



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Disertační práce

**Studium vlivu struktury na stabilitu a uspořádání
supramolekulárních komplexů 1-adamantylových
ligandů a kavitandů na bázi cyklodextrinů a
cucurbiturilů**

**Study on a relationship between structure and binding properties
of supramolecular complexes of 1-adamantylated ligands and
cavitands based on cyclodextrins and cucurbiturils**

Autor: **Ing. Petra Janovská**
Studijní program: Chemie a technologie potravin P2901
Studijní obor: Technologie potravin 2901V013
Školitel: doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Zlín, 2018

Na tomto místě bych především ráda poděkovala vedoucímu mé disertační práce doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za cenné rady, podnětné připomínky, trpělivost a čas, který mi během studia věnoval.

Děkuji členům našeho týmu za vytvoření výborného kolektivu a příjemného pracovního prostředí, především však Evě Babjakové.

Děkuji Ing. Zdeňce Pruckové, Ph.D. za měření ITC analýz a Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za měření ESI-MS.

Dále bych poděkovala Laboratoři magnetické resonance PřF MU v Brně za umožnění měření NMR spekter a doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D. z PřF MU v Brně za měření RTG difrakční analýzy.

Za finanční podporu mého výzkumu bych ráda poděkovala Interní grantové agentuře UTB ve Zlíně (IGA/FT: 2016/001; 2015/005; 2014/002; 2013/008; 2012/016).

Závěrečné poděkování patří mému manželovi a rodině za podporu, trpělivost a dodávání optimismu během celého studia.

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	6
1. ÚVOD	7
2. HOSTITELSKÉ MOLEKULY	8
2.1 Cyklodextriny	9
2.2 Cucurbiturily	11
2.2.1 Syntéza CB_n	12
2.2.2 Struktura a fyzikální vlastnosti cucurbit[n]urilů	13
2.2.3 Modifikace CB_n	14
2.2.4 Odlišnost host-hostitelských interakcí CB a CD	15
3. VYSOCE AFINITNÍ LIGANDY	16
3.1 Aplikace ultrastabilních host-hostitel párů	19
3.2 Povaha mezimolekulárních interakcí nejen v kavitách	21
4. PŘÍKLADY ZAJÍMAVÝCH SUPRAMOLEKULÁRNÍCH SYSTÉMŮ	23
5. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	28
6. KOMENTÁŘE A SOUHRN VÝSLEDKŮ	29
6.1 Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin	30
6.2 Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests	31
6.3 Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece	33
6.4 An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Ternary Aggregates	37
6.5 Syntéza ligandů s centrálním vazebným místem na bázi 1,4- bicyklo[2.2.2]oktanu a studium jejich supramolekulárního chování s makrocikly na bázi CD a $CB[n]$	39
7. ZÁVĚR – přínos pro vědeckou komunitu	45
8. PŘÍLOHY	46
9. CURRICULUM VITAE	90
10. SEZNAM LITERATURY	92

ABSTRAKT

Předložená disertační práce je zaměřena na přípravu heteroditopických a heterotritopických supramolekulárních ligandů obsahující ve své struktuře adamantanový skelet. Kladně nabitou část ligandu pak tvoří (benz)imidazoliový kation. U připravených ligandů byla studována schopnost tvorby supramolekulárních komplexů s makrocycly na bázi cyklodextrinů (CD) a cucurbit[*n*]urilů (CB*n*). Supramolekulární chování bylo studováno pomocí ¹H NMR, ESI-MS a ITC. Geometrie vznikajících komplexů byla navržena na základě 2D NMR experimentů a v některých případech podpořena molekulovým modelováním. U heterotritopických ligandů s centrálním vazebným místem na bázi 4,4'-disubstituovaného bifenyly byl pozorován vznik komplexu v rotaxanovém uspořádání s jedním makrocyclem β-CD uzamčeným na ose ligandu pomocí dvou supramolekulárních uzávěrů představovaných dvěma jednotkami CB7. V případě heterotritopického ligandu s centrálním vazebným místem na bázi 1,3-disubstituovaného adamantanu, byl pozorován vznik odlišného uspořádání ternárních komplexů v důsledku individuální afinity CB7 a CB8. Zatímco CB7 upřednostňoval vazbu na terminální adamantanová místa s jednou jednotkou β-CD uzavřenou na centrálním místě, CB8 upřednostňoval pozici na centrálním místě tritopického ligandu se dvěma jednotkami β-CD na terminálních pozicích. Mezi nejdůležitější výsledky práce patří popis chování heteroditopických ligandů s vazebnými místy na bázi adamantanu a butylu. V tomto případě se podařilo kvantifikovat atraktivní interakce mezi CB*n* a β-CD a repulzivní interakce mezi dvěma jednotkami CB*n* v ternárních komplexech. Dále byl pozorován vznik ternárního komplexu, ve kterém jednotlivé makrocycly obsadily individuálně nepreferované pozice. Tím byl demonstrován význam interakcí mezi makrocycly a kompetitivně-kompenzační princip při návrhu a přípravě složitějších supramolekulárních systémů.

Klíčová slova: inkluzní komplex, cyklodextrin, cucurbituril, adamantan, hostitel-host chemie

ABSTRACT

This doctoral thesis is focused on preparation of heteroditopic and heterotritopic supramolecular ligands consisting of adamantane skeleton. (Benz)imidazolium core was used as a positively charged part of ligands. Subsequently, ability of new ligands to form supramolecular complexes with macrocycles based on cyclodextrins (CD) and cucurbit[*n*]urils (CB*n*) was studied by means of ¹H NMR, ESI-MS and ITC. Geometry of formed complexes was suggested according to 2D NMR experiments and supported by molecular modelling. In the case of heterotritopic ligands with central binding site based on 4,4'-disubstituted biphenyl, formation of quaternary complex in rotaxane manner with one β-CD macrocycle at central site confined by two supramolecular CB7 stoppers at terminal sites was observed. In the case of heterotritopic ligand with central binding site based on 1,3-disubstituted adamantane, distinct arrangements of quaternary complexes were observed as CB7 and CB8 displayed different individual binding affinities towards binding sites. Whereas CB7 preferred the terminal adamantane sites to lock one β-CD unit at central adamantane site, CB8 was confined at the central site by two β-CD units sitting at the terminal sites. One of the most important achievement of this work is description of supramolecular behaviour of heteroditopic ligands with binding sites based on 1-adamantyl and butyl, respectively. Employing these ligands, we were able to determine quantitatively the attractive interactions between β-CD and CB*n*s and even repulsive interactions between two CB*n* units within a ternary complex. In addition, ternary complexes, whose arrangements did not match individual preferences of macrocycles, were observed. Thus, we demonstrated the importance of lateral interactions between macrocycles and competitive-compensation phenomenon for design of complex supramolecular assemblies.

Key words: inclusion complex, cyclodextrin, cucurbituril, adamantane, host-guest chemistry

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

Ad	adamantan, 1-adamantyl
CD/s	cyklodextrin/y
CBn	cucurbit[<i>n</i>]uril
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
DEE	diethylether
DME	dimethoxyethan
DMSO	dimethylsulfoxid
DMF	dimethylformamid
EA	elementární analýza
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s ionizací pomocí elektrospreje
ITC	isotermická titrační kalorimetrie
IR	infračervená spektroskopie
<i>K</i>	asociační konstanta
NMR	nukleární magnetická rezonance
RTG	rentgenová difrakční analýza
TEA	triethylamin
TLC	tenkovrstvá chromatografie
THF	tetrahydrofuran

1. ÚVOD

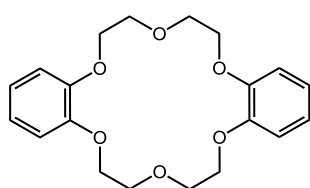
Objev crown-etherů v 60. letech minulého století vzbudil zájem o studium slabých a nekovalentních mezimolekulárních interakcí, které jsou charakteristické pro supramolekulární chemii. Supramolekulární chemie představuje dynamicky se rozvíjející interdisciplinární vědní obor, zabývající se nadmolekulárními strukturami a mezimolekulárními vztahy, jenž je doprovázen vývojem nových metod, které umožňují sledovat někdy poměrně rychlou dynamiku supramolekulárních systémů. Obecně platí, že supramolekulární chemie je principiálně založena na procesu vzniku komplexu například typu host-hostitel s unikátním strukturním vztahem mezi menší molekulou hosta (ligandem), který je nekovalentně vázán na větší makromolekulu hostitele.

Předložená práce se zabývá studiem supramolekulárního chování ligandů, které ve své struktuře obsahují více identických nebo odlišných vazebných míst, vůči hostitelským molekulám zejména na bázi cyklodextrinů (CDs) a cucurbit[*n*]urilů (CB*n*). První supramolekulární systém tohoto typu (hostitel-host), zahrnující 1,4-disubstituovaný benzen a α -CD, byl popsán Connorem a Perdergastem v roce 1984.¹ Kromě možnosti porozumět detailněji obecným mechanismům a principům mezimolekulárních interakcí, mohou být takovéto systémy využity k přípravě komplexnějších molekulárních strojků fungujících například jako přepínače, senzory nebo katalytické jednotky podobné enzymům.

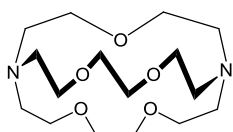
2. HOSTITELSKÉ MOLEKULY

K zásadním impulsům, které stály u zrodu moderní supramolekulární chemie patří objev dibenzo-18-crown-6 etheru Charlese Pedersena z roku 1967,² který vznikl jako vedlejší produkt při pokusu o přípravu částečně chráněného katecholu v laboratořích Du Pont. Crown-ethery jsou dvojdimenzionální organické sloučeniny (cyklické oligoethery), které se široce uplatňují při komplexaci kovových a organických kationtů, ale i neutrálních molekul. Mají schopnost rozpoznat, na základě geometrické komplementarity, ionty některých kovů, navázat je do své dutiny a vytvořit tak velmi stabilní komplex. Nachází tak uplatnění například při katalýze fázového přenosu. Analoga crown-etherů jsou kryptandy, které již disponují třírozměrnou sférickou kavitou. Tyto makrobicyklické sloučeniny vytváří stabilnější komplexy a projevuje se u nich vyšší selektivita ke kovovým iontům. V návaznosti Donald J. Cram a spolupracovníci navrhli rigidní trojrozměrné sférandy,³ kde donorové atomy vytvářejí centrální kavitu, aniž by potřebovaly komplexující kation k optimálnímu seskupení, tak jako crown-ethery. Sférandy díky předorganizaci donorových atomů v rigidním skeletu tvoří stabilnější komplexy s kovovými ionty, než právě crown-ethery a kryptandy. Během několika posledních let se staly velmi populárními calix[n]areny,⁴ které jsou využívány v molekulárním designu jako základní stavební kameny pro konstrukci složitějších molekulárních struktur a receptorů.

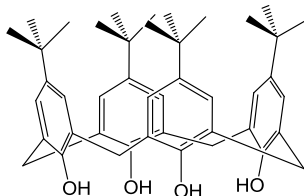
V následujících podkapitolách budu věnovat větší pozornost dalším dvěma velkým rodinám hostitelských makrocyclických sloučenin, cyklodextrinům a cucurbit[n]urilům, jelikož jsem ve své disertační práci studovala právě jejich interakce s připravenými ligandy.



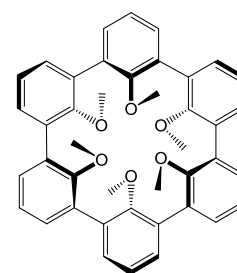
dibenzo-18-crown-6



kryptand



calix[n]aren



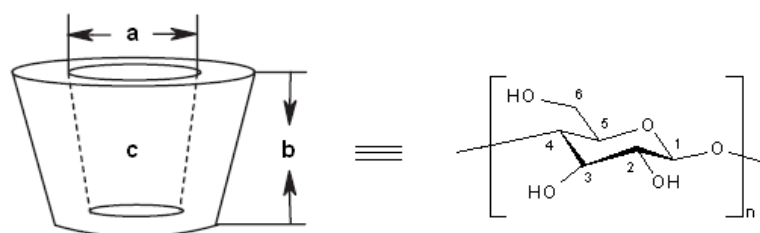
sférand

2.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CDs) jsou ze strukturního hlediska cyklické oligosacharidy skládající se z $\alpha(1\rightarrow4)$ spojených D-glukopyranosových jednotek. První zmínka o cyklodextrinech byla publikována v roce 1891, kdy A. Villiers popsal izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter*.⁵ O více než 10 let později F. Schardinger ukázal, že použitím teplotně odolných bakterií *Bacillus macerans* lze enzymatickou degradací škrobu získat α - a β -CD.⁶

Při této biochemické přeměně jsou za optimalizovaných podmínek nejvíce zastoupeny CDs sestávající ze šesti, sedmi a osmi glukosových jednotek, označované jako α -, β - a γ -CD, které se ze směsi izolují selektivním vysrážením organickými látkami (např. hexan, fluorbenzen). CDs s nižším počtem glukosových jednotek než šest enzymaticky nevznikají kvůli značnému pnutí v kruhu, nicméně synteticky byl připraven např. pre- α -CD s pěti jednotkami.⁷

Fyzikálně-chemické vlastnosti a rozměry CDs se liší v závislosti na počtu glukosových jednotek tvořících molekulu. Jediný parametr, který je pro všechny CDs totožný, je výška (7,8 Å). V **Tabulce 1** jsou uvedeny strukturní parametry α -, β - a γ -CD. Tvar molekuly CDs lze charakterizovat jako plytký komolý kužel.



Tabulka 1: Strukturní parametry α -, β - a γ -CD a jejich rozpustnost ve vodě.

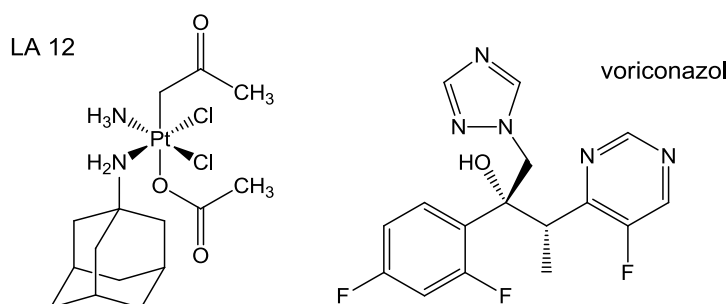
	α -CD	β -CD	γ -CD
n - počet glukosových jednotek	6	7	8
rozpustnost v H₂O [g·dm⁻³] při 25 °C	14,5	1,9	23,2
a - vnitřní průměr kavity [Å, mezi H3]	5,2–5,7	6,4–7,8	7,5–9,5
b - výška kavity [Å]	7,8	7,8	7,8
c - vnitřní objem kavity [Å³]	174	262	472

Z rentgenové struktury cyklodextrinů vyplývá, že sekundární hydroxylové skupiny vázané na C2 a C3 jsou umístěny na širším okraji CDs, zatímco primární hydroxylové skupiny navázané na C6 se nacházejí na užším okraji CDs. V důsledku toho je vnější strana kavity

hydrofilní, naopak vnitřní strana, kde jsou orientovány kyslíky glykosidické vazby a vodíky H3 (blíže sekundárnímu okraji) a H5 (blíže primárnímu okraji) má lipofilní charakter. Rozdílná velikost portálů a přítomnost vodíků v kavitě umožňuje sledování interakcí v roztoku pomocí 2D NMR (ROESY, NOESY).⁸

Od poloviny minulého století nalezly CDs řadu uplatnění vzhledem k jejich unikátní schopnosti zvýšit rozpustnost lipofilních látek ve vodných médiích. Ve farmaceutickém průmyslu se využívají zejména ke zlepšování farmakokinetických a farmakodynamických vlastností léčivých přípravků⁹ nebo, stejně jako v potravinářství, k maskování nežádoucí hořké chuti.^{10,11}

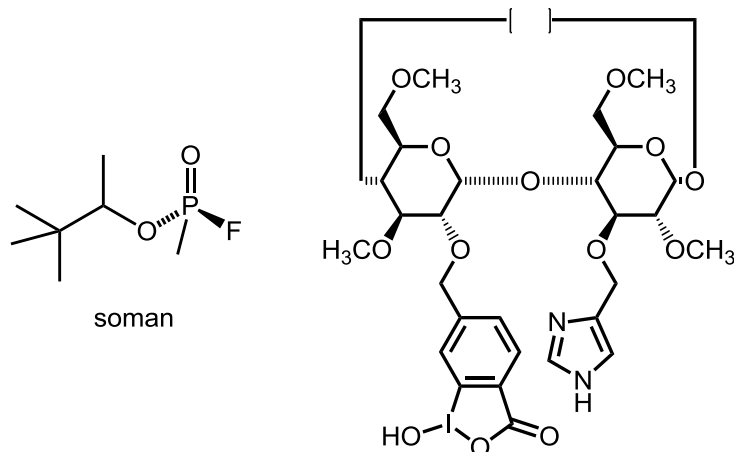
Využití přírodních CDs je omezeno jejich relativně špatnou rozpustností ve vodě (nejlevnější β -CD je naneštěstí také nejméně rozpustný). Nutno podotknout, že vhodnou substitucí kteréhokoliv atomu vodíku hydroxylové skupiny, dokonce i lipofilními substituenty, lze výrazně zvýšit jejich rozpustnost ve vodě (což je s největší pravděpodobností důsledek znemožnění efektivní stabilizace krystalické fáze pomocí vodíkových vazeb). Nejreaktivnější je primární hydroxylová skupina v poloze C6, která je nejméně stericky bráněná. Přes značnou obtížnost přípravy modifikovaných derivátů jsou využívány např. 2-hydroxypropyloxy-CD (HP- β -CD a HP- γ -CD), nepravidelně methylovaný β -CD (RM- β -CD), sulfobuthyloxy- β -CD (SBE- β -CD).¹² Z lékových forem na bázi CDs aplikovaných v praxi lze uvést sodnou sůl SBE- β -CD v kombinaci s účinnou látkou voriconazolem, která se používá při léčbě infekčních plísňových onemocnění.¹³ HP- β -CD našel uplatnění při přípravě lékové formy v České republice vyvinutého cytostatika na bázi čtyřmocné platiny s označením LA-12.¹⁴ Čtyřmocná platina vykazuje vysoký protinádorový efekt, ale je velmi špatně rozpustná ve vodě. Přídavek HP- β -CD zvyšuje biodostupnost této léčivé látky.



Obrázek 1: Aktivní látky využívané v léčivech v kombinaci s CDs

Kromě výše zmíněných aplikací ve farmacii a medicíně se modifikované cyklodextriny využívají jako katalyzátory. Jako jeden z příkladů může sloužit nedávno publikovaný první

funkčně heterodisubstituovaný permethylovaný β -CD (struktura je uvedena na **Obrázku 2**), který je zvláště atraktivní, neboť vykazuje specifickou katalytickou aktivitu. Tento derivát CDs značně urychluje hydrolyzu somanu, což je nervový jed inhibující acetylcholin esterázu používaný jako chemická zbraň. Modifikovaný cyklodextrin tedy funguje jako umělý enzym, kdy kavita cyklodextrinu definuje aktivní místo vážící molekulu somanu a modifikující skupiny se pak podílejí na jeho rozkladu.¹⁵

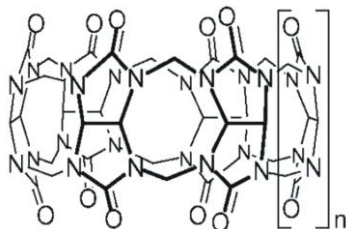


Obrázek 2: Struktura modifikovaného CD rozkládajícího soman

Poslední oblastí, ve které nalézají cyklodextriny široké uplatnění, je analytická chemie, konkrétně chromatografické metody. Díky své inherentně chirální struktuře jsou cyklodextriny imobilizované na vhodném nosiči využívány jako stacionární fáze pro vysoce účinnou kapalinovou (HPLC), plynovou (GC) chromatografii k přímé separaci enantiomerů.¹⁶

2.2 Cucurbiturily

V posledních dvaceti letech jsou cucurbit[n]urily (CB n) intenzivně studovanou skupinou sloučenin uplatňujících se jako hostitelské molekuly v supramolekulární chemii. CB n jsou syntetické makrocyclické struktury tvarem podobající se vydlabané dýni.



Obrázek 3: CB[n], $n = 5-8, 10, 13-15$

2.2.1 Syntéza CBn

První syntézu CBn provedl již v roce 1905 R. Behrend se svým doktorandem E. Meyerem, když nechali reagovat glykoluril s paraformaldehydem v koncentrované HCl.¹⁷ Produkt izolovali jako nerozpustnou polymerní látku a zjistili, že vytváří komplexy s některými kovy. Strukturu izolované látky se však podařilo objasnit, až v roce 1981 W. L. Mockovi a W. A. Freemanovi pomocí RTG difrakce, jako CB6.¹⁸ Větší pozornost získaly cucurbiturily až na počátku 21. století, kdy K. Kim a jeho skupina zjistili, že je možné syntetizovat a izolovat vyšší homology CBn kde $n > 6$.¹⁹ CBn se tradičně připravují kondenzační reakcí glykolurilu s formaldehydem v silně kyselém prostředí. V závislosti na reakční teplotě a použité kyselině (HCl, H₂SO₄) mohou vznikat směsi bohatší na některé homology, ale vždy převažuje CB6. Směs CBn homologů se od sebe následně oddělují například frakční krystalizací, chromatograficky²⁰ nebo pomocí selektivní vazby na vhodné ligandy jako např. imidazoliové soli.²¹

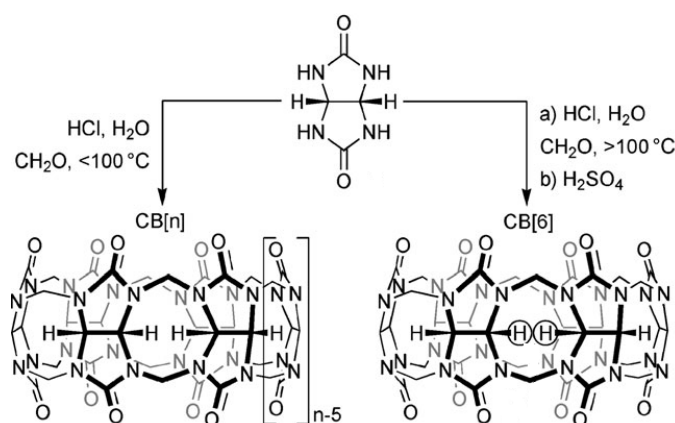


Schéma 1: Syntéza CB[6] a CB[n] homologů²²

Zvláštní případ při syntéze CBn představuje CB10, který byl izolován ve formě komplexu CB5@CB10. Menší CB5 slouží pravděpodobně jako templát pro vznik většího makrocyklu CB10. Samotný CB10 ve směsích pozorován nebyl.²³ Na druhou stranu CB9 nebyl dosud ze směsi izolován, známý je pouze z MS analýz. Za největší izolovaný CBn homolog je dosud považován CB14, ačkoli nemá největší rozměr portálů ani objem kavity vzhledem ke struktuře stočené o 360°.²⁴

Surový produkt, získaný výše popsaným způsobem, však obsahuje další zajímavé struktury. V roce 2005 popsala skupina profesora Isaaca²⁵ izolaci invertovaných CBn (*i*CB6 a *i*CB7). Tyto izomery obsahují ve své struktuře jednu glykolurilovou jednotku orientovanou opačně, takže ekvatoriální vodíky glykolurilové jednotky směřují dovnitř kavity.

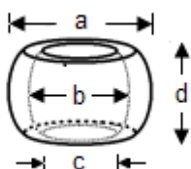
Další zajímavé struktury lze získat modifikací výchozího poměru glykolurilu a formaldehydu. Za zmínku stojí homolog *nor-seco*-CB10 s netriviálním vazebným chováním. *Nor-seco*-CB10 se skládá ze dvou symetricky ekvivalentních kavit vzájemně propojených jedním CH₂ můstkem. Tento homolog vykazuje homotropní alosterický efekt, kdy navázání jedné hostitelské molekuly vyvolá změnu struktury makrocyclu, která vede k preorganizaci druhého vazebného místa (kavity) a umožní tak navázání identické hostitelské molekuly.²⁶

Mezi další strukturně pozoruhodné molekuly odvozené od cucurbiturilů patří jejich dimery připravené Isaacem a spolupracovníky v roce 2013.²⁷ Ucelený přehled všech známých typů cucurbiturilů, jejich vazebných schopností i katalytické aktivity lze nalézt v přehledném článku Assafa a Naua z roku 2015.²⁸

2.2.2 Struktura a fyzikální vlastnosti cucurbit[*n*]urilů

Molekula CB_{*n*} se skládá z glykolurilových stavebních jednotek propojených přes dusík methylenovými můstky, symbol *n* vyjadřuje počet glykolurilových jednotek v makrocyclu. Geometrické parametry se s počtem *n* jednotek systematicky mění, vzdálenost protilehlých portálů s rostoucím počtem glykolurilových jednotek však zůstává zachována, a to 9,1 Å. V **Tabulce 2** jsou uvedeny strukturní parametry vybraných CB_{*n*} homologů.

Tabulka 2: Strukturní parametry CB_{*n*} homologů a jejich rozpustnost ve vodě.



		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
vnější průměr [Å]	a	13,1	14,4	16	17,5	20
průměr kavity [Å]	b	4,4	5,8	7,3	8,8	11,3–12,4
průměr portálu [Å]	c	2,4	3,9	5,4	6,9	9,5–10,6
výška [Å]	d	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
objem kavity [Å ³]		82	164	279	479	870
rozpust. v H ₂ O [mM]		20–30	0,018	20–30	<0,01	<0,05

Nevýhodou CB_{*n*} je jejich nízká rozpustnost prakticky ve všech běžných rozpouštědlech včetně vody. Rozpustnost CB_{*n*} ve vodě je obecně nižší než u CDs, zvýšit ji lze přítomností solí kovů, tedy koordinací kationtů kovů (např. Na⁺, K⁺) na karbonylové skupiny portálů nebo v kyselém prostředí. Homology se sudým počtem jednotek, tedy CB6 a CB8, jsou v čisté vodě v podstatě nerozpustné. Makrocyclu s lichým počtem jednotek, tedy CB5 a CB7 vykazují

nízkou rozpustnost ($2-3 \times 10^{-2}$ M) srovnatelnou s β -CD ($1,6 \times 10^{-2}$ M).²⁹ Schopnost dobře se rozpouštět ve vodě je zejména důležitá pro využití CB derivátů ve farmaceutickém průmyslu jako nosiče nerozpustných aktivních látek. Analogy CB_n substituované v ekvatoriální rovině alkyly jsou podstatně rozpustnější, ale obtížně připravitelné. Prvním připraveným derivátem tohoto druhu je $Me_{10}CB_5$.³⁰

CB_n vykazují vysokou tepelnou stabilitu, k rozkladu dochází až při 420 °C u CB_n ($n = 5, 6$ a 8), výjimkou je CB_7 , který se začíná rozkládat již při teplotě okolo 370 °C.³¹ Dosavadní výzkumy rovněž ukazují velmi nízkou toxicitu cucurbiturilů a otevírají jim tak cestu do farmaceutických a medicínálních aplikací.^{32,33}

2.2.3 Modifikace CB_n

Nízká rozpustnost CB_n ve vodě a běžných organických rozpouštědlech, jak již bylo zmíněno, limituje jejich použití v řadě odvětví. Zavedení funkční skupiny na vnější stěnu či okraj portálu CB_n lze zvýšit jejich rozpustnost. Modifikaci lze formálně provést substitucí vodíků glykolurilu, které leží v ekvatoriální rovině makrocycly, nebo atomů vodíku methylenového můstku. K přípravě modifikovaných CB_n s lze zvolit jeden ze tří odlišných přístupů. Nejjednodušší je vycházet přímo z modifikovaných monomerů, které reakcí s formaldehydem v kyselém prostředí poskytují analogy CB_n s plně modifikované v ekvatoriální rovině. Takto byl připraven již zmíněný $Me_{10}CB_5$ či další homolog $Me_{12}CB_6$,³⁴ případně analogy s přikondenzovanými cyklohexanovými kruhy $CycH_5CB_5$ a $CycH_6CB_6$.³⁵ Druhý přístup je chemicky obdobný, ale vychází ze směsi glykolurilových monomerů, které statisticky cyklizují za vzniku pestré směsi produktů s různým stupněm modifikace. Přestože izolace konkrétních derivátů je z těchto směsí obtížná, byly takto připraveny například deriváty Me_4CB_6 ,³⁶ Me_6CB_6 ,³⁷ $CycP_3CB_6$ ³⁸ nebo Ph_2CB_6 ³⁹. Analogickým postupem, ovšem za využití směsi aldehydů a pouze jednoho typu glykolurilu, byl připraven dosud první derivát CB_6 monosubstituovaný na methylenovém můstku.⁴⁰ Nutno poznamenat, že izolovaný výtěžek této látky byl hluboko pod 1%. Poněkud odlišný přístup pro přípravu monosubstituovaných CB_n s aplikoval Isaacs a spolupracovníci. Nejprve se zaměřili na přípravu otevřeného hexameru glykolurilu a ten posléze uzavřeli buď difunkčním aromatickým aldehydem za vzniku monosubstituovaného derivátu CB_6 ⁴¹ nebo poslední odlišnou jednotkou glykolurilu modifikovanou v ekvatoriální rovině.⁴² Poslední přístup spočívá v modifikaci již vzniklého CB_n . Tak byl například připraven v ekvatoriální rovině plně hydroxylovaný⁴³ nebo monohydroxylovaný⁴⁴ derivát.

Přestože CB_n doposud nenalezly uplatnění v komerčních produktech, jsou intenzivně studovány a nabízí široké spektrum aplikací. Lze je využít jako stacionární fáze pro chromatografické kolony, čištění odpadních vod, při fotochemických reakcích či dopravě léčiv.⁴⁵

2.2.4 Odlišnost host-hostitelských interakcí CB a CD

CDs a CB_n s homology se zásadně liší v host-hostitel interakcích v důsledku přítomnosti odlišných funkčních skupin lemující vstupní okraje kavity. Okraje kavity CD lemují OH skupiny, které přispívají k navázání hosta zejména prostřednictvím vodíkových vazeb. Význam těchto interakcí ovšem ve vodném prostředí klesá, tak jak se portály obsazují molekulami vody. Zatímco karbonylové skupiny na okrajích CB_n , umožňují s kladně nabitými hosty interakce typu ion-dipól.

Rovněž větší strukturní rigidita CB ve srovnání s CD přispívá k tvorbě stabilnějších komplexů. Je známo, že hodnoty asociačních konstant K_a pro komplexy s β -CD velmi zřídka přesahují hodnotu 10^{5-6} M^{-1} , zatímco CB_7 vykazují mnohem vyšší vazebnou afinitu až 10^{17} M^{-1} .^{46,47,48} Na druhou stranu se rigidnější molekuly CB méně ochotně přizpůsobují stericky náročnějším hostujícím molekulám. Porovnáváme-li ovšem prostou geometrii vnitřních kavit, lze pozorovat značnou podobnost mezi páry CB_6/α -CD, CB_7/β -CD a CB_8/γ -CD.

3. VYSOCE AFINITNÍ LIGANDY

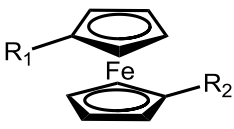

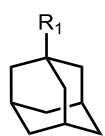
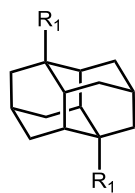
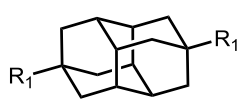
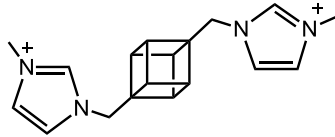
Hostujícími molekulami (ligandy) lze označit struktury, jejichž geometrie a distribuce elektronů umožňuje inkluzi do kavity hostitelské molekuly. Ligandy, které vykazují velmi silné interakce s makrocykly typu cyklodextrin (CD) nebo cucurbit[*n*]uril (CB*n*), mají struktury zpravidla odvozené od nepolárních klecových uhlovodíků, popřípadě metalocenů. Vzhledem k optimální velikosti kavity tvoří především CB7 s deriváty ferrocenu, kobaltocenu, bicyklo[2.2.2]oktanu, adamantanu či diamantanu extrémně stabilní komplexy s asociačními konstantami v řádu $10^{12-17} \text{ M}^{-1}$. Tyto hodnoty jsou již srovnatelné s nejstabilnějšími přírodními biochemickými 1:1 systémy. V ojedinělých případech vykazují komplexy výše zmíněných syntetických partnerů vyšší stabilitu než dosud známý nejpevnější přírodní komplex avidin–biotin. V **Tabulce 3** jsou uvedeny asociační konstanty komplexů vysoce afinitních derivátů uhlovodíků s CB7. Dosud nesilnější interakce mezi synteticky připraveným ligandem a hostitelem byla popsána pro systém diamantan-4,9-bis(trimethylammonium) a CB7 s asociační konstantou v řádu 10^{17} M^{-1} v čisté vodě.⁴⁹ Tato hodnota asociační konstanty K_a převyšuje 100× hodnotu K_a výše zmíněného páru avidin–biotin.

Skupina profesora Issaca na začátku roku 2017 publikovala nový „isodiamantanový“ ligand (struktura je uvedena v **Tabulce 3**) vykazující překvapivě výrazně vyšší afinitu k CB8 ($K_a = 5,7 \times 10^{14} \text{ M}^{-1}$) než k CB7 ($K_a = 686 \text{ M}^{-1}$).⁵⁰ Vzhledem k tomu, že významnou měrou ke stabilizaci komplexu přispívají ion-dipolové interakce mezi portály CB*n* a kladnými skupinami ligandu, je umístění kladných skupin na uhlovodíkové kleci zcela klíčové pro stabilitu komplexu. Zatímco 4,9-disubstituovaný diamantan „stojí“ v kavitě CB7 a kladné amoniové skupiny ve středech protilehlých portálů, 1,6-disubstituovaný diamantan „leží“ v kavitě CB8 a amoniové skupiny jsou směřovány ke straně protilehlých portálů. Takto orientované deriváty diamantanu přesněji vyplňují prostor kavity CB7 či CB8.

Nedávno byla rodina klecových uhlovodíků poskytujících ultraafinitní ligandy doplněna o dalšího pozoruhodného člena, o deriváty kubanu. Autoři publikovali přípravu dikationtového ligandu odvozeného od tohoto uhlovodíku, který tvoří s CB7 i s CB8 velmi stabilní komplexy.⁵¹ Asociační konstanty jsou uvedeny v **Tabulce 3**. Skutečnost, že kubanový ligand nedosahuje tak vysokých hodnot asociačních konstant jako deriváty diamantanu, souvisí s nedostatečně těsným vyplněním nepolární kavity CB*n* relativně malou a kompaktní klecí kubanu. Na druhou stranu autoři, ve shodě s pozorováními skupiny prof. Isaaca, poukazují na preferovanou pozici

kationtových skupin mimo střed portálu CB8. Tato skutečnost otevírá cestu k další dodatečné stabilizaci komplexu přidáním více nabitého postranního řetězce.

Tabulka 3: Vybrané ultraafinitní ligandy a jejich asociační konstanty.

ligand	R ₁	R ₂	K _{CB7} [M ⁻¹]	K _{CB8} [M ⁻¹]	
	F1^a	CH ₂ OH	H	(3,2±0,5)×10 ⁹	-
	F2^a	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	H	(4,1±1,0)×10 ¹²	-
	F3^a	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	=R ₁	(3,3±1,0)×10 ¹⁵	-
	B1^b	CH ₂ OH		(6,1±0,5)×10 ⁹	-
	B2^b	CH ₂ NH ₃ ⁺		(2,0±0,5)×10 ¹⁴	-
	B3^b	CH ₂ NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₃ NH ⁺ Me ₂		(1,2±0,5)×10 ¹⁵	-
	A1^c	OH		(2,3±0,8)×10 ¹⁰	-
	A2^c	NH ₃ ⁺		(4,2±1,0)×10 ¹²	(8,2±1,8)×10 ⁸
	A3^c	NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺		(2,4±0,6)×10 ¹³	(2,2±0,6)×10 ¹⁰
	iso-D1^c	NH ₃ ⁺		2030	(3,3±0,8)×10 ¹³
	iso-D2^c	NH ⁺ Me ₂		686	(5,7±1,5)×10 ¹⁴
	iso-D3^c	NH ⁺ Me(CH ₂) ₄ OH		194	(9,2±2,4)×10 ¹⁴
	D1^c	NH ₃ ⁺		(1,3±0,3)×10 ¹¹	(8,3±2,3)×10 ¹¹
	D2^c	N ⁺ Me ₃		(1,9±0,4)×10 ¹⁵	(2,0±0,6)×10 ¹²
	K1^d			(6,4±0,6)×10 ¹⁰	(1,2±0,5)×10 ⁸

^apodle reference⁵² v čisté vodě při 298,15 K; ^bpodle reference⁵³ v čisté vodě při 298,15 K; ^c podle reference⁵⁰ v 50 mM AcONa pufru (pH 4,74) při teplotě 298,15 K; ^dpodle reference⁵¹ v 50mM AcONa pufru (pH 4,74) při teplotě 303,15 K

Na základě výše popsaných pozorování lze příčiny vysoké afinity těchto klecových uhlovodíků a ferrocenu vůči CB7 vysvětlit následujícími příspěvky ke stabilizaci komplexů:

1) lipofilní jádra hostujících molekul (tedy uhlovodíkové klece nebo ferrocen) jsou kompaktní, rigidní a geometricky komplementární (velikost a tvar) s kavitou makrocyclu. Umístění lipofilního ligandu uvnitř hydrofobní kavity vede k energetickému zisku spojenému s uvolněním molekul vody z hydrofobní kavity a s desolvatací povrchu ligandu (hydrofobní efekt). Uvnitř kavity se pak uplatňují atraktivní disperzní síly, jejichž velikost koreluje s "těsností" ligandu uvnitř kavity.

2) umístění kladného náboje hostujících molekul (interakce s karbonylovými kyslíky) na jednom nebo obou portálech CB7. Přidání dalších kladně nabitých skupin do venkovních řetězců vede k dalšímu zvýšení stability komplexu, pokud se tyto mohou na flexibilních spojkách otočit dodatečnou kladně nabitou částí zpět k portálu (viz například látky **B3** a **A3**).

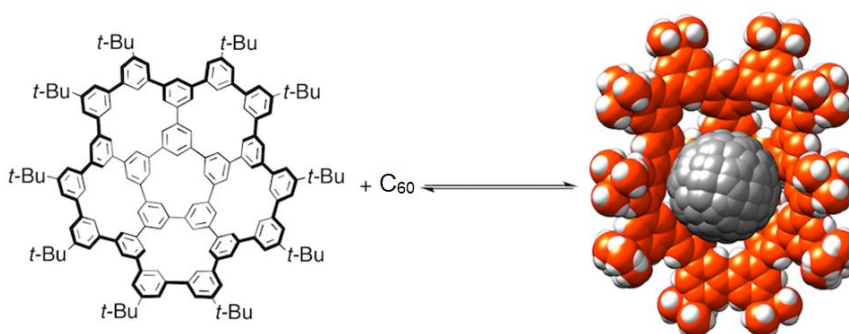
Při bližším prozkoumání hodnot asociačních konstant uvedených v **Tabulce 3** si lze povšimnout, že adamantan nesoucí dvě kladně nabitá kvartérní amonia pouze na jednom řetězci (neboť jej nelze disubstituovat v ose) tvoří srovnatelně stabilní komplexy, jako bicyklo[2.2.2]oktan a ferrocen nesoucí dvě kladně nabitá kvartérní amonia na obou koncích v ose. Dále lze z uvedených hodnot vidět, že zvýšení celkového kladného náboje vede pouze k mírnému přírůstku vazebných afinit, což souvisí zřejmě s omezenou schopností dvou kladně nabitých skupin interagovat s jedním portálem. Z tohoto hlediska se jako velmi perspektivní jeví obdobné ligandy s vícenásobně nabitými postranními řetězci navržené pro CB8, který preferuje eliptické uspořádání kavity s kladně nabitou skupinou v jednom z ohnisek elipsy proložené kyslíkovými atomy portálu. Pokud by se na takový ligand, například **iso-D2**, napojily další flexibilní řetězce zakončené amoniovou skupinou, mohlo by dojít k relativně značnému zvýšení stability komplexů.

Stručně lze tedy hlavní příčiny vysoké stability komplexů přisoudit téměř dokonalé komplementaritě mezi kavitou CB7 a rigidním jádrem hostujících molekul, která vede k velkému entalpickému zisku jakožto výsledku optimálního van der Waalova poloměru vnitřní stěny hostitelské molekuly. Dalším důležitým faktorem pro dosažení vysoké vazebné afinity je pozitivní změna entropie vyvolaná uvolněním velkého množství vody ze solvatačních obalů hostitelské a hostující molekuly.

Význam geometrické komplementarity lze doložit i příkladem z oblasti komplexů cyklodextrinů. Adamantan a jeho deriváty vytváří relativně stabilní inkluzní komplexy s β -CD,

u kterých se hodnoty asoiační konstanty K_a pohybují obvykle mezi 10^4 – 10^5 M^{-1} . Adamantanový skelet téměř dokonale zapadá dovnitř kavity β -CD, jelikož jeho poloměr (3,6 Å) je jen nepatrně větší než poloměr volného prostoru uvnitř kavity β -CD v sousedství vodíků H3 a H5.⁵⁴

Geometrická komplementarita souvisí s disperzními silami, které klesají s šestou mocninou vzdálenosti molekulárních povrchů a jsou tedy tím silnější, čím přesněji do sebe molekuly zapadají.⁵⁵ Nádherný příklad z aktuální literatury, kde geometrická komplementarita hraje zásadní roli je komplex mezi fullerénem C_{60} a polyaromatickým „trychtýřkem“, který drží pohromadě vlivem disperzních sil. Tato asociace je řízena entropicky.⁵⁶



Obrázek 4: Asociace mezi fullerénem C_{60} a konickým nanotrychtýřkem⁵⁶

V mnoha publikacích byl také pozorován vliv prostředí na stabilitu komplexu. Hodnota asoiační konstanty v čisté vodě je vyšší než v roztocích pufru, vzhledem ke schopnosti kovových iontů (např. K^+ či Na^+) interagovat díky kladnému náboji s karbonylovými portály CB.⁵⁷ Vliv solí na velikost interakce můžeme doložit například z výsledků měření hodnot asoiační konstanty K_a pro komplex **F3** derivátu s CB7 v řádu 10^{15} M^{-1} v čisté vodě a v řádu 10^{13} M^{-1} v prostředí 50 mM roztoku NaO_2CCD_3 .⁵² Síla interakce závisí na koncentraci solí v roztoku. Pokles asoiační konstanty až o dva řády je zapříčiněn vlivem kompetitivní interakce mezi ligandem a Na^+ kationtem s karbonylovými portály CB7.

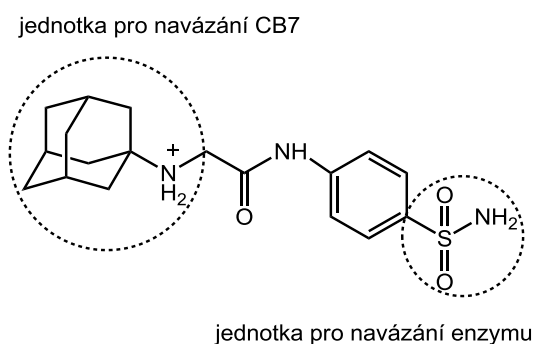
3.1 Aplikace ultrastabilních host-hostitel párů

Molekulární rozpoznávání molekul je jedním ze základních, klíčových biologických procesů zajišťujících životní cyklus. Mezi rozmanité systémy, jejichž funkce závisí na tomto procesu, řadíme enzymy, receptory, protilátky, transportní kanálky, membrány i celé buňky. Moderní supramolekulární chemie nabízí na jedné straně modely vhodné rozpoznání a popisu funkcí komplikovaných biochemických systémů (mnohdy jen omezeně stabilních), na druhé straně

pak stojí návrhy a příprava funkčních molekulárních senzorů, chemických reaktorů, a dalších molekulárních zařízení, která napodobují funkce biologických systémů.

S ohledem na vysokou stabilitu komplexů derivátů ferrocenu nebo adamantanu s CB7 ($K \sim 10^{12-17} \text{ M}^{-1}$) lze uvést několik možných biologických aplikací. Makrocyclus CB7 slouží například k reverzibilní ochraně aminoskupiny terapeutických nanočástic během transportu do cílové buňky. Přídavkem kompetitoru 1-adamantylamonia (AdA) dochází k odstranění CB7 z povrchu nanočástic, jelikož CB7 vykazuje vyšší afinitu k AdA. Uvolněním CB7 dochází k aktivaci nanočástic, které mají cytotoxické účinky na rakovinné buňky.⁵⁸

V jiném případě má AdA@CB7 pár schopnost regulovat katalytickou aktivitu karboanhydrasy (CA), což je enzym ze skupiny lyáz katalyzující reverzibilní přeměnu CO_2 a H_2O na uhličitanový anion a dva protony. Aktivní místo enzymu CA je blokováno inhibitorem (Inh) s 2 odlišnými vazebnými místy. Katalytický účinek enzymu je obnoven přidáním CB7 (Inh@CB7; $K_a \sim 10^9$). Enzymová aktivita může být opět inhibována přidáním AdA derivátu, který vyvolá disociaci vazby Inh@CB7 a následně vede k tvorbě komplexu AdA@CB7.⁵⁹



Obrázek 5: Inhibitor karboanhydrasy

Vysokou stabilitu komplexu s ferrocenemethylammoniem (FA) lze uplatnit k imobilizaci proteinů na povrchu částic zlata.⁶⁰ FA-CB7 systém poskytuje novou alternativu k streptavidin-biotin páru v membránové proteomice. Tato specifická interakce slouží k izolaci proteinů plazmatické membrány (PPM). Nejdříve je provedena ferrocenylace PPM v buňkách, po rozpadu buněk dochází k interakci ferrocenylovaných PPM s CB7. Proteiny lze izolovat zahřátím nebo interakcí se silnějším kompetitorem.⁶¹

3.2 Povaha mezimolekulárních interakcí nejen v kavitách

Obecně platí, že supramolekulární chemie se týká pouze intermolekulárních interakcí prostřednictvím nekovalentních vazeb. Mezi interakce, které se projevují v supramolekulární chemii a potažmo i při molekulárních rozpoznávacích procesech v biologických systémech, patří především vodíkové či halogenové vazby, elektrostatické interakce (ion-ion, ion-dipól), $\pi \cdots \pi$ interakce, disperzní síly a hydrofobní efekt. Přestože energetické příspěvky těchto interakcí jsou relativně malé, tak vzhledem k jejich velkému množství a často kooperativnímu působení mají výrazný vliv na způsob a rychlost molekulární asociace.

