

HABILITAČNÍ PRÁCE

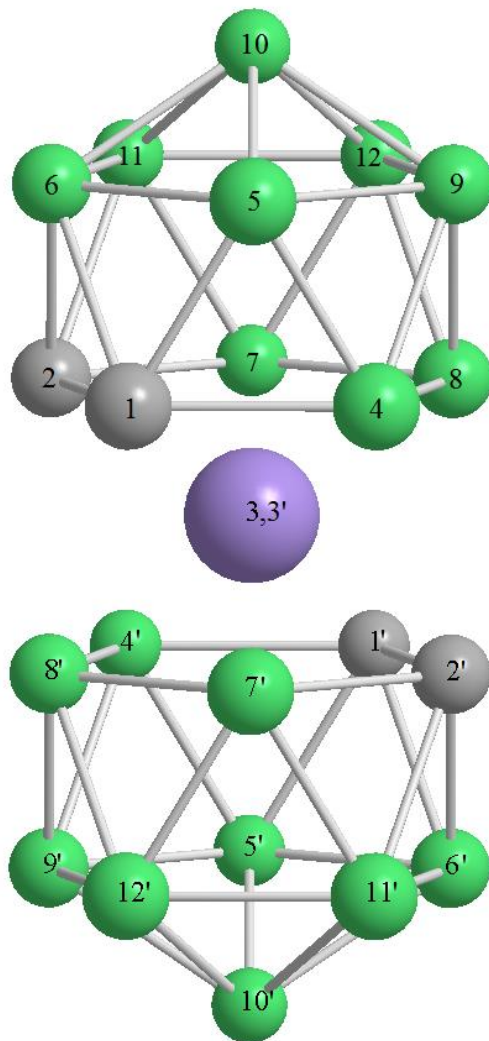
**Klastrové sloučeniny bóru jako nový typ amfifilů:
Roztokové chování a interakce s polymery**

RNDr. Pavel Matějček, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

2016



“Not even. I got bigger fish to fry,” said Lee. ... “Fish is right,” quipped Guidry. “Cold, slippery, and hard to catch.”

...

“I had a duty to live and to bear my burden proudly for all to see, to conquer prejudice and ignorance and hate with knowledge and sincerity and love. Whenever you are threatened by a hostile presence, you emit a thick cloud of love like an octopus squirts out ink.”

Burroughs, William S. *Queer*. Penguin Books: New York, 1987.

Obsah

	Předmluva	1
1	Úvod do studované problematiky	3
1.1	Klastrové sloučeniny bóru	3
1.2	Asociační chování amfifilních molekul ve vodě	6
1.3	Interakce hydrofilních polymerů s malými molekulami	8
2	Výsledky a diskuse	11
2.1	Asociační chování klastrových sloučenin bóru molekul ve vodě	11
2.2	Interakce metallakarbonů s amfifilními systémy ve vodě	17
2.3	Interakce metallakarbonů s hydrofilními polymery	19
3	Souhrn výsledků	23
4	Literatura	25
5	Publikace přiložené k habilitační práci: A-P	29

PŘEDMLUVA

Předložená práce shrnuje můj příspěvek k výzkumu asociačního chování aniontových klastrových sloučenin bóru ve vodných roztocích a jejich interakce s polymery a dalšími nanostrukturami. O tuto problematiku jsem se, v podstatě náhodou, začal zajímat před více než 10 lety. V tu dobu to byl boční projekt, paralelní s mým PhD-studiem. Postupem času se sloučeniny bóru staly hlavním tématem mé vědecké činnosti po dokončení doktorské práce. Vznikl tak nový obor na Katedře fyzikální a makromolekulární chemie PřF UK, který je však stále nedílnou součástí obecněji zaměřené skupiny *Soft Matter* profesora Karla Procházky.

Výsledkem tohoto snažení je v současné době 19 publikací v impaktovaných časopisech, 2 články ve sbornících, 1 kapitola v knize, 1 titulní stránka impaktovaného časopisu a více než 40 příspěvků na mezinárodních konferencích, přičemž další projekty zaměřené na sloučeniny bóru jsou v různém stádiu rozpracování. Nutno podotknout, že žádný z výsledků tvořících habilitační práci nebyl použit k získání titulu PhD. K vlastní práci, kterou držíte v ruce, jsem přiložil 16 mých nejvýznamnějších publikací, které by měly čtenáře seznámit se studovanou problematikou a mimoto také dokumentují můj názorový posun za oněch 10 let.

Práce se skládá ze tří částí. V první z nich jsou představeny klastrové sloučeniny bóru a také základní principy asociačního chování malých amfifilních molekul a makromolekul. V druhé jsem stručně shrnul výsledky svého více než desetiletého bádání na poli fyzikální chemie boranových, karboranových a metallakarboranových klastrů a jejich nanostruktur s polymery. Třetí a poslední částí je již zmiňovaný soubor 16 původních článků (označeny jako A-P). Ty nejsou řazeny chronologicky, ale jsou rozděleny podle studované problematiky: (A-E) asociační chování aniontových klastrových sloučenin bóru a jejich derivátů ve vodě; (F-H) Chování metallakarboranů a jejich derivátů v amfifilních soustavách; (I-O) Interakce metallakarboranů s hydrofilními polymery zejména s poly(ethylen oxidem); a (P) Syntéza a charakterizace telechelických poly(ethylen glykolů) obsahujících karboranové klastry.

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, kteří mne ať už jakýmkoliv způsobem v mém výzkumu a celkovém směřování podporovali. Děkuji všem kolegům spolupracovníkům a kolegům studentům z Katedry, Univerzity, Akademie věd a spřátelených pracovišť v zahraničí.

1. Úvod do studované problematiky

1.1 Klastrové sloučeniny bóru

Bór patří mezi prvky, pro které je typické řetězení atomů za vzniku větších molekul, takzvaná katenace. Proto je chemie bóru v jistém smyslu podobná chemii uhlíku. Obdobně jako uhlík vytváří i bór rozsáhlou skupinu sloučenin s vodíkem, borany. Řetězení atomů bóru je však kvůli elektronovému deficitu značně odlišné od uhlíku a vede k typu struktur, které nemají u jiných prvků obdobu, na což poukazyvaly experimenty německého chemika Alfreda Stocka již v první třetině 20. století.¹ Základním motivem sloučenin bóru s vodíkem, jako například u diboranu B_2H_4 , je uzavřená nebo otevřená třístředová dvojelektronová vazba.² Tři atomy (dva atomy bóru s vodíkem, popřípadě trojice atomů bóru) jsou spojeny prostřednictvím jediného elektronového páru, který je delokalizován přes všechny tři atomy. Někdy se této vazbě říká podle tvaru molekulových orbitalů banánová. Výsledkem je nelineární, trojúhelníkové uspořádání atomů v boranech. Dále stojí za zmínku σ -aromaticita tohoto typu sloučenin související s výše zmíněnou delokalizací σ -elektronů v molekulových orbitalech.

Tento stavební motiv vede ke vzniku velkého množství boranových skeletů, kterým zde budeme říkat klastry. Síť vazeb v molekulách klastrových sloučenin bóru vytváří konkávní tvary (*nido*-klastry), které se s rostoucím počtem atomů prohlubují a můžou se úplně uzavřít (*closo*-klastry). Výsledkem pak může být ikosaedr B_{12} , který se jako základní motiv uplatňuje u všech sloučenin studovaných v mé habilitační práci. Za objasnění výše naznačených zákonitostí a popis velkého množství struktur boranů byla v roce 1974 udělena Nobelova cena dalšímu velkému boranáři Williamu Nunn Lipscombovi.

Značné množství boranových klastrů jsou nestálé, velmi reaktivní a velmi jedovaté sloučeniny, jejichž reaktivita je značně odlišná od organické chemie a nemá obdobu ani v anorganické chemii, kam však chemie bóru formálně patří.³ Naproti tomu velmi stabilním a z hlediska roztokového chování velmi zajímavým boranovým klastrem je dodekaborát (2-), $[B_{12}H_{12}]^{2-}$, (Schéma 1.1A).⁴ Tvar tohoto aniontu je symetrický, připomínající ikosaedr, dvacetistěn. Náboj je v klastru zcela delokalizován a všechny koncové vodíkové atomy mají slabě hydridický charakter⁵ (na rozdíl od můstkových atomů vodíků v některých boranech, které mají naopak „kyselý“ charakter). Alkalické soli dodekaborátu jsou dobře rozpustné ve vodě, i když samotný klaster je v roztoku slabě hydratovaný a nevytváří s okolními molekulami vody vodíkové můstky – je v podstatě hydrofobní nebo chaotropní.⁶

Dvacetistěn, patří mezi platonská tělesa, což jsou pravidelné konvexní mnohostěny (polyedry) v třírozměrném prostoru. Platonských těles, která jsou známa už od starověku, je pět: krychle, osmistěn, čtyřstěn, dvacetistěn a dvanáctistěn. Platón považoval první čtyři za představitele čtyř základních živlů (země, vzduch, oheň a voda). Dvanáctistěn pro něho představoval jsoucno neboli vše, co existuje.

