl) s dlouhými řetězci.

Přítomnost *nido*-karboranových podjednotek u sloučenin **29** a **30** může těmto boranovým klastrům přinést zajímavé nové vlastnosti, které mohou být potenciálně využity v oblastech chemie, biologie nebo medicíny. Neobvykle dobrá rozpustnost sodných solí těchto látek, zároveň lipofilicita a 3D prostorové uspořádání klastrů je přímo předurčuje pro použití jako specifické biologicky aktivní látky. Dále, karboranové jednotky mohou být poměrně snadno modifikovány různými substituenty jak na klastrových atomech boru, tak i uhlíku (v případě láték **24-30**), což tyto strukturně velmi flexibilní látky činí vhodnými kandidáty pro BNCT nebo inhibici HIV-1 proteasy, pro kterou byly testovány.

### Souhrn poznatků o reaktivitě použitých synthonů

Důležitým faktem je, že byl objeven nový účinný iniciátor EINS reakcí, *tert*-butyl bromid, díky kterému se podařilo velmi efektivně připojit acetonitrilovou a benzonitrilovou funkci výhradně k B(8) vrcholu. Redukcí hydrazin hydrátem byl připraven potřebný 8-ammonio derivát **10**, výchozí látka pro přípravu dalších derivátů **11**, **12**, **14** a **15** alkylacemi. Redukcí selektivnějším redukčním činidlem, Me<sub>2</sub>S.BH<sub>3</sub> byl připraven zejména 8-Ethylammonio derivát **11**, který byl využit k přípravě sloučeniny **15**.

Ukázalo se, že nitrilové deriváty **3** a **4** jsou velmi reaktivní, protože za laboratorní teploty reagují kvantitativně během pár minut s bazickými aminy na odpovídající amidinové deriváty **7-9**, od kterých se zároveň podařilo získat monokrystaly (obr. 12, 13 a 15), vhodné pro stanovení jejich struktury s pomocí rentgenové difrakce. Podobně ochotně reagují nitrily **3** a **4** s alkoholy, aldehydy, ketony a hydroxidy za vzniku amidů **5** a **6** (vizte obrazová příloha 9.1).

Neobvyklý derivát **13**, získaný původně jako nechtěný vedlejší produkt syntézy derivátu **11**, nastínil další možnou novou cestu použitelnou ke spárování amino-, amidino- a nitrilderivátů

kobalt bis(dikarbolidu), kterou by se mohl ubírat další výzkum v rámci studia přípravy dvouklastrových molekul spojených nakrátko přes -N=C-N- vazbu.

Základním principem přípravy inhibitorů č. **15-30** je otevírání dioxanového kruhu kobalt bis(dikarbolidu) **2** nukleofilním činidlem. Ukázalo se, že nejsnáze k reakci dochází tehdy, je-li k otevírání kruhu použit vhodně deprotonizovaný amin. V případě přípravy hydroxyalkylamino derivátů **16-19** byl vždy nejprve zreagován dioxanát **2** s hydroxy-alkylaminem v THF, bez přídavku báze. Vznikající zwitterion **17** byl protonizován vytřepáním se zředěnou HCl, extrahován do etheru, odpařen do sucha, rozpuštěn v acetonitrilu a deprotonizován bezvodým Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a zreagován s druhým molárním ekvivalentem dioxanátu **2**.

Při reakcích s ostatními aminy se ukázalo být vhodné použití hydridu sodného k deprotonizaci aminoskupiny jednoklastrového zwitteriontu jako klíčového meziprojektu, pro reakci s další molekulou dioxanátu.

Dioxanový kruh derivátu **2** byl snadno rozštěpen působením jiných, silně nukleofilních částic, mono- a dilithiovaných dvanáctivrcholových dikarboranů. V důsledku toho byla připravena série monoaniontů **24-26** a dianiontů **27** a **28**, neobsahujících centrální atom dusíku. V nejvyšším výtěžku byl připraven monoanion **24**, nejspíš vzhledem k nejmenší možné vazebné vzdálenosti obou uhlíků *ortho*-karboranu. Produkty dalších reakcí s lithiovanými karborany byly vždy připraveny ve směsi mono- a dianiontu, které bylo nutné od sebe rozdělit chromatograficky nebo krystalizací.

Kovalentně vázané karboranové klastry **24**, **25** a **26**, původně uvažované jako substituenty potenciálně posilující hydrofobicitu celé molekuly, byly vystaveny působení fluoridu cesného v různých rozpouštědlech po různou dobu. Bylo zjištěno, že kobalt bis(dikarbolidem) substituované klastry **25** a **26** reagují se známými Lewisovými méně ochotně, za vyšších reakčních teplot a delších reakčních časů, než nesubstituované karborany, ale poté rovněž tvoří otevřenější struktury známé jako *nido*-klastry, coby důsledek procesu částečné degradace klastru. Sloučenina **24** byla deborována na látku strukturního vzorce **29** už po dvou hodinách varu s CsF v ethanolu. Během experimentů se ukázalo, že sloučenina **25** byla částečně zdegradována, byť až po 24 hodinách varu v ethyleglykolu při teplotě cca 215°C.

Analogický postup byl použit pro degradaci nesubstituovaného 1,7-*koso*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> na anion 7,9-*nido*-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>, avšak reakce mohla být ukončena už po dvou hodinách varu v ethylenglykolu. Spektrální data <sup>11</sup>B, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR i ESI MS jsou shodná s dříve publikovanými hodnotami<sup>371</sup>. V odstavci výše popisovaná metoda tedy přináší, oproti dosud publikovaným procedurám, zlepšení co se týká výtěžku syntézy, čistoty produktu i reakční doby.

## **7 SEZNAM CITACÍ**

1. Galchenk G. I., Brykina E. P., Chirkova L. I., Vasilev L. S., Mikhailov B. M.: *Zh Fiz Khim* **47**, 1606 (1973).
2. Stock A.: *The Hydrides of Boron and Silicon*, Cornell University Press, New York (1933).
3. Lipscomb W. N.: *J. Chem. Phys.* **22**, 985 (1954).
4. Plešek J., Heřmánek S.: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 127 (1975).
5. Baše K., Hanousek F., Plešek J., Štíbr B., Lyčka A.: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1162 (1981).
6. Plešek J., Grüner B., Báča J., Fusek J., Císařová I.: *J. Organomet. Chem.* **649**, 181 (2002).
7. Plešek J., Grüner B., Heřmánek S., Báča J., Mareček V., Janchenová J., Lhotský A., Holub K., Selucký P., Rais J., Císařová I., Čáslavský J.: *Polyhedron* **21**, 975 (2002).
8. Holub J., Bakardjiev M., Štíbr B.: *Collect. Czech Chem. Commun.* **71**, 1549 (2006).
9. Hawthorne M. F.: *Angew. Chem. Int. Edit.* **32**, 950 (1993).
10. Hey-Hawkins E., Scholz M. (Universita Lipsko): DE102007026701 (A1) (2008).
11. Valliant J. F., Guenther K. J., King A. S., Morel P., Schaffer P., Sogbein O. O., Stephenson K. A.: *Coord. Chem. Rev.* **232**, 173 (2002).
12. Lowe H. J., Freeman G.: *AMA Arch. Ind. Health* **16**, 523 (1957).
13. Hao E. H., Jensen T. J., Courtney B. H., Vicente M. G. H.: *Bioconjugate Chem* **16**, 1495 (2005).
14. Totani T., Aono K., Yamamoto K., Tawara K.: *J. Med. Chem.* **24**, 1492 (1981).
15. Oros G., Ujvary I., Nachman R. J.: *Amino Acids* **17**, 357 (1999).
16. Barral K., Priet S., De Michelis C., Sire J., Neyts J., Balzarini J., Canard B., Alvarez K.: *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 849 (2010).
17. Cook P. D., Wang G., Bruice T. W., Boyle N. A., Leeds J. M., Brooks J. L., Prhac M., Ariza M. E., Fagan P. C., Jin Y., Rajwanshi V. K., Tucker K. D. (Biota, Inc., USA): 2003-US6368 2003072757 (2003).
18. Beatty B. G., Paxton R. J., Hawthorne M. F., Williams L. E., Rickarddickson K. J., Do T. L., Shively J. E., Beatty J. D.: *J. Nucl. Med.* **34**, 1294 (1993).
19. Fujii S., Hashimoto Y., Suzuki T., Ohta S., Endo Y.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 227 (2005).
20. Ogawa T., Ohta K., Iijima T., Suzuki T., Ohta S., Endo Y.: *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 1109 (2009).



21. Tsuji M., Koiso Y., Takahashi H., Hashimoto Y., Endo Y.: *Biol. Pharm. Bull.* **23**, 513 (2000).
22. Valliant J. F., Schaffer P., Stephenson K. A., Britten J. F.: *J. Org. Chem.* **67**, 383 (2002).
23. Hall I. H., Lackey C. B., Kistler T. D., Durham R. W., Russell J. M., Grimes R. N.: *Anticancer Res.* **20**, 2345 (2000).
24. Hall I. H., Tolmie C. E., Barnes B. J., Curtis M. A., Russell J. M., Finn M. G., Grimes R. N.: *Appl. Organomet. Chem.* **14**, 108 (2000).
25. Endo Y., Iijima T., Yaguchi K., Kawachi E., Inoue N., Kagechika H., Kubo A., Itai A.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 1307 (2001).
26. Evstigneeva R. P., Zaitsev A. V., Ol'shevskaya V. A., Luzgina V. N., Kalinin V. N., Sidorova T. A., Shtil A. A.: *Dokl. Chem.* **390**, 155 (2003).
27. Goto T., Ohta K., Fujii S., Ohta S., Endo Y.: *J. Med. Chem.* **53**, 4917 (2010).
28. Guo Z. J., Sadler P. J., v knize: *Advances In Inorganic Chemistry, Vol 49*, str. 183. Academic Press Inc, San Diego 2000.
29. Hall I. H., Durham R. W., Tram M., Mueller S., Ramachandran B. M., Sneddon L. G.: *J. Inorg. Biochem.* **93**, 125 (2003).
30. Hall I. H., Tse E. Y., Muhammad R. A.: *Met.-Based Drugs* **3**, 101 (1996).
31. Nguyen J.-T., Hamada Y., Kimura T., Kiso Y.: *Arch. Pharm. (Weinheim, Německo)* **341**, 523 (2008).
32. Ol'shevskaya V. A., Nikitina R. G., Savchenko A. N., Malshakova M. V., Vinogradov A. M., Golovina G. V., Belykh D. V., Kutchin A. V., Kaplan M. A., Kalinin V. N., Kuzmin V. A., Shtil A. A.: *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 1297 (2009).
33. Ol'shevskaya V. A., Zaitsev A. V., Luzgina V. N., Kondratieva T. T., Ivanov O. G., Kononova E. G., Petrovskii P. V., Mironov A. F., Kalinin V. N., Hofmann J., Shtil A. A.: *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 109 (2006).
34. Reid R. C., Fairlie D. P.: *High-Throughput Lead Optim. Drug Discovery*, 177 (2008).
35. Spielvogel B. F., Sood A., Hall I. H. (Boron Biologicals, Inc., USA): WO9309123 (A1) (1993).
36. Burnham B. S., Chen S. Y., Sood A., Spielvogel B. F., Hall I. H.: *Met.-Based Drugs* **2**, 221 (1995).
37. Griffin T. S., Docks E. L., Brotherton R. J., Hall I. H.: *Eur. J. Med. Chem.* **26**, 517 (1991).
38. Burnham B. S.: *Curr. Med. Chem.* **12**, 1995 (2005).

39. Cígler P., Kožíšek M., Řezáčová P., Brynda J., Otwinowski Z., Pokorná J., Plešek J., Grüner B., Dolečková-Marešová L., Máša M., Sedláček J., Bodem J., Kräusslich H.-G., Král V., Konvalinka J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *102*, 15394 (2005).
40. Endo Y., Ohta K., Yoshimi O., Yamaguchi K.: *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* *179*, 799 (2004).
41. Lesnikowski Z. J.: *Collect. Czech Chem. Commun.* *72*, 1646 (2007).
42. Olejniczak A., Burzynska-Pedziwiatr I.: *Wiad. Chem.* *61*, 567 (2007).
43. Řezáčová P., Pokorná J., Brynda J., Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáč J., Grantz-Šašková K., Sieglová I., Plešek J., Šícha V., Grüner B., Oberwinkler H., Sedláček J., Kräusslich H.-G., Hobza P., Král V., Konvalinka J.: *J. Med. Chem.* *52*, 7132 (2009).
44. Vicente M. G. H., Marzilli L. G. (Vicente, M. G. H., Marzilli, L. G.): US20030712228 20031112 (2004).
45. Armstrong A. F., Lebert J. M., Brennan J. D., Valliant J. F.: *Organometallics* *28*, 2986 (2009).
46. Hawthorne M. F. (Universita v Berkeley, USA): US5066479 (A) (1991).
47. Hawthorne M. F., Varadarajan A., Knobler C. B., Chakrabarti S., Paxton R. J., Beatty B. G., Curtis F. L.: *J. Am. Chem. Soc.* *112*, 5365 (1990).
48. Miura M., Slatkin D. N. (Brookhaven Science Associates, LLC, USA): ZA200400056 (A) (2003).
49. Schinazi R. F., Kattan G. F., Lesnikowski Z. J. (Univesita v Emory, USA): JP2009067777 (A) (1995).
50. Sivaev I. B., Bregadze V. I., Kuznetsov N. T.: *Russ. Chem. Bull.* *51*, 1362 (2002).
51. Valliant J. F., Sogbein O. O. (Universita McMaster, Kanada): CA2477020 (A1) (2006).
52. Lesnikowski Z. J., Olejniczak A. (Centrum Mikrobiologii i Wirusologii Polskiej Akademii Nauk): PL20030359949 20030502 (2004).
53. Morandi S., Ristori S., Berti D., Panza L., Becciolini A., Martini G.: *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* *1664*, 53 (2004).
54. Rak J., Tkadlecová M., Cígler P., Král V.: *Chem. Listy* *102*, 209 (2008).
55. Wang X., Wu C., Song M., Li J., Zhang R., Wu D., Yan H., Gu Z., Chen B. (Universita na Jihovýchodě, Čína): CN100417421 (C) (2007).
56. Yang W. L., Barth R. F., Adams D. M., Soloway A. H.: *Cancer Res.* *57*, 4333 (1997).
57. Yinghuai Z., Peng A. T., Carpenter K., Maguire J. A., Hosmane N. S., Takagaki M.: *J. Am. Chem. Soc.* *127*, 9875 (2005).

58. Feakes D. A., Shelly K., Knobler C. B., Hawthorne M. F.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91, 3029 (1994).
59. Feakes D. A., Shelly K., Hawthorne M. F.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92, 1367 (1995).
60. Hawthorne M. F., Shelly K.: J. Neuro-Oncol. 33, 53 (1997).
61. Lee D. Y. W., Ji X.-S., Raleigh J. A. (Natural Pharmacia International, Inc.): US 2011/0085975 A1 (2008).
62. Primus F. J., Pak R. H., Rickard-Dickson K. J., Szalai G., Bolen J. L., Kane R. R., Hawthorne M. F.: Bioconjugate Chem. 7, 532 (1996).
63. Shelly K., Feakes D. A., Hawthorne M. F., Schmidt P. G., Krisch T. A., Bauer W. F.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89, 9039 (1992).
64. Valliant J. F., Schaffer P., Britten J. F., Davison A., Jones A. G., Yanch J. C.: Tetrahedron Lett. 41, 1355 (2000).
65. Watson-Clark R. A., Banquerigo M. L., Shelly K., Hawthorne M. F., Brahn E.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95, 2531 (1998).
66. Grimes R. N.: J. Chem. Educ. 81, 658 (2004).
67. Grüner B., Kvíčalová M., Selucký P., Lučaníková M.: J. Organomet. Chem. 695, 1261 (2010).
68. Grüner B., Kvíčalová M., Plešek J., Šícha V., Císařová I., Lučaníková M., Selucký P.: J. Organomet. Chem. 694, 1678 (2009).
69. Grüner B., Mikulášek L., Císařová I., Böhmer V., Danila C., Reinoso-Garcia M. M., Verboom W., Reinhoudt D. N., Casnati A., Ungaro R.: Eur. J. Org. Chem., 2022 (2005).
70. Grüner B., Plešek J., Báča J., Císařová I., Dozol J. F., Rouquette H., Vinas C., Selucký P., Rais J.: New J. Chem. 26, 1519 (2002).
71. Grüner B., Plešek J., Báča J., Dozol J. F., Lamare V., Císařová I., Bělohradský M., Čáslavský J.: New J. Chem. 26, 867 (2002).
72. Chevrot G., Schurhammer R., Wipff G.: Phys. Chem. Chem. Phys. 9, 1991 (2007).
73. Chevrot G., Schurhammer R., Wipff G.: Phys. Chem. Chem. Phys. 9, 5928 (2007).
74. Kyrš M., Ústav Jad. Výzk., Řež, ČSSR, *The solvent extraction behaviour of 3,3-commo-bis(undecahydro-1,2-dicarba-3-cobalta-closo-dodecaborate)* (1976). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z
75. Makrlík E., Rais J., Baše K., Plešek J., Vaňura P.: J. Radioanal. Nucl. Chem. 198, 359 (1995).