Vodíková vazba, je nejsilnější a také nejběžnější typ nekovalentních interakcí, mezi H-atomem s deficitem elektronů a místem s vysokou elektronovou hustotou. Typická stabilizační energie komplexu vázaného silnou vodíkovou vazbou je 12–21 kJ·mol⁻¹. Např. komplex guaninu s cytosinem se třemi vodíkovými vazbami má stabilizační energii kolem 125 kJ·mol⁻¹.⁶²

K nepříliš známým typům vazeb patří již zmíněné halogenové interakce. Halogenová vazba je atraktivní nekovalentní interakce mezi elektrofilním místem vázaného atomu halogenu (fluor vázaný na uhlík tento typ vazby netvoří) a Lewisovy báze. Jde v podstatě o obdobu vodíkové vazby ovšem s tím rozdílem, že parciální kladný náboj na povrchu polarizovatelného atomu halogenu se nachází přímo naproti kovalentní vazby mezi halogenem a zbytkem molekuly. Halogenová vazba je tedy vysoce směrová, úhly D—X \cdots A se jen velmi málo odchyľují od 180°. Před nedávnem byla publikována tvorba zajímavé supramolekulární kapsle, která drží pohromadě právě díky halogenovým vazbám.⁶³ Neutrální dimerní kapsle byla složena ze dvou hemisfér, tera(jodethynyl) je zde donorem a tetralutidin vystupuje jako akceptor čtyř halogenových vazeb.

Elektrostatické síly se uplatňují při vzájemných interakcích nabitých částic, případně částic vykazujících permanentní dipólový moment (látky s nesymetrickým rozložením elektronové hustoty). Jejich význam z hlediska molekulárního designu spočívá hlavně v host-hostitel chemii iontových látek, jako je např. komplexace kationtů či aniontů.

Další komplexní typ mezimolekulárních sil představuje tzv. $\pi \cdots \pi$ stacking, což je termín používaný pro interakce aromatických systémů tvořících charakteristické vrstvené struktury. Tento typ interakce je velmi významný například pro stabilizaci struktury DNA, RNA, skládání proteinů a v dalších biologických systémech či pochodech. Velmi často se lze setkat se systémy

ve tvaru trojvrstvy, nazývané také π -sandwiche. V literatuře je uveden krásný příklad struktury, kde hostitelská molekula preorganizovaná do tvaru jakési pinzety dokáže „uchopit“ molekulu fullrenu C_{60} pomocí zmíněných $\pi \cdots \pi$ interakcí.⁶⁴

Nejslabší mezimolekulové interakce – disperzní síly – jsou založeny na nahodilé fluktuaci elektronových hustot v molekulových (případně atomových) orbitalech. Tyto síly, jejichž intenzita klesá s šestou mocninou vzdálenosti, jsou vždy přitažlivé. Zásadním způsobem se uplatňují tam, kde se k sobě velké povrchy molekul přiblíží na malou vzdálenost (například proteinové podjednotky).

4. PŘÍKLADY ZAJÍMAVÝCH SUPRAMOLEKULÁRNÍCH SYSTÉMŮ

V posledních letech jsou v supramolekulární chemii hledány systémy vykazující kineticky nebo termodynamicky řízené reorganizační chování podmíněné vnějšími vlivy např. změnou koncentrace signálních molekul, pH, teploty, případně na základě fotochemického impulzu. Obdobné principy jsou podstatou funkce složitých biomolekul, jako je například všeobecně známý systém avidin–biotin, který vykazuje nejsilnější nekovalentní interakci v přírodě, vazebná konstanta dosahuje 10^{15} M^{-1} .⁶⁵

Vytváření nových syntetických dvojic ligand-receptor (host-hostitel), které mohou nahradit systém avidin-biotin je důležité pro správné pochopení nekovalentních interakcí, ale také pro praktické aplikace.

Při termodynamicky řízeném vzniku komplexu odpovídá pozorovaný stav vždy termodynamické rovnováze. Naopak při kineticky řízené interakci lze tvorbu komplexu, případně komplexnější reorganizaci systému, sledovat v reálném čase. Kineticky řízené systémy, tedy takové, kde ustanovování rovnováhy trvá dlouhou dobu, například srovnatelnou s fyziologickými procesy, jsou zajímavé zejména pro možné medicínské aplikace, jako je řízené skladování, transport a uvolňování léčiv.

V odborné literatuře posledních let bylo popsáno několik zajímavých termodynamicky i kineticky řízených supramolekulárních systémů založených na cucurbit[*n*]urilech a mnohdy současně na ultraafinitních ligandech popsaných výše.

Dynamické chování systému zahrnující CB6, CB7, monotopický ligand 1,4-diaminocyklohexan (**1**) a heteroditopický ligand (**2**) s adamantylovým (Ad) a butylovým místem (Bu) popsala skupina profesora Isaaca.⁶⁶ Po přidání směsi CB6/7 k roztoku ligandů **1** a **2** dochází bezprostředně k vytvoření komplexů **2**@CB6 a **1**@CB7. Systém se v čase vyvíjí, za 56 dní dospěje do termodynamické rovnováhy, kde ligand **1** upřednostňuje CB6 a ligand **2** vytváří pevný komplex s CB7. Důvodem pro opožděnou interakci **2** s CB7 je pravděpodobně pomalé opouštění kavity CB7 hostem **1**.

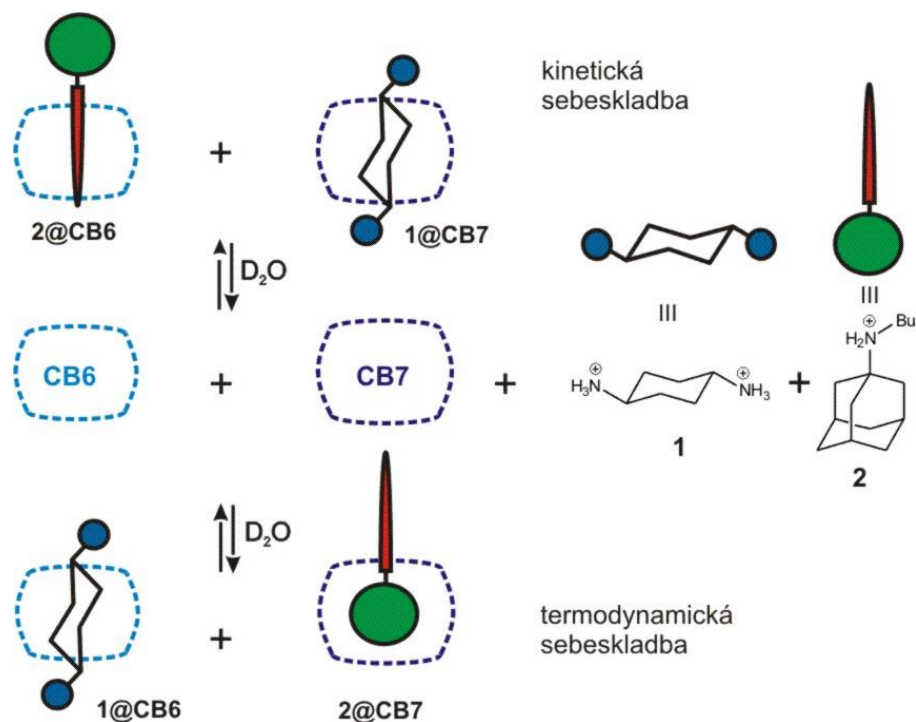
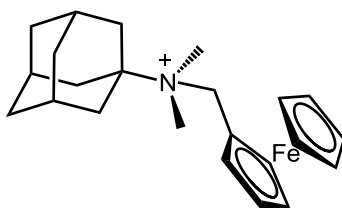


Schéma 2: Kinetická × termodynamická sebeskladba

Následně Kaifer a jeho skupina⁶⁷ popsali jiný systém obsahující pouze jeden heteroditopický ligand (**3**) s ferrocenylmethylovým (FM) a adamantylovým (Ad) vazebným místem, který bezprostředně po smíchání s CB7 tvoří ekvimolární směs dvou supramolekulárních komplexů $3@CB7^{FM}$ a $3@CB7^{Ad}$. Tato směs se v čase vyvíjí směrem k termodynamicky stabilnějšímu komplexu, až po přibližně 10 h zcela převládne komplex s CB7 vázaným na adamantyl, tedy $3@CB7^{Ad}$.



Obrázek 6: Heteroditopický ligand **3** vykazující pomalou reorganizaci komplexu s CB7

Kromě výše popsaných reorganizací supramolekulárních komplexů, má rovněž význam studovat systémy reagující na vnější podněty, například agregační procesy řízené změnou pH. Příkladem takového systému může být čtyřkomponentní směs obsahující β -CD, CB6 a dva ditopické ligandy **4** a **5** na bázi adamantyl(alkyl)amonia, které vytváří při $\text{pH} < 7$ komplexy $4H^+@CB6$ a $5@CB6$. V alkalickém prostředí ($\text{pH} > 13$) dochází k deprotonaci ligandu **4**, který

poté interaguje s β -CD za vzniku komplexů $5@CB6$ a $4@β$ -CD.⁶⁸ Tvorba komplexů v závislosti na pH je znázorněna na **Schématu 3**.

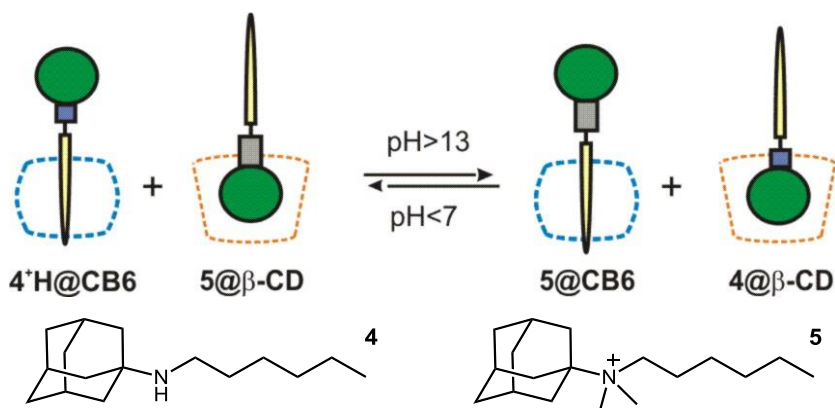
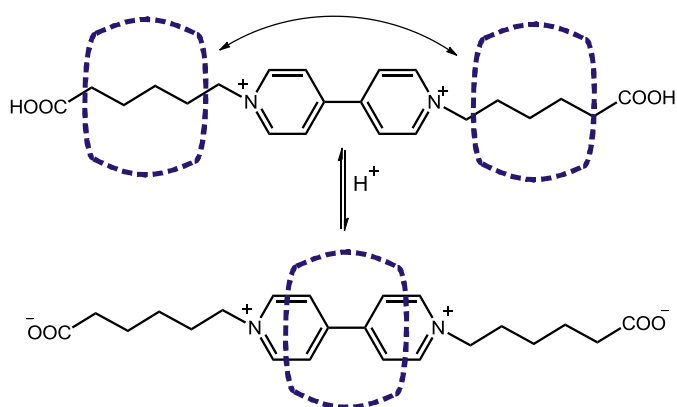


Schéma 3: Reorganizace supramolekulárního systému řízená změnou pH

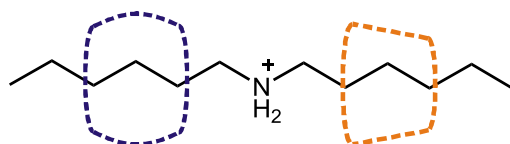
Kaifer a jeho spolupracovníci⁶⁹ ve své práci popsali jiný zajímavý supramolekulární komplex s CB7 a viologenovým derivátem **6**, který v závislosti na pH roztoku vykazuje dvě možná uspořádání. Při nízkém pH se CB7 váže převážně hydrofobními interakcemi na hexylový řetězec, přičemž dochází k rychlému přesunu CB7 mezi oběma identickými terminálními vazebnými místy. Zvýšením pH roztoku dojde k deprotonaci COOH skupin, což vede k silné elektrostatické repulzi mezi záporně nabitými karboxyláty a karbonylovými kyslíky lemující portály CB7. V důsledku této repulze je zabráněno volnému pohybu CB7 po ose ligandu **6** a CB7 se váže na bipyridiniovou část. Tento typ supramolekulárního ligandu lze využít jako molekulární přepínač.



Obrázek 7: Dva rozdílné vazebné módy závislé na pH prostředí.

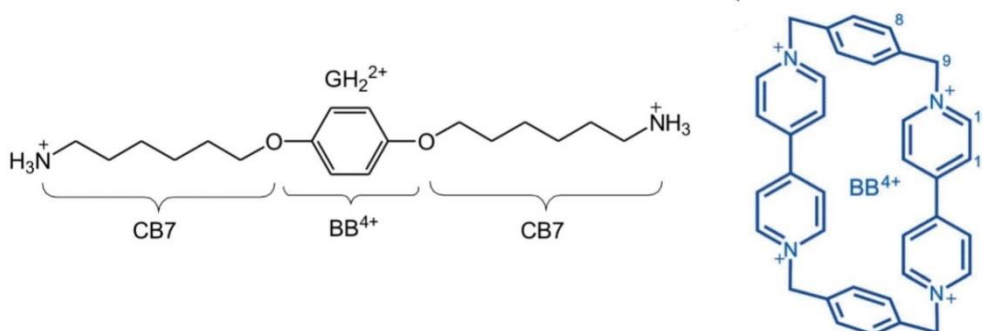
Z literatury jsou známy i systémy využívající principu pozitivní kooperace, zpravidla mezi makrocycly vázanými na jeden multitopický ligand. Tento efekt byl například popsán při tvorbě ternárního komplexu 1:1:1 zahrnujícího ditopickou molekulu dihexylamonia (DHA) s CB6 a β -

CD.⁷⁰ V první fázi CB6 interaguje s jedním hexylamoniovým řetězcem molekuly **DHA**, po přidání β -CD k binární směsi **DHA**@CB6^{HA} (1:1) dojde k vytvoření velmi stabilního ternárního komplexu **DHA**@(CB6^{HA}, β -CD^{HA}) s asociační konstantou $K_a = 2150 \text{ M}^{-1}$. Z rozboru titrací binárních systémů bylo zjištěno, že přítomnost CB6 zvyšuje výrazně vazebnou afinitu β -CD k druhému hexylamoniovému řetězci **DHA**, která je 33× vyšší než při interakci se samotným hexylamoniem. Komplex je stabilizován přispěním atraktivních interakcí mezi OH skupinami β -CD a karbonyly portálu CB6 prostřednictvím vodíkových vazeb O—H \cdots O.



Obrázek 8: Ternární komplex **DHA**@(CB6^{HA}, β -CD^{HA})

Jiný zajímavý příklad tvorby ternárního komplexu výrazně stabilizovaného tzv. laterálními interakcemi, tedy interakcemi mezi makrocykly vázanými na jeden ligand, uveřejnili v roce 2016 Kaifer a spol.⁷¹ V tomto systému interaguje diaminový ligand (GH₂²⁺) současně s molekulou tetrakationtu cyklobis(paraquat-*p*-fenylenu) (BB⁴⁺) a dvěma molekulami CB7. Přítomnost BB⁴⁺ na centrální *p*-dioxybenzenovém místě ligandu GH₂²⁺ podstatně zvyšuje vazebnou afinitu CB7 k jednomu z hexylových řetězců symetricky umístěných na obou koncích ligandu. Ke stabilizaci komplexu významnou měrou přispívají laterální interakce mezi karbonylovými portály CB7 a kladnými náboji BB⁴⁺. Atraktivní interakce, jejichž velikost autoři studie spočítali na $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, jsou výsledkem kooperativních vazebných efektů, které pomáhají překonat entropickou bariéru při sestavě více komponentních systémů.

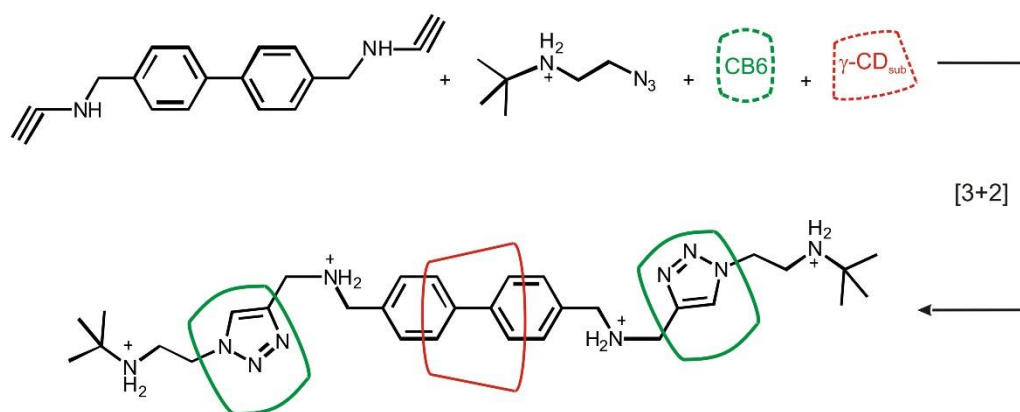


Obrázek 9: Komponenty systému silně stabilizovaného laterálními interakcemi.

Vliv kooperace cyklodextrinu a cucurbiturilu na stabilizaci komplexů a související ovlivňování povrchového napětí studovala Schmitzer a její spolupracovníci,⁷² kteří použili methylenimidazoliové soli *N,N'*-disubstituované dvěma aromatickými skupinami. Při tvorbě

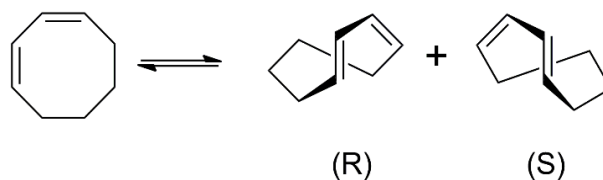
binárních komplexů se makrocyclus, tedy CD nebo CB7, vždy váže na vnější aromatické substituenty. Přidáním β -CD k binární směsi ligand@CB7 dochází k navázání β -CD opět na terminální aromatické vazebné místo, ale CB7 je „přitažen“ na imidazoliový kationt, tedy primárně nepreferovanou pozici ligandu. Autoři však v této publikaci velikost interakce mezi makrocyclky nekvantifikovali.

Přestože CB_n doposud nenalezly uplatnění v komerčních produktech, jsou intenzivně studovány a nabízí široké spektrum aplikací. Na závěr této kapitoly uvádím příklad výstavby zajímavého bifenylového rotaxanu s navázaným derivátem γ -CD uprostřed, který je z obou stran uzavřený pomocí $CB6$.⁷³



Obrázek 10: Příprava a struktura chirálního fotosenzitátoru

Rotaxan představuje chirální fotosenzitátor, který je schopen isomerovat Z,Z -cykloookta-1,3-dien na chirální E,Z -cykloookta-1,3-dien s enantiomerním přebytkem až 15,3 %. Fotochemická reakce probíhá v dutině bifenylového rotaxanu. Při syntéze tohoto katalyzátoru byla využita [3+2] dipolární cykloadice dialkynu s dvěma molekulami azidu. Enantioselektivní katalytické systémy jsou velmi hledané zejména pro účely totálních syntéz léčivých látek přírodního původu či jejich analogů. Tento příklad supramolekulárního reaktoru vykazujícího nezanedbatelný enantiomerní přebytek naznačuje jeden z velmi významných směrů, kterým se může ubírat supramolekulární chemie.



Obrázek 11: Reakce katalyzovaná rotaxanem

5. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cíle disertační práce jsou shrnuty v následujících bodech

- Na základě dostupné literatury navrhnout přípravu látek (supramolekulárních ligandů) s odlišnými vazebnými místy ve struktuře molekul vhodnými pro interakce s hostitelskými molekulami na bázi cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.
- Připravit heteroditopické ligandy s 1-adamantylovým motivem a popsat jejich supramolekulární chování s makrocykly typu cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.
- Připravit heterotritopické ligandy s centrálním vazebným místem na bázi 1,4-disubstituovaného bicyklo[2.2.2]oktanu, nebo 4,4'-bifenylu a prozkoumat jejich vazebné chování s makrocykly typu cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.
- Připravené intermediáty a produkty izolovat pomocí preparativních separačních technik (chromatografie, krystalizace) a poté charakterizovat a identifikovat pomocí vhodných instrumentálních metod (ESI-MS, NMR, GC-MS, IR, EA).
- Stabilitu připravených komplexů stanovit pomocí isotermické kalorimetrické titrace (ITC), strukturní vlastnosti těchto komplexů studovat metodou NMR a pomocí molekulového modelování.
- Výsledky získané po dobu vědecko-výzkumné činnosti publikovat v mezinárodních odborných časopisech a prezentovat na mezinárodních vědeckých konferencích.

6. KOMENTÁŘE A SOUHRN VÝSLEDKŮ

Společným a spojujícím prvkem následujících podkapitol této práce byla příprava finálních látek, tedy supramolekulárních ligandů, derivatizovaných nepolárním 1-adamantylovým substituentem. Adamantanový skelet byl vybrán vzhledem k tomu, že představuje vazebné místo vykazující velmi vysokou afinitu k makrocyclům na bázi cyklodextrinů či cucurbit[*n*]urilů.

Postupně bylo připraveno několik skupin multitopických ligandů, v jejichž molekulách byly kombinovány různé strukturní motivy, které umožňují vznik komplikovanějších vazebných modů, tedy tvorbu komplexů s více makrocyclů vázanými k jedné molekule ligandu. Případná komplexace připravených ligandů s makrocyclů byla studována z několika úhlů pohledu. Stechiometrie a stabilita vznikajících komplexů byla stanovena pomocí isothermické titrační mikrokolorimetrie (ITC), nukleární magnetické rezonance (NMR) či hmotnostní spektrometrie (ESI-MS). K navržení geometrie komplexů ligand-makrocyclus byly prováděny 2D NMR experimenty.

Předmětem této disertační práce jsou čtyři publikace postupně stručně komentované v dalším textu. Během doktorské práce jsem se jako spoluautorka podílela na vzniku ještě jedné, do tohoto souboru nezařazené, publikace (Černochová *et al Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637). Tato publikace byla součástí disertační práce Jarmily Černochové.

Číslování látek v komentářích k publikacím se shoduje s originálním číslováním v jednotlivých publikacích a tvoří tedy jednu ucelenou řadu.

6.1 Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin

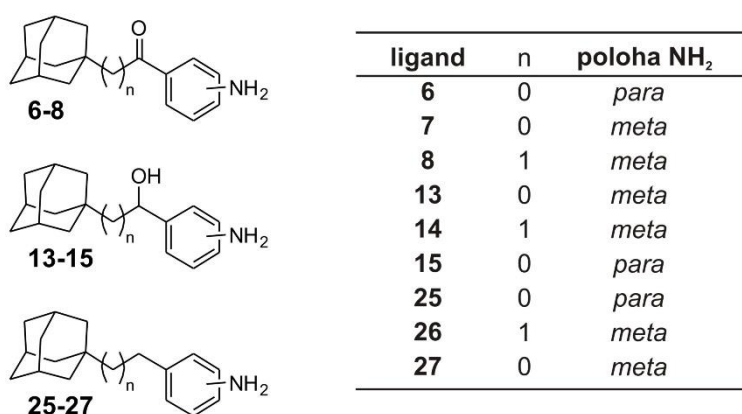
Robert Vícha, Michal Rouchal, Zuzana Kozubková, Ivo Kuřitka, Radek Marek, **Petra Branná**, Richard Čmelík

Supramolecular Chemistry, **2011**, *23*, 663–677. DOI: 10.1080/10610278.2011.593628

Příloha I – strana 46

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI I

V této doktorské práci jsem navázala na svou diplomovou práci, kde jsem se zabývala stanovováním termodynamických parametrů supramolekulárních komplexů prostřednictvím isotermické titrační kalorimetrie (ITC). Zatímco v rámci diplomové práce jsem se zaměřovala na metodickou a technickou stránku titračních kalorimetrických experimentů, během disertační práce jsem se podílela na systematických studiích ucelených skupin supramolekulárních ligandů. Jedním z úkolů v té době bylo popsat supramolekulární chování látek na bázi 1-adamantylem substituovaných anilinů s β -CD. Pomocí ITC bylo zjištěno, že připravené aminy (**Obrázek 12**) vytváří s β -CD komplexy s asociačními konstantami v řádech 10^2 M^{-1} .



Obrázek 12: Struktura 1-adamantylanilinů studovaných pomocí ITC v publikaci I

Je ovšem nutné poznamenat, že titrační experimenty byly z důvodu malé rozpustnosti ligandů v čisté vodě prováděny ve směsi DMSO/H₂O (3/1, v/v). Zjištěné hodnoty konstant jsou tedy výrazně nižší, než by se očekávalo ve vodném prostředí. V případě aminoalkoholů **13–15** se nám nepodařilo stanovit hodnoty termodynamických parametrů z důvodu uvolňování dodatečného tepla v průběhu experimentů. Tento jev lze přisoudit dodatečné rovnováze související s disociací dimerů a/nebo vyšších asociátů. Aminy **25** a **27** vykazovaly v průběhu experimentů velmi pomalu ekvilibrující exotermní proces, který neumožňoval interpretaci naměřených dat. Z hodnot asociačních konstant vyplývá, že z hlediska stability studovaných

komplexů jsou výhodnější ligandy s delším nepolárním řetězcem mezi adamantanovým skeletem a zbytkem molekuly.

6.2 Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests

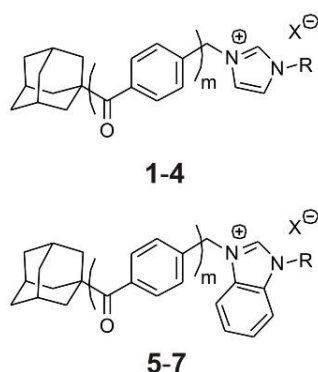
Petra Branná, Jarmila Černochová, Michal Rouchal, Petr Kulhánek, Martin Babinský, Radek Marek, Marek Nečas, Ivo Kuřitka, Robert Vícha

The Journal of Organic Chemistry, **2016**, *81*, 9595–9604. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01564

Příloha II – strana 62

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI II

Na této publikaci jsem se jako spoluautorka podílela přípravou meziproductů a finálních produktů, konkrétně ligandu **3** a **4** (Obrázek 13). Dále jsem provedla veškerá kalorimetrická měření a podílela se na interpretaci termodynamického chování ligandů popsanych v této publikaci. Rovněž jsem se podílela na interpretaci dalších supramolekulárních studií prováděných pomocí NMR. Studována byla schopnost připravených (benz)imidazoliových ligandů **1–7** (Obrázek 13) tvořit supramolekulární komplexy s α -CD, β -CD, CB6 a CB7. Tyto ligandy obsahují ve své struktuře adamantanové vazebné místo, kde se díky geometrické i elektronové komplementaritě váží hostitelské molekuly s větším průměrem interní kavity jako například β -CD nebo CB7. Butylový řetězec pak představuje druhé vazebné místo, které je preferované hostitelskými molekulami s menším průměrem kavity jako je CB6 nebo α -CD.



ligand	m	R	X
1	0	Me	I
2	0	Bu	Br
3	1	Me	I
4	1	Bu	Br
5	0	Me	I
6	0	Bu	Br, I, MsO
7	1	Bu	MsO

Obrázek 13: Struktura (benz)imidazoliových solí popsanych v publikaci II

V naší výzkumné skupině jsme se začali zabývat těmito ligandy, jelikož jsme hledali vhodné silně polární spojky pro přípravu ditopických ligandů. Jako nejvhodnější se pro tento účel ukázalo využití imidazoliových kationtů. Vzhledem k jejich polárnímu charakteru jsou zpravidla alespoň částečně rozpustné ve vodném prostředí. Kromě toho mohou imidazoliové

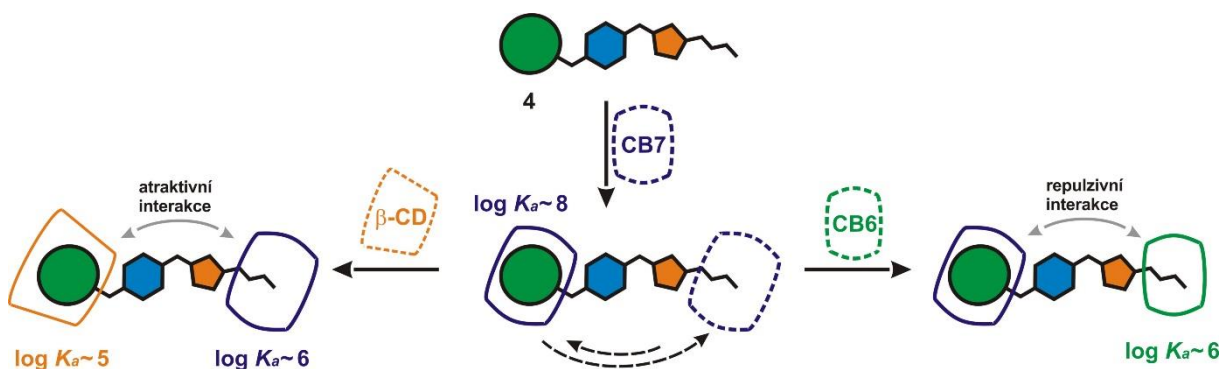
soli vykazovat katalytickou aktivitu. V neposlední řadě mohou tyto látky po odtržení protonu z C2 imidazoliového kationtu fungovat jako N-heterocyklické karbenové ligandy v komplexech s různými kovy.

V následujících bodech jsou stručně shrnuty nejdůležitější výsledky získané při práci s touto skupinou heteroditopických ligandů:

1) Podařilo se nám nalézt metodiku měření velmi vysokých asociačních konstant (K_a) – kompetitivním přístupem. Stanovit K_a s vysokou přesností přímou titrací lze pomocí ITC pouze do hodnot $K_a \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$. Hlavním problémem bylo nalezení vhodného kompetitoru, neboť rovnováha v systému během titrace se musí ustanovovat relativně rychle, například ve srovnání s NMR titrací, kde může být doba ekvilibrace řádově delší.

2) U studovaných ligandů se nám podařilo pomocí měření asociačních konstant u modelových sloučenin a porovnáním s chováním ditopických ligandů (obsahujících na jednom konci molekuly adamantanové vazebné místo a na druhém butylové vazebné místo) kvantifikovat atraktivní interakce mezi $\text{CB}_n \cdots \beta\text{-CD}$ ($1,7\text{--}7,2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) a zejména repulzivní interakci mezi $\text{CB}_6 \cdots \text{CB}_7$ ($2,8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Repulzivní interakce mezi makrocykly vázanými na jeden ligand byla experimentálně stanovena vůbec poprvé.

3) Podařilo se nám popsat zajímavé chování ligandů **4** a **7** s aromatickou spojkou mezi adamantanovou klecí a imidazoliovým jádrem nereflektující individuální preferenci vazebných míst. Takovéto chování jsme pozorovali u komplexu $\mathbf{4}@\text{CB}_7^{\text{Ad}}$, kde po přidání $\beta\text{-CD}$ dochází k vytlačení CB_7 z adamantanového vazebného místa $\beta\text{-CD}$, přestože individuální afinita adamantanového místa je o dva řády vyšší ve prospěch CB_7 (**Obrázek 14**). Tato energetická ztráta je však kompenzována vazbou CB_7 na butylové vazebné místo a celkově je tento proces termodynamicky výhodný.



Obrázek 14: Demonstrace potlačení individuální preference vazebných míst a interakce mezi makrocykly vázanými na ligand **4**

6.3 Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece

Petra Branná, Michal Rouchal, Zdeňka Prucková, Lenka Dastychová, René Lenobel, Tomáš Pospíšil, Kamil Maláč and Robert Vícha

Chemistry – A European Journal, **2015**, *21*, 11712–11718. DOI: 10.1002/chem.201501353

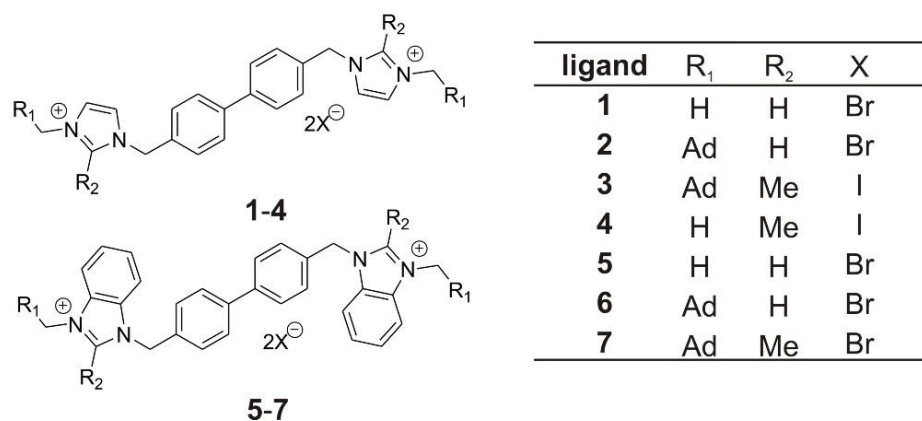
Příloha III – strana 73

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI III

Na této publikaci jsem se jako spoluautorka podílela kompletní přípravou všech produktů, jejich izolací a identifikací. Kromě toho jsem se podílela také na interpretaci výsledků studií supramolekulárního chování připravených ligandů. Na měření termodynamických parametrů jsem se podílela jen částečně. V průběhu řešení tohoto projektu jsem naučila metodiku měření pomocí isotermického titračního kalorimetru Ing. Zdeňku Pruckovou, Ph.D., abych se mohla naplno věnovat syntetické části své práce.

Tato studie navazuje na publikaci vydanou v roce 2012 popisující chování ligandů na bázi bis(benz)imidazolia s variabilní délkou a sterickými nároky spojovacího řetězce v plynné fázi.⁷⁴ Tato bis(benz)imidazolia se dvěma adamantanovými terminálními místy umožňují vznik komplexů se stechiometrií 2:1. Struktura ligandů zde sehrála významnou roli, jelikož v závislosti na objemnosti sterické zábrany jsme mohli pozorovat vznik několika typů komplexů s CB7, kdy se molekula CB7 pohybuje volně po podélné ose ligandu nebo se pohybuje omezeně anebo je molekula CB7 navázána na konec ligandu a nemůže se posunout přes osu ligandu k protilehlému konci. Rozborem hmotnostních spekter bylo zjištěno, že volný nebo bráněný pohyb makrocyclu CB7 po ose ligandu měl za následek různý mechanismus rozpadu ligandu.^a V navazující studii jsem se pokusila do struktury symetricky substituovaných ligandů, konkrétně do centrální části molekuly, zavést další vazebné místo na bázi bifenyly. Struktura připravených látek je uvedena na **Obrázku 15**.

^a Na výše citované publikaci jsem se také podílela jako spoluautor, avšak do souboru článků, které tvoří tuto disertační práci, jsem ji nezařadila, jelikož to neumožňuje studijní a zkušební řád UTB ve Zlíně.



Obrázek 15: Struktura bis(benz)imidazoliových ligandů popsaných v publikaci **III**

Bifenylový skelet byl vybrán pro svoji rigiditu a tím jasně definovanou délku. Navíc je známo, že geometrické parametry bifenyly umožňují komplexaci makrocyclů na bázi cyklodextrinů i cucurbit[*n*]urilů.^{75,76} Od takto modifikovaných ligandů jsem očekávala, že budou tvořit komplexy až se třemi molekulami makrocyclů. Obměnou struktury imidazoliových kationtů jsem rovněž měnila sterickou náročnost těchto částí molekul, jež může vést k odlišnému vazebnému chování, jak je známo z předchozí publikace.⁷⁴ Postup přípravy tritopických ligandů **1–3**, **6–7** a dvou ligandů reprezentujících modely centrálního vazebného motivu je zobrazen na **Schématu 4**. Výchozí látka, komerčně dostupný 4,4'-bis(brommethyl)bifenyl byl kvarternizován již dříve připravenými alkylačními činidly v toluenu. Alternativní dvoukrokový přístup spočíval v nukleofilní disubstituci 4,4'-bis(brommethyl)bifenyly (benz)imidazolidem sodným, čímž jsme nejprve získali příslušné intermediáty **S1** a **S2**, a ty následně podrobili dvojnásobné kvarternizaci v čistém methyljodidu. Výtěžky látek **1–7** z uvedených reakcí byly uspokojivé a pohybovaly se v rozmezí 51–99 %. U připravených ligandů byly zkoumány supramolekulární interakce s hostitelskými molekulami na bázi cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů. Modelové ligandy **4** a **5** vytváří s 4,4'-bifenyl bisimidazolovým centrálním vazebným místem (BiPh) inkluzní komplexy s β-CD a s CB7 s asociačními konstantami řádově 10³–10⁴ a 10⁶ M⁻¹.

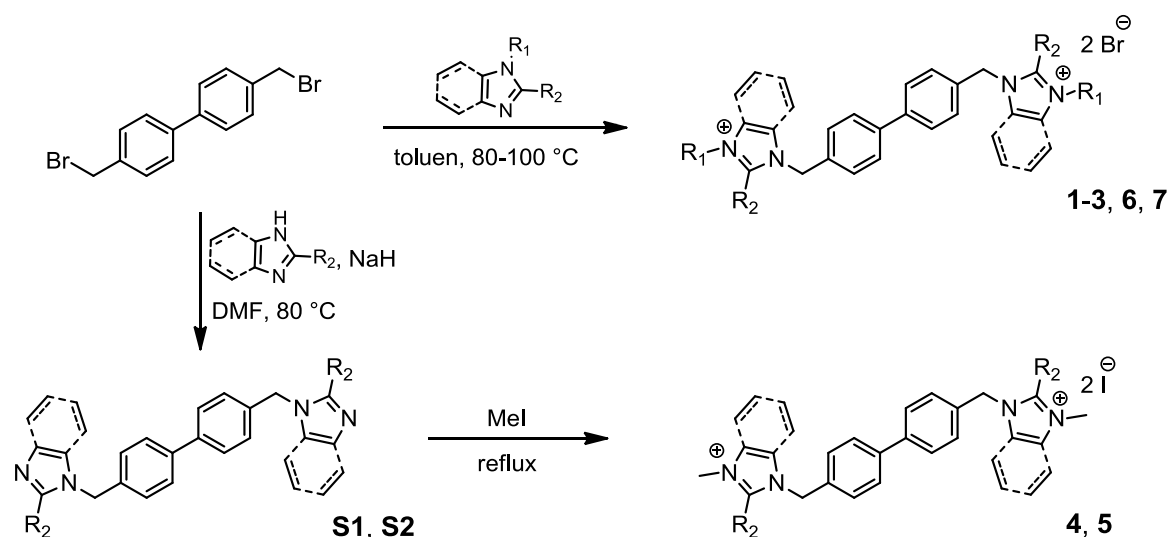
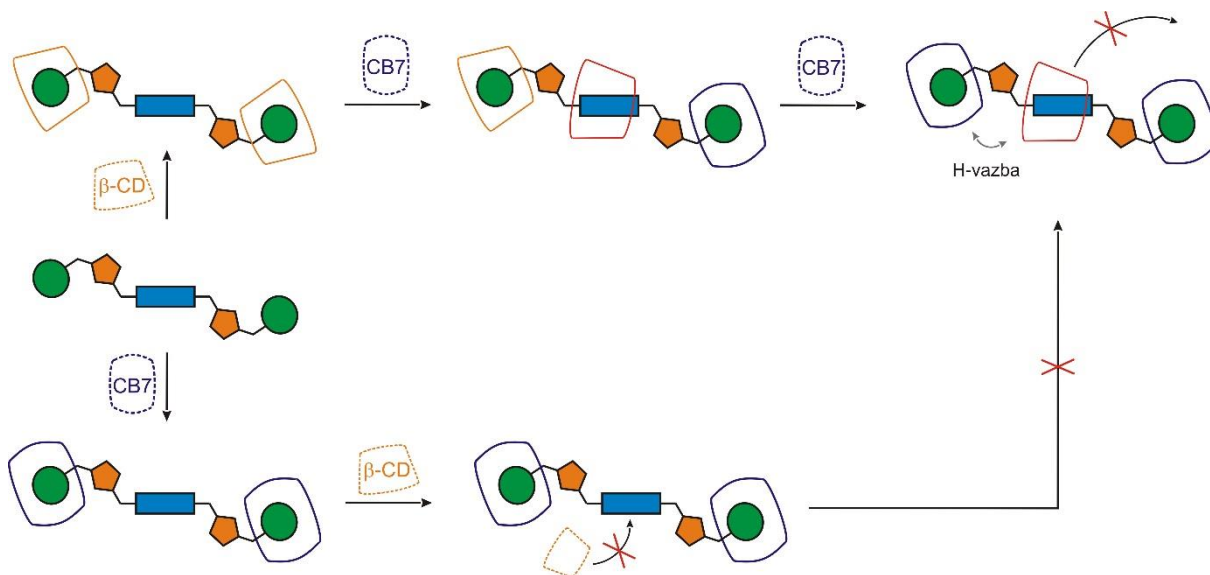


Schéma 4: Příprava bis(benz)imidazoliových ligandů popsaných v publikaci **III**

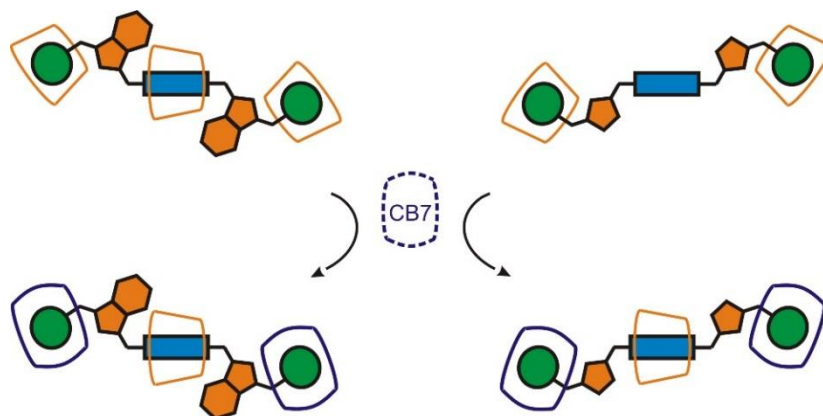
K nejzajímavějším výsledkům této části mé práce patří prokázání schopnosti ligandu **2** tvořit ternární komplex $2@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ v rotaxanovém uspořádání, i když podle zavedené terminologie se o rotaxan nejedná. Rotaxany jsou definované jako struktury složené z hostitelského makrocyklu, jenž je navlečen zpravidla na lineární molekulu hosta a na obou koncích molekuly hosta se nachází stericky objemné skupiny, které brání jeho vysmeknutí. Zatímco jako pseudorotaxany jsou označovány struktury, které na koncích molekuly hosta nemají dostatečně stericky objemné skupiny. Po přidání 3,2 ekvivalentů $\beta\text{-CD}$ k roztoku ligandu **2** jsme pozorovali pomocí ^1H NMR spektroskopie vznik komplexu $2@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}})$, směs jsme následně titrovali roztokem CB7. Během přidávání roztoku CB7 docházelo postupně k náhradě $\beta\text{-CD}$ na terminálních pozicích, ovšem jedna molekula $\beta\text{-CD}$ se posunula na centrální bifenylové vazebné místo, kde byla uzamčena ve struktuře dvěma makrocycly CB7 na terminálních adamantanech. Strukturu v takovém uspořádání bychom mohli označit jako [4]pseudorotaxan. Nicméně pokud jsme připravili komplex $2@\text{CB7}_2^{\text{Ad}}$ a přidali ke směsi nadbytek $\beta\text{-CD}$ nepozorovali jsme vznik komplexu $2@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ ani po několika měsících. Z toho plyne, že CB7 vázaný na adamantanovou klec na obou koncích ligandu představuje nepřekonatelnou (alespoň v reálném čase) bariéru pro $\beta\text{-CD}$, který se nemůže navázat na centrální část. Předpokládáme tedy, že ani $\beta\text{-CD}$ se nemůže z jinak vytvořeného komplexu $2@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ vysmeknout a strukturu z pohledu $\beta\text{-CD}$ můžeme označit za rotaxan. Nezávisle na naší studii byla potvrzena možnost využití komplexu tvořeného z CB7 a ultraafinitního vazebného motivu, v tomto případě ferrocenu, pro konstrukci supramolekulárně uzavřených rotaxanových uskupení i jinou výzkumnou skupinou.⁷⁷ V zásadě má tento fenomén velký význam pro reverzibilní manipulaci se strukturami složitějších supramolekulárních

systémů. U supramolekulárních rotaxanů lze takovou změnu vyvolat například chemickými signály, zatímco u klasických rotaxanů s kovalentně vázanými blokujícími skupinami takovýto přístup není možný. Supramolekulárně blokováné rotaxany tedy výhodně spojují stabilitu klasických rotaxanů s možností měnit uspořádání přidáním vhodných kompetitorů, což je běžné u pseudorotaxanových uskupení.



Obrázek 16: Schématické znázornění vzniku komplexu v rotaxanovém uspořádání

Ligand **6** vykazoval rovněž velmi zajímavé supramolekulární chování. Pomocí ^1H NMR spektroskopie bylo pozorováno, že, na rozdíl od ligandu **2**, vytváří komplex v rotaxanovém uspořádání již se samotným $\beta\text{-CD}$ (**Obrázek 17**). V přebytku $\beta\text{-CD}$ tedy vzniká komplex 3:1 ($6@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$) s jednou molekulou $\beta\text{-CD}$ vázanou na centrální BiPh místo v režimu pomalé výměny, zatímco cyklodextrinové jednotky vázané na terminální adamantanová místa vykazují rychlou výměnu s $\beta\text{-CD}$ v roztoku. Tento předpoklad podporuje přítomnost dvou sad signálů pro cyklodextrin v ^1H NMR spektru směsi obsahující ligand **6** a přibližně pět ekvivalentů $\beta\text{-CD}$. Zdá se, že tato schopnost ligandu **6** plyne z rozdílu mezi bisimidazoliovým a bisbenzimidazoliovým centrálním motivem, přičemž druhý jmenovaný, ač stericky náročnější, váže $\beta\text{-CD}$ pevněji. Oba typy komplexů $2/6@(\beta\text{-CD}_n)$ však vedou po přidání dvou ekvivalentů CB7 k vytvoření analogických uskupení $2/6@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$, jak je naznačeno na **Obrázku 17**.



Obrázek 17: Demonstrace rozdílného chování tritopických ligandů

6.4 An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Ternary Aggregates

Eva Babjaková, Petra Branná, Magdalena Kuczyńska, Michal Rouchal, Zdeňka Prucková, Lenka Dastychová, Jan Vícha, Robert Vícha

RSC Advances, 2016, 6, 105146–105153. DOI: 10.1039/c6ra23524g

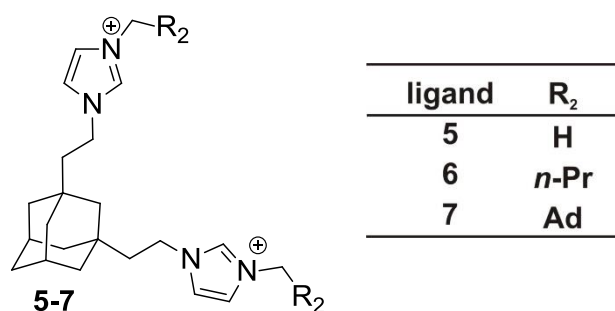
Příloha IV – strana 81

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI IV

Na této publikaci jsem se jako spoluautorka podílela měřením termodynamických parametrů pomocí ITC a interpretací výsledků supramolekulárních studií bisimidazoliových ligandů, jejichž centrální část je tvořena 1,3-disubstituovaným adamantanem. Studována byla schopnost ligandů tvořit supramolekulární komplexy s β -CD, CB6, CB7 a CB8.

