

**ГАБДУЛХАЕВ МУХАММЕТ НАФИСОВИЧ**

**УПРАВЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫМИ ПРЕВРАЩЕНИЯМИ ПРОИЗВОДНЫХ  
КАЛИКСАРЕНОВ, ИНДУЦИРОВАННЫМИ ПАРАМИ «ГОСТЕЙ»**

**1.4.4. Физическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань – 2021

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

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор,  
**Горбачук Валерий Виленович**

**Официальные оппоненты:** **Князев Андрей Александрович**, доктор химических наук, Казанский национальный исследовательский технологический университет, заведующий кафедрой технологии косметических средств

**Лодочникова Ольга Александровна**, кандидат химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, старший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова**»

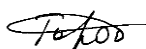
Защита диссертации состоится **«20» октября 2021 г.** в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, большой конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН и на сайте [www.iopc.ru](http://www.iopc.ru).

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, ученому секретарю совета (e-mail: [toropchina@iopc.ru](mailto:toropchina@iopc.ru)).

Автореферат разослан «    » августа 2021 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Торопчина Асия Васильевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Диссертационная работа посвящена изучению одной из актуальных проблем современной физической химии: управляемого полиморфизма, в частности, воспроизводимого образования метастабильных полиморфов. Решение этой проблемы важно для обеспечения эффективного скрининга полиморфов, а также для выбора подходящего способа приготовления метастабильных форм, например, лекарственных веществ и компонентов электронных устройств.

Хорошими модельными соединениями для разработки способов приготовления полиморфов являются каликсарены. Производные каликсаренов могут образовывать полиморфы всех основных типов по их термическим свойствам. В связи с особенностями молекулярной структуры, каликсарены способны образовывать метастабильные полиморфы с высокой кинетической стабильностью. Такие полиморфы каликсаренов предлагаются в качестве материалов, позволяющих эффективно разделять смеси газов и жидких гомологов. Образование метастабильных полиморфов каликсаренов может быть использовано для молекулярного распознавания.

**Степень разработанности темы исследования.** В настоящее время способы скрининга полиморфов являются хорошо разработанными и во многих случаях – автоматизированными. Проблема с их автоматизацией состоит в том, что она возможна в первую очередь для приготовления полиморфов в условиях преимущественно кинетического контроля, таких как кристаллизация из растворов в различных растворителях, включая использование антирастворителей, варьирования pH раствора, лиофилизации и сверхкритических жидкостей. Соответственно, эти способы имеют ограничения при приготовлении некоторых метастабильных полиморфов, которые по этой причине называют «исчезающими». Наибольшие сложности при использовании этих способов возникают при обнаружении и приготовлении метастабильных полиморфов с низкой первой точкой плавления, которые трудно отделить от используемого растворителя без перехода в стабильную форму.

Обойти проблему неравновесности кристаллизации метастабильных полиморфов из растворов и расплавов можно, используя для получения таких полиморфов твердофазные процессы, например, насыщение твердого образца исследуемого вещества парами растворителя («гостя»). Такие процессы обеспечивают более равновесные условия и, соответственно, более воспроизводимое приготовление метастабильных полиморфов, однако, являются относительно малоизученными. Ранее была показана возможность приготовления метастабильных полиморфов путем твердофазного замещения связанного «гостя» на другой «гость» с последующей сушкой в мягких условиях. При этом вопрос о диапазоне применения этого метода и его возможных модификациях до настоящего исследования оставался открытым.

Приготовление метастабильных полиморфов в тройных системах «хозяин + 2 гостя» может иметь особенности из-за взаимного влияния «гостей» (растворителей) на продукт их связывания в таких системах с последующим удалением из смешанного клатрата (сольвата, соединения включения). Ранее было показано, что такое влияние может быть сложным – нелинейным: небольшая добавка «гостя», который не индуцирует образование метастабильного полиморфа «хозяина» после связывания/удаления в

бинарной системе, может исключить образование такого полиморфа в тройной системе со вторым «гостем», который отдельно такой продукт обеспечивает.

**Цели и задачи.** Целями работы являлись:

- разработка способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, включая управление полиморфными превращениями из метастабильной формы в стабильную форму и обратно;

- выяснение особенностей влияния «гостей» в трехкомпонентной системе «хозяин + 2 гостя» на образование метастабильной формы «хозяина» в результате образования/разложения тройного клатрата и на разделение смеси «гостей» в ходе этого процесса.

Задачи диссертационной работы:

- скрининг полиморфов трет-бутилтиакаликс[4]арена (**1**), тетразамещённого по нижнему ободу фенацилокси-группами;

- разработка способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов каликсарена **1**, включая способ управления его полиморфными превращениями без полного растворения, нагрева и сушки;

- оценка эффективности применения высокоскоростной сканирующей калориметрии для детектирования полиморфов каликсарена **1**;

- исследование взаимного влияния компонентов в тройной системе трет-бутилкаликс[6]арен (**2**) + 2 «гостя» на образование метастабильного полиморфа **2** и на разделение смеси «гостей» в цикле связывания/удаления этой смеси.

**Научная новизна и выносимые на защиту положения.** Разработан новый способ воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, которые плавятся в температурном диапазоне ухода связанных «гостей» с последующей холодной кристаллизацией, для вещества, способного к образованию соединений включения (клатратов, сольватов). Способ основан на твердофазном замещении или вытеснении связанного «гостя» (растворителя) и в ряде случаев позволяет переключать упаковку исследуемого вещества из стабильной в метастабильную и обратно путем последовательного насыщения парами разных «гостей» без полного растворения, нагрева и сушки.

Впервые показано, что высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет более эффективно различать полиморфы по температуре плавления, чем обычная дифференциальная сканирующая калориметрия.

Впервые установлено, что использование тройной системы с твердым «хозяином» и смесью двух «гостей», каждый из компонентов которой в отдельности способен индуцировать образование метастабильного полиморфа, может привести к образованию тройного клатрата с повышенной термостабильностью, образующего только стабильный полиморф при разложении.

Впервые показана возможность разделения смеси летучих соединений с близкими температурами кипения и размерами молекул путем связывания паров смеси твердым клатратообразующим веществом и последующего ступенчатого разложения образующихся смешанных клатратов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе предложена термодинамическая схема образования полиморфов, позволяющая выбрать оптимальный

способ их воспроизводимого приготовления с использованием твердофазного замещения/вытеснения связанных «гостей» (растворителей) из клатратов (сольватов, соединений включения), в том числе способ приготовления метастабильных полиморфов, плавающих в диапазоне температур ухода связанных «гостей» (растворителей) с холодной кристаллизацией в стабильную форму при дальнейшем нагреве. Разработанные способы воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов могут быть использованы для скрининга полиморфов лекарственных веществ, а также для приготовления рецепторов с заданной сорбционной емкостью и селективностью связывания парообразных веществ, например, в сенсорных системах.

Обнаруженная способность смешанных клатратов трет-бутилкаликс[6]арена высвобождать на отдельных ступенях термического разложения только один из двух связанных летучих компонентов может быть использована в технологиях разделения смесей летучих соединений близкими температурами кипения и размерами молекул.

**Методология и методы исследования.** В ходе скрининга полиморфов трет-бутилтиакаликс[4]арена (**1**), тетразамещённого по нижнему ободу фенацилокси-группами были использованы следующие процедуры: термическая обработка, выдерживание в парах несвязывающегося «гостя», насыщение каликсарена различными «гостями» с образованием клатратов, удаление «гостя» сушкой или выдерживанием в насыщенных парах второго «гостя», твердофазное замещение «гостя» в клатратах парами второго «гостя» с последующей сушкой.

Для детектирования и определения свойств приготовленных полиморфов были использованы дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), высокоскоростная дифференциальная сканирующая калориметрия (ВСК), совмещенный метод термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом отходящих газообразных продуктов (ТГ/ДСК/МС), а также оптическая микроскопия, включая термомикроскопию в поляризованном свете, атомно-силовая микроскопия, рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД) и рентгеноструктурный анализ (РСА). Методы ТГ/ДСК/МС, РПД и РСА были использованы для изучения приготовленных клатратов (соединений включения, сольватов) каликсаренов.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов подтверждается согласованностью экспериментальных данных, полученных с помощью разных экспериментальных методов для приготовленных полиморфов и клатратов, а также соответствием полученных результатов общим положениям термодинамики фазовых переходов.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 166 страницах, содержит 6 таблиц, 55 рисунков и 157 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы и приложения. В первой главе представлен анализ литературы по тематике диссертационной работы. Во второй главе приведены объекты исследования, способы приготовления полиморфов и соединений включения, описаны физические и физико-химические методы, используемые при проведении исследований. Третья глава посвящена обсуждению результатов проведенного исследования. В разделе «ЗАКЛЮЧЕНИЕ» изложены основные выводы диссертационной работы.

**Работа выполнена** на кафедре физической химии Химического института им.А.М.Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (КФУ) по госзаданию Минобрнауки РФ № 0671-2020-0061, проектам Минобрнауки РФ №14.У26.31.0019 и РФФИ № 17-03-01311. Экспериментальные исследования выполнены на оборудовании ФЦКП физико-химических исследований веществ и материалов КФУ.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы докладывались на Молодежных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2016, 2017 гг.), на 16-м Международном семинаре по соединениям включения и 3-й школе молодых по супрамолекулярной и координационной химии (Казань, 2017 г.), на Международных семинарах по современной калориметрии (Казань, 2017, 2018, 2019 гг.), на 9-м Международном симпозиуме по нано- и супрамолекулярной химии (Неаполь, Италия, 2017), на 10-м международном симпозиуме по нано- и супрамолекулярной химии (Дрезден, Германия, 2018), на первом Российско-Китайском семинаре по органической и супрамолекулярной химии (Казань, 2018), на Марковниковском конгрессе по органической химии (Москва-Казань, 2019).

**Личный вклад автора.** Автором было выполнено 90% экспериментальной работы по диссертации. Доля участия автора при написании тезисов докладов – 90%, при написании статей – 50% от объема публикаций.

