На правах рукописи

ЗИГАНШИН МАРАТ АХМЕДОВИЧ

САМОСБОРКА, СОРБЦИОННЫЕ И ТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

02.00.04 – Физическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Казань – 2019

Работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный консультант: доктор химических наук, профессор,
Горбачук Валерий Виленович

Официальные оппоненты: **Федорова Ольга Анатольевна**,
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Князев Андрей Александрович,
доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой технологии косметических средств ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Селектор Софья Львовна,
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физической химии супрамолекулярных систем Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория клатратных соединений, г. Новосибирск

Защита диссертации состоится «04» декабря 2019 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.004.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте http://www.iopc.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ученому секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан «06» сентября 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 022.004.02,
кандидат химических наук Торочина А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа посвящена изучению актуальной проблемы современной физической химии: поиску физико-химических особенностей взаимодействия органических соединений, находящихся в газовой фазе, с твердыми рецепторами, способными к самосборке или самоорганизации с образованием новых кристаллических фаз или высокоупорядоченных структур. Изменение взаимного расположения молекул рецепторов в твердой фазе в процессе связывания сорбатов («гостей») с одной стороны значительно усложняет поиск и обобщение закономерностей таких процессов, но с другой – открывает возможности для разработки новых принципов молекулярного распознавания (селективного связывания) соединений, как в индивидуальном состоянии, так и в присутствии нескольких компонентов. Решение этой проблемы важно для разработки новых искусственных систем распознавания вкуса и запаха в многокомпонентных смесях, а также новых сорбционных материалов, способных к селективному связыванию газов, энантиомеров и биологически активных соединений. Кроме того, проведённые в указанной области исследования и полученные результаты позволят значительно продвинуться в разработке подходов к управлению самосборкой и полиморфизмом органических рецепторов, в том числе с целью получения новых нетоксичных, биологически активных и/или биосовместимых материалов для медицины, био- и нанотехнологии.

Перспективными объектами для этих задач являются короткоцепные олигопептиды и супрамолекулярные рецепторы. В зависимости от состава и последовательности аминокислотных остатков в молекулах, олигопептиды в результате самосборки способны формировать разнообразные наноструктуры, а также пористые или слоистые кристаллы с гидрофобными или гидрофильными каналами, способных к связыванию сорбатов. В отличие от олигопептидов, супрамолекулярные рецепторы, такие как каликсарены и циклодекстрины, способны к образованию клатратов с органическими соединениями, благодаря своей молекулярной полости. При этом и для олигопептидов и для супрамолекулярных рецепторов характерна зависимость сорбционных свойств и термической стабильности продуктов насыщения от строения их молекул и их способности к переупаковке в твердой фазе в процессе связывания сорбатов. Для некоторых каликсаренов эта особенность может обеспечить селективное связывание одного единственного соединения из многокомпонентной смеси.

Степень разработанности темы исследования. Сорбционные (рецепторные) свойства супрамолекулярных рецепторов активно обсуждаются в литературе в течение нескольких десятилетий. Хорошо известно, что ключевой особенностью таких соединений является кооперативность их взаимодействия с сорбатами. Эта особенность обусловлена изменением упаковки «хозяина» в твердой фазе при связывании «гостей». Процесс образования клатратов является необратимым, а их разложение возможно только при повышенной температуре. Вследствие своей кооперативности, клатратообразование весьма чувствительно к структуре молекул связываемых «гостей» и внешним условиям. Например, присутствие третьего компонента в системе способно существенно изменить значения термодинамических потенциалов этого процесса, а удаление из клатратов некоторых связанных органических «гостей» может привести к образованию метастабильной полиморфной модификации рецептора, обладающей иными сорбционными свойствами. В этой связи для установления каких-либо закономерностей между структурой рецептора и его сорбционными свой-

ствами или склонностью к полиморфизму требуются систематические и комплексные исследования процессов образования и разложения клатратов с супрамолекулярных рецепторов различного строения с широким кругом сорбатов, относящихся к различным классам. Следует отметить, что в литературе таких исследований до настоящего времени не проводилось.

Еще более сложной представляется ситуация с исследованиями сорбционных свойств короткоцепных олигопептидов. Известно, что эти соединения в результате кристаллизации способны образовывать пористые кристаллы, которые могут быть использованы для связывания и разделения газов или паров. Такие кристаллы принято рассматривать как биоцеолиты, хотя в литературе описано связывание лишь нескольких газов при низких давлениях и охарактеризованы несколько сольватов, образующихся при кристаллизации олигопептидов из органических растворителей. С другой стороны молекулы олигопептидов способны достаточно легко менять свою взаимную ориентацию в твердой фазе при нагревании или же под действием паров органических соединений и воды, что не характерно для цеолитов. Эта особенность олигопептидов используется для получения различных наноструктур на их основе и имеет очевидное сходство со свойствами супрамолекулярных рецепторов, испытывающих фазовые переходы при связывании «гостей». Ключевыми проблемами при изучении самосборки олигопептидов в твердой фазе под действием внешних условий является отсутствие подходов к предсказанию способности паров низкомолекулярных соединений инициировать формирование олигопептидных нано- или микроструктур, а при использовании термической инициализации самосборки исследователями не учитывается возможность протекания химической реакции в твердой фазе олигопептида. Вследствие этого образование неожидаемых наноструктур или же изменение свойств существующих объясняется с позиции полиморфных превращений без учета химического состава фазы.

Все эти проблемы рассмотрены в рамках настоящего исследования.

Цель и задачи исследования. Целью работы является поиск особых соотношений типа «структура-свойство» для процессов взаимодействия супрамолекулярных рецепторов (каликсарены, олигопептиды и циклодекстрин) в твердом состоянии с органическими соединениями, находящимися в газовой фазе.

Задачами научного исследования являются:

– изучение влияния структурных параметров рецепторов, таких как тип заместителей, размер макроцикла и конфигурация в случае каликсаренов, тип и последовательность аминокислотных остатков в случае ди- и трипептидов на их сорбционные свойства;

– исследование процессов самосборки и полиморфных переходов в твердой фазе рецепторов, индуцируемых связыванием или удалением сорбатов;

– изучение термической стабильности рецепторов и продуктов их взаимодействия с сорбатами;

– изучение твердофазных химических реакций олигопептидов в неизотермических условиях;

– исследование влияния второго сорбата на сорбционные свойства рецептора и на стабильность продукта взаимодействия рецептора с первым сорбатом;

– изучение «эффектов памяти» рецептора о связанном и ушедшем «госте», а также об истории термической обработки;

– разработка методов селективного связывания и количественного определения нейтральных органических соединений в их смесях с использованием способности супрамолекулярных рецепторов к полиморфным превращениям.

Научная новизна и выносимые на защиту положения. В работе впервые проведено комплексное исследование сорбционных свойств *трет*-бутилкаликс[n]аренов (n = 5, 6, 8); *трет*-бутилтиакаликс[4]арена; адамантилкаликс[4]арена; каликс[4]арена, замещенного по верхнему ободу пара-толилмочевинными группами и по нижнему ободу оксидецильными группами; бутилтиакаликс[4]аренов, замещенных по нижнему ободу карбоксиметоксильными или *N*-(2-гидроксиэтил)карбамоилметоксильными группами в конформации *конус*, *частичный конус* и 1,3-*альтернат*; *трет*-бутилтиакаликс[4]арена, тетразамещенного по нижнему ободу этоксикарбонилметоксильными группами в конформации конус; бета-циклодекстрина; $_{L}$-аланил-$_{L}$-валина; $_{L}$-валил-$_{L}$-аланина; $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцина и $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцина в твердой фазе по отношению к парáм органических соединений и воды.

Определены термодинамические параметры образования, составы и параметры термостабильности клатратов *трет*-бутилкаликс[n]аренов (n = 5, 6, 8). Показано, что увеличение размера макроцикла приводит к немонотонному изменению этих параметров, а введение объемных заместителей в макроцикл каликсаренов в общем случае приводит к увеличению сорбционной емкости «хозяина» одновременно с уменьшением термической стабильности клатратов

Впервые обнаружено существование метастабильной фазы *трет*-бутилкаликс[6]арена с большим регулируемым свободным объемом и термостабильностью. Разработан новый метод качественного и количественного анализа смесей двух органических соединений, основанный на использовании «памяти» *трет*-бутилкаликс[6]арена об ушедшем «госте».

Разработан новый метод качественного и количественного анализа смесей бензола с другими соединениями, включая его гомологи, основанный на способности к полиморфизму *трет*-бутилкаликс[4]арена, тетразамещенного по нижнему ободу сложноэфирными группами в конформации *конус*.

Продемонстрирована возможность регенерации гравиметрических сенсоров на основе каликсаренов с использованием методики твердофазного замещения связанного «гостя» на молекулы другого «гостя». Для тиакаликс[4]арена и *трет*-бутилтиакаликс[4]арена применение этой методики снижает селективность связывания по размеру «гостя» и позволяет получить клатраты с бóльшим числом органических «гостей».

Впервые на основе термодинамических данных установлено, что гидратация бета-циклодекстрина повышает его сродство к гидрофобным субстратам, гидратация $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцина не влияет на связывание гидрофобных соединений и уменьшает сорбцию гидрофильных соединений.

Разработана экспериментальная методика количественной оценки обратимости связывания «гостя» тонким слоем каликсарена на поверхности пьезоэлектрического сенсора, которая увеличивает число определяемых параметров, коррелирующих со структурой детектируемых органических веществ.

Впервые обнаружены анти-цеолитовые свойства тиакаликс[4]арена, заключающиеся в его способности к образованию клатратов только с относительно крупными органическими молекулами. Образующиеся клатраты обладают повышенной термо-

стабильностью по сравнению с клатратами *трет*-бутилтиакаликс[4]арена, проявляющего эффект исключения «гостя» по размеру.

Впервые показана возможность молекулярного распознавания паров метанола *трет*-бутилтиакаликс[4]ареном и хлороформа *трет*-бутилтиакаликс[4]ареном, содержащим *N*-(2-гидроксиэтил)карбамоилметоксильные группы в конформации конус, за счет образования метастабильных полиморфных модификаций «хозяина» после удаления «гостя».

Разработан оригинальный подход для предсказания влияния паров органических соединений на морфологию аморфных пленок или наноструктур олигопептидов, основанный на использовании параметра $S \times MR_D$ (произведение величины сорбционной емкости олигопептида по отношению к сорбату на значение молекулярной рефракции этого сорбата).

Впервые обнаружены анти-цеолитовые свойства $_L$-лейцил-$_L$-лейцина, обусловленные переходом его пористых кристаллов в кристаллы слоистого типа при связывании органических соединений с размером молекул больше 18-20 $см^3$/моль, способных к образованию водородной связи. Продемонстрирована возможность практического применения дипептида для разделения смесей органических соединений.

Впервые доказано протекание реакций циклизации $_L$-фенилаланил-$_L$-фенилаланина и $_L$-лейцил-$_L$-лейцина в твердой фазе при нагревании. В рамках методов изоконверсионной кинетики определены кинетические параметры реакций, а также кинетические модели, описывающие механизм этих реакции.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертационной работе проведен комплексный анализ сорбционных свойств синтетических и природных рецепторов. Сформулированы общие принципы влияния структуры рецептора на его сорбционные свойства и свойства его клатратов. Найдены рецепторы, проявляющие особые сорбционные свойства, такие как увеличение сорбционной емкости с ростом размеров молекул сорбатов, «молекулярная память» рецептора о связавшемся «госте» после его удаления, селективное связывание органического соединения из смесей, в том числе с ближайшими гомологами или веществами с близкими физико-химическими свойствами. Предложены методики практического применения таких рецепторов в сенсорных системах для детектирования метанола, хлороформа и бензола. Предложена методика для предсказания способности паров соединений инициировать процессы самосборки короткоцепных олигопептидов в твердой фазе. Предложены методики синтеза производных 2.5-дикетопиперазинов в твердой фазе с количественным выходом. Полученные результаты могут быть использованы при разработке сенсоров для систем распознавания запаха и вкуса, новых сорбционных материалов для связывания, разделения и хранения паров и газов, при разработке подходов для управляемой самосборки олигопептидов с целью получения новых биосовместимых материалов или биологически активных производных 2.5-дикетопиперазинов.

Соответствие диссертации специальности 02.00.04 - физическая химия. Диссертационная работа соответствует п.2. «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамики фазовых превращений и фазовых переходов» и п.3. «Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерно-

стей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях» паспорта специальности 02.00.04 Физическая химия.

Методология и методы исследования. В настоящей работе проведен поиск физико-химических особенностей взаимодействия органических соединений, находящихся в газовой фазе, с твердыми рецепторами. С этой целью были использованы супрамолекулярные рецепторы различной природы и структуры: каликсарены, бета-циклодекстрин, короткоцепные олигопептиды. В качестве сорбатов («гостей») использовался большой набор органических соединений, отличающихся групповым составом и физико-химическими свойствами.

Взаимодействие порошков рецепторов с парáми органических соединений изучалось статическим методом парофазного газохроматографического анализа в диапазоне термодинамической активности паров $P/P_0 = 0 \div 1$. Были определены термодинамические параметры процесса сорбции и составы продуктов насыщения. Взаимодействие рецепторов в состоянии тонких пленок с парáми сорбатов с термодинамической активностью $P/P_0 = 0{,}80 \pm 0{,}05$ исследовали с помощью гравиметрических сенсоров на основе пьезоэлектрических кварцевых резонаторов. Полученные результаты были использованы для анализа соотношений «структура-свойство». Для получения клатратов, не образующихся при прямом взаимодействии рецептора с сорбатом, а также для регенерации сенсорного покрытия использовали метод твердофазного замещения связанного «гостя» на другой «гость».

Для выявления полиморфных переходов и изучения химических реакций в твердой фазе рецептора при нагревании использовали методы термического анализа и рентгеновской дифрактометрии. Структура продуктов твердофазных реакций доказывалась методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, Фурье ИК-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрии. Кинетический анализ реакций проводили в рамках изоконверсионной кинетики с применением безмодельных и модельных методов в приближении одностадийного процесса. Результаты самосборки олигопептидов в тонких пленках визуализировались методами атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии.

Степень достоверности результатов исследования определяется их воспроизводимостью и согласованностью данных, полученных различными методами.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 315 страницах, содержит 36 таблиц, 128 рисунков и 298 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, трех глав обсуждения результатов, заключения, списка условных сокращений, списка литературы и приложения.

Работа выполнена в рамках тематических планов научно-исследовательских работ КГУ и КФУ по заданию Федерального агентства по образованию, Рег. № 1.18.01 «Термодинамика межмолекулярных взаимодействий органических соединений с белками, синтетическими рецепторами и мицеллярными растворами», Рег. № 1.11.06 «Физико-химические аспекты процессов катализа, сорбции, комплексообразования и межмолекулярного взаимодействия. Фундаментальное исследование», при поддержке грантов РФФИ № 01-03-32079-а, 03-03-96188-р2003татарстан, 05-03-33012-а, 08-03-01107-а, 09-03-97011-р_поволжье, 11-03-01215-а, 12-03-00590-а, 14-03-01007-а, 11-03-90445-Укр_ф_а и 13-03-90434-Укр_ф_а, совместного гранта Министерства образования и науки РФ и Американского фонда гражданских исследований и развития «Фундаментальные исследования и высшее образование» (REC-007), гранта РТ для государственной поддержки молодых ученых, №03-4/2004(Г), государствен-

ных контрактов № 02.442.11.7284, 14.740.11.0377 и 16.552.11.7083, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы гос. контракт №П2345, гранта МинОбрНауки РФ №14.Y26.31.0019, программы повышения конкурентоспособности КФУ.

Часть экспериментальных исследований выполнена на оборудовании Федерального центра коллективного пользования физико-химических исследований веществ и материалов Приволжского Федерального округа, оборудовании лаборатории физики и химии поверхности КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН и лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на II-V, VIII международных конференциях «Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures» (Казань 2004, 2006, 2009, 2016 г.), на II международной молодежной конференции-школы «Синтез и строение супрамолекулярных соединений» (Туапсе, 2004 г.), на XV, XVI, XVII, XIX, XX, XXI Международных конференций по химической термодинамике в России (Москва, 2005, Суздаль 2007, Казань 2009, Москва 2013, Н. Новгород 2015, Новосибирск 2017 г.), на VIII международной конференции по каликсаренам (Прага 2005 г.), на Международной конференции «Физико-химические основы новейших технологий XXI века» (Москва 2005 г.), на X Международном семинаре по соединениям включения (Казань 2005 г.), на I Международном симпозиуме “Supramolecular and nanochemistry: toward applications” (Харьков 2008 г.), на V Международном симпозиуме «Supramolecular systems in chemistry and biology» (Киев 2009 г.), на XXIII, XXV, XXVI Российской конференции по электронной микроскопии (Черноголовка 2010, 2014, Зеленоград 2016 г.), на III Международной летней школе «Supramolecular systems in chemistry and biology» (Львов 2010 г.), на XVII Российском симпозиуме по растровой электронной микроскопии и аналитическим методам исследования твердых тел «РЭМ-2011» (Черноголовка 2011 г.), на XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград 2011 г.), на Международном конгрессе по органической химии, посвященном 150-летию создания теории Бутлерова (Казань 2011 г.), на International Conference on Thermal Analysis and Calorimetry in Russia (RTAC-2016) (С.-Петербург 2016 г.), на First Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry (RCWOSC-1) (Казань 2018 г.), на 2nd International Seminar on Advanced Calorimetry (ISAC-218) (Казань 2018 г.).

Личный вклад автора. Цели исследования, постановка задач, стратегия их решения при изучении сорбционных и термических свойств каликсаренов определены автором диссертации совместно с научным консультантом Горбачуком В.В., при изучении самосборки, сорбционных и термических свойств олигопептидов определены лично автором диссертации. Экспериментальная работа проводилась лично автором, а также студентами и аспирантами под его непосредственным руководством. Автором лично был проведен анализ полученных экспериментальных результатов, обобщение полученных результатов и сформулированы выводы диссертационной работы. Под руководством автора подготовлены и защищены диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук Якимовой Л.С. и Ефимовой И.Г.

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 33 статьях, из них 28 статьей в изданиях, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus и 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в 2 патентах Рос-

сийской Федерации и 2 главах в монографиях, а также в тезисах 27 доклада на конференциях различного уровня.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность исследования, сформулированы цель работы, задачи, отражены научная новизна и практическая значимость, перечислены основные положения, выносимые на защиту.

В **литературном обзоре** собраны и систематизированы литературные данные о молекулярной структуре, сорбционных свойствах и практическом применении короткоцепных олигопептидов, циклодекстринов и каликсаренов. Обсуждаются особенности образования соединений включения типа «гость-хозяин» с участием этих рецепторов в зависимости от истории их приготовления, а также кооперативные эффекты, наблюдаемые при образовании и разложении твердых соединений включения, и их зависимость от внешних факторов: температуры и наличия в системе третьего компонента. Продемонстрированы возможности применения физико-химических особенностей образования и разложения твердых соединений включения с участием каликсаренов для распознавания индивидуальных органических соединений. Уделено внимание вопросам полиморфизма олигопептидов и каликсаренов, а также связанным с этим явлением процессам самосборки и самоорганизации олигопептидов в твердой фазе и формирования метастабильных форм каликсаренов.