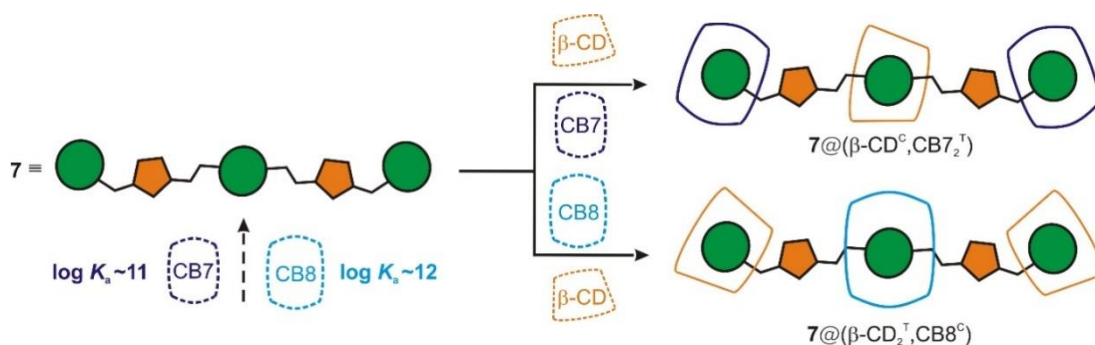
Důvodem proč jsme se rozhodli zabývat těmito ligandy je skutečnost, že zatímco supramolekulární vazebné chování adamantanu na terminálních pozicích je již patřičně popsáno, v dostupné literatuře neexistovala studie ligandů, kde centrální část tvoří vhodně disubstituovaná adamantanová klec. Možné pochybnosti o vhodnosti využití adamantanového skeletu pro konstrukci centrálního vazebného motivu vyplývají přímo z jeho struktury. Ideální centrální motiv by měl umožňovat navázání dvou substituentů v ose. Adamantan nelze disubstituovat axiálně, jelikož jakékoli dva substituenty směřují do vrcholů tetraedru a vazby k nim svírají teoreticky úhel $109^\circ 27'$. Substituenty tak mohou překážet či zcela bránit tvorbě inkluzních komplexů. Vzhledem k této skutečnosti jsme předpokládali, že takové vazebné místo bude stericky méně výhodné, než vazebné místo odvozené od monosubstituovaného

adamantanu. Za předpokladu možného sterického bránění imidazoliových kruhů v okolí portálů hostitelských molekul byl k navázání imidazoliových jednotek na centrální adamantan zvolen flexibilní ethylový můstek. Struktura připravených látek je uvedena na **Obrázku 18**.



Obrázek 18: Struktura ligandů popsanych v publikaci IV

K nejzajímavějším výsledkům této studie patří zjištění neočekávaně silné afinity centrálního místa k CB7 ($K_a \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$) a zejména k CB8 ($K_a \sim 10^{12} \text{ M}^{-1}$).^b Tento fakt spolu s vhodně nastavenou afinitou terminálních (T) míst umožnil v případě ligandu **7** konstrukci ternárního komplexu, ve kterém je β -CD jednotka uzamčena v centrální pozici (C) dvěma makrocyclky CB7 ($7@(\beta\text{-CD}^C, \text{CB}7_2^T)$) nebo komplexu s inverzním uspořádáním makrocyclků, tedy CB8 na centrálním místě uzavřený dvěma jednotkami β -CD na terminálních pozicích ($7@(\beta\text{-CD}_2^T, \text{CB}8^C)$). Obě možnosti jsou schematicky znázorněny na **Obrázku 19**. V této studii jsme tedy demonstrovali možnost konstrukce odlišných supramolekulárních uspořádání díky volbě vhodných vazebných motivů.



Obrázek 19: Vznik ternárního komplexu $7@(\beta\text{-CD}^C, \text{CB}7_2^T)$ a $7@(\beta\text{-CD}_2^T, \text{CB}8^C)$

^b V době studia těchto komplexů v naší laboratoři byl ligand **7** nejsilněji vázaným hostem pro CB8.

6.5 Syntéza ligandů s centrálním vazebným místem na bázi 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanu a studium jejich supramolekulárního chování s makrocycly na bázi CDs a CB[n]

Komentář poslední části mé doktorské práce. Tyto výsledky nebyly dosud publikované.

Od samého začátku doktorského studia až do doby, než jsem přešla na kombinovanou formu, jsem se, souběžně s jinými projekty, zabývala přípravou heterotritopických ligandů s nepolární centrální částí na bázi bicyklo[2.2.2]oktanu. Výsledky získané v této oblasti mé práce nyní formulujeme do podoby rukopisu a rovněž probíhají práce na dokončení popisu supramolekulárního chování připravených ligandů s cyklodextriny a cucurbit[n]urily. Z hlediska vyšší variability a možnosti řízení komplexačních modů se zdálo být zajímavé zavést do molekul bisimidazoliových solí, konkrétně tedy do centrální části, strukturně odlišný motiv, který by vázal příslušné makrocycly silou srovnatelnou s terminálním adamantylovým substituentem (na rozdíl od bifenylového motivu, který vykazuje afinitu k uvažovaným makrocycklům významně nižší než vazebná místa na bázi adamantanu). Vybraný bicyklo[2.2.2]oktanový můstek se řadí mezi známé ultraafinitní vazebné motivy a neméně významná je možnost jeho axiální disubstituce.

Na základě průzkumu literatury jsem při přípravě klíčových intermediátů vycházela z již publikovaného postupu (viz **Schéma 5**) vedoucímu k 1,4-dihydroxymethylbicyklo[2.2.2]oktanu (**6**).^{78,79} Diol **6** byl za účelem zvýšení výtěžku, připraven také redukcí esteru **5** roztokem boranu v THF. Tímto způsobem se podařilo dosáhnout výtěžku kolem 70 %, na rozdíl od originálního postupu využívajícího pro redukci LiAlH_4 , který poskytoval výtěžek pouze necelých 50 %. Pro poslední krok přípravy bicyklického prekurzoru, tedy převedení diolu **6** na příslušný dibromderivát **7** jsem musela vyzkoušet několik alternativních postupů, neboť jediná publikovaná metoda využívající jako bromačního činidla bromid fosforitý⁸⁰ poskytovala dle autorů pouze 13% výtěžek a separační postupy byly neadekvátně komplikované. K získání intermediátu **7** jsem nakonec zvolila postup vycházející z modifikované Appeleho reakce.⁸¹ Příprava dibromderivátu **7** dle navrženého postupu probíhala relativně bez problému, nicméně menší komplikace jsme museli překonat při odstranění trifenylofosfinoxidu z reakční směsi. Látka **7** byla izolována ve výtěžcích 58–61 %. V posledním kroku jsme plánovali provést dvojnásobnou kvarternizaci dibromderivátu **7** s (benz)imidazoliovými alkylačními činidly. Reakční směsi byly míchány při teplotě 80–110 °C v toluenu po dobu 2 týdnů bez náznaku vzniku očekávaných produktů **8** a **9** (monitorováno pomocí TLC), přestože obdobné podmínky byly dříve úspěšně použity k přípravě série bisimidazoliových solí.⁷⁴

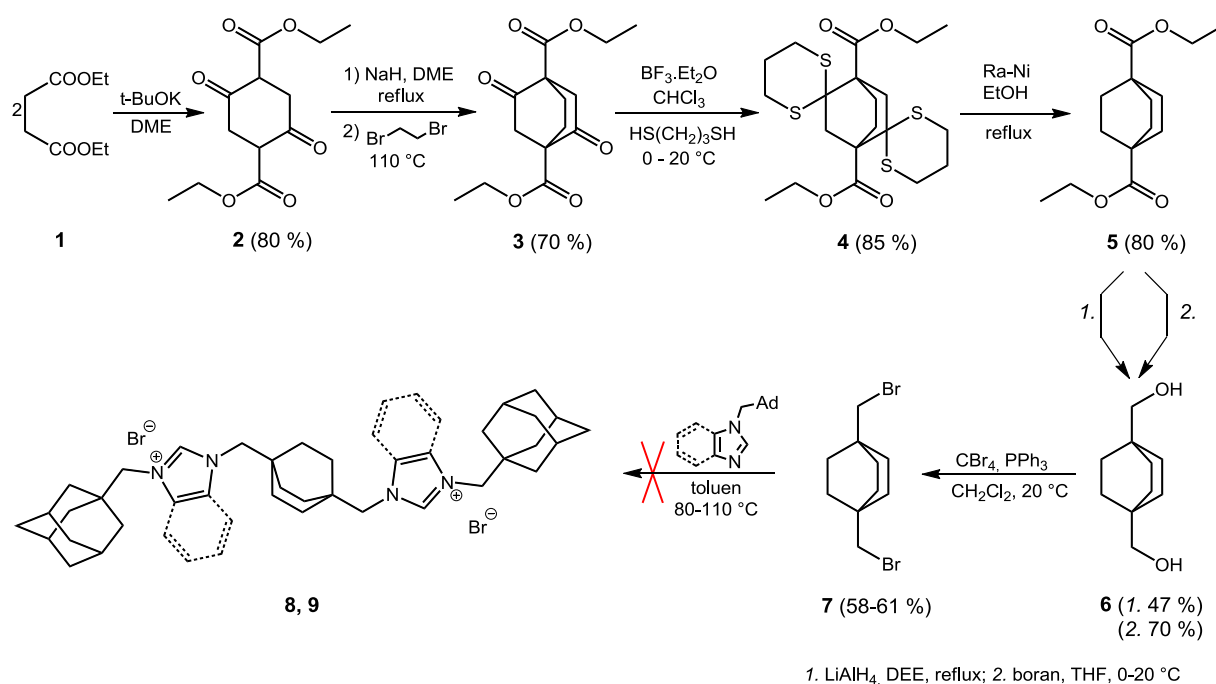


Schéma 5: Příprava bicyclo[2.2.2]oktanových derivátů 8 a 9

Po tomto neúspěšném pokusu o přípravu látky **8** jsem se rozhodla zvolit alternativní strategii, tedy nukleofilní disubstituci atomů bromu látky **7** imidazolem sodným a následnou kvarternizací (Schéma 6). V prvním kroku jsem získala důležitý intermediát bis(1*H*-imidazol-1-yl)methyl)bicyclo[2.2.2]oktan (**10**) ve výtěžku 55 %. Stejným postupem jsem zkoušela připravit i odpovídající benzimidazoliový intermediát. Reakcí vznikla bohatá směs produktů, přičemž požadovanou látku se podařilo izolovat ve výtěžku pouhých 10 %. Látka **10** byla v posledním kroku podrobena dvojnásobné kvarternizaci alkylačními činidly – butyljodidem a methyljodidem, již po několika hodinách jsem pozorovala v reakční směsi vznik sraženiny produktů **11** i **12** (identita produktů byla prokázána pomocí ESI-MS a NMR). Produkty **11** a **12** byly izolovány ve velmi uspokojivých výtěžcích 80–90 %.

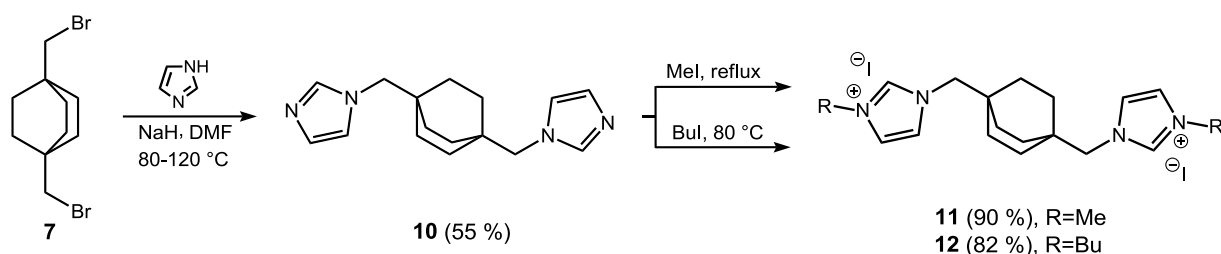


Schéma 6: Příprava bicyclo[2.2.2]oktanových derivátů 11 a 12

Při přípravě ligandu **8** (Schéma 7), tedy ligandu se třemi ultraafinitními vazebnými místy, jsem se potýkala s celou řadou syntetických obtíží. Na základě zkušenosti z dřívějších experimentů prováděných v naší výzkumné skupině jsme jako první možnost pro získání požadovaného ligandu **8** zvolili zahřívání látky **10** v mnohonásobném přebytku 1-adamantylmethylbromidu. Za těchto podmínek ale reakce neprobíhala pravděpodobně z důvodu nízké reaktivity alkylačního činidla. Předpokládanou nízkou reaktivitu 1-adamantylmethylbromidu jsme zkusili obejít *in situ* přípravou reaktivnějšího jodderivátu **13**, kdy jsem ponechala reagovat látku **10** s výchozím 1-adamantylmethylbromidem v přebytku jodidu sodného v DMF. Za těchto podmínek se nám podařilo z reakční směsi izolovat látku v podobě bezbarvého prášku, avšak NMR spektra této látky neodpovídala požadovanému produktu **8** (zjistili, že se jedná pravděpodobně o látku anorganického charakteru). Rozhodli jsme se tedy málo reaktivní bromid nahradit nezávisle připraveným jodderivátem **13**, jenž jsme získali reakcí 1-adamantylmethanolu s jodidem draselným v polyfosforečné kyselině (Schéma 7).⁸² Vzhledem k tomu, že zvolené podmínky (zahřívání na 80 °C v toluenu, 2 molární přebytek jodidu **13**) nezajistily posun reakce k požadovanému produktu, nás vedlo k obměně reakčních podmínek (odstranění rozpouštědla, zahřívání v 12 ekvivalentech látky **13**, zvýšení teploty až na 160 °C) se nám podařilo získat lehce nažloutlou silně polární látku. Tento materiál se nám však nepodařilo identifikovat, přestože spalovací zkouška naznačovala organickou povahu. Dále jsem se rozhodla využít alkylační činidla s lépe odstupujícími skupinami. Jako první jsem vyzkoušela 1-adamantylmethyl-mesylát (**14**), který jsem připravila známým postupem⁸³ uvedeným na Schématu 7. Nicméně, použití tohoto alkylačního činidla **14** v posledním kvarternizačním kroku rovněž neskončilo pozitivním výsledkem. Reakční směs byla zahřívána po dobu 2 týdnů na 80–110 °C v toluenu, přičemž vznikala těžce dělitelná směs látek s velkým podílem nezreagované výchozí látky **14**.

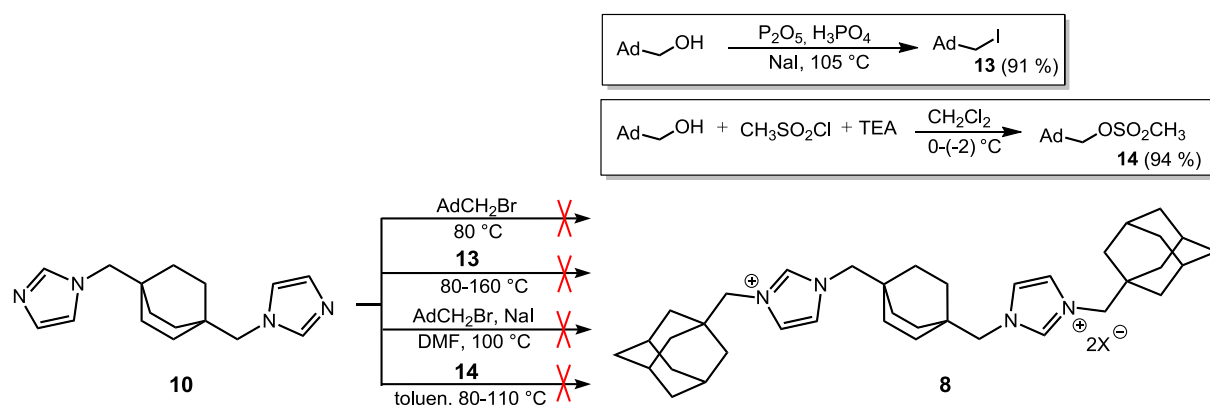


Schéma 7: Kvarternizační reakce s cílem připravit derivát **8**

Po předchozích neúspěšných pokusech jsem se rozhodla pro alternativní řešení, a to převedení diolu **6** na příslušný dimesylát bicyklo[2.2.2]oktanu **15** (Schéma 8). Zatímco intermediát **15** se podařilo připravit bez komplikací a ve vysokém výtěžku 97 %, následující krok, tedy pokus o dvojnásobnou kvarternizaci 1-adamantylmethyl-1*H*-imidazolem za podmínek uvedených v reakčním schématu neposkytl požadovaný produkt **8**.

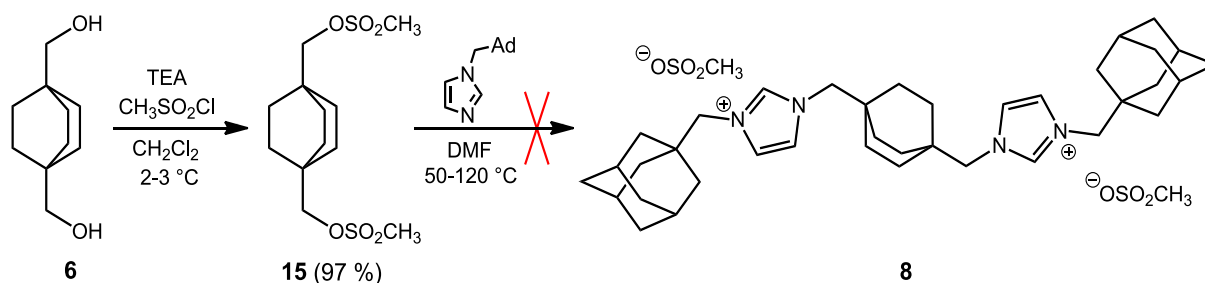


Schéma 8: Modifikace přípravy látky 8

Vzhledem k tomu, že ani potenciálně reaktivnější dimesylát **15** není vhodný pravděpodobně pro svou nedostatečnou reaktivitu, rozhodla jsem se využít jednu z nejlépe odstupujících skupin – konkrétně trifluormethansulfonát. Potřebný výchozí ester **16** jsem získala reakcí 1-adamantylmethanolu s Tf_2O ve výtěžku 93%.⁸⁴ V následujícím kroku byl triflát **16** použit ke kvarternizaci látky **10** (Schéma 9). Finálním srážením reakční směsi pomocí DEE se nám podařilo izolovat smetanově bílý mikrokrytalický prášek. Pomocí NMR a ESI-MS měření bylo potvrzeno, že se jedná o požadovanou látku **8**, nicméně bylo nutné látku přechistit sloupcovou chromatografií od nežádoucích vedlejších produktů, což jak se ukázalo později, bylo značně komplikované. Látku **8** jsem tedy izolovala v relativně nízkém výtěžku 37 %.

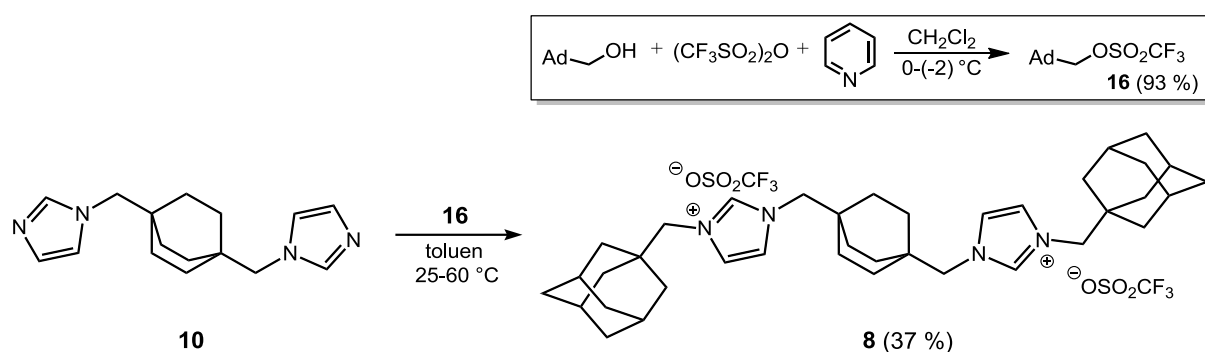


Schéma 9: Úspěšná příprava látky 8

Při snaze o přípravu benzimidazolového intermediátu **17** jsem se pokoušela využít již dříve připravený derivát **15**, ten převést nukleofilní substitucí na benzimidazolový intermediát **17**. (Schéma 10) Touto cestou se podařilo získat požadovanou látku **17** ve výtěžku 54 %, což je

překvapivě zejména proto, že v případě pokusu o přípravu analogického imidazolového derivátu **10** nebyla přeměna pozorována. Následně byla látka **17** v posledním kroku podrobena dvojnásobné kvarternizaci alkylačními činidly – methyljodidem a triflátem **16** za podmínek uvedených v reakčním Schématu 10. Látku **18** jsem získala bez obtíží ve velmi vysokém výtěžku 96 % (struktura látky byla potvrzena pomocí NMR). Reakcí látky **17** s triflátem **16** vznikala směs produktů (monitorováno pomocí TLC). Vzhledem k obtížnější separaci požadované látky **9** od vedlejších produktů při čištění surové směsi sloupcovou chromatografií se tuto podařilo izolovat v nízkém výtěžku 10 %. Struktura látky **9** byla potvrzena pomocí NMR.

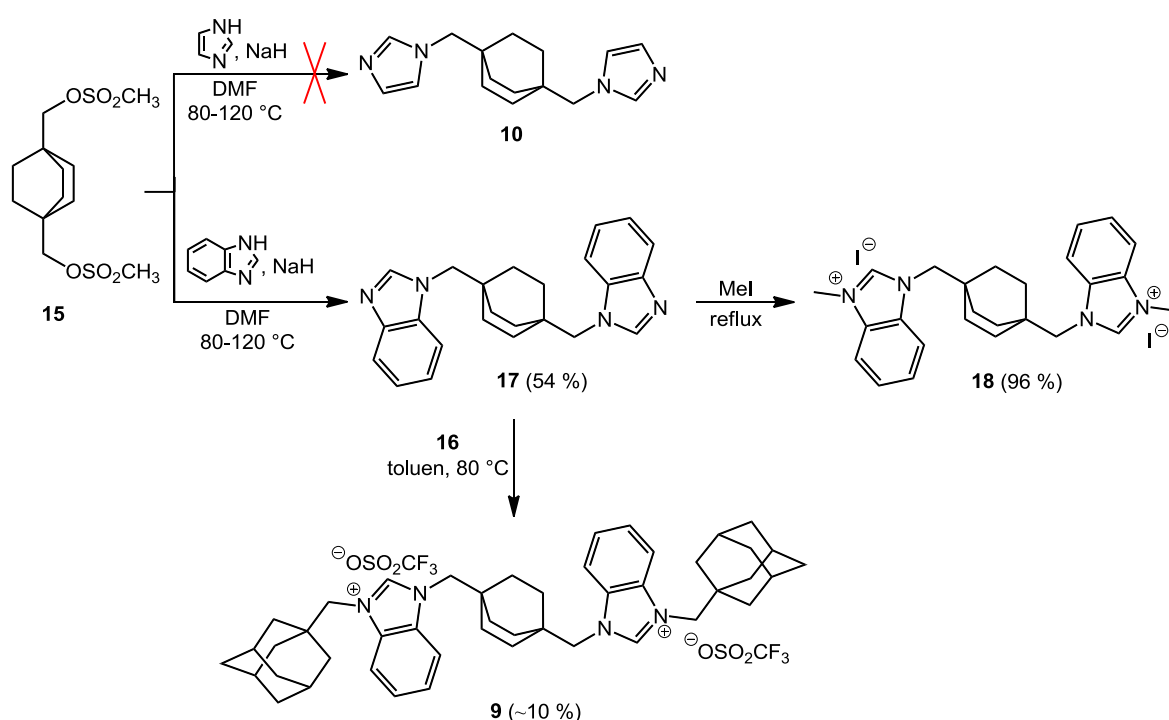


Schéma 10: Příprava bicyklo[2.2.2]oktanových derivátů **9** a **18**

U úspěšně připravených ligandů byly dále studovány schopnosti tvořit supramolekulární komplexy s cyklohextriny a cucurbit[*n*]urily. Podle výsledků získaných pomocí isothermické titrační kalorimetrie (ITC) tvoří ligand **12** s CB7 a CB8 stabilní komplexy s asociačními konstantami řádově 10^{11} – 10^{12} M^{-1} a stechiometrií 1:1. Z naměřených hodnot asociačních konstant získaných rovněž pomocí ITC bylo zjištěno, že β -CD vykazuje překvapivě velmi nízkou afinitu k centrálnímu vazebnému místu ($K_a \sim 10^1$ – 10^2 M^{-1}), což je v příkrém rozporu s doposud zjištěnými asociačními konstantami podobných bisimidazoliových ligandů s β -CD ($K_a \sim 10^4$ M^{-1} , viz PUBLIKACE IV). Tyto neočekávaně nízké hodnoty asociačních konstant mohou být způsobeny značným sterickým pnutím mezi hostitelskou molekulou a ligandem se dvěma

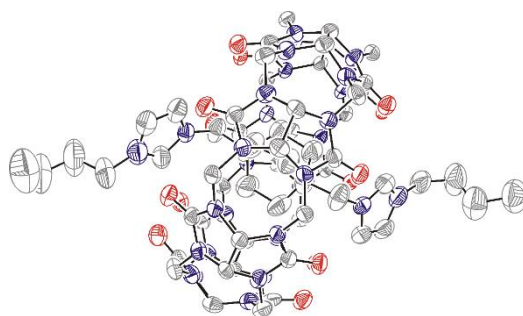
planárními kationtovými motivy v těsné blízkosti centrálního vazebného místa. Přehled naměřených parametrů získaných měření pomocí ITC je uveden v **Tabulce 4**.

Tabulka 4: Parametry interakcí ligandu s β -CD a CB6–CB8 stanovené pomocí ITC.

ligand	hostitel	n	$K[M^{-1}]$	$\Delta G [kJ \cdot mol^{-1}]$
11	β -CD	1,00	$2,33 \times 10^2$	-13.74
12	β -CD	1,00	$2,07 \times 10^2$	-13.44
12	CB6	0,42	$3,77 \times 10^5$	-32.36
12	CB7 ^a	1,05	$1,31 \times 10^{11}$	-64.53
12	CB8 ^b	0,93	$1,66 \times 10^{10}$	-59.31

T=303K; voda; kompetitor: ^a hexamethylendiamin dihydrochlorid, ^b methylviologen

Volným odpařováním rozpouštědla za laboratorní teploty se nám podařilo z roztoku D₂O vypěstovat monokrystal komplexu **12@CB7^{BicO}** a jeho strukturu potvrdit RTG difrakční analýzou (viz **Obrázek 20**). Přestože kvalita získaných difrakčních dat není příliš vysoká, uspořádání molekul v komplexu je zřejmé. Makrocyklus CB7 obsazuje podle očekávání centrální bicyklooktanové vazebné místo (BicO) a oba butyly substituované imidazoliové kationty jsou koordinované každý na protilehlém portálu. Vzdálenost těžiště bicyklooktanové klece od těžiště všech čtrnácti karbonylových kyslíků CB7 je 0,24 Å.



Obrázek 20: ORTEP diagram komplexu **12@CB7^{BicO}**. H-atomy, jodidové anionty a molekuly vody nejsou pro lepší přehlednost zobrazeny.

7. ZÁVĚR – přínos pro vědeckou komunitu

Předložená disertační práce přispívá k rozšíření poznatků v oboru supramolekulární chemie zejména popisem intermolekulárních interakcí mezi molekulami ligandů s více vazebnými místy a hostitelských molekul. Nejzajímavější poznatky lze shrnout do následujících bodů:

- Demonstrace dynamického reorganizačního chování v důsledku kooperace hostitelských molekul a připravených ligandů. Připravili jsme systém s geometrií neodpovídající individuální preferenci vazebných míst a popsali kvantitativně přitažlivé i odpudivé interakce mezi makrocykly.
- Podařilo se nám sestavit struktury v rotaxanovém uspořádání s jedním makrocyklem β -CD uzavřeným na ose ligandu pomocí dvou supramolekulárních uzávěrů–makrocyclů. Protože takové systémy, na rozdíl od klasických rotaxanů, umožňují manipulaci s uzavíracími makrocykly pomocí kompetitorů, mohou být tyto poznatky využity při návrhu a konstrukci pokročilejších supramolekulárních systémů, například molekulárních přepínačů či senzorů.
- Představili jsme první centrální vazebný motiv na bázi adamantanu vhodný ke konstrukci multitopických ligandů. Demonstrovali jsme využití tohoto motivu ke konstrukci odlišných supramolekulárních uspořádání díky vhodně nastaveným afinitám jednotlivých vazebných míst k použitým makrocyclům.

8. PŘÍLOHY

PŘÍLOHA 1

Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular
Complexes with β -Cyclodextrin

R. Vícha, M. Rouchal, Z. Kozubková, I. Kuřitka, R. Marek, **P. Branná**, R. Čmelík

Supramolecular Chemistry, **2011**, 23, 663–677

Novel adamantane-bearing anilines and properties of their supramolecular complexes with β -cyclodextrin

Robert Vích^{a,*}, Michal Rouchal^a, Zuzana Kozubková^a, Ivo Kuřitka^b, Radek Marek^{c,d}, Petra Branná^a and Richard Čmelík^e

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Náměstí T. G. Masaryka 275, 76001 Zlín, Czech Republic; ^bPolymer Centre, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Náměstí T. G. Masaryka 275, 76001 Zlín, Czech Republic; ^cNational Centre for Biomolecular Research, Masaryk University, Kamenice 5/A4, 62500 Brno, Czech Republic; ^dCentral European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Kamenice 5/A4, 62500 Brno, Czech Republic; ^eInstitute of Analytical Chemistry of the ASCR, v.v.i., Veveří 97, 60200 Brno, Czech Republic

(Received 26 October 2010; final version received 13 May 2011)

Several novel anilines bearing 1-adamantyl substituents that are useful for drug modification were synthesised from the corresponding 1-adamantyl (nitrophenyl) ketones. The host–guest systems of these prepared ligands with β -cyclodextrin (β -CD) were studied using electrospray ionisation mass spectrometry, NMR spectroscopy, titration calorimetry and semi-empirical calculations. The complexes with 1:1 stoichiometry were found to predominantly exist as pseudorotaxane-like threaded structures with the adamantane cage sitting deep in the cavity of β -CD close to the wider rim. Such geometry was observed for all examined amines and is independent of their structure and/or presence of protic substituents.

Keywords: adamantane; amines; cyclodextrins; host–guest systems

1. Introduction

Since the first description of the antiviral activity of 1-adamantylamine in 1964 (1), various compounds containing the adamantane scaffold have been shown to exhibit antiviral (2), anticancer (3) and antimicrobial (4) activities; such compounds have also been described as hypoglycaemic (5), proapoptotic (6) and neuroprotective (7) agents, as well as possible treatments for hypertension, vascular inflammation (8) and tuberculosis (9). Adamantane-bearing compounds can also serve as cannabinoid receptor ligands (10). This well-founded interest is related to a unique property of the adamantane cage that can improve the characteristics of biologically active compounds. As a result of its high lipophilicity, adamantane should increase the rate of transfer of a modified drug through cell membranes and thus facilitate the distribution of the drug. On the other hand, the formation of supramolecular complexes with β -cyclodextrin (β -CD) (11) significantly increases drug's solubility in water. CD drug carrier systems have been studied extensively in terms of solubility, bioavailability and stability (12). This attention has yielded several commercial pharmaceutical products based on CD host–guest complexes (12). The adamantane-bearing amines are suitable candidates for drug modification, e.g. as ligands in preclinically tested (3) platinum derivative LA-12 (Figure 1, left) or as building blocks for displacement of C6 substituent in purvalanol-like promising anticancer drugs (Figure 1, right). However,

the steric hindrance of bulky adamantane may lead to attenuation of the desired activity if the scaffold is introduced too close to the active site of the drug (13), hence the need for preparation and property investigation of new suitable adamantane-bearing building blocks is justified.

Although inclusion complexes of β -CD with 1-adamantyl-based compounds have been studied for a long time, previous efforts have focused on small ionic guests (14). Some structural data have also been published for more complex ligands (15). In most of these cases, the nature of the inclusion complexes is determined by the structure of host and/or guest molecule. It is reasonable to suppose that the geometry and stability of host–guest complexes are affected by substituents adjacent to the adamantane cage. Therefore, we have prepared several new potential building blocks with modulated polarity and variable linker length between the adamantane and benzene ring units. The host–guest complexes of these prepared anilines and β -CD were investigated using electrospray ionisation mass spectrometry (ESI-MS), ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, and titration calorimetry.

2. Results and discussion

2.1 Synthesis of amines

The nitro intermediates were prepared following previously described procedures, including the ketone

*Corresponding author. Email: rvicha@ft.utb.cz

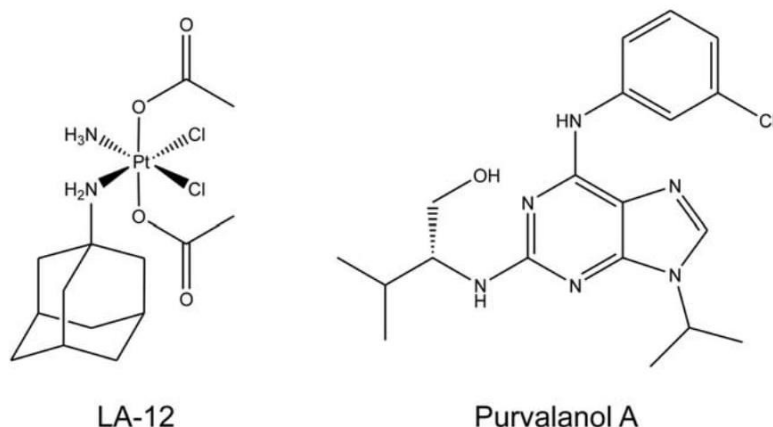


Figure 1. Structural formulas for selected promising anticancer drugs.

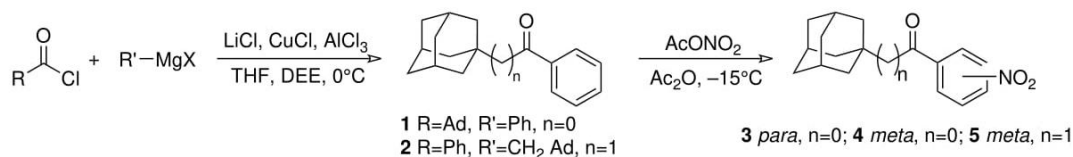
preparation (**16**) and nitration with acetyl nitrate (**17**) as shown in Scheme 1. Regioisomers were separated by column chromatography, and compounds **3–5** were used as starting materials for further reactions.

Aminoketones **6–8** were prepared in methanolic HCl solution using iron powder as a reducing agent. The iron powder used in this reaction was obtained from iron pentacarbonyl decomposition (purchased from commercial source); use of iron fillings or turnings led to considerably longer reaction times. Amines **6–8** are rather unstable at room temperature as a free base (but may be stored for several months at -10°C) and decompose to dark brown oily products within a few days. Unfortunately, transformation to their corresponding solid hydrochloride salts via introduction of dry gaseous hydrogen chloride into diethyl ether or hexane solution only provided oily, brownish products.

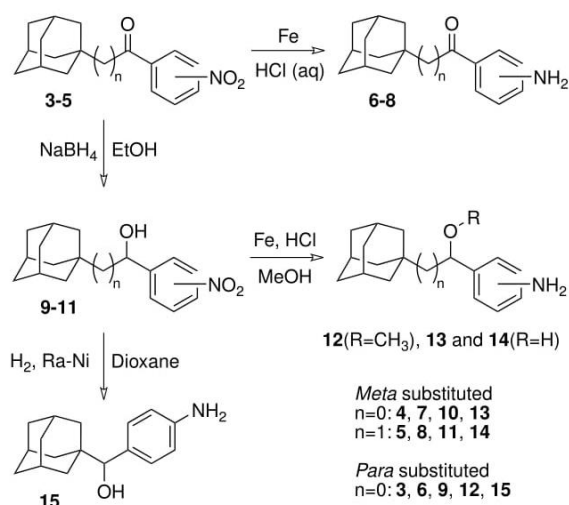
Aminoalcohols **13–15** were prepared from nitroketones in two steps. Selective reduction using NaBH_4 proved to be very effective in our case, and we obtained nitroalcohols **9–11** in excellent yields ($\sim 95\%$) in 30 min. Reduction of the nitro group was carried out using iron powder in a methanol/HCl (1/1, v/v; conc. HCl was used) mixture. Amines **13** and **14** were isolated either as free bases (pH adjustment followed by extraction) or directly as hydrochloride salts. Attempted preparation of aminoalcohol **15** in the same manner failed due to undesirable nucleophilic substitution, and methoxyamine **12** was isolated in 85% yield. Therefore, catalytic hydrogenation

on Ra–Ni was employed in the preparation of amine **15** (Scheme 2). Attempts to prepare aminoalcohols from compounds **3–5** in one step using less selective reducing agents such as LiAlH_4 or $\text{H}_2/\text{Ra-Ni}$ were not successful, and complex mixtures were obtained.

Amines with non-polar hydrocarbon spacers between the adamantane and benzene ring moieties (**25–27**) were also prepared in two (via 1,3-dithianes) or three (via 1,3-dithiolanes) steps. This synthesis involved the formation of the corresponding *S,S*-acetals, followed by the reduction of the nitro group by iron powder in alcohol/HCl mixture and reduction/desulphurisation with H_2 on Ra–Ni catalyst (Scheme 3). Although the yields of the first step were excellent (about 90% of isolated products **16–20**), the following steps were accompanied by some difficulties. Nitrodithiane **18** was treated with Ra–Ni in ethanol under hydrogen atmosphere and was successfully desulphurised. The nitro group was also reduced under these conditions, but an undesirable substitution occurred, and the corresponding *N*-ethyl derivative was identified as the main product. Dithiane **16**, however, afforded required amine **27** under the same conditions. Although the isolated yield was not excellent, no side products were detected by either TLC or GC analysis. Due to the very poor solubility of dithioacetals in hexane, reduction with H_2 could not be performed without the use of a more polar solvent. We attempted the reduction of dithiane **18** in a dioxane/hexane mixture (1/1, v/v), but under such conditions, the nitro group was reduced to an amino group, while the dithiane



Scheme 1. Reaction pathway leading to 1-adamantyl (nitrophenyl) ketones.

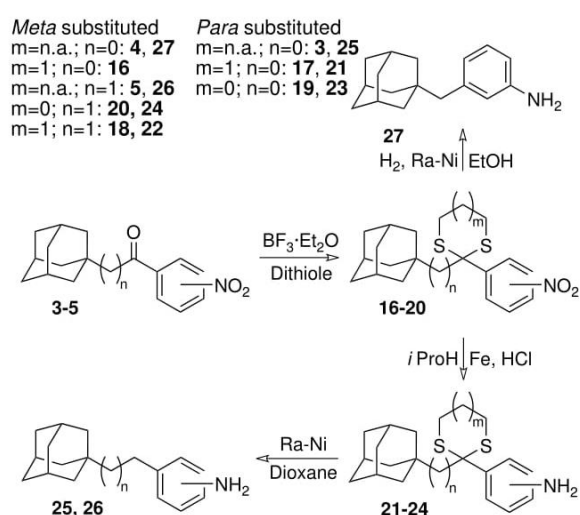


Scheme 2. Synthesis of aminoketones and aminoalcohols.

ring did not react. As a result, the corresponding aminodithiane derivative was isolated. Similarly, nitrodithiane **17** afforded the corresponding aminodithiane in an ethanol/hexane reaction medium. Thus, a two-step procedure was necessary for the smooth transformation of nitrodithianes to the required amines. Iron in *i*PrOH/HCl and Ra–Ni in dioxane were used for nitro group reduction and desulphurisation, respectively (Scheme 3).

2.2 ESI-MS analysis

Solutions of individual amines, as well their 1:1 mixtures with β -CD, were studied by ESI-MS. The dominant ions corresponding to the amines were the pseudomolecular



Scheme 3. Synthesis of anilines with non-polar linker.

ions $[M + H]^+$, accompanying the signals at m/z values about two times as high (exactly $[2 \times (M + H) - 1]^+$ or $[2 \times M + 23]^+$). The latter ions were observed when a polar functional group (oxo or hydroxy) was present in the amine molecule, as shown for amine **13** in Figure 2(a). These signals are assumed to be related to associates of dimer linked via hydrogen bonds with a proton or sodium cation, respectively. The formation of analogous dimers in the solid state has been observed for aminoalcohol **15** (**18**). In the amine/ β -CD mixtures, the protonated amine and sodium adduct of β -CD, as well as protonated β -CD–amine complex, were detected for all examined amines (Table 1). Figure 2(b) shows a typical spectrum of an equimolar mixture of β -CD and amine **27**. The tandem mass spectrum of the protonated complex showed a characteristic fragmentation pattern, which confirms its identity. The ions at m/z 1136, 974, 811, 649 and 487 resulted from the successive losses of amine and glucose residues of the β -CD moiety (Figure 2(c)).

2.3 The geometry of host–guest complexes

The β -CD is a heptamer built up from glucopyranose units linked by α -1,4-glycosidic bonds with a very well-known structure (**19**) that it is often described as a doughnut with rims of differing diameters. The larger diameter corresponds to the secondary rim where secondary hydroxyl groups at C2 and C3 are located; primary hydroxyl groups at C6 are placed on the opposite smaller primary rim due to the non-alternating orientation of the glucose units. The interior of the cavity has steric constraints due to H3 and H5 protruding into the cavity (**14c**). Schematics with the relevant dimensions of β -CD and the prepared amines are displayed in Figure 3.

The internal diameter of the cavity is likely to be slightly smaller than the diameter of the nearly ball-shaped adamantane moiety, which cannot pass through it easily but still fit well in the interior of the β -CD cavity. As a result, two distinct complexes may form. The adamantane moiety can be located either at the primary rim region or at the secondary rim region. In a solution, a reasonable orientation of a short and, in most cases, charged, substituent bound to adamantane is outside the β -CD cavity (**14c**, **15a**). Occupancy of the primary rim was observed only when the secondary rim was blocked. Higher thermodynamic stabilities were calculated for complexes with the adamantane unit sitting in the secondary rim (**14c**). However, it is reasonable to suppose that a non-polar substituent of appropriate length may thread through the cavity of β -CD. Thus, four possible arrangements of 1:1 adamantane and β -CD complexes should be considered. These arrangements are illustrated in Figure 4.

All examined systems obey the fast exchange mode on the NMR timescale, and thus only one set of signals was

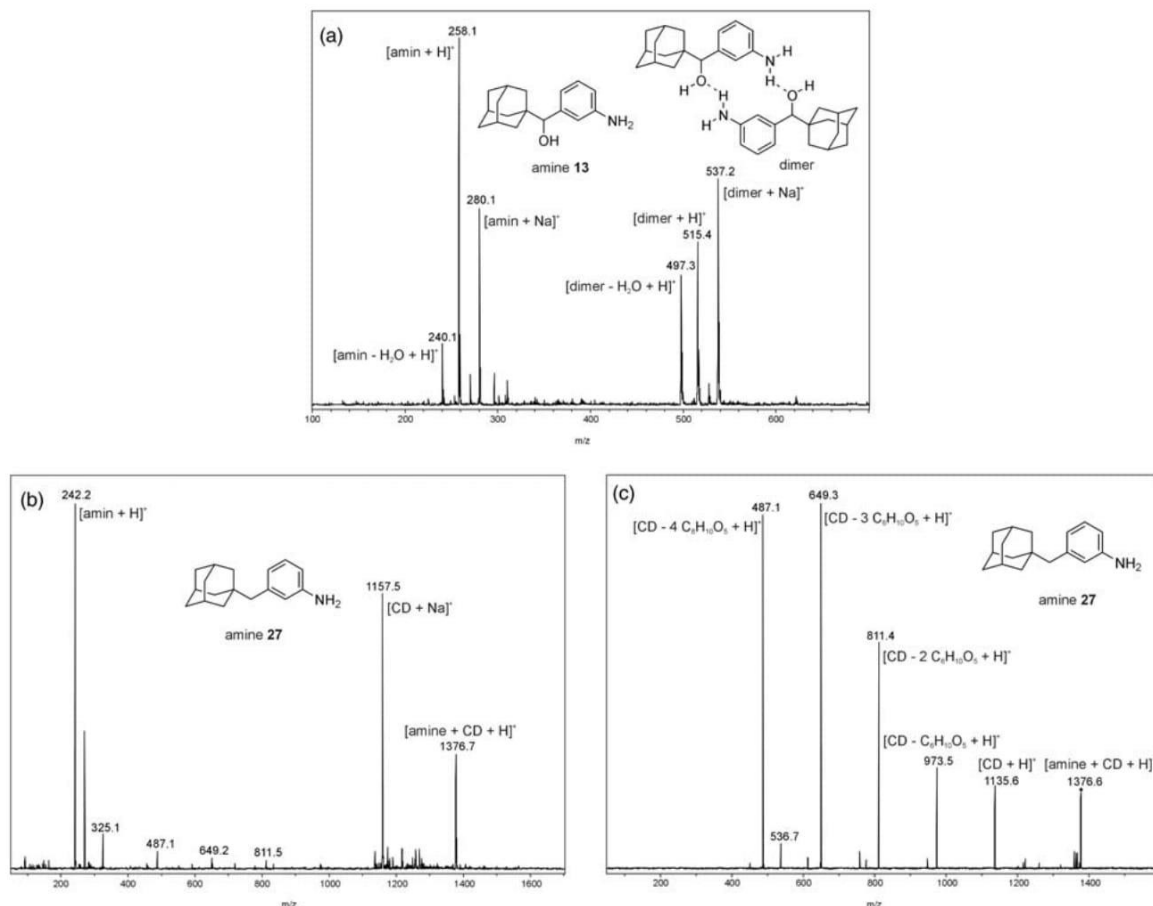


Figure 2. ESI-MS data for amine **13** (a), equimolar mixture of amine **27** with β-CD (b), and MS² spectrum of amine **27**-β-CD complex, target mass = 1377 m/z (c).

Table 1. Results of MS analyses – ionic species observed for amine with and without the presence of β-CD.