**Публикации.** Основные результаты диссертации изложены в 2 статьях, опубликованных в двух международных журналах, а также в тезисах 10 докладов на конференциях различного уровня. Публикации по теме диссертационной работы написаны в соавторстве с д.х.н., проф. Горбачуком В.В., осуществлявшим руководство исследованиями и принимавшим участие в обсуждении результатов и написании статей и тезисов докладов, доц. Зиганшиным М.А., к.х.н. Гатиатулиным А.К. (КФУ) и проф. Шиком К. (КФУ, Университет г. Росток, Германия), принимавших участие в обсуждении и написании статей. Измерения методом ВСК были проведены совместно с асп. Бузюровым А.В. (КФУ). Данные РСА были получены д.х.н. Губайдуллиным А.Т. (ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Объекты исследования

В качестве объектов исследования в настоящей работе были выбраны 25,26,27,28-тетра(1-оксо-1-фенилэтилокси)-трет-бутилтиакаликс[4]арен (**1**) в конфигурации «конус», трет-бутилкаликс[6]арен (**2**) (рис. 1). Каликсарен **1** был предоставлен д.х.н., профессором С.Е. Соловьевой (ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань). Каликсарен **2** приобретен в фирме Fluka (кат. № 19723). В качестве «гостей» были взяты вода и летучие органические соединения различной структуры и группового состава молекул: спирты, нитрилы, ацетон, хлорпроизводные метана, ароматические соединения, циклогексан, *n*-гексан. Эти вещества являются коммерческими реактивами с содержанием основного компонента более 99%.

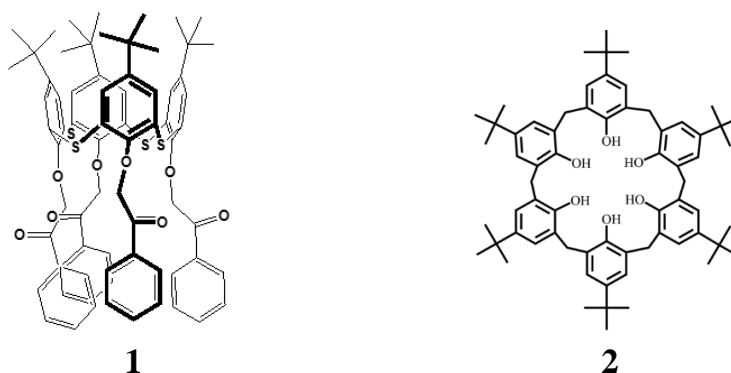


Рисунок 1 – Структура каликсаренов - объектов исследования.

### Оценка способности каликсарена к полиморфизму по данным о его поведении при нагреве

Для выяснения склонности каликсарена **1** к полиморфизму были изучены фазовые переходы его исходной формы **1В** при нагревании. Для **1В** были получены кривые ТГ/ДСК со скоростью нагрева 10 К/мин (рис. 2). Продукты нагрева **1В** до характеристических температур были изучены с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, оптической термомикроскопии и высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК). Дополнительно ТГ/ДСК кривые (рис. 2а) были получены для формы **1А**, приготовленной из формы **1В** нагревом до 170 °С и охлаждением до комнатной температуры. Дифрактограммы форм **1А** и **1В** и продуктов последовательного нагрева **1В** до характеристических пиков на ДСК кривой (рис. 2б) с промежуточным охлаждением до комнатной температуры приведены на рисунке 3.

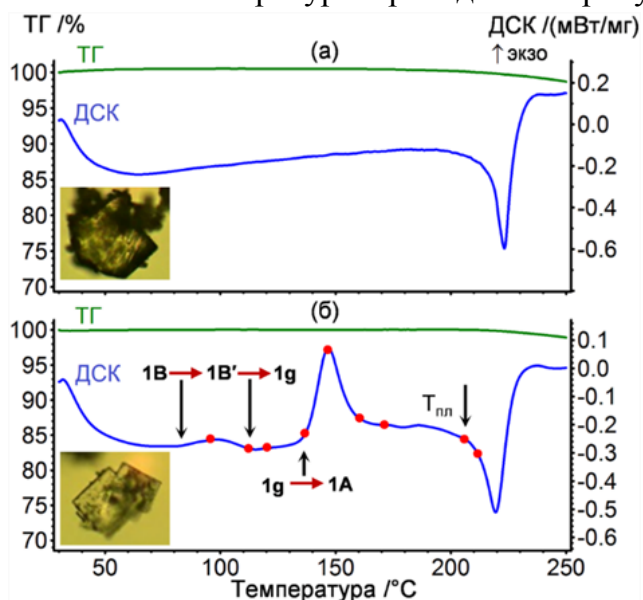


Рисунок 2 – Результаты ТГ/ДСК анализа полиморфов (а) **1А** и (б) **1В**. На фото показаны микрокристаллы исходных образцов в этом эксперименте. Красными точками указаны температуры, до которых была последовательно нагрета форма **1В** с промежуточным охлаждением до комнатной температуры для определения рентгеновских порошковых дифрактограмм. Дифрактограммы приведены на рисунке 3.

Результаты совмещенного ТГ/ДСК анализа (рис. 2) показывают отсутствие связанных «гостей» в формах **1А** и **1В**, а также существенно разное фазовое поведение при их нагреве. Форма **1А**, термодинамически стабильная до 200 °С, плавится только при температуре  $T_{пл} = 205$  °С с разложением. Форма **1В** является метастабильной и при нагреве показывает два экзотермических фазовых перехода без изменения массы с начальными температурами при 83 и 138 °С – ниже финальной температуры плавления, которая совпадает с температурой плавления **1А** (рис. 2а,б).

Сравнение дифрактограмм форм **1A**, **1B** и продуктов нагрева **1B** показывает, что полиморф **1A** образуется после нагрева **1B** до пика второго экзотермического перехода при 143 °С и охлаждения до комнатной температуры (рис 3а,г,д). Нагрев до более высоких температур дает тот же результат. Кристаллы **1B** по форме представляют собой тонкие, практически квадратные пластины, отличающиеся от объемных кристаллов **1A** (рис. 2, 4, 5).

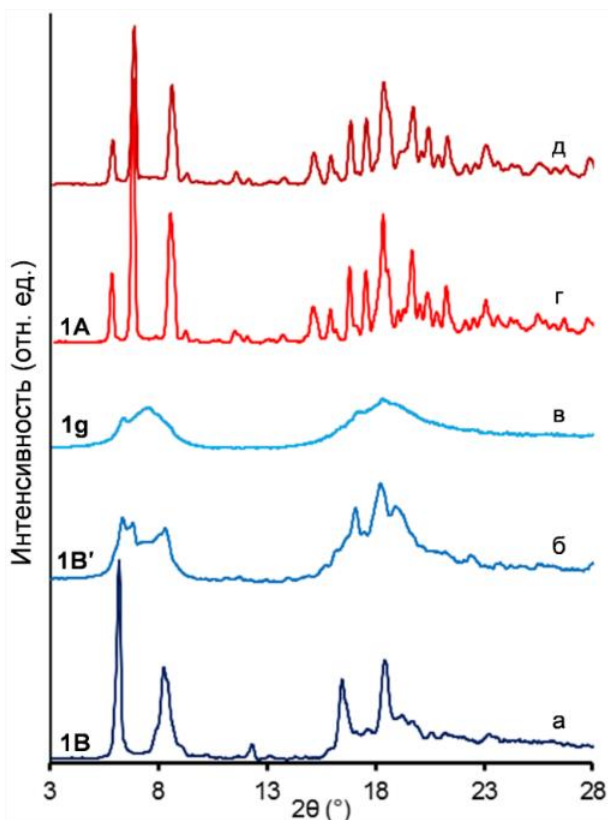


Рисунок 3 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, определенные при комнатной температуре для (а) исходной формы **1B** и продуктов последовательного ее нагрева до (б) 93 °С (форма **1B'**), (в) 120 °С (**1g**), (г) 143 °С (форма **1A**) и (д) 204 °С с охлаждением после каждого нагрева.

Нагрев **1B** до 93 °С, что выше начала первого экзотермического перехода, приводит к образованию формы **1B'** с высоким содержанием аморфного компонента и полиморфа, который отличается от форм **1A** и **1B** (рис. 3б). Практически аморфная **1g** форма получается при нагреве формы **1B** до 120 °С (рис. 3в). Тот же результат показывает оптическая термомикроскопия (рис. 4), где кристаллы **1B** квадратной формы сохраняются до 112 °С, но затем собираются в жидкую каплю при 120 °С и подвергаются холодной кристаллизации при 143 °С.

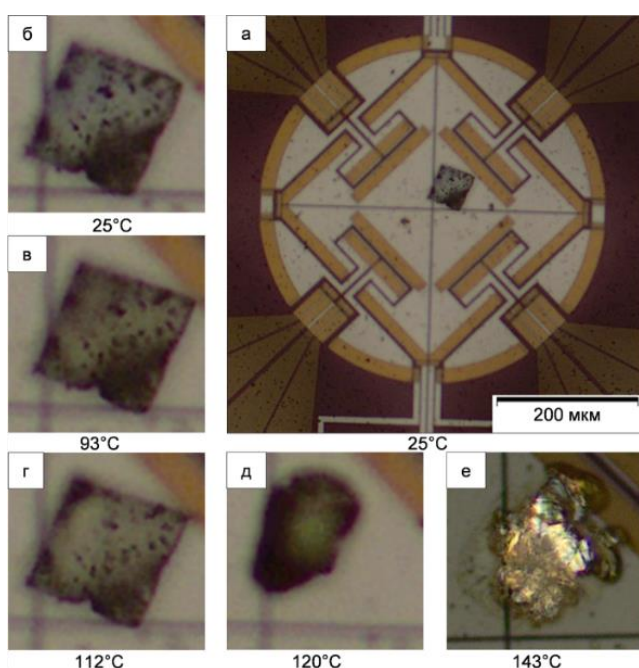


Рисунок 4 – Изображения (а) кристалла **1B** на сенсорном чипе MEMS при комнатной температуре и того же образца при большем увеличении в отраженном свете при температурах: (б) 25 °С, (в) 93 °С, (г) 112 °С и (д) 120 °С; (е) фото образца в поляризованном отраженном свете при 143 °С.