В **экспериментальной части** приведены объекты исследования, указаны источники их происхождения, методики очистки и подготовки для изучения. В качестве объектов были использованы олигопептиды: $_{L}$-аланил-$_{L}$-валин (**AV**), $_{L}$-валил-$_{L}$-аланин (**VA**), $_{L}$-валил-$_{L}$-валин (**VV**), $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцин (**LL**), глицил-глицин (**GG**), глицил-глицил-глицин (**GGG**), $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцин (**LLL**), $_{L}$-фенилаланил-$_{L}$-фенилаланин (**FF**), *цикло*(фенилаланил-фенилаланил) (***c*FF**), бета-циклодекстрин (**бЦД**) и каликсарены: *трет*-бутилкаликс[5]арен (**1C**), *трет*-бутилкаликс[6]арен (**2C**), *трет*-бутилкаликс[8]арен (**3C**), *трет*-бутилкаликс[4]арен в конформации 1,3-*альтернат*, содержащий пропильные заместители в нижнем ободе (**4C**), адамантилкаликс[4]арен (**5C**), *трет*-бутилкаликс[4]арен, содержащий два гидроксильных (в положениях 25,27) и два 2-нафтилметилоксильных (в положениях 26,28) заместителя в нижнем ободе (**6C**), каликс[4]арен, содержащий *пара*-толилмочевинные заместители в верхнем ободе и оксидецильные заместители в нижнем ободе (**7C**), тиакаликс[4]арен (**8S**), *трет*-бутилтиакаликс[4]арен (**9S**), *трет*-бутилтиакаликс[4]арен, содержащий этоксикарбонилметоксильные заместители в нижнем ободе (**10S**), *трет*-бутилтиакаликс[4]арен, содержащий карбоксиметоксильные заместители в нижнем ободе в конформации *конус* (**11S**), *частичный конус* (**12S**) и *1,3-альтернат* (**13S**), *трет*-бутилтиакаликс[4]арен, содержащий *N*-(2-гидроксиэтил)карбамоилметоксильные заместители в нижнем ободе (**14S**), *трет*-бутилтиакаликс[4]арен, содержащий *N*-(2-ацетоксиэтил)карбамоилэтоксильные заместители в нижнем ободе в конформации *конус* (**15S**), *частичный конус* (**16S**) и *1,3-альтернат* (**17S**).

Описаны использованные в работе методы исследования: статический метод парофазного газохроматографического анализа, метод сенсорного анализа с использованием кварцевых микровесов на основе пьезоэлектрических резонаторов, термогравиметрический анализ, совмещенный метод термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом выделяющихся газов, методы рентгеновской порошковой дифрактометрии и монокристального рентге-

ноструктурного анализа, методы ^{1}H, ^{13}C ЯМР и Фурье ИК-спектроскопии, метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, атомно-силовая и сканирующая электронная микроскопии, а также методика кинетического анализа в рамках методов изоконверсионной кинетики.

В качестве «гостей» использовались органические соединения, относящиеся к различным классам, с температурой кипения в интервале 40-200°С, а также вода.

В главе **обсуждение результатов** представлены результаты изучения сорбционных свойств широкого круга рецепторов. Обсуждается влияние структуры олигопептидов и каликсаренов на термодинамические параметры взаимодействия в системах: твердый рецептор + пары «гостя». Обсуждается обратимость связывания «гостей», а также влияние гидратации рецепторов на их взаимодействие с гидрофобными и гидрофильными «гостями». Представлен анализ влияния структурных параметров молекул рецепторов и «гостей» на термические свойства продуктов их взаимодействия. Предложены новые способы применения полиморфизма рецепторов для связывания газов и паров соединений, молекулярного распознавания «гостей» и разделения смесей органических соединений. Продемонстрирована возможность предсказания влияния паров веществ на процессы самосборки олигопептидов в твердой фазе.

Основные результаты работы и их обсуждение приведены в автореферате.

1. Взаимодействие рецепторов с органическими соединениями и водой. В настоящей работе статическим методом парофазного газохроматографического анализа (ПГХА) были определены изотермы сорбции паров органических соединений на порошках **1С**, **2С**, **3С**, **5С**, **6С**, **10S**, **11S**, **12S**, **13S** и **бЦД** при температуре 298К. Примеры полученных изотерм сорбции органических паров твердыми рецепторами представлены на рис. 1.

Для большинства полученных изотерм сорбции характерна сигмоидальная форма с одним порогом связывания «гостя» по его термодинамической активности, ниже которого сорбция «гостя» отсутствует или незначительна (рис. 1). Выше этого порога наблюдается кооперативное увеличение сорбции с последующим выходом изотермы сорбции на плато (горизонтальный участок), соответствующее образованию насыщенного клатрата. При достижении «гостем» термодинамической активности $P/P_0 > 0.85$ возможен кооперативный рост сорбции, связанный с образованием жидкой фазы «гостя». В некоторых случаях связывание «гостя» происходит в 2-3 ступени, например, как при сорбции паров дихлорметана на **3С** (рис. 1). Такая форма изотерм сорбции обусловлена образованием клатратов разного состава в зависимости от термодинамической активности «гостя».

В соответствии с правилом фаз Гиббса, наличие на изотермах сорбции участка насыщения твердой фазы рецептора «гостем» и порога связывания «гостя» по его термодинамической активности свидетельствует о фазовом переходе от фазы «хозяин» без «гостя» к фазе клатрата.

Одноступенчатые изотермы сорбции аппроксимировались с помощью уравнения: $A = SC(P/P_0)^N / (1 + C(P/P_0)^N)$ (1)

Здесь A и P/P_0 – экспериментально определяемые состав продуктов насыщения (в моль «гостя» / моль «хозяина») и термодинамическая активность «гостя», рассчитываемая как отношение давления пара «гостя» в системе P к давлению пара над его чистой жидкостью P_0, C и N – константа сорбции и параметр кооперативности.

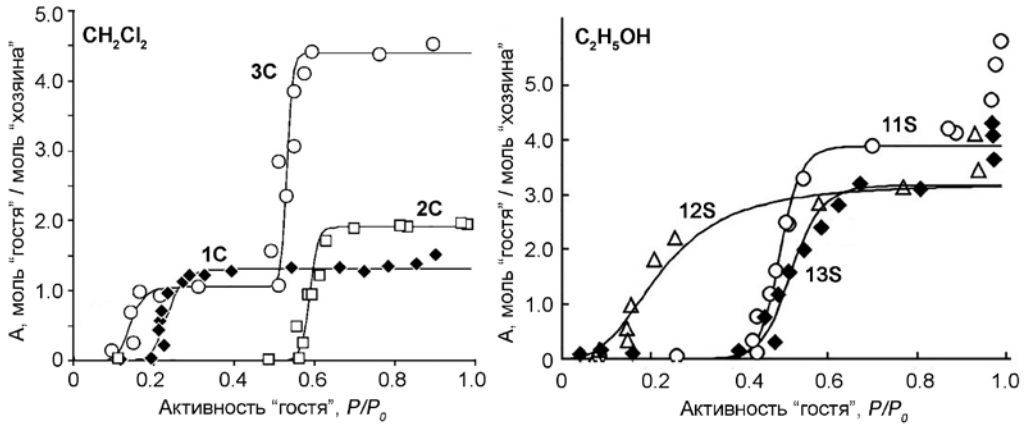

Рис. 1. Изотермы сорбции паров органических соединений на **1C**, **2C**, **3C**, **11S**, **12S**, **13S**. Линиями показаны теоретические кривые, рассчитанные по уравнению (1) или как сумма двух или трёх его правых частей.

Изотермы с несколькими порогами по термодинамической активности «гостя» аппроксимировались суммой соответствующего количества уравнений (1). В результате аппроксимации были получены два параметра: состав клатратов S и величина $(\ln C)/N$, связанная с термодинамической активностью «гостя» при 50% насыщении «хозяина» $a_{0.5S}$ (табл.1) согласно уравнению:

$$a_{0.5S} = \exp(-(\ln C)/N) \qquad (2)$$

Величина $a_{0.5S}$ позволяет рассчитать свободную энергию Гиббса клатратообразования ΔG_c, соответствующую переносу 1 моля «гостя» из состояния «чистая жидкость» в клатрат (табл.1) согласно уравнению:

$$\Delta G_c = RT\int_0^1 \ln(P/P_0)dY = RT\ \ln a_{0.5S} \qquad (3)$$

где Y степень насыщения «хозяина» «гостем».

Для многоступенчатых изотерм сорбции величина ΔG_c рассчитывалась как среднее взвешенное значение величин $\Delta^i G_c$ для каждой ступени изотермы сорбции:

$$\Delta G_c = \frac{\sum S_i \Delta^i G_c}{\sum S_i} \qquad (4)$$

где S_i – число молей «гостя», связанных на i-той ступени изотермы сорбции.

Табл. 1. Термодинамические параметры изотерм сорбции паров органических соединений на **1C**, **2C**, **3C**, **5C**, **6C**, **10S**, **11S**, **12S**, **13S** и **бЦД** при 298 К.

Каликсарен	«Гость»	$a_{0.5S}$ [а]	S [б]	N [а]	δ	ΔG_c / кДж моль [в]
1C	C_2H_5CN	0,41; 0,63	1,99 (1,01)	70; 9	0,02	-1,7 (-2,2;-1,1)
	CH_2Cl_2	0,23	1,31	12	0,04	-3,6
	$CHCl_3$	0,02; 0,38; 0,72	4,13 (0,59; 1,77)	80; 4,0; 66	0,02	-2,9 (-10,4;-2,4; -0,8)
	CCl_4	0,30	2,83	13	0,02	-3,0
	C_6H_6	0,16	1,65	12	0,04	-4,6
	$C_6H_5CH_3$	0,32	1,81	3,2	0,2	-2,8
	ц-C_6H_{12}	0,32; 0,63	2,91 (2,06)	5,1; 72	0,04	-2,4 (-2,9;-1,1)
2C	C_6H_6 [г]	0,54	1,50	6,4	0,02	-1,4
	$C_6H_5CH_3$ [г]	0,50	0,61	4,2	0,03	-1,7

Продолжение таблицы 1

	$CHCl_3$ [г]	0,32	1,02	7,3	0,04	-2,8
	CCl_4 [г]	0,44	1,85	4,8	0,04	-2,0
	CH_2Cl_2	0,59	1,91	56	0,03	-1,3
	ц-C_6H_{12}	0,67	2,42	13	0,01	-1,0
	C_2H_5CN	0,61	1,44	57	0,04	-1,2
3C	C_6H_6	0,06	2,75	2,2	0,07	-7,1
	$C_6H_5CH_3$	0,10	2,69	1,2	0,05	-5,5
	CH_2Cl_2	0,14; 0,39	4,40 (1,05)	8,4; 72	0,05	-2,4 (-4,8; -1,6)
	$CHCl_3$	0,01; 0,45	8,4 (0,97)	1,1; 13,5	0,05	-3,1 (-11,4; -2,0)
	CCl_4	0,49	5,94	7,4	0,07	-1,8
	C_5H_5N	0,35; 0,69; 0,85	7,9 (1,95; 2,97)	0,9; 70; 90	0,01	-1,5 (-2,6; -0,9; -0,4)
5C	CH_3CN	0,30	1,99	11	0,12	-3,0
	C_2H_5CN	0,52	3,0	16	0,05	-1,6
	C_3H_7CN	0,62	2,6	12	0,08	-1,1
	$CHCl_3$	0,37	3,1	9	0,05	-2,4
	C_6H_6	0,32	2,0	5	0,04	-2,8
	CCl_4	0,47	4,4	9	0,06	-1,9
	ц-C_6H_{12}	0,53	4,2	16	0,03	-1,6
	$C_6H_5CH_3$	0,26	2,2	6	0,04	-3,4
	н-C_7H_{16}	0,40	1,7	3	0,04	-2,3
	$C_6H_5C_2H_5$	0,29; 0,52[а]	1,6 (0,63)[б]	30; 15[а]	0,01	-2,2 (-3,0; -1,6)[в]
	н-C_8H_{18}	0,45	2,3	9	0,02	-2,0
6C	C_6H_6	0,24	2,05	12	0,02	-3,5
10S	C_6H_6	0,14; 0,32	2,99 (0,51)	4,7; 100,6	0,03	-3,20 (-4,94; -2,85)
	$C_6H_5CH_3$	0,60	1,18	1,0	0,09	-1,40
11S	CH_3OH	0,52	4,8	10	0,17	-1,6
	C_2H_5OH	0,49	3,9	21	0,07	-1,8
12S	C_2H_5OH	0,23	3,2	3	0,10	-3,7
13S	C_2H_5OH	0,52	3,2	15	0,21	-1,7
бЦД	CH_3OH	0,01; 0,18; 0,68	6,7 (0,66; 3,7)	3; 1; 10	0,03	-3,8 (-11,4; -4,2; -1,0)
	C_2H_5OH	0,33	3	3,5	0,08	-2,8
	CH_3CN	0,21; 0,57	2,5 (0,93)	1; 9	0,04	-2,3 (-3,8; -1,4)

Примечания: [а] параметры отдельных ступеней изотерм сорбции; [б] в скобках даны значения состава клатрата, образующегося на первой ступени для двухступенчатых изотерм или на первой и второй ступени для трехступенчатых изотерм сорбции; [в] в скобках даны значения ΔG_c для отдельных ступеней изотерм сорбции; [г] данные получены для метастабильной β_0 фазы **2C**, приготовленной разложением его клатрата с CCl_4 при 150°C в вакууме; δ – стандартное отклонение аппроксимации, рассчитанное по сумме квадратов кратчайших расстояний от экспериментальных точек до теоретической кривой. Ошибка определения величины $a_{0.5S}$ составляет 10% при $a_{0.5S} < 0{,}1$ и 5% при $a_{0.5S} > 0{,}1$. Ошибка определения величины S – 5%.

1.1. Соотношения типа «структура-свойство» для процессов образования клатратов. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: увеличение размера макроцикла в ряду **1C**, **2C** и **3C** приводит к немонотонному изменению как величины свободной энергии Гиббса клатратообразования, так и состава образующихся клатратов. Каликсарен **2C** является наиболее селективным по

величине пороговой активности изученных органических «гостей». Введение объемных заместителей в верхний или нижний обод каликс[4]арена приводит к увеличению сорбционной емкости рецептора, одновременно с уменьшением величины свободной энергии Гиббса клатратообразования. Например, замена *трет*-бутильных груп в *трет*-бутилкаликс[4]арене [Gorbatchuk V.V. et al. J. Phys. Chem. B. 106 (2002) 5845, Gorbatchuk V.V. et al. Mendeleev Commun. 1 (1999) 11] на адамантильные – каликсарен **5С**, или замена двух протонов на бифинильные группы – каликсарен **6С**, приводит к двукратному увеличению емкости рецептора по отношению к бензолу, одновременно с более чем двукратным увеличением величины свободной энергии Гиббса клатратообразования. Каликсарен **10S** способен отличать бензол от его ближайшего гомолога толуола. Изотерма сорбции бензола только на этом рецепторе имеет две ступени (табл.1).

Влияние конформации каликсарена на его клатратообразующую способность можно проследить в ряду **11S-13S** (табл.1). Клатраты этанола с **11S-13S** имеют близкие значения содержания «гостя». Однако параметры пороговой активности и энергии Гиббса клатратообразования для каликсаренов в различных конформациях *конус* (**11S**), *частичный конус* (**12S**) и *1,3-альтернат* (**13S**) различаются. Каликсарен **12S** обладает большим сродством (наименьшее значение ΔG_c) к парáм этанола. Каликсарен **11S** обладает наибольшей сорбционной емкостью по отношению к этанолу. Близкие значения ΔG_c для сорбции паров метанола и этанола **11S** свидетельствуют об отсутствии селективности рецептора по отношению к этой паре «гостей».

В отличие от изотерм сорбции паров изученных спиртов на **11S-13S**, изотерма сорбции паров метанола на **9S** [Gorbatchuk V.V. et al. J. Phys. Chem. B. 106 (2002) 5845] имеет высокое значение пороговой активности «гостя» и не имеет участка насыщения. Следует отметить, что **9S** не способен к эффективному клатратообразованию с парами метанола, т.е. для каликсаренов на платформе тиакаликс[4]арена также наблюдается увеличение сорбционной емкости рецептора при введении в макроцикл объёмных заместителей. Но в отличие от производных каликс[4]арена для тиакаликсаренов введение заместителей в нижний обод макроцикла смещает порог на изотерме сорбции в сторону меньших значений термодинамической активности «гостя». Благодаря этому тиакаликс[4]арены, замещенные по нижнему ободу макроцикла, могут быть использованы в качестве рецепторов для большего круга «гостей», чем *трет*-бутилкаликс[4]арен и *трет*-бутилтиакаликс[4]арен.

1.2. Влияние воды на взаимодействие бЦД с органическими «гостями». Среди изученных рецепторов с предорганизованной полостью особое место занимает **бЦД**, для которого характерен молекулярно-ситовой эффект, связанный с резким уменьшением сорбционной емкости при увеличении размеров молекул сорбатов (табл. 1). **бЦД** относится к группе гидрофильных рецепторов, поэтому было предположено, что его увлажнение улучшит сорбцию «гостей». С этой целью были получены изотермы сорбции паров органических соединений на предварительно увлажненном **бЦД** (рис. 2). На рисунке также приведены изотермы сорбции паров сорбатов на осушенном **бЦД** (<0,01h). В случае сорбции паров спиртов и нитрилов **бЦД** был насыщен водой до её содержания h = 0,10 г H_2O / 1 г **бЦД**. При изучении сорбции бензола и хлороформа **бЦД** увлажняли до уровня h = 0,17 г H_2O / 1 г **бЦД**. Для аппроксимации полученных изотерм в интервале активностей «гостя» от 0 до величины $(P/P_0)_{max}$ было использовано уравнение (1) (табл. 2).

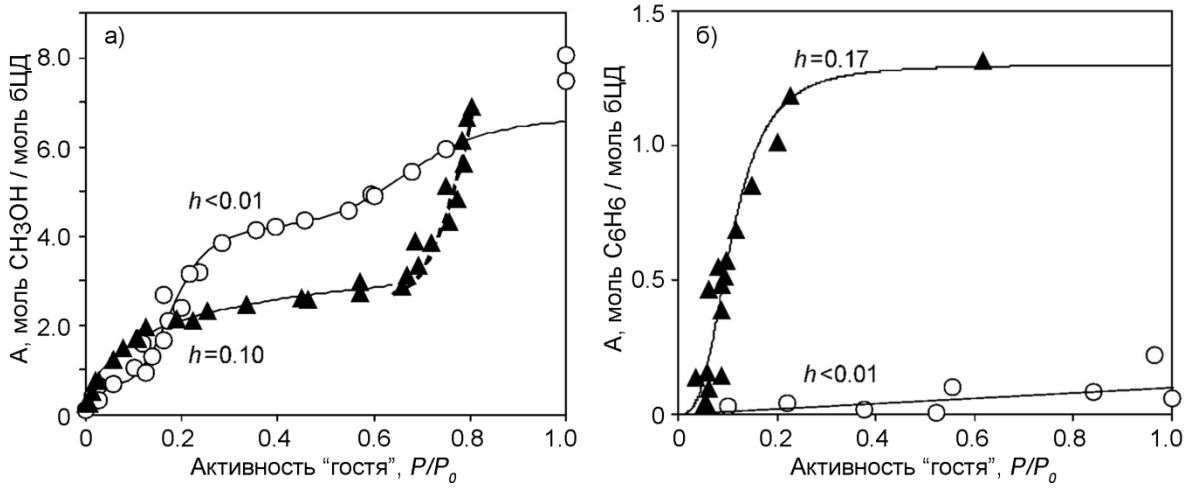

Рис. 2. Изотермы сорбции паров а) метанола и б) бензола на сухом и увлажненном **бЦД**.

