

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

**«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи

ОСЕЛЬСКАЯ ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА

**СООТНОШЕНИЯ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО»
ДЛЯ АКТИВИРУЮЩЕЙ И КОНКУРИРУЮЩЕЙ
РОЛИ ВОДЫ В КЛАТРАТООБРАЗОВАНИИ
НАТИВНЫХ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ**

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук,

профессор Горбачук Валерий Виленович

Казань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Структура и термодинамика образования гидратов нативных циклодекстринов	13
1.2 Влияние гидратации на рецепторные свойства твердых циклодекстринов	30
1.3 Активация рецепторных свойств безводных циклодекстринов органическими соединениями	39
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	46
2.1. Объекты исследования	46
2.2. Приготовление клатратов (соединений включения) и гидратов циклодекстрина	47
2.3. Совмещенный метод ТГ/ДСК/МС	49
2.4. Статический парофазный газохроматографический анализ	51
2.5. Порошковая рентгеновская дифрактометрия	51
2.6 ИК Фурье-спектроскопия	51
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	52
3.1 Эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -ЦД	52
3.2 Роль воды в связывании летучих органических «гостей» циклодекстринами.....	66
3.2.1 Влияние степени и истории гидратации на рецепторные свойства α -ЦД.....	66
3.2.2 Влияние гидратации на рецепторные свойства γ -ЦД	80
3.3 Активация рецепторных свойств α - и γ -ЦД органическими «гостями» ...	89
3.4 Влияние гидратации на твердофазную инкапсуляцию индометацина циклодекстринами.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Нативные циклодекстрины (ЦД) представляют собой важный класс макроциклических рецепторов с многочисленными применениями в фармацевтической, косметической, текстильной и пищевой промышленности. Важным этапом разработки соответствующих технологий является выбор подходящего циклодекстрина (ЦД), что требует знания соотношений «структура-свойство» для инкапсуляции органических веществ разной структуры различными ЦД, в первую очередь нативными. Основная связанная с этим проблема заключается в получении соединений включения (клатратов) и дальнейшем их использовании в твердом состоянии. Предпочтительными в этом отношении являются методы приготовления, где циклодекстрин в процессе включения «гостя» остается твердым. Такие методы имеют преимущества: большие выходы, более короткое время обработки, меньшее применение воды или других конкурирующих растворителей, более легкое удаление растворителя.

В процессах инкапсуляции органических веществ циклодекстринами важную роль играет гидратация, обеспечивая успешное приготовление, хранение и практическое применение клатратов ЦД. Гидратация является ключевым фактором в различных методах получения твердых соединений включения (комплексов, клатратов) с ЦД в твердой форме и жидкими или парообразными органическими веществами. Воду используют для активации связывания «гостя», добавляя ее в жидком виде для частичного или полного растворения компонентов смеси или в составе гидратов ЦД. При этом возникает вопрос, имеет ли место только активация включения «гостя» добавленной водой или также возникает конкуренция между водой и «гостем» за включение в кристаллическую матрицу ЦД. Изучение этой проблемы может помочь рационализировать известные способы инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время разработаны различные способы получения клатратов циклодекстринов. В промышленности в основном используется кристаллизация из растворов или связывание в пасте (полужидкий способ). При этом применяют главным образом β -циклодекстрин (β -ЦД) и его производные. В литературе отсутствует описание причин ограниченного применения α - и γ -циклодекстринов (α -ЦД и γ -ЦД), что требует исследования соотношений «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми циклодекстринами. До настоящего времени более или менее детально изучено комплексообразование органических веществ с циклодекстринами в водных растворах. В литературе имеются разработанные теоретические представления о том, что высокая устойчивость комплексов ЦД в таких растворах обусловлена гидрофобным эффектом, а также замещением «высокоэнергетической» воды, находящейся в молекулярной полости циклодекстрина.

Ранее коллективом, в котором работает автор настоящей диссертации, изучено твердофазное клатратообразование β -циклодекстрина с летучими органическими соединениями. Для этого ЦД получены данные об эффекте исключения «гостя» по объему, о фазовых переходах при связывании воды и органических «гостей», об активации рецепторных свойств ЦД органическими веществами вместо воды.

Цель и задачи работы. Целью настоящей работы было установление соотношений «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами.

Задачи работы состоят в исследовании следующих эффектов и факторов для α - и γ -циклодекстринов:

- эффект исключения «гостя» по объему в бинарных системах,

- влияние степени и истории гидратации на активирующую и конкурирующую роль воды при связывании летучих органических «гостей»,
- активирующую роль летучих органических веществ в процессе твердофазного замещения,
- влияние гидратации на связывание нелетучего органического вещества индометацина (в том числе для β -циклодекстрина).

Научная новизна и выносимые на защиту положения

- Выявлен эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -циклодекстринов;
- Установлено, что гидратация α - и γ -циклодекстринов увеличивает их сродство к летучим органическим веществам, но уменьшает сорбционную емкость ЦД;
- Впервые на примере α -циклодекстрина обнаружено влияние истории гидратации на кристаллическую упаковку и рецепторные свойства ЦД;
- Для γ -ЦД установлено, что этанол обладает большим активирующим влиянием на рецепторные свойства, чем вода;
- Применение этанола в качестве активирующего «гостя» впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования;
- Обнаружена конкурирующая роль воды при твердофазном связывании индометацина β - и γ -циклодекстринами.

Практическая значимость работы. Полученные данные об активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами и о применении для этой цели летучих органических соединений вместо воды могут быть использованы

при разработке технологических процессов производства продуктов инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Теоретическая значимость работы. Обнаруженные закономерности влияния воды на сродство и рецепторную емкость циклодекстринов по отношению к органическим «гостям», данные о возможности использовать органические соединения вместо воды в качестве активирующего агента, о роли истории гидратации существенно расширяют имеющиеся в литературе теоретические представления о движущих силах процесса инкапсуляции с участием ЦД.

Методология и методы исследования. Объекты исследования были приготовлены насыщением α - и γ -циклодекстрина летучими органическими веществами и водой с образованием клатратов и гидратов в системах парообразный «гость»-твердый «хозяин», а также твердофазным замещением летучих органических «гостей» в клатратах. Соединения включения ЦД с индометацином получали путем перетирания исходных кристаллических веществ в шаровой мельнице.

Приготовленные клатраты циклодекстринов были изучены совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом отходящих газообразных продуктов (ТГ/ДСК/МС), методами порошковой рентгеновской дифрактометрии и Фурье-ИК спектроскопии. Изотермы сорбции летучих органических веществ циклодекстринами определены методом статического парофазного газохроматографического анализа.

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

Объем и структура работы. Работа изложена на 186 страницах, содержит 22 таблицы, 39 рисунков, 154 библиографические ссылки. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, списка использованных сокращений, приложения.

В первой главе обсуждаются литературные физико-химические данные о структурных особенностях, применении и способах получения клатратов циклодекстринов с органическими «гостями». Во второй главе описаны объекты исследования и экспериментальные методики, применявшиеся в диссертационной работе. Третья глава посвящена анализу полученных экспериментальных данных. В ней обсуждаются результаты изучения влияния гидратации на образование клатратов в бинарных системах α - и γ -циклодекстрин + «гость» и твердофазного замещения «гостя» в клатратах этих циклодекстринов. Обсуждаются данные о составе и термической стабильности клатратов, полученных как прямым насыщением безводного «хозяина», его гидратов с разной степенью и историей гидратации, а также замещением «уходящего гостя».

Работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-31-70001. Экспериментальные исследования выполнены на оборудовании ЦКП физико-химических исследований веществ и материалов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на трех ежегодных Итоговых научных конференциях сотрудников Химического института им. А.М. Бутлерова (Казань, 2020-2022 г.), на XXIII международной конференции «International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia» (Казань, 2022 г.), на IV Всероссийской с

международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2021 г.), на II и III Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» с международным участием (Казань, 2020-2021 г.), на III международной конференции «International Seminar on Advanced Calorimetry» (Казань, 2019 г.), на посвященной 150-летию открытия правила Марковникова международной конференции «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Казань, 2019 г.).

Личный вклад автора заключается в получении всех экспериментальных данных, представленных в работе; проведении анализа литературы; обработке экспериментальных и литературных данных; анализе и обобщении полученных результатов.

Публикации. Публикации по теме диссертации написаны в соавторстве с д.х.н., проф. Горбачуком В. В., осуществлявшим руководство исследованием, к.х.н., доц. Гатиатулиным А. К., принимавшем участие в обсуждении результатов и написании статей и тезисов, и д.х.н., доц. Зиганшиным М. А., принимавшем участие в обсуждении результатов и написании статей и тезисов. К.н., доц. Климовицкий А. Е. выполнил Фурье-ИК спектроскопию образцов соединений включения циклодекстринов с индометацином. Автор выражает им искреннюю благодарность за внимание к работе и поддержку проводимых исследований.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данной главе собраны и систематизированы литературные данные о строении и процессах образования гидратов α -, β - и γ -циклодекстринов (α -ЦД, β -ЦД и γ -ЦД), об их применении и образовании соединений включения β -циклодекстрина, где циклодекстрины находятся в твердой фазе как в исходном, так и в конечном состоянии.

Циклодекстрины широко используются в многих отраслях промышленности, в частности, в фармацевтической, пищевой и косметической отраслях. Среди натуральных ЦД наиболее применяемым является β -циклодекстрин, α - и γ -циклодекстрины имеют более узкое применение [1, 2].

В фармацевтической промышленности циклодекстрины используются в целях повышения растворимости малорастворимых лекарственных веществ, увеличения их стабильности и срока хранения [3, 4, 5, 6]. К примеру, циклодекстрины успешно использовались в составах для внешнего применения на водной основе [7], в растворах для полоскания рта [8], назальных препаратах [9] и глазных каплях [10, 11, 12].

В пищевой промышленности циклодекстрины используются в пищевых составах для стабилизации вкусо-ароматических добавок [6, 13, 14]. Они образуют соединения включения с различными молекулами: антиоксидантами, жирными кислотами, витаминами и ароматизаторами [14, 15, 16]. В некоторых случаях циклодекстрины могут связывать нежелательные вещества, например, холестерин, для приготовления низкохолестериновых продуктов питания [17, 18]. Также связывание вкусо-ароматических веществ циклодекстрином может улучшать органолептические показатели продукта и обеспечивать постепенное высвобождение таких веществ из комплекса [19]. Циклодекстрины могут выступать в качестве эмульгирующих компонентов [20]. В этих целях β -циклодекстрин зарегистрирован в качестве пищевой добавки с кодом E451 [21].

В косметической промышленности циклодекстрины используются в качестве стабилизаторов для предотвращения разложения препарата за счет окисления на воздухе, фотолиза, гидролиза и уменьшения летучести [21]. К примеру, связывание гидрохинона или койевой кислоты в кремах для отбеливания кожи позволяет значительно увеличить срок хранения этих средств [22, 23]. Связывание пахучих веществ в твердых и жидких парфюмерных композициях обеспечивает более длительное высвобождение аромата за счет стабилизации в комплексах с циклодекстринами [24, 25].

При описании свойств циклодекстринов часто используют термины «клатрат», «комплекс» и «соединение включения». Термином «комплекс» называют ассоциаты двух и более компонентов, связь между которыми слабее ковалентной [26]. В настоящей диссертационной работе предпочтительными считаются термины «клатрат» и «соединение включения».

Классическое определение термина «клатрат» дано Пауэллом [27]. Согласно Пауэллу, клатратами могут быть названы молекулярные соединения, образованные с помощью ассоциации различных молекул без образования между ними ковалентной химической связи. Химические связи в таких соединениях присутствовать также могут, но они не являются определяющими при образовании таких соединений. Образование клатратов происходит при полном включении молекулой или группой одинаковых молекул другого компонента с условием, что включенный компонент не способен оставить занятое место, пока силы, удерживающие его окружение вместе, не будут преодолены [27]. Современное определение термина «клатрат» дано в Золотой книге ИЮПАК: это соединение включения, в котором молекулы «гостя» находятся в «клетке», образованной молекулой «хозяина» или решеткой молекул «хозяина» [28]. Клатраты – твердые вещества, их образование сопровождается фазовым переходом [29].

«Соединение включения» – используется в настоящей работе как термин более общий, чем «клатрат», поскольку несет в себе меньше сведений об

особенностях взаимного расположения молекул «хозяина» и «гостя» в твердой фазе [30]. Отдельно рассматриваются гидраты циклодекстринов, которые являются соединениями включения циклодекстринов с водой. Для соединений включения гидрофобных органических веществ с циклодекстринами в литературе в основном применяется термин «комплекс» [5, 14, 17] или «комплекс включения» [31, 32, 33], в связи с тем, что эти соединения включения ЦД существуют не только в твердой фазе, но и в растворе [34, 35, 36].

Для описания процессов образования соединений включения и гидратов ЦД используются термины «клатратообразование» и «гидратация», соответственно [37, 38]. Применяется также термин «адсорбция» – для описания перехода вещества «гостя» из одной фазы в другую фазу – фазу «хозяина» без подробного описания происходящих процессов [39, 40].

Рецепторные свойства циклодекстринов, в частности, их сродство к «гостям», рассчитанное по энергии Гиббса образования клатратов, и сорбционная емкость, выражающаяся в соотношении количества связанных молекул «гостя» на одну молекулу «хозяина», определяются молекулярной структурой ЦД [5, 6, 41]. Циклодекстрины – циклические олигомеры глюкозы, рис. 1, которые получают путем ферментации крахмала с помощью циклодекстринглюканотрансферазы [42]. Циклодекстрины различаются по количеству глюкопиранозных звеньев. Так, у простейшего представителя этого класса, называемого α -циклодекстрином, имеется 6 остатков D-глюкопиранозы, соединенных α -1,4-гликозидной связью [17]. В структуре β - и γ -циклодекстрина соответственно 7 и 8 остатков, рис. 1. Циклодекстрины большего размера (9 и более остатков D-глюкопиранозы), называемые крупнокольцевыми, изучены в значительно меньшей степени [17].

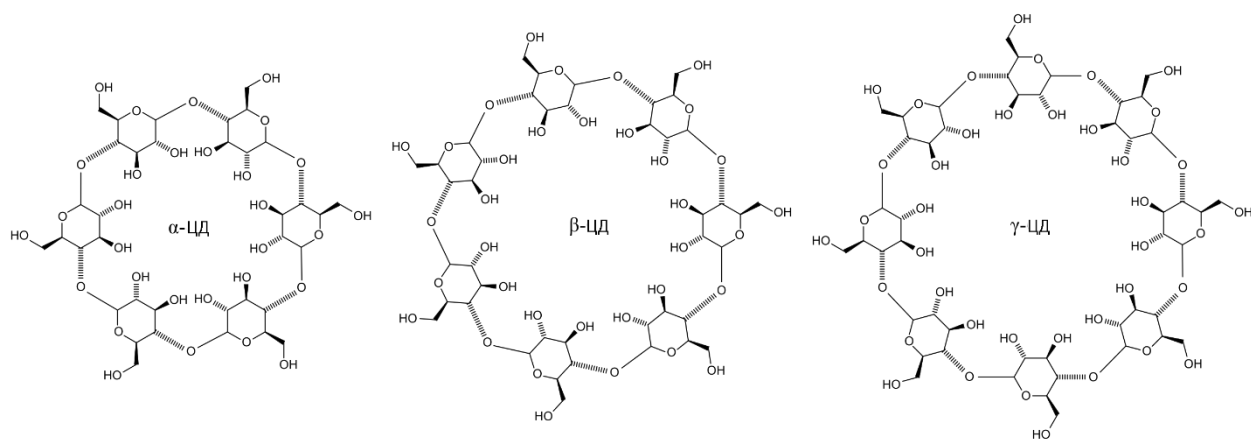


Рисунок 1. Структура α -, β - и γ -циклодекстрина

Молекулы циклодекстринов имеют форму усеченного конуса, содержащего внутреннюю полость, размер которой определяется числом глюкопиранозных звеньев в цикле, рис. 2. Диаметр полости трех основных циклодекстринов подходит для большинства «гостей», при этом являясь достаточно малым для самовключения [17].

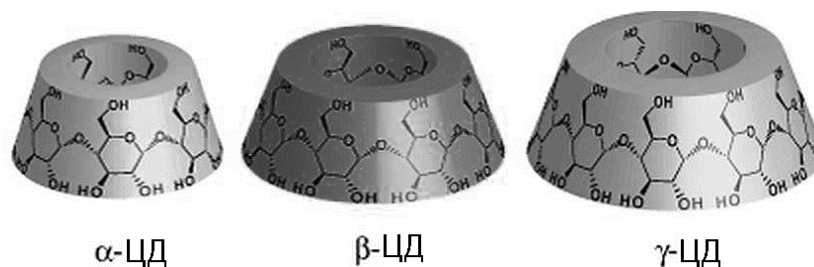


Рисунок 2. Пространственная структура циклодекстринов

Так как все глюкопиранозные звенья в циклодекстрине имеют конформацию 4C_1 -кресла, с более узкой стороны усеченного конуса располагаются первичные гидроксильные группы, а с более широкой – вторичные [43]. При этом высота молекулы всегда остается равной длине глюкопиранозного остатка и составляет 7,9 Å. Вторичные гидроксильные группы могут образовывать внутримолекулярные водородные связи, что придает жесткость данной циклической структуре [43], а диаметр полости, находящийся в пределах 5-8 Å подходит для включения молекул широкого ряда «гостей», что и обуславливает применение всех трех циклодекстринов, хотя наиболее подходящим для образования клатратов является

β -циклодекстрин [44], табл. 1. Несмотря на относительную жесткость циклической структуры, обусловленную образованием внутримолекулярных водородных связей [43], молекулы циклодекстрина могут претерпевать отклонения от симметричной структуры [45, 46].

Таблица 1. Основные физические свойства циклодекстринов [17].

Свойство	α -ЦД	β -ЦД	γ -ЦД
Количество звеньев	6	7	8
Молекулярная масса, Да	972	1135	1297
Внешний диаметр тора, Å	14,6	15,4	17,5
Высота тора, Å	7,9	7,9	7,9
Внутренний диаметр полости, Å	4,7-5,3	6,0-6,5	7,9-8,3
Растворимость, г/100 г воды	14,5	1,85	23,2
Температура разложения	278	299	267
Максимальное содержание воды в гидрате, моль/моль ЦД	6,1	12,3	17,5

Способность циклодекстринов к клатратообразованию во многом обусловлена строением их полости [34]. Эта полость образована атомами углерода и водорода, находящимися в углеводном цикле, а также гликозидными атомами кислорода и считается малополярной [47] и более гидрофобной [6, 48, 49], чем внешняя поверхность молекулы. Этот факт обуславливает способность циклодекстринов образовывать клатраты с гидрофобными «гостями» в водных растворах [6, 36, 50, 51].

1.1 Структура и термодинамика образования гидратов нативных циклодекстринов

Вопрос о структуре гидратов ЦД и термодинамике их образования рассматривается в литературе в связи с тем, что вода, в том числе гидратная, оказывает существенное влияние на образование клатратов ЦД с органическими веществами. Гидраты циклодекстринов могут содержать 8-18 массовых процентов воды, в зависимости от величины кольца, табл. 1 [17]. Исходными веществами для получения соединений включения с ЦД являются

либо приготовленные кристаллизацией из водного раствора гидраты [52, 53], либо гидраты, образующиеся при использовании разных методов с добавлением воды, таких как совместное осаждение, экструзия и замешивание в пасте [5, 18]. Влияние воды на рецепторные свойства гидратов связано с их структурой и термодинамикой гидратации ЦД [37, 54, 55].

Гидраты нативных ЦД являются кристаллическими веществами с упаковкой, которая зависит от способов приготовления [43]. На данный момент известно о двух основных типах кристаллических упаковок гидратов и соединений включения ЦД, рис. 3. Для гидратов α - и β -ЦД [56, 57, 58] и некоторых соединений включения этих «хозяев» с малыми «гостями» [43, 59], приготовленных обычными способами кристаллизации из насыщенных водных растворов путем медленного испарения растворителя или охлаждения раствора, характерно взаимноперпендикулярное расположение молекул циклодекстрина рис. 3а, вследствие чего происходит блокирование обеих сторон полости ЦД соседними молекулами [43, 60]. Для γ -ЦД такой тип упаковки наблюдается только у гидратов [61].

Второй тип кристаллической упаковки – «колончатый» с параллельным расположением молекул циклодекстрина, образующих длинные столбчатые или «колончатые» структуры, рис. 3б [61]. Соединения включения с «колончатой» упаковкой получают, например, кристаллизацией из насыщенного раствора β -ЦД [43, 61] и γ -ЦД [62] в 1-пропаноле, γ -ЦД в метаноле [61], при перекристаллизации α -ЦД из водно-ацетоновой смеси [60]. Также «колончатая» упаковка характерна для соединений включения α -ЦД с органическими солями, например, с ацетатом калия [63]. Безводные «колончатые» α -, β - и γ -ЦД получают экстракцией летучих органических веществ из соединений включения с тем же типом упаковки [60, 64, 65, 66].

Рецепторные свойства циклодекстринов с различным типом кристаллической упаковки могут существенно отличаться, к примеру, β -ЦД с упаковкой типа «клетка» не способен связывать крупные гидрофобные

молекулы толуола, хлороформа и тетрахлорметана в отличие от «колончатого» β -ЦД в отсутствие воды [64].

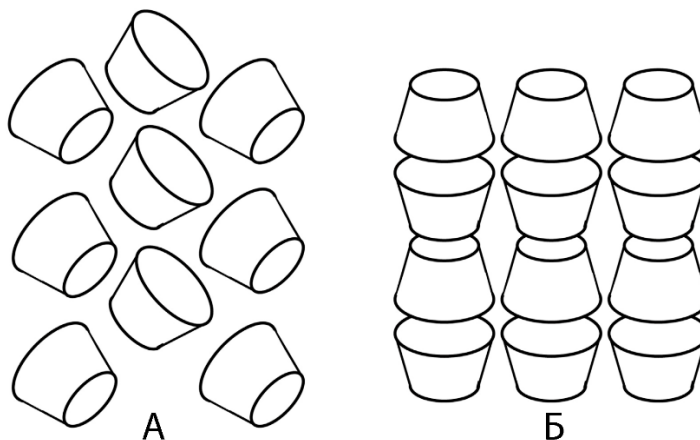


Рисунок 3. Основные кристаллические упаковки циклодекстрина (А) типа «клетка» и (Б) «колончатого» типа [67]

Важной характеристикой насыщенных гидратов ЦД, которое может влиять на их рецепторные свойства, является содержание воды. Стабильные формы гидратов α -, β - и γ -циклодекстрина имеют соответственно 6, 12 и 17 молекул воды [6, 17, 55, 58, 68, 69, 70]. Таким образом содержание воды в насыщенных гидратах зависит от размера макроцикла.

Наряду с размером макроцикла на содержание воды в гидрате влияет способ приготовления [5, 18]. Для насыщенного гидрата α -циклодекстрина в литературе описаны 4 формы с разным содержанием воды, табл. 2 [56, 57, 68, 71, 72, 73]. Гексагидраты I [56, 68] и II [57], получают кристаллизацией при медленном испарении воды. Гидрат Ib с 6,8 молекул воды получен приготовлением насыщенного водного раствора при давлении 1,5 ГПа и последующей кристаллизацией при понижении давления до 0,65 ГПа [71]. Гидрат III [72], содержащий 7,57 молекул воды, и гидрат IV [73] с 11 молекулами воды, были получены кристаллизацией из насыщенного водного раствора BaCl_2 и из раствора с добавлением 3,6,9,12,15-пентаоксагенэйкозан-1-ола, соответственно.

Известные гидраты α -ЦД (I-IV и Ib) имеют одинаковый тип кристаллической упаковки «клетка», рис. 5, но разные параметры ячеек,

которые зависят от содержания воды и ее расположения внутри полости «хозяина» и между его молекулами. Некоторые молекулы воды в кристаллах циклодекстрина присутствуют во внутренней полости, а некоторые во внешней [74, 75]. Более подробно влияние количества и расположения молекул воды на кристаллическую решетку циклодекстрина можно проследить по результатам монокристалльного рентгеноструктурного анализа его гидратов. Согласно данным нейтронографии [68] в форме I две из шести молекул воды связываются в полости, и четыре в межмолекулярном пространстве, рис. 4. В форме II также присутствуют 6 молекул воды, но распределены они иначе: 1 молекула связывается в полости хозяина, рис. 4, а остальные – в межмолекулярном пространстве [57]. При этом форма II наблюдалась только один раз из 50 кристаллизационных экспериментов [57].

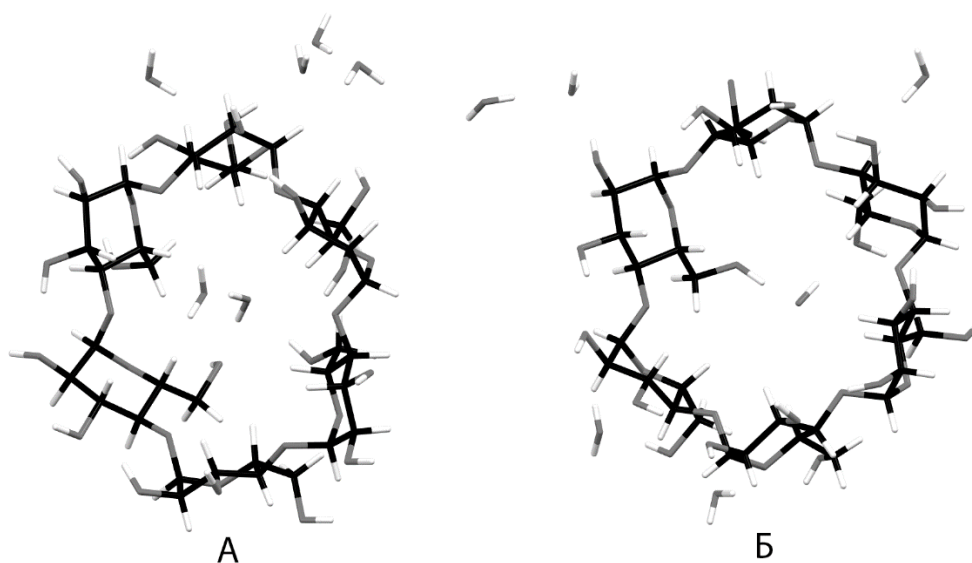


Рисунок 4. Расположение молекул воды в гидрате α -ЦД·6H₂O: А – форма I [68], Б – форма II [57].

Наблюдается зависимость объема ячейки от количества связанной воды, табл. 2. Формы I и II практически не различаются по объему, так как содержат одинаковое количество воды. Форма Ib имеет более низкий объем ячейки, несмотря на рост количества связанной воды, что, по-видимому, связано с условиями ее получения. У формы III и IV наблюдается рост объема ячейки с увеличением числа молекул воды. При этом характер распределения воды

внутри полости и на внешней поверхности ЦД составляет примерно 1:2 за исключением формы II и Ib.

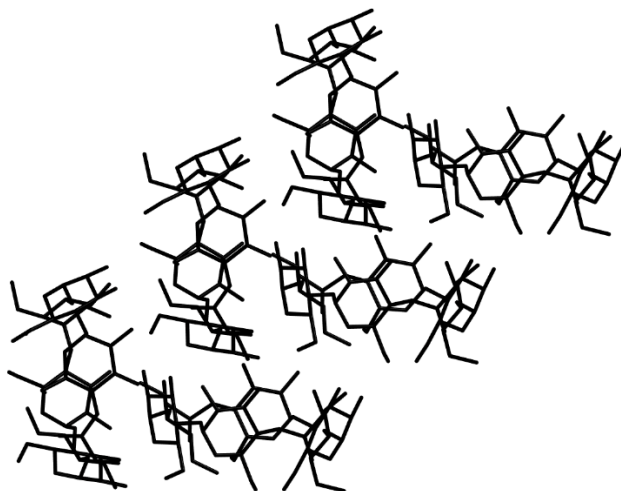


Рисунок 5. Кристаллическая упаковка насыщенного гидрата α -циклодекстрина [57, 68, 72, 73].

Данные рентгеноструктурного анализа гидратов β -ЦД [58, 76, 77, 78], табл. 2, показывают, что в гидрате β -ЦД \cdot 12H₂O внутри полости находится максимум 7 молекул воды [58, 77], а в частично дегидратированной форме β -ЦД \cdot 9H₂O – 4 молекулы воды [77, 78]. При этом эти гидраты β -ЦД имеют сходную кристаллическую упаковку типа «клетка», рис. 6. В процессе дегидратации вода покидает в большей мере полость, и при снижении показателя относительной влажности до 42% на 0,2 моль воды, ушедшей из межмолекулярного пространства, приходится 0,9 моль воды, ушедшей из полости циклодекстрина [77].

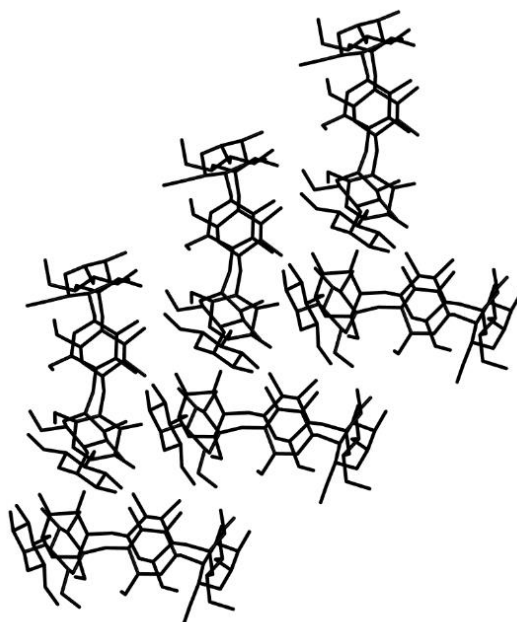


Рисунок 6. Кристаллическая упаковка гидратов β -ЦД [58, 77, 78]

Описанные в литературе насыщенные гидраты γ -циклодекстрина содержат от 14 до 16 молекул воды, табл. 2. Данные рентгеноструктурного анализа гидратов γ -ЦД показывают, что γ -ЦД \cdot 14H₂O связывает внутрь полости 7 молекул воды [79]. Нейтронография дейтерированного γ -ЦД \cdot 15,7D₂O демонстрирует связывание 8.8 молекул воды внутрь полости [80]. Оба этих гидрата имеют сходную кристаллическую упаковку типа «клетка», рис 7.

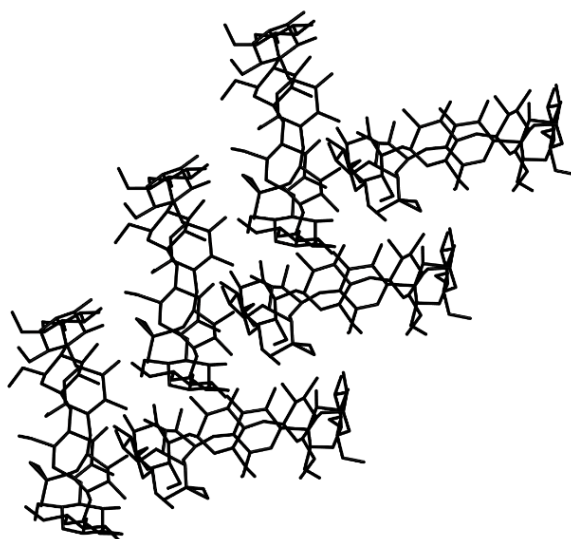


Рисунок 7. Кристаллическая упаковка гидратов γ -ЦД [79, 80]

Таблица 2. Данные РСА для гидратов нативных циклодекстринов

α -ЦД					
Код	СНХАМН 02 [68] СНХАМН 04 [71] (гидрат I)	СНХАМН 03 [57] (гидрат II)	BANXUJ [72] (гидрат III)	GOQZUH [73] (гидрат IV)	REGPAW [71] (гидрат Ib)
T, K	298	298	298	298	298
V, Å ³	4819	4792	5066	5159	4628
Содержание воды:	6	6	7,57	11	6,8
- внутри	2	1	2,57	4	2,8
- снаружи	4	5	5	7	4
β -ЦД					
Код	SUJDAD [76]	BCDEXD 10 [58]	POBRON [77]	BCDEXD 03 [77]	POBRON 01 [78]
T, K	110	295	295	295	293
V, Å ³	2947	3321	2996	3065	3035
Содержание воды:	10,41	12	9,35	12,26	9
- внутри	5,41	6,5	4,35	6,84	4
- снаружи	5	5,5	5	5,42	5
γ -ЦД					
Код	КОНВUE [80]	СИWMIE 10 [79]			
T, K	110	295			
V, Å ³	3595	3661			
Содержание воды:	15,7	14			
- внутри	8,8	7			
- снаружи	6,9	7			

В литературе обсуждается ряд гипотез, объясняющих связывание различных «гостей» циклодекстринами в процессе образования клатратов [34, 81]. При этом предполагаемые движущие силы этого процесса зависят фазы, в которой находится циклодекстрин при взаимодействии с «гостем». На рисунке 8 отражены основные рассматриваемые в литературе факторы, влияющие на

связывание «гостя» в системах, где циклодекстрин в процессе клатратообразования находится в растворе или твердой фазе.

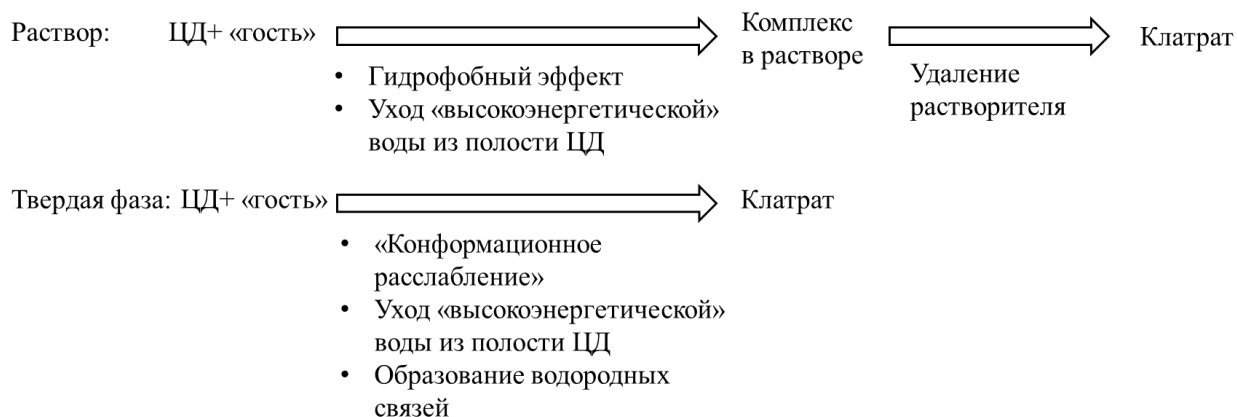


Рисунок 8. Движущие силы связывания «гостя» циклодекстринами в разных фазах

Основными движущими силами комплексообразования в водном растворе считаются гидрофобный эффект, а также уход слабо связанной «высокоэнергетической» воды из полости ЦД [81]. Гидрофобный эффект имеет место в водных растворах при переходе гидрофобных «гостей» из водного окружения во внутреннюю более гидрофобную полость «хозяина». Вклад ухода «высокоэнергетической» воды из полости β -циклодекстрина используется для объяснения данных калориметрического титрования, согласно которым энтальпийный вклад в энергию Гиббса комплексообразования ЦД-«гость» преобладает над энтропийным вкладом [82]. Соответственно, на основе этих данных предполагают, что уход высокоэнергетической воды вносит больший вклад, чем гидрофобный эффект при образовании комплексов ЦД с органическими «гостями» [34, 45, 83].

В твердой фазе главными движущими силами клатратообразования с циклодекстринами считается тот же фактор ухода «высокоэнергетической» воды из полости ЦД [34, 45, 84], что и для водных растворов, а также характерные для кристаллической фазы «конформационное расслабление» ЦД [45] и образование водородных связей между молекулами «гостя» и «хозяина» [85], рис. 8. В кристаллическом состоянии молекулы циклодекстринов искажены и имеют более высокую энергию относительно

оптимальной конформации [45]. При связывании «гостя» конформация изменяется, что приводит к высвобождению избыточной энергии, а возникший при этом энергетический выигрыш может являться существенной движущей силой образования клатратов [45]. У многих клатратов ЦД в твёрдой фазе также наблюдается образование межмолекулярных водородных связей «хозяина» с «гостем», что стабилизирует полученный клатрат [85-88]. Значимость образования таких водородных связей возрастает именно в твёрдой фазе, поскольку в водном растворе конкурирующие молекулы растворителя также способны образовывать прочные водородные связи как с «гостем», так и с «хозяином» [89].

Все описанные факторы являются термодинамическими, но для оценки параметров образования и устойчивости клатратов необходимо учитывать также и кинетические факторы. Связывание «гостей», не способных образовывать водородные связи с циклодекстринами, может объясняться подвижностью молекул воды, находящихся между молекулами циклодекстрина [77]. Ее молекулы подвижны и образуют систему водородных связей с соседними молекулами циклодекстрина [90], при этом понижая кинетический барьер связывания «гостя» гидратами ЦД и увеличивая скорость этого процесса.

В литературе о термодинамике гидратации циклодекстринов обычно судят на основе изотерм сорбции воды безводным ЦД и калориметрических данных для процесса дегидратации. На рисунке 9а показаны изотермы сорбции водяного пара α -циклодекстрином, измеренные в интервале активности воды P/P_0 (относительной влажности) от 0,1 до 1 при температуре 293 К [40, 91] и при температуре 313 К [55, 66]. Измерения осуществлялись по увеличению веса дегидратированного α -ЦД при его длительном выдерживании над насыщенными водными растворами с известной активностью воды (метод 1) [55, 91] или при уравнивании сухого α -ЦД с парами воды, приготовленными путем разбавления ее насыщенного пара

(метод 2) [40, 66]. Метод 1 использовался для определения изотерм сорбции воды β -циклодекстрином и γ -циклодекстрином при 313 К [55], рис. 10а и 11а. Для определения изотермы сорбции воды β -циклодекстрином при 298 К также использовался метод 1а, где содержание воды в гидратированном β -ЦД определяли вместо гравиметрии с помощью термогравиметрии [38], рис. 10б. Методом 2 определены изотермы сорбции воды β -циклодекстрином и γ -циклодекстрином при 293 К [40], рис. 9б, и γ -циклодекстрином при 313 К [93], рис. 9б.

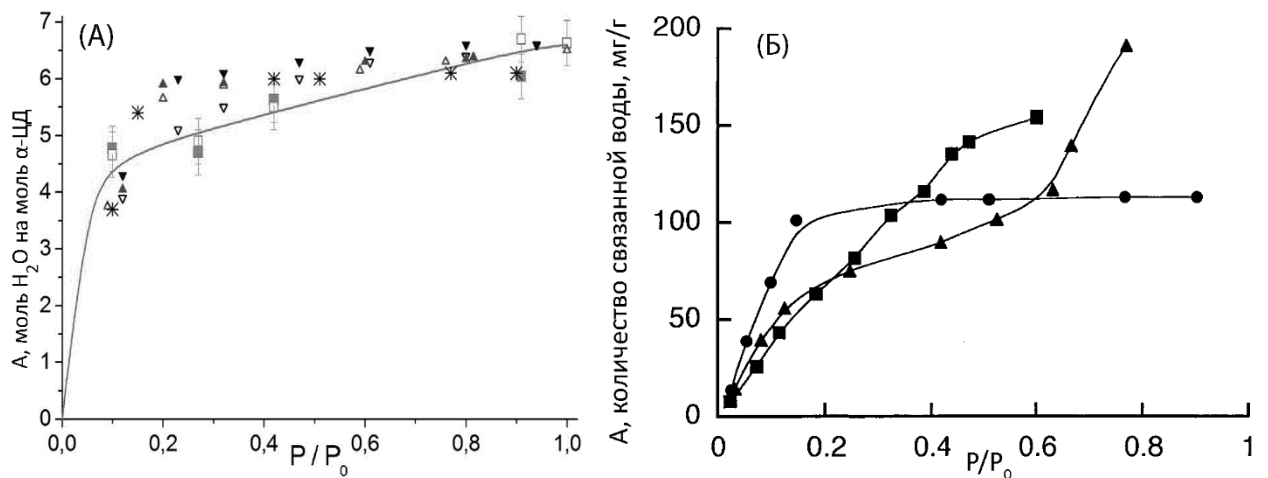


Рисунок 9. Изотермы сорбции и десорбции воды твердым α -ЦД (А); изотермы сорбции воды α -, β - и γ -ЦД (Б). (А): сорбции (\square) и десорбции (\blacksquare) при 293 К [91], сорбции (∇) и десорбции (\blacktriangledown) при 313 К [55], сорбции (\triangle) и десорбции (\blacktriangle) при 313 К [66], сорбции (*) при 293 К [40]; (Б): сорбции на α -ЦД (\bullet), сорбции на β -ЦД (\blacksquare), сорбции на γ -ЦД (\blacktriangle) при 293 К [40].

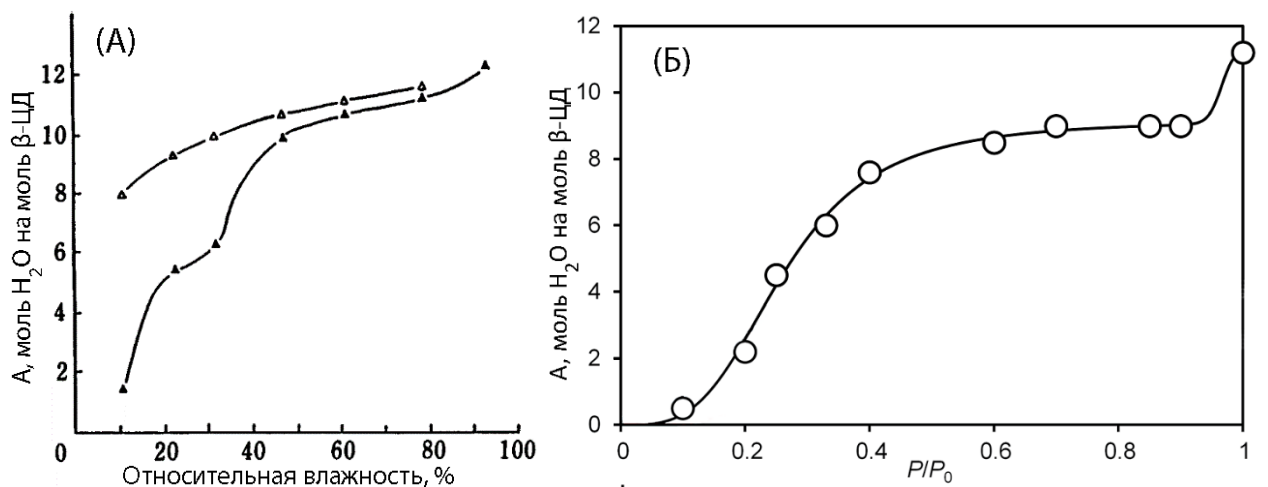


Рисунок 10. (А): изотермы сорбции (\blacktriangle) и десорбции (\triangle) водяного пара β -ЦД при 313 К [55]; (Б): изотерма сорбции (\circ) водяного пара β -ЦД при 298 К [38].

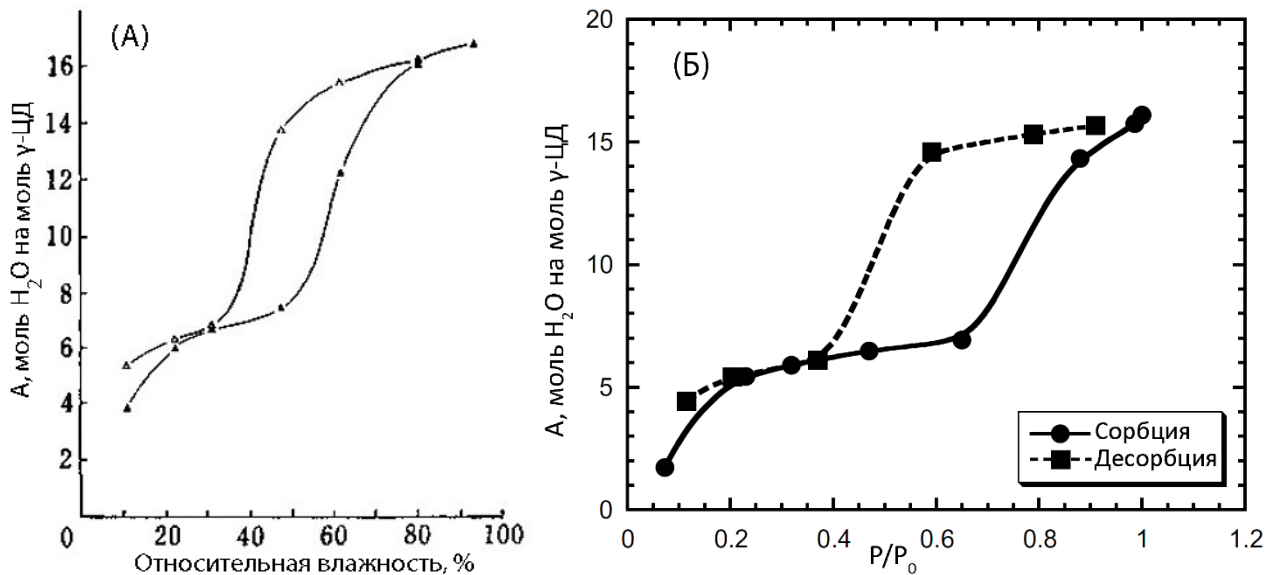


Рисунок 11. (А): изотермы сорбции (▲) и десорбции (△) водяного пара γ -ЦД при 313 К [55]; (Б): изотермы сорбции (●) и десорбции (■) водяного пара γ -ЦД при 313 К [93]

Форма изотерм сорбции воды нативными циклодекстринами, измеренных разными авторами, существенно различается. Полученные изотермы в большинстве случаев не имеют порога на первой ступени гидратации и похожи на изотермы Ленгмюра для α -ЦД при 293 [40, 91] и 313 К [55, 66], рис. 9, на изотермы БЭТ для γ -ЦД при 293 К [40], рис. 4б, одноступенчатую и двухступенчатую изотермы Хилла для β -ЦД при 298 К [38] и 313 К [55], рис. 10. Последние имеют порог по активности воды на первой ступени гидратации. Изотермы сорбции воды на γ -ЦД при 313 К [55, 93], рис. 11, являются двухступенчатыми с участками насыщения на каждой ступени, но не имеют порога гидратации по активности воды на первой ступени.

Участки насыщения на изотермах гидратации позволяют оценить содержание воды в стабильных промежуточных и насыщенных гидратах. Данные о составе этих гидратов ЦД приведены в таблице 3 вместе со сведениями о количестве ступеней на изотермах сорбции и о методах получения изотерм. Для β -ЦД в работе [55] наблюдалось образование двух промежуточных гидратов с содержанием воды 5-6 и 11 моль на моль. В работе,

выполненной нашим коллективом этот ЦД образует только один промежуточный гидрат с содержанием воды 9,2 моль на моль ЦД. γ -ЦД образует один промежуточный гидрат состава 6 [93] или 7 [55] моль воды на моль ЦД.

Таблица 3. Параметры изотерм сорбции воды циклодекстринами

ЦД	S , моль H_2O / моль ЦД	T , К	Число ступеней сорбции	Порог гидратации по P/P_0	Метод	S , моль H_2O / моль ЦД по результатам ТГ
α -ЦД	6,0	293	1	нет	2 [40]	5,6 [32]
	6,4	313	1	нет	1 [55]	6,0 [55]
	6,6	293	1	нет	1 [91]	6,0 [94]
	6,0	313	1	нет	2 [66]	6,0 [54]
β -ЦД	9,8	293	- ^a	нет	2 [40]	9,5 [32]
	11,2 (5-6) ^б	313	3	есть ^б	1 [55]	11,1 [55]
	11,5 (9,2) ^б	298	2	есть ^г	1a [38]	11,2 [38] 11,0 [94] 12,0 [54, 95]
γ -ЦД	13,7 (7,2) ^б	293	2	нет	2 [40]	14,0 [55]
	16,5 (7,0) ^б	313	2	есть ^д	1 [55]	17,0 [54]
	16,0 (6,0) ^б	313	2	нет	2 [93]	5,6 [32] 7,0 [94] (промежуточный)

P/P_0 – минимальная активность воды, при которой достигается насыщение ЦД; ^a не определяется по изотерме сорбции; ^б в скобках указано содержание воды в промежуточных гидратах ЦД; ^б на 2 и 3 ступенях; ^г на обеих ступенях; ^д на 2 ступени.

Изотермы десорбции воды не совпадают с изотермами сорбции при соответствующих температурах, рис. 9а, 10а, 11, что означает наличие гистерезиса сорбции-десорбции, возникающего по кинетическим причинам: из-за малой скорости процесса десорбции, обусловленной кооперативным взаимодействием молекул в кристаллической фазе гидратов ЦД.

В связи с тем, что вода в гидратах ЦД является составляющей кристаллической упаковки и влияет на ее тип, гидратация сухого ЦД предполагает фазовый переход [38, 96]. Подтверждением наличия фазового перехода в обратном процессе – дегидратации разных гидратов α -ЦД

считается излом на графике зависимости логарифма парциального давления пара воды от обратной температуры, рис. 12 [96]. Для всех гидратов наблюдается излом на графике при одинаковой температуре $T_{tr}=344$ К за исключением гидрата α -ЦД·6,1H₂O, для которого температура излома равна $T_{tr}=351$ К [91]. Имеет место расхождение по вертикали и температуре излома для гидратов с содержанием воды больше или меньше 4 моль на моль ЦД, что может быть вызвано образованием устойчивого промежуточного гидрата при нагревании и особенностями используемой экспериментальной методики. Соответственно фазовый переход должен иметь место и при гидратации ЦД.

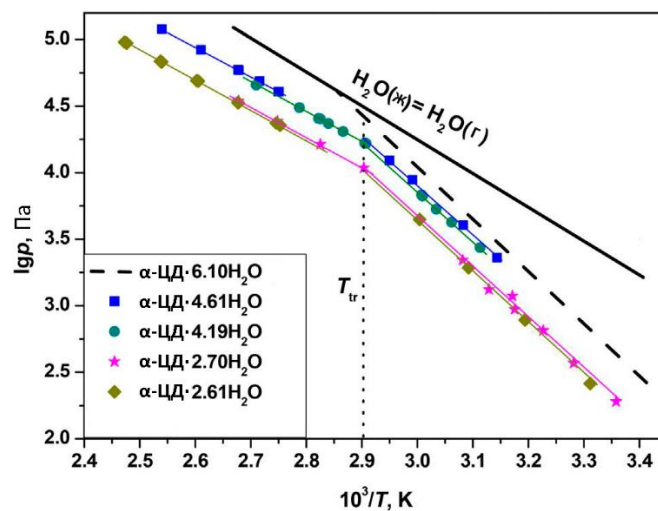


Рисунок 12. График зависимости логарифма парциального давления пара воды над гидратами α -ЦД $\lg p$ от обратной температуры $10^3/T$; верхняя сплошная прямая линия соответствует зависимости $\lg p$ от $10^3/T$ для жидкой воды; T_{tr} – температура фазового перехода [96]

Наличие фазового перехода при связывании летучего компонента твердым «хозяином» предполагает сигмоидальную форму изотермы сорбции [97, 98]. Согласно правилу фаз Гиббса, изотерма должна иметь порог гидратации ЦД по активности воды P/P_0 , ниже которого гидратация отсутствует, а выше – кооперативно растет в узком интервале P/P_0 с выходом на насыщение. Участок роста гидратации соответствует нулевому числу степеней свободы:

$$C = K - \Phi + 1 = 0 \quad (1)$$

, где число независимых компонентов $K=2$ (циклодекстрин и H_2O); число фаз $\Phi=3$ (фаза паров воды и 2 твёрдые фазы – исходного циклодекстрина и его гидрата). Этому условию соответствуют изотермы сорбции воды на β -ЦД, измеренные в работах [38, 55], рис. 10. Отсутствие порога сорбции воды по ее активности на остальных изотермах гидратации, имеющих в литературе [40, 55, 66, 91, 93], рис. 9 и 11, может быть обусловлено отсутствием достаточных экспериментальных данных или проблемами при измерении точек изотерм при малых активностях воды. Наличие более одной ступени на изотермах сорбции воды, рис. 10 и 11, свидетельствует об образовании стабильных промежуточных гидратов, составляющих особую отдельную фазу.

Содержание воды в α -, β - и γ -циклодекстринах растет с увеличением активности паров воды в системе и выходит на насыщение при $P/P_0 > 0,79, 1,0$ и $0,94$ соответственно, рис. 9, 10, 11. При этом образуются насыщенные гидраты состава α -ЦД \cdot 6,6 H_2O , β -ЦД \cdot 11,2 H_2O и γ -ЦД \cdot 16,5 H_2O , табл. 3 [55]. Кроме того, на изотермах гидратации β - и γ -циклодекстринов имеются перегибы при меньшем уровне активности воды P/P_0 , которые свидетельствуют об образовании промежуточных гидратов β -ЦД \cdot 9,2 H_2O [38] и γ -ЦД \cdot 7,0 H_2O , табл. 3 [55, 93].

Составы насыщенных и промежуточных гидратов ЦД были определены также методом термогравиметрии [32, 37, 38, 54, 55, 94]. Результаты ТГ измерений приведены в таблице 3. Примеры характерных ТГ кривых приведены на рисунке 13. Для насыщенных гидратов данные термогравиметрии дают те же результаты по содержанию воды, что и изотермы сорбции, табл. 3. Для насыщенных гидратов α - и γ -ЦД ТГ кривые, рис. 13а,г,в,е, имеют две ступени, что указывает на образование промежуточных гидратов состава α -ЦД \cdot 4,0 H_2O и γ -ЦД \cdot 7,0 H_2O . Насыщенный гидрат β -ЦД \cdot 11,2 H_2O при нагревании теряет воду в одну ступень, рис. 13б и 13д. Данные ТГ дают тот же результат по составу промежуточного гидрата,

что и изотерма сорбции, только для γ -ЦД. Для насыщенного гидрата β -ЦД изотерма сорбции воды имеет меньшее число ступеней, чем ТГ кривые: две, рис. 10б [38] или три, рис. 10а [55].

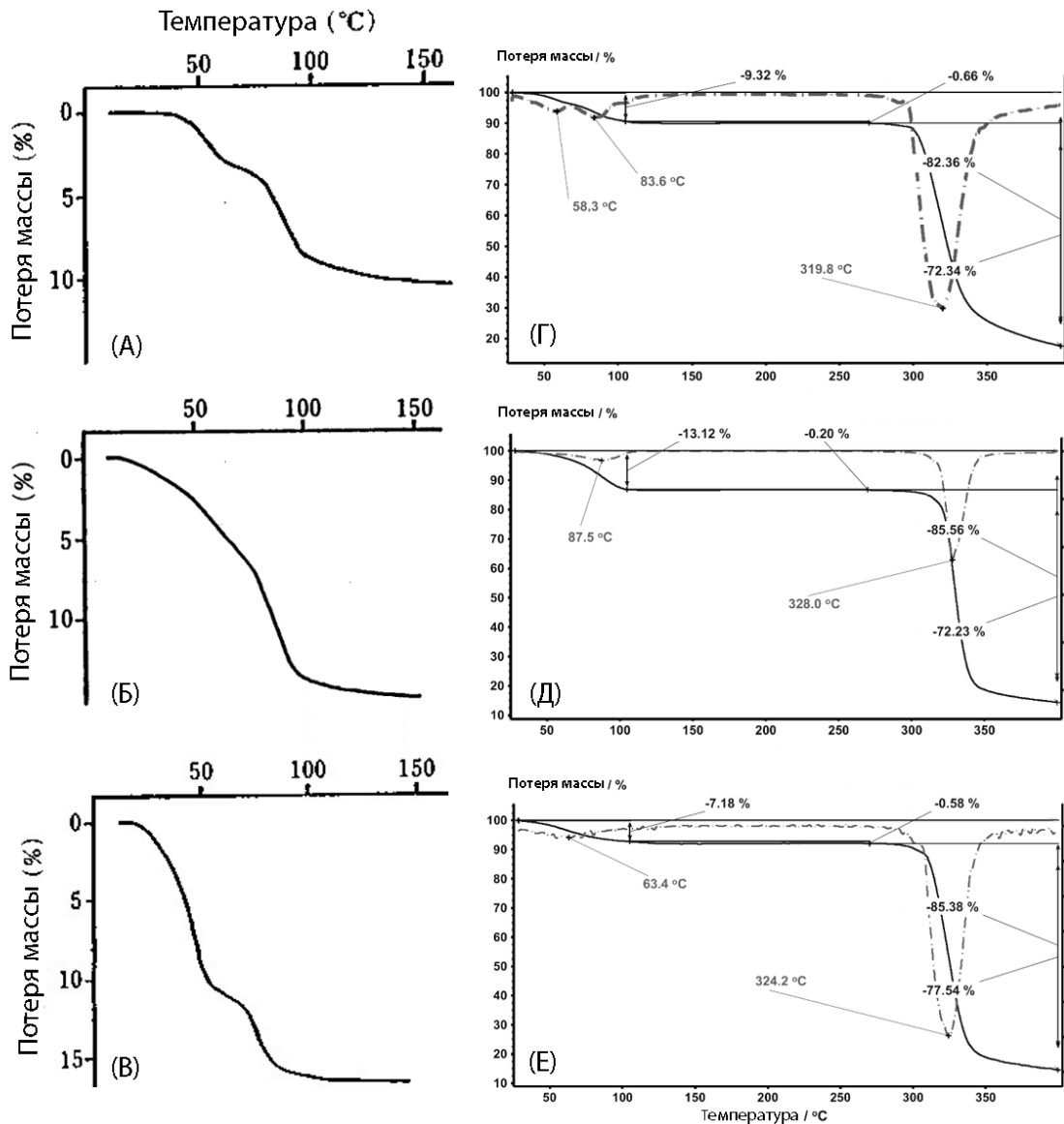


Рисунок 13. ТГ кривые гидратов ЦД: (А) – α -ЦД·6H₂O [55]; (Б) – β -ЦД·12H₂O [55]; (В) – γ -ЦД·17H₂O [55]; (Г) – α -ЦД·5,6H₂O [32]; (Д) – β -ЦД·9,5H₂O [32]; (Е) – γ -ЦД·5,6H₂O [32]

Причиной образования относительно стабильных промежуточных гидратов ЦД, по-видимому, является разный характер размещения воды в кристаллической упаковке: внутри молекулярной полости циклодекстрина и между его молекулами. Например, обсуждавшиеся выше данные РСА для α -ЦД·6H₂O, рис. 4а, [68] показывают, что две из шести молекул воды

находятся в полости ЦД, а четыре другие – за ее пределами. Соответственно, может иметь место разная энергия связывания этих двух типов воды.

О фазовых переходах ЦД при гидратации и об образовании устойчивых промежуточных гидратов можно судить на основе литературных данных порошковой дифрактометрии. Порошковые рентгеновские дифрактограммы из работы [55] для сухих α -, β - и γ -циклодекстринов, продуктов их гидратации при разной относительной влажности P/P_0 , а также насыщенных гидратов, полученных перекристаллизацией из водного раствора показаны на рисунке 14. Аналогичные данные для сухих ЦД и их гидратов имеются в других публикациях [66, 91, 93, 94, 97].

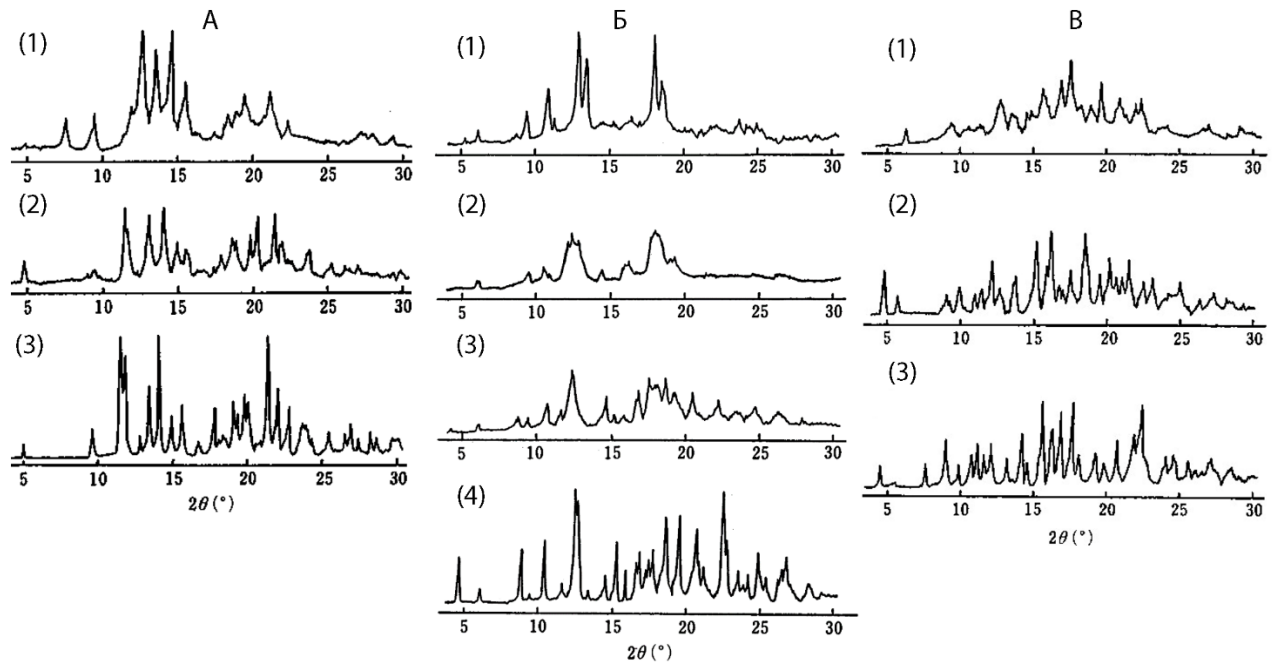


Рисунок 14. Порошковые рентгеновские дифрактограммы сухих ЦД и продуктов их гидратации при 313 К [55]. А: (1) сухого α -ЦД, (2) гидрата α -ЦД при относительной влажности $P/P_0=0,11$, (3) насыщенного гидрата α -ЦД при $P/P_0=0,79$ и продукта кристаллизации α -ЦД из водного раствора; Б: (1) сухого β -ЦД, (2) гидрата β -ЦД при $P/P_0=0,31$, (3) гидрата β -ЦД при $P/P_0=0,48$, (4) насыщенного гидрата β -ЦД при $P/P_0=0,79$ и продукта кристаллизации β -ЦД из водного раствора; В: (1) сухого γ -ЦД, (2) гидрата γ -ЦД при $P/P_0=0,31$, (3) насыщенного гидрата γ -ЦД при $P/P_0=0,79$ и продукта кристаллизации γ -ЦД из водного раствора

В процессе гидратации высушенных циклодекстринов при 313 К происходит изменение упаковки, а также увеличение их кристалличности [55]. Для α -, β - и γ -ЦД наблюдается переход в упаковку гидратов при относительно низком уровне активности воды P/P_0 : 0,11, 0,31 и 0,31 соответственно. При этом дифракционная картина промежуточных гидратов α -ЦД·4Н₂О и β -ЦД·9Н₂О, рис. 14а(2) и 14б(2-3), является суммой дифрактограмм их безводной формы и насыщенных гидратов, рис. 14а(1 и 3) и рис. 14б(1 и 4). Промежуточный гидрат γ -ЦД имеет собственную уникальную кристаллическую упаковку, рис. 14в(2), не являющуюся результатом наложения дифрактограмм на рис. 14в(1) и 14в(3) [55]. Таким образом, согласно имеющимся дифрактограммам при 313 К устойчивый промежуточный гидрат существует только у γ -ЦД. Этот вывод согласуется с данными об изотермах сорбции, рис. 11, и результатами термогравиметрии для γ -ЦД и его гидратов, рис. 13в и 13е. Порошковые рентгеновские дифрактограммы, приведенные в литературе [55], в отличие от результатов ТГ и изотерм сорбции для гидратов α - и β -ЦД, рис. 9, 10 и 13, не позволяют сделать вывод об образовании устойчивых промежуточных гидратов с особой упаковкой.

Поскольку одной из движущих сил образования клатратов и комплексов ЦД при связывании органических «гостей» считается уход «высокоэнергетической» воды из полости ЦД [5, 17, 81, 82], ряд авторов определяют разность в энергиях воды в гидратах ЦД и в ее жидком состоянии [91, 94, 95]. Эта разница может быть оценена по данным изопериболической калориметрии растворения для гидратов ЦД с разным содержанием воды [95], по данным энтальпии дегидратации в ДСК эксперименте [94, 95] и по данным о температурной зависимости парциального давления равновесного пара над гидратами ЦД [91], табл. 4.

Таблица 4. Энтальпии дегидратации гидратов ЦД для разных стандартных состояний воды

Гидрат	Метод	T, K	$\Delta H_{дегидрГ},^a$ кДж/моль	$\Delta H_{исп},^b$ кДж/моль	$\Delta H_{дегидрЖ},^b$ кДж/моль
β -ЦД [95]	Калориметрия растворения	298	55,56	45,06	10,5
β -ЦД [95]	ДСК	373	50,2	40,65	9,55
β -ЦД [99]	ДСК	418	48±2	38,36	9,64
α -ЦД [94]	ДСК	343	53±1	42,04	10,96
α -ЦД [91]	ДСК	339	53,7	42,22	11,48

^a $\Delta H_{дегидрГ}$ – энтальпия дегидратации гидрата ЦД с переходом воды в газ;

^b $\Delta H_{исп}$ – энтальпия испарения воды при указанной температуре, взятая из источника [100]; ^b $\Delta H_{дегидрЖ}$ – энтальпия дегидратации с переходом воды из гидрата ЦД в чистую жидкость (уравнение 2).

В литературе разница между энергией воды в гидрате и в состоянии чистой жидкости оценивается в работе [95], кроме того, в ряде работ [91·94, 99] имеются данные для расчета этой величины по уравнению:

$$\Delta H_{дегидрЖ} = \Delta H_{дегидрГ} - \Delta H_{исп} \quad (2)$$

Результаты оценки величины $\Delta H_{дегидрЖ}$ по уравнению 2 приведены в таблице 4. Во всех случаях энергия воды в гидратах нативных ЦД ниже, чем ее энергия в состоянии чистой жидкости на 9-11 кДж/моль.

1.2 Влияние гидратации на рецепторные свойства твердых циклодекстринов

Применение циклодекстринов и, в частности, β -циклодекстрина (β -ЦД) напрямую связано с их инкапсулирующей способностью в твердом состоянии [17, 101], где присутствие воды считается ключевым фактором [5, 18]. Существующие концепции о движущих силах инкапсуляции «гостей» циклодекстринами, описанные в разделе 1.1 рис. 8, разработаны для водных растворов [14, 81] и расширение этих представлений на образование

соединений включения в твердой фазе в большинстве случаев основывается на самом факте образования твердых соединений включения и особенностях их структуры [45]. В настоящем разделе обсуждаются ранее полученные в нашем исследовательском коллективе данные о термодинамике образования твердых соединений включения с β -ЦД в бинарных и трёхкомпонентных системах твердый «хозяин»-парообразный «гость», соответственно, в отсутствие и в присутствии воды [37].

Обычно при приготовлении твердых соединений включения ЦД задача определения термодинамических параметров этого процесса не ставится [5, 18]. Твердые соединения включения ЦД получают соосаждением из водного раствора или замешиванием твердого или жидкого «гостя» с твердым ЦД в присутствии разного количества воды [5, 18]. При добавлении воды или водно-органического растворителя ЦД и/или «гость» частично или полностью растворяются [102-105]. Если «гость» жидкий, то в его жидкости готовят суспензию ЦД [106]. Такой подход требует особой методики для каждого «гостя», потому что «гости» могут отличаться по фазовому состоянию, гидрофобности, растворимости в воде и, в частности, будучи добавленными в избытке, по способности обезвоживать ЦД ниже некоторого необходимого уровня гидратации [107].

Для оценки эффекта гидратации β -ЦД в работе [37] были определены изотермы сорбции паров безводным и гидратированным β -ЦД, рис. 15 и 16. Влияние воды оценивалось для нескольких гидрофильных «гостей», которые являются либо протонодонорами (метанол, этанол, 1-пропанол и 2-пропанол), либо протоноакцепторами (ацетонитрил и пропионитрил), а также для гидрофобных «гостей» хлороформа и бензола. Содержание воды в гидратированном β -ЦД составляло $A_h = 6$ моль H_2O на моль β -ЦД при связывании спиртов и нитрилов и $A_h = 11$ для бензола и хлороформа. Кроме того, изотерма сорбции 1-пропанола была определена при промежуточной гидратации β -ЦД $A_h = 8$. Параметры изотерм сорбции приведены в таблице 5.

Составы насыщенных клатратов, рассчитанные на основе изотерм сорбции, подтверждаются данными ТГ [37, 38].

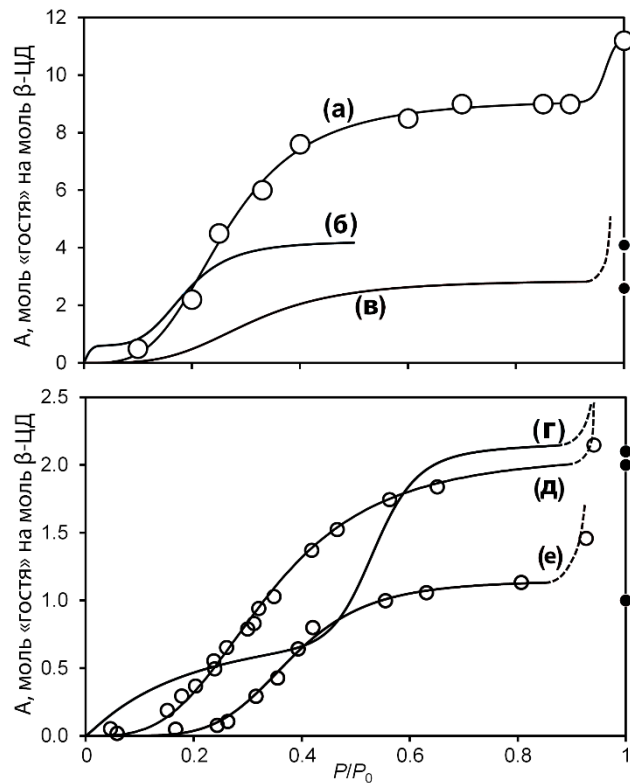


Рисунок 15. Изотермы сорбции паров (а) воды, (б) метанола, (в) этанола, (г) ацетонитрила, (д) нитрометана и (е) ацетона безводным β-ЦД при 298 К [38].

Анализ изотерм сорбции в работе [37] показывает, что высушенный β-ЦД с $A_h < 0,2$ эффективно сорбирует только небольшие гидрофильные «гости»: метанол, этанол и ацетонитрил, рис. 15. При этом содержание метанола в насыщенном соединении включения, которое образуется при активности «гостя» $P/P_0 = 0,5$, равно $A = 4.1$ моль CH_3OH на моль β-ЦД. Эта величина составляет только треть от сорбционной емкости β-ЦД по воде, табл. 5 [34, 108]. Более крупные «гости», такие как этанол и ацетонитрил, при $P/P_0 = 0,85$ связываются высушенным β-ЦД в меньшей степени ($A = 2,9$ и $2,3$ моль на моль β-ЦД соответственно), рис. 15 и 16, табл. 5.

Сорбция других изученных в работе [37] «гостей» на высушенном β-ЦД очень мала. При активности $P/P_0 = 0,85$ содержание составляет $A = 0,25$ моль «гостя» на моль β-ЦД для 1-пропанола и пропионитрила, $A = 0,17$ для 2-пропанола, а для хлороформа и бензола $A < 0,08$. Последняя величина

сопоставима с ошибкой измерения, составляющей 0,1 моль «гостя» на моль ЦД, и равна также сорбции толуола, бензола и 1,1,1-трихлорэтана на безводном β -ЦД [92].

Изотермы сорбции паров метанола, этанола и ацетонитрила на сухом β -ЦД имеют сигмоидальную форму с одной или несколькими ступенями при активности «гостей» $P/P_0 < 0,7$, которые соответствуют фазовым переходам при формировании клатрата [97, 98, 109]. Для сравнения, изотерма сорбции воды β -ЦД, определенная в другой работе [55], также имеет сигмоидальную форму.

Сигмоидальная форма наблюдаемых изотерм сорбции позволила в работах [37, 38] рассчитать энергию Гиббса образования клатратов безводного β -ЦД с органическими «гостями». Изотермы были аппроксимированы с помощью уравнения 3, описывающего сорбцию паров гостя твердым хозяином с фазовым переходом [110]:

$$A = SC(P/P_0)^N / [1 + C(P/P_0)^N] \quad (3)$$

где A – величина адсорбции «гостя», S – содержание «гостя» в насыщенном клатрате (моль «гостя» на 1 моль «хозяина»), N – параметр кооперативности и C – константа сорбции. Это уравнение представляет собой вариант более общего математического выражения, используемого для описания кооперативных процессов в биологических и других системах [111]. Изотермы с двумя ступенями включения были аппроксимированы суммой двух уравнений 3, как описано в источнике [112].