Из этого следует, что плавление исходной **1B** формы находится в диапазоне температур от 112 до 120 °С. Это плавление дает очень маленький эндотермический пик на обратимой ДСК кривой, полученной в ТМ-ДСК эксперименте (ДСК в режиме термомодуляции).



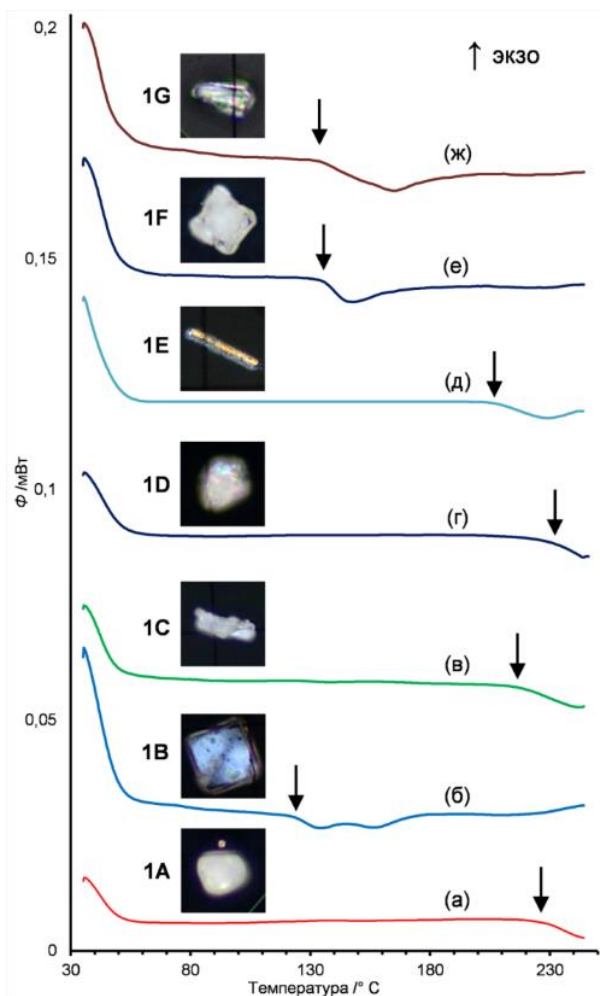


Рисунок 5 – ДСК кривые полиморфов каликсарена **1**, полученные методом ВСК со скоростью нагрева 4000 К/с. Над соответствующими ДСК кривыми приведены фотографии кристаллов на сенсорном MEMS чипе с добавлением силиконового масла, которые были изучены этим методом. Величины температур плавления, указанных стрелками, приведены в таблице 1.

Низкотемпературное плавление формы **1В** оказывается более явным на кривой, измеренной методом высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК) (рис. 5б, табл. 1), поскольку при нагреве со скоростью 4000 К/с экзотермические переходы **1В**→**1В'** и **1g**→**1А** ингибируются. Этот эксперимент показывает широкий сдвоенный эндотермический пик с началом при 123 °С и завершением до 180 °С, что намного ниже температуры плавления формы **1А** при  $T_{пл} = 226$  °С, измеренной с той же скоростью нагрева (рис. 5а, табл. 1).

Таблица 1 – Температуры плавления и холодной кристаллизации полиморфов **1А-1G**.

Исходный полиморф	$T_{пл}^a$ , °С	$T_{экзо}^b$ , °С	Полиморф после нагрева до 170 °С и последующего охлаждения до комнатной температуры	Исходный полиморф	$T_{пл}^a$ , °С	$T_{экзо}^b$ , °С	Полиморф после нагрева до 170 °С и последующего охлаждения до комнатной температуры
<b>1А</b>	226; 226 <sup>в</sup>	-	<b>1А</b>	<b>1Е</b>	207	-	<b>1Е</b>
<b>1В</b>	123	83; 138 <sup>г</sup>	<b>1А</b>	<b>1F</b>	135	117	<b>1А</b>
<b>1С</b>	218	-	<b>1С</b>	<b>1G</b>	133	113	<b>1А</b>
<b>1D</b>	232	-	<b>1D</b>				

Примечание:

<sup>а</sup> Данные ВСК с силиконовым маслом, скорость нагрева 4000 К/с; <sup>б</sup> Данные ДСК при скорости нагрева 10 К/мин; <sup>в</sup> Данные ВСК без силиконового масла для **1А**, приготовленного нагревом **1В** со скоростью 10 К/с; <sup>г</sup> Данные ТГ/ДСК эксперимента, скорость нагрева 10 К/мин.

Температура плавления  $T_{пл}$  полиморфа **1А**, измеренная методом ВСК с добавлением силиконового масла, совпадает с величиной  $T_{пл}$ , измеренной без масла с той же скоростью нагрева 4000 К/с для того же полиморфа, приготовленного в результате холодной кристаллизации формы **1В** на сенсорном чипе MEMS при нагреве со скоростью 10 К/с (табл. 1).

Нагрев полиморфов каликсарена **1** до 245 °С со скоростью 4000 К/с и выполненное сразу же охлаждение до комнатной температуры с той же скоростью приводит к образованию бесцветного стеклообразного продукта. Таким образом, высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет определить температуру плавления различных полиморфов без их термодеструкции.

### Скрининг полиморфов в бинарных системах «гость-хозяин» путем обработки парами «гостя» и удаления связанного «гостя» нагревом

Возможность приготовления новых полиморфов с применением твердофазного насыщения каликсарена **1** парами различных «гостей» в бинарных системах была изучена для его полиморфов **1А** и **1В** как исходных состояний. Эти формы были насыщены парами  $H_2O$ ,  $CH_3OH$ ,  $C_2H_5OH$ ,  $CH_3CN$ ,  $C_2H_5CN$ ,  $(CH_3)_2CO$ ,  $CHCl_3$ ,  $CCl_4$ , *ц*- $C_6H_{12}$ , *н*- $C_6H_{14}$  и  $C_6H_5CH_3$ . Продукты насыщения были охарактеризованы методами ТГ/ДСК/МС и порошковой рентгеновской дифрактометрии. Составы полученных продуктов насыщения приведены на рисунке 6. В тех случаях, когда насыщение привело к образованию соединений включения, эти продукты были нагреты в атмосфере аргона до 170 °С, что на 10 К выше температуры конца холодной кристаллизации расплава **1В** при нагреве со скоростью 10 К/мин и температуры завершения ухода изученных «гостей». Порошковые дифрактограммы приготовленных таким образом образцов были определены при комнатной температуре после охлаждения на воздухе и приведены на рис. 7.

В результате такой обработки парами ацетона и нагревом был получен новый полиморф, обозначенный как **1С** (рис. 6, 7), который также был использован в качестве исходного полиморфа для скрининга полиморфов в бинарных системах. Схема наблюдаемых превращений на рисунках 6, 7.

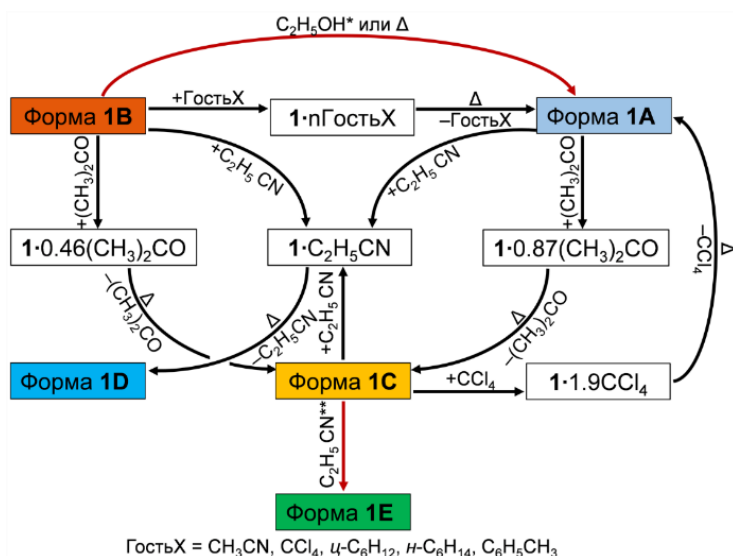


Рисунок 6 – Схема приготовления полиморфов в бинарной твердый «хозяин» + пары «гостя» системе; Δ – нагрев до 170 °С и охлаждение до комнатной температуры (25 °С); \* пары  $CH_3OH$  дают такие же результаты; \*\* кристаллизация из жидкого раствора, образующегося в контакте **1С** с парами  $C_2H_5CN$ .

В этом скрининге, изученные «гости» были классифицированы по их способности (1) индуцировать превращение метастабильной

формы **1** в стабильную при 25 °С без связывания, (2) частично или полностью растворять **1** в парах «гостя», (3) связываться с **1**, образуя кристаллические или аморфные соединения включения, (4) индуцировать образование полиморфов после связывания «гостя» и последующего его удаления нагревом. Согласно данным ТГ/ДСК/МС и порошковой рентгеновской дифрактометрии вода никак не влияет на формы **1A-1C**, изученные спирты индуцируют превращение **1B** в **1A** при температуре 25 °С без связывания. Пары тетрахлорметана и пропионитрила частично растворяют формы **1A-1C**, тогда как пары хлороформа растворяют **1A-1C** полностью, а при подходящем соотношении «гость-хозяин» дают аморфный стеклообразный продукт  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3$  без последующей дополнительной осушки.