Табл. 2. Термодинамические параметры изотерм сорбции паров органических соединений на увлажненном **бЦД** при 298 К.

«Гость»	$(P/P_0)_{max}$	$a_{0.5S}$	N	δ	ΔG_c кДж/моль[в]	S[б]
CH_3OH	0,65	0,24	0,6	0,05	-3,5	4,5
C_2H_5OH	0,85	0,00; 0,44[а]	0,66; 2[а]	0,03	-8,0 (-13,7; -2,0)	2,2 (1,1)
н-C_3H_7OH	0,85	0,18	1,13	0,04	-4,2	1,5
изо-C_3H_7OH	0,44	0,04	0,84	0,00	-8,1	1,0
CH_3CN	0,55	0,95	0,59	0,07	-0,1	3,6
C_2H_5CN	0,73	0,38	0,86	0,04	-2,3	1,9
C_6H_6	0,62	0,11	3	0,37	-5,5	1,3
$CHCl_3$	0,46	0,05	10,59	0,10	-7,3	2,1

[а,б,в] См. примечания к табл. 1

Анализ полученных данных показывает, что влияние воды на сорбцию «гостей», способных связываться сухим **бЦД**, носит двойственный характер (рис. 2, табл. 1,2). В области низких и средних значений термодинамической активности «гостя»: $P/P_0 \leq 0{,}15$ для метанола, $P/P_0 \leq 0{,}34$ для этанола и $P/P_0 \leq 0{,}50$ для ацетонитрила, гидратация **бЦД** повышает их сорбцию. В области средних и высоких активностей сорбата: $P/P_0 > 0{,}15$ для метанола, $P/P_0 > 0{,}34$ для этанола, $P/P_0 > 0{,}50$ для ацетонитрила, сорбционная емкость увлажненного **бЦД** оказывается ниже, сорбционной емкости осушенного **бЦД**, что, по-видимому, является следствием конкуренции «гостей» с водой за места связывания. Для «гостей», которые не связываются осушенным **бЦД**, его гидратация приводит к повышению сорбции во всем интервале активностей P/P_0.

2. Взаимодействие тонких слоев рецепторов с пара́ми сорбатов было изучено с помощью пьезоэлектрических кварцевых микровесов (QCM-сенсоры).

2.1. Тонкие слои олигопептидов. Примеры сенсорных откликов, полученные для тонких слоев олигопептидов при связывании паров органических соединений и воды, приведены на рис. 3, как зависимость изменения частоты кварцевого резонатора ΔF от времени t. Содержание «гостя» в продукте насыщения S (табл. 3,4) рассчитывали по уравнению:

$$S = (\Delta F/\Delta F_x) \times (M_x/M_г) \qquad (5)$$

где ΔF_x – изменение частоты сенсора, соответствующее массе покрытия, M_x и $M_г$ – молекулярная масса «хозяина» и «гостя», соответственно.

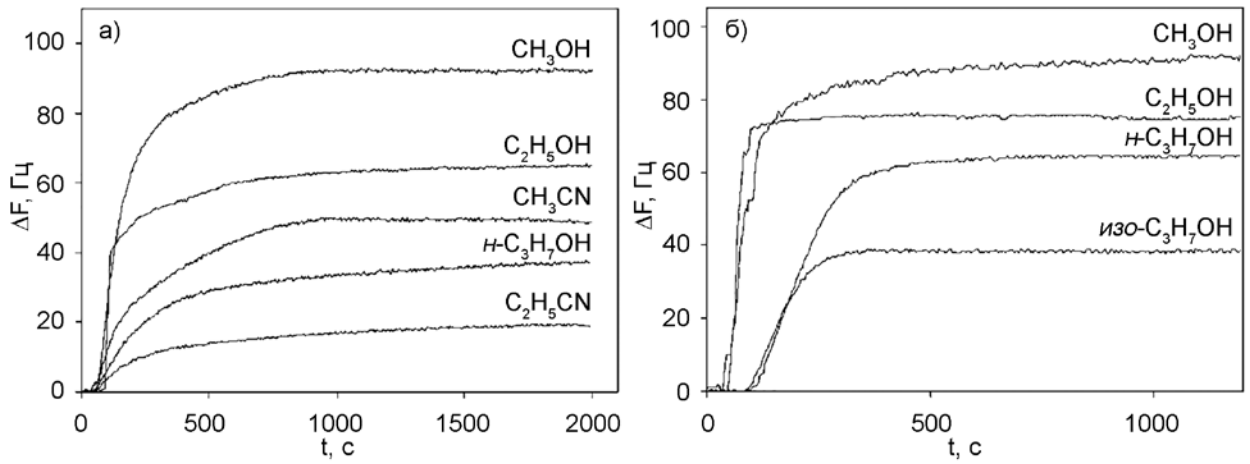

Рис. 3. Отклики сенсоров на основе а) **AV**, б) **VA** на пары́ органических соединений.

Табл. 3. Составы клатратов олигопептидов по данным сенсорного анализа.

№	«Гость»	MR_D, см^3/моль	*S*, моль «гостя» / моль олигопептида			
			AV	**VA**	**LL**	**LLL**[a]
1	H_2O	3,7	0,67	0,60	1,09 (0,87)[б]	0,56
2	CH_3OH	8,3	0,67 (0,75)[в]	0,69	1,02	1,41 (1,5)[г]
3	C_2H_5OH	13,0	0,30	0,38	0,97 (1,0)[д]	1,22
4	*н*-C_3H_7OH	17,5	0,15	0,24	1,09 (1,0)[д]	0,94
5	*и*-C_3H_7OH	17,6	0,10 (0,25)[в]	0,15	1,08 (1,0)[д]	0,88
6	*н*-C_4H_9OH	22,1	0,09	0,09	1,10	0,78
7	CH_3CN	11,1	0,29 (0,35)[в]	0,21 (0,12; 0,33)[е]	0,31	0,59
8	C_2H_5CN	16,0	0,08	0,18	0,22	0,74
9	C_3H_7CN	20,4	0,09	0,07	0,17	0,27
10	C_4H_9CN	25,2	0,08	0,05	0,16	0,31
11	*ц*-C_6H_{14}	27,7	0,10	0,18	0,20	0,28
12	*н*-C_6H_{14}	29,9	0,10	0,10	0,19	0,10
13	*н*-C_7H_{16}	34,5	0,08	0,09	0,16	0,51
14	CH_2Cl_2	16,4	0,11	0,54	1,30	1,45
15	$CHCl_3$	21,3	0,18	0,82	1,83	2,00
16	CCl_4	26,4	0,11	0,10	0,37	0,82
17	C_6H_6	26,3	0,11	0,34	0,41	0,22
18	$C_6H_5CH_3$	31,1	0,08	0,07	0,35	0,18
19	C_5H_5N	24,2	0,28	0,77	0,97	0,87 (1,0)[ж]
20	CH_3NO_2	12,5	0,29	0,19	0,28	0,42

[a] состав клатратов приведен с учетом остаточной влажности пленки олигопептида; данные РСА из [б] [Görbitz C.H. // Chem. Eur. J. 7 (2001) 5153], [в] [Görbitz C.H. // Acta Crystallogr. B. 58 (2002) 849], [г] [Go K. et al. // Biopolymers. 36 (1995) 607], [д] [Görbitz C.H. // Acta. Chem. Scand. 52 (1998) 1343], [е] [Görbitz C.H. // CrystEngComm. 7 (2005) 670], [ж] [Burchell T.J. et al. // Cryst. Eng. Comm. 9 (2007) 922].

Было установлено, что содержание «гостя» *S* в клатратах **LL** и **LLL** хорошо согласуется с литературными данными монокристального рентгеноструктурного анализа (РСА) (табл. 3). С другой стороны, полученные значения *S* для клатратов **AV** с метанолом, изопропанолом и ацетонитрилом, оказались меньше содержания «гостя» по данным РСА. Эти различия могут быть следствием образования клатратов с

Табл. 4. Составы клатратов олигопептидов по данным сенсорного анализа.[a]

«Гость»	MR_D, $см^3$/моль	*S*, моль «гостя» / моль олигопептида	
		GG	**GGG**
H_2O	3,7	0,56	0,44
CH_3OH	8,2	0,54	0,15
CH_3CN	11,1	0,10	0,24
CH_3NO_2	12,5	0,03	0,18
C_2H_5OH	13,0	0,13	0,06
C_2H_5CN	16,0	0,08	0,16
$CHCl_3$	21,3	0,08	0,13

[a] Величина сорбции паров пиридина не превышает ошибки эксперимента.

различным содержанием «гостя» в зависимости от способа получения. Например, в настоящей работе продукт насыщения **VA** ацетонитрилом (табл. 3) имеет промежуточный состав по сравнению с содержанием ацетонитрила в двух клатратах **VA,** полученных в литературе разными способами [Görbitz C.H. CrystEngComm. 7 (2005) 670].

Влияние последовательности аминокислотных остатков в олигопептидах **AV** и **VA** на их сорбционную емкость представлено в виде зависимости S_{AV} от S_{VA} на рис. 4а. Для клатратов с $S \geq 0{,}1$ моль «гостя»/моль олигопептида сорбционная емкость **VA** в большинстве случаев выше. Только воду, ацетонитрил и нитрометан **AV** связывает в большем количестве, чем **VA** на 12%, 38% и 53% соответственно. Это неожиданно, потому что диаметр канала в кристаллах **AV** больше, чем в **VA**, а свободный объем в кристаллах этих олигопептидов почти одинаков [Soldatov D.V. et al. Angew. Chem., Int. Ed. 43 (2004) 6308]. Тем не менее, полученные результаты хорошо согласуются со способностью **VA** связывать газы в бóльших объемах, по сравнению с **AV** [Comotti A. et al. Chem. Commun. (2009) 284]. Можно предположить, что **VA** имеет более гибкую упаковку, которая может изменяться во время процесса сорбции, тем самым увеличивая доступный объем. Более детально этот вопрос будет рассмотрен в Разделе 4 с использованием метода атомно-силовой микроскопии.

Для **LLL** характерна повышенная, по сравнению с **AV** и **VA**, сорбционная емкость по отношению к большинству изученных «гостей», независимо от их группового состава (рис. 4б). Исключение составляют бензол, толуол и *н*-гексан. При этом влияние размера молекулы «гостя» на величину сорбционной емкости **LLL** оказывается не столь значительным, как в случае с дипептидами. Это можно объяснить бóльшим свободным объемом в молекулярных кристаллах **LLL**, по сравнению с **VA** и **AV**. Диаметр пор в кристаллах **AV** равен 5.4 Å и 5.0 Å у **VA** [Soldatov D.V. et al. // J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 6737], а межслоевое расстояние в кристаллах **LLL** равно 11.5-11.8 Å [Burchell T.J. et al. // Cryst. Eng. Comm. 9 (2007) 922].

Корреляция между составом продуктов насыщения **LL** «гостями» *S* и молекулярной рефракцией «гостей» MR_D приведена на рис. 5а. На этой зависимости изученные «гости» можно разделить на две группы. «Гости» из первой группы образуют клатраты, состав которых $S \geq 1$ моль «гостя»/моль **LL**. Для второй группы $S < 0{,}4$ моль «гостя»/моль **LL**. Протонодоноры (вода, спирты и хлороформ), сильный протоноакцептор (пиридин) и дихлорметан составляют первую группу. Вторая группа состоит из слабых протоноакцепторов (нитрилы и нитрометан), тетрахлорметана, аренов и алканов. Аналогичная селективность по отношению к спиртам и нитрилам характерна для **LLL**. Основным отличием сорбционных свойств **LLL** и **LL** является уменьшение величины *S* в гомологическом ряду спиртов в случае **LLL**, в то время как для **LL** это

значение не изменяется. Такое поведение **LL** оказалось неожиданным, т.к. кристаллы олигопептидов в литературе рассматриваются как биоцеолиты, для которых характерен молекулярно-ситовой эффект [Soldatov D.V. et al. // Topics in nanoporous materials IV. Amsterdam: Elsevier. 2005. 37-54 p.].

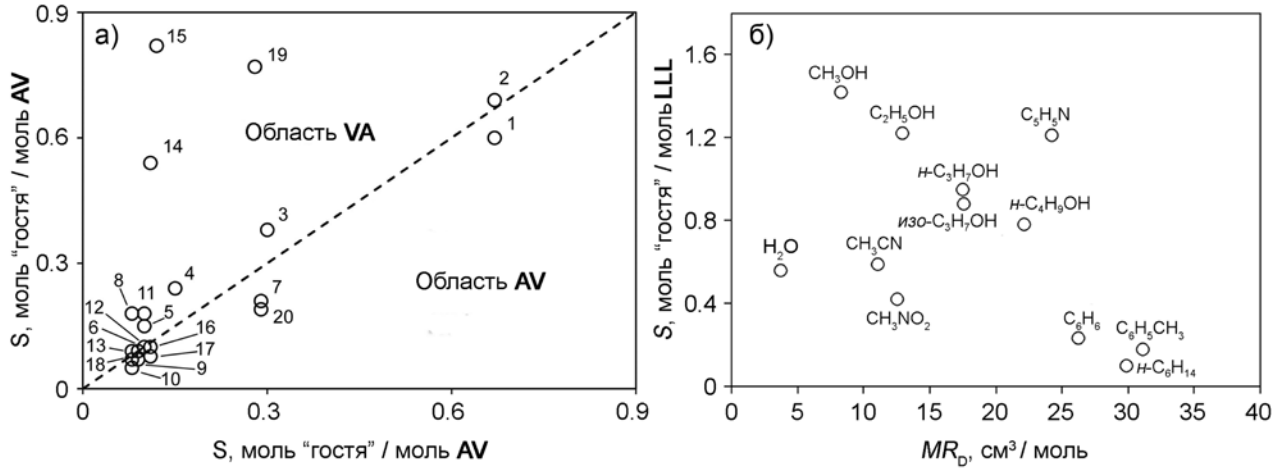

Рис. 4. (а) Соотношение между составами продуктов насыщения **AV** и **VA**. Номера точек соответствуют номерам «гостей» в табл. 3. (б) Зависимость сорбционной емкости **LLL** от MR_D «гостей».

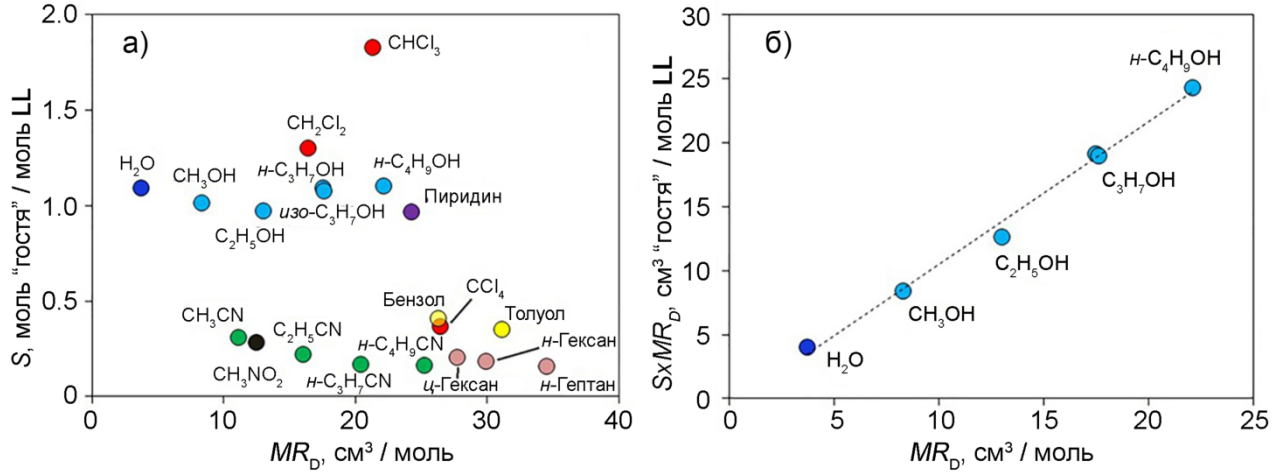

Рис. 5. (а) Зависимость сорбционной емкости **LL** от MR_D «гостей», (б) зависимость параметра $S{\times}MR_D$ от молекулярной рефракции «гостя».

Мы предложили использовать произведение сорбционной емкости олигопептида S на величину молекулярной рефракции «гостя» MR_D в качестве параметра для сравнения сорбционных свойств **LL** с другими сорбатами, включая цеолитоподобные сорбенты. Величина $S{\times}MR_D$ представляет собой объем пространства в фазе сорбента, необходимый для размещения «гостя». Зависимость $S{\times}MR_D$ от значений MR_D для воды и гомологического ряда спиртов представлена на рис. 5б. Видно, что при переходе от CH_3OH к *н*-C_4H_9OH величина $S{\times}MR_D$ линейно возрастает на 175%. Таким образом, происходит увеличение доступного объема для «гостя» в фазе олигопептида с увеличением молекулярного размера «гостя». Такое поведение напоминает поведение рецепторов, способных к клатратообразованию, таких как изученные в настоящей работе каликсарены, но совершенно не характерно для цеолитов. Например, для цеолита типа *A* рассчитанное значение $S{\times}MR_D$ уменьшается при переходе от воды к *н*-C_3H_7OH

и от CH_3OH к *н*-C_3H_7OH на 12 и 5% соответственно [Barrer R.M. // J. Inclusion Phenom. 1 (1983) 105]. Следует отметить, что для дипептидов **AV** и **VA** $S{\times}MR_D$ уменьшается в гомологическом ряду спиртов (как можно рассчитать из табл. 3), т.е. они проявляют классический молекулярно-ситовой эффект, характерный для цеолитов.

Обнаруженное специфическое сорбционное поведение **LL** может быть объяснено двумя причинами. Во-первых, вероятно, образуются водородные связи между **LL** и «гостями», такими как метанол, *н*-бутанол, хлороформ и пиридин, как это было показано для воды [Gorbitz C.H. Chem. Eur. J. 7 (2001) 5153], этанола и пропанолов [Gorbitz C.H. Acta. Chem. Scand. 52 (1998) 1343]. Во-вторых, возможно изменение упаковки кристаллов **LL** из канального типа в слоистые при связывании «гостей» с MR_D больше 18-20 $см^3$/моль, т.е. больше, чем размер молекул пропанолов. Такие кристаллы, например, образуются с 2-метил-1-пропанолом [Gorbitz C.H. Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 55 (1999) 670] и ДМСО [Mitra S.N. et al. Biopolymers. 14 (1994) 1139]. В результате в фазе олигопептида появляется дополнительный объем.