76. Mikulášek L., Grüner B., Dordea C., Rudzevich V., Böhmer V., Haddaoui J., Hübscher-Bruder V., Arnaud-Neu F., Čáslavský J., Selucký P.: *Eur. J. Org. Chem.*, 4772 (2007).
77. Plešek J.: *Chem. Rev.* 92, 269 (1992).
78. Plešek J., Grüner B., Císařová I., Bába J., Selucký P., Rais J.: *J. Organomet. Chem.* 657, 59 (2002).
79. Plešek J., Šícha V., Císařová I., Holub J., Grüner B.: *4th European Meeting on Boron Chemistry (EUROBORON IV), Universita Brémy, Německo, September 2-6th 2007*, (Gabel D. Ed.) 64PO, Str. 145.
80. Rais J., Grüner B., v knize: *Ion Exchange, Solvent extraction* (Marcus Y., SenGupta A. K., ed.), str. 243. Marcel Dekker, New York 2004.
81. Rais J., Mason C. V., Abney K. D.: *Sep. Sci. Technol.* 32, 951 (1997).
82. Rais J., Selucký P., Kyrš M.: *J. Inorg. Nucl. Chem.* 38, 1376 (1976).
83. Selucký P., Plešek J., Rais J., Kyrš M., Kadlecová L.: *J. Radioanal. Nucl. Ch. Ar.* 149, 131 (1991).
84. Selucký P., Plešek J., Rais J., Kyrš M., Kadlecová L.: *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 149, 131 (1991).
85. Selucký P., Rais J., Lučaníková M., Grüner B., Kvíčalová M., Fejfarová K., Císařová I.: *Radiochim. Acta* 96, 273 (2008).
86. Selucký P., Šístková N. V., Rais J.: *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 224, 89 (1997).
87. Sivaev I. B., Bregadze V. I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 783 (1999).
88. Vinas C., Bertran J., Gomez S., Teixidor F., Dozol J.-F., Rouquette H., Kivekas R., Sillanpaa R.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2849 (1998).
89. Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáčová P., Brynda J., Pokorná J., Plešek J., Grüner B., Grantz-Šašková K., Václavíková J., Kräusslich H. G., Král V., Konvalinka J.: *J. Med. Chem.* 59, 4839 (2008).
90. Kvítek J., Malečková M., Baše K., Plešek J., Heřmánek S.: *J. Chromatogr.* 103, 385 (1975).
91. Gottlieb M. S., Schroff R., Schanker H. M., Weisman J. D., Fan P. T., Wolf R. A., Saxon A.: *New Engl. J. Med.* 305, 1425 (1981).
92. Gottlieb M. S., Schanker H. M., Fan P. T., Saxon A., Weisman J. D., Pozalski I., Center for Disease Control (CDC), *Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles* (1981). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june\\_5.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm).

93. Poon M.-C., Landay A., Center for disease control and prevention, *Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)* (1982). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z <http://www.cdc.gov>.
94. UNAIDS, *Výroční zpráva 2009* (2010). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z [http://data.unaids.org/pub/Report/2010/2009\\_annual\\_report\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2010/2009_annual_report_en.pdf).
95. Barresinoussi F., Chermann J. C., Rey F., Nugeyre M. T., Chamaret S., Gruest J., Dauguet C., Axlerblin C., Vezinetbrun F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L.: *Science* 220, 868 (1983).
96. Gallo R. C., Salahuddin S. Z., Popovic M., Shearer G. M., Kaplan M., Haynes B. F., Palker T. J., Redfield R., Oleske J., Safai B., White G., Foster P., Markham P. D.: *Science* 224, 500 (1984).
97. Levy J. A., Hoffman A. D., Kramer S. M., Landis J. A., Shimabukuro J. M.: *Science* 225, 840 (1984).
98. Brunton L. L., Parker K. L., Murri N., Blumenthal D. K., Knollmann B. C., v knize: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Brunton L. L., Lazo John S., Parker Keith L., Ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., Columbus, OH 43272 (2006).
99. Nadace Alfréda Nobela, *Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu*. (2008). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2008/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/).
100. Clavel F., Guetard D., Brunvezinet F., Chamaret S., Rey M. A., Santosferreira M. O., Laurent A. G., Dauguet C., Katlama C., Rouzioux C., Klatzmann D., Champalimaud J. L., Montagnier L.: *Science* 233, 343 (1986).
101. Franchetti P., Perlini P., Abu Sheikha G., Cappellacci L., Grifantini M., Loi A. G., De Montis A., Pani A., Marongiu M. E., La Colla P.: *Antivir. Chem. Chemoth.* 9, 303 (1998).
102. Shi H. B., Liu K., Leong W. W. Y., Yao S. Q.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 3945 (2009).
103. Brunvezinet F., Barresinoussi F., Saimot A. G., Christol D., Montagnier L., Rouzioux C., Klatzmann D., Rozenbaum W., Gluckmann J. C., Chermann J. C.: *Lancet* 1, 1253 (1984).
104. Coffin J., Haase A., Levy J. A., Montagnier L., Oroszlan S., Teich N., Temin H., Toyoshima K., Varmus H., Vogt P., Weiss R.: *Science* 232, 697 (1986).
105. Nahmias A. J., Weiss J., Yao X., Lee F., Kodsí R., Schanfield M., Matthews T., Bolognesi D., Durack D., Motulsky A., Kanki P., Essex M.: *Lancet* 1, 1279 (1986).
106. Gao F., Bailes E., Robertson D. L., Chen Y. L., Rodenburg C. M., Michael S. F., Cummins L. B., Arthur L. O., Peeters M., Shaw G. M., Sharp P. M., Hahn B. H.: *Nature* 397, 436 (1999).

107. Chen Z. W., Luckay A., Sodora D. L., Telfer P., Reed P., Gettie A., Kanu J. M., Zhang L. Q., Sadek R. F., Yee J., Ho D. D., Marx P. A.: *J. Virol.* *71*, 3953 (1997).
108. Gowda S. D., Stein B. S., Mohaghehpour N., Benike C. J., Engleman E. G.: *J. Immunol.* *142*, 773 (1989).
109. Stevenson M., Stanwick T. L., Dempsey M. P., Lamonica C. A.: *EMBO J.* *9*, 1551 (1990).
110. Zack J. A., Arrigo S. J., Weitsman S. R., Go A. S., Haislip A., Chen I. S. Y.: *Cell* *61*, 213 (1990).
111. Antia R., Halloran M. E.: *Trends Microbiol.* *4*, 282 (1996).
112. Klatzmann D., Champagne E., Chamaret S., Gruest J., Guetard D., Hercend T., Gluckman J. C., Montagnier L.: *Nature* *312*, 767 (1984).
113. Dalglish A. G., Beverley P. C. L., Clapham P. R., Crawford D. H., Greaves M. F., Weiss R. A.: *Nature* *312*, 763 (1984).
114. White D. O., Fenner F. J.: *Medical Virology*, *4. vyd.*, 4th ed, Academic Press, San Diego (1994).
115. Cuccioloni M., Mozzicafreddo M., Bonfili L., Cecarini V., Eleuteri A. M., Angeletti M.: *Chem. Biol. Drug. Des.* *74*, 1 (2009).
116. Yanchunas J., Langley D. R., Tao L., Rose R. E., Friberg J., Colonna R. J., Doyle M. L.: *Antimicrob. Agents Ch.* *49*, 3825 (2005).
117. Chen X. Q., Kempf D. J., Li L., Sham H. L., Vasavanonda S., Wideburg N. E., Saldivar A., Marsh K. C., McDonald E., Norbeck D. W.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *13*, 3657 (2003).
118. Adachi M., Ohhara T., Kurihara K., Tamada T., Honjo E., Okazaki N., Arai S., Shoyama Y., Kimura K., Matsumura H., Sugiyama S., Adachi H., Takano K., Mori Y., Hidaka K., Kimura T., Hayashi Y., Kiso Y., Kuroki R.: *P. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *106*, 4641 (2009).
119. Brower E. T., Bacha U. M., Kawasaki Y., Freire E.: *Chem. Biol. Drug. Des.* *71*, 298 (2008).
120. De Clercq E.: *J. Med. Chem.* *48*, 1297 (2005).
121. De Clercq E.: *Int. J. Biochem. Cell Biol.* *36*, 1800 (2004).
122. De Clercq E.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* *63*, 449 (1998).
123. De Clercq E.: *Pure Appl. Chem.* *70*, 567 (1998).
124. Kurup A., Mekapati S. B., Garg R., Hansch C.: *Curr. Med. Chem.* *10*, 1679 (2003).
125. Vandamme A. M., Van Vaerenbergh K., De Clercq E.: *Antivir. Chem. Chemother.* *9*, 187 (1998).
126. Brik A., Wong C. H.: *Org. Biomol. Chem.* *1*, 5 (2003).

127. Warnke D., Barreto J., Temesgen Z.: *J. Clin. Pharmacol.* 47, 1570 (2007).
128. Witvrouw M., Maele B. V., Vercammen J., Hantson A., Engelborghs Y., De Clercq E., Pannecouque C., Debyser Z.: *Curr. Drug Metab.* 5, 291 (2004).
129. Biswas P., Tambussi G., Lazzarin A.: *Expert Opin. Pharmacother.* 8, 923 (2007).
130. Tilton J. C., Doms R. W.: *Antivir. Res.* 85, 91 (2010).
131. Pugach P., Ketas T. J., Michael E., Moore J. P.: *Virology* 377, 401 (2008).
132. Levy J. A.: *AIDS* 23, 147 (2009).
133. Perry C. M.: *Drugs* 70, 1189 (2010).
134. NIH, Department of Health and Human Services (DHHS), *Vicriviroc maleate* (2007).  
Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z  
[http://aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailT.aspx?int\\_id=405](http://aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailT.aspx?int_id=405).
135. Krawiec R. W., Progenics Pharmaceuticals, Inc., *Progenics Pharmaceuticals' HIV Drug, PRO 140, Receives FDA Fast-Track Designation* (2006). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z  
[http://www.natap.org/2006/HIV/022406\\_02.htm](http://www.natap.org/2006/HIV/022406_02.htm).
136. Lalezari J. P., Eron J. J., Carlson M., Cohen C., DeJesus E., Arduino R. C., Gallant J. E., Volberding P., Murphy R. L., Valentine F., Nelson E. L., Sista P. R., Dusek A., Kilby J. M.: *AIDS* 17, 691 (2003).
137. De Bethune M.-P.: *Antivir. Res.* 85, 75 (2010).
138. Cihlář T., Ray A. S.: *Antivir. Res.* 85, 39 (2010).
139. Hájek M., Birkus G., Votruba I., Otmar M., Holý A., Kramata P., Otová B.: *Antivir. Res.* 53, A79 (2002).
140. Burger D. M.: *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 6, 1151 (2010).
141. Metifiot M., Marchand C., Maddali K., Pommier Y.: *Viruses* 2, 1347 (2010).
142. Qian K., Nitz T. J., Yu D., Allaway G. P., Morris-Natschke S. L., Lee K.-H.: *Nat. Prod. Chem. Drug Discovery*, 374 (2010).
143. Salzwedel K., Martin D. E., Sakalian M.: *Aids Rev.* 9, 162 (2007).
144. Stoddart C. A., Joshi P., Sloan B., Bare J. C., Smith P. C., Allaway G. P., Wild C. T., Martin D. E.: *Plos One* 2 (2007).
145. Mimoto T., Hattori N., Takaku H., Kisanuki S., Fukazawa T., Terashima K., Kato R., Nojima S., Misawa S., Ueno T., Imai J., Enomoto H., Tanaka S., Sakikawa H., Shintani M., Hayashi H., Kiso Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 48, 1310 (2000).
146. Perez M. A. S., Fernandes P. A., Ramos M. J.: *J. Mol. Graph. Model.* 26, 634 (2007).
147. Gupta S. P., Nagappa A.: *Curr. Med. Chem.* 10, 1779 (2003).

148. Garg R., Gupta S. P., Gao H., Babu M. S., Debnath A. K., Hansch C.: *Chem. Rev.* **99**, 3525 (1999).
149. De Clercq E.: *Rev. Med. Virol.* **19**, 287 (2009).
150. Liu F. L., Kovalevsky A. Y., Tie Y. F., Ghosh A. K., Harrison R. W., Weber I. T.: *J. Mol. Biol.* **381**, 102 (2008).
151. Wlodawer A.: *Annu. Rev. Med.* **53**, 595 (2002).
152. Lebon F., Ledecq M.: *Curr. Med. Chem.* **7**, 455 (2000).
153. Blum A., Bottcher J., Sammet B., Luksch T., Heine A., Klebe G., Diederich W. E.: *Bioorgan. Med. Chem.* **16**, 8574 (2008).
154. McCoy C.: *Clin. Ther.* **29**, 1559 (2007).
155. Turk B.: *Nat. Rev. Drug. Discov.* **5**, 785 (2006).
156. Bihani S. C., Das A., Prashar V., Ferrer J. L., Hosur M. V.: *Biochem. Bioph. Res. Co.* **389**, 295 (2009).
157. Johnson V. A., Brun-Vezinet F., Clotet B., Gunthard H. F., Kuritzkes D. R., Pillay D., Schapiro J. M., Richman D. D.: *Top. HIV Med.* **16**, 138 (2008).
158. Grantz-Šašková K., Kožíšek M., Řezáčová P., Brynda J., Yashina T., Kagan R. M., Konvalinka J.: *J. Virol.* **83**, 8810 (2009).
159. De Clercq E.: *Int. J. Antimicrob. Ag.* **33**, 307 (2009).
160. Hazen R., Harvey R., Ferris R., Craig C., Yates P., Griffin P., Miller J., Kaldor I., Ray J., Samano V., Furfine E., Spaltenstein A., Michael H. T., Tung R., Clair M. S., Hanlon M., Boone L.: *Antimicrob. Agents Ch.* **51**, 3147 (2007).
161. Concert Pharmaceuticals, Inc., *Concert Pharmaceuticals Initiates Phase 1b Clinical Trial of CTP-518, Protease Inhibitor for Treatment of HIV* (2009). Naposledy staženo dne 3.3. 2012 z <http://www.concertpharma.com/CTP518Ph1bStudy.htm>.
162. Dandache S., Seigny G., Yelle J., Stranix B. R., Parkin N., Schapiro J. M., Wainberg M. A., Wu J. J.: *Antimicrob. Agents Ch.* **51**, 4036 (2007).
163. Ericksonviitanen S., Klabe R. M., Cawood P. G., O Neal P. L., Meek J. L.: *Antimicrob. Agents Ch.* **38**, 1628 (1994).
164. Lam P. Y. S., Ru Y., Jadhav P. K., Aldrich P. E., DeLucca G. V., Eyermann C. J., Chang C. H., Emmett G., Holler E. R., Daneker W. F., Li L. Z., Confalone P. N., McHugh R. J., Han Q., Li R. H., Markwalder J. A., Seitz S. P., Sharpe T. R., Bacheler L. T., Rayner M. M., Klabe R. M., Shum L. Y., Winslow D. L., Kornhauser D. M., Jackson D. A., EricksonViitanen S., Hodge C. N.: *J. Med. Chem.* **39**, 3514 (1996).