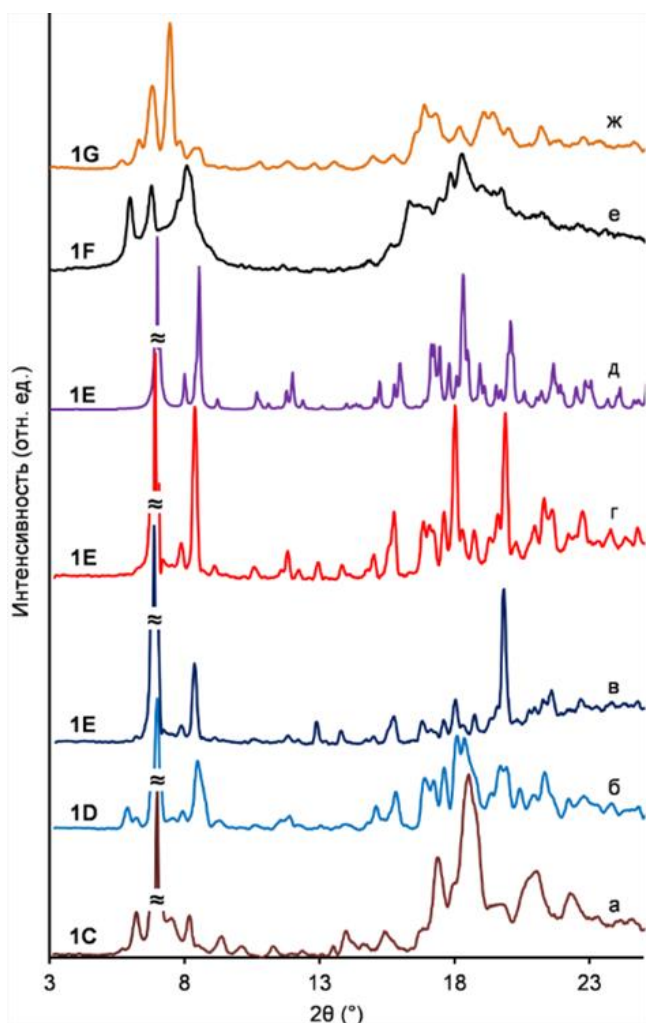


Рисунок 7 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы полиморфов **1** при комнатной температуре: (а) **1C** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , (б) **1D** из  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ , (в) **1E** из раствора в этаноле, (г) **1E** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + n\text{-гексан}$ , (д) **1E** – симулированная дифрактограмма по данным РСА при 100 К, (е) **1F** из  $1 \cdot 0,45\text{MeCN}$ , (ж) **1G** из  $1 \cdot 0,16\text{Me}_2\text{CO}$ .

Формы **1A-1C** проявляют разную селективность связывания изученных «гостей». В частности, *n*-гексан и циклогексан связываются только формой **1B**, сорбционная емкость форм **1** по отношению к ацетонитрилу и ацетону изменяется в ряду  $1A > 1B > 1C$ , а по отношению к  $\text{CCl}_4$  наблюдается обратный порядок.

Для исходных **1A-1C** наблюдается селективность превращения с образованием разных полиморфов в результате связывания разных «гостей» и их удаления

из соединений включения нагревом до 170 °С (рис. 6). Полиморфы **1C** и **1D** могут быть приготовлены из каждого исходного полиморфа с применением ацетона и пропионитрила, соответственно, в то время как связывание и последующее удаление остальных изученных «гостей» из соединений включения в этих же условиях возвращает **1A** и **1C** в их исходное состояние, а для формы **1B** сопровождается превращением в **1A**. Исключением является  $\text{CCl}_4$ , связывание/удаление которого превращает форму **1C** в **1A** (рис. 6). Кроме того, пятый полиморф **1E** (рис. 6, 7в,д) был приготовлен кристалли-

зацией из жидкого раствора, образующегося в контакте **1C** с парами  $C_2H_5CN$  и из раствора **1** в этаноле, в результате полного выпаривания растворителя на воздухе при комнатной температуре.

Формы **1C** и **1D** являются стабильными полиморфами, характеризующимися в ДСК экспериментах только одним фазовым переходом: плавлением с разложением, в том же температурном интервале, что и для **1A** (рис. 2а). Полиморфы **1C**, **1D** и **1E** не меняют упаковку при нагреве до  $170\text{ }^\circ\text{C}$  и охлаждении до комнатной температуры (табл. 1) так же, как и **1A**. Кристаллы полиморфа **1E** имеют стержнеобразную форму, близкую к форме кристаллов **1C** (рис.5), но отличаются от плоских пластинок **1D** (рис.5) и объемных кристаллов **1A** с углами около  $120^\circ$  (рис.2).

Высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет различать стабильные полиморфы **1C-1E** и **1A** по температуре плавления  $T_{пл}$ . В этом эксперименте отдельные микрокристаллы каждого полиморфа были изучены с добавлением силиконового масла для улучшения термического контакта с поверхностью сенсорного MEMS чипа. Подобно **1A**, при нагреве со скоростью  $4000\text{ K/s}$  полиморфы **1C-1E** плавятся при температуре  $207\text{ }^\circ\text{C}$  и выше без термической деструкции каликсарена (рис. 5). Величина  $T_{пл}$  растет в ряду **1E**<**1C**<**1A**<**1D** от  $207$  до  $232\text{ }^\circ\text{C}$  с минимальной разницей между температурами плавления полиморфов в  $6\text{ K}$  (табл. 1), что существенно выше погрешности повторных измерений  $\pm 1\text{ K}$  для этого фазового перехода.

### Изучение способности «хозяина» к полиморфизму в бинарной системе «гость-хозяин» методом рентгеноструктурного анализа

С целью выяснения структурных причин, способствующих полиморфизму каликсарена **1**, были получены данные рентгеноструктурного анализа для монокристаллов полиморфа **1E**, выращенного кристаллизацией из раствора, образующегося в контакте твердого **1C** с парами пропионитрила, и монокристаллов сольватов состава 1:1 с этанолом, ацетонитрилом и пропионитрилом, выращенных из растворов **1** в соответствующих «гостях». Упаковка изученных кристаллов показана на рисунке 8.

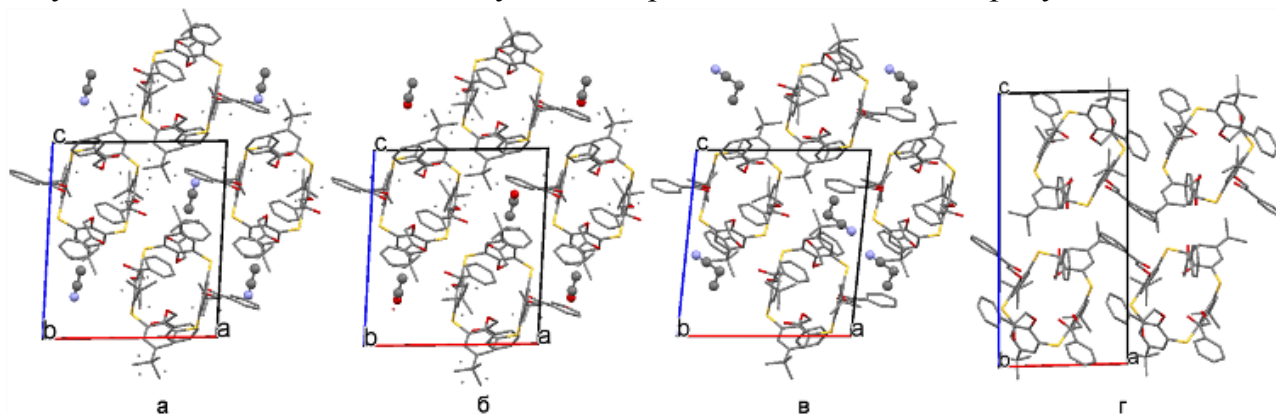


Рисунок 8 – Упаковка кристаллов соединений включения **1**· $CH_3CN$  (а), **1**· $C_2H_5OH$  (б), **1**· $C_2H_5CN$  (в) и полиморфа **1E**. Вид вдоль кристаллографической оси *b*. Номера структур в Кембриджской базе данных: 1864285-1864288.

Все изученные кристаллы относятся к триклинной сингонии с пространственной группой P-1. Ячейки каждого сольвата включают каликсарен и две сольватные молекулы (рис. 8а-в), попарно связанные между собой центром симметрии. Кристаллы сольватов характеризуются близкими значениями параметров кристаллической решетки, одинаковым взаимным расположением и ориентацией молекул каликсарена. При этом параметры кристаллической решетки **1E** отличаются от параметров сольватов. Ориентация карбонильных групп **1E** и сольватов также существенно отличается (рис. 8). Таким образом, объемные фенацилокси заместители **1** могут обладать конформационной подвижностью при удалении «гостя», что является важным фактором, способствующим полиморфизму.

Для изученных структур была обнаружена еще одна особенность, способствующая образованию полиморфов. В кристаллах изученных сольватов и полиморфа **1E** молекула каликсарена находится в конфигурации сжатого конуса, где два противоположных бензольных фрагмента макроцикла располагаются практически параллельно друг другу. При этом ширина внутримолекулярной полости оказывается менее 2,4 Å, что делает невозможным внутримолекулярное связывание молекул «гостей». Молекулы «гостей» располагаются в псевдополостях, образуемых 6 молекулами каликсаренов (рис. 8а-в). Это дает дополнительную возможность «хозяину» подстраиваться под структуру связанной молекулы с соответствующим влиянием на полиморфное состояние «хозяина» после удаления «гостя».

Наблюдаемое внеполостное связывание «гостя» (рис. 8а-в) обеспечивает также легкость замещения и вытеснения одного связанного «гостя» другим. Наблюдаемое связывание этанола без классических водородных связей с **1** делает сольват **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH** нестабильным. Как следствие, этанол может быть использован в качестве «антигостя» для вытеснения других связанных «гостей» с образованием полиморфов без «гостя». По этой же причине может происходить наблюдаемое индуцируемое парами этанола превращение метастабильной **1B** формы в стабильную **1A** (рис. 6).