Мы продемонстрировали возможность применения таких свойств **LL** для разделения смесей органических «гостей», даже с близким размером молекул (Раздел 3.4). Высокая сорбционная емкость **LL** по отношению к дихлорметану, не способному к образованию водородной связи, была объяснена с привлечением метода атомно-силовой микроскопии (Раздел 4).

Наименьшая сорбционная емкость из изученных олигопептидов была обнаружена для **GG** и **GGG**. Эти рецепторы оказались способны относительно эффективно связывать только воду, метанол и этанол в случае **GG** и воду, ацетонитрил, нитрометан, пропионитрил и метанол в случае **GGG** (табл. 4). Интересно отметить, что увеличение числа остатков глицина в молекуле олигопептида приводит к изменению его сорбционных свойств от «более селективен к протонодонорам» на «более селективен к протоноакцепторам». Вместе с тем, размер молекул сорбатов остается важным фактором, определяющим взаимодействие пленок олигопептидов с парáми. Сильный протоноакцептор пиридин, имеющий относительно крупный размер молекул, не связывается ни **GG**, ни **GGG**.

2.2. Тонкие слои каликсаренов. Были получены сенсорные отклики слоя **5C** на пары́ органических «гостей» при 298 K. Связавшийся «гость» удаляли из слоя **5C** продувкой теплым воздухом (45 ºC) и повторно измеряли отклик сенсоров на тот же «гость». Полученные значения сенсорных откликов при первом ΔF_1 и повторном измерениях в виде отношения $\Delta F_2/\Delta F_1$, а также состав клатратов, рассчитанный по уравнению (5) для первого S_1 и повторного измерений S_2 приведены в табл. 5.

Было установлено, что полное удаление связанного «гостя» в условиях регенерации покрытия (продувка воздухом T=45 ºC) возможно только для клатратов с метанолом и этанолом. Остальные изученные «гости» полностью удалить из слоя каликсарена невозможно. В качестве параметра обратимости их связывания мы предложили использовать отношение изменения частоты кварцевых резонаторов при первом и повторном измерениях $\Delta F_2/\Delta F_1$ (табл. 5). Данный параметр позволяет повысить эффективность распознавания паров с помощью одного сенсора. Например, для паров *н*-гептана и толуола, имеющих практически одинаковое значение ΔF_1, величина $\Delta F_2/\Delta F_1$ существенно различается: 0,61 и 0,23. Такое же различие наблюдается еще для трёх пар соединений: пропионитрил – *н*-гексан, толуол – этилбензол, *н*-бутиронитрил – бензол. Для каждой пары «гостей» разница величин $\Delta F_2/\Delta F_1$

Табл. 5. Результаты сорбции паров органических «гостей» с термодинамической активностью P/P_0 = 0,75 по данным QCM-сенсоров, покрытых тонким слоем **5C**, T = 298 K.

№	«Гость»	S_1	ΔF_1, Гц	$\Delta F_2/\Delta F_1$	S_2
1	CH_3OH	1,7	55	0,99	1,7
2	C_2H_5OH	1,5	87	1,02	1,5
3	CH_3CN	2,0	102	0,84	1,7
4	C_2H_5CN	2,7	183	0,83	2,2
5	*н*-C_3H_7CN	2,5	213	0,74	1,8
6	$CHCl_3$	3,4	488	0,73	2,4
7	C_6H_6	2,1	204	0,49	1,0
8	CCl_4	4,5	870	0,72	3,2
9	*ц*-C_6H_{12}	4,1	432	0,75	3,1
10	*н*-C_6H_{14}	1,7	183	0,42	0,7
11	$C_6H_5CH_3$	2,0	233	0,23	0,5
12	*н*-C_7H_{16}	1,9	242	0,61	1,2
13	$C_6H_5C_2H_5$	1,8	236	0,72	1,3
14	*н*-C_8H_{18}	2,3	319	0,80	1,8
15	*н*-C_9H_{20}	0,9	145	0,30	0,3

превышает экспериментальные ошибки, а значения ΔF_1 близки. Среди 15 изученных «гостей» можно выделить 10 различных групп по величине ΔF_1, значения которой находятся в пределах 10% экспериментальной ошибки (табл. 5).

При этом по величине $\Delta F_2/\Delta F_1$ можно выделить 7 различных групп. Для полной регенерации сенсорного покрытия была использована методика замещения связанного «гостя» на этанол в твердой фазе. Для этого после первого измерения сенсор насыщался парами этанола и затем продувался теплым воздухом. Величина сенсорного отклика с использованием регенерированного таким образом сенсора при повторном измерении оказывалась равна изменению частоты сенсора при первом измерении в пределах ошибки эксперимента.

Для каликсарена **10S** впервые был обнаружен двухступенчатый сенсорный отклик при связывании паров бензола. Добавление к бензолу *н*-гексана, циклогексана, метанола, этанола, ацетонитрила, пропионитрила, тетрахлорметана, толуола, *о*-ксилола, *п*-ксилола, этилбензола, пиридина и воды не влияет на форму сенсорного отклика, но оказывает влияние на кинетику связывания. Положение первой ступени сенсорного отклика не меняется, но вторая ступень смещается в сторону больших времен (рис. 6а).

Возможность анализа бинарных смесей «гостей» показана на примере смеси ближайших гомологов: бензола и толуола (рис. 6б). Для количественного описания

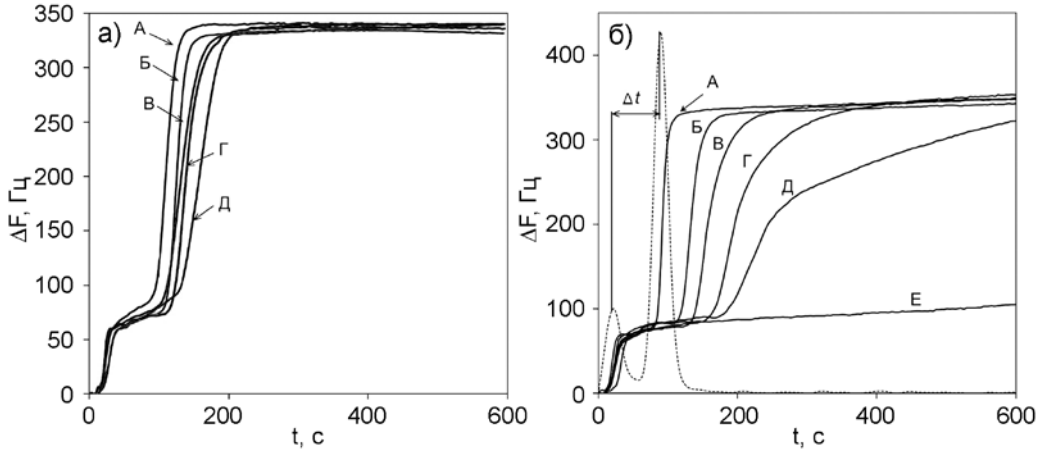

Рис. 6. (а) Сенсорные отклики **10S** на пары смесей бензола с 10 об.% CCl_4 (А), *н*-гексана (Б), C_2H_5CN (В), циклогексана (Г), CH_3CN (Д), T = 298 K, (б) сенсорные отклики **10S** на пары чистого бензола P/P_0=0,85 (А) и его смесей с толуолом, содержащих 10 (Б), 15 (В), 20 (Г), 25 (Д) и 40 (Е) об.% последнего; точечным пунктиром обозначена первая производная сенсорного отклика d(ΔF)/dt для образца А. T = 298 K.

влияния содержания бензола в смеси на сенсорный отклик был предложен параметр Δt, представляющий собой временной интервал между пиками на первой производной сенсорного отклика. Значение Δt увеличивается от 64 секунд при связывании паров бензола до 112, 128, 156 и 208 секунд при связывании паров смеси бензола с толуолом, где содержание толуола составляет 10, 15, 20 и 25 об.%, соответственно. Сенсорный отклик на смесь, содержащую 40 об.% толуола, имеет одноступенчатую форму. Ошибка определения параметра Δt составляет 5%. Установлено, что применение **10S** в качестве рабочего покрытия в QCM-сенсорах позволяет анализировать смеси бензола с толуолом, при содержании бензола от 70 до 100 об.%.

3. Термические свойства супрамолекулярных рецепторов и их клатратов. Для получения полной картины специфики межмолекулярных взаимодействий супрамолекулярных рецепторов с органическими «гостями» исследование процессов клатратообразования должно быть дополнено информацией об обратном процессе, т.е. о разложении клатратов при нагревании. В настоящей работе состав и термическая стабильность клатратов были определены с помощью метода термогравиметрии (ТГ) и совмещенного метода термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим детектированием уходящих газов (ТГ/ДСК/МС). Примеры ТГ кривой с одной и ТГ/ДСК кривых с двумя ступенями разложения представлены на рис. 7.

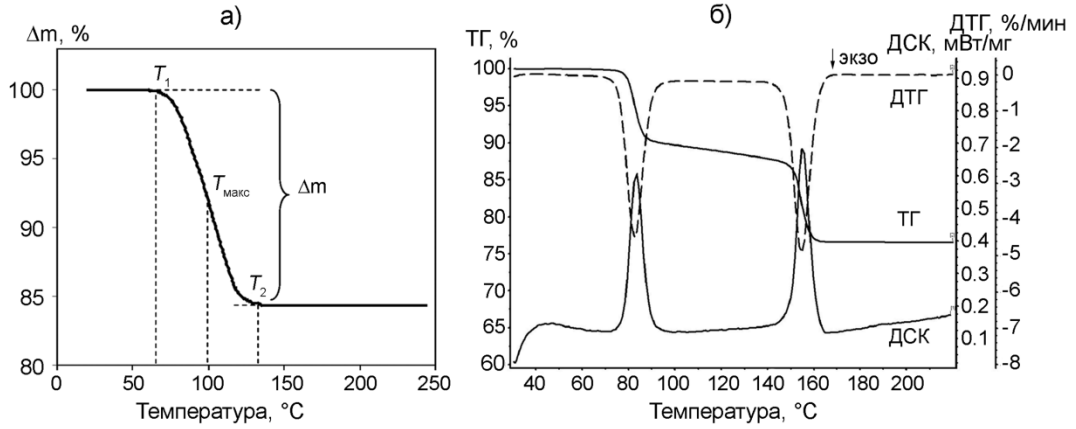

Рис. 7. Примеры ТГ кривой с одной и ТГ/ДСК кривых с двумя ступенями разложения клатратов а) **3С** с толуолом и б) **1С** с циклогексаном. T_1 и T_2 – температуры начала и конца разложения клатратов; $T_{макс}$ – температура ДТГ-пика, соответствующая максимальной скорости разложения, Δm – изменение массы образца.

Было установлено, что для клатратов **2С** характерна наибольшая термическая стабильность по сравнению с клатратами **1С** и **3С**. Наименьшей термической стабильностью обладают клатраты **3С**, которые частично разлагаются при комнатной температуре (20°С), однако, в отличие от каликсаренов с меньшим размером макроцикла, обладают наибольшим значением величины состава соединений включения. Клатраты **1С** с пиридином и хлорорганическими соединениями, кроме тетрахлорметана, тоже частично разлагаются при комнатной температуре. Следует отметить, что **2С** и **3С** в состоянии порошка не связывают пары алифатических спиртов и насыщенных углеводородов, а **1С** не связывает пары метанола. Количество ступеней разложения на кривых термогравиметрии для клатратов этих каликсаренов в основном совпадает с количеством ступеней на изотермах сорбции при образовании клатратов. Тем не менее, если клатраты **1С** с циклогексаном, **3С** с хлороформом, ди-

хлорметаном и пиридином образуются (табл. 1) и разлагаются в несколько ступеней, то клатраты **2C** с циклогексаном, бензолом и тетрахлорметаном образуются в одну ступень (табл. 1), а разлагаются в две стадии. Это позволило предположить, что **2C** может образовывать различные полиморфные модификации при нагревании.

3.1. Особые свойства каликсарена 2C. Фазовый переход после ухода «гостя» был обнаружен для ряда клатратов **2C** (β-форма). После разложения клатратов с бензолом (рис. 8а) тетрахлорметаном, дихлорметаном, толуолом, ацетоном и ацетонитрилом при температурах 150–270°C на ДСК кривых наблюдаются экзотермические пики без потери массы образца. На кривых ДСК клатратов **2C** с бензолом (рис. 8а) и тетрахлорметаном присутствуют два *экзо*-пика. Второй пик наблюдается при более высокой температуре и имеет меньшую площадь. Наличие экзотермических эффектов на кривой ДСК свидетельствует о полиморфном переходе менее плотной β_0-формы в более плотную α-форму. Для термически уравновешенной α-формы **2C** и клатратов с циклогексаном, диметилсульфоксидом, хлороформом, пиридином (рис. 8б) и тетрахлорэтиленом на кривых ДСК экзотермические пики отсутствуют. Формы α, β, β_0 имеют различную упаковку согласно рентгеновской порошковой дифрактометрии.

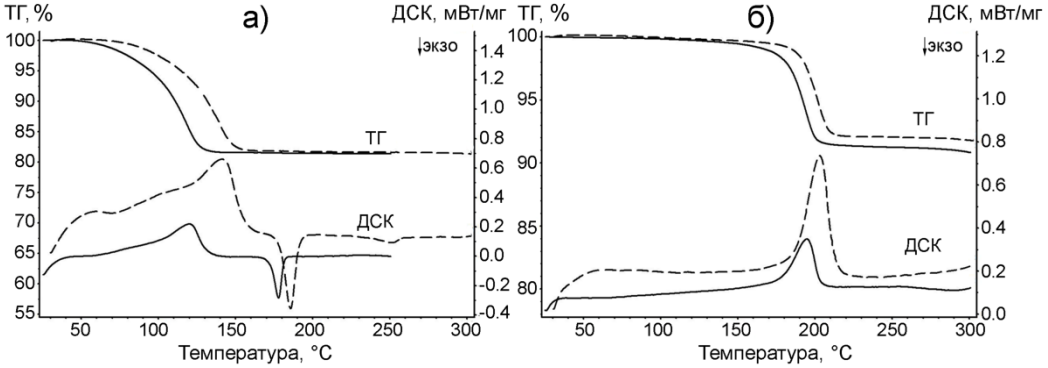

Рис. 8. Результаты термического анализа клатратов **2C** с (а) бензолом и (б) пиридином. Скорость нагрева 4 К/мин (сплошная линия) и 10 К/мин (пунктирная линия).

β_0-Форма **2C** ведет себя как пористый сорбент по отношению к изученным органическим сорбатам. Методом статического парофазного газохроматографического анализа были определены изотермы сорбции паров циклогексана и дихлорметана (рис. 9) на порошках β_0-формы **2C**.

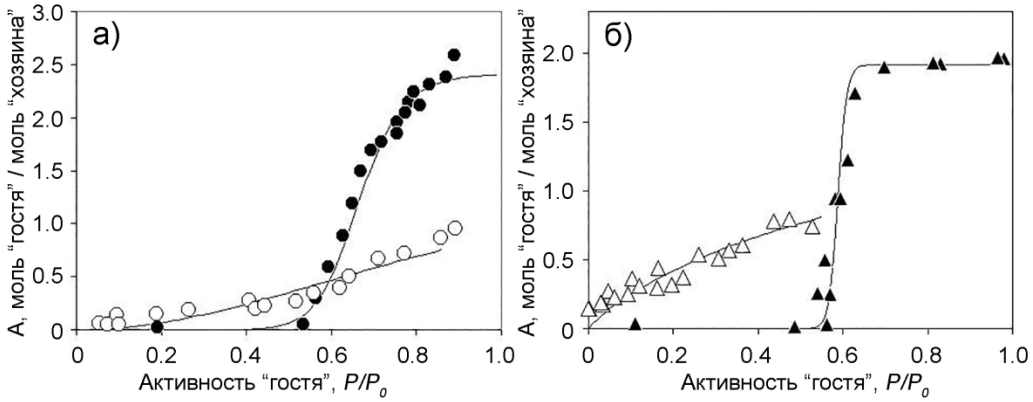

Рис. 9. Изотермы сорбции паров (а) циклогексана на порошке (●) плотной α-формы и (○) метастабильной β_0-формы **2C**, (б) дихлорметана на порошке (▲) плотной α-формы и (△) метастабильной β_0-формы **2C**.

Эти «гости» связываются β_0-формой **2C** без порога по их термодинамической активности с образованием продуктов насыщения с молярным соотношением «гость:хозяин» 0,40:1 для циклогексана и 0,82:1 для дихлорметана при P/P_0 = 0,60.

Способность **2C** к полиморфизму может быть использована для качественного и количественного анализа смесей летучих органических соединений. Качественной характеристикой указывающей на присутствие «гостя» в фазе рецептора является экзотермический эффект полиморфного перехода ΔH_{col} после разложения клатрата (рис. 8, 10). Поскольку были определены две группы органических соединений: для одной из них наблюдается экзотермический эффект на кривой ДСК после ухода «гостя» из клатрата, а для второй – нет, в настоящей работе был предложен новый подход для анализа смесей органических соединений, основанный на способности **2C** к запоминанию одного из компонентов смеси «гостей». Для этого были изучены продукты насыщения **2C** парáми смесей C_6H_6/*ц*-C_6H_{12} и CCl_4/$CHCl_3$. Полученные ДСК кривые для этих продуктов насыщения представлены на рис. 10.

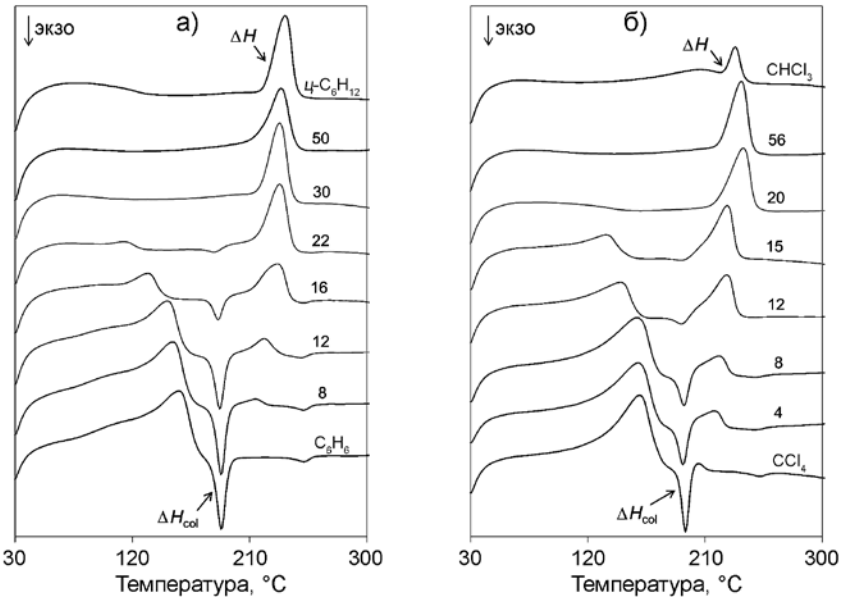

Рис. 10. Результаты ДСК анализа клатратов **2C** с (а) циклогексаном, бензолом и их смесями, (б) хлороформом, тетрахлорметаном и их смесями. Числа на кривых соответствуют объемному содержанию φ, % (а) циклогексана и (б) хлороформа.