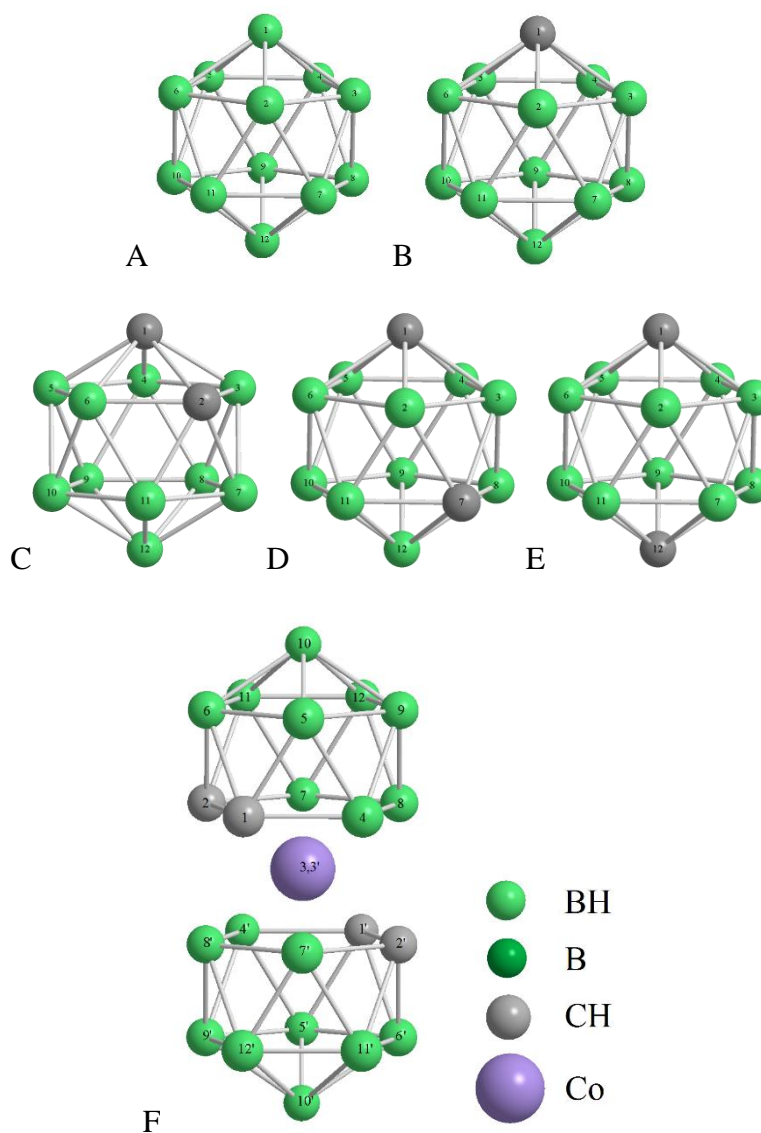


Schéma 1.1: Struktura klastrových sloučenin bóru zmiňovaných v textu. (A) dodekaborát (2-); (B) 1-karba-dodekaborát (1-); (C) 1,2-dikarba-dodekaboran; (D) 1,7-dikarba-dodekaboran; (E) 1,12-dikarba-dodekaboran; (F) kobalt(III) bis(1,2-dokarbollid) (1-).

Důležitým jevem, který rozšiřuje již tak rozsáhlý soubor klastrových sloučenin bóru, je možnost nahradit v klastru bór jiným prvkem. Vznikají tak heteroborany, jejichž nejvýznamnějším reprezentantem jsou sloučeniny s obsahem uhlíku – karborany.⁷ Jestliže tak nahradíme jeden atom v dodekaborátu (2-), dostaneme 1-karba-dodekaborát (1-), $[CB_{11}H_{12}]^-$,

(Schéma 1.1B), který je rovněž velmi stabilní a ve vodě dobře rozpustný. Nese však pouze jeden záporný náboj. Jestliže v dodekaborátovém klastru nahradíme uhlíkem dva atomy bóru, výsledkem je elektroneutrální a značně hydrofobní *closo*-dikarba-dodekaboran, kterému se zkráceně říká karboran. Tento klastr má tři isomery: *ortho*-, *meta*- a *para*-karboran, (Schéma 1.1C-E), které se liší zejména v dipólovém momentu. Jestliže z *closo*-klastru karboranu odštěpíme jeden B-H vrchol, dostaneme záporně nabitý a vodorozpustný *nido*-klastr, dikarbollid (1-), $[C_2B_9H_{11}]^-$. Ten může, stejně jako cyklopentadien ve ferocenu, komplexovat s některými kationty přechodných kovů za vzniku metallakarboranů.⁸ Uvedme zde pouze jeden příklad: 3,3'-kobalt(III) bis(1,2-dokarbollid) (1-), $[Co(III)-(1,2-C_2B_9H_{11})]^-$, kterému se triviálně říká COSAN (Schéma 1.1F). Tato sloučenina, poprvé připravená dalším velkým boranářem M. Frederickem Hawthornem před 50 lety, je důvěrně známa v celé komunitě boranových chemiků a je hlavním objektem mého bádání shrnutého v habilitační práci. COSAN tvoří oranžově zbarvené soli, které jsou kromě amonných a cesných poměrně dobře rozpustné ve vodě. Vedle klasického využití pro extrakci kationtů do organických rozpouštědel (odstranění radioaktivních kationtů cesia a stroncia z jaderného odpadu extrakcí do nitrobenzenu)⁹ se v poslední době stal COSAN objektem zájmu i mezi biochemiky a medicínami chemiky. Deriváty tohoto metallakarboranu totiž inhibují některé enzymy, jako HIV proteázu¹⁰ nebo karbonickou anhydrázu.¹¹

Klastrové sloučeniny bóru jsou látky vyrobené člověkem. V přírodě lze bór najít pouze ve formě kyseliny borité a jejích solí. Klastry bóru za necelých sto let od objevu, našly díky svým jedinečným vlastnostem uplatnění v mnoha oblastech.¹² Nejznámější je využití v terapii neutronového záchytu BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) pro léčbu některých typů zhoubných nádorů.¹³ Dále pak lze jodované karborany uplatnit pro radiologické zobrazování a terapii.¹⁴ V poslední době však roste snaha o sofistikovanější využití klastrů v medicínských aplikacích, které by byly založené na racionálním dizajnu léčiv a které by využívaly vazebné a prostorové vlastnosti klastrů bóru (viz výše zmíněné inhibitory enzymů patogenních virových částic).

Z fotofyzikálního hlediska mohou klastrové sloučeniny bóru díky delokalizaci elektronů a σ -aromaticitě vykazovat fotoluminiscenci.¹⁵ Toho lze využít v případě boranů k přípravě laserů,¹⁶ nebo u karboranů po konjugaci s π -elektrony organických (makro)molekul ve fotovoltaiice a pro elektroluminiscenci.¹⁷ Dále lze borany a karborany využít v nelineární optice, výrobě odolných materiálů, v katalýze a dalších nanotechnologiích.

1.2 Asociační chování amfifilních molekul ve vodě

Poučným příkladem toho, že nanochemie nemusí být vždy drahá, příliš sofistikovaná a špatně dostupná, avšak stále zůstává fascinující a inspirující, je fungování mýdla, které všichni známe z každodenního života. Ukázkovým příkladem mýdla nebo detergentu je dodecylsírán sodný, SDS, (Schéma 1.2), který je nejpodrobněji prozkoumaným surfaktantem vůbec.¹⁸ Surfaktantem se zde rozumí látka, která snižuje povrchové napětí vody a kumuluje se na fázovém rozhraní voda/olej nebo voda/vzduch. SDS vytváří ve vodě kulovité multimolekulární asociáty, micely, kde se proces micelizace řídí mechanismem uzavřené asociace.¹⁹ To znamená, že ve velmi zředěných roztocích jsou molekuly SDS rozpuštěny „molekulárně“, ve formě unimerů. Nad mezní koncentrací, zvanou kritická micelární koncentrace, KMK, samovolně vznikají micely, které jsou s unimery v rovnováze. Micelám za daných podmínek přísluší jisté agregační číslo (počet unimerů v micelle), které se již se zvětšující se koncentrací surfaktantu nemění. Další přidavek SDS do systému má za následek zvýšení koncentrace micel, přičemž koncentrace unimerů zůstává konstantní a rovná se KMK.

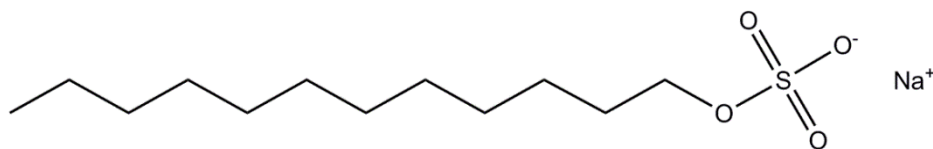


Schéma 1.2: Struktura dodecylsírán sodného, SDS.

Micelizace nízkomolekulárních látek je úzce spjata s povrchovou aktivitou, což však neplatí obecně. Například etanol je povrchově aktivní, kumuluje se na mezifázi voda/vzduch, avšak nevytváří klasické micely tak, jak to bylo výše popsáno. Povrchově aktivní látky, tudíž i látky, které ve vodě micelizují, mají obvykle amfifilní strukturu. Typický amfifil má tendenci, ovšem ne vždy reálně uskutečněnou, rozpouštět se jak ve vodě, tak v oleji. To je dáno molekulovou strukturou takovéto látky. Molekula SDS (Schéma 1.2), stejně tak jako etanolu, se skládá z hydrofobní části, alkylového „ocasů“ a hydrofilní „hlavy“. V případě SDS to je záporně nabitá síranová skupina, u etanolu to je hydrofilní hydroxylová skupina.

Dalším souvisejícím faktorem je snaha micely mít co nejmenší povrch, což vede ke kulovitému tvaru těchto asociátů. V případě iontových surfaktantů jako je SDS, je nutno brát v potaz také přítomnost protiiontů. Ve vodě, která má vysokou hodnotu dielektrické konstanty, nevznikají iontové páry a unimery SDS jsou tak zcela disociovány na ionty. Náboj na povrchu micely je však natolik velký, že značná část kationtů, v tomto případě Na^+ , kondenzuje a částečně tak kompenzuje celkový povrchový náboj.²⁰

Jak již bylo řečeno, molekuly surfaktantu spontánně asociují za vzniku micel při koncentracích vyšších než hodnota KMK. Gibbsovu energii micelizace, ΔG^{mic} , iontových surfaktantů jako SDS pak můžeme pro micely s dostatečně vysokým agregačním číslem odhadnout pomocí hodnoty KMK (ve formě molárního zlomku X_{kmk}) dle klasického vztahu:²¹

$$\Delta G^{\text{agg}} = (1+\beta)RT \ln X_{\text{kmk}}, \quad (1.1)$$

kde R je univerzální plynová konstanta, T je termodynamická teplota a β stupeň kondenzace protiontů na micelách, který má v případě elektroneutrálních surfaktantů hodnotu nula. ΔG^{mic} je pro surfaktanty vždy záporná veličina (micely vznikají spontánně) a v podstatě nezávisí na rozdíl od ΔH^{mic} a ΔS^{mic} na teplotě (H značí entalpii a S entropii).²²

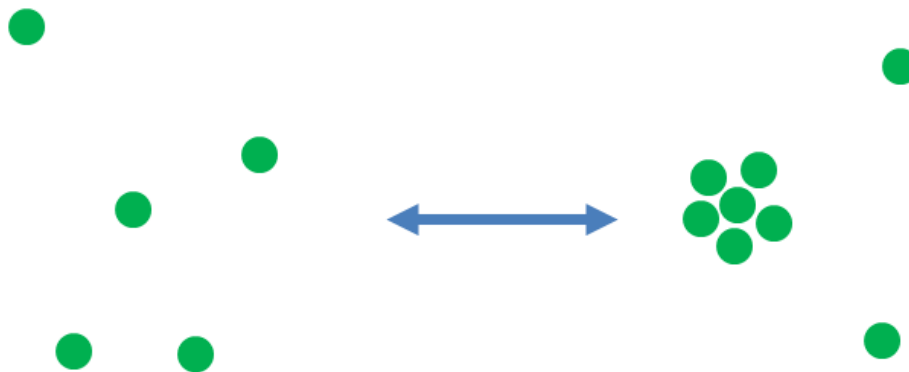


Schéma 1.3: Shlukování amfifilních a hydrofobních objektů ve vodě. V systému se ustavuje rovnováha mezi unimerem a agregátem (micelou).

