



UNIVERZITA TOMÁŠE BATI VE ZLÍNĚ
TECHNOLOGICKÁ FAKULTA
Ústav Chemie

Jarmila Černochová

Molekulární stavebnice supramolekulárních polymerů

Molecular assemblies of supramolecular polymers

Disertační práce

Program: P 2808 Chemie a technologie materiálů
Obor: 2808V006 Technologie makromolekulárních látek
Vedoucí: doc. Ing. et Ing. Ivo Kuřitka, Ph.D. et Ph.D.
Rok: 2015

Publikováno: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.

© Jarmila Černochová

Studijní program: P 2808 Chemie a technologie materiálů

Studijní obor: 2808V006 Technologie makromolekulárních látek

Školitel: doc. Ing. et Ing. Ivo Kuřitka Ph.D. et Ph.D.

Konsultant: Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Název: Molekulární stavebnice supramolekulárních polymerů
(The molecular assemblies of supramolecular polymers)

Školitel: Doc Ing. et Ing. Ivo Kuřitka, Ph.D. et Ph.D

Konzultant: Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Jsem studentkou doktorského studijního programu Technologie makromolekulárních látek na Centru polymerních materiálů, Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně. Vědecko-výzkumná činnost probíhala v laboratoři na Ústavu chemie.

Disertační práci věnuji svým rodičům Jarmile a Zdenkovi Černochovým, také svým sourozencům Daniele a Jirkovi za jejich podporu a optimismus, který mi poskytovali v průběhu studia. Věnování patří i Zuzce Kozubkové a ostatním mým dobrým přátelům.

OBSAH

1	ABSTRAKT	8
2	ABSTRACT	9
3	ÚVOD	10
4	IMIDAZOL A BENZIMIDAZOL	11
4.1	PŘÍPRAVA IMIDAZOLU	11
4.1.1	PŘÍPRAVA IMIDAZOLU Z KARBONYLOVÝCH PREKURZORŮ	12
4.1.2	PŘÍPRAVA IMIDAZOLU Z HYDROXYKETONU	12
4.1.3	PŘÍPRAVA IMIDAZOLU Z <i>N, N'</i> -DISUBSTITUOVANÉHO OXALYLDIAMIDU	13
4.1.4	DALŠÍ PŘÍPRAVY IMIDAZOLU	13
4.2	PŘÍPRAVA BENZIMIDAZOLU	14
4.2.1	PŘÍPRAVA BENZIMIDAZOLU Z ALDEHYDU	14
4.2.2	PŘÍPRAVA BENZIMIDAZOLU Z CHLORIDU KYSELINY	15
4.2.3	PŘÍPRAVA BENZIMIDAZOLU Z KYSELINY	15
4.3	VYUŽITÍ IMIDAZOLU A BENZIMIDAZOLU VE FARMAKOLOGII	16
4.3.1	IMIDAZOL	16
4.3.1.1	Antiulcerózum, antagonist H ₂ -receptorů	18
4.3.1.2	Antimikrobiální antibiotikum	18
4.3.1.3	Chemoterapeutika	18
4.3.1.4	Antimykotikum, gynekologikum	19
4.3.1.5	Parasympatikomimetika	19
4.3.1.6	Dermatologika a imidazolové antimykotika	20
4.3.2	BENZIMIDAZOL	20
4.3.2.1	Antihelmintika	21
5	IONTOVÉ KAPALINY	22
5.1	KLASIFIKACE IĽ	22
5.1.1	TETRAHALOGENOHLINITANY – 1. GENERACE IĽ	24
5.1.2	IONTOVÉ KAPALINY NEOBSAHUJÍCÍ [ALX ₄] ⁻ - 2. GENERACE IĽ	24
5.1.3	SPECIÁLNÍ A CHIRÁLNÍ IĽ – 3. GENERACE IĽ	24
5.2	VLASTNOSTI A POUŽITÍ IONTOVÝCH KAPALIN	25
5.2.1	IĽ JAKO ROZPOUŠTĚDLA	25
5.2.2	IĽ JAKO KATALYZÁTORY	26
5.2.3	IĽ JAKOŽTO PREKURZORY KARBENOVÝCH LIGANDŮ	27
5.3	METODY PŘÍPRAVY IONTOVÝCH KAPALIN	28
5.3.1	MANIPULACE S ANIONTY IĽ	29
5.3.1.1	Anion výměnné reakce	30
5.3.1.2	Acido-bazické reakce pomoci Lewisovy kyseliny	30
5.3.2	KVARTERNIZAČNÍ REAKCE	31
6	IMIDAZOL JAKO SOUČÁST STRUKTURY POLYMERŮ	32

6.1.1	IMIDAZOLIA VÁZANÁ KOVALENTNĚ	32
6.1.2	SUPRAMOLEKULÁRNÍ POLYMERY	33
7	HOSTITELSKÉ MOLEKULY.....	35
7.1	CUCURBIT[N]URILY	35
7.1.1	SYNTÉZA CB	35
7.1.2	VLASTNOSTI CB.....	36
7.1.3	STABILITA KOMPLEXŮ CB.....	37
7.1.4	POUŽITÍ CB	38
7.2	CYKLODEXTRINY	39
7.2.1	VLASTNOSTI CD	39
7.2.2	SYNTÉZA CD.....	40
7.2.3	STABILITA KOMPLEXŮ S CD.....	41
7.2.4	POUŽITÍ CD.....	41
8	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	43
8.1	METODOLOGIE.....	44
8.2	VÝCHOZÍ LÁTKY A REAKČNÍ ČINIDLA.....	44
8.3	CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH LÁTEK.....	44
9	KOMENTÁŘE A SOUHRN VÝSLEDKŮ	47
10	ZÁVĚREČNÉ SHRNU TÍ.....	57
10.1	HLAVNÍ ZÁVĚRY PRÁCE A PŘÍNOSY PRO VĚDU A SPOLEČENSKOU PRAXI.....	57
10.2	PERSPEKTIVA DALŠÍHO VÝZKUMU	57
11	LITERATURA	59
12	CURRICULUM VITAE	63

Poděkování

Tuto stranu své disertační práce velmi ráda věnuji poděkování konzultantovi Mgr. Robertu Víchovi Ph.D., školiteli doc. Ing. et Ing. Ivu Kuřítkoví Ph.D. et Ph.D., kolegyni a blízké kamarádce Ing. Zuzaně Kozubkové, všem kolegům laboratoře na FT UTB 431 a 433 a nakonec celé své rodině za podporu a pomoc, kterou jste mi v období dlouhých let doktorandského studia na FT UTB poskytovali, také za cenné rady, které jsou v tomto náročném období studenta nepostradatelné.

Poděkování patří kolegyni Petře Branné za měření ITC, kolegovi Michalovi Rouchalovi za měření ESI-MS, Lence Trhlíkové a Zuzaně Kozubkové za měření GC-MS a elementární analýzy.

Dále bych vyjádřila díky Radkovi Markovi (CEITEC MU BRNO) za měření NMR, Markovi Nečasovi (CEITEC MU BRNO) za měření RTG difrakčních analýz.

Děkuji taktéž všem oponentům této disertační práce za čas strávený čtením tohoto rukopisu.

Motto:

Vykonávat věc, které se bojíme, je první krok k úspěchu.	M. GÁNDHÍ
....oči jsou k vidění, uši k slyšení a mozek to zváží.	J. WERICH
Nejhůř chráněnou menšinou jsou dobří lidé.	KOMENDA
Není hanba upadnout, ale příliš dlouho ležet.	Neznámý autor
Život je skvělý, musíš ho jen pochopit.	

Prohlašuji, že jsem na disertační práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků, je-li to uvolněno na základě licenční smlouvy, budu uvedena jako spoluautorka.

Ve Zlíně dne

.....

Podpis doktoranda

1 ABSTRAKT

Supramolekulární chemie je relativně nový a velmi zajímavý obor chemie. V současné době této oblasti dostává širokého zájmu chemiků a vědecko-výzkumných pracovníků. Tato práce je zaměřena na syntézu nízkomolekulárních komponent vhodných pro následnou přípravu supramolekulárních polymerů. Hlavní oblastí zájmu pak byly látky s lipofilními 1-adamantylovými terminálními skupinami, které mohou sloužit jako ligandy pro kavitandy s lipofilními kavitami. V průběhu řešení zadání práce byly vytvořeny dvě série organických látek na bázi imidazoliových solí a byly studovány jejich supramolekulární vlastnosti. Jako hostitelské molekuly byl vybrán cyklooligosacharid β -cyclodextrin a dusíkatý makrocyklus cucurbit[7]uril, přičemž oba tyto makrocykly mají vhodné velikosti kavity, do které se nekovalentně vážou 1-adamantylové skupiny nově vyrobených hostujících molekul. Vzhledem k požadované rozpustnosti nových hostů ve vodném prostředí byly jako polární součásti jejich molekul zvoleny kationty odvozené od imidazolu a benzimidazolu. Všechny nově vytvořené látky byly charakterizovány pomocí NMR, EA, ESI-MS, IR. Supramolekulární chování vybraných ligandů pak bylo studováno pomocí ^1H NMR, 2D NMR, ESI-MS a ITC. U jedné látky první série, 1-(4-(1-adamantylkarbonyl)fenylmethyl)-3-butylimidazolium bromidu bylo pozorováno neobvyklé chování ve vztahu k CB7 a β -CD. Cyklodextrin je schopen vytěsnit CB7 z jeho preferovaného vazebného místa na molekule hosta přestože vykazuje k tomuto vazebnému místu přibližně 100 \times nižší afinitu než CB7. Tato energetická ztráta je kompenzována následnou vazbou CB7 na jiné, nepreferované, vazebné místo. U druhé série látek, bisimidazoliových solí se dvěma identickými vazebnými místy, byl pomocí ESI-MS popsán vztah mezi vazebnými možnostmi a odlišnostmi ve fragmentačních drahách komplexů hostujících molekul a CB7 v plynné fázi.

Klíčová slova: adamantan, hostitel-host chemie, imidazolium, cyklodextrin, cucurbituril.

2 ABSTRACT

Supramolecular chemistry is rather new, however, exciting cross-disciplinary field of chemical science. Recently, many supramolecular systems are extensively studied in laboratories around the world. This work has been aimed at synthesis of low-molecular-weight components of supramolecular polymers. Particularly, the two series of the guest molecules bearing lipophilic adamantane moiety at terminal positions have been prepared and their supramolecular properties have been studied. The macrocycles β -cyclodextrin (β CD) and cucurbit[7]uril (CB7) were chosen as a host molecules for their suitable cavity size. The interior cavity of both these macrocycles perfectly matches the spherical adamantane moiety to form highly stable aggregates. The imidazolium and benzimidazolium based spacers were employed to increase the water solubility of final guest molecules. All new prepared compounds were characterized by means of NMR, ESI-MS, IR and EA. Supramolecular properties of selected guests with cavitands were examined using ^1H NMR, 2D NMR, ESI-MS and ITC. One compound from the first serie, namely 1-(4-(1-adamantylcarbonyl)phenylmethyl)-3-butylimidazolium bromide, displayed an interesting behavior towards β -CD and CB7. Despite the 100 times lower affinity, cyclodextrin was able to push out the CB7 unit from its preferred binding site. Corresponding energetic loss was compensated by binding of CB7 to the second, unpreferred site. The compounds of the second serie displayed very interesting relationship between the host-guest binding mode and fragmentation pattern in ESI-MS spectra.

Keywords: adamantane, host-guest chemistry, imidazolium, cyclodextrin, cucurbituril

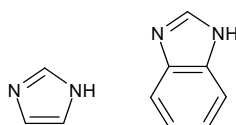
3 ÚVOD

Supramolekulární chemie a zejména supramolekulární polymery jsou známy jen několik desítek let. Dosud ne zcela probádaná oblast supramolekul je značně oblíbená mezi vědci, kteří se zabývají objasněním způsobu interakce mezi hostitelskou molekulou a hostující organickou sloučeninou, vlastnostmi nových supramolekulárních agregátů, studiem interaktivních systémů či konstrukcí pokročilých molekulárních nástrojů, například senzorů. Mezi jednotlivými komponentami supramolekulárních systémů nevznikají klasické kovalentní vazby, ale molekuly drží při sobě nekovalentními vazebnými interakcemi jako například vodíkovými vazbami, van der Waalsovými interakcemi, $\pi \cdots \pi$ interakcemi aj. Tato skutečnost má zásadní význam pro konstrukci materiálů s reverzibilně proměnnými vlastnostmi na základě změn vnějších podmínek jako jsou teplota, pH nebo koncentrace dalších látek. Výraznou měrou k vymezení a zviditelnění supramolekulární chemie přispěli vědci Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn a Charles J. Pedersen studiem a následnými publikacemi v oblastech kryptandů, crown-etherů a hostitel-host komplexů s vysokou selektivitou, za což obdrželi Nobelovu cenu za chemii v roce 1987. (1)

Protože hlavním cílem disertační práce byla příprava a studium vlastností hostujících molekul na bázi imidazoliových solí, zaměřuje se toto pojednání na shrnutí základních poznatků o vlastnostech a metodách přípravy derivátů imidazolu a příslušných imidazolií. Pozornost je věnována širšímu kontextu využití imidazoliových solí – tedy iontovým kapalinám a jejich aplikačnímu potenciálu ve farmakologii a průmyslu. Jsou zde také popsány vlastnosti hostitelských molekul na bázi cucurbiturilů a cyklodextrinů, stabilita jejich komplexů a v neposlední řadě možnosti využití těchto komplexů v praxi.

4 IMIDAZOL A BENZIMIDAZOL

Látky imidazol (1,3-diazol) a benzimidazol (benzo[*d*]-1,3-diazol) patří do skupiny heterocyklických organických látek. Charakteristickým strukturním rysem je uspořádání dvou atomů dusíku v kruhu v pozici 1,3. Zatímco heterocyklický kruh imidazolu je pětičlenný, benzimidazol má navíc při kondenzování benzenové jádro v pozici *d*, **Obrázek 1**. Obě sloučeniny jsou za laboratorní teploty krystalické látky, přičemž imidazol je bílé barvy a benzimidazol je nažloutlý. (2)



Obr. 1: Imidazol a benzimidazol

Vodík vázaný na heteroatomu dusíku v molekule imidazolu i benzimidazolu v poloze 1 je snadno odštěpitelný. S relativně silnými bázemi pak reagují tyto látky za vzniku imidových solí, které jsou využitelné pro substituční reakce jakožto silné nukleofily. Na druhou stranu, na dusíkovém atomu v poloze 3 je přítomen volný elektronový pár nezapojený do konjugace. Tento elektronový pár je zdrojem bazicity a nukleofility a reakcemi s vhodnými alkylačními činidly, za předpokladu předchozího obsazení polohy 1 alkylem či arylem, je možno připravit kvarterní soli. Elektronová hustota u imidazolu je zvýšená v polohách 4 a 5, kam směřují případné elektrofilní reakce.

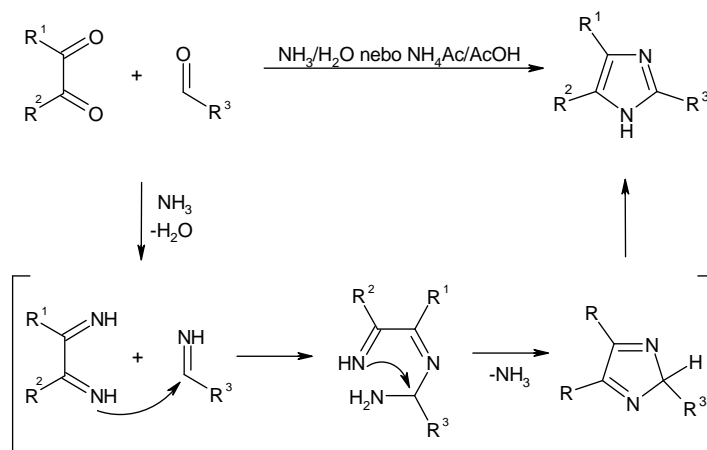
Obě látky jsou hojně vědci využívány jako výchozí materiály řady chemických syntéz. Imidazolový i benzimidazolový kruh figuruje v mnoha používaných léčivech, a proto jsou tyto látky a jejich deriváty pro výzkum velmi atraktivní a vyhledávané. Struktura imidazolu nabízí mnoho biofyzikálních interakcí či navázání pomocí vodíkových vazeb s bílkovinami nebo léčivými látkami. (2)

4.1 Příprava imidazolu

V literatuře je popsáno veliké množství syntéz vedoucích k imidazolu. Tato kapitola, spíše než vyčerpávají výčet publikovaných reakcí, představuje několik typických přístupů ke konstrukci imidazolového kruhu.

4.1.1 Příprava imidazolu z karbonylových prekurzorů

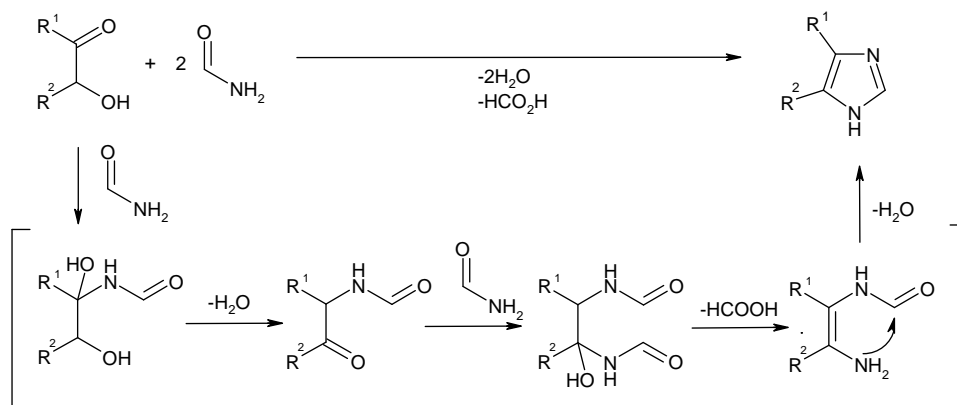
Klasická metoda přípravy obecně 2,4,5-trisubstituovaných imidazolů dle Debuse je syntéza vycházející z vhodného aldehydu, který reaguje s α -ketoaldehydem nebo α -diketonem v prostředí vodného amoniaku. V závislosti na struktuře výchozích karbonylových derivátů pak mohou, přes iminové prekurzory, vznikat disubstituované či trisubstituované imidazoly, **Obrázek 2**. (3) Pro *N*-substituované imidazoly je pak vhodná modifikace, kdy se do reakční směsi, vedle již zmíněných karbonylových sloučenin a zdroje amoniaku, přidá vhodný alkylamin. Takto lze připravit 1,2,4,5-tetrasubstituované imidazoly ve vysokých výtěžcích. (4)



Obr. 2: Debusova příprava imidazolu

4.1.2 Příprava imidazolu z hydroxyketonu

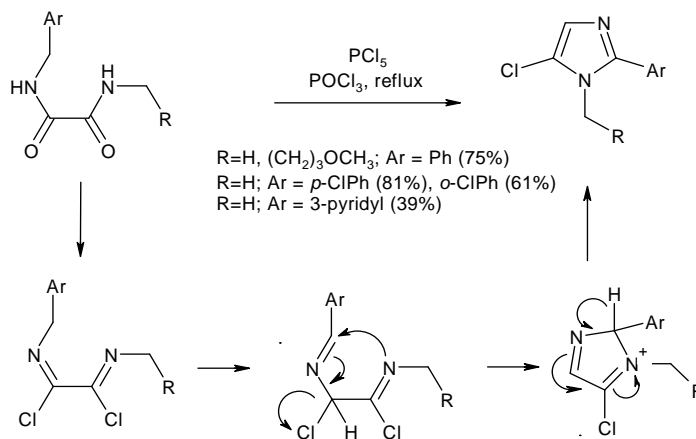
Obdobu předchozího postupu představuje Radziszewského příprava. V tomto případě je však namísto 1,2-dikarbonylové sloučeniny použit α -hydroxyketon. Stejný α -hydroxyketon pak využil Brederick, který ovšem reakční směs zahříval v prostředí formamidu. Tyto reakce poskytují 4-substituované, případně 4,5-disubstituované imidazoly, **Obrázek 3**. (5) (6)



Obr. 3: Náčrt mechanismu vzniku imidazolu z α -hydroxyketonu a formamidu

4.1.3 Příprava imidazolu z N,N' -disubstituovaného oxalyldiamidu

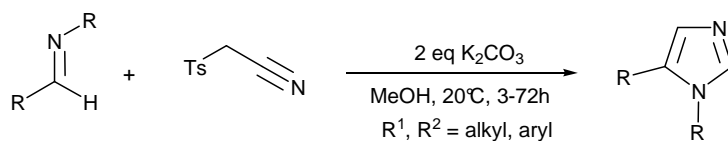
Další příprava substituovaných imiazolů, popsaná Wallachem, zahrnuje cyklizaci vhodného disubstituovaného diamidu kyseliny šřavelové, **Obrázek 4**. Nutným předpokladem je přítomnost alespoň jedné aktivované CH_2 skupiny v molekule výchozí látky a použití chloračního činidla jako například PCl_5 nebo POCl_3 . (7) (8) (9)



Obr. 4: Reakce vzniku imidazolu z N,N' -disubstituovaného oxamidu s PCl_5

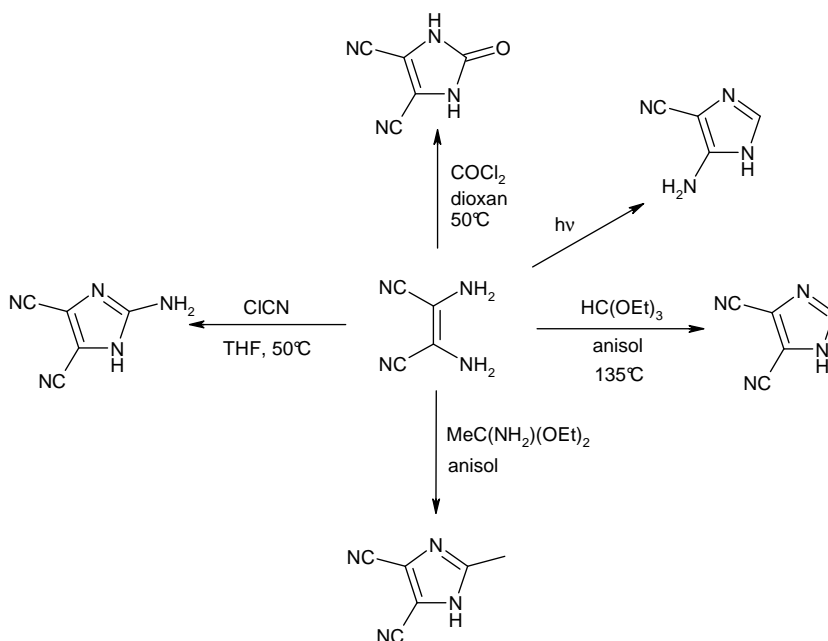
4.1.4 Další přípravy imidazolu

Další možnost přípravy 1,5-disubstituovaných imidazolů představuje Van Leusenova reakce, při které reaguje vhodný azomethin s kyanmethylsilylátém v bazickém prostředí, **Obrázek 5**. (10)



Obr. 5: Schéma Van Leusenovy reakce

Mezi další vhodné prekurzory imidazolového kruhu patří 2,3-diaminomaleonitril, který s rozličnými vhodnými činidly poskytuje různě substituované 4,5-dikyanimidazoly, jak je ukázáno na **Obrázku 6.** (11)



Obr. 6: Příklady využití diaminomaleonitrilu v syntéze imidazolu

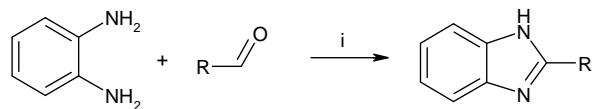
4.2 Příprava benzimidazolu

Metody přípravy heterocyklu benzimidazolu jsou, stejně jako v případě imidazolu, různorodé. Benzimidazol se vyrábí reakcemi z aldehydu, z chloridu kyselin, z kyselin, amidů, zpravidla však konstrukcí heterocyklu na již přítomném, vhodně substituovaném, benzenovém jádře.

4.2.1 Příprava benzimidazolu z aldehydu

První zde popisovaná syntéza 2-substituovaných benzimidazolů probíhá při pokojové teplotě za přítomnosti katalyzátoru hydroxidu a oxidu kobaltnatého v rozpouštědle ethanolu,

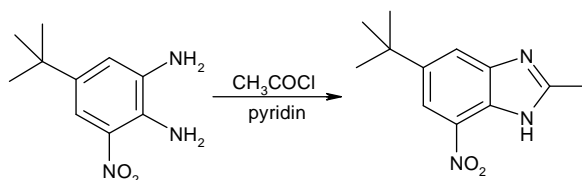
bez přítomnosti inertní atmosféry. Jako výchozí látky jsou použity aldehyd a 1,2-fenylendiamin, **Obrázek 7**. (12)



Obr. 7: Reakce přípravy benzimidazolu z aldehydu a 1,2-fenylendiaminu, při reakčních podmínkách $i = \text{Co}(\text{OH})_2/\text{CoO}$, EtOH, na vzduchu, 4–7h/6–9h

4.2.2 Příprava benzimidazolu z chloridu kyseliny

Působením chloridu kyseliny na *o*-fenylendiamin vede ke vzniku benzimidazolu. K reakci lze použít jak aromatické, tak alifatické acyl chloridy. Směs se obvykle refluxuje při teplotě 200–220°C a jako rozpouštědlo je použit pyridin, který zároveň slouží k vychytávání vznikající kyseliny chlorovodíkové. Touto reakcí vznikají opět 2-substituované benzimidazoly, přičemž je možné vycházet z již substituovaného benzenového jádra. Tyto substituenty, jsou-li tolerovány podmínkami reakce, bývají v produktu zachovány, jak ukazuje příklad na **Obrázku 8**. (13)

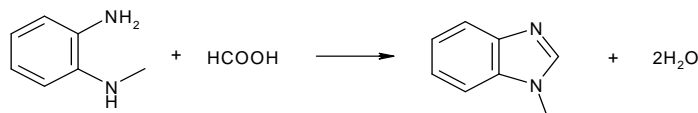


Obr. 8: Reakce přípravy benzimidazolu z acetylchloridu a *o*-fenylendiaminu

4.2.3 Příprava benzimidazolu z kyseliny

Obdobou předchozího postupu, alespoň z pohledu výchozího 1,2-fenylendiaminu, je příprava využívající jako jednouhlíkatý synton, potřebný ke konstrukci heterocyklu, vhodnou kyselinu. *N*-substituovaný benzimidazol je možné připravit reakcí vhodného sekundárního aminu. Zavedení substituentu do polohy 2 bývá v tomto případě problematické, protože náhrada kyseliny mravenčí jiným vyšším homologem zpravidla vede ke komplikacím a nižším výtěžkům. V uvedeném příkladu na **Obrázku 9** byly jako výchozí látky cyklizační

reakce použity *N*-methyl-*o*-fenylendiamin a kyselina mravenčí. Vzniká tak *N*-monosubstituovaný benzimidazol. (13)



Obr. 9: Reakce přípravy benzimidazolu z *N*-methyl-*o*-fenylendiaminu a kyseliny mravenčí

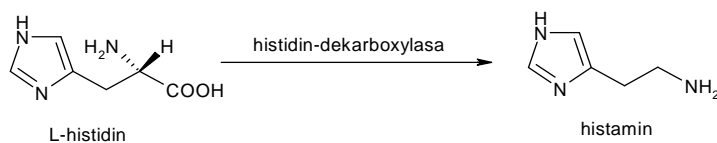
4.3 Využití imidazolu a benzimidazolu ve farmakologii

Využití imidazolu a benzimidazolu v lékařství není nový pojem. Pro vědce jsou tyto heterocykly velmi zajímavé a často je využívají jako startovní materiály svých syntéz a získané látky podrobují měření biologické aktivity. Heterocyklické kruhy na imidazoliové bázi jsou důležitou součástí strategie lékařství a léky mají významné terapeutické vlastnosti. (14)

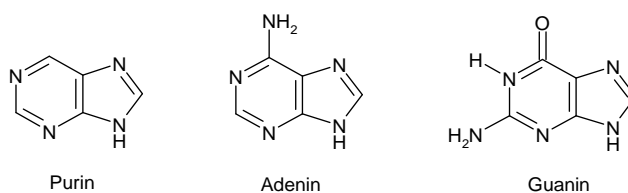
4.3.1 Imidazol

Imidazolový kruh je všudypřítomný v přírodě a hraje důležitou roli v mnohých chemických pochodech buněk, lidského těla nevyjímaje. Známou součástí primárního metabolismu jsou histidin a histamin. L-Histidin je základní aminokyselina, která se, jakožto součást proteinů, vyskytuje prakticky ve všech částech živých organismů. Dekarboxylací aminokyseliny histidinu, která je způsobena účinkem enzymu histidin-dekarboxylázy, vzniká histamin. Jedná se o biologicky aktivní látku zvanou též (4-(2-aminoethyl)imidazol), **Obrázek 10.** (15) (16)

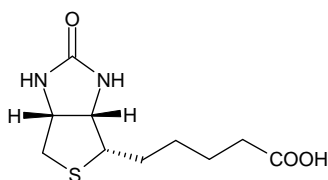
Histamin je považován za neurotransmitter a neuromodulátor v lidském mozku a hraje majoritní roli v patogenním pokroku po mozkové ischemii. Při poškození tkání dochází k uvolňování histaminu do těla. Histamin zmírňuje poškození neuronů a snižuje celkovou sílu ischemie a podporuje obnovu neurologických funkcí mozku. Další studie dokazují funkci histaminu při zmírnění úmrtnosti nervových buněk, potlačuje uvolňování dopaminu, inhibuje záněty a tvorbu glií, ovlivnit může také průtok krve mozkiem, snižuje tepovou frekvenci, podporuje neurogenezi. (17)

**Obr. 10:** Histamin a L-histidin

Kromě shora uvedených je imidazol součástí složitějšího heterocyklu purinu, systematicky imidazolo[4,5-*d*]pyrimidinu, a řady od něj odvozených významných látek, jako například bází nukleových kyselin adeninu a guaninu **Obrázek 11**.