165. Hulten J., Bonham N. M., Nillroth U., Hansson T., Zuccarello G., Bouzide A., Aqvist J., Classon B., Danielson U. H., Karlen A., Kvarnstrom I., Samuelsson B., Hallberg A.: *J. Med. Chem.* **40**, 885 (1997).
166. Judd D. A., Nettles J. H., Nevins N., Snyder J. P., Liotta D. C., Tang J., Ermolieff J., Schinazi R. F., Hill C. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 886 (2001).
167. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Prato M.: *Eur. J. Med. Chem.* **38**, 913 (2003).
168. Armstrong A. F., Valliant J. F.: *Dalton Trans.*, 4240 (2007).
169. Williams R. E.: *Chem. Rev.* **92**, 177 (1992).
170. Williams R. E., v knize: *Electron Deficient Boron and Carbon Clusters and Refs. therein* (Olah G. A., Wade K., Williams R. E., ed.), str. 11. J. Wiley, New York 1991.
171. King R. B.: *Chem. Rev.* **101**, 1119 (2001).
172. Heřmánek S.: *Inorg. Chim. Acta* **289**, 20 (1999).
173. Heřmánek S.: *Chem. Rev.* **92**, 325 (1992).
174. Fehlnert T. P.: *Collect. Czech. Chem. Comm.* **64**, 767 (1999).
175. Hawthorne M. F., Young D. C., Andrews T. D., Howe D. V., Pilling R. L., Pitts A. D., Reintjes M., Warren L. F., Wegner P. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 879 (1968).
176. Grüner B., Plzák Z.: *J. Chromatogr. A* **789**, 497 (1997).
177. Gibson C. R., Staubus A. E., Barth R. F., Yang W. L., Kleinholz N. M., Jones R. B., Green-Church K. B., Tjarks W., Soloway A. H.: *Anal. Chem.* **74**, 2394 (2002).
178. Hop C. E. C. A., Saulys D. A., Bridges A. N., Gaines D. F., Bakhtiar R.: *Main Group Met. Chem.* **19**, 743 (1996).
179. Hop C. E. C. A.: *J. Mass Spectrom.* **31**, 1314 (1996).
180. Slepukhina I., Duelcks T., Schiebel H. M., Gabel D.: *J. Organomet. Chem.* **690**, 2796 (2005).
181. Simunicova E., Kaniansky D.: *J. Chromatogr.* **390**, 121 (1987).
182. Koval M., Kanianský D., Mátel L., Macásek F.: *J. Chromatogr.* **243**, 144 (1982).
183. Fairchild R. G., Kahl S. B., Laster B. H., Kalefezra J., Popenoe E. A.: *Cancer Res.* **50**, 4860 (1990).
184. Hawthorne M. F., Maderna A.: *Chem. Rev.* **99**, 3421 (1999).
185. Král V., Cígler P., Konvalinka J., Kožíšek M., Prejdová J., Pokorná J., Kräusslich H.-G., Bodem J., Grüner B., Plešek J., Lepšík M. (2004).
186. Král V., Cígler P., Konvalinka J., Kožíšek M., Prejdová J., Pokorná J., Kräusslich H.-G., Bodem J., Grüner B., Plešek J., Lepšík M. (2005, PV 2005-27 (14.01.2005)).

187. Bauduin P., Prevost S., Farras P., Teixidor F., Diat O., Zemb T.: *Angew. Chem. Int. Edit.* **50**, 5298 (2011).
188. Kubát P., Lang K., Cígler P., Kožíšek M., Matějček P., Janda P., Zelinger Z., Procházka K., Král V.: *J. Phys. Chem. B* **111**, 4539 (2007).
189. Matějček P., Cígler P., Olejniczak A. B., Andrysiak A., Wojtczak B., Procházka K., Lesnikowski Z. J.: *Langmuir* **24**, 2625 (2008).
190. Matějček P., Zedník J., Ušelová K., Pleštil J., Fanfrlík J., Nykanen A., Ruokolainen J., Hobza P., Procházka K.: *Macromolecules* **42**, 4829 (2009).
191. Uchman M., Jurkiewicz P., Cígler P., Grüner B., Hof M., Procházka K., Matějček P.: *Langmuir* **26**, 6268 (2010).
192. Uchman M., Cígler P., Grüner B., Procházka K., Matějček P.: *J. Colloid. Interf. Sci.* **348**, 129 (2010).
193. Rak J., Jakubek M., Kaplánek R., Matějček P., Král V.: *Eur. J. Med. Chem.* **46**, 1140 (2011).
194. Matějček P., Brus J., Jigounov A., Pleštil J., Uchman M., Procházka K., Gradzielski M.: *Macromolecules* **44**, 3847 (2011).
195. Strauss S. H.: *Chem. Rev.* **93**, 927 (1993).
196. Krossing I., Raabe I.: *Angew. Chem.-Int. Edit.* **43**, 2066 (2004).
197. Krossing I., Raabe I.: *Chem.-Eur. J.* **10**, 5017 (2004).
198. Reed C. A.: *Accounts Chem. Res.* **31**, 133 (1998).
199. Soloway A. H., Tjarks W., Barnum B. A., Rong F. G., Barth R. F., Codogni I. M., Wilson J. G.: *Chem. Rev.* **98**, 1515 (1998).
200. Grinius L. L., Jasaitis A. A., Kadziaus Y. P., Liberman E. A., Skulache V. P., Topali V. P., Tsofina L. M., Vladimir M. A.: *Biochim. Biophys. Acta* **216**, 1 (1970).
201. Bakeeva L. E., Grinius L. L., Jasaitis A. A., Kuliene V. V., Levitsky D. O., Liberman E. A., Severina I. I., Skulache V. P.: *Biochim. Biophys. Acta* **216**, 13 (1970).
202. Jasaitis A. A., Severina I. I., Skulachina V. P., Smirnova S. M., Nemecek I. B.: *Biochim. Biophys. Acta* **275**, 485 (1972).
203. Liu W., Fronczek F. R., Vicente M. G. H., Smith K. M.: *Tetrahedron Lett.* **46**, 7321 (2005).
204. Vicente M. G. H., Smith K. M.: *J. Porphyr. Phthalocya.* **8**, 26 (2004).
205. Matějček P., Cígler P., Procházka K., Král V.: *Langmuir* **22**, 575 (2006).
206. Feng B. Y., Shelat A., Doman T. N., Guy R. K., Shoichet B. K.: *Nat. Chem. Biol.* **1**, 146 (2005).

207. Rak J., Kaplánek R., Král V.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *20*, 1045 (2010).
208. Ringstrand B., Kaszynski P., Young V. G., Janoušek Z.: *Inorg. Chem.* *49*, 1166 (2010).
209. Grimes R. N.: *Angew. Chem.-Int. Edit.* *42*, 1198 (2003).
210. Grimes R. N.: *Pure Appl. Chem.* *75*, 1211 (2003).
211. Grimes R. N.: *Mol. Cryst. Liquid Cryst.* *342*, 7 (2000).
212. Grimes R. N.: *Appl. Organomet. Chem.* *10*, 209 (1996).
213. Grimes R. N.: *Coord. Chem. Rev.* *143*, 71 (1995).
214. Grimes R. N.: *Chem. Rev.* *92*, 251 (1992).
215. Stephan M., Muller P., Zenneck U., Pritzkow H., Siebert W., Grimes R. N.: *Inorg. Chem.* *34*, 2058 (1995).
216. Pipal J. R., Grimes R. N.: *Organometallics* *12*, 4459 (1993).
217. Piepgrass K. W., Curtis M. A., Wang X. T., Meng X. S., Sabat M., Grimes R. N.: *Inorg. Chem.* *32*, 2156 (1993).
218. Grimes R. N.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* *67*, 728 (2002).
219. Kaszynski P.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* *64*, 895 (1999).
220. Moore J. S.: *Nature* *361*, 118 (1993).
221. Müller J., Baše K., Magnera T. F., Michl J.: *J. Am. Chem. Soc.* *114*, 9721 (1992).
222. Grüner B., Bačkovský J., Císařová I., Štíbr B.: *J. Organomet. Chem.* *690*, 2850 (2005).
223. Hawthorne M. F., Zheng Z. P.: *Accounts. Chem. Res.* *30*, 267 (1997).
224. Badr I. H. A., Diaz M., Hawthorne M. F., Bachas L. G.: *Anal. Chem.* *71*, 1371 (1999).
225. Badr I. H. A., Johnson R. D., Diaz M., Hawthorne M. F., Bachas L. G.: *Anal. Chem.* *72*, 4249 (2000).
226. Badr I. H. A., Johnson D., Diaz M., Hawthorne M. F., Bachas L. G.: *Anal. Chem.* *73*, 134 (2001).
227. Chizhevsky I. T., Johnson S. E., Knobler C. B., Gomez F. A., Hawthorne M. F.: *J. Am. Chem. Soc.* *115*, 6981 (1993).
228. Hawthorne M. F., Yang X. G., Zheng Z. P.: *Pure Appl. Chem.* *66*, 245 (1994).
229. Thomas J., Hawthorne M. F.: *Chem. Commun.*, 1884 (2001).
230. Jiang W., Knobler C. B., Curtis C. E., Mortimer M. D., Hawthorne M. F.: *Inorg. Chem.* *34*, 3491 (1995).
231. Vicente J., Chicote M. T., Alvarez-Falon M. M., Fox M. A., Bautista D.: *Organometallics* *22*, 4792 (2003).
232. Macias R., Rath N. P., Barton L.: *J. Organomet. Chem.* *581*, 39 (1999).

233. Curtis M. A., Muller T., Beez V., Pritzkow H., Siebert W., Grimes R. N.: *Inorg. Chem.* **36**, 3602 (1997).
234. Malaba D., Sabat M., Grimes R. N.: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2557 (2001).
235. Russell J. M., Sabat M., Grimes R. N.: *Organometallics* **21**, 4113 (2002).
236. Jiang W., Chizhevsky I. T., Mortimer M. D., Chen W. L., Knobler C. B., Johnson S. E., Gomez F. A., Hawthorne M. F.: *Inorg. Chem.* **35**, 5417 (1996).
237. Sivaev I. B., Sjoberg S., Bregadze V. I.: *J. Organomet. Chem.* **680**, 106 (2003).
238. Vinas C., Cirera M. R., Teixidor F., Kivekas R., Sillanpaa R., Llibre J.: *J. Organomet. Chem.* **568**, 149 (1998).
239. Colquhoun H. M., Herbertson P. L., Wade K., Baxter I., Williams D. J.: *Macromolecules* **31**, 1694 (1998).
240. Llop J., Vinas C., Teixidor F., Victori L., Kivekas R., Sillanpaa R.: *Inorg. Chem.* **41**, 3347 (2002).
241. Masalles C., Llop J., Vinas C., Teixidor F.: *Adv. Mater.* **14**, 826 (2002).
242. Smith I. C., Hughes R. J., Lawless W. H.: *Production of Boranes and Related Research*, 1st ed, Academic Press Inc., New York and London (1967).
243. Hawthorne M. F.: *Mol. Med. Today* **4**, 174 (1998).
244. Soloway A. H., Barth R. F., Gahbauer R. A., Blue T. E., Goodman J. H.: *J. Neuro-Oncol.* **33**, 9 (1997).
245. Hawthorne M. F., Lee M. W.: *J. Neuro-Oncol.* **62**, 33 (2003).
246. Kim Y. G., Dowben P. A., Spencer J. T., Ramseyer G. O.: *J. Vac. Sci. Technol. A* **7**, 2796 (1989).
247. Teixidor F., Vinas C., Demonceau A., Nunez R.: *Pure Appl. Chem.* **75**, 1305 (2003).
248. Barth R. F., Soloway A. H., Goodman J. H., Gahbauer R. A., Gupta N., Blue T. E., Yang W. L., Tjarks W.: *Neurosurgery* **44**, 433 (1999).
249. Sivaev I. B., Bregadze V. V.: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1433 (2009).
250. Kabalka G. W., Yao M. L.: *Anticancer Agents Med. Chem.* **6**, 111 (2006).
251. Parrott M. C., Marchington E. B., Valliant J. F., Adronov A.: *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 12081 (2005).
252. Gonzalez-Campo A., Vinas C., Teixidor F., Nunez R., Sillanpaa R., Kivekas R.: *Macromolecules* **40**, 5644 (2007).
253. Satapathy R., Dash B. P., Maguire J. A., Hosmane N. S.: *Collect. Czech Chem. C.* **75**, 995 (2010).

254. Wojtczak B. A., Andrysiak A., Grüner B., Lesnikowski Z. J.: *Chem.-Eur. J.* *14*, 10675 (2008).
255. Olejniczak A. B., Plešek J., Lesnikowski Z. J.: *Chem.-Eur. J.* *13*, 311 (2007).
256. Byun Y., Narayanasamy S., Johnsamuel J., Bandyopadhyaya A. K., Tiwari R., Al-Madhoun A. S., Barth R. F., Eriksson S., Tjarks W.: *Anticancer Agents Med. Chem.* *6*, 127 (2006).
257. Olejniczak A. B., Plešek J., Kříž O., Lesnikowski Z. J.: *Angew. Chem. Int. Edit.* *42*, 5740 (2003).
258. Lesnikowski Z. J., Paradowska E., Olejniczak A. B., Studzinska M., Seekamp P., Schussler U., Gabel D., Schinazi R. F., Plešek J.: *Bioorgan. Med. Chem.* *13*, 4168 (2005).
259. Hvastkovs E. G., Buttry D. A.: *Analyst* *135*, 1817 (2010).
260. Hao E., Zhang M., E W. B., Kadish K. M., Fronczek F. R., Courtney B. H., Vicente M. G. H.: *Bioconjugate Chem.* *19*, 2171 (2008).
261. Hao E., Vicente M. G. H.: *Chem. Commun.*, 1306 (2005).
262. Hao E., Sibrian-Vazquez M., Serem W., Garno J. C., Fronczek F. R., Vicente M. G. H.: *Chem.-Eur. J.* *13*, 9035 (2007).
263. Koo M. S., Ozawa T., Santos R. A., Lamborn K. R., Bollen A. W., Deen D. F., Kahl S. B.: *J. Med. Chem.* *50*, 820 (2007).
264. Ol'shevskaya V. A., Nikitina R. G., Zaitsev A. V., Luzgina V. N., Kononova E. G., Morozova T. G., Drozhzhina V. V., Ivanov O. G., Kaplan M. A., Kalinin V. N., Shtil A. A.: *Org. Biomol. Chem.* *4*, 3815 (2006).
265. Li H., Fronczek F. R., Vicente M. G. H.: *Tetrahedron Lett.* *49*, 4828 (2008).
266. Orlova A. V., Kononov L. O.: *Russ. Chem. Rev.* *78*, 629 (2009).
267. Di Meo C., Panza L., Campo F., Capitani D., Mannina L., Banzato A., Rondina M., Rosato A., Crescenzi V.: *Macromol. Biosci.* *8*, 670 (2008).
268. Lechtenberg B., Gabel D.: *J. Organomet. Chem.* *690*, 2780 (2005).
269. Doi A., Kawabata S., Iida K., Yokoyama K., Kajimoto Y., Kuroiwa T., Shirakawa T., Kirihata M., Kasaoka S., Maruyama K., Kumada H., Sakurai Y., Masunaga S. I., Ono K., Miyatake S. I.: *J. Neuro-Oncol.* *87*, 287 (2008).
270. Thirumamagal B. T. S., Zhao X. B., Bandyopadhyaya A. K., Narayanasamy S., Johnsamuel J., Tiwari R., Golightly D. W., Patel V., Jehning B. T., Backer M. V., Barth R. F., Lee R. J., Backer J. M., Tjarks W.: *Bioconjugate Chem.* *17*, 1141 (2006).
271. Morgan D. A., Sloan J., Green M. L. H.: *Chem. Commun.*, 2442 (2002).