Параметры изотерм сорбции органических «гостей» сухим β -ЦД, измеренных в работах [37, 38], и результаты их аппроксимации представлены в таблице 5. В таблице 5 также даны параметры аппроксимации изотермы сорбции воды сухим β -ЦД, рис. 15. В этой таблице вместо параметра C приведена энергия Гиббса связывания 1 моль гостя из состояния чистой

жидкости с образованием насыщенного соединения включения ΔG_c , вычисляемая по уравнению 4 [38, 113, 114]:

$$\Delta G_c = RT \int_0^1 \ln \left(\frac{P}{P_0} \right) dY = -RT(\ln C)/N \quad (4)$$

где $Y=A/S$ – степень насыщения «хозяина» «гостем»; величина $(\ln C)/N$ равна логарифму активности «гостя» при степени насыщения «хозяина» Y , равной 50%:

$$(\ln C)/N = a_{0,5S} \quad (5)$$

Таблица 5. Параметры изотерм сорбции клатратов, полученных насыщением безводного β -ЦД парами органических «гостей» и воды в бинарных системах при 298 К [37, 38]

«Гость»	Источник	A , моль/моль β -ЦД	$a_{0,5S}$	N	δ^a	ΔG_c , кДж/моль
H_2O ^б	[37, 38]	11,5 (9,2) ^{в,д}	0,26; 0,97 ^{в,г}	3,5; 91 ^{в,г}	0,01	-2,7 (-3,3; -0,1)
CH_3OH ^б	[38]	4,1 (0,6) ^д	0,01; 0,19 ^г	3,3; 4,2 ^г	0,02	-5,2 (-11,4; -4,2)
$EtOH$	[114]	2,9	0,31	3,5	0,04	-2,9
CH_3CN ^{б,е}	[37, 38]	2,3 (0,9) ^д	0,2; 0,53 ^г	1,1; 13,7 ^г	0,01	-2,5 (-4,0; -1,5)
CH_3NO_2 ^е	[38]	2,1	0,34	3,2	0,02	-2,7
$(CH_3)_2CO$	[38]	1,2	0,38	5,3	0,02	-2,4

^a δ – это стандартное отклонение, показывающее самые короткие расстояния между экспериментальными точками и линиями в нормализованных координатах [38]; ^б в скобочках приведены данные для разных ступеней. ^в для второй ступени гидратации параметры $a_{0,5S}$, S и N были взяты произвольно, чтобы получить их минимальные значения в процедуре подгонки; ^г параметры отдельных ступеней сорбции; ^д в скобочках приведено содержание «гостя» в промежуточном клатрате (гидрате); ^е ТГ/МС данные о содержании гостей в насыщенном клатрате использовались при построении изотермы из-за слишком короткой области насыщения.

Значения энергии Гиббса образования клатратов ΔG_c безводного β -ЦД с метанолом, этанолом и ацетонитрилом равны -5,2; -2,9 и -2,5 кДж/моль соответственно [37, 38]. Они сопоставимы со значениями, которые были получены по данным об изотермах сорбции паров «гостей» твердыми каликсаренами [112, 116]. Энергия Гиббса гидратации β -ЦД на первой ступени

этого процесса равна $-3,3$ кДж/моль, что является промежуточным значением между величинами ΔG_c для метанола и этанола. Для более крупных «гостей» пропанолов, пропионитрила, хлороформа, ароматических и алифатических углеводородов отсутствие связывания указывает на наличие эффекта исключения «гостя» по объему, полностью исключая связывание «гостей» с порогом по активности $a_{0,5S} = 1$ [114, 116].

Влияние гидратации на сорбцию метанола, этанола и ацетонитрила, которые могут связываться β -ЦД и без воды, имеет двойственную природу [37]. При низкой активности этих «гостей» $P/P_0 \leq 0,15$ для метанола, $P/P_0 \leq 0,27$ для этанола и $P/P_0 \leq 0,53$ для ацетонитрила, гидратация β -ЦД повышает их сорбцию. Например, при $P/P_0 = 0,1$ сорбция этанола гидратом β -ЦД с содержанием воды $A_h = 6$ моль на моль β -ЦД в 4,5 раза выше, чем сухим β -ЦД, рис. 16а. При более высоких активностях «гостя» $0,15 < P/P_0 < 0,65$ для метанола, $0,27 < P/P_0 < 0,85$ для этанола и $0,53 < P/P_0 < 0,70$ для ацетонитрила, гидратация β -ЦД от $A_h =$ от 0,5 до 6 уменьшает связывание этих «гостей». Соответствующее понижение сорбции достигает максимум 40%, что наблюдается для метанола, рис. 16а. Этот эффект может быть обусловлен конкуренцией воды и небольших гидрофильных органических «гостей» за центры связывания в твердом β -ЦД. При этом гидратация β -ЦД сдвигает порог связывания «гостя» на изотермах сорбции в область более низких значений активности для всех изученных «гостей», рис. 16. Соответственно, их величины ΔG_c становятся более отрицательными, что означает увеличение сродства гидратированного β -ЦД к изученным «гостям».

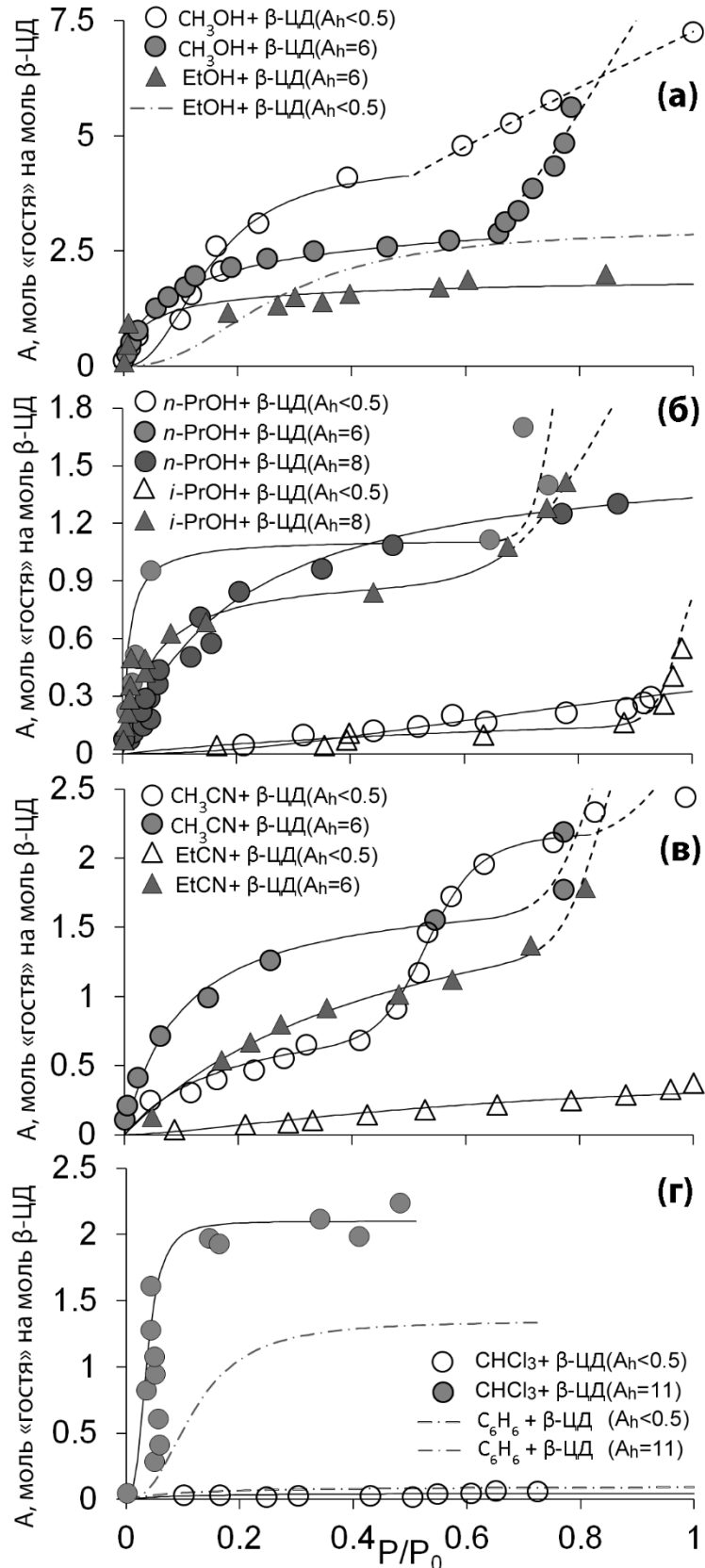


Рисунок 16. Изотермы сорбции паров органических «гостей» различными гидратами β -ЦД с фиксированным содержанием воды A_h (в моль H_2O на моль β -ЦД) при 298 К [37]. Изотермы этанола на безводном β -ЦД и бензола получены в работе [115].

Для более гидрофобных «гостей» 1-пропанола, 2-пропанола и пропионитрила активирующая и конкурирующая роль воды более выражена. Так, промежуточная гидратация β -ЦД ($A_h = 6$) увеличивает сорбцию этих «гостей» во всем интервале их активности, рис. 16б, а полная гидратация β -ЦД ($A_h = 11,2$) уменьшает их связывание практически до нуля [37]. В связывании крупных гидрофобных «гостей» бензола и хлороформа гидратация β -ЦД ($A_h = 11$) играет только активирующую роль. Насыщенный гидрат β -ЦД связывает эти вещества во всем интервале их активности, и конкуренции не наблюдается. Для сравнения, в литературе описаны клатраты, полученные путем кристаллизации β -ЦД из водно-органических смесей следующего состава: β -ЦД·CH₃OH·6,5H₂O [117], β -ЦД·EtOH·8H₂O [118], и β -ЦД·1,5*n*-PrOH·12H₂O [119].

Для оценки эффективности вытеснения воды «гостем» при связывании его паров гидратом β -ЦД·11,2H₂O и конкурирующей способности воды в этом процессе в работе [37] было выполнено ТГ/МС исследование клатратов, полученных в системах с этим гидратом и «гостями» различной структуры. С этой целью был определен состав клатратов, полученных насыщением β -ЦД·11,2H₂O парами жидких «гостей», взятых в большом избытке. Это позволяет приготовить клатрат при практически единичной активности «гостя». При измерении изотерм сорбции гидратом β -ЦД в той же работе, рис. 16, «гости» присутствовали в недостатке, что при активности гидрофильных «гостей» P/P_0 выше 0,5-0,6, приводило к образованию раствора воды в «госте» в виде отдельной фазы (пунктирные линии на рис. 16а-в). Результаты ТГ/МС анализа продуктов приведены в таблице 6.

Таблица 6. Данные совмещенного ТГ/МС анализа клатратов, образованных насыщением гидрата β -ЦД·11,2H₂O парами органических «гостей» при 298 К [37]

Состав клатратов	
β -ЦД·2,4CH ₃ OH·4,0H ₂ O	β -ЦД·2,0CHCl ₃ ·3,1H ₂ O
β -ЦД·2,2EtOH·2,9H ₂ O	β -ЦД·1,6C ₆ H ₆ ·7,1H ₂ O
β -ЦД·0,7 <i>n</i> -PrOH·6,5H ₂ O ^a	β -ЦД·1,8 C ₆ H ₅ CH ₃ ·8,1H ₂ O
β -ЦД·1,9CH ₃ CN·4,6H ₂ O	β -ЦД·0,5 <i>n</i> -C ₆ H ₁₄ ·8,9H ₂ O
β -ЦД·1,1(CH ₃) ₂ CO·3,0H ₂ O	β -ЦД·0,5 <i>c</i> -C ₆ H ₁₂ ·7,8H ₂ O

^a получено из промежуточного гидрата β -ЦД·7H₂O при активности 1-пропанола $P/P_0 = 0,53$, насыщенный гидрат β -ЦД·11,2H₂O не связывает 1-пропанол, 2-пропанол и пропионитрил.

В клатратах с гидрофильными «гостями» метанолом, этанолом, ацетонитрилом и ацетоном, вода остается в значительных количествах в диапазоне от 2,9 до 4,6 моль H₂O на моль β -ЦД, табл. 6. Одновременно с этим из-за конкуренции с водой наблюдается снижение связывания метанола насыщенным гидратом β -ЦД по сравнению с безводным β -ЦД: с 4,1 до 2,4 моль на моль «хозяина», табл. 5 и 6, а также снижение связывания этанола и ацетонитрила на 15% и 10%, соответственно. Эти данные согласуются с наблюдаемыми для этих «гостей» результатами связывания по изотермам сорбции, рис. 16а и 16в, где в качестве «хозяина» выступал промежуточный гидрат β -ЦД. Единственным «гостем», на связывание которого не повлияло увеличение гидратации «хозяина», был ацетон.

Полная гидратация β -ЦД также, как и ее отсутствие, не позволяет ему сорбировать 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол и пропионитрил [37]. Эти факты противоречат ранее наблюдавшимся результатам кристаллизации клатратов 1-пропанола с β -ЦД состава 3:2 [119] и 2:1 [120], и клатрата 2-пропанола с β -ЦД состава 1:2 [121] («гость»:«хозяин»). Тем не менее 1-пропанол, 2-пропанол и пропионитрил удается связать промежуточным гидратом β -ЦД·6H₂O (β -ЦД·8H₂O для 2-пропанола), рис. 16б-в. Гидрат β -ЦД·7H₂O, насыщенный парами 1-пропанола, взятым в недостатке с

активностью $P/P_0 = 0,53$, дает клатрат $\beta\text{-ЦД}\cdot 0,7n\text{-PrOH}\cdot 6,5\text{H}_2\text{O}$ по данным ТГ/МС [37]. Причиной наблюдаемых различий может быть разная история гидратации $\beta\text{-ЦД}$, приводящая к разному размещению молекул воды в его упаковке и, соответственно, к разному соотношению ее активирующих/конкурирующих свойств.

Более гидрофобные «гости», такие как бензол, толуол, хлороформ и алканы, не нуждаются в определенном соотношении «гость»:«хозяин» и оптимизации содержания воды в $\beta\text{-ЦД}$ для эффективного связывания [37]. Хотя растворимость воды в этих жидких «гостях» низкая, и они не могут эффективно обезвоживать $\beta\text{-ЦД}$, эти вещества способны частично замещать воду в $\beta\text{-ЦД}$, когда присутствуют в большом избытке. Например, насыщение гидрата $\beta\text{-ЦД}\cdot 11,2\text{H}_2\text{O}$ бензолом приводит к образованию клатрата $\beta\text{-ЦД}\cdot 1,6\text{C}_6\text{H}_6\cdot 7,1\text{H}_2\text{O}$, таблица 6. Ранее клатраты с соотношением бензола к $\beta\text{-ЦД}$ равным 2:1 и 1:1 были получены из водных растворов [36]. Состав 1:1 типичен для клатратов $\beta\text{-ЦД}$ с углеводородами, кристаллизующихся из водных растворов [122].

Таким образом, для $\beta\text{-ЦД}$ можно выделить три типа «гостей»: (1) соединения, которые не нуждаются в присутствии воды для связывания $\beta\text{-ЦД}$, (2) вещества, для связывания которых требуется оптимальное соотношение $\beta\text{-ЦД}$:«гость»: H_2O и (3) соединения, которые могут быть связаны только насыщенным гидратом $\beta\text{-ЦД}$.

1.3 Активация рецепторных свойств безводных циклодекстринов органическими соединениями

Для термодинамической оценки роли воды в активации рецепторных свойств твердого ЦД ранее в нашем коллективе было проведено исследование, в котором было выяснено, насколько вода в этом отношении является уникальным веществом [37, 38, 123]. С этой целью авторы сравнивали способность воды, гидрофобных и водоподобных гидрофильных органических соединений, будучи в составе исходных клатратов $\beta\text{-ЦД}$,

активировать его рецепторные свойства в отношении других более и менее гидрофобных молекул. Водоподобными считаются вещества, которые связываются β -циклодекстрином в отсутствие воды [38]. Этот критерий совпадает с критерием водоподобности растворителей по их способности активировать рецепторные свойства белков [124, 125].

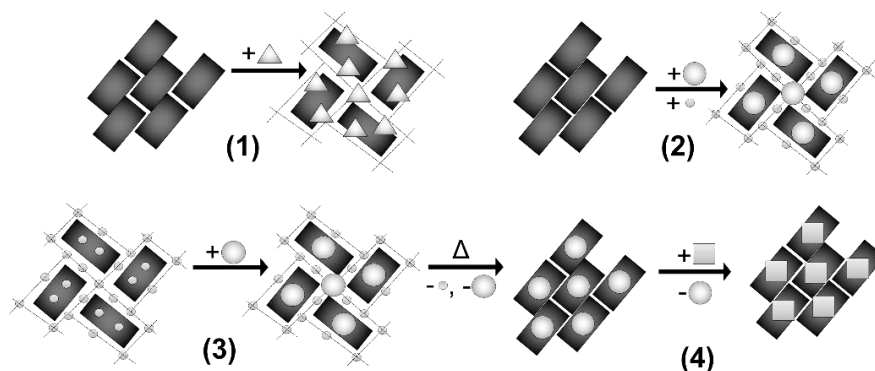


Рисунок 17. Схемы получения клатратов β -ЦД [37]

В работах [37, 38, 123] для активации связывания более крупных гидрофобных молекул вместо гидратов использовали безводные соединения включения β -ЦД с водоподобными органическими веществами в соответствии со схемой (1) на рисунке 17. Кроме того, в качестве исходных готовили соединения включения с более крупными гидрофобными молекулами бензолом и ТГФ путем уравнивания насыщенного гидрата β -ЦД с этими веществами и последующей дегидратацией по схеме (3), рис. 17. Таким образом были приготовлены безводные клатраты β -ЦД с этанолом β -ЦД \cdot 2,6EtOH, ацетонитрилом β -ЦД \cdot 2,1CH₃CN [38] и бензолом β -ЦД \cdot 0,9C₆H₆ [37], а также клатрат с тетрагидрофураном (ТГФ) β -ЦД \cdot 1,0ТГФ \cdot 1,0H₂O, содержащий одну молекулу воды [123]. Для этих соединений включения была изучена рецепторная способность по отношению к летучим веществам, которые не связываются безводным β -ЦД: спиртам С3-С4, пропионитрилу, ТГФ, хлороформу, толуолу, бензолу, *n*-гексану и циклогексану, а также воде, спиртам С1-С2 и ацетонитрилу. С этой целью методом ТГ/МС были определены составы продуктов замещения, приготовленных в системах

исходный клатрат + парообразный «гость 2» по схемам (2) и (4), рис. 17. Результаты приведены в таблицах 7 и 8, а также на рисунке 18.

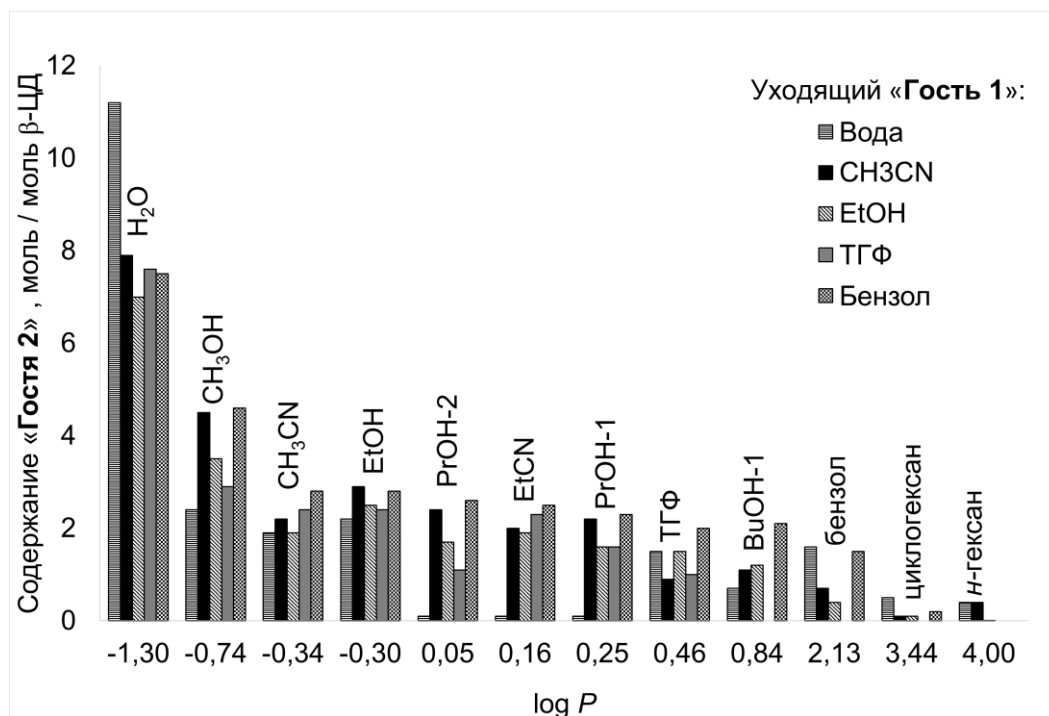


Рисунок 18. Зависимость содержания «гостя 2» в клатратах β-ЦД, полученных путем твердофазного замещения различных уходящих «гостей» («гость 1») при 298 К от параметра гидрофобности $\log P$ «гостя 2» [38]. Данные о замещении воды и бензола из взяты из источника [37], данные о замещении ТГФ из источника [123].

Исходные безводные клатраты β-ЦД с этанолом и ацетонитрилом способны связывать «гости» пропанола, 1-бутанол, пропионитрил, бензол и ТГФ, в отличие от безводного β-ЦД и его насыщенного гидрата, табл. 6. Лучше, чем гидратом, этими исходными клатратами связываются пропанола, 1-бутанол и пропионитрил, табл. 7 [38]. Для более гидрофильных «гостей» метанола, этанола и ацетонитрила эффективность замещения ацетонитрила и этанола сопоставима с замещением воды в насыщенном гидрате β-ЦД·11,2H₂O, табл. 6 [37] и с их связыванием безводным β-ЦД, табл. 5 [38]. Гидрофобные «гости» крупного размера либо связываются исходными клатратами с эффективностью, сравнимой с гидратом β-ЦД [37], как это было, например, в случае бензола и ТГФ, либо не связываются вообще, как это

наблюдалось для *n*-гексана и циклогексана, табл. 7 [38]. Уровень гидратации конечных продуктов составляет 7,4-7,9 моль H₂O на моль β-ЦД, табл. 7, что намного ниже, чем в насыщенном гидрате β-ЦД·11,2H₂O, образующемся в бинарной системе с сухим β-ЦД [37].

Таблица 7. Данные ТГ/МС анализа клатратов β-ЦД с этанолом и ацетонитрилом, а также продуктов их замещения «гостем 2» при 298 К [38]

«Гость 2»	Исходный клатрат β-ЦД·2,6EtOH ^a	Исходный клатрат β-ЦД·2,1CH ₃ CN ^a
H ₂ O	β-ЦД·7,4H ₂ O·0,3EtOH	β-ЦД·7,9H ₂ O·0,4CH ₃ CN
CH ₃ OH	β-ЦД·3,5CH ₃ OH·0,1EtOH	β-ЦД·4,5CH ₃ OH ^б
EtOH	-	β-ЦД·3,2EtOH ^б
<i>n</i> -PrOH	β-ЦД·1,9 <i>n</i> -PrOH·0,1EtOH	β-ЦД·1,6 <i>n</i> -PrOH·1,1CH ₃ CN
<i>i</i> -PrOH	β-ЦД·1,7 <i>i</i> -PrOH	β-ЦД·2,0 <i>i</i> -PrOH·0,8CH ₃ CN
<i>n</i> -BuOH	β-ЦД·1,3 <i>n</i> -BuOH·0,1EtOH	β-ЦД·1,3 <i>n</i> -BuOH·0,2CH ₃ CN
CH ₃ CN	β-ЦД·2,0CH ₃ CN	-
EtCN	β-ЦД·1,6EtCN	β-ЦД·1,8EtCN·0,1CH ₃ CN ^б
ТГФ	β-ЦД·1,3ТГФ·0,5EtOH	β-ЦД·1,0ТГФ·0,1CH ₃ CN
C ₆ H ₆	β-ЦД·0,5C ₆ H ₆ ·1,7EtOH	β-ЦД·1,4C ₆ H ₆ ·0,6CH ₃ CN
<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	β-ЦД·2,4EtOH	β-ЦД·0,1 <i>n</i> -C ₆ H ₁₄ ·2,1CH ₃ CN ^б
<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	β-ЦД·0,1 <i>c</i> -C ₆ H ₁₂ ·2,2EtOH	β-ЦД·2,0CH ₃ CN ^б

^a исходные клатраты, используемые в процессе замещения были охарактеризован в источнике [37]; ^б температура разложения β-ЦД примерно равна 250 °С.

Таблица 8. Данные ТГ/МС анализа клатратов β-ЦД с бензолом и ТГФ, а также продуктов их замещения «гостем 2» при 298 К [37]

«Гость 2»	Исходный клатрат β-ЦД·0,9C ₆ H ₆ ^a	Исходный клатрат β-ЦД·1,0ТГФ·1,0H ₂ O ^a
H ₂ O	β-ЦД·7,5H ₂ O·0,1C ₆ H ₆	β-ЦД·0,2ТГФ·7,6H ₂ O
CH ₃ OH	β-ЦД·4,6CH ₃ OH·0,5H ₂ O	-
EtOH	β-ЦД·2,8EtOH·0,4H ₂ O	β-ЦД·2,4EtOH·0,4ТГФ ^б
<i>n</i> -PrOH	β-ЦД·2,3 <i>n</i> -PrOH·0,2C ₆ H ₆ ·0,4H ₂ O	β-ЦД·1,6 <i>n</i> -PrOH·0,4ТГФ·1,5H ₂ O
<i>i</i> -PrOH	β-ЦД·2,6 <i>i</i> -PrOH·0,3C ₆ H ₆ ·0,7H ₂ O	-
<i>n</i> -BuOH	β-ЦД·2,1 <i>n</i> -BuOH·0,5H ₂ O	-

CH ₃ CN	β -ЦД·2,8CH ₃ CN·0,1C ₆ H ₆	-
EtCN	β -ЦД·2,5EtCN·0,2C ₆ H ₆	β -ЦД·2,3EtCN·0,5ТГФ ^В

(продолжение таблицы 8)

CHCl ₃	β -ЦД·1,6CHCl ₃ ·0,4C ₆ H ₆	β -ЦД·0,6CHCl ₃ ·0,5ТГФ ^В
C ₆ H ₅ CH ₃	β -ЦД·1,0C ₆ H ₅ CH ₃ ·0,2C ₆ H ₆	-
C ₆ H ₆	β -ЦД·1,5C ₆ H ₆ ^б	β -ЦД·1,0ТГФ·1,5H ₂ O
<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	β -ЦД·0,3 <i>n</i> -C ₆ H ₁₄ ·0,9C ₆ H ₆	β -ЦД·1,0ТГФ·1,0H ₂ O
<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	β -ЦД·0,2 <i>c</i> -C ₆ H ₁₂ ·0,9C ₆ H ₆	-

^а исходные клатраты, используемые в процессе замещения были охарактеризованы в источниках [37, 123]; ^б продукт дополнительного насыщения исходного β -ЦД·0,7C₆H₆ парами бензола; ^в содержание воды меньше 0,2 моль на моль β -ЦД.

Состав продуктов замещения бензола в клатрате β -ЦД·0,9C₆H₆, табл. 8, показывает, что он полностью замещается метанолом и этанолом и почти полностью с водой, 1-бутанолом и ацетонитрилом [37]. При замещении ТГФ в клатрате β -ЦД·1,0ТГФ·1,0H₂O, полного удаления этого уходящего «гостя» не наблюдалось ни в одном случае, табл. 8 [123]. Клатрат с ТГФ, в отличие от клатрата с бензолом, связывает только гидрофильные «гости» или «гости» с промежуточной гидрофобностью: воду, спирты и нитрилы. Гидрофобные хлороформ, бензол и *n*-гексан не замещают ТГФ. Клатрат с бензолом обладает преимуществом в этом отношении: эффективно связывает в процессе замещения все изученные «гости», кроме алканов, для которых степень связывания невелика ($\leq 0,3$ моль на моль β -ЦД). Продукты насыщения клатратов с бензолом и ТГФ водой, также как и в случае этанола и ацетонитрила, имеют меньшую гидратацию ($A_h = 7,5$ моль на моль β -ЦД), табл. 8, чем насыщенный гидрат β -ЦД·11,2H₂O, табл. 6 [37].

В целом сравнение рецепторной способности четырех исходных клатратов с органическими «гостями» и насыщенного гидрата β -ЦД·11,2H₂O показывает, что средняя эффективность замещения уходящего «гостя» в исходном клатрате меняется в порядке C₆H₆>CH₃CN≈EtOH>ТГФ>H₂O для

гидрофильных «гостей» [38]. Для «гостей» промежуточной гидрофобности наблюдался следующий порядок изменения этой величины $C_6H_6 \approx TGF > EtOH \approx CH_3CN > H_2O$ и для гидрофобных «гостей» – $H_2O > C_6H_6 > EtOH \approx CH_3CN > TGF$ [38].

Термодинамическое обоснование эффективности твердофазного замещения для повышения рецепторной способности твердого «хозяина» дано в работе [38]. В этом анализе для объяснения снижения порога связывания исходным клатратом третьего компонента по его активности используется правило фаз Гиббса. В бинарной системе отсутствие связывания «гостя» означает, что энергия Гиббса клатратообразования положительна, и порог его связывания по активности больше единицы: $a_{0,5S} \geq 1$. Если при добавлении третьего компонента происходит образование твердой фазы тройного соединения включения, то по правилу фаз Гиббса, уравнение (1), увеличивается число степеней свободы: $S = K - \Phi + 1 = 3 - 3 + 1$. Это приводит к понижению пороговой активности «гостя» $a_{0,5S}$ и существенному повышению его связывания [110, 126]. При этом изотерма сорбции может стать похожей на изотерму Ленгмюра [110, 37]. В результате снимаются ограничения для связывания по размеру «гостя». Гидратация β -циклодекстрина влияет на эти ограничения сложным образом, что может быть связано с двумя типами размещения воды в его кристаллической упаковке: внутри молекулярной полости макроцикла и в межмолекулярном пространстве [37].

Таким образом, выполненное в работах [37, 38, 123] исследование активации рецепторных свойств β -циклодекстрина органическими «гостями» показывает, что гидратация не является необходимым фактором для связывания органических «гостей». Термодинамический анализ влияния третьего компонента на этот процесс демонстрирует, что необходимым условием является образование тройного соединения включения циклодекстрина с двумя органическими «гостями» или с водой и

органическим «гостем». Популярное в литературе объяснение роли воды в клатратообразовании ЦД уходом «высокоэнергетической» воды является избыточным. Концепция третьего компонента как активирующего фактора, снижающего порог связывания «гостя», может быть экстраполирована на другие твердые гидрофильные матрицы с гибкой упаковкой, например белки, которые в отсутствие воды имеют выраженный эффект исключения «гостя» по объему в бинарных системах [38].

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования в настоящей работе были взяты α -циклодекстрин (Fluka, кат. 28705, CAS 10016-20-3) и γ -циклодекстрин (Aldrich кат. 779431, CAS 17465-86-0). От летучих примесей циклодекстрины очищали нагреванием в вакууме (100 Па) в течение 8 часов при температуре 100°C. В ходе сушки порошок твердого циклодекстрина периодически перемешивали. В процессе сушки не наблюдали плавление и изменение белого цвета порошка «хозяина», что служило признаком отсутствия разложения циклодекстрина. Степень осушки образца ЦД от летучих органических соединений проверяли методом ТГ/МС анализа. Об отсутствии летучих примесей в циклодекстринах судили по отсутствию потери массы при нагревании до начала разложения циклодекстринов и соответствующих масс-спектрометрических пиков газообразных продуктов разложения. В термогравиметрическом эксперименте для высушенных циклодекстринов наблюдалась потеря около 1% массы, что соответствовало уходу воды, связывающейся из воздуха в процессе подготовки образцов для термического анализа.

В качестве органических «гостей» были изучены летучие соединения с температурами кипения в диапазоне от 60 до 150 °С, имеющие различную структуру и групповой состав: алифатические спирты, нитрилы, ацетон, бензол и галогенпроизводные углеводородов. «Гости» являлись коммерческими реактивами с заявленной чистотой >99%. Перед экспериментом вещества «гостя» очищались стандартными методами [127]. Чистоту используемых веществ «гостей» проверяли методом газовой хроматографии.

2.2. Приготовление клатратов (соединений включения) и гидратов циклодекстрина

Образцы клатратов (соединений включения) циклодекстрина были приготовлены выдерживанием порошка α - или γ -циклодекстрина в парах органических «гостей» ($P/P_0 = 1$) в течение 3 суток при 298 К в герметичных стеклянных ампулах объемом 15 мл. При насыщении водой время выдерживания было увеличено до 7 суток вследствие низкого парциального давления её паров. При этом жидкий «гость» помещался в отдельную стеклянную ампулу объёмом 300 мкл, чтобы избежать контакта жидкого «гостя» с твёрдым порошком «хозяина». В безводных системах для контроля отсутствия воды использовался осушитель. В качестве осушителя применялись молекулярные сита 3 Å.

Для получения гидратов при различной активности воды, насыщение осушенных циклодекстринов производилось в системе, содержащей насыщенные растворы солей в воде (активность воды изменялась в диапазоне 0,05-0,9). Данные об активности воды в насыщенных растворах были взяты из источника [128] и приведены в таблице 9. Насыщение парами воды производилось при 298 К в течение 7 суток в герметичной ампуле объёмом 15 мл, куда помещался свежесушенный циклодекстрин массой около 100 мг, а растворы помещались в отдельную стеклянную ампулу объёмом около 300 мкл.

Тетрагидрат **А** готовили выдерживанием безводного α -ЦД с парами воды над насыщенным водным раствором КОН ($P/P_0 = 0,08$), как описано выше. Тетрагидрат **Б** готовили путем нагревания гидрата α -ЦД·5,9H₂O в открытой чашке Петри при 65°C в печи в течение 20 минут. Содержание воды в тетрагидратах **А** и **Б** определяли термогравиметрическим методом.

Гексагидрат **А** получали путем насыщения высушенного γ -ЦД парами воды над насыщенным водным раствором K₂CO₃ ($P/P_0 = 0,43$), как описано выше. Промежуточный гексагидрат **Б** готовили путем нагревания

насыщенного гидрата γ -ЦД·18,7H₂O в открытой чашке Петри при 40 °С в печи в течение 20 мин. Содержание воды в гексагидратах **А** и **Б** определяли термогравиметрическим методом.

В качестве исходных клатратов для процессов твердофазного замещения, были использованы безводные клатраты α -циклодекстрина с этанолом, 2-пропанолом, ацетонитрилом и дихлорметаном, а для γ -циклодекстрина был использован его безводный клатрат с дихлорметаном. Клатраты α -циклодекстрина с этанолом, 2-пропанолом и ацетонитрилом были получены насыщением безводного «хозяина» насыщенными парами этих «гостей», как описано выше, а клатрат α -циклодекстрина с дихлорметаном был получен путем насыщения гидрата α -ЦД·5,9H₂O парами дихлорметана ($P/P_0 = 1$) в присутствии молекулярных сит 3 Å в течение 3 суток при 298 К и последующей сушкой продукта α -ЦД·1,0CH₂Cl₂·2H₂O при 140°С в течение 20 минут для удаления воды [129]. Аналогично, безводный клатрат γ -циклодекстрина с дихлорметаном был получен насыщением гидрата γ -ЦД·18,7H₂O парами этого «гостя» ($P/P_0 = 1$) в течение 3 суток при 298 К с последующим высушиванием продукта γ -ЦД·5,6H₂O·0,7CH₂Cl₂ при 120°С в течение 15 минут [130]. Полученные исходные клатраты подвергались процессу твердофазного замещения с помощью выдерживания их порошка в парах замещающих «гостей» ($P/P_0 = 1$) в течение 3 суток при 298 К в герметично закрытых ампулах объемом 15 мл. При этом жидкий «гость» помещался в отдельную стеклянную ампулу объемом 300 мкл, чтобы предотвратить контакт жидкого «гостя» с порошком «хозяина».

Соединения включения циклодекстринов с индометацином получали путем диспергирования смесей исходных безводных ЦД, их гидратов и клатратов с индометацином в шаровой мельнице. Для этого использовали вибрационную шаровую мельницу Narva DDR GM 9458 (30 Вт, 50 Гц), в которой эквимольные смеси ЦД и индометацина перетирались двумя шариками из нержавеющей стали (4,06 г, диаметр 10,0 мм) в сосуде из

нержавеющей стали с объемом 10 мл в течение 4 часов при 298 К. Для предотвращения дополнительной гидратации из воздуха при перетирании индометацина с высушенными ЦД шаровую мельницу помещали в герметичную камеру объемом 10 л с 200 г молекулярных сит 3Å. В ходе перетирания температура смеси повышалась до 42-45°C.

Таблица 9. Относительные активности паров воды над растворами неорганических веществ [128]

Растворённое вещество	Относительная влажность при 298 К, %
CsF	3,39 ± 0,94
LiBr	6,37 ± 0,52
ZnBr ₂	7,75 ± 0,39
KOH	8,23 ± 0,72
LiCl	11,30 ± 0,27
CaBr ₂	16,50 ± 0,20
CH ₃ COOK	22,51 ± 0,32
MgCl ₂	32,78 ± 0,16
NaI	38,17 ± 0,50
K ₂ CO ₃	43,16 ± 0,39
NaBr	57,06 ± 0,40
(NH ₄) ₂ SO ₄	80,99 ± 0,28
NaNO ₃	74,25 ± 0,32
KCl	84,34 ± 0,26

2.3. Совмещенный метод ТГ/ДСК/МС

Методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрией выделяющихся газов (ТГ/ДСК/МС) с помощью термоанализатора STA 449 C Jupiter (Netzsch, Германия) были определены состав и термическая стабильность продуктов насыщения α- и γ-циклодекстрина органическими «гостями» и водой. Для идентификации выделяющихся газообразных продуктов применяли квадрупольный масс-спектрометр QMS 403 C Aëolos (Netzsch, Германия), сопряженный с этим термоанализатором. Все эксперименты проводили в динамической атмосфере аргона (скорость подачи газа 75 мл/мин), со скоростью нагрева 10 град./мин от 25 °С до 250 °С, а затем в изотермическом

режиме при 250 °С в течение 20 мин. ТГ/ДСК/МС анализ образцов начинался после 10-минутного уравнивания (время, необходимое для уравнивания термовесов) при 25 °С в токе аргона (75 мл/мин).

Расчёт состава продуктов насыщения, а также тепловых эффектов по данным ТГ/ДСК/МС анализа осуществлялся с помощью программы Proteus Analysis, входящей в базовый пакет, поставляемый фирмой Netzsch. Расчёт состава бинарных клатратов выполнялся по уравнению 6:

$$S = \frac{\Delta m}{100 - \Delta m} \cdot \frac{M_{\text{ЦД}}}{M_{\text{Г}}} \quad (6)$$

, где S – состав клатрата, моль «гостя» на моль «хозяина»; Δm – потеря массы образца, %; $M_{\text{ЦД}}$ – молекулярная масса циклодекстрина; $M_{\text{Г}}$ – молекулярная масса «гостя».

Расчёт состава клатратов, содержащих два и более «гостя», производился с помощью сопоставления ТГ и МС кривых ухода воды и органических «гостей». При таком расчёте также учитывалось запаздывание МС кривой относительно кривой ТГ. Предполагалось, что вода покидает клатрат в течение одной ступени разложения. Окончание пика на МС кривой для воды принималось за конец процесса ухода воды из клатрата. Для клатратов с двумя или тремя органическими «гостями», в случае значительного перекрытия пиков на соответствующих МС кривых, использовалась дополнительная МС-калибровка. Для проведения такой калибровки 1 мкл чистого жидкого «гостя» с помощью микрошприца впрыскивался в прибор для проведения ТГ/ДСК/МС анализа в состоянии изотермического режима при 150 °С. Соотношение площадей пиков на соответствующих МС кривых использовалось для расчёта относительной чувствительности масс-спектрометра к разным «гостям». Точность определения содержания «гостя» в образце составляла 0,1 моль на моль «хозяина» в случае клатратов с одним «гостем» и 0,2 моль на моль «хозяина» в случае клатратов с двумя или тремя «гостями». Точность определения содержания воды в образце составляла 0,5 моль на моль «хозяина».

2.4. Статический парофазный газохроматографический анализ

Для определения изотерм сорбции паров в системах с органическими «гостями» использовали статический парофазный газохроматографический анализ. Используя этот метод, определяли относительное давление пара (термодинамическая активность) P/P_0 органического «гостя» в изученных системах, где P – парциальное давление пара «гостя» и P_0 – давление его насыщенного пара. Связывание «гостя» A (моль «гостя» на 1 моль сухого ЦД) с образованием соединения включения (клатрата) определяли как разность между начальным количеством добавленного «гостя» и его содержанием в паровой фазе, рассчитанном по величине объема пара. Погрешность определения P/P_0 составляет 5%. Связывание «гостя» A было определено с погрешностью 5%, но не менее 0,1 моль на 1 моль циклодекстрина. Каждая изотерма определялась по меньшей мере два раза со свежими образцами ЦД. Подъем сорбции при активности «гостя» выше его активности 0,8 соответствует капиллярной конденсации.

2.5. Порошковая рентгеновская дифрактометрия

Порошковые рентгеновские дифрактограммы были получены с использованием дифрактометра Rigaku MiniFlex 600. Использовалось излучение Cu K α (30 кВ, 10 мА), излучение K β было удалено с помощью Ni фильтра, дифракционные пики K α_2 были удалены при использовании программного обеспечения Rigaku. Дифрактограммы определяли при комнатной температуре в режиме отражения со скоростью сканирования 5 °/мин. Образцы регистрировались в диапазоне 2θ между 3 ° и 50 ° без вращения образца. Большинство дифрактограмм определяли также с добавлением кремниевого стандарта SRM 640d, и соответствующие поправки были применены к значениям 2θ .

2.6 ИК Фурье-спектроскопия

ИК-спектры регистрировали в интервале 4000-600 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹ на ИК-Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с кристаллом ZnSe (MIRacle, PIKE Technologies).

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая работа посвящена исследованию особенностей образования клатратов α - и γ -циклодекстринов (α -ЦД и γ -ЦД) в системах твердый «хозяин»-парообразный «гость» по сравнению со свойствами β -циклодекстрина. Изучен эффект исключения «гостя» по объему для бинарных систем «гость»-«хозяин», соотношение активирующей и конкурирующей роли воды в клатратообразовании в зависимости от размера макроцикла ЦД, влияние истории гидратации на рецепторную способность ЦД, активирующая способность второго органического «гостя» вместо воды для взаимодействия «гость»-«хозяин». Также было изучена конкурирующая роль воды в твердофазной инкапсуляции индометацина. В настоящей главе обсуждаются экспериментальные данные о перечисленных свойствах α - и γ -циклодекстринов, полученные в диссертационной работе.

3.1 Эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -ЦД

В настоящей работе была изучена способность безводных α - и γ -ЦД образовывать соединения включения с летучими органическими веществами в зависимости от размера «гостя». С этой целью совмещенным методом ТГ/МС анализа был определен состав полученных клатратов и их термостабильность. Те же параметры определялись и для гидратов этих ЦД. Составы клатратов и гидратов α - и γ -ЦД, полученных в бинарных системах при единичной активности «гостя», представлены на рисунке 19 в таблицах 10 и 11. В этих таблицах также приведено изменение массы Δm при уходе всех «гостей» из клатрата и температуры T_{max} , соответствующие пикам ухода «гостя» на МС-кривых. Термогравиметрические кривые изученных клатратов представлены в приложении 1 и 2. Данные о клатрате α -ЦД \cdot 1,8СН₃NO₂ были получены в ходе гравиметрического эксперимента, так как в данном клатрате α -ЦД начинает разлагаться до конца ухода нитрометана. Данные насыщенного гидрата γ -ЦД \cdot 18,7Н₂О также получены гравиметрическим путем, вследствие его неустойчивости в условиях более низкой активности воды. Для образцов

соединения включения с гексафторизопропанолом (ГФИП) и пиридином приведены составы твердых растворов, которые получают после выдерживания насыщенных образцов на воздухе 3 минуты и затем в потоке аргона до прекращения заметного изменения массы. Растворение в насыщенных парах этих «гостей» также наблюдалось для β -ЦД, рис. 15 [38, 131].

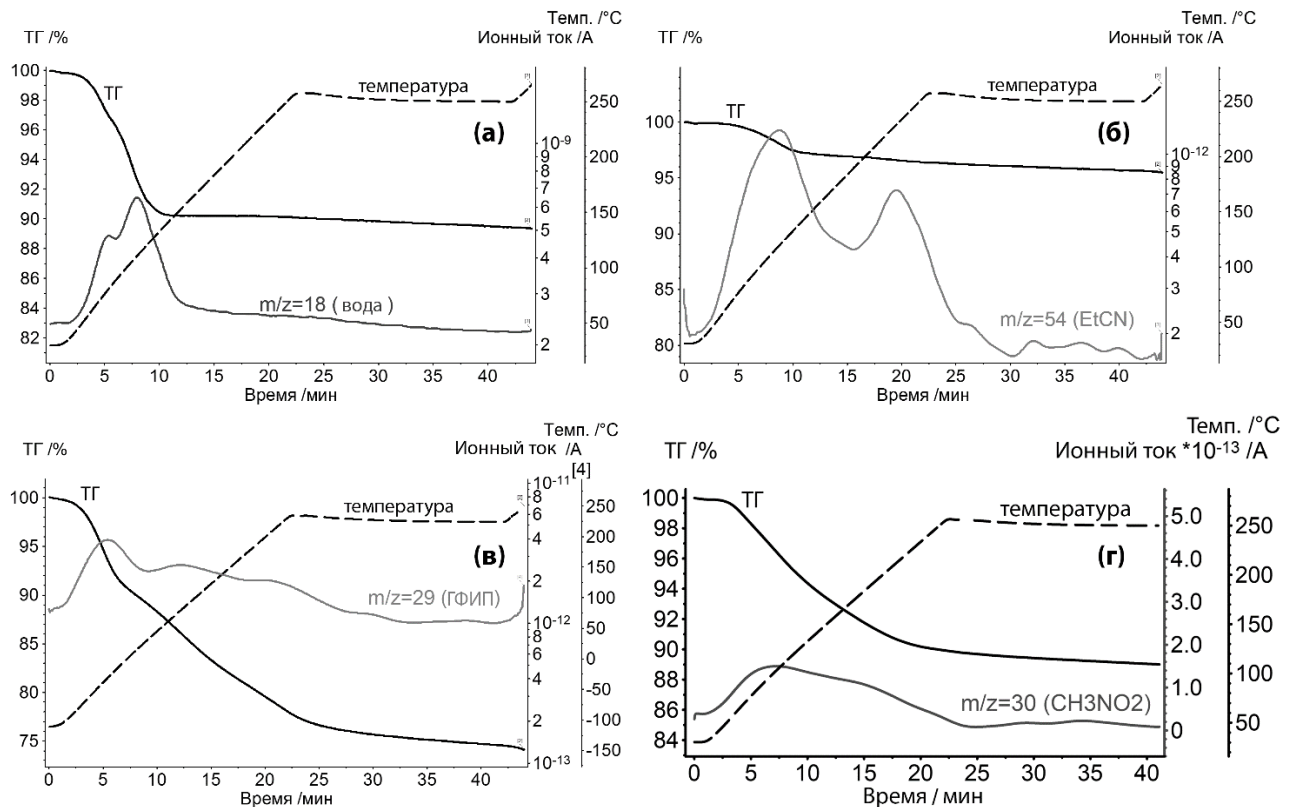


Рисунок 19. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных уравниванием безводных α - и γ -ЦД с насыщенными парами органических «гостей» и воды: (а) α -ЦД·5,9H₂O, (б) α -ЦД·0,4EtCN, (в) α -ЦД·1,8ГФИП, (г) γ -ЦД·2,0CH₃NO₂ [130, 131]. Остальные данные приведены в приложении 1-2.

Таблица 10. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных уравниванием безводного α -ЦД с насыщенными парами органических «гостей» и воды [131]

Клатрат ^а	Δm , %	T_{max} , °C ^б	MR_D
α -ЦД·5,9H ₂ O	9,8	81;111	3,7
α -ЦД·3,3CH ₃ OH ^в	10,7	123	8,3
α -ЦД·2,2EtOH ^в	10,4	135	12,9
α -ЦД·1,0 <i>n</i> -PrOH ^в	7,0	99	17,5
α -ЦД·1,2 <i>i</i> -PrOH ^в	7,8	127	17,5
α -ЦД·1,9CH ₃ CN ^в	8,5	131 ^г	11,1
α -ЦД·0,4EtCN	3,9	123; 228	15,9
α -ЦД·1,8CH ₃ NO ₂ ^{д,в}	10,0 ^д	- ^е	12,5
α -ЦД·0,6(CH ₃) ₂ CO ^в	4,6	121; 225	16,1
α -ЦД·1,8ГФИП	25,1	83;153	18,2
α -ЦД·0,9C ₅ H ₅ N ^в	8,0	83	24,2

^а состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС анализа, содержание воды менее 1 моль на моль α -ЦД не указано, α -ЦД не связывает дихлорметан, хлороформ и бензол выше уровня в 0,1 моль на моль α -ЦД; ^б T_{max} температура пика ухода «гостя» на МС кривой; ^в кривые ТГ/МС приведены в приложении 1-2; ^г среднее значение между точками начала и окончания пика; ^д содержание «гостя» определялось гравиметрическим методом при комнатной температуре; ^е не определено.

Таблица 11. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных уравниванием безводного γ -ЦД с насыщенными парами органических «гостей» и воды [130]

Клатрат ^а	Δm	T_{max} , °C	MR_D
γ -ЦД·6,2H ₂ O ^б (гексагидрат)	7,9	84	3,7
γ -ЦД·18,7H ₂ O (насыщенный гидрат)	20,6 ^в	- ^г	3,7
γ -ЦД·6,3CH ₃ OH ^б	13,5	88	8,3
γ -ЦД·4,3EtOH ^б	13,1	97	12,9
γ -ЦД·3,2CH ₃ CN ^б	9,3	103	11,1
γ -ЦД·2,0CH ₃ NO ₂	6,4; 3,6	99; 177	12,5
γ -ЦД·0,3(CH ₃) ₂ CO ^б	1,2	- ^г	16,1
γ -ЦД·1,1ГФИП ^б	12,2	113	18,2
γ -ЦД·3,7C ₅ H ₅ N ^б	18,2	176, 208	24,2

(продолжение таблицы 11) ^a состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС анализа, содержание воды менее 1 моль на моль γ -ЦД не указано, γ -ЦД не связывает 1-пропанол, пропионитрил, дихлорметан, хлороформ и бензол выше уровня в 0,1 моль на моль γ -ЦД; ^b ТГ/МС кривые приведены в приложении 1-2; ^b значение определено с помощью гравиметрического эксперимента; ^r не определено.

Большинство клатратов α - и γ -ЦД имеют одну степень разложения, соответствующую уходу «гостя». Клатраты γ -ЦД с нитрометаном, а также α -ЦД с водой и пропионитрилом имеют по две степени разложения при нагревании, рис. 19. Для воды это связано с тем, что две ее молекулы расположены во внутренней полости α -ЦД, а четыре других – во внешней, что подтверждается данными РСА, табл. 2 [57, 68]. Поскольку для бинарных клатратов ЦД с органическими «гостями» данные монокристалльного РСА отсутствуют, можно предположить, что двухступенчатый уход обусловлен различным расположением молекул «гостя» в клатрате относительно молекулярной полости ЦД и/или инкапсуляцией части молекул «гостя» при частичном разложении клатрата и последующем фазовом переходе. Продукт высушивания раствора α -ЦД в ГФИП имеет три степени разложения, рис. 19, что может быть также вызвано теми же причинами.

Для α -ЦД содержание «гостей» в клатрате находится в интервале от 5,9 моль на моль ЦД для воды до 0,4 для пропионитрила [131], а для γ -ЦД – в интервале от 18,7 для воды до 0,3 для ацетона [130]. Для сравнения, состав бинарных клатратов β -ЦД находится в интервале от 11,5 моль на моль ЦД для воды до 1,2 для ацетона [37, 38]. Нативные ЦД различаются также по максимальному размеру «гостя», который они могут связать в отсутствие воды. В этом отношении наилучшим «хозяином» является α -ЦД, который способен связывать пропанола и пропионитрил. Безводные γ -ЦД, как показано в настоящей работе, и β -ЦД [37, 38] эти вещества не связывают. Все три циклодекстрина не связывают в этих условиях полихлорметаны, спирты C4, ароматические и алифатические углеводороды [37, 38, 130, 131].

Для сорбционной емкости α - и γ -ЦД по содержанию «гостя» в насыщенных клатратах, приготовленных в бинарных системах, наблюдается эффект исключения «гостя» по объему так же, как и для ранее изученного β -ЦД [38]. Содержание «гостя» в клатрате с α - и γ -ЦД уменьшается с увеличением размера молекулы «гостя», который оценивался по величине MR_D , табл. 5, 10 и 11. Величины MR_D были посчитаны по уравнению Лоренца-Лоренца $MR_D = (M/d)(n_D^2 - 1)/(n_D^2 + 2)$, где M , d и n_D это молярная масса «гостя», его плотность и показатель мольной рефракции при 20 °С, соответственно. Мольная рефракция MR_D является хорошим параметром размера молекул согласно данным работы [112]. Эффект исключения «гостей» по объему для сорбционной емкости α -ЦД [131], β -ЦД [38] и γ -ЦД [130] можно видеть на графике зависимости количества связанного «гостя» от MR_D на рис. 20. Этот график показывает, что у γ -ЦД эффект исключения «гостя» по объему выражен сильнее чем у двух других нативных ЦД.

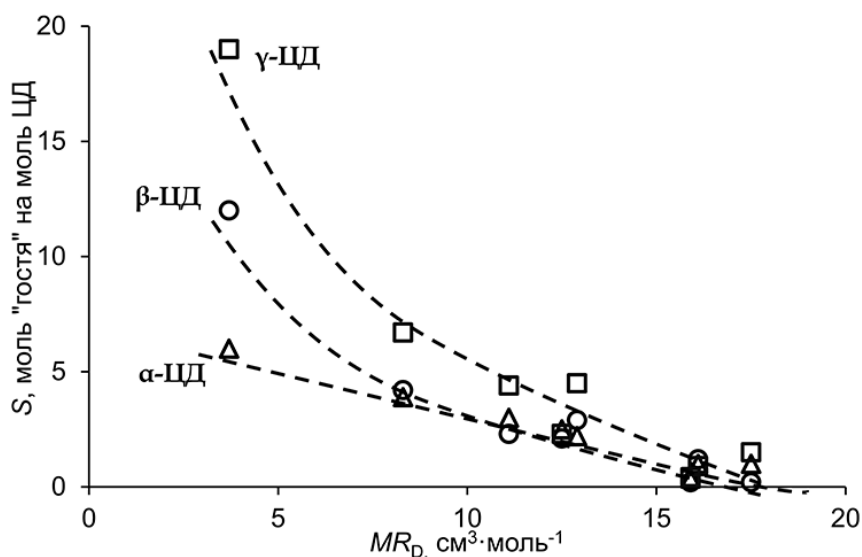


Рисунок 20. Сравнение зависимостей содержания «гостя» S в клатратах, приготовленных насыщением безводных ЦД, от параметра размера «гостя». Данные для α -ЦД [131] и γ -ЦД [130] получены в настоящей работе, для β -ЦД данные из [38]

Для оценки эффекта исключения «гостя» по объему для средства ЦД-«гость», в настоящей работе были определены изотермы сорбции воды и

летучих органических веществ безводными α - и γ -ЦД в бинарных системах твердый «хозяин»-парообразный «гость». Изотермы сорбции в этих системах были определены методом статического парофазного газохроматографического анализа для метанола, этанола, 1-пропанола, ацетона, ацетонитрила, нитрометана и пропионитрила. Для определения изотерм сорбции паров воды на α - и γ -ЦД совмещенным методом ТГ/ДСК/МС были измерены составы гидратов, приготовленных уравниванием сухого ЦД с парами насыщенных водных растворов солей с известной активностью воды при 298 К, табл. 9. Полученные изотермы представлены на рисунках 21 и 22.

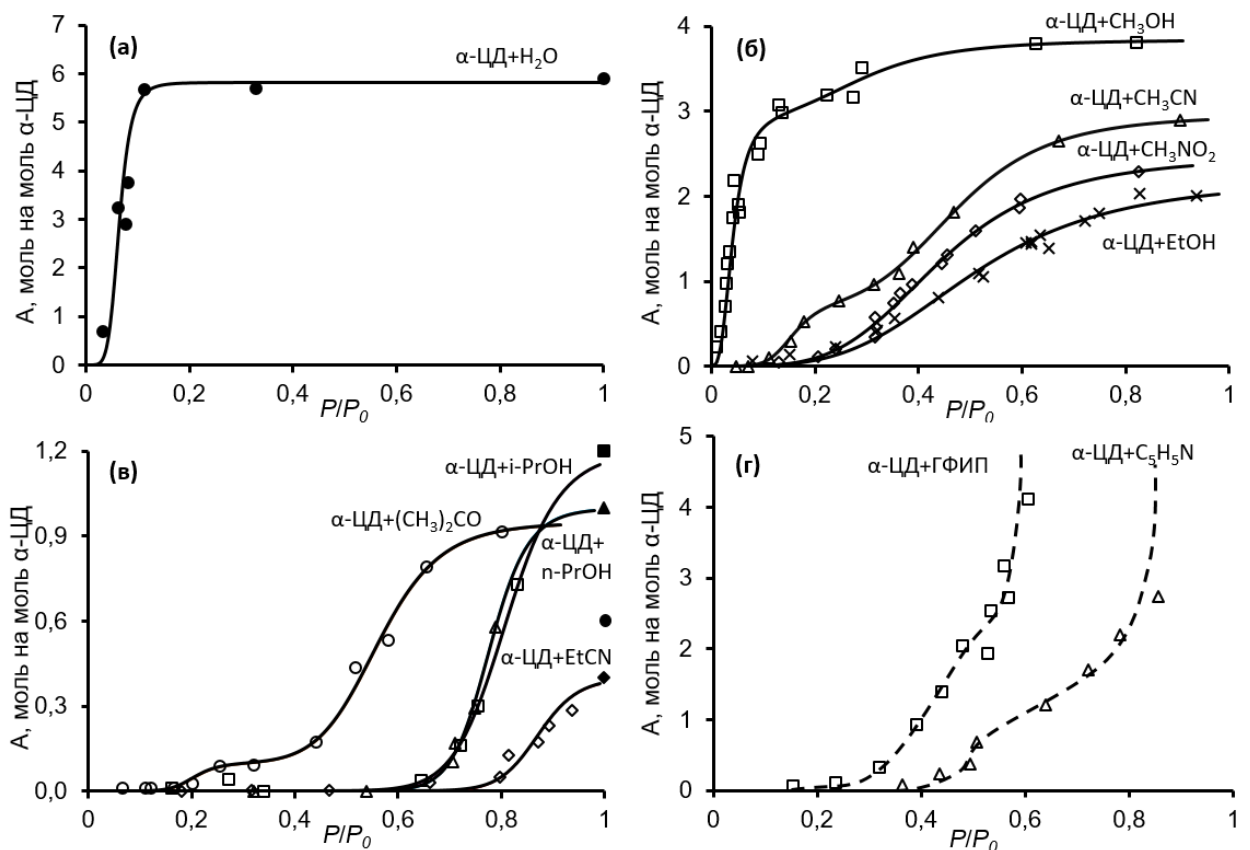


Рисунок 21. Изотермы сорбции воды и органических «гостей» сухим α -ЦД при 298 К [131]

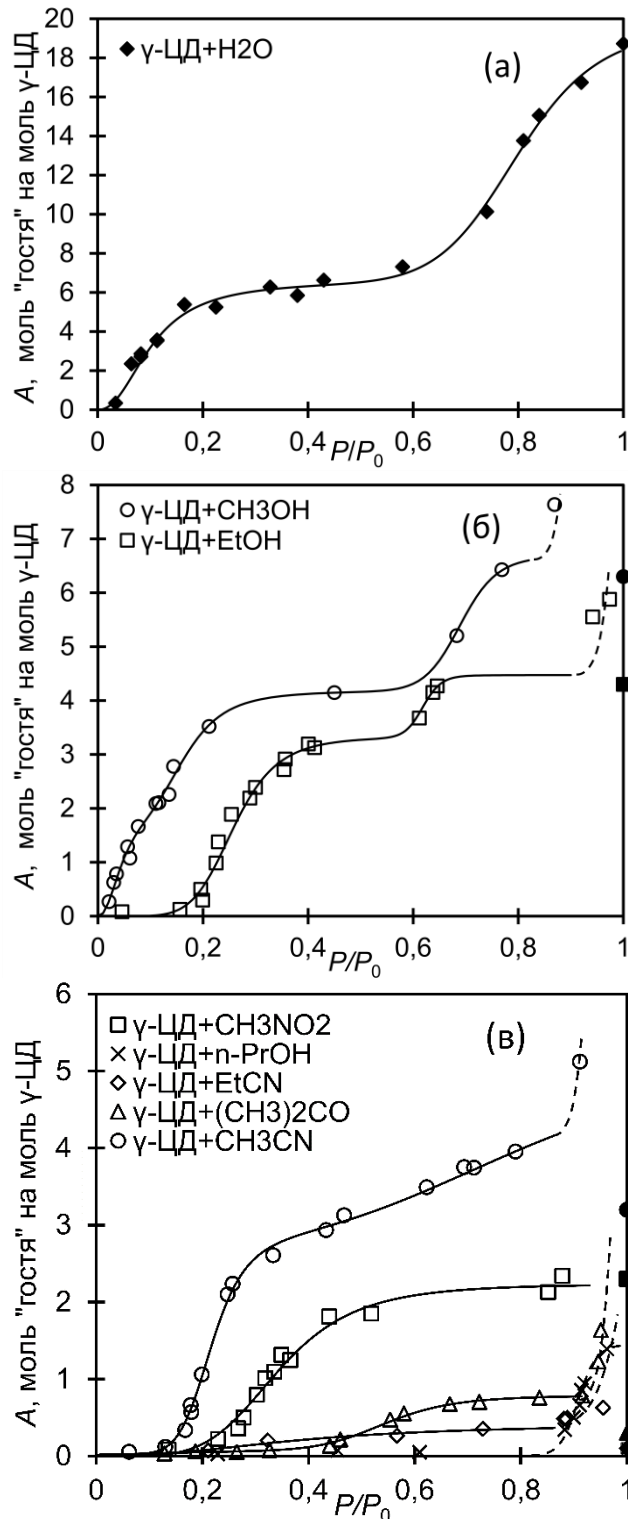


Рисунок 22. Изотермы сорбции органических «гостей» и воды на сухом γ -ЦД при 298 К [130]

Изотермы были аппроксимированы с помощью уравнения (3), описывающего сорбцию паров гостя твердым хозяином с фазовым переходом [110]. Параметры аппроксимации изотерм сорбции приведены в таблицах 12 и 13. В этих таблицах также приведена энергия Гиббса образования

насыщенного соединения включения (гидрата) ΔG_c , вычисляемая по уравнению (4) на основе полученных параметров аппроксимации [38, 113, 114]. Величина ΔG_c характеризует сродство циклодекстрина к «гостю» (воде) при переносе «гостя» (воды) из его чистой жидкости в насыщенный клатрат (гидрат).

Таблица 12. Параметры изотерм сорбции органических «гостей» и воды на безводном α -ЦД [131]

«Гость»	MR _D	A, моль «гостя»/моль ЦД ^a	$a_{0,5S}$	ΔG_c , кДж/моль ^a	N^b	δ^b
H ₂ O	3,7	5,8 ^г	0,06	-6,8	5,6	0,015
CH ₃ OH	8,3	3,9 (3,0; 0,9)	0,04; 0,29	-6,8 (-7,9; -3,1)	3,5; 8,4	0,096
EtOH	12,9	2,2	0,51	-1,7	3,7	0,055
<i>n</i> -PrOH	17,5	1,0 ^д	0,76	-0,6	21	0,005
<i>i</i> -PrOH	17,5	1,2 ^д	0,78	-0,5	16	0,015
CH ₃ CN	11,1	3,0 (0,7; 2,3)	0,16; 0,47	-2,5 (-4,6; -1,9)	6,0; 5,2	0,006
EtCN	15,9	0,4 ^д	0,87	-0,3	23	0,008
CH ₃ NO ₂	12,5	2,5	0,44	-2,0	4,1	0,012
(CH ₃) ₂ CO	16,1	1,0 (0,1; 0,9)	0,21; 0,56	-1,7 (-3,9; -1,4)	8,6; 9,3	0,010

^a В скобках указаны значения ΔG_c и S для отдельных ступеней сорбции; ^б Параметры отдельных ступеней сорбции; ^в δ – стандартное отклонение, рассчитанное как показано в источнике [113]; ^г Изотерма сорбции воды определена путем исследования образцов, полученных насыщением безводного α -ЦД парами воды с известной активностью, методом ТГ/МС; ^д для построения изотермы были использованы ТГ/МС данные о содержании «гостя» в насыщенном клатрате.

Таблица 13. Параметры изотерм сорбции органических «гостей» и воды на безводном γ -ЦД [130]

«Гость»	MR_D	A, моль «гостя»/моль ЦД ^a	$a_{0,5S}$	ΔG_c , кДж/моль ^a	N, ^b	δ ^b
H ₂ O	3,7	19,6 (6,6; 13,0) ^г	0,1; 0,78	-2,3 (-5,6; -0,6)	2,3; 10,3	0,014
CH ₃ OH	8,3	6,7 (2,0; 2,2; 2,5 ^e) ^д	0,05; 0,17; 0,74	-4,1 (-7,5; -4,4; -0,9)	2,3; 4,5; 20	0,009
EtOH	12,9	4,5 (3,3; 1,2 ^e) ^д	0,26; 0,65	-2,8 (-3,3; -1,2)	6,3; 36	0,012
CH ₃ CN	11,1	4,4 (1,9; 2,5 ^e) ^д	0,21; 0,46	-2,8 (-3,9; -1,9)	10,6; 2,5	0,09
CH ₃ NO ₂	12,5	2,3 ^д	0,33	-2,7	4,8	0,023
(CH ₃) ₂ CO	16,1	0,9 (0,2; 0,7)	0,49; 0,55	-1,6 (-1,8; -1,5)	0,8; 8,6	0,013

^a В скобках указаны значения ΔG_c и S для отдельных ступеней сорбции; ^b Параметры отдельных ступеней сорбции; ^b δ – стандартное отклонение, рассчитанное как показано в источнике [112]; ^г Изотерма сорбции воды определена путем исследования образцов, полученных насыщением безводного γ -ЦД парами воды с известной активностью, методом ТГ/МС; ^д для построения изотермы были использованы ТГ/МС данные о содержании «гостя» в насыщенном клатрате; ^e Параметры менее точны из-за отсутствия плато насыщения в области высокой активности.

Форма изотерм сорбции для большинства пар ЦД-«гость» является специфической по числу ступеней и положению порога связывания по активности «гостя». При этом положение и число ступеней сорбции на α - и γ -ЦД отличаются для разных «гостей» и для одного и того же «гостя» на разных ЦД, табл. 12 и 13, в том числе и на β -ЦД согласно ранее опубликованным данным [37, 38]. Изотермы сорбции паров метанола, ацетона и ацетонитрила на α -ЦД при 298 К имеют две ступени. Изотермы других «гостей»: воды, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и пропионитрила, – имеют одну ступень, но при разных активностях «гостя». Для сравнения, изотермы сорбции этанола, ацетонитрила и ацетона на γ -ЦД имеют две ступени, а

изотермы метанола – три ступени, рис. 22. Изотерма нитрометана на α - и γ -ЦД имеет одну ступень, рис. 21 и 22. Для β -ЦД из измеренных двухступенчатыми являются только изотермы сорбции воды и ацетонитрила, рис. 10 и 15 [37, 38].

Изотермы сорбции ГФИП и пиридина сухим α -ЦД отличаются от изотерм сорбции остальных «гостей» отсутствием области насыщения, рис. 21г. Это может быть объяснено растворением α -ЦД в парах этих веществ, что ранее наблюдалось также для β -ЦД [38]. При этом изотермы сорбции α -ЦД имеют более сложную форму: вертикальному участку, указывающему на растворение α -ЦД при достижении значений активности равных 0,55 для ГФИП и 0,8 для пиридина, предшествует сигмоидальный участок, который может свидетельствовать об образовании соединения включения, которое затем частично растворяется. Растворение γ -ЦД в насыщенных парах этих растворителей в настоящей работе наблюдалось визуально.

Измеренная в настоящей работе одноступенчатая изотерма гидратации α -циклодекстрина с порогом связывания $a_{0,5S} = 0,06$ схожа с изотермами сорбции, полученными другими авторами [40, 55, 66, 91], пороги связывания в которых не определены из-за отсутствия в их работах данных при низкой активности воды, рис. 9, табл. 3. Изотерма гидратации γ -ЦД при 298 К в настоящей работе, рис. 22, имеет две ступени, как и полученные ранее при температуре 313 К [55, 93], но охватывает диапазон более низкой активности воды. При этом порог первой ступени гидратации по активности воды в нашем эксперименте примерно тот же ($a_{0,5S} = 0,1$), рис. 22а, что и при 313 К в работах [55, 93], а для второй ступени порог более высокий, чем в работе [55] (0,8 против 0,6), рис. 9. Это различие можно объяснить тем, что более высокая температура эксперимента приводит к снижению энергетического барьера гидратации γ -ЦД. Состав промежуточного гидрата γ -ЦД \cdot 6Н₂О, полученного в настоящей работе при определении изотермы гидратации, соответствует литературным данным [55]. Для сравнения, изотерма гидратации β -ЦД также

является двухступенчатой с образованием промежуточного гидрата β -ЦД \cdot 9H₂O [38].

Анализируя пары таблиц 12-13 и 10-11, можно отметить, что количество «гостя» в соответствующих клатратах, по данным изотерм сорбции больше, чем по данным ТГ/МС. Это объясняется с тем, что часть связанного «гостя» улетучивалась за время уравнивания образца при подготовке к термическому анализу. Для γ -ЦД наблюдается значительное понижение сорбционной емкости в отношении ацетонитрила и ацетона, для которых содержание «гостя» в клатрате составляет 3,2 и 0,3 моль на моль γ -ЦД, соответственно, что на четверть и в 3 раза меньше содержания «гостя» по данным об изотермах сорбции, табл. 13. По-видимому, насыщенные клатраты γ -ЦД с этими «гостями» неустойчивы и теряют часть связанного «гостя» при выдерживании образца в потоке аргона при комнатной температуре на начальном этапе эксперимента. В целом, данные изотерм сорбции «гостей» этими ЦД подтверждают результаты ТГ/МС анализа, и наблюдаемые в отдельных случаях различия могут быть объяснены меньшей устойчивостью клатратов ЦД с этими «гостями» в условиях термоанализа.

По значению энергии Гиббса клатратообразования можно судить о сродстве циклодекстринов к органическим «гостям» и воде. Согласно величинам энергии Гиббса гидратации γ -ЦД, на первой и второй ступенях, первые 6 молекул воды являются «низкоэнергетическими» с $\Delta G_c = -5,6$ кДж/моль, а следующие 13 молекул связанной воды оказываются менее «низкоэнергетическими» с $\Delta G_c = -0,6$ кДж/моль, табл. 13. Средневзвешенное значение энергии Гиббса гидратации γ -ЦД составляет $\Delta G_c = -2,6$ кДж/моль, табл. 13. Значение ΔG_c для гидратации α -циклодекстрина, рис. 21, составляет 6,8 кДж/моль воды, что в 2,5 раза больше, чем у β -циклодекстрина ($\Delta G_c = -2,7$ кДж/моль) [38] и примерно равно величине ΔG_c на первой ступени гидратации γ -ЦД, табл. 13.

Для энергии Гиббса клатратообразования с участием сухих ЦД наблюдается эффект исключения «гостя» по объему в бинарных системах также как и для сорбционной емкости ЦД. Величина энергии Гиббса клатратообразования ΔG_c становится существенно менее отрицательной с ростом размера молекулы «гостя», табл. 12 и 13. Соответственно для каждого изученного ЦД есть максимальный размер «гостя», выше которого связывания не должно наблюдаться из-за нулевой величины ΔG_c .

Наряду с энергией Гиббса гидратации, о состоянии воды в гидратах ЦД можно судить по энтальпии их дегидратации. Энтальпия дегидратации $\Delta H_{дегидр}$ гидратов α - и γ -ЦД в настоящей работе определена совмещенным методом ТГ/ДСК. Для α - и γ -ЦД эта величина равна 52 ± 3 [131] и 42 ± 3 кДж/моль соответственно. Величина $\Delta H_{дегидр}$ для α -ЦД примерно равна литературным данным разных авторов для α -ЦД 53 ± 1 кДж/моль [94] и $53,7$ кДж/моль [91], табл. 4. Для сравнения, в литературе для β -ЦД имеются следующие $\Delta H_{дегидр}$ данные о величине $\Delta H_{дегидр}$: 48 ± 2 [38] и $50,2$ [95], табл. 4. Полученные данные показывают, что величина энтальпии дегидратации для α - и β -ЦД, больше, чем энтальпия парообразования воды при соответствующей температуре. Таким образом, во всех гидратах этих нативных ЦД вода имеет более низкую энергию, чем в ее чистой жидкости, то есть является «низкоэнергетической».

Связь эффекта исключения «гостя» по объему для α - и γ -ЦД с наблюдаемыми изменениями типа их кристаллической упаковки при связывании летучих веществ с различным размером молекул в настоящей работе была изучена методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. Измеренные дифрактограммы высушенных α - и γ -ЦД, их насыщенных клатратов с органическими «гостями», а также промежуточных и насыщенных гидратов, показаны на рисунках 23 и 24.