**Obr. 11:** Struktura purinu, adeninu a guaninu

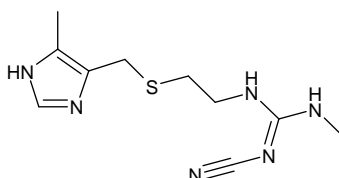
Dále je imidazol součástí struktury biotinu – tedy vitamínu B₇, někdy nazývaného vitamin H, **Obrázek 12**. V této molekule je dihydroimidazol-2-onový kruh kondenzovaný ze sírným heterocyklem thiolanem. Je rozpustný ve vodě a pro tělo nezbytný při metabolických pochodech, kde v podobě koenzymu funguje jako přenašeč karboxylové funkce. Je obsažen v potravinách, jako jsou kvasnice, mléko, vnitřnosti. (18) (19)

**Obr. 12:** Struktura vitamínu biotin

Vzhledem k nezanedbatelným rolím derivátů imidazolu v buněčném metabolismu nepřekvapí, že se imidazol a jeho deriváty staly základem pro celou řadu syntetických biologicky aktivních látek s rozmanitými účinky. V následujícím textu jsou uvedeny některé zajímavé příklady takových látek a jejich účinků.

4.3.1.1 Antiulcerózum, antagonist H₂-receptorů

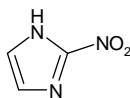
Léčivo Cimetidin (tagamet) **Obrázek 13**, inhibuje tvorbu žaludečních kyselin, léčí pálení žáhy a peptidické vředy, neboť inhibuje H₂-receptory nacházející se v žaludku, kde stimulují sekreci kyseliny chlorovodíkové. Bývá používán také jako analgetikum. (20)



Obr. 13: Struktura cimetidinu

4.3.1.2 Antimikrobiální antibiotikum

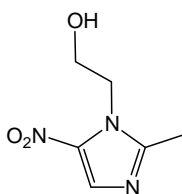
Azomycin (2-nitroimidazol), **Obrázek 14**, je přirozeně se vyskytující alkaloid, který je produkován bakteriemi rodu *Nocardia spp* a *Streptomyces eurocidicus*. Azomycin byl první nitroimidazol izolovaný z přírodních zdrojů. Inhibuje bakteriální syntézu proteinů. Působí vůči G⁺ a G⁻ bakteriím a anaerobním bakteriím. (21) (22)



Obr. 14: Struktura azomycinu

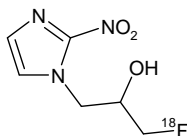
4.3.1.3 Chemoterapeutika

Metronidazol, **Obrázek 15**, je zařazen do skupiny chemoterapeutik a má velmi silný destrukční účinek na anaerobní bakterie. Lehce proniká do jednobuněčných organismů a vyvolává rupturu DNA řetězců v těchto organismech. (23)



Obr. 15: Struktura metronidazolu

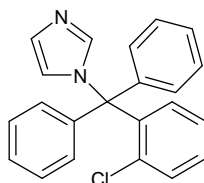
Misonidazole **Obrázek 16** taktéž spadá do skupiny chemoterapeutik. Používá se při radiové terapii při léčbě rakoviny. (24) (25) (26)



Obr. 16: Struktura misonidazolu

4.3.1.4 Antimykotikum, gynekologikum

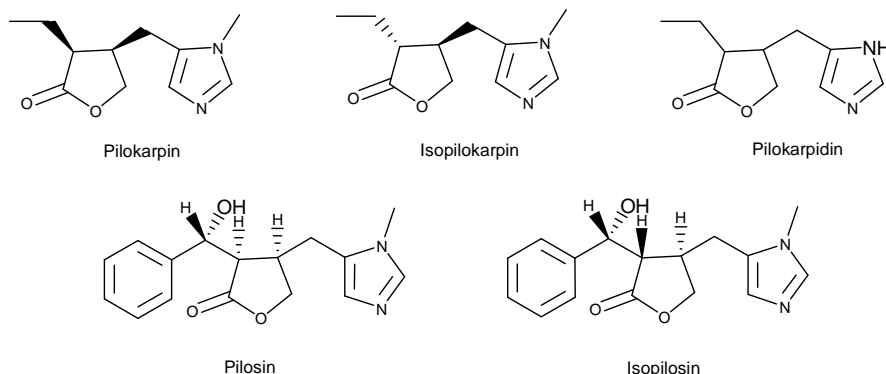
Clotrimazole je azolové antibiotikum s velmi širokým antimykotickým spektrem účinků na dermatofyty, kvasinky, proti kmenům mikrobiálních organismů, mykózu, kandidózu, balanitidu a vulvitidu, což je zánět zevních pohlavních orgánů. Je součástí krému Canesten, **Obrázek 17**. (3) (27)



Obr. 17: Struktura clotrimazolu

4.3.1.5 Parasympatikomimetika

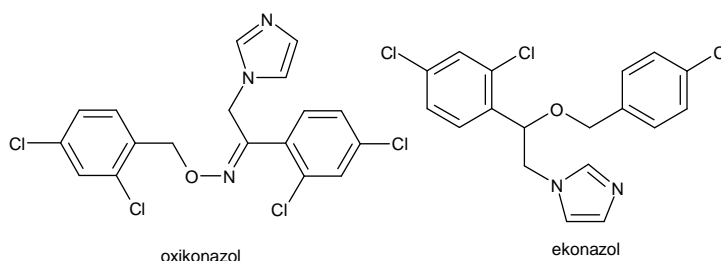
V alkaloidech, jež se získávají z rostliny mrštnoplodu malolistého latinsky *Pilocarpus microphyllus* pěstovaného v Asii a Americe, se nachází pestrá směsice alkaloidů, kde hlavní skelet molekuly tvoří heterocyklus imidazol. Účinné látky jsou alkaloidy pilokarpin, (28) dále pak pilokarpidin, isopilokarpin a pilosin, isopilosin **Obrázek 18**. Pilokarpin se izoluje z rostliny a působí jako parasympatikomimetikum. Používá se ke snižování nitroočního tlaku, je silně působícím diaforetikem. Léčiva, do kterých se pilokarpin přidává, jsou Ipecarin kapky a Pilocarpin Spofa. (29) (30) (31)



Obr. 18: Struktura alkaloidů z *Pilocarpus microphyllus*

4.3.1.6 Dermatologika a imidazolové antimykotika

Účinná látka oxikonazol **Obrázek 19**, je obsažena v krému s komerčním označením Myfungar. Ten se používá při léčbě kůže s plísňovým a kvasinkovým onemocněním končetin, těla, kůže ve vlasech a vnějších pohlavních orgánů, dále k léčbě plísni na nehtech. Tento lék patří do skupiny dermatologik a imidazolových antimykotik. (32)



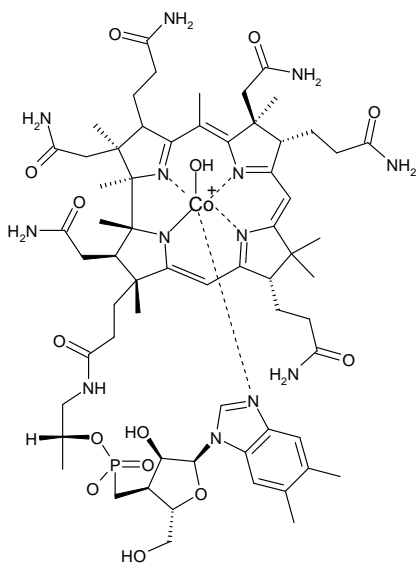
Obr. 19: Struktura oxikonazolu a ekonazolu

Obdobné účinky vykazuje ekonazol nitrát, **Obrázek 19**, který je součástí farmaceutických gelů, mastí a působí fungicidně, proti plísním, kvasinkám, houbám a jiným bakteriálním infekcím. Další vlastností léku je možnost zastavení množení bakterií na tkáních. (33)

4.3.2 Benzimidazol

Stejně jako imidazol je i benzimidazol součástí struktury řady biologicky významných sloučenin. Například lze nalézt molekulu benzimidazolu ve struktuře vitamínu

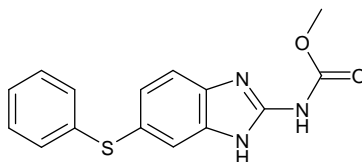
B_{12} . Vitamín B_{12} , triviálním názvem kobalamin je vitamín patřící do skupiny B, je ve vodě dobře rozpustný a pro tělo velmi důležitý **Obrázek 20**. Je obsažen v mléčných výrobcích, vnitřnostech, v potravinách živočišného původu. Jednou z významných benzimidazolových sloučenin v přírodě je tak *N*-ribosyl-5,6-dimethylbenzimidazol, který slouží jako axiální ligand na centrálním atomu kobaltu ve vitaminu B_{12} . (34)



Obr. 20: Struktura vitamínu B_{12}

4.3.2.1 Antihelmintika

Dále je benzimidazolový skelet základem farmak a účinných látek často užívaných ve veterinární medicíně. Antihelmintika různými mechanismy usmrcují, inaktivují nebo jen paralyzují parazitární helminty v hostitelském organismu. Používají se k odčervení lidí a zvířat. Významným představitelem této skupiny látek je Fenbendazol patřící do skupiny benzimidazolových derivátů. Je to látka se širokým spektrem účinnosti na gastrointestinální nematody, na plicní červy, na některé tasemnice, cestody, migrující larvy *Ascaris suum*. **Obrázek 21.** (35) (27) (36)



Obr. 21: Struktura fenbendazolu

5 IONTOVÉ KAPALINY

Protože imidazoliové soli, hlavní oblast zájmu této práce, slouží jako jeden z mnoha strukturních motivů při přípravě iontových kapalin (IL), jsou následující odstavce věnovány obecnému přehledu vlastností IL. Zvláštní zřetel je kladen na specifika imidazoliových kationtů, která uplatnitelnost tohoto typu IL značně rozšiřují.

Obecná definice iontových kapalin zní: jsou to látky kapalné konzistence za laboratorní teploty (nebo v širším pojetí s bodem tání do cca 100 °C), které jsou výhradně složeny s iontů a vykazují tudíž iontovou vodivost. Zpravidla se jedná o organické, méně často o anorganické soli. (37) (38)

Zajímavosti iontových kapalin:

- Dosud byly ve vědeckých časopisech publikovány struktury více jak 1500 různých iontových kapalin.
- Široký rozsah rozpustnosti, či mísitelnosti s jinými rozpouštěly, iontové kapaliny jsou hydrofilní.
- Mohou být použity jako reakční medium či katalyzátor při chemických reakcích.
- Mohou být využívány při extrakci a separaci chemikálií z vody i organických rozpouštědel.
- Fyzikální, chemické a biologické vlastnosti IL mohou být nastaveny záměnou aniontu či kationtu, případně kombinací dvou různých IL.
- Mohou přispět k vývoji „zelené chemie“, případně „zelené technologie“ tím, že nahradí toxické, těkavá a hořlavá organická rozpouštědla. Tato záměna omezí vznik chemických odpadů a znečištění. (39)

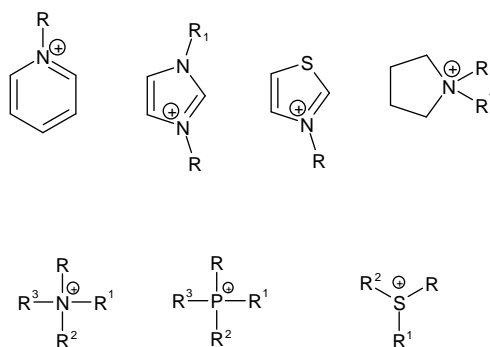
5.1 Klasifikace IL

IL jsou typické soli zpravidla s organickým kationtem a organickými nebo anorganickými anionty. Kationty IL mohou být rozděleny do několika skupin zahrnujících kationty amoniové, sulfoniové, fosfoniové, imidazoliové, pyridiniové, picoliniové,

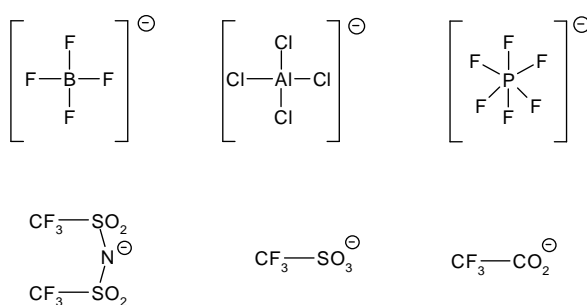
pyrrolidiniové, thiazoliové, oxazoliové či pyrazoliové. Jako aniony jsou používány halogenidy, dusičnany, hexafluorofosforečnany, tetrafluoroboritany nebo alkylsírany. (39)

Typické kationty a aniony jsou uvedeny na **Obrázku 22** a **Obrázku 23**. IL lze z historického hlediska klasifikovat do tří generací podrobněji popsaných v následujících kapitolách.

Velmi často jsou vědci zkoumány a vyráběny IL na bázi imidazolu a benzimidazolu. V těchto případech pak kationtovou část tvoří imidazolium, případně benzimidazolium s oběma dusíkovými atomy substituovanými alkylovými řetězci. Většina těchto IL jsou substituované nesymetricky, tedy dvěma různými substituenty, avšak najdou se i výjimky zahrnující látky substituované symetricky.



Obr. 22: Příklady kationtů vytvářejících iontové kapaliny



Obr. 23: Příklady aniontů vytvářejících iontové kapaliny

5.1.1 Tetrahalogenohlinitany – 1. generace IL

Jedná se o eutektickou směs chloridu hlinitého s halogenidem ethylpyridinia vyvinutou týmem vedeným F. H. Hurleyem, (40) nebo také směs chloridu dialkylimidazolií s AlCl_3 . Obě tyto směsi jsou při laboratorní teplotě kapalné. (39) IL první generace se používají jako rozpouštědla (41) (42) (43) nebo jako katalyzátory pro Friedelovu-Craftsovu syntézu (tetrachlorohlinitan 1-ethyl-3-methylimidazolia). (44) Obecně je možné použít iontové kapaliny první generace pro elektrofilní aromatické substituce, při nichž je nutná přítomnost Lewisovy kyseliny (tj. alkylace, acylace, halogenace a chlorsulfonace). Dále mohou být použity jako plnivo do sušících zařízení, neboť na sebe vážou vodu. (45)

5.1.2 Iontové kapaliny neobsahující $[\text{AlX}_4]^-$ - 2. generace IL

Nestálost IL první generace na vzduchu a citlivost k vlhkosti vedla k přípravě nových IL, které byly označovány jako IL druhé generace. Příkladem těchto vysoce stabilních IL mohou být dialkylimidazolium-hexafluorofosforečnan či tetrafluoroboritan, které jsou stabilní jak na vzduchu, tak ve vodném prostředí. Tyto pozitivní vlastnosti jsou však vykoupeny možnou přítomností vysoce toxické kyseliny fluorovodíkové. IL 2. generace se nejčastěji používají jako rozpouštědla v organické chemii, například pro nukleofilní substituce $\text{S}_{\text{N}}1$. (45) (46)

5.1.3 Speciální a chirální IL – 3. generace IL

Třetí generace IL je založená na stabilnějších aniontech, jako jsou například $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-]$, cukerné deriváty, aminokyseliny nebo jiné organické kyseliny, alkylsulfáty nebo alkylfosfáty, případně na organických kationtech jako je například cholin. Tyto kationty a aniony jsou biologicky odbouratelné, snadno dostupné a méně toxické než u předešlých generací IL. Jedná se tak o novou třídu rozpouštědel, která jsou více hydrofilní a mísitelná s vodou. (47)

Tyto IL mohou být využity také jako mobilní či stacionární fáze v chromatografických technikách. (48)

5.2 Vlastnosti a použití iontových kapalin

Fyzikální a chemické vlastnosti IL je možné obecně ovlivnit délkou alkylových řetězců a povahou doprovodného aniontu (pro termickou stabilitu platí přibližné pořadí: $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^- > [\text{PF}_6]^- \sim [\text{BF}_4]^- > \text{Cl}^-$). Obecně je možno říci, že stabilita roste s rostoucí velikostí aniontu. Podobné pořadí je možné očekávat i pro vliv struktury na rozpustnost iontových kapalin. Například imidazolium-hexafluorofosforečnan a bis(trifluormethylsulfonyl)imidy nejsou s vodou mísitelné, přičemž halogenidy, octany, dusičnany a trifluoroctany jsou s vodou mísitelné zcela. Tetrafluoroboritany a trifluormethansulfonáty tvoří přechod, u nich je rozpustnost dána délkou alkylových řetězců kationtu. Samostatnou skupinu tvoří tetrachlorohlinitany, které se vodou rozkládají na produkty hydrolyzy (kyselina chlorovodíková), a proto musí být skladovány za bezvodých podmínek. (45)

Značný vliv na bod tání imidazoliových solí mohou mít substituenty, které jsou navázány na imidazoliovém kruhu. Změny ve struktuře kationtu mohou ovlivnit schopnost shlukování nebo stohování aromatických kruhů pomocí π - π či iontových interakcí. Substituce do polohy C2 na imidazolu, stejně jako náhrada imidazolu za benzimidazol, zvyšuje bod tání. Symetricky substituovaný kation 1,3-dialkylimidazolium má vyšší bod tání než stejný kation, ale s různými substituenty navázanými do poloh 1 a 3. IL, které obsahují vysoce fluorované anionty např. BF_4^- , PF_6^- , jsou často kapalné. (49)

Imidazoliové soli se mimo jiné používají k extrakci kovových iontů z vodních roztoků, rozpouštění sacharidů, vytvoření polyelektrolytických zvrásněných vrstev na povrchu materiálů, zajištění antimikrobiálního účinku, k vytvoření orientovaných tekutých krystalů apod. (50)

5.2.1 IL jako rozpouštědla

Rozsah IL, které jsou uzpůsobené pro použití jako rozpouštědla při reakcích, je velmi široký. Podmínkou IL pro použití je stabilita ve vodném prostředí. Jako příklad mohou sloužit IL připravené J. S. Wilkersem a M.J. Zaworotkovem, které jsou stabilní jak na vzduchu, tak ve vodě. (46) (51) (52)

Hlavním cílem chemiků je nalézt alternativní čistou technologii pro laboratorní syntézy, kde by se zamezilo využívání škodlivých rozpouštědel. Reakce s nahrazenými rozpouštědly jsou velmi jednoduché a pro vědce také praktické ve srovnání s organickými rozpouštědly. Mnoho organických rozpouštědel jako např. dimethylsulfoxid se velmi těžce odstraňuje po reakci z produktu, právě v tomto případě je vhodné použít rozpouštědlo na bázi IL. (53) (54)

Yetkin Gök a kol. se zabývali ve svých výzkumech otázkou použití IL jako rozpouštědel. Jako medium byl přidán do reakce 1-butyl-3-methyl-4,5-dihydroimidazolium hexafluorofosforečnan. Předmětem jeho práce byla reakce esterifikace derivátů karboxylových kyselin s různými alkyhalidy za velmi mírných reakčních podmínek (60–90°C) v roztoku IL a na straně druhé s velmi vysokým výtěžkem okolo 99%. Výhodou je, že je možné IL recyklovat a znovu použít. (41)

Hlavní požadavky na IL jakožto možná rozpouštědla jsou nízká toxicita, vysoká chemická stabilita, termostabilita, netěkavost, recyklovatelnost, vysoká solvatační kapacita, nemísitelnost s ostatními organickými rozpouštědly. Mezi nejčastěji používané IL patří 1,3-dialkylimidazolium-chloridy (55), 1-alkyl-3-methylimidazolium-tetrafluoroboritan (56) a 1-butyl-3-methyl-4,5-dihydroimidazolium-hexafluorofosforečnan. (41)

5.2.2 IL jako katalyzátory

Prakticky nejvíce účinný způsob použití IL je kombinace jak katalytických, tak solvatačních účinků. Pokud záměna rozpouštědla vede k rychlejší reakci, pak nové rozpouštědlo může být vnímáno jako katalyzátor, byť nespecifický. Mnohdy je IL připravena tzv. „na míru“ reakce, kdy obsahuje účinný ion, který je využíván jako katalyzátor reakce.

Základní iontovou kapalinou s katalytickými účinky je 1-butyl-3-methylimidazolium-hydroxid, který účinně katalyzuje Knoevenagelovu kondenzaci různých alifatických a aromatických aldehydů a ketonů s aktivními ethylovými skupinami při pokojové teplotě bez požadavků na jakékoliv organické rozpouštědlo. (57) Dalším možným katalyzátorem je 1-butyl-3-methylimidazolium-hexafluorofosforečnan. (58)

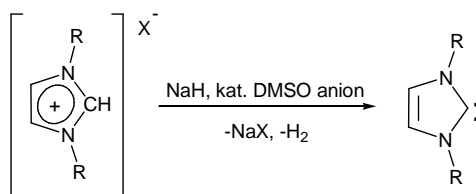
Mezi další zajímavé příklady katalytického účinku IL může patřit syntéza tributylcitrátu publikována X.U. Junmingem. Výsledky ukázaly, že kyselé iontové kapaliny vykazují dobrou katalytickou vlastnost a IL může být také opakovaně použitelná (až 13×). K této reakci byl využit 1-methyl-3-(3-sulfopropyl)imidazolium-hydrogensíran. (59)

5.2.3 IL jakožto prekurzory karbenových ligandů

Jako karben se označuje organická molekula, která má ve své struktuře atom uhlíku obklopen šesti valenčními elektrony. Zpravidla jde o uhlík dvou vazný, který tak nese navíc volný elektronový pár. Kombinace elektronové nenasytenosti a přítomnost nevazebného páru je důvodem velmi zajímavých chemických vlastností. Elektronový deficit karbeny saturují řadou elektrofilních reakcí, zejména adicemi na násobné vazby. Na druhou stranu, volný elektronový pár slouží jako donor elektronů v řadě komplexů s přechodnými kovy. Životnost karbenů je poměrně krátká a díky karbenovému uhlíku je reaktivita těchto sloučenin velmi vysoká. (60)

N-Heterocyklické karbeny (NHC) jsou zvláštní podskupinou karbenů, kde se karbenový uhlík nachází v heterocyklu, zpravidla mezi dvěma heteroatomy. Mezi nejstudovanější NHC patří látky odvozené od imidazoliových solí. NHC jsou pak použitelné jako katalyzátory nebo jako ligandy při syntéze komplexních sloučenin s přechodnými kovy. Komplexy s Ag a Au zajišťují inhibici růstu bakterií *B. subtilis* and *E. coli*, komplexy s palladiem vykazují cytotoxickou či antitumorovou aktivitu a komplexy s Ni mají využití jako imunotolerantní agenty. Samotné NHC byly charakterizovány pomocí GC-MS a později pomocí ESI-MS. (61) (62)

Yuri E. Corilo ve své práci popisuje tvorbu a charakterizaci prvních a stabilních karbenů ze skupiny NHC. Imidazoliové ionty jsou v roztoku stabilizovány intermolekulárními interakcemi s rozpouštědlem na bázi methanolu a protiionty vytváří velkou supramolekulární síť, která se do jisté míry zachovává při převodu do plynné fáze při měření ESI-MS analýzy. V rámci takto do plynné fáze převedených agregátů se mohou vyskytnout i molekuly kde došlo k eliminaci protonu z pozice 2, tedy ke vzniku NHC. Samotné NHC jsou nenabitě tudíž nedetekovatelné pomocí MS metod. V rámci agregátu s nabitými částicemi však mohou být pomocí MS nepřímo prokázány. (62)

**Obr. 24:** Reakce vzniku NHC

Po objevení schopnosti NHC koordinovat přechodné kovy se objevila v odborných publikacích záplava článků popisujících přípravu komplexů s NHC a jejich katalytické vlastnosti. Tak například Herman zkoumal komplexy palladia (II) s bis-karbenovými komplexy, u kterých zjistil, že jsou účinnými katalyzátory při Heckových reakcích. Reakce vzniku NHC je na **Obrázku 24**. Stejně využití zkoumal i Rouhi, který však jako centrální atom v komplexech použil wolfram, molybden nebo ruthenium. (63)

Další oblastí použití *N*-heterocyklických karbenů s kovem je kosmetický průmysl a lékařství. Zde jsou centrem pozornosti výzkumníků zejména antimykotické a antimikrobiální účinky. Lansdown a Hugo se ve svých studiích zaměřili na vlastnosti a možnosti použití nanočástic stříbra, zejména na jejich působení na bakterie *Escherichia coli*. Změny ve struktuře bakterií, jež byly vystaveny působení *N*-heterocyklických karbenů s navázaným stříbrem byly zkoumány pomocí TEM a X-ray. (64) (65)

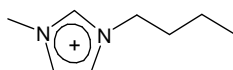
Dále bylo zjištěno, že *N*-heterocyklický karbenový komplex se zlatem vykazuje pozitivní antimikrobiální účinky proti *Bacillus subtilis*. (66) Jiné *N*-heterocyklické karbeny mohou tvořit komplexy s rutheniem a rhodiem, které procházejí přes stěnu buňky mikroorganismu a působí proti kmenům *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*. (67) (68)

5.3 Metody přípravy iontových kapalin

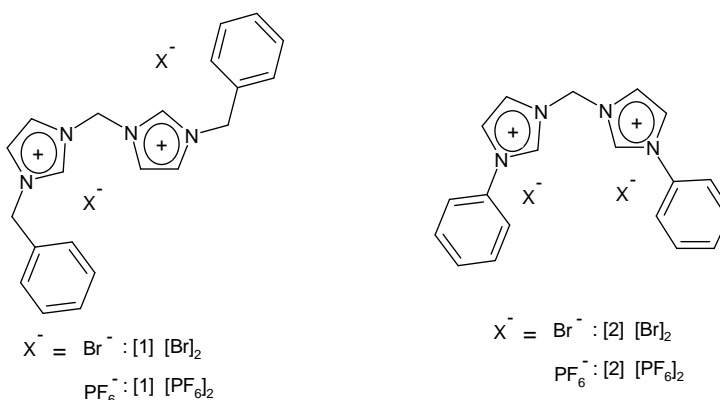
Iontové kapaliny lze připravit použitím dvou různých metod, jejichž společným krokem je kvarternizace nukleofilního atomu, nejčastěji dusíku. Pokud je anion obsažený v iontové kapalině zároveň dobrou odstupující skupinou při nukleofilních substitucích (triflát, tosylát apod.), vzniká iontová kapalina v jednom kroku. V případě, že primárně vzniklé soli obsahují nekoordinující anorganické aniony, je nutné použít dvoukrokovou metodu, kdy se nejprve

provede kvarternizace alkylhalogenidem a v druhém kroku záměna halogenidového aniontu. (45)

V principu lze koncept přípravy jednou nabitých imidazolií **Obrázek 25** rozšířit i na látky se dvěma (**Obrázek 26**) či více imidazoliovými jádry. Toto rozšíření však nepředstavuje, kromě nutnosti zvolit vhodné pořadí reakčních kroků, žádné principiální obtíže při syntéze. (69) (70)



Obr. 25: Jednou nabitý imidazoliový kation



Obr. 26: Dvakrát nabitá imidazoliová sůl

Příprava IL s jedním pětičlenným heterocyklickým kruhem a dvěma různými substituenty v polohách 1 a 3 je obvykle dvou kroková. Prvním krokem výroby je navázání R substituentu na dusík do polohy 1 (nukleofilní substituce) a druhým krokem jsou reakce, jež vážou R skupinu do polohy 3 (kvarternizace).

5.3.1 Manipulace s anionty IL

Velice časté jsou reakce IL, při kterých dochází k manipulaci s aniony. Lze je rozdělit do dvou hlavních oblastí. První z nich je prostá výměna aniontů, zatímco druhý proces zahrnuje vznik IL s halogenidovým protionem za použití Lewisovy kyseliny. Díky volbě vhodných směsí rozpouštědel je, zejména prvním způsobem, možno připravit velmi čisté finální IL. Vše závisí na tom, zda je IL s daným anionem v reakčním prostředí rozpustná či nikoli.

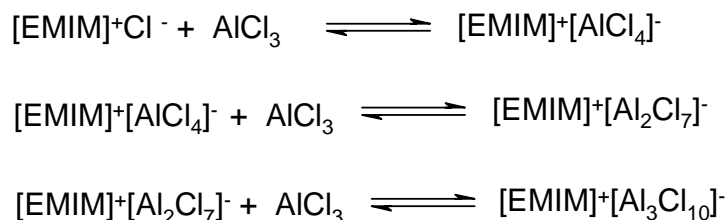
5.3.1.1 Anion výměnné reakce

Cílem výměny aniontů je nejen formace nekontaminovaných, čistých IL, ale také možnost ovlivnění fyzikálně-chemických charakteristik výsledné IL. Do reakcí vstupují halogenidy kovů, amoniové soli nebo volné kyseliny a iontová kapalina požadovaného kationu jako například imidazolium. Příkladem takových příprav mohou být práce K. Hofmanna a kol. z roku 1956 případně P. Bonhotea a kol. z roku 1996. Jednalo se o reakce dialkylimidazolium-halogenidu s tetrafluoroboritanem sodným v acetonu. Další postup přípravy tetrafluoroboritanů popsal J. Fuller a kol. v roce 1997, když vycházel z dialkylimidazolium-chloridu a tetrafluoroboritanu amonného. (71) (72) (73)

O. Kysilka a kol. publikovali v roce 2009 výměnnou reakci bis(polyfluoralkyl)imidazolium-triflátů s různými amonnými solemi (NH_4PF_6 , NH_4BF_4) nebo lithnou solí (LiNTf_2) ve směsi vody a acetonu. Tímto způsobem připravili autoři velmi čisté IL, přičemž nedocházelo ke zpětné záměně aniontů. (74) (39)

5.3.1.2 Acido-bazické reakce pomoci Lewisovy kyseliny

Formace IL je způsobena reakcí halogenidů imidazoliových kationů s Lewisovou kyselinou v různých poměrech. V případě stechiometrie 1:1 dojde k reakci AlX_3 s halogenidovým aniontem za vzniku komplexního aniontu tetrahalogenohlinitanového. Když se nastaví větší přebytek Lewisovy kyseliny, dochází k formování vícejaderných komplexních aniontů. Nejčastěji se jako Lewisovy kyseliny používají AlCl_3 , BCl_3 , CuCl , SnCl_2 . Reakce jsou zpravidla exotermní. Příklady těchto reakcí jsou uvedeny na **Obrázku 27**. (75) (76) (77) (78) (79)



Obr. 27: Acidobazické reakce v poměru 1:1, 1:2 a v trojnásobném přebytku Lewisovy kyseliny (EMIM^+ – ethylmethylimidazoliový kation)

5.3.2 Kvarternizační reakce

Formace kationtů IL může být uskutečněna protonací volnou kyselinou nebo kvarternizací aminů či fosfinů s halogenalkany. Ke kvarternizačním reakcím mohou být použity chloralkany, bromalkany i jodalkany, jak je předpokládáno pro nukleofilní substituci, nikoli však fluoralkany. Kvarternizační reakce jsou v principu velmi jednoduché. Amin nebo 1-alkylimidazol je smíchán s požadovaným halogenalkanem, který má být navázán na volný atom dusíku a tato směs je míchána a zahřívána obvykle v rozmezí 25–80°C. Doba reakce je závislá na použitém halogenalkanu, jodalkany jsou nejvíce reaktivní, naopak chloralkany reagují nejméně ochotně. Také bylo zjištěno, že s délkou řetězce reaktivita halogenalkanu klesá. V **Tabulce 1** jsou uvedeny podmínky reakce pro srovnání reaktivity různých halogenů. (80) (81)

Tab.1: Reaktivita halogenů a reakční časy

Halogen alkany	Reakční teplota [°C]	Reakční čas [den]
chloralkany	80	2–3
bromalkany	60	1
jodalkany*	23	<<1

*reakční nádoba musí být chráněna před přímým světlem.