272. Winberg K. J., Barbera G., Eriksson L. B., Teixidor F., Tolmachev V., Vinas C., Sjoberg S.: *J. Organomet. Chem.* **680**, 188 (2003).
273. Adam M. J., Wilbur D. S.: *Chem. Soc. Rev.* **34**, 153 (2005).
274. Rutten A., Prokop M.: *Anticancer Agents Med. Chem.* **7**, 307 (2007).
275. Hall I. H., Warren A. E., Lee C. C., Wasczack M. D., Sneddon L. G.: *Anticancer Res.* **18**, 951 (1998).
276. Endo Y., Yoshimi T., Miyaura C.: *Pure Appl. Chem.* **75**, 1197 (2003).
277. Hall I. H., Elkins A., Powell W. J., Karthikeyan S., Sood A., Spielvogel B. F.: *Anticancer Res.* **18**, 2617 (1998).
278. Julius R. L., Hawthorne M. F.: *Drug News Perspect.* **21**, 258 (2008).
279. Page M. F. Z., Jalisatgi S. S., Maderna A., Hawthorne M. F.: . 555 (2008).
280. Endo Y., Shimazu M., Fukasawa H., Driedger P. E., Kimura K., Tomioka N., Itai A., Shudo K.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 173 (1999).
281. Wasczack M. D., Lee C. C., Hall I. H., Carroll P. J., Sneddon L. G.: *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **36**, 2228 (1997).
282. Wong E., Giandomenico C. M.: *Chem. Rev.* **99**, 2451 (1999).
283. Bregadze V. I., Glazun S. A.: *Russ. Chem. Bull.* **56**, 643 (2007).
284. Woodhouse S. L., Ziolkowski E. J., Rendina L. M.: *Dalton Trans.*, 2827 (2005).
285. Todd J. A., Turner P., Ziolkowski E. J., Rendina L. M.: *Inorg. Chem.* **44**, 6401 (2005).
286. Bregadze V. I., Glazun S. A., Petrovskii P. V., Starikova Z. A., Rochev V. Y., Dalil H., Biesemans M., Willem R., Gielen M., De Vos D.: *Appl. Organomet. Chem.* **17**, 453 (2003).
287. Gielen M.: *Appl. Organomet. Chem.* **16**, 481 (2002).
288. Gielen M., Biesemans M., Willem R.: *Appl. Organomet. Chem.* **19**, 440 (2005).
289. Plešek J., Jelínek T., Drdáková E., Heřmánek S., Štíbr B.: *Collect. Czech Chem. Commun.* **49**, 1559 (1984).
290. Drahota Z., Vrbacký M., Rauchová H., Kalous M.: *Biochem. Mol. Biol. Int.* **39**, 1267 (1996).
291. Drahota Z., Šaf P., Rauchová H., Kalous M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **210**, 760 (1995).
292. Drahota Z., Mareš V., Rauchová H., Šaf P., Kalous M.: *J. Bioenerg. Biomembr.* **26**, 583 (1994).
293. Decamp D. L., Babe L. M., Salto R., Lucich J. L., Koo M. S., Kahl S. B., Craik C. S.: *J. Med. Chem.* **35**, 3426 (1992).
294. Kahl S. B., Koo M. S.: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1769 (1990).

295. Debnath A. K., Jiang S. B., Strick N., Lin K., Kahl S. B., Neurath A. R.: *Med. Chem. Res.* **9**, 267 (1999).
296. Debnath A. K., Jiang S., Strick N., Lin K., Haberfield P., Neurath A. R.: *J. Med. Chem.* **37**, 1099 (1994).
297. Neurath A. R., Strick N., Debnath A. K.: *J. Mol. Recognit.* **8**, 345 (1995).
298. Neurath A. R., Strick N., Haberfield P., Jiang S.: *Antiviral Chem. Chemother.* **3**, 55 (1992).
299. Neurath A. R., Strick N., Lin K., Debnath A. K., Jiang S.: *Antiviral Chem. Chemother.* **5**, 322 (1994).
300. Gulnik S. V., Suvorov L. I., Liu B. S., Yu B., Anderson B., Mitsuya H., Erickson J. W.: *Biochemistry-U.S.* **34**, 9282 (1995).
301. Semioshkin A. A., Sivaev I. B., Bregadze V. I.: *Dalton Trans.*, 977 (2008).
302. Hosmane N. S.: *Boron Science: New Technologies and Applications*, 1st ed, CRC Press, Tylor and Francis Group LLC, Boca Raton (2011).
303. Tebbe F., Garrett P. M., Hawthorne M. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4222 (1964).
304. Borodinsky L., Sinn E., Grimes R. N.: *Inorg. Chem.* **21**, 1686 (1982).
305. Hawthorne M. F., Andrews T. D.: *Chem. Commun.*, 443 (1965).
306. Hawthorne M. F., Young D. C., Wegner P. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1818 (1965).
307. Saxena A. K., Hosmane N. S.: *Chem. Rev.* **93**, 1081 (1993).
308. Fehlner T. P.: *Organometallics* **19**, 2643 (2000).
309. Carroll W. E., Green M., Stone F. G. A., Welch A. J.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2263 (1975).
310. Kennedy J. D.: *Prog. Inorg. Chem.* **34**, 211 (1986).
311. Hosmane N. S., Saxena A. K., Barreto R. D., Zhang H. M., Maguire J. A., Jia L., Wang Y., Oki A. R., Grover K. V., Whitten S. J., Dawson K., Tolle M. A., Siriwardane U., Demissie T., Fagner J. S.: *Organometallics* **12**, 3001 (1993).
312. Xie Z.: *Coord. Chem. Rev.* **231**, 23 (2002).
313. Ferguson G., Kennedy J. D., Fontaine X. L. R., Faridooon H. W. M., Spalding T. R.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2555 (1988).
314. Sivaev I. B., Bregadze V. I.: *J. Organomet. Chem.* **614**, 27 (2000).
315. Hawthorne M. F., Young D. C., Garrett P. M., Owen D. A., Schwerin S. G., Tebbe F. N., Wegner P. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 862 (1968).
316. Wiesboeck R. A., Hawthorne M. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1642 (1964).
317. Busby D. C., Hawthorne M. F.: *Inorg. Chem.* **21**, 4101 (1982).

318. Yoo Y., Hwang J. W., Do Y.: *Inorg. Chem.* *40*, 568 (2001).
319. Vinas C., Pedrajas J., Bertran J., Teixidor F., Kivekas R., Sillanpaa R.: *Inorg. Chem.* *36*, 2482 (1997).
320. Jones C. J., Hawthorne M. F.: *Inorg. Chem.* *12*, 608 (1973).
321. Uhrhammer R., Su Y. X., Swenson D. C., Jordan R. F.: *Inorg. Chem.* *33*, 4398 (1994).
322. Rabinovich D., Haswell C. M., Scott B. L., Miller R. L., Nielsen J. B., Abney K. D.: *Inorg. Chem.* *35*, 1425 (1996).
323. Plešek J., Baše K., Mareš F., Hanousek F., Štíbr B., Heřmánek S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* *49*, 2776 (1984).
324. Chamberlin R. M., Scott B. L., Melo M. M., Abney K. D.: *Inorg. Chem.* *36*, 809 (1997).
325. Fino S. A., Balaich G. J., Chamberlin R. M., Abney K. D.: *Abstr. Pap. Am. Chem. S.* *213*, 455 (1997).
326. Juarez-Perez E. J., Vinas C., Gonzalez-Campo A., Teixidor F., Sillanpaa R., Kivekas R., Nunez R.: *Chem.-Eur. J.* *14*, 4924 (2008).
327. Jelínek T., Plešek J., Mareš F., Heřmánek S., Štíbr B.: *Polyhedron* *6*, 1981 (1987).
328. Young D. C., Howe D. V., Hawthorne M. F.: *J. Am. Chem. Soc.* *91*, 859 (1969).
329. Borodinsky L., Sinn E., Grimes R. N.: *Inorg. Chem.* *21*, 1928 (1982).
330. Borodinsky L., Grimes R. N.: *Inorg. Chem.* *21*, 1921 (1982).
331. Plešek J., Heřmánek S., Franken A., Císařová I., Nachtigal C.: *Collect. Czech Chem. Comm.* *62*, 47 (1997).
332. Plešek J., Štíbr B., Heřmánek S.: *Collect. Czech Chem. Commun.* *49*, 1492 (1984).
333. Plešek J., Grüner B., Macháček J., Císařová I., Čáslavský J.: *J. Organomet. Chem.* *692*, 4801 (2007).
334. Olejniczak A. B., Grüner B., Šícha V., Broniarek S., Lesnikowski Z. J.: *Electroanalysis* *21*, 501 (2009).
335. Teixidor F., Pedrajas J., Rojo I., Vinas C., Kivekas R., Sillanpaa R., Sivaev I., Bregadze V., Sjoberg S.: *Organometallics* *22*, 3414 (2003).
336. Bühl M., Hnyk D., Macháček J.: *Chem.-Eur. J.* *11*, 4109 (2005).
337. Sivaev I. B., Starikova Z. A., Sjoberg S., Bregadze V. I.: *J. Organomet. Chem.* *649*, 1 (2002).
338. Peymann T., Kuck K., Gabel D.: *Inorg. Chem.* *36*, 5138 (1997).
339. Prikaznov A. V., Bragin V. I., Davydova M. N., Sivaev I. B., Bregadze V. I.: *Collect. Czech Chem. Commun.* *72*, 1689 (2007).
340. Sivaev I. B., Bregadze V. I., Sjoberg S.: *Collect. Czech Chem. Commun.* *67*, 679 (2002).



341. Sivaev I. B., Kulikova N. Y., Nizhnik E. A., Vichuzhanin M. V., Starikova Z. A., Semioshkin A. A., Bregadze V. I.: *J. Organomet. Chem.* **693**, 519 (2008).
342. Sivaev I. B., Bregadze V. I., Sjöberg S.: *Spec. Publ. - R. Soc. Chem.*, 135 (2000).
343. Grüner B., Císařová I., Čáslavský J., Bonnetot B., Cornu D.: *Collect. Czech Chem. Commun.* **67**, 953 (2002).
344. Stogniy M. Y., Abramova E. N., Lobanova I. A., Sivaev I. B., Bragin V. I., Petrovskii P. V., Tsupreva V. N., Sorokina O. V., Bregadze V. I.: *Collect. Czech Chem. Commun.* **72**, 1676 (2007).
345. Šícha V., Farras P., Štíbr B., Teixidor F., Grüner B., Vinas C.: *J. Organomet. Chem.* **694**, 1599 (2009).
346. Farras P., Cioran A. M., Šícha V., Teixidor F., Štíbr B., Grüner B., Vinas C.: *Inorg. Chem.* **48**, 8210 (2009).
347. Plešek J., Grüner B., Holub J.: *Collect. Czech Chem. Commun.* **62**, 884 (1997).
348. Knyazev S. P., Kirin V. N., Chernyshev E. A.: *Dokl. Akad. Nauk* **350**, 637 (1996).
349. Plešek J., Grüner B., Vaněk T., Votavová H.: *J. Chromatogr.* **633**, 73 (1993).
350. Plešek J., Heřmánek S., Baše K., Todd L. J., Wright W. F.: *Collect. Czech Chem. Commun.* **41**, 3509 (1976).
351. Šícha V., Plešek J., Kvičalová M., Císařová I., Grüner B.: *Dalton Trans.*, 851 (2009).
352. Fanfrlík J., Lepšík M., Hořínek D., Havlas Z., Hobza P.: *Chemphyschem* **7**, 1100 (2006).
353. Plešek J., Heřmánek S., Štíbr B., v knize: *Inorg. Synth.* (Smith L. H. J., ed.), str. 231. John Wiley and Sons, Inc., New York 1983.
354. Shriver D. F., Drezdon M. A.: *Manipulation of Air Sensitive Compounds*, 2. vyd. ed, New York (1986).
355. Hertler W. R., Raasch M. S.: *J Am Chem Soc* **86**, 3661 (1964).
356. Dou D. N., Mavunkal I. J., Bauer J. A. K., Knobler C. B., Hawthorne M. F., Shore S. G.: *Inorg. Chem.* **33**, 6432 (1994).
357. Qual Browser. Verze: 2.0.7 SP1, Thermo Fisher Scientific, Inc., 1998-2007.
358. Altomare A., Burla M. C., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G. L., Giacovazzo C., Guagliardi A., Moliterni A. G. G., Polidori G., Rizzi R.: *J. Appl. Crystallogr.* **32**, 339 (1999).
359. Sheldrick G. M., Schneider T. R.: *Methods Enzymol.* **277**, 319 (1997).
360. Barnighausen H.: *Z. Kristallogr.* **170**, 5 (1985).
361. Muetterties E. L., Knoth W. H., v, Muetterties E. L., Ed., Marcel Dekker, New York (1968).
362. Keller R. N., Smith P. A. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1122 (1944).

363. Kovacic P., Bennett R. P.: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 221 (1961).
364. Grüner B., Bonnetot B., Mongeot H.: *Collect. Czech Chem. Commun.* 62, 1185 (1997).
365. Hertler W. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2949 (1964).
366. Sivaev I. B., Votina N. A., Bragin V. I., Starikova Z. A., Goeva L. V., Bregadze V. I., Sjöberg S.: *J. Organomet. Chem.* 657, 163 (2002).
367. Sivaev I. B., Sjöberg S., Bregadze V. I.: *J. Organomet. Chem.* 680, 106 (2003).
368. Plešek J., Heřmánek S.: *Chem. Ind.-London*, 381 (1973).
369. Teixidor F., Vinas C., Abad M. M., Nunez R., Kivekas R., Sillanpaa R.: *J. Organomet. Chem.* 503, 193 (1995).
370. Wise S. D., Au W. S., Getman T. D.: *Main Group Met. Chem.* 25, 411 (2002).
371. Fox M. A., Goeta A. E., Hughes A. K., Johnson A. L.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2132 (2002).
372. Olejniczak A. B., Milecki J., Schroeder G.: *Bioinorg. Chem. Appl.*, 9 (2010).
373. Farras P., Teixidor F., Kivekas R., Sillanpaa R., Vinas C., Grüner B., Císařová I.: *Inorg. Chem.* 47, 9497 (2008).
374. Pokorná J., Machala L., Řezáčová P., Konvalinka J.: *Viruses-Basel* 1, 1209 (2009).

## **8 SEZNAM OBRÁZKŮ, SCHÉMAT A TABULEK**

**Obrázek 1** - Ukázka vzorců tří hydridů boru v různém skupenství, objevených A. Stockem a kol.<sup>2</sup> **Str. 13.**

**Obrázek 2** - Schéma funkce klíčových enzymů v životním cyklu viru HIV. **Str. 20.**

**Obrázek 3** - Stučkový model získané rentgenové struktury krystalu dvou molekul kobalt bis(dikarbolidového) aniontu v komplexu s dimerní HIV-1 proteasou. **Str. 23.**

**Obrázek 4** - Klasifikace základních typů boranových klastrů podle pravidel odvozených Wadem a Wiliamsem na základě počtu elektronů zapojených do vazeb uvnitř boranového skeletu. **Str. 28.**

**Obrázek 5** - Ukázka schématických strukturních vzorců heteroboranů, substituovaných různými heteroatomy přítomnými v geometricky rozdílných polohách ve skeletu a v různém počtu. **Str. 30.**

**Obrázek 6** - Graf hodnot vitalit sedmi klinicky užívaných inhibitorů a čtyř sloučenin obsahujících kobalt bis(dikarbolidovou) jednotku (monohydráty sodných solí), všech inhibujících kompetitivním mechanismem, analyzovaných v panelu se sedmi rezistentními mutanty HIV-1 proteasy.<sup>300</sup> **Str. 39.**

**Obrázek 7** - (A) Celistvý a (B) detailní, pohled na krystalovou strukturu komplexu HIV-1 Pr.<sup>43</sup> **Str. 40.**

**Obrázek 8** - Grafický výsledek počítačového modelování organického řetězce, spojujícího molekuly 1. **Str. 41.**

**Obrázek 9** - Kobalt bis(dikarbolidový) anion 1. **Str. 42.**

**Schéma 1** - Obecné schéma přípravy kobalt bis(dikarbolidového) aniontu 1. **Str. 43.**

**Schéma 2** - Schéma reakce, při které dochází k otevírání kruhu, kobalt bis(dikarbolidovým) iontem substituovaného 1,4-dioxanu **2**, působením prakticky libovolného nukleofilního činidla.