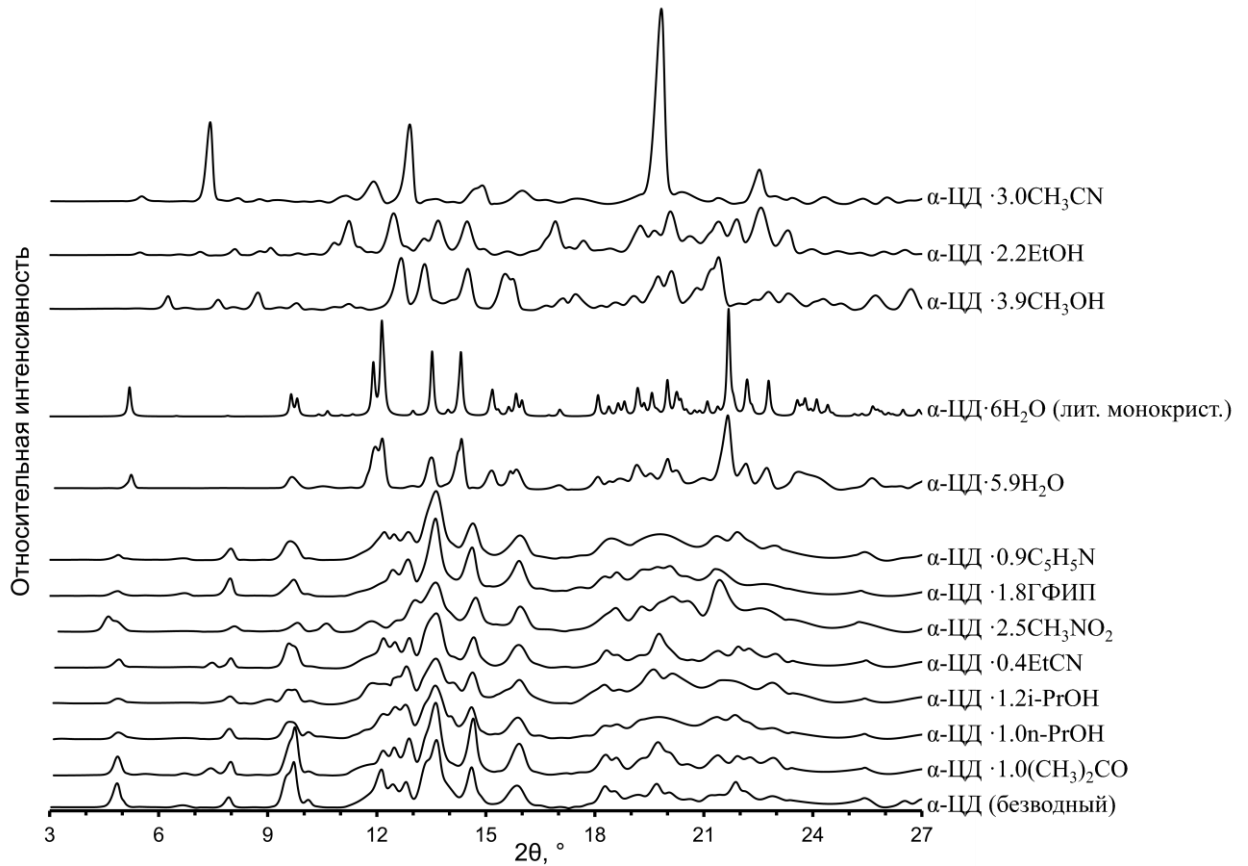


Рисунок 23. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов α -ЦД, полученных путем насыщения безводного α -ЦД парами летучих органических «гостей» с активностью $P/P_0=1$ [131]

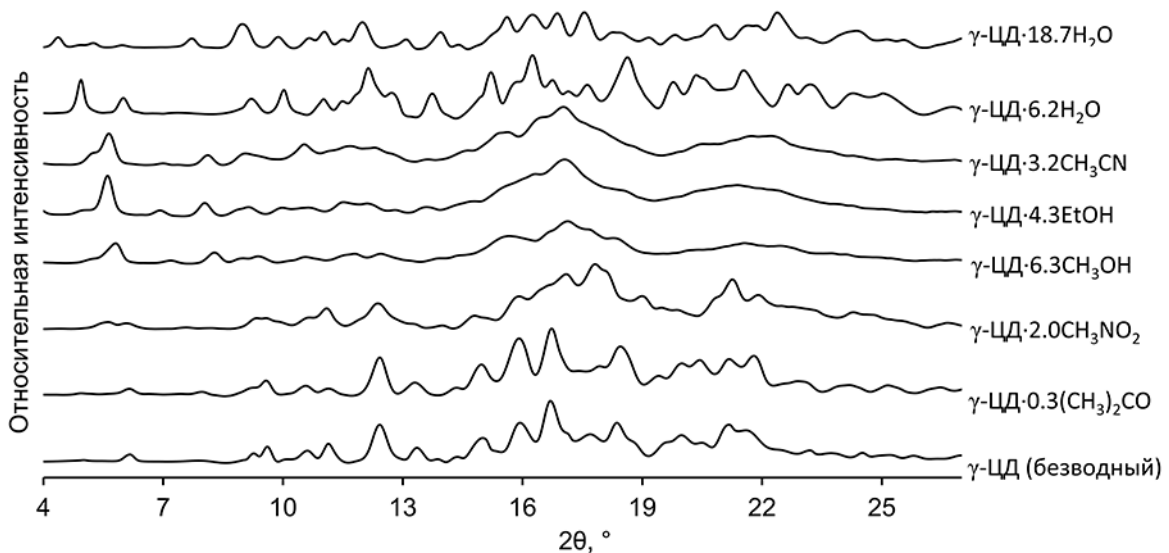


Рисунок 24. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов γ -ЦД, полученных путем насыщения безводного γ -ЦД парами летучих органических «гостей» с активностью $P/P_0=1$ [130]

Полученные дифрактограммы клатратов α -ЦД, рис. 23, показывают, что их кристаллическая упаковка для каждого из «гостей» небольшого размера (вода, метанол, этанол и ацетонитрил) является индивидуальной: дифрактограммы соответствующих клатратов существенно отличаются друг от друга и от безводного α -ЦД. Клатраты с «гостями» большего размера (ацетон, нитрометан, 2-пропанол, 1-пропанол и пропионитрил), имеют схожие кристаллические упаковки, близкие к упаковке безводного α -ЦД (пики при значениях угла 2θ , равных $4,8^\circ$; $13,5^\circ$; $14,9^\circ$ и $16,0^\circ$). Это может быть связано с тем, что «гости» большего размера связываются только во внутреннюю полость α -ЦД, в то время как молекулы малых «гостей» могут присутствовать и в межмолекулярном пространстве, образуя водородные связи с молекулами циклодекстрина, тем самым изменяя его кристаллическую упаковку.

Дифрактограммы безводных клатратов γ -ЦД с гидрофильными органическими «гостями» показывают, что степень изменения упаковки по сравнению с безводным γ -ЦД тем больше, чем меньше размер молекулы «гостя», рис. 24. Клатраты с малыми гидрофильными «гостями» метанолом, этанолом и ацетонитрилом, которые связываются более 3 моль на моль γ -ЦД, имеют кристаллическую упаковку одного типа, которая отличается от упаковки сухого γ -ЦД и его промежуточного и насыщенного гидратов. Для более крупного нитрометана, который связывается в существенных количествах, образуя клатрат γ -ЦД \cdot 2,0CH₃NO₂, упаковка является смесью упаковок сухого γ -ЦД и клатратов γ -ЦД с гидрофильными «гостями» меньшего размера. Продукт насыщения γ -ЦД ацетоном γ -ЦД \cdot 0,3(CH₃)₂CO имеет кристаллическую упаковку, близкую к упаковке безводного γ -ЦД, что, по-видимому, обусловлено небольшим количеством связанного «гостя». Не связывающиеся «гости», такие как 1-пропанол и пропионитрил, не изменяют кристаллическую упаковку безводного γ -ЦД.

3.2 Роль воды в связывании летучих органических «гостей» циклодекстринами

3.2.1 Влияние степени и истории гидратации на рецепторные свойства α -ЦД

Для оценки влияния степени гидратации на рецепторные свойства α -ЦД были изучены составы клатратов, приготовленных насыщением гексагидрата α -ЦД·5,9H₂O парами органических «гостей». Результаты ТГ/МС анализа продуктов насыщения гидратов и клатратов α -ЦД приведены в таблице 14. Полученные данные показывают, что приготовленный гексагидрат способен связывать более 1 моль на моль α -ЦД лишь малые гидрофобные молекулы метанола и этанола. В небольших количествах связываются 1-пропанол и ацетон: 0,3 и 0,2 моль на моль α -ЦД, соответственно, табл. 14. Пропионитрил, нитрометан, дихлорметан, хлороформ и бензол практически не связываются этим «хозяином» в пределах чувствительности метода ТГ/МС (менее 0.1 моль на моль α -ЦД), приложение 3.

Такое поведение α -ЦД существенно отличается от свойств β -ЦД, насыщенный гидрат которого способен хорошо связывать гидрофобные «гости» бензол и хлороформ, а также гидрофильный ацетон [37]. Подобная разница в рецепторных свойствах насыщенных гидратов α -ЦД и β -ЦД может быть обусловлена разной величиной энергии Гиббса их образования: -6,8 и -2,7 кДж на 1 моль воды, соответственно [131, 38]. В связи с тем, что при связывании органических «гостей» насыщенными гидратами α - и β -ЦД происходит частичное замещение воды [132, 37], табл. 6 и 14, этот процесс может быть термодинамически менее выгодным при большем сродстве ЦД к воде, что имеет место в случае α -ЦД.

Чтобы проверить это предположение, в настоящей работе были приготовлены клатраты с теми же органическими «гостями» из гексагидрата α -ЦД в присутствии осушителя (молекулярных сит 4 Å). Определение состава

приготовленных клатратов методом ТГ/МС показало, что сорбционная емкость α -ЦД по отношению к более гидрофобным «гостям» пропионитрилу, дихлорметану, нитрометану и ацетону значительно увеличивается по сравнению с результатами эксперимента в отсутствие осушителя, табл. 14, приложение 3-4. Полученные результаты показывают, что причиной наблюдаемой низкой сорбционной емкости гексагидрата α -ЦД по отношению к гидрофобным «гостям» является конкурирующая роль воды.

Таблица 14. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением гидрата α -ЦД·5,9H₂O парами органических соединений $P/P_0=1$ [132]

Клатрат	Δm , %	T_{max} , °C ^б
<i>Исходный «хозяин»: гидрат α-ЦД·5,9H₂O^а</i>		
α -ЦД·2,2CH ₃ OH·2,3H ₂ O	10,2	124
α -ЦД·1,0EtOH·3,5H ₂ O	10,0	191
α -ЦД·0,3n-PrOH·5,0H ₂ O	8,8	190
α -ЦД·0,2(CH ₃) ₂ CO·3,5H ₂ O	9,4	164
<i>Исходный «хозяин»: гидрат α-ЦД·5,9H₂O + осушитель^в</i>		
α -ЦД·1,1EtCN·3,6H ₂ O	11,4	220
α -ЦД·1,0CH ₃ NO ₂ ·3,0H ₂ O	10,6	187
α -ЦД·1,0CH ₂ Cl ₂ ·2,0H ₂ O	11,5	215
α -ЦД·1,9(CH ₃) ₂ CO	10,0	166
α -ЦД·1,1n-PrOH·3,0H ₂ O	10,7	215

^а гидрат α -ЦД не связывает ацетонитрил, пропионитрил, нитрометан и бензол, приложение 3; ^б T_{max} – это температура пика ухода «гостя» на МС кривой; ^в в качестве осушителя использовались молекулярные сита 4Å.

Причиной более высокого сродства гидрата α -ЦД к гидрофобным «гостям» в присутствии осушителя может быть понижение содержания воды в «хозяине», начиная с которого имеет место повышение его сорбционной емкости. Гидрат с промежуточным содержанием воды может быть приготовлен двумя способами с разной историей гидратации: частичной гидратацией сухого ЦД или дегидратацией его насыщенного гидрата. Для выбора оптимальной истории приготовления гидрата α -ЦД, которая обеспечивает наибольшую его сорбционную емкость по отношению к гидрофобным «гостям» были получены два тетрагидрата этого «хозяина».

Приготовление тетрагидратов с разной историей гидратации проводили в соответствии со схемой, приведенной на рисунке 25. Первый промежуточный гидрат был приготовлен выдерживанием сухого α -ЦД над насыщенным раствором КОН с активностью воды $P/P_0 = 0,08$. По данным ТГ анализа, при такой влажности образуется тетрагидрат А с составом α -ЦД \cdot 3,8H₂O [132]. Второй тетрагидрат был приготовлен путем сушки гексагидрата α -ЦД \cdot 5,9H₂O в течение ограниченного времени при 65°C. По данным термогравиметрии продукт имеет состав α -ЦД \cdot 4,0H₂O (тетрагидрат Б) [132].

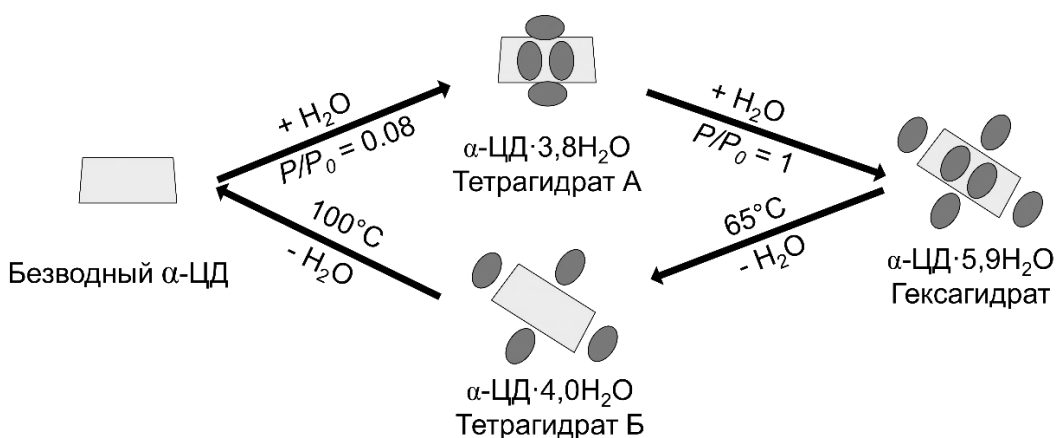


Рисунок 25. Схема получения тетрагидратов α -ЦД с разной историей гидратации; расположение молекул воды является условным [132]

Для сравнения рецепторных способностей полученных тетрагидратов их уравнивали с парами пропионитрила, нитрометана, дихлорметана, ацетона, 1-пропанола и бензола. Для продуктов насыщения обоих тетрагидратов были определены составы и термостабильность (температура пика ухода «гостя» на МС кривой T_{max}). Результаты ТГ/МС анализа приведены в табл. 15, на рис. 26 и в приложении 5-7. Оба тетрагидрата неспособны связывать бензол, также как насыщенный гексагидрат и сухой α -ЦД, рис. П43 и П49. Остальные изученные «гости» связываются на уровне выше 0,3 моль на моль α -ЦД. При этом в среднем содержание органических «гостей» в продуктах насыщения тетрагидрата А выше, чем в тетрагидрате Б. Исключение составляет пропионитрил, который связывается обоими

тетрагидратами примерно на одном уровне. Разница между промежуточными гидратами также состоит в замещении воды при связывании «гостя». При связывании нитрометана, дихлорметана и ацетона на тетрагидрате **A** происходит замещение около 2 молекул воды из 4, а при связывании всех изученных «гостей» на тетрагидрате **B** замещения воды не происходит.

Таблица 15. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением тетрагидратов с разной историей гидратации парами летучих органических соединений $P/P_0=1$ [132]

Клатрат	$\Delta m, \%$	$T_{max}, ^\circ\text{C}^a$
<i>Исходный «хозяин»: тетрагидрат А</i>		
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,9\text{EtCN}\cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$	10,9	216
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 1,4\text{CH}_3\text{NO}_2\cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$	11,6	102; 188
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,6\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$	8,5	210
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 1,2(\text{CH}_3)_2\text{CO}\cdot 2,3\text{H}_2\text{O}$	10,3	147
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,9n\text{-PrOH}\cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$	12,1	215
<i>Исходный «хозяин»: тетрагидрат Б</i>		
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 1,0\text{EtCN}\cdot 4,1\text{H}_2\text{O}$	11,7	199
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,4\text{CH}_3\text{NO}_2\cdot 5,0\text{H}_2\text{O}$	10,6	113; 175
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$	8,7	170
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,3(\text{CH}_3)_2\text{CO}\cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$	8,6	178
$\alpha\text{-ЦД}\cdot 0,4n\text{-PrOH}\cdot 5,0\text{H}_2\text{O}$	10,3	196

^a T_{max} – это температура пика ухода «гостя» на МС кривой

Влияние промежуточной гидратации на сродство и сорбционную емкость $\alpha\text{-ЦД}$ по отношению к органическим «гостям» нитрометану, ацетону, пропионитрилу, 1-пропанолу и дихлорметану в настоящей работе изучалось методом статического парофазного газохроматографического анализа для тетрагидрата **A**. Этот тетрагидрат был выбран для исследования, поскольку способен связывать большее количество «гостя». Полученные изотермы сорбции «гостей» тетрагидратом **A** приведены на рисунке 27.

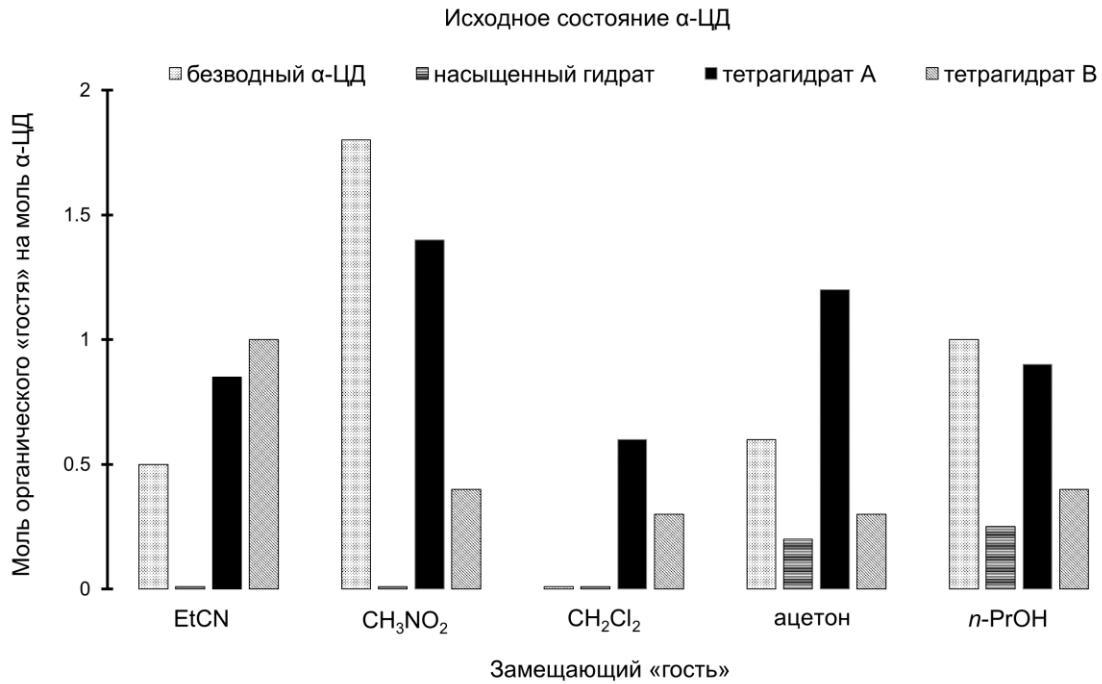


Рисунок 26. Сорбционная емкость гидратов α -ЦД по отношению к летучим органическим «гостям», табл. 5, 8 и 9 [132]

Сравнение изотерм сорбции на тетрагидрате А и на безводном α -ЦД показывает, что способ гидратации, использованный для получения этого гидрата, приводит к увеличению сродства ко всем изученным «гостям», рис. 27. О росте сродства можно судить по уменьшению порога связывания «гостя» по его активности. Для нитрометана и 1-пропанола при этом наблюдается понижение сорбционной емкости при высоких активностях «гостя». Для остальных «гостей» промежуточная гидратация сухого α -ЦД с образованием тетрагидрата А приводит к росту сорбционной емкости и при высоких активностях «гостя».

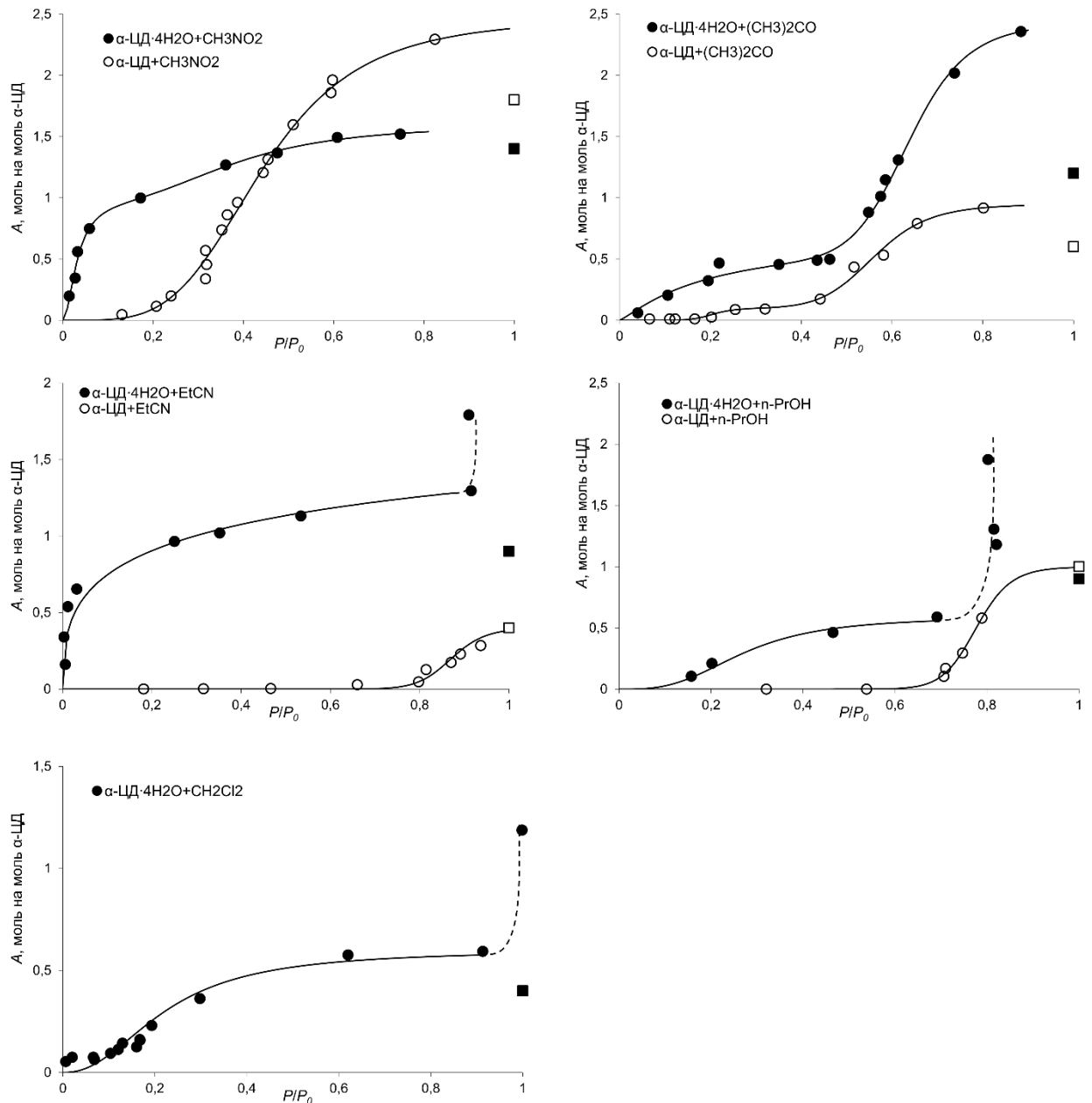


Рисунок 27. Изотермы сорбции летучих органических «гостей» на тетрагидрате **A** и безводном α -ЦД при 298 К [132]

Сравнение составов насыщенных клатратов, приготовленных из тетрагидрата **A**, по данным ТГ/МС и изотерм сорбции показывает, что участки насыщения на изотермах сорбции лежат выше точек, определённых методом ТГ/МС для всех «гостей», кроме 1-пропанола. Для дихлорметана и нитрометана разница в их содержании в клатратах, полученных методом ТГ/МС и из изотерм, не превышает 0,2 моль на моль α -ЦД, что примерно соответствует суммарной ошибке выполненных экспериментов. Более низкая

величина содержания «гостя» по данным ТГ/МС может быть результатом низкой устойчивости приготовленных клатратов, которые теряют «гостя» при уравнивании образца в потоке аргона перед термоанализом. Для 1-пропанола образование раствора паров ушедшей из гидрата воды в жидком «госте» соответствующее вертикальному участку на изотерме сорбции при $P/P_0 > 0,7$ не позволяет зафиксировать наличие возможной второй ступени сорбции этого «гостя».

Различия в сорбционных свойствах промежуточных гидратов α -ЦД с разной историей гидратации при связывании органических «гостей» может быть результатом разной кристаллической упаковки тетрагидратов **A** и **B**. Особенности их упаковки были изучены в настоящей работе методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. Этим методом определены дифрактограммы изученных тетрагидратов **A** и **B**, а также их соединений включения с ацетоном, пропионитрилом, 1-пропанолом, нитрометаном и дихлорметаном, полученных в условиях избыточного количества «гостя», табл. 14 и 15. Полученные дифрактограммы приведены на рис. 28, а также в приложении 8. Наблюдаемые характеристические пики и соответствующие им основные типы упаковки и объемы ячеек по литературным данным [56, 72], а также проведенные в настоящей работе индексации, приложение 9, приведены в табл. 16. Схема наблюдаемых изменений упаковки α -ЦД при включении «гостя» представлена на рисунке 29.

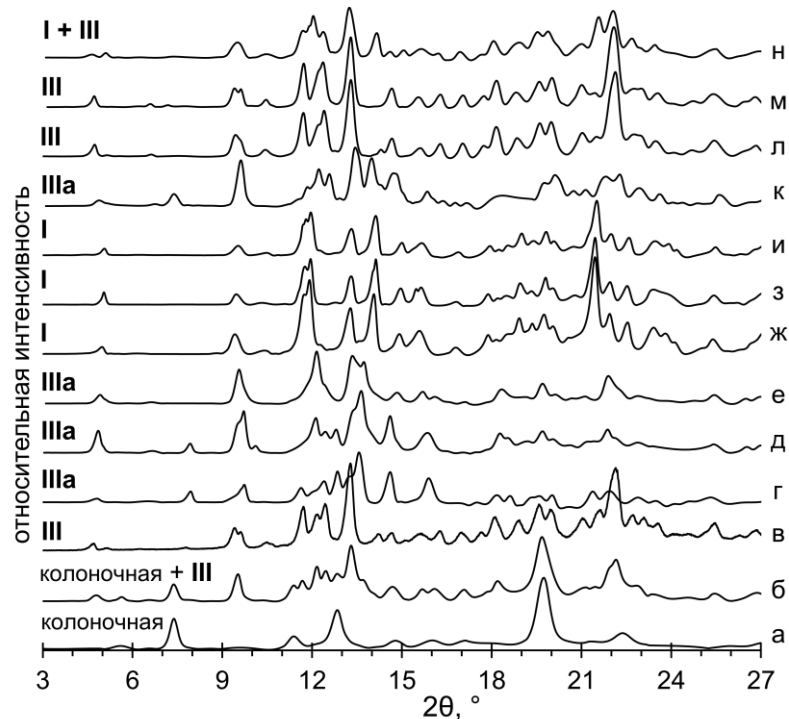


Рисунок 28. Порошковые рентгеновские дифрактограммы: а) клатрат α -ЦД·1,3(CH₃)₂CO·2,7H₂O, приготовленный в системе «гексагидрат α -ЦД-осушитель-гость»; б) α -ЦД·1,2(CH₃)₂CO·2,3H₂O, приготовленный из тетрагидрата **A**; в) α -ЦД·1,1EtCN·3,6H₂O, приготовленный в системе «гексагидрат α -ЦД-осушитель-гость»; г) α -ЦД·1,1*n*-PrOH·3,0H₂O, приготовленный в системе «гексагидрат α -ЦД-осушитель-гость»; д) безводный α -ЦД [130]; е) тетрагидрат **A**; ж) тетрагидрат **B**; з) насыщенный гексагидрат [130]; и) α -ЦД·0,3CH₂Cl₂·4,0H₂O, приготовленный из тетрагидрата **B**; к) α -ЦД·0,9*n*-PrOH·4,3H₂O, приготовленный из тетрагидрата **A**; л) α -ЦД·0,6CH₃NO₂·4,5H₂O, приготовленный из тетрагидрата **B**; м) α -ЦД·5,9H₂O после выдерживания в парах нитрометана; н) α -ЦД·5,9H₂O после выдерживания в парах пропионитрила [132]

Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии демонстрируют влияние истории гидратации на упаковку тетрагидратов α -ЦД. Оба промежуточных гидрата **A** и **B** имеют разные упаковки, близкие к исходным состояниям, из которых они были получены, рис. 28д-з. Можно предположить, что при нагревании гексагидрата с образованием тетрагидрата **B**, уходят две молекулы, находящиеся во внутренней полости α -ЦД [68], раздел 1.1, освобождая место для связывания «гостя». Эта модель хорошо объясняет, почему при связывании органических «гостей» тетрагидратом **B** не

происходит замещения воды, табл. 15. При этом в трех случаях – для ацетона, 1-пропанола и дихлорметана не происходит изменения упаковки, рис. 29, 28и, П58. Для тетрагидрата **A** сходство упаковки с упаковкой безводного α -ЦД может быть результатом связывания воды в первую очередь во внутреннюю полость макроцикла. В результате при образовании клатратов изученных органических «гостей» с этим гидратом происходит замещение двух молекул воды, табл. 15, а упаковка в большинстве случаев существенно не меняется, рис. 28ж,и,л. Таким образом, наблюдаемый гистерезис гидратации/дегидратации α -ЦД с образованием тетрагидратов **A** и **B** для их упаковки в большинстве изученных случаев оказывает влияние на дифрактограммы соединений включения **A** и **B** с изученными «гостями».

Таблица 16. Параметры кристаллических упаковок α -ЦД и его типичных порошковых дифрактограмм [132]

Тип упаковки	Объем ячейки, Å ³	Объем ячейки на 1 молекулу ЦД, Å ³	Характеристические пики, 2θ °
Форма I	4792,97 [56]	1198,24	5,1; 13,4; 14,2; 21,5
Форма III	5065,62 [72]	1266,41	4,7; 13,2; 22,1
Форма IIIa ^a	3787,71	946,85	4,9; 13,7; 16,0
Колоночная упаковка	2646,30 [133]	1323,15	7,4; 12,9; 19,8

^a данные индексации приведены в приложении 9.

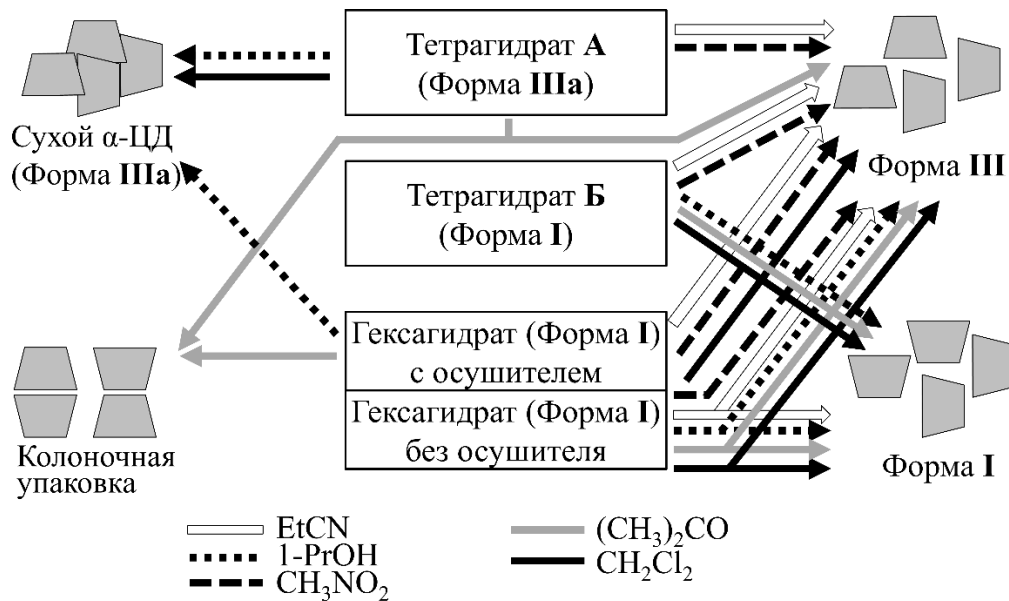


Рисунок 29. Схематическое изображение типов кристаллической упаковки α -ЦД, полученных путем насыщения гидратов α -ЦД парами «гостей» (цветные стрелки); разветвленные стрелки указывают на смесь двух форм упаковки [132]

По данным порошковой рентгеновской дифрактометрии, рис. 28, П59, наиболее значительные изменения кристаллической упаковки при включении «гостя» наблюдались для клатратов, полученных из гексагидрата α -ЦД в присутствии осушителя. Включение «гостя» в этих системах изменяет первоначальную упаковку типа «клетка», характерную для насыщенного гексагидрата α -ЦД и названную в настоящей работе формой I [56]. При этом образуются продукты с тремя разными упаковками: колоночной (с ацетоном), форма III (с пропионитрилом, дихлорметаном и нитрометаном) и форма IIIa (с 1-пропанолом), рис. 29. Упаковка типа III, рис. 28в, наблюдалось ранее для гидрата α -ЦД·7,57H₂O [72] и некоторых тройных клатратов α -ЦД с органическими «гостями», кристаллизующихся из водных растворов [45, 134, 135]. Форма IIIa, рис. 28г, – это упаковка безводного α -ЦД, [131] рис. 28д. Индексация дифрактограммы IIIa дает ячейку с меньшим объемом 3787,41 Å³, табл. 16, чем у формы III (5065,62 Å³) [56] с тем же числом молекул α -ЦД в ячейке и с той же орторомбической пространственной группой P2₁2₁2₁, приложение 9. Клатрат с ацетоном, рис. 28а, имеет гексагональную

колоночную упаковку, которая ранее наблюдалась для продуктов кристаллизации α -ЦД из водного раствора с полиэтиленгликолем [133] и из водно-хлороформной смеси [136].

Для сравнения, уравнивание с парами «гостей» гексагидрата α -ЦД·5,9H₂O (форма I) без осушителя приводит в большинстве случаев лишь к частичному изменению упаковки в форму III, рис. 29, П60. Насыщение этого гексагидрата парами дихлорметана, пропионитрила, 1-пропанола и ацетона ведет к образованию смеси форм I и III, рис. 28н, 29, П60. Дихлорметан и пропионитрил способны инициировать такое изменение упаковки даже при связывании в малом количестве (менее 0,1 моль на моль α -ЦД). Метанол и этанол, включение которых менее подвержено влиянию конкуренции «гость»-вода, табл. 14, полностью трансформируют исходную форму I гидрата α -ЦД·5,9H₂O в форму III, рис. П61. Продукт выдерживания α -ЦД·5,9H₂O в парах нитрометана имеет упаковку III, рис. 28м, несмотря на отсутствие включения нитрометана и частичную дегидратацию, табл. 14, рис. П33, П60.

Таким образом, для максимального связывания каждого изученного «гостя» необходима не только оптимальная гидратация, в большинстве случаев разная для «гостей» с различной молекулярной структурой, но и подходящая кристаллическая упаковка гидрата α -ЦД, которая зависит от истории его гидратации. Тетрагидрат **A** с более высокой способностью включения может быть менее стабильным, чем **B**, поскольку 4 молекулы воды, включенные безводным α -ЦД с образованием **A**, не меняют его упаковку, рис. 28д-е, и объем ячейки, который на 27% меньше, чем у **B**, рис. 29 и табл. 16. В большинстве изученных случаев связывание «гостя» промежуточным гидратом **A** приводит к гораздо большему расширению кристаллической ячейки в расчете на 1 молекулу α -ЦД, чем для тетрагидрата **B**, рис. 29 и табл. 16. Поэтому конфигурация водородных связей воды в тетрагидрате **A** может быть не оптимальной, а вода может рассматриваться как обладающая более «высокой энергией», и ее обмен с органическим «гостем» должен быть более

легким. Это подтверждается описанным выше более низким содержанием воды в соединениях включения, полученных из промежуточного гидрата **A**, где этот тетрагидрат включает больше органического «гостя», чем тетрагидрат **B**, табл. 15. Как следствие, широко используемое объяснение рецепторных свойств циклодекстринов «высокоэнергетической» водой [137] может иметь альтернативное экспериментальное обоснование.

Влияние истории гидратации на состояние воды в тетрагидратах **A** и **B** и полученных из них соединений включения в настоящей работе было охарактеризовано путем определения кинетических параметров их дегидратации и ухода «гостя». С этой целью для тетрагидратов **A** и **B** и соединений включения α -ЦД·0,9EtCN·3,8H₂O и α -ЦД·1,0EtCN·4,1H₂O, полученных насыщением парами пропионитрила промежуточных гидратов **A** и **B**, соответственно, были определены ТГ-кривые при скоростях нагрева 5, 10 и 20 К/мин. Выбор изученных в этом эксперименте соединений включения обусловлен более выраженным разделением стадий дегидратации и ухода «гостя» на ТГ/МС кривых при нагреве со скоростью 10 К/мин, рис. П44, П50. Кроме того, эти два соединения включения имеют одинаковое содержание воды, что делает кинетические параметры их дегидратации более сопоставимыми. Результаты кинетического ТГ эксперимента для изученных гидратов и соединений включения, а также его аппроксимации безмодельными кинетическими уравнениями (Фридмана, Озавы-Флинна-Уолла) и оптимальными кинетическими моделями приведены в приложении 10-12. Энергии активации дегидратации и ухода гостя E_a приведены в таблице 17. Для сравнения, в таблице 17 приведены энтальпии дегидратации $\Delta H_{дегидрГ}$ и ухода «гостя» ΔH_z , рассчитанные по данным ТГ/ДСК/МС [131], приложение 13-14.

Таблица 17. Энтальпии и энергии активации термического разложения тетрагидратов **A** и **B** с разной историей гидратации и их соединений включения с пропионитрилом [132]

Образец	«Гость»	$\Delta H_{\text{дегидрГ}}$ (ΔH_2), кДж/моль	E_a , кДж/моль		
			Метод Фридмана	Метод Озавы-Флинна-Уолла	Лучшая модель расчёта ^a
Тетрагидрат A	H ₂ O	48 ± 3 ^б	74 ± 12	74 ± 9	79 (An)
Тетрагидрат B	H ₂ O	48 ± 3	49 ± 12	49 ± 12	52 (CnB)
α -ЦД·0,9EtCN ·3,8H ₂ O ^в	H ₂ O	52 ± 4	69 ± 17	68 ± 7	66 (Fn)
	EtCN	(58 ± 4)	107-159	106-138	117 (D1F)
α -ЦД·1,0EtCN ·4,1H ₂ O	H ₂ O	54 ± 8 ^д	56 ± 13	56 ± 12	58 (CnB)
	EtCN	(61 ± 8)	113-171	90-145	127 (An)

^a Коды кинетических моделей: An – n-мерная нуклеация Авраами-Ерофеева, CnB – реакция n-го порядка с побочным продуктом автокатализа, Fn – реакция n-го порядка, D1F – одномерная диффузия по закону Фика. Более подробные данные о кинетических параметрах приведены в приложении 10-12; ^б Данные из работы [131]; ^в соединение включения теряет воду на первой стадии и пропионитрил на второй стадии термического разложения; ^д дегидратация частично перекрывается высвобождением EtCN, и $\Delta H_{\text{дегидрГ}}$ рассчитывается путем вычитания вклада EtCN на первом этапе в соответствии с кривыми МС для этого «гостя» и воды, рис. П44, П50.

Сравнение полученных энергий активации дегидратации E_a показывает существенное различие в свойствах воды в тетрагидратах **A** и **B** с разной историей гидратации, табл. 17. Тетрагидрат **A** имеет более высокую величину энергии активации $E_a = 79$ кДж/моль, чем **B** ($E_a = 52$ кДж/моль). Энергия активации ухода воды из тетрагидрата **B** близка к энтальпии дегидратации этих гидратов, $\Delta H_{\text{дегидрГ}}$, которая практически одинакова для промежуточных гидратов **A** и **B**: 48 кДж/моль, таблица 17.

Наблюдаемая разница в величинах E_a дегидратации изученных тетрагидратов становится меньше погрешности эксперимента, когда в состав этих гидратов входит пропионитрил: $E_a = 66$ кДж/моль для

α -ЦД·0,9EtCN·3,8H₂O (получен из тетрагидрата **A**) и $E_a = 58$ кДж/моль для α -ЦД·1,0EtCN·4,1H₂O (получен из тетрагидрата **B**). Эти данные согласуются с энтальпией дегидратации $\Delta H_{дегидрг}$ этих соединений включения, равной 58 и 61 кДж/моль соответственно, табл. 17. Для сравнения, энергии активации дегидратации насыщенных гидратов β -ЦД и γ -ЦД равны 65 и 58 кДж/моль, соответственно [138, 139]. Кинетические параметры ухода пропионитрила из изученных соединений включения менее определены, поскольку «безмодельные» методы Фридмана и Озавы–Флинна–Уолла указывают на значительное изменение E_a при изменении степени конверсии, табл. 17, П4-П7, что свидетельствует о сложном процессе ухода «гостя». В обоих случаях величины E_a для пропионитрила находятся в диапазоне выше 90 кДж/моль, что согласуется с высокими энергиями активации, наблюдаемыми при уходе этилбензоата [140] и бензальдегида [141] из соединений включения с β -ЦД.

Значительное влияние истории гидратации на кинетику дегидратации, наблюдаемое для тетрагидратов **A** и **B**, можно объяснить разницей в их плотности, оцененной по объемам кристаллических ячеек, табл. 16. Тетрагидрат **A** имеет более высокую энергию активации дегидратации, табл. 17, возможно из-за его упаковки (форма IIIa), которая имеет более компактную ячейку, чем таковая у тетрагидрата **B** (форма I) по объему, приходящемуся на 1 молекулу α -ЦД, табл. 16. Таким образом, молекулам воды необходимо преодолеть более высокий энергетический барьер, чтобы покинуть более плотную упаковку тетрагидрата **A**.

Наблюдаемая корреляция между способностью гидратов α -ЦД связывать «гости» и их упаковкой при той же степени гидратации, достигаемой разными путями, может быть использована для объяснения влияния истории гидратации на взаимодействие гидрофобных субстратов с другими твердыми гидрофильными рецепторами – белками, для которых метод порошковой рентгеновской дифрактометрии дает гораздо меньше информации о структурных изменениях при их гидратации/дегидратации [142].

3.2.2 Влияние гидратации на рецепторные свойства γ -ЦД

Влияние гидратации γ -ЦД на его рецепторные свойства по отношению к летучим органическим веществам было изучено путем сравнения сродства сухого γ -ЦД и его промежуточного гидрата γ -ЦД \cdot 6H₂O, а также сравнением рецепторной емкости этих форм γ -ЦД и насыщенного гидрата γ -ЦД \cdot 18,7H₂O. Для оценки сродства γ -ЦД \cdot 6H₂O к органическим «гостям» были определены изотермы сорбции 1-пропанола, ацетона, ацетонитрила, нитрометана, пропионитрила, дихлорметана и хлороформа, рис. 30. Выбор 1-пропанола, ацетона, пропионитрила, дихлорметана и хлороформа обусловлен тем, что эти «гости» имеют минимальный размер из тех, что не связываются безводным γ -ЦД, рис. 22, табл. 11. Ацетонитрил и нитрометан хорошо связываются безводным γ -ЦД, и поэтому были выбраны для изучения конкурирующей роли воды при связывании этих «гостей».

Анализ полученных изотерм сорбции показывает, что гидратация γ -ЦД приводит к значительному снижению рецепторной емкости γ -ЦД для самых гидрофильных «гостей» среди изученных в большей части диапазона активности при $P/P_0 > 0,2$: до 2,5 раз для ацетонитрила и до 3 раз для нитрометана, рис. 30. Для ацетона наблюдается небольшое понижение при $P/P_0 > 0,6$, рис. 30. При более низкой активности «гостя» гидратация γ -ЦД активизирует сорбцию. Гидратация γ -ЦД приводит к активации связывания 1-пропанола, дихлорметана и хлороформа во всем интервале их активности. При этом изотермы сорбции этих «гостей» гексагидратом γ -ЦД имеют явно выраженный порог связывания по активности гостя, в отличие от более гидрофильных «гостей», рис. 30. Для пропионитрила существенного изменения сорбции при гидратации γ -ЦД не наблюдается.

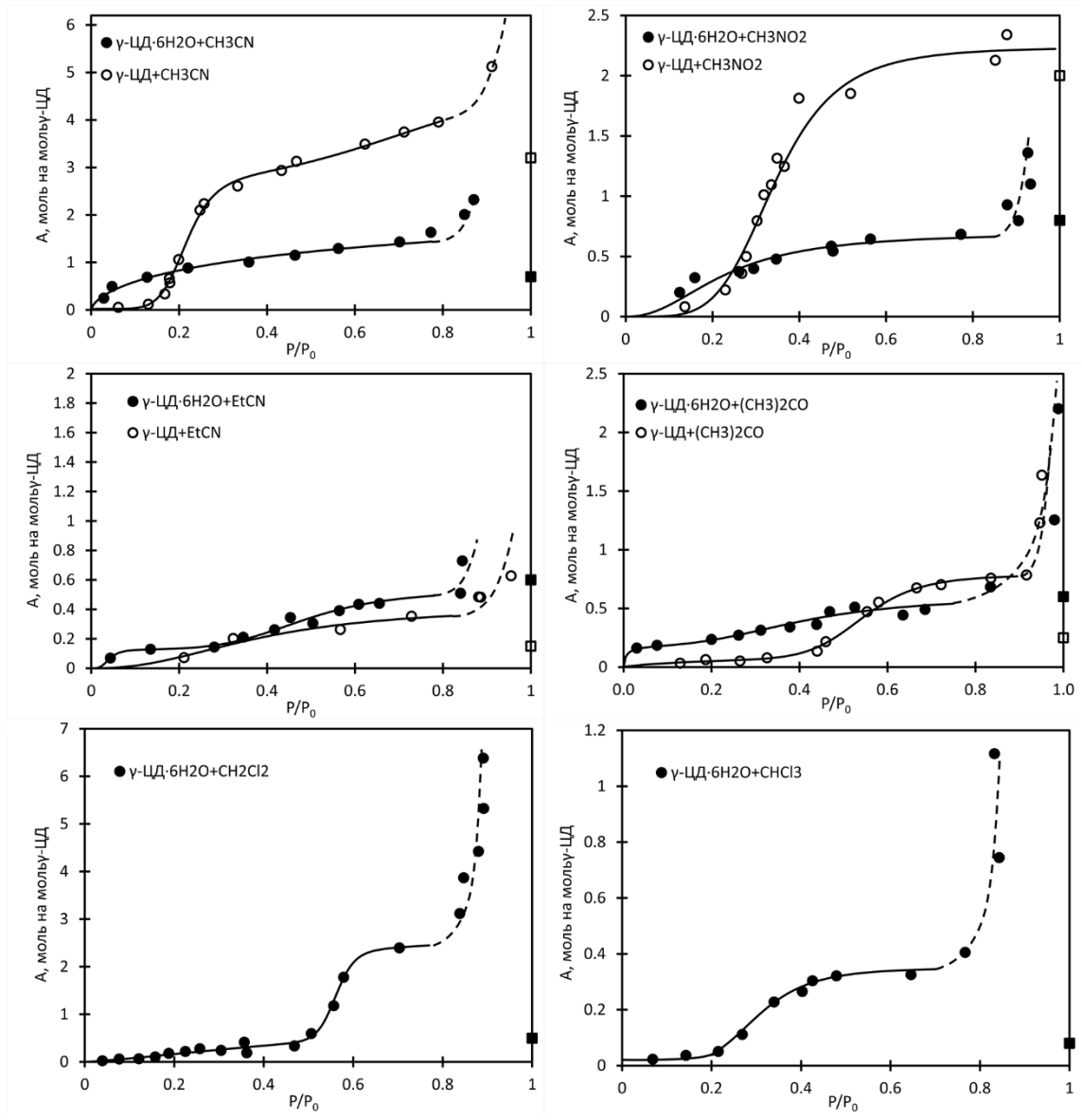


Рисунок 30. Изотермы сорбции летучих органических «гостей»

гексагидратом γ -ЦД·6H₂O и безводным γ -ЦД при 298 К [130], приложение 15

Для оценки рецепторной емкости гидратов γ -ЦД·6H₂O и γ -ЦД·18,7H₂O по отношению к органическим «гостям» с единичной активностью были приготовлены продукты насыщения этих гидратов γ -ЦД парами тех же жидких органических «гостей», а также бензола, взятых в большом избытке. Для приготовленных таким способом образцов были определены составы и параметры термостабильности методом ТГ/МС. Результаты приведены в таблице 18.

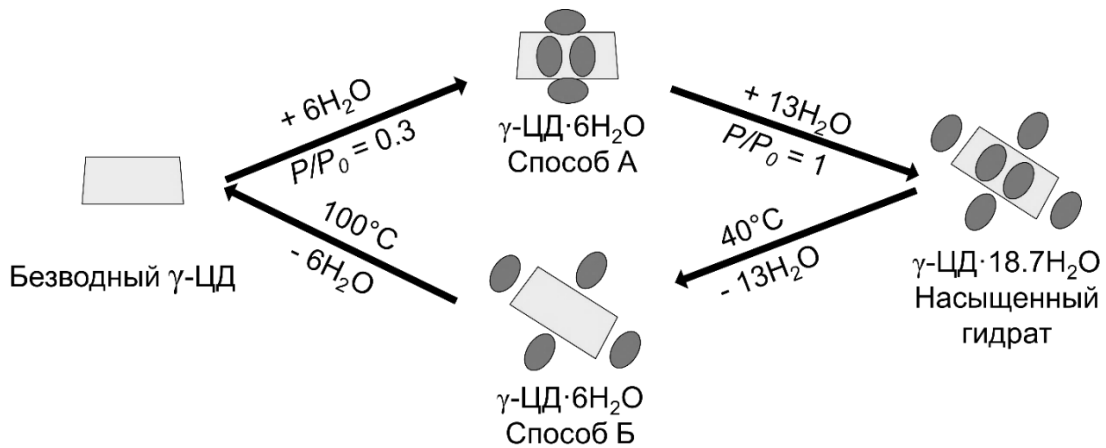


Рисунок 31. Схема получения гидратов γ -ЦД·6H₂O с разной историей гидратации, расположение молекул воды является условным [130]

В отличие от промежуточных тетрагидратов α -ЦД, раздел 3.2.1 [132], история приготовления не влияет на упаковку и рецепторные свойства промежуточного гидрата γ -ЦД·6H₂O. Сорбционная емкость образцов гексагидрата γ -ЦД, полученных гидратацией безводного γ -ЦД и дегидратацией его насыщенного гидрата в соответствии со схемой, приведенной на рисунке 31, одинакова в пределах погрешности эксперимента, табл. 18.

Состав продуктов насыщения γ -ЦД·6H₂O органическими «гостями» при их единичной активности по данным ТГ/МС, табл. 18, согласуется с содержанием «гостя» в клатрате по данным изотерм сорбции, рис. 30, во всех случаях, кроме связывания ацетонитрила и дихлорметана. Эти несоответствия могут быть вызваны нестабильностью клатратов этих веществ на воздухе, что вызывает потерю части «гостя» при подготовке образца перед ТГ/МС экспериментом.

Таблица 18. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением гидратов γ -ЦД с разной степенью и историей гидратации парами летучих органических соединений $P/P_0=1$ [130]

Клатрат ^а	Δt , %	T_{max} («гость»), °С ^б	T_{max} (вода), °С ^б
<i>Исходный «хозяин»: насыщенный гидрат γ-ЦД·18,7H₂O</i>			
γ -ЦД·6,2H ₂ O·6,2CH ₃ OH	19,3 ^в	109 ^в	113 ^в
γ -ЦД·5,3H ₂ O·6,2EtOH	22,8 ^в	103	107
γ -ЦД·9,3H ₂ O·2,4n-PrOH	12,0; 7,4	150	90
γ -ЦД·6,2H ₂ O·0,6CH ₃ NO ₂	8,1; 2,3	194	103
γ -ЦД·12,8H ₂ O·3,6CH ₃ CN	16,9; 5,8	150	108
γ -ЦД·6,3H ₂ O·0,6EtCN	7,9; 2,3	230	102
γ -ЦД·5,2H ₂ O·0,7(CH ₃) ₂ CO	7,5; 2,0	229	97
γ -ЦД·5,6H ₂ O·0,7CH ₂ Cl ₂	7,0; 4,0	193	89
γ -ЦД·10,2H ₂ O·2,3CHCl ₃	10,6; 15,8	232	97
<i>Исходный «хозяин»: γ-ЦД·6H₂O ^г</i>			
γ -ЦД·3,5H ₂ O·8,1CH ₃ OH	19,8	92	96
γ -ЦД·4,4H ₂ O·2,7EtOH	11,6; 2,1	90	98
γ -ЦД·4,4H ₂ O·0,6n-PrOH	6,6; 1,7	242	97
γ -ЦД·4,8H ₂ O·0,8CH ₃ NO ₂	7,2; 2,5	197	102
γ -ЦД·4,3H ₂ O·0,7CH ₃ CN	5,6; 2,2	167	104
γ -ЦД·5,8H ₂ O·0,6EtCN	7,3; 2,4	229	101
γ -ЦД·5,0H ₂ O·0,6(CH ₃) ₂ CO	7,0; 1,9	226	98
γ -ЦД·5,1H ₂ O·0,4CH ₂ Cl ₂	6,5; 2,7	242	91
γ -ЦД·5,5H ₂ O·0,1CHCl ₃	7,1; 0,7	257	85
<i>Исходный «хозяин»: γ-ЦД·6H₂O ^г+ осушитель</i>			
γ -ЦД·1,1H ₂ O·0,5n-PrOH	2,6; 1,0	84	145
γ -ЦД·0,3H ₂ O·2,8CH ₃ NO ₂	6,5; 5,7	89	96
γ -ЦД·1,7H ₂ O·1,2EtCN	3,7; 3,3	197	109
γ -ЦД·3,3H ₂ O·1,5(CH ₃) ₂ CO	6,2; 4,2	96	101
γ -ЦД·2,6H ₂ O·0,7CH ₂ Cl ₂	4,7; 3,2	196	110

^а состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС кривых, приложение 16-19; ^б T_{max} – это температура пика ухода «гостя» на МС кривой; ^в невозможно разделить стадии ухода «гостя» и воды. ^г приготовлен по схеме на рис. 31 (способ Б).

Полученные данные ТГ/МС позволяют оценить влияние гидратации на рецепторную емкость по отношению к летучим «гостям» при переходе от гексагидрата γ -ЦД·6H₂O к насыщенному гидрату γ -ЦД·18,7H₂O. Это изменение гидратации не влияет на сорбцию малых гидрофильных «гостей»

(нитрометана, ацетона и пропионитрила) и увеличивает сорбцию гидрофобных соединений среднего размера (дихлорметана и хлороформа), а также 1-пропанола. Значительный рост сорбции наблюдается для 1-пропанола и хлороформа, табл. 18. Наблюдаемое для 1-пропанола содержание 2,4 моль на моль γ -ЦД, табл. 18, в продукте насыщения гидрата γ -ЦД \cdot 18,7H₂O, обусловлено не активацией связывания, а тем, что γ -ЦД растворим в смеси 1-пропанол-вода, которая образуется в процессе насыщения. Гидратация γ -ЦД не активирует связывание бензола, которое остается нулевым при всех изученных уровнях гидратации.

Чтобы уменьшить конкурирующую роль воды при связывании «гостей» гексагидратом γ -ЦД \cdot 6H₂O были приготовлены клатраты при насыщении «хозяина» парами избытка жидкого «гостя» в присутствии осушителя – молекулярных сит 4 Å. Добавление осушителя в процессе связывания «гостя» гексагидратом γ -ЦД приводит к увеличению сорбционной емкости для всех изученных органических «гостей», кроме 1-пропанола, табл. 18. Для пропионитрила и дихлорметана увеличение сорбционной емкости было двухкратным, для ацетона и нитрометана – трехкратным. При этом содержание воды в приготовленных продуктах насыщения γ -ЦД \cdot 6H₂O в присутствии осушителя ниже, чем в продуктах насыщения гексагидрата γ -ЦД теми же «гостями» без осушителя. Увеличение сорбционной емкости промежуточного гидрата γ -ЦД может быть объяснено смещением равновесия в пользу связывания «гостя» за счет уменьшения активности воды при уравнивании в этих системах.

Влияние гидратации на рецепторные свойства γ -ЦД в настоящей работе сравнивали с ее влиянием на α -ЦД и β -ЦД в трех отношениях: для промежуточного и насыщенного гидратов, а также по соотношению активирующей и конкурирующей роли воды при варьировании активности «гостя» в системе для гидрата ЦД. Влияние гидратации во всех этих трех измерениях в общем случае является специфическим для каждого из трёх

нативных ЦД. Подобным образом при всех уровнях гидратации и активности «гостя» ведут себя γ -ЦД и β -ЦД по отношению к хлороформу, а также α -ЦД и γ -ЦД по отношению к бензолу. В первом случае наблюдается практически одинаковая активация водой связывания «гостя», независимо от содержания воды и активности «гостя». Во втором случае бензол не связывается при любой степени гидратации ЦД. При этом сходным образом ведут себя промежуточные гидраты α -ЦД·4H₂O и γ -ЦД·6H₂O с рядом «гостей»: такая гидратация активирует связывание ацетона, пропионитрила и дихлорметана для обоих ЦД. Полная гидратация α -ЦД и γ -ЦД понижает связывание нитрометана. Для обоих ЦД наблюдается изменение активирующей роли воды на конкурирующую с ростом активности ацетона и пропионитрила. В остальных изученных случаях вода влияет на рецепторные свойства разных ЦД по отношению к разным неодинаково.

Причина отсутствия влияния истории гидратации на рецепторные свойства γ -ЦД·6H₂O может быть в том, что этот гексагидрат является стабильным и имеет собственную кристаллическую упаковку, не зависящую от способа его получения. Чтобы проверить это предположение, были определены порошковые дифрактограммы гексагидрата γ -ЦД, приготовленного двумя описанными выше способами, рис. 32. Полученные дифрактограммы показывают, что упаковка гексагидрата не зависит от направления изменения гидратации при его приготовлении, а также существенно отличается от упаковки сухого γ -ЦД и его насыщенного гидрата.

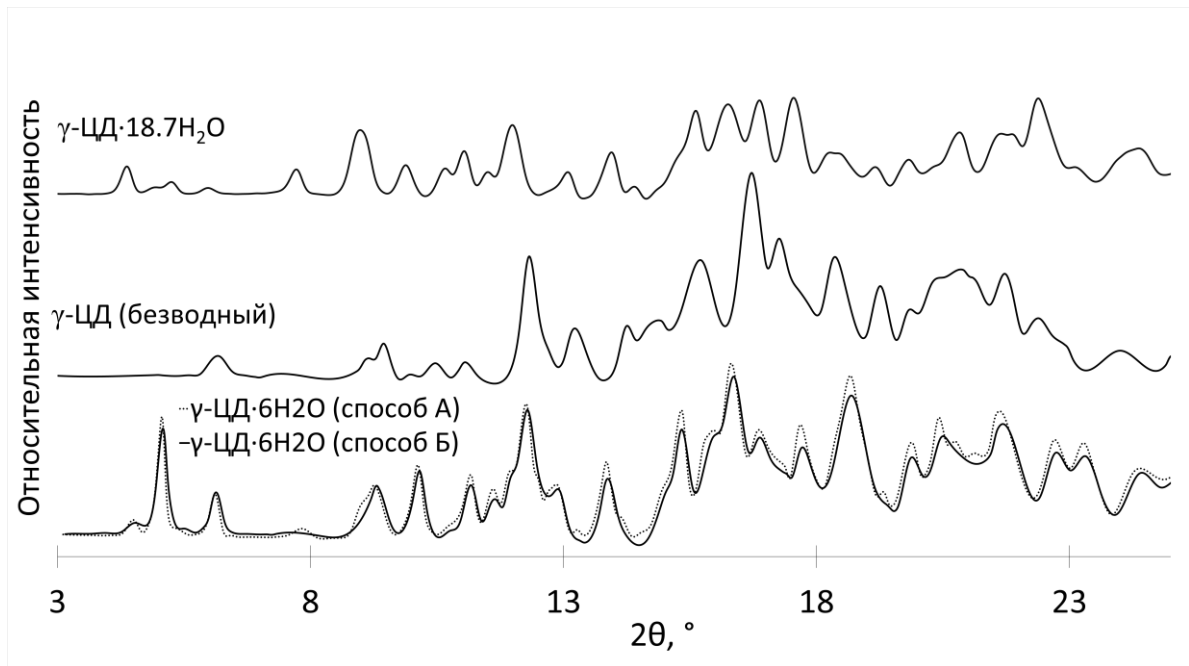


Рисунок 32. Порошковые рентгеновские дифрактограммы образцов безводного γ -ЦД, его насыщенного (γ -ЦД·18,7H₂O) и промежуточного гидрата (γ -ЦД·6H₂O), приготовленного (способ А) гидратацией безводного γ -ЦД и (способ Б) дегидратацией его насыщенного гидрата [130]

Чтобы объяснить сложное и специфическое соотношение между активирующей и конкурирующей ролью воды для разных нативных циклодекстринов, была изучена зависимость объемов их кристаллических ячеек на 1 единицу глюкозы от степени гидратации ЦД. Для этого $V_{я}$, рис. 33, табл. 19. Эти данные были рассчитаны путем индексации порошковых и монокристаллических дифрактограмм безводного γ -ЦД и гидрата γ -ЦД·6H₂O, определенного в этой работе, а также порошковых дифрактограмм безводного β -ЦД, опубликованных в источнике [38]. Кроме того, использовались определенные ранее параметры ячейки безводного α -ЦД [132] и данные монокристаллического рентгеновского анализа гидратов этих нативных циклодекстринов [56, 77, 79, 143].

Таблица 19. Параметры кристаллической ячейки безводных циклодекстринов и их гидратов [130]

Образец	Группа	$a, \text{Å}$	$b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	$\beta, ^\circ$	$V, \text{Å}^3$	Z	$V_{\text{ЦД}}^a, \text{Å}^3$	$\Delta V_{\text{я}}^b, \text{Å}^3$
Безводный α -ЦД [131]	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	14,135	36,030	7,437	90	3787	4	947	158
α -ЦД·6H ₂ O [56]	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	14,856	33,991	9,517	90	4806	4	1201	200
Безводный β -ЦД	P 1 2 1	13,703	16,065	13,163	92,688	2894	2	1447	207
β -ЦД·9,35H ₂ O [77]	P 1 2 ₁ 1	20,857	10,158	15,141	110,94	2996	2	1498	214
β -ЦД·12,3H ₂ O [77]	P 1 2 ₁ 1	21,295	10,318	15,108	112,46	3068	2	1534	219
Безводный γ -ЦД	P 1 2 1	11,784	17,731	28,519	93,16	5950	4	1488	186
γ -ЦД·6H ₂ O	P 1 2 1	17,213	18,714	21,648	100,06	6866	4	1717	215
γ -ЦД·11H ₂ O [142]	P 1 2 ₁ 1	16,858	22,079	20,287	105,07	7291	4	1823	228
γ -ЦД·14,1H ₂ O [79]	P 1 2 ₁ 1	16,847	11,098	20,271	104,97	3661	2	1831	229

^a объем на одну молекулу ЦД; ^b объем на одно глюкопиранозное звено.

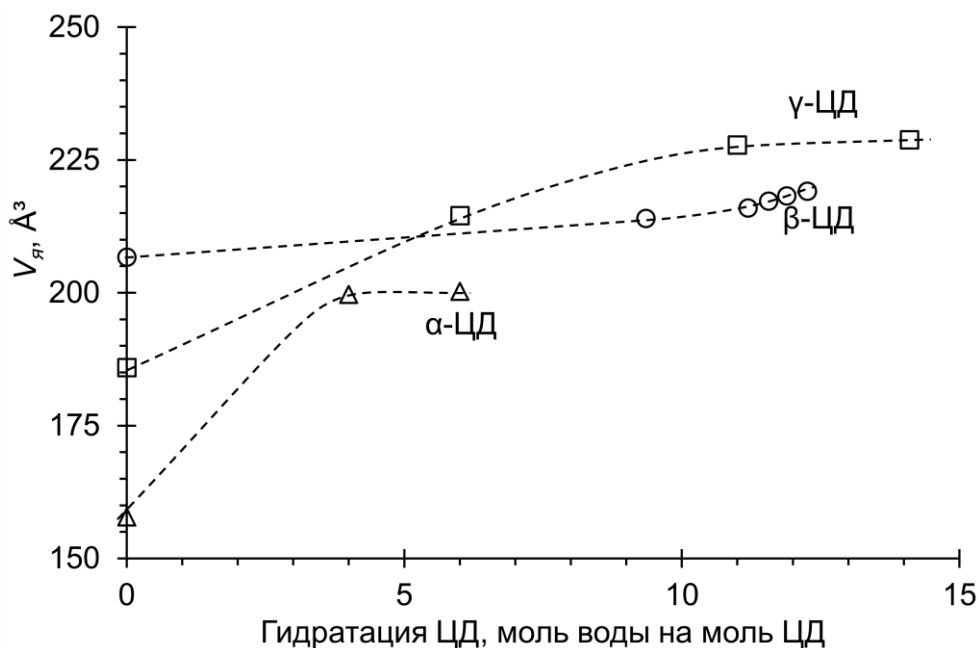


Рисунок 33. Влияние гидратации на объем кристаллической ячейки ЦД в расчете на 1 глюкопиранозное звено [130]

Гидратация нативных ЦД влияет на объем $V_{\text{я}}$ неодинаково для изученных нативных ЦД. Гидратация β -ЦД лишь незначительно увеличивает величину объема его кристаллической ячейки $V_{\text{я}}$, рис. 33. Таким образом связывание относительно крупных гидрофобных «гостей» гидратами β -ЦД [37] может

быть обусловлено напряженной упаковкой этих гидратов и, соответственно, присутствием «высокоэнергетической» воды, что обеспечивает включение «гостей» без замещения воды. Это предположение коррелирует с менее отрицательными энергиями Гиббса гидратации β -ЦД [38], табл. 5, по сравнению с энергиями Гиббса α -ЦД [131] и γ -ЦД [130], таблицы 12 и 13. Гидратация α -ЦД и γ -ЦД до уровня α -ЦД \cdot 4H₂O и γ -ЦД \cdot 11H₂O приводит к увеличению V_y гидратов, рис. 33.

Анализ рисунка 33 показывает, что для при гидратации α - и γ -ЦД наблюдается разное приращение величины объема ячейки V_y . Для α -ЦД соответствующее приращение V_y на 1 молекулу воды до образования тетрагидрата равно 63 \AA^3 . Это значение превышает молекулярный объем льда $32,6 \text{ \AA}^3$ при 273,15 К, который мало зависит от температуры [144]. Такой большой прирост может создавать свободное пространство для включения гидрофобных «гостей», если они не слишком велики. Для γ -ЦД прирост величины V_y на 1 молекулу воды до образования гексагидрата составляет 38 \AA^3 . Таким образом в упаковке гексагидрата также может быть место для связывания небольших «гостей» без замещения воды. Дальнейший рост гидратации γ -ЦД меняет величину V_y в меньшей степени, что позволяет связывать крупные гидрофобные «гости» типа хлороформа. Бензол не связывается насыщенным гидратом γ -ЦД, но связывается клатратом γ -ЦД \cdot 4,3EtOH, рис. П157 [145].

С другой стороны, способность воды повышать V_y может быть обусловлена ее высоким сродством к этим ЦД, оцененным по энергиям Гиббса гидратации α -ЦД [131] и γ -ЦД [130], табл. 12 и 13. В результате для α -ЦД и γ -ЦД, имеющих более низкую начальную V_y в безводном состоянии, чем для β -ЦД, включение крупных гидрофобных «гостей» их гидратами может быть затруднено из-за необходимости конкурировать с относительно «низкоэнергетической» водой. Это приводит к неспособности гидратов γ -ЦД и α -ЦД связывать гидрофобные «гости» [132].

3.3 Активация рецепторных свойств α - и γ -ЦД органическими «гостями»

Активация циклодекстрина для связывания «гостей» может быть выполнена не только с помощью воды как третьего компонента, но и с помощью органических «гостей», как показано в разделе 1.3 для β -ЦД [37, 123]. В настоящей работе возможность такой активации была изучена для α - и γ -ЦД. Для α -ЦД в качестве активирующих «гостей» были взяты этанол, 2-пропанол, ацетонитрил и дихлорметан, имеющие значительно меньшее сродство к этому «хозяину», чем вода, раздел 3.1 [131]. Для γ -ЦД по той же причине в качестве уходящих «гостей» были выбраны этанол и дихлорметан. Результаты ТГ/МС анализа продуктов замещения данных уходящих «гостей» на другие органические «гости» приведены в таблицах 20, 21 и в приложении 22-25, 27-28. Сравнительный анализ эффективности замещения разных уходящих «гостей» в клатратах ЦД по содержанию замещающего «гостя» показан на рисунках 34 и 35.

Полученные результаты показывают, что активирующая способность изученных уходящих органических «гостей» в клатрате с α -ЦД, оцениваемая по содержанию замещающего «гостя» в образующемся клатрате, рис. 34, оказалась во всех случаях ниже, чем у воды в тетрагидратах А и Б, рис. 26 табл. 15, но выше, чем в насыщенном гексагидрате, табл. 14. При этом продукты замещения органических «гостей» являются более термостабильными, что видно по более высоким температурам пиков ухода замещающих «гостей» T_{max} на МС-кривых в сравнении с тетрагидратами, табл. 20, приложение 6-7 и 22-25. Можно предположить, что, как и в случае с β -ЦД [37], для клатратов α -ЦД с водой и органическим «гостем», имеет место более прочная инкапсуляция органического «гостя» внутри полости «хозяина» за счет ухода воды из межмолекулярных пространств при более низкой температуре. Среди изученных уходящих органических «гостей» наилучшей активирующей способностью обладают 2-пропанол и ацетонитрил, рис. 34.

Таблица 20. Данные ТГ/МС анализа клатратов α -ЦД, полученных твердофазным замещением органических «гостей» при $P/P_0=1$ [129]

Замещающий «гость»	Продукт замещения ^б	Δm , ^а %	T_{max}^b (уходящего «гостя»), °С	T_{max}^b (замещающего «гостя»), °С
<i>Исходный клатрат: α-ЦД·2,2EtOH</i>				
EtCN	α -ЦД·0,4EtCN·2,2EtOH	13,0	117	105
CH ₃ NO ₂	α -ЦД·0,6CH ₃ NO ₂ ·1,9EtOH	12,8	118	112
CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,1CH ₂ Cl ₂ ·1,7EtOH	10,0	153	150
(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,7(CH ₃) ₂ CO·1,6EtOH	12,3	117	115
<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·1,9EtOH	9,9	157	-
<i>Исходный клатрат: α-ЦД·1,2i-PrOH</i>				
EtCN	α -ЦД·0,4EtCN·0,6i-PrOH	7,4	121	111
CH ₃ NO ₂	α -ЦД·1,2CH ₃ NO ₂ ·0,2i-PrOH	9,7	98; 189 ^д	98; 190 ^д
CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,3CH ₂ Cl ₂ ·0,5i-PrOH	6,8	128	108; 190 ^д
(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,8(CH ₃) ₂ CO·0,3i-PrOH	7,5	149	148
<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·0,5i-PrOH	4,6	154	-
<i>Исходный клатрат: α-ЦД·2,1CH₃CN</i>				
EtCN	α -ЦД·0,7EtCN·0,3CH ₃ CN	5,9	157	112 ^д ; 219
CH ₃ NO ₂	α -ЦД·0,8CH ₃ NO ₂ ·0,3CH ₃ CN	6,0	165	131
CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,4CH ₂ Cl ₂ ·0,4CH ₃ CN	6,3	153	101; 207 ^д
(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,6(CH ₃) ₂ CO·0,3CH ₃ CN	6,2	162	206
<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·0,3 <i>n</i> -PrOH·0,6CH ₃ CN	5,3	161	104 ^д ; 228
<i>Исходный клатрат: α-ЦД·0,6CH₂Cl₂</i>				
EtCN	α -ЦД·0,1EtCN·0,4CH ₂ Cl ₂	5,1	214	108
CH ₃ NO ₂	α -ЦД·0,5CH ₃ NO ₂ ·0,4CH ₂ Cl ₂	7,1	212	151
CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,6CH ₂ Cl ₂ ^г	6,3	191	-
(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,4(CH ₃) ₂ CO·0,3CH ₂ Cl ₂	6,1	209	121
<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·0,1 <i>n</i> -PrOH·0,5CH ₂ Cl ₂	6,6	228	86 ^д ; 239

^а изменение массы при термоанализе, соответствующее уходу всех «гостей» и воды; ^б состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС кривых, приложение 22-25, содержание воды во всех образцах составляло менее 1 моль/моль γ -ЦД; ^в T_{max} – это температура, соответствующая максимальной скорости ухода «гостя» на МС-кривой; ^г продукт насыщения α -ЦД·0,6CH₂Cl₂ парами CH₂Cl₂; ^д основной пик ухода «гостя».