Kvarternizaci je nutné provádět v inertní atmosféře buď za použití dusíku, nebo argonu, neboť kvarterní soli jsou zpravidla velmi hygroskopické. Prvním krokem reakce je navázání alkanu na dusík v imidazolu. Pokud je použitý halogenalkan ve skupenství kapalném, není potřeba do reakce přidávat rozpouštědlo. (80) (81)

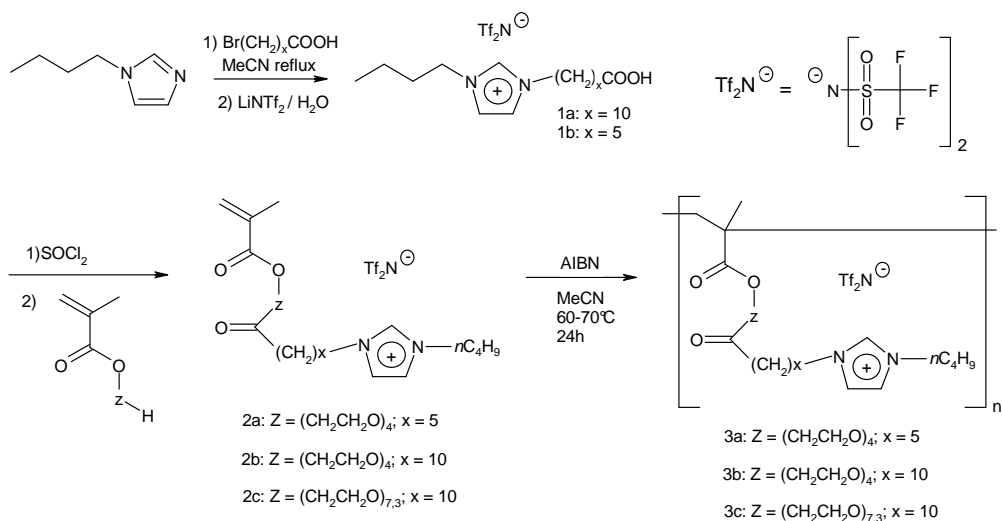
Pokud halogenalkan není kapalinou ani za reakční teploty, jsou nejpoužívanějšími rozpouštědly dimethylformamid (82), ethyl-acetát (83), tetrahydrofuran (84), toluen (85), chloroform (86) či acetonitril (87). Vzniklé kvarterní soli mohou být v reakční směsi rozpustné a pak jsou po skončení reakce vysráženy snížením polarity prostředí. Jsou publikovány i reakce, například v tetrahydrofuranu či toluenu, kdy vznikající IL rovnou vypadává z reakční směsi (pochopitelně pouze tehdy, je-li teplota tání IL vyšší než reakční teplota). Někdy se využívá k přípravě kvarterních solí také ultrazvuk (88) nebo působení mikrovln. (81)

6 IMIDAZOL JAKO SOUČÁST STRUKTURY POLYMERŮ

Na rozdíl od konvenčních polymerů s jednotkami vázanými kovalentními vazbami, jsou supramolekulární polymery konstruovány obvykle prostřednictvím nevazebných interakcí monomerů nebo jiných komponentů za vzniku rozsáhlých agregátů. Monomery jsou vzájemně nekovalentně vázány pomocí vodíkových vazeb, hydrofobního efektu, π - π interakcí, elektrostatických interakcí apod. (89) (90) Deriváty imidazolu, respektive imidazolia, byly popsány jako součást struktury jak kovalentních polymerů, tak supramolekulárních systémů.

6.1.1 Imidazolia vázaná kovalentně

Tyto látky vykazují unikátní fyzikální vlastnosti, jako jsou vysoká vodivost, tepelná, chemická a elektrochemická stabilita (jsou stabilní nad 5V), které je předurčují k využití v elektrotechnickém průmyslu. Mohou být využity jako nové a bezpečné elektrolyty pro elektrochemické membrány kondenzátorů, lithiové baterie, palivové články nebo elektromechanické transdukční zařízení pro pohony a senzory. O použití v praxi rozhoduje také struktura iontových polymerů neboli polymerované iontové kapaliny. Statická dielektrická konstanta se zvyšuje s molekulárním objemem IL a totéž platí o polymerované IL. Schéma přípravy takového polymerního materiálu je znázorněno na **Obrázku 28**. Z vhodně alkylovaného imidazolu se připraví kvarterní sůl s karboxylátovou funkcí, která se posléze derivatizuje zbytkem kyseliny akrylové. Požadovaný polymer pak vzniká radikálovou polymerací dvojných vazeb akrylátu. (91)



Obr. 28: Syntéza methakrylátových monomerů na bázi imidazolu, monomery (2a-2c), imidazolia vázaná kovalentní vazbou (3a-3c). AIBN = 2,2'-azobis(isobutyronitril)

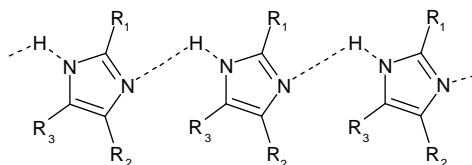
Obdobně připravili Liu a kolektiv polyelektrolytický gel na bázi 1-ethyl-3-(2-methacryloyloxyethyl)imidazolium-jodidu. Vzniklý polymethylmethakrylát byl smísen s vhodným změkčovadlem, I_2 a polyakrylonitrilem, což vedlo ke vzniku gelu s iontovou vodivostí. (92)

6.1.2 Supramolekulární polymery

Jak již bylo zmíněno výše, základní charakteristikou supramolekulárních polymerů je spojování monomerních jednotek prostřednictvím slabých interakcí. U samotného imidazolu byly popsány nadmolekulární útvary, ve kterých jsou jednotlivé molekuly imidazolu spojeny do řetězců prostřednictvím vodíkových vazeb, jak je ukázáno na **Obrázku 29**.

Zajímavé struktury vznikající samoskladnými procesy z dendritických imidazoliových solí popsali ve své práci Imam a kolektiv. (93) V závislosti na povaze struktury dendritu, kationické části a protiiontu se tyto látky formují do supramolekulárních sloupců, nebo kulovitých útvarů. Tyto formace obsahující nano-sloupce nebo nanočástice oválného tvaru, jež jsou navázány okolo iniciačního jádra a tvoří tak 2D hexagonální strukturu nebo 3D kubickou strukturu. Velikost agregátů dendritů, které vznikly samoshlukováním do kubické struktury, se pohybuje od 35 do 60 \AA .

Jiný zajímavý příklad využití imidazolia ke konstrukci supramolekulárního polymeru popsali Xia a kolektiv. (94) Tito autoři připravili imidazolem monosubstituovaný kavitand pillar[5]aren. Tato molekula pak v závislosti na pH inkluduje kladně nabitý imidazoliový kation do dutiny pillararenu. Při nízkých koncentracích dochází k intramolekulární inkluzi imidazolia vázaného flexibilním uhlovodíkovým ramenem, zatímco při zvýšení koncentrace dochází k inkluzi intermolekulární a ke vzniku lineárních polymerních struktur. (95)



R₁, R₂, = alkyl, aryl

Obr.29: Polyimidazolia vázaná mezi sebou vodíkovými vazbami

7 HOSTITELSKÉ MOLEKULY

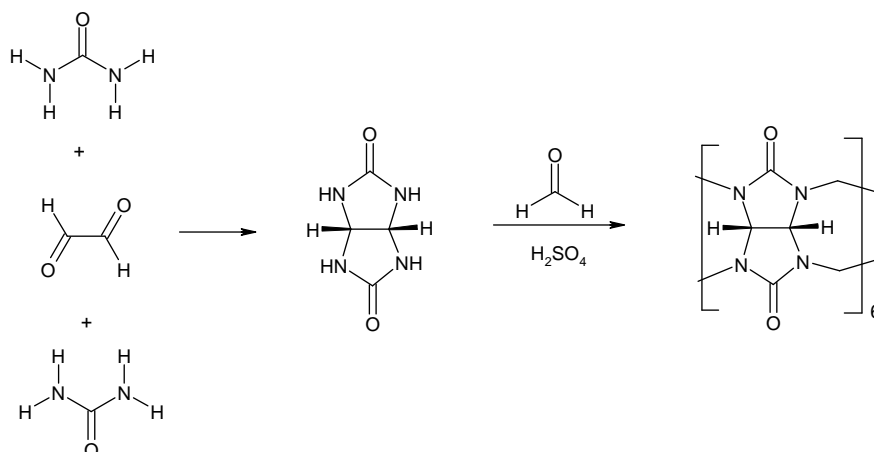
V dalších kapitolách bude věnována pozornost dvěma základním typům hostitelských molekul (kavitandů) pro supramolekulární polymery – tedy cyklodextrinům a cucurbit[n]urilům.

7.1 Cucurbit[n]urily

Organické sloučeniny cucurbit[n]urily, zkráceně jen CBn, kde $n=5-8$ a 10, jsou syntetické makrocykly soudkovitého tvaru, které obsahují n jednotek glykolurilu, spojených navzájem dvojicemi methylenových můstků. V molekulách CBn je možné rozlišit vnitřní nepolární kavitu uzavřenou dvěma symetricky ekvivalentními portály. Tyto portály jsou lemovány karbonylovými skupinami a jsou hydrofilní. (96) (97) (98) (99) Struktura a geometrické parametry jsou uvedeny v **Tabulce 2**.

7.1.1 Syntéza CB

Příprava čistých cucurbit[n]urilů není nikterak jednoduchá. Nicméně, samotné chemické reakce obvyklého postupu nepředstavují zásadní problém. Jedná se o dvoukrokovou syntézu, kdy nejdříve je nutné vyrobit glykoluril reakcí močoviny s vhodnou 1,2-dikarboxylovou sloučeninou a poté je tvořen CB kondenzační reakcí glykolurilu s formaldehydem v silně kyselém prostředí, při teplotě okolo 110°C, viz **Obrázek 30**. Majoritní komponentou surového produktu je cyklický hexamer. Zastoupení vyšších oligomerů lze pozitivně ovlivnit například snížením reakční teploty nebo použitím kyseliny chlorovodíkové namísto kyseliny sírové. Zásadní problém ovšem spočívá v nezbytné izolaci jednotlivých oligomerů ze surové reakční směsi. K prvotní předseparaci se využívá faktu, že oligomery s lichým počtem jednotek jsou částečně rozpustné ve vodě, zatímco oligomery se sudým počtem jednotek jsou ve vodě prakticky nerozpustné. Další separace se tradičně provádí na základě různé rozpustnosti ve směsných rozpouštědlech nebo nověji selektivním srážením vhodným ligandem. (17) (100) (101) (102) (103) (104) (105) Tyto operace jsou však velmi zdlouhavé a obvykle jsou doprovázeny velkými ztrátami materiálu v matečných roztocích.

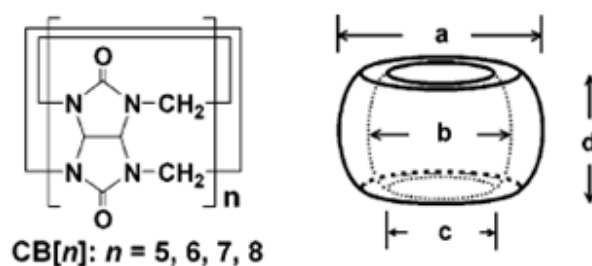


Obr.30: Syntéza glykolurilu a cucurbit[6]urilu

7.1.2 Vlastnosti CB

Objemy kavit jednotlivých CBn jsou v rozmezí 82–870 Å, zatímco průměr kavity roste s rostoucím n , výška makrocyklu, tedy vzdálenost portálů se nemění (geometrické parametry viz **Tabulka 2**). Díky vysoké variabilitě rozměru kavity jsou CBn schopny tvořit inkluzní komplexy s širokou škálou biologicky zajímavých, protinádorových činidel, peptidů či neurotransmiterů. Vzhledem k povaze molekul CBn je hydrofobní část molekuly hosta zpravidla, umožňuje-li to jeho velikost, vázána uvnitř kavity. Tato vazba je nescifické povahy a je řízena termodynamickou výhodností náhrady molekul vody v hydrofobní kavitě (hydrofobní efekt). Portály pak mohou přispět k vazbě hosta interakcí s kladně nabitými částmi molekuly. Je známo, že portály vážou kationy kovů jako je například Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a jiné. (102) (106)

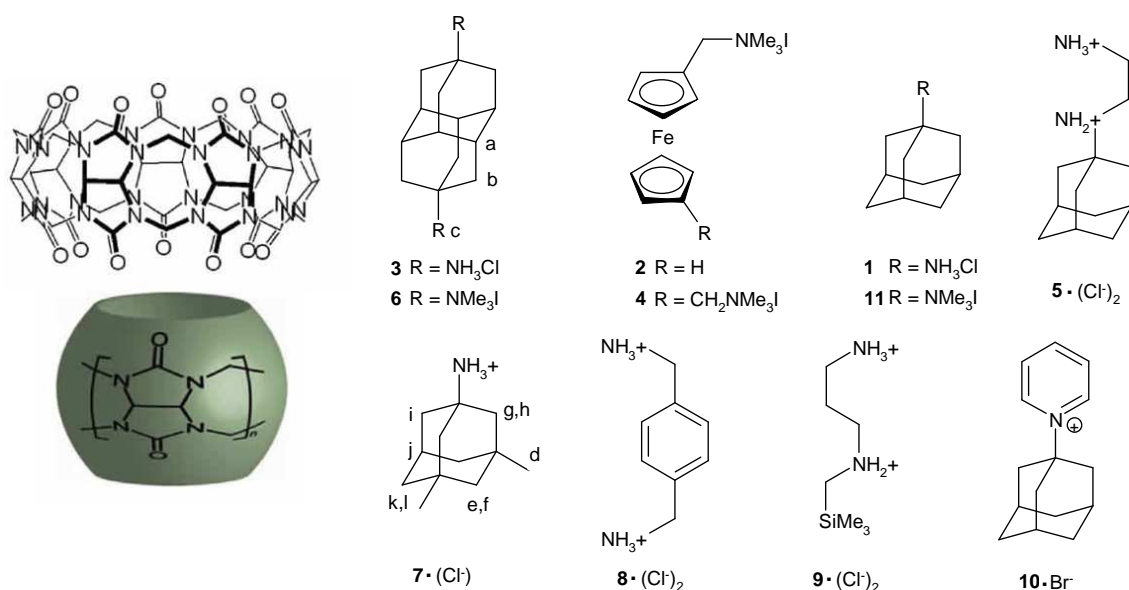
Tab. 2: Geometrické parametry cucurbiturilů (107) (108)



Typ CB		CB5	CB6	CB7	CB8
Počet jednotek	–	5	6	7	8
Molární hmotnost [g·mol ⁻¹]		830,68	996,82	1162,96	1329,1
Výška molekuly [nm]	d	0,91	0,91	0,91	0,91
Vnější průměr [nm]	a	1,31	1,44	1,60	1,75
Vnitřní průměr [nm]	b	0,44	0,58	0,73	0,88
Průměr portálu [nm]	c	0,24	0,39	0,54	0,69
Objem kavity [nm ³]	–	0,082	0,164	0,279	0,479
ΔE [kJ·mol ⁻¹] (relativně k CB6)	–	21,19	0	4,77	24,53

7.1.3 Stabilita komplexů CB

Cucurbiturily vytváří jedny z nejstabilnějších syntetických host-hostitel komplexů. Navázání do kavity závisí na povaze obou zúčastněných molekul, na náboji, na tvaru molekul, na substituentech a rovněž jsou důležité nekovalentní elektrostatické vazby a hydrofobní efekty. Hydrofobní účinky se projevují při tvorbě komplexů ve vodných roztocích. (109) Interakce vhodného hosta s nepolární kavitou CB7 lze kvantifikovat hodnotou asociační konstanty $K \sim 10^8 \text{ M}^{-1}$. Vhodnými hosty pro CB7 jsou z tohoto úhlu pohledu objemné uhlovodíkové zbytky jako je například adamantan (103), diamantan (110), bicyklooktan nebo ferrocen (111), které téměř přesně vyplňují prostor v kavitě CB7. Míru stabilizace kationtu jedním portálem lze odvodit od hodnot asociačních konstant pro zaručeně externí komplexy a to v řádu cca 10^{3-4} M^{-1} . (103) (112) (113) (114) (115) Přehled vazebných konstant [K_a, M^{-1}] mezi hostitelem (CB7, CB8) a různými hosty (viz **Obrázek 31**) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.



Obr.31: Chemické struktury CBn a různých hostujících molekul

Tab.3: Vazebné konstanty komplexů CB a hostujících molekul. (115)

Host	Vazebná konstanta komplexů [K _a , M ⁻¹]	
	CB7	CB8
1	$(4.23 \pm 1.00) \times 10^{12}$	$(8.19 \pm 1.75) \times 10^8$
2	$(3.31 \pm 0.62) \times 10^{11}$	$(3.12 \pm 0.80) \times 10^9$
3	$(1.3 \pm 0.3) \times 10^{11}$	$(8.3 \pm 2.3) \times 10^{11}$
4	$(1.9 \pm 0.4) \times 10^{13}$	
5	$(2.9 \pm 0.6) \times 10^{13}$	
6	$(1.9 \pm 0.4) \times 10^{15}$	$(2.0 \pm 0.6) \times 10^{12}$
7	$(2.50 \pm 0.39) \times 10^4$	$(4.33 \pm 1.11) \times 10^{11}$
8	$(1.84 \pm 0.34) \times 10^9$	
9	$(8.7 \pm 1.8) \times 10^9$	
10	$(1.98 \pm 0.42) \times 10^{12}$	$(2.00 \pm 0.512) \times 10^9$
11	$(1.71 \pm 0.40) \times 10^{12}$	$(9.70 \pm 2.48) \times 10^{10}$

7.1.4 Použití CB

Rozpustnost ve vodě je důležitá vlastnost pro využití zejména CB7 a jeho derivátů ve farmaceutickém průmyslu jako nosiče nerozpustných léčivých látek. Albendazol či camptothecin sloužící jako protinádorová léčiva skupiny chinolinových alkaloidů, jsou lépe rozpustná ve vodě při navázání na CB7 než CB7 s methylovými skupinami. (97) Dále byla popsána příprava nových nano Ag agregátů, které jsou zvláště atraktivní, neboť vykazují

antibakteriální, protizánětlivé či antivirové vlastnosti a jsou výborné při hojení ran. (106) Je však nutno podotknout, že masivní aplikaci CBn zatím brání poměrně nesnadná dostupnost dostatečně čistých oligomerů, relativně nízká rozpustnost nemodifikovaných CBn ve vodném prostředí a zatím neznámé způsoby přípravy selektivně modifikovaných, případně imobilizovaných CBn. Nadruhou stranu bylo potvrzeno, že CB6 je v metabolismu velmi stabilní a vylučuje se poměrně rychle z těla v nezměněné podobě. Navíc nebyla dosud prokázána cytotoxicita ani orgánová toxicita žádného z CBn. Bez notné dávky odvahy se dá předjímat, že po vyřešení preparativních obtíží a zejména po vyřešení otázky selektivní modifikace CBn nastane obrovský rozmach aplikací těchto molekul v celé řadě odvětví nevylučuje farmacii, elektrotechniku či potravinářství. (116)

7.2 Cyklodextriny

Jedná se o skupinu strukturně příbuzných přírodních produktů, které se tvoří např. při bakteriálním trávení celulózy nebo škrobu (*Bacillus macerans*, *B. stearothermophilus*, *B. circulans*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Micrococcus luteus*, *Thermoanaerobacterium thermosulfurigenes*) (117) (118), případně lze tato látky vyrobit synteticky. Jsou to cyklické oligosacharidy, složené z α -D-glukopyranozových jednotek spojených glykosidickou vazbou $\alpha(1\rightarrow4)$. V chemii se díky velikosti kavity využívá k tvorbě inkluzních komplexů zpravidla jen α , β , γ cyklodextrin, které obsahují 6, 7 a 8 jednotek a jsou relativně snadno dostupné z fermentačních médií uvedených mikroorganismů. Další zvyšování počtu jednotek sice vytváří hostitelské molekuly s potenciálně zajímavými objemy vnitřních kavit, nicméně tyto látky jsou velmi konformačně flexibilní a zpravidla tvoří různě deformované až spirálovitě stočené struktury bez možnosti inkluze větších molekul. (119)

7.2.1 Vlastnosti CD

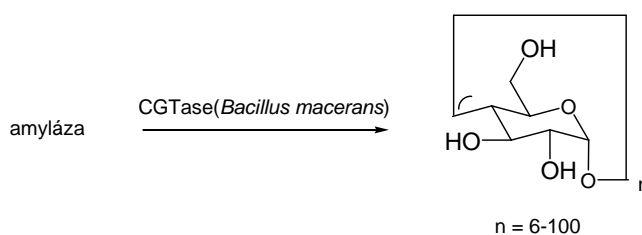
Stejně jako CB také běžné CD mají tvar duté nádoby, spíše kuželu, s kavitou uvnitř. Oproti CBn však hydrofilní portály CD nejsou symetricky ekvivalentní. Širší portál je lemován sekundárními OH skupinami v pozicích 2 a 4, zatímco užší portál lemují primární OH skupiny v polohách 6. Vnitřní stěny nepolární kavity jsou tvořeny etherovými kyslíky glykosidových můstků a vodíkovými atomy v polohách 3 a 5. (120) Geometrické parametry tří nejvýznamnějších cyklodextrinů jsou uvedeny v **Tabulce 4**.

Tab. 4: Vlastnosti cyklodextrinů (121) (122) (123)

Vlastnosti CD	Typ CD		
	α	β	γ
Molekulová hmotnost [g/m ³]	973	1135	1297
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Výška molekuly, [nm]	0,78	0,78	0,78
Vnější průměr, strana sekundárních hydroxylů, [nm]	1,37	1,53	1,69
Vnitřní průměr, strana sekundárních hydroxylů, [nm]	0,57	0,78	0,95
Vnější průměr, strana primárních hydroxylů, [nm]	1,32	1,49	1,61
Vnitřní průměr, strana primárních hydroxylů, [nm]	0,45	0,61	0,77
Objem kavity, [nm ³]	0,174	0,262	0,427
Specifický objem kavit, [ml·g ⁻¹]	0,10	0,14	0,20
Rozpustnost ve vodě 25 °C, [g·(100 cm) ⁻³]	14,5	1,85	8,19

7.2.2 Syntéza CD

Výroba CD zahrnuje úpravu přírodních polysacharidů pomocí enzymů. Cyklické oligosacharidy CD se získávají enzymatickou degradací škrobu **Obrázek 32**. V průmyslovém měřítku jsou pak jednotlivé oligomery sráženy z vodného roztoku pomocí selektivních komplexačních činidel, sušeny a expedovány zpravidla v podobě silně hydratovaných bezbarvých krystalických prášků. U β -CD je obsah vody v komerčním produktu zpravidla okolo 13 %. Vodu lze odstranit sušením ve vakuu při mírně zvýšené teplotě (cca 50 °C). (121)

**Obr.32:** Syntéza cyklodextrinu

7.2.3 Stabilita komplexů s CD

V obecné rovině je nutno poznamenat, že struktura CD neobsahuje výrazně polarizované skupiny (jako karbonylové portály u CBn) a stabilizace inkluzních komplexů se tak děje téměř výhradně prostřednictvím hydrofobního efektu a van der Waalsových slabých interakcí (vodíková vazba hraje ve vodných roztocích zanedbatelnou roli, nicméně v méně polárních aprotických prostředích její příspěvek ke stabilizaci komplexů může růst). Není proto divu, že konstanty stability cyklodextrinových komplexů nedosahují hodnot obvyklých pro cucurbiturily a obvykle se ve vodném prostředí pohybují do $10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Pětičlenný imidazoliový kruh velmi snadno vytváří komplex s α -CD, ochotněji než s β -CD. V případě, že je na imidazolu navázán substituent nebo funkční skupiny dochází ke zvýšení či snížení afinity vůči cyklodextrinu. Konstanta stability se rovněž mění v závislosti na pH směsi. K porovnání vazebných konstant může sloužit **Tabulka 5**. (124)

Tab. 5: Logaritmické hodnoty konstant stability komplexů CD a hostujících molekul.

Host (v H ₂ O)	log K	
	α -CD	β -CD
1-adamantankarboxylát (pH 8.5)	2.15±0.04	4.51±0.03
1-adamantylammonium	2.43±0.01	5.04
1-adamantyltrimethylammonium (pH 8.6)	n/a	3.59±0.02
di-2-(1-adamantyl)ethylhydrogenfosfát (pH 7.0)	n/a	5.35±0.09
3-noradamantankarboxylát (pH 8.5)	n/a	3.7
1-benzylimidazol (pH 10.0)	1.78±0.03	2.61±0.01
1-butyylimidazol (pH 10.0)	2.24±0.01	2.19±0.02
imidazol (pH 9.5; 0.5 M NaOAc)	1.23±0.02	0.41±0.05
imidazol (pH 9.5)	1.15±0.02	0.28±0.12
1-fenyylimidazol (pH 10.0)	1.57±0.12	1.40±0.19

7.2.4 Použití CD

Stejně jako CB se i CD používá ve farmaceutickém průmyslu z důvodu zlepšení rozpustnosti a biodostupnosti aktivních látek. Dále nalézá uplatnění v potravinářském průmyslu k výrobě stabilizátorů nebo v kosmetice, kde zajišťuje postupné uvolňování vůní, a také v nanotechnologii. Zajímavou aplikací z potravinářské oblasti, která ilustruje princip

využití cyklodextrinů, je maskování hořké chuti extraktu z pomerančových pecek. Rozdrcené pecky se mohou vylouhovat do šťávy při nesprávném technologickém postupu a hořká chuť pak zcela znehodnotí produkt. Látky, které jsou za tuto chuť zodpovědné, však tvoří inkluzní komplexy s β -CD a nejsou pak již senzory aktivní. (125) (126) (127) Nespornou výhodou cyklodextrinů oproti CBN je snadná dostupnost selektivně, či zcela modifikovaných derivátů. Jsou známy methylované, acetylované, benzojlované a jiné deriváty. Vyšší reaktivity primárních hydroxylů se využívá k monofunkcionalizaci CD a k jejich roubování na polymerní nosiče. Díky tomu byla vypracována řada aplikací v oblasti nosičů aktivních substancí ve farmacii, formulace lékových forem či v oblasti chromatografických materiálů. Cyklodextriny hrají dnes nezastupitelnou roli v oblasti přípravy materiálu pro chromatografické separace enantiomerů. (128) Nejznámější schválené komplexy CD s léčivými, které se využívají v lékařství, jsou uvedeny v **Tabulce 6**. (129)

Tab 6: Komerčně využívané komplexy v lékařství

Triviální název účinné látky	Komenční název léčiva	Typ CD
Alprostadil	Prostavastin	α
Nikotin	Nicorette	β
Tiaprofenic acid	Surgamyl	β
Diclofenac sodium	Voltaren	2-hydroxypropyl- γ

8 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cíle disertační práce jsou shrnuty do následujících bodů:

- Provést rešerši v odborné literatuře a na jejím základě navrhnout racionální postup přípravy cílových látek; dále provést základní rešerši známých supramolekulárních komplexů cucurbit[n]urilů (CBn) a cyklodextrinů (CD).
- Na základě rešerše připravit 2 řady organických látek, jednou a také dvakrát nabitých imidazoliových a benzimidazoliových solí s vhodně nastavenou polaritou a délkou molekuly
- Studium tvorby inkluzních komplexů těchto látek s různými CD a CB
- Charakterizace všech vyrobených látek a jejich supramolekulárních komplexů pomocí vhodných instrumentálních metod, zejména ESI-MS, NMR, GC-MS, IR, EA, ITC.
- Na základě dostupných literárních zdrojů navrhnout komponenty molekulární stavebnice pro konstrukci supramolekulárních polymerů s potenciální aplikací v medicíně.
- Naměřená data a výsledky získané po dobu vědecko-výzkumné činnosti zpracovat a publikovat v mezinárodních časopisech a prezentovat v podobě plakátových sdělení na českých a zahraničních vědeckých konferencích.

8.1 Metodologie

8.2 Výchozí látky a reakční činidla

Jako základní výchozí látka všech syntéz sloučenin obsahujících adamantanový skelet byla použita komerčně dostupná adamantan-1-karboxylová kyselina. Další výchozí látky, reakční činidla a rozpouštědla byly získány z komerčních zdrojů v p.a. nebo p.s. kvalitě a byly použity bez dalšího čištění či úprav. V případě potřeby byla rozpouštědla sušena standardními postupy.