### **Скрининг полиморфов в тройных системах путем замещения/вытеснения связанного «гостя»**

Скрининг полиморфов в тройных системах (рис. 9) был осуществлен обработкой бинарных соединений включения насыщенными парами третьего компонента (2-го «гостя») при температуре 25 °С. Эта обработка приводит к твердофазному замещению или вытеснению связанного «гостя» с образованием соединения включения или полиморфа без «гостя», соответственно. В тех случаях, когда «гости» оставались связанными, соединения включения подвергались дополнительной осушке в вакууме при комнатной температуре или при 80 °С для полного удаления остаточных «гостей». Температура обработки в последней процедуре на 3 К ниже, чем температура начала первого фазового перехода при нагреве метастабильной формы **1B** (рис. 2б). При этом задачей являлось приготовление метастабильного полиморфа без его коллапса в стабильную форму при нагреве.



Для этого скрининга в качестве второго «гостя» были выбраны этанол, *n*-гексан и вода, поскольку они не связываются формой **1А** в бинарных системах и могут быть рассмотрены как «антигости» при их активном участии в твердофазных процессах. Ожидалось, что с применением этих «гостей» могут быть приготовлены менее стабильные соединения включения или полиморфы как продукты вытеснения связанного «гостя». Кроме того, в качестве второго «гостя» был использован ацетонитрил.

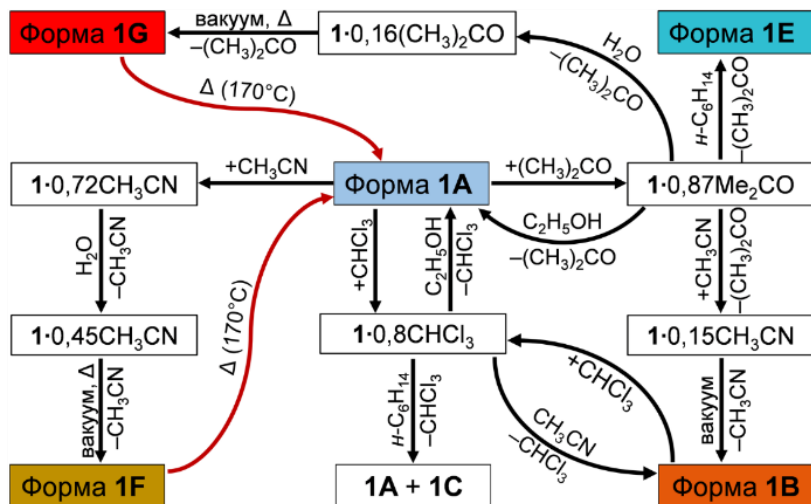


Рисунок 9 – Схема скрининга полиморфов в тройных системах; Δ – нагрев до 80 °С.

Для проведения замещения/вытеснения «гостя» были выбраны клатраты, приготовленные из полиморфов **1А** и **1В**, с содержанием «гостя» не менее 0,4 моль на 1 моль «хозяина» и характеризующиеся

пониженной термической стабильностью: с температурой начала ухода «гостя»  $T_{\text{ухода}}$  ниже 95 °С. Этим критериям соответствуют соединения включения: **1·0,8CHCl<sub>3</sub>**, **1·0,87(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO**, **1·0,46(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO**, **1·0,72CH<sub>3</sub>CN**, **1·0,52CCl<sub>4</sub>**, **1·0,79CCl<sub>4</sub>**. Соединения включения **1·0,8CHCl<sub>3</sub>** и **1·0,87(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO** как наиболее перспективные для приготовления метастабильных полиморфов были изучены с каждым выбранным выше вторым «гостем» («антигостем»). Остальные соединения включения были уравновешены с насыщенными парами воды.

Состав и термическая стабильность продуктов насыщения в тройных системах и их вакуумной сушки были определены методом ТГ/ДСК/МС. Упаковка приготовленных таким образом соединений включения и полиморфов была охарактеризована методом РПД. Дифрактограммы обнаруженных при этом полиморфов приведены на рисунке 7г,е,ж. Схема успешного приготовления полиморфов в тройных системах показана на рисунке 9.

Полученные данные показывают, что полное вытеснение связанного «гостя» путем обработки насыщенными парами второго «гостя» без сушки происходит в 5 из 12 изученных случаев (рис. 9). При этом новый полиморф **1Е** (рис. 7г) и смесь форм **1А+1С** образуются в системах **1·0,87(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO+n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>** и **1·0,8CHCl<sub>3</sub>+n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>**, соответственно. Кроме того, полиморф **1А** был приготовлен в системах **1·0,87(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH** и **1·0,8CHCl<sub>3</sub>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH**, полиморф **1В** получен в системе **1·0,8CHCl<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>CN** (рис. 9). Таким образом, для приготовления ряда полиморфов калксарена **1** нет необходимости в его кристаллизации из жидких растворов.

Образование полиморфа **1В** в тройной системе и полиморфный переход **1В→1А**, индуцируемый «гостем», были визуализированы с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) (рис.10).

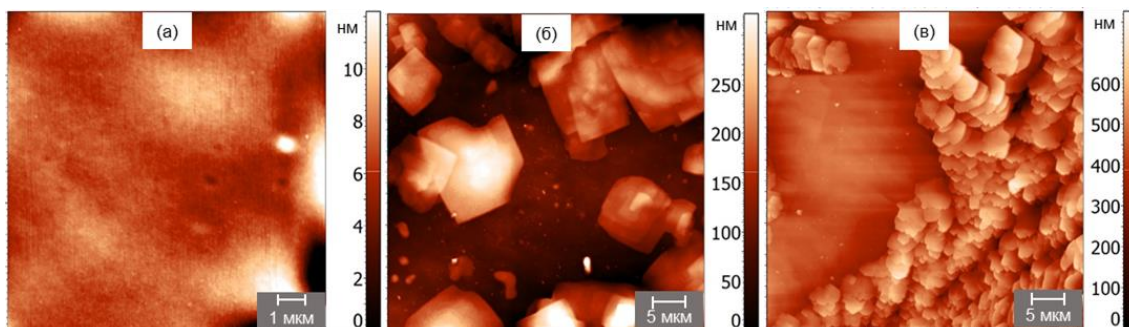


Рисунок 10 – АСМ изображения (а) исходной пленки  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3$  на поверхности ВОПГ и (б) формы **1В** и (в) формы **1А**, приготовленной последовательным насыщением исходной пленки с парами ацетонитрила и этанола, соответственно, при комнатной температуре.

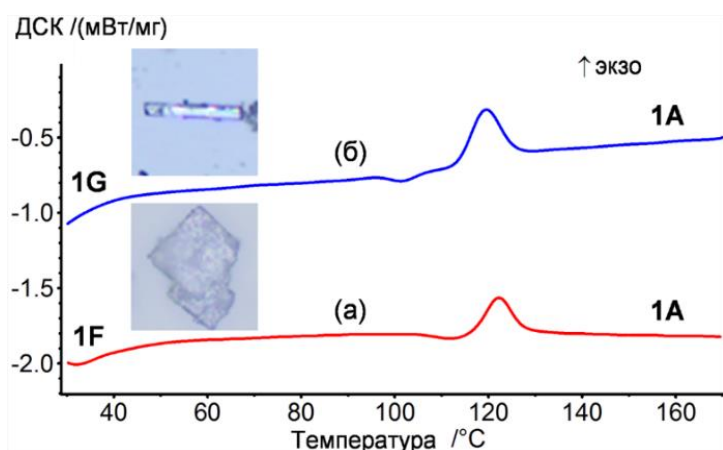
Для этого были получены АСМ изображения исходной аморфной пленки  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3$  на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (ВОПГ) и продуктов ее последовательного насыщения парами ацетонитрила и этанола (рис. 10). Кристаллизация аморфного  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3$  при вытеснении хлороформа ацетонитрилом приводит к образованию прямоугольных кристаллов **1В**. Насыщение **1В** парами этанола дает **1А** в виде спиралевидных кристаллов с углами около  $120^\circ$ .

В трех изученных тройных системах скрининг требует дополнительной осушки продукта насыщения. Эта процедура нужна для промежуточных соединений включения  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $1\cdot0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  и  $1\cdot0,15\text{CH}_3\text{CN}$ , образующихся в системах:  $1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}_2\text{O}$ ,  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}+\text{H}_2\text{O}$  и  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}+\text{CH}_3\text{CN}$ , соответственно. Вакуумная сушка  $1\cdot0,15\text{CH}_3\text{CN}$  при комнатной температуре приводит к образованию полиморфа **1В**. Для удаления «гостей» из  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$  и  $1\cdot0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  потребовалась вакуумная сушка при  $80^\circ\text{C}$ . В результате получены полиморфы **1F** и **1G**, соответственно (рис. 7е,ж).

Полиморфы **1F** и **1G** являются метастабильными, поскольку показывают холодную кристаллизацию с образованием стабильной формы **1А** при температурах  $T_{\text{крист}}$ , равных  $117$  и  $113^\circ\text{C}$ , соответственно, по данным ДСК (рис. 11, табл. 1). Эти значения существенно ниже точки холодной кристаллизации  $T_{\text{крист}} = 138^\circ\text{C}$  формы **1В**, но выше температуры начала экзотермического перехода **1В**→**1В'** при  $T_{\text{экзо}} = 83^\circ\text{C}$  (рис. 2б, табл. 1).

Кристаллы полиморфа **1G** имеют стержневидную форму, в то время как кристаллы **1F** представляют собой прямоугольные пластины так же, как и кристаллы **1В** (рис. 4, 5, 11). Каждая из этих форм имеет дифрактограммы со специфичным расположением пиков (рис. 7) и не может быть представлена в виде физических смесей других форм.

Так же как стабильные полиморфы, метастабильные полиморфы можно различить с применением высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК). Кривые, полученные этим методом при нагреве со скоростью 4000 К/с, показывают, что наименьшую точку плавления имеет форма **1B**,  $T_{пл}=123$  °С, тогда как температуры плавления  $T_{пл}$  форм **1F** и **1G** равны 135 и 133 °С, соответственно (рис. 5, табл. 1). При этом сложное фазовое поведение полиморфа **1B** с очень малыми тепловыми эффектами ниже температуры холодной кристаллизации при нагреве с малой скоростью 10 К/мин (рис. 2б) заметно упрощается при высокой скорости нагрева в ВСК (рис. 5б). Таким



образом, быстрый нагрев разных метастабильных полиморфов делает различия между ними более явными.

