

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования

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

---

На правах рукописи

ГАБДУЛХАЕВ МУХАММЕТ НАФИСОВИЧ

Управление полиморфными превращениями  
производных каликсаренов, индуцированными  
парами «гостей»

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук,

профессор Горбачук Валерий Виленович

Казань – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4  |
| ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....   | 10 |
| 1.1.1 Полиморфизм молекулярных кристаллов .....  | 10 |
| 1.1.2. Полиморфы каликсаренов.....   | 15 |
| 1.2 Термодинамика полиморфных превращений .....  | 22 |
| 1.2.1 Типы монотропных полиморфных превращений.....  | 30 |
| 1.3 Способы скрининга полиморфов .....   | 32 |
| 1.4 Методы детектирования полиморфов.....  | 42 |
| ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....   | 50 |
| 2.1 Объекты исследования .....   | 50 |
| 2.2 Подготовка образцов.....   | 50 |
| 2.2.1 Подготовка образцов каликсаренов .....   | 50 |
| 2.3 Приготовление полиморфов и клатратов каликсаренов .....                                  | 51 |
| 2.4 Совмещенный ТГ/ДСК/МС анализ .....   | 54 |
| 2.5 Дифференциальная сканирующая калориметрия.....   | 55 |
| 2.6 Высокоскоростная сканирующая калориметрия .....  | 56 |
| 2.7 Оптическая термомикроскопия .....  | 56 |
| 2.8 Порошковая рентгеновская дифрактометрия.....   | 57 |
| 2.9 Рентгеноструктурный анализ.....  | 58 |
| 2.10 Атомно-силовая микроскопия .....  | 60 |
| ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....   | 61 |
| 3.1 Оценка способности каликсарена к полиморфизму по данным о его поведении при нагреве..... | 62 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2 Скрининг полиморфов в бинарных системах «гость-хозяин» путем обработки парами «гостя» и удаления связанного «гостя» нагревом.....    | 69  |
| 3.3 Изучение способности «хозяина» к полиморфизму в бинарной системе «гость-хозяин» методом рентгеноструктурного анализа .....           | 75  |
| 3.4 Скрининг полиморфов в тройных системах «хозяин+2 гостя» путем замещения/вытеснения .....   | 82  |
| 3.5 Нелинейность взаимного влияния «гостей» при связывании их бинарной смеси каликсареном на образование метастабильных полиморфов ..... | 94  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 104 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ .....   | 106 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 107 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ .....   | 125 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Разработка способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов является актуальной задачей современной физической химии. Такие способы важны для изготовления лекарственных препаратов в фармацевтике, при производстве красителей и элементов электронных устройств - полевых транзисторов. Лекарственные препараты имеют существенно разную биодоступность, стабильность при хранении и даже биологическую активность в зависимости от полиморфного состояния активного фармацевтического ингредиента. Разные полиморфы красителей могут иметь разные оттенки цвета. В полевых транзисторах упаковка органических кристаллов, используемых в качестве полупроводникового канала, может влиять на тип его проводимости и подвижность носителей заряда.

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

### **Степень разработанности темы исследования.**

В настоящее время способы скрининга полиморфов являются хорошо разработанными и во многих случаях – автоматизированными. Проблема с их автоматизацией состоит в том, что она возможна в первую очередь для приготовления полиморфов в условиях преимущественно кинетического контроля, таких как кристаллизация из растворов в различных растворителях, включая использование антирастворителей, варьирования рН раствора, лиофилизации и сверхкритических жидкостей. Соответственно, эти способы имеют ограничения при приготовлении некоторых метастабильных полиморфов, которые по этой

причине называют «исчезающими». Наибольшие сложности при использовании этих способов возникают при обнаружении и приготовлении метастабильных полиморфов с низкой первой точкой плавления, которые трудно отделить от используемого растворителя без перехода в стабильную форму.

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

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

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

- разработка способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, включая управление полиморфными превращениями из метастабильной формы в стабильную форму и обратно;
- выяснение особенностей влияния гостей в трехкомпонентной системе «хозяин + 2 гостя» на образование метастабильной формы «хозяина» в результате

образования/разложения тройного клатрата и на разделение смеси «гостей» в ходе этого процесса.

Задачи диссертационной работы:

- скрининг полиморфов трет-бутилтиакаликс[4]арена (**1**), тетразамещённого по нижнему ободу фенацилокси-группами;
- разработка способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов каликсарена **1**, включая способ управления его полиморфными превращениями без полного растворения, нагрева и сушки;
- оценка эффективности применения высокоскоростной сканирующей калориметрии для детектирования полиморфов каликсарена **1**;
- исследование взаимного влияния компонентов в тройной системе трет-бутилкаликс[6]арен (**2**) + 2 «гостя» на образование метастабильного полиморфа **2** и на разделение смеси «гостей» в цикле связывания/удаления этой смеси.