8.3 Charakterizace připravených látek

K rutinní identifikaci a charakterizaci požadovaných meziproductů a finálních látek byly využívány metody GC-MS, popřípadě ESI-MS, IR, TLC a měření bodu tání. Všechny nové látky byly dále identifikovány pomocí metod NMR a EA. V případech úspěšného vypěstování vhodných monokrystalů byly tyto analyzovány pomocí difrakce Röntgenova záření. Supramolekulární interakce byly studovány v roztoku pomocí NMR a ITC, v plynné fázi pak pomocí ESI-MS. Základní analýzy a použité přístrojové vybavení je popsáno níže.

- **Infračervená spektroskopie FTIR** – analýzy vyrobených látek byly prováděny na spektrofotometru typu Mattson 3000 FT-IR a vzorky byly měřeny v podobě KBr disků.
- **Nukleární magnetická resonance NMR** – ^1H a ^{13}C spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance III, případně Ascend, s pracovními frekvencemi pro ^1H 300, 500 nebo 700 MHz a kalibrována na signály použitých rozpouštědel.
- **Hmotnostní spektrometrie ESI MS** – spektra byla získána na přístroji amaZon X ion-trap mass spectrometer of firmy Bruker Daltonics. Typická koncentrace vzorků čistých látek byla $500 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-3}$ ve směsi rozpouštědel methanol:voda (1:1, v:v), rychlost dávkování do iontového zdroje byla $4 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$.
- **Isotermální titrační kalorimetrie ITC** – analýzy byly prováděny na přístroji MicroCal VP-ITC, získaná data byla vyhodnocena pomocí programu MicroCal Origin.
- **Difrakční analýza XRD** - k určení molekulární struktury připravených látek byl použit difraktometr Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire2.

Publikace v SCI časopisech

1. P. Branná, **J. Černochová**, M. Rouchal, M. Babinský, R. Marek, M. Nečas, I. Kuřitka, R. Vícha: Cooperative binding of cucurbit[n]urils and β -cyclodextrin to ditopic imidazolium-based ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, *připraveno k zaslání do redakce*. PUBLIKACE I
2. **J. Černochová**, P. Branná, M. Rouchal, P. Kulhánek, I. Kuřitka, R. Vícha: Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils. *Chemistry - A European Journal*, **2012**, *18*, 13633–13637. PUBLIKACE II
3. **J. Černochová**, M. Nečas, I. Kuřitka, R. Vícha: 1-(1-Adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazole, *Acta Crystallographica*, **2011**, *E67*, o2906. PUBLIKACE III
4. **J. Černochová**, A. Čablová, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: 1-(Bromomethyl)adamantane, *Acta Crystallographica*, **2011**, *E67*, o1820. PUBLIKACE IV

Příspěvky na konferencích

- P. Branná, M. Rouchal, **J. Černochová**, R. Vícha: Binding mode influence on gas-phase fragmentation of adamantylated bisimidazolium@cucurbit[7]uril complexes 4. *EuChemS Chemistry Congress*, Prague, Czech Republic **2012**, P-0824 (*Chem. Listy* **2012**, *106*, s1275). ABSTRAKT I
- Čablová, **J. Černochová**, M. Rouchal, P. Branná, M. Nečas, R. Marek, L. Dastychová, V. Kašpárková, M. Lipárová, I. Kuřitka, R. Vícha: Dicationic 1-adamantylmethylimidazolium-based dumbbell-like ligands for host-guest systems. *14. Oesterreichische Chemietage*, Linz, Austria **2011**, PO-117. ABSTRAKT II
- E. Babjaková, **J. Černochová**, M. Rouchal, R. Vícha: Preparation of Labelled 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)[¹⁸O]isochroman-1-one. *14. Österreichische Chemietage*, Linz, Austria **2011**, PO-118. ABSTRAKT III
- **J. Černochová**, M. Rouchal, P. Branná, R. Marek, I. Kuřitka, R. Vícha: Synthesis of imidazolium salts bearing 1-adamantyl substituent and properties of their complexes with β -cyclodextrin *Conference Plastko*, Zlín **2010**, strana 249, ISBN 978-80-7318-909-9. ABSTRAKT IV

Spoluřešitel grantových projektů:

- **2011** – Interní grantová agentura UTB ve Zlíně, projekt číslo: No. IGA/6/FT/11/D
“Syntéza a studium vlastností komponent pro supramolekulární systémy na bázi komplexů derivátů adamantanu a cyklodextrinů.”
- **2010** – Interní grantová agentura UTB ve Zlíně, projekt číslo: No. IGA/7/FT/10/D
„Studium vztahů mezi strukturou ligandů na bázi adamantanu a parametry jejich supramolekulárních komplexů s cyklodextriny.“

9 KOMENTÁŘE A SOUHRN VÝSLEDKŮ

Základním cílem syntetické části práce byla příprava série látek vhodných pro konstrukci supramolekulárních systémů takových, obsahujících jedno nebo dvě adamantanová vazebná místa spojená polární spojkou. Adamantan byl zvolen z důvodu známé tvorby vysoce stabilních supramolekulárních komplexů s β -cyklodextrinem a s cucurbit[7]urilem. Jako polární spojka byly v předběžných experimentech vyzkoušeny lineární polyolové řetězce či kyselina vinná, nicméně jako nejlépe synteticky schůdná cesta se ukázalo využití imidazoliových kationů. Navržený syntetický postup zobrazuje Schéma 1. Imidazoliové soli navíc nemusí v cílových sloučeninách sloužit pouze jako polární část zvyšující rozpustnost ve vodném prostředí, nýbrž mohou vykazovat katalytické funkce, případně být využity k přípravě *N*-heterocyklických karbenů koordinujících ionty kovů. Z důvodu absence jakýchkoliv poznatků stran supramolekulárního chování imidazoliových solí substituovaných adamantylovým zbytkem v dostupné odborné literatuře, byla připravena série látek nesoucích pouze jedno adamantanové vazebné místo na imidazoliovém skeletu a bylo studováno supramolekulární chování těchto látek ve směsích s cyklodextriny a cucurbit[n]urily (viz PUBLIKACE I).

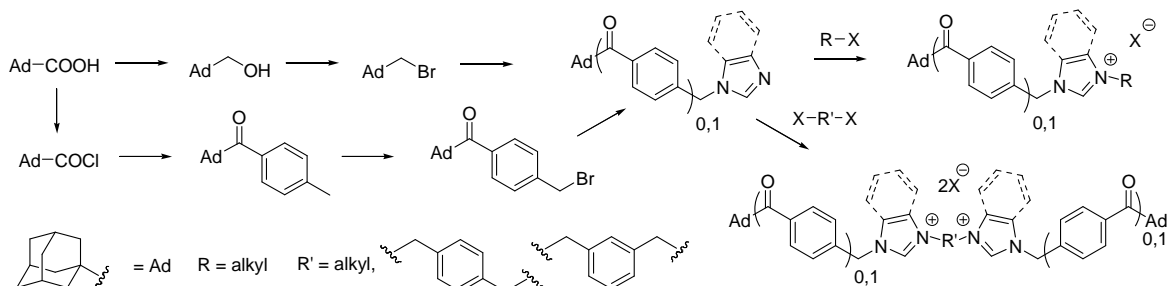


Schéma 1: Návrh postupu řešení zadání práce

Poté bylo přistoupeno k přípravě série látek se dvěma adamantanovými vazebnými místy. Během analýz směsí těchto látek s CB7 pomocí ESI-MS se ukázalo, že struktura hostujících molekul výrazně ovlivňuje vazebné možnosti s CB7 a to se projevilo zásadními rozdíly ve fragmentaci hostujících molekul. Protože v oblasti hmotnostní spektrometrie se usilovně pátrá po možnostech popisu vazebných modů supramolekulárních agregátů, bylo rozhodnuto tuto část výzkumu publikovat se zaměřením výhradně na popis unikátního chování host-hostitelských komplexů v plynné fázi (viz PUBLIKACE II).

Molekulární struktura celé řady připravených intermediátů a cílových látek byla v průběhu řešení zadání disertační práce popsána pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu příslušné látky. Tam kde to bylo smysluplné, byly tyto analýzy publikovány separátně v odborné krystalografické literatuře (PUBLIKACE III, PUBLIKACE IV).

Číslování látek koresponduje s originálním číslováním v jednotlivých publikacích. Jsou tedy použity nesouvisející překrývající se číselné řady v každém následujícím komentáři.

Všechny publikace zahrnuté do této disertační práce jsou doprovázeny doplňujícími materiály v souhrnném rozsahu 156 stran. Z praktických důvodů nejsou tyto doplňující materiály zahrnuty do tištěné verze disertační práce, ale je možné je nalézt na přiloženém CD.

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI I

Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Ditopic Imidazolium-Based Ligands

Petra Branná, Jarmila Černochová, Michal Rouchal, Petr Kulhánek, Martin Babinský, Radek Marek, Marek Nečas, Ivo Kuřitka and Robert Vícha

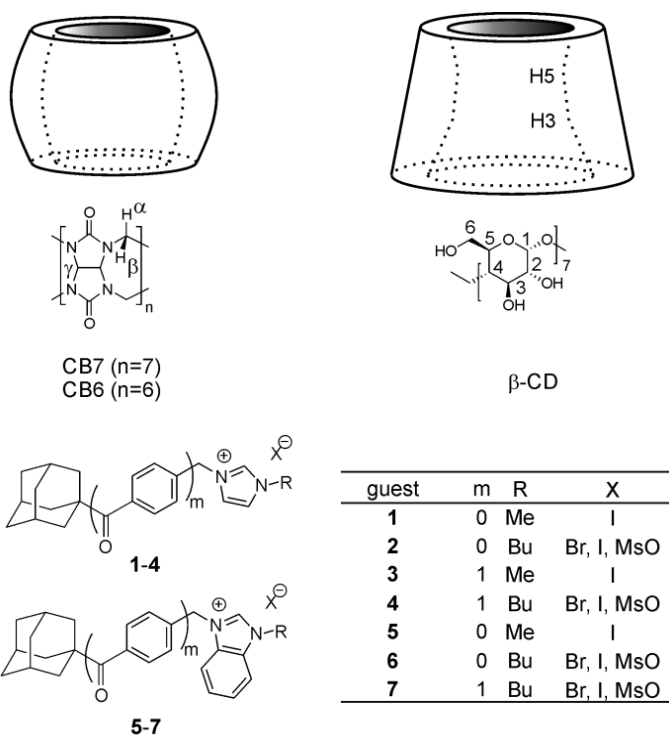
připravené pro zaslání do redakce Journal of American Chemical Society.

DOI:

Imidazoliové a benzimidazoliové soli popsané v tomto článku obsahují jedno heteroaromatické jádro a jedno vazebné místo adamantanového typu vázané na atom dusíku (benz)imidazoliového kationtu. Druhý atom dusíku je substituován dvěma různými alkylovými řetězci, přičemž v případě butylu zde vzniká další vazebné místo preferované hostitelskými molekulami s menším vnitřním průměrem kavity. Pokud je druhý atom dusíku substituován methylem, který neumožňuje vazbu hostitelských molekul, obsahuje struktura pouze jedno vazebné místo, a to adamantanového typu. (Benz)imidazoliové soli byly připraveny se třemi různými anionty (Br^- , I^- a MsO^-) **Obrázek 33**. Tyto soli se lišily teplotami tání a rozpustnostmi ve vodném prostředí. Pro supramolekulární studie byly vybrány pouze některé soli, vliv anionu na supramolekulární chování nebyl předmětem studie. Všechny připravené látky byly charakterizovány pomocí spektrálních metod NMR,

MS a IR, spektra nových látek lze nalézt v doprovodném materiálu k PUBLIKACI I na příloženém CD.

Dále byla studována schopnost připravených (benz)imidazoliových solí tvořit supramolekulární komplexy s β -CD, CB7 a CB6 (Obr. 33) Jako prostředí byla použita čistá nepufrovaná voda, v případě CB6, který není v samotné vodě dostatečně rozpustný, byly experimenty prováděny v 50 mM roztoku NaCl. Geometrie a v některých případech stechiometrie komplexů byla studována pomocí ^1H NMR a ROESY experimentů. Stechiometrie a termodynamické parametry komplexů byly stanovovány pomocí isothermní titrační kalorimetrie. Vznik komplexů předpokládaného složení byl dále potvrzen metodou ESI-MS. Některé hypotézy stran geometrie a vazebných schopností hostujících molekul byly podpořeny výpočetními metodami včetně molekulové dynamiky. Z hlediska komplikovanosti systémů byly studovány dvě řady komplexů, binární a ternární.



Obr.33: Struktura imidazoliových a benzimidazoliových solí a hostitelských molekul diskutovaných v PUBLIKACI I.

Binární systémy

Jedná se o inkluzní komplexy tvořené jedním kladně nabitým ligandem umístěným uvnitř kavity hostitelské molekuly, přičemž molární poměr host:hostitel je zpravidla 1:1. K určení polohy hostitelské molekuly vzhledem k molekule hostující byly využity znalosti o posunech ^1H signálů v NMR. Je známo, že vodíky umístěné v kavitě CD jsou odstíněné (vyšší δ), zatímco vodíky v kavitě CBn jsou silně zastíněné (nižší δ). Takto bylo zjištěno, že CB7 a β -CD preferuje adamantanové vazebné místo, zatímco CB6 se primárně váže na butylové vazebné místo. Velikosti interakčních konstant pro jednotlivé hostitelské molekuly se silně liší v závislosti na struktuře hostů. Zatímco kationty **2** a **6** se váží na CB7 s $K \sim 10^9 - 10^{12} \text{ M}^{-1}$, kationty **4** a **7** se váží podstatně méně pevně s $K \sim 10^8 \text{ M}^{-1}$. Velikost interakční konstanty CB6 na butylovém místě ($K \sim 10^5 \text{ M}^{-1}$) a β -CD na místě adamantanovém ($K \sim 10^5 \text{ M}^{-1}$) na struktuře kationtu v podstatě nezávisí.

V případě látek 4^+Br^- a 7^+Br^- a CB7) se nám podařilo prokázat jak pomocí NMR tak ITC ve vodném roztoku existenci binárních systémů v poměru 1:2 ve prospěch CB7. Toto pozorování jednoznačně potvrzuje schopnost hostujících molekul tohoto typu vázat dvě molekuly vhodného CBn. Vzhledem k povaze vazby CBn na kation hostující molekuly, tedy kombinace hydrofobního efektu s ion-dipolovou interakcí, je možné soudit, že zatímco na butylovém vazebném místě se váže CBn pomocí obou zmíněných interakcí, na adamantanovém místě se uplatňuje pouze hydrofobní efekt. Nebyly totiž dosud popsány případy, kdy by jedno kationtové vazebné místo vázalo dvě molekuly CBn.

Ternární systémy

Při studiu ternárních systémů jsme potvrdili, že hostující kationty **2** a **6** nejsou schopny vázat více než jednu molekulu CBn. Například je-li butylové vazebné místo primárně obsazeno CB6 dojde po přidání CB7 do roztoku k navázání CB7 na adamantanové místo za současného vytěsnění CB6, což je v souladu s hodnotami asociačních konstant. Naproti tomu kationty **4** a **7** jsou schopny vázat na adamantanovém místě CB7 a současně CB6 na butylovém vazebném místě. K nejzajímavějším výsledkům jsme dospěli při kombinaci CBn a β -CD. Všechny testované ligandy jsou schopny současně vázat na butylovém místě CB6 a

na adamantanovém místě β -CD. Z hodnot ΔG jednotlivých vazebných procesů lze odhadnout, že tyto ternární agregáty jsou stabilizovány interakcemi mezi portály CBn a β -CD. V případě vytvoření komplexu kationtu **4** a CB7 (obsazuje primárně adamantanové vazebné místo) a následného přidání β -CD jsme pozorovali vytěsnění CB7 β -cyklodextrinem, přestože individuální afinita adamantanového místa je o dva řády vyšší ve prospěch CB7! Energetická ztráta na adamantanovém vazebném místě se nicméně kompenzuje následnou vazbou CB7 na místo butylové.

Na příkladu kationtu **4**, CB7 a β -CD jsme tedy demonstrovali komplexní reorganizaci supramolekulárního agregátu, přičemž ve výsledném komplexu obsazují hostitelské molekuly primárně nepreferované pozice.

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI II

Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils

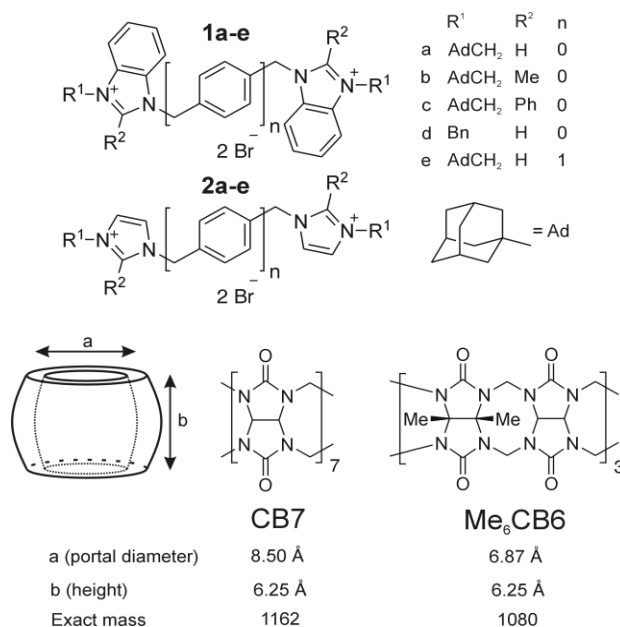
Jarmila Černochová, Petra Branná, Michal Rouchal, Petr Kulhánek, Ivo Kuřitka, and Robert Vícha

Chem. Eur. J. **2012**, 18, 13633–13637

DOI: 10.1002/chem.201201444

V článku označeném jako PUBLIKACE II je popsáno chování solí na bázi bisimidazolia a bisbenzimidazolia (BIM) s variabilní délkou a sterickými nároky spojovacího řetězce v plynné fázi. Struktury zkoumaných BIM jsou zobrazeny na **Obrázek 34**. Bylo prokázáno pomocí NMR a ITC, že tyto soli jsou schopny ve vodném prostředí vázat nezávisle dvě molekuly CB7 na terminálních adamantanových vazebných místech (Tyto výsledky nejsou do publikace zahrnuty). Kromě spojovací části mezi dvěma imidazoliiovými kationty se molekuly připravených látek lišily přítomností sterické zábrany, pomyslně v kolmém směru na podélnou osu molekuly. Nejméně bránící kation představovala imidazoliiová sůl, nejvíce bránící pak byl 2-methylbenzimidazoliiový kation. Struktura hostující molekuly pak

umožňovala či zabraňovala volnému pohybu hostitelské molekuly CB7 ve směru podélné osy molekuly hostující. Toto se projevilo různým mechanismem rozpadu hostující molekuly za podmínek CID (kolizí indukovaná disociace) v iontové pasti.



Obr.34: Struktura bisimidazoliových solí a cucurbiturilů použitých v PUBLIKACI II.

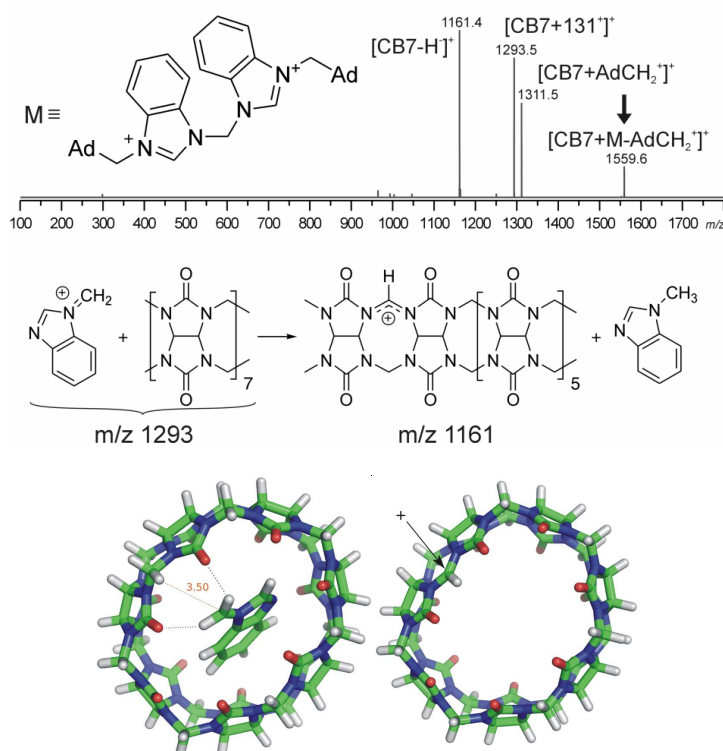
V podstatě je možné rozlišit tři případy supramolekulárního chování a tomu odpovídajícího fragmentačního obrazu:

- 1) CB7 je vázaný na konec molekuly BIM a nemůže terminální pozici opustit pohybem směrem k protějšímu terminálnímu místu (nemůže se posunout po molekule BIM). Typickými příklady jsou BIM **1c**, **2c**. V MS spektru se to projeví pozorováním rozpadu BIM^{2+} na dvě kladně nabitě částice AdCH_2^+ (m/z 149) a zbytek BIM^+ . Tento rozpad je v souladu s očekávanou elektrostatickou repulzí dvou kladně nabitých center v jedné molekule.
- 2) CB7 může volně klouzat po BIM skeletu. Typické příklady takových BIM jsou **2a**, **1e**, **2b**, nebo **2e**. Možnost pohybu CB7 po molekule BIM se projeví stabilizací dikationtu fragmentu $[\text{BIM}-148]^{2+}$ a odštěpením neutrálního 1-adamantylkarbenu (nebo pravděpodobněji jeho tricyklického isomeru).
- 3) CB7 může sklouznout směrem k imidazoliové jednotce BIM, ale nemůže snadno (pokud vůbec) dospět k protilehlému terminálnímu adamantanovému vazebnému místu. V

takových případech byly pozorovány produkty z obou fragmentací m/z 149 i 148. Příkladem je BIM **1a** nebo **1b**

Zásadním přínosem této práce je tedy demonstrace možnosti využít rozbor fragmentačních drah hostující molekuly v supramolekulárním agregátu k popisu různých vazebných uspořádání.

Jeden z mnoha fragmentů, který byl rozbitím komplexů pomocí CID ESI-MS detekován, je fragment m/z 1161. Tato částice je výjimečná tím, že se s největší pravděpodobností jedná o CB7 po odtržení H^- , tedy $[CB7-H]^{+}$ kation **Obrázek 35**. Můžeme spekulovat, že tento ion vzniká transferem hydridového iontu z neutrální CB7 molekuly na benzimidazolymethylový kation. Tato hypotéza byla podpořena molekulovým modelováním a navržený proces se zdá být schůdný jak z geometrického, tak z energetického hlediska. Obecným přínosem tohoto pozorování je prokázání schopnosti CB7 fungovat jako hydridový donor v plynné fázi. Tato dosud neznámá schopnost CB7 může otevřít novou cestu k syntézám nových derivátů CB.



Obr.35: Hmotnostní spektra MS^3 molekuly m/z 1559, schématické znázornění návrhu tvorby $[CB7-H]^{+}$ a optimalizované modely klíčových struktur

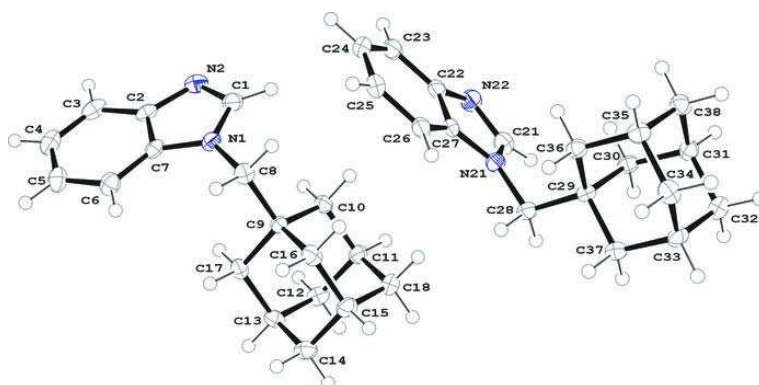
KOMENTÁŘ K PUBLIKACI III**1-(1-Adamantylmethyl)-1H-benzimidazole**

Jarmila Černochová, Marek Nečas, Ivo Kuřitka, and Robert Vícha

Acta Cryst. (2011). E67, o2906

ISSN 1600-5368

První článek, publikovaný v *Acta Crystallographica E*, se týká popisu krystalové struktury látky 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (Obr. 36). Analyzovaná molekula byla připravena jako základní stavební jednotka benzimidazoliových hostujících molekul popsanych v PUBLIKACI I a II. Asymetrická jednotka obsahuje dva krystalograficky nezávislé konformery nepatrně se lišící geometrickými parametry. Úhly v adamantanové části se pohybují v rozmezí 110,55(10)°–108,27(9)°. Benzimidazol je prakticky planární s maximální odchylkou od roviny 0,0134(15) Å pro C2 a 0,0229(14) Å pro C21. Torzní úhly C7—N1—C8—C9 a N1—C8—C9—C16 popisující vzájemnou orientaci benzimidazolu a adamantanu mají hodnoty 95,31(15)° a –179,38(10)°. Odpovídající úhly u druhého konfomeru jsou –92,89(15)° a –177,52(10)°. Uspořádání molekul v krystalu je stabilizováno slabými interakcemi typu C—H...N. Základní krystalografická data jsou uvedena v **Tabulce 7** a doplňující informace jsou uvedeny v publikaci *Acta Cryst.* (2011). E67, o2906. CIF je možno nalézt na přiloženém CD.

**Obr.36:** ORTEP diagram 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu.

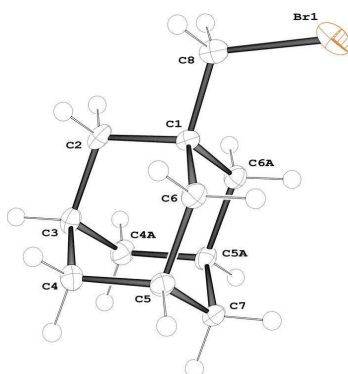
KOMENTÁŘ K PUBLIKACI IV**1-(Bromomethyl)adamantane**

Jarmila Černochová, Andrea Čablová, Michal Rouchal, Marek Nečas and Robert Vícha

Acta Cryst. (2011). E67, o1820

ISSN 1600-5368

Titulní látka, 1-(bromomethyl)adamantan (Obr. 37), byla připravena jako výchozí surovina pro alkylační reakce vedoucí k imidazoliovým solím popisovaným v PUBLIKACI I a II. Přestože se jedná o známou látku používanou v chemii adamantanových derivátů, nebyla dosud publikována krystalová struktura. Pravděpodobným důvodem je tvorba krystalů v podobě tenkých plátek, zcela nevhodných k difrakční analýze. Nám se podařilo připravit vhodné monokrystaly pro difrakční analýzu pomalým odpařováním směsi rozpouštědel DMF, PE a EA za pokojové teploty. Valenční úhly C—C—C v adamantanové kleci se pohybují v rozmezí 108,35(6)–110,27(12)°. Molekula v základní stavební jednotce leží v krystalografické rovině *ac* a má tedy krystalograficky vnučenou rovinu symetrie. **Tabulka 7** obsahuje krystalografická data a doplňující informace jsou publikovány v *Acta Cryst.* (2011). E67, o1820. CIF je možno nalézt na přiloženém CD.



Obr.37: ORTEP diagram 1-(bromomethyl)adamantanu.

Tab7: Krystalografická data struktur 1-(1-adamantylmethyl)-1H-benzo[d]imidazolu
a 1-(bromomethyl)adamantanu.

Krystalografická data	PUBLIKACE III	PUBLIKACE IV
Sumární vzorec	C ₁₈ H ₂₂ N ₂	C ₁₁ H ₁₇ Br
Molekulova hmotnosť	266,38	229,16
Krystalografická soustava	monoklinická	monoklinická
Prostorová grupa	P2 ₁ /n	C2/m
Z	8	4
a [Å]	22,0249 (9)	10,7250 (3)
b [Å]	6,4628 (1)	7,0066 (3)
c [Å]	22,2739 (8)	13,4479 (4)
α [°]	90	90
β [°]	118,694 (5)	101,801 (3)
γ [°]	90	90
Reflexe		
celkem	32353	5102
nezávislé	4899	951
s intenzitou I>2σ(I)	3314	900
wR(F ²)	0,064	0,048
Δρ _{max} [e·Å ⁻³]	0,15	0,28
Δρ _{min} [e·Å ⁻³]	-0,16	-0,29
F (000)	1152	472
μ [mm ⁻¹]	0,08	4,10
T (K)	120	120

10 ZÁVĚREČNÉ SHRNU TÍ

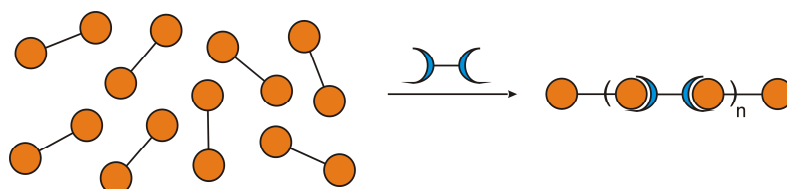
10.1 Hlavní závěry práce a přínosy pro vědu a společenskou praxi

Předložená práce přispívá k rozšíření obecného poznání v oblasti syntézy látek s potenciální aplikací ve farmacii a dalších oborech.

1. Příprava dvou sérií nových hostujících molekul na bázi imidazoliových solí.
2. Podrobný popis supramolekulárního chování s vybranými cyklodextriny a cucurbit[n]urily v roztoku a v plynné fázi.
3. Demonstrace možnosti využít rozdíly ve fragmentačních drahách hostujících molekul k popisu strukturních parametrů komplexů.
4. Demonstrace komplexního chování a kooperace hostitelských molekul na úrovni nízkomolekulárních syntetických receptorů (β -CD a CB7) a syntetických hostujících molekul.