Jestliže proces micelizace SDS sledujeme na molekulární úrovni, vidíme, že alifatický ocas má tendenci vyhnout se kontaktu s molekulami vody a vytváří tak micelární jádro. Naopak hydrofilní hlavy zůstávají na povrchu micely a tím maximalizují svůj kontakt s hydrofilním prostředím. Tento jev se nazývá hydrofobní efekt,²³ kde se spíše než o aktivní interakci hydrofobních objektů jedná o pasivní minimalizaci kontaktů s hydrofilním prostředím. Určujícím faktorem je struktura molekul vody v okolí hydrofobních objektů. Voda s nimi nemůže vytvářet vodíkové můstky a vytváří kolem hydrofobů síť vazeb sama se sebou. Tím se zvyšuje její lokální uspořádanost, což je z hlediska entropie systému nevýhodné. Samovolné shlukování hydrofobních objektů ve vodě (Schéma 1.3) má za následek přeskupení vodíkových můstků, čímž se celkově sníží uspořádanost systému. V případě klasického hydrofobního efektu je pak asociační chování surfaktantů řízeno entropicky.

1.3 Interakce hydrofilních polymerů s malými molekulami

Hydrofilní polymer maximalizuje kontakt polymerních segmentů s vodou, ve které je rozpuštěn. Polymerní klubko je proto expandované a zbotnalé rozpouštědlem. Termodynamiku řetězce popisuje Floryho-Hugginsova rovnice, zahrnující jak interakci mezi segmenty a rozpouštědlem (entalpický člen, interakční parametr χ) tak konformaci řetězce (entropický člen).^{24,25} Nad rámec termodynamického popisu jsou specifické interakce (tvorba vazeb). Řetězec hydrofilního polymeru může být elektroneutrální, nebo v případě polyelektrolytů nabitý. Pro silné i slabé polyelektrolyty je podstatným parametrem ovlivňujícím konformaci polymerního řetězce hustota náboje na řetězci a distribuce protiontů kolem řetězce. V případě slabých polyelektrolytů hraje roli také polyelektrolytový efekt.

Interakce malých molekul a iontů s hydrofilním polymerem v roztoku může změnit interakční parametry polymerních segmentů s vodou, ovlivnit tak konformaci celého řetězce, jeho solvataci, což může vést až k fázové separaci, tj. k makroskopickému vysrážení polymeru, pokud se tyto interakční parametry zhorší (Schéma 1.3).

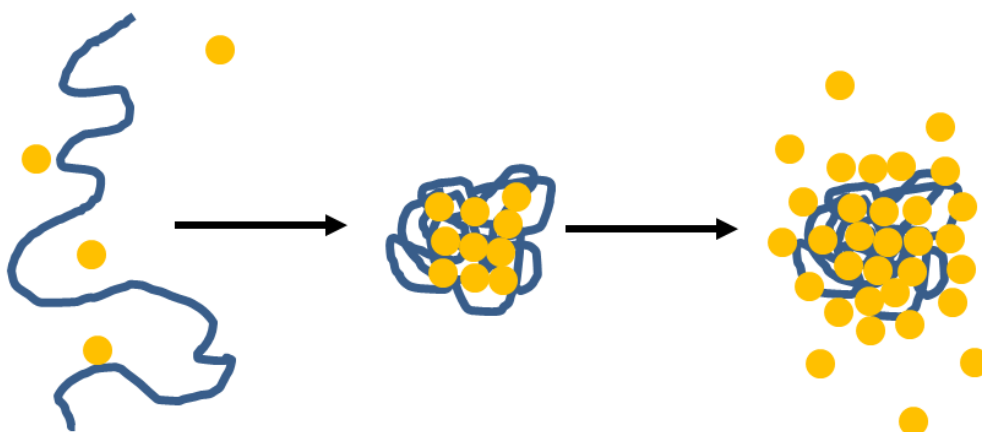


Schéma 1.3: Interakce malých molekul (žlutě) s polymerním řetězcem (modře) v dobrém rozpouštědle může vést ke kolapsu polymerního klubka a následné fázové separaci (uprostřed). Nadbytek „srážedla“ však může způsobit opětovnou dispergaci polymeru ve vodě (vpravo).

Nejjednodušším „malým objektem“, který interaguje s polymerem, je v případě polyelektrolytů příslušný protiion. Ten má vliv na konformaci řetězce prostřednictvím osmotického tlaku a své translační entropie. Polyelektrolytový řetězec pak v prostředí s nízkou iontovou silou kvůli těmto efektům expanduje i v případě, že je elektrostatická repulze nábojů na řetězci nevýznamná. Jestliže překročí nábojová hustota na řetězci jistou mez, protiionty na něm začnou kondenzovat, jak to pro molekulu DNA teoreticky

předpověděl a také prokázal Gerald S. Manning (jev se nazývá Manningova kondenzace).²⁶ Specifickou roli mají vícemocné kationty (2+ a 3+), které na aniontový polyelektrolyt kondenzují mnohem ochotněji než jednomocné.²⁷ Ionty mohou interagovat i s elektroneutralními polymery. Například draselné kationty, K^+ , v roztoku komplexují s poly(ethylen oxidem), PEO, za vzniku struktur s helikální konformací.²⁸ Komplexy PEO s lithným kationtem, Li^+ , v pevné fázi jsou základem tuhých elektrolytů používaných v elektroaplikacích.²⁹

Ionty však mohou ovlivňovat polymerní řetězec i nepřímo („na dálku“), tak, že změní strukturu vody v okolí polymeru a tím hydratační obal polymerních segmentů. Na základě toho lze ionty rozdělit na kosmotropy a chaotropy v souladu s Hofmeisterovou řadou.³⁰ Tento vliv je dobře patrný u polymerů vykazujících dolní kritickou rozpouštěcí teplotu (LCST) jako například elektroneutralní poly(N-isopropyl akrylamid), PNIPAM. Přítomnost iontů způsobuje specifický posun hodnoty LCST.³¹

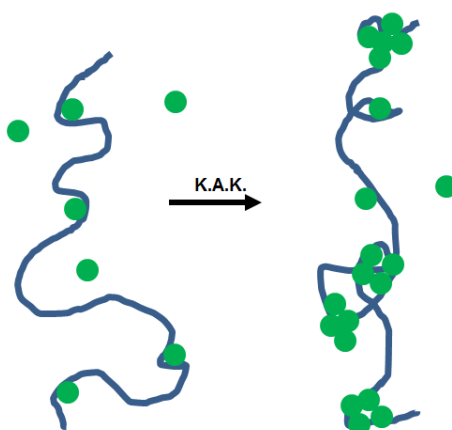


Schéma 1.4: Amfifilní molekuly, například iontové surfaktanty, (zeleně) v komplexu s opačně nabitým polyelektrolytem, (modře) podléhají nad kritickou agregační koncentrací, KAK, mikrofázové separaci (micelizaci) stejně tak jako v roztocích samotných surfaktantů.

Důležitou a intenzivně studovanou skupinou látek tvořících komplexy s polyelektrolyty jsou opačně nabití surfaktanty.³² Nicméně, iontové surfaktanty mohou interagovat i s elektroneutralními polymery (např. SDS s PEO).³³ Proces vzniku těchto komplexů se označuje jako spoluskládání (co-assembly), jelikož jsou k fázové separaci na rozdíl od samoskládání (self-assembly) potřeba dvě komponenty. Faktory, které ovlivňují výslednou podobu komplexů polyelektrolytů se surfaktanty ve vodě, jsou: (i) koncentrace obou složek a zejména poměr mezi počtem kladných a záporných nábojů; (ii) délka, nábojová hustota, rigidita a stupeň větvení polymerního řetězce; (iii) délka hydrofobního ocasu a

polarita hlavy surfaktantu. Jestliže je počet nábojů surfaktantu a ionizovaných polymerních segmentů v poměru 1:1, dochází v případě homopolymerů k fázové separaci. Jestliže je však množství surfaktantu pod nebo nad touto nestabilní oblastí, zůstává polymer v roztoku rozpuštěn (dispergován) – viz Schéma 1.3.

Činitelem podporujícím vznik komplexu je, kromě elektrostatické interakce opačně nabitých skupin, také hydrofobní efekt vyvolaný alifatickým ocasem surfaktantu. Vlivem toho může docházet ke vzniku surfaktantních micel i přímo v komplexu s polymerem (Schéma 1.4).³⁴ Tyto micely mohou za jistých okolností vytvářet vyšší organizované struktury ve smyslu koloidních nebo kapalných krystalů. Jestliže homopolymer nahradíme dvojitě hydrofilním dvojblokovým kopolymerem, kde pouze jeden z bloků je polyelektrolyt, vede spoluskládání se surfaktanty ne k makrofázové, ale k mikrofázové separaci.³⁵ Výsledkem jsou nanočástice o struktuře jádro-slupka dispergované ve vodě. Jádro je tvořeno komplexem, kdežto funkcí druhého bloku je stabilizace nanočástice v roztoku.

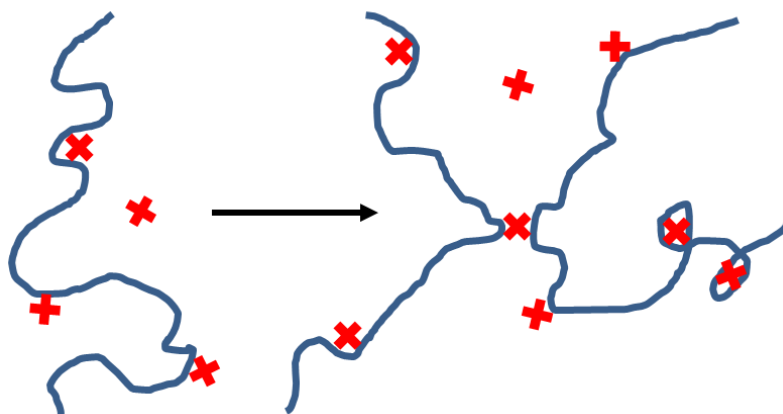


Schéma 1.5: Molekula s násobnými funkčními skupinami (červeně), která vytváří vazbu nebo jinak interaguje s hydrofilním polymerem (modře), může vyvolat síťování řetězců za vzniku hydrogelu.