Amine	Exact mass					
	[Amine + H] ⁺		[2-amine + Na] ⁺		[β-CD + amine + H] ⁺	
	Calc.	Found	Calc.	Found	Calc.	Found
6	256.2	256.1	533.4	533.3	1390.6	1390.6
7	256.2	256.1	533.4	533.3	1390.6	1390.6
8	270.2	270.1	561.4	561.3	1404.6	1404.6
12	272.2	272.1	565.4	–	1406.6	1406.6
13	258.2	258.1	537.4	537.2	1392.6	1392.6
14	272.2	272.1	565.4	565.4	1406.6	1406.7
15	258.2	258.1	537.4	537.2	1392.6	1392.6
21	346.2	346.1	714.4	–	1480.6	1480.7
22	360.2	360.2	742.4	–	1494.6	1494.7
24	346.2	346.3	714.4	–	1480.6	1480.8
25	242.2	242.8	505.4	–	1376.6	1376.7
26	256.2	256.3	533.4	–	1390.6	1390.7
27	242.2	242.1	505.4	–	1376.6	1376.6

observed in all cases. Unfortunately, the shifts observed upon complexation for the host and guest protons were small ($< 10^{-2}$ ppm), and determination of thermodynamic parameters from NMR titrations was generally impossible.

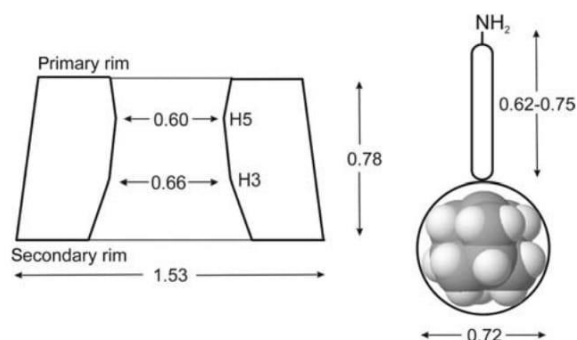


Figure 3. Schematic representations of β-CD and the prepared guest molecules with dimensions shown in nanometres.

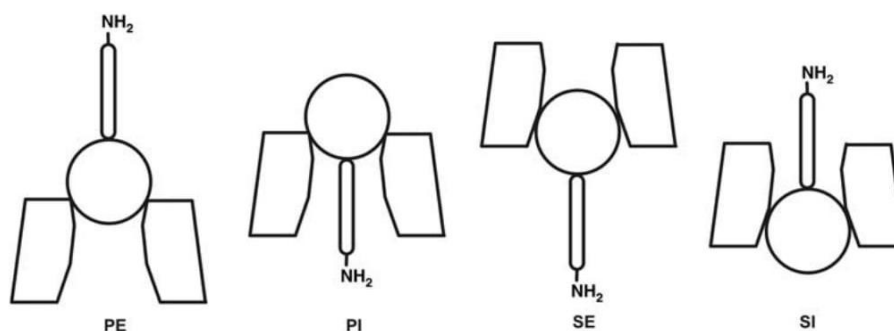


Figure 4. Schematic representations of possible geometries of host–guest systems under consideration. S, secondary; P, primary; I, internal; E, external. (Previously published (14) geometric parameters were considered.)

We observed reproducible complexation-induced shifts of the well-resolved ^1H NMR signals only for guest **14**. Although the Job plot for the H5 protons (Figure S1) of the adamantane guest indicates a 1:1 stoichiometry, the analysis of titration data was unsatisfactory. The fitting of experimental data to the theoretical rectangular hyperbola using the standard least square regression procedure (MicroCal ORIGIN) led to an estimation of association constant being $\sim 40\text{ M}^{-1}$, but the systematic discrepancy between the theoretical data and best-fit curve is too high (Figure S2). We attribute this discrepancy to the influence of higher ordered, hydrogen-bonded complexes on the observed chemical shifts. Nevertheless, the downfield shifts for guest protons H4–6 (on the adamantane cage) and upfield shifts for H1, H2^{A,B}, H14 and H16–18 were clearly observed (Figure S3).

The observed NOE interactions between guest protons bound to the adamantane cage (H4–6 for guest **14**) and inner hydrogen atoms of the CD cavity suggest the formation of an inclusion complex with adamantane positioned inside the β -CD cavity. The observation of relatively strong NOE interactions between guest protons H2 and β -CD-H5, together with weak (if any) interactions with β -CD-H3, indicates the occupancy of the secondary rim of β -CD by the adamantane cage. Additionally, in the case of all hydroxylated guests (**13–15**), the NOE interactions between the inner β -CD hydrogen atoms and H6_{ax} of adamantane are significantly weakened or completely missing from the spectra, whereas those with H6_{eq} are observed. A portion of the NOESY spectrum of a mixture of amine **14** and β -CD is shown in Figure 5 (top). However, ^1H NMR signals of β -CD inner protons H3 and protons H6 of the secondary rim were significantly overlapped in dimethyl sulphoxide (DMSO) solution, and interpretation of the observed cross-peaks in standard NOESY spectrum became ambiguous. Therefore, we applied a 2D ^1H – ^{13}C gs-HMQC–NOESY experiment to increase the spectral resolution by employing a carbon frequency in an indirect

dimension to assign the individual NOE contacts unequivocally. A schematic of the host–guest complex 7- β -CD and its observed interactions are depicted in Figure 5 (bottom). Both the observed interactions of adamantane protons H4 and H5 with β -CD carbons C3 and the absence of interactions between these same protons and β -CD carbons C5 indicate a positioning of the adamantane cage inside the β -CD cavity with bridgehead-substituted carbon C2 located close to the secondary rim of β -CD. In addition, observed interactions of phenyl protons H13 and H17 with β -CD carbons C6 and C5 support the proposed structural model in which the aromatic part of the guest protrudes from the secondary rim of β -CD (Figure 5). According to the notation in Figure 4, the observed arrangement of the examined host–guest complexes is assigned as SI.

The binding properties of prepared guests **6–8**, **13–15** and **25–27** were studied using isothermal titration calorimetry. All three aminoalcohols **13–15** exhibited additional heat release during both titration and dilution experiments; therefore, thermodynamic parameters could not be determined. This observation may be reasonably attributed to additional equilibria related to the dissociation of dimers and/or higher associates of guest molecules. In addition, dilution data of these aminoalcohols did not fit the theoretical curve using a simple ‘dissociation’ model, which takes into account only dimer dissociation. Therefore, it is reasonable to assume additional equilibria involving higher-ordered associations. Anilines **25** and **27** exhibited some exothermic process that very slowly equilibrated. This slow equilibration thwarted the collection of usable data. The obtained values of binding constants, enthalpies, entropies and stoichiometries of the complexes for aminoketones **6–8** and amine **26** are listed in Table 2. For the typical raw data, integrated values of heat released and the fitted curve for guest **7**, see Supplementary data, Figure S4.

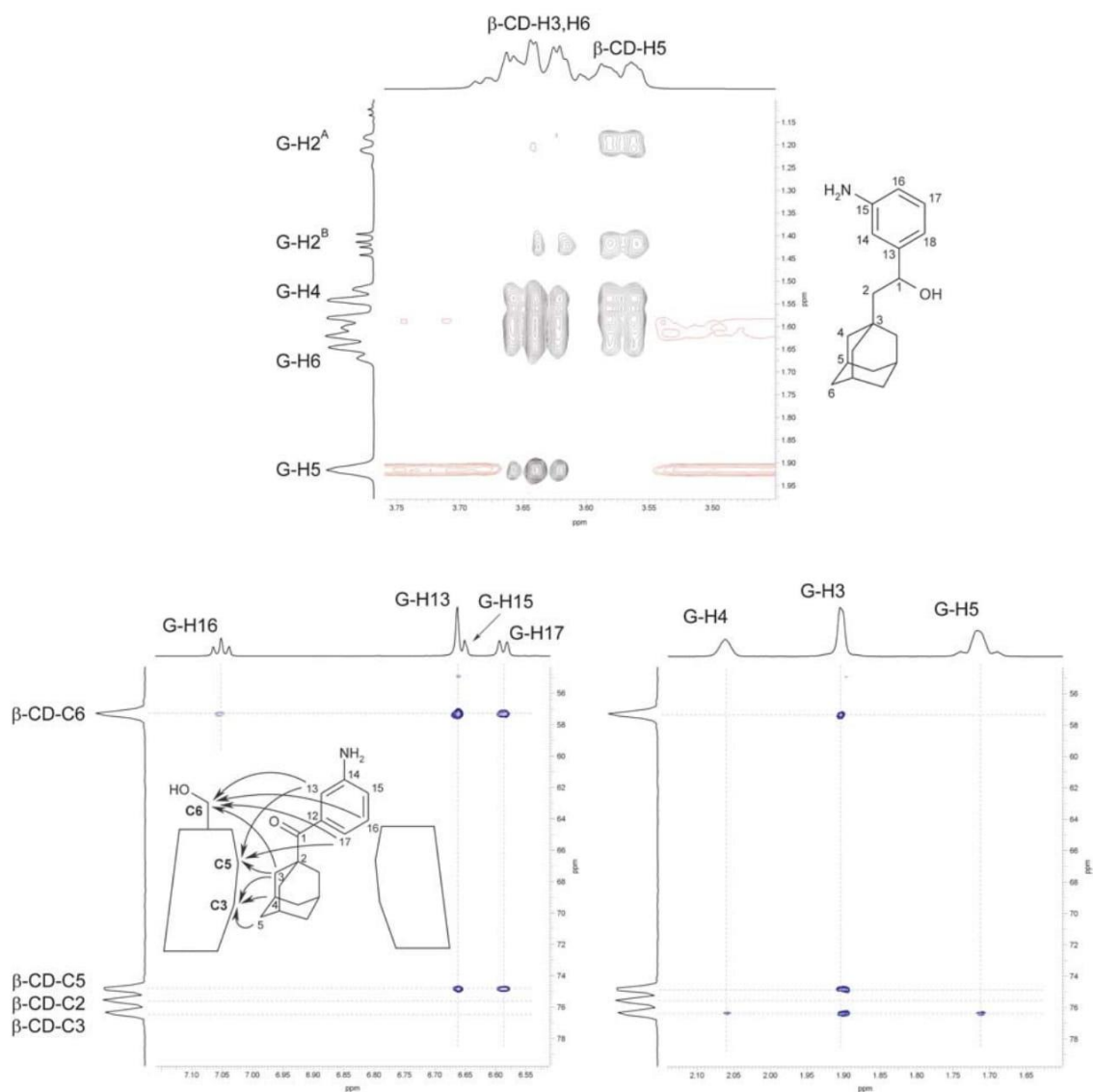


Figure 5. A portion of the NOESY spectrum of a 1:1 mixture of guest **14** with β -CD (top); A portion of the gs-HMQC-NOESY spectrum of a 1:1 mixture of guest **7** with β -CD (bottom). Detailed comment may be found in the text. Signals of host and guest nuclei are labelled as β -CD and G, respectively.

Table 2. Thermodynamic parameters for inclusion complex formation of guest molecules and β -CD derived from calorimetric titration experiments in DMSO/water (3/1, v/v) mixture at 30°C.

Guest	K [M^{-1}]	$-\Delta H$ [$kJ\ mol^{-1}$]	$-\Delta S$ [$J\cdot K^{-1}\ mol^{-1}$]	n
6	186 ± 23	35 ± 14	71	1.1 ± 0.4
7	226 ± 25	46 ± 15	105	1.0 ± 0.3
8	313 ± 55	38 ± 17	75	1.0 ± 0.4
26	694 ± 28	44 ± 3	88	0.93 ± 0.05

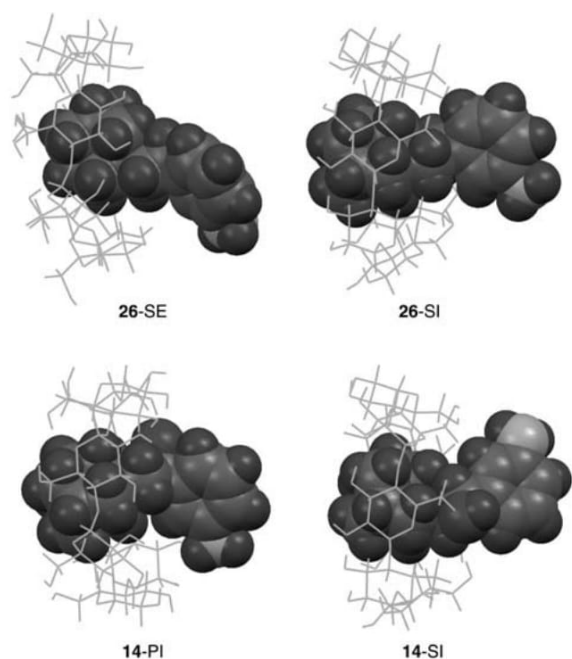


Figure 6. Minimised structures of complexes of β -CD with amine **26** and **14**, respectively.

2.4 Computation

To support the structural conclusions about host–guest complexes formulated from NMR analysis, we performed the modelling of these complexes for amines **14** and **26** with β -CD at a semi-empirical level of theory. Semi-empirical PM3 method (20) proved to perform well across a diverse group of macrocycles, particularly for CDs (21). Moreover, the PM3 method was selected among available semi-empirical methods because of its superiority to AM1 in dealing with hydrogen-bonded molecules (22). Although PM3 method chosen for our preliminary calculations appeared to be a powerful tool in conformational studies of supramolecular systems, computed relative energies should be handled with the full awareness of the weakness of semi-empirical methods in relative energy estimations and interpreted along with the corroborating experimental data. An exhaustive, up-to-date theoretical study may

require equilibrium geometries generated by PM3, combined with single-point energy calculations at higher levels of theory, preferably density functional theory (DFT) which accounts thermochemistry better than semi-empirical methods, as these sequential methods are reported in the recent literature and successfully applied for the CDs (23).

A series of calculations, described in detail in the Experimental section, yielded geometries and energies for several examined positions. The most energetically favoured geometries for amines **14** and **26**, for both directions of their virtual threading through the β -CD cavity, are depicted in Figure 6, and selected geometric parameters and energies are collected in Table 2. In the case of amine **14**, the adamantane cage occupies the secondary or primary rim with distances of $Cg1-Og$ being shorter than 0.16 nm, with the benzene ring positioned on the opposite side of the β -CD. In respect to the orientations defined in Figure 4, they may be called as SI and PI, respectively. In the case of amine **26**, the respective threading resulted in geometries with adamantane located close to the secondary rim with the $Cg1-Og$ being shorter than 0.12 nm, i.e. SE and SI. For both examined amines, the complex with SI geometry was the most populated in the thermodynamic equilibrium.

The calculations were performed for molecules *in vacuo*, neglecting the fact that complex formation might be driven by differences in solvation energies of the host–guest complex and its building blocks. Moreover, the large number of possible orientations of the β -CD's hydroxyl groups is beyond our consideration. Although only one initial conformation of the CD was used for each minimisation, the method provides a consistent indicator of the hydrogen bond stabilisation effect as well. To assess the importance of hydrogen bonding in the complex formation, a modelling experiment was performed. Non-polar parent hydrocarbon (PH) (24) was virtually threaded through the β -CD's cavity in the same way as described above with the amines. Hence, we obtained analogous results for PH and amines **14** and **26**, as shown in Table 3. Although partial stabilisation of this complex geometry via intermolecular hydrogen bonds was expected, it is not clearly manifested here. Therefore, we suggest only a

Table 3. Selected geometric parameters and free energies for complexes of amines **14**, **26** and **PH** with β -CD.

Structure	d [nm] ^a	l [nm]	α [°]	β [°]	Stabilisation energy [kJ/mol]
14 -SI	+0.0295	0.0227	142.48	50.31	− 613.62
14 -PI	− 0.1534	0.1534	163.49	90.00	− 604.14
26 -SI	+0.0656	0.0622	16.10	71.47	− 655.29
26 -SE	+0.1173	0.1158	36.74	80.83	− 633.66
PH -SI	+0.0930	0.0856	139.54	66.99	− 668.04
PH -SE	+0.2223	0.2199	30.25	81.57	− 650.19

For the definition of $Cg1$, $Cg2$, Og and P , see the experimental part. d is $Cg1-Og$ distance, l is $Cg1-P$ distance, α is $Cg1-Og-Cg2$ angle, β is $Cg1-Og-P$ angle.
^aThe positive or negative sign implies location of adamantane cage in cavity close to the secondary or primary rim, respectively.

small contribution of intermolecular H-bonds to the stabilisation of the complex in the gas phase.

3. Conclusions

Ten new anilines-bearing adamantane with linkers of varying polarity and length were synthesised and fully characterised using spectral methods. The inclusion complexes of these anilines with β -CD were detected using ESI-ion trap MS, and their structures were determined by 2D NMR experiments in dimethyl sulphoxide. In agreement with our experimental NMR data and molecular modelling, the most populated inclusion complex between β -CD and adamantane guests with a long, uncharged substituent may be characterised as a pseudorotaxane-like structure in which the adamantane group is sitting deep in the CD cavity close to the wider secondary rim of the β -CD and the substituent protrudes from the primary rim. Association constants of the prepared amines and β -CD were estimated to be on the order of 10^2 M^{-1} by isothermal calorimetric titrations. These binding properties allowed us to consider the use of these prepared amines in further research on drug modification.

4. Experimental section

4.1 General

All starting compounds, reagents and solvents were purchased from commercial sources in analytical quality and were used without further purification. Adamantane-1-carbonyl chloride (**16**) was prepared following a previously published procedure. Melting points were measured on a Kofler block and are uncorrected. Elemental analyses (C, H, N, S) were performed on a Thermo Fisher Scientific FlashEA 1112. Retention times were determined using TLC plates (Alugram Sil G/UV) from Macherey-Nagel and petroleum ether/ethyl acetate as mobile phase. Three compositions of mobile phases were used (v/v): system a (1/1), system b (4/1) and system c (8/1). NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 500 spectrometer operating at frequencies of 500.13 MHz (^1H) and 125.77 MHz (^{13}C), and a Bruker Avance 300 spectrometer operating at frequencies of 300.13 MHz (^1H) and 75.77 MHz (^{13}C). ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts were referenced to the signal of solvent (^1H : $\delta(\text{residual } \text{CHCl}_3) = 7.27 \text{ ppm}$, $\delta(\text{residual } \text{DMSO-}d_5) = 2.50 \text{ ppm}$; ^{13}C : $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.23 \text{ ppm}$, $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39.52 \text{ ppm}$). The mixing time for NOESY (**25**) experiment was adjusted to 500 ms, and the spin-lock for ROESY was adjusted to 400 ms. The assignment of ^1H signals for β -CD was described previously (**19d**). The 2D ^1H - ^{13}C gs-HMQC-NOESY spectrum (**26**) was measured at resonance frequencies of 600.15 MHz (^1H) and 150.67 MHz (^{13}C). The HMQC step was adjusted for

$^1J_{\text{H-C}} = 145 \text{ Hz}$ with a subsequent NOE transfer of 700 ms. The spectrum was recorded in phase-sensitive mode using the echo-antiecho protocol (**27**). The IR spectra were recorded in a KBr disc with a Mattson 3000 FT-IR instrument. GC-MS analyses were run on a Shimadzu QP-2010 instrument using a Supelco SLB-5ms (30 m, 0.25 mm) column. Helium was employed as a carrier gas in a constant linear flow mode (38 cm s^{-1}); $100^\circ\text{C}/7 \text{ min}$, $25^\circ\text{C}/\text{min}$ to 250°C , hold for the required time. Only peaks of relative abundance exceeding 5% are listed. The electrospray mass spectra were recorded with an Esquire LC ion trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) equipped with an ESI source. Sample solutions ($8.8 \mu\text{M}$ in methanol/water, 1/1, v/v) were introduced into the ion source at a flow rate of $3 \mu\text{l}/\text{min}$ via a metal capillary held at high voltage ($\pm 3.5 \text{ kV}$). The other instrumental conditions were as follows: drying gas temperature, 250°C ; drying gas flow, $5 \text{ dm}^3/\text{min}$ and nebuliser pressure, 41.37 kPa . Nitrogen was used as both nebulising gas and drying gas. The nozzle-skimmer potential and octopole potential were modified and optimised before each experiment. Isothermal titration calorimetry measurements were done in a DMSO/ H_2O (3/1, v/v) solvent mixture using a VP-ITC MicroCal instrument at 30°C . The concentrations of host in the cell and guest in microsyringe were approximately 7.0 and 0.6 mM, respectively. The raw experimental data were analysed using MicroCal ORIGIN software. The heats of dilution were taken into account for each guest compound. Data were fitted to a theoretical titration curve using the 'one set of binding sites' model.

4.2 Quantum chemical methods

All theoretical calculations were carried out using the SPARTAN'08 software package (**28**). First, the initial geometries of amines **14** and **26** and β -CD were optimised with the PM3 method without imposing any symmetrical restrictions. A hypothetical **PH**, 1-(1-adamanty1)-2-phenylethane, was used as a non-polar reference to evaluate the effect of hydrogen bonding. This hypothetical parent was constructed and optimised using the same procedure as that used for the amines. The input geometry for the optimisation of β -CD was based on available crystallographic data determined by XRD (**19b**). Initial approximations of amine-CD complexes were then constructed using the optimised structures of both host and guest molecules. As in the case of their constituents, no restrictions were imposed on the complexes. To characterise the mutual orientations of the molecules, the following values were defined: the centre of mass of the four bridgehead carbons in adamantane skeleton ($Cg1$), the centre of mass of the seven glycosidic oxygen atoms in β -CD (Og), centre of mass of the six carbons of the benzene ring ($Cg2$) and the best least squares plane of the seven

glycosidic oxygen atoms in β -CD (*P*). The sign in the half-space according to *P* was defined to be positive close to wider secondary rim and negative close to narrower primary rim. Initially, the amine was positioned along the molecular sevenfold axis of β -CD at 11 $C_{g1}-O_g$ distances ranging from 1.0 to -1.0 nm in increments of 0.2 nm. The resulting geometries were optimised. These optimised geometries represent the sequential local minima for an amine passing through the CD cavity. The stabilisation energy of complex formation was calculated as the difference between the energy of the complex and the sum of energies of the guest and host calculated independently. The geometry with the absolute minimum energy could in this way be described as the geometry of inclusion complex. On the other hand, the rotation of the guest molecule within the CD's cavity was not tested, as it is known that the optimisation process automatically finds the best relative rotational orientation of the guest and host molecules (29). Under real condition, one could expect water-filled central cavity in CDs that must be displaced if a guest is to enter which would stabilise any interaction due to hydrophobic effects. Therefore, it is expected that basic considerations for this virtual experiment are not compromised by neglecting of water molecules in calculations. Because both the CD and the amine have non-equivalent sides following the threading route, two distinct threading processes must be performed with each amine. It was decided to arrange the threading process as adamantane-on into the secondary and primary rim of the CD, respectively.

4.3 General procedure for nitro ketones reduction to amino ketones 6–8

The ketone (1.05 mmol) was dissolved in methanol (30 ml) and 6 ml of hydrochloric acid/water (v/v, 1/1) was added. Into the refluxed and well-stirred mixture, a portions of an iron powder (2.33 mmol) were added successively. The reaction was stopped when TLC indicated the consumption of all starting material. The mixture was poured onto a 5% solution of NaOH (40 ml) and extracted several times with diethyl ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulphate. The crude product was obtained after evaporation of the solvent *in vacuo*.

4.3.1 1-Adamantyl-(4-aminophenyl)methanone (6) was purified by column chromatography (silica gel, system a) to yield 257 mg (96%) of a yellow crystalline powder. Mp 79–81°C, R_f 0.17 (system b), anal. calcd for $C_{17}H_{21}NO$: C, 79.96%; H, 8.29%; N, 5.49%; found C, 80.05%; H, 8.12%; N, 5.63%. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.78 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 2.07 (m, 9H, $CH_2 + CH(Ad)$), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$):

δ 28.6 (CH), 37.0 (CH_2), 39.9 (CH_2), 46.9 (C), 114.4 (CH), 129.3 (C), 131.0 (CH), 148.2 (C), 206.5 (CO) ppm. IR (KBr): 3469 (m), 3347 (s), 2898 (s), 2847 (m), 1629 (s), 1586 (s), 1557 (m), 1517 (w), 1442 (m), 1322 (m), 1271 (s), 1241 (m), 1171 (s), 1112 (m), 986 (w), 929 (w), 841 (m), 751 (w), 643 (w), 614 (m), 511 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 65 (8), 79 (9), 92 (9), 93 (7), 120 (100), 121 (8), 135 (11), 255 (M^+ , 8).

4.3.2 1-Adamantyl-(3-aminophenyl)methanone (7) was purified by column chromatography (silica gel, system a) to yield 236 mg (88%) of a colourless crystalline powder. Mp 97–100°C, R_f 0.20 (system b), anal. calcd for $C_{17}H_{21}NO$: C, 79.96%; H, 8.29%; N, 5.49%; found C, 79.89%; H, 8.35%; N, 5.37. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.75 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 1.99 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 2.07 (m, 3H, $CH(Ad)$), 3.73 (bs, 2H, NH_2), 6.72–6.77 (m, 2H, Ph), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 28.4 (CH), 36.8 (CH_2), 39.3 (CH_2), 47.1 (C), 113.7 (CH), 116.8 (CH), 117.3 (CH), 128.9 (CH), 141.2 (C), 146.3 (C), 210.9 (CO) ppm. IR (KBr): 3474 (m), 3381 (s), 2900 (s), 2850 (m), 1662 (s), 1626 (m), 1593 (m), 1494 (m), 1446 (m), 1321 (m), 1295 (w), 1219 (m), 1180 (w), 991 (w), 793 (w), 731 (m), 682 (w), 649 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (8), 55 (6), 65 (13), 67 (9), 77 (8), 79 (24), 81 (7), 91 (7), 92 (18), 93 (23), 107 (12), 120 (20), 135 (100), 136 (11), 227 (6), 255 (M^+ , 24), 256 (5).

4.3.3 2-(1-Adamantyl)-1-(3-aminophenyl)ethanone (8) was purified by column chromatography (silica gel, system b) to yield 289 mg (92%) of a pale orange crystalline powder. Mp 66–68°C, R_f 0.25 (system c), anal. calcd for $C_{18}H_{23}NO$: C, 80.26%; H, 8.61%; N, 5.20%; found C, 80.11%; H, 8.49%; N, 5.23%. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.65 (m, 12H, $CH_2(Ad)$), 1.95 (m, 3H, $CH(Ad)$), 2.67 (s, 2H, CH_2CO), 3.80 (s, 2H, NH_2), 6.86 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, Ph), 7.20–7.33 (m, 3H, Ph) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 29.0 (CH), 34.1 (C), 37.0 (CH_2), 43.2 (CH_2), 51.5 (CH_2), 114.3 (CH), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 129.4 (CH), 140.4 (C), 146.8 (C), 200.7 (CO) ppm. IR (KBr): 3459 (m), 3405 (m), 3328 (m), 2899 (s), 2846 (s), 1660 (s), 1627 (m), 1595 (m), 1453 (m), 1326 (m), 1287 (m), 1197 (w), 1162 (w), 1143 (w), 1096 (w), 991 (w), 903 (w), 884 (w), 777 (w), 691 (w), 677 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (8), 55 (5), 65 (18), 77 (7), 79 (12), 91 (10), 92 (42), 93 (19), 106 (6), 107 (10), 120 (100), 121 (14), 135 (20), 241 (5), 251 (6), 269 (M^+ , 51), 270 (10).

4.4 General procedure for nitro ketones reduction to nitro alcohols 9–11

The corresponding ketone (0.84 mmol) was dissolved in warm ethanol (5 ml) and solution was cooled in ice bath. A

small portion of starting material formed a soft precipitate. The sodium borohydride (40 mg, 1.04 mmol) was added into this dispersion in one portion at 0°C. The reaction mixture was vigorously stirred and temperature was allowed to reach 20°C. After the consumption of all starting material (according to TLC), the mixture was poured onto 1 M HCl (10 ml) and a pale yellow solid precipitated. Mixture was extracted twice with diethyl ether (10 ml), collected organic portions were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Crude product was obtained after removing of the solvent *in vacuo*.

4.4.1 1-Adamantyl-(4-nitrophenyl)methanol (9) was purified by crystallisation from methanol to yield 233 mg (96%) of a pale yellow crystals. Mp 191–192°C, *R*_f 0.11 (system b), anal. calcd for C₁₇H₂₁NO₃: C, 71.06%; H, 7.37%; N, 4.87%; O, 16.70; found C, 71.34%; H, 7.45%; N, 4.98%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47–1.72 (m, 12H, CH₂(Ad)), 2.01 (m, 4H, CH(Ad), OH), 4.33 (s, 1H, CHOH), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.4 (CH), 37.1 (CH₂), 37.7 (C), 38.3 (CH₂), 82.3 (CH), 122.8 (CH), 128.8 (CH), 147.5 (C), 148.8 (C) ppm. IR (KBr): 3565 (s), 3112 (w), 3081 (w), 2908 (s), 2848 (s), 1600 (m), 1506 (s), 1450 (w), 1346 (s), 1312 (m), 1216 (w), 1168 (w), 1105 (m), 1038 (m), 977 (w), 938 (w), 855 (m), 830 (w), 800 (w), 760 (w), 720 (s), 701 (w), 637 (w), 740 (m) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 41 (8), 44 (14), 55 (6), 67 (8), 77 (8), 79 (18), 91 (5), 93 (17), 107 (10), 121 (6), 122 (14), 135 (100), 136 (12), 287 (M⁺, 4).

4.4.2 1-Adamantyl-(3-nitrophenyl)methanol (10) was purified by column chromatography (silica gel, system b) to yield 234 mg (97%) of a colourless crystalline powder. Mp 104–106°C, *R*_f 0.20 (system b), anal. calcd for C₁₇H₂₁NO₃: C, 71.06%; H, 7.37%; N, 4.87%; found C, 70.83%; H, 7.18%; N, 4.55%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27–1.71 (m, 12H, CH₂(Ad)), 1.99 (m, 3H, CH(Ad)), 2.10 (s, 1H, OH), 4.33 (s, 1H, CHOH), 7.49 (m, 1H, Ph), 7.59 (m, 1H, Ph), 8.12 (m, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.9 (CH), 32.9 (C), 37.2 (CH₂), 43.3 (CH₂), 54.7 (CH₂), 70.3 (CH), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 129.6 (CH), 132.1 (CH), 148.6 (C), 149.0 (C) ppm. IR (KBr): 3543 (m), 3432 (m), 3106 (w), 3092 (w), 2906 (s), 2848 (s), 1525 (s), 1475 (w), 1448 (w), 1349 (s), 1312 (w), 1286 (w), 1194 (w), 1126 (w), 1088 (w), 1036 (m), 1021 (m), 982 (w), 930 (w), 909 (w), 896 (w), 813 (m), 722 (m), 693 (m), 661 (w), 618 (w) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 41 (10), 55 (7), 67 (10), 77 (13), 78 (5), 79 (26), 81 (6), 91 (7), 93 (22), 105 (5), 107 (12), 135 (100), 136 (11).

4.4.3 2-(1-Adamantyl)-1-(3-nitrophenyl)ethanol (11) was purified by column chromatography (silica gel,

system c) to yield 220 mg (87%) of a colourless crystalline powder. Mp 68–69°C, *R*_f 0.51 (system c), anal. calcd for C₁₈H₂₃NO₃: C, 71.73%; H, 7.69%; N, 4.65%; found C, 71.56%; H, 7.44%; N, 4.83%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.50 (d, *J* = 2.6, 1H, AdCH^AH^B), 1.59–1.79 (m, 12H, CH₂(Ad)), 1.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, AdCH^AH^B), 2.02 (m, 3H, CH(Ad)), 5.05 (m, 1H, PhCHOH), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ph), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ph), 8.23 (s, 1H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.9 (CH), 32.9 (C), 37.2 (CH₂), 43.3 (CH₂), 54.7 (CH₂), 70.3 (CH), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 129.6 (CH), 132.1 (CH), 148.6 (C), 149.0 (C) ppm. IR (KBr): 3380 (bs), 3090 (w), 3072 (w), 2899 (s), 2845 (s), 1525 (s), 1445 (m), 1349 (s), 1314 (w), 1199 (w), 1160 (w), 1103 (m), 1066 (m), 1014 (w), 969 (w), 827 (w), 802 (w), 740 (m), 722 (m), 698 (m), 676 (m) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 41(17), 43(5), 53(5), 55(12), 65(5), 67(22), 69(7), 77(21), 78(11), 79(35), 80(5), 81(21), 91(20), 92(11), 93(43), 94(8), 95(6), 105(13), 106(8), 107(28), 121(8), 134(6), 135(100), 136(14), 149(58), 150(15), 152(22), 266(17), 283(14).

4.5 General procedure for nitro alcohols reduction to amino alcohols 12–15

The alcohols **13** and **14** and methoxy compound **12** were prepared from corresponding nitro alcohols in the same way as the ketones **6–8**.

4.5.1 4-[1-Adamantyl(methoxy)methyl]anilinium chloride (12-HCl) crystallised as the hydrochloride salt directly from reaction mixture and no further purification was necessary. Yield: 275 mg (85%) of a gold-yellow plate crystals. Mp > 350°C, *R*_f (free base) 0.27 (system b), anal. calcd for C₁₈H₂₆ClNO: C, 70.22%; H, 8.51%; N, 4.55%; found C, 69.94%; H, 8.37%; N, 4.75%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.34–1.60 (m, 12H, CH₂(Ad)), 1.89 (m, 3H, CH(Ad)), 3.08 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 1H, CHOCH₃), 7.27–7.36 (m, 4H, Ph), 10.28 (bs, 3H, NH₃⁺) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 27.5 (CH), 36.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 56.9 (CH₃), 90.8 (CH), 122.0 (CH), 129.3 (CH), 131.0 (C), 137.8 (C) ppm. IR (KBr): 3437 (bs), 2905 (s), 2847 (s), 2562 (s), 1625 (m), 1578 (m), 1556 (m), 1507 (s), 1452 (m), 1360 (w), 1347 (w), 1316 (w), 1241 (w), 1175 (w), 1133 (w), 1085 (s), 997 (w), 826 (w), 529 (m) cm⁻¹. GC-MS (IE, 70 eV); *m/z* (%): 120 (7), 121 (6), 136 (100), 137 (9), 271 (M⁺, 2).

4.5.2 1-Adamantyl-(3-aminophenyl)methanol (13): Crude material was purified by column chromatography (silica gel, system a) to yield 254 mg (94%) of a pale yellow crystalline powder. Mp 137–139°C, *R*_f 0.11 (system b), anal. calcd for C₁₇H₂₃NO: C, 79.33%; H, 9.01%; N, 5.44%; found C, 79.57%; H, 9.15%; N, 5.72%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.49–1.66 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.97 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 3.62 (bs, 2H, NH_2), 4.12 (s, 1H, CHOH), 6.60–6.67 (m, 3H, Ph), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph) ppm. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.37–1.63 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.89 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 3.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, CHOH), 4.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, CHOH), 4.85 (s, 2H, NH_2), 6.34–6.41 (m, 2H, Ph), 6.46 (s, 1H, Ph), 6.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.6 (CH), 29.9 (C), 37.3 (CH_2), 38.5 (CH_2), 83.2 (CH), 114.3 (CH), 114.8 (CH), 118.7 (CH), 128.5 (CH), 142.8 (C), 145.9 (C) ppm. IR (KBr): 3394 (m), 2901 (s), 2847 (m), 2359 (w), 1606 (m), 1490 (w), 1457 (m), 1302 (w), 1125 (w), 1036 (m), 885 (w), 750 (m), 730 (m), 700 (m), 667 (w), 585 (w), 418 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (8), 55 (7), 65 (5), 67 (10), 77 (16), 79 (24), 81 (7), 91 (6), 92 (5), 93 (25), 94 (17), 107 (13), 120 (6), 121 (54), 122 (13), 135 (100), 136 (11), 257 (M^+ , 20), 258 (4).

4.5.3 2-(1-Adamantyl)-1-(3-aminophenyl)ethanol (14): Crude material was purified by washing with hexane to yield 234 mg (82%) of a colourless crystalline powder. Mp 142–145°C, R_f 0.57 (system a), anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$: C, 79.66%; H, 9.28%; N, 5.16%; found C, 79.73%; H, 9.52%; N, 5.38%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\text{AdCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 1.59–1.79 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $\text{AdCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2.02 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 5.05 (m, 1H, PhCHOH), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph), 8.23 (s, 1H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.9 (CH), 32.9 (C), 37.2 (CH_2), 43.3 (CH_2), 54.7 (CH_2), 70.3 (CH), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 129.6 (CH), 132.1 (CH), 148.6 (C), 149.0 (C) ppm. IR (KBr): 3380 (bs), 3090 (w), 3072 (w), 2899 (s), 2845 (s), 1525 (s), 1445 (m), 1349 (s), 1314 (w), 1199 (w), 1160 (w), 1103 (m), 1066 (m), 1014 (w), 969 (w), 827 (w), 802 (w), 740 (m), 722 (m), 698 (m), 676 (m) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (8), 55 (5), 65 (5), 67 (7), 77 (17), 79 (11), 81 (5), 91 (7), 92 (5), 93 (15), 94 (72), 95 (7), 107 (6), 120 (6), 121 (20), 122 (100), 123 (9), 135 (7), 253 (5), 271 (M^+ , 28), 272 (6).

4.5.4 1-Adamantyl-(4-aminophenyl)methanol (15): The nitroalcohol **9** (259 mg, 0.90 mmol) was dissolved in ethanol (40 ml) under H_2 atmosphere and large excess of Ra–Ni was added portionwise until starting material disappeared. Ra–Ni was filtered off, the filtrate was diluted with water and extracted several times with diethyl ether. Collected organic portions were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. Crude material was purified by column chromatography (silica gel, system a) to yield 227 mg (98%) of a pale yellow crystalline powder. Mp 143–146°C, R_f 0.41 (system a), anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$: C, 79.33%; H, 9.01%; N, 5.44%; found C, 79.09%; H, 9.23%; N, 5.28%. ^1H NMR

(CDCl_3): δ 1.48–1.67 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.97 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 3.53 (bs, 2H, NH_2), 4.11 (s, 1H, CHOH), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.8 (CH), 29.9 (C), 37.5 (CH_2), 38.5 (CH_2), 83.1 (CH), 114.5 (CH), 128.9 (CH), 131.8 (C), 145.8 (C) ppm. IR (KBr): 3378 (m), 2905 (s), 2847 (m), 1615 (m), 1514 (m), 1447 (w), 1265 (m), 1175 (w), 1128 (w), 1046 (m), 844 (w), 811 (w), 572 (m), 535 (w), 481 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 77 (9), 79 (7), 93 (7), 94 (12), 120 (9), 121 (38), 122 (100), 123 (8), 135 (5), 257 (M^+ , 4).

4.6 General procedures for nitrodithianes 16–18 and nitrodithiolanes 19, 20 formation

The ketone (0.35 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 ml) and corresponding dithiol (1,2-ethanedithiol or 1,3-propanedithiol; 0.55 mmol) was added. The solution was cooled in ice bath to 0°C and stirred for 30 min. After this period, boron trifluoride-diethyl ether (1.00 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature until TLC indicated complete disappearance of the starting material. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 ml) and washed three times with 5% solution of NaOH (10 ml). The organic layer was washed twice with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*.

4.6.1 2-(1-Adamantyl)-2-(3-nitrophenyl)-1,3-dithiane (16) was purified by crystallisation from hexane/ CH_2Cl_2 to yield 121 mg (92%) of yellow needles. Mp 191–193°C, R_f 0.42 (system c), anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 63.96%; H, 6.71%; N, 3.73%; S, 17.08%; found C, 64.23%; H, 6.55%; N, 3.37%; S, 17.12%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.58 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.83 (m, 8H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$, SCH_2CH_2), 1.97 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 2.45 (m, 2H, $\text{SCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2.67 (m, 1H, SCH^{C}), 2.71 (m, 1H, SCH^{D}), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph), 8.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.85 (s, 1H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.9 (CH), 36.8 (CH_2), 37.6 (CH_2), 41.7 (C), 70.2 (C), 122.0 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 138.6 (CH), 141.0 (C), 148.7 (C) ppm. IR (KBr): 2904 (s), 2846 (s), 1521 (s), 1469 (w), 1447 (w), 1420 (w), 1351 (s), 1310 (w), 1273 (w), 1172 (w), 1093 (w), 1010 (w), 979 (w), 940 (w), 892 (w), 813 (w), 787 (w), 726 (m), 694 (m) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (11), 55 (5), 67 (8), 77 (6), 79 (20), 81 (5), 91 (6), 93 (17), 107 (10), 120 (5), 135 (100), 136 (12), 224 (43), 225 (6), 240 (10), 375 (M^+ , 3).

4.6.2 2-(1-Adamantyl)-2-(4-nitrophenyl)-1,3-dithiane (17) was purified by crystallisation from hexane/ CH_2Cl_2 to yield 120 mg (91%) of yellow needles. Mp 218–220°C, R_f 0.51 (system b), anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C,

63.96%; H, 6.71%; N, 3.73%; S, 17.08%; found C, 63.84%; H, 6.52%; N, 3.46%; S, 16.95%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.57 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.83 (m, 8H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$, SCH_2CH_2), 1.97 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 2.46 (m, 2H, $\text{SCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2.67 (m, 1H, SCH^{C}), 2.71 (m, 1H, SCH^{D}), 8.20 (m, 4H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.9 (CH), 36.8 (CH_2), 37.6 (CH_2), 41.7 (C), 70.4 (C), 122.9 (CH), 133.6 (CH), 146.1 (C), 146.6 (C) ppm. IR (KBr): 2908 (s), 2848 (s), 1598 (m), 1515 (s), 1447 (w), 1413 (w), 1349 (s), 1308 (s), 1283 (w), 1264 (w), 1110 (m), 1066 (w), 1011 (w), 976 (w), 930 (w), 855 (m), 839 (m), 794 (w), 727 (m), 696 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (9), 77 (5), 79 (17), 81 (5), 91 (5), 93 (14), 107 (8), 135 (100), 136 (12), 210 (5), 224 (21), 240 (5), 375(M^+ , 4).

4.6.3 *2-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-nitrophenyl)-1,3-dithiane (18)* was purified by crystallisation from hexane to yield 125 mg (92%) of yellow needles. Mp 174–176°C, R_f 0.60 (system b), anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 64.74%; H, 6.99%; N, 3.60%; S, 16.46%; found C, 64.58%; H, 7.17%; N, 3.87%; S, 16.72%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.36 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.51 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.78 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 1.94 (m, 2H, SCH_2CH_2), 2.04 (s, 2H, AdCH_2), 2.64 (m, 4H, SCH_2), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ph), 8.86 (s, 1H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24.8 (CH_2), 28.1 (CH), 28.9 (CH), 36.1 (C), 36.8 (CH_2), 44.0 (CH_2), 57.6 (C), 59.8 (CH_2), 122.2 (CH), 125.1 (CH), 129.3 (CH), 136.0 (CH), 145.7 (C), 148.7 (C) ppm. IR (KBr): 3083 (w), 2899 (s), 2845 (s), 2672 (w), 1573 (w), 1523 (s), 1470 (w), 1448 (w), 1422 (m), 1350 (s), 1311 (m), 1281 (w), 1270 (m), 1101 (m), 1091 (w), 1079 (w), 1032 (w), 996 (w), 863 (w), 802 (m), 776 (w), 733 (m), 707 (w), 687 (m) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (11), 55 (11), 67 (13), 69 (5), 77 (8), 79 (28), 81 (10), 91 (10), 93 (24), 107 (18), 135 (100), 136 (13), 239 (43), 315 (7), 389 (M^+ , 6).

4.6.4 *2-(1-Adamantyl)-2-(4-nitrophenyl)-1,3-dithiolane (19)* was purified by crystallisation from hexane/ CH_2Cl_2 to yield 115 mg (91%) of colourless needles. Mp 185–189°C, R_f 0.51 (system b), anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 63.12%; H, 6.41%; N, 3.87%; S, 17.74%; found C, 63.41%; H, 6.51%; N, 4.12%; S, 17.45%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.57 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.79 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.99 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 2.98 (m, 2H, $\text{SCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3.27 (m, 2H, $\text{SCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 7.97 (m, 2H, Ph), 8.10 (m, 2H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29.0 (CH), 36.6 (CH_2), 38.8 (CH_2), 39.9 (CH_2), 41.3 (C), 86.4 (C), 121.6 (CH), 132.0 (CH), 146.8 (C), 151.6 (C) ppm. IR (KBr): 2903 (s), 2845 (m), 1600 (m), 1515 (s), 1447 (w), 1400 (w), 1345 (s), 1308 (w), 1145 (w), 1110 (m), 1014 (w), 979 (m), 853 (m), 842 (m), 809 (w), 728 (m), 697 (m), 638 (w), 503 (w)

cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (6), 67 (7), 77 (5), 79 (18), 81 (5), 91 (5), 93 (17), 107 (10), 135 (100), 136 (13), 196 (10), 210 (8), 361(M^+ , 3).

4.6.5 *2-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-nitrophenyl)-1,3-dithiolane (20)* was purified by crystallisation from hexane/ CH_2Cl_2 to yield 110 mg (84%) of a pale yellow crystal. Mp 142–148°C, R_f 0.51 (system c), anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 63.96%; H, 6.71%; N, 3.73%; S, 17.08%; found C, 63.98%; H, 6.58%; N, 3.95%; S, 16.82%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.51 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.80 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 2.52 (s, 2H, CCH_2Ad), 3.06 (m, 2H, $\text{SCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3.38 (m, 2H, $\text{SCH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 8.71 (s, 1H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.8 (CH), 35.5 (C), 36.8 (CH_2), 38.9 (CH_2), 43.6 (CH_2), 58.3 (CH_2), 72.5 (C), 122.2 (CH), 123.0 (CH), 128.7 (CH), 134.1 (CH), 148.0 (C), 149.1 (C) ppm. IR (KBr): 3077 (w), 2921 (s), 2902 (s), 2888 (s), 2841 (s), 1524 (s), 1447 (w), 1348 (s), 1314 (w), 1277 (w), 1100 (w), 898 (w), 804 (w), 736 (m), 685 (m), 588 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (8), 55 (8), 67 (9), 79 (23), 93 (18), 107 (9), 135 (35), 149 (6), 180 (6), 226 (100), 227 (12), 228 (10), 375(M^+ , 2).

4.7 General procedure for preparation of aminodithianes 21 and 22

The corresponding nitrodithiane (0.44 mmol) was dissolved in dioxane (7 ml) and a suspension of Ra–Ni in hexane was added to this solution. The mixture was stirred and refluxed under hydrogen atmosphere. Further portions of Ra–Ni were added until TLC indicated complete disappearing of the starting material. The Ra–Ni was filtrated off, resulting solution was diluted with water (14 ml) and extracted with diethyl ether (6×15 ml) and hexane (1×20 ml). Collected organic portions were washed with water (3×30 ml), brine (3×15 ml) and dried over Na_2SO_4 .