Таблица 21. Данные ТГ/МС анализа клатратов γ -ЦД, полученных твердофазным замещением органических «гостей» при $P/P_0=1$ [130, 145]

Замещающий «гость»	Продукт замещения ^Г	Δm , ^а %	T_{max} ^б (уходящего «гостя»), °С	T_{max} ^б (замещающего «гостя»), °С
<i>Исходный клатрат: γ-ЦД·0,7CH₂Cl₂</i>				
<i>n</i> -PrOH	γ -ЦД·0,4CH ₂ Cl ₂ ·0,8 <i>n</i> -PrOH	7,8	85	211
CH ₃ NO ₂	γ -ЦД·1,7CH ₃ NO ₂	9,5	-	101
(CH ₃) ₂ CO	γ -ЦД·0,2CH ₂ Cl ₂ ·1,1(CH ₃) ₂ CO	7,9	103	178
EtCN	γ -ЦД·0,7CH ₂ Cl ₂ ·0,2EtCN	7,3	79	202
C ₆ H ₆	γ -ЦД·0,7CH ₂ Cl ₂	6,5	90	-
<i>Исходный клатрат: γ-ЦД·4,3EtOH</i>				
(CH ₃) ₂ CO	γ -ЦД·1,1EtOH·2,1(CH ₃) ₂ CO	11,6	122	91; 201
EtCN	γ -ЦД·1,2EtOH·2,2EtCN	11,8	110	110; 196
CH ₂ Cl ₂	γ -ЦД·2,0EtOH·1,1CH ₂ Cl ₂	12,4	109; 145	174 ^в
CHCl ₃	γ -ЦД·2,1EtOH·1,2CHCl ₃	16,0	109	257
C ₆ H ₆	γ -ЦД·1,8EtOH·0,9C ₆ H ₆	10,7	99	93; 251
C ₆ H ₅ CH ₃	γ -ЦД·2,1EtOH·0,9C ₆ H ₅ CH ₃	12,2	96	123; 252

^а изменение массы при термоанализе, соответствующее уходу всех «гостей» и воды; ^б T_{max} – это температура, соответствующая максимальной скорости ухода «гостя» на МС-кривой; ^в в случае широкого пика ухода «гостя» без выраженного максимума указана средняя температура между началом и концом пика; ^Г состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС кривых, приложение 27-28, содержание воды во всех образцах составляло менее 1 моль/моль γ -ЦД.

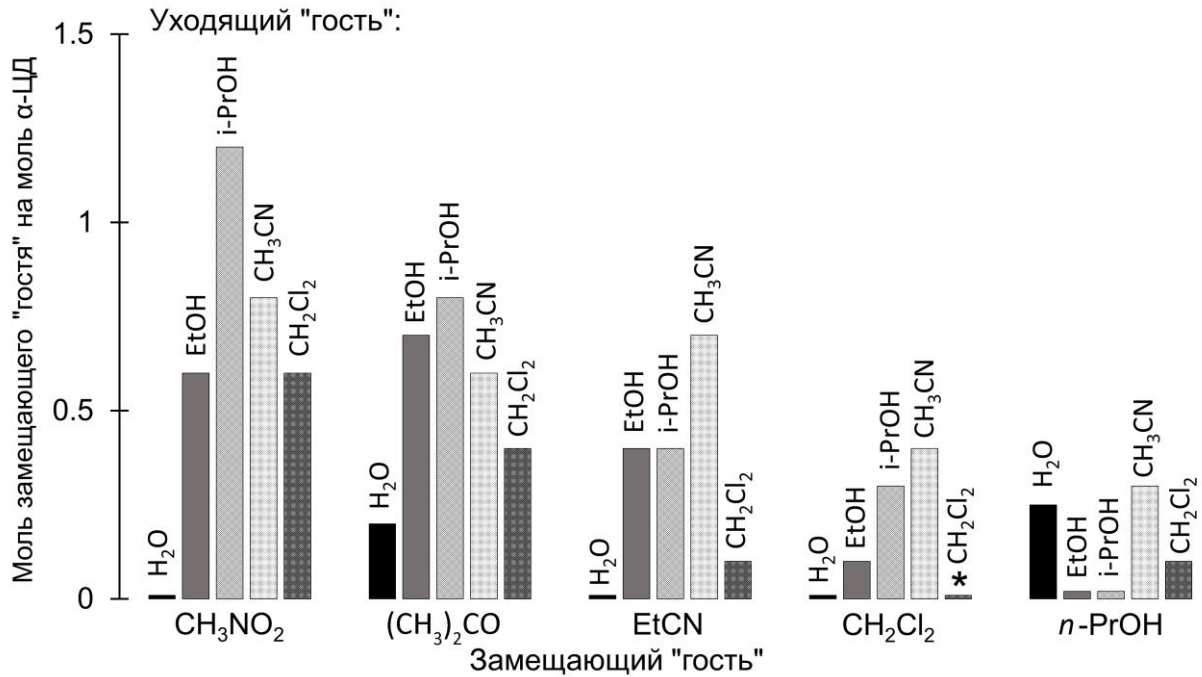


Рисунок 34. Сорбционная емкость клатратов α-ЦД по отношению к летучим органическим «гостям» [129]

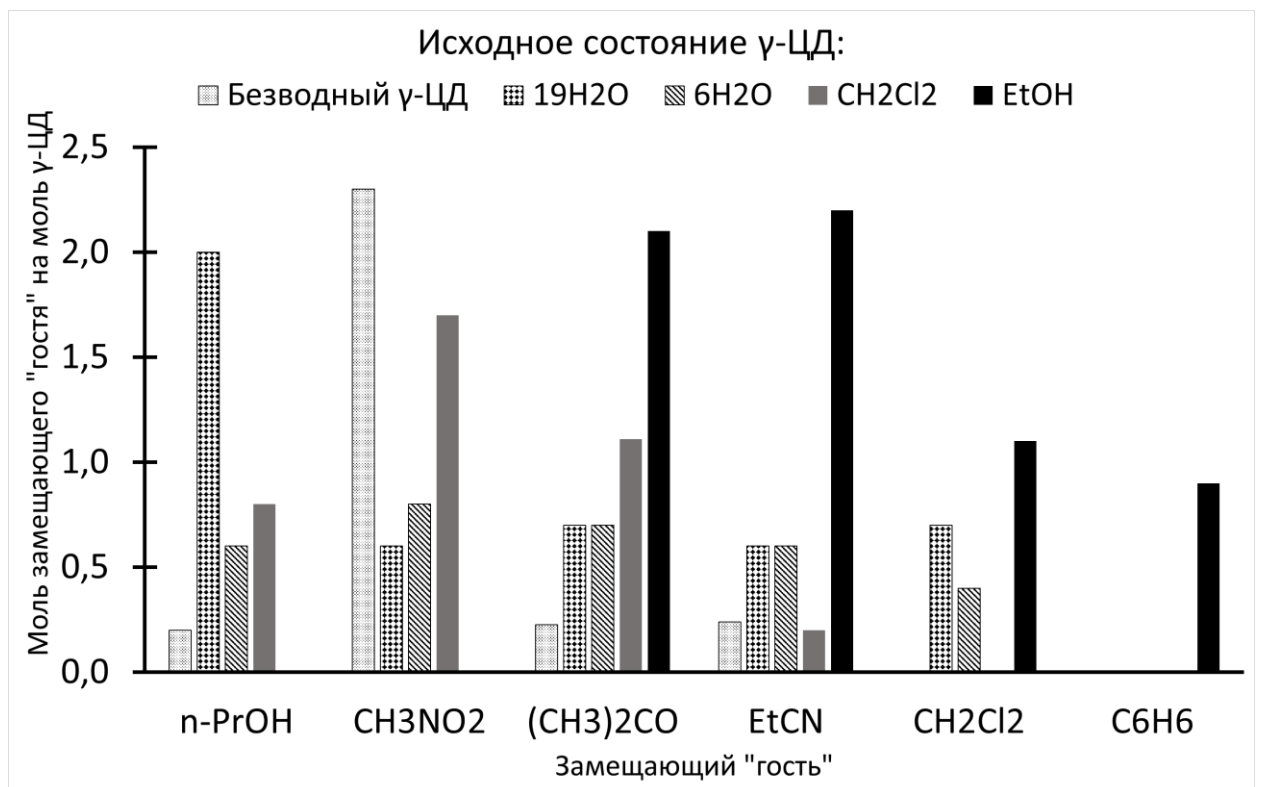


Рисунок 35. Сорбционная емкость гидратов и клатратов γ-ЦД по отношению к летучим органическим «гостям» [130, 145]

Активирующая способность изученных уходящих органических «гостей» дихлорметана и этанола для γ -ЦД, рис. 35, является более высокой, чем у воды в промежуточном гексагидрате и в насыщенном гидрате γ -ЦД·18,7H₂O, табл. 18. Использование дихлорметана вместо воды в качестве активирующего компонента, увеличивает сорбционную емкость этого «хозяина» по отношению к ацетону и нитрометану в два раза, табл. 21, рис. 35, по сравнению с сорбционной емкостью промежуточного и насыщенного гидратов γ -ЦД и для 1-пропанола и ацетона более чем в 3 раза по сравнению с сорбционной емкостью безводного γ -ЦД. Для других изученных «гостей»: пропионитрила и бензола активации сорбционной емкости γ -ЦД дихлорметаном не наблюдается. Этанол активирует рецепторные свойства γ -ЦД существенно лучше. Его замещение приводит к существенному связыванию бензола и толуола, чего не наблюдается для сухого γ -циклодекстрина и его гидратов, табл. 21. Для остальных изученных «гостей» этанол повышает связывание более чем в два раза по сравнению со связыванием сухим γ -циклодекстрином и его гидратами. Таким образом, этанол способен эффективно активировать связывание гидрофобных «гостей» γ -циклодекстрином в отличие от воды.

Сравнение активирующей способности дихлорметана и этанола для α - и γ -ЦД показывает, что наилучшие результаты достигаются для пары этанол- γ -ЦД. В полученных ранее данных для β -ЦД не наблюдалось такой большой разницы в активирующих свойствах воды и разных органических веществ для связывания гидрофобных «гостей» [38, 123].

Исследование упаковки изученных продуктов замещения органических «гостей» в α -ЦД методом порошковой рентгеновской дифрактометрии показывает, что практически все эти продукты имеют упаковку исходного клатрата с уходящим «гостем». Полученные дифрактограммы клатратов α -ЦД, приготовленных замещением органического «гостя», рис. 36, близки к дифрактограммам клатратов с уходящим «гостем», которые во многих случаях совпадают с дифрактограммой безводного α -ЦД (форма IIIa), рис. 36,

приложение 26, с характерными пиками при углах 2θ $4,9^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$. В продуктах замещения ацетонитрила имеется примесь колоночной упаковки с пиками при $7,4^\circ$, $12,0^\circ$ и $19,8^\circ$, рис. 36, характерными для исходного клатрата с ацетонитрилом, рис. 23 и 36 [131]. Также примесь колоночной упаковки наблюдается в продуктах замещения этанола ацетоном и пропионитрилом, рис. 36.

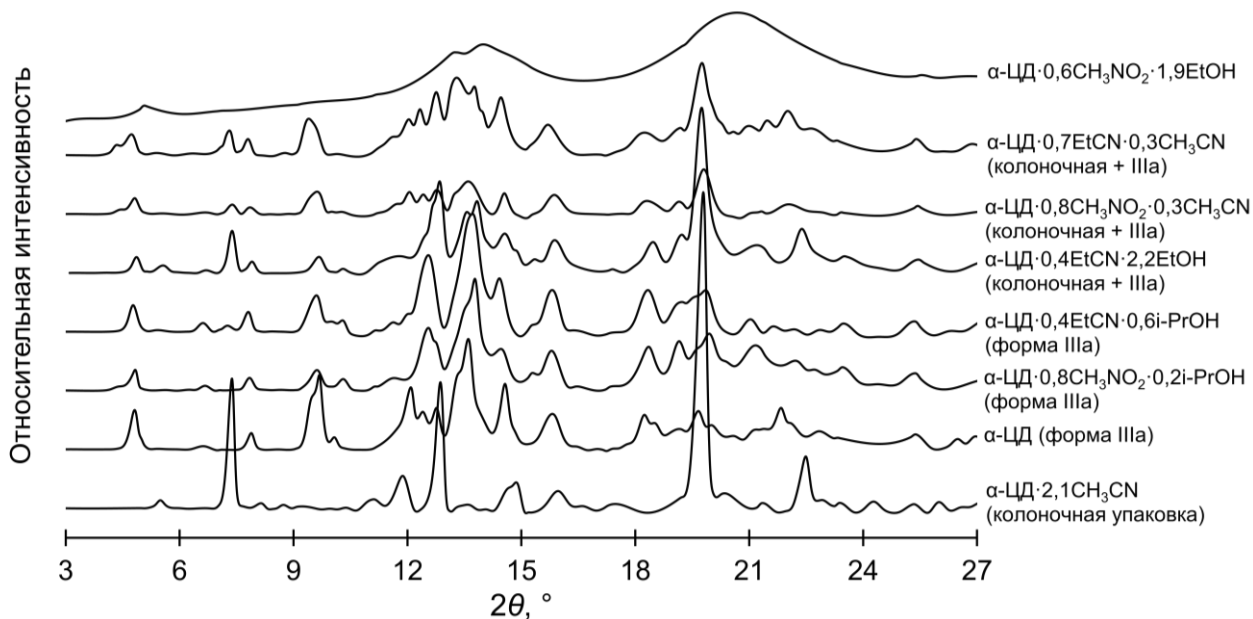


Рисунок 36. Порошковые рентгеновские дифрактограммы тройных клатратов α -ЦД [129, 132].

Форма IIIa гораздо плотнее (имеет меньший объем ячейки на 1 моль α -ЦД), чем другие упаковки, наблюдающиеся для гидратов и клатратов α -ЦД, раздел 3.2.1, табл. 16 [132]. Соответственно, в форме IIIa меньше пространства для включения органических «гостей», в том числе и замещающего «гостя». Это может быть причиной более низкого содержания изученных «гостей» в продуктах твердофазного замещения, табл. 20, по сравнению с продуктами насыщения тетрагидрата А α -циклодекстрина, имеющего оптимальную историю гидратации и более рыхлую упаковку, табл. 16.

Необычное изменение упаковки было обнаружено для продукта замещения этанола в клатрате α -ЦД·2,2EtOH на нитрометан. Получаемое при этом соединение включения α -ЦД·0,6CH₃NO₂·1,9EtOH имеет аморфную

структуру, рис. 36. Дифрактограмма этого продукта имеет два широких гало с максимумами при 14° и 20° , как и аморфный α -ЦД, ранее полученный распылительной сушкой [146]. Полученное аморфное соединение включения было нагрето до 140°C в открытом сосуде, что, согласно его ТГ/МС анализу, рис. П116, приводит к практически полному удалению обоих «гостей», но не приводит к кристаллизации α -ЦД, согласно дифрактограмме, совпадающей с дифрактограммой α -ЦД $\cdot 0,6\text{CH}_3\text{NO}_2\cdot 1,9\text{EtOH}$, рис. П145. Внешний вид этого клатрата и продукта его сушки при 140°C тот же что и у исходного кристаллического α -ЦД $\cdot 2,2\text{EtOH}$. Таким образом, в настоящей работе аморфный безводный α -ЦД впервые был получен сухим методом без приготовления его разбавленного раствора и без перетиранья.

Приготовленный сухой аморфный α -ЦД кристаллизуется при насыщении парами воды. Образующийся гидрат не содержит аморфной фазы и, согласно его порошковой дифрактограмме, рис. П145, имеет упаковку известной формы III [72], которая образуется и при гидратации аморфного α -ЦД, приготовленного распылительной сушкой [147]. Обратимое образование кристаллического гидрата свидетельствует об отсутствии химических реакций при насыщении α -ЦД этанолом и нитрометаном и сушке при нагревании. Аморфизация α -ЦД при замещении этанола на нитрометан может быть вызвана растворением α -ЦД $\cdot 2,2\text{EtOH}$ в насыщенных парах нитрометана с образованием твердого продукта при удалении адсорбированного растворителя на воздухе.

3.4 Влияние гидратации на твердофазную инкапсуляцию индометацина циклодекстринами

В настоящей работе было изучено влияние гидратации на твердофазное связывание нелетучего лекарственного вещества индометацина (ИМЦ) нативными α -, β - и γ -циклодекстринами при совместном перетираньи в шаровой мельнице. Перетиранье проводили для эквимольных смесей ИМЦ и ЦД с разной степенью гидратации. Исходными состояниями ЦД и ИМЦ были:

безводные α -, β - и γ -ЦД, промежуточный гексагидрат γ -ЦД \cdot 6H₂O, насыщенные гидраты γ -ЦД \cdot 18,7H₂O, α -ЦД \cdot 6H₂O и β -ЦД \cdot 11,2H₂O, а также в каждом случае γ -полиморф индометацина (γ -ИМЦ).

Продукты перетирания были изучены методами ТГ/ДСК, порошковой рентгеновской дифрактометрии и Фурье-ИК спектроскопии. Этими методами были охарактеризованы исходный γ -ИМЦ, его диспергированная форма, диспергированный безводный γ -ЦД, эквимольная физическая смесь кристаллического γ -ИМЦ и перетертого безводного γ -ЦД, а также продукты перетирания γ -ИМЦ с безводными α -, β - и γ -ЦД и их гидратами. Результаты приведены на рисунках 37-39 и в таблице 22.

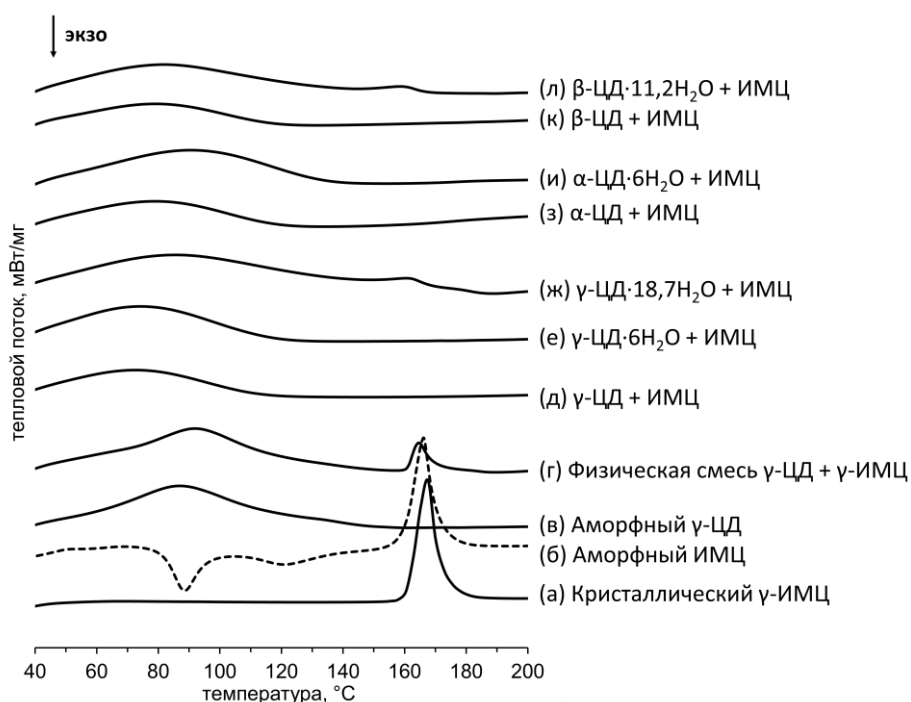


Рисунок 37. ДСК кривые γ -полиморфа индометацина (γ -ИМЦ), его диспергированной формы, диспергированного γ -ЦД, физической смеси γ -ИМЦ с безводным γ -ЦД и продуктов перетирания его эквимольных смесей с безводными нативными ЦД и их гидратами. Полные ТГ/ДСК/МС данные приведены в приложении 29. Для пунктов (д)-(л) подписи отражают состав исходных смесей. Результаты настоящей работы [130].

Таблица 22. Продукты включения, полученные путем перетирания в шаровой мельнице эквимольярных смесей индометацина с циклодекстринами [130]

Исходный «хозяин»	Продукт включения		
	Гидратация, моль/моль ЦД	Степень включения ИМЦ	$\Delta H_{\text{пл}}$, Дж/г ^a ($T_{\text{пл}}$, °C)
α -ЦД (безводный) ^б	2,4 ^в	100%	-
α -ЦД·6H ₂ O	4,5	100%	-
β -ЦД (безводный) ^б	2,8 ^в	100%	-
β -ЦД·11,2H ₂ O	6,6	70%	27,5 (147) ^г
γ -ЦД (безводный) ^б	3,6 ^в	100%	-
γ -ЦД·6H ₂ O	5,9	100%	-
γ -ЦД·18,7H ₂ O	8,2	35%	59,6 (151) ^г
Физическая смесь перетертого γ -ЦД и кристаллического ИМЦ		0%	109 (161)

^a энтальпия плавления несвязанного ИМЦ на грамм ИМЦ; ^б содержание воды в ЦД менее 1 моль/моль ЦД; ^в для безводных ЦД появление воды связано с сорбцией из атмосферы при переносе образца после перетирания в тигель для ТГ/ДСК/МС эксперимента; ^г при расчете степени связывания использовались литературные данные о тепловом эффекте плавления α -ИМЦ $\Delta H_{\text{пл}} = 92$ Дж/г [148].

Особенностью индометацина, которая позволяет исследовать его связывание в условиях перетирания, является способность к холодной кристаллизации несвязанной аморфной формы при нагревании с последующим плавлением образующейся при этом кристаллической формы, рис. 37 [148, 149]. Диспергированный аморфный ИМЦ при нагревании испытывает холодную кристаллизацию при $T_{\text{кр}} = 82$ и 110 °C и плавление при $T_{\text{пл}} = 160$ °C, а также имеет энтальпию плавления $\Delta H_{\text{пл}} = 109$ Дж/(г индометацина). Для сравнения, соответствующие величины для кристаллического γ -ИМЦ равны $T_{\text{пл}} = 161$ °C и $\Delta H_{\text{пл}} = 109$ Дж/(г индометацина). Таким образом аморфный ИМЦ при нагревании испытывает полную кристаллизацию с образованием γ -ИМЦ.

Полученные данные для аморфного ИМЦ и γ -ИМЦ совпадают с имеющимися в литературе [150, 151]. Физическая смесь γ -ИМЦ и перетертого безводного γ -ЦД показывает пик плавления при $T_{пл} = 161$ °С с энтальпией плавления $\Delta H_{пл} = 109$ Дж/(г индометацина), что соответствует отсутствию связывания γ -ИМЦ сухим γ -циклодекстрином в их смеси без перетирания при нагревании.

ДСК кривые продуктов совместного перетирания ЦД с разной степенью гидратации и γ -ИМЦ показывают полное включение индометацина безводными в исходном состоянии α -, β - и γ -ЦД и гексагидратами γ -ЦД·6H₂O и α -ЦД·6H₂O. Об этом свидетельствует отсутствие пиков плавления несвязанного ИМЦ на ДСК кривых продуктов перетирания этих смесей. При этом следует иметь в виду, что при перетирании смесей безводных ЦД и их гидратов с γ -ИМЦ происходит соответственно повышение и понижение степени гидратации. Повышение происходит за счет адсорбции воды из воздуха при переносе образца в тигель для ТГ/ДСК/МС эксперимента. Понижение содержания воды в изученных смесях обусловлено повышением температуры примерно до 40 °С при их перетирании, которое приводит к частичной дегидратации образцов, табл. 22.

Частичное связывание ИМЦ наблюдается для его смеси с насыщенным гидратом β -ЦД·11,2H₂O и γ -ЦД·18,7H₂O, о чем можно судить по наличию пика плавления ИМЦ с началом при 147 и 151 °С, соответственно, рис. 37. Пик плавления при этой температуре имеет место для α -полиморфа ИМЦ [148, 150, 151].

Степень связывания ИМЦ в продуктах перетирания его смесей с ЦД оценивалась по доле свободного ИМЦ, рассчитанной по отношению энтальпий плавления ИМЦ в диспергированной смеси и литературного значения для его α -полиморфа: $\Delta H_{пл} = 92 \pm 1$ Дж/г [148]. Это отношение равно 65% для смеси ИМЦ + γ -ЦД·18,7H₂O и 30% для ИМЦ + β -ЦД·11,2H₂O. Соответственно, степень связывания ИМЦ в этих смесях составляет 35% и 70%, табл. 22. Полученные результаты показывают, что большое содержание

воды в гидратах ЦД обеспечивает ее конкуренцию с изученным твердым «гостем». Ранее наблюдалось существенно меньшее связывание ИМЦ при его перетирании с β -ЦД в присутствии в 1,5-2 раза большего количества воды, чем в насыщенном гидрате [152].

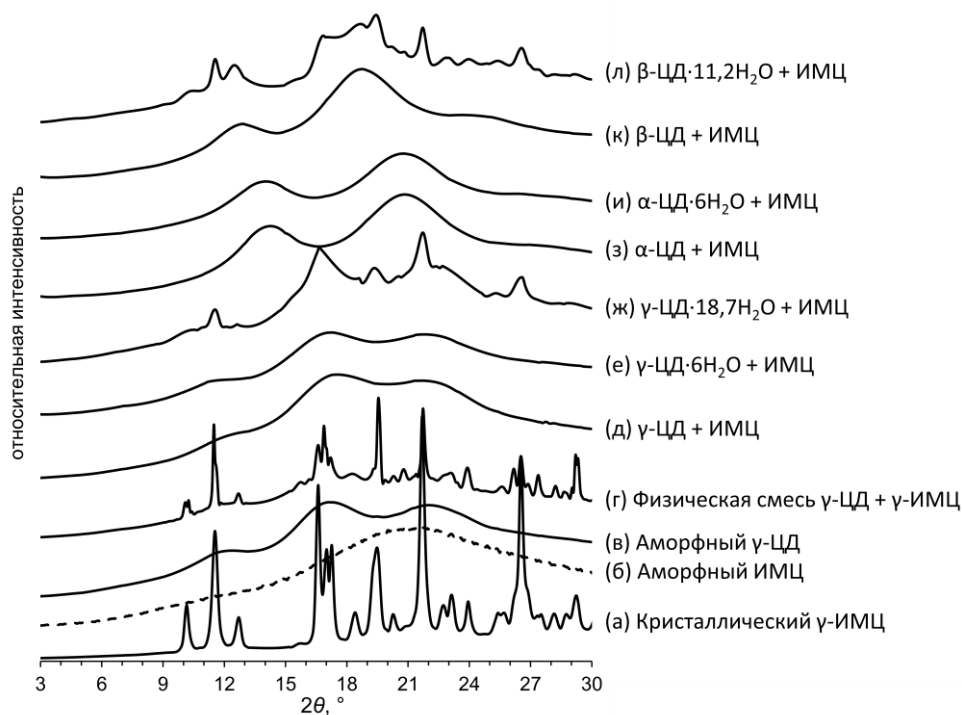


Рисунок 38. Порошковые дифрактограммы γ -полиморфа индометацина (γ -ИМЦ), его диспергированной формы, диспергированного γ -ЦД, физической смеси γ -ИМЦ с безводным γ -ЦД и продуктов перетирания его эквимольных смесей с безводными нативными ЦД и их гидратами. Для пунктов (д)-(л) подписи отражают состав исходных смесей. Результаты настоящей работы [130].

Полное связывание ИМЦ изученными формами циклодекстринов и наличие несвязанного ИМЦ в его диспергированных смесях с насыщенными гидратами β -ЦД·11,2H₂O и γ -ЦД·18,7H₂O подтверждается данными порошковой дифрактометрии и Фурье-ИК спектроскопии для продуктов диспергирования. В соответствии с данными порошковой дифрактометрии, в тех случаях, где ДСК кривые указывают на полное связывание ИМЦ, рис. 37, перетертые смеси являются полностью аморфными. В перетертых смесях с β -ЦД·11,2H₂O и γ -ЦД·18,7H₂O виден несвязанный ИМЦ в форме γ -полиморфа (пики при углах 2θ 11,6°, 17,0°, 19,6°, 21,8°), рис. 38. По-видимому, при

растирании аморфной формы ИМЦ с гидратами ЦД, содержащими большое количество воды, происходит ее частичная кристаллизация в γ -полиморф. Несвязанный γ -ИМЦ виден также в ИК-спектрах продуктов его растирания с гидратами β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O по наличию интенсивных пиков поглощения при 1690 и 1715 см⁻¹, рис. 39. Эти пики есть в спектрах аморфного ИМЦ и физической смеси γ -ЦД с γ -ИМЦ.

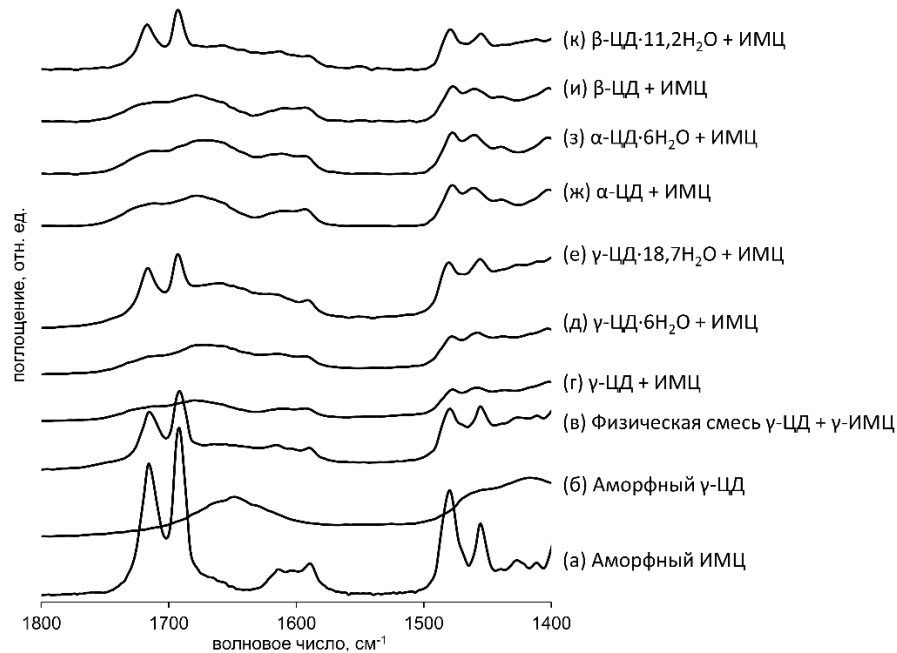


Рисунок 39. ИК-спектры аморфного ИМЦ, диспергированного γ -ЦД, физической смеси γ -ИМЦ с безводным γ -ЦД и продуктов перетирания его эквимольных смесей с безводными нативными ЦД и их гидратами. Для пунктов (г)-(к) подписи отражают состав исходных смесей. Результаты настоящей работы [130].

Наблюдаемое присутствие кристаллического индометацина в продуктах растирания его смесей с насыщенными гидратами β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O, Рис. 38, 39, согласуется с литературными данными, где при температуре около 40°C (температура диспергирования в нашем эксперименте) из водного раствора кристаллизуется γ -полиморф [153, 154]. В тех же работах показано, что при более высоких температурах кристаллизуется α -полиморф ИМЦ. Образование α -ИМЦ наблюдается в

настоящей работе для тех же диспергированных смесей при их нагревании в ДСК эксперименте, Рис. 37.

Перетирание ИМЦ с безводными клатратами γ -ЦД \cdot 0,7СН₂Сl₂ и γ -ЦД \cdot 4,3EtOH, приготовленными как описано выше, дало тот же результат со 100% связыванием ИМЦ, что и для смесей с безводным γ -ЦД и γ -ЦД \cdot 6Н₂О. Подтверждающие экспериментальные данные приведены на рис. П166-167.

Низкая степень включения индометацина насыщенными гидратами β -ЦД \cdot 11,2Н₂О и γ -ЦД \cdot 18,7Н₂О может быть объяснена конкурирующей ролью воды. Наблюдаемое снижение гидратации β -ЦД и γ -ЦД на 5,4 и 10,5 моль Н₂О на 1 моль циклодекстрина, соответственно, табл. 22, указывает на выделение большого количества свободной воды при перетирании этих смесей, что повышает эффективную активность воды в системе. В результате вода с высокой активностью становится конкурентом индометацина за связывание циклодекстринами, уменьшая степень включения этого «гостя». Из-за большего сродства α -ЦД к воде по сравнению с тем, что имеет место для β -ЦД на первой ступени гидратации, как показано в настоящей работе, табл. 3 и 5 [131], при перетирании с индометацином насыщенный гидрат α -ЦД \cdot 6Н₂О теряет только 1,5 моль воды, что, по-видимому, недостаточно для конкуренции с ИМЦ. Для сравнения, γ -ЦД имеет относительно высокое сродство, оцениваемое по энергии Гиббса гидратации, Табл. 13, только к первым 6 моль Н₂О на 1 моль циклодекстрина и низкое сродство к воде при более высоких степенях гидратации. Таким образом, конкуренция воды с ИМЦ определяется энергией Гиббса гидратации ЦД ΔG_c для молекул воды, которые должны быть замещены «гостем» при связывании. Менее отрицательные величины ΔG_c для воды обеспечивают ее большую конкуренцию с «гостем» в условиях твердофазной инкапсуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обнаружен эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -циклодекстринов (ЦД) в ряду летучих веществ: воды, монофункциональных алифатических соединений, полихлорметанов, углеводов С6-С7.

2. Установлено, что увеличение степени гидратации α - и γ -циклодекстринов повышает их сродство к летучим органическим соединениям, но уменьшает сорбционную емкость этих циклодекстринов. При этом гидратация ЦД активирует связывание «гостей» со средней гидрофобностью, которые не связываются безводными α - и γ -ЦД.

3. Впервые обнаружено, что история гидратации α -циклодекстрина существенно влияет на его упаковку и рецепторную емкость по отношению к органическим «гостям». История гидратации определяется направлением гидратации/дегидратации при приготовлении промежуточного тетрагидрата α -ЦД. Этот эффект не наблюдается для γ -ЦД.

4. Установлено, что ряд органических веществ могут выполнять активирующую роль воды при связывании органических «гостей» α - и γ -циклодекстринами. Наибольшее повышение рецепторной емкости наблюдается для γ -ЦД при использовании в качестве активирующего агента этанола, который обеспечивает связывание этим циклодекстрином гидрофобных веществ. Применение этанола впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования.

5. Показано, для γ - и β -циклодекстринов вода может играть конкурирующую роль при связывании лекарственного вещества индометацина в условиях твердофазного диспергирования. Этот эффект не наблюдается для α -ЦД. Полученные результаты могут быть полезными при разработке технологий инкапсуляции лекарственных препаратов циклодекстринами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЦД – циклодекстрин

α -ЦД – α -циклодекстрин

β -ЦД – β -циклодекстрин

γ -ЦД – γ -циклодекстрин

ИМЦ – индометацин

ТГ – термогравиметрия

МС – масс-спектрометрия

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

Фурье-ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье

ОВ – относительная влажность

ТГФ – тетрагидрофуран

ГФИП – 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (гексафторизопропанол)

EtOH – этанол

n-PrOH – 1-пропанол

i-PrOH – 2-пропанол

n-BuOH – 1-бутанол

t-BuOH – *трет*-бутанол

EtCN – пропионитрил

n-C₆H₁₄ – *n*-гексан

c-C₆H₁₂ – циклогексан

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davis M.E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future / M.E. Davis, M.E. Brewster // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2004. – V. 3. – № 12. – P. 1023-1035.
2. Kurkov S.V. Cyclodextrins / S.V. Kurkov, T. Loftsson // *Int. J. Pharm.* – 2013. – V. 453. – № 1. – P. 167-180.
3. Duchêne D. Thirty years with cyclodextrins / D. Duchêne, A. Bochot // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – V. 514. – № 1. – P. 58-72.
4. Loftsson T. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development / T. Loftsson, M.E. Brewster // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2010. – V. 62. – № 11. – P. 1607-1621.
5. Del Valle E.M.M. Cyclodextrins and their uses: A review // *Process Biochemistry*. – 2004. – V. 39. – № 9. – P. 1033-1046.
6. Crini G. Cyclodextrins, from molecules to applications / G. Crini, S. Fourmentin, É. Fenyvesi, G. Torri, M. Fourmentin, N. Morin-Crini // *Environmental Chemistry Letters*. – 2018. – V. 16. – № 4. – P. 1361-1375.
7. Uekama K. Improved transdermal delivery of prostaglandin E1 through hairless mouse skin: combined use of carboxymethyl-ethyl- β -cyclodextrin and penetration enhancers / K. Uekama, H. Adachi, T. Irie, T. Yano, M. Saita, K. Noda // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2011. – V. 44. – № 2. – P. 119-121.
8. Kristmundsdóttir T. Formulation and clinical evaluation of a hydrocortisone solution for the treatment of oral disease / T. Kristmundsdóttir, T. Loftsson, W.P. Holbrook // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1996. – V. 139. – № 1-2. – P. 63-68.
9. Kublik H. Nasal absorption of 17 β -estradiol from different cyclodextrin inclusion formulations in sheep / H. Kublik, T.K. Bock, H. Schreier, B.W. Müller // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 1996. – V. 42. – P. 320-324.

10. Loftsson T. Effect of Cyclodextrins on Topical Drug Delivery to the Eye / T. Loftsson, E. Stefánsson // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 1997. – V. 23. – № 5. – P. 473-481.
11. van Doorne H. Interaction between cyclodextrins and ophthalmic drugs // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 1993. – V. 39. – P. 133-139.
12. Jarho P. Increase in aqueous solubility, stability and in vitro corneal permeability of anandamide by hydroxypropyl- β -cyclodextrin / P. Jarho, A. Urtti, D.W. Pate, P. Suhonen, T. Järvinen // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1996. – V. 137. – № 2. – P. 209-216.
13. Szente L. Cyclodextrins as food ingredients / L. Szente, J. Szejtli // *Trends in Food Science & Technology*. – 2004. – V. 15. – № 3-4. – P. 137-142.
14. Astray G. A review on the use of cyclodextrins in foods / G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J.C. Mejuto, R. Rial-Otero, J. Simal-Gándara // *Food Hydrocolloids*. – 2009. – V. 23. – № 7. – P. 1631-1640.
15. López-Nicolás J.M. Cyclodextrins and Antioxidants / J.M. López-Nicolás, P. Rodríguez-Bonilla, F. García-Carmona // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2014. – V. 54. – № 2. – P. 251-276.
16. Fenyvesi É. Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition: Benefits and Limitations / É. Fenyvesi, M. Vikmon, L. Szente // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2016. – V. 56. – № 12. – P. 1981-2004.
17. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry // *Chemical Reviews*. – 1998. – V. 98. – № 5. – P. 1743-1753.
18. Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins // *Chemical Reviews*. – 1998. – V. 98. – № 5. – P. 2035-2044.
19. Kfoury M. Cyclodextrins as encapsulation material for flavors and aroma / M. Kfoury, N.G. Hădărugă, D.I. Hădărugă, S. Fourmentin // *Encapsulations: Nanotechnology in the Agri-Food Industry*. – 2016. – V. 2. – P. 127-192.

20. Shimada K. Emulsifying properties of α -, β -, γ -cyclodextrins / Y. Ohe, T. Ohguni, K. Kawano, J. Ishii, T. Nakamura // *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*. – 1991. – V. 57. – P. 655-656.
21. Buschmann H.J. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: a review. / H.J. Buschmann, E. Schollmeyer // *J. Cosmet. Sci.* – 2002. – V. 53. – P. 575-592.
22. Tsomi V. Cosmetic skin-lightening composition based on a hydroquinone/2,6-dimethyl-[β -Cyclodextrin] complex // Patent WO 91/18589. – 1991.
23. Hatae S., Nakashima K. Whitening cosmetic // Patent EP 0241572 A1. – 1987.
24. Kock J. Storage-Stable, Powdered Detergent and Cleaning Agent Containing Perfume // German Patent Application No. DE3020269. – 1981.
25. Bacon D.R., Trinh T. Detergent Compositions containing enduring Perfume // Patent US5500154. – 1996.
26. McNaught A.D. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book), 2nd ed. / A.D. McNaught, A. Wilkinson. – Oxford: Blackwell Scientific Publications. – 1997. – 464 p.
27. Powell H.M. The structure of molecular compounds. Part IV. Clathrate compounds. // *J. Chem. Soc.* – 1948. – P. 61-73.
28. Moss G.P. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995) / G.P. Moss, P.A.S. Smith, D. Tavernier // *Pure & Appl. Chem.* – 1995. – V. 67. – № 8-9. – P. 1307-1375.
29. Soldatov D.V. Organic zeolites / D.V. Soldatov, J.A. Ripmeester // *Studies in Surface Science and Catalysis*. – 2005. – V. 156. – P. 37-54.
30. Muller P. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994) // *Pure & Appl. Chem.* – 1994. – V. 66. – № 5. – P. 1077-1184.

31. Zhao D. Study of the supramolecular inclusion of β -cyclodextrin with andrographolide / D. Zhao, K. Liao, X. Ma, X. Yan // *Journal of Inclusion Phenomena*. – 2002. – V. 43. – № 3-4. – P. 259-264.
32. Hădărugă N.G. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes / N.G. Hădărugă, G.N. Bandur, I. David, D.I. Hădărugă // *Environmental Chemistry Letters*. – 2019. – V. 17. – № 1. – P. 349-373.
33. Pereva S. Efficiency of «cyclodextrin-ibuprofen» inclusion complex formation / S. Pereva, T. Sarafska, S. Bogdanova, T. Spassov // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2016. – V. 35. – P. 34-39.
34. Connors K.A. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution // *Chemical Reviews*. – 1997. – V. 97. – № 5. – P. 1325-1358.
35. Terekhova I.V. Inclusion complex formation of α - And β -cyclodextrins with riboflavin and alloxazine in aqueous solution: Thermodynamic study / I.V. Terekhova, M.N. Tikhova, T.V. Volkova, R.S. Kumeev, G.L. Perlovich // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2011. – V. 69. – № 1-2. – P. 167-172.
36. Tucker E.E. Vapor Pressure Studies of Benzene-Cyclodextrin Inclusion Complexes in Aqueous Solution / E.E. Tucker, S.D. Christian // *Journal of the American Chemical Society*. – 1984. – V. 106. – № 7. – P. 1942-1945.
37. Gorbatchuk V.V. Unusually high efficiency of β -cyclodextrin clathrate preparation by water-free solid-phase guest exchange / 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.
38. Gatiatulin A.K. Using water-mimic organic compounds to activate guest inclusion by initially dry beta-cyclodextrin / A.K. Gatiatulin, M.A. Ziganshin, G.F. Yumaeva, A.T. Gubaidullin, K. Suwińska, V.V. Gorbatchuk // *RSC Advances*. – 2016. – V. 6. – № 66. – P. 61984-61995.

39. Yoshii H. Formation of Inclusion Complexes of Cyclodextrin with Ethanol under Anhydrous Conditions / H. Yoshii, T. Kometani, T. Furuta, Y. Watanabe, Y.-Y. Linko, P. Linko // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1998. – V. 62. – № 11. – P. 2166-2170.
40. Tanada S. Adsorption Behavior of Water Molecules onto α -, β -, and γ -Cyclodextrins and Branched α -Cyclodextrins / S. Tanada, T. Nakamura, N. Kawasaki, T. Kurihara, Y. Umemoto // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 1996. – V. 181. – № 1. – P. 326-330.
41. Jambhekar S.S. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations II: Solubilization, binding constant, and complexation efficiency / S.S. Jambhekar, P. Breen // *Drug Discovery Today.* – 2016. – V. 21. – № 2. – P. 363-368.
42. Biwer A. Enzymatic production of cyclodextrins / A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle // *Applied Microbiology and Biotechnology.* – 2002. – V. 59. – № 6. – P. 609-617.
43. Saenger W. Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues Beyond the Doughnut / W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann et al // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98. – № 5. – P. 1787-1802.
44. Challa R. Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review / R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R. K. Khar // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2005. – V. 6. – № 2. – P. E329-E357.
45. Hingerty B. Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes. 8. Crystal and Molecular Structure of the α -Cyclodextrin-Methanol-Pentahydrate Complex. Disorder in a Hydrophobic Cage / B. Hingerty, W. Saenger // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98. – № 11. – P. 3357-3365.
46. Wood D.J. Proton NMR study of the inclusion of aromatic molecules in α -cyclodextrin / D.J. Wood, F.E. Hruska, W. Saenger // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – № 6. – P. 1735-1740.

47. Fromming K.-H. Cyclodextrins in Pharmacy / K.-H. Fromming, J. Szejtli. – Dordrecht: Kluwer. – 1994. – 224 p.
48. Szejtli J. Past, present, and future of cyclodextrin research // Pure and Applied Chemistry. – 2004. – V. 76. – № 10. – P. 1825-1845.
49. Rekharsky M.V. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins / M.V. Rekharsky, Y. Inoue // Chemical Reviews. – 1998. – V. 98. – № 5. – P. 1875-1918.
50. Wen X. Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with β -cyclodextrin / X. Wen, F. Tan, Z. Jing, Z. Liu // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2004. – V. 34. – № 3. – P. 517-523.
51. Maheriya M.P. Cyclodextrin: A Promising Candidate in Enhancing Oral Bioavailability of poorly Water Soluble Drugs // MOJ Bioequivalence & Bioavailability. – 2017. – V. 3. – № 3. – P. 60-63.
52. Nozawa Y. Effects of shear rate in roll mixing on mechanical complex formation of ibuprofen with β -cyclodextrin / Y. Nozawa, K. Suzuki, Y. Sadzuka, A. Miyagishima, S. Hirota // Pharmaceutica Acta Helvetiae. – 1994. – V. 69. – № 3. – P. 135-139.
53. Nozawa Y. Mechano-chemical formation of indomethacin β cyclodextrin inclusion compounds in powder phase roll mixtures / Y. Nozawa, Y. Morioka, Y. Sadzuka, A. Miyagishima, S. Hirota, J.K. Guillory // Pharmaceutica Acta Helvetiae. – 1997. – V. 72. – № 2. – P. 113-117.
54. Specogna E. Dehydration, dissolution, and melting of cyclodextrin crystals / E. Specogna, K.W. Li, M. Djabourov, F. Carn, K. Bouchemal // Journal of Physical Chemistry B. – 2015. – V. 119. – № 4. – P. 1433-1442.
55. Nakai Y. Properties of crystal water of Alpha-, Beta-, and Gamma-cyclodextrin / Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, A. Kajiyama, I. Sasaki // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1986. – V. 34. – № 5. – P. 2178-2182.

56. Manor P.C. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. III. Crystal and molecular structure of cyclohexaamylose hexahydrate, the water dimer inclusion complex / P.C. Manor, W. Saenger // *Journal of the American Chemical Society*. – 1974. – V. 96. – № 11. – P. 3630-3639.
57. Lindner K. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. XVI. Cyclic system of hydrogen bonds: structure of α -cyclodextrin hexahydrate, form (II): comparison with form (I) / K. Lindner, W. Saenger // *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. – 1982. – V. 38. – № 1. – P. 203-210.
58. Lindner K. Crystal and molecular structure of cyclohepta-amylose dodecahydrate / K. Lindner, W. Saenger // *Carbohydrate Research*. – 1982. – V. 99. – № 2. – P. 103-115.
59. McMullan R.K. Topography of cyclodextrin inclusion complexes / R.K. McMullan, W. Saenger, J. Fayos, D. Mootz // *Carbohydrate Research*. – 1973. – V. 31. – № 2. – P. 211-227.
60. Topchieva I.N. Noncovalent columnar structures based on β -cyclodextrin / I.N. Topchieva, I.G. Panova, B.I. Kurganov, V.V. Spiridonov, E.V. Matukhina, S.K. Filippov, A.V. Lezov // *Colloid Journal*. – 2008. – V. 70. – № 3. – P. 356-365.
61. Steiner T. Channel-Type Crystal Packing in the Very Rare Space Group $P4_212$ with $Z' = 3/4$: Crystal Structure of the Complex γ -Cyclodextrin–Methanol–*n*-Hydrate / T. Steiner, W. Saenger // *Acta Crystallographica Section B Structural Science*. – 1998. – V. 54. – № 4. – P. 450-455.
62. Lindner K. Crystal structure of the γ -cyclodextrin *n*-propanol inclusion complex; Correlation of α -, β -, γ -cyclodextrin geometries / K. Lindner, W. Saenger // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1980. – V. 92. – № 3. – P. 933-938.

63. Hybl A. The Crystal and Molecular Structure of the Cyclohexaamylose-Potassium Acetate Complex 1 / A. Hybl, R.E. Rundle, D.E. Williams // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – V. 87. – № 13. – P. 2779-2788.
64. Panova I.G. Receptor properties of nanoporous structures based on β -cyclodextrin / I.G. Panova, E.K. Zhukova, E.V. Matukhina, I.N. Topchieva // *Nanotechnologies in Russia*. – 2010. – V. 5. – № 5-6. – P. 304-312.
65. Topchieva I.N. Aggregation of inclusion complexes formed by noncovalent columnar structures based on α - And γ -cyclodextrins and poly(alkylene glycols) / I.N. Topchieva, I.G. Panova, V.V. Spiridonov, E.V. Matukhina, B.I. Kurganov // *Colloid Journal*. – 2009. – V. 71. – № 4. – P. 550-558.
66. Hunt M.A. Structure and stability of columnar cyclomaltohexaose (α -cyclodextrin) hydrate / M.A. Hunt, C.C. Rusa, A.E. Tonelli, C.M. Balik // *Carbohydrate Research*. – 2004. – V. 339. – № 17. – P. 2805-2810.
67. Ryzhakov A. Self-Assembly of Cyclodextrins and Their Complexes in Aqueous Solutions / A. Ryzhakov, et al // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – V. 105. – № 9. – P. 2556-2569.
68. Klar B. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. XII. Hydrogen bonding in the crystal structure of α -cyclodextrin hexahydrate: the use of a multiscatter detector in neutron diffraction / B. Klar, B. Hingerty, W. Saenger // *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. – 1980. – V. 36. – № 5. – P. 1154-1165.
69. MacLennan J.M. The crystal structure of uncomplexed-hydrated cyclooctaamylose / J.M. MacLennan, J.J. Stezowski // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1980. – V. 92. – № 3. – P. 926-932.
70. Dodziuk, H. *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications* / H. Dodziuk. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – 2006. – 489 p. – ISBN: 3-527-31280-3

71. Granero-García R. A novel hydrate of α -cyclodextrin crystallised under high-pressure conditions / R. Granero-García, F.J. Lahoz, C. Paulmann, S. Saouane, F.P.A. Fabbiani // *CrystEngComm*. – 2012. – V. 14. – № 24. – P. 8664-8670.
72. Chacko K.K. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 15. Crystal and molecular structure of the cyclohexaamylose-7.57 water complex, form III. Four- and six-membered circular hydrogen bonds / K.K. Chacko, W. Saenger // *Journal of the American Chemical Society*. – 1981. – V. 103. – № 7. – P. 1708-1715.
73. Puliti R. Crystal structure of a new α -cyclodextrin hydrate form. Molecular geometry and packing features: disordered solvent contribution / R. Puliti, C.A. Mattia, L. Paduano // *Carbohydrate Research*. – 1998. – V. 310. – N1-2. – P. 1-8.
74. Evans R.C. *An Introduction to Crystal Chemistry*, 2nd ed. / R.C. Evans. – Cambridge University Press. – 1964. – 424 p.
75. Byrn S.R. *Solid-State Chemistry of Drugs* / S.R. Byrn. – Academic Press. – 1982. – 346 p.
76. Seidel R. W. B-Cyclodextrin 10.41-hydrate. / R. W. Seidel, B. B. Koleva // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. – 2009. – V. 65. – № 12. – P. 3162-3163.
77. Steiner T. Crystalline beta-Cyclodextrin Hydrate at Various Humidities: Fast, Continuous, and Reversible Dehydration Studied by X-ray Diffraction / T. Steiner, G. Koellner // *Journal of the American Chemical Society*. – 1994. – V. 116. – № 12. – P. 5122-5128.
78. Damodharan L. Solvent interactions with β -cyclodextrin as observed in crystal structures / L. Damodharan, V. Pattabhi, K. Nagarajan // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 2004. – V. 423. – P. 17-35.
79. Harata K. The structure of the cyclodextrin complex. XX. Crystal structure of uncomplexed hydrated γ -cyclodextrin // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1987. – V. 60. – № 8. – P. 2763-2767.

80. Ding J. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 28. Neutron diffraction study of the hydrogen bonding in partially deuterated gamma-cyclodextrin 15.7D₂O at T = 110 K / J. Ding, T. Steiner, V. Zabel, B. Hingerty, S. A. Mason, W. Saenger // *Journal of the American Chemical Society*. – 1991. – V. 113. – № 21. – P. 8081-8089.
81. Lei Liu. The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins / Lei Liu, Qing-Xiang Guo // *J. Inc. Phenom. and Macroc. Chem.* – 2002. – V. 42. – P. 1–14.
82. Biedermann F. The Hydrophobic Effect Revisited - Studies with Supramolecular Complexes Imply High-Energy Water as a Noncovalent Driving Force / F. Biedermann, W. M. Nau, H. J. Schneider // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2014. – V. 53. – № 42. – P. 11158-11171.
83. Griffiths D.W. Cycloamyloses as Catalysts / D. W. Griffiths, M. L. Bender // *Adv. Catal.* – 1973. – V. 23. – P. 209-261.
84. Saenger W. “Induced-Fit”-Type Complex Formation of the Model Enzyme α -Cyclodextrin / W. Saenger, M. Noltemeyer, P.C. Manor, B. Hingerty, B. Klar // *Bioorg. Chem.* – 1976. – V. 5. – P. 187-195.
85. Harata K. Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98. – P. 1803-1827.
86. Hamilton J. A. Crystal structure of an inclusion complex of beta-cyclodextrin with racemic fenoprofen: direct evidence for chiral recognition / J.A. Hamilton, L. Chen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – P. 5833-5841.
87. Caira M. R. Inclusion of Nonopioid Analgesic Drugs in Cyclodextrins. II. X-ray Structure of a 1:1 beta-Cyclodextrin – Acetaminophen Complex / M. R. Caira, D. R. Dodds // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2000. – V. 38. – P. 75-84.

88. Rontoyianni A. The crystal structure of the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) with 3,5-dimethylbenzoic acid / A. Rontoyianni, I. M. Mavridis // *J. Incl. Phenom. Mol.* – 1994. – V. 18. – P. 211-227.
89. Alderfer J. L. Complex of 4-Fluorophenol with α -Cyclodextrin: Binding Mode in Solution Is Opposite to That in the Solid State / J. L. Alderfer, A. V. Eliseev // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 8225-8226.
90. Steiner T. Dynamics of orientationally disordered hydrogen bonds and of water molecules in a molecular cage. A quasielastic neutron scattering study of β -cyclodextrin-11H₂O / T. Steiner, W. Saenger, R.E. Lechner // *Mol. Phys.* – 1991. – V. 72. – P. 1211-1232.
91. Manakov A. Y. α -Cyclodextrin – Water binary system. New data on dehydration of α -cyclodextrin hexahydrate / A. Y. Manakov et al // *The Journal of Chemical Thermodynamics.* – 2016. – V. 101. – P. 251-259.
92. Tanada S. Inclusion of Volatile Organic Compounds into Natural Cyclodextrins and Their Branched Cyclodextrins in the Gaseous Phase / S. Tanada, T. Nakamura, N. Kawasaki, S. Kitayama, Y. Takebe // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 1997. – V. 186. – № 1. – P. 180-184.
93. Hunt M. A., Rusa, C. C., Tonelli, A. E., & Balik, C. M. (2005). Structure and stability of columnar cyclomaltooctaose (γ -cyclodextrin) hydrate / M. A. Hunt, C. C. Rusa, A. E. Tonelli, C. M. Balik // *Carbohydrate Research.* – 2005. – V. 340. – № 9. – P. 1631-1637.
94. Bettinetti G. Thermal and structural characterization of commercial α -, β -, and γ -cyclodextrins / G. Bettinetti, C. Novak, M. Sorrenti // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – V. 68. – № 2. – P. 517-529.

95. Bilal M. β -Cyclodextrin hydration: a calorimetric and gravimetric study / M. Bilal, C. de Brauer, P. Claudy, P. Germain, J. M. L  toff   // *Thermochimica Acta*. – 1995. – V. 249. – P. 63-73.
96. Zelenina L. N. Thermodynamic investigation of water evaporation process from α -cyclodextrin hydrates / L. N. Zelenina, T. P. Chusova, A. V. Isakov, T. V. Rodionova, G. V. Villevald, A. Y. Manakov // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2021. – V. 158. – P. 106424.
97. Gorbachuk V. V. Thermodynamic comparison of molecular recognition of vaporous guests by solid calixarene and diol hosts / V. V. Gorbachuk et al // *Journal of the Chemical Society*. – 2000. – *Perkin Transactions 2*. – № 11. – P. 2287-2294.
98. Yakimova L. S. Molecular recognition of organic vapors by adamantylcalix[4]arene in QCM sensor using partial binding reversibility / L. S. Yakimova et al // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2008. – V. 112. – N. 49. – P. 15569-15575.
99. Гатиатулин А. К. Твердофазное замещение «гостя» в безводных клатратах бета-циклодекстрина. Дисс. канд. хим. наук: 02.00.04 / А. К. Гатиатулин – Казань. – 2014. – 141 С.
100. Water-Heat of Vaporization vs. Temperature. The Engineering ToolBox. – URL: https://www.engineeringtoolbox.com/water-properties-d_1573.html (дата обращения: 14.06.22). – Режим доступа: свободный.
101. Marques H. M. C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. *Flavour and Fragrance Journal*. – 2010. – V. 25. – № 5. – P. 313-326.
102. Loftsson T. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization / T. Loftsson, M. E. Brewster // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1996. – V. 85. – № 10. – P. 1017-1025.

103. Pitha J. Effects of ethanol on formation of inclusion complexes of hydroxypropylcyclodextrins with testosterone or with methyl orange / J. Pitha, T. Hoshino // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1992. – V. 80. – № 1-3. – P. 243-251.
104. Palcut M. Host-guest interactions of coumarin 6 with β -cyclodextrin in polar solvents / M. Palcut, L. Rábara // *Acta Chimica Slovenica*. – 2009. – V. 56. – № 4. – P. 845-851.
105. Nakajima A. Effect of Ethanol on the Inclusion Complex Formation between β -Cyclodextrin and Pyrene // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1984. – V. 57. – № 4. – P. 1143-1144.
106. Stadler-Szoke A. The Inclusion Complex of Nitroglycerol β -cyclodextrin / A. Stadler-Szoke, J. Szejtli // *Acta Pharm. Hung.* – 1979. – V. 49. – P. 30-34.
107. Yoshii H. Minimum number of water molecules required for inclusion of d-limonene in the cyclodextrin cavity / H. Yoshii, T. Furuta, A. Yasunishi, H. Hirano // *Journal of Biochemistry*. – 1994. – V. 115. – № 6. – P. 1035-1037.
108. Lindner K. B-Cyclodextrin Dodecahydrate: Crowding of Water Molecules within a Hydrophobic Cavity / K. Lindner, W. Saenger // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1978. – V. 17. – № 9. – P. 694-695.
109. Dewa T. Dynamic Aspects of Lattice Inclusion Complexation Involving a Phase Change. Equilibrium, Kinetics, and Energetics of Guest-Binding to a Hydrogen-Bonded Flexible Organic Network / T. Dewa, K. Endo, Y. Aoyama // *Journal of the American Chemical Society*. – 1998. – V. 120. – № 35. – P. 8933-8940.
110. Gorbachuk V. V. The cooperative effect of the third component on the isotherms of guest vapour inclusion in solid tert-butylcalix[4]arene / V. V. Gorbachuk, I. S. Antipin, A. G. Tsifarkin, B. N. Solomonov, A. I. Konovalov // *Mendeleev Communications*. – 1997. – V. 7. – № 6. – P. 215-217.

111. Abundo M. A stochastic model for the sigmoidal behaviour of cooperative biological systems / M. Abundo, L. Accardi, A. Finazzi Agrò, G. Mei, N. Rosato // *Biophysical Chemistry*. – 1996. – V. 58 – № 3. – P. 313-323.
112. Gorbachuk V. V. Influence of the guest molecular size on the thermodynamic parameters of host-guest complexes between solid tert-butylcalix[4]arene and vapours of organic compounds / V. V. Gorbachuk, A. G. Tsifarkin, I. S. Antipin, B. N. Solomonov, A. I. Konovalov // *Mendeleev Communications*. – 1999. – V. 9. – № 1. – P. 11-13.
113. Gorbachuk V. V. Estimation of the free energy of the supramolecular effect on host-guest complex formation between solid tert-butylcalix[4]arene and vapors of organic compounds / V. V. Gorbachuk, A. G. Tsifarkin, I. S. Antipin, B. N. Solomonov, A. I. Konovalov // *Journal of Inclusion Phenomena*. – 1999. – V. 35. – № 1-2. – P. 389-396.
114. Gorbachuk V. V. Nonlinear structure - Affinity relationships for vapor guest inclusion by solid calixarenes / V. V. Gorbachuk et al // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2002. – V. 106. – № 23. – P. 5845-5851.
115. Gorbachuk V. V. Cooperative hydration effect on the binding of organic vapors by a cross-linked polymer and beta-cyclodextrin / V. V. Gorbachuk, M. A. Ziganshin, L. S. Savelyeva, N. A. Mironov, W. D. Habicher // *Macromolecular Symposia*. – 2004. – V. 210. – № 1. – P. 263-270.
116. Ziganshin M. A. Nonregular structure–property relationships for inclusion parameters of tert-butylcalix[5]arene / M. A. Ziganshin et al // *Org. Biomol. Chem*. – 2007. – V. 5. – № 9. – P. 1472-1478.
117. Lindner K. Crystal and molecular structures of cyclomaltoheptaose inclusion complexes with HI and with methanol / K. Lindner, W. Saenger // *Carbohydrate Research*. – 1982. – V. 107. – № 1. – P. 7-16.

118. Steiner T. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 27. Disordered guest and water molecules, three-center and flip-flop O-H \cdots O hydrogen bonds in crystalline beta-cyclodextrin ethanol octahydrate at T = 295K: a neutron and x-ray diffraction study / T. Steiner, S. A. Mason, W. Saenger // *Journal of the American Chemical Society*. – 1991. – V. 113. – № 15. – P. 5676-5687.
119. Stezowski J. J. Dimeric β -cyclodextrin complexes may mimic membrane diffusion transport / J. J. Stezowski, K. H. Jogun, E. Eckle, K. Bartels // *Nature*. – 1978. – V. 274. – № 5671. – P. 617-619.
120. Jogun K. H. Metastable crystals of β -cyclodextrin complexes and the membrane diffusion model / K. H. Jogun, J. J. Stezowski // *Nature*. – 1979. – V. 278. – № 5705. – P. 667-668.
121. Czugler M. / M. Czugler, G. Geiger, J. J. Stezowski // *Kristallogr., Kristallgeom., Kristallphys., Kristallchem.* – 1983. – V. 162. – P. 54.
122. Donze C. β -CD inclusion complexes: Relative selectivity of terpene and aromatic guest molecules studied by competitive inclusion experiments / C. Donze, A. W. Coleman // *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*. – 1993. – V. 16. – № 1. – P. 1-15.
123. Gatiatulin A. K. Selective preparation of beta-cyclodextrin clathrates by solid-phase exchange of included tetrahydrofuran for volatile guests in absence of water / A. K. Gatiatulin, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2014. – V. 118. – № 2. – P. 987-992.
124. Gorbachuk V. V. Supramolecular interactions of solid human serum albumin with binary mixtures of solvent vapors / V. V. Gorbachuk, M. A. Ziganshin, B. N. Solomonov // *Biophysical Chemistry*. – 1999. – V. 81. – № 2. – P. 107-123.
125. Mironov N. A. Effects of Hydration, Lipids, and Temperature on the Binding of the Volatile Aroma Terpenes by β -Lactoglobulin Powders / N. A. Mironov, V.

- V. Breus, V. V. Gorbachuk, B. N. Solomonov, T. Haertlé // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2003. – V. 51. – № 9. – P. 2665-2673.
126. 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 / S. F. Galyaltdinov et al // *CrystEngComm*. – 2014. – V. 16. – № 18. – P. 3781-3787.
127. Armarego W. L. F. Purification of laboratory chemicals, 6th ed. / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – Oxford: Butterworth-Heinemann. – 2009. – 760 p.
128. Greenspan L. Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions // *Journal of Research of the National Bureau of Standards Section A: Physics and Chemistry*. – 1977. – 81A. – № 1. – P. 89.
129. Gatiatulin A. K. Guest exchange in anhydrous inclusion compounds of α -cyclodextrin and its amorphization / A. K. Gatiatulin, V. Y. Osel'skaya, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2021. – V. 146. – № 6. – P. 2417-2422.
130. Osel'skaya V. Y. Competing Role of Water in Inclusion of Indomethacin and Volatile Organic Compounds by Native Cyclodextrins / V. Y. Osel'skaya, A. K. Gatiatulin, A. E. Klimovitskii, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *Macroheterocycles*. В печати.
131. Gatiatulin A. K. Size exclusion effect in binary inclusion compounds of α -cyclodextrin / A. K. Gatiatulin, V. Y. Osel'skaya, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2018. – V. 20. – № 41. – P. 26105-26116.
132. Gatiatulin A. K. Smart control of guest inclusion by α -cyclodextrin using its hydration history / A. K. Gatiatulin, V. Y. Osel'skaya, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *RSC Advances*. – 2019. – V. 9. – № 65. – P. 37778-37787.

133. Topchieva I. N. Two-Phase Channel Structures Based on α -Cyclodextrin-Polyethylene Glycol Inclusion Complexes / I. N. Topchieva et al // *Langmuir*. – 2004. – V. 20. – № 21. – P. 9036-9043.
134. Nakagawa T. Topography of the 1:1 α -cyclodextrin-nitromethane inclusion complex / T. Nakagawa, S. Immel, F. W. Lichtenthaler, H. J. Lindner // *Carbohydrate Research*. – 2000. – V. 324. – № 2. – P. 141-146.
135. Storsberg J. Cyclodextrins in Polymer Synthesis: Supramolecular Cyclodextrin Complexes of Pyrrole and 3,4-Ethylenedioxythiophene and Their Oxidative Polymerization / J. Storsberg, H. Ritter, H. Pielartzik, L. Groenendaal, // *Advanced Materials*. – 2000. – V. 12. – № 8. – P. 567-569.
136. Rusa C. C. Inclusion compound formation with a new columnar cyclodextrin host / Rusa C. C. et al // *Langmuir*. – 2002. – V. 18. – № 25. – P. 10016-10023.
137. Saenger W. “Induced-fit”-type complex formation of the model enzyme α -cyclodextrin / W. Saenger, M. Noltemeyer, P. C. Manor, B. Hingerty, B. Klar // *Bioorganic Chemistry*. – 1976. – V. 5. – № 2. – P. 187-195.
138. Szafranek A. Kinetic parameters of thermal decomposition of complex of β -cyclodextrin with water // *Journal of Thermal Analysis*. – 1988. – V. 34. – № 4. – P. 917-926.
139. Caira M. R. Thermoanalytical Study of the Dehydration of Cyclodextrin Inclusion Complexes of Clofibric Acid / M. R. Caira, S. A. Bourne, E. Mvula // *J. Therm. Anal. Calorim.* – 1999. – V. 56. – № 3. – P. 1329-1334.
140. Zhang G. E. Kinetic studies on the thermal dissociation of β -cyclodextrin·ethyl benzoate inclusion complexes / G. E. Zhang et al // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 1998. – V. 54. – № 3. – P. 947-956.
141. Tian S. J. Mechanism and kinetics of thermal dissociation of inclusion complex of benzaldehyde with β -cyclodextrin / S. J. Tian, G. X. Xi, Q. T. Cheng,

- X. D. Lou, J. H. Li // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 1998. – V. 53. – № 3. – P. 825-833.
142. Gregory R. B. Protein Hydration and Glass Transition Behavior in Protein-Solvent Interactions // Marcel Dekker, New York. – 1995. – P. 217-221.
143. Hingerty B. E. / B. E. Hingerty, C. Betzel, W. Saenger // *American Crystallographic Association. Series 2*. – 1984. – V. 12. – P. 37
144. Marcolli C. Technical note: Fundamental aspects of ice nucleation via pore condensation and freezing including Laplace pressure and growth into macroscopic ice // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2020. – V. 20. – № 5. – P. 3209-3230.
145. Гатиатулин А. К. Приготовление соединений включения γ -циклодекстрина методом твердофазного замещения гостя / А. К. Гатиатулин, В. Ю. Осельская, М. А. Зиганшин, В. В. Горбачук // *Журнал общей химии*. – 2022. – Т. 92. № 7. – С. 1-6.
146. Ho T. M. Characterization of crystalline and spray-dried amorphous α -cyclodextrin powders / T. M. Ho, T. Howes, B. R. Bhandari // *Powder Technology*. – 2015. – V. 284. – P. 585-594.
147. Frieler L. Crystallisation properties of amorphous cyclodextrin powders and their complexation with fish oil / L. Frieler et al // *Journal of Food Science and Technology*. – 2019. – V. 56. – № 3. – P. 1519-1529.
148. Legendre B. Polymorphic and Thermodynamic Study of Indomethacin / B. Legendre, Y. Feutelais // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2004. – V. 76. – № 1. – P. 255-264.
149. O'Brien M. Indomethacin. / M. O'Brien, J. McCauley, E. Cohen // *Analytical Profiles of Drug Substances*. – 1984. – P. 211-238.
150. Crowley K. J. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: Assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical

- stability / K. J. Crowley, G. Zografi // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2002. – V. 91. – № 2. – P. 492-507.
151. Nicolai B. Polymorphism and solvation of indomethacin / B. Nicolai, R. Céolin, I. B. Rietveld // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2010. – V. 102. – № 1. – P. 211-216.
152. Salústio P. J. The influence of the preparation methods on the inclusion of model drugs in a β -cyclodextrin cavity / P. J. Salústio, G. Feio, J. L. Figueirinhas, J. F. Pinto, H. M. Cabral Marques // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – V. 71. – № 2. – P. 377-386.
153. Andronis V. Effects of Sorbed Water on the Crystallization of Indomethacin from the Amorphous State / V. Andronis, M. Yoshioka, G. Zografi // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1997. – V. 86. – № 3. – P. 346-351.
154. Andronis V. Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state / V. Andronis, G. Zografi // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2000. – V. 271. – № 3. – P. 236-248.

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продуктов безводного α -ЦД, выдержанного с насыщенными парами «гостей»

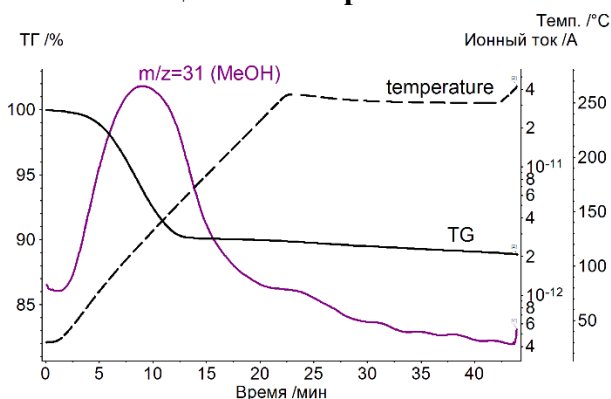


Рисунок П1. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД·3,3СН₃ОН приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами СН₃ОН при 298 К.

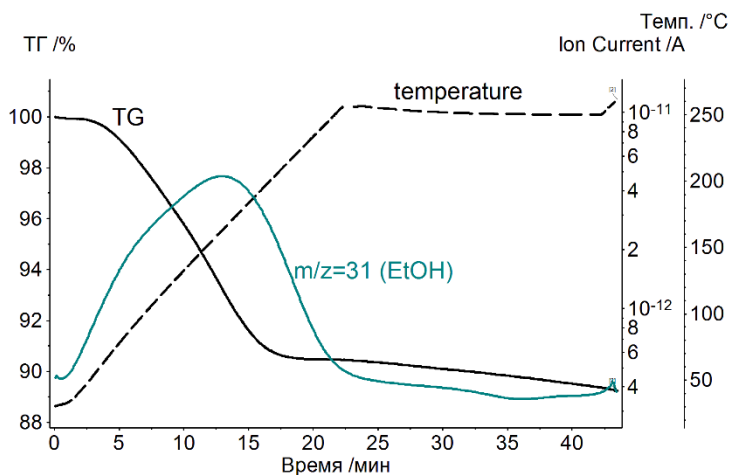


Рисунок П2. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД·2,2EtOH приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами EtOH при 298 К.