Posledním zde uvedeným příkladem, jak mohou v roztocích nízkomolekulární molekuly interagovat s hydrofilními polymery, je vznik kovalentních, popřípadě vodíkových, vazeb mezi nimi. Do této skupiny patří komplex poly(vinyl alkoholu), PVA, s boritanovým (resp. tetraboritanovým) aniontem.³⁶ Výsledkem je vodorozpustný ester. Jelikož má základní jednotka (poly)boritanových aniontů tvar tetraedru (BO_4^-) a má čtyři reaktivní skupiny, může tvořit ester se čtyřmi segmenty PVA, což vede k síťování makromolekulárních řetězců. Síťování může být intermolekulární, nebo intramolekulární, vedoucí k tvorbě gelů (Schéma 1.5).

2. Výsledky a diskuse

2.1 Asociační chování klastrových sloučenin bóru molekul ve vodě

Soli základních aniontových boranů, karboranů a metallakarboranů (pro strukturu a stručný popis viz Kapitulu 1.1 a Schéma 1.1) jsou více než 50 let známy jako velmi stabilní a ve vodě, kromě amonných a amoniových solí, dobře rozpustné látky.^{3,4,7,12} Jelikož tyto molekuly nemají klasickou amfifilní strukturu, tj. nemají ve své molekule jasně vymezenou hydrofobní a hydrofilní část, po dlouhá léta, asi 40 let, se nepředpokládalo, že by mohly ve vodných roztocích vytvářet multimolekulární agregáty. O metallakarboranu kobalt bis(dikarbollidu) (1-) však bylo známo, že se kromě vody ochotně rozpouští také v organických rozpouštědlech a tím do nich extrahuje anorganické kationty.⁹ Později bylo zjištěno, že kobalt bis(dikarbollid) vykazuje povrchovou aktivitu (poprvé publikováno v roce 2001).³⁷

Za účelem objasnění extrakčního působení metallakarboranů, studoval v letech 2006 až 2007 Gerald Wipff jejich distribuci v jednofázových a dvojfázových soustavách tvořených vodou, chloroformem, nebo oktanolem pomocí počítačových pseudoexperimentů metodami molekulové dynamiky.³⁸⁻⁴⁰ Výsledkem byla zjištění, že se klastry metallakarboranu kumulují na mezifázi voda/organické rozpouštědlo, že se aniontové klastry společně s protiionty nachází v obou fázích a že metallakarboran tvoří malé asociáty, skládající se z několika klastrů. Schopnost extrakce kationtů a povrchová aktivita metallakarboranů již byly v té době experimentálně prokázány. Jediné, co zbývalo, bylo potvrzení agregačního chování.

Přibližně ve stejnou dobu (v letech 2005 až 2006) jsme se roztokovým chováním kobalt bis(dikarbollidu) a jeho exoskeletálních derivátů, z důvodů uvedených níže, začali zabývat i v naší laboratoři. K dispozici jsme měli klasickou metodu: statický a dynamický rozptyl světla (SLS&DLS), dále pak mikroskopii atomárních sil (AFM). Pomocí těchto postupů jsme v roztoku kobalt bis(dikarbollidu) sodného prokázali nanočástice s poloměrem kolem 100 nm, jejichž velikost však značně závisela na koncentraci vzorku, jeho stárnutí a iontové síle. Příslušná publikace představuje první experimentální potvrzení asociačního chování aniontových klastrových sloučenin bóru v literatuře.^[A]

Současně však zůstávalo mnoho nevyjasněných a navzájem si odporujících skutečností. Velikost částic detekovaných rozptylem světla, desítky až stovky nanometrů, byla řádově větší než rozměry metallakarboranového klastru, kde vzdálenost atomů vodíku v polohách 10 a 10' je asi 1.1 nanometru (viz Schéma 1.1F). To nutně vedlo k otázce, jak jsou v těchto útvarech klastry, jejich protiionty a případné molekuly vody uspořádány. Simulace

molekulové dynamiky předpovídaly mnohem menší agregáty, které jsou však pomocí rozptylu světla obtížně detekovatelné. Později provedená analýza roztoků kobalt bis(dikarbollidu) sodného pomocí kryogenní transmisní elektronové mikroskopie (cryo-TEM) a maloúhlového rozptylu RTG paprsků (SAXS) navíc nepotvrdila přítomnost velkých nanočástic, které však jsou jednoznačně pozorovatelné pomocí DLS. Z výsledků cryo-TEM a SAXS bylo naopak zřejmé, že zkoumané roztoky obsahují v převážné míře malé agregáty obsahující 4 až 5 metallakarboranových klastrů. Naše interpretace v té době nebyla příliš přesvědčivá a předpokládala existenci jednak malých stabilních útvarů a také jejich „dočasně stabilních“ shluků spojených oblakem kationtů tvořících velké nanočástice detekovatelné pomocí rozptylu světla.⁴¹

První příčina mého zájmu o klastrové sloučeniny bóru byl objev Petra Cíglera prokazující, že metallakarborany a obzvláště jejich exoskeletální deriváty, které obsahují dva klastry spojené krátkou spojkou, jsou účinné inhibitory HIV proteázy.^{10,41} Velkou překážkou při biochemických testech těchto sloučenin však byla jejich špatná rozpustnost a s časem se významně měnící obsah účinných látek v roztoku, což bylo vysvětlováno přítomností „agregátů“, které se postupně usazují na stěnách nádoby.⁴¹

Z těchto důvodů se můj výzkum soustředil zejména na vyřešení nedostatečné rozpustnosti a špatné „definovanosti“ vodných roztoků konjugátů kobalt bis(dikarbollidu) s organickými molekulami, které vykazovaly vlastnosti významné pro medicínské aplikace. Podstata agregačního chování samotných nesubstituovaných aniontových klastrových sloučenin bóru proto byla uspokojivě vysvětlena až později (viz níže).

Studovanými systémy byly konjugáty karboranů a metallakarboranů s biochemicky relevantními typy sloučenin, jako jsou porfyriny⁴² a nukleosidy.^[B] Zejména však účinné inhibitory HIV proteázy – dvojklastrové sloučeniny s oligo(oxyethylenovou) spojkou a další funkční skupinou uprostřed spojky.^{41,[B,C,F,G,H,I,M]} Tato nese kladný, záporný nebo žádný náboj, a tak určuje celkový náboj a tím také rozpustnost celé sloučeniny ve vodě, včetně jejího interakčního potenciálu. Tyto látky, jak ukázala měření rozptylu světla, vytváří ve vodných roztocích nanočástice o velikosti několika desítek až stovek nanometrů stejně jako nesubstituované klastry.^{41,42,[B,C,F,G,H]} Jejich velikost, stabilita a zastoupení v roztoku jsou však silně ovlivněny nejen nábojem a hydrofobností karboranového nebo metallakarboranového klastru, ale zejména nábojem a charakterem jeho vazebného partnera v konjugátu. Obecnější pravidla, která by toto chování popisovala, však bylo lze formulovat jen s obtížemi a jen v některých omezených případech. I když na rozdíl od nesubstituovaných klastrů, byly velké

kompaktní nanočástice jednoznačně zastoupeny ve značné míře, jejich roztoky, nebo přesněji řečeno disperze, stále spadaly do kategorie – „špatně definované“.

Ukázkovým příkladem chování exoskeletálního derivátu metallakarboranů v roztoku, který je však ještě dostatečně čitelný, jsou roztoky solí metallakarboranů ve tvaru „činky“ (anglicky: „dumbbell“), kde dva kobalt bis(dikarbollidové) klastry jsou spojeny krátkou spojkou tvořenou několika segmenty oxyethylenu bez dalších substituentů, popřípadě s *para*-fenylenovou skupinou uprostřed.^[C] Jak je patrné ze snímků z elektronové mikroskopie, tyto sloučeniny vytváří v roztocích kompaktní nanostruktury s kulovitým tvarem a v některých případech s vrstevnatou strukturou. Mikrofázová separace a celková rozpustnost těchto molekul ve vodě je silně ovlivněna povahou protiiontu, zejména jeho afinitou k oxy-skupinám ve spojce, která vytváří komplex zejména s alkalickými kationty. Tento případ ukazuje na obecnější pravidlo. Roztokové chování aniontových metallakarboranů je úzce spjato s lokalizací protiiontů. Ty jsou v případě nesubstituovaných metallakarboranů klastrem spíše odpuzovány a translační entropie kationtů je tak jedním z činitelů, které pomáhají stabilizovat jinak hydrofobní klastr ve vodném roztoku. Jestliže kationt jakýmkoliv způsobem interaguje s vazným místem na molekule a tím se imobilizuje, vede to k makro- nebo mikro-fázové separaci. Popisované struktury navíc vykazují selektivitu vůči alkalickým iontům, která závisí na délce oxyethylenové spojky.

Jelikož je roztokové chování biochemicky aktivních metallakarboranových konjugátů poměrně komplikované a jejich rozpustnost zpravidla významně nižší než u solí nesubstituovaného kobalt bis(dikarbollidu), zabývali jsme se v dalším výzkumu interakcí těchto látek s biochemicky relevantními systémy vhodnými k jejich dispergaci, distribuci a tvorbě stabilních komplexů ve vodných pufrách, jak bude ukázáno v následujících dvou kapitolách. Otázka multimolekulárních agregátů však nadále zůstává pro metallakarborany s biochemickou aktivitou důležitá, neboť například v případě komplexu derivátů kobalt bis(dikarbollidu) s HIV proteázou byla prokázána tvorba shluků tvořených čtyřmi klastry⁴³ a přítomnost dvou klastrů v molekule inhibitoru je podmínkou pro účinnou inhibici enzymu.⁴¹

Vedle studia metallakarboranových konjugátů, jsme se nadále pokoušeli nalézt experimentální metodu, která by pomohla jednoznačně vysvětlit roztokové chování nesubstituovaných aniontových klastrových sloučenin bóru. Jako nejvhodnější se nakonec ukázala dvojdimenzionální difusně-tříděná NMR spektroskopie (anglicky: „diffusion-ordered spectroscopy“ – DOSY NMR), která je vhodnější pro sledování difusního pohybu malých molekul než rozptylové techniky.^[D,E] Důležité informace o roztokovém chování klastrových

sloučenin bóru poskytuje kromě DOSY NMR také tensiometrie a isothermální titrační kalorimetrie (ITC).^[C,D,E]

Ze závislosti difusních koeficientů kobalt bis(dikarbollidu) sodného na koncentraci bylo patrné, že asociační chování metallakarboranů je podobné micelizaci klasických surfaktantů, jako například dodecylsíranu sodného, SDS, (viz Kapitola 1.2 a Schéma 1.2), více, než kdokoliv předpokládal. Kromě roztokového chování metallakarboranů, jakožto klastrů nejdůkladněji prozkoumaných z fyzikálně-chemického hlediska, jsme se pokoušeli zjištěné zákonitosti zobecnit i na ostatní aniontové borany a karborany, o kterých v komunitě boranových chemiků převládal názor, že v roztocích nemohou agregovat a svým chováním se podobají spíše síranovému aniontu.⁴⁴ V následujícím textu se pokusím dosažené výsledky shrnout.