**Str. 45.**

**Obrázek 10** - Ukázka  $^{11}\text{B}$  NMR spekter látky **10** (vlevo) a mateřského aniontu **1** (vpravo), obojí s číselným přiřazením pozic atomů boru. **Str. 50.**

**Obrázek 11** - Obrázek znázorňuje rozmístění jednotlivých pozic všech atomů v molekule **1**, prisouzených z  $^{11}\text{B}$ - $^{11}\text{B}$  2D COSY NMR spekter, v syntetizované molekule 8-*N*-Ammonio-kobalt bis(dikarbolidu) **10** ve srovnání s obdobným spektrem mateřského aniontu **1**. **Str. 51.**

**Obrázek 12** - Obrázek ukazuje sérii  $^1\text{H}$  spekter selektivně dekaplovaných jednotlivými rezonančními frekvencemi atomů boru. **Str. 52.**

**Obrázek 13** - Experimentálně získané (nahore) a vypočtené<sup>357</sup> (dole) hmotnostní spektrum aminoderivátu **10**. **Str. 53.**

**Tabulka 1.** Vybrané krystalografické parametry sloučenin **3**, **7**, **8** a **12** (vizte obr. příloha 9.1). **Str. 55.**

**Schéma 3** - Obecné schéma, demonstrující různorodost možných reakčních kroků a dostupných produktů. **Str. 79.**

**Schéma 4** - Zjednodušený náčrt mechanismu EINS reakce mateřského **Cs1** s nitrily po aktivaci *t*BuBr. **Str. 80.**

**Obrázek 14** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **3** nakreslená za použití programu PLATON. **Str. 81.**

**Obrázek 15** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **7** nakreslená za použití programu PLATON. **Str. 83.**

**Obrázek 16** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **8** nakreslená za použití programu PLATON. **Str. 84.**

**Obrázek 17** – Předpokládaná struktura **13**, vedlejšího izolovaného produktu redukce 8-acetonitril-kobalt bis(dikarbolidu) dimethylsulfid boranem, po závěrečné kyselé hydrolyze v methanolu. **Str. 85.**

**Obrázek 18** - Tyčinková prezentace struktury molekuly **12** nakreslená za použití programu PLATON. **Str. 86.**

**Obrázek 19** - Pohled na elementární buňku struktury **7** podél osy *b*. **Str. 88.**

**Schéma 5** - Schéma reakce (Pleškův syntetický koncept),<sup>39</sup> při které obecně vznikají molekuly obsahující dva kobalt bis(dikarbolidy), spojené organickými řetězci přes terciární aminoskupinu. **Str. 89.**

**Schéma 6** - Schéma znázorňuje reakce směsí  $\text{LiC}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}$  +  $\text{Li}_2\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$  (1,2-, 1,7- a 1,12-izomerů) s dioxanátem **2**. **Str. 91.**

**Schéma 7** - Schéma reakcí, při kterých dochází k odstranění atomu boru ze skeletu karboranu, působením fluoridu cesného v polárních rozpouštědlech za refluxu. **Str. 93.**

**Tabulka 2** - Výsledky stanovení účinnosti a mechanismu inhibice molekul zwitteriontů. **Str. 94.**

**Tabulka 3** - Výsledky stanovení účinnosti a mechanismu inhibice molekul permanentních monoaniontů a zwitterion-aniontů **Str. 94.**

**Tabulka 4** - Výsledky stanovení účinnosti a mechanismu inhibice molekul permanentních dianiontů a zwitterion-dianiontů. **Str. 96.**

**Obrázek 20** – Ukázka kombinovaného tyčinkového a kuličkového modelu struktury **27** nejúčinnějšího inhibitoru, připraveného v rámci této disertační práce. **Str. 99.**