#### **Научная новизна и выносимые на защиту положения.**

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

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

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

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

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

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

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 165 страницах, содержит 6 таблиц, 55 рисунков и 157 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы и приложения. В первой главе представлен анализ литературы по тематике диссертационной работы. Во второй главе приведены объекты исследования, способы приготовления полиморфов и соединений-включения, описаны физические и физико-химические методы, используемые при проведении исследований. Третья глава посвящена обсуждению результатов проведенного исследования. В разделе «ЗАКЛЮЧЕНИЕ» изложены основные выводы диссертационной работы.

**Работа выполнена** на кафедре физической химии Химического института им.А.М.Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (КФУ) по госзаданию Минобрнауки РФ № 0671-2020-0061, проектам Минобрнауки РФ №14.Y26.31.0019 и РФФИ № 17-03-01311.



Экспериментальные исследования выполнены с использованием оборудования ФЦКП ФХИ КФУ.

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

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

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

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1.1 Полиморфизм молекулярных кристаллов

Важность полиморфизма при создании красителей [1], производстве лекарственных веществ [2] и компонентов электронных устройств определяется зависимостью свойств кристаллических веществ от их полиморфной модификации. Так, биологическая активность и биодоступность лекарственных веществ, цвет и оттенки красителей, а также электронные свойства тонкопленочных транзисторов, используемых в большинстве современных электронных устройств, зависят от полиморфной модификации используемых целевых соединений. Вследствие этого, возникает необходимость изучения проблемы воспроизводимого приготовления полиморфов, что является важной задачей для фармацевтики [2, 3], для улучшения качества красителей и пигментов [1], для создания эффективных катализаторов [4], а также компонентов электронных устройств [5].

О значении полиморфизма в фармацевтике можно судить по примеру «исчезновения» метастабильной формы лекарственного вещества ритонавира [6]. Лекарственная форма ритонавира в полутвердых гелевых капсулах первоначально содержала только одну известную кристаллическую форму I, рисунок 1. Примерно через два года после запуска производства этого препарата в полутвердых гелевых капсулах была обнаружена плохо растворимая в водно-спиртовых растворах стабильная форма II. При этом было показано, что присутствие новой формы II в воздухе даже в виде пыли делает невозможным приготовление метастабильной формы I в применяемом технологическом процессе: кристаллизацией из насыщенного раствора. В результате производство данного препарата было приостановлено на определенное время. Такого рода проблемы приходится учитывать при разработке технологий производства лекарственных препаратов, поскольку большинство лекарственных веществ склонны к образованию полиморфов с разной биодоступностью и биологической активностью [7].

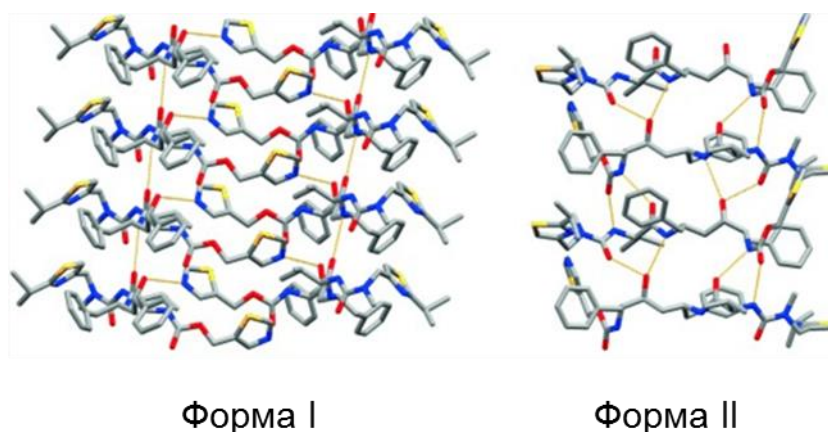


Рисунок 1 – Полиморфные модификации ритонавира [6].

Полиморфизм органических красителей или пигментов представляет интерес в связи с тем, что разные полиморфы могут иметь существенно разные цветовые характеристики. Например, для хинакридона были обнаружены полиморфы оранжевого и фиолетового цвета [1].

Изучение полиморфизма органических веществ является также важным при создании элементов органической электроники [5], флуоресцентных датчиков [8], лазеров [9]. Различные полиморфы даже при небольших изменениях их молекулярной упаковки могут иметь существенно разные полупроводниковые и люминесцентные свойства. Так, в литературе приводится пример с пентаценом, в его кристалле которого, используемом в качестве канала полевого транзистора, подвижность носителя заряда, а также тип проводимости существенно зависят от кристаллической упаковки [10]. Полиморфы 9,10-бис-((Е)-4-(пиридин-3-ил)стирил)антрацена различаются флуоресцентными свойствами, что выражается в изменении длины волны излучения с 511 до 544 нм при нагреве до 150 °С - выше температуры начала полиморфного перехода [8]. Аналогичный эффект для этого производного антрацена наблюдается при увеличении давления до 2,57 ГПа. Из трех полиморфов (**A**, **B** и **C**), обнаруженных для 4,4'-(тиазоло[5,4-d]тиазол-2,5-диил)-бис-N,N-дифениланилина только кристалл формы **A** может быть использован в качестве оптического резонатора лазера [9].