V našem studiu aniontových klastrů jsme se zabývali převážně sodnými solemi dekaborátu (2-), dodekaborátu (2-), 1-karba-dodekaborátu (1-) a kobalt(III) bis(1,2-dikarbollidu) (1-), (viz Schéma 1.1).^[D,E] Klastry se liší velikostí, nábojem a hydrofobností. Malé borany, jako dekaborát a dodekaborát, nesou náboj 2- a mají proto ze studovaných klastrů největší nábojovou hustotu, jsou z nich nejvíce hydrofilní. Klástr kobalt bis(dikarbollidu) je naproti tomu relativně rozměrný a nese pouze jeden záporný náboj, je z popisovaných klastrů nejvíce hydrofobní. Karboran s metallakarboranem obsahují ve svých molekulách skupinu C-H, ve které vodík nese slabě pozitivní náboj. Ostatní atomy vodíku, tj. ty které jsou přímo vázány na atomy bóru (skupiny B-H), jsou naopak slabě hydridické. Je známo, že boranové klastry mají kvůli přítomnosti B-H skupin ve své podstatě hydrofobní charakter a jsou jen nevýrazně hydratovány ve vodných roztocích.⁴⁵ Předběžné výsledky kvantově chemických výpočtů ukazují, že C-H skupiny v kobalt bis(dikarbollidu) jsou hydratovány ve větší míře než B-H skupiny a solvatační obal tak tvoří v této oblasti klastru „pás“ nebo „skvrnu“, v závislosti na rotační isomerii klastru. Důvodem je poměrně značný dipólový moment, který pro nejstabilnější rotační isomer ve vodě – *cisoid*, směřuje právě do oblasti skupin C-H. Dále je také známo, že v pevném stavu vytváří B-H skupiny dvojvodíkovou vazbu s atomy vodíku nesoucími kladný náboj.⁵ Naproti tomu kladně nabitě C-H skupiny se mohou účastnit klasické vodíkové vazby.⁴⁶ Ve vodných roztocích však naprosto převažují vodíkové vazby, které molekuly vody vytváří samy mezi sebou a klastry se jich s velkou pravděpodobností neúčastní. Důležitou složkou studovaného systému jsou protiionty. V našem případě to je Na⁺. Předběžné kvantově chemické výpočty pro

metallakarborany překvapivě ukazují, že kation je klastrem ve vodném prostředí přitahován pouze na dlouhé vzdálenosti a na krátké je odpuzován.

Vlastní popis asociačního chování začneme u nejdůkladněji prostudovaného klastru, kobalt bis(dikarbollidu) (1-).^[A,D,E] Závislost difusního koeficientu na koncentraci v rozsahu 1 – 200 mM prokazuje existenci dvou oblastí, tj. pouze dvou typů částic, oddělených kritickou agregační koncentrací (KAK). Stejný trend je patrný nejen z DOSY NMR, ale i z ¹H NMR spekter, závislosti povrchového napětí na koncentraci metallakarboranu a kalorimetrických titrací metodou ITC. Pod KAK jsou v roztoku detekovány pouze neagregované molekuly, unimery. Kdežto při koncentracích vyšších než KAK, je zřejmá přítomnost poměrně malých agregátů s hydrodynamickým poloměrem 1.85 nm, jejichž množství s rostoucí koncentrací přibývá, avšak agregační číslo zůstává stejné – s hodnotou přibližně 4-5. Počet klastrů v agregátu je striktně omezen z elektrostatických důvodů. Protiionty na agregátu nekondenzují, celkový náboj tak není kompenzován, což zabraňuje dalšímu růstu agregačního čísla.^{47,[D,E]} Závislost difusních koeficientů lze v celém koncentračním rozsahu uspokojivě popsat modelem tzv. uzavřené asociace (viz Kapitola 1.2). V NMR spektrech jsou pro koncentrace nad KAK patrné změny frekvencí chemických posunů, které indikují změny elektronových hustot atomů vodíku exponovaných na periferii klastru, jež jsou citlivé na vzájemné interakce. Nejzřetelnější jsou změny v chemických posunech pro vodíky CH-1,2 (viz Schéma 1.1F). Jestliže porovnáme koncentrační závislosti difusního koeficientu, chemických posunů a povrchového napětí kobalt bis(dikarbollidu) s SDS, je zřejmé, že metallakarborany se v roztoku chovají téměř stejně jako klasické surfaktanty.^[D,E] Z experimentálních výsledků, kvantově chemických výpočtů a počítačových simulací plyne, že asociace metallakarboranů je, stejně jako u SDS, způsobena hydrofobním efektem, souvisejícím mimo jiné se změnami při solvataci klastrů po vytvoření agregátu. V literatuře často diskutovaná dvojvodíková vazba^{44,48} B-H...H-C mezi klastry v agregátech nemá pravděpodobně na asociační chování významný vliv. Agregace metallakarboranů se však liší od micelizace klasických surfaktantů z termodynamického hlediska. Ke Gibbsově energii agregace, ΔG^{agg} , nejvíce přispívá entalpický člen a velikost entropického příspěvku je nevýznamná.^[D,E] Naproti tomu je micelizace surfaktantů s alifatickým ocasem entropicky řízený proces.^[D,E] To zřejmě souvisí s neklasickým hydrofobním efektem,⁴⁹ kde agregace metallakarboranových klastrů je řízena změnami solvatační energie („entalpií“) více než změnou ve struktuře molekul vody v okolí klastrů („entropií“).

Pro úplnost je vhodné se vyjádřit k velkým agregátům metallakarboranu o velikosti desítek až stovek nanometrů pozorovaných pomocí technik rozptylu světla. Takto velké nanočástice jsou za detekčním limitem metody DOSY NMR. Předpoklad tedy zněl, že frakce molekul tvořící tyto velké útvary s relativně malou pohyblivostí je pro NMR spektroskopii „neviditelná“. Metodou přesné navážky a vnitřního standardu jsme odhadli, že frakce molekul ve velkých nanočásticích je menší než 5-10%. Nedávno provedená důkladná analýza roztoků kobalt bis(dikarbollidu) sodného pomocí cryo-TEM a DLS technik v naší laboratoři ukázala,^[D,E] že kromě unimerů a malých agregátů, je v roztoku velmi malá frakce nanočástic o poloměru asi 20 nm, které jsou v rovnováze se dvěma stavy diskutovanými v předešlém odstavci. Kromě toho je však v roztoku nezanedbatelná frakce nerovnovážných útvarů o poloměru kolem 100 nm, které byly interpretovány jako nanobubliny stabilizované povrchově aktivním metallakarboranem. Z toho plyne, že význam velkých agregátů jsme v práci z roku 2006 přecenili.^[A]

Útvary o poloměru 20 nm byly nicméně v roce 2011 v roztocích kobalt bis(dikarbollidové) kyseliny interpretovány Pierrem Bauduinem jako jednovrstevné (unilamelární) vezikuly. Tyto struktury byly pozorovány pomocí malouhlového rozptylu neutronů (SANS) ve značném koncentračním rozpětí, dokonce i pod hodnotou KAK. Pierre Bauduin společně s Thomasem Zembem je považují za nejstabilnější formu metallakarboranových asociátů v roztoku. Velkým problémem je, že k interpretaci experimentálních dat použili nesprávné modely, které nereflektují reálnou strukturu a chování kobalt bis(dikarbollidu) v roztoku: (i) Model theta-amfifilu; (ii) Model C-H...H-B vazby ve vodných roztocích; (iii) Předpoklad *transoidu* jako nejstabilnějšího rotameru kobalt bis(dikarbollidu) ve vodě. Struktura a vysvětlení vzniku těchto nanostruktur tak stále zůstává otevřena.^{44,47,48,[D]}

V případě dalších studovaných klastrů, tj. dekaborátu, dodekaborátu a karba-dodekaborátu, jsou změny difusních koeficientů v závislosti na koncentraci značně odlišné od chování kobalt bis(dikarbollidu).^[E] Ke vzniku multimolekulárních agregátů sice dochází, ale při vyšších koncentracích, odlišným mechanismem a frakce agregátů je relativně nízká. Hlavním rozdílem je, že agregační číslo není shora omezeno jako u metallakarboranu. Výsledný agregát tak není „přesně definovaný“ a domény s klastry v přímém kontaktu jsou pravděpodobně spojeny kondenzovanými protiiionty. Difusní koeficienty proto kontinuálně klesají. Vznik asociátů boranových klastrů navíc dokazuje, že příčinou agregačního chování klastrových sloučenin bóru není specifická interakce v podobě dvojvodíkové vazby C-H...H-

B, ale hydrofobní efekt. Dalším překvapivým zjištěním je, že všechny studované klastry jsou povrchově aktivní. Borany, z důvodů větší hydrofilnosti, však vykazují povrchovou aktivitu až při vyšších koncentracích než relativně hydrofobní kobalt bis(dikarbollid).