## **9 SEZNAM PŘÍLOH**

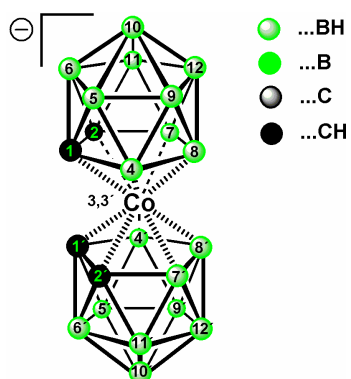
### **9.1 OBRÁZKY STRUKTURNÍCH VZORCŮ SLOUČENIN 1-28**

### **9.2 POSTERY Z MEZINÁRODNÍCH KONFERENCÍ**

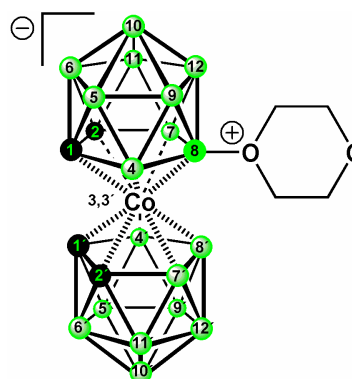
### **9.3 SEZNAM VŠECH DOSUD PUBLIKOVANÝCH PRACÍ AUTORA**

### **9.4 KOPIE VYBRANÝCH PUBLIKACÍ K TÉMATU DISERTAČNÍ PRÁCE**

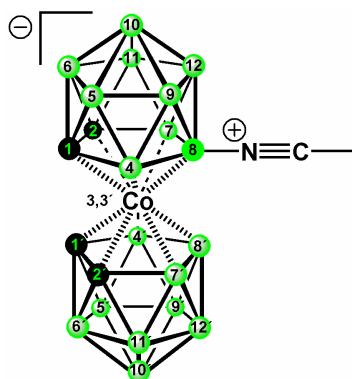
## 9.1 OBRÁZKY STRUKTURNÍCH VZORCŮ SLOUČENIN 1-28



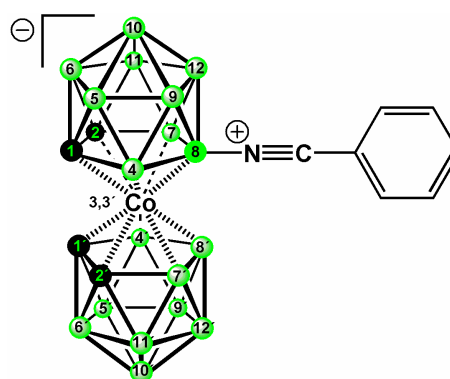
Sloučenina 1 s legendou



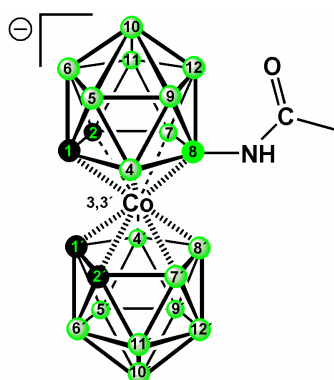
Sloučenina 2



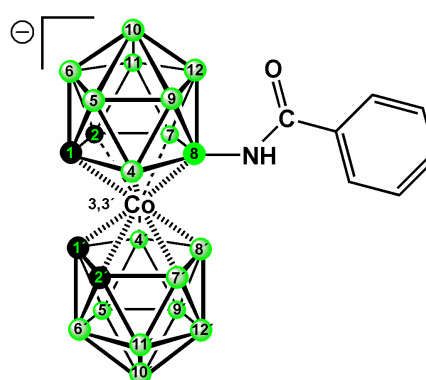
Sloučenina 3



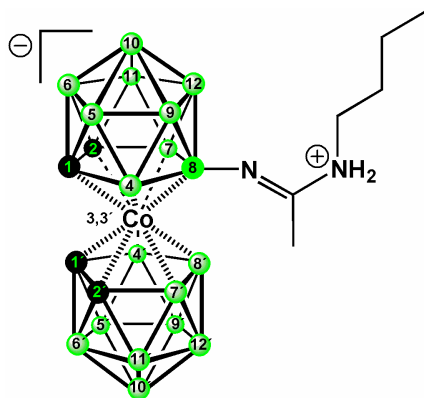
Sloučenina 4



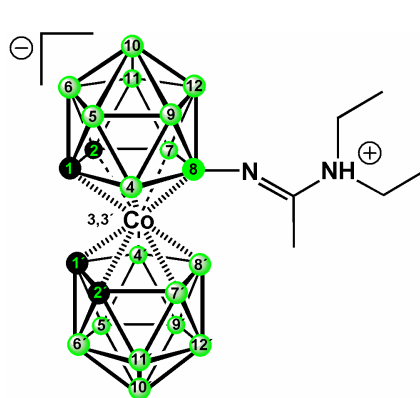
Sloučenina 5



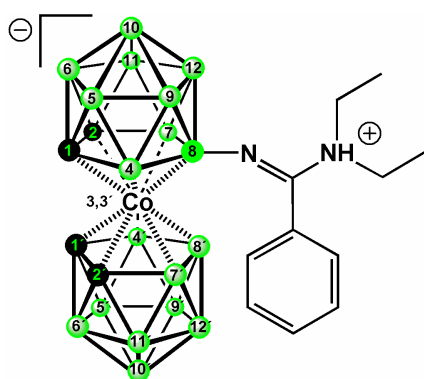
Sloučenina 6



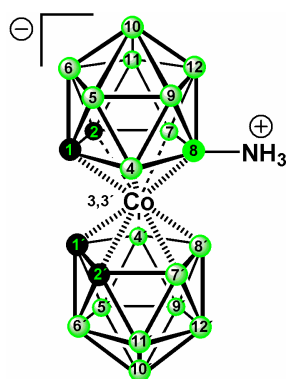
Sloučenina 7



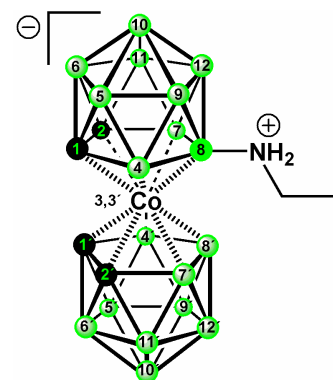
Sloučenina 8



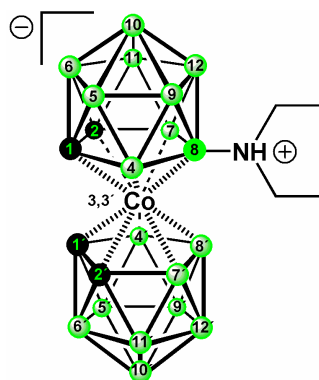
Sloučenina 9



Sloučenina 10

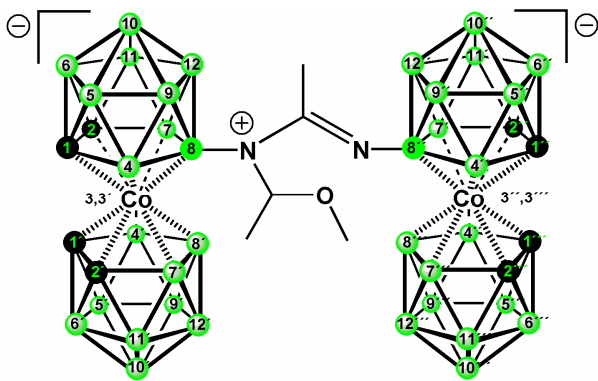


Sloučenina 11

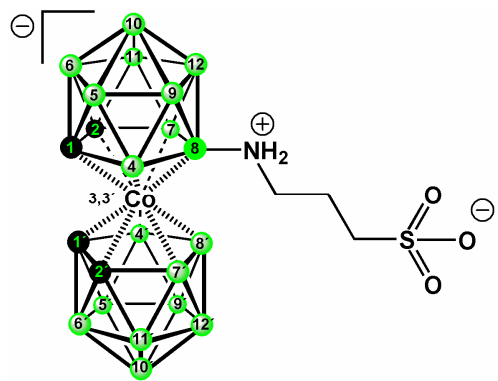


Sloučenina 12

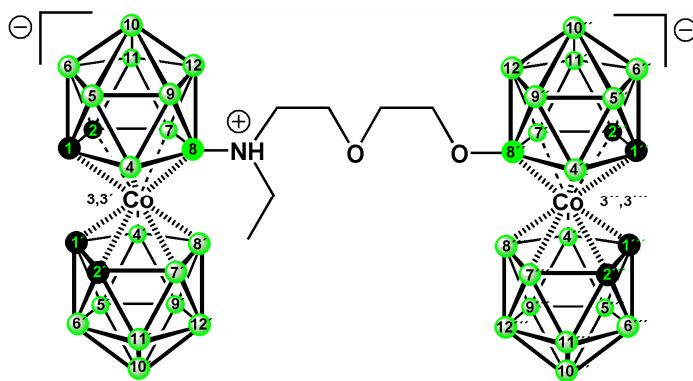




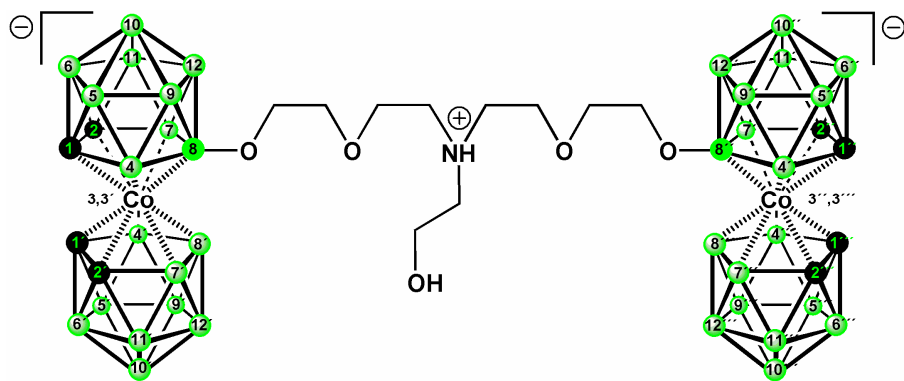
Sloučenina 13



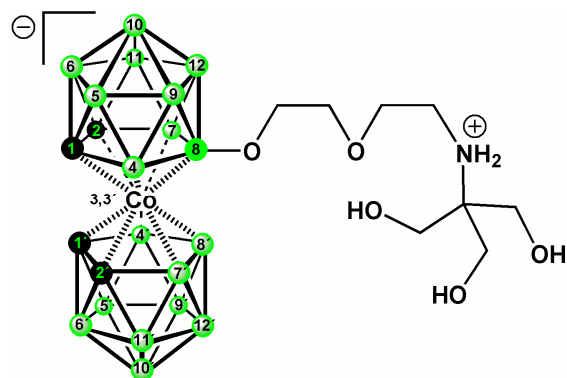
Sloučenina 14



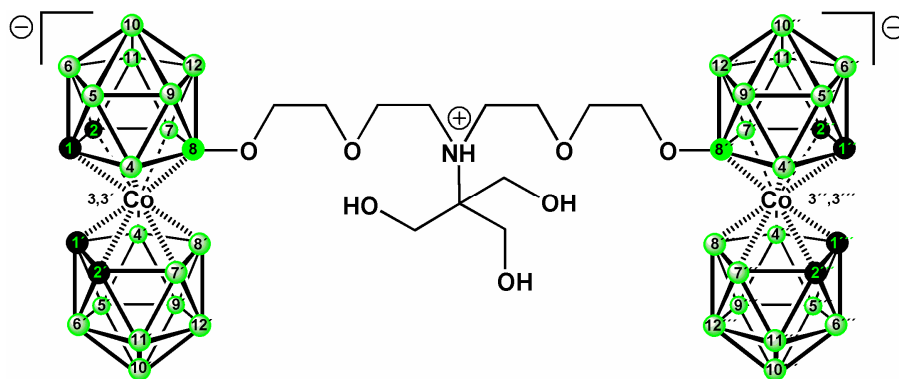
Sloučenina 15



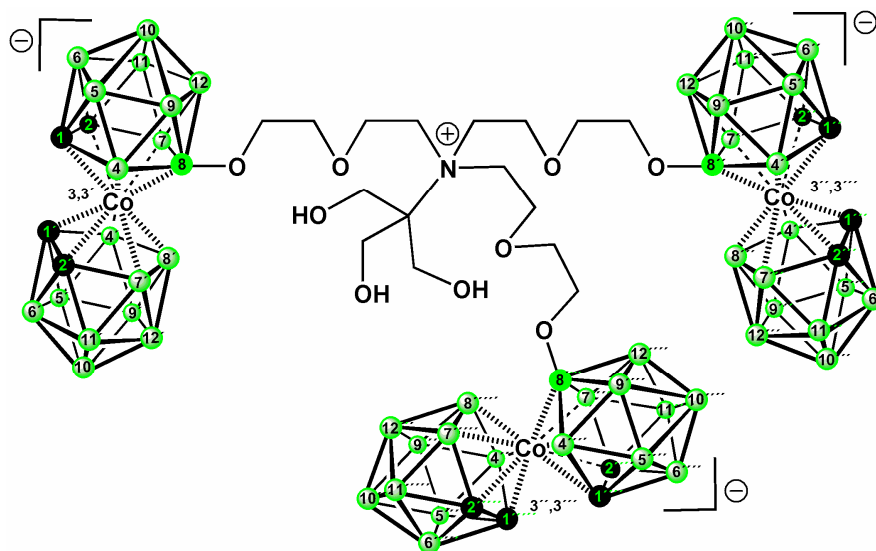
Sloučenina 16



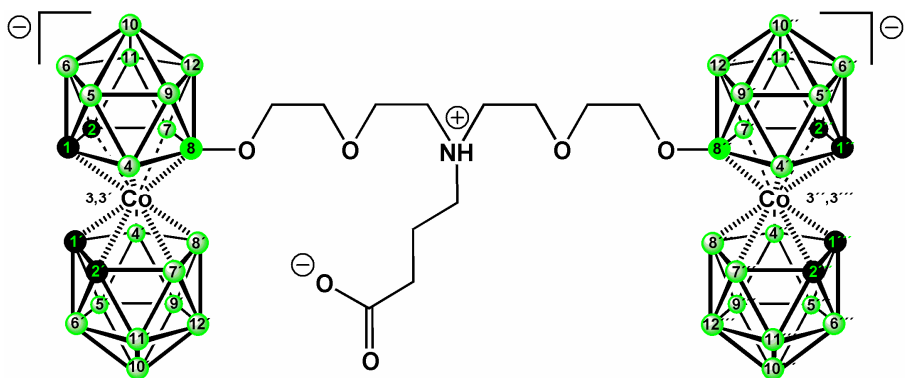
Sloučenina 17



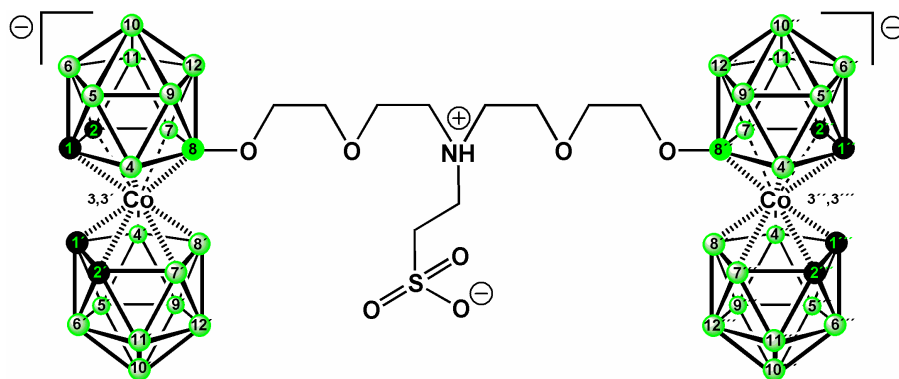
Sloučenina 18



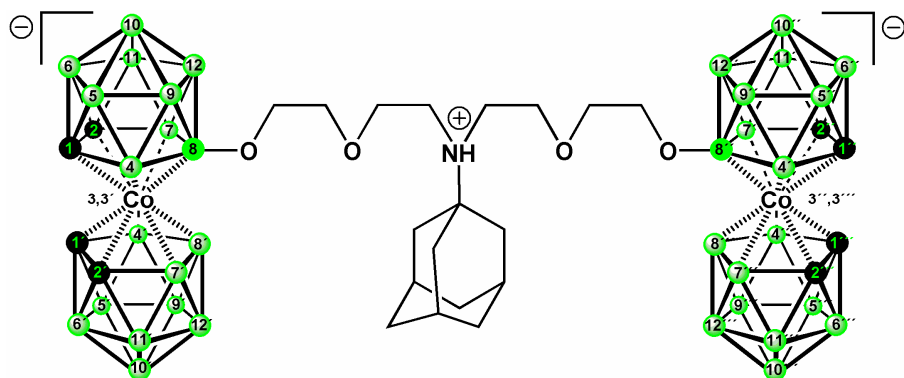
Sloučenina 19



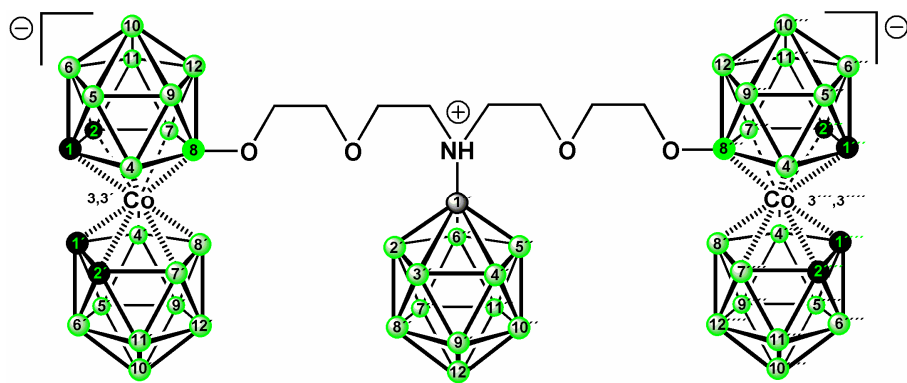
Sloučenina 20



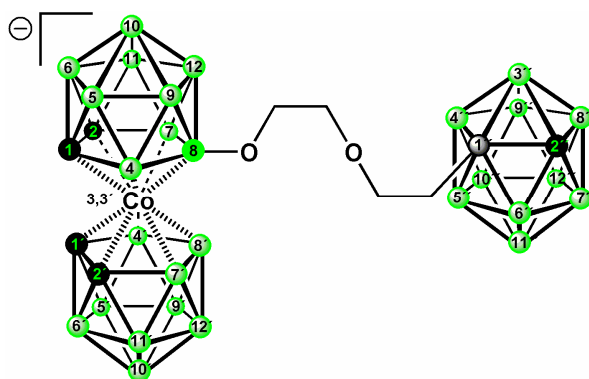
Sloučenina 21



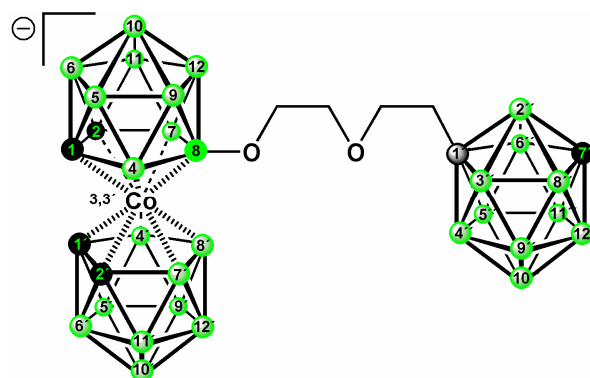
Sloučenina 22



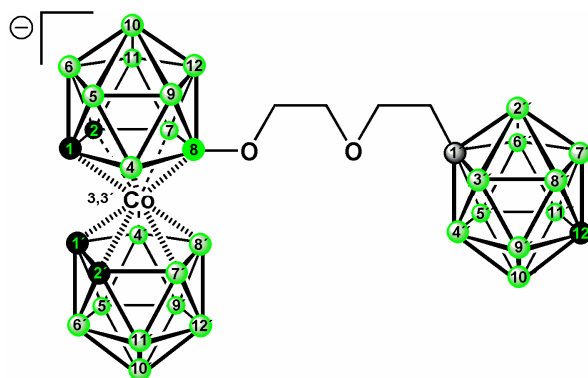
Sloučenina 23



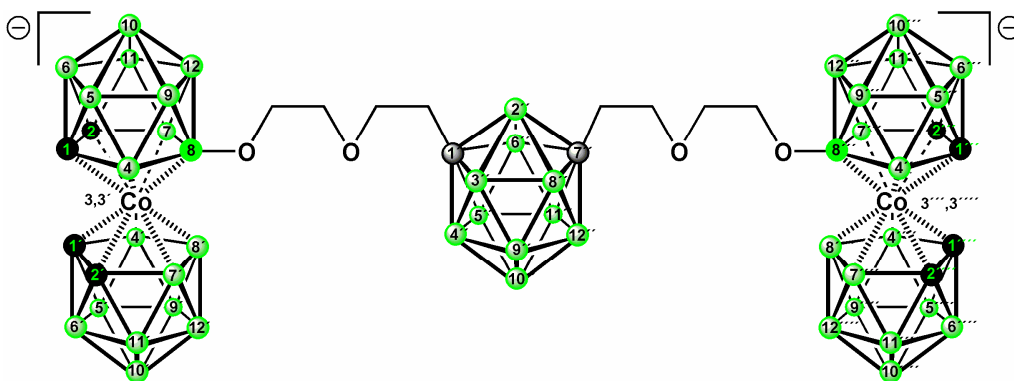
Sloučenina 24



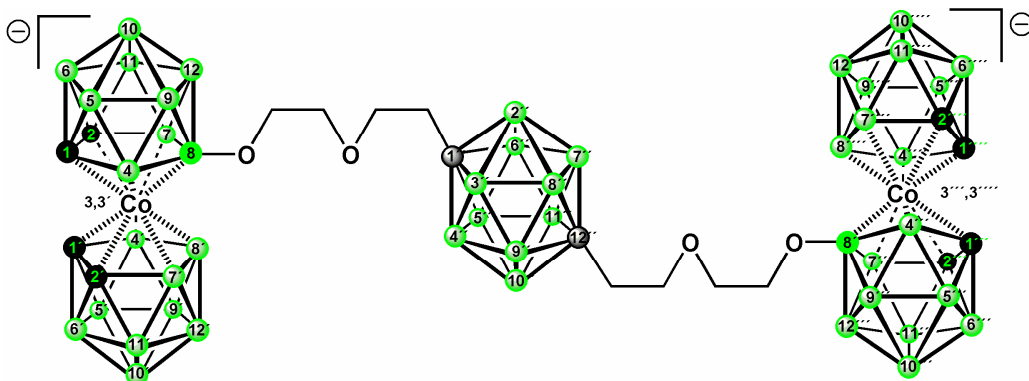
Sloučenina 25



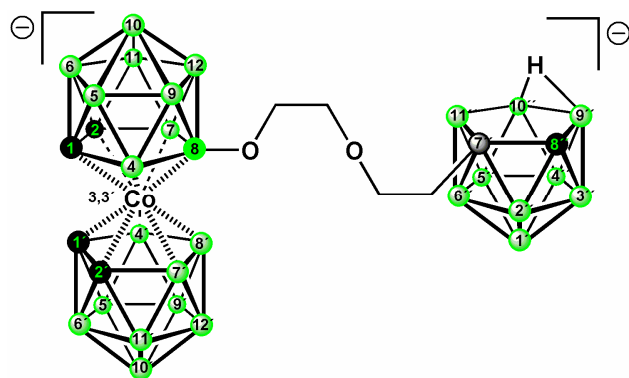
Sloučenina 26



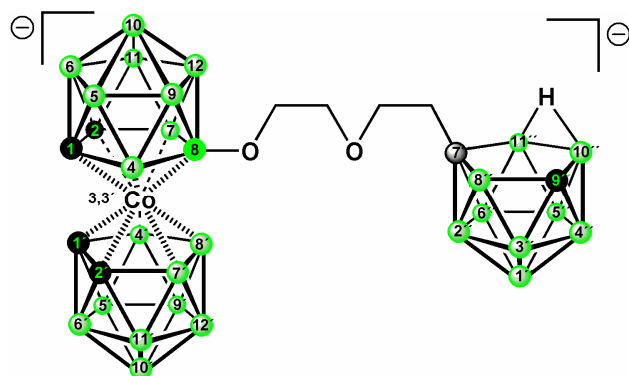
Sloučenina 27



Sloučenina 28



Sloučenina 29



Sloučenina 30

## Novel 8-nitrile and amine derivatives of cobalt bis(1,2-dicarbollide) anion



Versatile building blocks for a variety of synthetic purposes.  
Tests designed to assess activity as HIV Protease (HIV-PR) inhibitors.

Plešek Jaromír, Šícha Václav, Kvíčalová Magdaléna, Císařová Ivana\* and Grüner Bohumír

Institute of Inorganic Chemistry of the ASCR, v. v. i., 250 68 Řež, Czech Republic, [sicha@iic.cas.cz](mailto:sicha@iic.cas.cz)

\*Charles University, Faculty of Natural Sciences, Department of Inorganic Chemistry, Hlavova 2030, 128 42, Praha 2, Czech Republic

### Antiretroviral activity of COSAN's

Recently, boron compounds based on cobalt-bis-(1,2-dicarbollide) anion (**1**) (COSAN), were found to act as powerful new inhibitors of **HIV Protease** (HIV-PR) (Fig. 1), [1]. This enzyme is essential for replication of the Human immunodeficiency virus (HIV) in final stages before maturation. Exo-skeletal modifications of parent compound dramatically improve the inhibition efficacy and selectivity. The highest activity proved compound (**2**) composed of two cluster units B-connected via a flexible chain containing central alkyl(aryl)amine unit.

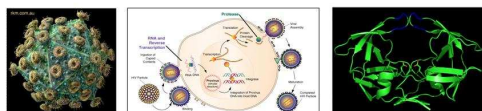
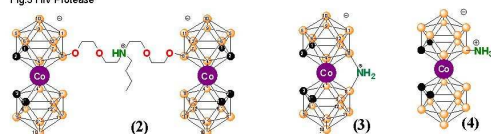


Fig.1 HIV virus  
Fig.2 HIV life cycle and therapeutic targets – from HIV/AIDS Handbook, 3rd ed., Boston: Total Learning Concepts, 1997, 77.  
Fig.3 HIV Protease



### COSAN N-derivatives for synthetic purposes

COSAN belongs to the most studied compounds among metallocarbaborane clusters. Despite of this, B-substituted ammonium derivatives remained virtually unknown unless two B(8), B(8')  $\mu$ -bridged zwitterionic derivatives (**3**) reported long time ago [2]. Amino derivatives are particularly useful for organic substitutions at the cage and construction of active substances for HIV-PR treatment.

Here in we present high yield syntheses of these compounds (**4**) as the main goal of this study.

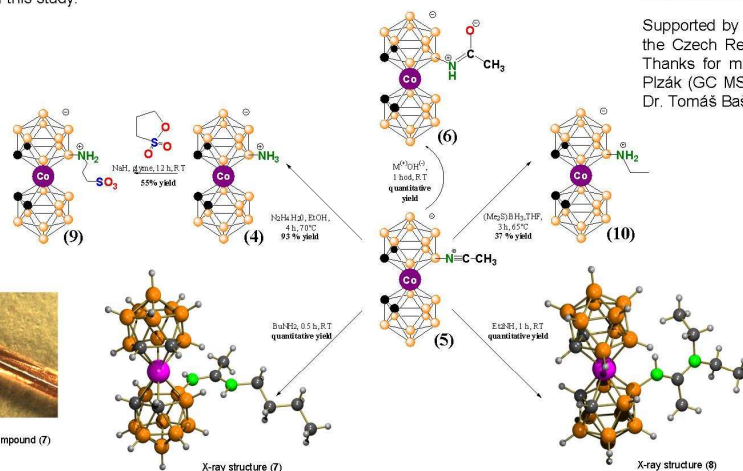


Figure 4. A crystal of compound (7)

Figure 5. A crystal of compound (8)

### Synthesis of COSAN N-derivatives

We have developed a general method for coupling the Cs<sup>+</sup> salt of COSAN with essentially any nitrile, leading to the formation of 8-nitrilio-COSANs with a characteristic B-N bond. Such nucleophilic substitutions of COSAN occur by the **EINS** mechanism (**Electrophile Induced Nucleophilic Substitution**). A suitable electrophilic promoter (t-BuBr in this case) abstracts the hydridic B(8)-H hydrogen and generates a vacancy for the attack by a nucleophile.



The reaction involves heating a nitrile solution of the COSAN.Cs with an equimolar amount of t-BuBr for several hours at approximately 80°C. The resulting 8-nitrilio-COSAN species have been found to react with variety of Lewis bases to form compounds of a formula 8-R-C(L)=NH-COSAN type, e.g., amides (**6**), amidines (**7**, **8**), ammonium salts (**9**) etc.

The hydrazinolysis of 8-CH<sub>3</sub>CN-COSAN (**5**) provides the zwitterionic 8-NH<sub>3</sub>-COSAN (**4**) in 93 % yield. Reduction of the nitrile group of 8-Nitrilio-COSAN with BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> affords the zwitterionic 8-alkyl(aryl)-ammonium derivative (**10**).

### Conclusions

The syntheses of (**4**) and (**5**) were successfully carried out in high yields. This novel species are being currently tested as inhibitors of HIV-Protease. They might serve as useful building blocks for our following synthetic purposes.

### Acknowledgements

Supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (Project No. LC523). Thanks for measurement to Dr. Zbyněk Plzák (GC MS), Dr. Jiří Fusek (NMR) and Dr. Tomáš Baše (microscope photo).

[1] Cigler P., Kozisek M., Rezacova P., Brynda J., Otwinowski Z., Pokorna J., Plešek J., Grüner B., Doleckova L., Masa M., Sedlacek J., Bodem J., Kraeusslich H.-G., Kral V., Konvalinka J., J.PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. 2005, 102, 15394-15399.

[2] Plešek J., Hermanek S., Base K., Todd L. J., Wright W. F., COLLECTION CZECHOSLOV. CHEM. COMMUN. 1976, 41, 3509-3515.

## Novel dioxane derivative of cobalt bis(thiadecaborane) anion



Improved preparation of [(1-S-B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-2-Co(III)]-sandwich, substitution reactions applicable in design of HIV protease inhibitors and extraction agents.