Увеличение содержания циклогексана более чем на 5 об.% в смеси с бензолом сопровождается уменьшением величины энтальпии ΔH_{col} экзотермических полиморфных переходов метастабильной формы (рис. 10а). Для смеси, содержащей 24 об.% циклогексана экзотермические эффекты отсутствуют. Увеличение содержания циклогексана в жидкой смеси «гостей» приводит также к увеличению эндотермического (первый пик на ДСК кривой) эффекта ухода «гостя» $\Delta H_{гость}$. При содержании циклогексана в образце 30 об.% величина $\Delta H_{гость}$ достигает максимального значения ~80 кДж/моль каликсарена и остается постоянной до полного исчезновения бензола в жидкой смеси.

Увеличение содержания хлороформа в смеси с тетрахлорметаном приводит к увеличению величины энтальпии первого экзо-эффекта $\Delta H_{col}^{(1)}$ от -30 кДж/моль каликсарена для клатрата с тетрахлорметаном до 0 кДж/моль каликсарена при содержании 20 об.% хлороформа в смеси (рис. 10б). Для продуктов насыщения **2C** парáми смеси CCl_4/$CHCl_3$, с содержанием хлороформа более 12% второй экзо-эффект $\Delta H_{col}^{(2)}$ на ДСК кривой отсутствуют. Величина эндотермического эффекта ухода «гостя» на второй ступени разложения клатрата $\Delta H_{гость}$ увеличивается при увеличении содержания хлороформа в образце до 20 об.%. Далее величина эффекта достигает максималь-

ного значения и после достижения концентрации хлороформа в смеси 60 об.% начинает снижаться.

Зависимости тепловых эффектов $\Delta H_{\text{гость}}$ и ΔH_{col} процессов, протекающих при разложении продуктов насыщения **2C** смесями C_6H_6/*ц*-C_6H_{12} и CCl_4/$CHCl_3$, от объемной концентрации одного из компонентов в смеси φ % представлены на рис. 11.

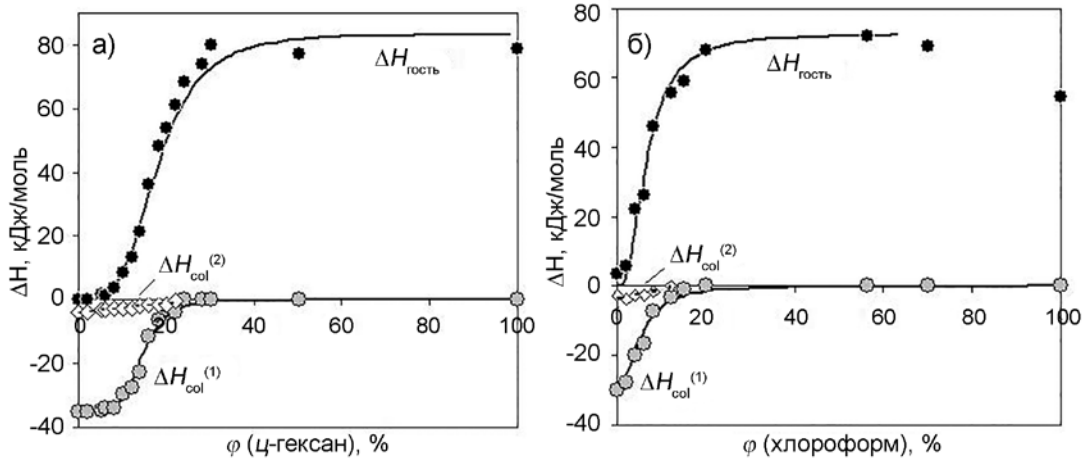

Рис. 11. Зависимость величины тепловых эффектов $\Delta H_{\text{гость}}$, $\Delta H_{\text{col}}^{(1)}$ и $\Delta H_{\text{col}}^{(2)}$ для продуктов насыщения **2C** пара́ми (а) *ц*-C_6H_{12}, C_6H_6 и их бинарных смесей от объемного содержания (φ, %) *ц*-C_6H_{12} в смеси, (б) пара́ми $CHCl_3$, CCl_4 и их бинарных смесей от объемного содержания (φ, %) $CHCl_3$ в смеси.

Эти зависимости позволяют количественно характеризовать смеси, содержащие 5–30 об.% циклогексана или 0–20 об.% хлороформа. При содержании циклогексана в смеси более 30 об.% и хлороформа более 20 об.% величины энтальпии $\Delta H_{\text{гость}}$ и $\Delta H_{\text{col}}^{(1)}$ перестают меняться, что делает невозможным качественный и количественный анализ при использовании только одного метода.

Следует отметить, что при насыщении **2C** пара́ми смеси двух незапоминаемых «гостей», таких как циклогексан и хлороформ, образуются смешанные клатраты, обладающие меньшей термической стабильностью по сравнению с соединениями включения, содержащими единственный «гость». При этом каких-либо особых эффектов на кривых ДСК не наблюдается.

3.2 Влияние заместителей в верхнем ободе каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов на термические свойства их клатратов. Изменение химической структуры *трет*-бутилкаликс[4]арена путем введения объемных заместителей в верхний или нижний обод макроцикла позволяет изменять термические свойства клатратов. Так, **5C**, содержащий адамантильные группы в верхнем ободе, теряет связанный «гость», как правило, в одну ступень и при более низкой температуре, чем *трет*-бутилкаликс[4]арен [Atwood J.L. et al. Chem. Commun. (2002) 2952], демонстрируя при этом способность к образованию метастабильной фазы. Введение в нижний обод *трет*-бутилкаликс[4]арена объемных метоксинафтильных заместителей вместо ОН-групп приводит к тому, что термическая стабильность клатратов **6C** уменьшается с ростом молекулярных размеров и температуры кипения «гостя».

Для па́ры **8S** и **9S** было изучено влияние *трет*-бутильных заместителей в верхнем ободе макроцикла. Установлено, что **8S** связывает бензол, толуол, циклогексан, трихлорэтилен, хлороформ, тетрахлорметан и пиридин с образованием устойчивых на воздухе клатратов (табл. 6). В то же время, **8S** не связывает воду, метанол, этанол,

Табл. 6. Данные совмещенного метода ТГ/ДСК/МС анализа разложения клатратов **8S** и **9S** (динамическая атмосфера аргона (75 мл/мин), скорость нагрева 10 °С/мин).

Каликсарен	«Гость»	Δ*m*, %	*S*	T_1[а], °С	ΔH_e, кДж/моль
8S	$CHCl_3$	6,69	0,30	221	31±6
	C_2HCl_3	6,58	0,27	233	40±10
	CCl_4	6,46	0,22	176	35±8
	C_6H_6	3,77	0,25	204	31±8
	$C_6H_5CH_3$	4,36	0,25	185	40±6
	ц-C_6H_{12}	2,28	0,14	186	32±2
	C_5H_5N	13,7 (9,28[б])	1,00 (0,32[в])	84; 225	72±2; 38±5
9S	CH_3OH	1,05	0,24	75[г]	–
	CH_3CN	4,96	0,92	153[г]	27±3
	$(CH_3)_2CO$	7,17	0,96	138[г]	26±2
	CH_2Cl_2	9,55	0,89	169[г]	28±2
	$CHCl_3$	13,3	0,93	156[г]	32±2
	$C_2H_4Cl_2$	20,7	1,90	91[г]	41±1
	CCl_4	16,4	0,92	150[г]	35±1

[а] температура начала разложения клатрата; [б] потеря массы на первой ступени разложения клатрата; [в] состав промежуточного клатрата; [г] температура пика на первой производной по температуре от термогравиметрической кривой.

ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и 1,2-дихлорэтан в пределах ошибки эксперимента (0,2% по весу).

Содержащий *трет*-бутильные заместители в верхнем ободе **9S** связывает этанол, трихлорэтилен, толуол, пиридин и циклогексан в количестве, не превышающем пределов ошибок измерения, и не связывает пары́ воды и бензола (табл. 6).

Анализ полученных результатов показывает, что **9S** проявляет селективность по размеру «гостя» и способен к образованию клатратов только с молекулами «гостей» с относительно малым размером. Подобная селективность, называемая молекулярно-ситовым эффектом, характерна, например, для изученных олигопептидов (Раздел 2.1).

Результаты исследования клатратов **8S** (табл. 6) показывают, что этот «хозяин» проявляет селективность по размеру «гостя», противоположную той, что наблюдается для **9S**. Наблюдаемый анти-цеолитовый эффект заключается в способности **8S** связывать только «гости» с бóльшим размером молекул и не образовывать стабильных клатратов с малыми молекулами. Необычно, но каликсарен **8S** связывает бензол, толуол, циклогексан, трихлорэтилен и пиридин, которые не связываются **9S**, обладающим бóльшим размером молекулярной полости. При этом **8S** не связывает малые «гости»: метанол, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и 1,2-дихлорэтан, которые образуют клатраты состава 1:1 или 2:1 моль «гостя»/моль **9S**. Такие «гости», как хлороформ и тетрахлорметан, которые могут связываться обоими «хозяевами», образуют с **8S** на 80 и 47 °С более термостабильные клатраты, соответственно. Причиной меньшей емкости **8S** по сравнению с **9S** и повышенной термостабильности его клатратов может быть особая упаковка «хозяина» в клатратах, представляющая собой тримерные ассоциаты, образующие молекулярную полость [Akdas H. et al. Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2311].

Таким образом, удаление *трет*-бутильных заместителей в верхнем ободе **9S** приводит к изменению селективности «хозяина» по размеру «гостя» в сторону более крупных «гостей» и к повышению термостабильности его клатратов.

3.3 Влияние заместителей в нижнем ободе и конформации тиакаликс[4]аренов на термические свойства их клатратов. С помощью совмещенного метода ТГ/ДСК/МС анализа были изучены стабильные клатраты **11S-14S**. В табл. 7,8 приведены результаты термоанализа: убыль массы образца Δ*m* %, состав соединений включения $S_{ТГ}$ (моль «гостя»/моль «хозяина») и температура ДТГ пика $T_{макс}$.

Табл. 7. Результаты термического анализа клатратов **11S-13S**.

«Гость»	MR_D, см^3/моль	**11S**			**12S**			**13S**		
		Δ*m*, %	$S_{ТГ}$	$T_{макс}$, °C	Δ*m*, %	$S_{ТГ}$	$T_{макс}$, °C	Δ*m*, %	$S_{ТГ}$	$T_{макс}$, °C
H_2O	3,7	1,00	0,53	98	-[в]	-	-	0,97	0,52	101
CH_3OH	8,2	-[в]	-	-	3,42	1,03	71	2,20[б]		100
C_2H_5OH	12,9	5,13	1,12	67	4,52	0,97	61	8,18[д]	0,94	76
CH_3CN	11,1	4,20	1,02	70; 122[а]	-[в]	-	-	2,45[б]		72
C_2H_5CN	16,0	6,19	1,14	86; 144[а]	-[в]	-	-	2,46[б]		70
CH_2Cl_2	16,3	-[г]	-	-	1,57	0,18	69	3,03[д]	0,23	64
$CHCl_3$	21,3	9,77	0,86	132	11,69	1,06	90; 108[а]	3,55[д]	0,21	73
CCl_4	26,4	3,27	0,21	125	6,82	0,45	70	1,67[б]		88
C_6H_6	26,2	8,70	1,16	159	4,89	0,63	67	1,77[б]		90
$C_6H_5CH_3$	31,1	0,98	0,10	66	6,52	0,72	110	1,82[б]		76
н-C_6H_{14}	29,9	-[в]	-	-	-[в]	-	-	2,07[б]		79

[а] $T_{макс}$ второй ступени разложения; [б] убыль массы соответствует уходу воды; [в] стабильный клатрат не обнаружен; [г] каликсарен растворяется; [д] убыль массы соответствует уходу воды и органического «гостя», содержание воды ~ 2 моль H_2O на моль «хозяина».

Результаты термического анализа свидетельствуют о том, что введение в нижний обод макроцикла **9S** карбоксиметоксильных заместителей приводит к увеличению сродства некоторых конформеров рецептора к воде. Особая селективность по отношению к парáм воды отмечена для каликсарена **13S** в конформации 1,3-*альтернат*. Этот каликсарен не только образует с водой стабильное соединение включения состава 0,52 моль «гостя» на моль «хозяина» (табл. 7), но и способен связывать воду из воздуха. Во время подготовки образца **13S** для термического анализа (~15-20 мин) каликсарен, предварительно осушенный в течение 5 часов в вакууме при T = 200°C, связал 0,45 моль воды на моль «хозяина». При нагревании большинства продуктов насыщения **13S** парáми органических соединений наблюдается убыль массы 1,8-2,5%. Однако данные масс-спектрометрии уходящих газов подтверждают наличие в газах только воды, т.е. в присутствии паров органических «гостей» происходит селективное связывание воды с образованием клатратов, содержащих 0,90-1,36 моль H_2O/моль «хозяина». Образование стабильных при комнатной температуре соединений включения **13S** с органическими «гостями» было обнаружено только при связывании этанола, дихлорметана и хлороформа. Однако и в этих случаях наблюдаются масс-спектрометрические сигналы с m/z = 18, соответствующие воде. Каликсарен **11S** в конформации *конус* обладает меньшим сродством к воде и не способен связывать её в присутствии паров органических «гостей», но при насыщении порошка **11S** парáми воды в течение 72 часов образуется клатрат состава 0,53 моль H_2O/моль «хозяина» (табл. 7). Каликсарен **12S** в отличие от двух других конформеров не образует стабильного при комнатной температуре соединения включения с водой. Конформация

11S-13S также оказывает влияние на термическую стабильность и состав их клатратов. Большинство соединений включения **11S** в конформации *конус* обладают повышенной термической стабильностью по сравнению с клатратами **12S** и **13S**.

Соединения включения **14S** обладают низкой термической стабильностью (табл. 8). Величина параметра $T_{макс}$ большинства соединений включения **14S** в конформации *конус* с органическими «гостями», MR_D которых меньше 13 см^3/моль, составляет 80-90°C. Образование соединений включения с высокими значениями $T_{макс}$ > 100°C было установлено только для клатрата **14S** с пиридином, что возможно, связано с образованием водородных связей между молекулами «гостя» и заместителями в макроцикле рецептора.

Табл. 8. Результаты термического анализа клатратов **14S**.

«Гость»	MR_D, см^3/моль	Δm, %	$S_{ТГ}$	$T_{мах}$, °C
CH_3OH	8,2	2,83	0,98	93
C_2H_5OH	12,9	2,92	0,70	83
н-C_3H_7OH	17,5	1,99	0,36	93
изо-C_3H_7OH	17,6	1,36	0,25	89
CH_3CN	11,1	3,72	1,01	93
C_2H_5CN	16,0	2,15	0,43	78
CH_2Cl_2	16,3	4,35	0,58	78
$CHCl_3$	21,3	9,93	0,96	60
C_5H_5N	24,1	2,95	0,41	117

Особое поведение **14S** было обнаружено при изучении его клатрата с хлороформом. Согласно результатам ТГ/ДСК/МС анализа **14S** образует относительно малостабильный клатрат с этим «гостем» (табл. 8). На ДСК кривой присутствует экзотермический пик при 116°C с тепловым эффектом ΔH = -20.5 кДж/моль и эндотермический при 160°C с ΔH = +2.8 кДж/моль. Экзо-пик на кривой ДСК в отсутствии убыли массы свидетельствует об образовании пористой β_0-формы **14S** при разложении насыщенного клатрата (β-форма) с последующим ее полиморфным переходом в более плотную α-форму (рис. 12).

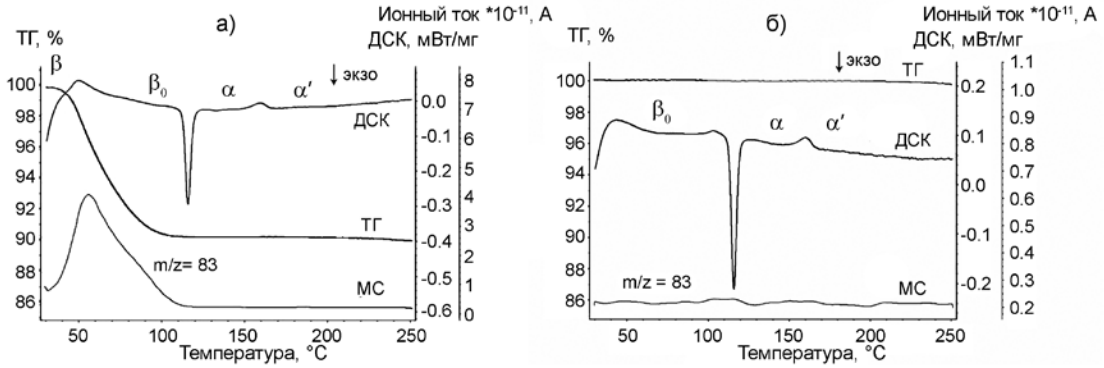

Рис. 12. Результаты термоанализа (а) **14S**•0.96 $CHCl_3$, (б) β_0-фазы **14S**.

Было установлено, что **14S** образует стабильные при комнатной температуре клатраты с рядом органических соединений: **14S**•1,0 CH_3OH, **14S**•1,0 CH_3CN, **14S**•0,4 C_2H_5CN и **14S**•0,6 C_5H_5N. Для этих клатратов пики, соответствующие полиморфным переходам на кривых ДСК отсутствовали. Следовательно, наличие двух разнонаправленных полиморфных переходов, наблюдаемых при нагревании клатрата **14S** с хлороформом, является специфическим признаком, позволяющим идентифицировать этот «гость».

Обнаруженное в настоящей работе образование трех различных полиморфных форм **14S** (рис. 12) может быть использовано для приготовления метастабильного материала с варьируемым сорбционным объемом, способного к связыванию паров и газов, и к распознаванию хлороформа, как это было показано для **2C** (Раздел 3.1).

Дальнейшее увеличение размеров заместителей в нижнем ободе макроцикла **8S** позволяет изменять «молекулярную память» каликсаренов к определенным «гостям». Методом ТГ/ДСК/МС анализа были охарактеризованы полиморфные превращения каликсаренов **15S**, **16S** и **17S**, полученных из раствора в дихлорметане с последующей осушкой в вакууме при комнатной температуре (рис. 13).

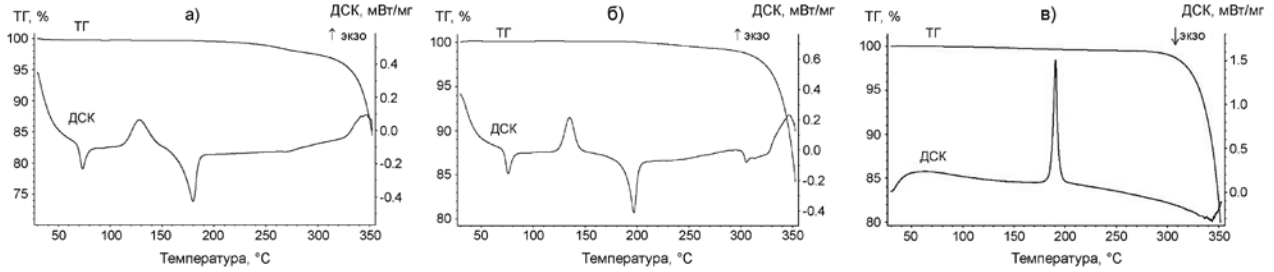

Рис. 13. Результаты термоанализа (а) **15S**, (б) **16S**, (в) **17S**.