Jestliže budeme hledat ke studovaným klastrům analogii a pokusíme se jejich asociační chování zasadit do kontextu klasické koloidní chemie, podobné znaky jako popisovaný systém mají surfaktanty a s nimi homologicky příbuzné hydrotrophy.⁵⁰ Podle definice je hydrotrop látka, která zvyšuje rozpustnost špatně rozpustné látky ve vodě. Mezi hydrotrophy patří mimo jiné amfifilní sloučeniny podobné klasickým surfaktantů (tzv. alkylhydrotrophy), které mají výrazně kratší hydrofobní ocas a proto nevytváří ve vodě micely.⁵¹ Pokud hydrotrophy ve vodě agregují, pak struktura těchto asociátů je „volná“ a odlišná od klasických micel. V podobném duchu se lze dívat i na vztah mezi dekaborátem a kobalt bis(dikarbollidem): boranový klastř je menší a nese vyšší povrchový náboj než klastř metallakarboranu. Dodekaborát tak ve vodě vytváří agregáty s nedefinovanou strukturou a měnícím se agregačním číslem, kdyžto kobalt bis(dikarbollid) se chová jako klasický micelizující surfaktant.

2.2 Interakce metallakarboranů s amfifilními systémy ve vodě

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, jednou z překážek pro medicínské využití biochemicky aktivních látek obsahujících klastrové sloučeniny bóru, je jejich omezená rozpustnost ve vodě a vodných puffech s fyziologickou iontovou silou.^{41,[C,F,G,H]} Jak jsme již poznali, poměrně komplikované roztokové chování vykazují už samotné nesubstituované klastry.^[A,D,E] Cílem dalšího studia proto bylo nalézt vhodné biokompatibilní systémy, které s klastry, přesněji řečeno s exoskeletálními deriváty kobalt bis(dikarbollidu), specificky interagují, nebo je v sobě ať už jakýmkoliv způsobem solubilizují a inkorporují. Výsledný hybridní systém by měl být buď dobře rozpustný ve fyziologickém roztoku (154 mM roztok NaCl), nebo by v něm měl vytvářet stabilní disperze nanočástic vhodných pro transport aktivní látky.

Jedním z takových systémů jsou α -, β - a γ -cyklodextriny, cyklické oligosacharidy s 6, 7 nebo 8 glukózovými zbytky tvořícími prsteneček, které se často používají na zvýšení rozpustnosti hydrofobních léčiv. Shodou okolností má metallakarboranový klastř rozměry srovnatelné s vnitřní kavitou molekul cyklodextrinů a vytváří s nimi komplex s poměrně komplikovanou stechiometrií.⁵² Testy prokázaly, že přítomnost cyklodextrinů zvyšuje

několikanásobně rozpustnost dvojklastrových inhibitorů HIV proteázy, přičemž nejsilnější efekt vykazuje γ -cyklodextrin s největší kavitou.^[F,G] Chování výsledných komplexů v roztoku je však nadále ne zcela vyhovující, protože také ty mohou vytvářet ve vodě agregáty podobně jako samotné metallakarborany a jejich konjugáty. Na rozpustnost komplexů má kromě přítomnosti klastru vliv také náboj a charakter spojky v inhibitoru. Další nevýhodou je skutečnost, že vazba klastru s cyklodextrinem je příliš silná a téměř znemožňuje vazbu metallakarboranového inhibitoru na aktivní místo enzymu.

Dalším systémem vhodným pro dispergaci a transport konjugátů metallakarboranů jsou fosfolipidové vezikuly – liposomy. Lipofilní charakter membrány tvořící liposom představuje vhodné prostředí pro solubilizaci hydrofobního, resp. amfifilního, metallakarboranového klastru. Z našich experimentů, například s konjugátem kobalt bis(dikarbollidu) s fluoresceinem, který lze sledovat také pomocí technik fluorescenční spektroskopie, plyne, že metallakarborany se v lipidické membráně solubilizují ve značné míře.^[F] Přítomnost rozměrného klastru sice má výrazný vliv na fyzikálně-chemické vlastnosti fosfolipidové dvojvrstvy, nezpůsobuje však rozklad liposomu, ani změnu jeho velikosti, jak dokazují měření DLS. Liposomy s vysokým obsahem inhibitoru HIV proteázy proto byly s úspěchem testovány v tkáňových kulturách.

Posledním systémem, který uvedeme v této kapitole, jsou sérové albuminy, přičemž testy s konjugátů metallakarboranu jsme prováděly zejména s jeho lidskou formou, HSA. Sérový albumin je důležitý malý protein, který tvoří značnou část proteinů v krevní plazmě a slouží mimo jiné k transportu hydrofobních respektive lipofilních látek v těle.^{41,[H]} Pochopení interakce metallakarboranových klastrů s HSA je proto zásadní pro využití těchto látek v medicíně. Bylo zjištěno, že rozpustnost konjugátů metallakarboranu ve fyziologickém roztoku v přítomnosti HSA řádově vzroste. Dále platí, že tato rozpustnost koreluje s hodnotou rozdělovacího koeficientu oktanol/voda, P_{ow} ,^[H] který se rutinně používá jako míra lipofilnosti u biochemicky významných látek.^[B,H] To dokazuje, že solubilizaci klastrů v sérovém albuminu řídí hydrofobní efekt. Opačným případem je schopnost metallakarboranů inhibovat HIV proteázu, kterou vyjadřuje parametr IC50. Ten totiž s P_{ow} nekoreluje.^[H] Z toho plyne, že inhibice enzymů metallakarboranovými klastry nesouvisí s hydrofobním efektem a je způsobena specifickými interakcemi.⁴¹

2.3 Interakce metallakarboranů s hydrofilními polymery

Polymerní nanočástice jsou v základním výzkumu kvůli svým vlastnostem studovány již po dlouhá léta.⁵³⁻⁶⁴ Nacházejí totiž uplatnění v mnoha aplikacích.⁶⁵⁻⁶⁹ Díky pokrokům v syntetických postupech makromolekulární chemie je možné připravit polymery s architekturou odpovídající cílenému dizajnu a představám makromolekulárního chemika.^{53,62} Přestože již bylo připraveno velké množství nanostruktur založených především na samoskládání a spoluskládání makromolekul, možnosti nejsou ještě zdaleka vyčerpány.

Další logický krok ve výzkumu roztokového chování a interakcí aniontových klastrových sloučenin bóru proto vedl směrem k polymerním nanostrukturám, vzniklým na základě interakce klastrů s makromolekulami. V případě metallakarboranu kobalt bis(dikarbollidu) (1-) jakožto neklasického aniontového surfaktantu máme tři možnosti: (i) hydrofobní efekt; (ii) elektrostatickou interakci s kationtovými polyelektrolyty; (iii) specifickou interakci B-H skupin klastru prostřednictvím dvojvodíkové vazby, kde tato možnost je zcela specifická a jedinečná pro klastrové sloučeniny bóru.

První případ – hydrofobní efekt, byl v podstatě využit v systémech zmíněných v kapitole 2.2 jako cyklodextriny, liposomy a proteiny.^[F,G,H] V předběžných experimentech se solubilizace aniontových metallakarboranů v hydrofobních jádrech micel blokových kopolymerů ukázala jako ne příliš vhodná – respektive k ní nedochází.

Možnost interakce aniontového klastru s polykationtem byla nasnadě. V chemii kobalt bis(dikarbollidu) je známo, že klastr vytváří nerozpustné komplexy s amonnými a amoniovými skupinami.¹² Proto není překvapivé, že metallakarboran vytváří nerozpustný komplex s homopolymery poly(2- a 4-vinyl pyridinem), P2VP a P4VP, v kyselém prostředí, kde je polymer jakožto slabý polyelektrolyt ionizován a molekulárně rozpuštěn. Vnitřní strukturu těchto polymerních komplexů jsme studovali pomocí spektroskopie NMR pevného stavu (ss-NMR).^[L] Kobalt bis(dikarbollidový) anion vytváří s P2VP a P4VP v kyselém prostředí oranžově zbarvené sraženiny, které jsou podle širokouhlého rozptylu RTG paprsků (WAXS) amorfnní a nevykazují uspořádanost na dlouhé vzdálenosti. Pomocí pokročilých technik ss-NMR a kvantově chemických výpočtů však lze v těchto nanokompozitech nalézt oblasti s lokální organizovaností. Nejzajímavější bylo zjištění, že poloha kladného náboje na polykationtovém řetězci (v poloze 2- a 4-) určuje polohu a uspořádání metallakarboranových klastrů: v případě P2VP jsou klastry orientovány paralelně s řetězcem, kdežto ve struktuře komplexu s P4VP jsou orientovány kolmo na směr makromolekul.

Naším prvotním záměrem však byla příprava nanočástic dispergovaných ve vodném prostředí. Z toho důvodu jsme studovali interakci kobalt bis(dikarbollidu) s dvojblokovým kopolymerem poly(2-vinyl pyridin)-*block*-poly(ethylen oxid), P2VP-PEO, v kyselém prostředí. Předpoklad byl, že nerozpustný komplex klastru s P2VP bude tvořit jádro micely, která bude ve vodě stabilizována pomocí hydrofilního bloku PEO. Za daných podmínek však ke tvorbě micel nedošlo a výsledkem byl sražený polymer. Toto překvapivé zjištění nás přivedlo na stopu nanokompozitu založeného na interakci metallakarboranů s neutrálními hydrofilními polymery jako PEO. Studium interakce klastrů s dalšími polykationty však plánujeme v budoucím výzkumu.