10.2 Perspektiva dalšího výzkumu

Výsledky prezentované v této práci představují prvotní studie provedené na Ústavu chemie Fakulty technologické UTB ve Zlíně v oblasti supramolekulární chemie. Přípravné látky mohou dále sloužit jako základní prvky „stavebnice“ supramolekulárních polymerů (viz Obr. 38) nebo jako supramolekulární síťovadla pro polymery modifikované hostitelskými molekulami. Další možností využití získaných poznatků je konstrukce supramolekulárních systémů reagujících na vnější podněty jako například pH, teplota nebo koncentrace přídatných látek. Pro tyto účely budou připravovány další série hostujících molekul s odlišnými strukturními parametry. Jinou oblastí, na kterou se bude třeba v blízké budoucnosti zaměřit, je ověření biologické aktivity používaných hostujících molekul, která ukáže, zda je možno využít imidazoliové soli v medicínských aplikacích.



Obr.38: Schematické znázornění vzniku supramolekulárního polymeru.

Seznam zkratek

δ	chemický posun
BIM	bis(benz)imidazolium
CBn	Cucurcucurbit[n]uril(y)
CD	cyklodextrin (případně „kompaktní disk“)
CEITEC MU	Central European Institute of Technology Masaryk University
CIF	crystallography information file
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
EA	elementární analýza
EA	ethyl-acetát
EMIM	1-ethyl-3-methylimidazolium
ESI-MS	electrospray ionization mass spektrometry
GC-MS	plynová spektrometrie s hmotnostní detekcí
IL	iontové kapaliny
IR	infračervená (spektroskopie)
ITC	izotermická titrační kalorimetrie
Ms	mesylát ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{—}$)
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karben
NMR	nukleární magnetická resonance
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (způsob zobrazování výsledků difrakční analýzy monokrystalů)
p.a.	pro analýzu
Ph	fenyl
PE	petrolether (40–60°C)
p.s.	pro syntézu
RTG	Röntgenovo záření
TEM	transmisní elektronový mikroskop
Tf	triflát ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{—}$)
Ts	tosylát (4-MePhSO ₂ —)
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
XRD	difrakce Röntgenova záření

11 LITERATURA

1. H. Dodziuk et al.: *Introduction to Supramolecular Chemistry*. Warsaw : Kluwer Academic Publishers, **2002**. ISBN 9789048159130.
2. O. Červinka et al.: *Organická chemie*. Praha : SNTL, **1976**. ISBN 80-85427-03-6.
3. M. R. Grimmet et al.: *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. San Diego: Academic Press, Inc., **1997**. ISBN 0-12-303190-7.
4. C. Maton et al.: *Chem. Phys. Chem.* **2012**, *13*, 3146–3157.
5. B. Radziszewski et al.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1493–1496.
6. H. Brederick et al.: *Chemische Berichte-Recueil.* **1953**, *86*, 88–96.
7. O. Wallach et al.: *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* **1882**, *214*, 257–327.
8. P. M. Kochergin et al.: *Journal of General Chemistry of the USSR.* **1964**, *34*, 2758. (English Translation).
9. J. Sarasin et al.: *Helv. Chim. Acta.* **1924**, *7*, 713–719.
10. A.M. van Leusen et al.: *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159.
11. R.W. Begland et al.: *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 16, 2341–2350.
12. M. A. Chari et al.: *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5575–5580.
13. J. B. Wright et al.: *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397–541.
14. K. Shalini et al.: *Der Chemica Sinica* **2010**, *1*, 36–47.
15. M.V. Veidis et al.: *J. Chem. Soc. (A).* **1969**, 2659–2666.
16. J.J. Bonnet et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4829–4833.
17. W.W. Hu et al.: *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 238–247.
18. D.E. Wolf et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4142–4144.
19. J.A. Miret et al.: *Amino Acids* **2014**, *46*, 809–824.
20. E. Kimura et al.: *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2242–2246.
21. A. J. Hassan et al.: *Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1351–1355.
22. H.J. Machulla et al.: *Imaging of hypoxia, tracer developments*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, **1993**. ISBN 0-7923-5529-6.
23. Y.W. Chien et al.: *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 374–380.
24. J. J. Hwang et al.: *J. Cancer Mol.* **2006**, *2*, 37–43.
25. F. Wilde et al.: *Arch. Pharm.* **2013**, *347*, 153–160.
26. D.L. Pierce et al.: *Bioconjugate Chem.* **1990**, *1*, 314–318.
27. J. Seidler et al.: *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4477–4486.
28. A. A. Al-Badr et al.: *Analytical profiles of drug substance*. místo neznámé : American Pharmaceutical Association., **2008**. 12. ISBN 0-12-260812-7.
29. D.A. Horne et al.: *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62–64.
30. J. Wollensak et al.: *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **1976**, *169*, 660–663.
31. H. W. Voigtlander et al.: *Arch. Pharm.* **1959**, *292*, 579–585.
32. A. Rossello et al.: *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4903–4912.
33. Y.C. Guillaume et al.: *Anal. Chem.* **2014**, *71*, 2046–2052.

34. P.M. Pathare et al.: *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 217–232.
35. L.B. Townsend et al.: *Parasitology Today* **2003**, 6, 107–112.
36. D.J. Fletouris et al.: *J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44, 3882–3886.
37. N.R. Lombardia et al.: *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 836–847.
38. E.F. Smith et al.: *Langmuir* **2006**, 22, 9386–9392.
39. B. Kirchner et al.: *Ionic liquids*. Heidelberg : Springer, **2009**. ISBN 978-3-642-01779-7.
40. F.H. Hurley et al.: *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 203–207.
41. Y. Gok et al.: *Turk. J. Chem.* **2010**, 34, 187–191.
42. M.J Earle et al.: *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1391–1398.
43. J.G. Huddleston et al.: *Chem. Commun.* **1998**, 16, 1765–1766.
44. C.L. Hussey et al.: *J. Electrochem. Soc.* **1986**, 133, 1389–1391.
45. J. Hanusek et al.: *Chem. Listy* **2005**, 99, 263–294.
46. J.S. Wilkers et al.: *J. Chem.Soc.Commun.* **1992**, 13, 965–967.
47. J. Kadokawa et al.: *The Dynamical Properties on Ionic Liquids: Insights from Molecular Dynamics Study, Ionic Liquids - New Aspects for the Future*. místo neznámé : InTech Chapters, **2013**. str. 706. ISBN 978-953-51-0937.
48. N.Y. Machado et al.: *Synthesis* **2005**, 15, 2473–2475.
49. H.L. Ngo et al.: *Thermochimica acta* **2000**, 97–358.
50. E.B. Anderson et al.: *Polymer* **2010**, 51, 2447–2454.
51. J.M. Earle et al.: *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1391–1398.
52. A. Perosa et al.: *Methods and Reagents for Green Chemistry*. Venezia : Wiley-Interscience, **2007**. str. 336. ISBN: 978-0-471-75400-8.
53. P. Wasserscheid et al.: *Ionic liquids in synthesis*. Aachen : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2002**. ISBNs 3-527-30515-7.
54. T. Welton et al.: *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071–2083.
55. J.S. Wilkes et al.: *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263–1264.
56. S. Sowmiah et al.: *Molecules* **2009**, 14, 9, 3780–3813.
57. B.C. Ranu et al.: *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3767–3770.
58. Ch. Wheeler et al.: *Chem. Commun.* **2001**, 10, 887–888.
59. X.U. Junming et al.: *Process Safety and Environmental Protection.* **2010**, 88, 1, 28–30.
60. S. Diez-Gonzalez et al.: *N-Heterocyclic Carbenes : From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. Cambridge : Royal Society of Chemistry, **2011**. str. 442. ISBN: 978-1-84973-042-6.
61. A. John et al.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2010**, 39, 7183–7206.
62. Y.E. Corilo et al.: *RSC Adv.* **2011**, 1, 73–78.
63. A.M. Rouhi et al.: *Chem. Eng. News.* **2002**, 80, 29–33.
64. W. Kuzmierliewicz et al.: *Arch Pharm.* **1986**, 319, 830–834.
65. A.D. Russell et al.: *Prog. Med. Chem.* **1994**, 31, 351–370.
66. S. Ray et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15042–15053.
67. B. Cetinkaya et al.: *Arzneimittelforschung* **1999**, 49, 538–540.

68. D. Demberelnyamba et al.: *J. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853–857.
69. Y. J. Jeon et al.: *Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 4735–4740.
70. N. Noujeim et al.: *Am. Chem. Soc.* **2008**, *73*, 3784–3790.
71. C. Hofmann et al.: *The Benzimidazoles, in Chemistry of Heterocyclic Compounds: Imidazole and Its Derivatives*. New York : John Wiley & Sons, Inc., , **2008**. Sv. 6. ISBN: 9780470376539.
72. P. Bonhote et al.: *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168–1178.
73. J. Fuller et al.: *J. Electrochem. Soc.* **1997**, *144*, 3881–3886.
74. O. Kysilka et al.: *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 629–639.
75. H.A. Oye et al.: *Mater. Sci. Forum* **1991**, 73–190.
76. Y. Chauvin et al.: *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, *34*, 1149–1155.
77. B. Gilbert et al.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, *34*, 3867–3871.
78. Y. Chauvin et al.: *Chem. Tech.* **1995**, *25*, 26–30.
79. G.W. Parshall et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8716–8719.
80. D. Zhao et al.: *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2197–2205.
81. A. Aupoix et al.: *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 1352–1356.
82. L. Changqing et al.: *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5565–5568.
83. M. Skalicky et al.: *J. Fluorine chem.* **2009**, *130*, 966–973.
84. J. Dymon et al.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2008**, *22*, 2999–3006.
85. W. Huang et al.: *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9783–9790.
86. P.A. Marchemnko et al.: *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7141–7145.
87. H. Yoshida et al.: *Org. lett.* **2002**, *4*, 2679–2682.
88. Ch. Rijksen et al.: *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5582–5584.
89. T. Murata et al.: *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6056–6063.
90. X. Ma et al.: *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1971–1981.
91. U.H. Choi et al.: *Macromolecules* **2013**, *46*, 1175–1186.
92. W. Liu et al.: *Eur. Polym. J.* **2007**, *43*, 2699–2707.
93. M.R. Imam et al.: *J. Polym. Science: Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 4165–4193.
94. B. Xia et al.: *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2019–2024.
95. T. Murata et al.: *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3058–3065.
96. CH.P. Da Silva et al.: *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2410–2413.
97. B. Vinciguerra et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *143*, 13133–13140.
98. D.H. Macartney et al.: *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 600–615.
99. S. Walker et al.: *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 616–624.
100. R. Behrend et al.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
101. W.A. Freeman et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
102. W.H. Huang et al.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7425–7427.
103. L. Isaacs et al.: *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7249–7258.

104. D. Jiao et al.: *Green Chem.* **2012**, *14*, 2445–2449.
105. CH.U. Kim et al.: *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1207–1213.
106. X. Lu et al.: *Langmuir* **2011**, *27*, 3051–3058.
107. J. Kim et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
108. T-Ch. Lee et al.: *Nature Chemistry* **2013**, *5*, 376–382.
109. H.-J. Buschmann et al.: *Acta Chim. Slov.* **1999**, *46*, 405–411.
110. M. Sekutor et al.: *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, *12*, 2533–2542.
111. W.S. Jeon et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984–12989.
112. V.M. Rekharsky et al.: *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1957–1965.
113. A.E. Kaifer et al.: *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6693–6695.
114. L. Simin et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
115. L. Cao et al.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
116. V.D. Uzunova et al.: *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2037–2042.
117. A. Tonkova et al.: *Enzyme Microb. Technol.* **1998**, *22*, 678–686.
118. H. Leemhuis et al.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *85*, 823–835.
119. K.P. Sambasevam et al.: *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 3671–3682.
120. J. Horsky et al.: *Chem. Listy* **2013**, *107*, 769–776.
121. J. Szejtli et al.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
122. F. van de Manacker et al.: *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 3157–3175.
123. S. Loethen et al.: *Polym. Rev.* **2007**, *47*, 383–418.
124. M.V. Rekharsky et al.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
125. J. Szejtli et al.: *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1825–1845.
126. P.E. Shaw et al.: *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 832–836.
127. G.A. Linde et al.: *Food Research International* **2009**, *42*, 814–818.
128. G. Chen et al.: *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 2254–2266.
129. M.E. Davis et al.: *Nature reviews* **2004**, *3*, 1023–1035.

12 CURRICULUM VITAE

Jméno a příjmení: **Jarmila Černochová**

Datum narození: 17. 3. 1982

Místo narození: Čeladná

Vzdělání

2008 – současnost Doktorské studium - Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Studijní program - Chemie a technologie materiálů, Studijní obor - Technologie makromolekulárních látek.

Disertační práce na téma: Molekulární stavebnice supramolekulárních polymerů.

2006 –2008 Magisterské studium (Ing.) - Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Studijní program - Chemie a technologie materiálů, Studijní obor - Inženýrství polymerů.

Diplomová práce na téma: Výhody a nevýhody kaolinu v PVC směsích.

2003 –2006 Bakalářské studium (Bc.) - Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Studijní program - Chemie a technologie materiálů, Studijní obor Chemie a technologie materiálů.

Bakalářská práce na téma: Kaolín, magadiit a jejich využití v oblasti polymerních nanokompozitů.

2001 – 2003 Vysoká škola chemicko-technologická v Praze.

1997 – 2001 Gymnázium T. G. M. ve Frýdlantě nad Ostravicí.

Pracovní zkušenosti

- 2012- současnost** Packaging scientist I, vývoj a aplikace obalových materiálů, firma Mondelez Europe Services GmbH, lokace Bratislava SK.
- 2011 – 2012** Administrative support, firma Kraft foods, lokace Opava CZ.
- 2006 - 2008** Členka akademického senátu FT UTB, rady studijních programů CHTM, disciplinární a stipendijní komise.
- 2008 – 2011** Systematická praxe v laboratořích organické chemie UTB ve Zlíně.
- 2001 – 2011** Prázdninová brigáda Boltigen, Švýcarsko. Mnichov, Německo.

Přílohy:

Publikace I

Publikace II

Publikace III

Publikace IV

Abstrakt I

Abstrakt II

Abstrakt III

Abstrakt IV

Kompaktní disk

PUBLIKACE I

Cooperative binding of cucurbit[n]urils and β -cyclodextrin to ditopic imidazolium-based ligands

Branná Petra^a, Černochová Jarmila^a, Rouchal Michal^a, Petr Kulhánek^{c,d}, Martin Babinský^{c,d}, Marek Radek^{c,d}, Nečas Marek^e, Kuřitka Ivo^b and Vícha Robert^{a*}

^a Department of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T.G.M. 275, 760 01 Zlín, Czech Republic, e-mail: *rvicha@ft.utb.cz

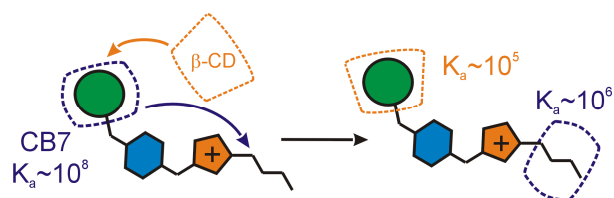
^b Polymer Centre, Faculty of Technology Tomas Bata University in Zlín, Nám. T.G.M. 275, 760 01 Zlín, Czech Republic,

^c National Centre for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University in Brno Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

^d CEITEC MU – Central European Institute of Technology Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

^e Department of Chemistry, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

Abstract



The imidazolium-based ligands containing two distinct binding epitopes are capable of binding β -cyclodextrin and cucurbit[6/7]uril (CB) simultaneously to form ternary 1:1:1 inclusion complexes. In the final arrangement, the cavitands occupy binding sites disfavored in binary complexes as a result of chemically-induced reorganization of intermediate 1:1 aggregate. In addition, our ligands are able to bind two CB to form either binary 1:2 or ternary 1:1:1 aggregates despite consisting of a single cationic moiety. Whereas the adamantane site binds CB solely by hydrophobic interactions, the complex of CB unit at the butyl site is stabilized by a combination of hydrophobic and ion-dipole interactions.

Introduction

Biomimetic systems are a subject of intensive research, since they can serve either as a model systems for more complex interactions in biological chemistry, or as components for the construction of molecular devices. In this sense, the molecules with multiple binding epitopes play very important role. Considering the host-guest systems as the most frequently employed approach, both hosts and guests can be designed to contain multiple binding motifs. However, the augmentation of host binding ability is limited either to an extension of single-site host's interior to bind more than one guest¹ or linking two² or more³ cavity motifs by

suitable covalent bridges. Although the latter approach led to impressive demonstrations of macroscopic recognition based on host-guest interactions⁴, all of the host sites in such systems are essentially mutually independent. The only host with cooperating cavities has been reported by Isaacs and co-workers⁵. This intriguing member of cucurbituril family, *ns*-CB10, contains two distinct interior binding sites within one cavity and exhibits homotropic allostereism due to its ability to accommodate the cavity shape for the first bound guest. On the other hand, the guest molecules can be designed to contain an essentially unlimited number of binding sites⁶ and subsequent binding of host molecules at adjacent positions can be influenced via host-host attractive⁷ or repulsive⁸ interaction or guest preorganization⁹. Among other hosts, the cucurbit[n]urils¹⁰ (CBn) and cyclodextrins¹¹ (CD) have attracted extraordinary attention of scientists. Since the macrocycles of best known members of cyclodextrin family (α -, β - and γ -cyclodextrins) consist of 6, 7, and 8 D-glucopyranose units linked via $\alpha(1\rightarrow4)$ glycosidic bonds, they are fully biocompatible and have seen several applications in pharmacy, food industry, cosmetic and wrapping materials during past decades.¹² Due to the presence of non-polar interior cavity and hydrophilic hydroxylated rims, CDs bind neutral guests forming water soluble inclusion complexes having up to micromolar dissociation constants.¹³ Cucurbit[n]urils, macrocyclic oligomers of glycoluril units doubly linked by methylene bridges, were re-discovered for modern chemistry by Mock¹⁴ and Kim¹⁵, who repeated the original procedure developed by Behrend¹⁶ to isolate CB6 and prepare higher homologues with $n > 6$. These rigid molecules with barrel-like shaped hydrophobic cavity and two symmetry-equivalent rims lined by carbonyl groups are ideally disposed to form inclusion complexes with non-polar cationic guests held together by simultaneous hydrophobic and ion-dipole interactions. In particular, the dicationic guests derived from ferrocene¹⁷ or cage hydrocarbons, e.g. adamantane¹⁸, diamantane¹⁹ or bicyclo[2.2.2]octane¹⁸, have been described to form ultra-stable aggregates with CB7 having association constants up to 10^{17} M^{-1} exceeding the binding strength of the well-known avidin-biotin pair. This outstanding selectivity allowed the design of novel thermodynamically or kinetically driven self-sorting systems in which the guests with multiple binding epitopes played the crucial role. In complex mixtures consisting of CB and β -CD hosts and ditopic adamantyl(alkyl)ammonium guests, the pH-responsive self-sorting aggregation processes have been described by Issacs and co-workers²⁰. The same group has reported an interesting dynamic behavior of a system comprising CB6, CB7 and *trans*-cyclohexane-1,4-diammonium and adamantanealkyl ammonium guests. The former guest and CB6 formed an extraordinarily stable assembly with the half-life of 26 years, whereas the adamantane-based guests displayed

very high affinity towards CB7.²¹ Consequently, Kaifer and co-workers have described an adamantane-ferrocene ditopic ligand that formed with CB7 two distinct inclusion complexes which evolved towards thermodynamically preferred adamantane-bound adduct within ten hours.²² In addition to the most frequently used alkylammonium and pyridinium cations, dialkylimidazolium salts have deservedly attracted the attention of supramolecular chemists²³ due to their catalytic capacity²⁴, biological activity²⁵ or as a source of the *N*-heterocyclic carbene ligands²⁶.

Since we were intrigued by the supramolecular properties of adamantane derivatives, we decided to combine this hydrocarbon scaffold with the imidazolium cation in order to prepare a new family of high-affinity guests for CBs and CDs. To our best knowledge, the investigation of host-guest behavior of imidazolium-based ligands with CBs and/or CDs has not been published so far.

2. Results and discussion

Synthesis of Guests 1–7. The adamantylated imidazolium/benzimidazolium salts **1–7** (Figure 1) were prepared via two step procedure as depicted in Scheme S1. Initially, the corresponding adamantyl-bearing bromides were treated with imidazole or benzimidazole under base conditions to perform *N*1-alkylation with typical yields of 45–95%. The final quaternization was carried out in neat alkylhalide or butyl mesylate. Whereas oily products had to be purified by column chromatography, solid salts were precipitated from reaction mixture by diethyl ether or THF and used without further purification. The solid-state structure of **2**⁺I⁻ and **2**⁺MsO⁻ was determined *via* X-ray diffraction analysis (for further details, see Supporting Information). Since the prepared (benz)imidazolium salts were rather hygroscopic, the samples for characterization as well as for further binding studies were dried in vacuum at 50–60 °C to constant weight and stored under inert atmosphere. Further synthetic details can be found in Supporting Information. Since the adamantylated imidazolium salts are of general interest, we prepared a set of salts with various counterions in order to reveal their physical properties (see Supporting Information). Nevertheless, for further binding studies, we chose a limited, but structurally representative, series of imidazolium salt considering the required solubility in water environment.

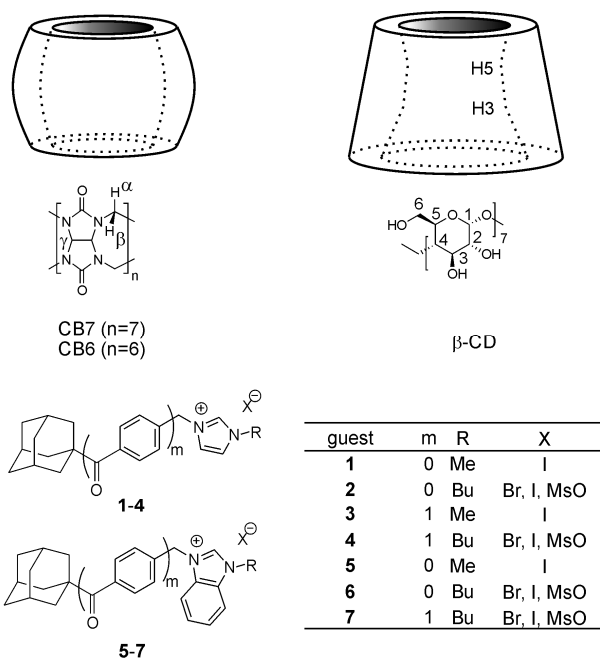


Figure 1. Structures of the guests and hosts used in this work.

Binary Systems with β -CD

Initially, we investigated the binding behavior of guests **1–7** with CB6, CB7 and β -CD using ^1H NMR spectroscopy. It is well established that the guest protons included inside the CBs cavity are shielded (upfield shift), whereas the protons located outside the cavity, close to its portal, are deshielded (downfield shift).^{1b,10a} In contrast, the interior of β -CD cavity has generally only a weak deshielding effect on the encapsulated guest protons, as has been demonstrated for various adamantane ligands.^{2a,d,k;27} Accordingly, this technique is obviously useful for the determination of the predominant binding site for the host-guest interaction. All of the examined guest/ β -CD systems follow the fast exchange regime on the NMR timescale and thus only one set of signals was observed in each titration. The maximum complexation-induced downfield shift of about 0.22 ppm for adamantane bridgehead H-atoms, observed for all examined ligands **1–7**, unambiguously implies that β -CD bind the adamantane moiety to form inclusion complexes. The 1:1 stoichiometry of these complexes was estimated by ^1H -NMR titrations as demonstrated for ligands **1**, **2** and **4** in Fig. S54. Further evidence indicating the inclusion of adamantane moiety in the CD cavity was obtained using 2D ROESY experiments. We clearly observed interactions between the H-atoms of the adamantane scaffold and the inner cyclodextrin H-atoms at positions 3 and 5. An example of such interactions observed in the ROESY spectrum of 1:1 mixture of guest **2** with β -CD is given in Fig. S54. The formation of 1:1 complexes was further evidenced by isothermal calorimetric titrations (ITC). In addition, the values of the obtained binding constants in order of 10^4 – 10^5

M^{-1} (see Table 1, entries 1–8) are typical for cyclodextrin inclusion aggregates with adamantane-based ligands in water solutions²⁸. Note that the binding strength is essentially unaffected by replacing imidazolium by much more sterically hindering benzimidazolium. This β -CD binding versatility with averaged $K_{imid}/K_{bimid}=1.05$ strongly contrasts with the results obtained for a thousand times more selective CB7 (see below). Considering the similarity between the cavity dimensions of CB7 and β -CD, we attribute the binding properties of β -CD to its higher flexibility allowing effective accommodation of both cationic structural motifs tested. On the other hand, the β -CD displayed noticeably higher affinity toward ligands **4** and **7**, in which the methylene bridge between the adamantane cage and the heterocyclic cation was replaced by a longer carbonylbenzyl moiety.

Binary systems with CB6 and CB7

Contrary to β -CD, CB6 and CB7 bind the ligands **1–7** in the slow exchange regime and two sets of 1H NMR signals were observed for free and complexed guests, respectively. Due to different cavity diameters¹⁵ of CB6 and CB7, the CB7 can independently complexate both adamantyl and butyl moieties, whereas the binding of the CB6 is limited to the linear butyl chain. These expectations are in good agreement with our observations. The addition of CB7 into the solution of guests **1** or **5**, with only adamantane binding site, led to significant shielding of adamantane protons indicated the formation of **1/5@CB^{Ad}** aggregates as showed in Fig. S56. (For clarity, the specific host position will be hereinafter indicated by “Ad” or “Bu” upper-right index for the adamantyl or butyl binding site, respectively.) On the contrary, we did not observe any complexation induced shift (CIS) during the titrations of the ligands **1** and **5** with CB6 in 50 mM NaCl water solution. The structure of ligands **2** and **6** consists of two different butyl and adamantyl binding sites accessible to CB7. However, we observed only shielding of adamantane protons (for data obtained for **2**, see Supporting Information, Table S2). Accordingly, we suppose that CB7 predominantly binds adamantane inside its cavity with the butyl chain protruding to the external environment. Since CB6 has a narrower cavity that cannot hold the bulky adamantane, the inverse geometry for **2/6·CB6** assemblies, i.e. with the butyl residue included inside the CB6 cavity, was indicated by the strong shielding of butyl protons (Fig. S57). Subsequently, we examined the complexation of ligands **1**, **2**, **5** and **6** with CB6 and CB7 in terms of titration calorimetry to support the 1:1 stoichiometry of all complexes examined. The ITC results are summarized in Table 1 (entries 9–21). We have observed surprisingly large variations in the respective binding strength of imidazolium and benzimidazolium salts with CB7, which contrasts with the similar stability

of complexes formed between these guests and β -CD (see above) or CB6. For instance, the association constant of $2@CB7^{Ad}$ is 10^3 times higher than that for $6@CB7^{Ad}$ whereas $2@CB6^{Bu}$ has the K_a only 7 times higher than $6@CB6^{Bu}$ (compare the respective entries 9/15 and 18/20 in Table 1). A similar disfavoring of benzimidazolium cation was observed for pair of $1@CB7^{Ad}$ and $5@CB7^{Ad}$ (Table 1, entries 13/17). Considering these observations, we attribute the differences in binding strengths to the inability of the rigid CB7 portal to accommodate the benzimidazolium cation efficiently, since the bulky adamantane cage hinders the ligand shifting along the virtual c_7 symmetry axis of CB7. Note that distinct binding modes were reported for the imidazolium salts substituted with linear alkyl chains with different lengths, with the aromatic moiety more or less buried into the CB6 cavity.²⁹ As opposed to this flexible binding model, it is reasonable to suppose that the importance of particular positioning of the guest inside the CB cavity increases with its bulkiness.

Interesting results were obtained during the study of the longer imidazolium salts **4** and **7**. In the equimolar mixture of the respective guest and CB7, the strong shielding of adamantyl protons corresponding to the complexation of adamantane cage inside the CB7 cavity, was accompanied with weak but noticeable shielding of butyl protons as depicted in Fig. S58. Observed CISs are summarized in Table S2. There can be two reasonable explanations for this observation. As it is discussed below in more detail, one molecule of guests **4** and **7** can bind two molecules of CB7 successively at the adamantane and the butyl binding site. Thus in the equimolar mixture, both distinct binary complexes (i.e. $4/7@CB7^{Ad}$ and $4/7@CB7^{Bu}$) can be present in fast equilibrium resulting in an averaged 1H NMR spectrum. The second possibility is that guest binds the CB7 selectively at the adamantane site and the free part of the long molecule is folded outside the cavity to reach an external shielding region. We strongly favor the latter hypothesis considering that the $4@CB7^{Ad}$ is about of $14 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ more stable than $4@CB7^{Bu}$ and the corresponding equilibrium ratio is 99.6/0.4 at 30°C (Table 1, entry 11). In addition, very similar CISs were observed in the case of ligand **4** and CB6 mixture. In this instance, the strong shielding of all butyl protons indicates the positioning of the butyl chain inside the CB6 cavity. The small shielding of adamantane protons can be attributed to the folding of Ad cage back to the macrocycle exterior, since the adamantane moiety is too bulky to fit inside the CB6. To clarify this ambiguous situation, we calculated the magnetic anisotropy of CBn using the methodology described in Section 5. The slices through the spatial magnetic shielding grids computed for CB6 and CB7 (see Fig SXX) clearly show that apart from the expected strong shielding inside the cavity, there is also a weakly shielding region located outside the macrocycle near its equatorial plane. Thus any

part of the guest **4** located in this region will experience a weak (0.1–0.2 ppm) shielding of its nuclei, which supports the hypothesis about the back-folding of the guest **4** onto the exterior of CB7. This bent back-folding of ligand **4** in complex with CB7 was further supported by theoretical calculations (Fig. XX). Additionally, we may attribute the slight increase in the respective affinity of CB6 toward **4** and **7** in comparison with **2** and **6** (Table 1, entries 18/19 and 20/21) to the non-specific interaction of folded ligand molecule with the CB6 exterior. However, a further significant shielding of butyl protons was observed in the mixture of **4** and CB7 as the portion of CB7 exceeded 1:1 ratio. The suggestion that this shielding can be attributed to the formation of 1:2 aggregate **4**·(CB7^{Ad}, CB7^{Bu}) was supported by ITC measurements where two slopes were clearly observed, indicating the presence of two distinct binding sites with the respective association constants in orders of 10^8 M^{-1} and 10^5 M^{-1} (see Table 1, entry 11 and Fig. 2). Considering NMR and ITC results, we attributed the stronger binding event to the complexation of the adamantane site and the weaker binding event to the encapsulation of the butyl chain, since the latter association constant is in good agreement with that published for 1-butyl-3-methylimidazolium with CB7.³⁰ The contribution of other binding modes (e.g. with phenyl ring positioned inside the CB7 cavity) was excluded by using model ligand **3** which clearly displayed formation of the 1:1 complex **3**@CB7^{Ad} (Table 1, entry 14). In strong contrast to the **1/5** and **2/6** pairs of ligands with CB7, the binding strength at adamantane site in **4/7** pair is not influenced by the chemical nature of the cation (see Table 1, entries 11/16) and the corresponding association constants match those reported by Isaacs and co-workers for non-charged adamantane-based guests.³¹ Thus, we may conclude that the ion-dipole interaction does not contribute significantly to the binding of the CB7 to the adamantane site of **4**. This observation is crucial for ability of the guests **4** and **7** to bind two cucurbituril macrocycles at once. To the best of our knowledge, herein reported binary **4/7**@(CB7^{Ad}, CB7^{Bu}) and ternary **4/7**@(CB7^{Ad}, CB6^{Bu}) aggregates are the first reported complexes with two CB units compactly arranged around one cationic moiety.