Было установлено, что при нагревании **15S**, **16S** и **17S** до 200ºС на кривой ДСК присутствуют эндотермические пики при 73ºС (ΔH = 7 кДж/моль) и при 180ºС (ΔH = 30 кДж/моль) в случае **15S**, при 76ºС (ΔH = 7 кДж/моль) и при 197ºС (ΔH = 25 кДж/моль) в случае **16S**. Последние пики соответствуют процессу плавления. В то же время **17S** в конформации 1,3-*альтернат*, полученный аналогично **15S** и **16S**, полиморфных модификаций не образует.

Восстановление исходного метастабильного состояния образцов **15S-16S**, нагретых до 210ºС, может быть достигнуто после насыщения стабильных форм этих «хозяев» парами дихлорметана с термодинамической активностью P/P_0=1. Выдерживание **15S** в контакте с насыщенным паром метанола не приводит к образованию стабильного клатрата и изменению формы ДСК (рис. 14а).

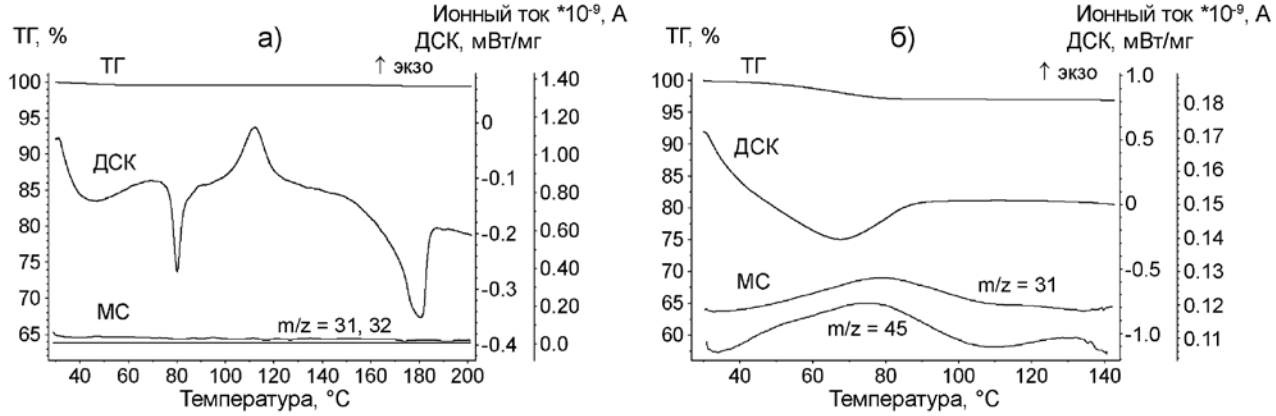

Рис. 14. Результаты термического анализа продуктов насыщения **15S** парáми (а) CH_3OH, (б) C_2H_5OH. Сигналы масс-спектрометра с m/z = 31, 32 соответствуют CH_3OH, с m/z = 31, 45 – C_2H_5OH.

Насыщение **15S** парами этанола приводит к образованию стабильного при комнатной температуре клатрата **15S**•0,9 C_2H_5OH (рис. 14б). Его разложение происходит в одну ступень и сопровождается только эндотермическим эффектом, связанным с

уходом «гостя». Такое различие в свойствах продуктов насыщения метанолом и этанолом, а также изменение теплофизических свойств **15S** позволяет использовать его для разделения этих «гостей» и/или определения состава их бинарной смеси. Было обнаружено, что насыщение **15S** смесью, содержащей равное объемное количество метанола и этанола (50:50), приводит к связыванию обоих «гостей» этим каликсареном, а результаты термоанализа аналогичны данным, полученным для **15S**•0,9 C_2H_5OH (рис. 14б). При насыщении **15S** парами смеси, содержащей 20 об.% этанола в метаноле, стабильных клатратов не образуется. При этом на ДСК кривой присутствуют эндотермический (5,7 Дж/г) и экзотермический (-6,0 Дж/г) пики, характерные для исходной полиморфной модификации **15S** (рис. 13а).

Таким образом, величины и само наличие тепловых эффектов, соответствующих фазовым превращениям в **15S**, зависят от концентрации этанола в смеси CH_3OH/C_2H_5OH, используемой для парофазного насыщения. Это свойство **15S** может быть использовано для оценки содержания этанола в метаноле.

3.4. Термический анализ олигопептидов и продуктов их взаимодействия с парами воды и органических соединений. Методом ТГ/ДСК/МС были изучены термические свойства клатратов олигопептидов **VA**, **AV, GG, GGG**, **LL** и **LLL** и их клатратов с водой и органическими «гостями». Было установлено, что **AV** стабилен до 220 °C, **VA** до 190 °C, **GG** до 230 °C, **GGG** до 249 °C, **LLL** до 200 °C, а при нагревании **LL** на ТГ кривой присутствуют две ступени потери массы, связанные с уходом воды, вторая ступень начинается при 177 °C.

При насыщении **GG** и **GGG** парами воды, метанола или пиридина не происходит образования устойчивых при комнатной температуре клатратов. Потеря массы при нагревании продуктов насыщения **GG** и **GGG** этими соединениями до температуры плавления олигопептидов не превышала 0,15%. Поэтому дальнейшие исследования были проведены для **AV**, **VA**, **LL** и **LLL**. Результаты термоанализа клатратов **AV** и **VA**: убыль массы Δm, состав клатратов $S_{ТГ}$ и температура пика на ДТГ кривой $T_{макс}$, приведены в табл. 9.

Если значение $T_{макс}$ использовать как меру термической стабильности клатратов, то **AV** образует более стабильные соединения включения, за исключением

Табл. 9. Результаты термического анализа соединений включения **AV** и **VA** с органическими «гостями» и водой.

«Гость»	**AV**			**VA**		
	Δm (%)	$S_{ТГ}$, моль «гостя» / моль **AV**	$T_{макс}$, °C	Δm (%)	$S_{ТГ}$, моль «гостя» / моль **VA**	$T_{макс}$, °C
H_2O	0,9	0,09	111	-[в]	-	-[б]
CH_3OH	0,4[а]	0,02	-[б]	-[в]	-	-[б]
CH_3CN	3,1	0,15	81	3,6	0,17	73
CH_3NO_2	4,2	0,14	111	4,3	0,14	78
C_2H_5OH	4,7	0,20	108	1,1	0,05	-
CH_2Cl_2	8,1	0,19	97	6,8	0,16	96
$CHCl_3$	10,5	0,18	91	8,8	0,15	78
C_5H_5N	8,4	0,22	121	13,5	0,37	143
CCl_4	12,2	0,17	98	7,2	0,09	90

[а] ошибка составляет 10 %, [б] значение не определено из-за малой потери массы, [с] убыль массы не превышает ошибки эксперимента.

клатратов с пиридином и дихлорметаном (табл. 9). Для клатратов **AV** и **VA** с дихлорметаном ДТГ-пики наблюдаются при одной и той же температуре. Клатрат **VA** с пиридином является наиболее стабильным соединением включения. Разница между $T_{макс}$ и температурой кипения пиридина составляет 28°C. Можно предположить, что в клатрате **VA**·0,37C_5H_5N имеются водородные связи между «гостем» и дипептидом. Таким образом, общее правило «бóльшая сорбционная емкость – меньшая термостабильность», сформулированное для клатратов каликсаренов выполняется и в случае олигопептидов.

В настоящей работе также были изучены термические свойства клатратов **LL** (табл. 10), характерной особенностью которого являются анти-цеолитовые свойства (Раздел 2.1). Было установлено, что «гости» из второй группы, для которых емкость дипептида по данным сенсорного анализа не превышает 0,4 моль «гостя»/моль дипептида (табл. 3), а также дихлорметан не образуют стабильных соединений включения с **LL**. В процессе разложения этих продуктов насыщения в выделяющихся пара́х была обнаружена только вода. Безводные клатраты были получены после насыщения порошка **LL** пара́ми метанола, *н*-пропанола, *н*-бутанола и пиридина. **LL**, насыщенный парами этанола, изопропанола и хлороформа, содержал небольшое количество воды. Следует отметить, что составы продуктов насыщения **LL** водой, спиртами и пиридином соответствуют составам, определенным с помощью QCM-сенсоров (табл. 3).

Низкое содержание хлороформа в клатрате **LL** может быть следствием нескольких причин. Во-первых, хлороформ имеет низкую температуру кипения и, во-вторых, образует слабые водородные связи с акцепторами протонов. Разность $\Delta T = T_{макс} - T_{кип}$ можно использовать в качестве показателя термической стабильности клатратов, где $T_{кип}$ – температура кипения жидкого «гостя». Для продуктов насыщения **LL** пиридином и *н*-бутанолом разность между температурами разложения клатратов и кипения «гостей» составляет 26 и 18 °C, соответственно. Аналогичную разность в 20-30°C можно ожидать для клатрата с хлороформом, поэтому его разложение должно начинаться при температурах около 31-41 °C. Это объясняет уход большей части хлороформа из клатрата в потоке аргона в течение 15-20 мин перед началом термического анализа. Косвенно образование клатрата **LL** с хлороформом подтверждается уменьшением содержания воды в **LL** до 0,2 моль H_2O/моль **LL** (табл.10).

Табл. 10. Результаты термического анализа клатратов **LL**.

«Гость»	$T_{кип}$, °C	Δm, %	S, моль «гостя» / моль **LL**	S_1[а], моль H_2O / моль **LL**	$T_{макс}$, °C
H_2O	100	5,44	0,8	0,8	130
CH_3OH	64	10,6	0,8	0,1	111
C_2H_5OH	78	16,0	0,9	0,2	126
н-C_3H_7OH	97	20	1,0	0,0	127
изо-C_3H_7OH	83	20	0,8	0,2	125
н-C_4H_9OH	117	21,9	0,9	0,0	130
C_6H_6	100	5,7	-[б]	0,8	135
$CHCl_3$	61	7,34	0,1	0,6	137
CH_3CN	100	5,31	-[б]	0,8	135
CCl_4	100	5,19	-[б]	0,7	136
CH_2Cl_2	100	5,37	-[б]	0,8	141
Пиридин	115	23,3	0,9	0,0	122

[а] содержание воды в клатрате, [б] в уходящих парах присутствует только вода.

Повышенная сорбционная емкость **LL** по отношению к спиртам, по сравнению с нитрилами и уменьшение термической стабильности его клатратов с ростом молекулярных размеров «гостей» могут быть использованы для практического применения. В настоящей работе была продемонстрирована возможность разделения смесей метанол/ацетонитрил и метанол/*н*-бутанол с помощью **LL**. Были приготовлены два образца путем насыщения порошка **LL** парами смесей метанол/ацетонитрил и метанол/*н*-бутанол в соотношении 1:1 об.%. Было установлено, что при разложении таких клатратов в выделяющихся газах присутствуют исключительно пары́ метанола (*m/z* = 31) (рис. 15).

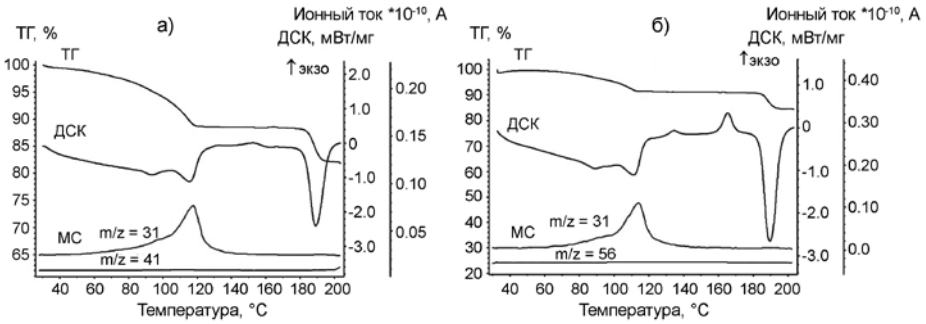

Рис. 15. Результаты термоанализа продуктов насыщения порошка **LL** пара́ми смесей а) CH_3OH/CH_3CN и б) $CH_3OH/н\text{-}C_4H_7OH$ в течение 3 дней. Сигналы масс-спектрометра *m/z* = 31, 41 и 56 соответствуют метанолу, ацетонитрилу и *н*-бутанолу.

Увеличение числа аминокислотных остатков в молекуле олигопептида приводит к увеличению термической стабильность продуктов его насыщения пара́ми органических соединений и воды, как было обнаружено для па́ры **LL** и **LLL** (табл. 10,11). Клатраты **LLL** с водой или органическим «гостем» разлагаются в одну стадию в диапазоне 25-190 °С. **LLL** также как **LL** не образует стабильных клатратов с хлороформом, ацетонитрилом, дихлорметаном или тетрахлорметаном.

Табл. 11. Результаты термического анализа соединений включения **LLL** с органическими «гостями» и водой.

«Гость»	MR_D $см^3$/моль	Δm %	$S_{ТГ}$, моль «гостя» / моль **LLL**	$T_{макс}$, °С	$T_{кип}$ °С	ΔT °С
H_2O	3,7	2,67	0,54	163	100	63
CH_3OH	8,2	6,58	0,79	120	64,7	55,3
C_2H_5OH	13	9,09	0,78	115	78,3	36,7
CH_3CN	11,1	0,62	0,05	-	81,6	-
CH_2Cl_2	16,4	1,4	0,06	59	40	19
$CHCl_3$	21,3	9,14	0,30	58	61,1	-3,1
CCl_4	26,4	7,85	0,20	57	76,7	-19,7
C_5H_5N	24,1	18,92	1,06	145	115,2	29,8
C_6H_6	26,3	4,45	0,21	86	80	6

Состав клатратов **LLL** с метанолом, этанолом и ацетонитрилом по данным термического анализа оказался ниже, чем по данным сенсорного анализа (табл. 3, 11). Такое различие обусловлено частичным разложением клатратов перед началом термоанализа при выдерживании образцов в потоке аргона в течение 20 мин при 298 К.

Составы более стабильных клатратов **LLL** согласуются с данными сенсорного анализа в пределах ошибок измерения.

Мы обнаружили, что между значением MR_D связанного «гостя» и величиной $\Delta T = T_{макс}-T_{кип}$, где $T_{кип}$ - температура кипения «гостя», существует корреляция (рис. 16).

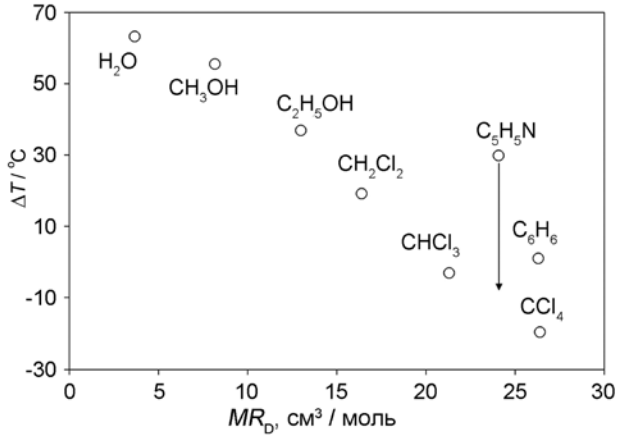

Рис. 16. Корреляция между ΔT и MR_D «гостя» для клатратов **LLL**.

Величина ΔT уменьшается при увеличении размера изученных «гостей». Наблюдаемые зависимости позволяют охарактеризовать молекулярное взаимодействие между трипептидом и «гостем». Разница между температурой кипения и температурой ДТГ пика указывает на образование соединения включения (клатрата). Отклонение от линейной корреляции, обнаруженное для пиридина, может быть связано с образованием водородных связей между «гостем» и **LLL**.

Было обнаружено, что клатрат **LLL**•0,21C_6H_6 более термостабилен, чем **LLL**•0,20CCl_4 (рис. 16), несмотря на то, что эти соединения имеют одинаковые молекулярные размеры и близкие температуры кипения (табл. 11). Предположительно, это различие связано со взаимодействием π-электронов бензола с **LLL**. Например, способность бензола к образованию связи C-H···π с MOF была показана в работе [Logvinenko V.A. et al. J Therm Anal Calorim. 117 (2014) 747].

3.5. Твердофазные реакции олигопептидов. Олигопептиды в отличие от каликсаренов обладают большей реакционной способностью и могут претерпевать химические превращения при нагревании. В настоящей работе были изучены реакции циклизации олигопептидов **FF** и **LL** в твердой фазе при нагревании.

С помощью совмещённого метода ТГ/ДСК/МС анализа были изучены образцы дипептидов **FF** и ***c*FF** (*цикло*(фенилаланил-фенилаланил), а также продукт твердофазной реакции циклизации дифенилаланина ***h*FF** (рис. 17).

Результаты термоанализа образцов ***c*FF** и ***h*FF** (рис. 17 б, в) оказались идентичными, так же как и результаты порошковой дифрактометрии, ИК-спектроскопии и самосборки по данным атомно-силовой микроскопии. ТГ-кривая, полученная для порошка **FF** (рис. 17а), содержит как минимум четыре ступени разложения, которые соответствуют ДСК-кривой со сложной формой. Первая ступень потери массы заканчивается при 127 °C, вторая при 147 °C, третья при 185 °C и четвертая при 250 °C. На соответствующих стадиях убыль массы образца составила 7,51%, 1,60%, 4,90% и 1,44%. По данным масс-спектрометрии (m/z = 18) на всех стадиях убыли массы, кроме четвертой, в уходящих газах присутствуют пары́ воды. Суммарная потеря массы Δm образца

FF при нагревании до 250 °C составила 15,45%. В уходящих газах до температуры 200 °C присутствует вода, в то время как третья стадия заканчивается при 185 °C. Потеря массы образцом Δm = 1,44% при температурах выше 185 °C не связана с уходом воды и может быть следствием частичного разложения дипептида. Для того что бы изучить реакцию циклизации необходимо определить начальную температуру этого процесса.

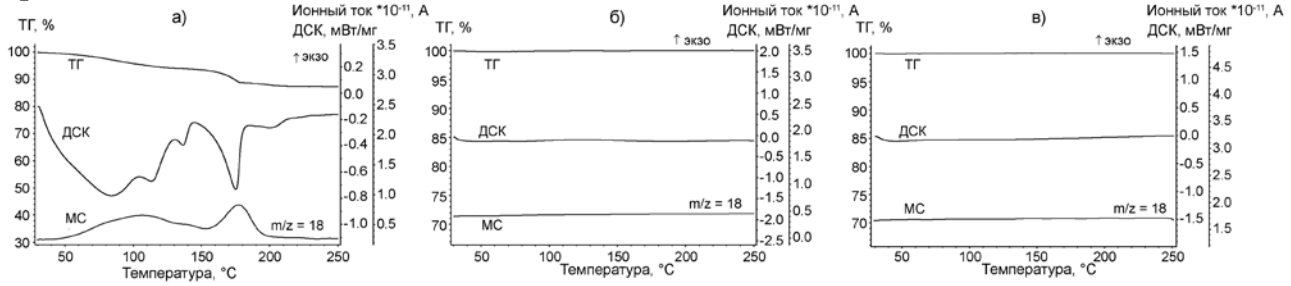

Рис. 17. Данные термического анализа порошка (а) **FF**, (б) ***c*FF** и (в) ***h*FF**. Масс-спектрометрический сигнал с m/z = 18 соответствует воде. Скорость нагрева 10 K мин$^{-1}$.