Jak již bylo zmíněno, metallakarborany vykazují zcela specifický druh interakce. Kobalt bis(dikarbollid) sodný vytváří ve vodném roztoku s hydrofilním polymerem PEO tmavě oranžovou sraženinu, založenou na dvojevodíkové vazbě (B-H...H-C) mezi polymerním řetězcem (ethylenové skupiny) a klastrem, kde dalším činitelem vedoucím ke vzniku sraženiny je komplexace sodných kationtů s oxy-skupinou v PEO.^[L,J,K,L] Tvorba nerozpustného komplexu s PEO (PEG) má dalekosáhlé důsledky pro použití tohoto polymeru v lékařských aplikacích metallakarboranů. PEO je jedním z nejpoužívanějších polymerů například v systémech pro cílený transport léčiv, kde hydrofilní PEO má stabilizační funkci.^{70,71} To však v případě metallakarboranů není možné. V dalším výzkumu jsme se proto zaměřili na přípravu polymerních nanočástic, micel, jejichž jádro nebo jiný typ domén je tvořen komplexem PEO s metallakarboranem.^[L,J,M,N,O] Blok PEO pak neslouží jako stabilizační prvek, ale jako nosič případného léčiva, které se může v závislosti na koncentraci solí v roztoku uvolňovat nebo naopak sorbovat. Příslušné micelární nanočástice představují první publikovaný případ, kde blok PEO netvoří micelární slupku ale její jádro.^[L,J]

Vnitřní struktura komplexu PEO s kobalt bis(dikarbollidem) sodným, připomínající nanokompozit, byla studována pomocí standardní metody WAXS a pokročilých metod ss-NMR.^[K,L] Nanokompozit, v kontrastu s amorfním vzhledem v makroskopickém měřítku, překvapivě vykazuje vysokou míru uspořádanosti na mikroskopické úrovni, což je patrné z WAXS spektra. PEO řetězce slouží jako amorfni matrice, ve které jsou rovnoměrně rozmístěny aniontové klastry a sodné kationty. Klastry vytvářejí s PEO maticí dvojevodíkovou vazbu v polohách 10 a 10' (viz Schéma 1.1). Klástr pak může relativně volně rotovat kolem longitudinální osy. Celý nanokompozit se tak chová jako nanorotor, kde polymer tvoří stator a klástr kobalt bis(dikarbollidu) rotátor.^[K,L]

Jestliže chceme vytvořit nanočástici, ve které PEO-blok bude sloužit jako nosič biochemicky aktivních metallakarboranových klastrů, musíme jako stabilizační blok použít polymer, který je hydrofilní, biokompatibilní a zároveň neinteraguje s metallakarborany. Kromě polyaniontového bloku tvořeného poly(metakrylovou kyselinou), PMA, který je stabilní pouze v zásaditých pufrách,^[L,J] jsme se v dalším výzkumu zaměřili na poly(2-alkyloxazoliny), POX, které jsou v současnosti intenzivně studovány jako alternativa k PEO.⁷² POX sice také může interagovat s metallakarborany, výsledný komplex je však lépe rozpustný ve vodě než v případě PEO. Hydrofilní dvojblokový kopolymer PEO-POX vytváří ve fyziologickém roztoku (0,154 M NaCl) s metallakarboranem a jeho biochemicky aktivními deriváty namísto micel s jádrem a slupkou homogenní nanokuličky.^[M,N,O] Sílu interakce metallakarboranu s POX však lze regulovat pomocí délky boční alkylové skupiny v 2-alkyloxazolinovém segmentu (stoupá v řadě methyl-, ethyl-, propyl-...) a také pomocí typu kationtu v roztoku. Alkalické kationty (K^+ , Na^+ a Li^+) totiž selektivně ovlivňují výslednou strukturu hybridní nanočástice s metallakarboranem a vznik kompartmentů. Vhodnou volbou polymeru a složení roztoku tak můžeme připravit nanočástice o různé morfologii.^[N,O]

Posledním systémem obsahujícím klastrové sloučeniny bóru, který uvedu v předložené habilitační práci, jsou konjugáty *para*-karboranu s poly(ethylen glykolem), PEG, o lineární nebo hvězdicové architektuře.^[P] Výsledné struktury lze označit jako „telechelické“ (z řeckých slov: $\tau\epsilon\lambda\omicron\zeta$ - konec a $\chi\eta\lambda\eta$ - klepeto), což se používá pro označení polymerů, které na obou koncích nesou stejnou funkční skupinu. Vzhledem ke značné hydrofobnosti karboranových klastrů, přičemž isomer *para* je nejvíce hydrofobní (viz Schéma 1.1), mají připravené polymery typickou amfifilní strukturu. Publikovaná práce^[P] je ukázkově multidisciplinární a obsahuje: (i) kvantově mechanické předpovědi reakčního mechanismu, (ii) popis UV zářením iniciované radikálové adice *para*-karboran-1-thiolu na allylové skupiny na koncích řetězců PEG, (iii) separaci připravených struktur z reakční směsi a (iv) charakterizaci produktů pomocí HPLC s ESI MS detekcí. Studie popisující roztokové chování vzniklých polymerů je v přípravě. Výsledné disperze nanostruktur ve vodě ve formě nanoemulzí, obsahují hydrofobní domény tvořené karboranovými klastry, které by měly sloužit jako nosiče špatně rozpustných klastrových sloučenin bóru. Tímto bychom chtěli otestovat koncept „borofilní“ fáze, tj. jestli se do domén tvořených karboranovými klastry budou přednostně solubilizovat klastrové sloučeniny bóru.

3. Souhrn výsledků

Výsledky mého studia chování klastrových sloučenin bóru ve vodných roztocích a jejich interakce s hydrofilními polymery shrnuji do následujících bodů:

- ❖ Bylo popsáno chování aniontových klastrových sloučenin bóru ve vodě. Všechny tyto sloučeniny jsou amfifilní, povrchově aktivní a vytváří multimolekulární agregáty ve vodných roztocích na základě hydrofobního efektu. Metallakarboran kobalt bis(dikarbollid) sodný je ze studovaných klastrů nejhydrofobnější a jeho roztokové chování má nejbližší ke klasickým surfaktantům jako dodecylsírán sodný, SDS. Borany jako dodekaborát sodný mají rozměrově menší klastry, nesou však větší náboj. Jejich chování je proto podobné hydrotropům homologickým vzhledem k SDS.
- ❖ Byly prozkoumány možnosti zvyšující rozpustnost biochemicky aktivních exoskeletálních konjugátů kobalt bis(dikarbollidu) pomocí amfifilních nanostruktur. Jednoklastrové a zejména dvojklastrové konjugáty metallakarboranů s oxyethylenovými spojkami, které účinně inhibují HIV proteázu, jsou sloučeniny špatně rozpustné ve vodě a pufrech s fyziologickou iontovou silou. Díky amfifilní podstatě klastrů a jejich struktuře, studované látky interagují s cyklodextriny, liposomy a sérovými albuminy, čímž se řádově zvyšuje jejich rozpustnost v pufrech a tím také aplikační potenciál pro cílený transport léčiv.
- ❖ Byly připraveny a popsány nové komplexy kobalt bis(dikarbollidu) sodného s hydrofilními polymery založenými na dvojdíkové vazbě. Ta vzniká mezi metallakarboranovým klastrem a ethylenovou skupinou v řetězcích poly(ethylen oxidu), PEO, a poly(2-alkyloxazolinů), POX. Hydrofilní PEO souběžně s dvojdíkovou vazbou komplexuje alkalické kationty, v důsledku čehož PEO vytváří s metallakarborany nerozpustné komplexy – nanokompozity, které mají unikátní vnitřní strukturu. Na základě toho byly připraveny micely s bloky PEO tvořícími micelární jádro. Blokované kopolymery obsahující bloky PEO a POX jsou iontově selektivní vůči alkalickým kationtům a jejich komplexy s metallakarborany vytváří buď homogenní nanokuličky, nebo nanočástice s kompartmenty. Kobalt bis(dikarbollid) (1-) vytváří nerozpustné komplexy také s polykationty, např. poly(vinyl pyridinem), kde je orientace klastrů vůči polymernímu řetězci řízena polohou kladně nabitých skupin polymerních segmentů.
- ❖ Byly připraveny amfifilní konjugáty poly(ethylen glykolu) s *para*-karboranem pomocí thiol/en „click“ reakce. Výsledné struktury tvoří ve vodě nanoemulze obsahující hydrofobní domény složené z karboranových klastrů.

4. Literatura

- (1) Stock A. Hydrides of Boron and Silicon; Cornell University Press: Ithaca, New York, 1933.
- (2) Lipscomb W. N. Boron Hydrides; Benjamin: New York, 1963.
- (3) Kaszynski P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 895.
- (4) Sivaev I. B., Bregadze, V. I., Sjoberg, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 679.
- (5) Farras P., Juarez-Perez E. J., Lepsik M., Luque R., Nunez R., Teixidor F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3445.
- (6) Assaf K. I., Ural M. S., Pan F., Georgiev T., Simova S., Rissanen K., Gabel D., Nau W. *M. Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6852.
- (7) Grimes R. N. In Carboranes; Academic Press: New York, 2011; pp 7-20.
- (8) Hawthorne M. F., Young D. C., Wegner P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1818.
- (9) Gruner B., Plesek J., Baca J., Cisarova I., Dozol J. F., Rouquette H., Vinas C., Selucky P., Rais J. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1519.
- (10) Cigler P., Kozisek M., Rezacova P., Brynda J., Otwinowski Z., Pokorna J., Plesek J., Gruner B., Doleckova-Maresova L., Masa M., Sedlacek J., Bodem J., Krausslich H. G., Kral V., Konvalinka J. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **2005**, *102*, 15394.
- (11) Brynda J., Mader P., Sicha V., Fabry M., Poncova K., Bakardiev M., Gruener B., Cigler P., Rezacova P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13760.
- (12) Plesek J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 269.
- (13) Sibirian-Vazquez M., Vicente M. G. H. In *Boron Science- New Technologies and Applications*; Hosmane, N. S., Ed.; CRC Press: New York, 2012; Chapter 4.10. (Boron Tumor Delivery for BNCT: Recent Developments and Perspectives).
- (14) Agarwal H. K., Hasabelnaby S., Tiwari R., Tjarks W. In *Boron Science- New Technologies and Applications*; Hosmane, N. S., Ed.; CRC Press: New York, 2012; Chapter 3.6. (Boron Cluster (Radio) Halogenation in Biomedical Research).
- (15) Jellis P. A. In *Boron Science- New Technologies and Applications*; Hosmane, N. S., Ed.; CRC Press: New York, 2012; Chapter 5.15. (Photoluminescence from Boron-Based Polyhedral Clusters).
- (16) Cerdan L., Braborec J., Garcia-Moreno I., Costela A., Londesborough M. G. S. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5958.
- (17) Kokado K., Chujo Y. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1418.
- (18) Elworthy P. H., Mysels K. J. *J. Colloid Interf. Sci.* **1966**, *21*, 331.