4.7.1 *2-(1-Adamantyl)-2-(4-aminophenyl)-1,3-dithiane hydrochloride (21·HCl)* was precipitated from hexane solution of crude **21** by introducing dry HCl. Yield: 146 mg (87%) of a colourless crystalline powder. Mp 140–145°C, R_f (free base) 0.24 (system b), anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNS}_2$: C, 62.88%; H, 7.39%; N, 3.67%; S, 16.79%; found C, 62.73%; H, 7.19%; N, 3.62%; S, 16.98%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42–1.60 (m, 8H, $\text{CH}_2(\text{Ad}) + \text{CH}_2(\text{dithiane})$), 1.75 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$), 1.92 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$), 2.34 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{dithiane})$), 2.72 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{dithiane})$), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph), 10.34 (bs, 3H, NH_3) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.0 (CH), 36.3 (CH_2),

37.0 (CH₂), 41.6 (C), 69.8 (C), 122.4 (CH), 130.8 (C), 133.1 (CH), 136.5 (C) ppm. IR (KBr): 3466 (bs), 2905 (s), 2848 (s), 2597 (m), 1614 (w), 1541 (s), 1504 (m), 1447 (w), 1417 (w), 1359 (w), 1344 (w), 1306 (w), 1279 (w), 1024 (w), 978 (w), 836 (w), 789 (w), 526 (w) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 41 (7), 77 (5), 79 (9), 91 (5), 93 (7), 106 (10), 120 (20), 135 (10), 136 (28), 210 (100), 211 (13), 212 (9), 345 (M⁺, 1).

4.7.2 2-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-aminophenyl)-1,3-dithiane (**22**) was purified by column chromatography (silica gel, system b) to yield 106 mg (67%) of a pale yellow crystalline powder. Mp 127–132°C, *R_f* 0.38 (system b), anal. calcd for C₂₁H₂₉NS₂: C, 70.14%; H, 8.13%; N, 3.90%; S, 17.83; found C, 70.33%; H, 7.94%; N, 4.25%; S, 18.08%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40–1.58 (m, 12H, CH₂(Ad)), 1.78 (m, 3H, CH(Ad)), 1.85–1.96 (m, 4H, SCH₂CH₂ + CCH₂Ad), 2.57 (m, 2H, SCH^AH^B), 2.78 (m, 2H, SCH^AH^B), 3.68 (bs, 2H, NH₂), 6.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 7.37–7.39 (m, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 25.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.0 (CH), 36.0 (C), 37.0 (CH₂), 43.6 (CH₂), 59.6 (CH₂), 113.9 (CH), 116.7 (CH), 120.6 (CH), 129.2 (CH), 143.3 (C), 146.6 (C) ppm. IR (KBr): 3443 (w), 3358 (w), 2363 (w), 1730 (w), 1614 (s), 1598 (s), 1489 (m), 1471 (w), 1448 (s), 1417 (w), 1346 (m), 1313 (m), 1277 (w), 1102 (w), 993 (w), 881 (w), 781 (m), 768 (w), 710 (w), 694 (w), 667 (w), 457 (w) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 41 (17), 53 (5), 55 (14), 65 (7), 67 (17), 77 (13), 79 (44), 81 (13), 91 (25), 92 (5), 93 (36), 106 (7), 107 (19), 117 (10), 118 (30), 119 (7), 135 (100), 136 (30), 210 (81), 211 (11), 212 (8), 224 (6), 251 (5), 252 (13), 253 (7), 284 (10), 285 (70), 286 (15), 359 (M⁺, 26), 360 (7).

4.8 General procedure for preparation of amino dithiolanes 23 and 24

The corresponding nitrodithiolane (3.37 mmol) was dissolved in *i*PrOH (125 ml) and hydrochloric acid/water (1/1, v/v, 20 ml) and an iron powder (424 mg, 7.59 mmol) was added. Into the well-stirred and refluxed mixture, further portions of an iron powder (424 mg, 7.59 mmol) were added until TLC indicated complete disappearing of the starting material. The mixture was poured onto a 5% solution of NaOH (120 ml) and extracted several times with diethyl ether. Combined organic layers were washed three times with water (3 × 15 ml) and dried over Na₂SO₄ overnight. The crude product was obtained after evaporation of the solvent *in vacuo*.

4.8.1 2-(1-Adamantyl)-2-(4-aminophenyl)-1,3-dithiolane (**23**) was purified by column chromatography (silica gel, CHCl₃) to yield 827 mg (74%) of a pale orange

crystalline powder. Mp 121–124°C, *R_f* 0.31 (system b), anal. calcd for C₁₉H₂₅NS₂: C, 68.83%; H, 7.60%; N, 4.22%; S, 19.34; found C, 68.73%; H, 7.45%; N, 4.53%; S, 19.02%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.56 (m, 6H, CH₂(Ad)), 1.81 (m, 6H, CH₂(Ad)), 1.96 (m, 3H, CH(Ad)), 2.99 (m, 2H, SCH^AH^B), 3.23 (m, 2H, SCH^AH^B), 3.64 (s, 2H, NH₂), 6.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 29.1(CH), 36.8 (CH₂), 38.4 (CH₂), 40.0 (CH₂), 41.4 (C), 87.3 (C), 113.2 (CH), 131.9 (CH), 133.2 (C), 145.0 (C) ppm. IR (KBr): 3417 (w), 2902 (s), 2370 (m), 2341 (m), 1622 (m), 1507 (m), 1280 (w), 1186 (w), 977 (w), 835 (w), 652 (w), 531 (w) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 79 (6), 93 (5), 124 (5), 136 (20), 196 (100), 197 (12), 198 (9), 331 (M⁺, 1).

4.8.2 2-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-aminophenyl)-1,3-dithiolane (**24**) was purified by column chromatography (silica gel, system b) to yield 1013 mg (87%) of a pale yellow crystalline powder. Mp 115–120°C, *R_f* 0.29 (system b), anal. calcd for C₂₀H₂₇NS₂: C, 69.51%; H, 7.88%; N, 4.05%; S, 18.56; found C, 69.64%; H, 8.15%; N, 4.27%; S, 18.33%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.35 (m, 6H, CH₂(Ad)), 1.53 (m, 6H, CH₂(Ad)), 1.80 (s, 3H, CH(Ad)), 2.44 (s, 2H, AdCH₂C), 3.10 (m, 2H, SCH^AH^B), 3.32 (m, 2H, SCH^AH^B), 3.65 (s, 2H, NH₂), 6.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 7.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph), 7.18 (m, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.9 (CH), 35.4 (C), 36.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 43.2 (CH₂), 58.4 (CH₂), 73.7 (C), 113.8 (CH), 115.0 (CH), 118.7 (CH), 128.6 (CH), 145.8 (C), 146.9 (C) ppm. IR (KBr): 3420 (w), 3345 (w), 2896 (s), 2844 (s), 1615 (m), 1597 (m), 1489 (m), 1445 (m), 1416 (w), 1363 (w), 1346 (w), 1313 (m), 1273 (w), 1103 (w), 994 (w), 781 (m), 694 (m), 452 (w) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 41 (6), 55 (6), 67 (6), 79 (17), 81 (5), 91 (8), 93 (13), 107 (6), 135 (23), 136 (12), 196 (100), 197 (12), 198 (9), 345(M⁺, 5).

4.9 General procedure for preparation of anilines 25 and 26

The corresponding aminodithiolane (2.37 mmol) was dissolved in dioxane (10 ml) and large excess of Ra–Ni was added. The mixture was stirred and refluxed under an Ar atmosphere. If repeated GC analysis showed no significant progress, further portions of Ra–Ni were added until the starting material was completely consumed. Ra–Ni was filtered off, the filtrate was diluted with water and extracted several times with diethyl ether. Collected organic portions were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo*. The desired crude product obtained as orange oil was subsequently converted to the hydrochloride.

4.9.1 4-(1-Adamantylmethyl)anilinium chloride (**25·HCl**): The crude product was dissolved in hexane/-

diethyl ether and **25-HCl** precipitated when dry HCl was introduced into solution. Yield: 579 mg (88%) of a colourless microcrystalline powder. Mp 178–188°C, R_f (free base) 0.28 (system b), anal. calcd for $C_{17}H_{24}ClN$: C, 73.49%; H, 8.71%; N, 5.04%; found C, 73.22%; H, 8.53%; N, 4.81%. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.43 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 1.57 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 1.90 (m, 3H, $CH(Ad)$), 2.38 (s, 2H, $AdCH_2Ph$), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ph), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ph), 10.43 (bs, 3H, NH_3^+) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 27.9 (CH), 32.9 (C), 36.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 49.5 (CH_2), 122.5 (CH), 129.4 (C), 131.3 (CH), 137.7 (C) ppm. IR (KBr): 2902 (s), 2848 (s), 1613 (w), 1573 (w), 1509 (m), 1450 (w), 1314 (w), 1205 (w), 817 (w), 601 (m), 526 (w), 485 (m) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (6), 55 (5), 67 (7), 77 (12), 79 (23), 81 (5), 91 (6), 93 (18), 106 (100), 107 (20), 135 (69), 136 (8), 241 (M^+ , 35), 242 (7).

4.9.2 3-[2-(1-Adamantyl)ethyl]anilinium chloride (26-HCl): The crude product was dissolved in hexane and **26-HCl** precipitated when dry HCl was introduced into solution. Yield: 491 mg (71%) of a colourless microcrystalline powder. Mp 142–150°C, R_f (free base) 0.25 (system b), anal. calcd for $C_{18}H_{26}ClN$: C, 74.07%; H, 8.98%; N, 4.80%; found C, 73.86%; H, 9.17%; N, 4.63%. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.30 (m, 2H, $AdCH_2$), 1.52 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 1.65 (m, 3H, $CH_2(Ad)$), 1.94 (s, 3H, $CH(Ad)$), 2.55 (m, 2H, $PhCH_2$), 7.22 (m, 3H, Ph), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 10.37 (bs, 3H, NH_3) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 28.1 (CH), 28.2 (CH_2), 32.0 (C), 36.6 (CH_2), 41.7 (CH_2), 46.0 (CH_2), 120.3 (CH), 122.7 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 131.8 (C), 145.1 (C) ppm. IR (KBr): 3429 (w), 2901 (s), 2845 (s), 2676 (w), 2605 (m), 2362 (w), 1964 (w), 1598 (m), 1576 (w), 1518 (w), 1490 (m), 1451 (m), 1359 (w), 1314 (w), 1243 (w), 1101 (w), 1046 (w), 790 (w), 691 (m), 524 (w), 437 (w) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (15), 53 (7), 55 (11), 67 (15), 77 (23), 78 (6), 79 (42), 80 (5), 91 (16), 93 (34), 94 (7), 105 (5), 106 (46), 107 (67), 119 (22), 120 (49), 121 (7), 135 (59), 136 (7), 149 (8), 255 (M^+ , 100), 256 (21).

4.9.3 3-(1-Adamantylmethyl)anilinium chloride (27-HCl) was prepared according to the procedure used for previous amines. The nitrodithiane **16** (338 mg, 0.90 mmol) was dissolved in ethanol (40 ml) under H_2 atmosphere and large excess of Ra–Ni was added portionwise until starting material disappeared. The crude product was dissolved in hexane and **27-HCl** precipitated when dry HCl was introduced into solution. Yield: 188 mg (75%) of a colourless microcrystalline powder. Mp 182–187°C, R_f (free base) 0.42 (system b), anal. calcd for $C_{17}H_{24}ClN$: C, 73.49%; H, 8.71%; N, 5.04%; found C, 73.62%; H, 8.51%; N, 5.24%. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44 (m, 6H, $CH_2(Ad)$), 1.50–1.66 (m, 6H,

$CH_2(Ad)$), 1.91 (m, 3H, $CH(Ad)$), 2.38 (s, 2H, $AdCH_2Ph$), 7.07–7.11 (m, 2H, Ph), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph), 10.14 (bs, 3H, NH_3^+) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 27.9 (CH), 32.9 (C), 36.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 49.8 (CH_2), 120.3 (CH), 124.4 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 131.8 (C), 139.4 (C) ppm. IR (KBr): 3421 (m), 2901 (s), 2846 (s), 2604 (m), 1602 (w), 1578 (m), 1518 (w), 1487 (m), 1452 (m), 1105 (w), 795 (m), 742 (w), 716 (w), 694 (m) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV); m/z (%): 41 (6), 67 (8), 77 (8), 79 (19), 91 (5), 93 (16), 106 (11), 107 (13), 135 (100), 136 (11), 241 (M^+ , 35), 242 (7).

Acknowledgements

This work was supported by Tomas Bata Foundation to R.V., Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Grant No. MSM7088352101 to R.V. and I.K., MSM0021622413 and LC06030 to R.M.) and institutional research plan AV0Z40310501 to R.C.

References

- (1) Davies, W.L.; Grunert, R.R.; Haff, R.F.; McGahen, J.W.; Neumayer, E.M.; Paulshock, M.; Wats, J.C.; Wood, T.R.; Hermann, E.C.; Hoffmann, C.E. *Science* **1964**, *144*, 862–863.
- (2) (a) Stamatou, G.; Foscolos, G.B.; Fytas, G.; Kolocouris, A.; Kolocouris, N.; Pannecouque, C.; Witvrouw, M.; Padalko, E.; Neyts, J.; de Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5485–5492. (b) Wagner, C.E.; Mohler, M.L.; Kang, G.S.; Miller, D.D.; Geisert, E.E.; Chang, Y.-A.; Fleischer, E.B.; Shea, K.J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2823–2833. (c) Tataridis, D.; Fytas, G.; Kolocouris, A.; Fytas, C.; Kolocouris, N.; Foscolos, G.B.; Padalko, E.; Neyts, J.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 692–696. (d) Zoidis, G.; Fytas, C.; Papanastasiou, I.; Foscolos, G.B.; Fytas, G.; Padalko, E.; de Clercq, E.; Naesens, L.; Neyts, J.; Kolocouris, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3341–3348. (e) Makarova, N.V.; Boreko, E.I.; Moiseev, I.K.; Pavlova, N.I.; Zemtsova, M.N.; Nikolaeva, S.N.; Vladyko, G.V. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 480–484. (f) Motornaya, A.E.; Alimbarova, L.M.; Shokova, É.A.; Kovalev, V.V. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 68–72.
- (3) (a) Long, J.; Manchandia, T.; Ban, K.; Gao, S.; Miller, C.; Chandra, J. *J. Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59*, 527–535. (b) Roubalová, E.; Kvardová, V.; Hrsto, R.; Bořilová, Š.; Michalová, E.; Dubská, L.; Müller, P.; Sova, P.; Vojtěšek, B. *Invest. New Drugs* **2010**, *28*, 445–453.
- (4) (a) El-Emam, A.A.; Al-Deeb, O.A.; Al-Omar, M.; Lehmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5107–5113. (b) Kadi, A.A.; El-Brollosy, N.R.; Al-Deeb, O.A.; Habib, E.E.; Ibrahim, T.M.; El-Emam, A.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 235–242.
- (5) (a) Koo, K.D.; Kim, M.J.; Kim, S.; Kim, K.-H.; Hong, S.Y.; Hur, G.-C.; Yim, H.J.; Kim, G.T.; Han, H.O.; Kwon, O.H.; Kwon, T.S.; Koh, J.S.; Lee, C.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4167–4172. (b) Villhauer, E.B.; Brinkman, J.A.; Naderi, G.B.; Burkey, B.F.; Dunning, B.E.; Prasad, K.; Mangold, B.L.; Russell, M.E.; Hughes, T.E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2774–2789. (c) Ahrén, B.; Landin-Olsson, M.;

- Jansson, P.-A.; Svensson, M.; Holmes, D.; Schweizer, A. *J. Clin. Endocr. Metab.* **2004**, *89*, 2078–2084.
- (6) (a) Farhana, L.; Dawson, M.I.; Leid, M.; Wang, L.; Moore, D.D.; Liu, G.; Xia, Z.; Fontana, J.A. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 318–327. (b) Farhana, L.; Dawson, M.I.; Fontana, J.A. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4909–4917. (c) Parrella, E.; Gianni, M.; Fratelli, M.; Barzago, M.M.; Raska Jr., I.; Diomede, L.; Kurosaki, M.; Pisano, C.; Carminati, P.; Merlini, L.; Dallavalle, S.; Tavecchio, M.; Rochette-Egly, C.; Terao, M.; Garattini, E. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 909–924. (d) Wanner, R.; Henseleit-Walter, U.; Wittig, B.; Kolde, G. *J. Mol. Med.* **2002**, *80*, 61–67.
- (7) (a) Jensen, L.S.; Bølcho, U.; Egebjerg, J.; Strømgaard, K. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 419–428. (b) Schlesinger, F.; Tammerna, D.; Krampfl, K.; Bufler, J. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *145*, 656–663. (c) Wang, Y.; Eu, J.; Washburn, M.; Gong, T.; Chen, H.-S.V.; James, W.L.; Lipton, S.A.; Stampler, J.S.; Went, G.T.; Porter, S. *Curr. Alzheimer Res.* **2006**, *3*, 201–204.
- (8) (a) Hwang, S.H.; Morisseau, Ch.; Do, Z.; Hammock, B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5773–5777. (b) Anandan, S.-K.; Do, Z.N.; Webb, H.K.; Patel, D.V.; Gless, R.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1066–1070. (c) Kim, I.-H.; Morisseau, Ch.; Watanabe, T.; Hammock, B.D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2110–2122. (d) Hwang, S.H.; Tsai, H.-J.; Liu, J.-Y.; Morisseau, Ch.; Hammock, B.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3825–3840.
- (9) (a) Lee, R.E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R.A.; Terrot, M.; Barry, III, C.E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 172–187. (b) Nayyar, A.; Monga, V.; Malde, A.; Coutinho, E.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 626–640.
- (10) (a) Lu, D.; Meng, Z.; Thakur, G.A.; Fan, P.; Steed, J.; Tartal, C.L.; Hurst, D.P.; Reggio, P.H.; Deschamps, J.R.; Parrish, D.A.; George, C.; Järbe, T.U.C.; Lamb, R.J.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4576–4585. (b) Stern, E.; Muccioli, G.G.; Bosier, B.; Hamtiaux, L.; Millet, R.; Poupaert, J.H.; Hénichart, J.-P.; Depreux, P.; Goossens, J.-F.; Lambert, D.M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5471–5484.
- (11) (a) Cromwell, W.C.; Byström, K.; Efting, M.R. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 326–332. (b) van Bommel, K.J.C.; Metselaar, G.A.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5405–5412.
- (12) (a) Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045–2076, and references therein. (b) Brewster, M.E.; Loftsson, T. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 645–666. (c) Okáčová, L.; Vetchý, D.; Franc, A.; Rabišková, M. *Chem. Listy.* **2011**, *105*, 34–40.
- (13) (a) Otyepka, M.; Kryštof, V.; Havlíček, L.; Siglerová, V.; Strnad, M.; Koča, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2506–2513. (b) Barbarić, M.; Uršić, S.; Pilepić, V.; Zorc, B.; Hergold-Brundić, A.; Nagl, A.; Grdiša, M.; Pavelić, K.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; de Clercq, E.; Mintas, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 884–887.
- (14) (a) Bistri, O.; Mazeau, K.; Auzély-Velty, R.; Sollogoub, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8847–8857. (b) Rüdiger, V.; Eliseev, A.; Simova, S.; Schneider, H.-J.; Blandamer, M.J.; Cullis, P.M.; Meyer, A.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1996**, 2119–2123. (c) Carrazana, J.; Jover, A.; Mejjide, F.; Soto, V. H.; Tato, J.V. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *109*, 9719–9726. (d) Hamilton, J.A.; Sabesan, M.N. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1982**, *38*, 3063–3069. (e) Weickenmeier, M.; Wenz, G. *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 731–736.
- (15) (a) Leclercq, L.; Schmitzer, A.R. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 91–95. (b) Leggio, C.; Anselmi, M.; di Nola, A.; Galantini, L.; Jover, A.; Mejjide, F.; Pavel, N.V.; Tellini, V.H.S.; Tato, J.V. *Macromolecules.* **2007**, *40*, 5899–5906. (c) Ohga, K.; Takashima, Y.; Takahashi, H.; Kawaguchi, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules.* **2005**, *38*, 5897–5904. (d) Tellini, V.H.S.; Jover, A.; Galantini, L.; Mejjide, F.; Tato, J.V. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60*, 204–210. (e) Taura, D.; Taniguchi, Y.; Hashidzume, A.; Harada, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 1741–1744. (f) Liu, H.; Zhang, Y.; Hu, J.; Li, C.; Liu, S. *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 2125–2137.
- (16) Vícha, R.; Potáček, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 83–85.
- (17) Vícha, R.; Kuřitka, I.; Rouchal, M.; Ježková, V.; Zierhut, A. *ARKIVOC* **2009**, *XII*, 60–80.
- (18) Rouchal, M.; Nečas, M.; Vícha, R. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o1018.
- (19) (a) Dodziuk, H. In *Cyclodextrins and their Complexes*; Dodziuk, H., Ed.; Wiley: Weinheim, Chapter 1 and references therein. (b) Seidel, R.W.; Koleva, B.B. β -Cyclodextrin 10.41-hydrate *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* **2009**, *65*, o3162–o3163. (c) Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rüdiger, V.; Ikeda, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755–1785 2006.
- (20) Stewart, J.J.P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221–264.
- (21) Britto, M.; Nascimento, Jr, C.S.; Dos Santos, H.F. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 882–888.
- (22) Zheng, Y.J.; Merz, K.M. *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 1151–1169.
- (23) Yang, E.C.; Zhao, X.J.; Hua, F.; Hao, J.K. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2004**, *712*, 75–79.
- (24) Rouchal, M.; Nečas, M.; Vícha, R. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2010**, *66*, o1736.
- (25) Jeener, J.; Meier, B.H.; Bachmann, P.; Ernst, R.R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546–4553.
- (26) Martin, G.E.; Crouch, R.C. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1–70.
- (27) Kay, L.E.; Keifer, P.; Saarinen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10663–10665.
- (28) SPARTAN'08, Version 1.2.0; Wavefunction, Inc. Irvine, CA, 2008.
- (29) Jursic, B.S.; Zdravkovski, Z.; French, A.D. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1996**, *366*, 113–117.

PŘÍLOHA 2

Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic
Imidazolium-Based Guests

P. Branná, J. Černochová, M. Rouchal, P. Kulhánek, M. Babinský, R. Marek, M. Nečas,
I. Kuřitka, R. Vícha

The Journal of Organic Chemistry, **2016**, *81*, 9595–9604

Cooperative Binding of Cucurbit[*n*]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests

Petra Branná,[†] Jarmila Černochová,^{†,‡} Michal Rouchal,[†] Petr Kulhánek,[§] Martin Babinský,[§] Radek Marek,^{§,||} Marek Nečas,^{§,||} Ivo Kuřitka,[‡] and Robert Vícha^{*,†}

[†]Department of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Vavrečkova 275, 760 01 Zlín, Czech Republic

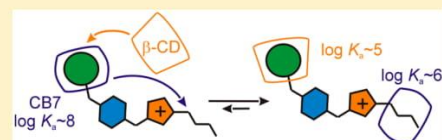
[‡]Polymer Centre, Tomas Bata University in Zlín, Vavrečkova 275, 760 01 Zlín, Czech Republic

[§]CEITEC-Central European Institute of Technology, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

^{||}Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

Supporting Information

ABSTRACT: Imidazolium-based guests containing two distinct binding epitopes are capable of binding β -cyclodextrin and cucurbit[6/7]uril (CB) simultaneously to form heteroternary 1:1:1 inclusion complexes. In the final configuration, the hosts occupy binding sites disfavored in the binary complexes because of the chemically induced reorganization of the intermediate 1:1 aggregate. In addition, the reported guests are capable of binding two CBs to form either 1:2 or 1:1:1 ternary assemblies despite consisting of a single cationic moiety. Whereas the adamantane site binds CB solely via hydrophobic interactions, the CB unit at the butyl site is stabilized by a combination of hydrophobic and ion–dipole interactions.



INTRODUCTION

Recently, biomimetic systems have been extensively examined because they can serve either as model systems for more complex interactions in biological chemistry or as components for constructing molecular devices. In this regard, molecules with multiple-binding epitopes play a very important role. Considering that host–guest systems are the most frequently employed approach, both hosts and guests can be designed to contain multiple-binding motifs. However, augmenting the host binding capacity is limited to either an enlargement of the single-site host interior to bind more than one guest¹ or linking two² or more³ cavity motifs via appropriate covalent bridges. Although the latter approach led to impressive demonstrations of macroscopic recognition based on host–guest interactions,⁴ all of the host sites in such a system are essentially independent. In addition, the only host with cooperating cavities has been reported by Isaacs and co-workers.⁵ This intriguing member of the cucurbituril family, *ns*-CB10, contains two distinct interior binding sites within one large cavity and exhibits homotropic allostery because of its ability to accommodate its cavity shape for the first bound guest. In contrast to the hosts, the guest molecules can be designed to contain an essentially unlimited number of binding sites,⁶ and subsequent binding of host molecules at adjacent positions can be influenced by host–host attractive⁷ or repulsive⁸ interactions or guest preorganization.⁹

Among other hosts, cucurbit[*n*]urils¹⁰ (CBns) and cyclodextrins¹¹ (CDs) have attracted considerable attention within the scientific community. Because the macrocycles of the most prominent members of the cyclodextrin family (i.e., α -, β -, and

γ -CD) consist of six, seven, and eight D-glucopyranose units, respectively, linked via $\alpha(1\rightarrow4)$ glycosidic bonds, they are fully biocompatible and have consequently been used in several applications over the past decades in the pharmaceutical and food industries, cosmetics, and wrapping materials.¹² Because of the presence of nonpolar interior cavities and hydrophilic hydroxylated rims, CDs bind neutral guests to form water-soluble inclusion complexes with up to micromolar dissociation constants.¹³ Cucurbit[*n*]urils are macrocyclic oligomers of glycoluril units doubly linked by methylene bridges. They were rediscovered for modern chemistry by Mock¹⁴ and Kim,¹⁵ who repeated the original procedure developed by Behrend¹⁶ to isolate CB6 and prepare higher homologues with $n > 6$. These rigid molecules with a barrel-like hydrophobic cavity and two symmetry-equivalent rims lined with carbonyl groups are ideally structured to form inclusion complexes with nonpolar cationic guests that are held together by hydrophobic and ion–dipole interactions. In particular, dicationic guests derived from ferrocene¹⁷ or the cage hydrocarbons adamantane,¹⁸ diamantane,¹⁹ and bicyclo[2.2.2]octane¹⁸ have been reported to form ultrastable aggregates with CB7, having association constants of up to 10^{17} M^{-1} , which exceed the binding strength of the well-known avidin–biotin pair. This outstanding selectivity gave rise to the design of novel thermodynamically or kinetically driven self-sorting systems in which guests with multiple-binding epitopes play a crucial role. The pH-responsive self-sorting aggregation processes of complex mixtures consisting of CB

Received: June 29, 2016

Published: September 23, 2016

and β -CD hosts and ditopic adamantyl(alkyl)ammonium guests have been described by Issacs and co-workers.²⁰ The same group has reported an interesting dynamic behavior of a system comprised of CB6, CB7, and *trans*-cyclohexane-1,4-diammonium and adamantanealkyl ammonium guests. The former guest and CB6 formed an extraordinarily stable assembly with a half-life of 26 years, whereas the adamantane-based guests displayed very high affinity for CB7.²¹ Subsequently, Kaifer and co-workers have described an adamantane-ferrocene ditopic guest that formed two distinct inclusion complexes with CB7 that evolved toward a thermodynamically preferred adamantane-bound adduct within 10 h.²² In addition to the most frequently used alkylammonium and pyridinium cations, dialkylimidazolium salts have deservedly attracted the attention of supramolecular chemists because of their catalytic capacity²³ and biological activity²⁴ and as a source of N-heterocyclic carbene ligands.²⁵

Employing multitopic guests, we describe various chemo-responsive reorganizations as hosts that competed for different binding sites. However, in the final complexes, the individual preferences of the hosts determined which binding sites were occupied. We were intrigued to examine whether small synthetic guests consisting of two different binding epitopes can overcome the individual preference of the first host by offering a second site when the initial binary complex is transformed into a heteroternary complex during the addition of the second host. Therefore, we prepared a series of new guests consisting of one adamantane-based binding site and one butyl binding site and investigated their binding behaviors in binary and ternary systems by means of NMR spectroscopy, titration calorimetry, mass spectrometry, and molecular modeling.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis of Guests 1–7. The adamantylated imidazolium/benzimidazolium salts 1–7 (Figure 1) were prepared via

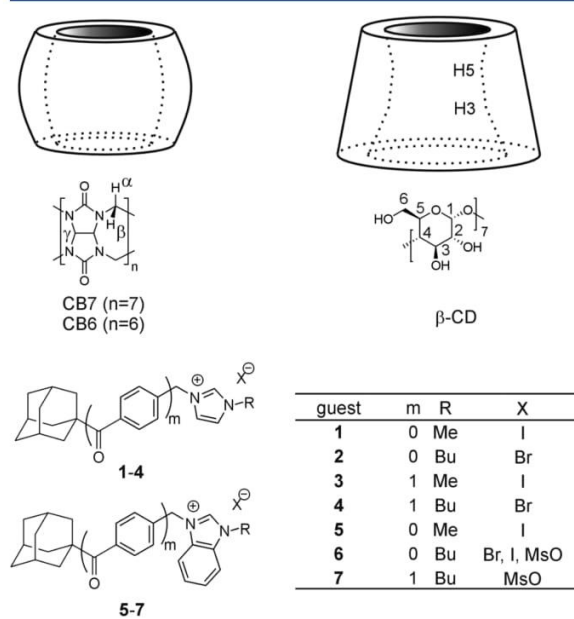


Figure 1. Structures of the guests and hosts used in this work.

the two-step procedure shown in Scheme S1. Initially, the corresponding adamantyl-bearing bromides reacted with imidazole or benzimidazole under base conditions for N1 alkylation with typical yields of 45–95%. The final quaternization was performed in neat alkyl halide or butyl mesylate. Whereas oily products had to be purified by column chromatography, solid salts were easily precipitated from the reaction mixture with diethyl ether or THF, washed with plenty of solvent, and used without further purification. The solid-state structures of 2^+I^- and 2^+MsO^- were determined via X-ray diffraction analysis (see the Supporting Information for further details). Because the prepared (benz)imidazolium salts were rather hygroscopic, the samples for characterization and binding studies were dried in vacuum at 50–60 °C to constant weight and stored under an inert atmosphere.

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 inside the CB 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 the β -CD cavity has, in general, only a weak deshielding effect on the atoms of the encapsulated guest, as has been demonstrated for various adamantane guests.^{2a,b,4,26} Accordingly, NMR spectroscopy is very useful tool for determining the predominant binding site of the host–guest interaction. All of the examined guest/ β -CD systems followed the fast-exchange regime on the NMR time scale (at defined conditions), and thus, only a single set of signals was observed for each titration. The maximal complexation-induced downfield shift of approximately 0.22 ppm for adamantane bridgehead H atoms, which was observed for all of the examined guests (1–7), unambiguously implies that β -CD binds the adamantane moiety to form an inclusion complex. The 1:1 stoichiometry of these complexes was estimated by 1H NMR titrations, as shown for guests 1, 2, and 4 in Figure S36. Additional evidence indicating the inclusion of the adamantane moiety in the CD cavity was obtained using two-dimensional (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 a 1:1 mixture of guest 2 with β -CD is given in Figure S36. The formation of 1:1 complexes was further evidenced by isothermal titration calorimetry (ITC). In addition, the values of the obtained binding constants on the order of 10^4 – 10^5 M⁻¹ (see Table 1, entries 1–8) are typical for cyclodextrin inclusion aggregates with adamantane-based guests in aqueous solutions.¹³ Note that the binding strength is essentially unaffected by the replacement of imidazolium with the much more sterically hindered benzimidazolium. This β -CD binding versatility with averaged K_{imid}/K_{bimid} values of 1.05 strongly contrasts with the results obtained for CB7, which is 1000 times more selective (see below). Considering the similar cavity dimensions of CB7 and β -CD, we attribute the binding properties of β -CD to its greater flexibility, which permits ample space for both cationic structural motifs. In addition, β -CD displayed appreciably higher affinities for guests 4 and 7, in which the methylene bridge between the adamantane cage and the heterocyclic cation was replaced with the longer carbonylbenzyl moiety.

Binary Systems with CB6 and CB7. Contrary to β -CD, CB6 and CB7 bind guests 1–7 in the slow-exchange regime, and two sets of 1H NMR signals corresponding to free and

Table 1. Stoichiometry Parameters (n), Association Constants (K_a), and Standard Gibbs Energies (ΔG°) Determined for Binary Systems by ITC Experiments at 303 K

entry	guest	host	n	K_a (M^{-1})	$-\Delta G^\circ$ ($kJ\ mol^{-1}$)
1	2 ⁺ Br ⁻	β -CD ^a	1.02 ± 0.03	$(4.49 \pm 0.07) \times 10^4$	26.99 ± 0.42
2	2 ⁺ Br ⁻	β -CD ^b	1.03 ± 0.02	$(4.03 \pm 0.05) \times 10^4$	26.71 ± 0.33
3	4 ⁺ Br ⁻	β -CD ^a	0.98 ± 0.03	$(4.60 \pm 0.05) \times 10^5$	32.85 ± 0.36
4	4 ⁺ Br ⁻	β -CD ^b	1.00 ± 0.01	$(4.14 \pm 0.09) \times 10^5$	32.58 ± 0.71
5	1 ⁺ I ⁻	β -CD ^a	1.00 ± 0.03	$(6.07 \pm 0.06) \times 10^4$	27.75 ± 0.27
6	6 ⁺ Br ⁻	β -CD ^a	0.99 ± 0.03	$(3.80 \pm 0.07) \times 10^4$	26.57 ± 0.49
7	7 ⁺ MsO ⁻	β -CD ^a	0.95 ± 0.03	$(5.38 \pm 0.09) \times 10^5$	33.24 ± 0.56
8	5 ⁺ I ⁻	β -CD ^a	1.00 ± 0.02	$(5.43 \pm 0.10) \times 10^4$	27.46 ± 0.51
9	2 ⁺ Br ⁻	CB7 ^{a,c}	1.01 ± 0.03	$(4.08 \pm 0.12) \times 10^{11}$	67.35 ± 1.98
10	2 ⁺ Br ⁻	CB7 ^{b,c}	1.02 ± 0.04	$(3.14 \pm 0.20) \times 10^{10}$	60.89 ± 3.84
11	4 ⁺ Br ⁻	CB7 ^a	0.73 ± 0.02, 1.34 ± 0.04	$(2.27 \pm 0.06) \times 10^8$, $(8.97 \pm 0.11) \times 10^5$	48.47 ± 1.28, 34.53 ± 0.42
12	4 ⁺ Br ⁻	CB7 ^b	0.64 ± 0.01, 0.70 ± 0.01	$(9.03 \pm 0.12) \times 10^7$, $(3.93 \pm 0.07) \times 10^5$	46.15 ± 0.61, 32.45 ± 0.58
13	1 ⁺ I ⁻	CB7 ^{a,c}	1.00 ± 0.01	$(3.68 \pm 0.21) \times 10^{12}$	72.89 ± 4.12
14	3 ⁺ I ⁻	CB7 ^{a,d}	1.04 ± 0.03	$(2.69 \pm 0.11) \times 10^8$	48.90 ± 2.07
15	6 ⁺ Br ⁻	CB7 ^{a,e}	1.02 ± 0.03	$(7.15 \pm 0.39) \times 10^8$	51.36 ± 2.77
16	7 ⁺ MsO ⁻	CB7 ^a	0.69 ± 0.03, 1.31 ± 0.02	$(1.59 \pm 0.03) \times 10^8$, $(2.28 \pm 0.03) \times 10^5$	47.57 ± 0.90, 31.08 ± 0.41
17	5 ⁺ I ⁻	CB7 ^{a,e}	0.99 ± 0.03	$(2.97 \pm 0.15) \times 10^9$	54.95 ± 2.83
18	2 ⁺ Br ⁻	CB6 ^b	1.05 ± 0.01	$(2.99 \pm 0.05) \times 10^5$	31.76 ± 0.53
19	4 ⁺ Br ⁻	CB6 ^b	0.95 ± 0.04	$(1.43 \pm 0.03) \times 10^6$	35.70 ± 0.75
20	6 ⁺ Br ⁻	CB6 ^b	0.97 ± 0.03	$(4.18 \pm 0.07) \times 10^4$	26.81 ± 0.45
21	7 ⁺ MsO ⁻	CB6 ^b	0.98 ± 0.03	$(2.43 \pm 0.05) \times 10^5$	31.24 ± 0.64

^aPerformed in water. ^bPerformed in a 2.5 mM NaCl aqueous solution. ^c1,6-Hexanediamine-2HCl competitor. ^dDopamine-HCl competitor. ^eL-Phenylalanine competitor. Titrations performed in triplicate.

complexed guests were observed. Because of the different cavity diameters,¹⁵ CB7 can form a complex with both of the adamantyl and butyl moieties, whereas the binding of CB6 is limited to the linear butyl chain. These assumptions are consistent with our observations. The addition of CB7 to a solution of guest **1** or **5**, which possesses only an adamantane binding site, led to a significant shielding of the adamantane protons. This result indicates the formation of **1/5@CB7^{Ad}** aggregates, as shown for **1** in Figure S38. (For the sake of clarity, the specific host position will be hereafter indicated by a superscripted “Ad” or “Bu” for the adamantyl or butyl binding site, respectively.) In contrast, we did not observe any complexation-induced NMR shift (CIS) during the titrations of guests **1** and **5** with CB6 in a 50 mM NaCl aqueous solution. The structures of guests **2** and **6** consist of two different butyl and adamantyl binding sites accessible to CB7. However, we observed shielding of only the adamantane protons (see Table S2). This suggests that CB7 predominantly binds adamantane inside its cavity with the butyl chain protruding outward toward the external environment. Because CB6 has a cavity that is narrower than that of CB7 and cannot confine the bulky adamantane, the inverse geometries for the **2/6@CB6** assemblies with the butyl residue included inside the CB6 cavity were indicated by the strong shielding of the butyl protons (see Figure S39).

Subsequently, we examined the complexation of guests **1**, **2**, **5**, and **6** with CB6 and CB7 in terms of titration calorimetry to support a 1:1 stoichiometry. The ITC results are summarized in Table 1 (entries 9–21). We observed a surprisingly large number of variations in the binding strengths of imidazolium and benzimidazolium salts with CB7. In contrast, complexes formed between these guests and β -CD (see above) or CB6 display similar stabilities. For instance, the association constant for **2@CB7^{Ad}** is 570 times higher than that for **6@CB7^{Ad}**, whereas **2@CB6^{Bu}** has a K_a value that is only 7 times higher

than that of **6@CB6^{Bu}**. (For further details, compare entries 9 and 15 and entries 18 and 20, respectively, in Table 1.) A similar disfavoring of the benzimidazolium cation was observed for **1@CB7^{Ad}** and **5@CB7^{Ad}** (Table 1, entries 13 and 17, respectively). Considering these observations, we attribute the differences in binding strengths to the inability of the rigid CB7 portal to accommodate the benzimidazolium cation efficiently because the bulky adamantane cage hinders guest 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 cationic moiety more or less buried in the CB6 cavity.²⁷ In contrast to this flexible binding model, it is reasonable to expect that the movement of the guest along the c_7 axis is significantly restricted with increased bulkiness.

Noteworthy results were obtained with the longer imidazolium salts **4** and **7**. In an equimolar mixture of the respective guest and CB7, strong shielding of the adamantyl protons corresponding to the complexation of the adamantane cage inside the CB7 cavity was accompanied by weak but clear shielding of the butyl protons, as depicted in Figure S40. The observed CISs are summarized in Table S2. There can be two reasonable explanations for this observation. As discussed below in more detail, one molecule of guest **4** or **7** can simultaneously bind two molecules of CB7 at the adamantane and butyl binding sites. Thus, in an equimolar mixture, two distinct 1:1 complexes (i.e., **4@CB7^{Ad/Bu}** or **7@CB7^{Ad/Bu}**) are present in a fast equilibrium, which results in a time-averaged ¹H NMR spectrum. The second explanation is that the guest binds CB7 selectively at the adamantane site and the free portion of the long molecule is folded outside the cavity to an external shielding region. We strongly favor the latter hypothesis considering that **4@CB7^{Ad}** is approximately 14 kJ mol⁻¹ lower in energy than **4@CB7^{Bu}** and strongly predominates in an equilibrium mixture at 30 °C (Table 1,

entry 11). In addition, very similar CISs were observed for the guest 4/CB6 mixture. In this instance, the strong shielding of all of the butyl protons indicates that the butyl chain is inside the CB6 cavity. The small shielding of the adamantane protons can be attributed to the folding of the Ad cage back to the macrocycle exterior because the adamantane moiety is too bulky to fit inside CB6.

To further clarify this situation, we calculated the spatial distribution of isotropic magnetic shielding using a nucleus-independent chemical shielding (NICS) approach²⁸ around CB n using the methodology described in the Supporting Information. The slices through the volumetric NICS data computed for CB6 and CB7 (see Figure S86) clearly show that, apart from the expected strong shielding inside the cavity, there is also a weakly shielded region located outside the macrocycle between the carbonyl portal and the equatorial plane. Thus, any part of guest 4 located in this region will experience a weak (0.1–0.2 ppm) shielding at its atomic nuclei, which supports the hypothesis regarding back folding of guest 4 onto the exterior of CB. This bent back folding of guest 4 in complex with CB7 was further supported by molecular dynamics (MD) simulations. Figure 2 shows the superposition of snapshots

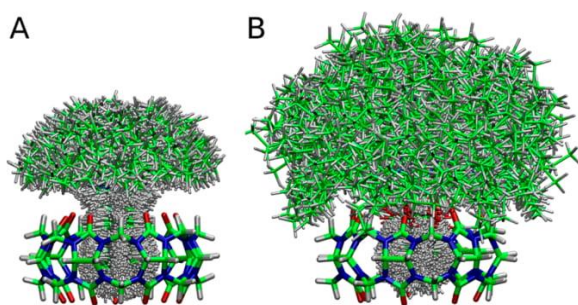


Figure 2. Overlap of guest (A) 2 and (B) 4 conformers complexed with CB7 every 1 ns from the last 900 ns of molecular dynamics simulations. Only one structure of CB7 is shown for the sake of clarity. The adamantane moiety of 2 and 4 is located inside the CB7 cavity.

from MD simulations for complexes of guests 2 and 4 with CB7. Clearly, the longer and more flexible chain of 4 can reach the external shielding region. Representative conformers of 4 and 2 superimposed with a SIMS slice for CB7 are shown in Figure S94. Additionally, the slight increase in the respective affinities of CB6 for 4 and 7 compared to those for 2 and 6 (Table 1, entries 18 and 19 and entries 20 and 21, respectively) may be attributed to the nonspecific interaction of the folded guest molecule with the CB6 exterior. However, a significant shielding of the butyl protons in the mixture of 4 and CB7 was observed as the fraction of CB7 exceeded the 1:1 ratio. The assumption that this shielding can be attributed to the formation of a 1:2 aggregate of 4@(CB7^{Ad} , CB7^{Bu}) was supported by ITC measurements in which two slopes could be clearly distinguished, indicating the presence of two distinct binding sites with respective association constants on the order of 10^8 and 10^5 M^{-1} (see Table 1, entry 11, and Figure 3). Combining the 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 because the latter association constant is in good agreement with that published for 1-butyl-3-methylimidazolium with CB7.²⁹ The contribution of other binding modes (e.g.,

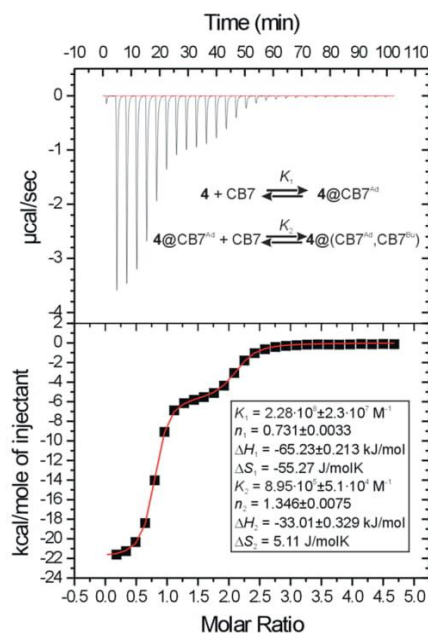


Figure 3. ITC of the complexation of 4⁺Br⁻ with CB7 in water at 303 K. Curve fitting was performed using the two sets of sites model.

with a phenyl ring positioned inside the CB7 cavity) was excluded by using model guest 3, which clearly displayed the formation of a 1:1 complex of 3@CB7^{Ad} (Table 1, entry 14). In clear contrast to the 1/5 and 2/6 pairs of guests with CB7, the binding strength at the adamantane site in the 4/7 pair is not influenced by the chemical nature of the cation (see Table 1, entries 11 and 16). In addition, the corresponding association constants match those reported by Isaacs and co-workers for noncharged adamantane-based guests.³⁰ Thus, we may conclude that the ion–dipole interaction does not contribute significantly to the binding of CB7 to the adamantane site of 4. This observation is crucial for the ability of guests 4 and 7 to simultaneously bind two cucurbituril macrocycles. To the best of our knowledge, these homoternary 4/7@(CB7^{Ad} , CB7^{Bu}) and heteroternary 4/7@(CB7^{Ad} , CB6^{Bu}) aggregates are the first well-documented complexes with two CB units compactly arranged around a single 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 S71–S85.

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

In the next step, we examined the guest's ability to form ternary systems with two different macrocycles using representative guests 2 and 4. To examine the binding ability of 2, a mixture containing 2 and CB6 in a 1:1 molar ratio in 50 mM NaCl in D₂O was initially taken and examined by means of ¹H NMR titration. In this solution, the predominant arrangement is the 2@CB6^{Bu} inclusion complex as discussed above, the formation of which is evident in Figure 4 (lines 1–3). In addition, lines 4–6 in Figure 4 show that the stepwise addition of a β -CD stock solution in 50 mM NaCl has a marginal effect on the positions of the butyl signals, whereas the protons of the adamantane cage experience a significant deshielding. These observations are consistent with the formation of the ternary

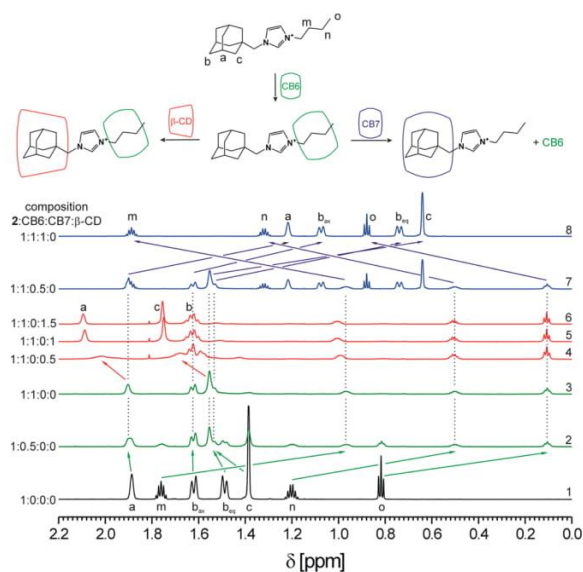


Figure 4. ^1H NMR spectra (700 MHz, 50 mM NaCl in D_2O , 303 K) of mixtures of **2** with CB7, β -CD, and/or CB6. The molar ratios of the mixture components are given above each line. The signal assignment is based on 2D NMR spectra.

assembly $2@(\text{CB6}^{\text{Bu}}, \beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$, whose geometry is schematically drawn in Figure 4.