Рисунок 11 – ДСК кривые для полиморфов (а) **1F** и (б) **1G**. Скорость нагрева 10 К/мин.

Процедуры, используемые в настоящей работе для приготовления метастабильных полиморфов в тройных системах, обеспечивают, в основном, термодинамический контроль происходящих фазовых переходов. Эта ситуация может быть проиллюстрирована с помощью энергетической диаграммы на рисунке 12.

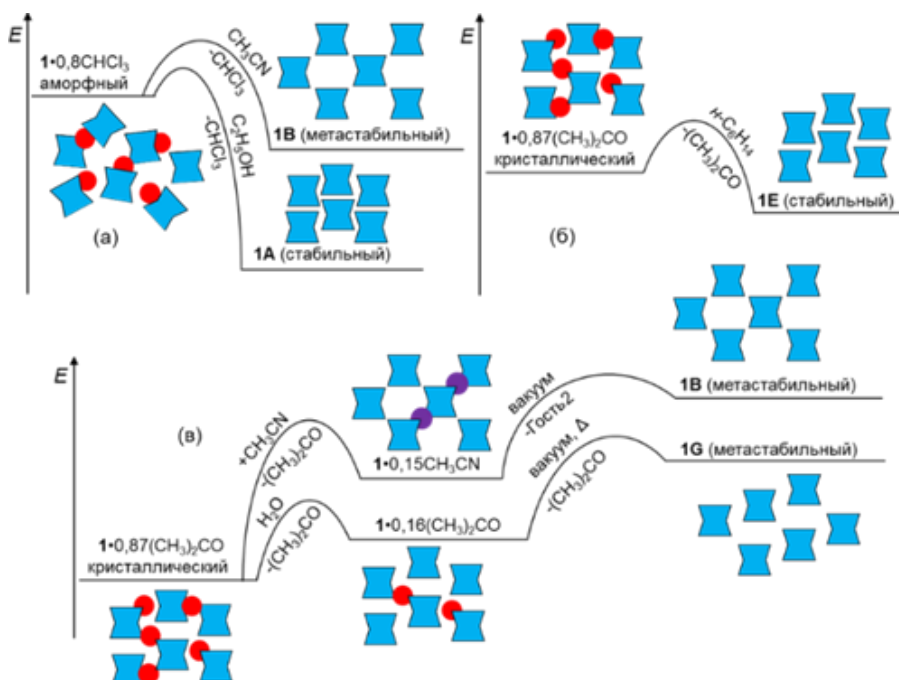


Рисунок 12 – Энергетическая диаграмма образования полиморфов при комнатной температуре в тройных системах: (а) аморфное соединение включения + второй «гость»; (б) кристаллическое соединение включения + второй «гость»; (в) кристаллическое соединение включения + второй «гость» с последующей осушкой; Δ – нагрев до 80 °С.

Для приготовления формы без «гостя» из соединения включения только замещением/вытеснением «гостя» без дополнительной осушки и нагрева необходимо, чтобы энергия фазы «хозяина» в осуществляемом процессе понижалась (рис. 12а,б). Это понижение возможно, поскольку в изученных тройных системах замещаемые/вытесняемые «гости»



уходят из соединения включения в паровую фазу с последующим растворением в жидкой фазе второго «гостя», взятого в избытке. Таким образом, метастабильный полиморф может быть приготовлен, если исходная форма соединения включения является аморфной - с повышенной энергией (рис. 12а). Иначе, повышение энергии фазы «хозяина» при уходе «гостя», например, из кристаллического соединения включения с образованием метастабильного полиморфа, препятствует полному удалению «гостя». В результате замещение/вытеснение дает промежуточное соединение включения с пониженным содержанием «гостя» (рис. 12в).

Повышение энергии фазы «хозяина» в изученных тройных системах возможно за счет понижения энергии Гиббса при уходе «гостя», который растворяется в жидком втором «госте», присутствующем в избытке. При этом, образования промежуточных соединений включения достаточно для полного удаления «гостя» при последующей осушке без коллапса «хозяина» в стабильную форму (рис. 11, 12в). Это возможно, поскольку промежуточные продукты характеризуются близостью упаковок с исходными соединениями включения или конечными полиморфами. Исходные соединения включения состава 1:1 при осушке в этих условиях полностью «гости» не теряют вероятно потому, что разница энергий между исходным и конечным состояниями слишком высока, чтобы ее можно было преодолеть нагревом до 80 °С.

### **Нелинейность взаимного влияния «запоминаемых гостей» в их бинарной смеси на образование метастабильных полиморфов трет-бутилкаликс[6]арена**

В настоящей работе для трет-бутилкаликс[6]арена (**2**) было изучено взаимное влияние бензола и тетрахлорметана на образование метастабильного полиморфа **2** после связывания и последующего удаления бинарной смеси этих «гостей» в тройных системах различного состава. Выбор «гостей» осуществлялся на основе их способности «запоминаться» отдельно: индуцировать образование метастабильного полиморфа «хозяина» после их связывания и удаления в бинарной системе «гость-хозяин». С этой целью уравниванием образцов твердого **2** с насыщенными парами чистых бензола и тетрахлорметана, а также их бинарных жидких смесей в настоящей работе были приготовлены бинарные и смешанные соединения включения (клатраты). Приготовленные клатраты были изучены совмещенным методом ТГ/ДСК/МС. Результаты приведены на рисунке 13 и в таблице 2.

Влияние состава смеси «гостей» на эффект «памяти» «хозяина» существенно нелинейно. Оба бинарных клатрата  $2 \cdot 2,9C_6H_6$  и  $2 \cdot 3,8CCl_4$  дают метастабильные полиморфные формы каликсарена **2** после удаления «гостя», коллапсирующие с близкими значениями энтальпии  $\Delta H_{кол}$ , равными -36 и -30 кДж/моль при температурах экзотермических пиков  $T_{кол}$ , равных 188 и 195 °С, соответственно, по данным работы [Safina G.D. et al. Org. Biomol. Chem., 2013, **11**, 1318-1325] (рис. 13, табл. 2). При этом совместное связывание бензола и тетрахлорметана каликсареном **1** не приводит к монотонному изменению значения  $\Delta H_{кол}$  для смешанных клатратов (рис. 14, табл. 2), в отличие от систем со смесями из «запоминаемого» и «незапоминаемого» «гостей» [Safina G.D. et al. Org. Biomol. Chem., 2013, **11**, 1318-1325].

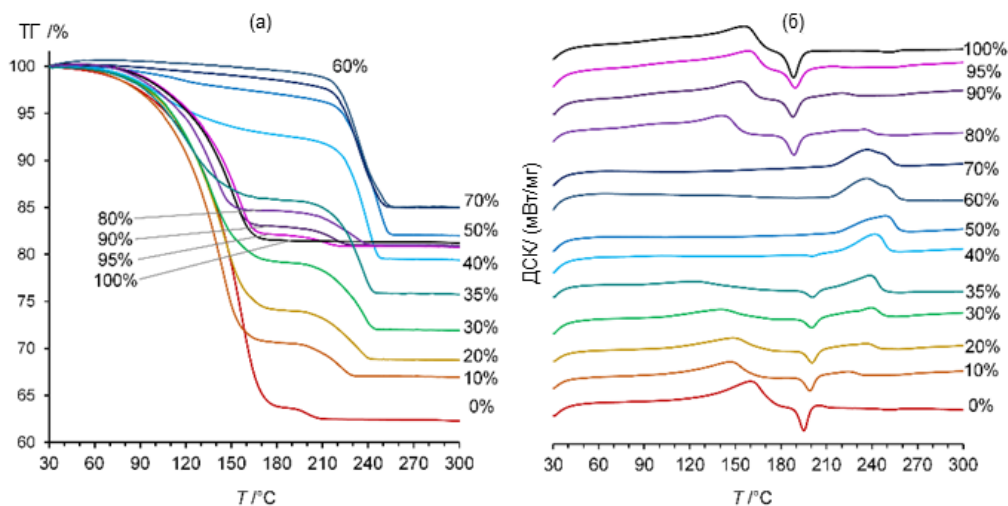


Рисунок 13 – ТГ (а) и ДСК (б) кривые для продуктов насыщения «хозяина» **2** парами бинарной жидкой смеси  $C_6H_6/CCl_4$  по данным. На кривых указаны величины объемного содержания бензола  $\phi$  в жидких смесях, используемых для насыщения. Кривые для клатратов, приготовленных при величинах  $\phi$ , равных 0 и 100%, – из работы [Safina G.D. et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 1318-1325].

Энтальпия коллапса «хозяина»  $\Delta H_{\text{кол}}$  равняется нулю при содержании бензола  $\phi$  от 50 до 70 об. %. Клатраты, приготовленные выше и ниже этого диапазона концентраций, дают промежуточные величины  $\Delta H_{\text{кол}}$ , рис. 13, 14, табл. 2. При этом для каждого диапазона концентраций зависимость  $\Delta H_{\text{кол}}$  от  $\phi$  нелинейная и имеет ступени в диапазонах концентраций бензола ( $\phi$ ) 10-30 и 80-95 об. %. Соответственно, образование новой формы – тройного клатрата (соединения включения) может происходить при насыщении **2** парами жидкой смеси  $C_6H_6/CCl_4$  с объемным соотношением «гостей» 60:40 в жидкой фазе. Это новое соединение включения (клатрат)  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ , образующееся при объемном содержании бензола  $\phi=60\%$  в жидкой смеси с тетрахлорметаном, существенно отличается от обоих бинарных клатратов также и в других отношениях. Общее количество связанных «гостей» в этом тройном клатрате намного меньше чем в бинарных клатратах  $2 \cdot 2,9C_6H_6$  и  $2 \cdot 3,8CCl_4$  (табл. 2).