All of the discussed binary aggregates were detected using ESI-MS techniques with the exception of **6**@CB6. The ESI-MS spectra are given in Figures S91–S104 in Supporting Information.

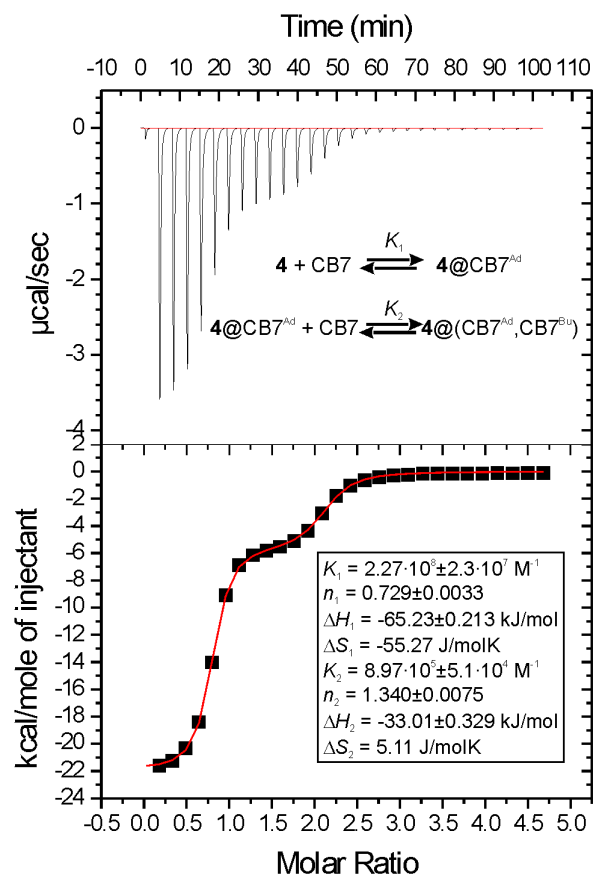


Figure 2. ITC experiment on complexation of 4^+Br^- with CB7 in water at 303 K. Curve fitting was performed by using the Two Sets of Sites Model.

Ternary systems of 2 and 4 with β -CD, CB7 and CB6

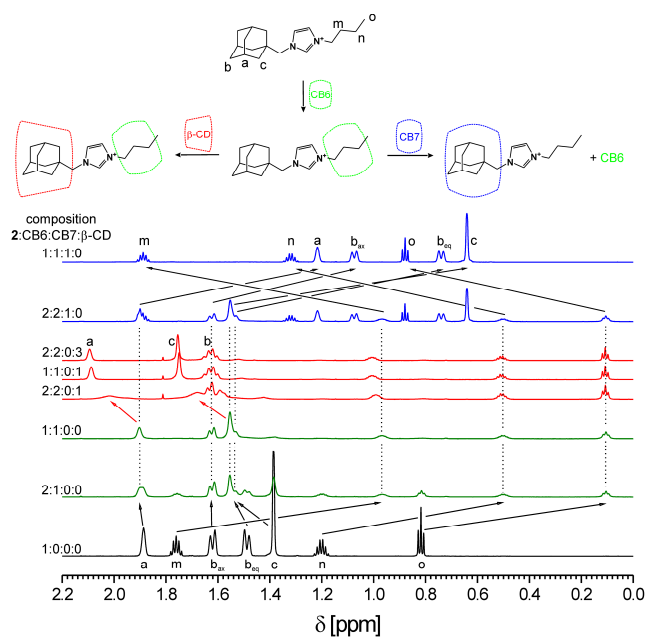


Figure 3. ^1H NMR spectra (700 MHz, 50 mM NaCl in D_2O , 303 K) of mixtures of **2** with CB7, β -CD and/or CB6. The molar ratios of the mixture components are given above each line. The signal assignment is based on ROESY experiments.

Once we had the data regarding the binary systems in hands, we examined the ligands ability to form ternary systems with two different cavitands. In this stage of work, we focused on the representative ligands **2** and **4**. To examine the binding ability of **2**, the mixture containing **2** and CB6 in 1:1 molar ratio in 2.5 mM NaCl in D_2O was taken initially and studied by means of ^1H NMR titrations. In this solution, the predominant arrangement is a $\mathbf{2@CB6}^{\text{Bu}}$ inclusion complex as discussed above, which is clearly seen in the Fig 2 (lines 1–3). Further lines 4–6 in Fig. 2 show that the stepwise addition of β -CD stock solution in 2.5 mM NaCl has a very small effect on the positions of the butyl signals, whereas the protons of the adamantane cage experienced a significant deshielding. These observations are consistent with the formation of a ternary aggregate $\mathbf{2@}(CB6^{\text{Bu}},\beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$ whose geometry is schematically drawn in Fig. 2. In such a compact arrangement, the steric repulsion between proximate CD and CB units could decrease the complex stability. Nevertheless, as we demonstrated using ITC, the ternary complex can be further stabilized by the formation of transient O—H \cdots O hydrogen bonds between OH groups of β -CD and carbonyl oxygen atoms located at the CB portal. This additional stabilization energy of $3.12\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ can be calculated as the difference between the Gibbs energy obtained for $\mathbf{2@}\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}$ formation and that for $\mathbf{2@}(\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, CB6^{\text{Bu}})$, see Table 1, entry 1 and Table 2, entry 1. During a simultaneous titration of $\mathbf{2@CB6}^{\text{Bu}}$ solution with CB7, we observed a substantial shift of both adamantane and butyl resonances. Whereas H-atoms of the adamantane cage were significantly shielded, the butyl protons were deshielded (Fig. 2, lines 7 and 8). Since there is a lack of any attractive forces between two CB units due to the strong electrostatic repulsion between the two portals and the binding strength of CB7 at adamantane site is much higher than that for CB6 at butyl site ($K_{\text{CB7}}/K_{\text{CB6}}=4.8\cdot 10^6$), we may conclude that the CB6^{Bu} was ejected from its initial position by CB7^{Ad} . In a separate experiment we titrated the equimolar mixture of **2** and CB7 (this solution contains predominantly inclusion complex $\mathbf{2@CB7}^{\text{Ad}}$, as discussed above) with β -CD. As a result we observed a marked deshielding of the protons imidazole-H2, imidazole-H4, AdCH_2 and $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$, whereas the imidazole proton H5 and $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{Et}$ protons were shielded (see Supporting Information, Table S2). This observation can be rationalized by the formation of a ternary aggregate $\mathbf{2@}(CB7^{\text{Ad}},\beta\text{-CD}^{\text{Bu}})$. The association constant of $3.1\cdot 10^3\text{ M}^{-1}$ was

calculated from the NMR titration (Figure S61). We were not able to estimate the association constant using ITC due to poor quality of data obtained even after employing the highest available concentrations. In summary, the guest **2** is capable of forming ternary aggregates with one CB and one β -CD unit whereas a ternary complex consisting of two CB units was not observed.

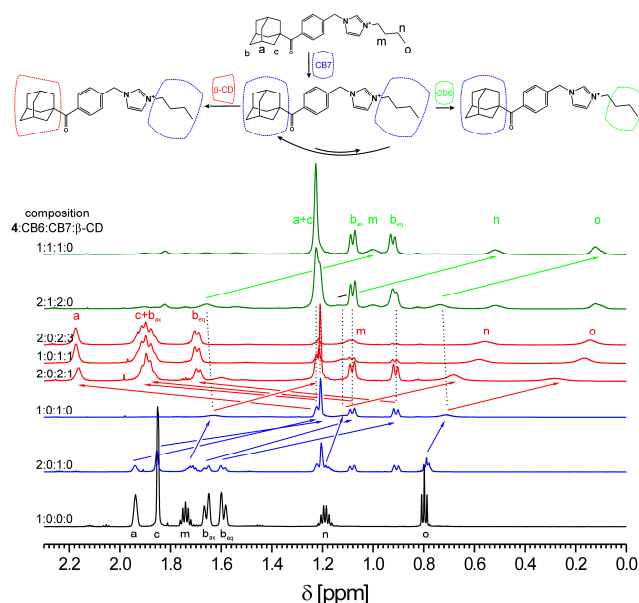


Figure 4. ^1H NMR spectra (700 MHz, 50 mM NaCl in D_2O , 303 K) of mixtures of **4** with CB7, β -CD and/or CB6. The molar ratios of the mixture components are given above each line. The signal assignment is based on ROESY experiments.

The examination of ternary systems with ligand **4** was started with an equimolar solution of **4** and CB7 where complex $\mathbf{4@CB7}^{\text{Ad}}$ predominated as discussed above (Fig. 2, lines 1–3). Subsequent addition of CB6 led to a significant shielding of the butyl protons, whereas the positions of adamantane signals remained essentially unaffected (Fig. 2, lines 7 and 8). Such strong shielding of both adamantane and butyl protons indicates the formation of the ternary aggregate $\mathbf{4@}(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$. As was discussed in the previous section, the binding of CB7 at the adamantane site is driven predominantly by hydrophobic interaction, leaving the butylimidazolium site free for the ion-dipole interaction with CB6. Considering the energy gains of $\mathbf{4@CB6}^{\text{Bu}}$ and $\mathbf{4@}(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$ formation (Table 1, entry 19 and Table 2, entry 4), it can be clearly seen that the free energy of such ternary complex is of about $3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ higher than the value expected for a system consisting of two independent sites. This energy difference can readily be attributed to the electrostatic repulsion between the CB7 and CB6 portals. Finally, during the titration of the $\mathbf{4@CB7}^{\text{Ad}}$ complex with β -CD, we observed an

extensive deshielding of the adamantane protons coupled with simultaneous shielding of the butyl chain (Fig. 2, lines 4–6). This observation can be rationalized in the following terms. As mentioned above, CB7 can bind both the butyl and the adamantyl moiety of **4**. However, in the aqueous solution of 0.25 mM NaCl at 30°C, the **4**@CB7^{Ad} complex represents 99.6% of population in the 1:1 mixture (Table 1, entry 12). β -Cyclodextrin can also encapsulate both adamantane cage and butyl chain of **4** in a manner similar to CB7. Using titration calorimetry, we have determined the binding constant for **4** and β -CD to be of $4.14 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ in aqueous solution of 0.25 mM NaCl (Table 1, entry 4). Combined ITC and NMR data clearly evidenced the strong preference towards **4**@ β -CD^{Ad} complex. While the formation of **4**@ β -CD^{Bu} is also possible, we can exclude such complex from further discussion regarding the binding constant not exceeding 10^3 M^{-1} . Thus both β -CD and CB7 compete for the adamantane binding site with the respective individual binding constants of $4.14 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ and $9.03 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$. Surprisingly, the NMR data indicated the ejection of CB7 from its preferred position at the adamantane binding site. It is clear that the displacement of CB7 into bulk solution is unlikely since such process is thermodynamically penalized by $\sim 16 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. CB7 can however encapsulate the less preferred butyl chain with a $\sim 35 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ gain in free energy. If we now take this additional energy gain into account, we can easily see that the overall process leading to the formation of the predominant **4**@(β -CD^{Ad}, CB7^{Bu}) aggregate is thermodynamically allowed with the expected net free energy gain of $\sim 19 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Note that the experimental value of the overall energetic gain obtained from direct titration of **4**@CB7^{Ad} with β -CD (Table 2, entry 3) is even larger by about $7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. We can attribute this additional stabilization of ternary complex to the attractive interaction between CB7 and β -CD rims *via* O—H...O hydrogen bonds.

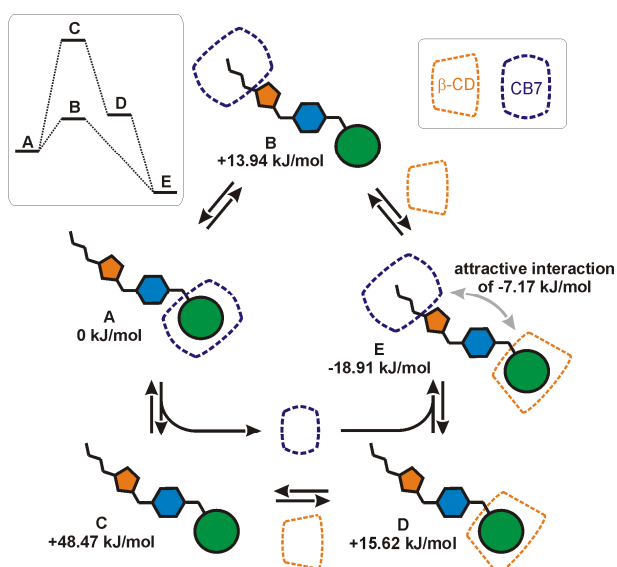


Figure 5. Considered pathways towards the formation ternary complex $4@(\text{CB7}^{\text{Bu}}, \beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$. The relative free energies associated with individual steps were obtained from ITC experiments performed in water at 303 K.

One final question remains about the mechanism of $4@(\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB7}^{\text{Bu}})$ formation. We shall now discuss the two reasonable pathways displayed in Fig. 5. The first one involves the dissociation of $4@\text{CB7}^{\text{Ad}}$ to free CB7 and guest **4** followed by sequential binding of $\beta\text{-CD}$ and CB7 at adamantane and butyl site, respectively. The particular order of these two binding events should be of low importance due to very similar relative free energy of $4@\text{CB7}^{\text{Bu}}$ and $4@\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}$ formation. The key step of the second pathway consists of the slippage of CB7 unit over the guest molecule towards the non-preferred butyl site, which is accompanied by the binding of $\beta\text{-CD}$ at adamantane site. Considering the energetic difference between the states C and B, the A→C pathway is strongly disfavored as the concentration of C is much lower than that of B. According to the Boltzman distribution, the equilibrium population is more than 99.9999 % of B at the expense of C. From the kinetic point of view, the most important energetic barrier is associated with the sliding of the adamantane cage through CB7 portal. Nevertheless, both pathways result in CB7 surrendering the adamantane binding site by either leaving into the bulk or sliding towards the butyl binding site. Thus we may conclude that the only significant difference between the pathways A→C and A→B lies in the energetic barrier arising from the steric hindrance associated with the shuttling of CB7 over the guest molecule. However, we have demonstrated previously that such movement of CB7 along the guest molecules bearing similar adamantylated bisimidazolium-based structure is allowed in the gas phase, even when the cationic moiety is derived from more sterically hindering benzimidazolium core.³² In addition, we have prepared separately adamantane-terminated dumb-bell-like ligands based on imidazolium salts bearing an additional central binding site for $\beta\text{-CD}$. Once both of the terminal adamantane sites were occupied by CB7 with $K_a \sim 10^9 \text{ M}^{-1}$, the central site remained inaccessible for $\beta\text{-CD}$ which was subsequently added into solution.³³ This observation evidenced that the replacement of CB7 at adamantane site by $\beta\text{-CD}$ is very unlikely from thermodynamic point of view. In addition, we employed a molecular dynamic calculation to demonstrate that the shuttling of CB7 unit between the adamantane and butyl site of **4** is possible. The CB7 was initially equilibrated at Bu binding site of the guest **4**. After 450 ns the CB7 unit was moved to the central part of **4** where stayed for further 50 ns. Then CB7 was quickly shifted to the Ad binding site to stay there for

remaining 500 ns (for further details, see Supporting Information). Based on this evidence, we can infer that the formation of $\mathbf{4} @ (\text{CB7}^{\text{Bu}}, \beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$ from $\mathbf{4} @ \text{CB7}^{\text{Ad}}$ and $\beta\text{-CD}$ is a result of chemically-induced reorganization of the starting aggregate (i.e. $\text{A} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{E}$) rather than a sequence of binding and dissociation events (i.e. $\text{A} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{D} / \text{B} \rightarrow \text{E}$).

The formation of all of the discussed ternary aggregates was confirmed in water solution using ESI-MS techniques. In the case of ternary systems containing $\beta\text{-CD}$, the corresponding complexes were detected as adducts with sodium cation, i.e. $[\mathbf{lig}\text{-CB7}\cdot\beta\text{-CD}\cdot\text{Na}]^{2+}$. On the contrary, signals of protonated aggregates $[\mathbf{lig}\text{-CB7}\cdot\beta\text{-CD}\cdot\text{H}^+]^{2+}$ were observed in the spectra of systems containing only CBs as a host molecules. The tentative assignment of these signals was further supported by the analysis of tandem mass spectra. As can be clearly seen in Figure 6(b), the collision induced dissociation of $[\mathbf{4}\cdot\text{CB7}\cdot\beta\text{-CD}\cdot\text{Na}]^{2+}$ resulted into two pairs of singly charged fragments, i.e. $[\beta\text{-CD}\cdot\text{Na}]^+ / [\mathbf{4}\cdot\text{CB7}]^+$ and $[\mathbf{4}]^+ / [\text{CB7}\cdot\beta\text{-CD}\cdot\text{Na}]^+$. Since the starting aggregate was doubly charged, such electrostatic-repulsion-driven cleavage is not surprising. However, the formation of the latter pair was unexpected considering respective association constants. In addition, the loss of neutral $\beta\text{-CD}$ unit was observed which results in the doubly charged aggregate $[\mathbf{4}\cdot\text{CB7}\cdot\text{Na}]^{2+}$. On the other hand, in the case of protonated aggregates, the sole fragment $[\text{CB7}\cdot\text{CB6}\cdot\text{H}]^+$ was observed as depicted in Figure 6(d) for $[\mathbf{4}\cdot\text{CB7}\cdot\text{CB6}\cdot\text{H}]^{2+}$.

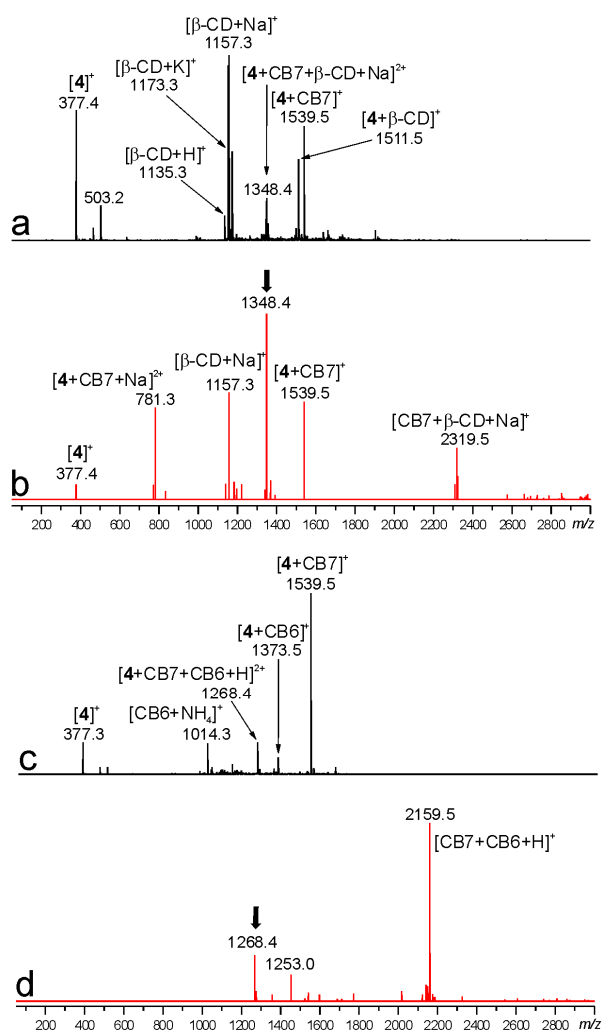


Figure 6. Positive-ion mode ESI mass spectra (full scan) of **4**·CB7·β-CD and **4**·CB7·CB6 in aqueous solution. a) First-order mass spectrum of **4**·CB7·β-CD, b) MS² of *m/z* 1348, c) first-order mass spectrum of **4**·CB7·CB6, d) MS² of *m/z* 1268. The assignments for the observed signals are shown in the brackets. The fragmented ions in the tandem mass spectra are marked with bold downward arrow.

Conclusion

We have prepared four members of a new guest family (**2**, **4**, **6** and **7**) with structures combining the advantages of adamantane cage and imidazolium moiety. The supramolecular behavior towards CB6, CB7 and β-CD has been studied with the aid of additional model guests **1**, **3** and **5**. The combination of calorimetric titrations and ¹H NMR spectroscopy has revealed that, in water solution, both β-CD and CB7 occupy predominantly the adamantane binding sites with the respective association constants within the range of $3.8 \cdot 10^4$ – $5.4 \cdot 10^5$ M⁻¹ and $1.6 \cdot 10^8$ – $3.7 \cdot 10^{12}$ M⁻¹. On the other hand, CB6 was shown to bind the butyl site with *K_a* within the range of $4.2 \cdot 10^4$ – $1.4 \cdot 10^6$ M⁻¹. In strong contrast to the CB6^{Bu} and β-CD^{Ad}, the binding strength of CB7^{Ad} was significantly

decreased upon replacing the imidazolium ring in ligands **1**, **2**, **5** and **6** (i.e. containing the 1-adamantylmethyl moiety) by the benzimidazolium core. These differences can be attributed to both the inability of CB to accommodate more bulky benzimidazolium moiety compared to β -CD, and the requirement for the specific fixed position of the adamantane cage inside CB7 cavity in contrast to the butyl residue inside CB6 cavity. The complete lack of CB7 selectivity toward guests **4** and **7** implies that the binding of adamantyl group inside the CB7 cavity is driven predominantly by hydrophobic interactions, whereas the contribution of ion-dipole interaction between imidazolium cation and the CB7 portal plays marginal role, if any. Thus, the combination of mostly hydrophobic binding at the adamantane site with the more electrostatically-driven binding of the butyl chain in the guests **4** and **7** allowed us to prepare compact arrangements consisting of two cucurbituril units surrounding single imidazolium cation. Although the binary complexes $\mathbf{4/7} @ (\text{CB7}^{\text{Ad}}, \text{CB7}^{\text{Bu}})$ and $\mathbf{4} @ (\text{CB7}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$ were evidenced using ITC and NMR, further calorimetric titrations have shown that such systems are destabilized by about 3 kJ/mol with respect to individual binary complexes due to the electrostatic repulsion between CB portals. On the other hand, we were able to determine additional energetic stabilization by -3.1 , -1.7 and -7.2 kJ/mol for complexes $\mathbf{2} @ (\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$, $\mathbf{4} @ (\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$ and $\mathbf{4} @ (\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB7}^{\text{Bu}})$. The overall strength of proposed portal-portal O—H \cdots O hydrogen bonds is comparable to that reported by Rekharsky and co-workers^{7a} for CB6 and α/β -CD complexed with dihexylammonium cation. The values of respective energies confirm our expectations based on hosts and guests geometries. Thus guest **2** with shorter distance between the binding sites allows for stronger interactions between β -CD and CB6 compared to guest **4**. In addition, CB7 which has wider portal was shown to be more suitable for interaction with β -CD in ternary complex with **4** than CB6. To our best knowledge, we report herein the first determination of repulsion energy between portals of two CB units which contributes negatively to the overall stability of ternary complexes featuring these macrocycles.

The most interesting result of this work is the clear demonstration of thermodynamically-driven formation of ternary aggregate $\mathbf{4} @ (\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB7}^{\text{Bu}})$ featuring CB7 bound to otherwise strongly disfavored butyl chain ($K_{\text{Ad}}/K_{\text{Bu}}=229.8$ in aqueous 2.5 mM NaCl solution). In addition, the formation of $\mathbf{4} @ (\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB7}^{\text{Bu}})$ from $\mathbf{4} @ \text{CB7}^{\text{Ad}}$ involves a displacement of CB7^{Ad} by β -CD, which has a much lower affinity toward adamantane site than CB7 ($K_{\text{CB7}}/K_{\beta\text{-CD}}=218.1$ for Ad site in aqueous 2.5 mM NaCl solution). However, the

energy loss related to such displacement was compensated by a subsequent binding of CB7 to the butyl chain leading to an overall energetic gain of -26 kJ/mol and making the formation of ternary complex thermodynamically feasible. We have thus demonstrated that the binding behavior of multitopic guests in complex mixtures is driven by the overall energetic effect and does not always conform to the initial expectations based on knowledge about the individual binary systems. While this concept is commonly found in many biological systems, we have presented herein the first example of such behavior in assembly formed by low-molecular-weight synthetic guests with β -CD and CB7. The results of our work also complement the work of Liu *et al.*³⁴ describing self-sorting of CB8, β -CD and 1,6-dihydroxynaphthalene-adamantylated viologen CT complex.

Acknowledgement

This work was financially supported by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín, project No. IGA/FT/2014/002 to PB, MR and RV and project CZ.1.05/1.1.00/02.0068 financed by the European Regional Development Fund at the CEITEC - Central European Institute of Technology. Access to the MetaCentrum computing facilities was provided under the program "Projects of Large Infrastructure for Research, Development, and Innovations" LM2010005, which is funded by the Ministry of Education, Youth, and Sports of the Czech Republic.

4. Experimental section

Compounds **1–7** were prepared according to previously published method³² as described in details in Supporting Information. CB6, CB7 and β -CD were purchased from commercial sources (Strem, Sigma). β -CD was dried prior use under reduced pressure at 50°C to constant weight. The concentrations of CB7 solutions were determined by ITC titrations with L-Phe as a standard. NMR spectra were recorded on a 700 MHz Bruker Ascend instrument equipped with room temperature (^1H , ^{13}C , ^{15}N) PATXI probe. 1D proton spectra were recorded at 303 K using 7000 Hz spectral width and 3300 Hz transmitter offset. Data were collected in 8-32 scans using 1.5s recycle delay and recording 16k complex points per scan. The FIDs were apodized by a square cosine window function, zero filled to 32k complex points and Fourier transformed to yield the resulting spectra. The 2D ROESY spectra were recorded using the spectral width of 7000 Hz and transmitter offset 3300 Hz in both dimensions and employing

150-400 ms continuous wave spinlock during the mixing period. 2k complex points were collected in the t2 dimension and a total of 512 t1 increments were recorded using 16-32 scans per increment and 1.5s recycle delay. The raw data were apodized by squared cosine window function, zero filled to 4096 t2 and 2048 t1 points and Fourier transformed to yield the resulting 2D spectra. The residual HDO signal in both 1D and 2D ROESY experiments was suppressed by employing presaturation during the recycle delay. The association constants and thermodynamic parameters for the complexation of guests **1–7** with CB7, CB6 and β -CD were determined by titration calorimetry using a MicroCal VP-ITC instrument. A solution of host in water or in 2.5 mM NaCl was placed in the sample cell, to which a solution of ligand was added in a series of 20–30 injections (10 μ l). In the case of ternary systems, a solution of equimolar mixture of ligand and host in the sample cell was titrated with solution of the second host. The heat evolved was recorded at 303 K. The net heat effect was obtained by subtracting of heat of ligand dilution from the overall heat effect observed. The association constants exceeding 10^7 M^{-1} were determined by multistep competition method as described by Rekharsky *et al.*^{17a} The 1,6-hexanediamine·2HCl (HMDA) with $K_a=1.05 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$, dopamine·HCl with $K_a=4.58 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ and *L*-phenylalanine with $K_a=9.86 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ were used as a competitors. The data were analyzed by the MicroCal Origin software. The complexation enthalpies for multistep titration experiments were calculated as a sum of enthalpies for each complexation step. The values of K and n were determined in multiple measurements with agreement within $\pm 5 \%$. Typical ITC thermograms are shown in Figure 2 and Figures S66–90 in Supporting Information.

5. Computational details

The input coordinates of β -CD, CB6 and CB7 used for the computation of spatial magnetic shielding were obtained from the available X-ray structures of these macrocycles. After the addition of missing protons the structures were optimized at PBE0³⁵/6-31G*³⁶ level of theory using Gaussian 09.A2³⁷ software package. The resulting coordinates were used to compute spatial magnetic shielding using the NICS³⁸ approach; first a three-dimensional grid of pseudoatoms spaced 0.25 Å apart was then generated around the macrocycle. Then the magnetic shielding was evaluated at the position of each pseudoatom using PBE0/6-311G**³⁹ level of theory. Program PyMOL⁴⁰ was used for the visualization of the computed data.