In such a compact arrangement, the steric repulsion between the proximate CD and CB units could decrease the stability of the complex. Nevertheless, as we demonstrated using ITC, the ternary complex can be further stabilized by the formation of transient $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds between the OH groups of β -CD and the carbonyl oxygen atoms located on the CB portal. This additional stabilization energy, which amounts to -3.12 kJ mol^{-1} , can be calculated as the difference between the Gibbs energy obtained for the formation of $2@(\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$ and that for $2@(\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}, \text{CB7}^{\text{Ad}})$ (see Table 1, entry 1, and Table 2, entry 1). During an independent titration of a $2@(\text{CB6}^{\text{Bu}})$ solution with CB7, we observed a substantial shift of both the adamantane and butyl resonances. Whereas the H atoms of the adamantane cage were significantly shielded, the butyl protons were deshielded (Figure 4, lines 7 and 8). Because there is a lack of any attractive force between the two CB units due to a strong electrostatic repulsion between the two portals and as the binding strength of CB7 at the adamantane site is much higher than that for CB6 at the butyl site ($K_{\text{CB7}}/K_{\text{CB6}} = 1.05 \times 10^5$), we may conclude that CB6^{Bu} was displaced from its initial position by CB7^{Ad} . Subsequently, we titrated an

equimolar mixture of **2** and CB7 ($2@(\text{CB7}^{\text{Ad}})$ predominates in this solution) with β -CD. We observed significant deshielding of the imidazole H2 and H4 protons, AdCH_2 , and $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$, whereas the imidazole H5 protons and $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{Et}$ were shielded (see Table S2). This observation can be rationalized by the formation of the ternary aggregate $2@(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{Bu}})$. The association constant for this process ($K_a = 3.1 \times 10^3$ M^{-1}) was calculated via NMR titration (see Figure S43). We were not able to determine the association constant using ITC because of poor quality data, even after employing the highest available concentrations. In summary, 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.

An examination of ternary systems with guest **4** began with an equimolar solution of **4** and CB7 in which complex $4@(\text{CB7}^{\text{Ad}})$ predominated (shielding effect in Figure 5, lines 1–3).

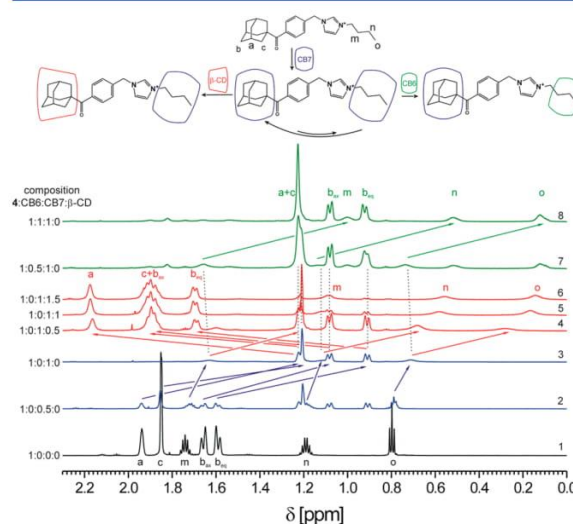


Figure 5. ^1H NMR spectra (700 MHz, 50 mM NaCl in D_2O , 303 K) of mixtures of guest **4** with CB7, β -CD, and/or CB6. The molar ratios of the mixture components are given above each line. The signal assignment is based on 2D NMR spectra.

Subsequent addition of CB6 led to a significant shielding of the butyl protons, whereas the positions of the adamantane NMR resonances remained essentially unaffected (Figure 5, lines 7 and 8). Total strong shielding of both the adamantane and butyl protons indicates the formation of the heteroternary complex $4@(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \text{CB6}^{\text{Bu}})$. As was discussed in the previous section, the binding of CB7 at the adamantane site is driven

Table 2. Stoichiometry Parameters (n), Experimental Association Constants (K^{exp}), and Standard Gibbs Energies (ΔG°) Determined for Stepwise Complexation Reactions by ITC Experiments at 303.15 K

entry	guest	host	n	K^{exp} (M^{-1})	$-\Delta G$ (kJ mol^{-1})	$\Delta\Delta G^{\text{cal}}$ (kJ mol^{-1})
1	$2@(\text{CB6})$	$\beta\text{-CD}^{\text{b}}$	0.99 ± 0.02	$(1.39 \pm 0.06) \times 10^5$	29.83 ± 0.64	-3.12 ± 0.72
2	$4@(\text{CB6})$	$\beta\text{-CD}^{\text{b}}$	1.03 ± 0.02	$(7.95 \pm 0.05) \times 10^5$	34.23 ± 0.47	-1.65 ± 0.85
3	$4@(\text{CB7})$	$\beta\text{-CD}^{\text{c}}$	1.04 ± 0.03	$(3.10 \pm 0.03) \times 10^4$	26.05 ± 0.50	-7.17 ± 0.87
4	$4@(\text{CB7})$	CB6^{b}	1.03 ± 0.02	$(4.66 \pm 0.07) \times 10^5$	32.88 ± 0.64	2.82 ± 0.95

^a $\Delta\Delta G^\circ$ values were calculated as the difference between the ΔG° of the complexed guest titration and the ΔG° of the corresponding binary titrations. ^bPerformed in a 2.5 mM NaCl aqueous solution. ^cPerformed in 2.5 mM NaCl in D_2O . The 1:1 4:CB7 ratio was verified before titration using ^1H NMR. Titrations were performed in triplicate.

primarily by hydrophobic interactions, leaving the butylimidazolium site free for an ion–dipole interaction with CB6. Considering the gains in energy for the formation of $4@CB6^{Bu}$ and $4@(CB7^{Ad},CB6^{Bu})$ (Table 1, entry 19, and Table 2, entry 4), the free energy of such a ternary complex is approximately 3 kJ mol^{-1} higher than the value expected for a system consisting of two independent sites. This energy difference can probably be attributed to the electrostatic repulsion between the CB7 and CB6 portals. Finally, during the titration of the $4@CB7^{Ad}$ complex with β -CD, we observed a significant deshielding of the adamantane protons coupled with a simultaneous NMR shielding of the butyl chain atoms (Figure 5, lines 4–6). This observation can be rationalized in the following terms. As mentioned above, CB7 can bind both the butyl and adamantyl moieties of **4**. However, in the 1:1 mixture in a 50 mM NaCl solution at 30°C , $4@CB7^{Ad}$ greatly predominates (for the corresponding ΔG , see entry 12 of Table 1). β -Cyclodextrin can also encapsulate both the adamantane cage and the butyl chain of **4** in a manner similar to that of CB7. Using titration calorimetry, we have determined the binding constant for **4** and β -CD to be $4.14 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ in a 2.5 mM NaCl aqueous solution (Table 1, entry 4). The combined ITC and NMR data clearly indicate a strong preference for a $4@(\beta\text{-CD}^{Ad})$ complex. Although it is reasonable to suppose weak binding of β -CD at the Bu site of **4**, we can exclude such a system from further discussion because the corresponding binding constant is substantially lower than that for the Ad site. Thus, both β -CD and CB7 compete for the adamantane binding site with individual binding constants of 4.14×10^5 and $9.03 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, respectively. Notably, the NMR data indicated the expulsion of CB7 from its preferred position at the adamantane site. It is clear that the displacement of CB7 into the bulk solution is unlikely because such an event is penalized thermodynamically by $\sim 16 \text{ kJ mol}^{-1}$. However, CB7 can encapsulate the less preferred butyl chain with an approximate 35 kJ mol^{-1} gain in free energy. If this additional energy gain is considered, the overall process leading to the formation of the predominant $4@(\beta\text{-CD}^{Ad},CB7^{Bu})$ aggregate is thermodynamically favored with a theoretical net free energy gain of $\sim 19 \text{ kJ mol}^{-1}$. Note that the experimental value of the overall energy gain obtained from the direct titration of $4@CB7^{Ad}$ with β -CD (Table 2, entry 3) is larger by approximately 7 kJ mol^{-1} . We can attribute this additional stabilization of the ternary complex to the attractive interactions between the CB7 and β -CD rims via direct or water-mediated O–H \cdots O hydrogen bonds.

Still, a final question concerning the possible formation mechanism of $4@(\beta\text{-CD}^{Ad},CB7^{Bu})$ remains. In the following, we discuss the two alternative pathways that begin with the $4@CB7^{Ad}$ complex as depicted in Figure 6. The first pathway involves the dissociation of $4@CB7^{Ad}$ into free CB7 and guest **4** followed by the sequential binding of β -CD and CB7 at the adamantane and butyl sites, respectively. The particular order of these two binding events should be of little importance because of the very similar relative free energies of formation of $4@CB7^{Bu}$ and $4@(\beta\text{-CD}^{Ad})$. The key step of the second pathway consists of the displacement of CB7 over the guest molecule toward the nonpreferred butyl site, which is accompanied by the binding of β -CD at the adamantane site. Given the energy difference between the C and B states, the $A \rightarrow C$ pathway is strongly disfavored because the concentration of C is much lower than that of B. According to the Boltzmann distribution, the equilibrium population is more than 99.9999% of B at the expense of C considering only these two species. From a kinetic

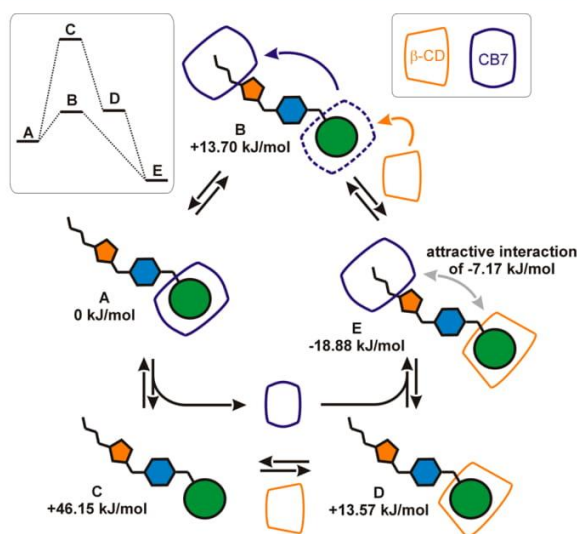


Figure 6. Possible pathways for the formation of the ternary complex $4@(\text{CB7}^{Bu},\beta\text{-CD}^{Ad})$. The relative free energies associated with the individual binding events were obtained from ITC experiments (2.5 mM NaCl solution, 303 K).

point of view, the most important energetic barrier is associated with the displacement of the adamantane cage through the CB7 portal. Nevertheless, both pathways result in CB7 surrendering the adamantane binding site by either leaving and entering the bulk solution or sliding toward the butyl binding site. Thus, we may conclude that the only significant difference between the $A \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$ and $A \rightarrow B \rightarrow E$ pathways lies in the energetic barrier arising from the steric hindrance associated with shuttling CB7 over the guest molecule. With regard to this, we have demonstrated previously that such movement of CB7 along guest molecules bearing similar adamantylated bisimidazolium-based structures is possible in the gas phase, even when the cationic moiety is derived from the more sterically hindered benzimidazolium core.³¹

Moreover, we have prepared separately adamantane-terminated dumbbell-like guests based on imidazolium salts bearing an additional central binding site for β -CD. When both of the terminal adamantane sites were occupied by CB7, the central site became inaccessible to β -CD.³² This suggests that the replacement of CB7 at the adamantane site with β -CD is very unlikely. In addition, we employed MD simulations to demonstrate that the shuttling of CB7 between the adamantane and butyl sites of **4** is feasible. Initially, we positioned the CB7 unit at the butyl site and let the system develop. CB7 remained at the butyl site for 450 ns before moving to the middle phenyl site for the next 50 ns. Finally, CB7 shifted to the Ad until the end of the simulation (i.e., 500 ns). It is not surprising that only the shifting of the CB7 unit from the weaker to stronger binding site, if any, is observed within the MD simulation. However, it is reasonable to expect that the movement of CB7 is reversible. An analysis of the MD simulation can be seen in Figure S89. On this basis, we infer that the formation of $4@(\text{CB7}^{Bu},\beta\text{-CD}^{Ad})$ from $4@CB7^{Ad}$ and β -CD can result from a chemically induced reorganization of the starting complex (i.e., $A \rightarrow B \rightarrow E$) rather than a sequence of binding and dissociation events (i.e., $A \rightarrow C \rightarrow D/B \rightarrow E$). In addition to these two pathways, participation of other species that are

present in small portions in the real complex mixture should be taken into account (i.e., free **4**, **4@CB7^{Bu}**, and **4@CB7₂**).

Finally, the formation of the discussed ternary assemblies was confirmed in aqueous solutions using ESI-MS techniques (for comments and spectra, see the Supporting Information).

CONCLUSIONS

We synthesized four members of a new guest family (**2**, **4**, **6**, and **7**) with structures that combine the advantages of the adamantane cage and the imidazolium moiety. The supra-molecular affinity for CB6, CB7, and β -CD has been investigated with the aid of additional model guests **1**, **3**, and **5**. The combination of calorimetric titrations and ¹H NMR spectroscopy has revealed that, in aqueous solution, both β -CD and CB7 occupy predominantly the adamantane binding sites, with association constants within the ranges of 3.8×10^4 to 5.4×10^5 M⁻¹ and 1.6×10^8 to 3.7×10^{12} M⁻¹, respectively. However, CB6 was shown to bind the butyl site, with *K_a* values within the range of 4.2×10^4 to 1.4×10^5 M⁻¹. In strong contrast to those of CB6^{Bu} and β -CD^{Ad}, the binding strength of CB7^{Ad} was significantly reduced upon replacement of the imidazolium ring in guests **1**, **2**, **5**, and **6** (i.e., guests that contain the 1-adamantylmethyl moiety) with the benzimidazolium core. These differences can be attributed to both the inability of CB to accommodate the bulkier benzimidazolium moiety compared to β -CD and the requirement for a fixed position of the adamantane cage inside the CB7 cavity, which contrasts with the requirement for the butyl residue inside the CB6 cavity. The complete lack of CB7 selectivity toward guests **4** and **7** implies that the binding of the adamantyl group inside the CB7 cavity is driven predominantly by hydrophobic interactions, whereas the contribution of ion–dipole interactions between the imidazolium cation and the CB7 portal plays a marginal role, if any. Thus, the combination of mostly hydrophobic binding at the adamantane site with the electrostatically driven binding of the butyl chain in guests **4** and **7** allowed us to prepare compact arrangements consisting of two cucurbituril units surrounding a single imidazolium cation. Although complexes **4/7@CB7^{Ad},CB7^{Bu}** and **4@CB7^{Ad},CB6^{Bu}** were evidenced using ITC and NMR experiments, the calorimetric titrations demonstrated that such systems are destabilized by approximately 3 kJ mol⁻¹ with respect to the individual binary complexes, most likely because of electrostatic repulsion between the CB portals. To the best of our knowledge, these results represent the first quantification of repulsion strength between two CB units, which contributes negatively to the overall stability of ternary complexes featuring these macrocycles. In addition, we were able to determine additional energetic stabilizations of -3.1 ± 0.72 , -1.7 ± 0.85 , and -7.2 ± 0.87 kJ mol⁻¹ for complexes **2@CB7^{Ad},CB6^{Bu}**, **4@CB7^{Ad},CB6^{Bu}**, and **4@CB7^{Ad},CB7^{Bu}**, respectively. The overall strength of the proposed portal–portal direct or water-mediated O–H...O hydrogen bonds is comparable to that reported by Rekharsky and co-workers^{7a} for CB6 and α/β -CD complexed with the dihexylammonium cation. The values of the respective stabilization energies confirm our assumptions based on the host and guest geometries. Thus, guest **2**, which possesses a distance between the binding sites that is shorter than that of guest **4**, allows for stronger interactions between β -CD and CB6. In addition, CB7, which has a portal wider than that of CB6, was shown to be more suitable for interaction with β -CD than with CB6 in ternary complexes with **4**.

The most interesting result of this work is the clear demonstration of the thermodynamically driven formation of the ternary aggregate **4@CB7^{Ad},CB7^{Bu}** that features CB7 bound to an otherwise strongly disfavored butyl chain (*K_{Ad}*/*K_{Bu}* = 229.8 in a 2.5 mM NaCl aqueous solution). In addition, the formation of **4@CB7^{Ad},CB7^{Bu}** from **4@CB7^{Ad}** involves a displacement of CB7^{Ad} by β -CD, which has an affinity for the adamantane site much lower than that of CB7 (*K_{CB7}*/*K _{β -CD}* = 218.1 for the Ad site in a 2.5 mM NaCl aqueous solution). However, the energy loss related to such a displacement is compensated by the subsequent binding of CB7 to the butyl chain, which leads to an overall energetic gain of -26 kJ mol⁻¹ and makes the formation of the ternary complex thermodynamically feasible. Thus, we have 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 of the individual binary systems. While this concept is commonly found in biological systems and complements the work of Ding et al.³³ describing self-sorting of CB8, β -CD, and the 1,6-dihydroxynaphthalene-adamantylated viologen CT complex, herein we have presented the first example of such behavior in assemblies formed by low-molecular weight synthetic guests with β -CD and CB7.

EXPERIMENTAL SECTION

General Methods. Guests **1–7** were prepared according to a previously published method.³² Preparation of compounds **8** and **10** has been described previously.³¹ Hosts CB6, CB7, and β -CD were purchased from commercial sources. β -CD was dried prior to use under reduced pressure at 50 °C to a constant weight. The concentrations of the CB7 solutions were determined by ITC with *l*-Phe as the standard. NMR spectra were recorded on a 700 MHz instrument equipped with a room-temperature (¹H, ¹³C, ¹⁵N) inverse triple-resonance probe. One-dimensional (1D) proton spectra were recorded at 303 K using a 7.0 kHz spectral width and a 3.3 kHz transmitter offset. Data were collected in 8–32 scans using a 1.5 s recycle delay, and 16k complex points were recorded 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 a spectral width of 7.0 kHz and a transmitter offset of 3.3 kHz in both dimensions and employing 150–400 ms continuous wave spinlock during the mixing period. A total of 2k complex points were collected in the *t*₂ dimension and a total of 512 *t*₁ increments were recorded using 16–32 scans per increment and 1.5 s recycle delay. The raw data were apodized by a squared cosine window function, zero filled to 4096 *t*₂ and 2048 *t*₁ points and Fourier transformed to yield the resulting 2D spectra. The residual HDO signal in both the 1D and 2D ROESY experiments was suppressed by employing presaturation during the recycle delay. No time-dependent changes in signal intensities were observed when ¹H NMR titration experiments were performed. The association constants and thermodynamic parameters for the complexation of guests **1–7** with CB7, CB6, and/or β -CD were determined by ITC. A solution of the host in water or in 2.5 mM NaCl was placed in the sample cell, to which a solution of the guest was added in a series of 20–30 injections (10 μ L). The concentrations of the CB6, CB7, and β -CD solutions were determined via ITC using 1,6-hexanediamine-2HCl and 1-adamantaneamine-HCl. For the ternary systems, a solution of an equimolar mixture of the guest and host in the sample cell was titrated with a solution of the second host. The heat evolved was recorded at 303 K. The net heat effect was obtained by subtracting the heat of guest dilution from the overall observed heat effect. The association constants exceeding 10⁷ M⁻¹ were determined by the multistep competition method as described by Rekharsky et al.^{17a} 1,6-Hexanediamine-2HCl with a *K_a*(H₂O) of 2.05×10^9 M⁻¹ and a *K_a*(2.5 mM NaCl) of 2.97×10^8 M⁻¹, dopamine-HCl with a *K_a*(H₂O) of 4.58

$\times 10^5 \text{ M}^{-1}$, and *L*-phenylalanine with a $K_a(\text{H}_2\text{O})$ of $9.86 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ and a $K_a(2.5 \text{ mM NaCl})$ of $3.01 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ were used as the competitors. The complexation enthalpies for the multistep titration experiments were calculated as a sum of enthalpies for each complexation step. The values of K obtained from competitive titrations were verified using different concentrations of competitors. The typical ITC thermograms are shown in Figure 3 and in Figures S48–S70.

General Procedure for Preparation of 1–7 Bromides and Iodides. Imidazole **8** or **9** or benzimidazole **10** or **11** (1 equiv, see the Supporting Information for structures) was dissolved in the corresponding haloalkane (60 equiv) under an inert atmosphere. The mixture was refluxed until the starting material was consumed. After residual haloalkane had been removed under reduced pressure, the crude product was washed several times with diethyl ether. Solid products were used without further purification after being dried *in vacuo*. Oily products were purified by successive column chromatography using silica gel and 1:1 (v/v) petroleum ether/AcOEt and 1:1 (v/v) $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ solvents.

General Procedure for Preparation of 6 and 7 Mesylates. Benzimidazole **9** or **10** (1 equiv) was dissolved in dry toluene (2 equiv), and butyl mesylate (2–3 equiv) was added at room temperature. The mixture was refluxed and monitored by TLC. When no further progress was observed, the toluene was removed *in vacuo*, and the resulting slurry was washed several times with diethyl ether. Products were purified as mentioned above.

1-(1-Adamantylmethyl)-3-methylimidazolium Iodide (1⁺I⁻). The iodide of **1**⁺ was isolated as pale yellow crystalline powder (131 mg, 87% yield) using 90 mg (0.42 mmol) of **8**. Mp: 123–127 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{IN}_2$ (358.26): C, 50.29; H, 6.47; N, 7.82. Found: C, 49.93; H, 6.52; N, 8.03. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (s, 6H), 1.55–1.70 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 27.9, 34.1, 36.4, 37.3, 39.8, 61.6, 123.4, 123.9, 137.5. IR (KBr): 3483(m), 3398(m), 3138(w), 3074(m), 2900(s), 2848(s), 2677(w), 2657(w), 1618(w), 1562(m), 1452(m), 1425(w), 1342(w), 1209(w), 1169(s), 1136(w), 1107(w), 833(m), 810(m), 781(w), 752(m), 719(w), 665(m), 621(m) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 231.1 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-(1-Adamantylmethyl)-3-butylimidazolium Bromide (2⁺Br⁻). The bromide of **2**⁺ was isolated as tan highly viscous oil (238 mg, 79% yield) using 186 mg (0.86 mmol) of **8**. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrN}_2$ (353.34): C, 61.19; H, 8.27; N, 7.93. Found: C, 61.36; H, 8.22; N, 8.21. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.62 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 10.26 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.7, 19.7, 28.0, 32.4, 34.2, 36.5, 40.0, 50.2, 61.7, 121.9, 124.1, 137.1. IR (KBr): 3464(s), 3410(s), 3132(w), 3069(w), 2958(w), 2903(s), 2848(m), 2677(w), 2658(w), 1633(w), 1561(m), 1453(m), 1370(w), 1316(w), 1162(s), 1135(w), 1106(w), 773(w), 755(w), 717(w), 665(w) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 625.3 [$2\text{-M}^+ + {}^{79}\text{Br}^-$] (8%), 273.3 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-[4-(1-Adamantylcarbonyl)benzyl]-3-methylimidazolium Iodide (3⁺I⁻). The iodide of **3**⁺ was isolated as pale yellow crystalline powder (196 mg, 83% yield) using 164 mg (0.51 mmol) of **9**. Mp: 162–167 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}$ (462.37): C, 57.15; H, 5.89; N, 6.06. Found: C, 57.02; H, 5.91; N, 6.17. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.69 (s, 6H), 1.89 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.24 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 27.4, 35.8, 35.9, 38.3, 46.0, 51.4, 122.4, 124.0, 127.4, 127.8, 136.7, 136.8, 139.2, 208.7. IR (KBr): 3164(m), 3135(m), 3056(s), 2971(w), 2911(s), 2850(s), 2677(w), 2656(w), 1735(w), 1671(s), 1608 (w), 1573(m), 1558(m), 1450(m), 1412(w), 1269(m), 1240(m), 1171(s), 1024(w), 987(m), 967(w), 952(w), 834(m), 754(m), 730(m), 692(w), 670(w), 610(m) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 335.3 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-[4-(1-Adamantylcarbonyl)benzyl]-3-butylimidazolium Bromide (4⁺Br⁻). The bromide of **4**⁺ was isolated as tan viscous oil (129 mg, 43% yield) using 212 mg (0.66 mmol) of **9**. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}$ (457.45): C, 65.64; H, 7.27; N, 6.12. Found: C, 65.82; H, 7.35; N, 5.97. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz,

3H), 1.35 (m, 2H), 1.72 (m, 6H), 1.87–1.94 (m, 2 + 6H), 2.05 (s, 3H), 4.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.57 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6, 19.7, 28.2, 32.2, 36.6, 39.1, 47.2, 50.2, 52.9, 122.2, 128.1, 128.9, 135.3, 137.3, 140.8, 210.0. IR (KBr): 3432(s), 3131(w), 3063(w), 2906(s), 2850(m), 2678(w), 2658(w), 1668(m), 1609(w), 1561(m), 1453(m), 1411(w), 1271(m), 1237(m), 1160(m), 988(w), 930(w), 765(w), 684(w), 617(w) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 833.4 [$2\text{-M}^+ + {}^{79}\text{Br}^-$] (3%), m/z 377.3 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-(1-Adamantylmethyl)-3-methylbenzimidazolium Iodide (5⁺I⁻). The iodide of **5**⁺ was isolated as colorless crystalline powder (125 mg, 83% yield) using 98 mg (0.37 mmol) of **10**. Mp: 115–120 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{IN}_2$ (408.32): C, 55.89; H, 6.17; N, 6.86. Found: C, 55.55; H, 6.17; N, 7.03. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.56–1.67 (m, 12H), 1.95 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.67–7.70 (m, 2H), 8.01–8.03 (m, 1H), 8.12–8.14 (m, 1H), 9.64 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 27.4, 33.3, 34.3, 35.9, 39.0, 57.0, 113.4, 114.1, 126.2, 126.4, 131.5, 132.3, 143.2. IR (KBr): 3467(m), 3442(m), 3134(w), 3010(w), 2902(s), 2848(m), 1618(w), 1566(m), 1487(w), 1456(m), 1344(w), 1313(w), 1275(w), 1209(w), 1024(w), 845(w), 762(m), 750(w), 569(w), 428 (w) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 281.2 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-(1-Adamantylmethyl)-3-butylbenzimidazolium Bromide (6⁺Br⁻). The bromide of **6**⁺ was isolated as colorless crystalline powder (279 mg, 92% yield) using 200 mg (0.75 mmol) of **10**. Mp: 208–212 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$ (403.40): C, 66.50; H, 7.75; N, 6.94. Found: C, 66.27; H, 7.83; N, 7.05. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.54–1.69 (m, 12H), 1.99–2.06 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61–7.74 (m, 4H), 11.17 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.7, 19.9, 28.0, 31.5, 35.2, 36.4, 40.4, 47.6, 58.7, 113.1, 114.0, 127.0, 127.2, 131.0, 132.9, 143.6. IR (KBr): 3454(m), 3387(m), 3129(w), 3056(w), 3029(w), 2964(m), 2904(s), 2849(m), 2789(w), 2679(w), 1614(w), 1564(s), 1480(w), 1458(m), 1428(m), 1386(m), 1369(w), 1346(w), 1316(w), 1278(w), 1230(w), 1212(w), 762(s), 616(w) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 725.3 [$2\text{-M}^+ + {}^{79}\text{Br}^-$] (10%), m/z 323.2 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-(1-Adamantylmethyl)-3-butylbenzimidazolium Iodide (6⁺I⁻). The iodide of **6**⁺ was isolated as colorless crystalline powder (128 mg, 86% yield) using 89 mg (0.33 mmol) of **10**. Mp: 202–204 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{IN}_2$ (450.40): C, 58.67; H, 6.94; N, 6.22. Found: C, 58.43; H, 6.86; N, 6.23. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.55–1.66 (m, 12H), 2.01–2.09 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.63–7.79 (m, 4H), 10.91 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.7, 19.9, 28.0, 31.5, 35.2, 36.4, 40.5, 47.6, 58.7, 113.2, 114.1, 127.2, 127.4, 131.0, 132.8, 142.6. IR (KBr): 3126(w), 3023(w), 2994(w), 2965(m), 2901(s), 2847(m), 2676(w), 2657(w), 1612(w), 1563(s), 1488(w), 1459(m), 1430(m), 1367(w), 1347(w), 1315(w), 1277(w), 1207(w), 1180(w), 1022(w), 758(s), 615(w), 571(w) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 773.3 [$2\text{-M}^+ + \text{I}^-$] (21%), m/z 323.3 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-(1-Adamantylmethyl)-3-butylbenzimidazolium Mesylate (6⁺MsO⁻). The mesylate of **6**⁺ was isolated as colorless crystalline powder (57 mg, 36% yield) using 100 mg (0.38 mmol) of **10**. Mp: 195–198 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (418.59): C, 65.99; H, 8.19; N, 6.69. Found: C, 66.17; H, 8.12; N, 6.92. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.56–1.71 (m, 12H), 2.01–2.07 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59–7.71 (m, 4H), 10.57 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6, 19.9, 28.1, 31.5, 35.2, 36.5, 39.8, 40.4, 47.5, 58.6, 113.0, 114.0, 126.8, 126.9, 131.2, 133.0, 144.7. IR (KBr): 3121(w), 3103(w), 3027(w), 2960(w), 2906(s), 2849(m), 2677(w), 1638(w), 1614(w), 1561(m), 1484(w), 1459(w), 1429(w), 1385(w), 1344(w), 1318(w), 1279(w), 1207(s), 1145(w), 1044(s), 1021(w), 772(s), 672(w), 617(w), 553(m) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 741.4 [$2\text{-M}^+ + \text{MsO}^-$] (2%), m/z 323.3 [$\text{M}]^+$ (100%).

1-[4-(1-Adamantylcarbonyl)benzyl]-3-butylbenzimidazolium Mesylate (7⁺MsO⁻). The mesylate of **7**⁺ was isolated as colorless crystalline powder (24 mg, 17% yield) using 100 mg (0.27 mmol) of **11**. Mp: 193–198 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (522.70): C,

68.93; H, 7.33; N, 5.36. Found: C, 69.07; H, 7.39; N, 5.12. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.71 (m, 6H), 1.92–2.03 (m, 11H), 2.82 (s, 3H), 4.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 7.50–7.70 (m, 8H), 10.98 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6, 20.0, 28.2, 31.4, 36.6, 39.1, 39.8, 47.1, 47.8, 51.0, 113.2, 114.0, 127.2, 127.4, 128.1, 128.2, 131.5, 131.7, 135.2, 140.5, 144.0, 209.8. IR (KBr): 3125(w), 3059(w), 2931(s), 2907(s), 2852(m), 2680(w), 2659(w), 1690(m), 1611(w), 1561(m), 1481(w), 1454(w), 1431(w), 1380(w), 1346(w), 1273(w), 1208(s), 1194(s), 1116(w), 1059(m), 1045(m), 989(w), 952(w), 932(w), 854(w), 809(w), 761(m), 670(w), 634(w), 611(w), 555(w), 536(w) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 949.4 [$2\text{-M}^+ + \text{MsO}^-$] $^+$ (11%), m/z 427.3 [M^+] (100%).

General Procedure for Preparation of 9 and 11. Benzimidazole or imidazole (1 equiv) was dissolved in dry DMF (150 equiv), and *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (1.5 equiv) and 1-adamantyl 4-bromomethylphenyl ketone (1.1 equiv) were added at room temperature. The mixture was vigorously stirred under an inert atmosphere at 100 °C for 5 days. The resulting slurry was poured into crushed ice and extracted with CH_2Cl_2 . Collected organic portions were washed with water and brine and dried over Na_2SO_4 . Solvents were distilled off in vacuum, and residual DMF was removed via azeotropic distillation with CHCl_3 . Crude material was purified on column [silica gel, 1:1 (v/v) petroleum ether/ethyl acetate].

1-[4-(1-Adamantylcarbonyl)benzyl]-1H-imidazole (9). Compound 9 was isolated as pale yellow oil in a yield of 328 mg (65%) using 573 mg (1.72 mmol) of starting bromide. Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (320.43): C, 78.71; H, 7.55; N, 8.74. Found: C, 78.83; H, 7.52; N, 8.51. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.71–1.81 (m, 6H), 2.00 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.23–7.28 (overlapped signals, 3H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 28.3, 36.7, 39.2, 47.2, 50.8, 119.6, 127.0, 128.1, 129.4, 137.5, 138.1, 139.8, 209.6. IR (KBr): 3111(w), 2905(s), 2850(s), 2679(w), 2658(w), 1667(s), 1609(m), 1506(m), 1452(m), 1412(w), 1345(w), 1271(s), 1234(s), 1177(m), 1106(w), 1076(m), 1030(w), 988(m), 954(w), 930(w), 834(w), 815(w), 794(w), 733(m), 663(m) cm^{-1} . GC-MS (EI): m/z 320 (5%), 293 (12%), 292 (50%), 136 (11%), 135 (100%), 118 (9%), 107 (14%), 93 (24%), 91 (9%), 90 (13%), 89 (8%), 81 (9%), 79 (27%), 77 (9%), 67 (11%), 55 (7%), 41 (8%).

1-[4-(1-Adamantylcarbonyl)benzyl]-1H-benzimidazole (11). Compound 11 was isolated as pale yellow crystalline powder in a yield of 218 mg (44%) using 497 mg (1.49 mmol) of starting bromide. Mp: 126–131 °C. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (370.49): C, 81.05; H, 7.07; N, 7.56. Found: C, 80.94; H, 7.09; N, 7.38. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.68–1.78 (m, 6H), 1.96–1.97 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27–7.32 (overlapped signals, 3H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.15 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 28.3, 36.7, 39.2, 47.1, 48.6, 110.1, 120.7, 122.7, 123.5, 126.7, 128.2, 134.0, 137.8, 139.7, 143.3, 144.0, 209.5. IR (KBr): 3436(w), 3118(w), 3100(w), 3057(w), 3037(w), 3025(w), 2930(s), 2900(s), 2850(s), 2675(w), 2658(w), 1943(w), 1906(w), 1793(w), 1718(w), 1670(s), 1617(w), 1561(w), 1494(s), 1460(m), 1446(m), 1411(w), 1373(m), 1349(m), 1316(w), 1274(m), 1240(m), 1205(w), 1179(m), 1111(w), 1050(w), 1020(w), 986(m), 930(m), 887(w), 845(w), 864(w), 845(w), 821(w), 789(w), 756(s), 722(w), 683(w), 640(w), 608(w), 581(w) cm^{-1} . GC-MS (EI): m/z 371 (8%), 370 (28%), 343 (15%), 342 (55%), 225 (6%), 208 (6%), 136 (11%), 135 (100%), 131 (6%), 119 (8%), 107 (13%), 93 (25%), 91 (12%), 90 (16%), 89 (12%), 81 (8%), 79 (26%), 77 (10%), 67 (11%), 55 (8%), 41 (6%).

Computational Details. The nucleus-independent chemical shielding (NICS 28) was calculated on geometry-optimized structures of β -CD, CB6, and CB7 at the PBE0 34 /6-311G** 35 level of theory using the Gaussian 09A2 36 software package. PyMOL 37 and VMD 38 were used to visualize the computed data. Molecular dynamics of individual complexes were performed in the AMBER 12 package 39 using GAFF 40 and GLYCAM06 41 force fields. Production simulations at 300 K and 1 bar in an explicit water environment were 1 μs long. See the Supporting Information for further details.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.6b01564.

^1H and ^{13}C NMR spectra of the new compounds 1–7, crystallographic data for 6^+I^- and 6^+MsO^- , mass spectra of the free guests and their complexes, ^1H NMR and ITC data related to the titration experiments, and computational details (PDF)
Crystallographic data (CIF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: rvicha@ft.utb.cz.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was financially supported by the Internal Funding Agency of Tomas Bata University in Zlín (IGA/FT/2016/001 to P.B., M.R., and R.V.), by the Czech Science Foundation (16-05961S to R.M.), and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under Project CEITEC 2020 (LQ1601 to P.K.). Computational resources were provided by the CESNET LM2015042 and the CERIT Scientific Cloud LM2015085 under the program “Projects of Large Research, Development, and Innovations Infrastructures”.

■ REFERENCES

- (1) (a) Jiao, D.; Biedermann, F.; Scherman, 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.; Scherman, 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) Ohga, K.; Takashima, Y.; Takahashi, H.; Kawaguchi, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5897–5904. (b) Hasegawa, Y.; Miyachi, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3724–3730. (c) Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3690–3694. (d) Takashima, Y.; Yuting, Y.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1594–1600.
- (3) (a) Böhm, I.; Isenbügel, K.; Ritter, H.; Branscheid, R.; Kolb, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7896–7899. (b) Bertrand, B.; Stenzel, M.; Fleury, E.; Bernard, J. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 377–383. (c) Charlot, A.; Auzély-Velty, R. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1147–1158.
- (4) (a) Harada, A.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 34–37. (b) Zheng, Y.; Hashidzume, A.; Harada, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, *34*, 1062–1066.
- (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*, 7749–7754. (c) Lemaire, V.; Carroy, G.; Poussiguet, F.; Chiro, 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. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2013**, *76*, 237–252. (c) Kim, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 96–107. (d) Sforzazzini, G.; Kahnt, A.; Wykes, M.; Sprafke, J. K.; Brovelli, S.; Montarnal, D.; Meinardi, F.; Caciagli, F.; Beljonne, D.; Albinsson, B.; Anderson, L. H. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 4553–4566. (e) Buschmann, H.-J.; Wego, A.; Jansen, K.; Schollmeyer, E.; Döpp, D. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2005**, *53*, 183–189.

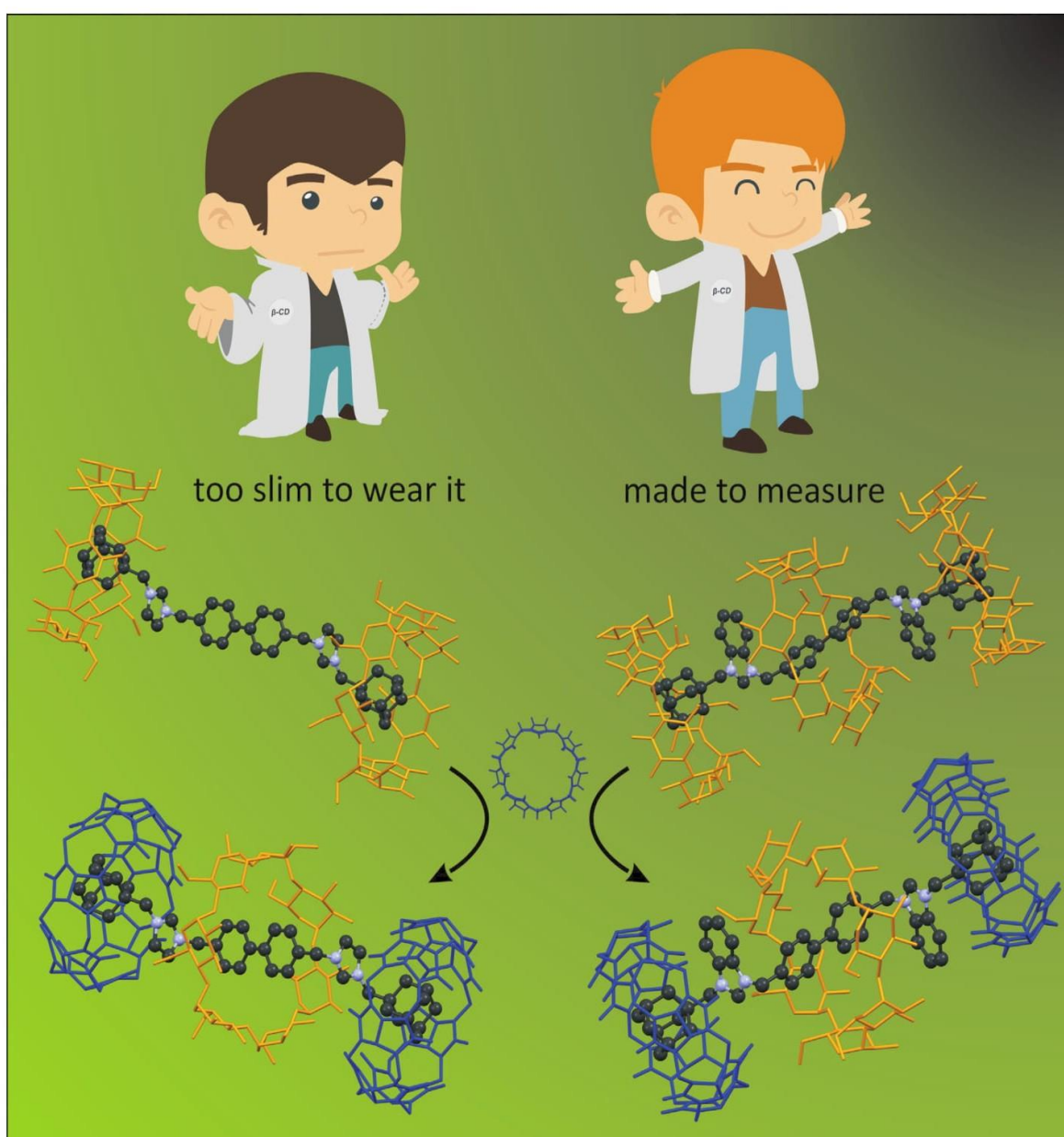
- (7) (a) Rekharsky, M. V.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Osaka, I.; Arakawa, R.; Sato, A.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, K.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 815–817. (b) Leclercq, L.; Noujeim, N.; Sanon, S. H.; Schmitzer, A. R. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176–14184.
- (8) (a) Wyman, I. 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) Masson, E.; Ling, X.; Joseph, R.; Kyeremeh-Mensah, L.; Lu, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247. (c) Huang, W.-H.; Liu, S.; Isaacs, L. *Cucurbit[n]urils. In Modern Supramolecular Chemistry: Strategy for Macrocyclic Synthesis*; Diederich, F., Stang, P. J., Tykewski, R. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; pp 113. (d) Barrow, S. J.; Kaser, S.; Rowland, M. J.; del Barrio, J.; Scherman, O. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320–12406.
- (11) (a) Harada, A.; Takashima, Y. *Chem. Rev.* **2013**, *13*, 420. (b) Harada, A.; Takashima, Y.; Nakahata, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2128–2140.
- (12) Hashimoto, H. CyD applications in food, cosmetic, toiletry, textile and wrapping material fields. In *Cyclodextrins and Their Complexes*; Dodziuk, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006; pp 452.
- (13) Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- (14) Freeman, 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*, 540–541.
- (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) Moghaddam, 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) Chakrabarti, S.; Mukhopadhyay, P.; Lin, S.; Isaacs, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2349–2352.
- (21) Mukhopadhyay, P.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102.
- (22) Tootoonchi, M. H.; Yi, S.; Kaifer, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10804–10809.
- (23) (a) Wei-Li, D.; Bi, J.; Sheng-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. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 107–117. (d) Lee, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1049–1063.
- (24) Riduan, S. N.; Zhang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9055–9070.
- (25) (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.
- (26) (a) Rouchal, M.; Matelová, A.; de Carvalho, F. P.; Bernat, R.; Grbić, D.; Kuřitka, I.; Babinský, M.; Marek, R.; Čmelík, R.; Vicha, R. *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 349–361. (b) Vicha, R.; Rouchal, M.; Kozubková, Z.; Kuřitka, I.; Marek, R.; Branná, P.; Čmelík, R. *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 663–677.
- (27) (a) Kolman, V.; Marek, R.; Štřelcová, Z.; Kulhánek, P.; Nečas, M.; Švec, J.; Šindelář, V. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 6926–6931. (b) Zhao, N.; Liu, L.; Biedermann, 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.
- (28) (a) Schleyer, P. v. R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Hommes, N. J. R. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–6318. (b) Babinský, M.; Bouzková, K.; Pipiška, M.; Novosadová, L.; Marek, R. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 497–503. (c) Bouzková, K.; Babinský, M.; Novosadová, L.; Marek, R. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2629–2638.
- (29) Wintgens, V.; Biczók, L.; Miskolczy, Z. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 612–618.
- (30) Liu, S.; Ruspic, C.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- (31) Černochová, J.; Branná, P.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Kuřitka, I.; Vicha, R. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- (32) Branná, P.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastyčová, L.; Lenobel, R.; Pospíšil, T.; Maláč, K.; Vicha, R. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 11712–11718.
- (33) Ding, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, L.-H.; Ding, F.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 856–859.
- (34) (a) Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 9982–9985. (b) Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
- (35) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- (36) 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, J. A., Jr.; 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.
- (37) *The PyMOL Molecular Graphics System*, version 1.6.0; Schrödinger, LLC, 2013.
- (38) Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Mol. Graphics* **1996**, *14*, 33–38.
- (39) Case, D.; Darden, T.; Cheatham, T.; Simmerling, C.; Wang, J.; Duke, R.; Luo, R.; Walker, R.; Zhang, W.; Merz, K.; Roberts, B.; Hayik, S.; Roitberg, A.; Seabra, G.; Swails, J.; Goetz, A.; Kolossváry, I.; Wong, K.; Paesani, F.; Vanicek, J.; Wolf, R.; Liu, J.; Wu, X.; Brozell, S.; Steinbrecher, T.; Gohlke, H.; Cai, Q.; Ye, X.; Wang, J.; Hsieh, M.; Cui, G.; Roe, D.; Mathews, D.; Seetin, M.; Salomon-Ferrer, R.; Sagui, C.; Babin, V.; Luchko, T.; Gusarov, S.; Kovalenko, A.; Kollman, P. *AMBER 12*; University of California: San Francisco, 2012.
- (40) Wang, J. M.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157–1174.
- (41) Kirschner, K. N.; Yongye, A. B.; Tschampel, S. M.; González-Outeiriño, J.; Daniels, C. R.; Foley, B. L.; Woods, R. J. *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 622–655.

PŘÍLOHA 3

Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece

P. Branná, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, R. Lenobel, T. Pospíšil, K. Maláč, R. Vícha

Chemistry – A European Journal, **2015**, *21*, 11712–11718

■ Rotaxanes | *Hot Paper* |**● Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece**Petra Branná,^[a] Michal Rouchal,^[a] Zdeňka Prucková,^[a] Lenka Dastychová,^[a] René Lenobel,^[b] Tomáš Pospíšil,^[c] Kamil Maláč,^[d] and Robert Vícha*^[a]

Abstract: Bisimidazolium salts with one central biphenyl binding site and two terminal adamantyl binding sites form water-soluble binary or ternary aggregates with cucurbit[7]uril (CB7) and β -cyclodextrin (β -CD) with rotaxane and pseudorotaxane architectures. The observed arrangements

result from cooperation of the supramolecular stopper binding strength and steric barriers against free slippage of the CB7 and β -CD host molecules over the bisimidazolium guest axle.