Кроме того, связанные «гости» уходят из этих бинарных клатратов с температурой завершения процесса на ТГ кривых при 166 и 175 °С, соответственно, а из тройного клатрата «гости» уходят одновременно с температурой начала ухода при 219 °С (рис. 13а, табл. 2). Ниже этой температуры, тройной клатрат достаточно стабилен и теряет всего 0,5 % массы при нагреве до 180 °С, которая является точкой перегиба между первой и второй ступенями ухода из других смешанных клатратов (рис. 13). Разница в температурах ДТГ пиков для  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  и бинарных клатратов с бензолом и тетрахлорметаном составляет 79 и 77 °С, соответственно (табл. 2). Таким образом, использование смеси «запоминаемых» «гостей» дает существенное повышение термостабильности приготовленного клатрата.

Смешанные клатраты с составом в интервалах между  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  и бинарными клатратами показывают, в основном, промежуточное поведение при нагреве с двумя ступенями ухода «гостя» (рис. 13, табл. 2). Точка перегиба вблизи 180 °С между

этими ступенями на ТГ кривых близка к наблюдаемым точкам начала экзотермического коллапса «хозяина» (рис. 13). При этом, как и для зависимости значения  $\Delta H_{\text{кол}}$  от содержания бензола  $\varphi$  в насыщающей смеси, зависимость ухода «гостей» от величины  $\varphi$  имеет довольно сложный характер (рис. 14).

Таблица 2 – Данные ТГ/ДСК/МС анализа клатратов, приготовленных насыщением твердого «хозяина» **2** парами бинарных жидких смесей  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CCl}_4$  при 25 °С.

$\varphi^{\text{a}}_{\text{C}_6\text{H}_6}$ / об. %	$\Delta m^{\text{b}}$ / %	$S^{\text{B}}_{\text{C}_6\text{H}_6}$	$S^{\text{B}}_{\text{CCl}_4}$	$T^{\text{r}}_{\text{ДТГ}}$ / °С	$T_{\text{кол}}$ / °С	$\Delta H_{\text{кол}}$ /(кДж/моль)
100 <sup>д</sup>	18,7	2,9 (2,9)	–	151	188	-36
95	19,2 (17,9)	2,7 (2,7)	0,1 (0)	154; 211	189	-27
90	19,1 (17,0)	2,2 (2,2)	0,3 (0,1)	149; 217	188	-28
80	19,2 (15,6)	1,7 (1,6)	0,7 (0,4)	139; 231	189	-22
70	15,1 (1,5 <sup>с</sup> )	0,5 (0,2 <sup>с</sup> )	0,8 (0 <sup>с</sup> )	–; 234	–	0
60	14,5 (0,5 <sup>с</sup> )	0,3 (0,1 <sup>с</sup> )	0,9 (0 <sup>с</sup> )	–; 234	–	0
50	18,0 (3,0)	0,5 (0,3)	1,2 (0)	116; 245	–	0
40	20,6 (7,4)	0,4 (0,3)	1,5 (0,3)	100; 238	200	-3
35	24,0 (14,1)	0,3 (0,2)	1,8 (1,1)	121; 234	201	-8
30	28,1 (20,9)	0,4 (0,4)	2,3 (1,6)	137; 236	200	-17
20	30,5 (24,9)	0,2 (0,2)	2,7 (2,2)	145; 232	200	-19
10	33,1 (29,4)	0,2 (0,1)	3,0 (3,0)	144; 221	199	-20
0 <sup>д</sup>	37,5 (36,3)	0,0	3,8 (3,7)	157; 200	195	-30

Примечания:

<sup>а</sup> Объемное содержание бензола в жидкой смеси с  $\text{CCl}_4$ ; <sup>б</sup> в скобках указана потеря массы на первой ступени разложения; <sup>в</sup> в скобках указано количество «гостя» в молях, которое теряет 1 моль «хозяина» на первой ступени разложения его клатрата; <sup>г</sup> температуры ДТГ пиков; <sup>д</sup> данные из работы [Safina G.D. et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 1318-1325]; <sup>с</sup> потеря «гостя» ниже 180 °С - стабильные промежуточные клатраты не образуются.

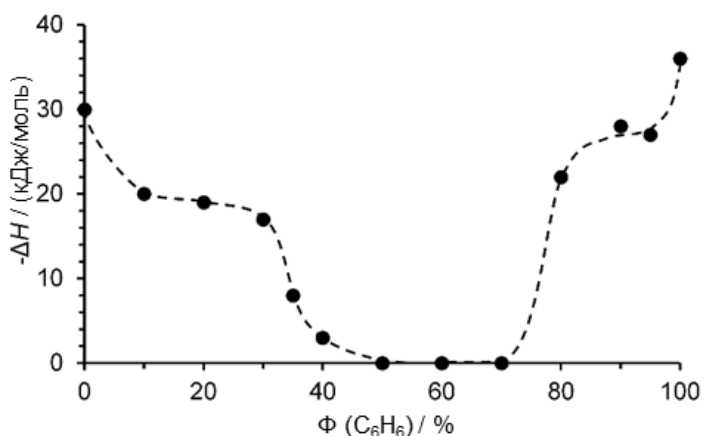


Рисунок 14 – Зависимость энтальпии коллапса каликсарена **2** ( $\Delta H_{\text{кол}}$ ) от объемного содержания бензола  $\varphi$  в жидких смесях  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CCl}_4$ , используемых для насыщения **2**.

Распределение «гостей» по отдельным ступеням их ухода из клатратов не пропорционально их соотношению в исходных клатратах и может быть весьма селективным. Например, клатраты, приготовленные путем насыщения

парами жидких бинарных смесей с объемным содержанием бензола 50-70 об. %, теряют только бензол на первой ступени ухода «гостя» или ниже 180 °С (ниже 219 °С для  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ ) в тех случаях, где эта ступень не определена (рис. 13, табл. 2). Клатраты, приготовленные при объемном содержании бензола  $\varphi$  в насыщающих смесях 20 и 30 об. %, после первой ступени разложения теряют только связанный  $CCl_4$  (рис. 15, табл. 2). Таким образом, это свойство каликсарена **2** может быть использовано для разделения смесей летучих соединений.

Способность «хозяина» **2** «запоминать» каждый «гость» в бинарной смеси по отдельности может быть причиной наблюдаемой дискриминации связанных «гостей», вследствие чего смешанные клатраты различного состава разлагаются в 2 ступени.

Для характеристики тройного клатрата  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  как новой кристаллической фазы, не являющейся механической смесью бинарных клатратов, образованных «хозяином» отдельно с каждым из «гостей», эти клатраты, а также четыре других тройных продукта насыщения с более высоким и более низким содержанием бензола были изучены методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. Измеренные дифрактограммы приведены на рисунке 16.

Три образца из изученных имеют существенно разные дифрактограммы, что может свидетельствовать об образовании разных независимых кристаллических фаз. Это клатраты  $2 \cdot 2,9C_6H_6$ ,  $2 \cdot 3,8CCl_4$  и  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ , рис. 16б,д,з). Дифрактограмма, измеренная для клатрата  $2 \cdot 2,9C_6H_6$  (рис. 16б), соответствует симулированной порошковой дифрактограмме, полученной на основе монокристалльных данных (рис. 16а) из работы [Halit M. et al., *J. Incl. Phenom.*, 1988, **6**, 613-623].

Интенсивность характерных для этого образца пиков понижается на дифрактограммах изученных клатратов с уменьшением объемного содержания бензола до  $\varphi = 80\%$  в насыщающей жидкой смеси (рис. 16б-г). Соответствующие пики полностью исчезают у клатрата  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  ( $\varphi = 60$  об. %) (рис. 16д). Аналогично, характеристические пики  $2 \cdot 3,8CCl_4$  наблюдаются, когда величина  $\varphi$  находится в интервале от 0 до 60 об. % (рис. 16е-з). На дифрактограмме образца  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  имеется только два таких пика, которые есть и у образцов с повышенным и пониженным содержанием бензола (рис. 16г-ж).

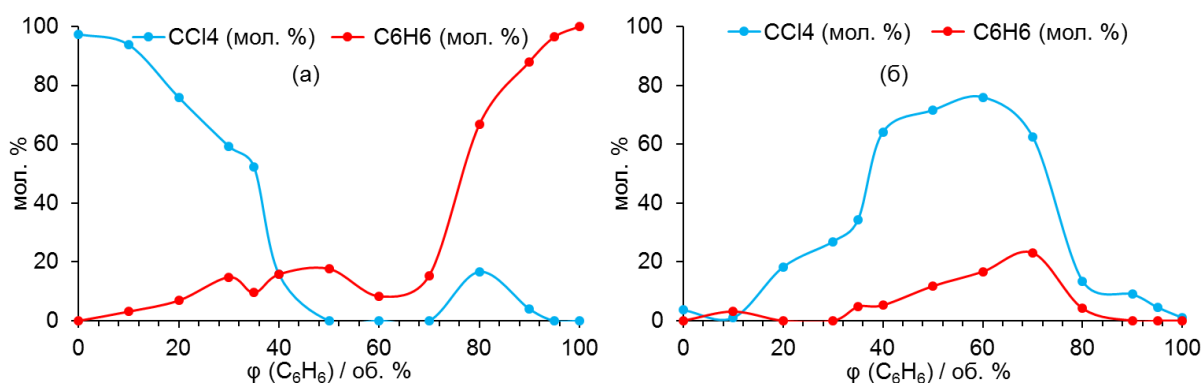


Рисунок 15 – Зависимость соотношения уходящих «гостей» (а) на 1-й ступени разложения, (б) на 2-й ступени разложения тройного клатрата каликсарена **2** от объемного содержания  $C_6H_6$  в исходной насыщающей смеси.