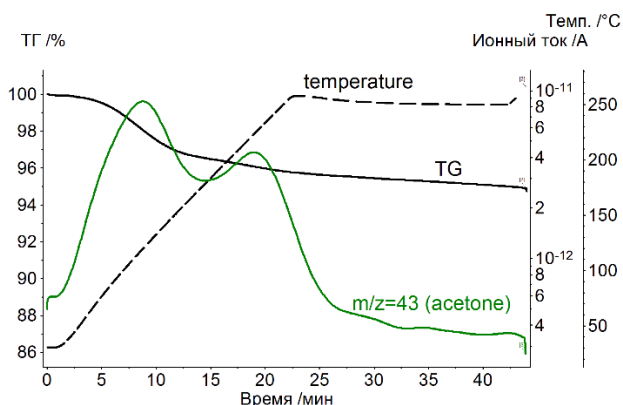


Рисунок П3. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД·0,6(СН₃)₂СО приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами (СН₃)₂СО при 298 К.

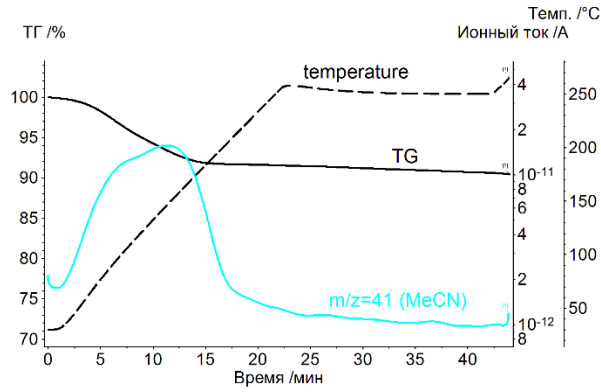


Рисунок П4. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД·1,9СН₃СН при приготовленном выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами СН₃СН при 298 К.

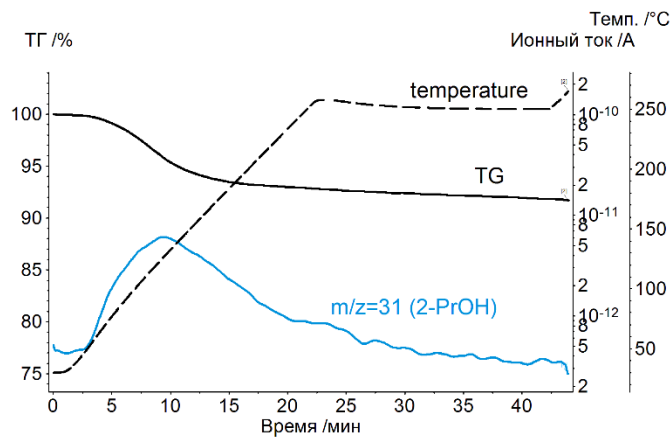


Рисунок П5. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД·1,2*i*-PrOH при приготовленном выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами 2-пропанола при 298 К.

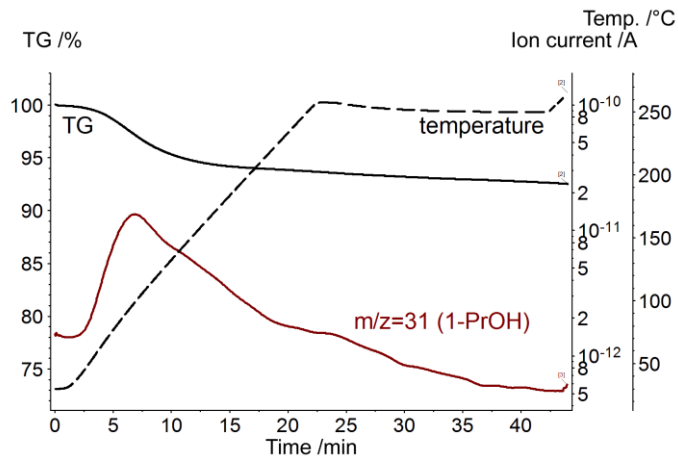


Рисунок П6. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД·1.0*n*-PrOH при приготовленном выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами 1-пропанола при 298 К.

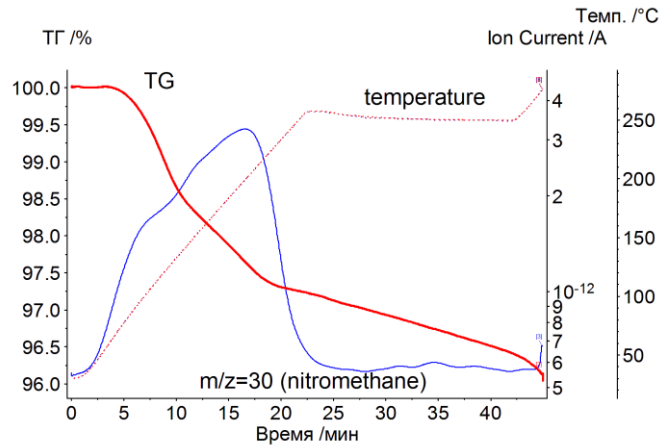


Рисунок П7. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД- CH_3NO_2 приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами CH_3NO_2 при 298 К.

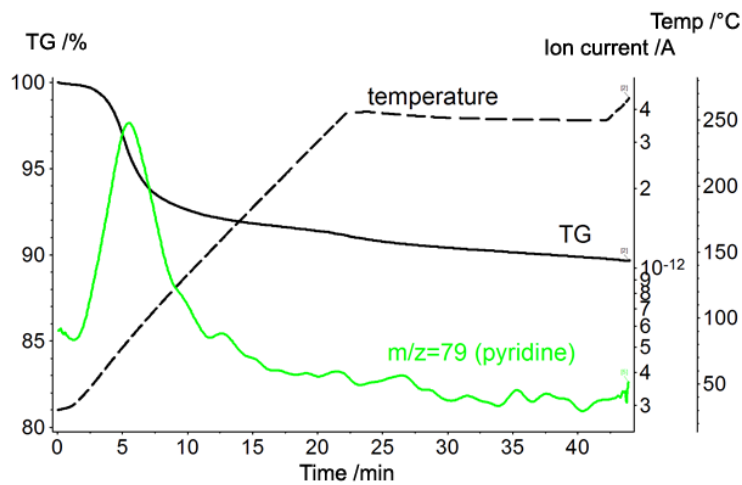


Рисунок П8. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД· $0.9\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами пиридина при 298 К.

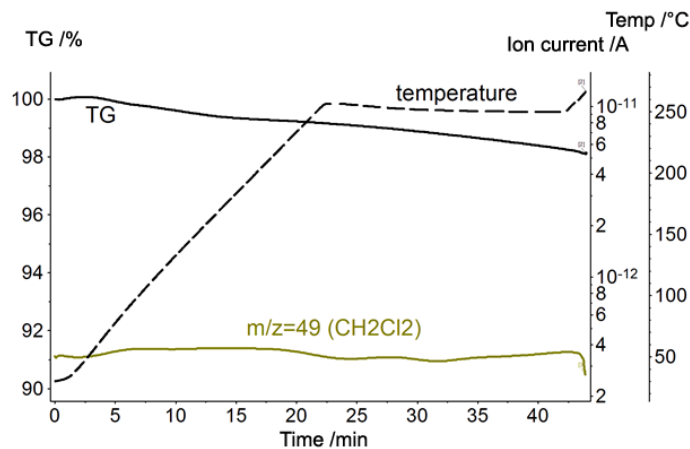


Рисунок П9. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата α -ЦД· $0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами CH_2Cl_2 при 298 К. α -ЦД не связывает CH_2Cl_2

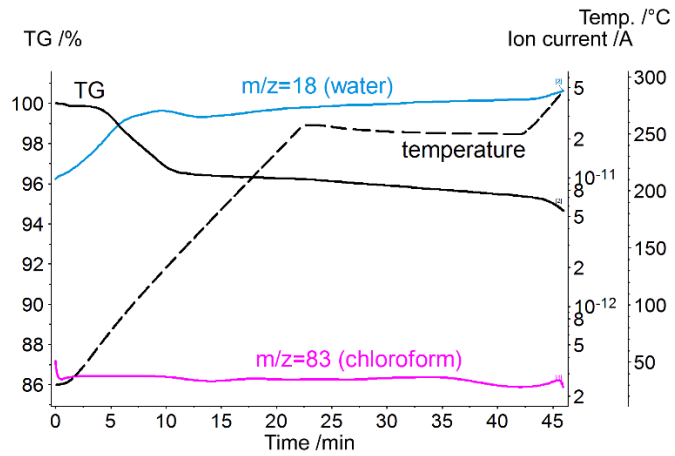


Рисунок П10. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта, приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами CHCl_3 при 298 К. α -ЦД не связывает CHCl_3

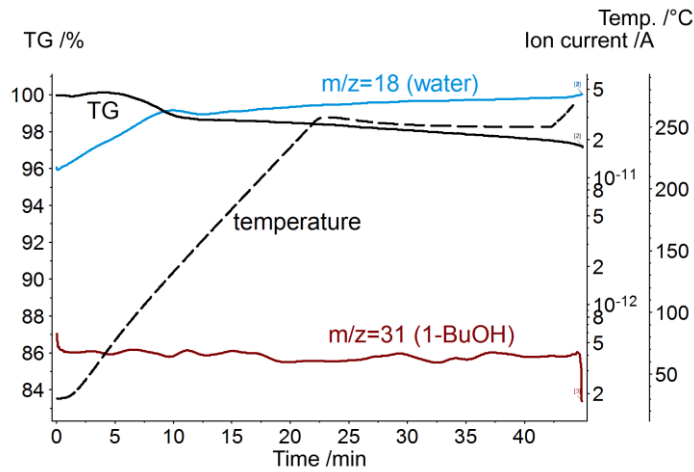


Рисунок П11. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта, полученного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами n -BuOH при 298 К. α -ЦД не связывает n -BuOH

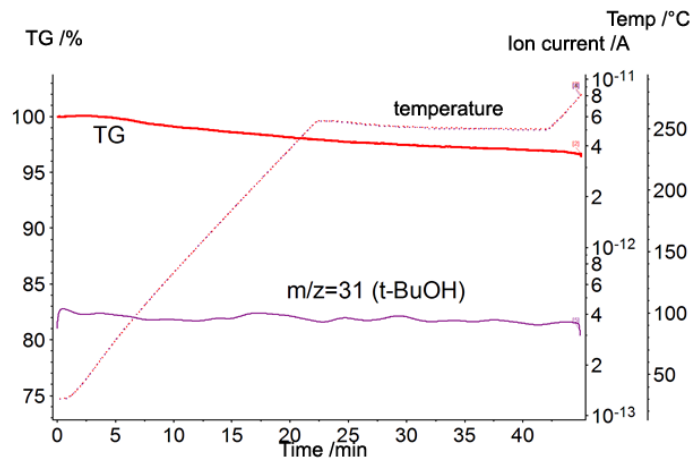


Рисунок П12. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта, полученного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами t -BuOH при 298 К. α -ЦД не связывает t -BuOH.

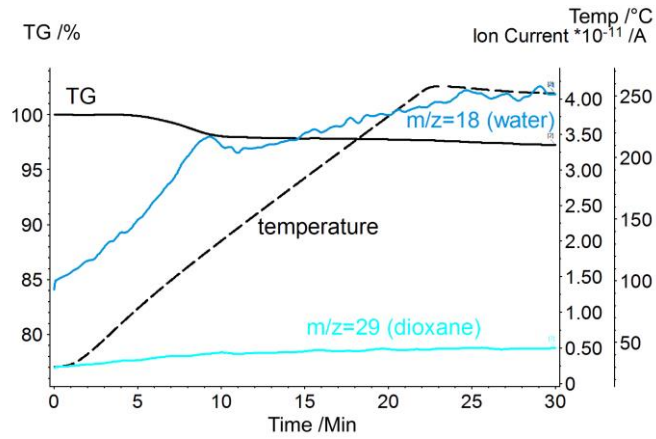


Рисунок П13. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта, полученного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами 1,4-диоксана при 298 К. α -ЦД не связывает диоксан.

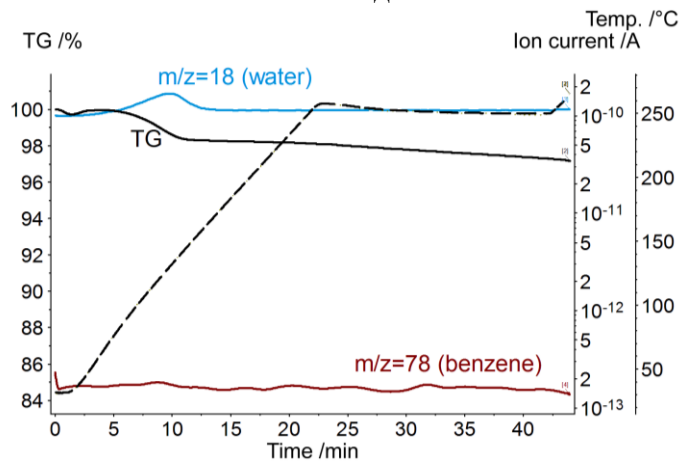


Рисунок П14. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта, полученного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами бензола при 298 К. α -ЦД не связывает бензол.

2. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продуктов насыщения безводного γ -ЦД насыщенными парами «гостей»

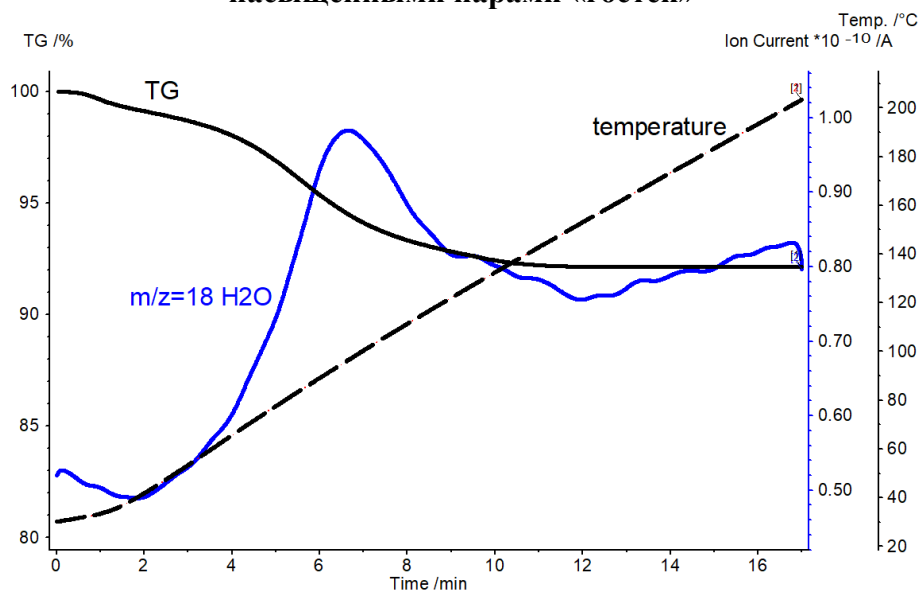


Рисунок П15. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа гидрата γ -ЦД·6.2H₂O, приготовленного насыщением безводного γ -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0,43$ (насыщенный раствор K₂CO₃) при 298 К

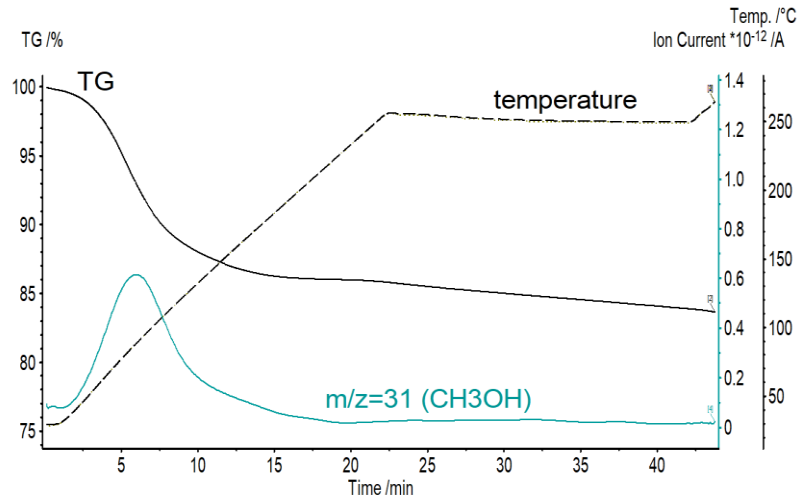


Рисунок П16. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·6.3CH₃OH, приготовленного насыщением безводного γ -ЦД с насыщенными парами CH₃OH при 298 К

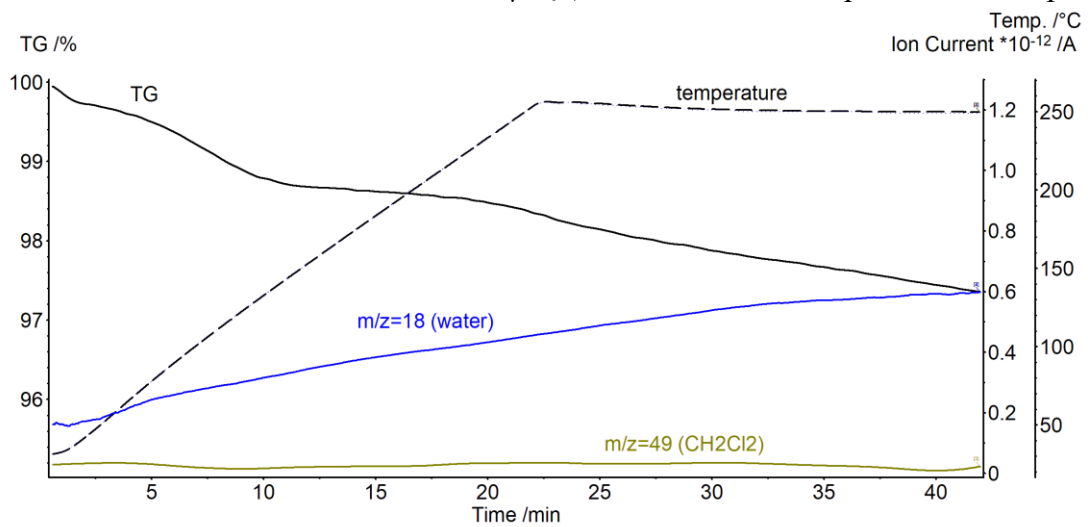


Рисунок П17. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта насыщением безводного γ -ЦД парами CH₂Cl₂ при 298 К. γ -ЦД не связывает CH₂Cl₂

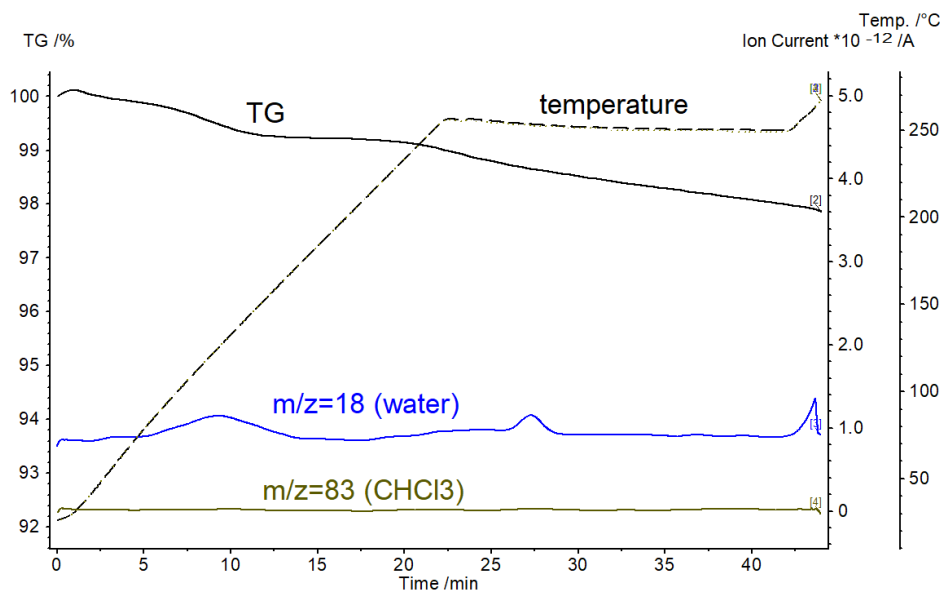


Рисунок П18. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта насыщением безводного γ -ЦД парами CHCl₃ при 298 К. γ -ЦД не связывает CHCl₃

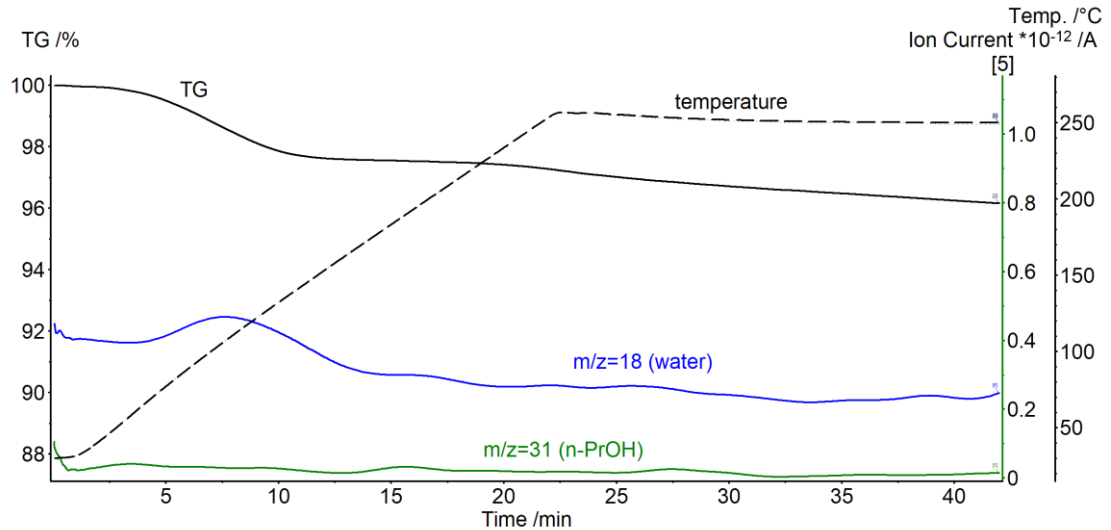


Рисунок П19. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта насыщения безводного γ -ЦД парами n -PrOH при 298 К. γ -ЦД не связывает n -PrOH

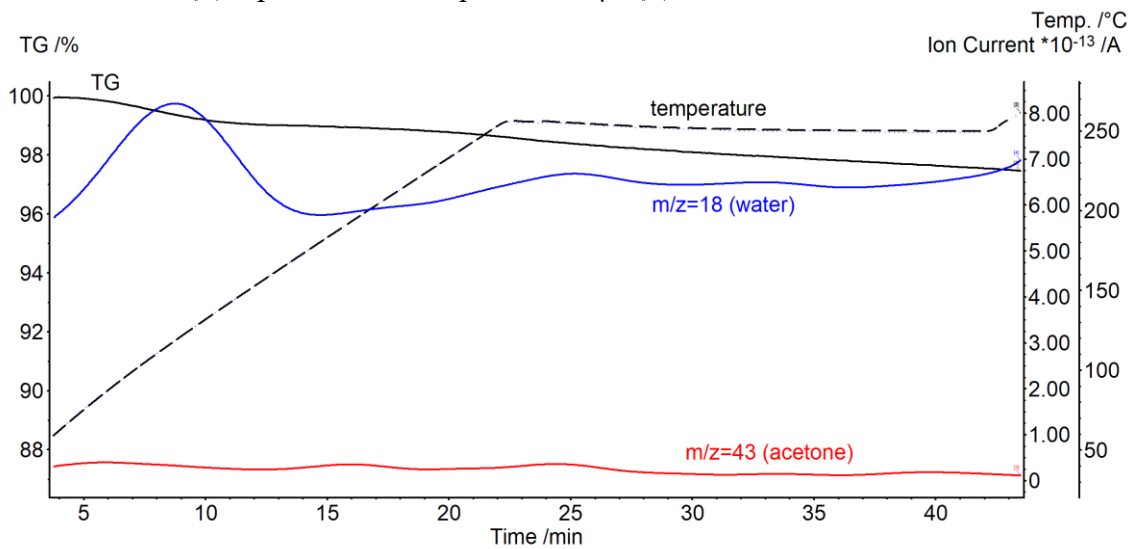


Рисунок П20. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·0.3(CH₃)₂CO приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами (CH₃)₂CO при 298 К

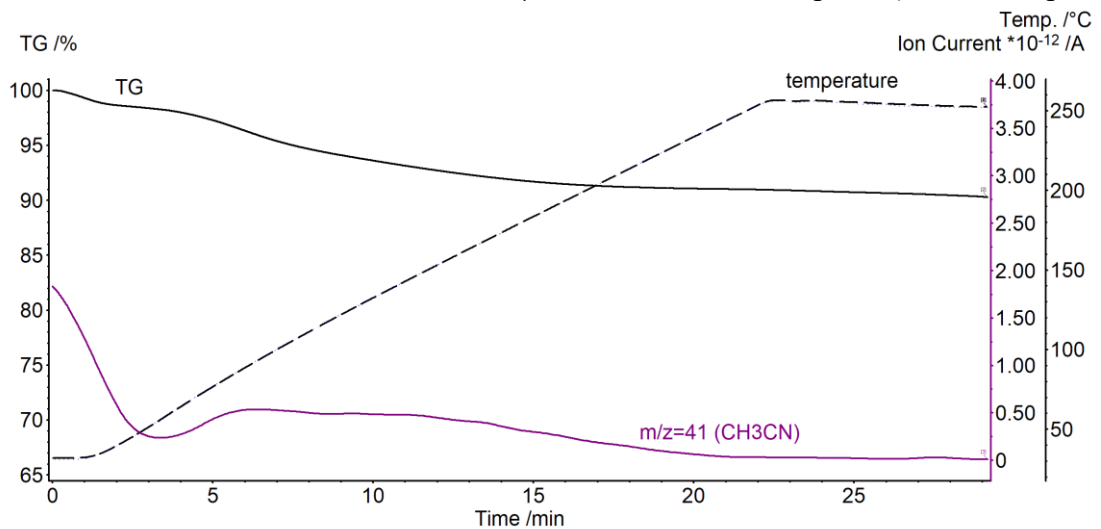


Рисунок П21. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·3.2CH₃CN приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами CH₃CN при 298 К

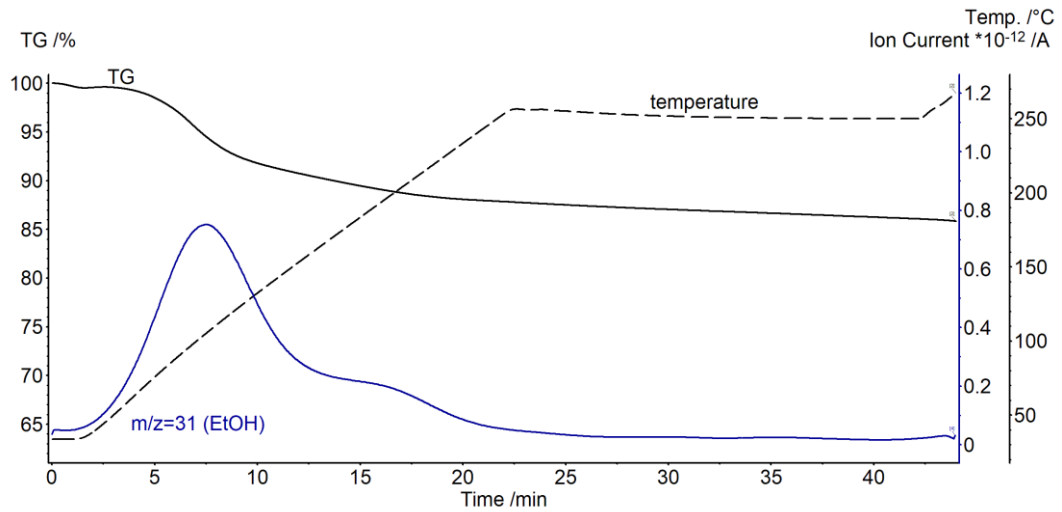


Рисунок П22. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·4.3EtOH приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами EtOH при 298 К

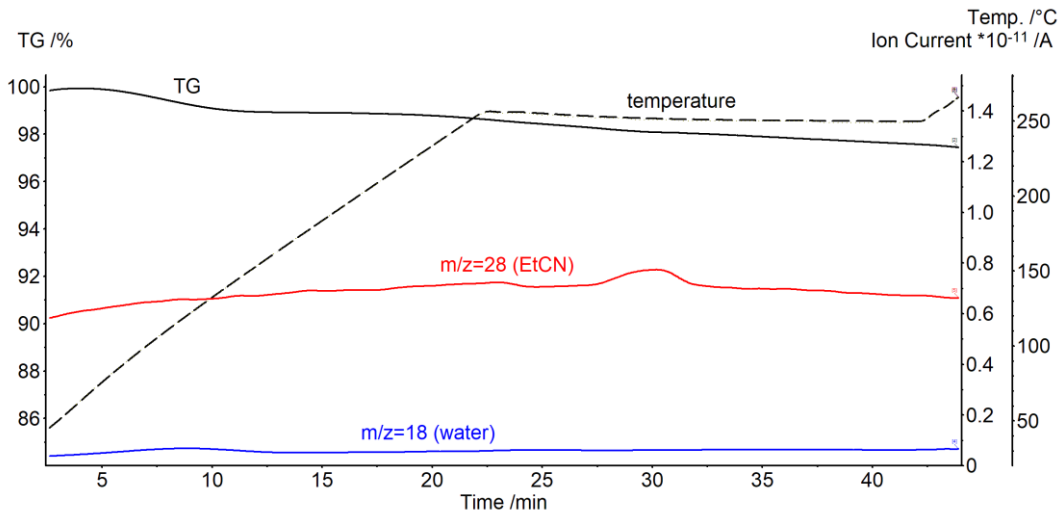


Рисунок П23. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·0.1EtCN приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами EtCN при 298 К

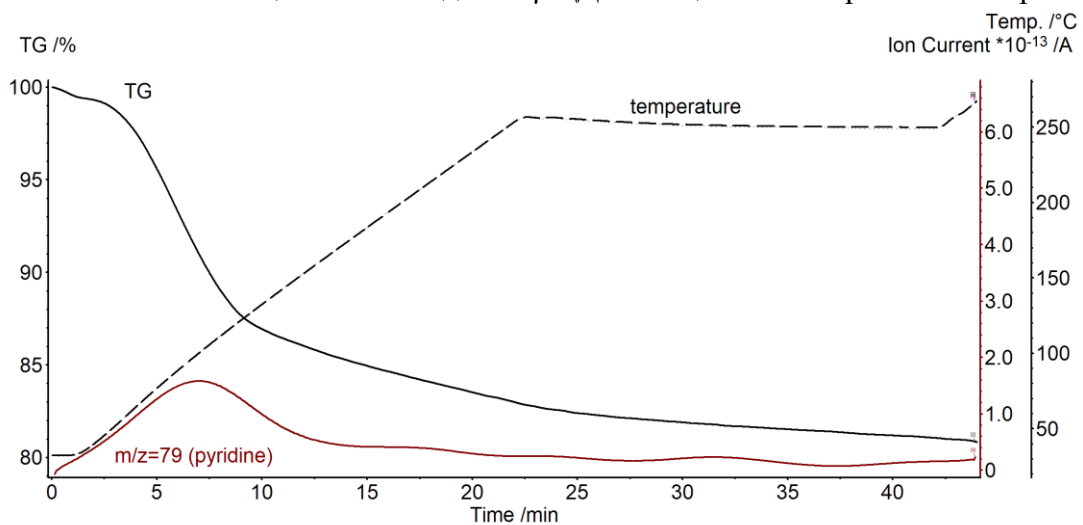


Рисунок П24. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·3.7C₅H₅N приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами пиридина при 298К

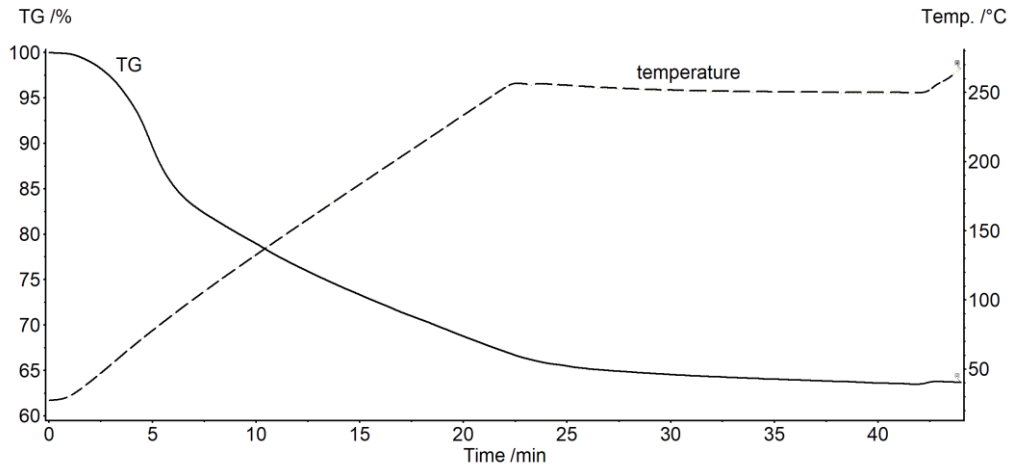


Рисунок П25. Кривая ТГ анализа клатрата γ -ЦД·1.1ГФИП приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами ГФИП при 298 К

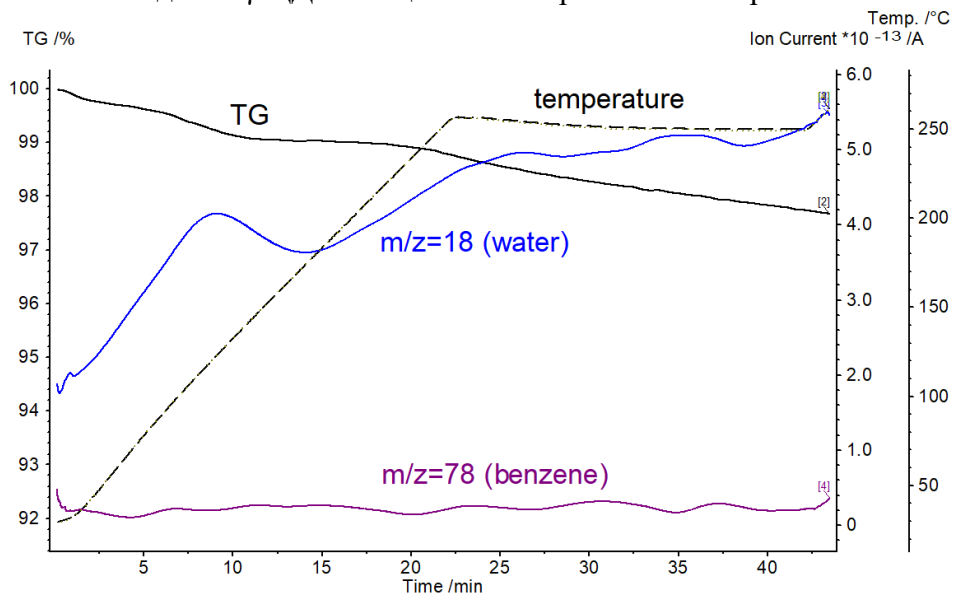


Рисунок П26. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта, приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами бензола при 298 К. γ -ЦД не связывает бензол

3. ТГ/МС кривые клатратов, приготовленных насыщением гидрата α -ЦД·5.9H₂O

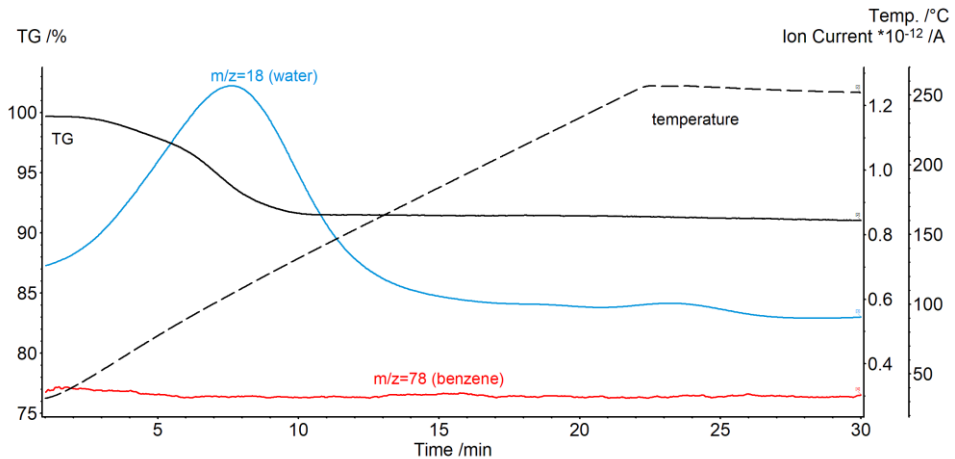


Рисунок П27. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами бензола (бензол не связывается).

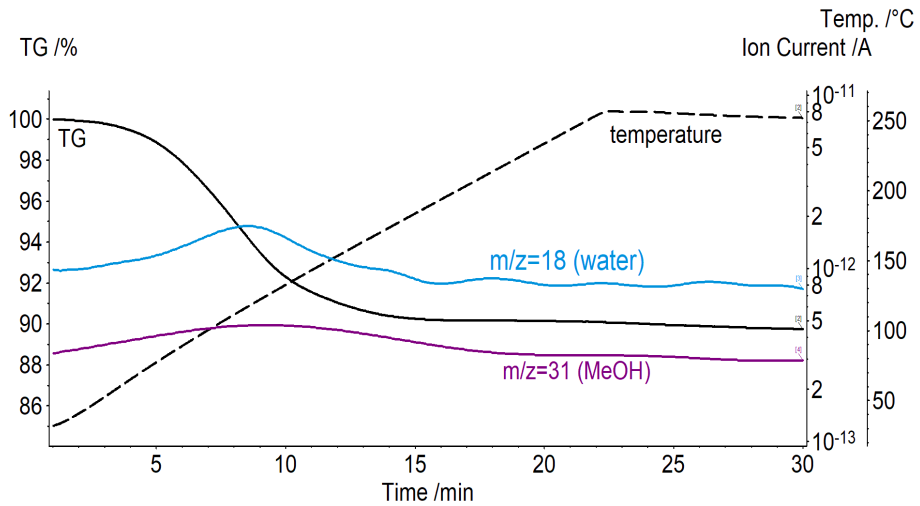


Рисунок П28. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами CH₃OH: α -ЦД·2.2CH₃OH·2.3H₂O.

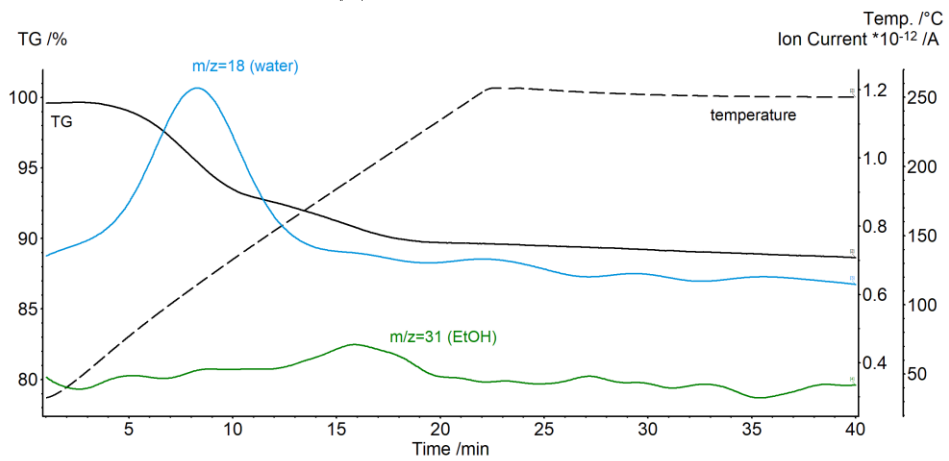


Рисунок П29. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами EtOH: α -ЦД·1.0EtOH·3.5H₂O.

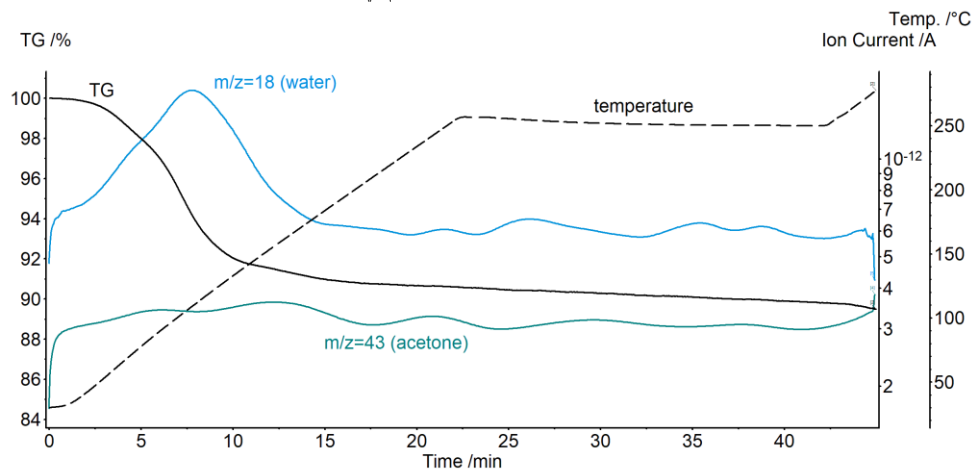


Рисунок П30. Продукт насыщения α -ЦД·5.9H₂O гексагидрата парами ацетона: α -ЦД·0.2(CH₃)₂CO·3.5H₂O

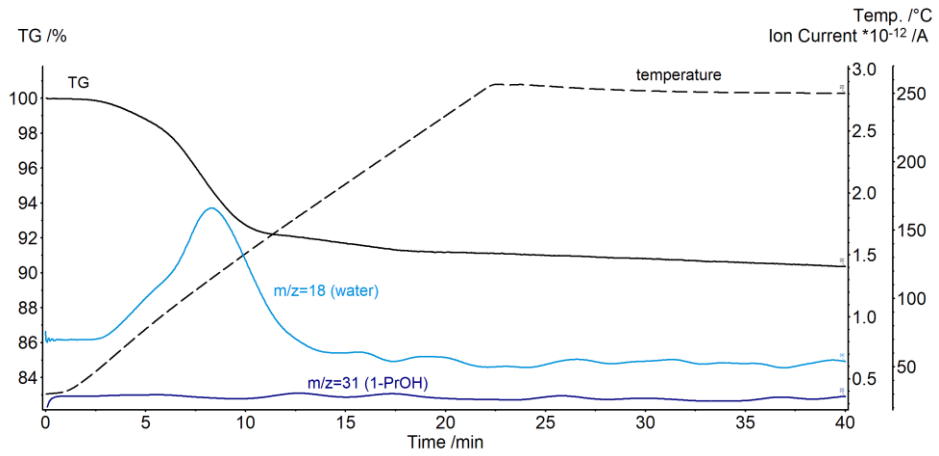


Рисунок П31. Продукт насыщения α -ЦД·5.9H₂O гексагидрата парами *n*-PrOH: α -ЦД·0.3*n*-PrOH·5H₂O

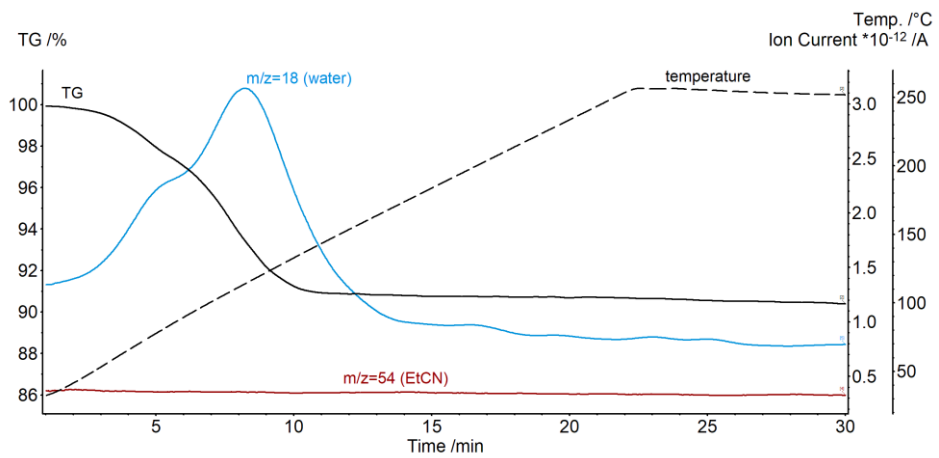


Рисунок П32. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами EtCN (EtCN не связывается).

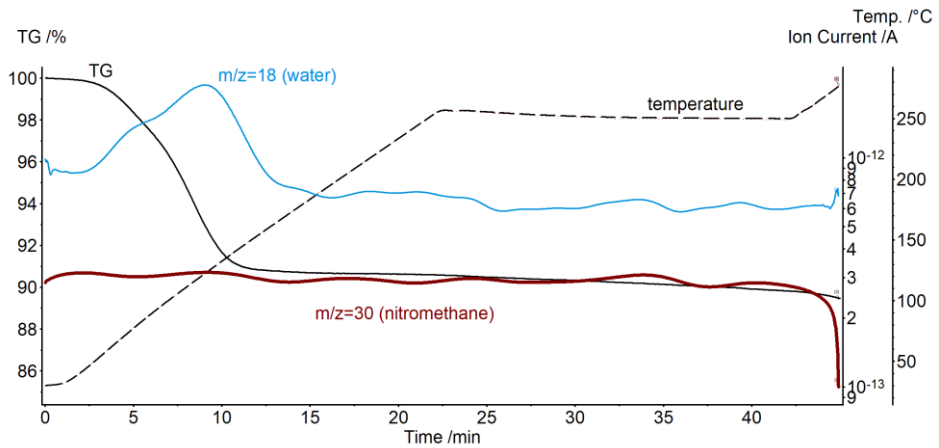


Рисунок П33. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами CH₃NO₂ (CH₃NO₂ не связывается).

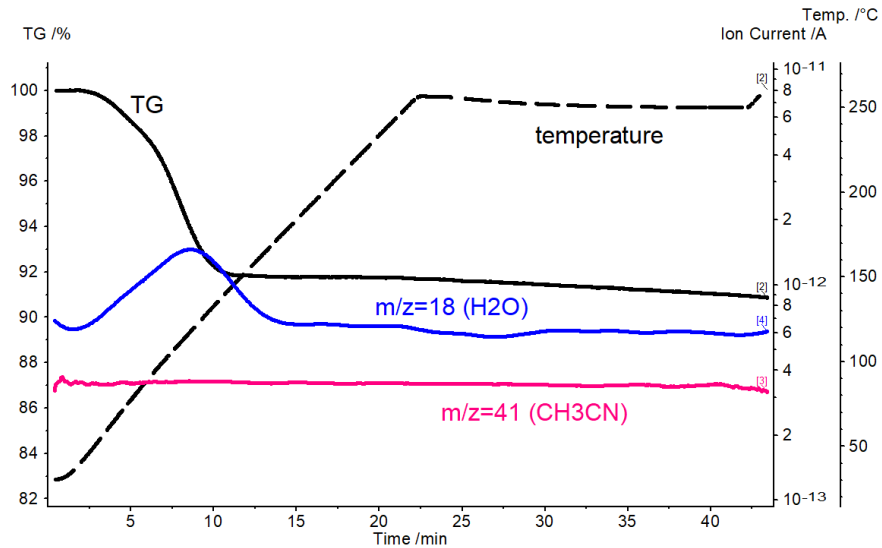


Рисунок ПЗ4. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами CH₃CN (CH₃CN не связывается).

4. ТГ/МС кривые клатратов, полученных насыщением гидрата α -ЦД·5.9H₂O в присутствии осушителя

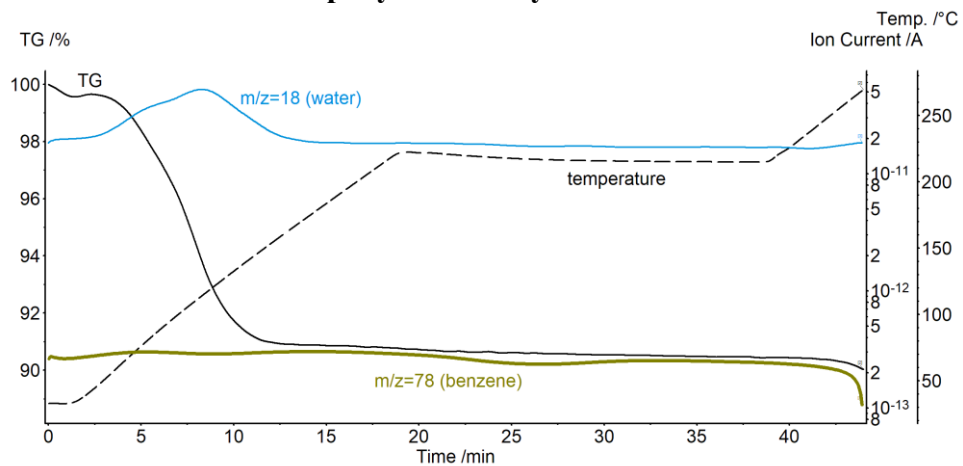


Рисунок ПЗ5. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами бензола в присутствии осушителя (бензол не связывается).

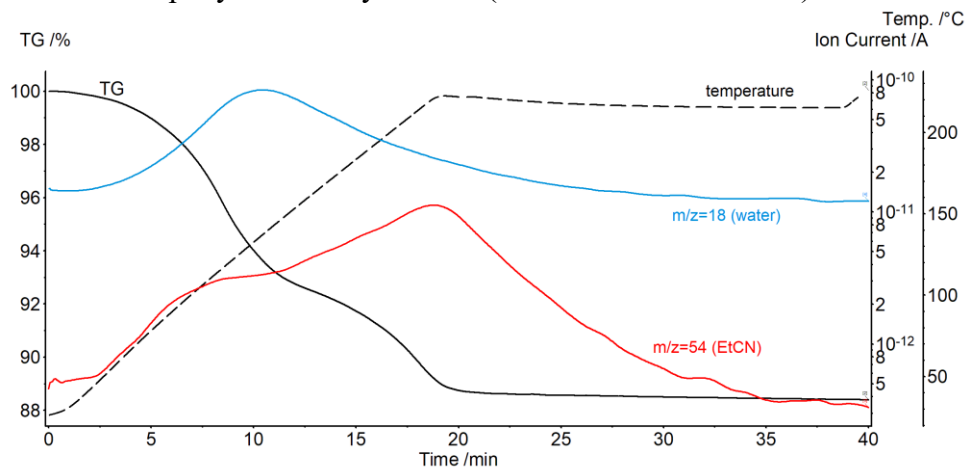


Рисунок ПЗ6. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами EtCN в присутствии осушителя (α -ЦД·1.1EtCN·3.6H₂O).

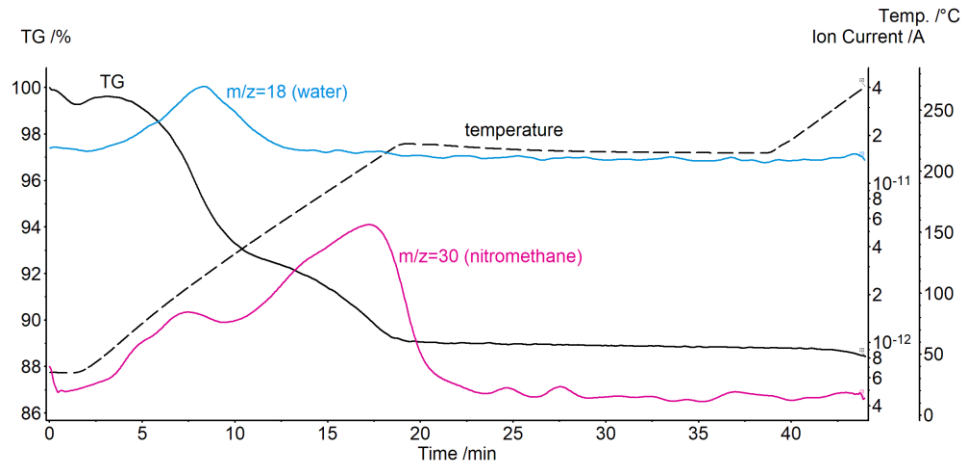


Рисунок П37. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами CH₃NO₂ в присутствии осушителя (α -ЦД·1.0CH₃NO₂·3.0H₂O).

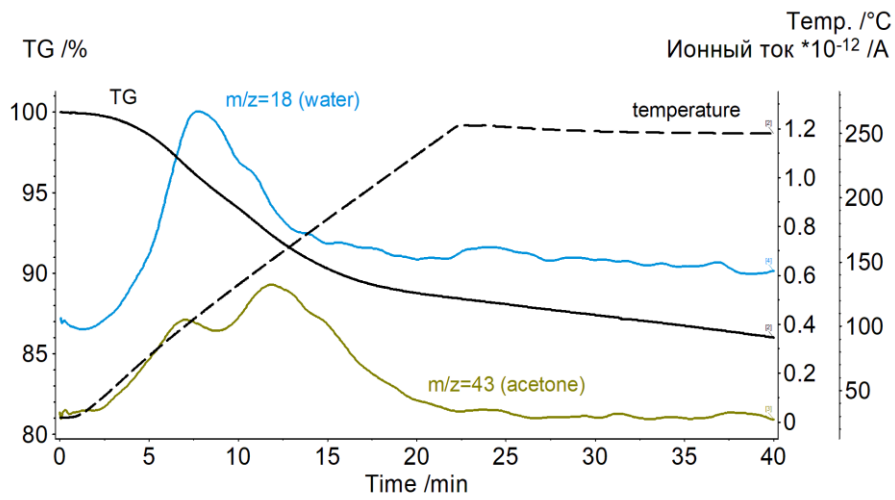


Рисунок П38. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами ацетона в присутствии осушителя (α -ЦД·1.3(CH₃)₂CO·2.7H₂O).

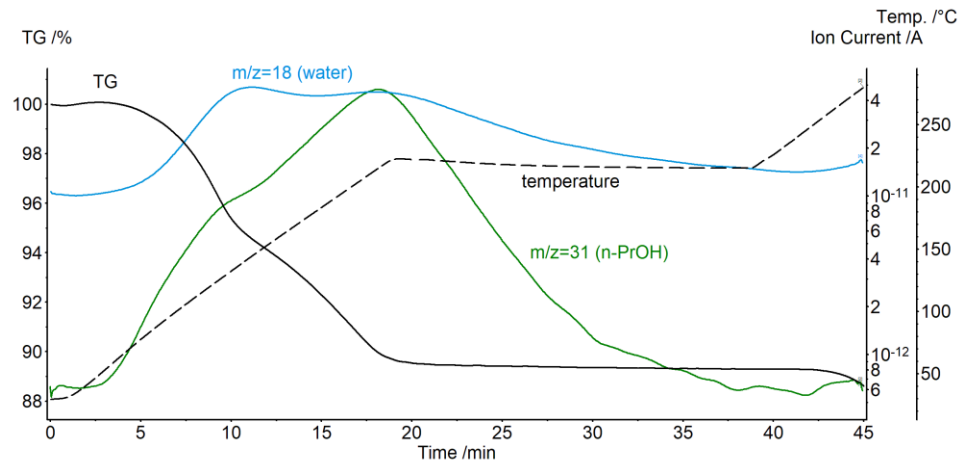


Рисунок П39. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами 1-пропанола в присутствии осушителя (α -ЦД·1.1n-PrOH·3.0H₂O).

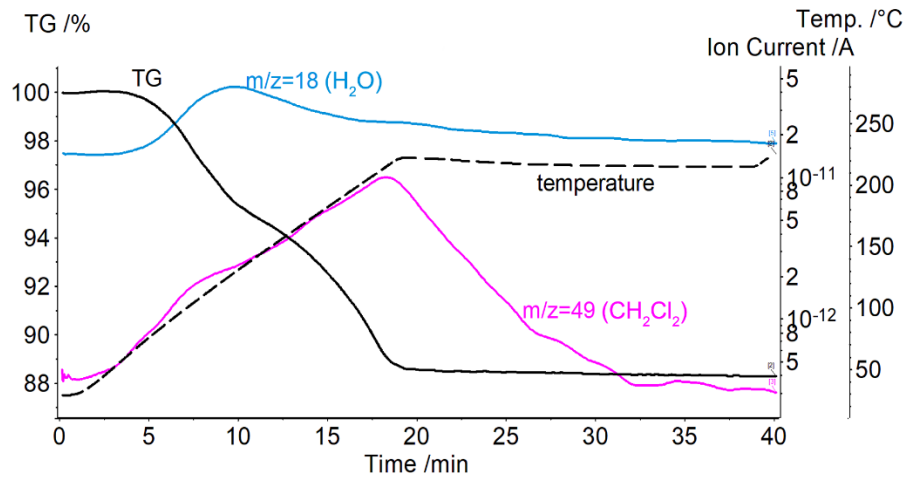


Рисунок П40. Продукт насыщения гексагидрата α -ЦД·5.9H₂O парами CH₂Cl₂ в присутствии осушителя (α -ЦД·1,0CH₂Cl₂·2,0H₂O).

5. ТГ/ДСК кривые промежуточных тетрагидратов α -ЦД с разной историей гидратации

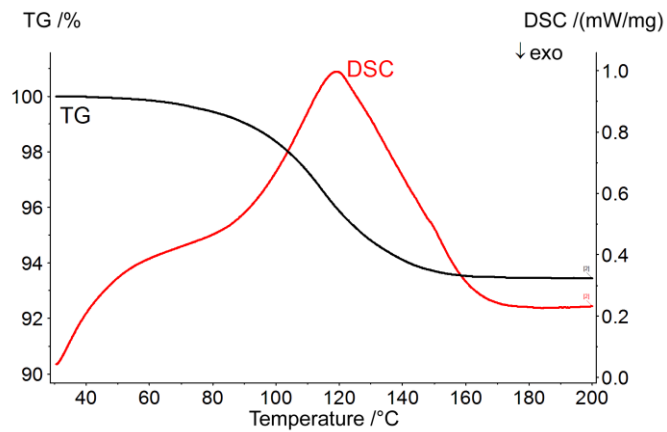


Рисунок П41. ТГ/ДСК кривые α -ЦД·3.8H₂O (тетрагидрат А).

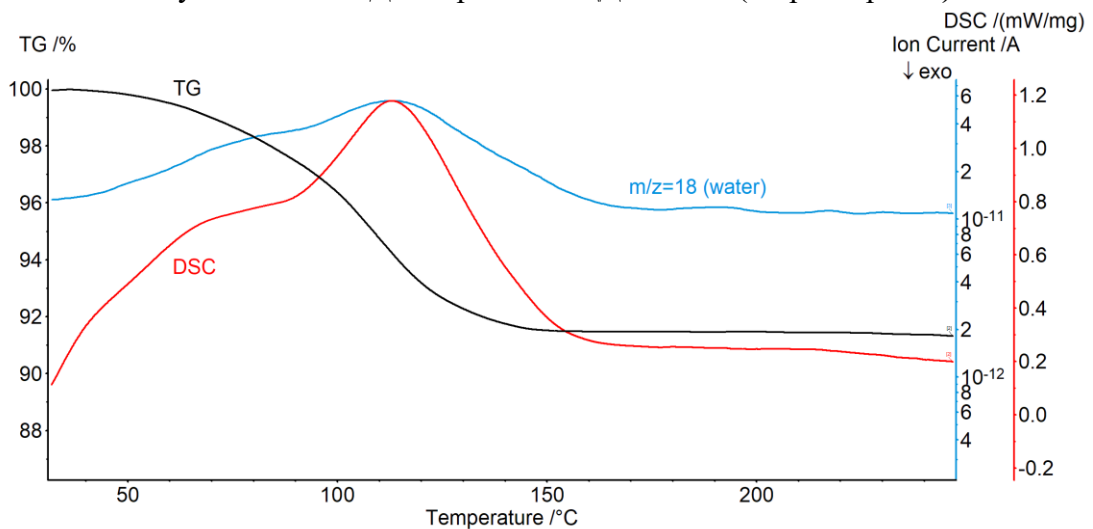


Рисунок П42. ТГ/ДСК/МС кривая α -ЦД·4.0H₂O (тетрагидрат Б).

6. ТГ/МС кривые клатратов, полученных насыщением тетрагидрата А органическими «гостями»

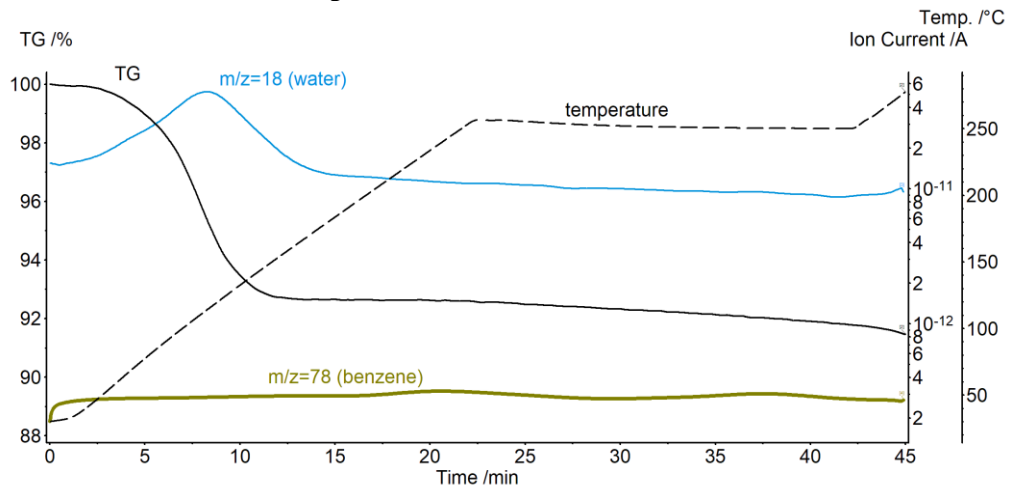


Рисунок П43. Продукт насыщения тетрагидрата А α -ЦД парами бензол (бензол не связывается).

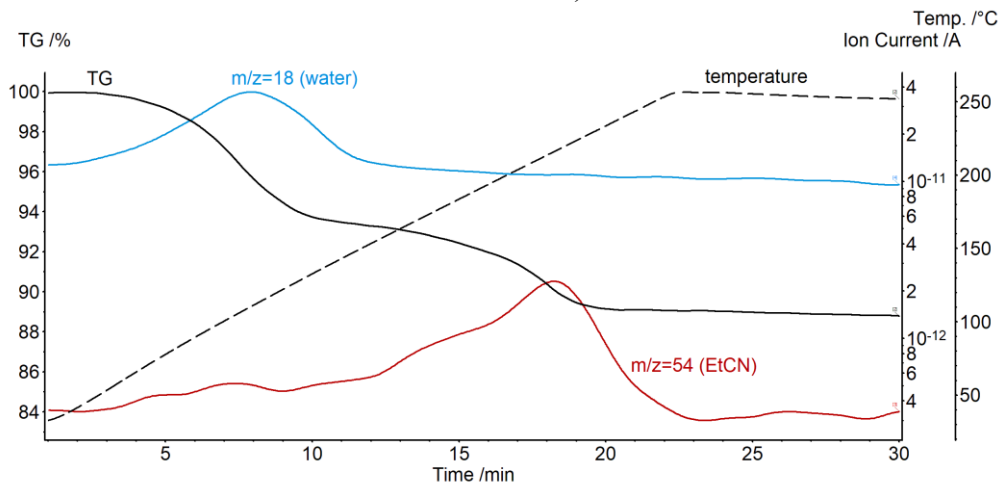


Рисунок П44. Продукт насыщения тетрагидрата А α -ЦД парами EtCN (α -ЦД \cdot 0.9EtCN \cdot 3.8H₂O).

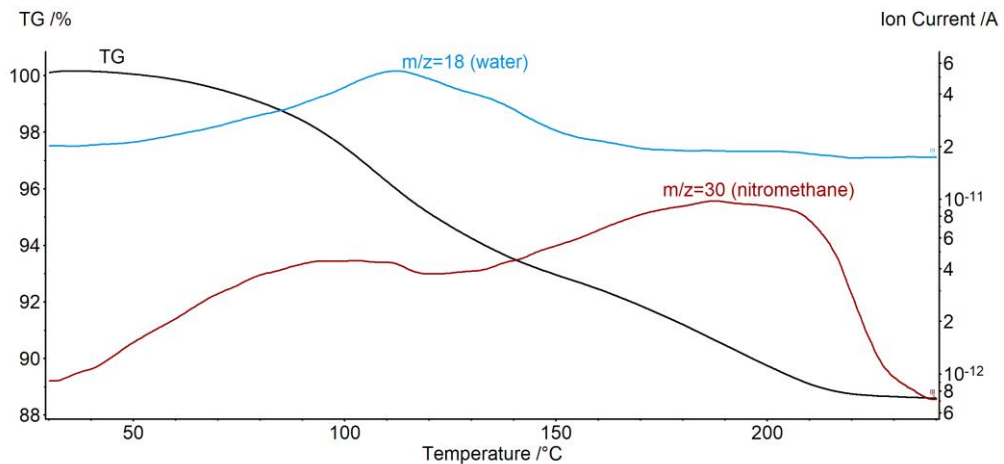


Рисунок П45. Продукт насыщения тетрагидрата А α -ЦД парами CH₃NO₂ (α -ЦД \cdot 1.4CH₃NO₂ \cdot 2.0H₂O).

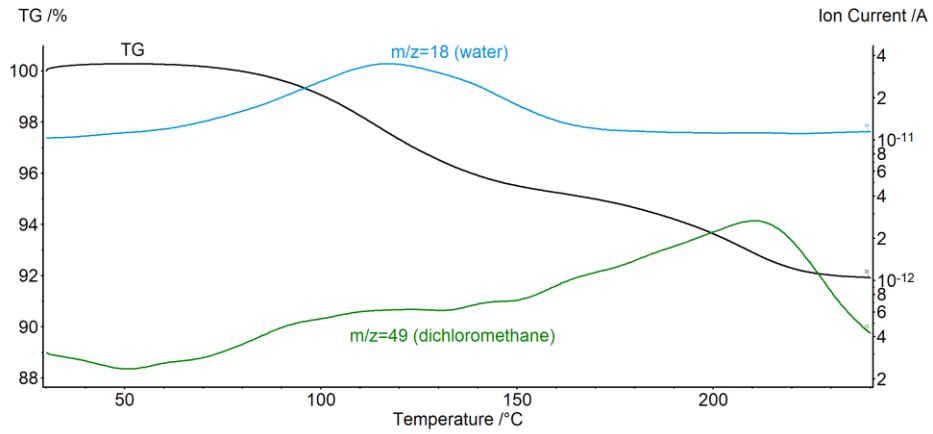


Рисунок П46. Продукт насыщения тетрагидрата А α -ЦД парами CH_2Cl_2 (α -ЦД \cdot 0.4 CH_2Cl_2 \cdot 3.0 H_2O).

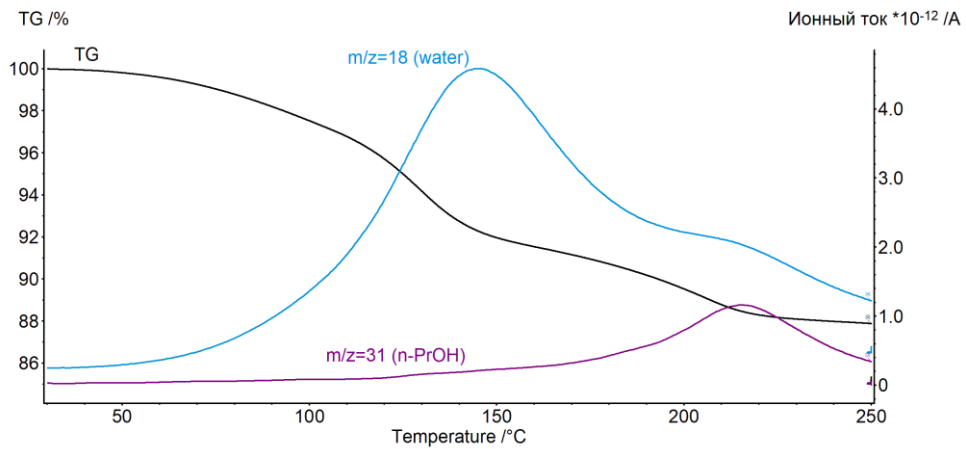


Рисунок П47. Продукт насыщения тетрагидрата А α -ЦД парами n -PrOH (α -ЦД \cdot 0.9 n -PrOH \cdot 4.3 H_2O)

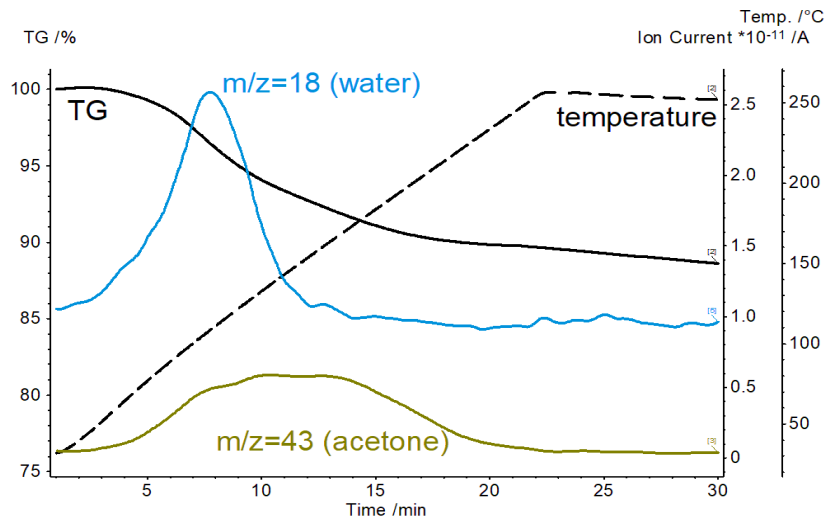


Рисунок П48. Продукт насыщения тетрагидрата А α -ЦД парами ацетона (α -ЦД \cdot 1.2 $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ \cdot 2.3 H_2O).

7. ТГ/МС кривые клатратов, полученных насыщением тетрагидрата Б органическими «гостями»

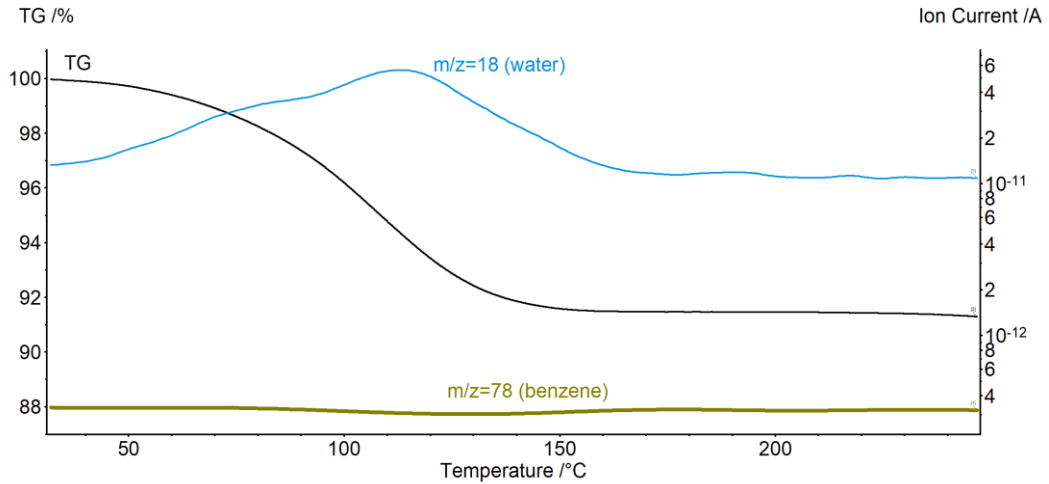


Рисунок П49. Продукт насыщения тетрагидрата Б α -ЦД парами бензола (бензол не связывается).

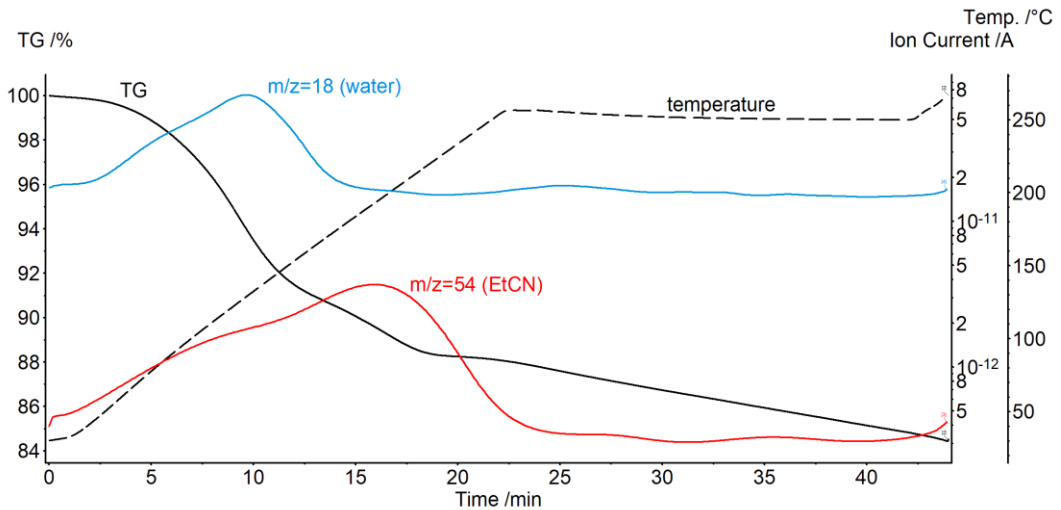


Рисунок П50. Продукт насыщения тетрагидрата Б α -ЦД парами EtCN (α -ЦД \cdot 1.0EtCN \cdot 4.1H₂O).