Introduction

The cucurbit[*n*]urils^[1] (CBns) and cyclodextrins^[2] (CDs) represent the two best-established families of hosts used for the construction of supramolecular systems. The structure of CD macrocycles consists of D-glucopyranoside units linked via $\alpha(1\rightarrow4)$ glycosidic bonds, forming a bottomless-cap-like cylindrical shape (Figure 1). The nonpolar cavity lined with polar hydroxy groups facilitates the inclusion of nonpolar guests within CDs with up to micromolar dissociation constants.^[3] The barrel-shaped CB molecules are composed of glycoluril units joined by pairs of methylene bridges (Figure 1). The combination of the nonpolar cavity of a CB and symmetrically equivalent portals rimmed with carbonyl groups allows an extraordinary binding affinity and selectivity, particularly towards cationic guests derived from ferrocene,^[4] the cage hydrocarbon bicyclo[2.2.2]octane,^[5] adamantane,^[5] or diamantane.^[6] The hydroxy groups on the rims of CDs can significantly participate in the stabilization of CD–CD or CB–CD aggregates via O–H...O interactions. In contrast, there is strong electrostatic repulsion between the portals of the two CB units that destabilizes arrangements with short portal–portal distances, either in pure water or metal salt solutions. However, metal cation-mediated attractive interactions between the portals of two CB units have rarely been reported in aqueous solutions containing a large excess of metal ions^[7] or in the gas phase.^[8]

Because the portals of CBs are complementary to those of cyclodextrins, H-bonds stabilize the ternary aggregates in

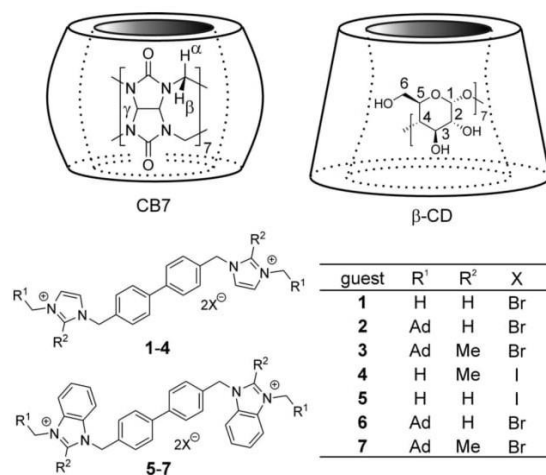


Figure 1. Structures of the bisimidazolium guests and host molecules used in this work.

a pseudorotaxane manner, in which the macrocycles surround one^[9] or two^[10] cationic centers. Even non-ionic polyethylene-glycol has been reported to thread α -CD or CB6 and α -CD units in a random order.^[11]

It should also be noted that many oligo/polypseudorotaxanes consisting solely of CB units and an axle molecule have been prepared. However, in all of these cases, each CB unit was bound to the single-cationic binding site^[12] or, more frequently, to the double-cationic site,^[13] to reduce the electrostatic repulsion between two adjacent CB portals. Recently, several multitopic guests have been used for construction of intriguing supramolecular systems under thermodynamic^[14] or kinetic^[15] control.

In our ongoing work, we aim to utilize imidazolium-based guests in supramolecular systems. Imidazolium salts, compared with the most frequently used ammonium and pyridinium salts, offer additional benefits because they can provide catalytic functions or can be transformed into N-heterocyclic carbenes to form organometallic complexes. Herein, we report a binding study of four members of a new guest family (Figure 1) that form binary and ternary (pseudo)rotaxane aggregates with CB7 and β -CD.

Results and Discussion

Rather surprisingly, there has, to our knowledge, only been one report on the supramolecular behavior of a 4,4'-biphenylene bisimidazolium salt; specifically, **1** with CB8.^[16] Owing to

[a] P. Branná, Dr. M. Rouchal, Dr. Z. Prucková, Dr. L. Dastychová, Dr. R. Vicha
 Department of Chemistry
 Tomas Bata University in Zlín, Faculty of Technology
 nám. T. G. Masaryka 275, 762 76 Zlín (Czech Republic)
 E-mail: rvicha@ft.utb.cz

[b] Dr. R. Lenobel
 Department of Protein Biochemistry and Proteomics
 Palacký University, Faculty of Science
 Centre of the Region Haná for Biotechnological and Agricultural Research
 Šlechtitelů 27, 783 71 Olomouc-Holice (Czech Republic)

[c] Dr. T. Pospíšil
 Department of Chemical Biology, Palacký University, Faculty of Science
 Centre of the Region Haná for Biotechnological and Agricultural Research
 Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc (Czech Republic)

[d] Dr. K. Maláč
 Centre of Polymer Systems, Tomas Bata University in Zlín
 Nad Ovčárnou 275, 760 01 Zlín (Czech Republic)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201501353> and contains the experimental and synthetic details, ¹H and ¹³C NMR spectra of bisimidazolium salts 1–7, mass spectra of the free guests and their CB7 and β -CD complexes, and computational details.

this lack of information, we prepared three guests, **1**, **4** and **5** (Figure 1), incorporating a central biphenyl binding site (BiPh) and explored their binding properties towards CB7 and β -CD by means of ^1H NMR spectroscopy and titration calorimetry (ITC). According to the NMR data, guests **1** and **4** form inclusion complexes with β -CD in the fast-exchange regime, whereas guest **5** displays slow exchange (see the Supporting Information, Figures S22, S43, and S48). The ITC measurements confirmed the 1:1 stoichiometry and revealed that the binding strength positively correlates with the bulkiness of the cationic moiety (see Table 1).

Guest	CB7		β -CD	
	$K_s[\text{M}^{-1}]$	$n^{[a]}$	$K_s[\text{M}^{-1}]$	$n^{[a]}$
1	4.22×10^6	1.00	3.57×10^3	1.04
2	$1.35 \times 10^{12[\text{b}]}$	0.56	9.20×10^4	0.49
3	$1.15 \times 10^{12[\text{b}]}$	0.50	9.87×10^4	0.44
4	–	–	5.72×10^3	0.99
5	4.43×10^6	1.01	1.01×10^4	1.06

[a] The molar fraction of the guest relative to that of the host; [b] 1-methyl-3-butylimidazolium bromide was used as a competitor.

In contrast, CB7 binds to all of the BiPh guests in the slow-exchange regime. The shielding of aromatic and methylene protons accompanied by the deshielding of methyl protons implies the inclusion of the biphenyl moiety within the CB7 cavity. According to ITC data, CB7 forms 1:1 complexes with ligands **1** and **5** with essentially the same stability (Table 1). Although the ITC data obtained for the titration of CB7 with **4** fit the Two Sets of Sites model, the final stoichiometry was 1:1 (see the Supporting Information, Figure S45). Thus, we suppose that external and inclusion complexes are in equilibrium in a solution containing an excess of CB7. However, the 1:1 inclusion complex **4**@CB7 far outweighs the external complex in a solution with an excess of guest **4**, as is evident from the NMR titration data (see the Supporting Information, Figure S44). Accordingly, we can conclude that the 4,4'-biphenylidene scaffold linked by methylenes with two imidazolium, 2-methylimidazolium, or benzimidazolium cations represents a capable binding site for β -CD and CB7.

We have also investigated ternary systems of our ligands starting with compound **2**. The NMR and ITC data suggest that ligand **2** forms a binary complex with CB7 as well as with β -CD in a 1:2 stoichiometry with two host molecules occupying the terminal adamantyl sites (Ad; see the Supporting Information, Figures S27, S28, and S32). The superscript index Ad or BiPh will be used hereafter to assign the positioning of CB7 or β -CD in the complex.

The ternary aggregate **2**@(CB7^{Ad}, β -CD^{Ad}) was formed when an equimolar mixture of **2** and CB7 in D_2O was titrated with β -CD. In complex **2**@CB7, one Ad site is included inside the CB7 cavity (strongly shielded Ad protons), whereas the second Ad is free (see the Supporting Information, Figure S29). Subse-

quently, the addition of a β -CD solution led to the deshielding of the free Ad protons as the second Ad cage was included within the β -CD cavity. In the next titration experiment, the mixing mode was changed. We prepared an initial solution containing guest **2** and 3.2 equivalents of β -CD, in which the complex **2**@ β -CD^{Ad} predominates (Figure 2, line ii), and we subsequently added a solution of CB7. The appearance of signals of significantly shielded Ad H atoms at the expense of those related to the β -CD-bound Ad cage (Figure 2, lines iii–v) implies the replacement of the β -CD units at the Ad site with CB7. Interestingly, a new set of β -CD signals arose during this titration, as demonstrated in Figure 2 for β -CD H1, and, in addition, the BiPh signals were split into two sets (see the Supporting Information, Figure S30). The 0.98 molar ratio of guest **2** and minor β -CD was calculated from the normalized integral intensity of the Ad H_b and the minor β -CD H1 signals. Subsequent 2D DOSY-NMR spectroscopy revealed that there are two forms of β -CD differing in their diffusion coefficients D . The minor β -CD had the same D value as the ligand **2** and CB7 (for DOSY spectrum, see the Supporting Information, Figure S31). These observations can be reasonably explained by the trapping of β -CD at the BiPh site in a rotaxane manner to form a ternary aggregate **2**@(CB7^{Ad}, β -CD^{BiPh}) with two CB7 caps at

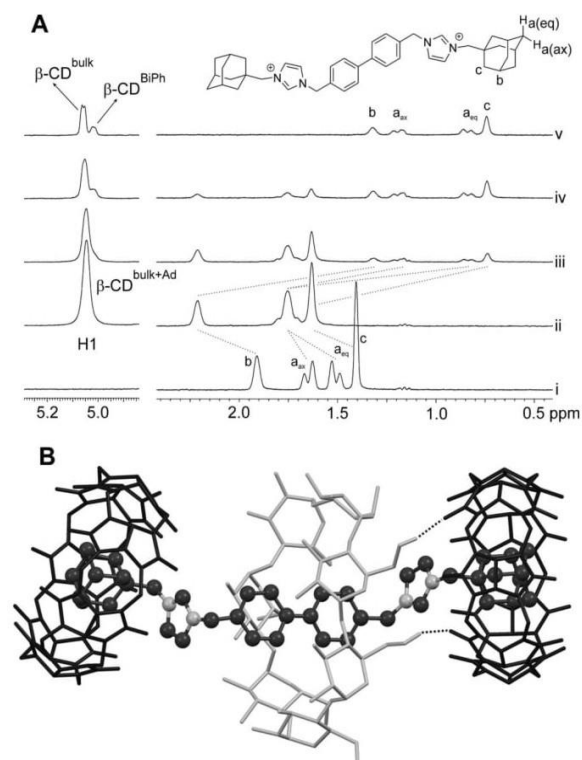


Figure 2. A) Stacking plot of a portion of the ^1H NMR spectra recorded in D_2O at 303 K. Molar fractions of **2**, β -CD and CB7: i) 1.00, 0.00, 0.00; ii) 0.25, 0.75, 0.00; iii) 0.21, 0.68, 0.11; iv) 0.18, 0.56, 0.26; v) 0.16, 0.52, 0.32. B) Representative snapshot of the **2**@(CB7^{Ad}, β -CD^{BiPh}) complex. CB7 and β -CD are drawn in black and gray, respectively. Hydrogen atoms not participating in H-bonds (dotted lines) are omitted for clarity.

the terminal Ad sites. The molecular dynamic calculations revealed that the narrower rim of the β -CD cavity, which is occupied with secondary OH groups, most likely interacts with the CB7 portal by H-bonds to keep the β -CD unit slightly shifted from the central position (for the representative geometry, see Figure 2B). It is important to note that the β -CD^{BiPh} signal appeared as a shoulder on the major β -CD H1 signal from the early stages of the titration experiment. Thus, the ternary aggregate $2@(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}}, \beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$ rather than $2@(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$ should be considered as an intermediate in this process. We employed the last mixing mode to reveal the stability of the $2@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ aggregate. We prepared a solution of **2** with 2 equivalents of CB7, in which the complex $2@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}})$ predominates, and we subsequently added 5 equivalents of β -CD. The ^1H NMR spectra of this system were recorded within four months and no splitting of any of the signals was observed as the β -CD units were disabled to reach the BiPh site. During this time, the sample was stored at room temperature, and all of the components remain unchanged according to the ^1H NMR spectra. Thus, we may conclude that, under our experimental conditions, CB7 at the Ad site displays very slow exchange and serves as an efficient supramolecular cap that is useful for the preparation of rotaxane arrangements. However, we performed an ITC experiment (see the Supporting Information, Figure S33) employing the second mixing mode described above, which revealed that the stability of the ternary aggregate $2@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ is slightly lower than that calculated from the ΔG of the individual binding events. When the mixture of **2** and 5 equivalents of β -CD were placed into the reaction cell and titrated with a solution of CB7 in water, ΔG_{exp} for each Ad binding site was determined to be $-46.03 \text{ kJ mol}^{-1}$. In contrast, ΔG_{calcr} calculated from the formation of $1@(\beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$, $2@(\text{CB7}^{\text{Ad}})$, and $2@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}})$, is $-51.90 \text{ kJ mol}^{-1}$. The lowering of the complex stability by $11.74 \text{ kJ mol}^{-1}$ can be attributed to the steric hindrance of the host molecules and/or to the loss in entropy.

Continuing our study, we examined the binding ability of **6** (Figure 3). Because the guest **6** is less soluble in water, we started the NMR titration experiment by the addition of 4.2 equivalents of β -CD into a dispersion of **6** in D_2O to obtain a clear solution (the second mixing mode described above). In contrast to the corresponding spectrum of the **2**/ β -CD mixture, splitting of β -CD H1 and the guest aromatic signals was observed (see Figure 3, line ii, and Figure S53 in the Supporting Information). Because the adamantyl signals are simultaneously deshielded, we attribute these observations to the formation of the binary complex $6@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$, in which the two β -CDs at terminal Ad sites are in fast

equilibrium with β -CD in the bulk solution, whereas the β -CD at the central BiPh is bound in a slow-exchange regime. This explanation was supported by the molar ratio of **6** to the minor β -CD (0.97), which was calculated from intensities of the corresponding ^1H NMR signals. We have shown that this complex is stable even at 60°C (Figure 3, line iii). The subsequent addition of a solution of CB7 (Figure 3, lines iv–vi) led to the significant deshielding of the Ad H atoms as both β -CDs at terminal Ad sites were replaced with CB7 units to produce the ternary aggregate $6@(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$. Note that the signal of β -CD H1 was slightly shifted downfield as the surrounding environment changed. In summary, guest **6** is able to bind not only two CB7 units and one β -CD unit, but even, in contrast to guest **2**, three β -CD units. This latter mentioned ability can be attributed to the higher steric hindrance of the central BiPh site. To examine the scope and limitations of the phenomenon described above, we employed two further guests, **3** and **7**, which are derived from guests **2** and **6**, respectively, by replacing the H-atom at position 2 of the imidazolium ring with a methyl group. Guest **3** is capable of forming the ternary aggregate $3@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$, whereas the complex $3@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ was not detected (see the Supporting Information, Figure S38), similarly to guest **2**. In contrast, the most hindering guest **7** did not bind either CB7 or β -CD at the central BiPh site, according to the NMR data. Thus, only the binary complexes $7@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}})$ and $7@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}})$ or the ternary complex $7@(\text{CB7}^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{Ad}})$ can be prepared.

Finally, we employed ESI mass spectrometry (MS) to support our inferences based on the ITC and NMR data (for details, see the Supporting Information). The water solutions of equimolar mixtures of guests **1–7** and host CB7 or β -CD were examined to observe the signals related to the $[\text{guest-host}]^{2+}$. Subsequently, mixtures of guests **2**, **3**, **6**, and **7** with a 5 equivalents of β -CD were analyzed. Three types of complexes $[\text{guest-}\beta\text{-CD}_n]^{2+}$, where $n = 1, 2$ or 3 , were detected. However, the signal of $[\text{2-}\beta\text{-CD}_3]^{2+}$ was of very low intensity in comparison to those of the other guests (for the spectra, see the Supporting Information). Finally, 3 equivalents of CB7 were added into the solu-

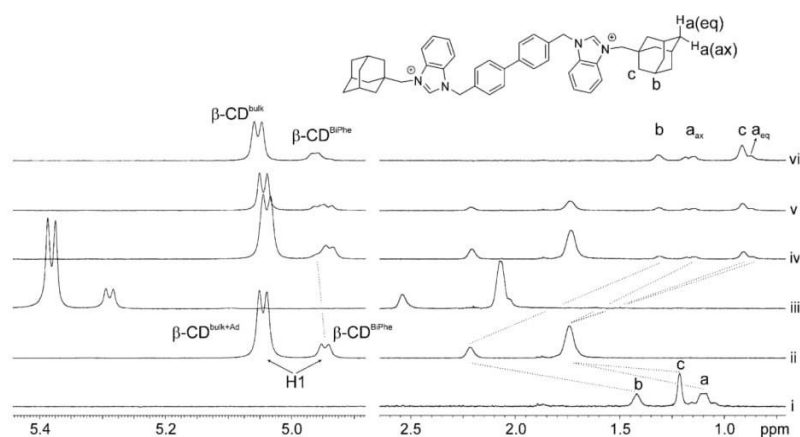


Figure 3. Stacking plot of a portion of the ^1H NMR spectra recorded in D_2O at 303 K or 333 K for line iii. Molar fractions of **6**, β -CD and CB7: i) 1.00, 0.00, 0.00; ii) and iii) 0.19, 0.81, 0.00; iv) 0.17, 0.74, 0.09; v) 0.16, 0.68, 0.16; vi) 0.14, 0.58, 0.28.

tions mentioned above, and, for all of the guests, the resulting mixtures gave rise to signals related to the ternary aggregates $[\text{guest} \cdot (\beta\text{-CD}, \text{CB7})]^{2+}$. The assignment of these signals was supported by HRMS. The detection of ternary complexes for all of the examined guests was rather surprising in light of the data obtained from NMR spectroscopy and ITC analysis. However, it should be kept in mind that MS allows the detection of aggregates weakly populated in solution. A typical result of the MS measurements for guest **2** is depicted in Figure 4.

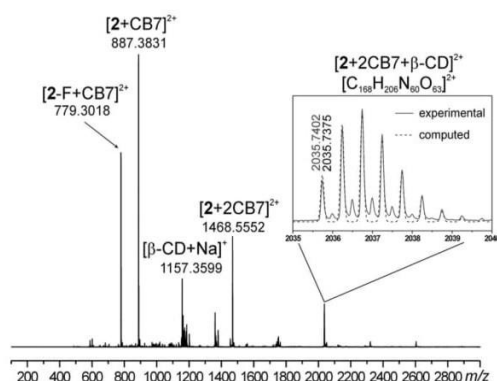


Figure 4. The positive-ion ESI high-resolution mass spectrum (full scan) of an aqueous solution of **2** (12.5 μM), CB7 (37.5 μM), and $\beta\text{-CD}$ (62.5 μM). The inset displays the experimental and computed^[17] lines. F = 1-(1-adamantylmethyl)imidazole neutral fragment.

Using an ion-trap MS device, we have isolated the cations $[\text{guest} \cdot (\beta\text{-CD}, \text{CB7})]^{2+}$ and treated them under collision-induced dissociation conditions. Interestingly, these aggregates did not dissociate sooner than when rather high resonance energy was applied to yield signals related to the $[\text{guest} \cdot \text{CB7}]^{2+}$. In another words, the initial ternary aggregate lost a neutral $\beta\text{-CD}$ unit, which was assumed to be bound at the central BiPh site. The applied energy was comparable with that used for cleavage of $[\beta\text{-CD} \cdot \text{Na}]^+$ to glucose units and much higher than the energy needed for the decomposition of nonspecific aggregates studied in our laboratory (e.g., adamantane derivatives with $\alpha\text{-CD}$). As the CB7 unit is unlikely to thread through the $\beta\text{-CD}$ cavity, we can conclude that the $\beta\text{-CD}$ was likely released by the destruction of its macrocycle, whereas the CB7 units remained firmly bound at the Ad sites.

Conclusion

We can conclude that the 4,4'-biphenylene bisimidazolium moiety (BiPh) represents an interesting binding site that is capable of forming inclusion complexes with $\beta\text{-CD}$ and CB7 with association constants of approximately 10^{3-4} and 10^6 M^{-1} , respectively. We have prepared four new multitopic guests, in which a BiPh site was combined with two symmetrically equivalent adamantyl sites, displaying high affinities towards CB7 (up to approximately 10^{12} M^{-1}). These guests were used for the preparation of binary 1:2 and 1:3 pseudorotaxanes with $\beta\text{-CD}$ and ternary rotaxane-like aggregates with CB7 and $\beta\text{-CD}$ with

a stoichiometry of 1:1:1 or 1:2:1 (guest/CB7/ $\beta\text{-CD}$). The interesting result of this work is the demonstration that the central BiPh is more capable of binding the $\beta\text{-CD}$ unit when surrounded by rather sterically hindering cationic moieties, e.g., **6** binds three $\beta\text{-CD}$ units, whereas **2** binds only two $\beta\text{-CD}$ units. In our future work, we will elaborate the utilization of guests **1–7** in multicomponent responsive systems.

Experimental Section

General information: Unless otherwise stated, all of the starting materials, reagents and solvents (HPLC-MS grade) were purchased from commercial sources and used without further purification. 1-Adamantylbromomethane, 1-(1-adamantylmethyl)imidazole, 1-(1-adamantylmethyl)-2-methylimidazole, 1-(1-adamantylmethyl)-2-methylbenzimidazole, and 1-(1-adamantylmethyl)benzimidazole were prepared according to procedures previously published.^[18] Melting points were measured by using a Kofler block and are uncorrected. Elemental analyses (C, H, and N) were performed on a Thermo Fisher Scientific Flash EA 1112. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III 300/500 spectrometer operating at frequencies of 300.13/500.13 MHz (^1H) and 75.77/125.77 MHz (^{13}C). ^1H NMR and ^{13}C NMR chemical shifts were referenced to the solvent signals (^1H : $\delta(\text{residual H}_2\text{O}) = 4.70$ ppm, $\delta(\text{residual } [\text{D}_2]\text{DMSO}) = 2.50$ ppm, $\delta(\text{residual } \text{CD}_2\text{HOD}) = 3.31$ ppm; ^{13}C : $\delta([\text{D}_6]\text{DMSO}) = 39.52$ ppm, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.15$ ppm). 2D NMR spectra and related 1D NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-500 spectrometer operating at frequencies of 500.16 MHz (^1H) and 125.76 MHz (^{13}C). All NMR spectra were measured at 303 K. For NMR spectra including signal assignment, see the Supporting Information. The IR spectra were recorded using KBr discs with a Mattson 3000 FT-IR instrument. The electrospray mass spectra (ESI-MS) were recorded using an amaZon X ion-trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) equipped with an electrospray ionization source. HRMS measurements were performed on an ultrahigh-resolution quadrupole time-of-flight instrument (UHR-Q-TOF maXis, Bruker Daltonics, Bremen, Germany) equipped with an electrospray ionization source. The association constants and thermodynamic parameters for the complexation of guests **1–7** with CB7 and $\beta\text{-CD}$ were determined by titration calorimetry using a MicroCal VP-ITC instrument. Association constants exceeding 10^8 M^{-1} were determined by a multistep competition method, as described by Rekharsky et al.^[4] The compound 1-butyl-3-methylimidazolium bromide, with $K_a = 1.13 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, was used as a competitor. The data were analyzed by MicroCal Origin software. The complexation enthalpies for the multistep titration experiments were calculated as a sum of the enthalpies for each complexation step. The values of K and n were determined in multiple measurements and agreed within $\pm 5\%$.

Synthesis of the dibromides 1–3, 6, and 7: The corresponding 1-alkylbenzimidazole or 1-alkylimidazole (2.5–3.0 equiv.) was dissolved in dry toluene (60 equiv.) and 4,4'-bis(bromomethyl)biphenyl (BMB; 1 equiv.) was added at room temperature. The mixture was stirred under inert atmosphere at 80–110 $^\circ\text{C}$ and monitored by TLC. When the starting material (BMB) was consumed, the reaction mixture was allowed to cool down to room temperature, and the crude product was precipitated by the addition of freshly distilled THF. The solid material was triturated with plenty of THF by using the sequence of centrifugation and dispersion under sonication. The resultant microcrystalline powder was dried under vacuum to a constant weight.

4,4'-Bis((3-methyl-1*H*-imidazolium-1-yl)methyl)biphenyl dibromide 1: Compound **1** was prepared from BMB (0.1220 g, 0.36 mmol). The product was obtained as a colorless microcrystalline powder (178 mg, 99%). M.p. = 104–109 °C; ¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.88 (s, 6H), 5.51 (s, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 9.36 ppm (s, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, [D₆]DMSO): δ = 35.9, 51.4, 122.3, 124.0, 127.2, 129.0, 134.3, 136.7, 139.7 ppm; IR (KBr): 3421, 3386, 3102, 3072, 3019, 1577, 1561, 1503, 1451, 1175, 831, 779, 749, 670, 628 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 425.2 [*M* + ⁷⁹Br]⁺ (3), 343.3 [*M* - H⁺]⁺ (4), 261.3 (4), 172.2 [*M*]²⁺ (29), 131.3 (100); elemental analysis calcd (%) for C₂₂H₂₄Br₂N₄·2.3H₂O: C 48.42, H 5.28, N 10.27; found C 48.70, H 5.20, N 9.96.

4,4'-Bis((3-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolium-1-yl)methyl)biphenyl dibromide 2: Compound **2** was prepared from BMB (0.1260 g, 0.37 mmol). The product was obtained as a colorless microcrystalline powder (273 mg, 95%). M.p. = 322–325 °C; ¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.44 (m, 12H), 1.56 (m, 6H), 1.68 (m, 6H), 1.97 (m, 6H), 3.94 (s, 4H), 5.52 (s, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.70 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.87 (s, 2H), 9.22 ppm (s, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 28.8, 34.5, 37.0, 40.5, 53.7, 62.4, 122.8, 125.4, 128.8, 129.9, 133.8, 137.4, 142.0 ppm; IR (KBr): 3422, 3062, 2904, 2849, 1557, 1451, 1160, 756, 644 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 306.3 [*M*]²⁺ (100); elemental analysis calcd (%) for C₄₂H₅₂Br₂N₄·1.2H₂O: C 63.51, H 6.90, N 7.05; found C 63.87, H 6.88, N 6.87.

4,4'-Bis((3-(1-adamantylmethyl)-2-methyl-1*H*-imidazolium-1-yl)methyl)biphenyl dibromide 3: Compound **3** was prepared from BMB (0.1260 g, 0.37 mmol). The product was obtained as a colorless microcrystalline powder (275 mg, 93%). M.p. = 321–324 °C; ¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.54 (m, 18H), 1.67 (m, 6H), 1.96 (m, 6H), 2.65 (s, 6H), 3.92 (s, 4H), 5.50 (s, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.83 ppm (d, *J* = 2.0 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, [D₆]DMSO): δ = 10.4, 27.4, 34.5, 35.9, 39.0, 50.4, 58.4, 121.1, 123.4, 127.2, 128.4, 133.8, 139.4, 144.8 ppm; IR (KBr): 3422, 2904, 2847, 1526, 1453, 767, 746 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 320.3 [*M*]²⁺ (100); elemental analysis calcd (%) for C₄₄H₅₆Br₂N₄·1.1H₂O: C 64.40, H 7.15, N 6.83; found C 64.79, H 7.29, N 7.04.

4,4'-Bis((3-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolium-1-yl)methyl)biphenyl dibromide 6: Compound **6** was prepared from BMB (0.2001 g, 0.59 mmol). The product was obtained as a pale violet microcrystalline powder (436 mg, 85%). M.p. > 330 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 1.61 (m, 18H), 1.74 (m, 6H), 2.02 (m, 6H), 4.25 (s, 4H), 5.81 (s, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.63 (m, 8H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 9.84 ppm (s, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 28.9, 35.7, 37.0, 51.5, 59.5, 114.5, 115.1, 128.2, 128.3, 128.9, 129.5, 131.9, 133.4, 134.0, 141.9, 143.1 ppm; IR (KBr): 3422, 3023, 2902, 2846, 1558, 1449, 1432, 1381, 1367, 1345, 1200, 1180, 774 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 356.3 [*M*]²⁺ (100); elemental analysis calcd (%) for C₅₀H₅₆Br₂N₄·H₂O: C 67.41, H 6.56, N 6.29; found C 67.54, H 6.54, N 6.01.

4,4'-Bis((3-(1-adamantylmethyl)-2-methyl-1*H*-benzimidazolium-1-yl)methyl)biphenyl dibromide 7: Compound **7** was prepared from BMB (0.0802 g, 0.24 mmol). The product was obtained as a colorless microcrystalline powder (109 mg, 51%). M.p. > 330 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 1.64 (m, 18H), 1.73 (m, 6H), 2.02 (m, 6H), 2.96 (s, 6H), 4.25 (s, 4H), 5.80 (s, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.62 (m, 8H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.89 ppm (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 12.8, 29.0, 37.0, 37.6, 41.7, 49.6, 58.2, 113.6, 115.3, 127.7, 128.1, 128.3, 128.9, 132.2, 133.4, 133.8, 141.6, 152.8 ppm; IR (KBr): 3422, 2903, 2849,

1521, 1472, 1415, 787, 778 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 370.3 [*M*]²⁺ (100); elemental analysis calcd (%) for C₅₂H₆₀Br₂N₄·3.5H₂O: C 64.79, H 7.01, N 5.81; found C 64.79, H 7.29, N 6.02.

General procedure for the synthesis of the diiodides 4 and 5: 4,4'-Bis((2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)biphenyl or 4,4'-bis((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)biphenyl (1 equiv.) was dissolved in methyl iodide (100 equiv.) under an inert atmosphere. The mixture was refluxed until the starting material was consumed. After the removal of residual methyl iodide under reduced pressure, the crude product was triturated with freshly distilled diethyl ether or THF several times. Solid products were dried under vacuum and used without further purification.

4,4'-Bis((3-methyl-2-methyl-1*H*-imidazolium-1-yl)methyl)biphenyl diiodide 4: Compound **4**, prepared from biphenyl precursor (0.095 g, 0.28 mmol), was obtained as a pale yellow microcrystalline powder (147 mg, 85%). M.p. = 289–294 °C; ¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.64 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 5.48 (s, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.76 ppm (d, *J* = 2.1 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9.6, 34.9, 50.2, 121.2, 122.7, 127.2, 128.4, 134.0, 139.4, 144.6 ppm; IR (KBr): 3417, 3084, 3069, 1588, 1536, 1503, 1448, 1405, 1377, 1276, 1241, 1169, 807, 759, 662, 477 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 499.1 [*M* + ¹²⁶I]⁺ (3), 275.2 (7), 186.1 [*M*]²⁺ (100), 138.1 (53), 97.1 (4); elemental analysis calcd (%) for C₂₄H₂₈I₂N₄·0.5H₂O: C 45.37, H 4.60, N 8.82; found C 45.66, H 4.60, N 8.75.

4,4'-Bis((3-methyl-1*H*-benzimidazolium-1-yl)methyl)biphenyl diiodide 5: Compound **5**, prepared from biphenyl precursor (0.0548 g, 0.13 mmol), was obtained as a pale yellow microcrystalline powder (84 mg, 91%). M.p. = 271–274 °C; ¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.11 (s, 6H), 5.82 (s, 4H), 7.59–7.71 (m, 12H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.86 ppm (s, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, [D₆]DMSO): δ = 33.5, 49.4, 113.7, 113.8, 126.6, 126.6, 127.2, 128.9, 130.7, 132.0, 133.5, 139.6, 142.9 ppm; IR (KBr): 3429, 3029, 3019, 1568, 1461, 1453, 772, 759 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* (%): 222.2 [*M*]²⁺ (100); elemental analysis calcd (%) for C₃₀H₂₈I₂N₄·H₂O: C 50.30, H 4.22, N 7.82; found C 50.58, H 4.11, N 7.93.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the internal funding agency of Tomas Bata University in Zlín (project No. IGA/FT/2015/005) for financial support. Access to computing and storage facilities owned by parties and projects contributing to the National Grid Infrastructure MetaCentrum, provided under the program "Projects of Large Infrastructure for Research, Development, and Innovations" (LM2010005), is greatly appreciated.

Keywords: cucurbituril · cyclodextrins · host–guest systems · rotaxanes · supramolecular chemistry

- [1] a) J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541; b) S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967; c) L. Isaacs, *Chem. Commun.* **2009**, 619–629; d) H.-J. Buschmann, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 533–536; e) D. Das, O. A. Scherman, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 537–550; f) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4922–4949; g) A. C. Bhasikuttan, H. Pal, J. Mohanty, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9959–9971; h) E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247.

- [2] a) *Cyclodextrins and Their Complexes* (Ed.: H. Dodziuk), Wiley-VCH: Weinheim, **2006**; b) G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975; c) E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.
- [3] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
- [4] M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, H. K. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. So-bransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim, Y. Inoue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20737–20742.
- [5] S. Moghaddam, C. Yang, M. V. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- [6] L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1006–1011.
- [7] S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. Pal, A. C. Bhasikuttan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1395–1401.
- [8] J. P. Da Silva, N. Jayaraj, S. Jockusch, N. J. Turro, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2410–2413.
- [9] M. V. Rekharsky, H. Yamamura, M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, A. Sato, Y. H. Ko, S. K. Kim, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 815–818.
- [10] L. Leclercq, N. Noujeim, S. H. Sanon, A. R. Schmitzer, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176–14184.
- [11] a) A. Harada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821–2823; b) H.-J. Buschmann, A. Wego, K. Jansen, E. Schollmeyer, D. Döpp, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, *53*, 183–189.
- [12] a) M. K. Sinha, O. Reany, M. Yefet, M. Botoshansky, E. Keinan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5589–5605; b) I. W. Wyman, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8031–8038; c) S. He, C. Zhou, H. Zhang, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2013**, *76*, 333–344.
- [13] a) S. Samsam, L. Leclercq, A. R. Schmitzer, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9493–9498; b) K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 96–107; c) A. T. Buck, J. T. Paletta, S. A. Khidurangala, C. L. Beck, A. H. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10594–10597; d) G. Celtek, M. Artar, O. A. Scherman, D. Tuncel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10360–10363; e) M. V. Rekharsky, H. Yamamura, T. Mori, A. Sato, M. Shiro, S. V. Lindeman, R. Rathore, K. Shiba, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1957–1965; f) L. Cera, C. A. Schalley, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2560–2567.
- [14] a) V. Sindelar, S. Silvi, A. E. Kaifer, *Chem. Commun.* **2006**, 2185–2187; b) D. Tuncel, Ö. Özsar, H. B. Tiftik, B. Salih, *Chem. Commun.* **2007**, 1369–1371; c) N. Noujeim, L. Leclercq, A. Schmitzer, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3784–3790; d) Z.-J. Ding, H.-Y. Zhang, L.-H. Wang, F. Ding, Y. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 856–859.
- [15] a) P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102; b) M. H. Tootoonchi, S. Yi, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10804–10809; c) X. Lu, E. Masson, *Langmuir* **2011**, *27*, 3051–3058; d) D. Jiao, F. Biedermann, F. Tian, O. A. Scherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15734–15743; e) S. Gadde, E. K. Batchelor, J. P. Weiss, Y. Ling, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17114–17119; f) A. E. Kaifer, W. Li, S. Silvi, V. Sindelar, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6693–6695.
- [16] D. Jiao, F. Biedermann, O. A. Scherman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3044–3047.
- [17] L. Patiny, A. Borel, *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 1223–1228.
- [18] a) S. Shahane, L. Toupet, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 54–60; b) M. Bochmann, G. Wilkinson, B. G. Young, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1980**, 1879–1887; c) J. Černochová, P. Branná, M. Rouchal, P. Kulhánek, I. Kuřitka, R. Vicha, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.

Received: April 7, 2015

Published online on July 3, 2015

PŘÍLOHA 4

An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Ternary Aggregates

E. Babjaková, **P. Branná**, M. Kuczyńska, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová,
J. Vícha, R. Vícha

RSC Advances, **2016**, *6*, 105146–105153

Cite this: *RSC Adv.*, 2016, 6, 105146

An adamantane-based disubstituted binding motif with picomolar dissociation constants for cucurbit[*n*]urils in water and related quaternary assemblies†

E. Babjaková,^a P. Branná,^a M. Kuczyńska,^a M. Rouchal,^a Z. Prucková,^a L. Dastychová,^a J. Vicha^b and R. Vicha^{*a}

A non-axial centerpiece based on 1,3-disubstituted adamantane was designed, and three new guests were prepared. In the structure of the heterotopic guests, the central adamantane site was combined with two terminal butyl or 1-adamantyl sites. The new central binding motif displayed an extraordinarily high affinity towards CB8 ($K_a = (5.3 \pm 0.3) \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ in water) to allow formation of quaternary assemblies with geometries which are dependent on the nature of macrocycles. Based on the individual binding strengths, the replacement of CB7 by CB8 led to inverse arrangements of the quaternary assemblies; *i.e.*, β -CD is capped at the central site by two CB7 units, while the CB8 prefers the central site to be capped with two β -CD units.

Received 21st September 2016

Accepted 24th October 2016

DOI: 10.1039/c6ra23524g

www.rsc.org/advances

Introduction

The inclusion complexes of cucurbit[*n*]uril (CB*n*) macrocycles and cationic guests that are derived from cage hydrocarbons or ferrocene have attracted significant interest in host-guest chemistry over the past two decades due to their outstanding stability.^{1–5} CB*n* is a rigid barrel-like shaped molecule with a non-polar cavity and two symmetric portals that are rimmed with carbonyl groups. Therefore, the best suited guests for CB*n* hosts consist of a hydrophobic central part to fill the cavity and two cationic substituents that are oriented along an axis to enable ion-dipole interactions with the opposite portals. Thus, it is not surprising that the strongest inclusion complex that has been reported to date was for 4,9-bis(trimethylammonium)-diamantane with CB7.^{6,7} In contrast to diamantane and other extensively used scaffolds, bicyclo[2.2.2]octane⁸ and ferrocene,⁹ which can bear two substituents that are located essentially along the axis, the two substituents at the adamantane (Ad) bridgehead positions adopt a tetrahedral orientation with an angle of 109.5°. To the best of our knowledge, there are only three examples of 1,3-disubstituted Ad dicationic guests for which the binding strengths with CB7 and CB8 have been reported.^{10,11} 1,3-Bis(trimethyl-ammonium)adamantane diiodide has K_a values with CB7 and CB8 of $6.42 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (in 50 mM

CD₃CO₂Na/D₂O) and $1.11 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ (in 50 mM CD₃CO₂Na/D₂O), respectively. Adamantane-1,3-diamine and 1,3-bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)adamantane have K_a values with CB7 of $2.06 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ (in 50 mM CD₃CO₂Na/D₂O) and $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (in water), respectively (the K_a values with CB8 were not reported). It should be noted that the binding strengths of these dicationic guests towards CB7 are significantly lower than those of corresponding singly substituted derivatives, where the magnitude of K_a reaches 10^{12} M^{-1} .^{8,10} Thus, the Ad scaffold has been employed as a terminal binding site in guest molecules that display interesting supramolecular behaviors.^{12–17} The 1,3-disubstituted Ad cage has also been incorporated into macrocyclic molecules as a bent motif which allows for the preparation of macrobicyclic derivatives of cyclen and cyclam,¹⁸ cryptands,¹⁹ macrocyclic lactams binding squarine,²⁰ and adamantanophanes.^{21,22} 1,3-Disubstituted Ad has also been utilized as a suitable linker for quadruple H-bond-based binding motifs, which are capable of self-assembling into cyclopentameric complexes.²³ In this paper, we present the first (to the best of our knowledge) preparation of multitopic guest molecules with a central binding site derived from a 1,3-disubstituted Ad cage (Fig. 1) and describe its binding properties.

Results and discussion

As a part of our ongoing research on multitopic guests, we prepared three new ligands (5–7; Fig. 1). Commercially available dicarboxylic acid **1** was used as the starting material for the preparation of the central motif and was converted to the compound **4** by a sequence of esterification, reduction, and the Appel reaction with a high overall yield of 71%. In the final step,

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Vavrečkova 275, 760 01 Zlín, Czech Republic. E-mail: rvicha@ft.utb.cz; Tel: +420 576 031 103

^bCentre of Polymer Systems, Tomas Bata University in Zlín, třída Tomáše Bati 5678, 760 01 Zlín, Czech Republic

† Electronic supplementary information (ESI) available: ¹H and ¹³C NMR spectra, titration data, and mass spectra. See DOI: 10.1039/c6ra23524g

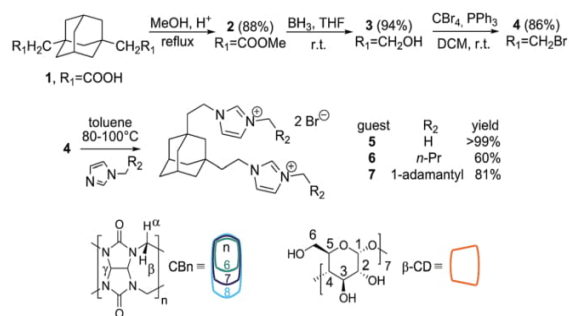


Fig. 1 Synthesis of guests 5–7 (top) and the host molecules that were used in this study (bottom).

we reacted **4** with three 1-alkylimidazoles to yield the corresponding bisimidazolium dibromides **5–7** at satisfactory overall yields of 43–70%. Compound **5** represents a model guest with only a central adamantane binding site, while guests **6** and **7** contain the additional terminal binding sites *n*-butyl and 1-adamantylmethyl, respectively, which have different affinities towards particular hosts.

To overcome the steric disadvantage of 1,3-disubstituted adamantane, we used flexible ethylene linkers between the central Ad and imidazolium units. Due to the lack of information about this binding motif, we initially focused on examining the binding behavior of model guest **5** towards hosts with suitable inner cavity dimensions; *i.e.*, CB7, CB8, and β-CD. Guest **5** interacts with β-CD following a fast exchange mode on the NMR timescale, and all of the Ad and ethylene signals are shifted downfield (see Fig. S10†). Because of the well-known magnetic anisotropy of β-CD,²⁴ we assume that the Ad cage is included in the β-CD cavity. The association constants $K_a = 1.82 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (in water) and $1.71 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (in 50 mM AcONa buffer), which were determined by means of isothermal titration calorimetry (ITC), are comparable to that obtained for other adamantane-based guests (Table 1).^{25,26} It should be noted that all binding experiments were initially performed in pure water or an aqueous NaCl solution because there is no need for buffering of the solutions of our permanent imidazolium cations. Nevertheless, we determined the thermodynamic parameters for the model guest **5** also in a sodium acetate buffer to enable easier comparison with previously published data (for full thermodynamic data, see Table S1†). By examining the

complexes of **5** with CB7 and CB8 using NMR titrations, we observed rapid formation of 1 : 1 complexes in slow exchange mode in both cases. In addition, a significant increase of the solubility of CB8 was observed during the titration of **5** by a fine dispersion of CB8 in 50 mM NaCl. No remaining solid CB8 was observed at the final concentration of 1.1 mM. Note in Table 1 that the guest **5** is better suited for CB8 by factor of 32.3 in water (9.7 in AcONa buffer). This observation can be likely explained by better accommodation of hindered 1,3-disubstituted adamantane scaffold by wider CB8. The strength of the 5@CB7 complex (Table 1, for full ITC data, see Table S1†) is comparable to that of singly substituted adamantane-based guests. We speculate that the expected steric hindrance of the disubstituted Ad cage inside the CB7 cavity is compensated for by the ion–dipole interactions of two imidazolium rings with the CB7 portals.

To determine the possible orientation of guest **5** inside the hosts, we performed optimization calculations at the B3LYP/6-31G(d,p) level with a D3 dispersion correction and the COSMO solvent model (water) (for details and corresponding references, see Computational details). Fig. 2 shows top and side views of the minimized structures. Note that the Ad cage of **5** is shifted markedly from the virtual plane of the glycosidic oxygen atoms towards the primary rim of the β-CD likely due to steric hindrance between the C(6)H₂OH groups of β-CD and the imidazolium ring. In contrast to the nearly ideal symmetric geometry of CB7 in the complex 5@CB7, with the Ad cage positioned near the center of gravity of the CB7, the Ad cage of **5** in 5@CB8 is shifted from the central position and is accompanied by tilting of the two opposite glycoluril units.

Subsequently, the intrinsic stability of the 5 host aggregates in the gas phase was studied by ESI-MS. The [M + host]²⁺ cations were isolated in an ion trap and treated under collision-induced dissociation (CID) conditions. Fig. 3 shows the plot of the relative intensity of the [M + host]²⁺ signal against the CID amplitude. The observed stabilities 5@CB8 ≥ 5@CB7 > 5@β-CD correlate well qualitatively with the association constants that were obtained by calorimetric titrations, see Table 1. For comparison, we also measured 5·α-CD, which is expected to be a weak non-specific aggregate, and Ad–NH₃⁺Cl[−]@CB7 with the previously reported value $K_a = 4.17 \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$.¹⁰ Although the MS data correlate well with K_a , it should be noted that fragmentation upon CID conditions combines the dissociation of the supramolecular aggregate and cleavage of its molecular

Table 1 ITC-determined values of K_a^a [M^{−1}] for the interactions of 5–7 with CB6, CB7, CB8, and β-CD at 303 K

Guest	CB6	CB7	CB8	β-CD
5	nb	$(1.64 \pm 0.09) \times 10^{11b,c}$	$(5.3 \pm 0.3) \times 10^{12b,d}$	$(1.82 \pm 0.01) \times 10^{4b}$
5	nb	$(3.5 \pm 0.3) \times 10^{10c,e}$	$(3.4 \pm 0.2) \times 10^{11d,e}$	$(1.71 \pm 0.03) \times 10^{4e}$
6	$(1.23\text{--}1.36) \times 10^{5f,g}$	$(1.29 \pm 0.11) \times 10^{11b,c}$	$(3.29 \pm 0.15) \times 10^{12b,d}$	$(1.65 \pm 0.01) \times 10^{4b}$
7	nb	omb	omb	$(0.18\text{--}6.31) \times 10^{5b,f}$

^a All titrations were performed in triplicate. The K_a values are reported for a single binding site. ^b Experiments were carried out in water. ^c 1,6-Hexamethylene diamine·2HCl was used as a competitor. ^d 1-Adamantaneamine·HCl was used as a competitor. ^e Experiments were carried out in 50 mM AcONa. ^f Various fitting models were used. See Table S1 and comments in the text for detail. nb = no binding, omb = off-model binding. ^g Experiments were carried out in 2.5 mM NaCl.