Table 1. Stoichiometry Parameter (n), Association Constants (K) and Standard Gibbs Energy (ΔG°) Obtained for binary systems by ITC Experiments at 303.15 K

entry	guest	host	n	K [M^{-1}]	ΔG [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]
1	2	β -CD ^a	1.12	$4.00\cdot 10^4$	-26.69
2	2	β -CD ^b	1.19	$4.03\cdot 10^4$	-26.71
3	4	β -CD ^a	0.98	$4.60\cdot 10^5$	-32.85
4	4	β -CD ^b	1.00	$4.14\cdot 10^5$	-32.58
5	1	β -CD ^a	0.90	$6.51\cdot 10^4$	-27.92
6	6	β -CD ^a	0.93	$3.79\cdot 10^4$	-26.56
7	7	β -CD ^a	0.95	$5.38\cdot 10^5$	-33.24
8	5	β -CD ^a	0.92	$5.21\cdot 10^4$	-27.36
9	2	CB7 ^{a,c}	0.84	$1.45\cdot 10^{12}$	-70.54
10	2	CB7 ^{b,c}	1.14	$3.14\cdot 10^{10}$	-60.89
11	4	CB7 ^a	0.73	$2.27\cdot 10^8$	-48.47
			1.34	$8.97\cdot 10^5$	-34.53
12	4	CB7 ^b	0.64	$9.03\cdot 10^7$	-46.15
			0.70	$3.93\cdot 10^5$	-32.45
13	1	CB7 ^{a,c}	1.00	$3.68\cdot 10^{12}$	-72.89
14	3	CB7 ^{a,d}	1.08	$2.69\cdot 10^8$	-48.90
15	6	CB7 ^{a,e}	1.02	$7.15\cdot 10^8$	-51.36
16	7	CB7 ^a	0.69	$1.59\cdot 10^8$	-47.57
			1.31	$2.28\cdot 10^5$	-31.08
17	5	CB7 ^{a,e}	0.89	$2.97\cdot 10^9$	-54.95
18	2	CB6 ^b	1.05	$2.99\cdot 10^5$	-31.76
19	4	CB6 ^b	0.95	$1.43\cdot 10^6$	-35.70
20	6	CB6 ^b	0.84	$4.18\cdot 10^4$	-26.81
21	7	CB6 ^b	0.98	$2.43\cdot 10^5$	-31.24

Performed in ^a water, ^b 0.25 mM aqueous NaCl solution. Respective competitors ^c 1,6-hexanediamine·2HCl, ^d dopamine·HCl or ^e *L*-phenylalanine were used.

Table 2. Stoichiometry Parameter (n), Association Constants (K) and Standard Gibbs Energy (ΔG°) Obtained for Stepwise Complexation Reactions by ITC Experiments at 303.15 K

entry	“guest”	host	n	K [$\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$]	ΔG° [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]	$\Delta\Delta G^\circ$ ^a [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]
1	2@CB6	β -CD ^b	0.89	$1.39\cdot 10^5$	-29.83	-3.12
2	4@CB6	β -CD ^b	1.03	$7.95\cdot 10^5$	-34.23	-1.65
3	4@CB7	β -CD ^c	1.04	$3.10\cdot 10^4$	-26.05	-7.17
4	4@CB7	CB6 ^b	1.10	$4.66\cdot 10^5$	-32.88	2.82

^a $\Delta\Delta G^\circ$ were calculated as a difference between ΔG° of complexed ligand titration and ΔG° of corresponding binary titrations. Performed in ^b 2.5 mM aqueous NaCl solution, ^c in 2.5 mM NaCl in D₂O, the 4:CB7 ratio was controlled before titration by means of NMR

References

- (1) (a) Jiao, D.; Biedermann, F.; Schermann, O. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3044–3047; (b) Ko, Y. H.; Kim, E.; Hwang, I.; Kim, K. *Chem. Commun.* **2007**, 1305–1315; (c) Urbach, A. R.; Ramalingam, V. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 664–678; (d) Das, D.; Schermann, O. A. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 537–550; (e) Jiang, W.; Wang, Q.; Linder, I.; Klautzsch, F.; Schalley, C. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2344–2348; (f) Liu, Y.; Fang, R.; Tan, X.; Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15650–15654.
- (2) (a) K. Ogha, Y. Takashima, H. Takanashi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada: *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5897–5904; (b) Leggio, C.; Anselmi, M.; Di Nola, A.; Galantini, L.; Jover, A.; Meijide, F.; Pavel, N.V.; Tellini, V.H.S.; Tato, J.V. *Macromolecules* **2007**, *40*, 5899–5906; (c) Bistri, O.; Mazeau, K.; Auzély-Velty, R.; Sollogoub, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8847–8857; (d) Hasegawa, Y.; Miyauchi, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3724–3730; (e) Wang, Y.; Cohen, B.; Aykaç, A.; Vargas-Berenquel, A.; Douhal, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *12*, 2119–2129; (f) Harada, T.; Giorgio, L.; Harris, T. J.; Pham, D.-T.; Tien Ngo, H.; Need, E. F.; Coventry, B. J.; Buchanan, G.; Kee, T. W. *Mol. Pharmaceutics*, **2013**, *10*, 4481–4490; (g) Wittenberg, J. B.; Isaacs, L. *Supramol. Chem.* **2014**, ahead of print, DOI: 10.1080/10610278.2013.842642; (h) Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3690–3694; (i) Blaszkiewicz, C.; Bricout, H.; Léonard, E.; Len, C.; Landy, D.; Cézard, C.; Djedaïni-Pilard, F.; Monflier, E.; Tilloy, S. *Chem. Commun.* **2013**, 6989–6991; (j) Watanabe, K.; Kitagishi, H.; Kano, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6894–6897; (k) Takashima, Y.; Yuting, Y.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1594–1600; (l) Chen, D.; Chen, Z.; Xu, K.; Tang, B. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 4424–4428.
- (3) (a) M. Weickenmeier, G. Wenz: *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 731–736; (b) I. Böhm, K. Isenbügel, H. Ritter, R. Branscheid, U. Kolb: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7896–7899; (c) Galantini, L.; Jover, A.; Leggio, C.; Meijide, F.; Pavel, N.V.; Tellini, V.H.S.; Tato, J.V.; Tortolini, C. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8536–8541; (d) Charlot, A.; Auzély-Velty, R. *Macromolecules* **2007**, *40*, 9555–9563; (e) Bertrand, B.; Stenzel, M.; Fleury, E.; Bernard, J. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 377–383; (f) Li, C.; Luo, G.-F.; Wang, H.-Y.; Zhang, J.; Gong, Y.-H.; Cheng, S.-X.; Zhuo, R.-X.; Zhang, X.-Z. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 17651–17659; (g) Charlot, A.; Auzély-Velty, R. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1147–1158; (h) Van der Heyden, A.; Wilczewski, M.; Labbé, P.; Auzély, R. *Chem. Commun.* **2006**, 3220–3222; (i) Koopmans, C.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7418–7422; (j) Li, L.; Guo, X.; Wang, J.; Liu, P.; Prud'homme, R. K.; May, B. L.; Lincoln, S. L. *Macromolecules* **2008**, *41*, 8677–8681; (k) Layre, A.-M.; Volet, G.; Wintgens, V.; Amiel, C. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 3283–3289.
- (4) (a) A. Harada, R. Kobayashi, Y. Takashima, A. Hashidzume, H. Yamaguchi: *Nature Chemistry* **2011**, *3*, 34–37; (b) Yamaguchi, H.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Harada, A. *Nat. Commun.* **2012**,
- (5) (a) Huang, W.-H.; Liu, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14744–14745; (b) Nally, R.; Isaacs, L. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 7749–7258; (c) Lemaur, V.; Carroy, G.; Poussigue, F.; Chirot, F.; De Winter, J.; Isaacs, L.; Dugourd, P.; Cornil, J.; Gerbaux, P. *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 959–969.
- (6) (a) Buschmann, H.-J. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 533–536; (b) Girek, T. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, *76*, 237–252; (c) Kim, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 96–107; (d) Sforazzini, G.; Kahnt, A.; Wykes, m.; Sprafke, J. K.; Brovelli, S.; Montarnal, D.; Meinardi, F.; Cacialli, F.; Beljone, D.; Albinsson, B.; Anderson, L. H. *J. Phys. Chem. C* **2014**, in press, DOI: dx.doi.org/10.1021/jp500624q; (e) Buschmann, H.-J.; Wego, A.; Jansen, K.; Schollmeyer, E.; Döpp, D. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, *53*, 183–189.
- (7) (a) M. V. Rekharsky, H. Yamamura, M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, A. Sato, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue: *Org. Lett.* **2006**, *8*, 815–818; (b) Leclercq, L.; Noujeim, N.; Sanon, S. H.; Schmitzer, a. R. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176–14184.
- (8) (a) Wyman, I. W.; Macartney, D. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8031–8038; (b) Sinha, M. K.; Reany, O.; Yefet, M.; Botoshansky, M.; Keinan, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5589–5605;
- (9) Samsam, S.; Leclercq, L.; Schmitzer, A. R. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9493–9498.
- (10) (a) Isaacs, L. *Chem. Commun.* **2009**, 619–629; (b) Mason, E.; Ling, X.; Joseph, R.; Kyeremeh-Mensah, L.; Lu, X. *RCS Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247; (c) Huang, W.-H.; Liu, S.; Isaacs, L. Cucurbit[n]urils. In *Modern Supramolecular Chemistry: Strategy for Macrocycl. synthesis*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 113–142.
- (11) (a) Harada, A.; Takashima, Y. *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 420–431; (b) doplnit
- (12) (a) doplnit reference
- (13) Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
- (14) Freemann, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- (15) Kim, J.; Jung, I. S.; Kim, S. Y.; Lee, E.; Kang, J. K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540.
- (16) Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, *339*, 1–37.

- (17) (a) Rekharsky, M. V.; Mori, T.; Yang, C.; Ko, H. K.; Selvapalam, N.; Kim, H.; Sobransingh, D.; Kaifer, A. E.; Liu, S.; Isaacs, L.; Chen, W.; Moghaddam, S.; Gilson, M. K.; Kim, K.; Inoue, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 20737–20742; (b) Yi, S.; Li, W.; Nieto, D.; Cuadrado, I.; Kaifer, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 287–293.
- (18) Moghadam, S.; Yang, C.; Rekharsky, M.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Inoue, Y.; Gilson, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- (19) Cao, L.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- (20) S. Chakrabarti, P. Mukhopadhyay, S. Lin, L. Isaacs: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2349–2352.
- (21) P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102.
- (22) M. H. Tootoonchi, S. Yi, A. E. Kaifer: *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10804–1089.
- (23) (a) Zhang, J.; Shen, X. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 11852–11861; (b) reference na IL supramol systémech
- (24) (a) Wei-Li, D.; Bi, J.; Shenq-Lian, L.; Xu-Biao, L.; Xin-Man, T.; Chak-Tong, A. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 556–562; (b) Ruan, J.; Xiao, J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 614–626; (c) Headley, A. D.; Ni, B. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 107–117; (d) Lee, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1049–1063.
- (25) Riduan, S. N.; Zhang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9055–9070.
- (26) (a) Cavell, K. *Dalton Trans.* **2008**, 6676–6685; (b) Legrand, F.-X.; Ménand, M.; Sollogoub, M.; Tilloy, S.; Monflier, E. *New. J. Chem.* **2011**, *35*, 2061–2065; (c)
- (27) (a) Rouchal, M.; Matelová, A.; Pires de Carvalho, F.; Bernat, R.; Grbić, D.; Kuřitka, I.; Babinský, M.; Marek, R.; Čmelík, R.; Vícha, R. *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 349–361; (b) Vícha, R.; Rouchal, M.; Kozubková, Z.; Kuřitka, I.; Marek, R.; Branná, P.; Čmelík, R. *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 663–677.
- ²⁸ M. V. Rekharsky, Y. Inoue: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917 and references therein.
- (29) (a) Kolman, V.; Marek, R.; Střelcová, Z.; Kulhánek, P.; Nečas, M.; Švec, J.; Šindelář, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6926–6931; (b) Zhao, N.; Liu, L.; Biederman, F.; Scherman, O. A. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 530–537; (c) Liu, L.; Zhao, N.; Scherman, O. A. *Chem. Commun.* **2008**, 1070–1072; (d) Liu, L.; Nouvel, N.; Scherman, O. A. *Chem. Commun.* **2009**, 3243–3245.
- (30) Wintgens, V.; Biczók, L.; Miskolczy, Z. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 612–618.
- (31) Liu, S.; Ruspic, C.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- (32) Černochová, J.; Branná, P.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Kuřitka, I.; Vícha, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- (33) Prepared for publication.
- (34) Ding, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, L.-H.; Ding, F.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 856–859.
- (35) (a) Perdew, J.P.; Ernzerhof, M.; Burke, K.; *J. Chem. Phys.* **1998**, *105*, 9982–9985; (b) Adamo, C.; Barone, V.; *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
- (36) McLean, A.D.; Chandler, G.S.; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–5648.
- (37) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09 Revision A.2*; Gaussian Inc. Wallingford CT 2009.
- (38) Schleyer, P. von R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Hommes, N. J. R. van E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–6318.
- (39) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- (40) *The PyMOL Molecular Graphics System*, Version 1.6.1; Schrödinger, LLC.

PUBLIKACE II

Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils

Jarmila Černochová,^[a, b] Petra Branná,^[a] Michal Rouchal,^[a] Petr Kulhánek,^[c]
Ivo Kuřitka,^[b] and Robert Vícha*^[a]

The chemistry of cucurbit[*n*]urils (CBs) inclusion complexes with various ligands has been extensively studied in the condensed phase.^[1] The joint development of mass spectrometry (MS) techniques has provided insight into the intrinsic binding behavior of these host–guest systems readily available in the gas phase.^[2] These MS data have been used to examine self-sorting pseudorotaxane aggregates^[3] or distinguish a pseudorotaxane arrangement for the studied complexes. Depending on the initial concentrations, the formation of a 1:1 or 2:1 aggregates of butane-1,4-diamine and CB6 have been observed in the gas phase. Whereas the 1:1 complex adopted a pseudorotaxane arrangement that resulted in loss of guest and simultaneous extensive fragmentation of the CB6 cage under collision-induced dissociation (CID) conditions, the 2:1 portal-bound aggregate solely underwent facile loss of one guest.^[4] Correspondingly, the aggregates of CB6 with phenylenediamine isomers have been examined to show that *o*- and *m*-isomers preferentially bound on the exterior, whereas *p*-isomer was buried in the CB6 cavity, in a pseudorotaxane fashion.^[5] Additionally, the suppression of fragmentation channels of the ethylenediamine Ni complex after its inclusion into the CB8 cavity has been observed under CID conditions.^[6] Furthermore, the CID was used to distinguish rotaxane with phenolic axel and tetralactam macrocyclic wheel, in which the axel centerpiece was cleaved, from nonspecific unthreaded aggregate which decomposed to the wheel and axel.^[7]

In some cases of multiply charged aggregates, the CID led to the electrostatic repulsion-driven cleavage of an axel with retention of pseudorotaxane arrangement of host and guest residue as it has been demonstrated for the supramolecular aggregates of molecular tweezers containing dendritic viologen dications^[8a,b] or crown-ether/ammonium rotaxanes.^[8c] The selective binding of CB6 to lysine residues and the subsequent removal of a lysine fragment-CB6 complex was recently introduced as a probe to determine the structure of small proteins.^[9]

Formation of inclusion complexes of various adamantane derivatives with CBs in solution has been well documented. Almost ideally sphere-shaped adamantane cage perfectly fits the hydrophobic interior cavity of CB7 to form highly stable complexes. Typical values of binding constants (e.g., $1.7 \cdot 10^{14} \text{ M}^{-1}$ for 1-adamantylammonium with CB7 or $5 \cdot 10^{15} \text{ M}^{-1}$ for dication of *N*-(2-aminoethyl)-1-adamantylamine with CB7) allow such adamantane derivatives to be classed as ultrahigh affinity guests for CB7 along with bicyclo[2.2.2]octane and ferrocene derivatives.^[10] As the CBs cavity is a magnetic shielding region, the considerable upfield shifts of resonances for the adamantane protons indicate the preferable positioning of the adamantane cage inside the cavity.^[1c,11] On the other hand, CB8 with larger cavity binds adamantane derivatives with reduced affinity (a typical binding constant for CB8 with 1-adamantylammonium is $8.2 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$) and the lower homologue CB6 does not include adamantane cage.^[1c] Nevertheless, this specificity allows to design an interesting self-sorting multi-component systems^[11] or utilize the adamantane derivatives as competitive controllers of aggregation processes.^[12]

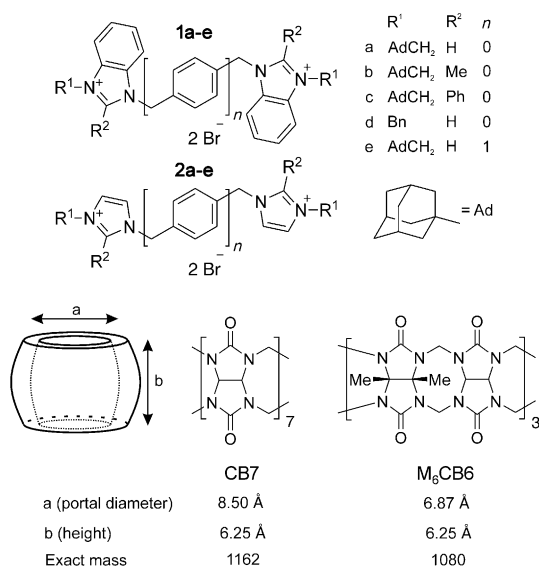
Imidazolium-based ionic liquids with various length of alkyl chains demonstrate different stoichiometry (1:1 or 2:1) with CB6 as well as two distinct binding modes differing in the imidazolium unit penetration depth.^[13] Bisimidazolium (BIM) salts with short terminal methyl substituents and *p*-xylylene spacer between imidazolium rings form a 1:1 aggregates with CB7 or CB8 in water with binding constants of about $2\text{--}3 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. In these complexes, the aromatic spacer occupies the interior of CB cavity and charged imidazolium rings cap both CB portals.^[14] It has been described, that complexation of α, α' -bis(3-(1-methylimidazolium))-*p*-xylylene dication inside the CB7 cavity significantly decrease the H/

[a] J. Černochová, P. Branná, Dr. M. Rouchal, Dr. R. Vícha
Department of Chemistry, Faculty of Technology
Tomas Bata University in Zlín
Náměstí T. G. Masaryka 275, 762 72 Zlín (Czech Republic)
Fax: (+420)576-031-560
E-mail: rvicha@ft.utb.cz

[b] J. Černochová, Dr. I. Kuřitka
Polymer Centre, Faculty of Technology
Tomas Bata University in Zlín
Náměstí T. G. Masaryka 275, 762 72 Zlín (Czech Republic)

[c] Dr. P. Kulhánek
Central European Institute of Technology (CEITEC)
Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno (Czech Republic)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201201444>.



Scheme 1. Structures and dimensions^[17] of the bisimidazolium salts and cucurbiturils used in this work.

D exchange rate for the N–CH–N protons due to H-bonding to the CB7 portal carbonyl oxygen atoms.^[15] Additionally, the positioning of the CB7 unit on the initially unfavored dicationic binding site of the BIM **2d** (for the structure, see Scheme 1) was observed as a result of a cooperative supramolecular interaction between CB7 and β -cyclodextrin units in the ternary complex.^[16a] Upon the ESI-MS data, the similar dicationic binding site was suggested to be complexed to the CB7 due to high initial CB7 concentration.^[16b]

Herein, we describe the consecutive fragmentation of CB-complexed BIM guest dications, that is, cleavage of the covalent C–N and C–C bonds, while retaining the supramolecular interactions between the charged guest residue and the CB molecule. In addition to the unprecedented gas-phase reactivity (to the best of our knowledge), we demonstrate that analysis of the ESI-MS spectra of host–guest systems may serve as a tool for estimating the ability of CBs to slip over the molecular axel.

We first analyzed MeOH/H₂O (1:1, v:v) solutions containing only BIM dibromides (Scheme 1). Figure 1a shows that five significant ions were observed in the positive-ion mode ESI-MS spectra for compound **2a** and assigned through a detailed investigation using tandem mass spectrometry and CID experiments. The fragmentation of the ion at m/z 223 (MS²) created two product ions at m/z 297 and 149 (Figure 1b). Further fragmentation of m/z 297 (MS³) led to the parallel neutral loss of imidazole, diazine, or diimidazolymethane to yield the ions at m/z 229, 217, or 149, respectively (Figure S7c in the Supporting Information). We therefore assigned the ion at m/z 223 to the doubly charged molecular BIM ion and the ions at m/z 297 and 149 to its singly charged fragments that form during the ESI process. The loss of the singly charged adamantylmethyl cation (m/z 149) will hereinafter be referred to as “149” fragmentation. In addition, the supramolecular associate between BIM and Br[–]

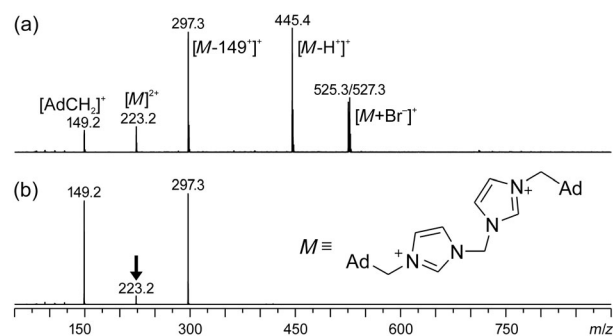


Figure 1. Positive-ion mode ESI mass spectra (full scan) of compound **2a** in a MeOH/H₂O (1:1, v:v) solution. a) First-order mass spectra, b) MS² of m/z 223. The assignments for the observed signals are shown in brackets. The ion being fragmented in the tandem mass spectra is marked with a bold, downward arrow.

was observed based on the ⁷⁹Br and ⁸¹Br isotopologue ion pair at m/z 525 and 527. This association loses a neutral HBr molecule to produce the sole singly charged N-heterocyclic carbene^[18] observed at m/z 445 (Figure S7d in the Supporting Information).

We subsequently analyzed 25 μ M mixtures of the BIM ligands and CBs (Scheme 1) in a 50 μ M solution of NaCl in water. In the spectra of the BIM/CB7 mixtures, we initially focused on the fragmentation of the doubly charged ions from the 1:1 complexes [BIM–CB]²⁺. Figure 2c and d show that, for compound **1c** with CB7, the fragmentation of the 1:1 complex at m/z 930 forms three ions at m/z 549, 1163, and 1311. Based on the corresponding MS spectra for the individual BIM and CB7 compounds, we assigned these signals to the singly charged residue of **1c** arising from “149” fragmentation, the singly charged association of CB7–H⁺ and the singly charged CB7–AdCH₂⁺, respectively. The ion at m/z 1311 loses a neutral AdCH fragment and forms CB7–H⁺ at m/z 1163 after further fragmentation (MS³). Therefore, the observed fragmentation for BIM **1c** complexed to CB7 is essentially the identical to that of free BIM (compare Figure S16b in the Supporting Information and Figure 2d).

In contrast, we obtained completely different results for the mixture of **2a** and CB7 (Figure 2a and b). In the MS² spectrum for this complex, we observed two ions at m/z 730 and 656 formed from the parent ion [BIM–CB7]²⁺ at m/z 804. Subsequent fragmentation of the ion at m/z 730 (MS³) led to the sole formation of the ion at m/z 656. This may be rationalized as the sequential loss of neutral 1-adamantylcarbene fragment (or its isomer)^[19] from both ends of the BIM scaffold to yield the doubly charged aggregate of the CB7 and BIM residue. This release of neutral AdCH fragments (exact mass of m/z 148) will be hereinafter referred to as the “148” fragmentation.

All other examined adamantylated BIMs displayed at least one (but usually exactly one) of these fragmentation pathways and no additional significant signals were observed. Little variations in signal intensities can be reasonably attributed to the different axel bulkiness which influen-

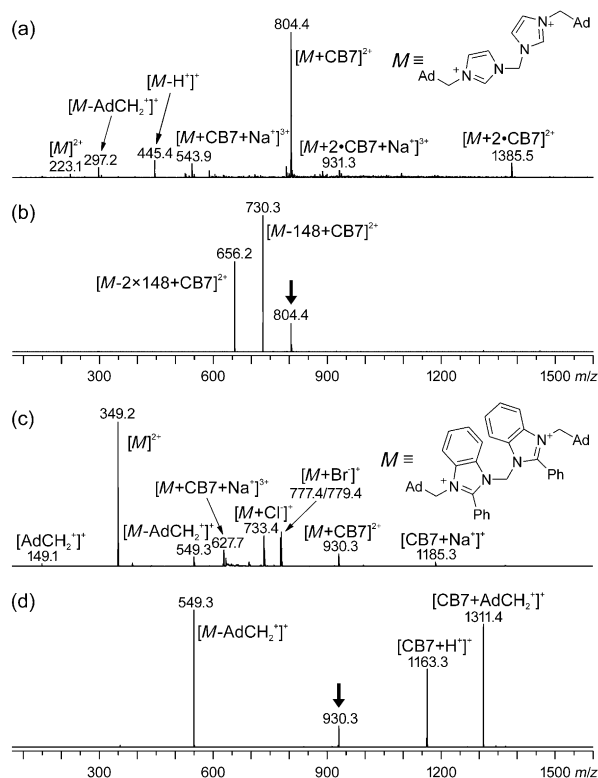


Figure 2. Positive-ion mode ESI mass spectra (full scan) of aqueous solutions of **2a**-CB7 and **1c**-CB7. a) First-order mass spectra of **2a**-CB7, b) MS² of *m/z* 804, c) first-order mass spectra of **1c**-CB7, d) MS² of *m/z* 930. The assignments for the observed signals are shown in the brackets. The fragmented ions in the tandem mass spectra are marked with bold, downward arrows.

ces the activation barriers to the slipping of CB7 between particular binding sites. Thus, the intensity of the second “148” fragmentation product signals was rather lowered in the case of BIM **2b**, **1e**, or **2e** and completely disappeared in the case of BIM **1a** or **1b**. Additionally, the CID (MS²) of doubly charged aggregates of the BIM **1a** or **1b** with CB7 resulted in products of “149” fragmentation accompanied by products of one “148” fragmentation. Comparing the intensities of the corresponding signals (Figure S40 and S41 in the Supporting Information), we may see that the **1a**-CB7 complex was predominantly cleaved via the “148” fragmentation in contrast to the **1b**-CB7. The complexes of CB7 and BIM **1e** or **2e** (Figure S43 and S47 in the Supporting Information) displayed fragmentation pattern similar to those observed for the corresponding methylene-bridged BIMs and the additional hypothetical binding site on the aromatic bridge did not affect fragmentation pattern.

The ¹H NMR spectra recorded for the mixtures of BIMs with CB7 in D₂O indicated formation of inclusion complexes with pseudorotaxane geometry (Figure S60 in the Supporting Information). The considerable upfield shift of all adamantane signals hand in hand with diminishing of signals of free BIM when the CB7 molar fraction reached of 0.7 evidenced that both terminal adamantane cages were

successively complexed to the CB7 interior cavity to form the 1:1 or 1:2 aggregates depending on the CB7 concentration. In contrast, the downfield shift of signals of methylene or *p*-xylylene bridges suggested the location of the central part of BIM close to the CB7 portal. Considering previously discussed binding constants for similar structure motifs with CBs, we assume that binding of CB7 at adamantane site is strongly favored and observation of any other potential arrangements is disabled using NMR. However, this finding does not contradict the formation of pseudorotaxane complexes with different geometry under treatment in the gas phase.

We propose that the aggregates evidenced in solution are transferred to the gas phase using ESI to observe corresponding signals in the first-order mass spectra. We believe that the CB host cannot reach the opposite end of the guest skeleton by walking “outside” of the guest molecule without decomposing the supramolecular complex. Therefore, the presence of substituents with varying bulk results in three distinct situations (Figure 3), as indicated via further frag-

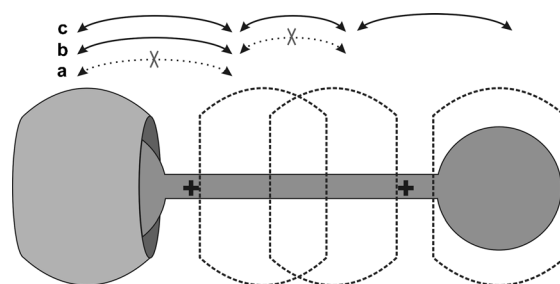


Figure 3. Schematic drawing of the slipping modes of the CB unit over the BIM dication.

mentation analyses: 1) The CB is bound to the end of the BIM molecule and cannot slip over the imidazolium unit. Only the products of “149” fragmentation are observed. Typical examples of such BIM salts are **1c** or **2c** (Figure 2d and Figure S45 in the Supporting Information). 2) The CB may slip over the imidazolium unit once bound to the BIM but cannot easily reach the opposite end of the BIM. In such cases we observed products from both “149” and “148” fragmentations. However, the “148” fragmentation occurred only once. In other words, only one adamantylmethyl substituent can be released in this manner. Typical examples of such BIM salts are **1a** or **1b** (Figures S40 and S41 in the Supporting Information). 3) The CB can freely slip over the BIM skeleton, and the products of “148” fragmentation were predominantly observed. Typical examples of such BIM salts are **2a**, **1e**, **2b**, or **2e** (Figure 2b and Figures S43, S44, and S47 in the Supporting Information).

We next focused on the fragmentation analysis of 2:1 aggregates of CB with BIM. With the exception of compounds **1a** and **2a**, the signals obtained for the 2:1 aggregates were not observed for the equimolar aqueous solutions of CB and BIM in the presence of NaCl. The transfer of the 2:1 aggre-

gates from solution to the gas phase was supported by excluding NaCl from the tested mixture and enhancing the mole fraction of CB in the solution. The 2:1 aggregates were typically observed as either doubly charged ions or their triply charged Na^+ associations. A further CID experiment led to the loss of the CB unit to form the doubly charged 1:1 complex with nearly identical fragmentation patterns to those previously described (Figures S48–S57 in the Supporting Information). However, for BIMs **2a** and **2b**, the fragmentation of the doubly charged 2-CB7·BIM at m/z 1385 and m/z 1399 yielded an unexpected pair of ions at m/z 1311 and 1237 and m/z 1325 and 1251, respectively (Figures S53 and S54 in the Supporting Information). We assigned these ions to the doubly charged products of the sequential “148” fragmentation complexed to two CB7 units. The 2:1 aggregates of two CB7 and doubly protonated diimidazolymethane with signals at m/z 1237 and 1251 further fragmented (MS^4) to yield signals at m/z 1311 and 1339, respectively. In both cases, these ions were accompanied with a signal at m/z 1163. We interpreted this as an electrostatic repulsion-driven cleavage of the 2:1 complex to form a $[\text{CB7}\cdot\text{H}]^+$ ion at m/z 1163 and the singly charged aggregates of the CB7 and corresponding singly protonated diimidazolymethane at m/z 1311 and 1339, respectively.