Для решения этой проблемы были приготовлены три образца **FF**. Первый образец $\mathbf{FF_1}$ был нагрет до 130 °C. При этой температуре мы предполагаем отсутствие химической реакции. Второй образец $\mathbf{FF_2}$ был нагрет до температуры 147 °C, которая соответствует концу ДСК пика (рис. 17а). Выше этой температуры на ТГ кривой присутствует третья ступень потери массы. Третий образец $\mathbf{FF_3}$ нагревался до температуры 165 °C, при которой реакция циклизации должна завершиться. После достижения заданной температуры образцы находились в изотермических условиях 10 минут, и затем были охлаждены до комнатной температуры. Далее образцы, полученные при разных температурах, насыщались парáми воды с термодинамической активностью P/P_0 = 1 при 25 °C. Продукты насыщения были охарактеризованы с помощью метода рентгеновской дифрактометрии (рис. 18).

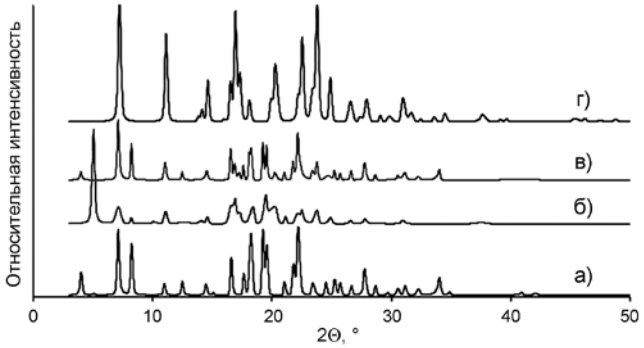

Рис. 18. Дифрактограммы образцов **FF**, нагретых до разных температур и насыщенных в течение различного времени парáми воды при 25 °C, P/P_0=1. Соотношение температура нагрева/время насыщения: (а) 130 °C/150 мин, (б) 147 °C/3 часа, (в) 147 °C/1 день, (г) 165 °C/3 дня.

Было обнаружено, что в результате насыщения парами воды образец $\mathbf{FF_1}$ восстанавливает упаковку, соответствующую клатрату **FF**·1,8 H_2O в течение 150 мин (рис. 18а). Контакт образца $\mathbf{FF_2}$ с парами воды в течение 3 часов не привел к изменению упаковки дипептида (рис. 18б). Но в результате насыщения парами воды в течение 24 часов образца $\mathbf{FF_2}$ его упаковка также полностью восстановилась до исходной упаковки **FF**·1,8 H_2O (рис. 18в). Насыщение образца $\mathbf{FF_3}$ парами воды даже после 3 дней не привело к изменениям в дифрактограмме (рис. 18г), которая осталась идентичной ди-

фрактограммам ***c*FF** и ***h*FF**. Таким образом, реакция циклизации **FF** начинается при температуре выше 147 °C в упомянутых экспериментальных условиях.

Аналогичный подход для определения температуры начала реакции **LL** позволил установить, что **LL** претерпевает внутримолекулярную циклизацию при температуре выше 177 °C. Строение продукта было доказано методами ЯМР ^{1}H и ^{13}C, ИК-Фурье спектроскопией и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. В продукте реакции побочные соединения отсутствовали. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что все наноструктуры, полученные в литературе при нагревании **FF** выше 147 °C и **LL** выше 177 °C, являются результатом процесса самосборки циклических олигопептидов.

В рамках подходов изоконверсионной кинетики были определены кинетические параметры твердофазных реакции циклизации **FF** и **LL**. Для этого были получены данные термического анализа для этих реакций при разных скоростях нагрева (рис. 19).

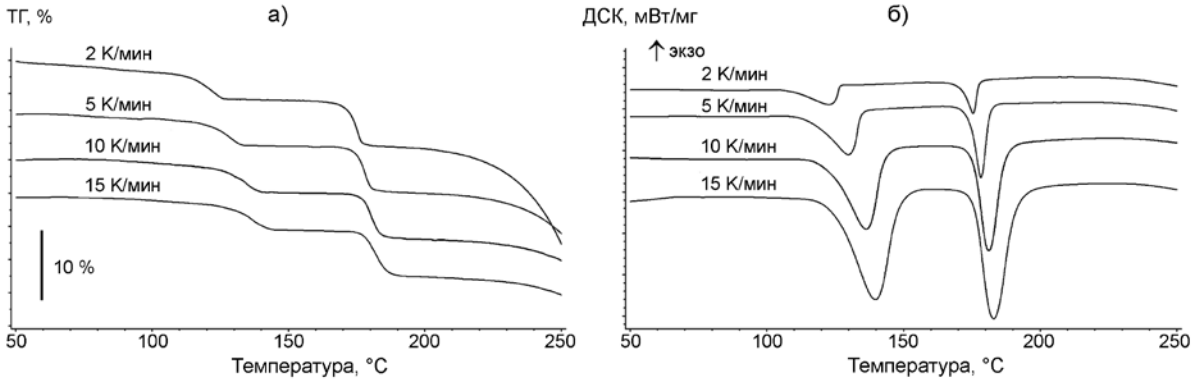

Рис. 19. (а) ТГ и (б) ДСК кривые образцов **LL**, полученные при разных скоростях нагрева.

Расчеты кинетических параметров твердофазных реакции циклизации олигопептидов были проведены для соответствующей ступени термогравиметрической кривой в среде программного пакета NETZSCH Thermokinetics 3.1 с использованием безмодельных методов по норме ASTM E698, дифференциального метода Фридмана и интегрального метода Озавы-Флинна-Уолла, а также методов линейной регрессии для поиска наиболее оптимальной кинетической модели. Пример анализа реакции циклизации **LL** по Фридману показан на рис. 20.

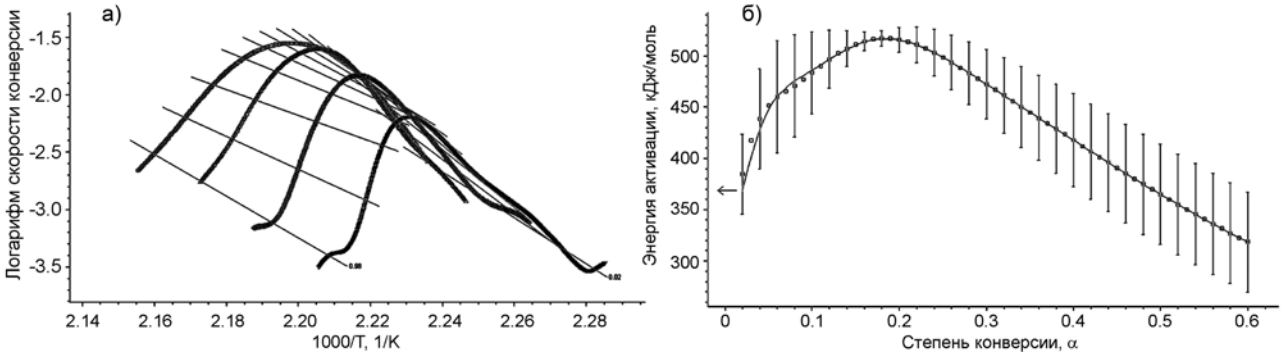

Рис. 20. Анализ реакции циклизации **LL** в твердой фазе по Фридману: а) зависимость логарифма скорости конверсии от обратной температуры и б) энергии активации E_a от степени конверсии α. Перпендикулярные линии показывают стандартное отклонение теоретической кривой в каждой точке.

Было установлено, что лучшими уравнениями, описывающими реакции циклизации **FF** и **LL** в твердой фазе, являются уравнения Fn (реакция *n*-го порядка) и CnB (реакция с автокатализом *n*-го порядка по продукту реакции) [Opfermann J. J Therm Anal Calorim. 60 (2000) 641], соответственно. Следует отметить, что кинетические параметры модельных методов хорошо согласуются с параметрами, рассчитанными по методу Озавы-Флинна-Уолла, а, следовательно, в соответствии с рекомендациями ICTAC [Vyazovkin S. et al. Thermochim Acta. 520 (2011) 1] полученные кинетические параметры могут быть использованы для описания реакций циклизации этих олигопептидов в твердой фазе и для оптимизации условий проведения этих реакций с целью синтеза производных 2,5-дикетопиперазинов.

В табл. 12 приведены результаты кинетического анализа этих реакций: энергия активации E_a, логарифм константы Аррениуса lg$A$, порядок реакции.

Табл. 12. Кинетические параметры реакции циклизации **FF** и **LL** в твердой фазе.

Дипептид	Уравнение A →B	E_a кДж/моль	lg$A$	Порядок реакции	Коэф. корр.
FF	Fn	148,0	15,4	0,46	0,998
LL	CnB	434,1	48,0	1,5	0,999

4. Самоорганизация олигопептидов. Применение методов атомно-силовой (АСМ) и сканирующей электронной (СЭМ) микроскопий при изучении морфологии тонких пленок олигопептидов, подвергшихся воздействию температуры или паров органических соединений, или полученных из различных растворителей, позволяет объяснить наблюдаемые особые свойства олигопептидов, установить влияние их химической структуры на самоорганизацию, а также найти взаимосвязь между результатами изучения рецепторных свойств олигопептидов и типом структур, формирующихся на поверхности пленок. С помощью АСМ было дано объяснение высокой сорбционной емкости **LL** по отношению к дихлорметану (Раздел 2.1). Мы обнаружили, что из раствора в метаноле на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (ВОПГ) **LL** образует относительно гладкую пленку: средний разброс по высоте на скане 30×30 мм составляет 30 нм, а среднеквадратичная шероховатость поверхности R_q = 5,3 нм (рис. 21а). Из раствора в пиридине **LL** образуются плоские октагональные

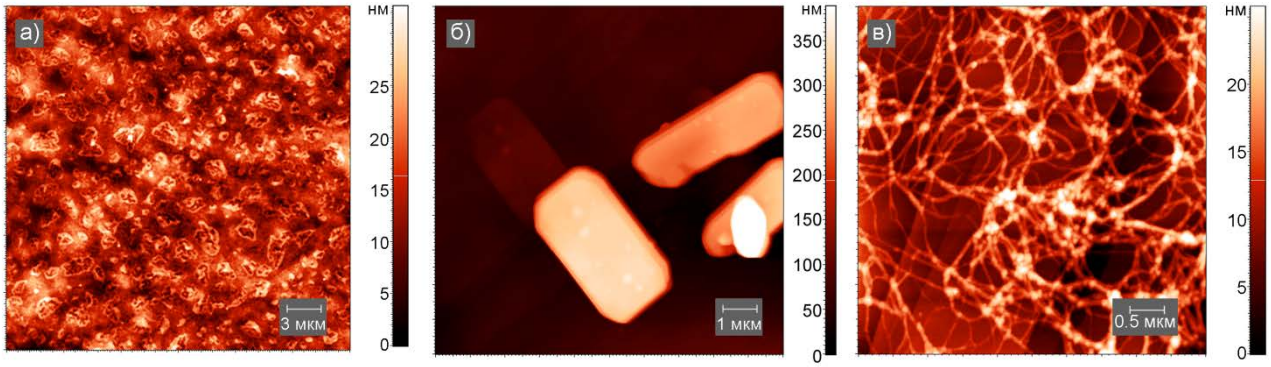

Рис. 21. АСМ изображения поверхности пленки **LL**, нанесенной на ВОПГ из раствора в а) метаноле, б) пиридине, в) дихлорметане.

кристаллы (рис. 21б), высота, длина и ширина которых составляют приблизительно 270 нм, 4,6 мкм и 2,7 мкм, соответственно. Кристаллы состоят из слоев высотой 20-60

нм. Из раствора в дихлорметане **LL** формирует паутиноподобную структуру (рис. 21в), характерную для высушенных супрамолекулярных гелей (ксерогелей). Нити паутины состоят из сферических частиц диаметром 40-80 нм. Таким образом, процесс гелеобразования при взаимодействии пленки **LL** с пара́ми дихлорметана является причиной повышенной сорбционной емкости **LL** к этому «гостю».

Изучение влияния паров органических соединений на состояние пленок **AV** и **VA** позволило объяснить более высокую сорбционную емкость **VA**, обнаруженную с помощью QCM-сенсоров (Раздел 2.1). Так, в результате взаимодействия аморфных пленок **AV** и **VA** с парами дихлорметана на их поверхности происходит образование различных структур (рис. 22). В случае **AV** образуются многочисленные частицы с латеральными размерами 80-220 нм и высотой 2-10 нм (рис. 22 а,б). Вокруг этих частиц присутствуют дендритные ветви, характерные для неравновесных процессов кристаллизации, где питание кристаллов было ограничено [Kelly A. et al. Crystallography and Crystal Defects // John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2012].

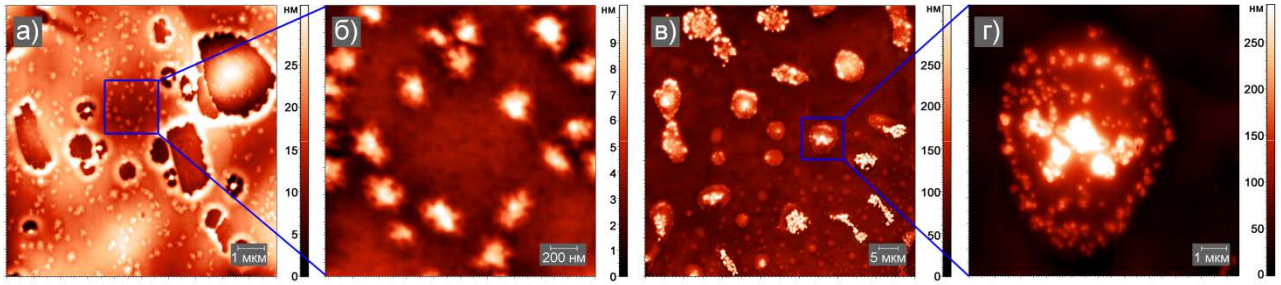

Рис. 22. АСМ изображения поверхности пленок (а, б) **AV** и (в, г) **VA**, полученных на ВОПГ из раствора в метаноле, после насыщения пара́ми дихлорметана в течение 75 мин. Перед АСМ экспериментом все пленки осушались теплым воздухом (45°С) в течение 2 мин.

В случае **VA** на поверхности были обнаружены сложные агломераты с четкими границами и латеральными размерами 5-10 мкм (рис. 22 в,г). Эти объекты состоят из множества мелких частиц диаметром 70-400 нм и высотой 30-200 нм. Следует отметить, что в системе **VA**/CH_2Cl_2 образуются самые высокие структуры из обнаруженных в настоящей работе. Такая перекристаллизация **VA** в пара́х с образованием крупных агломератов-клатратов, по-видимому, и является причиной его в 5 раз большей сорбционной емкости по сравнению с **AV** по отношению к дихлорметану (табл. 3).

На примере олигопептида **VV** было продемонстрировано, что влажность окружающего воздуха может не только оказывать влияние на сорбцию органических соединений, как это было обнаружено для **бЦД** (Раздел 1.2), но и на процессы самосборки в тонких слоях, а, следовательно, и на рецепторные свойства. Было установлено, что на поверхности ВОПГ при влажности воздуха 50% **VV** образует пленку, неравномерно покрытую кристаллами пирамидальной формы с высотой 100-160 нм и длиной грани 600-800 нм (рис. 23а). Увеличение влажности воздуха до 60% приводит к формированию двух групп объектов пирамидальной формы, отличающихся по размерам (рис. 23б). Величина большей диагонали по основанию для малых объектов лежит в интервале 230-340 нм, максимальная высота составляет 24-50 нм. Диагональ по основанию для больших пирамид составляет 350-570 нм, высота 50-95 нм. При увеличении влажности воздуха до 80% на поверхности пленки формируются сложные объекты в виде усеченных конусов (рис. 23в). Диаметр верхней части варьируется в интервале 250-600 нм, диаметр самого большого объекта составляет 1080 нм.

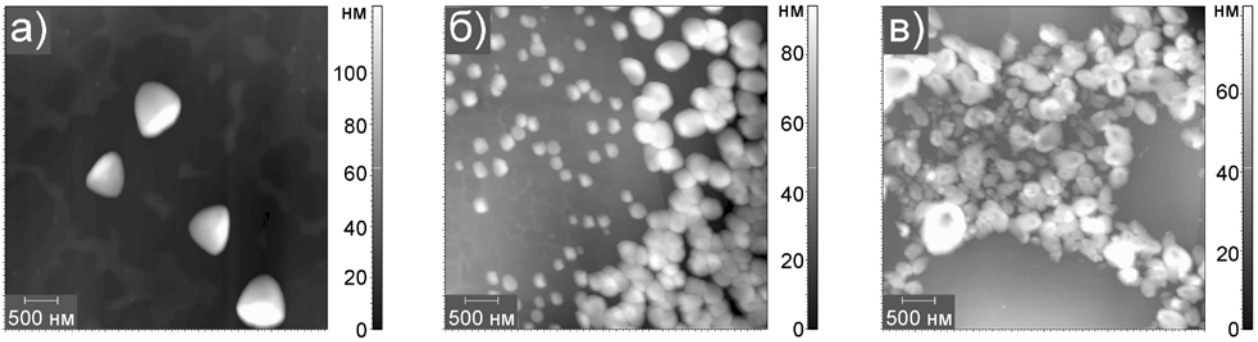

Рис. 23. АСМ изображения поверхности пленок **VV**, нанесенных на ВОПГ при влажности воздуха (а) 50%, (б) 60% и (в) 80%.

На примере двух пар олигопептидов **GG** и **GGG**, **LL** и **LLL** было установлено, что увеличение числа аминокислотных остатков в молекуле олигопептида увеличивает его склонность к самосборке с образованием кристаллических структур в тонких слоях. При нанесении **GG** на поверхность ВОПГ из раствора в метаноле образуется гладкая аморфная пленка (рис. 24а). Для **GGG** в тех же условиях образуется пленка, покрытая сложными кристаллическими объектами шириной 10-30 нм, длиной 100-400 нм (рис. 24б). Согласно СЭМ изображению (рис. 24в) пленка **LLL** покрыта микро- и нанокристаллами. Большинство кристаллов **LLL** имеют форму параллелограммов или их комбинаций с длиной кромки от 250 нм до 5 мм. Бóльшая часть кристаллов имеют углы 87±3° и 94±2°. В тех же условиях **LL** формирует аморфную пленку (рис. 21а).