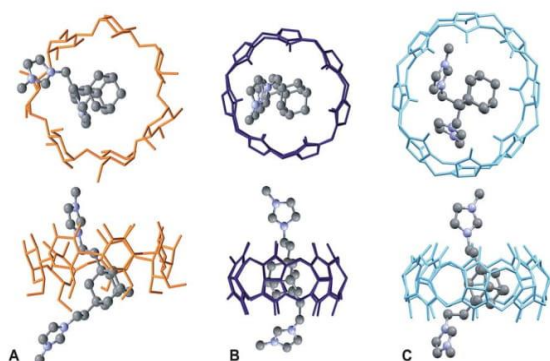


Fig. 2 Energy-minimized structures of the 5@β-CD (A), 5@CB7 (B), and 5@CB8 (C) complexes.

components (note that Ad—NH₃⁺ is likely much more stable than 5 in the complex with CB7).

Having obtained these promising data, we examined the binding behavior of guest 6, which contains two additional terminal butyl binding sites. We use the superscripts “T” and “C” to denote the positioning of particular macrocycles at the terminal and central binding sites, respectively. The NMR and ITC data of the binary complexes of 6 with CB7, CB8, and β-CD indicate that the binding behavior of 6 is very similar to that of 5; *i.e.*, 6 forms 1 : 1 complexes with all of these macrocycles in a pseudorotaxane manner with the central Ad cage included inside the cavity. However, in complex of 6 with CB6, hosts occupy both terminal sites with K_a values similar to those of other alkylimidazolium salts²⁷ forming the 2 : 1 complex 6@CB6₂^T as ¹H NMR titration experiment clearly indicate (Fig. S14†). To support this hypothesis, we performed calorimetric titration of CB6 with the guest 6 which provided a single-ramp binding isotherm with inflexion at $x_6 = 0.47$. We employed “One Set of Sites” and “Two Sets of Sites” models to obtain consistent values of K_a for single terminal site ($K_a \sim 1.3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, for full data, see Table S1†). In contrast, fitting procedure using a “Sequential Binding” model did not converge on reasonable binding parameters. Upon these findings, it can be inferred that each site binds the CB6 unit independently.

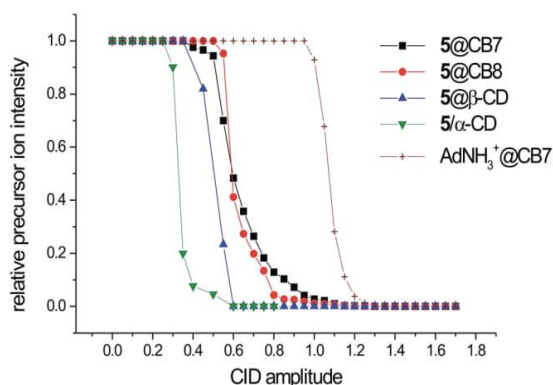


Fig. 3 Intrinsic gas-phase stability of 5@host complexes.

Subsequently, we examined whether guest 6 is capable of forming a ternary or quaternary assembly; *i.e.*, a complex with two different macrocycles. Our experiment can be followed by examining the stacked ¹H NMR spectra in Fig. 4. Initially, four molar excess of β-CD was added to the solution of guest 6 in 50 mM NaCl in D₂O (the NaCl solution was used to increase solubility of CB6). The significant downfield shift of the signals that were related to the central Ad cage implies the formation of 6@β-CD^C. According to β-CD selectivity towards the butyl and the adamantane site ($K_{Ad}/K_{Bu} \sim 1000$), the terminal sites remained free to allow further binding. Subsequent stepwise addition of the solution of CB6 led to a small but unambiguous downfield shift of the adamantane H₁ signal. In contrast, the signals of the butyl chains were markedly shifted upfield. Broadening and/or overlapping of the peaks in the range of 1.4–1.8 ppm in final stages of titration can be attributed to increase in number of the adamantane peaks (particularly H_m and H_k) as these H-atoms became non-equivalent inside the chiral CD cavity. Considering that CB6 does not bind the Ad site due to incompatible geometries, β-CD strongly prefers the Ad site, and there is no expectation of significant repulsion between the β-CD and CB6 units, the above mentioned observations can be explained by the positioning of the two CB6 units at butyl chains, whereas β-CD remained bound to the central Ad site to form quaternary assembly 6@(β-CD^C,CB6₂^T).

The second examined multiple-binding-site guest 7 consists of two high-affinity terminal Ad-based sites in addition to the title central site. Initially, its complexation by CB7 was studied. The NMR data (upfield shift of the terminal adamantane signals) clearly imply that the terminal Ad sites of 7 are occupied by CB7 to form 7@CB7^T at low CB7 concentrations and 7@CB7₂^T with excess of CB7 (see Fig. S18†). Simultaneously, the signals of the central adamantane hydrogen atoms were more shielded as the central adamantane cage was positioned close to the CB7 portals. Because no change of the guest signals intensities and/or positions was observed after addition of more than two equivalents of CB7, we infer that

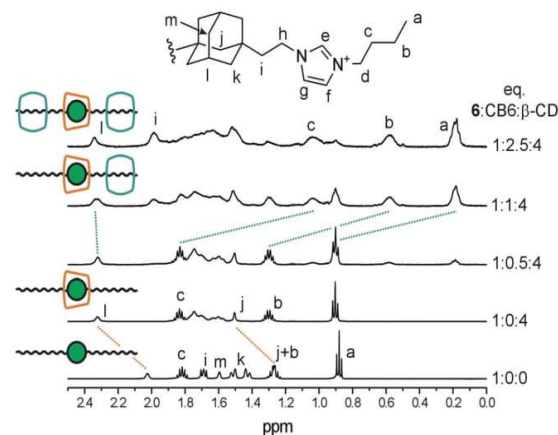


Fig. 4 Stacking plot of a portion of the ¹H NMR (500 MHz) spectra of 6 (1.83 mM) and its complexes recorded in a 50 mM NaCl solution in D₂O at 303 K.

$7@CB7_2^T$ predominated in the solution and no significant amount of $7@CB7_2^T, CB7^C$ and/or $7@CB7^T, CB7^C$ was formed. It should be noted that formation of the two last mentioned complexes is most unlikely because such complexes, with two CB units which are arranged around one cationic moiety, suffer from strong electrostatic repulsion between two adjacent CB portals. Unfortunately, determination of the association constant for terminal Ad site of the guest 7 with CB7 *via* ITC was disabled because of too long equilibration when competitor was used. Although the binding constant remained unavailable, the binding isotherm which was obtained without any competitor (see Fig. 5, left) suggests that two binding sites were occupied within a simple binding event (only one slope was observed with inflexion at $x_{CB7} \approx 2$). Combining this observation with 1H NMR data, we speculate that the ternary complex $7@CB7_2^T$ is formed with binding strength of CB7 at Ad^T significantly exceeding that at Ad^C . If the value of K_a for Ad^T site and CB7 would be lower than that for Ad^C , the occupation of the central Ad site, not the terminal one, could be expected at low CB7 concentrations. The formation of $7@CB7_2^T$ would follow only with the excess CB7. This is however not the case. Thus, we assume that the binding constant of CB7 at Ad^T is likely similar to that obtained for the model guest 1-(1-adamantylmethyl)-3-methylimidazolium iodide (AMI) and CB7 (*i.e.*, $3.7 \times 10^{12} M^{-1}$, for more information, see ref. 28). This would provide the two sequential bindings of CB7 at terminal Ad sites of the guest 7 with no substantial participation of the central site (K_a for Ad^C site of 7 could be similar to that of 5, *i.e.*, $(1.64 \pm 0.09) \times 10^{11}$

M^{-1}) as depicted in Fig. 5 (left). Subsequently, we treated the guest 7 with CB8. Unfortunately, limited solubility of CB8 disabled NMR data of sufficient quality. Although the appearing of the second set of signals of aromatic hydrogen atoms clearly indicated some binding in slow-exchange manner, the signals of adamantane hydrogen atoms became too broad to allow unambiguous assignment. Binding isotherm which was recorded for competitive calorimetric titration of CB8 with the guest 7 did not fit any available model. However, two slopes were clearly observed when titration was performed without competitor as can be seen in Fig. 5 (right). Considering binding strengths of individual sites which were obtained using model compound 5 and AMI (K_a for CB8 and AMI in water at 303 K is $(1.07 \pm 0.15) \times 10^{11} M^{-1}$), we assume that two subsequent distinct binding events took place when molar fraction of the guest was lower than 1.0. In other words, the CB8 unit was bound initially at Ad^T and then moved to Ad^C to form the complex $7@CB8^C$ predominantly. This complex was transformed with the excess CB8 to $7@CB8_2^T$ since the positioning of the two CB8 units around one cationic moiety is not preferred (Fig. 5, right). Consistent results were obtained when titrations were performed in inverse mode, *i.e.*, the host in the cell was titrated with CBn (see Fig. S23†). These observations indicate different preferences of CB7 and CB8 towards available binding sites of the guest 7 to enable preparation of quaternary complexes with various arrangements of the CDs and CBs macrocycles as demonstrated below. Finally, we examined binding behavior of 7 towards β -CD. In the 1H NMR spectra that were recorded during the titration of 7 with β -CD, significant deshielding of both the central and terminal Ad cages was observed. The Job plot that was constructed for this system suggested a stoichiometry 1 : 2 (7 : β -CD). However, the analysis of the ITC data implies that more than two binding sites can be occupied by β -CD at once (Fig. S17†).

Our previous work showed that similar guests with a biphenyl central site can form rotaxane-like complexes in which one β -CD unit is firmly trapped at the central site by two CB7 units at the terminal Ad sites.²⁸ Fig. 6 shows the 1H NMR titration experiment that confirms the ability of 7 to form a similar quaternary assembly. Initially, we added 5 eq. of β -CD to the solution of 7 in water. As discussed above, the significant downfield shift of all of the Ad signals suggests that at least two binding sites are occupied. The subsequent addition of the CB7 solution led to the large upfield shift of the terminal Ad signals, whereas the H-atoms in the central Ad cage were significantly deshielded. Because the deshielding of the central part of the guest is much higher than the deshielding that would originate solely from the portal effect of the CB7 units,^{27,29} we can conclude that this NMR experiment confirms the formation of the $7@(\beta\text{-CD}^C, CB7_2^T)$ assembly. As was demonstrated in our previous work, binding of CB7 units at both terminal sites of the tritopic Ad-terminated bisimidazolium guest disabled the central biphenyl site for β -CD.²⁸ In the case of compound 7, we observed significant deshielding of the hydrogen atoms of the central Ad cage after addition of an excess of β -CD into a solution which contained $7@CB7_2^T$. However, we observed only single set of the β -CD signals. These observations imply that

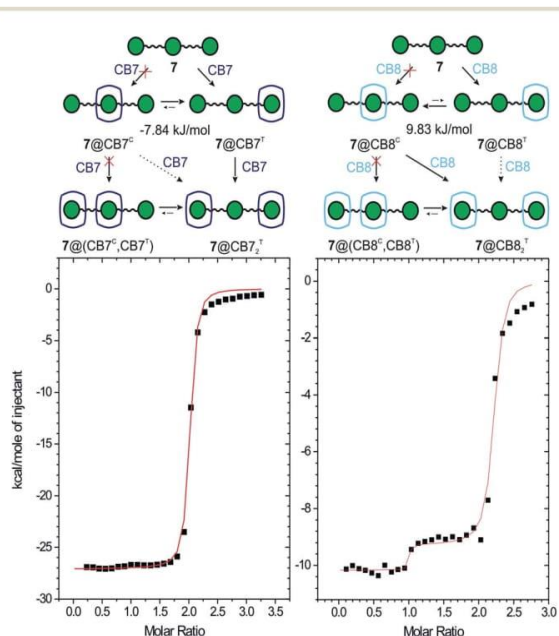


Fig. 5 Assumed binding events and binding isotherms obtained by ITC for titration of the guest 7 with CB7 (left) and with CB8 (right) (guest in the cell, host in the syringe) in water at 303 K. Unlike conversions are denoted by dotted arrows. Initial concentrations: $c_{CB7} = 0.3465$ mM, $c_7 = 0.0036$ mM; $c_{CB8} = 0.1082$ mM, $c_7 = 0.0084$ mM. Energy differences between the two distinct 1 : 1 complexes were calculated using model guests.

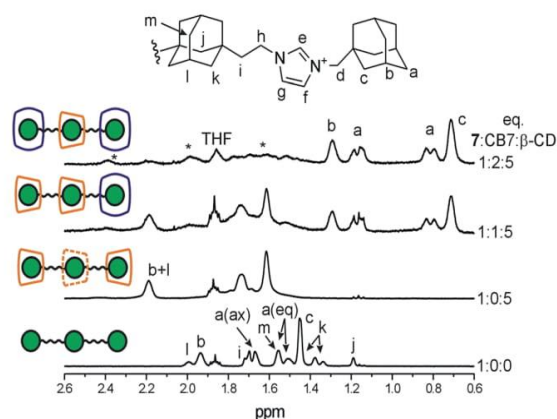


Fig. 6 Stacking plot of a portion of the ^1H NMR (500 MHz) spectra of guest 7 (1.83 mM) titrated with β -CD and CB7 in D_2O at 303 K. Signals of the central Ad deshielded by β -CD are shown with asterisks.

some non-specific aggregate ($7@CB7_2$)- β -CD is formed more likely than $7@(\text{CB7}_2, \beta\text{-CD}^c)$.

The binding data of 5 suggests a high affinity of the central site in guest 7 towards CB8. In addition, as discussed above, CB8 slightly prefers the central site over the terminal site. Subsequently, we performed ^1H NMR titrations to determine whether guest 7 can form quaternary assemblies with the CB8 unit that is trapped at the central site. Although guest 7 interacts with CB8 in water, the broadening of the shielded proton signals does not allow unambiguous assignment of the signals (Fig. 7). It should be noted that during this stage of the experiment, some CB8 remained undissolved. After the subsequent addition of an excess of β -CD, the sharp signals of the central Ad appeared. Compared to the spectrum of the free guest, the signals of the central Ad are shielded, whereas the terminal Ad signals are deshielded. These observations can be rationalized by the predominant formation of complex $7@(\beta\text{-CD}_2^c, \text{CB8}^c)$. In other words, the CB8 unit is fixed at the central binding site with two β -CDs that are positioned at the terminal sites. The molar fraction of the CB8-complexed guest was calculated immediately after the addition of β -CD using signal b (overlapping

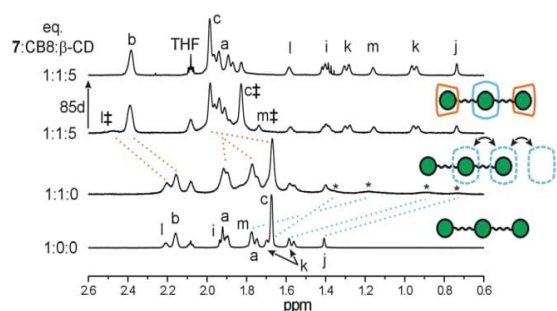


Fig. 7 Stacking plot of a portion of the ^1H NMR (500 MHz) spectra of guest 7 (1.83 mM) titrated with β -CD and CB8 in 50 mM NaCl solution in D_2O at 323 K. The signals of $7@CB8$ and $7@(\beta\text{-CD}_2)$ are denoted by * and ‡, respectively.

signals of all of the terminal Ad; Fig. 7) and signals i–m (related to the central Ad that was complexed with CB8) to be 0.51. However, the fraction of this quaternary assembly increased to 0.84 after 85 days of standing at room temperature. This increase can be attributed to the CB8 slow dissolving rather than slow equilibration process because of only one set of signals for CB8 was observed in the ^1H NMR spectra. These CB8 signals displayed the same diffusion coefficient in a DOSY experiment as signals of the guest (see Fig. S20a in the ESI†). Additional support for the complex hypothesized above can clearly be observed in a ROESY spectrum (Fig. S19†). Whereas the cross-peaks of the terminal Ad and inner β -CD H3 and H5 suggest the inclusion of terminal Ads into β -CD cavities, the positioning of the CB8 at the central Ad can be demonstrated by the intermolecular interaction of the H α from CB8 and H ϵ from the terminal adamantanes.

Both quaternary assemblies consisting of guest 7 (*i.e.*, $7@(\beta\text{-CD}_2^c, \text{CB8}^c)$ and $7@(\beta\text{-CD}^c, \text{CB7}_2^t)$) were detected by ESI-MS (for the spectra, see Fig. S38 and S37,† respectively). The proposed composition of these complexes was supported by a tandem mass spectra analysis that revealed subsequent releases of the host molecules.

Experimental

General

Unless otherwise stated, all of the starting material, reagents and solvents were purchased from commercial sources and used without further purification. The adamantane-1,3-diacetic acid was obtained as a gift from Provisco CS Ltd. The melting points were measured using a Kofler block and are uncorrected. The elemental analyses (C, H, N) were performed on a Thermo Fisher Scientific Flash EA 1112. The NMR spectra were recorded on Bruker 300/500 spectrometers that operate at frequencies of 300.13/500.11 MHz (^1H) and 75.77/125.77 MHz (^{13}C). ^1H and ^{13}C -NMR chemical shifts were referenced to the solvent signals [^1H : $\delta(\text{residual DMSO-}d_5) = 2.50$ ppm, $\delta(\text{HDO}) = 4.70$ ppm, $\delta(\text{residual CHCl}_3) = 7.26$ ppm; ^{13}C : $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39.52$ ppm, $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm]. The signals were assigned as follows: s = singlet, t = triplet, and m = multiplet with J values in Hz. The IR spectra were recorded using KBr discs with a Mattson 3000 FT-IR instrument, and ν was reported in cm^{-1} . The electrospray mass spectra (ESI-MS) were recorded using an amaZon X ion-trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) that was equipped with an electrospray ion source. All of the experiments were conducted in the positive-ion polarity mode. The instrumental conditions that were used to measure the single imidazolium salts and their mixtures with the host molecules were different; therefore, they are described separately. Single imidazolium salts: Individual samples (with a concentration of $0.5 \mu\text{g cm}^{-3}$) were infused into the ESI source in methanol : water (1 : 1, v/v) solutions using a syringe pump with a constant flow rate of $4 \mu\text{l min}^{-1}$. The other instrumental conditions were as follows: an electrospray voltage of -4.2 kV, capillary exit voltage of 140 V, drying gas temperature of 220 °C, drying gas flow rate of $6.0 \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$ and nebulizer

pressure of 55.16 kPa. Host-guest complexes: An aqueous solution of the guest molecule (6.25 μM) and the corresponding host molecule (1.0–5.0 equivalents) for the binary/ternary complexes or an aqueous solution of the guest molecule (6.25 μM) and the corresponding host molecules (1.0–5.0 equivalents) for the quaternary complexes was infused into the ESI source at a constant flow rate of 4 $\mu\text{l min}^{-1}$. The other instrumental conditions were as follows: an electrospray voltage of -4.0 kV, capillary exit voltage of from -30 to 140 V, drying gas temperature of 300 $^{\circ}\text{C}$, drying gas flow rate of 6.0 $\text{dm}^3 \text{min}^{-1}$ and nebulizer pressure of 206.84 kPa. Nitrogen was used as the nebulizing and drying gases in all of the experiments. The tandem mass spectra were collected using collision-induced dissociation (CID) with He as the collision gas after isolating the required ions. The isothermal titration calorimetry measurements were carried out in H_2O using a VP-ITC MicroCal instrument at 303 K. The concentrations of the host in the cell and the guest in the microsyringe were approximately 0.35 – 0.05 and 3.50 – 0.50 mM, respectively. The exact concentrations of CB*n* stock solutions were determined by the ITC titration of stable and non-hygroscopic guests which are known to form 1:1 complex (*i.e.*, 1-adamantaneamine·HCl for β -CD, CB7, and CB8 and 1,6-hexanediamine·2HCl for CB6; purity was checked by elemental analysis prior titration). The raw experimental data were analyzed with the MicroCal ORIGIN software. The heats of dilution of each guest compound were taken into account. The data were fitted to a theoretical titration curve using the “One Set of Sites”, “Two Sets of Sites”, or “Sequential Binding” model. 1,6-Hexanediamine·2HCl with $K_{a,\text{CB7}} = (2.05 \pm 0.09) \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ (water) and $K_{a,\text{CB7}} = (2.84 \pm 0.22) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ (50 mM $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ buffer) and 1-adamantaneamine·HCl with $K_{a,\text{CB8}} = (2.79 \pm 0.15) \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ and $K_{a,\text{CB8}} = (2.50 \pm 0.16) \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ (50 mM $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ buffer) were used as competitors.⁹ The enthalpy for competitive experiment was calculated as a sum of enthalpies for each step in competitive sequence. These ΔH values were verified by independent titration without competitor (see, Table S1†).

1,3-Bis(2-hydroxyethan-1-yl)adamantane (3). The dimethyl dicarboxylate **2** (2.4 g, 8.6 mmol) was dissolved in 16 cm^3 of dry THF, and the reaction flask was placed into a crushed ice-water bath. The $\text{THF} \cdot \text{BH}_3$ as a 1 M THF solution (35 cm^3 , 35 mmol) was added within one hour at -5 to 0 $^{\circ}\text{C}$. Subsequently, the mixture was stirred for 1 h at -5 to 0 $^{\circ}\text{C}$ and an additional 48 h at room temperature until the starting material disappeared. The reaction was quenched with 10 cm^3 of water and 18 cm^3 of 3 M water solution of NaOH. The mixture was extracted with several portions of hexane and diethyl ether, the combined organic portions were dried over Na_2SO_4 , and the solvents were evaporated under reduced pressure. The diol **3** was isolated as a colorless crystalline powder (1.81 g, 94%) with mp = 118 – 120 $^{\circ}\text{C}$ (compared with values from the literature³⁰ of mp = 117 – 118 $^{\circ}\text{C}$). No further purification was needed. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (s, 2H), 1.37–1.51 (m, 14H), 1.58 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.70 (m, 4H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3): 29.10, 32.7, 36.6, 42.3, 47.0, 48.3, 58.9. (KBr): 3301 (m), 2907 (m), 2874 (m), 2838 (m), 1447 (m), 1035 (s), 1021 (s), 967 (w), 669 (w), 615 (m) cm^{-1} .

1,3-Bis(2-bromoethan-1-yl)adamantane (4). Diol **3** (1.82 g, 8.1 mmol) and CBr_4 (5.05 g, 15.2 mmol) were dissolved in 22 cm^3 of dry dichloromethane. Subsequently, the triphenylphosphine (4.67 g, 17.8 mmol) was added portionwise within 30 min at 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature until the GC-MS analysis indicated complete consumption of the starting compound **3**. The reaction was quenched with 12 cm^3 of water, the aqueous portion was extracted with CH_2Cl_2 , the collected organic portions were washed with $3 \times 15 \text{ cm}^3$ of saturated NaHCO_3 solution and dried over Na_2SO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained solid material was triturated with pentane several times, and the collected liquid portions were passed through a celite pad until all of the POPh_3 had been removed. The solvent was then removed under reduced pressure to obtain the crystalline product **4** (2.44 g, 86%) with mp = 45 – 48 $^{\circ}\text{C}$ (compared with the values from the literature²² of 45 – 47 $^{\circ}\text{C}$). This material was used in the next step without further purification. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (s, 2H), 1.45 (m, 8H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 3.39 (m, 4H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3): δ 28.7, 28.8, 34.7, 36.4, 41.6, 47.0, 47.8. IR (KBr): 2909 (s), 2846 (s), 1446 (s), 1363 (w), 1343 (w), 1329 (m), 1239 (w), 1219 (m), 1153 (12), 662 (s), 562 (s) cm^{-1} .

General procedure for the preparation of guests 5–7

The corresponding 1-methyl, 1-butyl, and 1-(1-adamantylmethyl)imidazole (4 eq.) was dissolved in dry toluene (2 cm^3), and 1 eq. of **4** was added at room temperature. The mixture was stirred under inert atmosphere at 80 – 100 $^{\circ}\text{C}$ and monitored by thin-layer chromatography. When the starting material had been consumed, the crude product was isolated from the reaction mixture by addition of freshly distilled DEE or THF. The crude material was washed with plenty of DEE or THF under sonication and separated by centrifugation if applicable. The resultant colorless microcrystalline powder (**7**) or oil (**5** and **6**) was dried in vacuum to a constant weight; however, the elemental analyses revealed that some water and/or THF was still present. This material was used for further binding studies, and the water and/or THF molecules were taken into account.

1,3-Bis[2-(3-methylimidazolono-1-yl)ethyl]adamantane dibromide (5). Compound **5** was prepared from 0.1 g (0.29 mmol) of dibromide **4**. The product was obtained as a colorless viscous oil in the yield of $>99\%$. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{N}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 48.01%; H, 6.96%; N, 10.18%; found C, 47.93%; H, 6.96%; N, 10.33%. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.33 (s, 2H), 1.41–1.51 (m, 8H), 1.58 (m, 2H), 1.62–1.65 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 4.21–4.24 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 9.29 (s, 2H) ppm. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 28.1, 32.3, 35.6, 35.7, 40.7, 43.1, 44.4, 46.2, 122.3, 123.5, 136.5 ppm. IR (KBr): 3149 (vw), 2904 (w), 2845 (m), 1634 (s), 1572 (s), 1449 (w), 1344 (vw), 1169 (vs), 1106 (w), 851 (s), 759 (m), 667 (w), 623 (m) cm^{-1} . ESI-MS: 433.3/435.3 [$\text{M}^{2+} + \text{Br}^-$] $^+$, 353.4 [$\text{M}^{2+} - \text{H}^+$] $^+$, 271.3 [$\text{M}^{2+} - \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$] $^+$, 177.2 [M^{2+}], 83.3 [$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$] $^+$ *m/z*.

1,3-Bis[2-(3-butylimidazolono-1-yl)ethyl]adamantane dibromide (6). Compound **6** was prepared from 0.1 g (0.29 mmol) of dibromide **4**. The product was obtained as a colorless liquid in the yield of 60%. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_4 \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$: C, 53.61;

H, 7.91%; N, 8.93%; found C, 53.69%; H, 8.18%; N, 8.54%. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 6H), 1.21–1.29 (m, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.40–1.50 (m, 8H), 1.58 (m, 2H), 1.63–1.66 (m, 4H), 1.75–1.81 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 4.18 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 4H), 4.22–4.25 (m, 4H), 7.82 (m, 2H), 7.87–7.88 (m, 2H), 9.41 (s, 2H) ppm. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6): δ 13.2, 18.7, 28.1, 31.2, 32.3, 35.6, 40.6, 43.0, 44.5, 46.2, 48.2, 122.3, 122.5, 135.9 ppm. IR (KBr): 3134 (s), 3074 (s), 2961 (s), 2927 (sh), 2905 (s), 2873 (sh), 2847 (vs), 1628 (w), 1562 (vs), 1461 (w), 1448 (w), 1369 (w), 1162 (w), 1026 (w), 865 (s), 754 (m), 645 (w) cm^{-1} . ESI-MS: 219.3 $[\text{M}]^{2+}$ m/z .

1,3-Bis{2-[3-(1-adamantylmethyl)imidazolono-1-yl]ethyl}adamantane dibromide (7). Compound 7 was prepared from 0.1 g (0.29 mmol) of dibromide 4. The product was obtained as a colorless microcrystalline powder in the yield of 81%. Mp = 192–195 °C, anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{N}_4 \cdot 0.8\text{THF} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 63.24; H, 8.27%; N, 6.53%; found C, 63.27%; H 8.35%; N, 6.27. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.33 (s, 2H), 1.37–1.49 (m, 8H), 1.44 (m, 12H), 1.52–1.67 (m, 12H), 1.52–1.55 (m, 2H), 1.65–1.68 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 4.26–4.29 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 9.35 (s, 2H) ppm. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6): δ 27.4, 28.1, 32.4, 33.1, 35.5, 36.0, 39.0, 40.6, 42.8, 44.5, 46.4, 59.8, 121.9, 124.0, 136.5 ppm. IR (KBr): 3150 (sh), 3129 (m), 3065 (s), 3040 (s), 2927 (sh), 2918 (sh), 2906 (vs), 2882 (sh), 2845 (vs), 2677 (vw), 2657 (vw), 1561 (vs), 1449 (m), 1366 (m), 1344 (w), 1315 (w), 1168 (s), 1156 (s), 1107 (w), 1067 (w), 977 (s), 837 (m), 803 (m), 783 (w), 719 (w), 664 (w), 644 (w) cm^{-1} . ESI-MS: 311.3 $[\text{M}]^{2+}$ m/z .

Computational details

Structures of 5, β -CD, CB7 and CB8 and corresponding inclusion complexes were optimized using B3LYP functional^{31,32} and standard 6-31G(d,p) basis set with COSMO (CONductor-like Screening MOdel) solvent model³³ (water). The D3 dispersion correction³⁴ was implemented during the optimizations of inclusion complexes for better description of these non-covalently bonded species.

Conclusions

In conclusion, we demonstrated that the 1,3-disubstituted adamantane scaffold that bears two imidazolium cations bonded *via* ethylene linkers represents an efficient binding site for β -CD, CB7, and CB8. The aggregation constants of guest 5 towards β -CD and CB7 were comparable with that obtained for singly substituted adamantane-derived guests. In addition, 5 is the non-peptide guest with the highest value of K_a observed to date ($(5.3 \pm 0.3) \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ in water and $(3.4 \pm 0.2) \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ in 50 mM $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ buffer) for 1 : 1 complex with CB8. Furthermore, ligands 6 and 7, which feature additional binding sites, were found to be capable of forming quaternary assemblies in a pseudorotaxane manner in a water environment. Guests 6 and 7 formed complexes with the β -CD unit at the central site capped by CB7 or CB6 at both terminal sites; *i.e.*, $6@(\beta\text{-CD}^{\text{C}}, \text{CB}_7^{\text{I}})$ and $7@(\beta\text{-CD}^{\text{C}}, \text{CB}_7^{\text{I}})$. In contrast, the CB8 was predominantly trapped at the central Ad site by two β -CD units at the terminal sites; *i.e.*, $7@(\beta\text{-CD}^{\text{I}}, \text{CB}_8^{\text{C}})$. These findings can enable new modalities in the design and construction of supramolecular systems.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín, project No. IGA/FT/2016/001, and the Czech Science Foundation grant 16-05691S to JV. The authors thank to Lukáš Maier from Masaryk University (Brno, Czech Republic) for assistance with the NMR measurements.

Notes and references

- S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio and O. A. Scherman, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 12320–12406.
- D. Shetty, J. K. Khedkar, K. M. Park and K. Kim, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 8747–8761.
- A. E. Kaifer, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2160–2167.
- L. Isaacs, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2052–2062.
- K. I. Assaf and W. M. Nau, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 394–418.
- L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser and L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 988–993.
- M. Šekutor, K. Molčanov, L. Cao, L. Isaacs, R. Glaser and K. Mlinarić-Majerski, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 2533–2542.
- S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue and M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 3570–3581.
- M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, H. K. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim and Y. Inoue, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, **104**, 20737–20742.
- S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Zavalij and L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15959–15967.
- D. S. N. Hettiarachchi and D. H. Macartney, *Can. J. Chem.*, 2006, **84**, 905–914.
- J. Gravel, J. Kempf and A. Schmitzer, *Chem.–Eur. J.*, 2015, **21**, 1–8.
- P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij and L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 14093–14102.
- X. Lu and E. Masson, *Langmuir*, 2011, **27**, 3051–3058.
- M. H. Tootoonchi, S. Yi and A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 10804–10809.
- Z.-J. Ding, H.-Y. Zhang, L.-H. Wang, F. Ding and Y. Liu, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 856–859.
- S. Ghosh and L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 4445–4454.
- S. M. Kobelev, A. D. Averin, A. K. Buryak, E. N. Savelyev, B. S. Orlinson, G. M. Butov, I. A. Novakov, F. Denat, R. Guilard and I. P. Beletskaya, *ARKIVOC*, 2012, 196–209.
- T. Š. Ramljak, I. Despotović, B. Bertoša and K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 10610–10620.
- C. G. Collins, A. T. Johnson, R. D. Connell, S. A. Nelson, I. Murgu, A. G. Oliver and B. D. Smith, *New J. Chem.*, 2014, **38**, 3992–3998.
- K. Mlinarić-Majerski, D. Pavlović and Ž. Marinić, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4829–4832.

- 22 K. Mlinarić-Majerski, D. Pavlović, M. Luić and B. Kojić-Prodić, *Chem. Ber.*, 1994, **127**, 1327–1329.
- 23 H. M. Keizer, J. J. Gonzáles, M. Segura, P. Prados, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer and J. de Mendoza, *Chem.–Eur. J.*, 2005, **11**, 4602–4608.
- 24 H.-J. Schneider, F. Hacket and V. Rüdiger, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 1755–1785.
- 25 M. V. Rekharsky and Y. Inoue, *Chem Rev.*, 1998, **98**, 1875–1917.
- 26 S. G. Kulkarni, Z. Prucková, M. Rouchal, L. Dastychová and R. Vícha, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2016, **84**, 11–20.
- 27 N. Zhao, L. Liu, F. Biedermann and O. A. Scherman, *Chem.–Asian J.*, 2010, **5**, 530–537.
- 28 P. Branná, J. Černochová, M. Rouchal, M. Babinský, R. Marek, M. Nečas, I. Kuřitka and R. Vícha, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 9595–9604.
- 29 P. Branná, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, R. Lenobel, T. Pospíšil, K. Maláč and R. Vícha, *Chem.–Eur. J.*, 2015, **21**, 11712–11718.
- 30 J. G. Henkel, J. T. Hane and G. Gianutsos, *J. Med. Chem.*, 1982, **25**, 51–56.
- 31 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, **37**, 785–789.
- 32 P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski and M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 11623–11627.
- 33 A. Klamt and G. Schürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1993, 799–805.
- 34 S. J. Grimme, *Comput. Chem.*, 2006, **27**, 1787–1799.

9. CURRICULUM VITAE

Jméno a příjmení (rodné): Petra Janovská (Branná)

Datum narození: 15. 9. 1986

Místo narození: Ostrava – Zábřeh

Zaměstnání

2016–dosud výzkumný a vývojový pracovník, Colorlak, a. s., Staré Město u UH

Vzdělání

2011–dosud *Doktorské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,
Studijní obor: Technologie potravin

2009–2011 *Magisterské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek – ukončeno státní
závěrečnou zkouškou

2006–2009 *Bakalářské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,
Studijní obor: Chemie a technologie potravin – ukončeno státní
závěrečnou zkouškou

2002–2006 Střední průmyslová škola chemická akademika Heyrovského, o.p.s.
Studijní obor: Ochrana životního prostředí – ukončeno státní maturitní
zkouškou

Stáž

6/2014–7/2014 Ústav analytické chemie Akademie věd ČR, v. v. i., oddělení
bioanalytické instrumentace, Brno

Spolupráce na projektech

- Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně:
 - IGA/FT/2016/001** Multitopické ligandy pro pokročilé supramolekulární systémy
 - IGA/FT/2015/005** Syntéza a charakterizace molekulárních komponent a studium vlastností souvisejících supramolekulárních systémů
 - IGA/FT/2014/002** Multikomponentní supramolekulární systémy
 - IGA/FT/2013/008** Syntéza a fyzikálně-chemické vlastnosti molekulárních komponent pro supramolekulární systémy na bázi adamantanu (hlavní řešitel projektu)
 - IGA/FT/2012/016** Supramolekulární stavebnice – syntéza komponent na bázi adamantanu a studium jejich fyzikálně-chemických vlastností
- Projekt OPVK CZ.1.07/2.3.00/45.0015 Centrum pro podporu přírodovědných a technických věd: Technická a přírodovědecká laboratoř pro děti a mládež Zlínského kraje

Publikace v SCI časopisech

- E. Babjaková, **P. Branná**, M. Kuczyńska, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, J. Vícha, R. Vícha: An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Ternary Aggregates. *RSC Advances*, **2016**, 6, 105146–105153.
- **P. Branná**, J. Černochová, M. Rouchal, P. Kulhánek, M. Babinský, R. Marek, M. Nečas, I. Kuřitka, R. Vícha: Cooperative binding of cucurbit[n]urils and β -cyclodextrine to heteroditopic imidazolium-based guests. *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 9595–9604.
- **P. Branná**, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, R. Lenobel, R. Vícha: Rotaxanes capped with hosts: Supramolecular behavior of adamantylated bisimidazolium salts with biphenyl centerpiece *Chemistry - A European Journal*, **2015**, 21, 11712–11718.
- 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.
- R. Vícha, M. Rouchal, Z. Kozubková, I. Kuřitka, R. Marek, **P. Branná**, R. Čmelík: Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin *Supramolecular Chemistry*, **2011**, 23, 663–677.

Příspěvky na mezinárodních konferencích

- **P. Branná**, M. Rouchal, R. Vícha: Non-Covalently Stopped Rotaxanes Based on Bisimidazolium Salts and β -Cyclodextrin *17th International Symposium Cyclodextrin*, Saarbruecken, Germany **2014**
- **P. Branná**, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: Novel guests for cucurbiturils and cyclodextrins based on bisimidazolium salts with biphenyl centrepiece *15th Österreichische Chemietage GÖCH*, Graz, Austria **2013**, PO-109
- **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).
- E. Achbergerová, **P. Branná**, M. Rouchal, R. Vícha: Sulphonated Azo-Dyes Bearing Adamantane Moiety: Synthesis and Complexation with Cyclodextrins *13. Belgian Organic Synthesis Symposium*, Leuven, Belgium **2012**, P299.

10. SEZNAM LITERATURY

- ¹ K. A. Connors, D. D. Pendergast: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7607–7614.
- ² C. J. Pedersen: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- ³ D. J. Cram *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3645–3657.
- ⁴ A. Ikeda, and S. Shinkai: *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713–1734.
- ⁵ A. Villiers: *Compt Rend Acad Sci.* **1891**, *112*, 536–538.
- ⁶ F. Z. Schardinger: *Unters. Nahr. Genusssm.* **1903**, *6*, 865–880.
- ⁷ T. Nakagawa U. Koji, M. Kashiwa, J. Watanabe: *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1921–1924.
- ⁸ H. Dodziuk, *Cyclodextrins and Their Complexes*, 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2006**. ISBN 3-527-31280-3.
- ⁹ K. Cal, K. Centkowska: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 467–478.
- ¹⁰ E. M. Del Valle: *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.
- ¹¹ E. Krejzová, Z. Bělohav: *Chem. Listy* **2014**, *108*, 17–24.
- ¹² M. E. Brewstern, T. Loftsson: *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2007**, *59*, 645–666.
- ¹³ J. Szejtli: *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1825–1845.
- ¹⁴ F. Žák, J. Turánek, A. Kroutil, P. Sova, A. Mistr, A. Poulová, P. Mikolin, Z. Žák, A. Kašná, D. Záluská, J. Neča, L. Šindlerová, A. Kozubík: *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 761–763.
- ¹⁵ S. Letort, D. Mathiron, T. Grel, C. Albaret, S. Daulon, F. Djedaïni-Pilard, G. Gouhier and F. Estour: *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2601–2604.
- ¹⁶ L. Szente and J. Szemán: *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 8024–8030.
- ¹⁷ R. Behrend, E. Meyer and F. Rusche: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
- ¹⁸ W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih: *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- ¹⁹ J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- ²⁰ W. Huang, P. Zavalij and L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8446–8454.
- ²¹ D. Jiao, A. Scherman: *Green Chem.* **2012**, *14*, 2445–2449.
- ²² L. Isaacs: *Chem. Commun.* **2009**, 619–629.
- ²³ A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis and I. Dance, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 275–277.
- ²⁴ X.-J. Cheng, L.-L. Liang, K. Chen, N.-N. Ji, X. Xiao, J.-X. Zhang, Y.-Q. Zhang, S.-F. Xue, Q.-J. Zhu, X.-L. Ni, T. Zhu: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7252–7255.
- ²⁵ L. Isaacs, S.-K. Park, S. Liu, Y. H. Ko, N. Selvapalam, Y. Kim, H. Kim, P. Y. Zavalij, G.-H. Kim, H.-S. Lee and K. Kim: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18000–18001.
- ²⁶ W.-H. Huang, S. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14744–14745.
- ²⁷ J. B. Wittenberg, P. Y. Zavalij and L. Isaacs: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3690–3694.
- ²⁸ K. I. Assaf, W. M. Nau: *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- ²⁹ J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim: *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- ³⁰ A. Flinn, G. C. Hough, J. F. Stoddart and D. J. Williams: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1475–1477.
- ³¹ A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094–8100.

- ³² G. Hettiarachchi, D. Nguyen, J. Wu, D. Lucas, D. Ma, L. Isaacs, V. Briken: *PlosOne* **2010**, 5, 10514.
- ³³ R. Oun, R. S. Floriano, L. Isaacs, E. G. Rowan, N. J. Wheate: *Toxicol. Res.* **2014**, 3, 447–455.
- ³⁴ L.-B. Lu, Y.-Q. Zhang, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue and Z. Tao: *Molecules* **2007**, 12, 716–722.
- ³⁵ J. Z. Zhao, H.-J. Kim, J. Oh, S.-Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi and K. Kim: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4233–4235.
- ³⁶ Y. J. Zhao, S. F. Xue, Q. J. Zhu, Z. Tao, J. X. Zhang, Z. B. Wei, L. S. Long, M. L. Hu, H. P. Xiao and A. I. Day: *Chin. Sci. Bull.* **2004**, 49, 1111–1116.
- ³⁷ A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch: *Molecules* **2003**, 8, 74–84.
- ³⁸ L.-H. Wu, X.-L. Ni, F. Wu, Y.-Q. Zhang, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue and Z. Tao: *J. Mol. Struct.* **2009**, 920, 183–188.
- ³⁹ H. Isobe, S. Sato and E. Nakamura: *Org. Lett.* **2002**, 4, 1287–1289.
- ⁴⁰ L. Gilberg, M. S. A. Khan, M. Enderesova and V. Sindelar: *Org. Lett.* **2014**, 16, 2446–2449.
- ⁴¹ L. P. Cao and L. Isaacs: *Org. Lett.* **2012**, 14, 3072–3075.
- ⁴² B. Vinciguerra, L. P. Cao, J. R. Cannon, P. Y. Zavalij, C. Fenselau and L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13133–13140.
- ⁴³ S. Y. Jon, N. Selvapalam, D. H. Oh, J.-K. Kang, S.-Y. Kim, Y. J. Jeon, J. W. Lee and K. Kim: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10186–10187.
- ⁴⁴ N. Zhao, G. O. Lloyd and O. A. Scherman: *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3070–3072.
- ⁴⁵ S. Walker, R. Oun, F. J. McInnes, N. J. Wheate: *Israel Journal of Chemistry* **2011**, 51, 616–624.
- ⁴⁶ M. V. Rekharsky, Y. Inoue: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875–1917.
- ⁴⁷ D. Shetty, J. K. Khedkar, K. M. Park, K. Kim: *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8747–8761.
- ⁴⁸ S. J. Barrow, S. Kaseera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman: *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12320–12406.
- ⁴⁹ L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 988–993.
- ⁵⁰ D. Sigwalt, M. Šekutor, L. Cao, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, H. Ajani, P. Hobza, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3249–3258.
- ⁵¹ K. Jelínková, H. Surmová, A. Matelová, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, M. Nečas, R. Vícha: *Org. Lett.* **2017**, 19, 2698–2701.
- ⁵² M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, Y. H. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim, Y. Inoue: *PNAS* **2007**, 104, 20737–20742.
- ⁵³ S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson: *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3570–3581.
- ⁵⁴ J. Carrazana, A. Jover, F. Meijide, V. H. Soto, J. V. Tato: *J. Phys. Chem.* **2005**, 109, 9719–9726.
- ⁵⁵ P. Hobza *et al.*: *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 17226–17238.
- ⁵⁶ K. Ikemoto, R. Kobayashi, S. Sato, H. Isobe: *Org. Lett.* **2017**, 19, 2362–2365.
- ⁵⁷ W. Ong, A. E. Kaifer: *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1383–1385.

- ⁵⁸ C. Kim, S. S. Agasti, Z. Zhu, L. Isaacs, V. M. Rotello: *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 962–966.
- ⁵⁹ S. Ghosh, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4445–4454.
- ⁶⁰ I. Hwang, K. Baek, M. Jung, Y. Kim, K. M. Park, D.-W. Lee, N. Selvapalam, K. Kim: *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4170–4171.
- ⁶¹ D.-W. Lee, K. M. Park, M. Banerjee, S. H. Ha, T. Lee, K. Suh, S. Paul, H. Jung, J. Kim, N. Selvapalam, S. H. Ryu, K. Kim: *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 154–159.
- ⁶² P. Hobza: *Chem. Listy* **2008**, *102*, 884–888.
- ⁶³ O. Dumele, B. Schreib, U. Warzok, N. Trapp, Ch. A. Schalley, F. Diederich: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1152–1157.
- ⁶⁴ A. Sygula, F. R. Fronczek, R. Sygula, P. W. Rabideau, and M. M. Olmstead: *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3842–3843.
- ⁶⁵ N. M. Green: *Biochem J.* **1963**, *89*, 585–591.
- ⁶⁶ P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102.
- ⁶⁷ M. H. Tootoonchi, S. Yi, and A. E. Kaifer: *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10804–10809.
- ⁶⁸ S. Chakrabarti, P. Mukhopadhyay, S. Lin, L. Isaacs: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2349–2352.
- ⁶⁹ A. E. Kaifer, W. Li, S. Silvi, V. Sindelar, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6693–6695.
- ⁷⁰ M. V. Rekharsky, H. Yamamura, H. M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, A. Sato, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue: *Org. Lett.* **2006**, *8*, 815–818.
- ⁷¹ M. H. Tootoonchi, G. Sharma, J. Calles, R. Prabhakar and A. E. Kaifer: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11507–11511.
- ⁷² L. Leclercq, N. Noujeim, S. H. Sanon, A. R Schmitzer: *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176–14184.
- ⁷³ Z. Yan, Q. Huang, W. Liang, X. Yu, D. Zhou, W. Wu, J. J. Chruma, and Ch. Yang: *Org. Lett.* **2017**, *19*, 898–901.
- ⁷⁴ J. Černochová, P. Branná, M. Rouchal, P. Kulhánek, I. Kuřitka, R. Vícha: *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- ⁷⁵ D. S. N. Hettiarachchi, D. H. Macartney: *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 905–914.
- ⁷⁶ D. Jiao, F. Biedermann, O. A. Scherman: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7739–7743.
- ⁷⁷ H. L. Sun, H. Y. Zhang, D. Dai, X. Han, Y. Liu: *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 265–270.
- ⁷⁸ R. H. Golsmith *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7659–7669.
- ⁷⁹ J. von Gersdorff *et al.*: *Mag. Res. Chem.* **1988**, *26*, 416–424.
- ⁸⁰ J. G. Cannon *et al.*: *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1534–1537.
- ⁸¹ T. W. Baughman *et al.*: *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943–10948.
- ⁸² B. A. Reith *et al.*: *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2728–2736.
- ⁸³ O. Nachtigall, Ch. Koerdel, L. H. Urner, R. Haag: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9669–9673.
- ⁸⁴ T. Kitagawa, Y. Idomoto, H. Matsubara, D. Hobara, T. Kakiuchi, T. Okazaki, K. Komatsu: *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1362–1369.