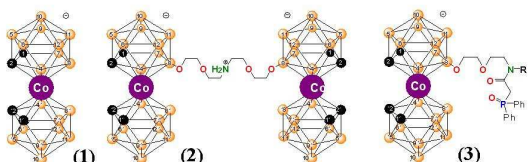
Šícha Václav, Plešek Jaromír, Císařová Ivana\* and Grüner Bohumír

Institute of Inorganic Chemistry of the ASCR, v. v. i., 250 68 Řež, Czech Republic, [sicha@iic.cas.cz](mailto:sicha@iic.cas.cz)  
 \*Charles University, Faculty of Natural Sciences, Department of Inorganic Chemistry, Hlavova 2030, 128 42, Praha 2, Czech Republic

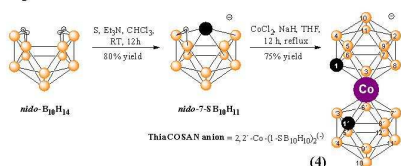
### Can ThiaCOSAN inhibit HIV Protease or extract radionuclides better than COSAN?

Recently, cobalt-bis-(1,2-dicarbollide) sandwich anion (**1**), COSAN and, in particular, its derivatives (**2**), were found to be powerful new inhibitors of **HIV Protease** (Fig. 1). [1] This is an essential enzyme required by the Human immunodeficiency virus (HIV) to replicate itself. Some COSAN derivatives are also very selective **extraction agents (3)** for liquid-liquid extraction of actinides from nuclear waste.

The aim of this study is to synthesize an isostructural and isoelectronic analogue of COSAN that has not an acidic proton, and subsequently compare its inhibition efficacy and selectivity.



### Synthesis of ThiaCOSAN anion



The synthesis of the sandwich [(1-S-B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-2-Co(III)]- (**4**) ion was reported four decades ago [2]. Recently, we have revised the overall reaction scheme starting from *nido*-B<sub>10</sub>H<sub>14</sub>, and improve the yields of cobalt sandwich (**4**) via *nido*-7-B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>S.

### Synthesis of ThiaCOSAN dioxane derivatives

Nucleophilic substitution of ThiaCOSAN (**4**) occurs by the **EINS** mechanism (**Electrophile Induced Nucleophilic Substitution**). The resultant product depends on the choice of electrophilic promoter, which abstracts the hydridic B(8)-H hydrogen and generates a vacancy for the attack by a nucleophile (**5,6**).

We found that reaction of Cs-(**4**) with 1,4-dioxane in the presence of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O gives rise to the 8-dioxane derivative (**7**) in moderate yield, while use of *t*-butylbromide as activator led to sequential B-substitution by two dioxane rings. The dioxane rings in an intermediate were subsequently opened by bromide ions present in the reaction mixture. This resulted in the isolation of a unique sodium complex (**8**). The dioxane derivative (**7**) can be further employed as a versatile reagent, similarly as the analogous compound of the cobalta bis-(dicarbollide) series [3]. Thus, the ring can be easily opened by a variety of nucleophiles, which is exemplified here by reaction with *t*-octylamine that led to derivative (**9**). Compound (**9**) was tested as potential HIV protease inhibitor and (**10**) as selective extraction agent for actinide separation.

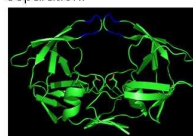


Figure 1. HIV Protease



Figure 2. Nuclear waste treatment



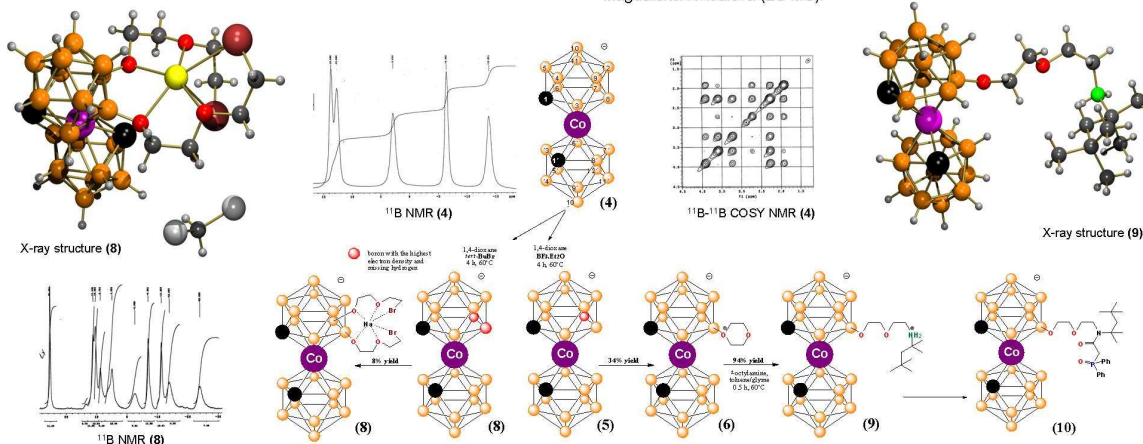
Figure 3. ThiaCOSAN

### Conclusions

- A useful method for large scale production of ThiaCOSAN was developed.
- ThiaCOSAN was for the first time fully characterised by NMR, MS and X-ray.
- ThiaCOSAN derivative (**9**) was shown to be a moderately active HIV-protease inhibitor, slightly less effective than its COSAN analogue. But, its uncompetitive mechanism of inhibition is less favorable than the competitive mechanism of COSAN.
- The ThiaCOSAN derivative (**10**) proved to be very efficient extractant for An/Ln class of radionuclides, but the An/Ln selectivity remain poor, similarly as in case of the carbollide congener.

### Acknowledgement

Supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (Project No. LC523). Thanks for measurements to Dr. Zbyněk Plzák (GC MS) and Magdaléna Kvíčalová (LC MS).



[1] W.R. Hertler, F. Klanberg, E.L. Muetterties, *Inorg. Chem.*, **6**, 1696 (1967).

[2] J. Plešek, B. Grüner, S. Hermanek, J. Baca, V. Mareček, J. Jančhenova, A. Lhotsky, K. Holub, P. Selucky, J. Rais, I. Cisarova, J. Caslavsky, *Polyhedron*, **21**, 975 (2002).

[3] Cigler P., Kozisek M., Rezacova P., Brynda J., Otwinowski Z., Pokoma J., Plešek J., Grüner B., Doleckova L., Masa M., Sedlacek J., Bodem J., Kraeuslich H.-G., Kral V., Konvalinka J., *J. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **102**, 15394 (2005).



# Icosahedral dicarbaboranes bearing the 8-dioxane-cobalt bisdicarbollide moiety



A contribution to mechanism of the HIV protease inhibition.

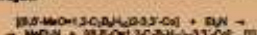
Šiřha Václav, Pokorná Jana\*, Kořížek Milan\*, Štíbr Bohumil, Konvalinka Jan\* and Grüner Bohumír

Institute of Inorganic Chemistry of the ASCR, v. v. i., 250 68 Řež, Czech Republic, [siřha@ic.cas.cz](mailto:siřha@ic.cas.cz)

\*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry of the ASCR, v. v. i., Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, Czech Republic

### INTRODUCTION

Synthetic strategy based on the attack of nucleophilic derivatives of carboranes and metalloborane anions by nucleophilic agents was initiated at our institute in 1978 by Plešek et al. who used the zwitterionic  $[\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^{2-}$  structure of which was established by an X-ray diffraction study. Our group has recently employed "cobaltium ring-opening" (CRO) strategy to introduce carborane functionalities [2] and to prepare compounds for potential use as HIV-1 protease (HV-1 PR) inhibitors [3]. The year ago Gleave et al. [4] demonstrated that the THF ring of the  $\beta_1$  ( $\beta_2$ , THF) anion can be opened by all three isomers (1,5-, 1,7- and 1,9-) of  $\text{LiC}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$ , to obtain dianions of general constitution  $1\text{-}(\text{R}_1)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$ ,  $1\text{-}(\text{R}_1)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,7\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$ , and  $1\text{-}(\text{R}_1)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,9\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$  containing two different boron clusters. In this poster, we would like to extend this viable structural feature by preliminary results on the isolation of mono- and dianions of structures containing the COGAN and  $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$  structural motifs.



The reaction of Eqn. 1 is based on the interruption of the C-O bond in the inner carborane cell via attack by  $\text{Et}_3\text{N}$  to generate an oxygen-bridged COGAN anion,  $[\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}]^{2-}$ , the structure of which was established by an X-ray diffraction study. Our group has recently employed "cobaltium ring-opening" (CRO) strategy to introduce carborane functionalities [2] and to prepare compounds for potential use as HIV-1 protease (HV-1 PR) inhibitors [3]. The year ago Gleave et al. [4] demonstrated that the THF ring of the  $\beta_1$  ( $\beta_2$ , THF) anion can be opened by all three isomers (1,5-, 1,7- and 1,9-) of  $\text{LiC}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$ , to obtain dianions of general constitution  $1\text{-}(\text{R}_1)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$ ,  $1\text{-}(\text{R}_1)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,7\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$ , and  $1\text{-}(\text{R}_1)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,9\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$  containing two different boron clusters. In this poster, we would like to extend this viable structural feature by preliminary results on the isolation of mono- and dianions of structures containing the COGAN and  $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$  structural motifs.

### EXPERIMENTAL

Treatment of  $\text{LiC}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$  (1,5-, 1,7- and 1,9-isomers) with 8-dioxane-COSAN,  $[\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}3,3\text{-Co-}1'\text{-}2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^-$  1 (molar ratio 1:1) at room temperature in THF leads generally to the formation of a series of orange disubstituted monocations, which were identified by NMR and MS methods as  $[\text{1}'\text{-}(\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}3,3\text{-Co-}1'\text{-}2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})^+]$  2,  $[\text{1}'\text{-}(\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}3,3\text{-Co-}1'\text{-}2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})^+1,7'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^+$  3, and  $[\text{1}'\text{-}(\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}3,3\text{-Co-}1'\text{-}2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})^+1,9'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^+$  4 (see Scheme 1). The anions were isolated as Co<sup>II</sup> salts and can be converted into other salts via metathesis with suitable counterions. It is evident that the formation of these anions is a consequence of the attack of the highly nucleophilic  $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$  anions at one of the dioxane carbon atoms adjacent to the cobaltium O atom in structure 1, followed by the ring opening under the formation of carborane-substituted 1,3-dioxane chain. It should be noted that the reaction of  $\text{LiC}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$  generally leads to clean formation of doubly substituted dianions  $[\beta\text{-}(\text{O}^-\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}\text{-}3,3\text{-Co-}1'\text{-}2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}\text{-}2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}]^{2-}$  arising from the ring-opening reaction (compounds 7, 8 and 9 in the Scheme 1). Deboronation of 2, 3, 8 with  $\text{Ca}^{\text{II}}$  in refluxing EtOH [5] or 1,2-ethanedithiol proceeds with the formation of the expected dianions 5, 6, and the dianion 10.

### OUR TARGETS

Reactions shown in Scheme 1 lead to monocationic compounds that contain both metallocarborane and carborane structural motifs in one molecule. Moreover, these borane-organoboronate can be readily modified via attaching variable substituents onto the cage carbon and boron vertices, which makes these compounds structurally flexible potential candidates for BNCT of cancer and HIV-PR inhibition. These compounds were primarily designed to help to elucidate the effect of steric and hydrophobic interactions on the efficiency of the HIV-PR inhibition and the effect of overall charge on the mechanism of the inhibition as well.

### RESULTS

Compounds 3-10 have successfully been prepared and characterized using NMR, TLC, HPLC and MS techniques. According to preliminary tests, the dianions inhibit the activity of HIV Protease enzyme quite effectively, whereas the monocations only show moderate inhibition. Deeper studies are currently in progress.

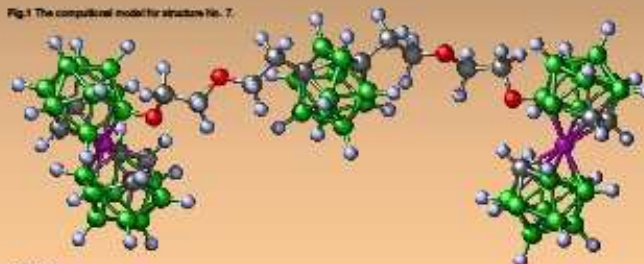
### ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (Project No. LC023). Thanks for measurements from M. Kubiřka (MS) and Dr. Jan Macháček (NMR and comp. model).

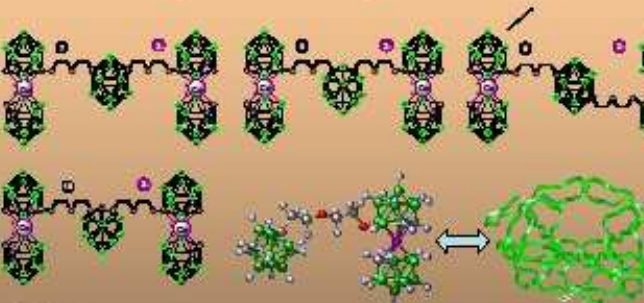
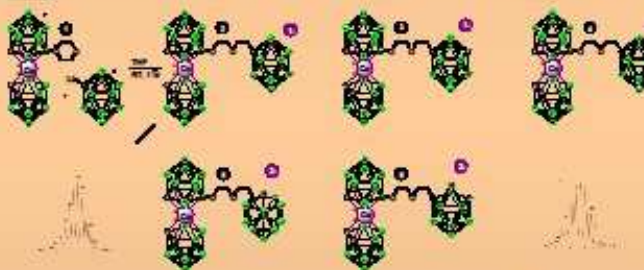
### CITATIONS

- [1] Plešek, J., Hrněšáel, S., Šedá, K., Todd, L. J., Wright, W. P. Collect. Czech. Chem. Commun., 1978, 41, 2529-2535.
- [2] Grüner, B., Měřáček, I., Šedá, J., Čapáková, I., Štíbr, B., Dvořák, C., Rákosová, S., M., Verboom, W., Reijnders, D. H., Černý, A., Ungvár, R. Eur. J. Org. Chem., 2005, 2003-2028.
- [3] Čížek, P., Kozáček, M., Rákosová, P., Štíbr, B., Chelkowski, Z., Polonska, J., Plešek, J., Grüner, B., Doležalová, L., Měřáček, I., Sedláček, J., Šedá, J., Kozáček, H.-G., Čížek, V., Kozáček, J., Plešek, J. J. Inorg. Nucl. Radiat. Chem., 2006, 60, 1236-1238.
- [4] Gleave, S., Spillberg, S., Brogiotto, V. J. J. Organomet. Chem., 2005, 680, 106-116.
- [5] Yao, J., Heung, J.W. Or. V. Inorg. Chem., 2001, 40, 590-570.

Fig. 1 The computational model for structure No. 7.



Scheme 1



- = C-vertex
- = O-vertex
- = B-vertex
- = S-vertex

Fig. 2 The computational model for compound No. 3

Fig. 3 Model structure of HIV Protease-1 (PDB:1H98) (http://www.rcsb.org/pdb) (v.1.0)

## Metallacarborane building blocks used in the syntheses of a diverse spectrum of biologically active compounds

Václav Šícha, Bohumír Grüner, Jaromír Plešek (*in memoriam*)  
E-mail: [sicha@lic.cas.cz](mailto:sicha@lic.cas.cz), [gruner@lic.cas.cz](mailto:gruner@lic.cas.cz)

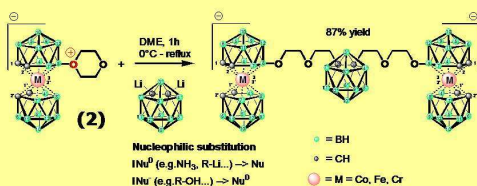
### Introduction

The HIV protease (HIV-1 Pr) enzyme is a primary target for anti-HIV drug design. Through the application of **rational drug design** a family of ten peptidomimetic HIV-1 Pr inhibitors have recently emerged that show high selectivity and activity. However, in addition to the relatively difficult syntheses of these peptidomimetic protease inhibitors (PIs), and their limited stability and bioavailability, the major problem that limits their therapeutic efficiency is the rapidness at which the HIV virus develops **drug resistance** to them via extensive mutations in HIV-1 Pr. Thus, the design of new drugs that act using an alternative mode of inhibition, and that are capable of inhibiting multi-drug resistant species, is essential for the sustained successful treatment of HIV-positive patients.<sup>1</sup>

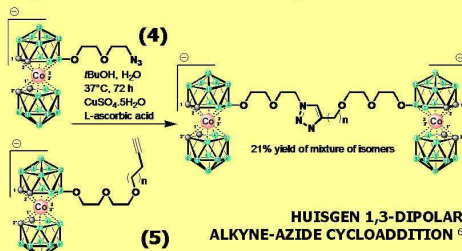
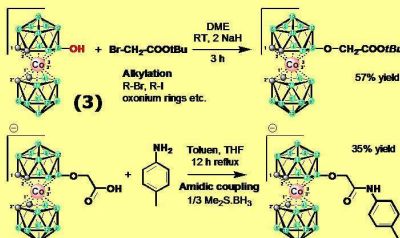
We have previously identified and characterized substituted **metallacarboranes** as a new class of **HIV-1 Pr inhibitors**. *In vitro* assays, conducted by the Group of prof. J. Konvalinka (IOCB Prague), found that even the parent hydrophobic cobalt bisdicarbollide anion (1) affects moderately efficient inhibition ( $K_i = 66 \pm 30$  nM) of the therapeutic target protein HIV-1 Pr, the key enzyme in post translation cleavage of proteins, responsible for viral maturation. We have also observed a similar effect for some simple *exo*-skeletal derivatives of anion (1), and the *in vitro* activity of these species ( $K_i = 20 \pm 5$  nM) was later significantly improved by a synthesis of a series of designed single-cage derivatives.<sup>2</sup> Our further development of the area led to the finding that **double-cluster** species are the most efficient type of competitive inhibitors from the whole series of COSAN-related compounds ( $K_i = 4.2 \pm 1.5$  nM). This proved to be the case on evidence from the assays of the inhibition efficiency in **infected cell tissues** has been carried out in Heidelberg (prof. H.G. Kräusslich's team).<sup>3</sup>

**Reactive metallacarborane building blocks (2-7)** provided the synthetic basis for the development of the majority of a library of hundreds of novel compounds created with the aim to find the optimal structure for binding into the binding cleft of the HIV-1 Pr enzyme.<sup>4,5,6,7</sup> From a wide range of possible *exo*-skeletal modifications of anion (1) tested for this purpose, we focus here exclusively on the B-8 substituted derivatives and the synthetic pathways that provide these compounds.