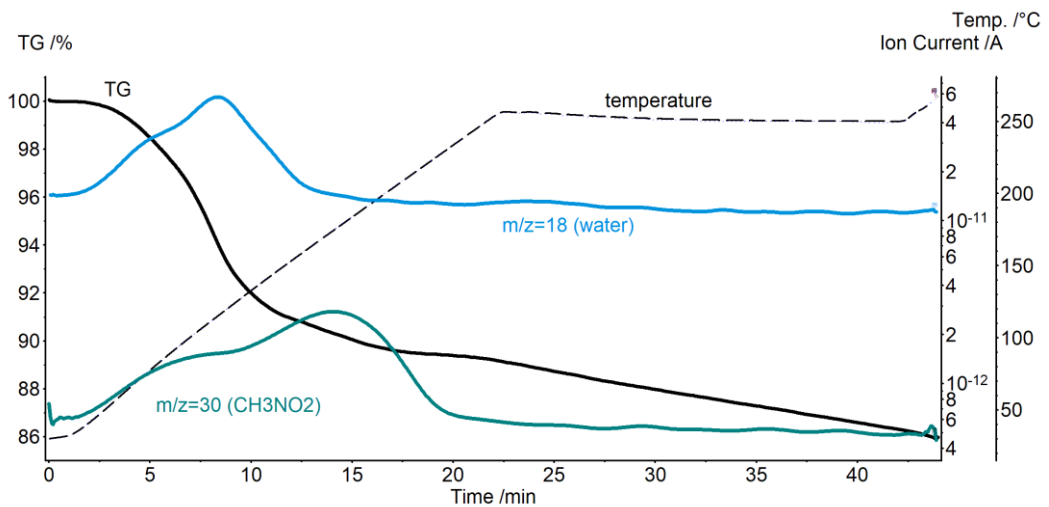


Рисунок П51. Продукт насыщения тетрагидрата Б α -ЦД парами CH₃NO₂ (α -ЦД \cdot 0.6CH₃NO₂ \cdot 4.5H₂O).

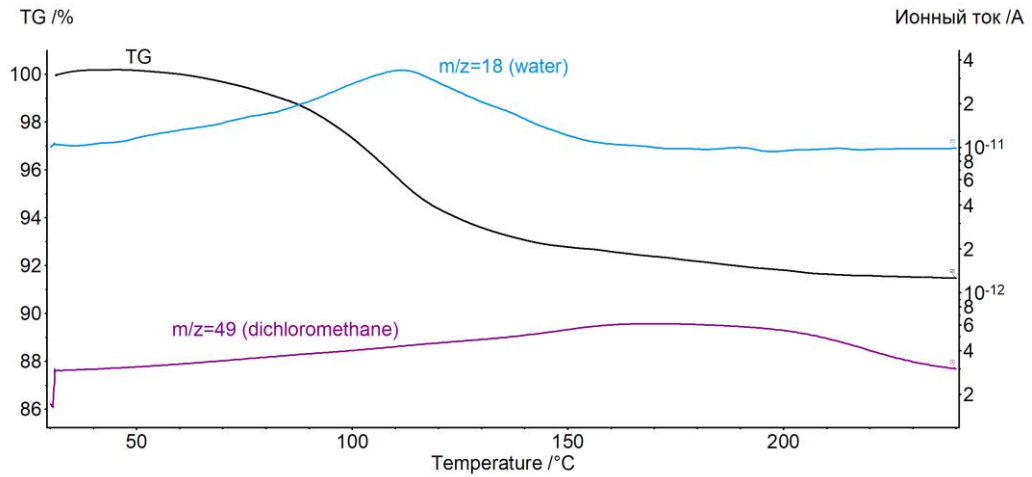


Рисунок П52. Продукт насыщения тетрагидрата Б α -ЦД парами CH₂Cl₂ (α -ЦД \cdot 0.3CH₂Cl₂ \cdot 4.0H₂O).

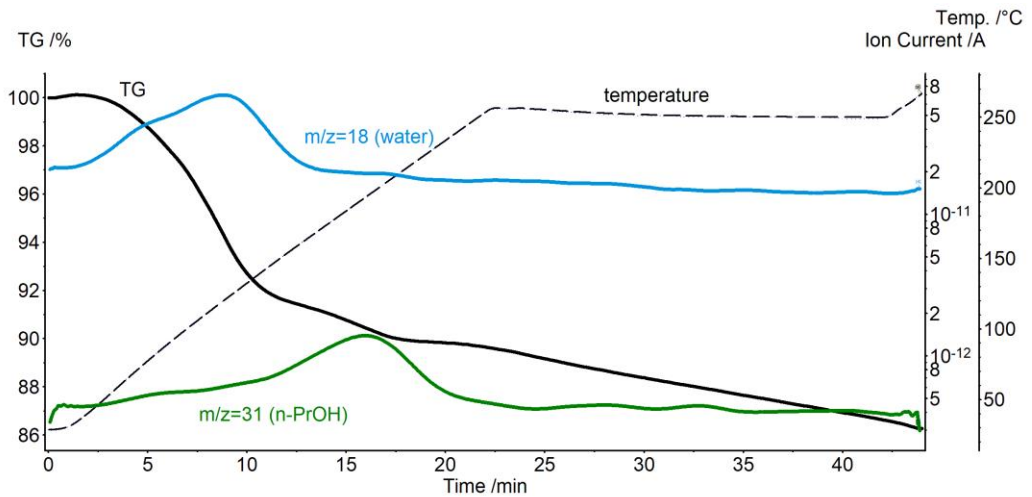


Рисунок П53. Продукт насыщения тетрагидрата Б α -ЦД парами 1-пропанола пар (α -ЦД \cdot 0.5n-PrOH \cdot 4.7H₂O).

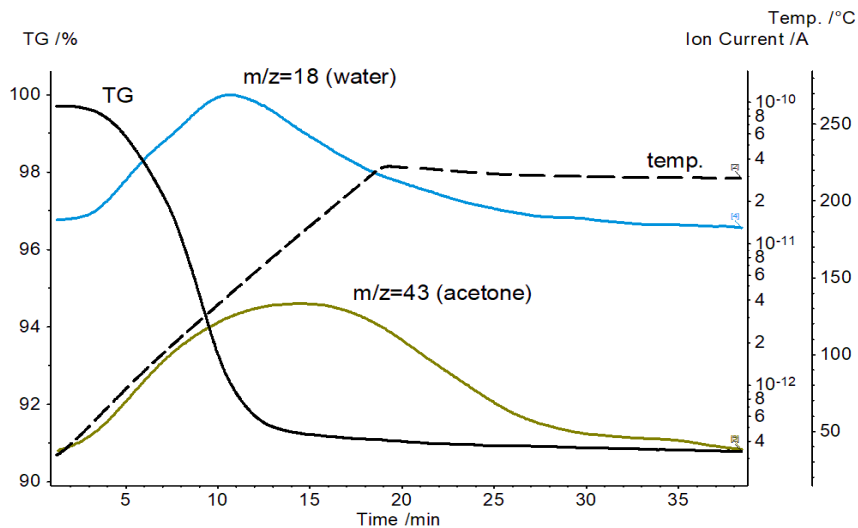


Рисунок П54. Продукт насыщения тетрагидрата Б α -ЦД парами ацетона (α -ЦД \cdot 0.3(CH₃)₂CO \cdot 4.0H₂O).

8. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов и гидратов α -ЦД

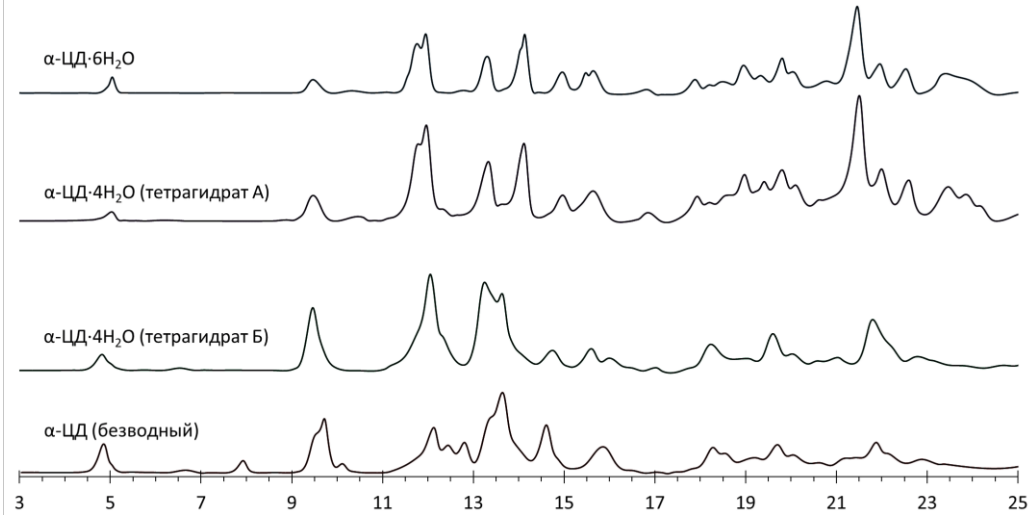


Рисунок П55. Порошковые рентгеновские дифрактограммы безводного α -ЦД, его промежуточных гидратов с разной историей гидратации, а также насыщенного гексагидрата

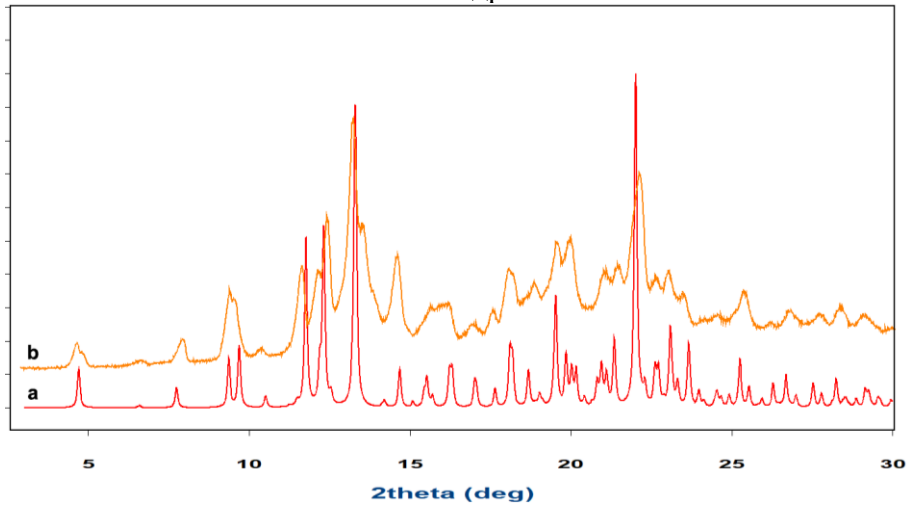


Рисунок П56. Порошковые рентгеновские дифрактограммы: (a) гидрата α -ЦД·7.57H₂O (форма III), полученная по данным PCA [72]; (b) клатрата α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата А.

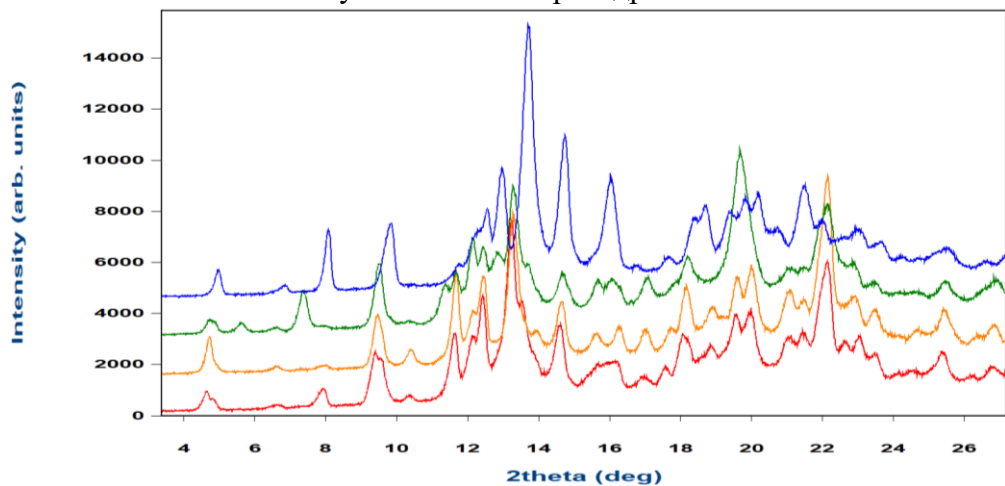


Рисунок П57. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов, полученных из тетрагидрата А α -ЦД (снизу-вверх): α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O; α -ЦД·1.4CH₃NO₂·2.0H₂O; α -ЦД·1.2(CH₃)₂CO·2.3H₂O; α -ЦД·0.4CH₂Cl₂·3.0H₂O.

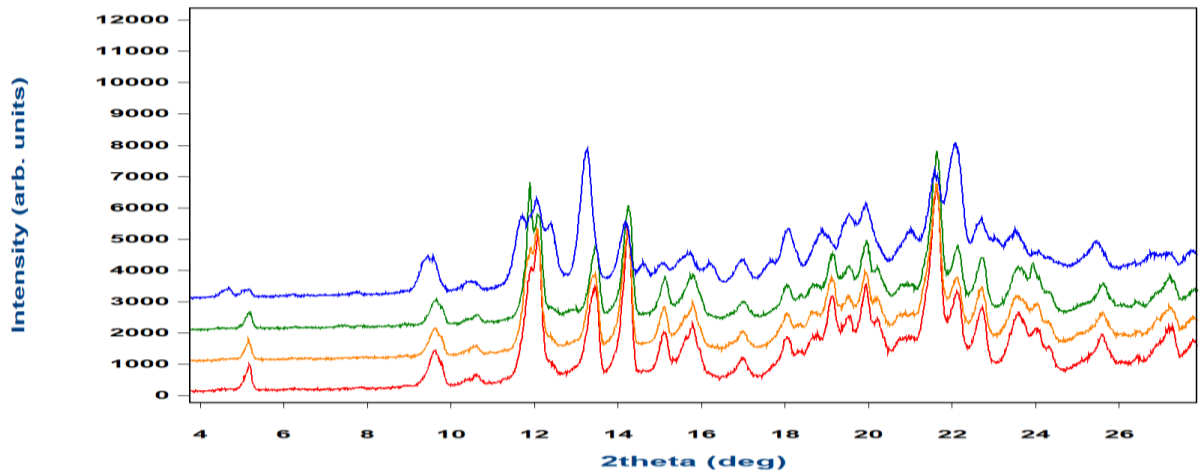


Рисунок П58. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов, полученных из α -ЦД тетрагидрата Б (снизу-вверх): α -ЦД · 0.5 *n*-PrOH · 4.7H₂O; α -ЦД · 0.3CH₂Cl₂ · 4.0H₂O; α -ЦД · 0.3(CH₃)₂CO · 4.0H₂O; α -ЦД · 1.0 EtCN · 4.1H₂O.

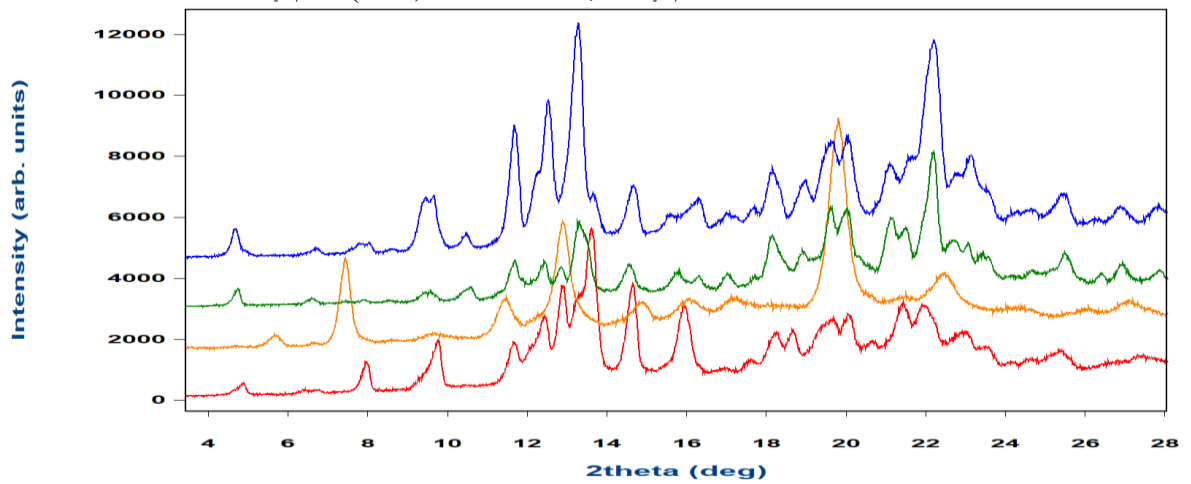


Рисунок П59. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов α -ЦД, полученных в системе «гексагидрат+осушитель+гость» (снизу-вверх): α -ЦД · 1.1 *n*-PrOH · 3.0H₂O; α -ЦД · 1.3(CH₃)₂CO · 2.7H₂O; α -ЦД · 1.0CH₂Cl₂ · 2.0H₂O; α -ЦД · 1.1EtCN · 3.6H₂O.

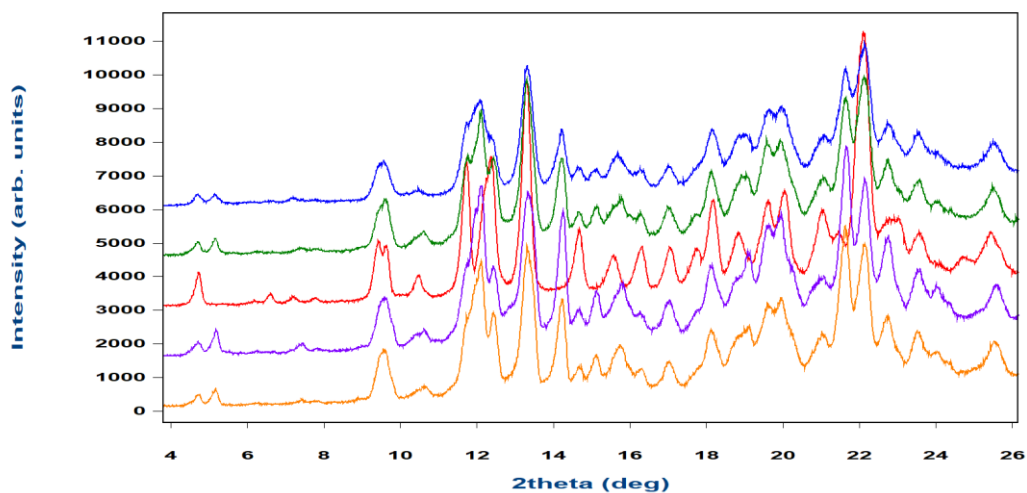


Рисунок П60. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов α -ЦД, полученных насыщением гексагидрата α -ЦД с парами (снизу-вверх): *n*-PrOH; (CH₃)₂CO; CH₃NO₂; EtCN; CH₂Cl₂ без добавления осушителя.

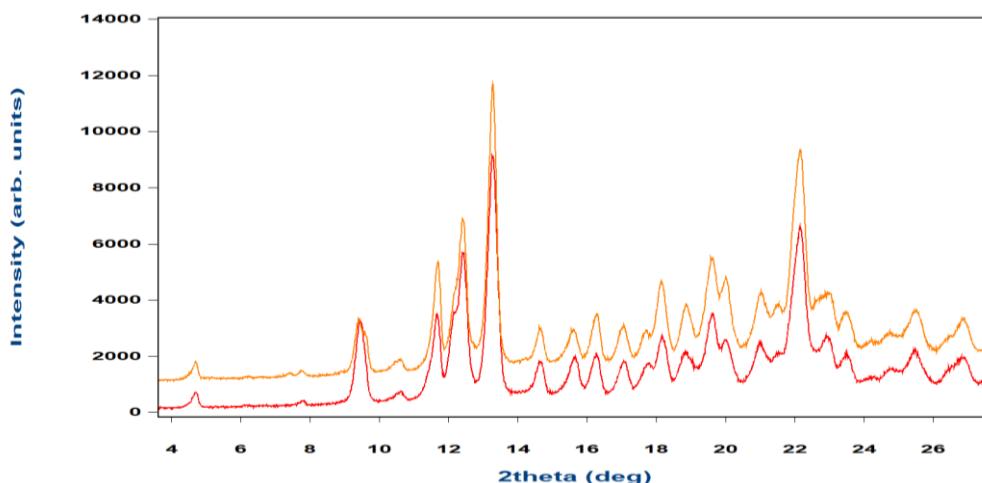


Рисунок П61. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов α -ЦД, полученных насыщением гексагидрата α -ЦД с парами (снизу-вверх): CH_3OH ; EtOH без добавления осушителя.

9. Индексация порошковых рентгеновских дифрактограмм безводного α -ЦД

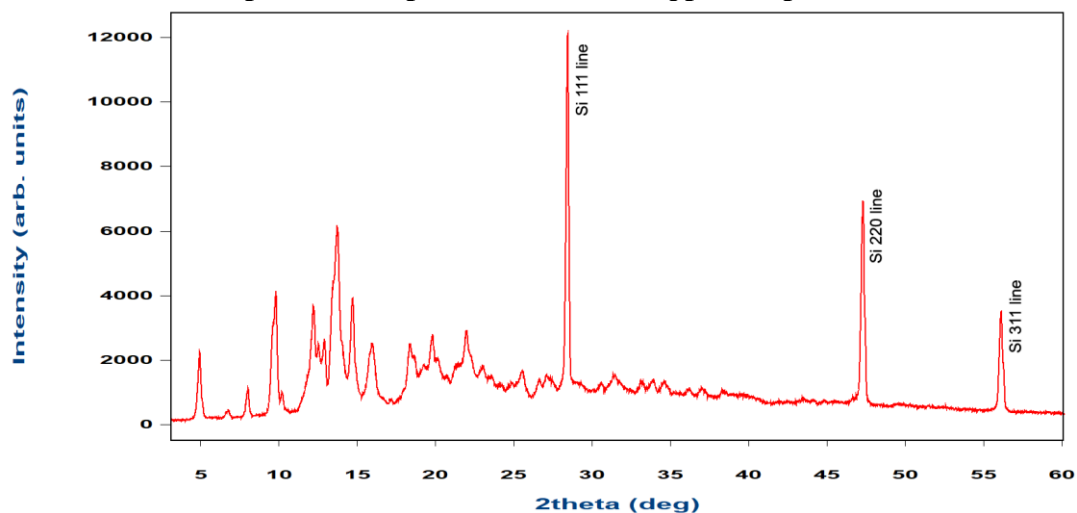


Рисунок П62. Порошковых рентгеновские дифрактограммы безводного α -ЦД с пиками стандарта SRM 640d.

Таблица П1. Параметры кристаллической ячейки разных форм α -ЦД*

	a, Å	b, Å	c, Å	V, Å ³
Форма IIIa (безводный α -ЦД)	14.135	36.030	7.437	3787.41
Форма III (α -ЦД \cdot 7.57H ₂ O)[72]	14.356	37.538	9.400	5065.62
Форма I (α -ЦД \cdot 6H ₂ O) [68, 71]	13.700	29.35	11.92	4792.97

* Все формы имеют пространственную группу $P2_12_12_1$.

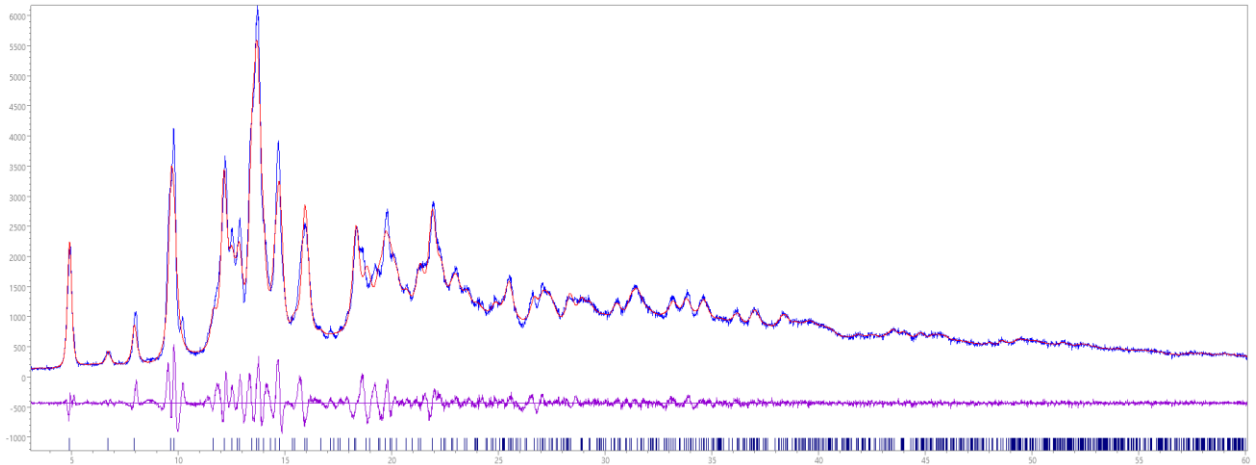


Рисунок П63. Экспериментальная порошковая дифрактограмма (синяя кривая), наилучшее приближение (красная) и разностная кривая (фиолетовая) для безводного α -ЦД ($R_{wp} = 6.781$). Вертикальные линии соответствуют положениям Брегга для рассчитанной кристаллографической ячейки и пространственной группы $P2_12_12_1$.

10. Данные кинетики дегидратации тетрагидрата А

Таблица П2. Энергия активации E_a и логарифм преэкспоненциального фактора A для реакции дегидратации α -ЦД, полученные разными методами аппроксимации.

Модель	Метод	E_a , кДж·моль ⁻¹	$\log A$, с ⁻¹
-	Фридман	74 ± 11.5	8.51
-	Озава-Флинн-Уолл	74 ± 9.3	8.59
A_n , n -мерная нуклеация по то Аврами-Ерофееву ($n=0.58$) Корр. коэф. 0.99915	лин. регр.	79	9.15

Friedman Analysis

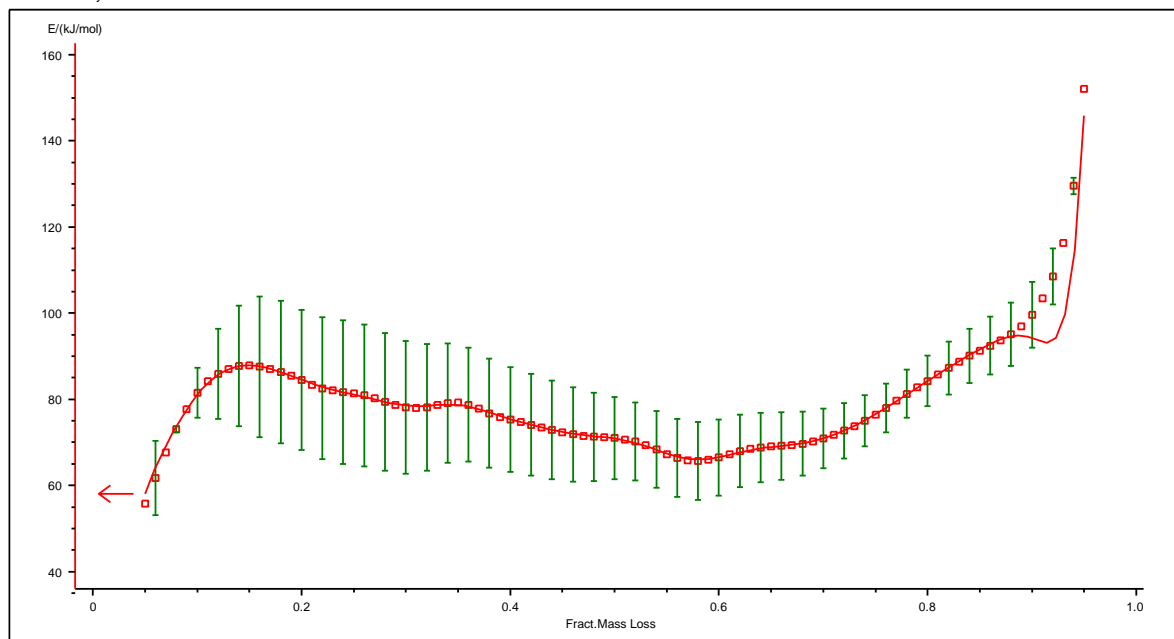


Рисунок П64. Анализ по Фридману для процесса дегидратации тетрагидрата А.

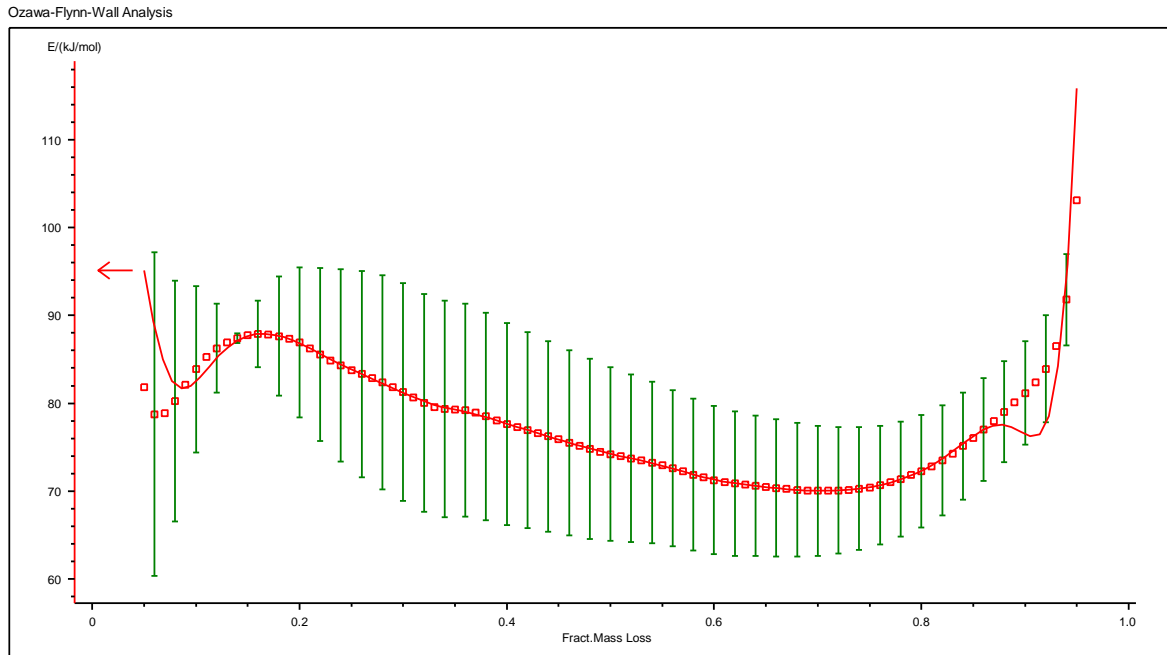


Рисунок П65. Анализ по Озава-Флинн-Уоллу для процесса дегидратации тетрагидрата А.

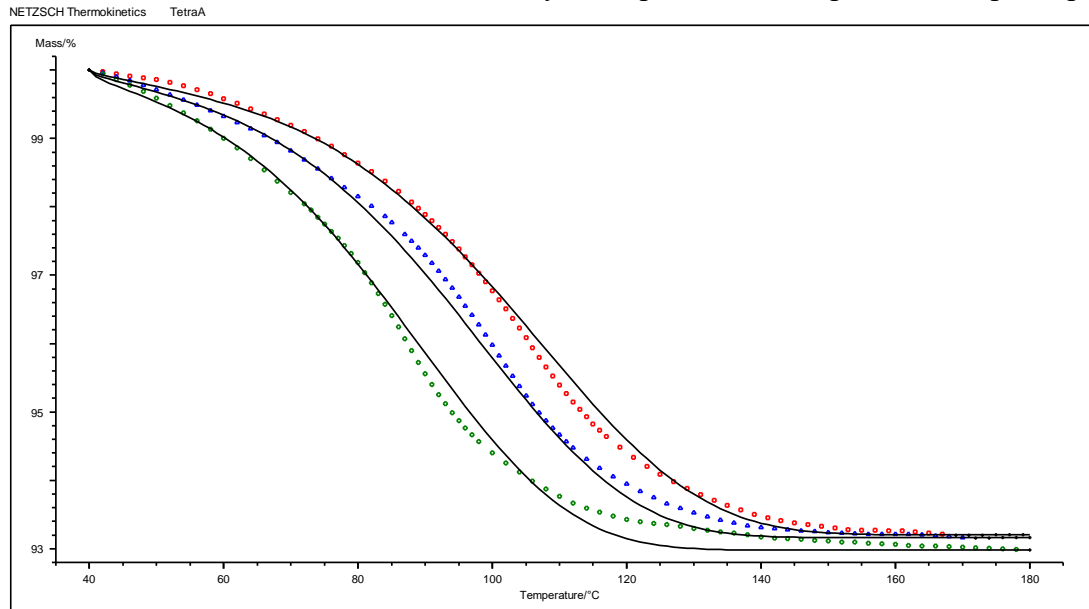


Рисунок П66. Аппроксимация ТГ кривых модельным методом (A_n , n -мерная нуклеация по Аврами-Ерофееву).

11. Данные кинетики дегидратации тетрагидрата Б

Таблица П3. Энергия активации E_a и логарифм преэкспоненциального фактора A для реакции дегидратации α -ЦД, полученные для разных методов аппроксимации.

Модель	Метод	E_a , кДж·моль ⁻¹	$\log A$, с ⁻¹
-	Фридман	47 ± 15.8	4.34
-	Озава-Флинн-Уолл	49 ± 12.1	4.60
S_nV , реакция n -ого порядка с автокатализом продуктом ($n=1.39$) Корр. коэф. 0.9965	лин. регр.	52	4.99

Friedman Analysis

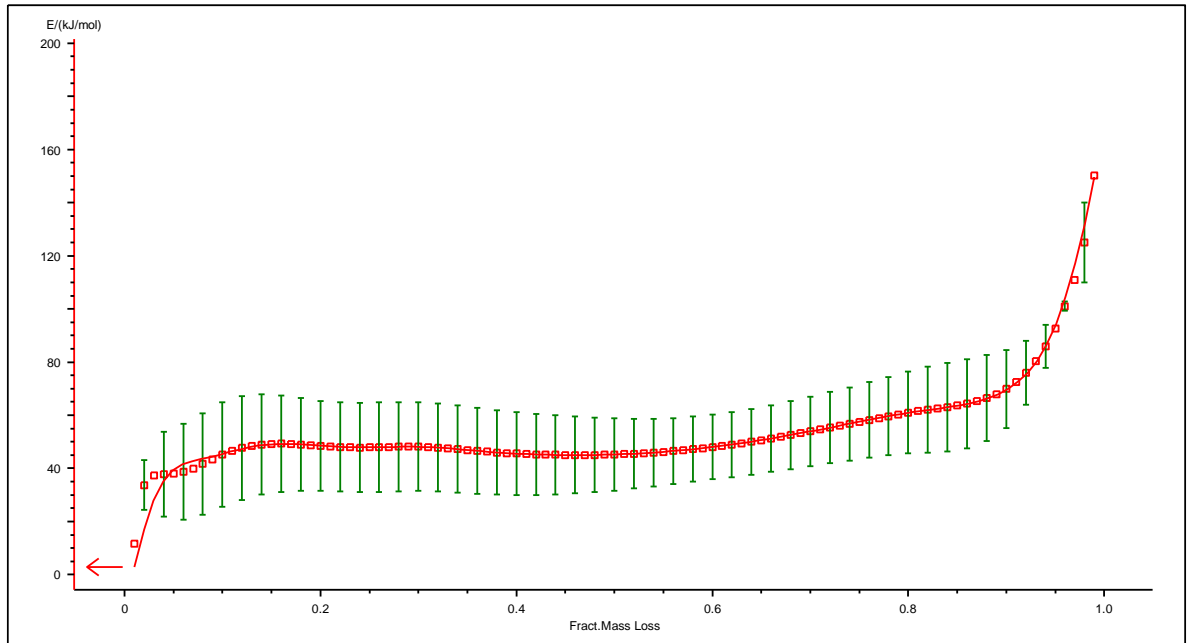


Рисунок П67. Анализ по Фридману для процесса дегидратации тетрагидрата Б.

Ozawa-Flynn-Wall Analysis

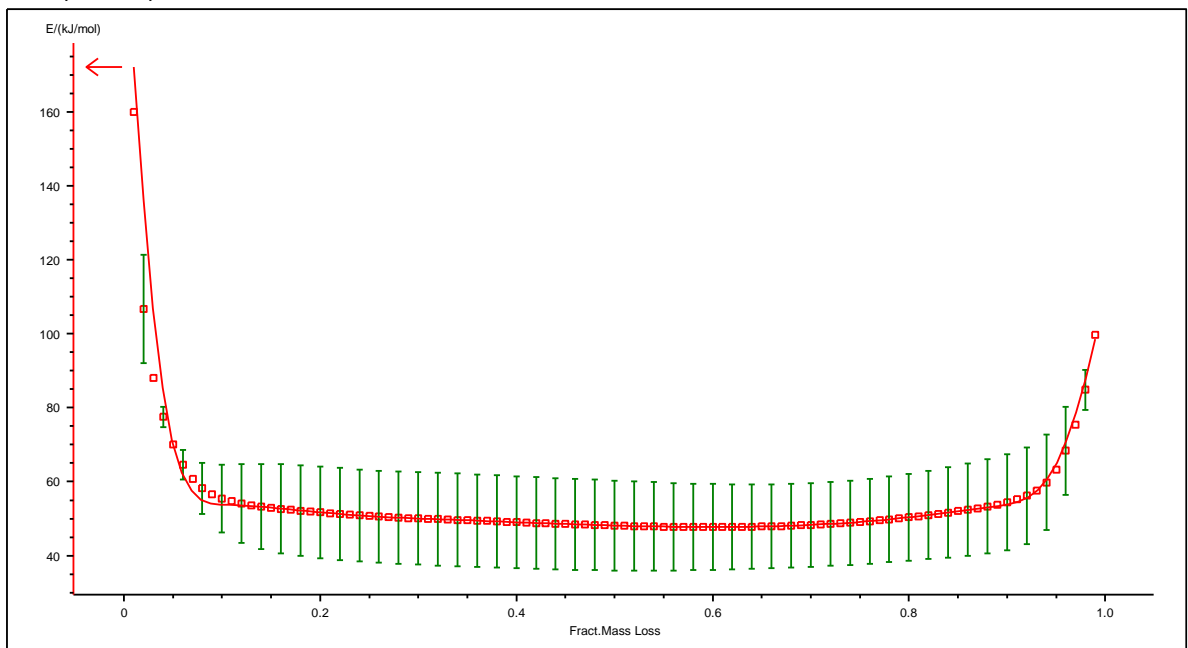


Рисунок П68. Анализ по Озава-Флинн-Уоллу для процесса дегидратации тетрагидрата Б.

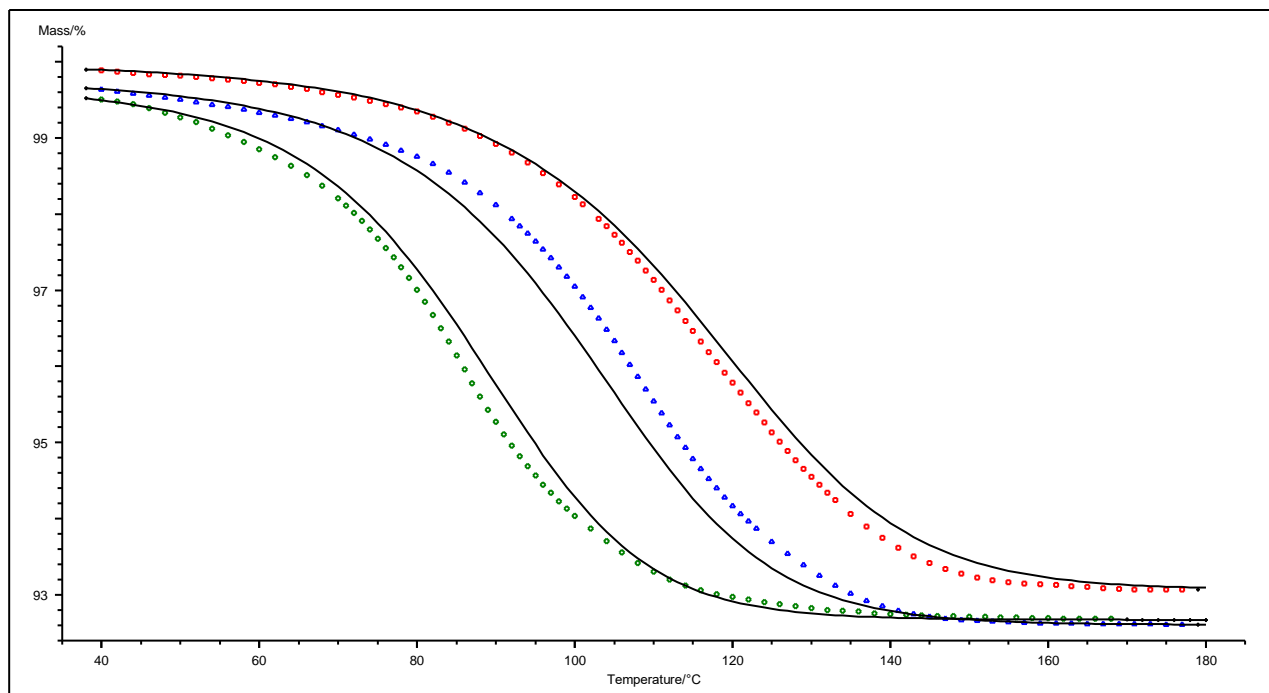


Рисунок П69. Аппроксимация ТГ кривых модельным методом (СпВ, n-ый порядок с автокатализом продукта).

12. Данные кинетики ухода воды и EtCN из тройных клатратов α -ЦД

Таблица П4. Энергия активации E_a и логарифм преэкспоненциального фактора A для реакции ухода воды (1 ступень разложения) из α -ЦД \cdot 0.9EtCN \cdot 3.8H₂O, полученного из тетрагидрата **A**.

Модель	Метод	E_a , кДж \cdot моль ⁻¹	$\log A$, s ⁻¹
-	Фридман	69 \pm 16.6	7.78
-	Озава-Флинн-Уолл	68 \pm 7.0	7.58
F _n (реакция n -ого порядка, $n=1.72$) Корр. коэф. 0.99902	лин. регр.	66	7.40

Таблица П5. Энергия активации E_a и логарифм преэкспоненциального фактора A для реакции ухода EtCN (2 ступень разложения) из α -ЦД \cdot 0.9EtCN \cdot 3.8H₂O, полученного из тетрагидрата **A**.

Модель	Метод	E_a , кДж \cdot моль ⁻¹	$\log A$, s ⁻¹
-	Фридман	107-159	9.7-15.4
-	Озава-Флинн-Уолл	106-138	9.8-13.6
D1F, одномерная диффузия по закону Фика Корр. коэф. 0.9989	лин. регр.	117	9.79

Таблица П6. Энергия активации E_a и логарифм преэкспоненциального фактора A для реакции ухода воды (1 степень разложения) из α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата Б.

Модель	Метод	E_a , кДж·моль ⁻¹	$\log A$, s ⁻¹
-	Фридман	56±13.4	5.84
-	Озава-Флинн-Уолл	56±12.2	5.73
СпВ, реакция n -ого порядка с автокатализом продуктом ($n=1.37$) Корр. коэф. 0.9971	лин. регр.	58	5.90

Таблица П7. Энергия активации E_a и логарифм преэкспоненциального фактора A для реакции ухода EtCN (2 степень разложения) из α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата Б.

Модель	Метод	E_a , кДж·моль ⁻¹	$\log A$, s ⁻¹
-	Фридман	113-171	10.2-16.5
-	Озава-Флинн-Уолл	90-145	8.3-13.5
Ап, n -мерная нуклеация по то Аврами-Ерофееву ($n=0.87$) Корр. коэф. 0.9980	лин. регр.	127	11.9

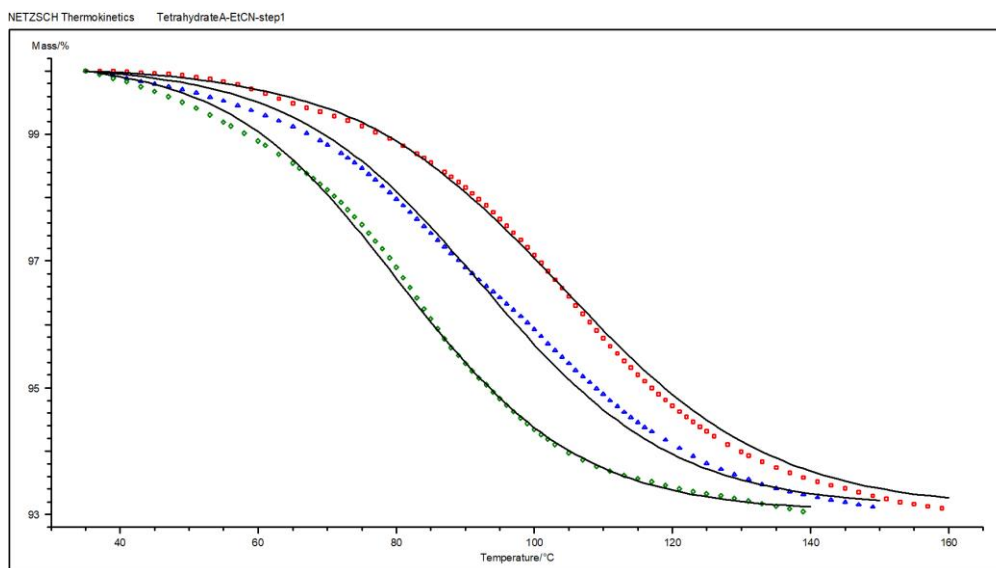


Рисунок П70. Аппроксимация ТГ кривых (1 степень разложения α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата А) модельным методом (Fn).

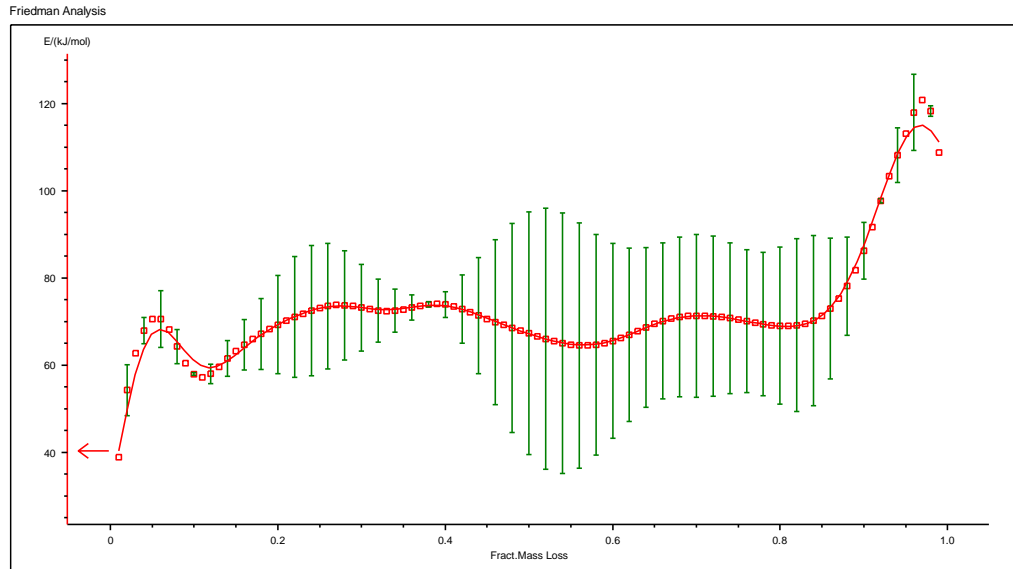


Рисунок П71. Анализ по Фридману для 1 степени разложения α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата А

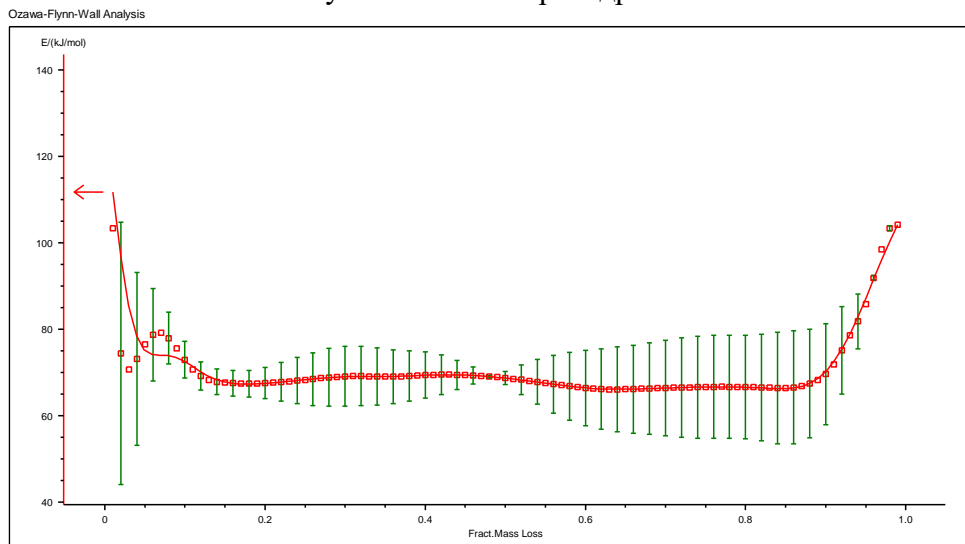


Рисунок П72. Анализ по Озава-Флинн-Уоллу для 1 степени разложения α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата А

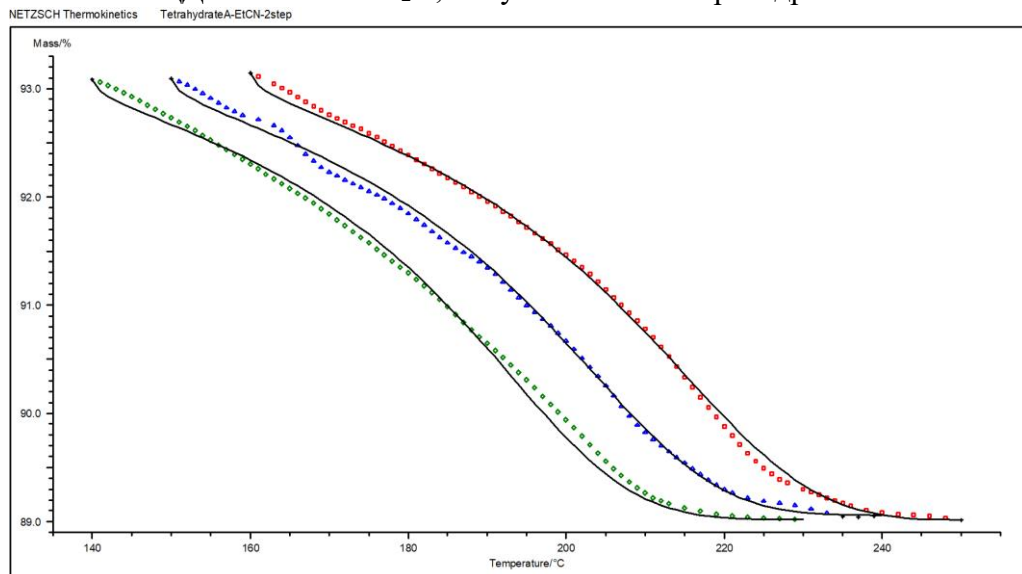


Рисунок П73. Аппроксимация ТГ кривых (2 степень разложения α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата А) с по модельному методу (D1F).

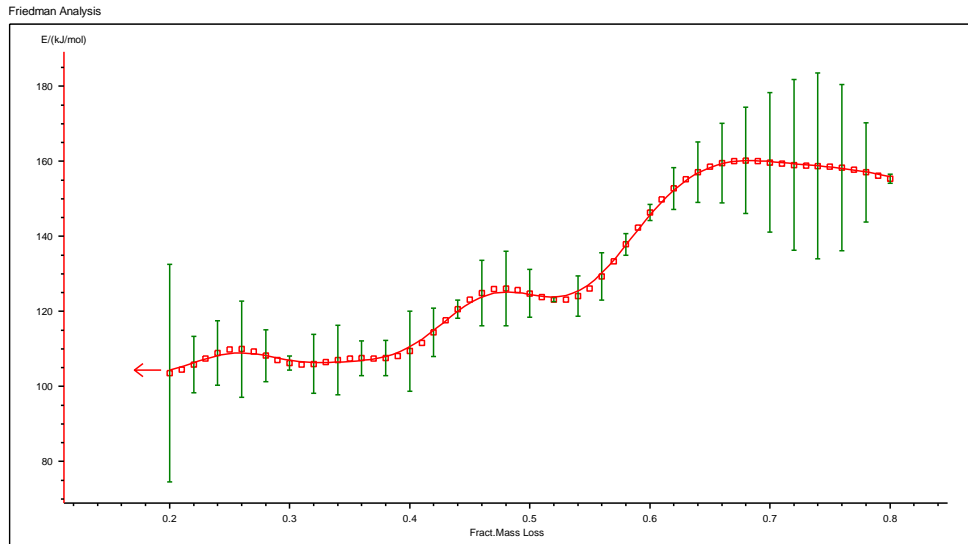


Рисунок П74. Анализ по Фридману для 2 ступени разложения α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата **A**

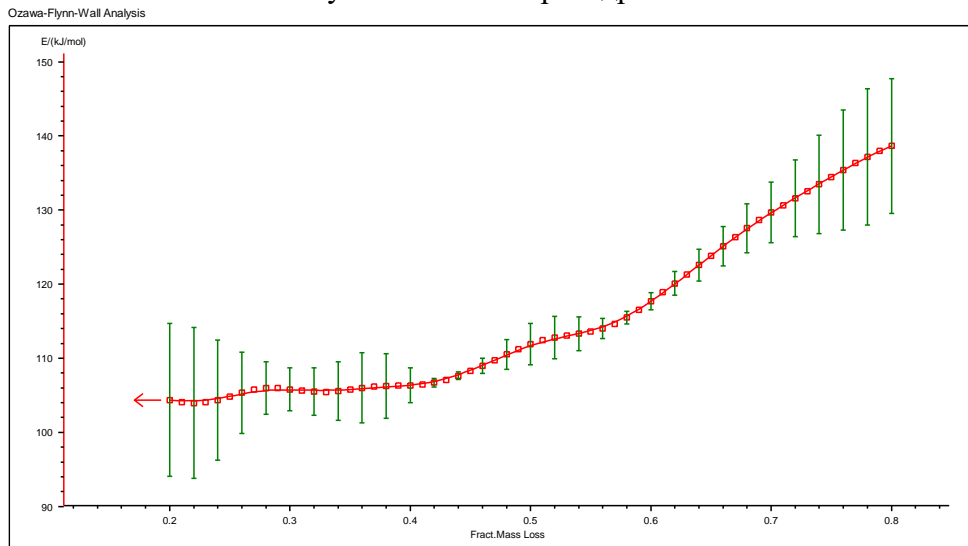


Рисунок П75. Анализ по Озава-Флинн-Уоллу для 2 ступени разложения α -ЦД·0.9EtCN·3.8H₂O, полученного из тетрагидрата **A**

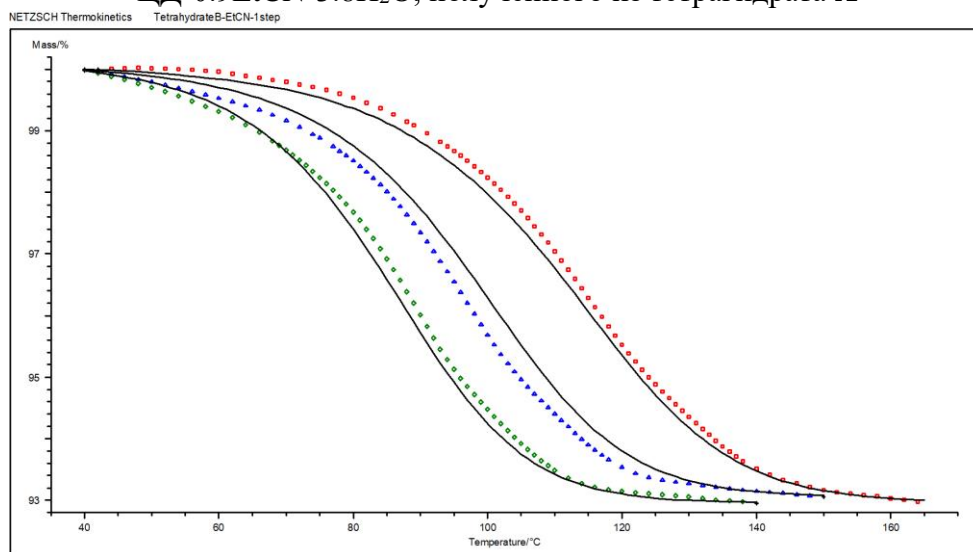


Рисунок П76. Аппроксимация ТГ кривых (1 ступень разложения α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата **B**) с по модельному методу (CnB).

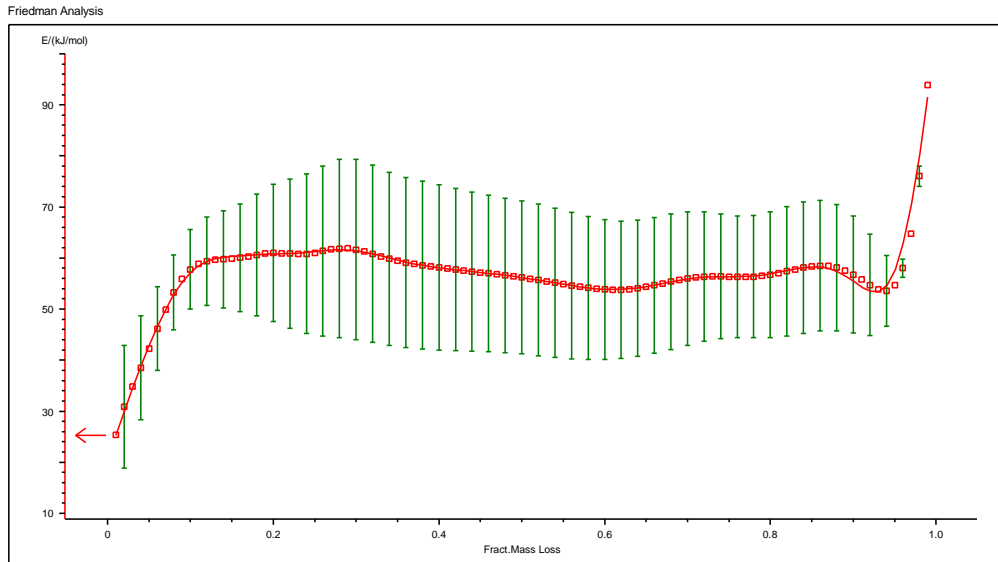


Рисунок П77. Анализ по Фридману для 1 степени разложения α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата **Б**.

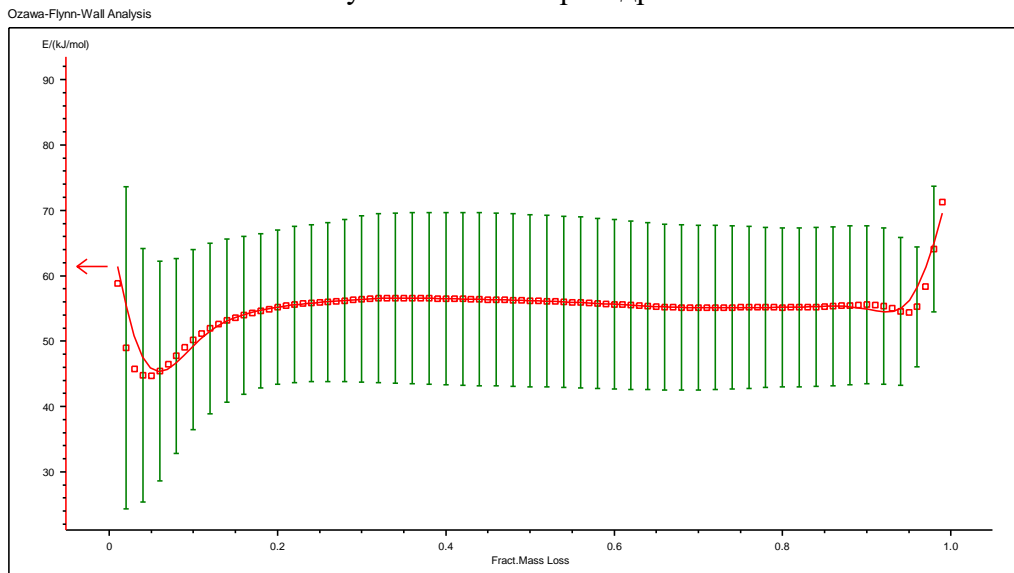


Рисунок П78. Анализ по Озава-Флинн-Уоллу для 1 степени разложения α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата **Б**.

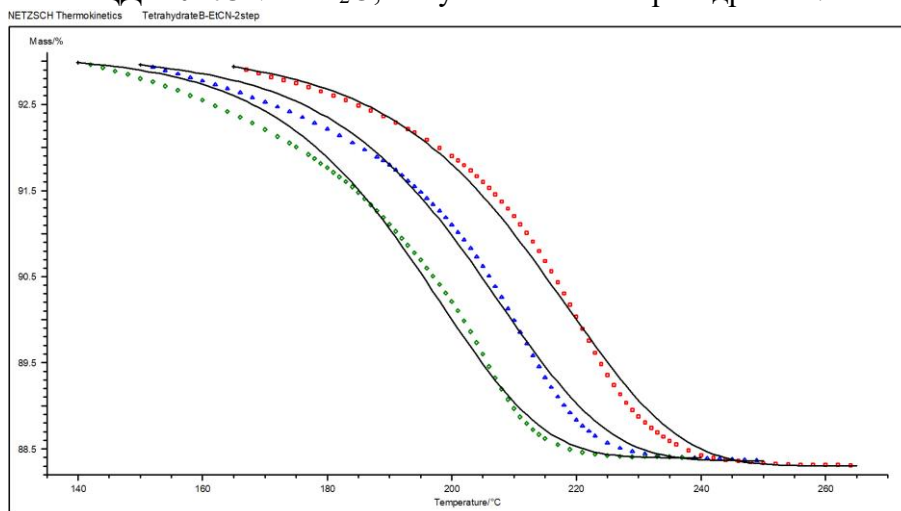


Рисунок П79. Аппроксимация ТГ кривых (2 степень разложения α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата **Б**) с по модельному методу (An).

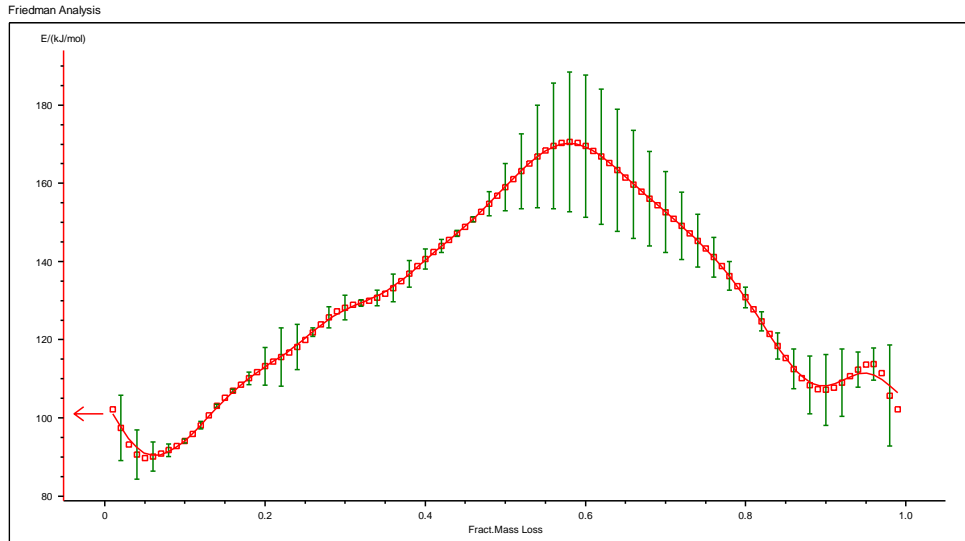


Рисунок П80. Анализ по Фридману для 2 ступени разложения α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата Б.

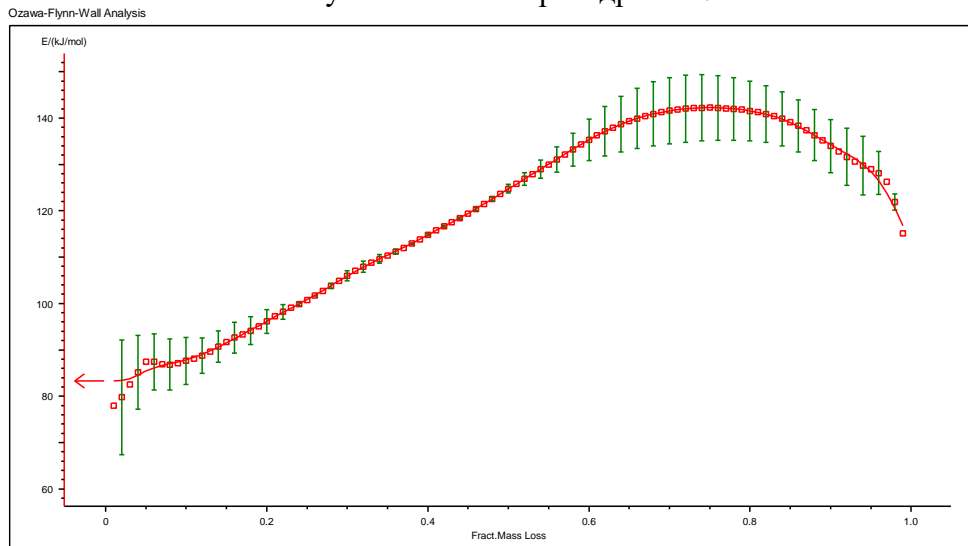


Рисунок П81. Анализа по Озава-Флинн-Уоллу для 2 ступени разложения α -ЦД·1.0EtCN·4.1H₂O, полученного из тетрагидрата Б.

13. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидратов α -ЦД, приготовленных насыщением безводного α -ЦД парами воды с разной активностью

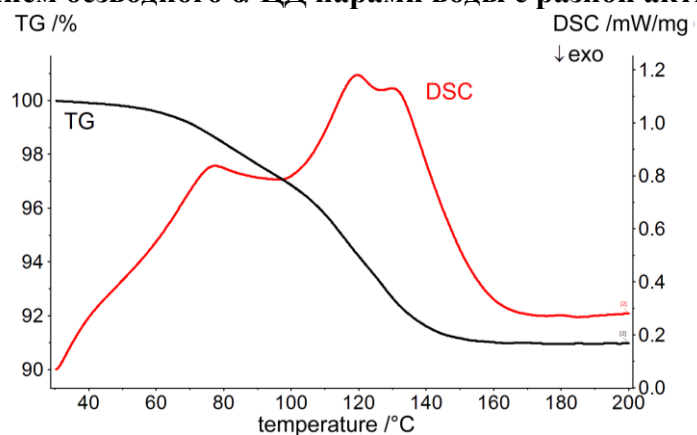


Рисунок П82. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидрата α -ЦД·5.3H₂O приготовленного насыщением безводного α -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0.33$ (из насыщенного раствора MgCl₂), $T = 298$ К.

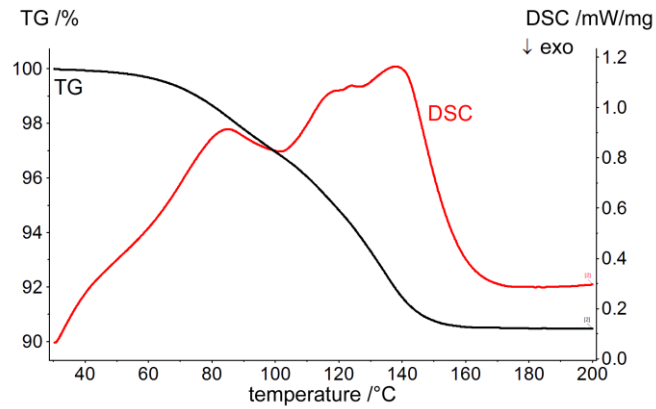


Рисунок П83. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидрата α -ЦД·5.9H₂O приготовленного насыщением безводного α -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0.11$ (из насыщенного раствора LiCl), $T = 298$ К.

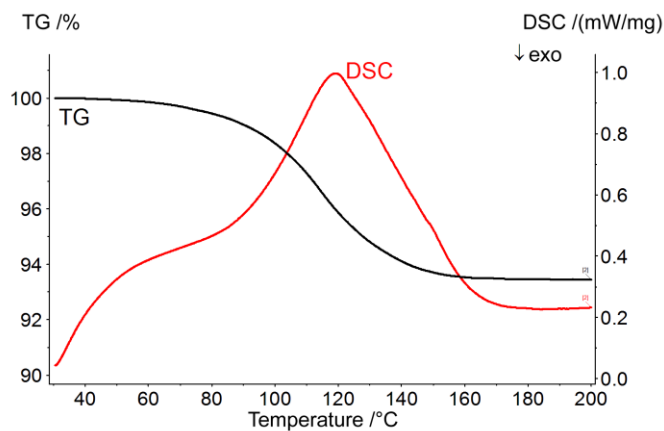


Рисунок П84. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидрата α -ЦД·3.8H₂O приготовленного насыщением безводного α -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0.082$ (из насыщенного раствора KOH), $T = 298$ К.

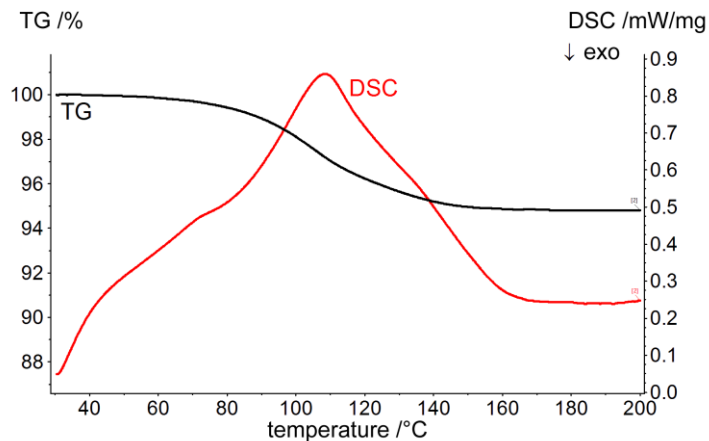


Рисунок П85. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидрата α -ЦД·2.9H₂O приготовленного насыщением безводного α -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0.078$ (из насыщенного раствора ZnBr₂), $T = 298$ К.

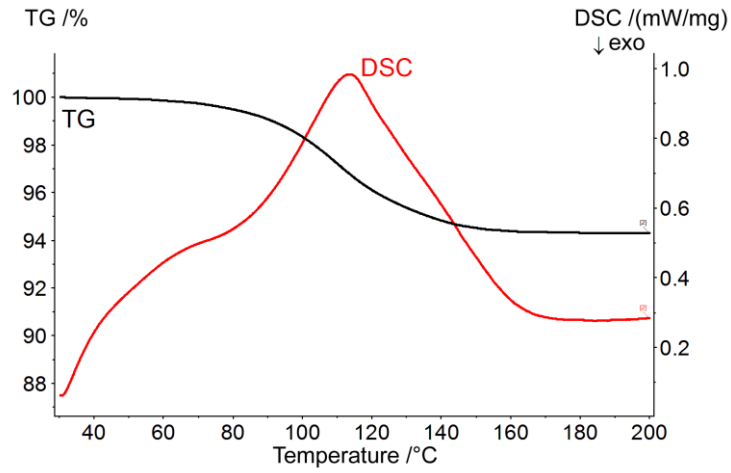


Рисунок П86. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидрата α -ЦД·3.2H₂O приготовленного насыщением безводного α -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0.064$ (из насыщенного раствора LiBr), $T = 298$ К.

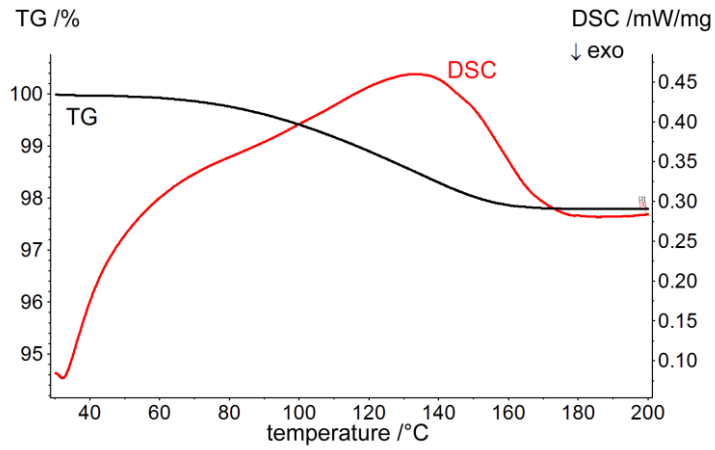


Рисунок П87. Кривые совмещенного ТГ/ДСК анализа гидрата α -ЦД·1.2H₂O приготовленного насыщением безводного α -ЦД парами воды с активностью $P/P_0 = 0.034$ (из насыщенного раствора CsF), $T = 298$ К.