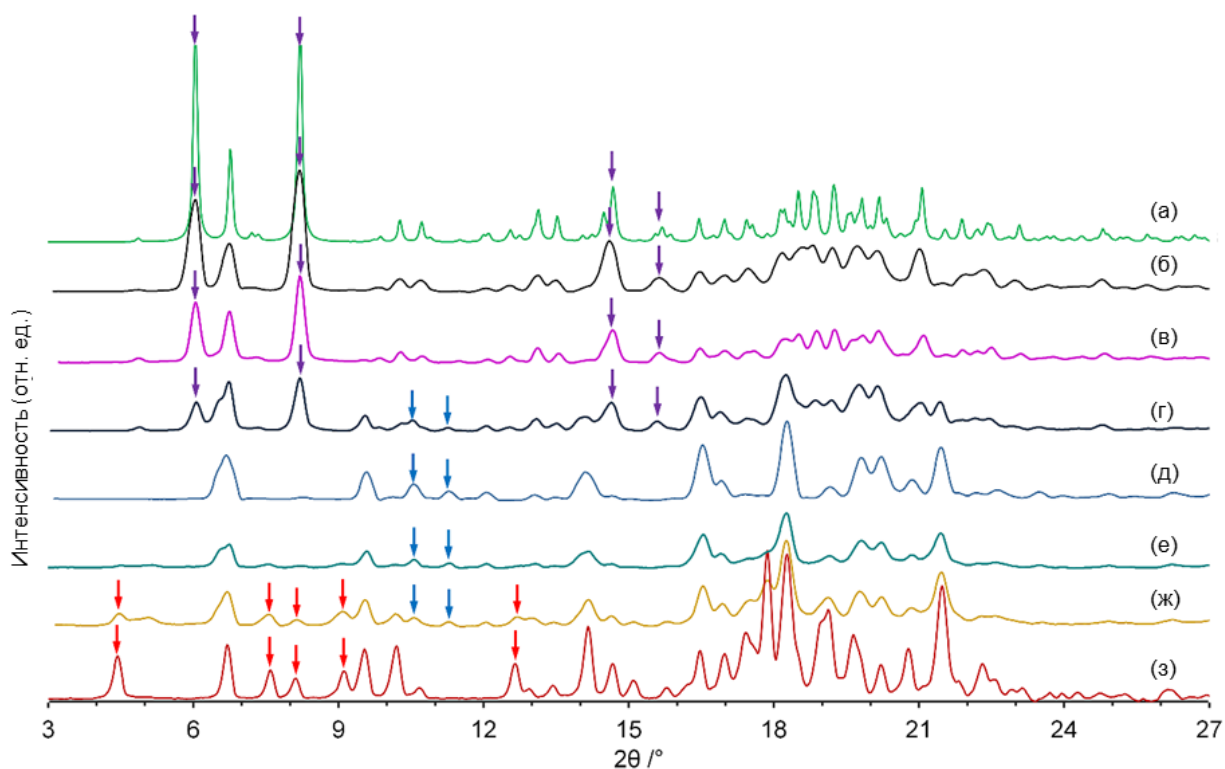


Рисунок 16 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы продуктов насыщения «хозяина» **2** парами бинарных жидких смесей  $C_6H_6/CCl_4$  с объемным содержанием бензола  $\varphi$ : (а) 100 % - рассчитана из монокристалльных данных [Halit M. et al. *J Incl Phenom.*, 1988, **6**, 613-623]; (б) 100 %; (в) 95 %; (г) 80 %; (д) 60 %; (е) 35 %; (ж) 20 %; (з) 0 %. Стрелками показаны характеристические пики клатратов (а, б)  $2 \cdot 2,9C_6H_6$ , (з)  $2 \cdot 3,8CCl_4$  и (д)  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ .

Кроме того, интенсивность пиков, характерных для клатрата  $2 \cdot 3,8CCl_4$ , падает значительно быстрее понижения содержания тетрахлорметана в продукте насыщения (рис. 16е-з) в отличие от того, что можно ожидать для механической смеси. Таким образом, все изученные смешанные клатраты, кроме  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ , могут быть рассмотрены как смесь этого тройного соединения включения и соответствующего бинарного клатрата, но только в некоторой степени. Это в большей степени может иметь место для клатратов, приготовленных с объемным содержанием бензола в насыщающей смеси  $\varphi$  выше 70 %. Эти клатраты показывают такие же температуры экзотермического коллапса метастабильного полиморфа «хозяина», что и бинарный клатрат с бензолом (рис. 13б, табл. 2).

Более сложным является фазовый состав и поведение при нагревании у смешанных клатратов, приготовленных насыщением парами бинарных жидких смесей с объемным содержанием бензола  $\varphi < 60$  %, в связи со способностью этих клатратов к селективному выделению только одного из двух связанных «гостей» при нагреве, а также со смещением температуры коллапса  $T_{кол}$  по сравнению с ее величиной для бинарного клатрата  $2 \cdot 3,8CCl_4$  (табл. 2).

Таким образом, для трет-бутилкаликс[6]арена, обладающего способностью «запоминать» бензол и тетрахлорметан после их связывания и удаления с образованием

метастабильного полиморфа, обнаружено отсутствие памяти «хозяина» при определенных соотношениях  $C_6H_6/CCl_4$  в исходной жидкой бинарной смеси, используемой при приготовлении клатратов путем насыщения из паровой фазы. Это приводит к образованию тройного клатрата с существенно большей термостабильностью, чем у соответствующих бинарных клатратов, и не образующего метастабильного полиморфа при удалении «гостей». Кроме того, наблюдается расширение диапазона состава клатратов, из которых «гости» уходят в две ступени, но не одновременно. В результате из бинарной смеси  $C_6H_6/CCl_4$  один из ее компонентов может быть выделен в чистом виде за один или несколько циклов связывания в клатрат и разложения клатрата. Это уникальное свойство может быть использовано для разделения сложных смесей летучих соединений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан способ воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов вещества, способного к образованию соединений включения (клатратов, сольватов). Способ основан на твердофазном замещении или вытеснении связанного «гостя» (растворителя) и позволяет получить полиморфы, которые плавятся в температурном диапазоне ухода связанных «гостей» с последующей холодной кристаллизацией. Работоспособность способа показана на примере скрининга полиморфов трет-бутилтиакаликс[4]арена (**1**), тетразамещённого по нижнему ободу фенацилокси-группами.
2. Обнаружена возможность «умного» управления полиморфными превращениями каликсарена **1**, позволяющего переключать его упаковку из стабильной в метастабильную и обратно путем последовательного насыщения парами разных «гостей» без полного растворения «хозяина», нагрева и сушки.
3. Показано, что высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет более эффективно различать полиморфы по величине температуры плавления, чем обычная дифференциальная сканирующая калориметрия. На примере скрининга полиморфов каликсарена **1** показано, что тепловые эффекты низкотемпературных фазовых переходов, маловыраженные при обычной скорости нагрева, становятся намного более явными с увеличением скорости нагрева до 4000 К/с.
4. Показана возможность разделения смеси летучих соединений с близкими температурами кипения и размерами молекул путем связывания паров смеси трет-бутилкаликс[6]ареном (**2**) и последующего ступенчатого разложения образующихся смешанных клатратов. Этот процесс позволяет выделить из смеси один из компонентов практически в чистом виде за один цикл связывания/разложения. Разделение изученной смеси бензол/тетрахлорметан происходит за счет образования тройного клатрата, который имеет повышенную термостабильность по сравнению с бинарными клатратами «хозяина» с каждым из компонентов смеси в отдельности.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В  
СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:**

1. Gabdul Khaev, M.N. Smart control of calixarene polymorphic states / M.N. Gabdul Khaev, M.A. Ziganshin, A.V. Buzyurov, C. Schick, S.E. Solovieva, E.V. Popova, A.T. Gubaidullin, V.V. Gorbachuk // *CrystEngComm*. – 2020. – V. 22. – P. 7002-7015.
2. Gabdul Khaev, M.N. Nonlinear effect of two remembered guests in their mixtures on the host memory for guest inclusion and release / M.N. Gabdul Khaev, A.K. Gatiatulin, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2016. – V. 126. – P. 627-632.
3. Gabdul Khaev, M.N. Using flash differential scanning calorimetry for detection of metastable calixarene polymorphs induced by guest inclusion and release / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, S.L. Ionova // *Program of the 10th International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry (ISNSC-10)*. – Dresden, Germany, July 09-12, 2018. — P.173.
4. Gabdul Khaev, M.N. Detection of metastable calixarene polymorphs by fast DSC / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin // *Abstracts of the 2nd International Seminar on Advanced Calorimetry (ISAC-218)*. – Kazan, Russia, October 10-12, 2018. — P. 34.
5. Gabdul Khaev, M.N. Controlled polymorphic transitions and selectivity of guest exchange for calixarene derivatives / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, S.L. Ionova // *Program&Abstracts of the First Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry (RCWOSC-1)*. – Kazan, Russia, August 27-29, 2018. — P 71.
6. Gabdul Khaev, M.N. Controlled selectivity of guest inclusion by calixarene derivatives / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, A.K. Gatiatulin // *The 9th International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry (ISNSC-9)*. – Napoli, Italy, September 4-7, 2017.
7. Gabdul Khaev, M.N. Controlled selectivity of clathrate formation with calixarene derivatives / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, A.K. Gatiatulin // *The 16th International Seminar on Inclusion Compounds and 3rd Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry*. – Kazan, Russia, June 26-30, 2017. – P.70.
8. Gabdul Khaev, M.N. Molecular Recognition in Host-Guest Interactions with Calixarenes / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin // *BOOK OF ABSTRACTS, Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Russia, Moscow-Kazan, 21-28 June 2019*. - Москва, 2019. - P.235.
9. Габдулхаев М.Н. Анализ и разделение смесей органических соединений с применением производных каликсаренов, (материалы конференции) / М.Н. Габдулхаев // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2017» [Электронный ресурс]*, Россия, Москва, 7-11 апреля 2017.
10. Габдулхаев М.Н. Умные кристаллы производного тиакаликс[4]арена / М.Н. Габдулхаев // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2016» [Электронный ресурс]*, Россия, Москва, 7-11 апреля 2016.