### OXONIUM RING ALKYLATIONS<sup>4</sup>



### HYDROXY DERIVATIVE ALKYLATIONS<sup>5</sup>



### References:

- Pokorná J. et al. *Viruses* **2009**, *1*, 1209-1239.
- Cigler P. et al. *PLoS* **2005**, *2*, 15304-15399.
- Rezáčková P. et al. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7132-7141.
- Šícha V. et al. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1599-1601.
- Plešek J. et al. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 181-190.
- Wojtzak B. A. et al. *Chemistry Eur J* **2008**, *14*, 10675-10682.
- Šícha V. *Dalton Trans.* **2009**, 851-860.

### Acknowledgements:

Supported by Grants No. LC523, IAA00320901 and Research Plan No. AV040320502. Many thanks to Bo Šubr, P. Rezáčková, P. Cigler, J. Konvalinka, J. Pokorná, M. Kožíšek, K. Grantz-Šašková, I. Čsařová, M. Lepšík, J. Fanfrlík, P. Farras, AM Gioran, F. Tekidor, C. Vinas, BA Wojtzak, A. Andrysiak, ZJ Lesnikowski, AB Olejniczak, J. Macháček and MGS Londesborough.

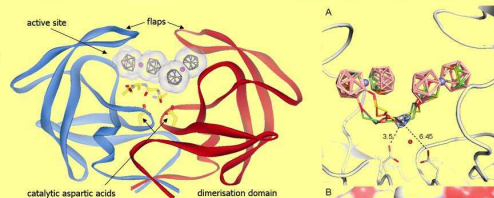
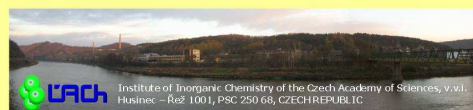


Fig. 1. X-ray structure analysis of the binding of compound (1) to HIV-1 Pr. The protease dimer is in ribbon representation with the two catalytic aspartates shown in sticks. Two compound (1) molecules are represented by their van der Waals surfaces and gray stick model, with cobalt ions shown as magenta spheres.<sup>2</sup>



Fig. 2. Saquinavir - 1<sup>st</sup> anti-HIV-1 Pr inhibitor (1995).  $K_{i,app} = 60 \pm 4$  nM ( $K_i = 0.12$  nM), competitive mechanism, insufficient bioavailability (>4%), resistance-conferring major mutations G48V or L90M.<sup>1</sup>

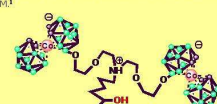


Fig. 3. GB-124.  $K_{i,app} = 110$  nM ( $K_i = 4.2 \pm 1.5$  nM), competitive mechanism.<sup>3</sup>

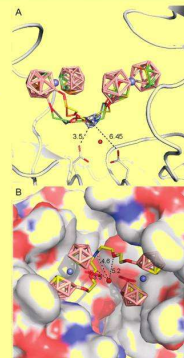
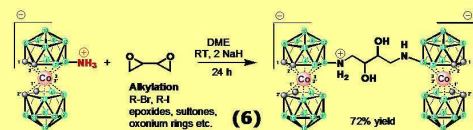


Fig. 4. Molecular modeling of the double cluster molecule linker. (A) The four lowest energy conformers obtained from molecular modeling and calculations are represented by stick model with differentially colored carbon atoms and oxygen atoms in red. Boron and cobalt atoms are colored pink and blue, respectively. The dashed lines and numbers represent the distances to catalytic aspartates (in Å). (B) Top view into the HIV-1 Pr active site with the lowest energy model of the double-cluster compound linker.<sup>3</sup>

### AMINE ALKYLATIONS<sup>7</sup>



### NITRILE ALKYLATIONS<sup>7</sup>

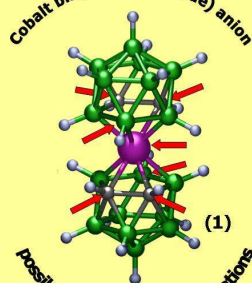
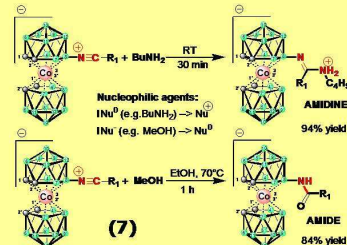


Fig. 5. HIV virus model (unknown author)

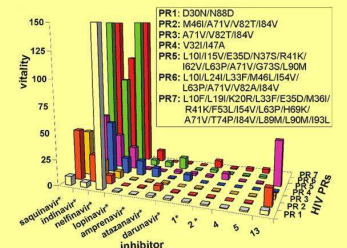


Fig. 4. Vitality values of seven clinical inhibitors and five cobaltacarborane compounds analyzed with the panel of HIV-1 Pr resistance species. The vitality (V) is defined as  $(V_{\text{catal}}/V_{\text{mut}})/((V_{\text{catal}}/V_{\text{WT}})/V_{\text{mut}})$ , where MUT and WT are mutated and wild-type enzyme variant, respectively.<sup>3</sup>

### Conclusions:

- Hundreds of new metallacarboranes have been synthesized with the use of the described building blocks.
- All compounds tested in the *in vitro* and *in vivo* inhibition assays.
- Some of double-cluster metallacarboranes are potent, specific and selective competitive inhibitors of HIV protease.
- Structure and bioavailability optimization studies are currently in progress.
- Boron clusters might represent attractive novel pharmacophores.

## 9.2.5 Imeboron XIV, Kanada - září 2011

### Disubstituted metallathiaboranes and their properties

Václav Šícha<sup>a</sup>, Bohumír Grüner<sup>a</sup>, Ivana Čisarová<sup>b</sup>

<sup>a</sup> – Institute of Inorganic Chemistry of the Czech Academy of Sciences, v.v.i., Husinec – Řez 1001, PSC 250 68, Czech Republic, E-mail: [sicha@ic.cas.cz](mailto:sicha@ic.cas.cz)

<sup>b</sup> – Charles University, Faculty of Natural Sciences, Hlavova 2030/8, PSC 120 00 Praha 1, Czech Republic

The synthesis of the sandwich  $[(1-S-B_{10}H_{10})_2-2-Co(III)]^-$  (**1**), an isostructural and isoelectronic analogue of  $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^-$  (**2**), was reported by Hertler and Muettterties several decades ago [1]. We have recently performed a thorough revision of the overall reaction scheme. Reaction starts from *nido*- $B_{10}H_{14}$  (**3**), proceeds via *arachno*- $\mu$ -5,6- $[S-B_{10}H_{13}]^{(-)}$  (**4**) through loss of  $H_2$  to *nido*- $[B_{10}H_{11}S]^{(-)}$  (**5**) [2] and provides, after deprotonation,  $[nido-B_{10}H_{10}S]^{(2-)}$  (**6**). This dianion reacts with cobalt halide to give **1**. The target cobalt bis(thiadeborane) ion is now obtained in significantly improved yields and the X-ray structure of this complex has been determined.

NMR data for the unstable intermediate, *arachno*- $\mu$ -5,6- $[S-B_{10}H_{13}]^{(-)}$  (**4**), have been obtained for the first time.

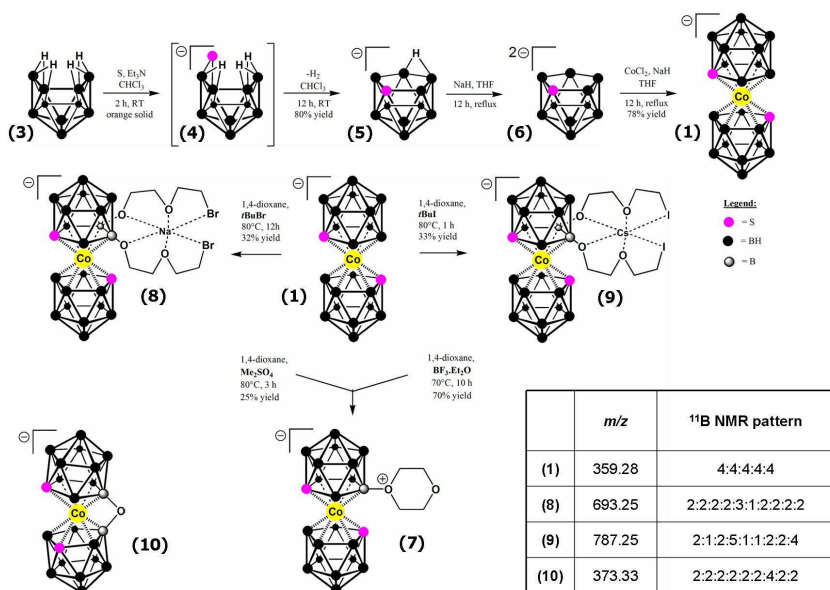
In order to get new dioxonium derivatives, **1** was allowed to react with Lewis acid catalysts ( $Me_2SO_4$ ,  $BF_3 \cdot Et_2O$ , *tert*-BuCl, *tert*-BuBr and *tert*-BuI) and electrophilic induced nucleophilic substitution afforded ligand B-substitution [3-5].

Anion **1** reacts with 1,4-dioxane and excess  $BF_3 \cdot Et_2O$  to give the expected 7-dioxane derivative (**7**) in the same manner as the isostructural 8-dioxane derivative of **2** [3]. The reaction is promoted by  $Me_2SO_4$ , but only gives a moderate yield of the product. In the presence of *tert*-butylchloride, no product is given.

Also in this study, we report the results of the reaction between **1** and 1,4-dioxane, which, in the presence of *t*-butylbromide and *t*-butyl iodide as activators, leads to an unexpected sequential B-substitution by two dioxane rings on one cage. These rings were subsequently opened by bromide or iodide ions present in the reaction mixture and resulted in the isolation of two unique exo-skeletal alkali metal cation complexes (**8**, **9**) with both the diethyleneglycol arms halogenated in terminal positions. Both these **cryptand complexes** were characterized using NMR, MS and X-ray techniques.

The electron rich sulphur atoms in the thiaborane cage influence the electron density of two opposing boron atoms (**7**, **11**) and makes them equally reactive. Disubstitution of only one cage is quite unexpected.

All reactions of **1** carried out in dioxane in the presence of mild oxidating agents give a common byproduct, a disubstituted O-bridged oxonium derivative (**10**) and this is characterised by X-ray diffraction.



#### References:

- Hertler W. R. et al. *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 1696.
- Plešek J. et al. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, *4*, 127.
- Teixidor F. et al. *Organometallics* **2003**, *22*, 3414.
- Plešek J. et al., *Coll. Czech Chem. Comm.* **1997**, *62*, 47.
- Šícha V. et al., *Dalton Trans.* **2009**, 851.

Tab. 1 –  $^{11}B$  NMR and MS ESI (-) characteristics of the double B-substituted metallathiaboranes **8**, **9**, **10** in comparison with **1**.

#### Acknowledgements:

Supported by Grants No. IAAV00320901 and LC523, Research Plan No. AV0Z40320502. Many thanks to Josef Holub, Jan Macháček and Jonathan Bould.

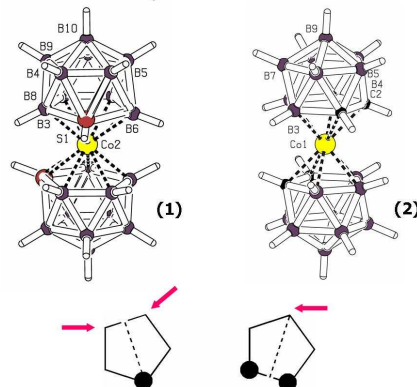
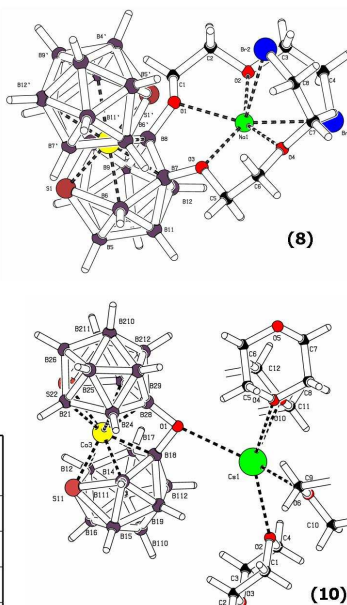


Fig. 1 – Red arrows indicate boron vertices with the highest electron density, positions where a nucleophile can be most likely introduced.



### **9.3 SEZNAM VŠECH DOSUD PUBLIKOVANÝCH PRACÍ**

1. Šícha V., Plešek J., Kvíčalová M., Císařová I., Grüner B.: Dalton Trans., 851 (2009).
2. Šícha V., Farras P., Štíbr B., Teixidor F., Grüner B., Vinas C.: J. Organomet. Chem. 694, 1599 (2009).
3. Olejniczak A. B., Grüner B., Šícha V., Broniarek S., Lesnikowski Z. J.: Electroanalysis 21, 501 (2009).
4. Farras P., Cioran A. M., Šícha V., Teixidor F., Štíbr B., Grüner B., Vinas C.: Inorg. Chem. 48, 8210 (2009).
5. Řezáčová P., Pokorná J., Brynda J., Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáč J., Grantz-Šašková K., Sieglová I., Plešek J., Šícha V., Grüner B., Oberwinkler H., Sedláček J., Kräusslich H.-G., Hobza P., Král V., Konvalinka J.: J. Med. Chem. 52, 7132 (2009).
6. Grüner B., Kvíčalová M., Plešek J., Šícha V., Císařová I., Lučaníková M., Selucký P.: J. Organomet. Chem. 694, 1678 (2009).
7. Brynda J., Grüner B., Řezáčová P., Cígler P., Mader P., Šícha V., Bakardjiev M. (Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd ČR, v.v.i., Ústav molekulární genetiky Akademie věd ČR, v.v.i., Ústav anorganické chemie Akademie věd ČR, v.v.i.): PV2011-676, 24. říjen (2011).
8. Plešek J., Grüner B., Šícha V., Böhmer V., Císařová I.: Organometallics *Přijato*. Zveřejněno 3.3., DOI: 10.1021/om200938n (2012).

#### **9.4 VÝTISKY PUBLIKACÍ VYBRANÝCH K TÉMATU DISERTAČNÍ PRÁCE**

1. Šícha V., Plešek J., Kvíčalová M., Císařová I., Grüner B.: Dalton Trans., 851 (2009).
2. Šícha V., Farras P., Štíbr B., Teixidor F., Grüner B., Vinas C.: J. Organomet. Chem. 694, 1599 (2009).
3. Farras P., Cioran A. M., Šícha V., Teixidor F., Štíbr B., Grüner B., Vinas C.: Inorg. Chem. 48, 8210 (2009).
4. Řezáčová P., Pokorná J., Brynda J., Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáč J., Grantz-Šašková K., Sieglová I., Plešek J., Šícha V., Grüner B., Oberwinkler H., Sedláček J., Kräusslich H.-G., Hobza P., Král V., Konvalinka J.: J. Med. Chem. 52, 7132 (2009).