14. Данные ТГ/ДСК анализа гидратов α -ЦД приготовленных насыщением безводного α -ЦД парами воды с разной активностью

Таблица П8. ТГ/ДСК/МС анализ гидратов α -ЦД приготовленных выдерживанием безводного α -ЦД с парами воды над насыщенными солевыми растворами.

Активность воды, P/P_0	$\Delta m / \%$	$A_h /$ моль воды на моль α -ЦД	$T_{max} / ^\circ\text{C}$	Энтальпия дегидратации, кДж на моль H_2O	$\Delta H_2^a /$ кДж на моль H_2O
1	9.8	5.9	81;111	50	9
0.328	9.0	5.3	81;115;127	51	11
0.113	9.5	5.9	87;116;134	54	13
0.082	6.5	3.8	114	48	7
0.077	5.2	2.9	106	47	7
0.063	5.9	3.2	110	50	9
0.035	2.2	1.2	132	48	8

^a Энтальпия образования гидрата из безводного α -ЦД жидкой воды, рассчитанная по уравнению: $\Delta H_{hydr} = \Delta H_{dehyd} - \Delta H_{var}$.

Энтальпия испарения воды $\Delta H_{var} = 40.7$ (кДж на моль H_2O) при 373 К. Погрешность определения ΔH_{dehyd} и $\Delta H_2 \pm 3$ кДж/моль.

Зависимость энтальпии дегидратации от степени гидратации α -ЦД для гидратов, приготовленных насыщением безводного α -ЦД парами воды при разных активностях

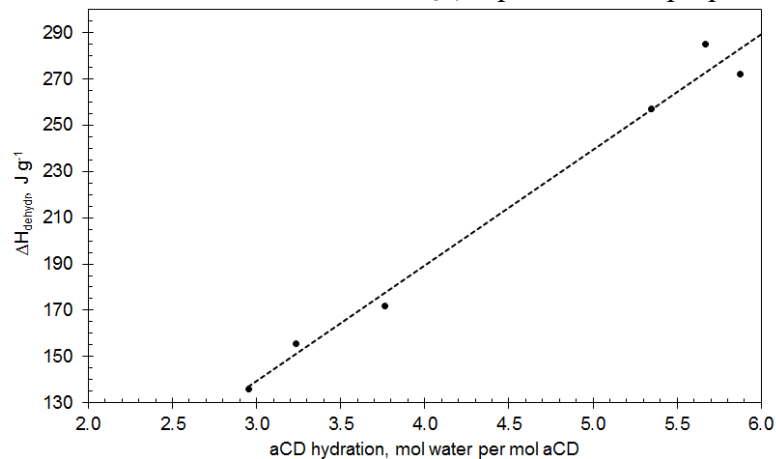


Рисунок П88. Энтальпии дегидратации гидратов α -ЦД с разной степенью гидратации. Экстраполяция до насыщенного гексагидрата α -ЦД·6 H_2O позволяет рассчитать энтальпию дегидратации 289 Дж·г⁻¹ или 52 кДж на моль α -ЦД.

15. Изотермы сорбции паров бензола и *n*-PrOH безводным γ -ЦД и γ -ЦД·6 H_2O

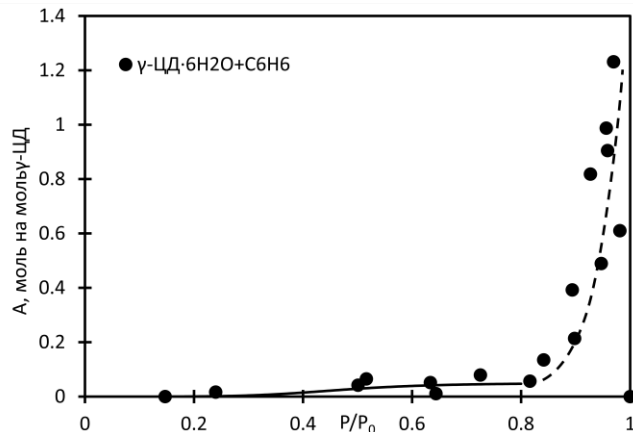


Рисунок П89. Изотерма сорбции бензола γ -ЦД·6 H_2O

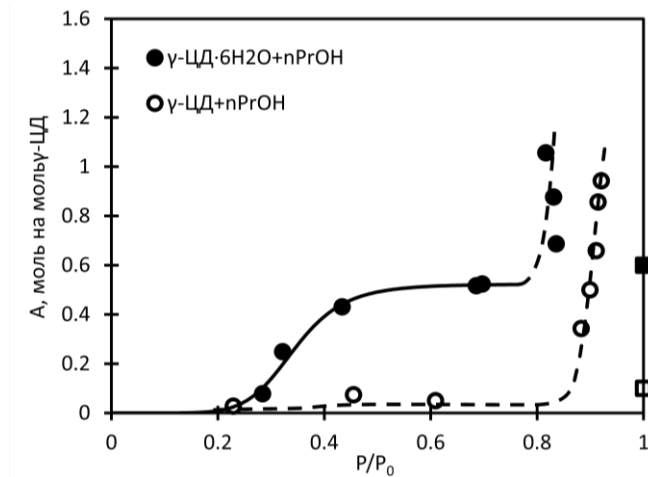


Рисунок П90. Изотерма сорбции *n*-PrOH безводным γ -ЦД и γ -ЦД·6H₂O

16. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продуктов насыщения γ -ЦД·18.7H₂O парами «гостей» P/P₀=1

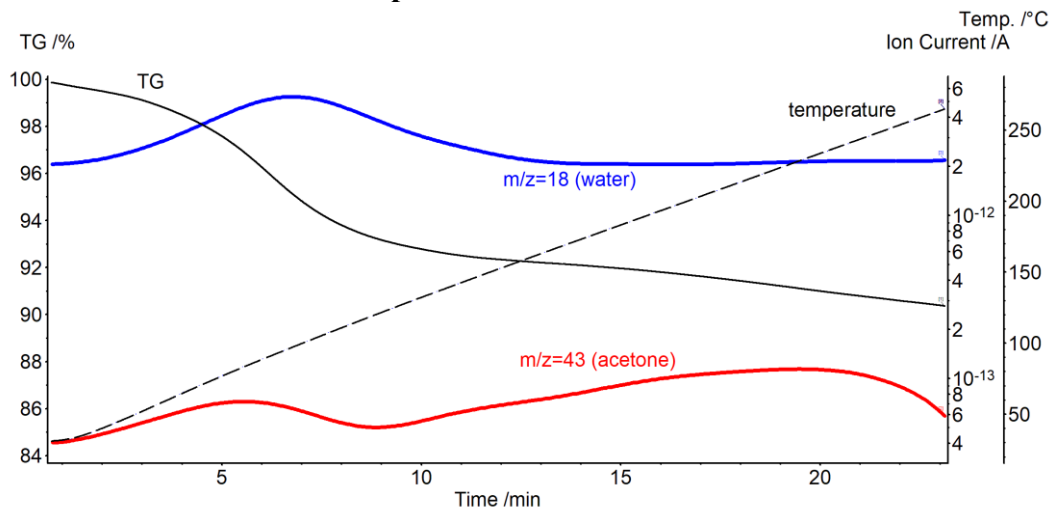


Рисунок П91. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.2H₂O·0.7(CH₃)₂CO приготовленного насыщением γ -ЦД·18.7H₂O насыщенными парами ацетона при 298 К.

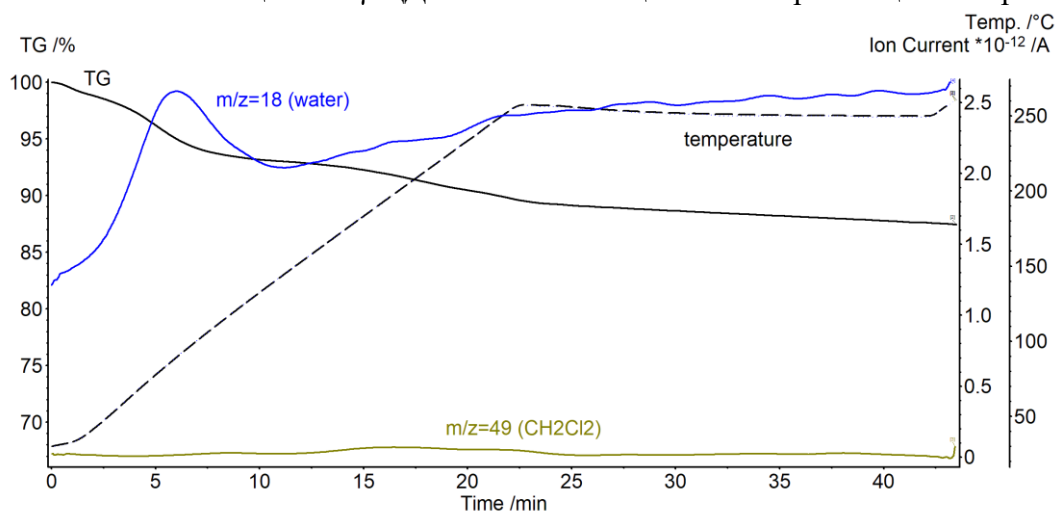


Рисунок П92. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.6H₂O·0.7CH₂Cl₂ приготовленного насыщением γ -ЦД·18.7H₂O насыщенными парами CH₂Cl₂ при 298 К.

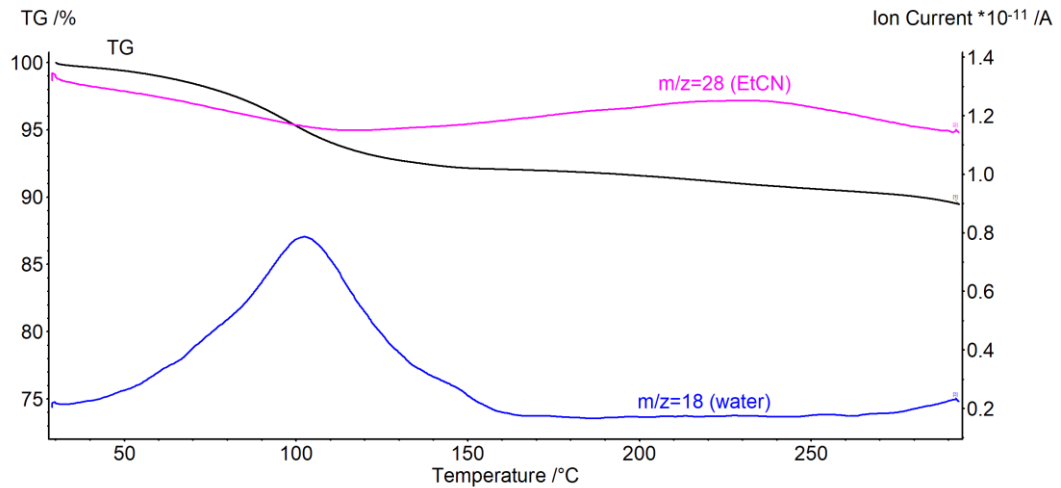


Рисунок П93. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·6.3H₂O·0.6EtCN приготовленного насыщением γ -ЦД·18.7H₂O насыщенными парами EtCN при 298 К.

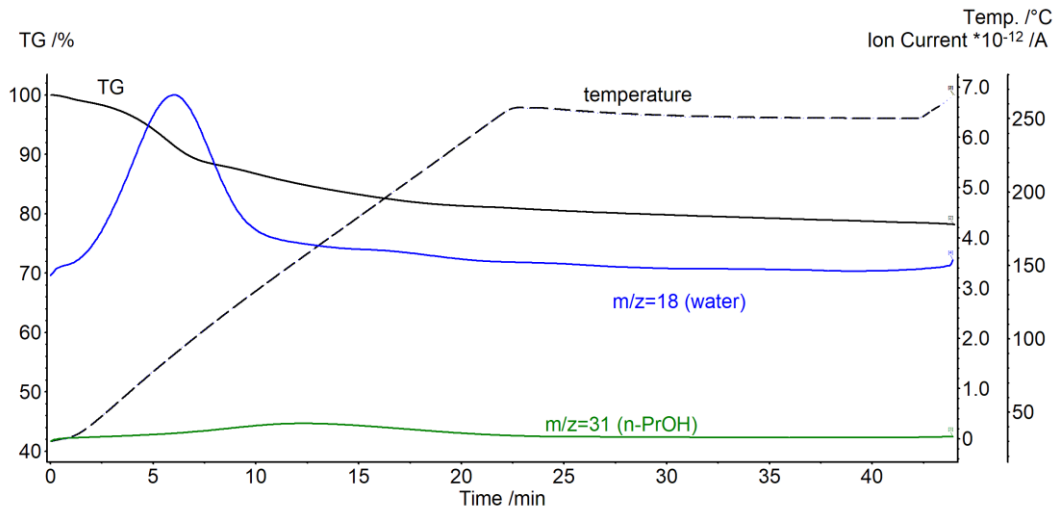


Рисунок П94. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·9.1H₂O·2.7*n*-PrOH приготовленного насыщением γ -ЦД·18.7H₂O насыщенными парами *n*-PrOH при 298 К.

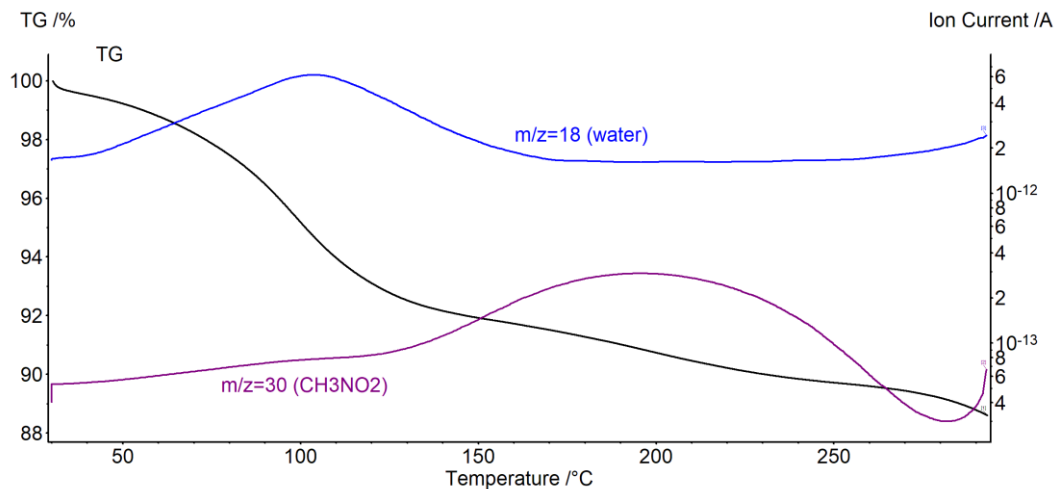


Рисунок П95. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·6.2H₂O·0.6CH₃NO₂ приготовленного насыщением γ -ЦД·18.7H₂O насыщенными парами CH₃NO₂ при 298 К.

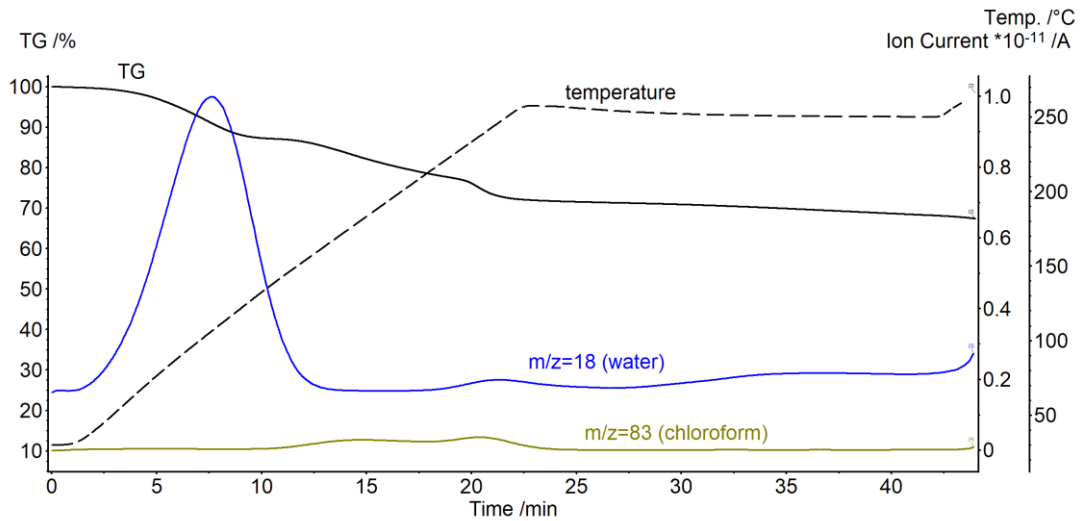


Рисунок П96. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·10.2H₂O·2.3CHCl₃ приготовленного насыщением γ -ЦД·18.7H₂O насыщенными парами CHCl₃ при 298 К.

17. ТГ/ДСК кривые гидрата γ -ЦД·6H₂O с разной историей гидратации

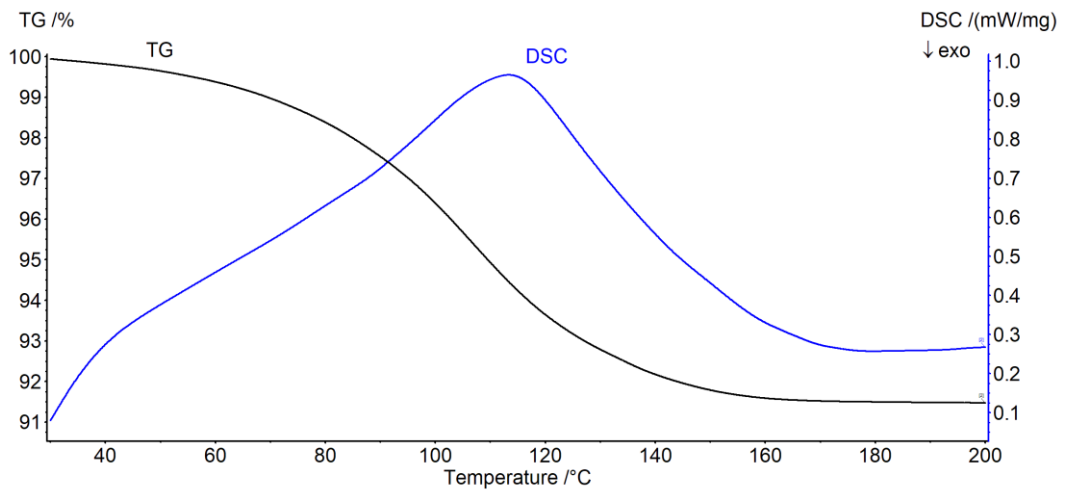


Рисунок П97. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа γ -ЦД·6.4H₂O (гексагидрат А)

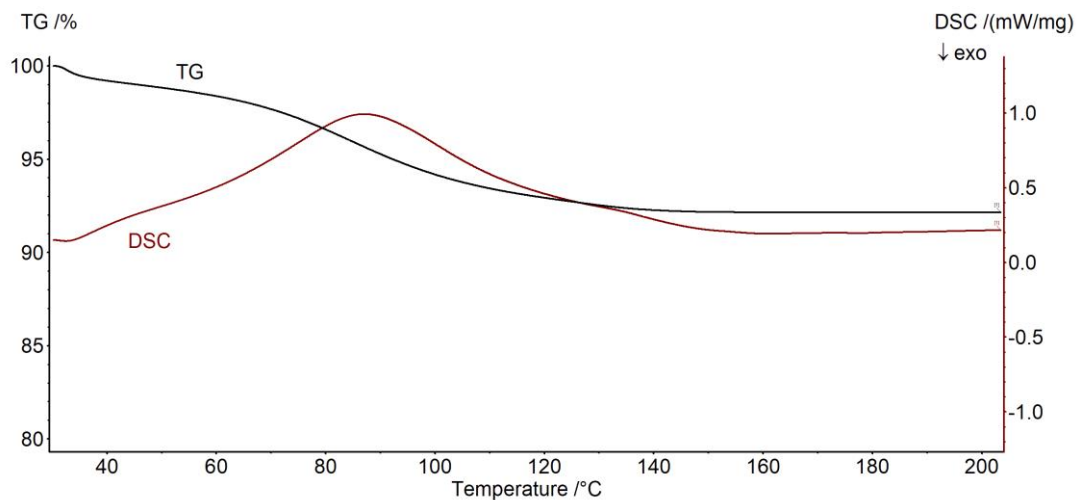


Рисунок П98. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа γ -ЦД·6.2H₂O (гексагидрат Б)

18. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продуктов насыщения γ -ЦД·6H₂O (гексагидрат А) парами «гостей» P/P₀=1

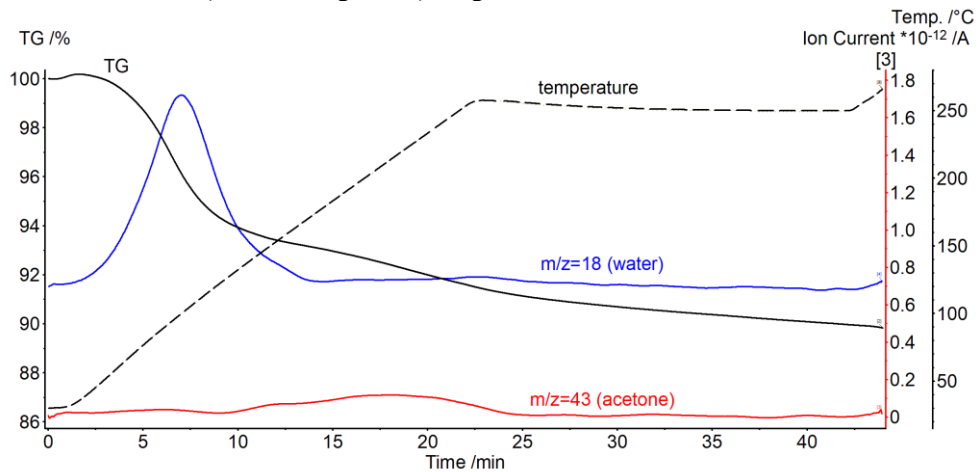


Рисунок П99. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.1H₂O·0.7(CH₃)₂CO приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами ацетона при 298 К.

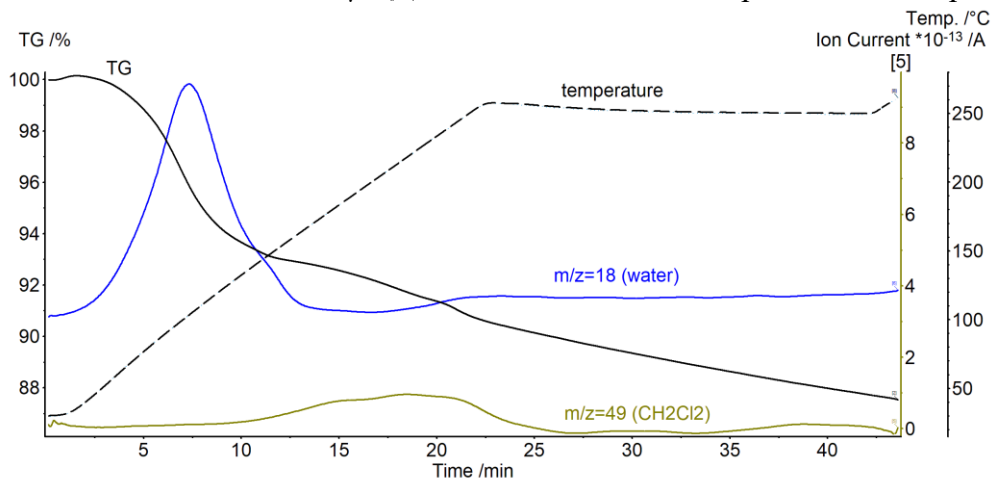


Рисунок П100. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.7H₂O·0.5CH₂Cl₂ приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами CH₂Cl₂ при 298 К.

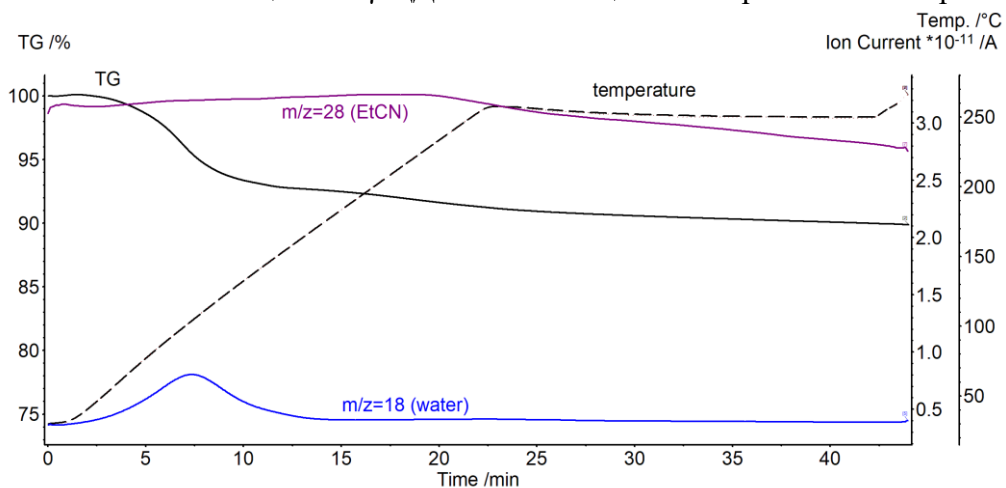


Рисунок П101. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.4H₂O·0.6EtCN приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами EtCN при 298 К.

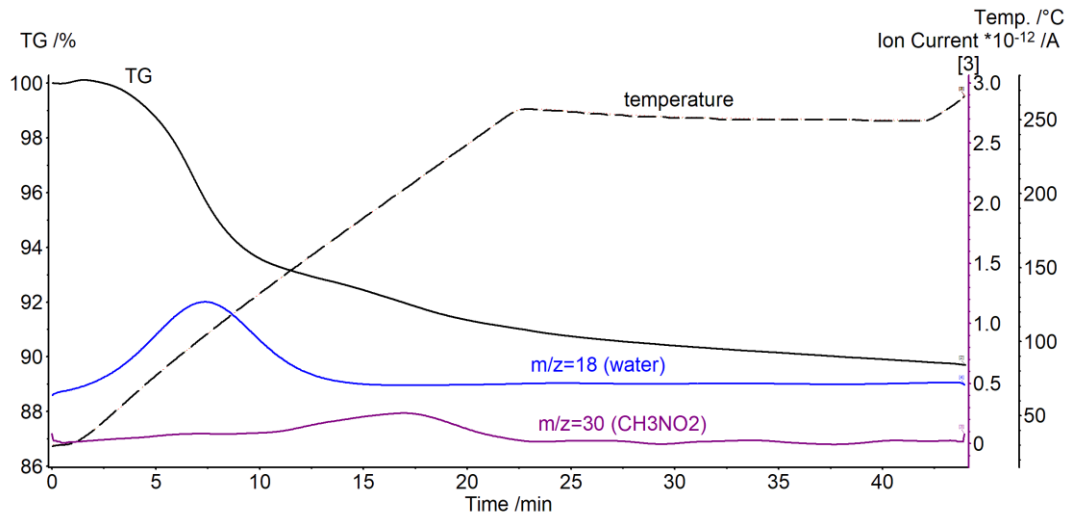


Рисунок П102. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.5H₂O·0.5CH₃NO₂ приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами CH₃NO₂ при 298 К.

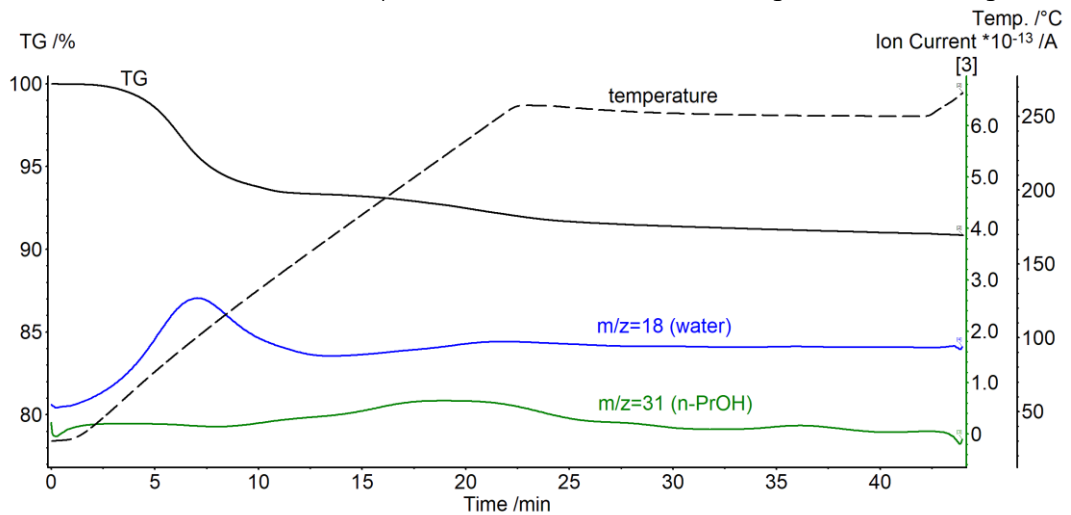


Рисунок П103. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.1H₂O·0.4n-PrOH приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами n-PrOH при 298 К.

19. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продуктов насыщения γ -ЦД·6H₂O (гексагидрат Б) парами «гостей» P/P₀=1

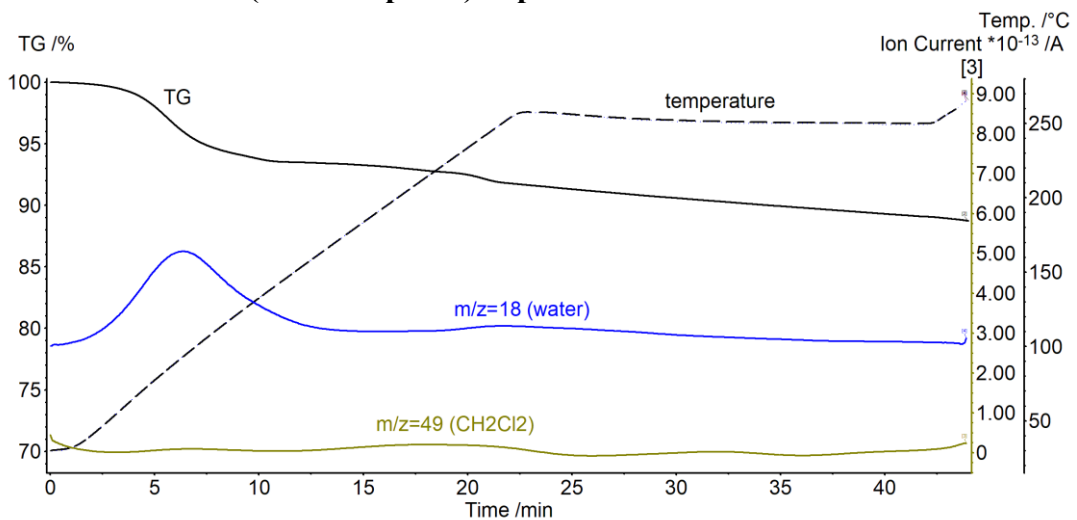


Рисунок П104. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·4.6H₂O·0.5CH₂Cl₂ приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами CH₂Cl₂ при 298 К.

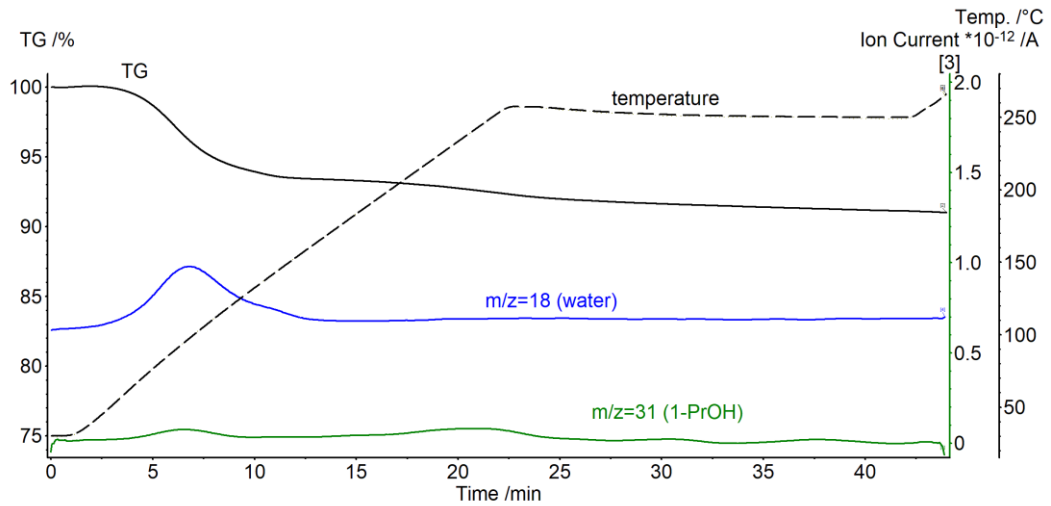


Рисунок П105. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·4.4H₂O·0.6*n*-PrOH приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами *n*-PrOH при 298 К.

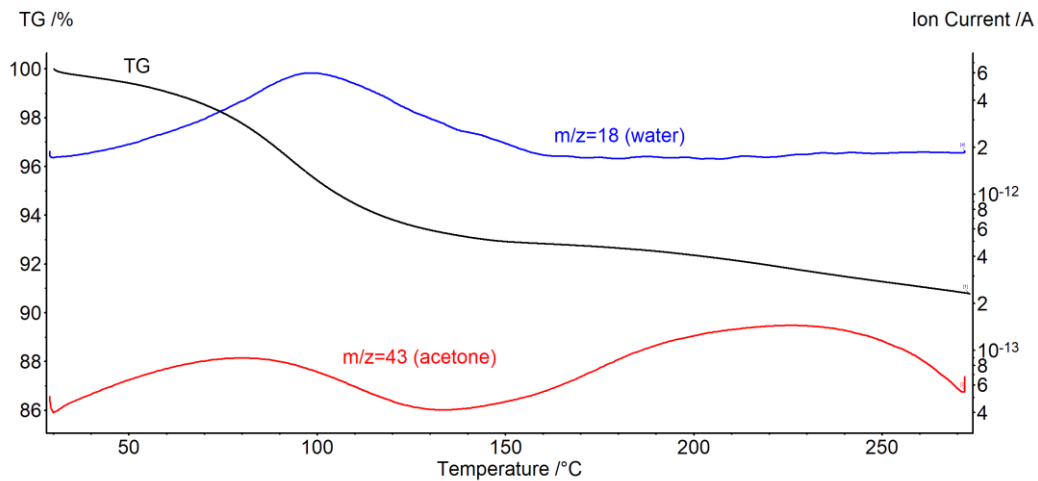


Рисунок П106. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.0H₂O·0.7(CH₃)₂CO приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами ацетона при 298 К.

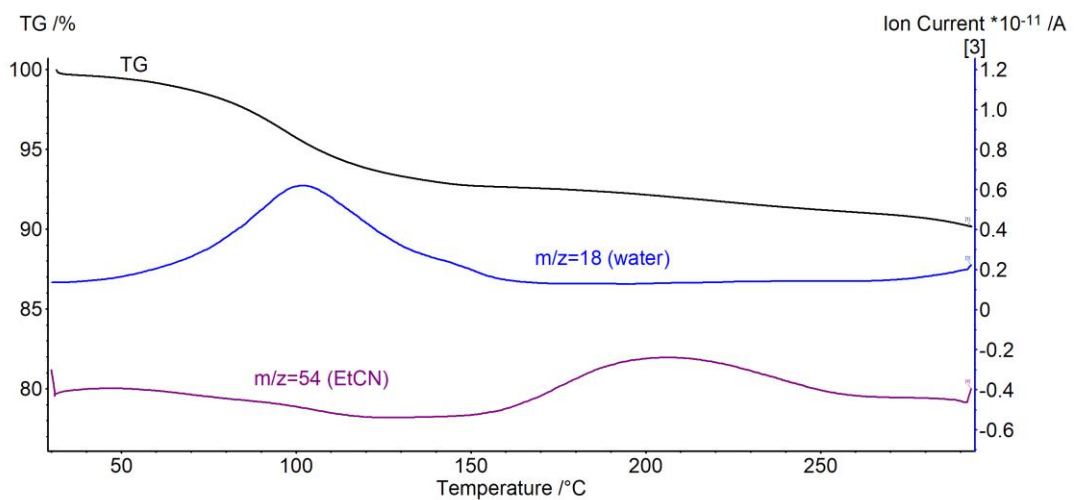


Рисунок П107. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·5.8H₂O·0.6EtCN клатрат приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами EtCN при 298 К.

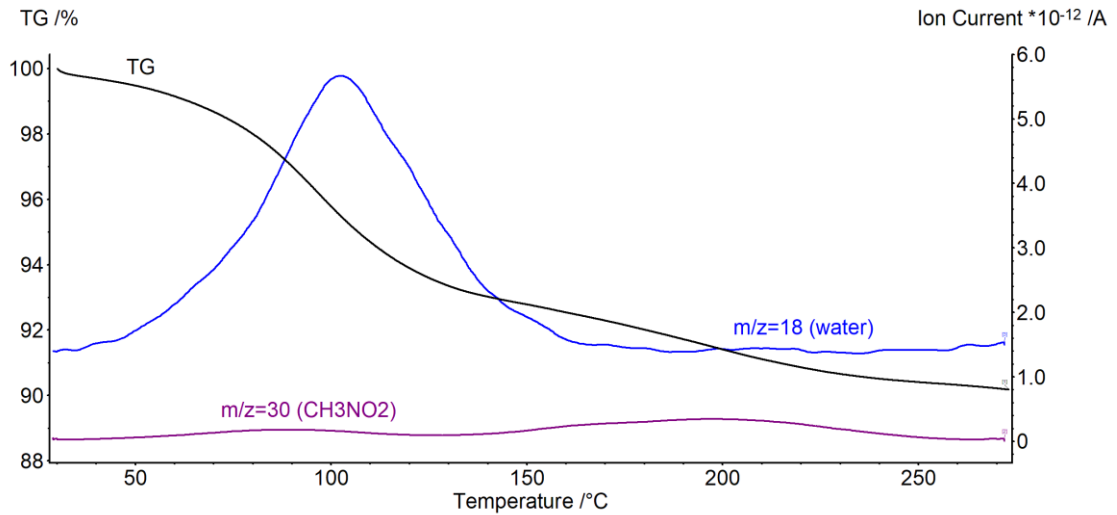


Рисунок П108. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·4.8H₂O·0.8CH₃NO₂ приготовленного насыщением γ -ЦД·6H₂O насыщенными парами CH₃NO₂ при 298 К.

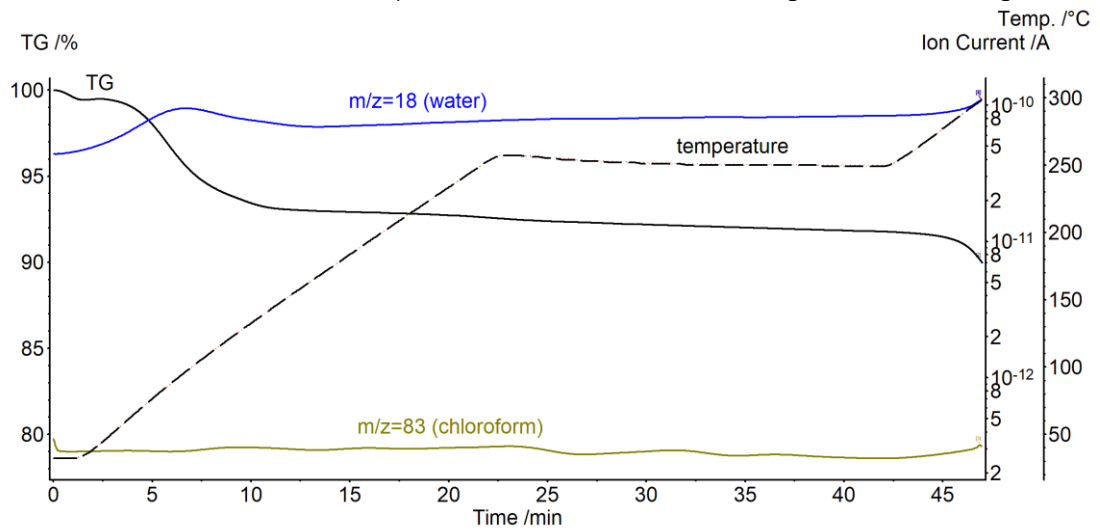


Рисунок П109. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа продукта насыщения γ -ЦД·6H₂O парами CHCl₃ при 298 К

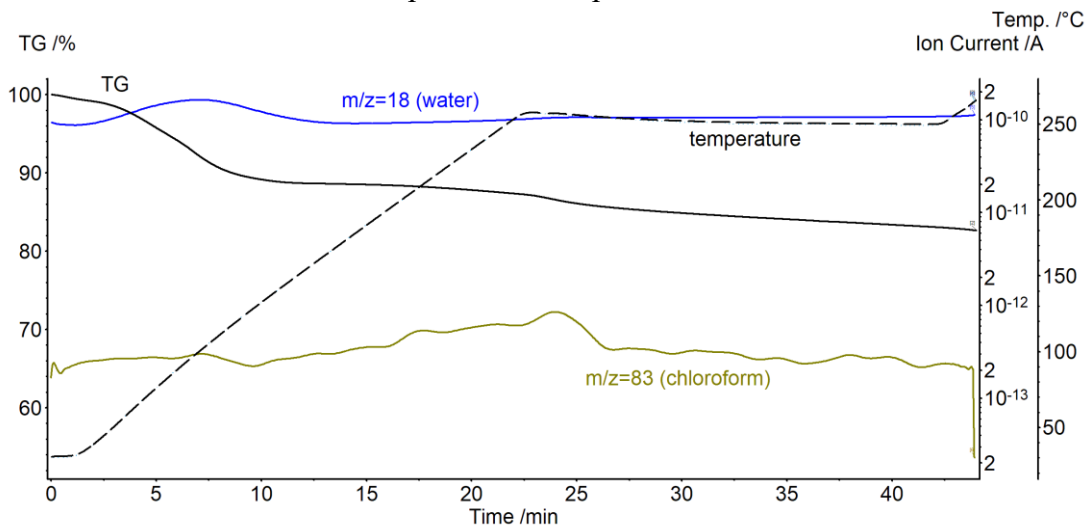


Рисунок П110. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·7.8H₂O·0.3CHCl₃ приготовленного насыщением γ -ЦД·8H₂O насыщенными парами CHCl₃ при 298 К

Таблица П9. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением гидратов γ -ЦД с разной степенью и историей гидратации парами летучих органических соединений $P/P_0=1$

Клатрат	Δt , %	T_{max} («гость»), °С	T_{max} (вода), °С
<i>Исходный «хозяин»: насыщенный гидрат γ-ЦД·18.7H₂O</i>			
γ -ЦД·6.2H ₂ O·6.2CH ₃ OH	19.3	109 °	113 °
γ -ЦД·5.3H ₂ O·6.2EtOH	22.8	103	107
γ -ЦД·9.3H ₂ O·2.4n-PrOH	12.0; 7.4	150	90
γ -ЦД·6.2H ₂ O·0.6CH ₃ NO ₂	8.1; 2.3	194	103
γ -ЦД·12.8H ₂ O·3.6CH ₃ CN	16.9; 5.8	150	108
γ -ЦД·6.3H ₂ O·0.6EtCN	7.9; 2.3	230	102
γ -ЦД·5.2H ₂ O·0.7(CH ₃) ₂ CO	7.5; 2.0	229	97
γ -ЦД·5.6H ₂ O·0.7CH ₂ Cl ₂	7.0; 4.0	193	89
γ -ЦД·10.2H ₂ O·2.3CHCl ₃	10.6; 15.8	232	97
<i>Исходный «хозяин»: гексагидрат А γ-ЦД·6H₂O</i>			
γ -ЦД·5.2H ₂ O·0.4n-PrOH	6.7; 1.9	206	99
γ -ЦД·4.6H ₂ O·0.9CH ₃ NO ₂	7.0; 2.7	203	103
γ -ЦД·5.4H ₂ O·0.6EtCN	6.9; 2.4	217	104
γ -ЦД·5.1H ₂ O·0.6(CH ₃) ₂ CO	6.5; 2.4	212	100
γ -ЦД·5.7H ₂ O·0.5CH ₂ Cl ₂	7.2; 3.1	218	103
<i>Исходный «хозяин»: гексагидрат Б γ-ЦД·6H₂O</i>			
γ -ЦД·3,5H ₂ O·8,1CH ₃ OH	19,8	92	96
γ -ЦД·4,4H ₂ O·2,7EtOH	11,6; 2,1	90	98
γ -ЦД·4,4H ₂ O·0,6n-PrOH	6,6; 1,7	242	97
γ -ЦД·4,8H ₂ O·0,8CH ₃ NO ₂	7,2; 2,5	197	102
γ -ЦД·4,3H ₂ O·0,7CH ₃ CN	5,6; 2,2	167	104
γ -ЦД·5,8H ₂ O·0,6EtCN	7,3; 2,4	229	101
γ -ЦД·5,0H ₂ O·0,6(CH ₃) ₂ CO	7,0; 1,9	226	98
γ -ЦД·5,1H ₂ O·0,4CH ₂ Cl ₂	6,5; 2,7	242	91
γ -ЦД·5,5H ₂ O·0,1CHCl ₃	7,1; 0,7	257	85
<i>Исходный «хозяин»: γ-ЦД·6H₂O+ осушитель</i>			
γ -ЦД·1.1H ₂ O·0.5n-PrOH	2.6; 1.0	84	145
γ -ЦД·0.3H ₂ O·2.8CH ₃ NO ₂	6.5; 5.7	89	96
γ -ЦД·1.7H ₂ O·1.2EtCN	3.7; 3.3	197	109
γ -ЦД·3.3H ₂ O·1.5(CH ₃) ₂ CO	6.2; 4.2	96	101
γ -ЦД·2.6H ₂ O·0.7CH ₂ Cl ₂	4.7; 3.2	196	110

T_{max} – это температура пика ухода «гостя» на МС кривой.

20. Индексация порошковых рентгеновских дифрактограмм безводного γ -ЦД и γ -ЦД·6H₂O

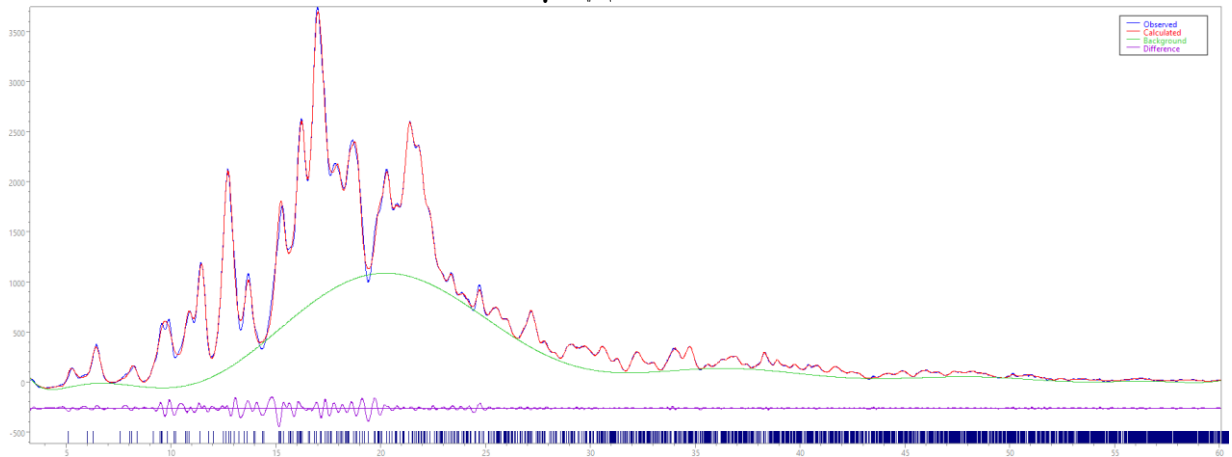


Рисунок П111. Экспериментальная порошковая дифрактограмма (синяя кривая), наилучшее приближение (красная линия) и разностная кривая (фиолетовая линия) для безводного γ -ЦД ($R_{wp} = 2.833$). Вертикальные линии соответствуют положениям Брегга для рассчитанной кристаллографической ячейки и пространственной группы $R\ 1\ 2\ 1$.

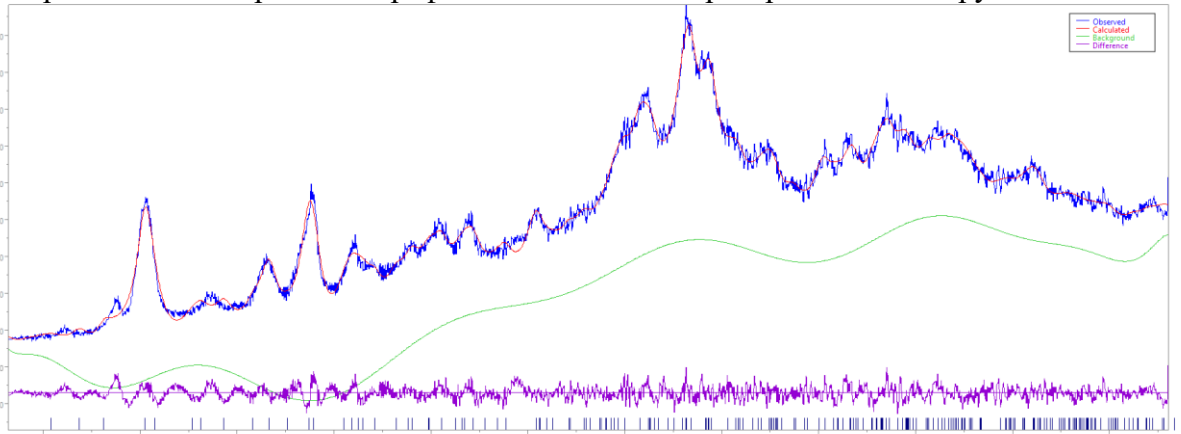


Рисунок П112. Экспериментальная порошковая дифрактограмма (синяя кривая), наилучшее приближение (красная линия) и разностная кривая (фиолетовая) для γ -ЦД·6H₂O ($R_{wp} = 3.936$). Вертикальные линии соответствуют положениям Брегга для рассчитанной кристаллографической ячейки и пространственной группы $R\ 1\ 2\ 1$.

21. Индексация порошковых рентгеновских дифрактограмм безводного β -ЦД

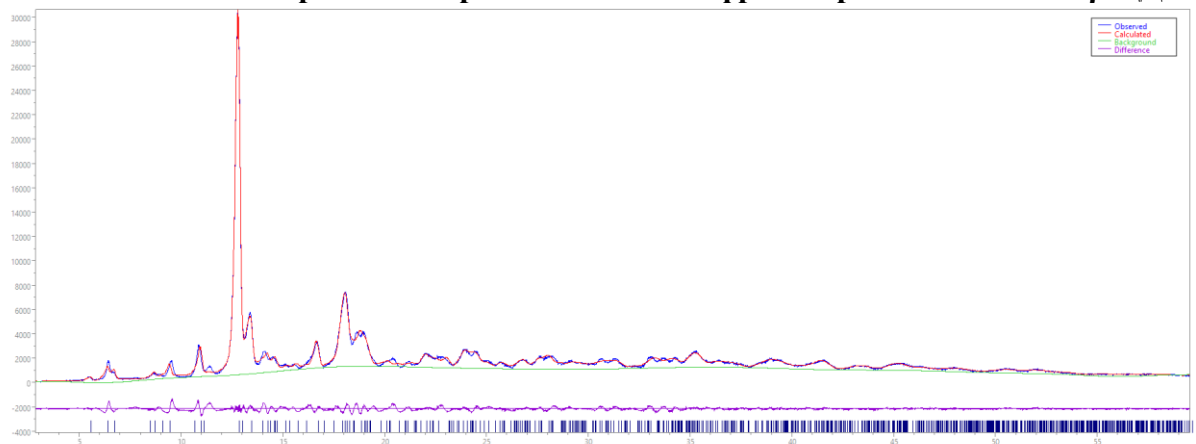


Рисунок П113. Экспериментальная порошковая дифрактограмма (синяя кривая), наилучшее приближение (красная линия) и разностная кривая (фиолетовый) для безводного β -ЦД ($R_{wp} = 4.970$). Вертикальные линии соответствуют положениям Брегга для рассчитанной кристаллографической ячейки и пространственной группы $R\ 1\ 2\ 1$.

22. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа соединений включения приготовленных замещением «гостя» из клатрата α -ЦД·2,2EtOH

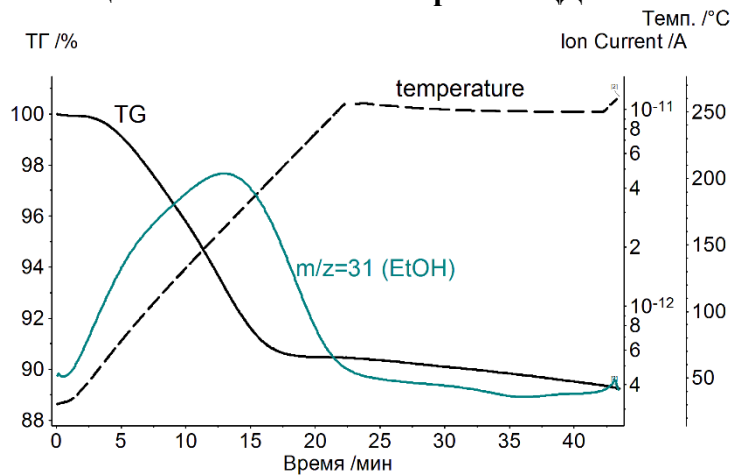


Рисунок П114. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа исходного клатрата α -ЦД·2,2EtOH, приготовленного насыщением безводного α -ЦД с парами EtOH $P/P_0=1$ при 298 К.

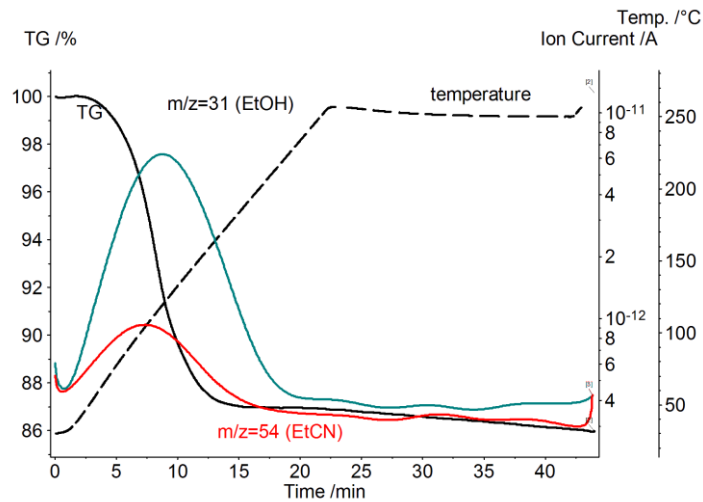


Рисунок П115. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0,4EtCN·2,2EtOH, приготовленного насыщением α -ЦД·2,2EtOH парами EtCN $P/P_0=1$ при 298 К.

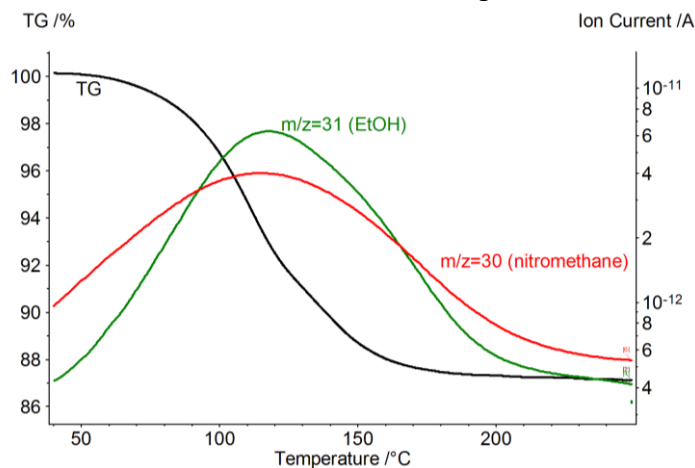


Рисунок П116. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0,6CH₃NO₂·1,9EtOH, приготовленного насыщением α -ЦД·2,2EtOH парами CH₃NO₂ $P/P_0=1$ при 298 К.

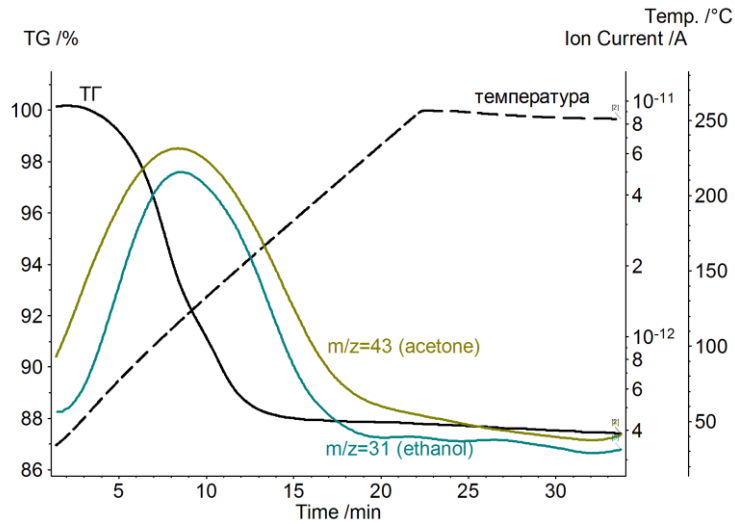


Рисунок П117. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.7(CH₃)₂CO·1.6EtOH, приготовленного насыщением α -ЦД·2.2EtOH парами (CH₃)₂CO P/P₀=1 при 298 К.

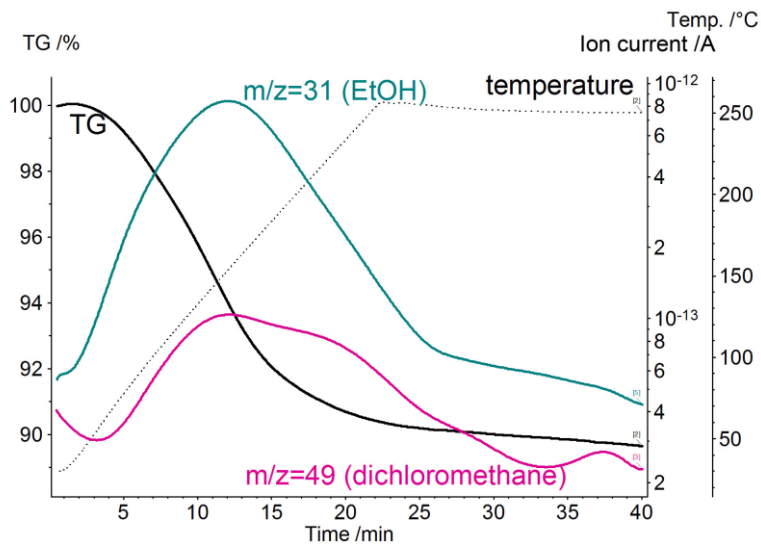


Рисунок П118. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.1CH₂Cl₂·1.7EtOH, приготовленного насыщением α -ЦД·2.2EtOH парами CH₂Cl₂ P/P₀=1 при 298 К.

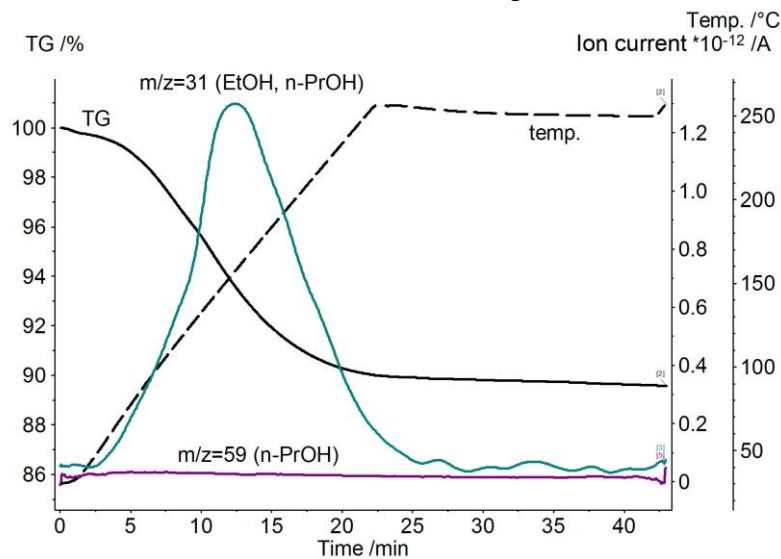


Рисунок П119. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·1.9EtOH, приготовленного насыщением α -ЦД·2.2EtOH парами *n*-PrOH P/P₀=1 при 298 К (*n*-PrOH не связывается).

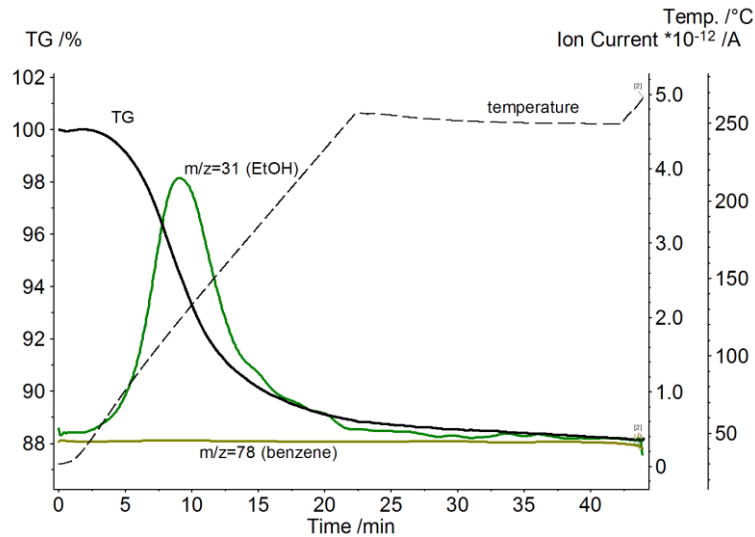


Рисунок П120. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·2.2EtOH, приготовленного насыщением α -ЦД·2.2EtOH парами бензола $P/P_0=1$ при 298 К (бензол не связывается).

23. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатратов, приготовленных замещением «гостя» из клатрата α -ЦД·1.2i-PrOH

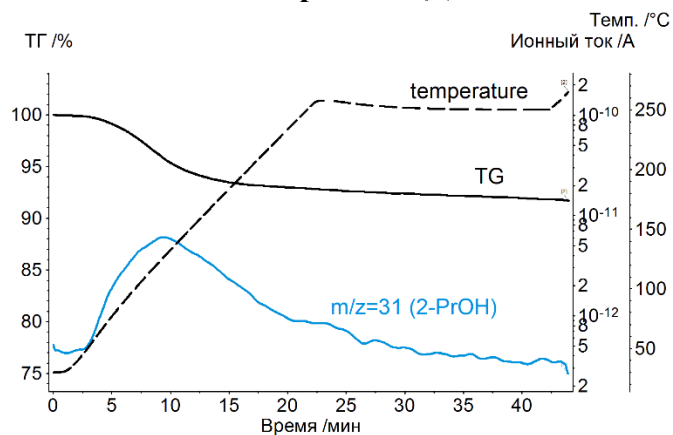


Рисунок П121. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа исходного клатрата α -ЦД·1,2i-PrOH, приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами 2-пропанола при 298 К.

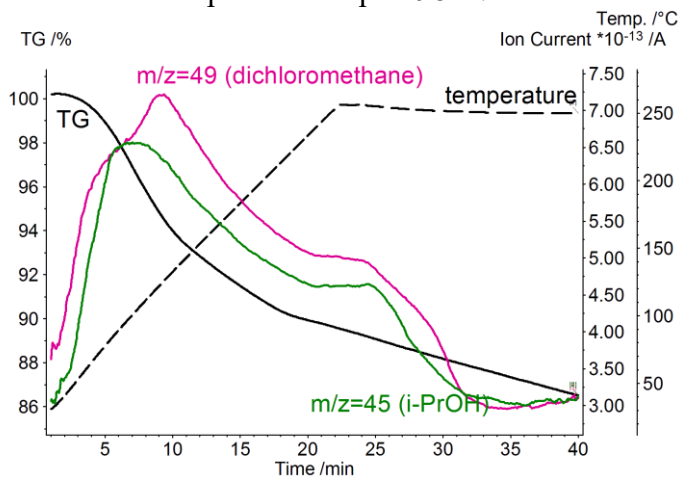


Рисунок П122. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.3CH₂Cl₂·0.5i-PrOH, приготовленного насыщением α -ЦД·1.2i-PrOH парами CH₂Cl₂.

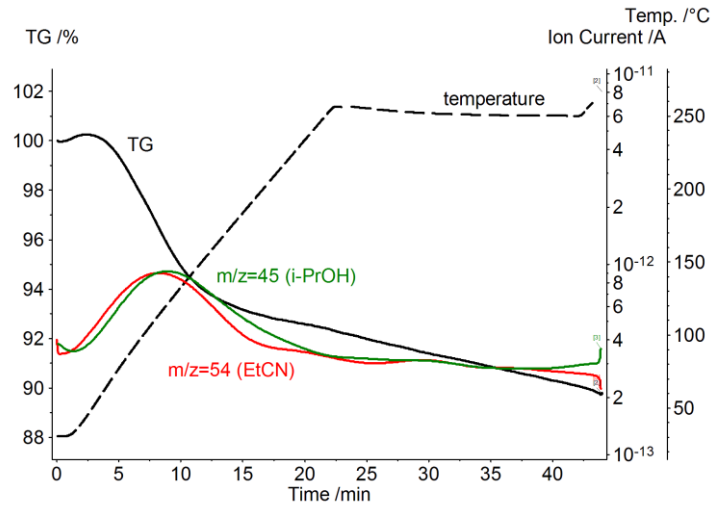


Рисунок П123. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.4EtCN·0.6*i*-PrOH, приготовленного насыщением α -ЦД·1.2*i*-PrOH парами EtCN.

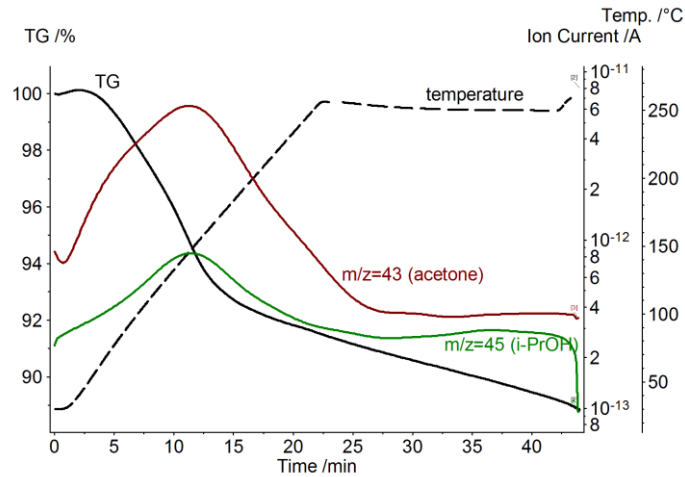


Рисунок П124. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.8(CH₃)₂CO·0.3*i*-PrOH, приготовленного насыщением α -ЦД·1.2*i*-PrOH парами ацетона.

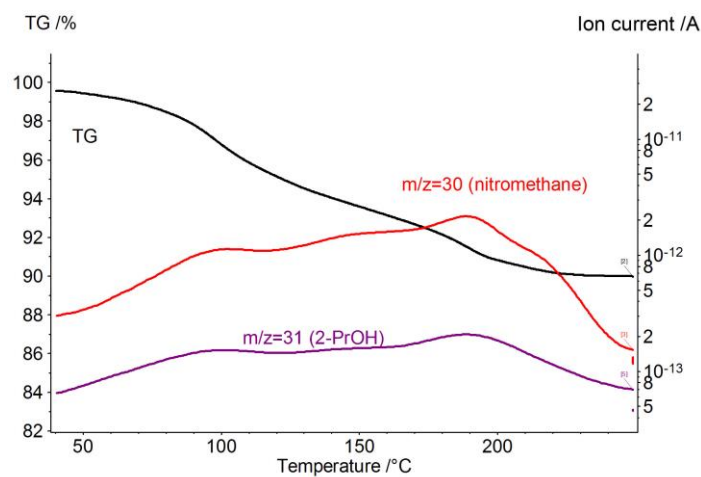


Рисунок П125. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·1.2CH₃NO₂·0.2*i*-PrOH, приготовленного насыщением α -ЦД·1.2*i*-PrOH парами CH₃NO₂.

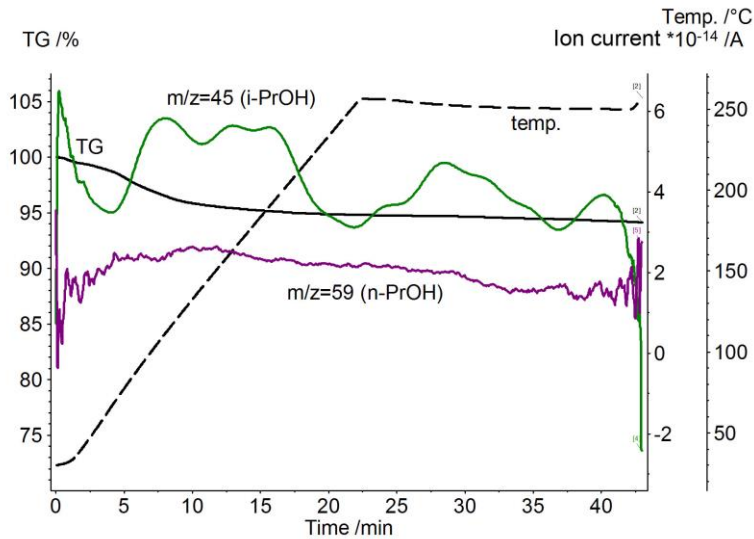


Рисунок П126. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.5*i*-PrOH, приготовленного насыщением α -ЦД·1.2*i*-PrOH парами *n*-PrOH (незначительное замещение на *n*-PrOH).

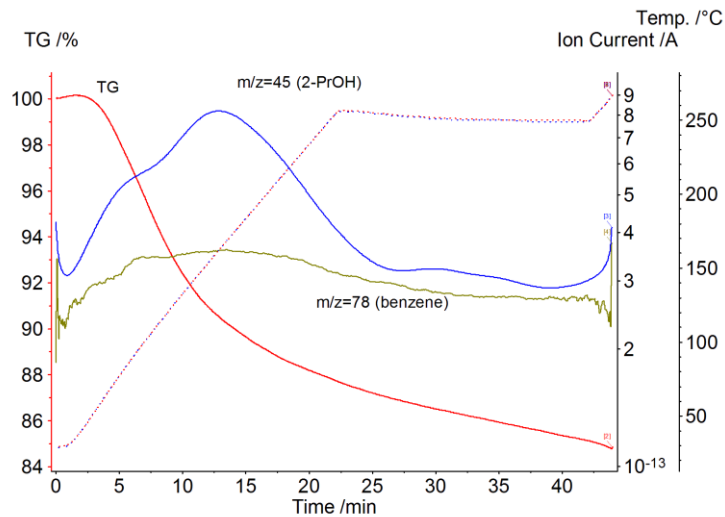


Рисунок П127. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·1.2*i*-PrOH·0.1C₆H₆, приготовленного насыщением α -ЦД·1.2*i*-PrOH парами бензола.

24. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатратов, приготовленных замещением «гостя» из клатрата α -ЦД·2.1CH₃CN

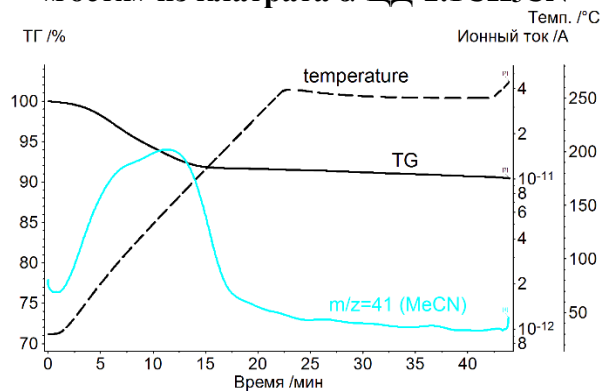


Рисунок П128. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа исходного клатрата α -ЦД·1,9CH₃CN приготовленного выдерживанием безводного α -ЦД с насыщенными парами CH₃CN при 298 К.

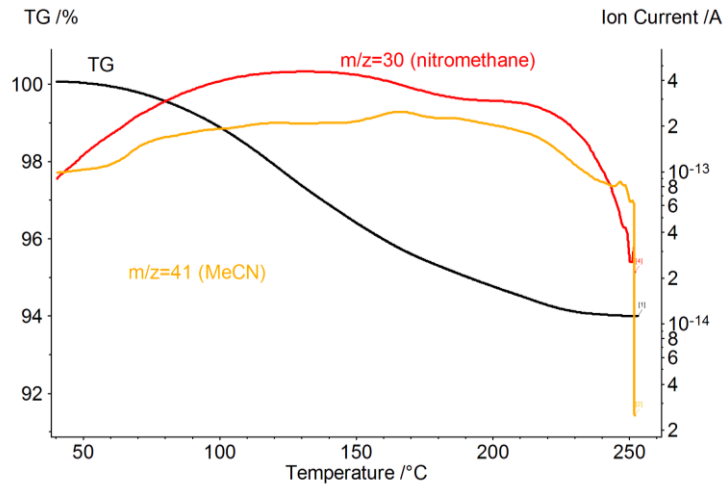


Рисунок П129. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.8CH₃NO₂·0.3CH₃CN, приготовленного насыщением α -ЦД·2.1CH₃CN парами CH₃NO₂.