- (19) Wennerstrom H., Lindman B. *Phys. Rep.* **1979**, 52, 1.
- (20) Marcolongo J. P., Mirenda M. *J. Chem. Educ.* **2011**, 88, 629.
- (21) Kim H. U., Lim K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 1449.
- (22) Chen L. J., Lin S. Y., Huang C. C. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 4350.
- (23) Chandler D. *Nature* **2005**, 437, 640.
- (24) Flory P. J. *J. Chem. Phys.* **1941**, 9, 660.
- (25) Huggins M. L. *J. Chem. Phys.* **1941**, 9, 440.
- (26) Manning G. S. *J. Chem. Phys.* **1969**, 51, 924.
- (27) Das R., Mills T. T., Kwok L. W., Maskel G. S., Millett I. S., Doniach S., Finkelstein K. D., Herschlag D., Pollack L. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 90, 188103.
- (28) Yokoyama Y., Hirajima R., Morigaki K., Yamaguchi Y., Ueda K. *J. A. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, 18, 1914.
- (29) Lightfoot P., Mehta M. A., Bruce P. G. *Science* **1993**, 262, 883.
- (30) Zhang Y., Cremer P. S. *Current Opinion in Chemical Biology* **2006**, 10, 658.
- (31) Freitag R., Garret-Flaudy F. *Langmuir* **2002**, 18, 3434.
- (32) Antonietti M., Conrad J., Thunemann A. *Macromolecules* **1994**, 27, 6007.
- (33) Almgren M., Gimel J. C., Wang K., Karlsson G., Edwards K., Brown W., Mortensen K. *J. Colloid. Interf. Sci.* **1998**, 202, 222.
- (34) Uchman M., Stepanek M., Prevost S., Angelov B., Bednar J., Appavou M. S., Gradzielski M., Prochazka K. *Macromolecules* **2012**, 45, 6471.
- (35) Pergushov D. V., Muller A. H. E., Schacher F. H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 6888.
- (36) Carretti E., Grassi S., Cossalter M., Natali I., Caminati G., Weiss R. G., Baglioni P., Dei L. *Langmuir* **2009**, 25, 8656.
- (37) Popov A., Borisova T. *J. Colloid Interface Sci.* **2001**, 236, 20.
- (38) Chevrot G., Schurhammer R., Wipff G. *J. Phys., Chem. B* **2006**, 110, 9488.
- (39) Chevrot G., Schurhammer R., Wipff G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 1991.
- (40) Chevrot G., Schurhammer R., Wipff G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 5928.
- (41) Rezacova P., Cigler P., Matejcek P., Lepsik M., Pokorna J., Gruner B., Konvalinka J. In *Boron Science- New Technologies and Applications*; Hosmane, N. S., Ed.; CRC Press: New York, 2012; Chapter 1.3. (Medicinal Application of Carboranes: Inhibition of HIV Protease).
- (42) Kubat P., Lang K., Cigler P., Kozisek M., Matejcek P., Janda P., Zelinger Z., Prochazka K., Kral V. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 4539.

- (43) Rezacova P., Pokorna J., Brynda J., Kozisek M., Cigler P., Lepsik M., Fanfrlik J., Rezac J., Grantz Saskova K., Sieglova I., Plesek J., Sicha V., Gruner B., Oberwinkler H., Sedlacek J., Krausslich H. G., Hobza P., Kral V., Konvalinka J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7132.
- (44) Vinas C., Tarres M., Gonzalez-Cardoso P., Farras P., Bauduin P., Teixidor F. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5062.
- (45) Karki K., Gabel D., Roccatano D. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4894.
- (46) Leites L. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 279.
- (47) Bauduin P., Prevost S., Farras P., Teixidor F., Diat O., Zemb Th. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5298.
- (48) Gassin P. M., Girard L., Martin-Gassin G., Brusselle D., Jonchere A., Diat O., Vinas C., Teixidor F., Bauduin P. *Langmuir* **2015**, *31*, 2297.
- (49) Biela A., Nasief N. N., Betz M., Heine A., Hangauer D., Klebe G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1822.
- (50) Hopkins Hatzopoulos M., Eastoe J., Dowding P. J., Rogers S. E., Heenan R., Dyer R. *Langmuir* **2011**, *27*, 12346.
- (51) Kunz W., Holmberg K., Zemb Th. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2016**, *22*, 99.
- (52) Rak J., Tkadlecova M., Cigler P., Kral V. *Chem. Listy* **2008**, *102*, 209.
- (53) Zhang L., Eisenberg A. *Science* **1995**, *268*, 1728.
- (54) Forster S., Zisenis M., Wenz E., Antonietti M. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 9956.
- (55) Won Y. Y., Davis H. T., Bates F. S. *Science* **1999**, *283*, 960.
- (56) Lodge T. P., Rasdal A., Li Z., Hillmyer M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17608.
- (57) Lutz J. F., Laschewsky A. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 813.
- (58) Laschewsky A. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003**, *8*, 274.
- (59) Li Z. B., Hillmyer M. A., Lodge T. P. *Macromolecules* **2006**, *39*, 765.
- (60) LoPresti C., Lomas H., Massignani M., Smart T., Battaglia G. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3576.
- (61) Li Z. B., Kesselman E., Talmon Y., Hillmyer M. A., Lodge T. P. *Science* **2004**, *306*, 98.
- (62) Warren N. J., Armes S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10174.
- (63) Uchman M., Stepanek M., Prochazka K., Mountrichas G., Pispas S., Voets I. K., Walther A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 5605.
- (64) Matejicek P., Uchman M., Lokajova J., Stepanek M., Prochazka K., Spirkova M. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 8394.
- (65) MacKay J. A., Chen M., McDaniel J. R., Liu W., Simnick A. J., Chilkoti A., *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 993.

- (66) Cheng R., Feng F., Meng F., Deng C., Feijen J., Zhong Z. Y. *J. Controlled Release* **2011**, *152*, 2.
- (67) Peters R. J. R. W., Marguet M., Marais S., Fraaije M. W., van Hest J. C. M., Lecommandoux S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 146.
- (68) Hruby M., Filippov S. K., Panek J., Novakova M., Mackova H., Kucka J., Vetvicka D., Ulbrich, K. *Macromol. Biosci.* **2010**, *10*, 916.
- (69) Yih T. C., Al-Fandi M. *J. Cell. Biochem.* **2006**, *97*, 1184.
- (70) Gil E. S., Hudson S. A. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 1173.
- (71) Lavasanifar A., Samuel J., Kwon G. S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 169.
- (72) Hoogenboom R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7978.

4. Publikace přiložené k habilitační práci

- A **Matejcek P.**, Cigler P., Prochazka K., Kral V.: Molecular Assembly of Metallacarboranes in Water: Light Scattering and Microscopy Study. *Langmuir* **2006**, *22*, 575–581.
- B **Matejcek P.**, Cigler P., Olejniczak A. B., Andrysiak A., Wojtczak B., Prochazka K., Lesnikowski Z. J.: Aggregation Behavior of Nucleoside-boron Cluster Conjugates in Aqueous Solutions. *Langmuir* **2008**, *24*, 2625–2630.
- C Tarres M., Gonzales-Cardoso P., Vinas C., Teixidor F., Hannine M. M., Sillanpaa R., Dordovic V., **Matejcek P.**: Aqueous Self-Assembly and Cation Selectivity of Cobaltabisdicarbollide Dianionic Dumbbells. *Chemistry-A European Journal* **2014**, *20*, 6786–6794.
- D Uchman M., Dordovic V, Tosner Z., **Matejcek P.**: Classical Amphiphilic Behavior of Nonclassical Amphiphiles: A Comparison of Metallacarborane Self-Assembly with SDS Micellization. *Angewandte Chemie-International Edition* **2015**, *54*, 14113–14117.
- E Dordovic V., Tosner, Z., Uchman M., Zhigunov, A., Reza M., Ruokolainen J., Pramanik G., Cigler P., Kalikova K., Gradzielski M., **Matejcek P.**: Stealth Amphiphiles: Self-Assembly of Polyhedral Boron Clusters. *Langmuir* **2016**, *32*, 6713–6722.
- F Uchman M., Jurkiewicz P., Cigler P., Gruner B., Hof M., Prochazka K., **Matejcek P.**: Interaction of Fluorescently Substituted Metallacarboranes with Cyclodextrins and Phospholipid Bilayers: Fluorescence and Light Scattering Study. *Langmuir* **2010**, *26*, 6268–6275.
- G Rak J., Jakubek M., Kaplanek R., **Matejcek P.**, Kral V.: Cobalt bis(dicarbollide) Derivatives: Solubilization and Self-Assembly Suppression. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 1140–1146.
- H Rak J., Dejlová B., Lampová H., Kaplánek R., **Matejcek P.**, Cigler P., Král V.: On Solubility and Lipophilicity of Metallacarborane Pharmacophores. *Molecular Pharmaceutics* **2013**, *10*, 1751–1759.
- I **Matejcek P.**, Zednik J., Uselova K., Pleštil J., Fanfrlik J., Nykanen A., Ruokolainen J., Hobza P., Prochazka K.: Stimuli-Responsive Nanoparticles Based on Interaction of Metallacarborane with Poly(ethylene oxide). *Macromolecules* **2009**, *42*, 4829–4837.
- J Uchman M., Cigler P., Gruner B., Prochazka K., **Matejcek P.**: Micelle-like Nanoparticles of Block Copolymer Poly(ethylene oxide)-*block*-poly(methacrylic acid) Incorporating Fluorescently Substituted Metallacarboranes Designed as HIV Protease Inhibitor Interaction Probes. *Journal of Colloid and Interface Science* **2010**, *348*, 129–136.
- K **Matejcek P.**, Brus J., Jigounov A., Pleštil J., Uchman M., Prochazka K., Gradzielski M.: On the Structure of Polymeric Composite of Metallacarborane with Poly(ethylene oxide). *Macromolecules* **2011**, *44*, 3847–3855.

- L Brus J., Zhigunov A., Czernek J., Kobera L., Uchman M., **Matejcek P.**: Control Over the Self-Assembly and Dynamics of Metallacarborane Nanorotors by the Nature of the Polymer Matrix: A Solid-State NMR Study. *Macromolecules* **2014**, *47*, 6343–6354.
- M Dordovic V.; Uchman M., Prochazka K., Zhigunov A., Plestil J., Nykänen A., Ruokolainen J., **Matejcek P.**: Hybrid Nanospheres Formed by Intermixed Double Hydrophilic Block Copolymer Poly(ethylene oxide)-*block*-poly(2-ethyl oxazoline) with High Content of Metallacarboranes. *Macromolecules* **2013**, *46*, 6881–6890.
- N Dordovic V., Uchman M., Zhigunov A., Nykanen A., Ruokolainen J., **Matejcek P.**: Compartmentalization in Hybrid Metallacarborane Nanoparticles Formed by Block Copolymers with Star-Like Architecture. *ACS Macro Letters* **2014**, *3*, 1151–1155.
- O Dordovic V., Uchman M., Reza M., Ruokolainen J., Zhigunov A., Ivankov O. I., **Matejcek P.**: Cation-Sensitive Compartmentalization in Metallacarborane Containing Polymer Nanoparticles. *RSC Advances* **2016**, *6*, 9684–9892.
- P **Matejcek P.**, Uchman M., Lepšík M., Srnec M., Zedník J., Kozlik P., Kalikova K.: Preparation and Separation of Telechelic Carborane-Containing Poly(ethylene glycols). *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 528–535.