To examine the scope of the described phenomenon, we analyzed mixtures of the benzylated BIMs **1d** and **2d** with CB7 and $\text{Me}_6\text{CB6}$. Typically, in the MS spectrum of **2d** we observed ions at m/z 409/411, 329, 239, and 91, which we assigned to $[\text{BIM}+\text{Br}]^+$, $[\text{BIM}-\text{H}]^+$, $[\text{BIM}-\text{Bn}]^+$ and Bn^+ (Figure S25 in the Supporting Information), respectively. Under the same experimental conditions, we observed two additional signals at m/z 746 and 505 when analyzing the equimolar mixture of **2d** and CB7. Upon further fragmentation analysis, we assigned these signals to the $[\text{CB7}\cdot\text{BIM}]^{2+}$ and $[\text{CB7}\cdot\text{BIM}\cdot\text{Na}]^{3+}$ aggregates, respectively. The former ion decomposed into the fragments observed at m/z 253, 707, 1161, and 1401 (Figure S46b in the Supporting Information). The assignment of the ion at m/z 1161 is discussed below and the rest were assigned to $[\text{BIM}-77]^+$, $[\text{CB7}+\text{BIM}-78]^{2+}$, and $[\text{CB7}+\text{BIM}-\text{Bn}]^+$, respectively. As can be clearly observed, the presence of CB7 promoted alternative fragmentation pathways involving the loss of a neutral fragment. We can conclude that CB7 clearly changed the fragmentation mechanism and supported the charge retention on the axel residue during the fragmentation process. With a view to extension of our work to other CB homologue, we analyzed mixtures of BIM salts **1d** and **2d** with $\text{Me}_6\text{CB6}$, a water-soluble analogue of CB6. Signals for $[\text{BIM}+\text{Me}_6\text{CB6}]^{2+}$ were clearly observed and fragmented (Figures S58 and S59 in the Supporting Information) to yield ions assigned to $[\text{BIM}-\text{Bn}]^+$, $[\text{Me}_6\text{CB6}+\text{BIM}-\text{Bn}]^+$, $[\text{Me}_6\text{CB6}+\text{Bn}]^+$ at m/z 1171 and the ion at m/z 1079 (see below). These results indicate that $\text{Me}_6\text{CB6}$ can form supra-molecular complexes with benzylated BIM but cannot slip over the BIM skeleton to provide the alternative fragmentations contrary to CB7, which has a larger internal cavity diameter.

Finally, we would like to note the unusual forms observed of the CBs. In some cases, the complex between the CB7 and the charged BIM fragments decompose to neutral BIM residues and a CB ion at m/z 1161. Similarly, the fragment at m/z 1079 was observed when mixtures containing $\text{Me}_6\text{CB6}$ and a suitable ligand were analyzed. Figure 4 shows the obtained tandem mass spectrum for the mixture of CB7 with **1a**. The ion at m/z 1559 was obtained through sequential MS^2 experiments beginning with the ion at m/z 855 (doubly charged CB7·BIM), which produced the minor ion at m/z 1559 under CID conditions (Figure S40b in the Supporting Information). We assigned this ion to $[\text{CB7}+\text{BIM}-\text{AdCH}_2]^+$ and a further fragmentation (Figure S40c in the Supporting Information) led to the loss of a neutral dibenzimidazolymethane unit to yield $[\text{CB7}+\text{AdCH}_2]^+$ at m/z 1311. The parallel fragmentation of m/z 1559 led to the loss of neutral adamantylmethylbenzimidazole and the ion at m/z 1293. Subsequent fragmentation yielded the ion at m/z 1161 (Figure S40d in the Supporting Information). The suggested pathway was supported by the further isolation and fragmentation analyses of the ions at m/z 1311 and 1293. Using these data, we were able to assign the ions at m/z 1293 and 1161 to the singly charged complex of CB7 and benzimidazolymethyl and the singly charged CB7 without a single hydrogen atom, respectively. We can speculate that latter ion is possibly formed by a hydride transfer from the neutral CB7 molecule to the benzimidazolymethyl cation. To support this idea, the structure and formation of the $[\text{CB7}\cdot\text{H}]^+$ cation was further studied using a computational chemistry framework (for details and analysis, see the Supporting information). Density functional calculations indicated that the reaction depicted in Figure 4 is favorable towards the products by -160 kJ mol^{-1} . It can be expected that the transfer probably occurs within the CB7-benzimidazolymethyl cation complex. Indeed, its predicted structure shows reasonable mutual orientation of both donor and acceptor atoms of hydride ion with atom-to-atom distance of 3.5 \AA .

In conclusion, we have demonstrated that CBs may dramatically change the fragmentation pathways of axel mole-

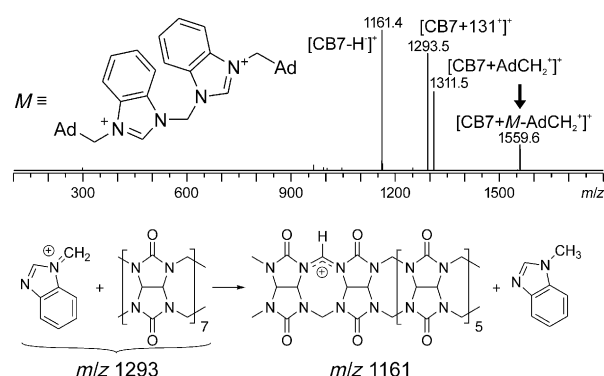


Figure 4. Tandem mass spectra (MS^3) of m/z 1559 (top) and a schematic representation of the final step in the proposed pathway toward m/z 1161 product ion (bottom).

cules in the gas phase. Whereas sole bisimidazolium dications decompose to two singly charged fragments in accordance with electrostatic repulsion, some complexed dications release neutral fragments to form doubly charged complex of CB and axel residue. Furthermore, latter fragmentation occurred only when the slippage of the CB unit over the axel was sterically allowed. This phenomenon has general importance for the description of binding modes using mass spectrometry. We are currently preparing a set of BIM ligands with a spacer of various lengths bearing a steric hindrance between the imidazolium rings to clarify the mechanism of unusual "148" fragmentation. In addition, we have demonstrated the ability of CBs to act as a hydride donor in the gas phase. This property of CBs, as soon as proved in solution, may open a new way towards functionalized CBs.

Acknowledgements

We would like to thank to Dr. Vladimír Šindelář (Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic) for the kind gift of the CBs used in this study. This work was financially supported by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín, project No. IGA/FT/2012/016 and project CZ.1.05/1.1.00/02.0068 financed by the European Regional Development Fund at the CEITEC - Central European Institute of Technology. Access to the MetaCentrum computing facilities was provided under the program "Projects of Large Infrastructure for Research, Development, and Innovations" LM2010005, which is funded by the Ministry of Education, Youth, and Sports of the Czech Republic.

Keywords: adamantane • cucurbituril • host–guest systems • imidazolium salts • supramolecular chemistry

- [1] a) W.-H. Huang, S. Liu, L. Isaacs, in *Modern Supramolecular Chemistry* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski) Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, pp. 113–142; b) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4922–4949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870; c) S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967; d) A. C. Bhasikuttan, H. Pal, J. Mohanty, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9959–9971; e) E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247; f) L. Isaacs, *Chem. Commun.* **2009**, 619–629; H.-J. Buschmann, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 533–536; g) D. Das, O. A. Scherman, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 537–550.
- [2] a) C. A. Schalley, A. Springer, *Mass Spectrometry and Gas-Phase Chemistry of Non-Covalent Complexes*, John Wiley & Sons, New York, **2009**; b) F. Yang, D. V. Dearden, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 551–558; c) B. Baytekin, H. T. Baytekin, C. A. Schalley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2825–2841; d) I. Osaka, M. Kondou, N. Selvapalam, S. Samal, K. Kim, M. V. Rekharsky, Y. Inoue, R. Arakawa, *J. Mass Spectrom.* **2006**, *41*, 202–207; e) J. P. Da Silva, N. Jayaraj, S. Jockusch, N. J. Turro, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2410–2413.
- [3] a) W. Jiang, Q. Wang, I. Linder, F. Klautzsch, C. A. Schalley, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2344–2348; b) S. Deroo, U. Rauwald, C. V. Robinson, O. A. Scherman, *Chem. Commun.* **2009**, 644–646.
- [4] H. Zhang, E. S. Paulsen, K. A. Walker, K. E. Krakowiak, D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9284–9285.
- [5] D. V. Dearden, T. A. Ferrell, M. C. Asplund, L. W. Zilch, R. R. Julian, M. F. Jarrold, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 989–997.
- [6] T. Mitkina, V. Fedin, R. Liusar, I. Sorribes, C. Vicent, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, *18*, 1863–1872.
- [7] P. Ghosh, G. Federwisch, M. Kogej, C. A. Schalley, D. Haase, W. Saak, A. Lützen, R. M. Gschwind, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2691–2700.
- [8] a) C. A. Schalley, C. Verhaelen, F. G. Klärner, U. Hahn, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 481–485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 477–480; b) Z. Qi, C. A. Schalley, *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 672–682; c) W. Jiang, C. A. Schalley, *J. Mass Spectrom.* **2010**, *45*, 788–798.
- [9] S. W. Heo, T. S. Choi, K. M. Park, Y. H. Ko, S. B. Kim, K. Kim, H. I. Kim, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 7916–7923.
- [10] S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- [11] a) P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102; b) Z.-J. Ding, H.-Y. Zhang, L.-H. Wang, F. Ding, Y. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 856–859.
- [12] a) X. Lu, E. Masson, *Langmuir* **2011**, *27*, 3051–3058; b) D. Jiao, F. Biedermann, F. Tian, O. A. Scherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15734–15743; c) S. Gadde, E. K. Batchelor, J. P. Weiss, Y. Ling, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17114–17119; d) A. E. Kaifer, W. Li, S. Silvi, V. Sindelar, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6693–6695.
- [13] a) L. Liu, N. Zhao, O. A. Scherman, *Chem. Commun.* **2008**, 1070–1072; b) V. Kolman, R. Marek, Z. Strelcova, P. Kulhanek, M. Necas, J. Svec, V. Sindelar, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6926–6931.
- [14] D. Jiao, F. Biedermann, O. A. Scherman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3044–3047.
- [15] R. Wang, L. Yuan, D. H. Macartney, *Chem. Commun.* **2006**, 2908–2910.
- [16] a) L. Leclercq, N. Noujeim, S. H. Sanon, A. R. Schmitzer, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176–14184; b) S. Samsam, L. Leclercq, A. R. Schmitzer, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9493–9498.
- [17] a) D.-H. Yu, X.-L. Ni, Z.-C. Tian, Y.-Q. Zhang, S.-F. Xue, Z. Tao, Q.-J. Zhu, *J. Mol. Struct.* **2008**, *891*, 247–253; b) J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- [18] Y. E. Corilo, F. M. Nachtigall, P. V. Abdelnur, G. Ebeling, J. Dupont, M. N. Eberlin, *RSC Advances* **2011**, *1*, 73–78.
- [19] M. Farcasiu, D. Farcasiu, R. T. Conlin, M. Jones, P. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8207–8209.

Received: April 26, 2012
 Revised: August 3, 2012
 Published online: September 11, 2012

PUBLIKACE III

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

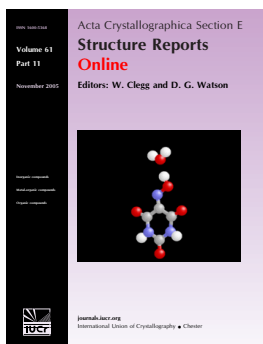
Editors: W. T. A. Harrison, H. Stoeckli-Evans,
E. R. T. Tiekink and M. Weil

1-(1-Adamantylmethyl)-1H-benzimidazole

Jarmila Černochová, Marek Nečas, Ivo Kuřitka and Robert Vícha

Acta Cryst. (2011). **E67**, o2906

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

1-(1-Adamantylmethyl)-1H-benzimidazole

Jarmila Černochová,^a Marek Nečas,^b Ivo Kuřitka^c and Robert Vícha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic, and ^cPolymer Centre, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and, Centre of Polymer Systems, University Institute, Tomas Bata University in Zlín, Nad Ovčárnou 3685, Zlín, 760 01, Czech Republic

Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

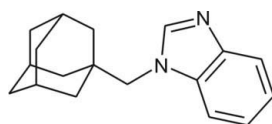
Received 26 September 2011; accepted 5 October 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(C-C) = 0.002$ Å; R factor = 0.030; wR factor = 0.064; data-to-parameter ratio = 13.6.

The asymmetric unit of the title compound, $C_{18}H_{22}N_2$, contains two independent molecules which differ slightly with respect to the torsion angles involving the atoms joining the adamantyl and benzimidazole groups. The bond angles in the adamantane cage vary within the range 108.27 (9)–110.55 (10)°. The benzimidazole ring system in both molecules is essentially planar, the maximum deviations from the best planes being 0.0134 (15) and 0.0229 (14) Å. In the crystal, weak $C-H \cdots \pi$ interactions link the molecules.

Related literature

For the synthesis, spectroscopic characterization and biological activity of the title compound, see: Hille *et al.* (2011). For background to $C(sp^2)-H \cdots \pi$ interactions, see: Takahashi *et al.* (2010). For two polymorphs of a related structure, see: Lei & Zhou (2009); Zhang *et al.* (2010).



Experimental

Crystal data

$C_{18}H_{22}N_2$
 $M_r = 266.38$
 Monoclinic, $P2_1/n$
 $a = 22.0249$ (9) Å
 $b = 6.4628$ (1) Å
 $c = 22.2739$ (8) Å
 $\beta = 118.694$ (5)°

$V = 2781.2$ (2) Å³
 $Z = 8$
 Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.08$ mm⁻¹
 $T = 120$ K
 $0.30 \times 0.20 \times 0.20$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur
 Sapphire2 diffractometer
 Absorption correction: multi-scan
 (*CrysAlis RED*; Oxford
 Diffraction, 2009)
 $T_{min} = 0.928$, $T_{max} = 1.000$

32353 measured reflections
 4899 independent reflections
 3314 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{int} = 0.034$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.030$
 $wR(F^2) = 0.064$
 $S = 0.83$
 4899 reflections

361 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{max} = 0.15$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{min} = -0.16$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg1 is the centroid of the C2–C7 ring.

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
$C1-H1 \cdots Cg1^i$	0.95	3.07	3.9197 (16)	150

Symmetry code: (i) $x + \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

The financial support of this work by the Czech Ministry of Education (project No. MSM 7088352101), the Internal Funding Agency of Tomas Bata University in Zlín, project No. IGA/6/FT/11/D and the Operational Program Research and Development for Innovations co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) and the national budget of the Czech Republic, within the framework of project Centre of Polymer Systems (reg. number: CZ.1.05/2.1.00/03.0111) is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: LH5341).

References

- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
 Hille, U. E., Zimmer, C., Vock, C. A. & Hartmann, R. W. (2011). *Med. Chem. Lett.* **2**, 2–6.
 Lei, G. & Zhou, L. (2009). *Acta Cryst.* **E65**, o2613.
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
 Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, USA.
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
 Takahashi, O., Kohno, Y. & Nishio, M. (2010). *Chem. Rev.* **110**, 6049–6076.
 Zhang, Y., Zhu, X., Qian, H., Yin, Z. & Zhang, C. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o1208.

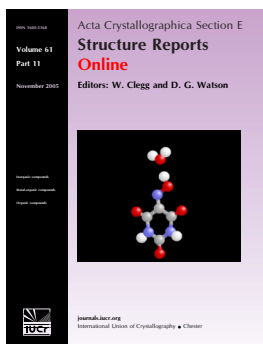
PUBLIKACE IV

1-(Bromomethyl)adamantane

Jarmila Černochová, Andrea Čablová, Michal Rouchal, Marek Nečas and Robert Vícha

Acta Cryst. (2011). **E67**, o1820

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

1-(Bromomethyl)adamantane

Jarmila Černochová,^a Andrea Čablová,^a Michal Rouchal,^a Marek Nečas^b and Robert Vícha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlin, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic
Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

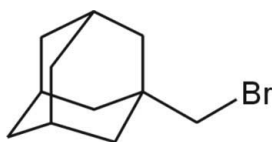
Received 15 June 2011; accepted 17 June 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$ Å; R factor = 0.017; wR factor = 0.048; data-to-parameter ratio = 14.9.

The title compound, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Br}$, has crystallographically imposed mirror symmetry in the solid state with molecules bisected by mirror planes parallel to the crystallographic ac plane (five C atoms, three H atoms and the Br atom lie on the mirror plane). The asymmetric unit contains one half-molecule. The crystal packing is stabilized only *via* weak non-specific van der Waals interactions.

Related literature

For the synthetic procedure, see: Nordlander *et al.* (1966). For the structure of a related non-polar adamantane derivate, see: Rouchal *et al.* (2010).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Br}$

$M_r = 229.16$

Monoclinic, $C2/m$
 $a = 10.7250$ (3) Å
 $b = 7.0066$ (3) Å
 $c = 13.4479$ (4) Å
 $\beta = 101.801$ (3)°
 $V = 989.19$ (6) Å³

$Z = 4$
Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 4.10$ mm⁻¹
 $T = 120$ K
 $0.40 \times 0.40 \times 0.30$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur
Sapphire2 diffractometer
Absorption correction: multi-scan
(*CrysAlis RED*; Oxford
Diffraction, 2009)
 $T_{\min} = 0.480$, $T_{\max} = 1.000$

5102 measured reflections
951 independent reflections
900 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.014$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.017$
 $wR(F^2) = 0.048$
 $S = 1.08$
951 reflections

64 parameters
H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max} = 0.28$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.29$ e Å⁻³

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

The financial support of this work by the Czech Ministry of Education (project No. MSM 7088352101) and by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlin (project No. IGA/6/FT/11/D) is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: JH2298).

References

- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
Nordlander, J. E., Jindal, S. P., Schleyer, P. von R., Fort, R. C., Harper, J. J. Jr & Nicholas, R. D. (1966). *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4475–4484.
Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.
Rouchal, M., Nečas, M. & Vícha, R. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o1736.
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

ABSTRAKT I

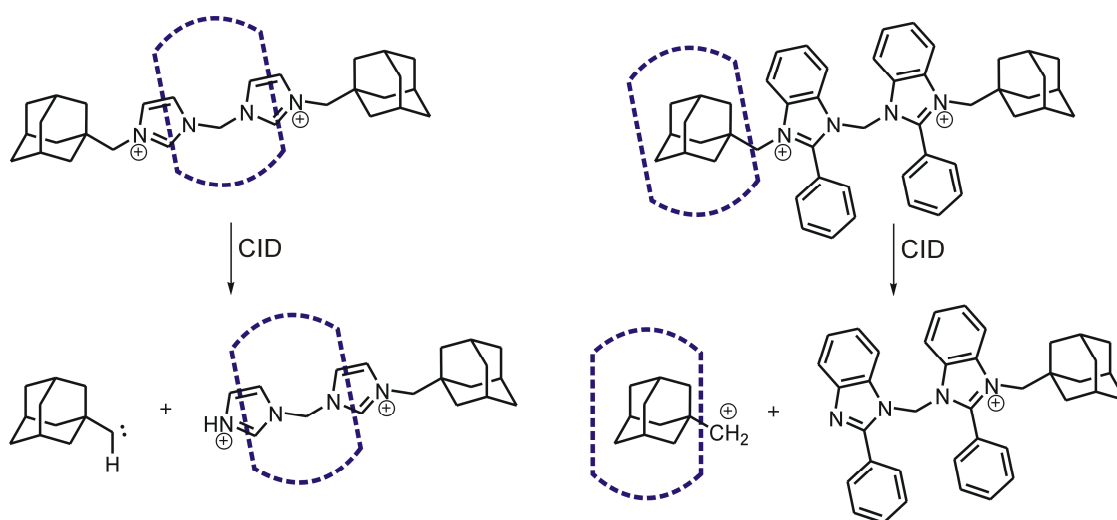
Binding mode influence on gas-phase fragmentation of adamantylated bisimidazolium@cucurbit[7]uril complexes

Petra Branná, Michal Rouchal, Jarmila Černochová, Robert Vícha*

Department of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T.G.M. 275, 762 72 Zlín, Czech Republic, e-mail: rvicha@ft.utb.cz

Within two past decades, the host-guest chemistry of cucurbit[n]urils (CBs) and various guests has been extensively studied in solution as well as in the gas phase. We prepared new adamantylated bisimidazolium (BIM) salts and examined their binding behavior towards CB7 in the gas phase using an ion trap instrument equipped with electrospray ion source. Two distinct binding modes may be supposed for our systems. In the first class of complexes, the adamantane moiety is arranged inside the interior cavity of CB7 and only one CB7 carbonyl portal is occupied by positively charged imidazolium ring. If it is sterically allowed, the CB7 unit may slip over the BIM scaffold to form the complex of the second class with both CB7 carbonyl portals occupied by imidazolium rings. Sole BIM dications decomposed in concert with electrostatic repulsion to produce two singly charged fragments upon collision induced dissociation (CID) conditions. Similarly, the complexes of BIM bearing bulky substituents dissociated to singly charged axel residue and aggregate of 1-adamantylmethyl cation with CB7. In contrast, some BIMs complexed to CB7 released neutral fragment (1-adamantylcarbene) to form doubly charged aggregate of CB7 and axel residue. Furthermore, the subsequent releasing of the second 1-adamantylcarbene was observed. This unexpected fragmentation occurred only when the slippage of CB7 unit over the BIM axel is sterically allowed. This phenomenon may be employed as an efficient tool for binding mode clarification using mass spectrometry.

Acknowledgement: The financial support of this work by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín (project No. IGA/FT/2012/016) is gratefully acknowledged.



ABSTRAKT II

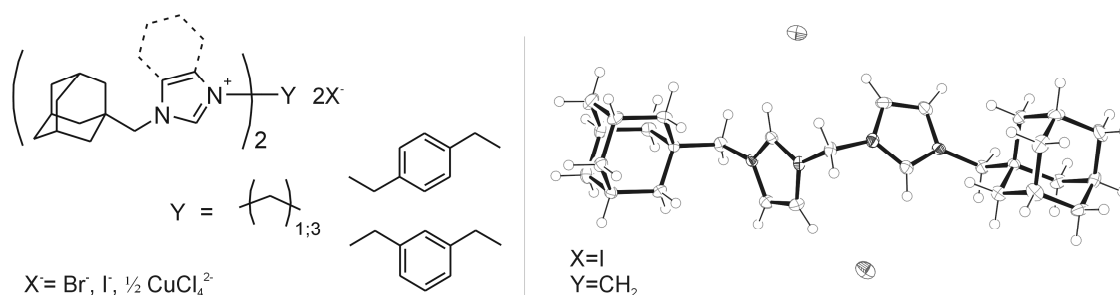
DICATIONIC 1-ADAMANTYLMETHYLIMIDAZOLIUM-BASED DUMBBELL-LIKE LIGANDS FOR HOST-GUEST SYSTEMS

Andrea Čablová^a, Jarmila Černochová^b, Michal Rouchal^a, Petra Branná^a, Marek Nečas^c, Radek Marek^d, Lenka Dastychová^a, Věra Kašpárková^a, Markéta Lipárová^a, Ivo Kuřitka^b, and Robert Vícha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, ^bCentre of Polymer Systems, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlin, Nam. T.G.Masaryka 5555, 760 01 Zlin; * rvicha@ft.utb.cz

^cDepartment of Chemistry, ^dNational Centre for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

Several members of new interesting class of organic dicationic salts with 1-adamantylmethyl substituent in molecule were synthesised. Following building blocks imidazole or benzimidazole, 1-adamantylmethyl bromide and suitable dihalogen-spacers were used to produce dicationic 1-adamantylmethylimidazolium-based dumbbell-like ligands for supramolecular host-guest systems. All new imidazolium and benzimidazolium salts were identified and fully characterised by spectral methods (ESI-MS, NMR, IR) and molecular structure in solid state of some prepared diimidazolium salts was determined by X-ray diffraction. Binding properties of our new dumbbell-like molecules with β -cyclodextrin and cucurbit[7]uril were studied in solution using isothermal titration calorimetry and ¹H NMR.



Acknowledgement: The financial support of this work by Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Grant no. MSM7088352101) and by the internal grant of TBU in Zlín No. IGA/6/FT/11/D is gratefully acknowledged. This contribution was created within the framework of project Centre of Polymer Systems (reg. number: CZ.1.05/2.1.00/03.0111).

ABSTRAKT III

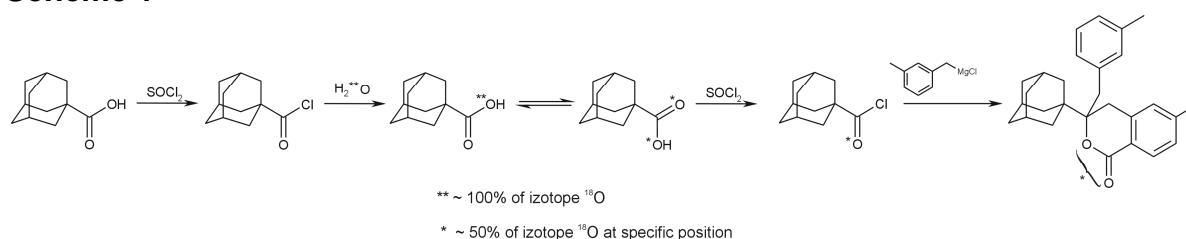
PREPARATION OF LABELLED 3-(1-ADAMANTYL)-6-METHYL-3-(3-METHYLBENZYL)[¹⁸O]ISOCHROMAN-1-ONE

Eva Babjaková^a, Jarmila Černochová^b, Michal Rouchal^a, Robert Vícha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, ^bPolymer Centre, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, *rvicha@ft.utb.cz

Isochroman-1-one derivate was detected in crude product of the reaction of adamantane-1-carbonyl chloride with 3-methylbenzylmagnesium chloride. Although this reaction is known already for five years,^[1] the mechanism of formation of isochromanone derivate is not clarified yet. The most important question is how many oxygen atoms in isochroman-1-one originated from adamantane-1-carbonyl chloride. Because of that, the isotope analysis with labelled H₂[¹⁸O] was performed. The required labelled [¹⁸O]adamantan-1-carbonyl chloride was prepared according to **Scheme 1**. Maximum available labelling of acylchloride (~50% from ~100% labelled water) was sufficient for ESI MS analysis. Analysing the protonated molecular peak of isolated isochromanone, it was determined that only one labelled oxygen originate from adamantane-1-carbonyl chloride. We have tried to locate specific position of the labelling using tandem mass spectra. Surprisingly, it was found that the labelling was redistributed between both positions via intermolecular rearrangement. On the basis of this knowledge, the mechanisms of isochromanone formation involving an alternative source of oxygen were proposed.

Scheme 1



Literature:

[1] R. Vícha, M. Nečas, M. Potáček: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 709–722.

Acknowledgement: The financial support of this work by Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Grant no. MSM7088352101) and by the internal grant of TBU in Zlín No. IGA/6/FT/11/D.

ABSTRAKT IV

Synthesis of imidazolium salts bearing 1-adamantyl substituent and properties of their complexes with β -cyclodextrin

Jarmila Černochová^a, Michal Rouchal^b, Petra Branná^b, Radek Marek^c, Ivo Kuřitka^a, and Robert Vícha^{b*}

^a Polymer Centre, ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T.G.M. 275, 760 01 Zlín, Czech Republic, e-mail: *rvicha@ft.utb.cz

^c National Centre for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University in Brno, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

Keywords: 1-adamantyl, imidazolium, benzimidazolium, cyclodextrin, host-guest systems.

Abstract:

Ionic liquids – a new interesting class of organic salts – have been recently extensively studied. These compounds have attracted considerable attention in various branches of applied chemistry e.g. in pharmacy or medicine. 1-Adamantyl substituent is widely used for improvement of properties of function molecules. Highly lipophilic adamantane cage enhances solubility in non-polar systems i.e. permeability through a biological membranes. On the other hand, the solubility of final compounds in water medium may be increased by complexation with cyclodextrins.

Half-dumbbell-like molecules were prepared as a test substances to describe interactions of 1-adamantylimidazolium salts with cyclodextrins. This knowledge will be further extended to bis(1-adamantyl) substituted dumbbell-like molecules, which will be used for supramolecular polymer assemblages.

Title compounds were prepared from commercially available adamantane-1-carboxylic acid (ADA), imidazole, and benzimidazole. ADA was consecutively transformed to 1-adamantylmethanol and 1-adamantylbromomethane or adamantane-1-carbonyl chloride, 1-adamantyl 4-methylphenyl ketone, and 1-adamantyl 4-bromomethylphenyl ketone. Two obtained bromides were coupled with imidazole or benzimidazole, respectively. Finally, required salts were prepared via quarternisation with corresponding halogenoalkanes. All new imidazolium and benzimidazolium derivatives (Fig. 1) were identified and fully characterised by spectral methods (ESI-MS, NMR, IR).

Supramolecular complexes of prepared compounds with β -cyclodextrine were studied in methanol/water or DMSO solution. Binding constants and other thermodynamical parameters were obtained from isothermal calorimetric titration experiments. Geometries of the host-guest complexes were suggested on the basis of 2D NMR nOe experiments.

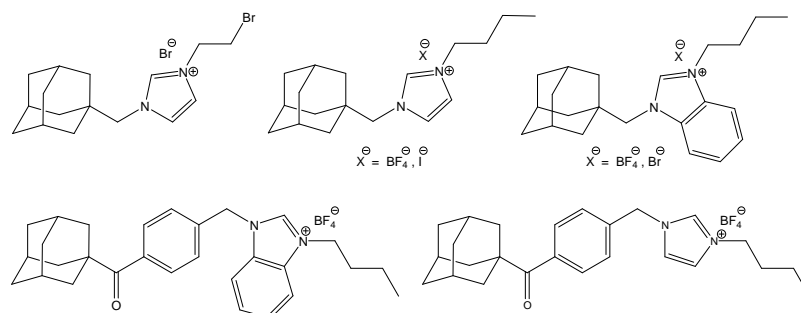


Fig. 1: Structures of prepared imidazolium and benzimidazolium salts.

Acknowledgement:

The financial support of this work by the internal grant of TBU in Zlín No. IGA/7/FT/10/D funded from the resources of specific university research is gratefully acknowledged.