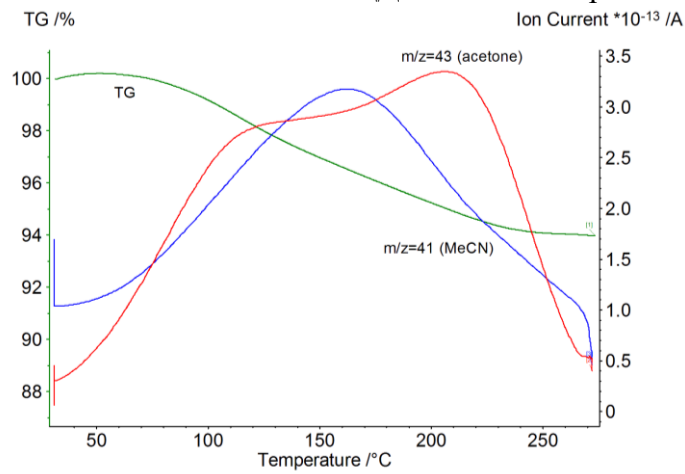


Рисунок П130. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.6(CH₃)₂CO·0.3CH₃CN, приготовленного насыщением α -ЦД·2.1CH₃CN парами (CH₃)₂CO.

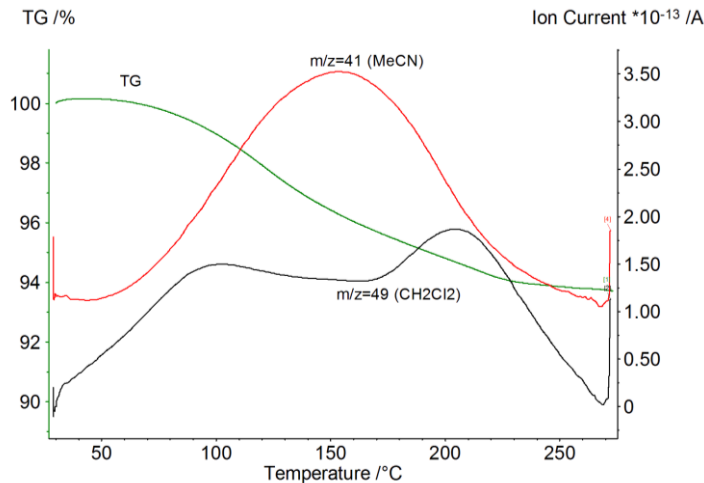


Рисунок П131. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.4CH₂Cl₂·0.4 CH₃CN, приготовленного насыщением α -ЦД·2.1CH₃CN парами CH₂Cl₂.

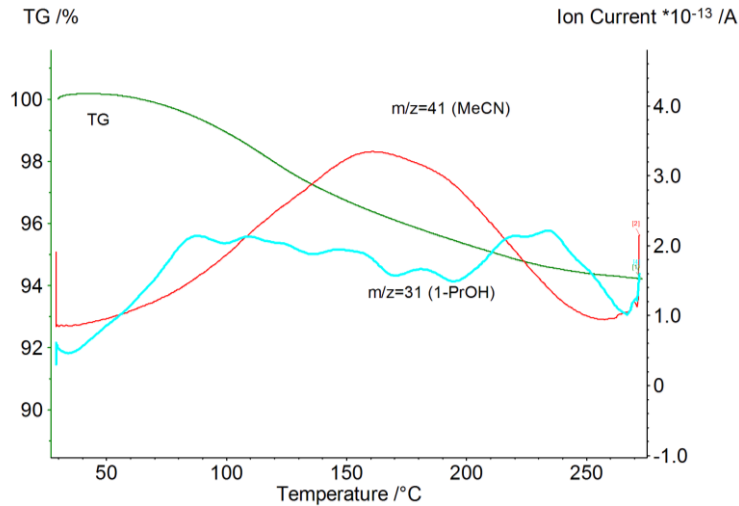


Рисунок П132. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.3*n*-PrOH·0.6CH₃CN, приготовленного α -ЦД·2.1CH₃CN насыщением парами *n*-PrOH.

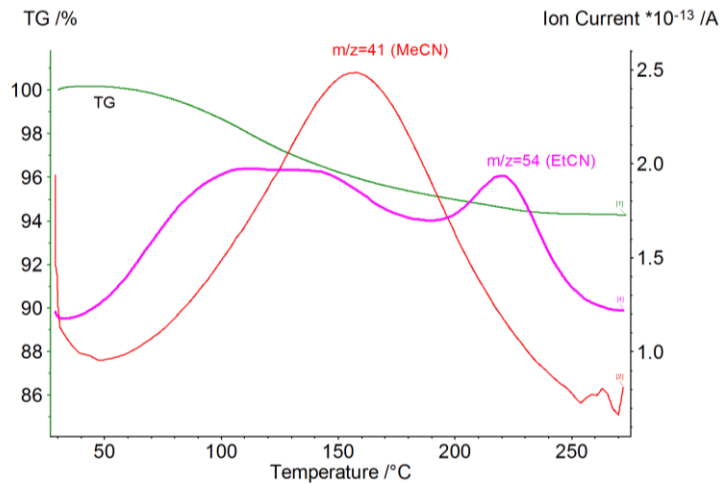


Рисунок П133. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.7EtCN·0.3CH₃CN, приготовленного α -ЦД·2.1CH₃CN насыщением парами EtCN.

25. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатратов, приготовленных замещением «гостя» из клатрата α -ЦД·0.6CH₂Cl₂

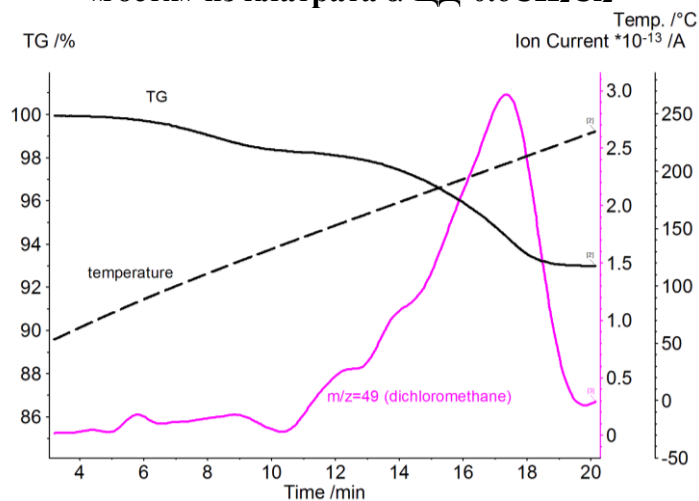


Рисунок П134. ТГ/МС кривые исходного клатрата α -ЦД·0.6CH₂Cl₂, полученного путем насыщения гидрата α -ЦД·5,9H₂O парами дихлорметана ($P/P_0 = 1$) в присутствии молекулярных сит 3 Å в течение 3 суток при 298 К и последующей сушкой продукта α -ЦД·1,0CH₂Cl₂·2H₂O при 140°C в течение 20 минут для удаления воды

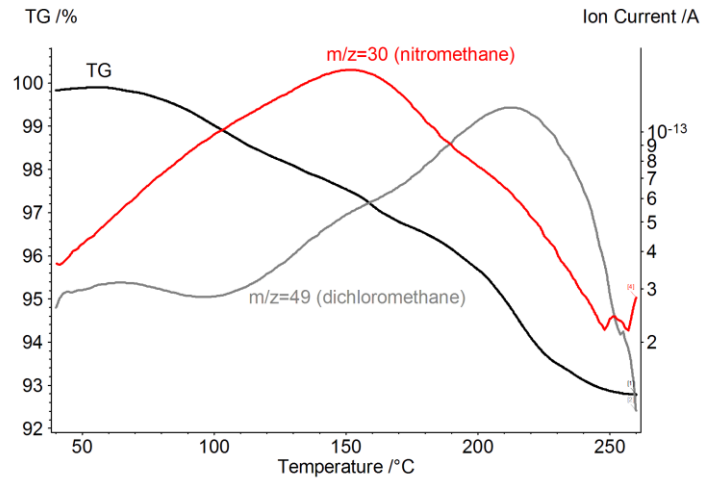


Рисунок П135. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.5CH₃NO₂·0.4CH₂Cl₂, приготовленного насыщением α -ЦД·0.6CH₂Cl₂ парами CH₃NO₂.

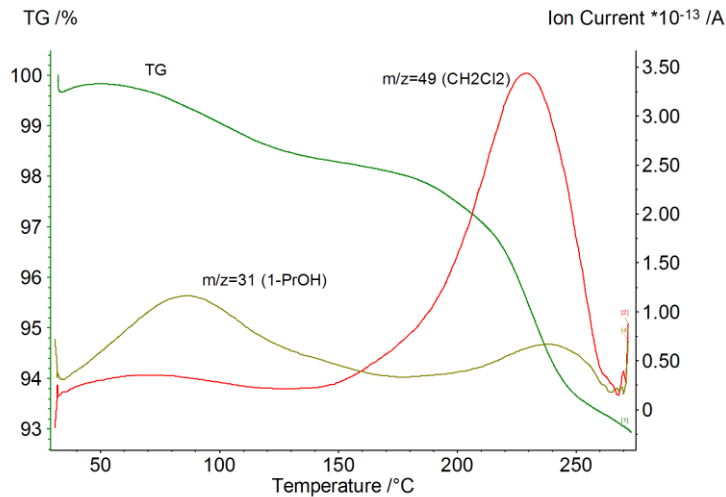


Рисунок П136. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.1n-PrOH·0.5CH₂Cl₂, приготовленного насыщением α -ЦД·0.6CH₂Cl₂ парами n-PrOH.

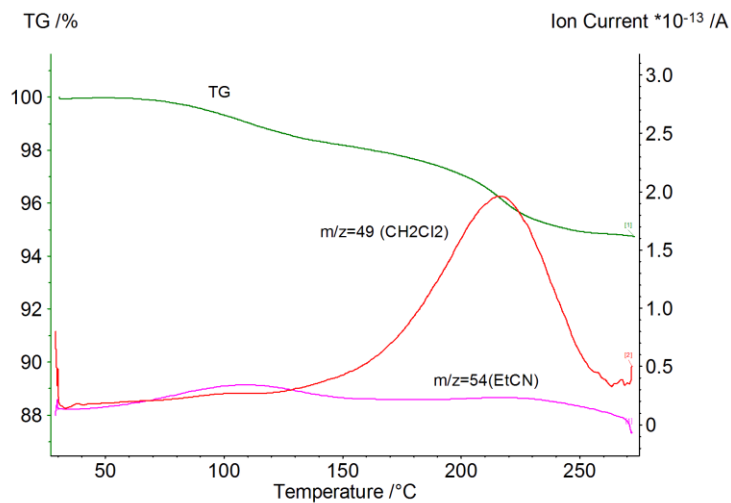


Рисунок П137. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.1EtCN·0.4CH₂Cl₂, приготовленного насыщением α -ЦД·0.6CH₂Cl₂ парами EtCN.

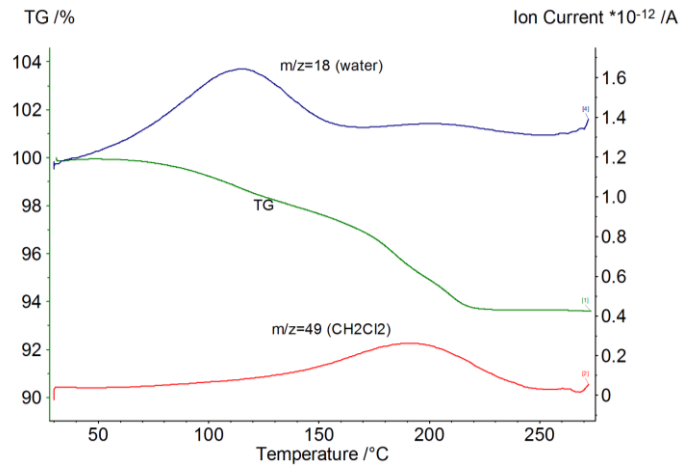


Рисунок П138. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.6CH₂Cl₂, приготовленного насыщением α -ЦД·0.6CH₂Cl₂ парами CH₂Cl₂ (дополнительного связывания CH₂Cl₂ не наблюдалось).

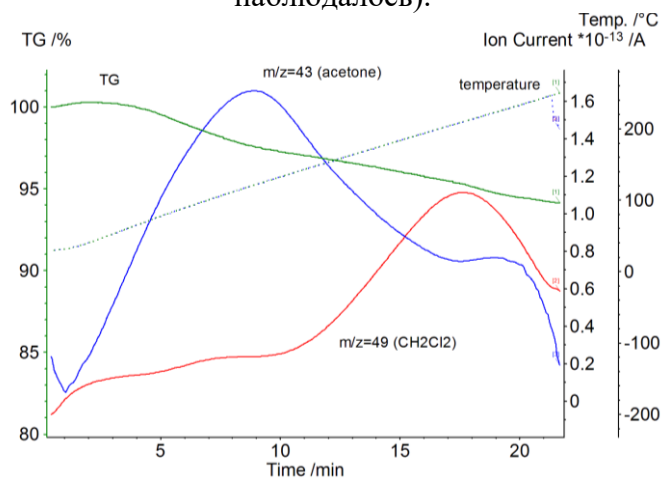


Рисунок П139. ТГ/МС кривые соединения включения α -ЦД·0.4(CH₃)₂CO·0.3CH₂Cl₂, приготовленного насыщением α -ЦД·0.6CH₂Cl₂ парами (CH₃)₂CO.

26. Порошковые рентгеновские дифрактограммы продуктов замещения «гостя» из клатратов α -ЦД

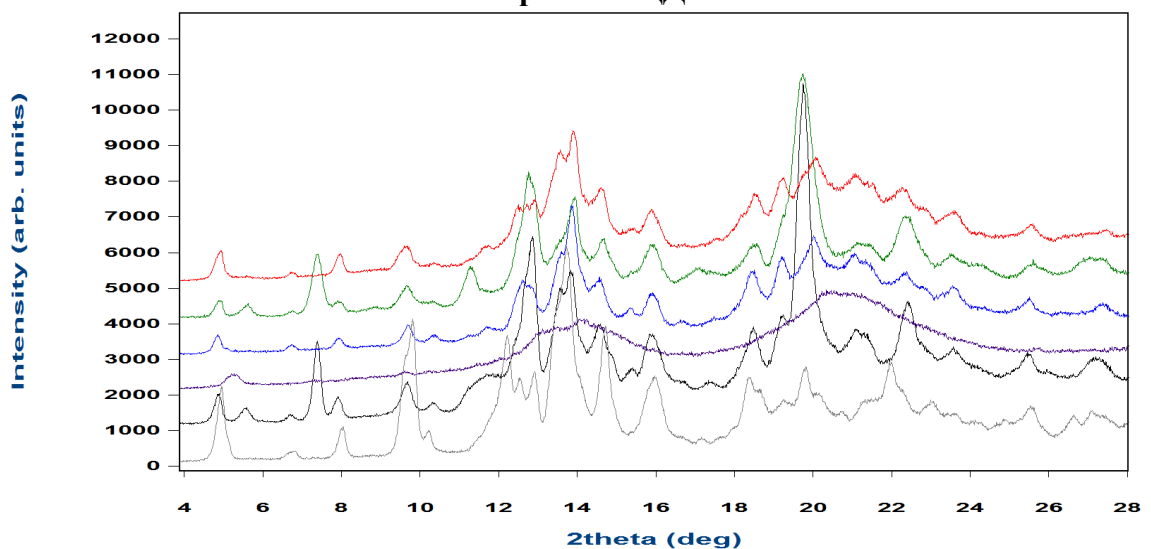


Рисунок П140. Порошковые рентгеновские дифрактограммы (снизу-вверх) безводного α -ЦД и продуктов, приготовленных твердофазным замещением «гостя» EtOH на: EtCN; CH₃NO₂; CH₂Cl₂; (CH₃)₂CO; *n*-PrOH.

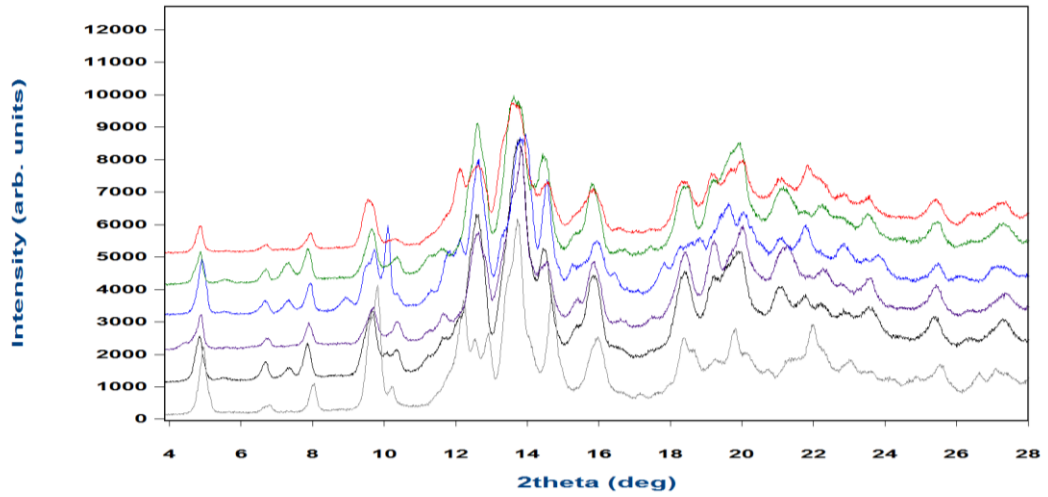


Рисунок П141. Порошковые рентгеновские дифрактограммы (снизу-вверх) безводного α -ЦД и продуктов, приготовленных твердофазным замещением «гостя» *i*-PrOH на: EtCN; CH₃NO₂; CH₂Cl₂; (CH₃)₂CO; *n*-PrOH.

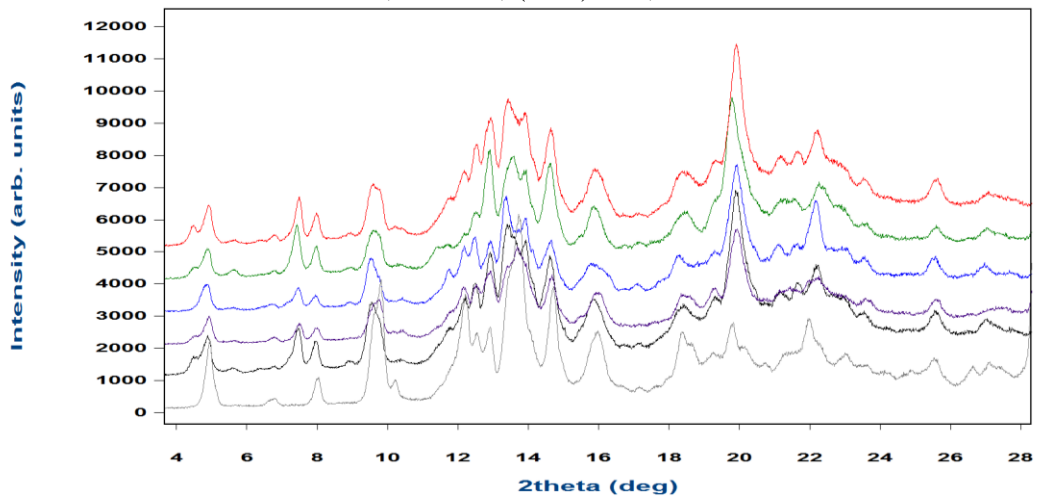


Рисунок П142. Порошковые рентгеновские дифрактограммы (снизу-вверх) безводного α -ЦД продуктов, приготовленных твердофазным замещением «гостя» CH₃CN на: EtCN; CH₃NO₂; CH₂Cl₂; (CH₃)₂CO; *n*-PrOH.

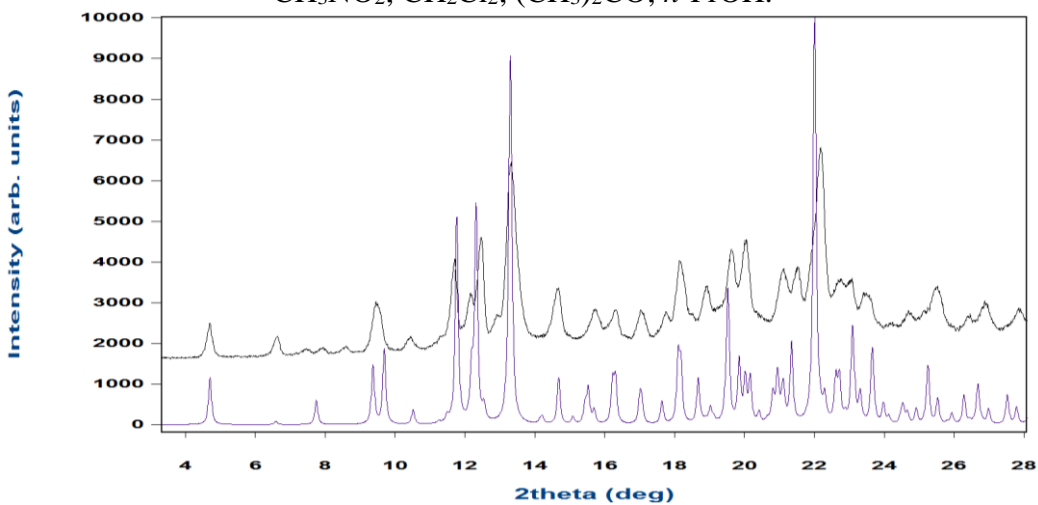


Рисунок П143. Порошковые рентгеновские дифрактограммы сверху вниз: исходного клатрата α -ЦД·0.6CH₂Cl₂, данные симуляции порошковой рентгеновской дифрактограммы из монокристалльного РСА форма III (α -ЦД·7.57H₂O).

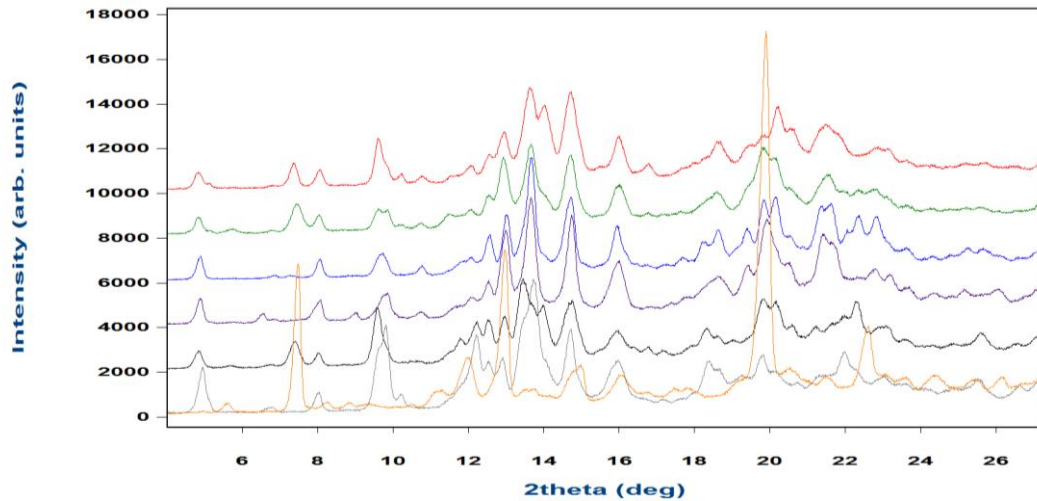


Рисунок П144. Порошковые рентгеновские дифрактограммы (снизу-вверх) безводного α -ЦД и колоночного α -ЦД $\cdot 2 \cdot 1 \text{CH}_3\text{CN}$, а также продуктов, приготовленных твердофазным замещением «гостя» CH_2Cl_2 на: EtCN ; CH_3NO_2 ; CH_2Cl_2 дополнительная сорбция; $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$; $n\text{-PrOH}$.

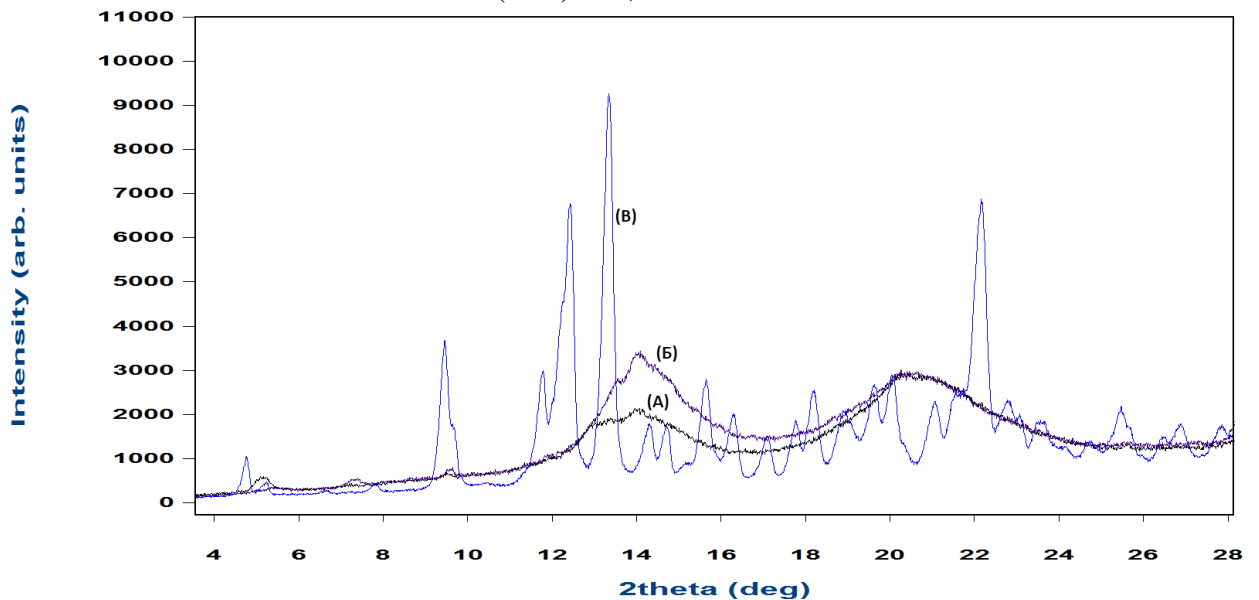


Рисунок П145. Порошковые рентгеновские дифрактограммы: (А) соединения включения α -ЦД $\cdot 0.6 \text{CH}_3\text{NO}_2 \cdot 1.9 \text{EtOH}$; (Б) продукта его нагрева до 140°C ; (В) продукта последующего насыщения высушенного образца парами воды.

27. ТГ/МС анализ продуктов замещения CH_2Cl_2 из клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$,

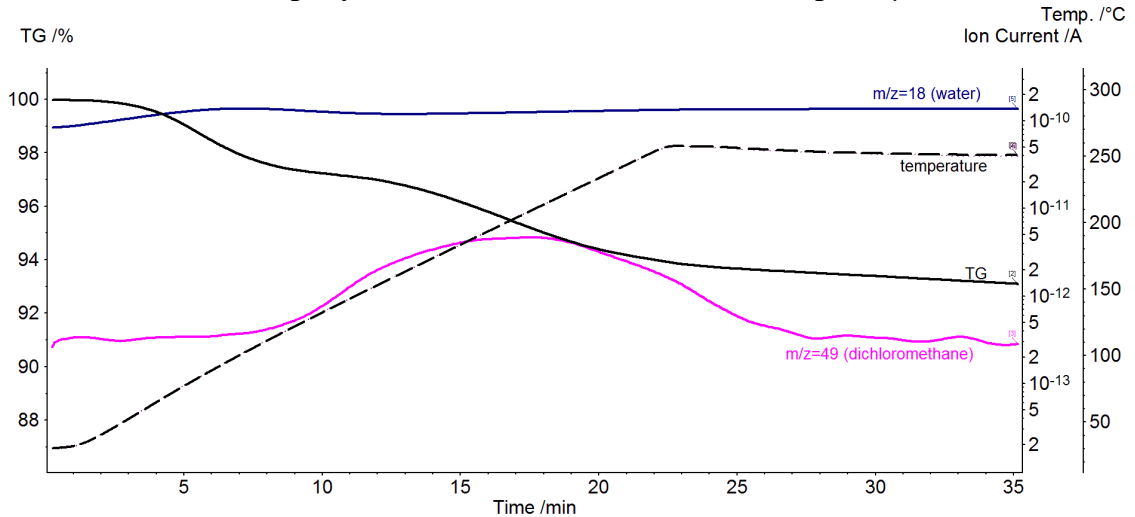


Рисунок П146. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$ приготовленного нагреванием до 120°C $\gamma\text{-ЦД}\cdot 5.6\text{H}_2\text{O}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Содержание воды обусловлено сорбцией из атмосферы при переносе образца в ходе эксперимента.

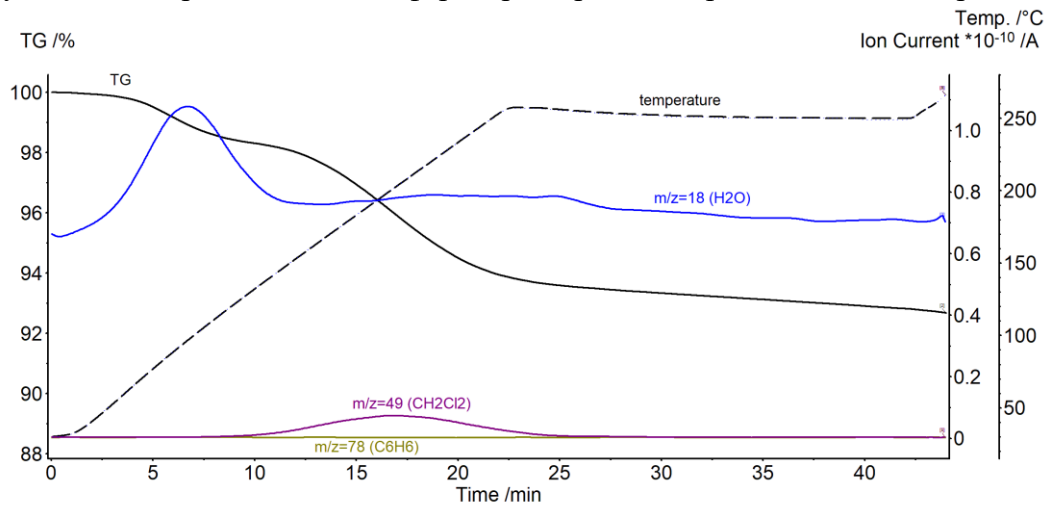


Рисунок П147. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$, приготовленного насыщением $\gamma\text{-ЦД}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$ парами бензола. Бензол не связывается

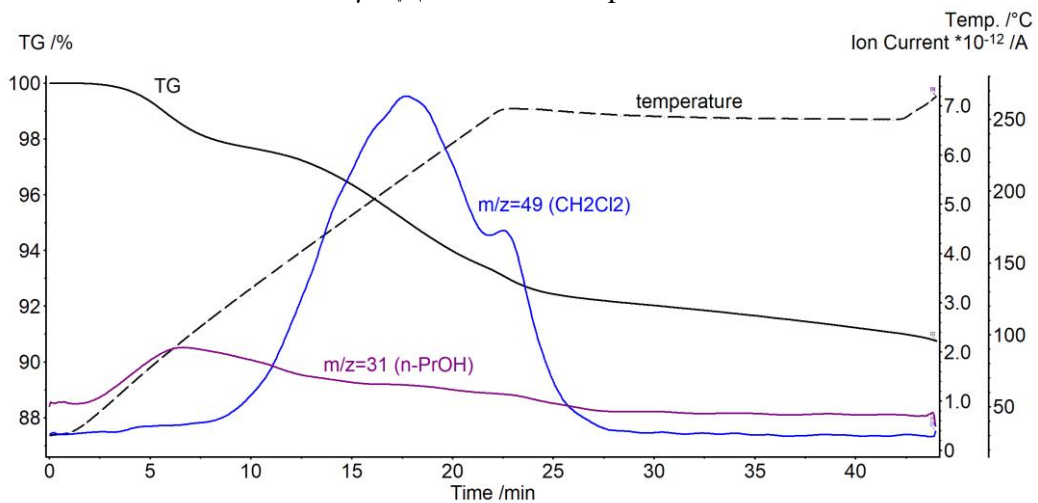


Рисунок П148. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0.8n\text{-PrOH}$, приготовленного насыщением $\gamma\text{-ЦД}\cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$ парами $n\text{-PrOH}$.

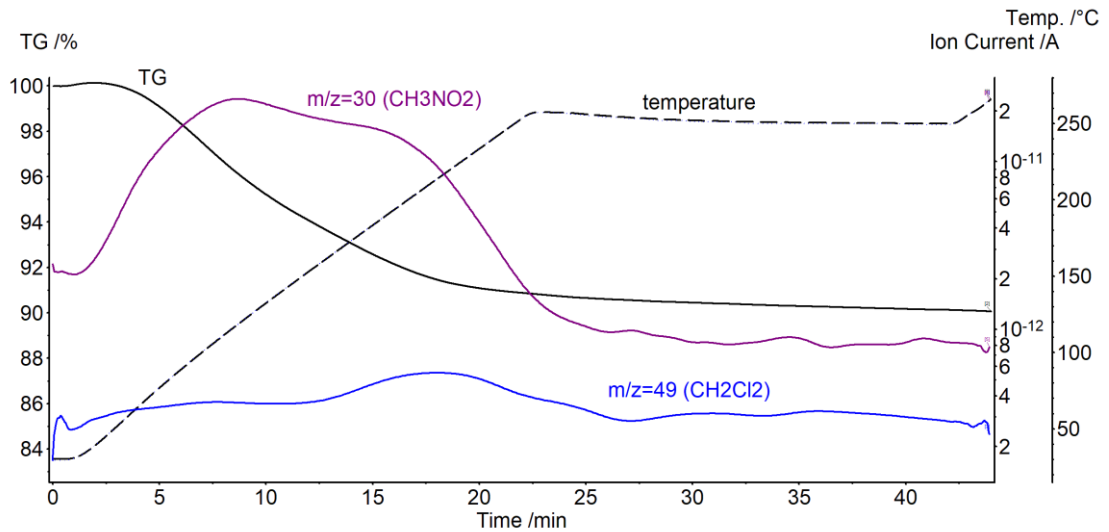


Рисунок П149. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·1,7CH₃NO₂, приготовленного насыщением γ -ЦД·0,7CH₂Cl₂ парами CH₃NO₂.

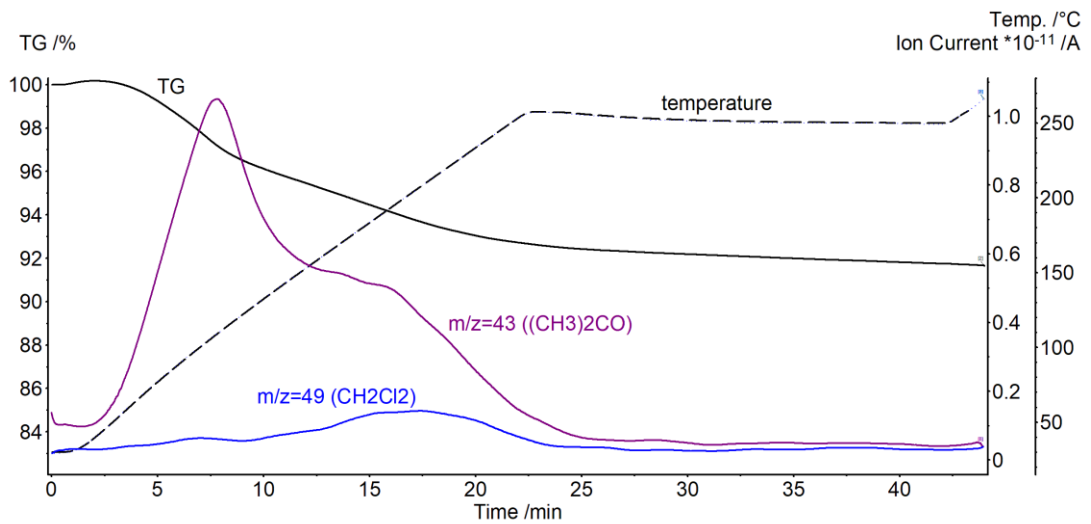


Рисунок П150. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·0,2CH₂Cl₂·1,1(CH₃)₂CO, приготовленного насыщением γ -ЦД·0,7CH₂Cl₂ парами (CH₃)₂CO.

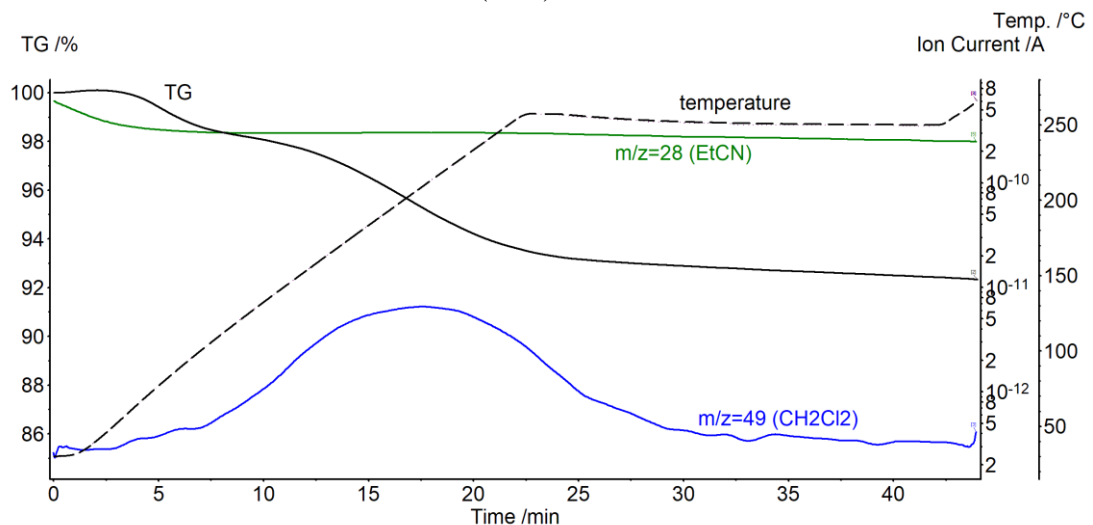


Рисунок П151. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа клатрата γ -ЦД·0,7CH₂Cl₂·0,2EtCN, приготовленного насыщением γ -ЦД·0,7CH₂Cl₂ парами EtCN.

ТГ/МС анализ продуктов замещения EtOH из клатрата γ -ЦД·4.3EtOH

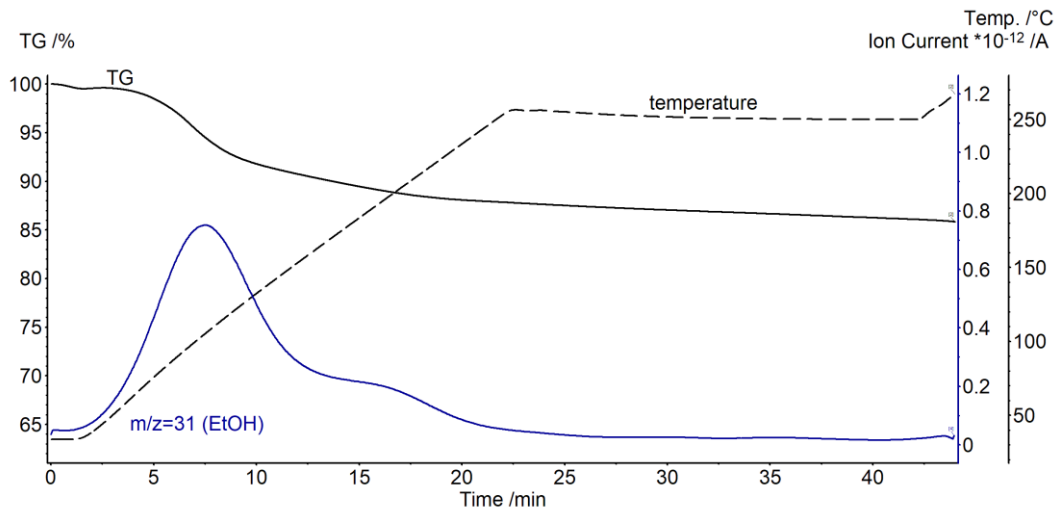


Рисунок П152. Кривые совмещенного ТГ/МС анализа исходного клатрата γ -ЦД·4.3EtOH приготовленного насыщением безводного γ -ЦД насыщенными парами EtOH при 298 К

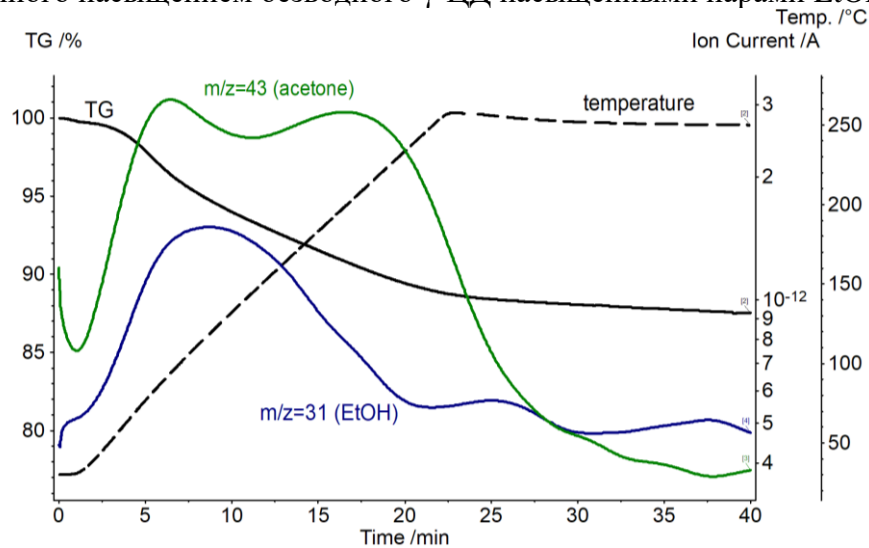


Рисунок П153. ТГ/МС кривые клатрата γ -ЦД·1.1EtOH·2.1(CH₃)₂CO, приготовленного насыщением γ -ЦД·4.3EtOH парами (CH₃)₂CO

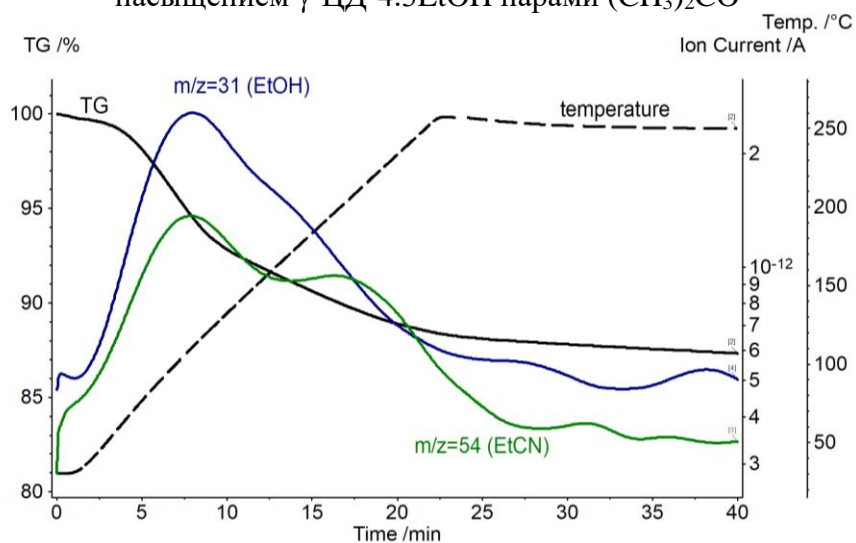


Рисунок П154. ТГ/МС кривые клатрата γ -ЦД·1,2EtOH·2,2EtCN, приготовленного насыщением γ -ЦД·4.3EtOH парами EtCN

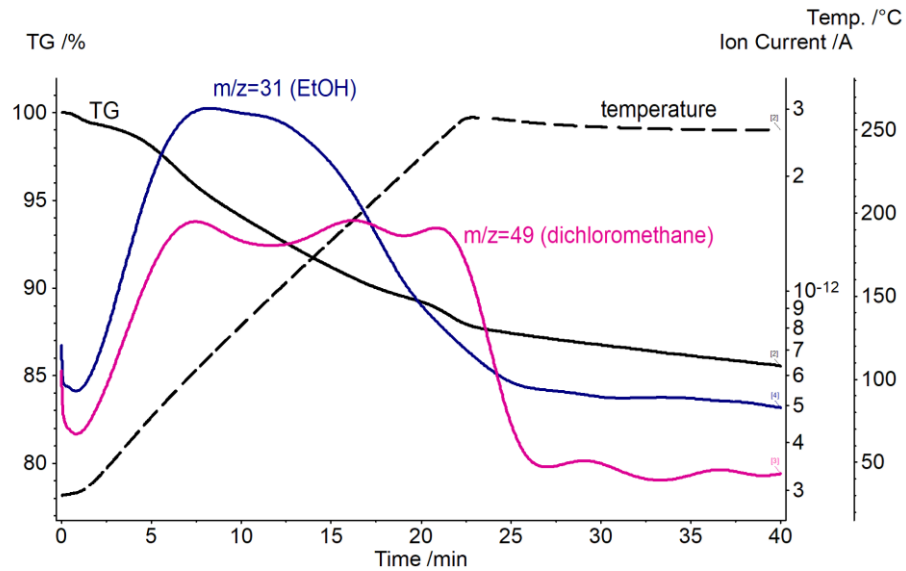


Рисунок П155. ТГ/МС кривые клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 2,0\text{EtOH}\cdot 1,1\text{CH}_2\text{Cl}_2$, приготовленного насыщением $\gamma\text{-ЦД}\cdot 4,3\text{EtOH}$ парами CH_2Cl_2

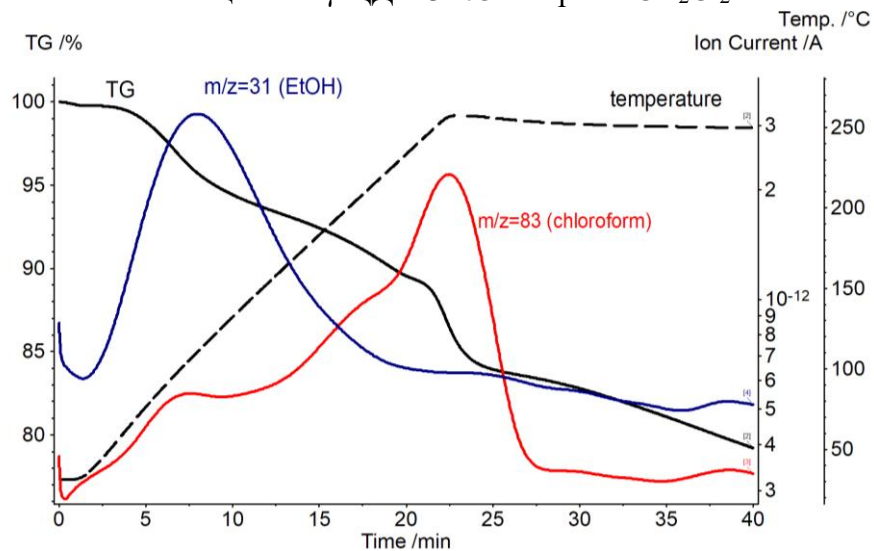


Рисунок П156. ТГ/МС кривые клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 2,1\text{EtOH}\cdot 1,2\text{CHCl}_3$, приготовленного насыщением $\gamma\text{-ЦД}\cdot 4,3\text{EtOH}$ парами CHCl_3

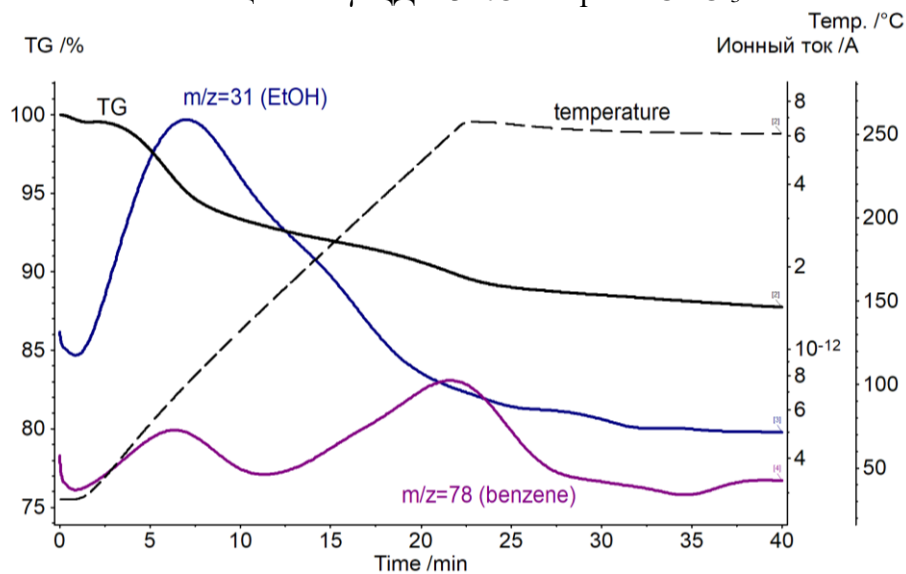


Рисунок П157. ТГ/МС кривые клатрата $\gamma\text{-ЦД}\cdot 1,8\text{EtOH}\cdot 0,9\text{C}_6\text{H}_6$, приготовленного насыщением $\gamma\text{-ЦД}\cdot 4,3\text{EtOH}$ парами C_6H_6

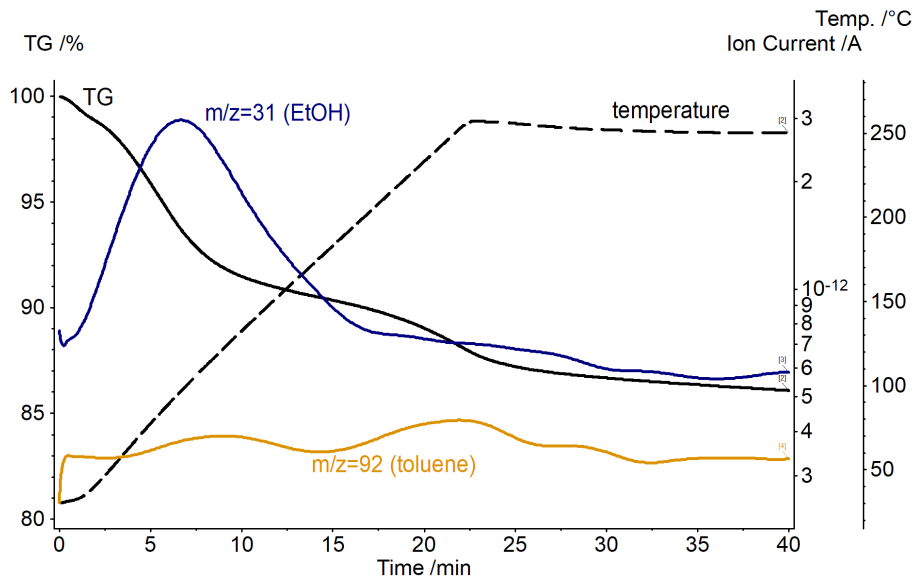


Рисунок П158. ТГ/МС кривые клатрата γ -ЦД·2,1EtOH·0,9C₆H₅CH₃, приготовленного насыщением γ -ЦД·4,3EtOH парами C₆H₅CH₃

29. ТГ/ДСК анализ соединений включения с α -, β - и γ -ЦД с индометацином, приготовленных перетиранием в шаровой мельнице

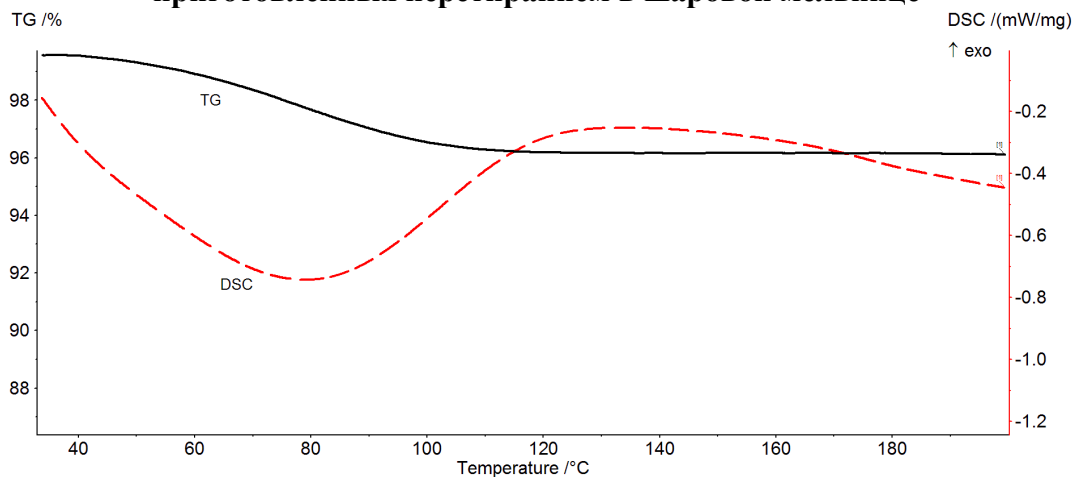


Рисунок П159. ТГ/ДСК анализ продукта, приготовленного перетиранием безводного α -ЦД с индометацином. Наблюдаемая потеря массы возникает из-за ухода воды, сорбированной из атмосферы при переносе образца.

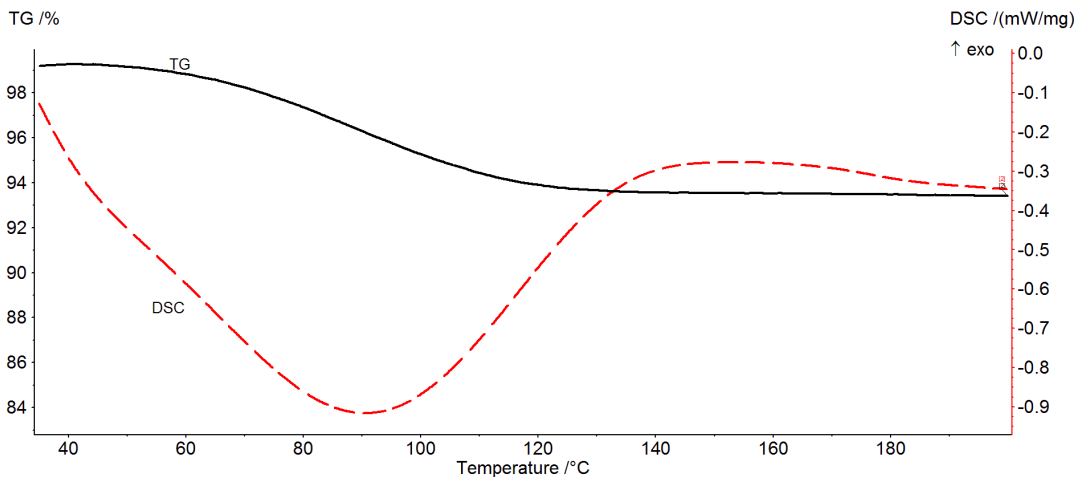


Рисунок П160. ТГ/ДСК анализ продукта, приготовленного перетиранием гидрата α -ЦД·5,9H₂O с индометацином.

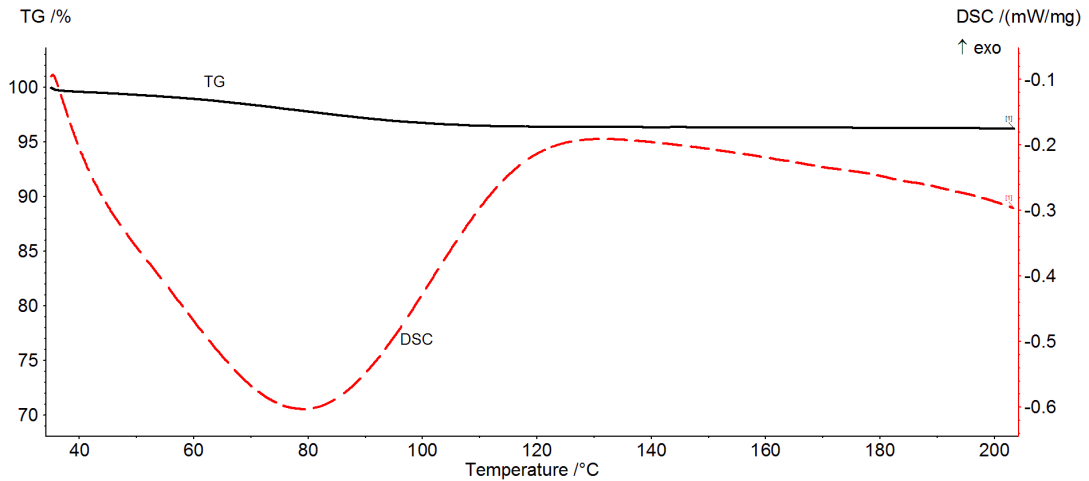


Рисунок П161. ТГ/ДСК анализ продукта, приготовленного перетиранием безводного β -ЦД с индометацином. Наблюдаемая потеря массы возникает из-за ухода воды, сорбированной из атмосферы при переносе образца.

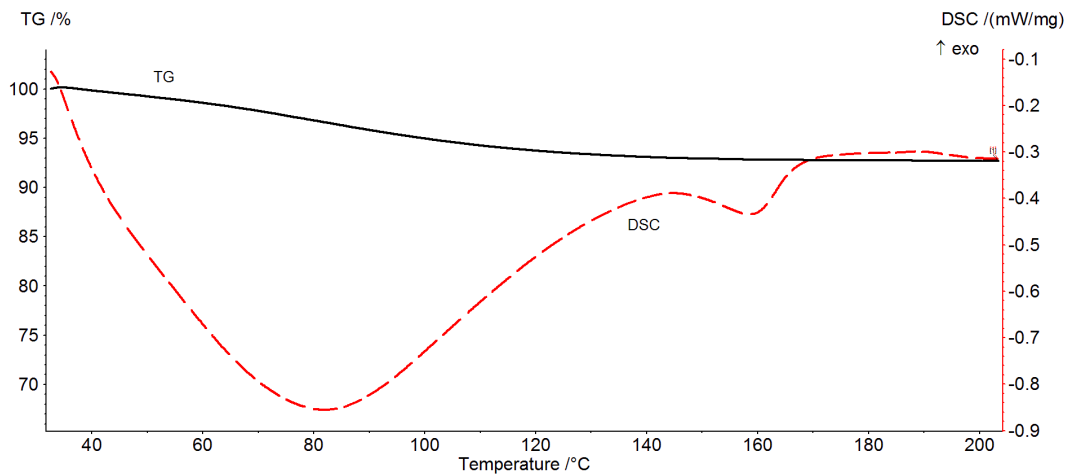


Рисунок П162. ТГ/ДСК анализ продукта, приготовленного перетиранием гидрата β -ЦД · 11,2H₂O с индометацином.

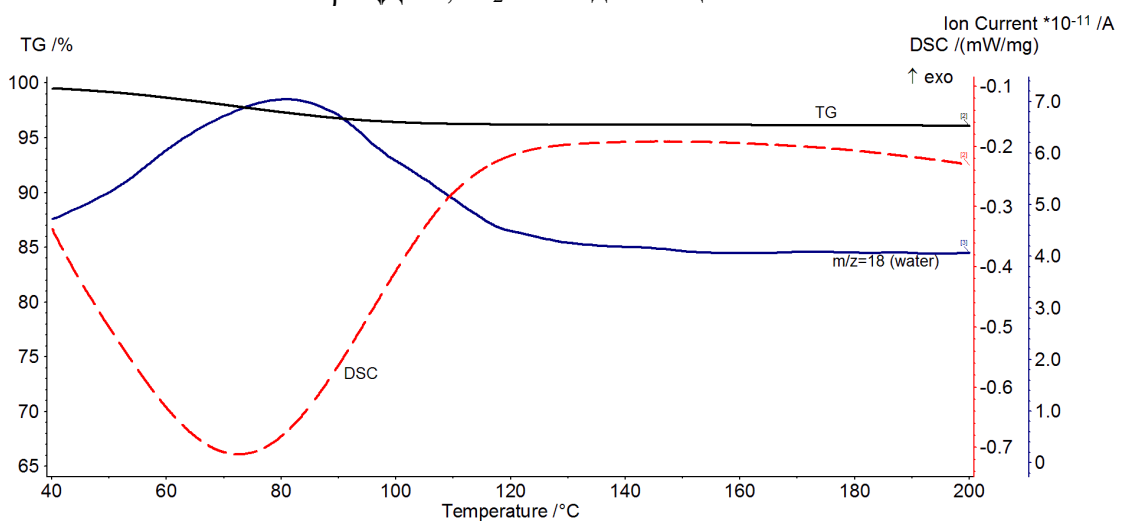


Рисунок П163. ТГ/ДСК анализ продукта, приготовленного перетиранием безводного γ -ЦД с индометацином. Наблюдаемая потеря массы возникает из-за ухода воды, сорбированной из атмосферы при переносе образца.

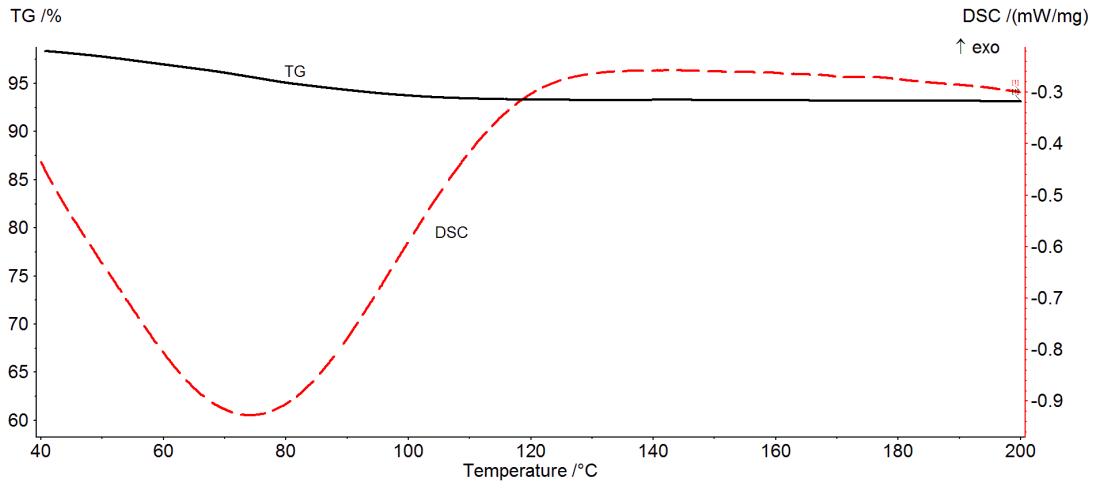


Рисунок П164. ТГ/ДСК анализ продукта, приготовленного перетиранием гидрата γ -ЦД·6H₂O с индометацином.

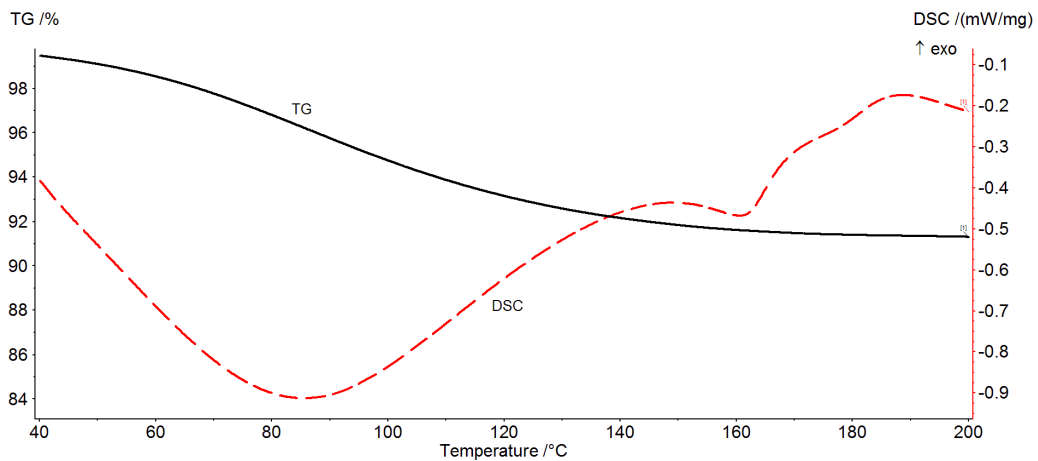


Рисунок П165. ТГ/ДСК анализа продукт приготовленного перетиранием гидрата γ -ЦД·18.7H₂O с индометацином.

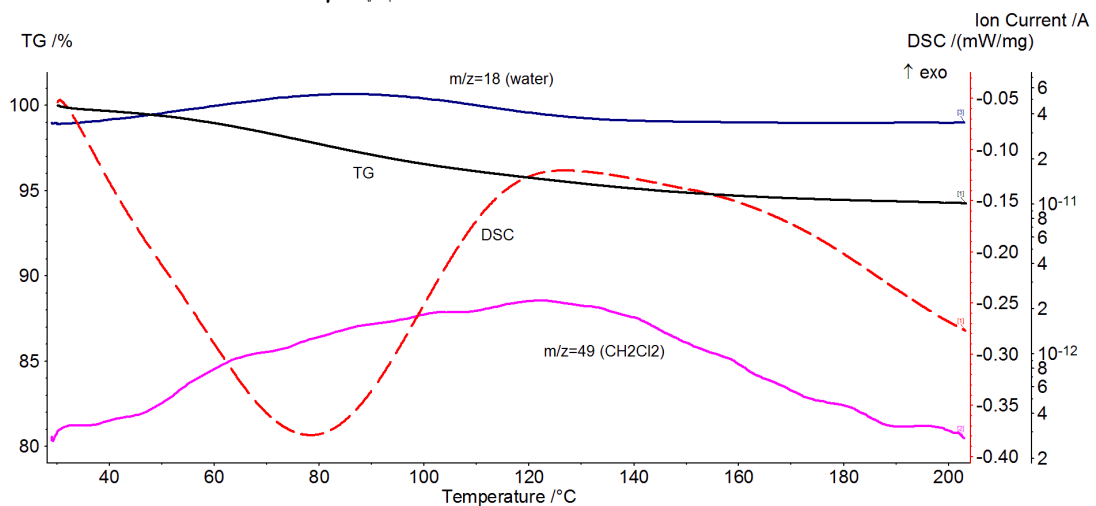


Рисунок П166. ТГ/ДСК анализа продукта, приготовленного перетиранием клатрата γ -ЦД·0.7CH₂Cl₂ с индометацином. Продукт содержит 0.7 моль CH₂Cl₂, 2.1 моль воды и на моль ЦД и не содержит несвязанный индометацин. Наблюдаемая потеря массы возникает из-за ухода воды, сорбированной из атмосферы при переносе образца.

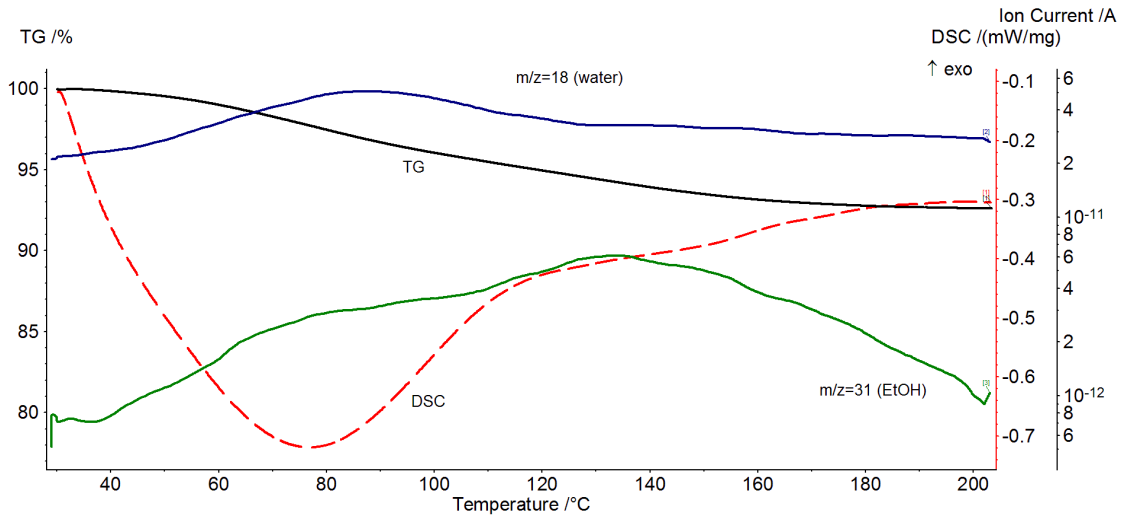


Рисунок П167. ТГ/ДСК анализа продукта, приготовленного перетиранием клатрата γ -ЦД·4.3EtOH с индометацином. Продукт содержит 1.6 моль EtOH, 3.1 моль воды на моль ЦД и не содержит несвязанный индометацин. Наблюдаемая потеря массы возникает из-за ухода воды, сорбированной из атмосферы при переносе образца.

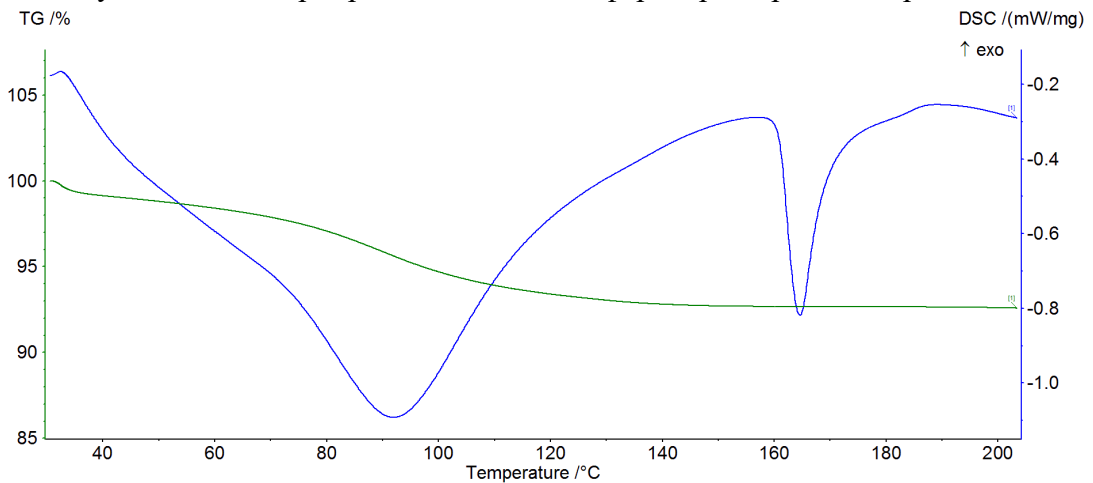


Рисунок П168. ТГ/ДСК анализ физической смеси γ -ЦД·6H₂O и индометацина, перетертых отдельно.

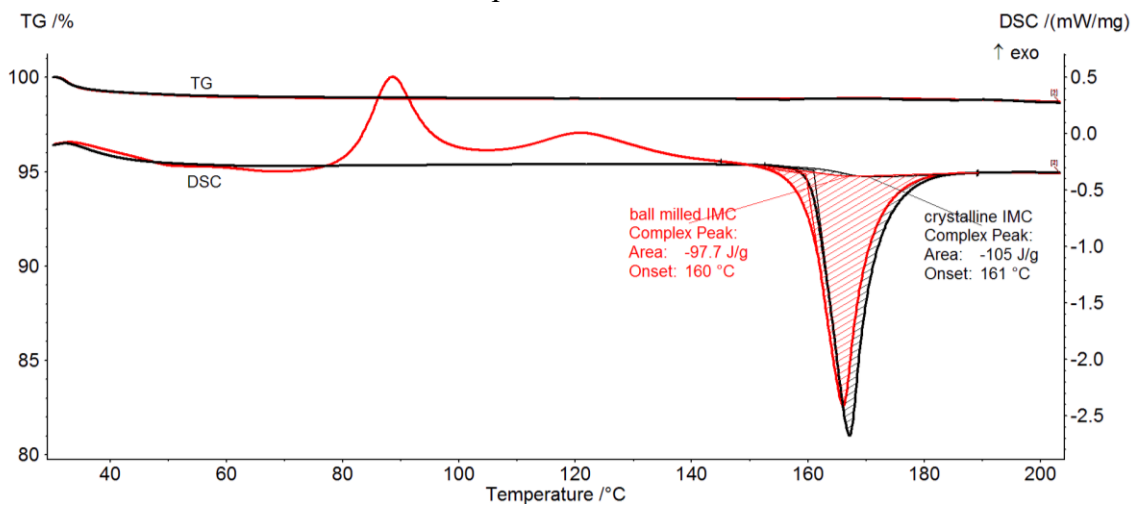


Рисунок П169. ТГ/ДСК Кривые исходного кристаллического индометацина (черная кривая) и аморфного индометацина (красная линия).