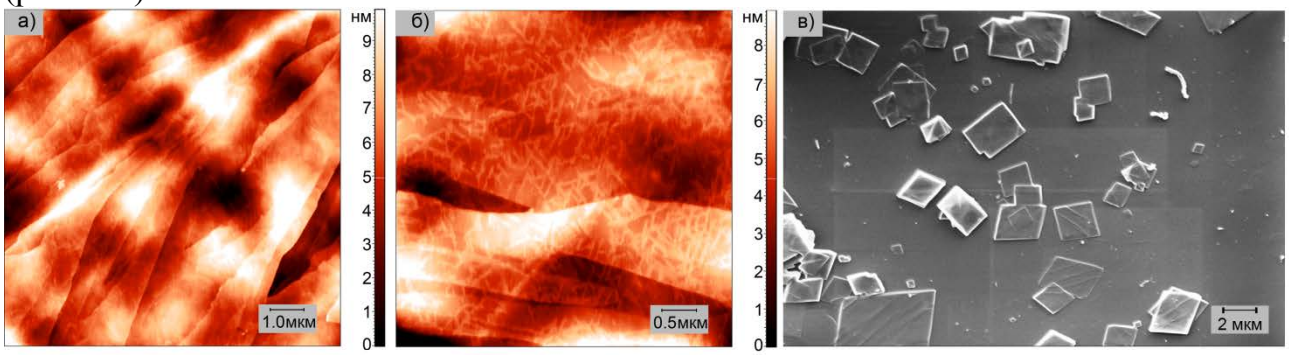

Рис. 24. АСМ изображения поверхности пленок, нанесенных из раствора в метаноле на ВОПГ (а) **GG**, (б) **GGG**, (в) СЭМ изображение пленки **LLL**.

Следует отметить, что между эффектом, который оказывают пары́ органических соединений на морфологию пленок олигопептидов, и предложенным в настоящей работе параметром $S{\times}MR_D$ (Раздел 2.1) была обнаружена корреляция. Так согласно табл. 3, для **LLL** произведение $S{\times}MR_D$ изменяется в ряду $H_2O<C_6H_{14}<CH_3NO_2<C_6H_5CH_3<CH_3OH<C_5H_5N$. Эта последовательность совпадает с наблюдаемой способностью этих «гостей» изменять упаковку кристаллов **LLL**: для воды влияние отсутствует, а взаимодействие **LLL** с пиридином приводит к полному разрушению его кристаллов. Большие величины $S{\times}MR_D$ также были получены при связывании паров дихлорметана, хлороформа и пиридина пленками **VA** и **LL**, для которых методом АСМ было показано значительное изменение морфологии поверхности. Таким образом, результаты сенсорного анализа могут быть использованы для

прогнозирования способности паров органических соединений инициировать процессы самосборки олигопептидов в твердой фазе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современной физической химии: найдены закономерности физико-химических процессов самосборки и самоорганизации супрамолекулярных рецепторов при взаимодействии с парáми органических соединений с образованием метастабильных полиморфов и наноструктур.

1. Определены основные закономерности влияния структуры рецептора и «гостя» на процесс клатратообразования:

– увеличение размера макроцикла каликсарена в ряду *трет*-бутилкаликс[n]аренов (n = 4–6, 8) приводит к немонотонному изменению состава и термостабильности клатратов, селективности клатратообразования по энергии Гиббса.

– введение объемных заместителей в верхний или нижний обод макроцикла каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена в общем случае приводит к увеличению сорбционной емкости «хозяина» одновременно с уменьшением термической стабильности клатратов.

– в общем случае изученные производные тиакаликс[4]арена в конформации *конус* обладают большей сорбционной емкостью по отношению к органическим «гостям» по сравнению с 1,3-*альтернатом* и *частичным конусом*.

2. Впервые обнаружено, что тиакаликс[4]арен и $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцин проявляют антицеолитовые свойства. Показано, что особые свойства олигопептида являются следствием его кристаллизации или гелеобразования при связывании органических соединений. Продемонстрирована возможность практического применения $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцина для разделения смесей органических соединений.

3. Показана возможность регенерации гравиметрических сенсоров на основе каликсаренов и управления рецепторными свойствами супрамолекулярных «хозяев» с использованием методики твердофазного замещения связанного «гостя» на молекулу другого «гостя».

4. Предложена методика, позволяющая увеличить число параметров, характеризующих взаимодействие «гость-хозяин», определяемых с помощью единичного гравиметрического сенсора на основе каликсаренов. Методика основана на оценке степени обратимости процесса связывания паров «гостя» твердым «хозяином», специфичной для каждой пары «гость-хозяин».

5. Впервые предложен метод качественного и количественного анализа смесей органических соединений основанный на способности *трет*-бутилкаликс[6]арена к образованию метастабильного полиморфа после ухода «гостей».

6. Впервые предложен метод качественного и количественного анализа смесей бензола с другими соединениями, включая его гомологи, основанный на способности *трет*-бутилкаликс[4]арена, тетразамещенного по нижнему ободу сложноэфирными группами к полиморфизму.

7. Впервые предложен подход для предсказания влияния паров на морфологию пленок или наноструктур на основе олигопептидов, заключающийся в использовании

данных сенсорного анализа в виде произведения молекулярной рефракции сорбата на величину сорбционной емкости олигопептида по отношению к этому сорбату $S \times MR_D$.
8. На примере $_L$-фенилаланил-$_L$-фенилаланина и $_L$-лейцил-$_L$-лейцина продемонстрирована возможность синтеза циклических дипептидов в твердой фазе при нагревании. Впервые определены критические температуры начала этих реакций и их кинетические параметры.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

1. Зиганшин, М.А. Влияние размера макроцикла каликсарена на термодинамические параметры образования соединений включения в системах парообразный "гость" - твердый "хозяин" [Текст] / **М.А. Зиганшин**, А.В. Якимов, И.С. Антипин, А.И. Коновалов, В.В. Горбачук // Изв. Акад. Наук. Сер. Хим. – 2004, №7. – С.1478-1485.
2. Gorbatchuk, V.V. Cooperative hydration effect on the binding of organic vapors by a cross-linked polymer and beta-cyclodextrin [Text] / V.V. Gorbatchuk, **M.A. Ziganshin**, L.S. Savelyeva, N.A. Mironov, W.D. Habicher // Macromolecular Symposia. – 2004. – V.210. – P.263-270.
3. Горбачук, В.В. Молекулярное распознавание паров органических соединений твердым адамантилкаликс[4]ареном [Текст] / В.В. Горбачук, Л.С.Савельева, **М.А. Зиганшин**, И.С.Антипин, В.А. Сидоров // Изв. Акад. Наук. Сер. Хим. – 2004, №1. – С.60-65.
4. Зиганшин, М.А. Соотношение «структура-свойство» для клатратообразования в системе: парообразный «гость» - 1,3-дизамещенный трет-бутилкаликс[4]арен [Текст] / **М.А. Зиганшин**, Л.Р. Валидова, И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.И. Коновалов, В.В. Горбачук // Журн. структур. химии. – 2005. – Т.46. – С.34-39.
5. Gorbatchuk, V.V. Thermodynamic principles of artificial nose based on supramolecular receptors [Text] / V.V. Gorbatchuk, **M.A. Ziganshin** // in: Nanoscale devices – Fundamentals and applications. NATO Science Series. II. Mathematics, Physics and Chemistry – V.233. ed. R. Gross, A. Sidorenko, L. Tagirov.– Springer, Dordrecht. – 2006. – P.23-34.
6. Ziganshin, M.A. Guest exchange in dimeric capsules of a tetraurea calix[4]arene in the solid state [Text] / **M.A. Ziganshin**, L.S. Yakimova, Kh.R. Khayarov, V.V. Gorbatchuk, M.O. Vysotsky, V. Böhmer // Chem. Comm. – 2006. – P.3897-3899.
7. Ziganshin, M.A. Nonregular structure-property relationships for inclusion parameters of *tert*-butylcalix[5]arene [Text] / **M.A. Ziganshin**, A.V. Yakimov, G.D. Safina, S.E. Solovieva, I.S. Antipin, V.V. Gorbatchuk // Org. Biomol. Chem. – 2007. – V.5. – P.1472-1478.
8. Yakimov, A.V. Metastable *tert*-butylcalix[6]arene with unusually large tunable free volume for non-threshold enclathration of volatiles [Text] / A.V. Yakimov, **M.A. Ziganshin**, A.T. Gubaidullin, V.V. Gorbatchuk // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V.6. – P.982-985.
9. Yakimova, L.S. Molecular recognition of organic vapors by adamantylcalix[4]arene in QCM sensor using partial binding reversibility [Text] / L.S. Yakimova, **M.A. Ziganshin**, V.A. Sidorov, V.V. Kovalev, E.A. Shokova, V.A. Tafeenko, and V.V. Gorbatchuk // J. Phys. Chem. B. – 2008. – V.112, N49. – P.15569-15575.
10. Сафина, Г.Д. Влияние конфигурации тетракарбоксипроизводного *трет*-бутилтиакаликс[4]арена на его рецепторные свойства по отношению к парообразным органическим соединениям [Текст] / Г.Д. Сафина, **М.А. Зиганшин**, И.И. Стойков, И.С. Антипин, В.В. Горбачук // Изв. Акад. Наук. Сер. Хим. – 2009. – №1. – С.71-79.
11. Ефимова, И.Г. Образование нанооствровков на поверхности тонких пленок дипептидов под действием паров органических соединений [Текст] / И.Г. Ефимова, **М.А. Зиганшин**, В.В. Горбачук, Д.В. Солдатов, С.А. Зиганшина, А.П. Чукланов, А.А. Бухараев // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2009. – Т. 45, №5. – С.474-477.
12. Пат. 2390765 Российская Федерация, МПК G 01 N 27/12. Способ определения бензола [Текст] / Горбачук В.В., **Зиганшин М.А.**, Сафина Г.Д., Стойков И.И. Антипин И.С.; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина", Горбачук В.В., Зиганшин М.А., Сафина Г.Д. – № 2009119077/28; заявл. 20.05.09 ; опубл. 27.05.10, Бюл. № 15. – 10 С.: ил.

13. Safina, G.D. Using clathrate pseudopolymorphism for a single sensor detection of target component in the headspace of liquid mixture [Text] / G.D. Safina, L.R. Validova, **M.A. Ziganshin**, I.I. Stoikov, I.S. Antipin, V.V. Gorbatchuk // Sensors and Actuators B. – 2010. – V.148. – P.264-268.
14. Ефимова, И.Г. Рецепторные свойства нанопористого материала на основе дипептида L-аланил-L-валин по отношению к органическим соединениям и воде [Текст] / И.Г. Ефимова, **М.А. Зиганшин**, В.В. Горбачук, С.А. Зиганшина, А.А. Бухараев // Бутлеровские сообщения. – 2010. –Т.21. №9. – С.29-36.
15. Бикмухаметова, А.А. Влияние типа аминокислотных остатков и их последовательности в молекулах дипептидов на рецепторные свойства и морфологию тонких пленок на их основе [Текст] / А.А. Бикмухаметова, И.Г. Ефимова, **М.А. Зиганшин**, В.В. Горбачук, С.А. Зиганшина, А.П. Чукланов, А.А. Бухараев // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т.25,№7. – С.81-86.
16. Safina, G.D. Molecular recognition of chloroform by divergent polymorphic transitions in tert-butylthiacalix[4]arene tetrasubstituted in lower rim with N-(2-hydroxyethyl)carbamoylmethoxy groups [Text] / G.D. Safina, O.M. Gavrilova, **M.A. Ziganshin**, I.I. Stoikov, I.S. Antipin, V.V. Gorbatchuk // Mendeleev Commun. – 2011. – V.21. – P.291-292.
17. Khabibullin, A.A. Thermal analysis of charge-transfer complex formed by nitrogen dioxide and substituted calix[4]arene: characterization of complexation reversibility [Text] / A.A. Khabibullin, G.D. Safina, **M.A. Ziganshin**, V.V. Gorbatchuk // J. Therm. Anal. Calorim. – 2012. – V.110,Iss. 3. – P.1309-1313.
18. Ziganshin, M.A. Interaction of $_{L}$-leucyl-$_{L}$-leucyl-$_{L}$-leucine thin film with water and organic vapors: receptor properties and related morphology [Text] / **M.A. Ziganshin**, I.G. Efimova, V.V. Gorbatchuk, S.A. Ziganshina, A.P. Chuklanov, A.A. Bukharaev, D.V. Soldatov // J. Peptide Sci. – 2012. – V.18, N 4. – P.209-214.
19. Galyaltdinov, Sh.F. Unusually high selectivity of guest exchange in *tert*-butylthiacalix[4]arene clathrate producing more thermostable inclusion and memory of guest [Text] / Sh.F. Galyaltdinov, **M.A. Ziganshin**, A.B. Drapailo, V.V. Gorbatchuk // J. Phys. Chem. B. – 2012. – V.116. – P.11379-11385.
20. Зиганшин, М.А. Влияние гидратации на морфологию и рецепторные свойства тонкой пленки трипептида $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцин [Текст] / **М.А. Зиганшин**, А.В. Герасимов, А.А. Бикмухаметова, И.Г. Ефимова, В.В. Горбачук, С.А. Зиганшина, А.А. Бухараев // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т.32,№12. – С.155-161.
21. Safina, G.D. Analysis of guest binary mixtures by *tert*-butylcalix[6]arene using host memory of previously bound guests [Text] / G.D. Safina, **M.A. Ziganshin**, A.T. Gubaidullin, V.V. Gorbatchuk // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V.11. – P.1318-1325.
22. Зиганшин, М.А. Влияние подложки на морфологию пленок дипептида $_{L}$-валил-$_{L}$-аланин до и после взаимодействия с парами пиридина [Текст] / **М.А. Зиганшин**, И.Г. Ефимова, А.А. Бикмухаметова, В.В. Горбачук, С.А. Зиганшина, А.П. Чукланов, А.А. Бухараев // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2013. – Т.49,№3 – С.258-263.
23. Зиганшин, М.А. Влияние полиморфизма на рецепторные свойства супрамолекулярного рецептора [Текст] / **М.А. Зиганшин**, Р.И. Синичкина, В.В. Горбачук, И.И. Стойков // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т.33,№2. – С.60-67.
24. Зиганшин, М.А. Инкапсуляция макроциклическим рецептором летучих органических веществ из их бинарных смесей [Текст] / **М.А. Зиганшин**, Р.И. Синичкина, В.В. Горбачук // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т.34,№6. – С.9-14.
25. Gorbatchuk, V.V. Unusually high efficiency of beta-cyclodextrin clathrate preparation by water-free solid-phase guest exchange [Text] / V.V. Gorbatchuk, A.K. Gatiatulin, **M.A. Ziganshin**, A.T. Gubaidullin, L.S. Yakimova // J. Phys. Chem. B. – 2013. – V.117. – P.14544-14556.
26. Зиганшин, М.А. Влияние подложки и влажности воздуха на морфологию пленок дипептида $_{L}$-лейцил-$_{L}$-лейцин [Текст] / **М.А. Зиганшин**, А.А. Бикмухаметова, А.В. Герасимов, В.В. Горбачук, С.А. Зиганшина, А.А. Бухараев // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2014. – Т.50,№1 – С.53-58.
27. Пат. 2504768 Российская Федерация, МПК G01N 31/22. Способ количественного определения органических соединений в бинарных смесях [Текст] / Горбачук В.В., **Зиганшин М.А.**, Сафина Г.Д.; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский)

федеральный университет". – № 2012141186/15; заявл. 20.09.12 ; опубл. 20.01.14, Бюл. № 2. – 13 С.: ил.
28. Galyaltdinov, S.F. Anti-sieve effect in guest inclusion by thiacalix[4]arene giving a surge in thermal stability of its clathrates prepared by solid-phase guest exchange [Text] / S.F. Galyaltdinov, **M.A. Ziganshin**, A.T. Gubaidullin, S.G. Vyshnevsky, O.I. Kalchenko, V.V. Gorbatchuk // CrystEngComm. – 2014. – V.16. – P.3781-3787.
29. Зиганшин М.А. Молекулярное распознавание органических соединений по данным о полиморфных и псевдополиморфных превращениях производного трет-бутилтиакаликс[4]арена [Текст] / **М.А. Зиганшин**, В.В. Горбачук, Р.Р. Ситдиков, И.И. Стойков, И.С. Антипин // Изв. Акад. Наук. Сер. Хим. – 2014. – №1. – С.201-206.
30. Ziganshin, M.A. Thermal analysis of clathrates of tripeptide LLL with organic compounds and water [Text] / **M.A. Ziganshin**, A.V. Gerasimov, V.V. Gorbatchuk, A.T. Gubaidullin // J. Therm. Anal. Calorim. – 2015. – V.119. – P.1811-1816.
31. Ziganshin, M.A. Interaction of $_{L}$-alanyl-$_{L}$-valine and $_{L}$-valyl-$_{L}$-alanine with organic vapors: thermal stability of clathrates, sorption capacity and the change in the morphology of dipeptide films [Text] / **M.A. Ziganshin**, N.S. Gubina, A.V. Gerasimov, V.V. Gorbatchuk, S.A. Ziganshina, A.P. Chuklanov, A.A. Bukharaev // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2015. – V.17. – P.20168-20177.
32. Ziganshin, M.A Thermal stability, sorption properties and morphology of films of dipeptide and tripeptide based on $_{L}$-glycine [Text] / **M.A. Ziganshin**, S.A. Ziganshina, N.S. Gubina, A.V. Gerasimov, V.V. Gorbatchuk, A.A. Bukharaev // Orient J Chem. – 2015. – V.31,№4. – P.1977-1984.
33. Зиганшин, М.А. АСМ исследование тонких пленок олигопептида L-валил-L-валин до и после взаимодействия с парообразными соединениями [Текст] / **М.А. Зиганшин**, Н.С. Губина, В.В. Горбачук, С.А. Зиганшина, А.П. Чукланов, Д.А. Бизяев, А.А. Бухараев // Поверхность, рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2016. – № 2. – С.55-61.
34. Ziganshin, M.A. Thermally induced diphenylalanine cyclization in solid phase [Text] / **M.A. Ziganshin**, A.V. Gerasimov, S.A. Ziganshina, N.S. Gubina, G.R. Abdullina, A.E. Klimovitskii, V.V. Gorbatchuk, A.A. Bukharaev // J. Therm. Anal. Calorim. – 2016. – V.125,Iss.2. – P.905-912.
35. Ziganshin, M.A. Non-zeolitic properties of the dipeptide $_{L}$-leucyl-$_{L}$-leucine as a result of the specific nanostructures formation [Text] / **M.A. Ziganshin**, A.S. Safiullina, S.A. Ziganshina, A.V. Gerasimov, V.V. Gorbatchuk // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2017. – V.19. – P.13788–13797.
36. Ziganshin, M.A. Thermally induced self-assembly and cyclization of $_{L}$-leucyl-$_{L}$-leucine in solid state [Text] / **M.A. Ziganshin**, A.S. Safiullina, A.V. Gerasimov, S.A. Ziganshina, A.E. Klimovitskii, K.R. Khayarov, V.V. Gorbatchuk // J. Phys. Chem. B. – 2017. – V.121,№36. – P.8603-8610.
37. Gorbatchuk V.V., Gatiatulin A.K., **Ziganshin M.A.** Gas/solid complexation and inclusion [Text] / in: Comprehensive Supramolecular Chemistry II. ed. J.L. Atwood. – Oxford: Elsevier. – 2017. – V.2. – P.139-150.