Считается, что полиморфизм органического вещества может быть двух типов: конформационный и полиморфизм упаковки [11-13]. Первый тип

полиморфизма реализуется для гибких молекул: упаковка разных конформаций дает разные кристаллические формы, рисунок 2а,б. Так, в двух разных полиморфах 5-бензил-4-фенил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона, рисунок 2а, и дибензо-24-краун-8-эфира, рисунок 2б, наблюдаются существенно разные конформации молекул. Полиморфизм упаковки, рисунок 2в, наблюдается для молекул относительно жестких конформационно, которые могут быть собраны в существенно разные трехмерные структуры при небольших конформационных различиях. Например, практически плоская молекула 1,4-бис(пентафторфенил)циклопента-1,3-диен, рисунок 2в, проявляет полиморфизм упаковки при очень небольших различиях в диэдральных углах между фенильными кольцами в разных полиморфах. В большинстве случаев оба типа полиморфизма проявляются одновременно, поскольку разная упаковка навязывает молекулам разные конформации, хотя бы с незначительными различиями [14].

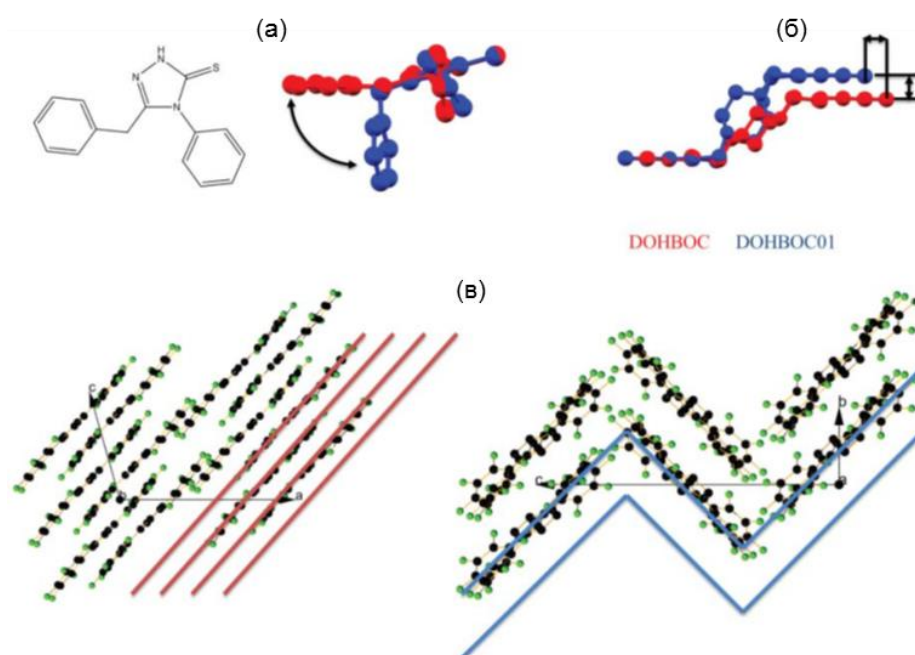


Рисунок 2 – Примеры соединений: (а) 5-бензил-4-фенил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тион и (б) дибензо-24-краун-8-эфир, проявляющих конформационный полиморфизм и (в) 1,4-бис(пентафторфенил)циклопента-1,3-диен – полиморфизм упаковки [11].

Склонность различных веществ образовывать большее или меньшее число полиморфов в большинстве случаев зависит от их молекулярной структуры. При этом вещества, склонные к полиморфизму, как правило, имеют схожие структурные элементы, которые называют полиморфофорами. Впервые термин «полиморфофор» был предложен Матцгером как структурный элемент, который, будучи включенным в молекулу, способствует образованию полиморфных форм [15-18]. Такими полиморфофорами являются структурные фрагменты молекул или молекулы в целом, обеспечивающие конформационную гибкость и склонность к образованию классических межмолекулярных водородных связей [18]. Вместе с тем, авторы этого термина подчеркивают, что эти структурные характеристики, будучи достаточными, не являются необходимыми условиями повышенной склонности к полиморфизму, и приводят примеры не удовлетворяющих этим требованиям пентацена и фталоцианина меди, для которых известно множество полиморфов.

Ряд авторов, которые занимаются теоретической оценкой относительной термодинамической стабильности полиморфов, а также предсказанием их структуры, вводит понятие супрамолекулярных синтонов [19, 20]. Супрамолекулярные синтоны в применении к молекулярным кристаллам – это структурные элементы надмолекулярной структуры, которые могут быть образованы или собраны за счет межмолекулярных взаимодействий [20]. Другими словами, супрамолекулярные синтоны задают пространственную организацию межмолекулярных взаимодействий [20]. В другой работе [19], синтоны для молекулярных кристаллов описаны как кинетически зафиксированные структурные единицы, которые определяют основные характеристики кристаллической упаковки, и, в определенной степени, являются разумной аппроксимацией всего кристалла. Концепция синтонов используется для предсказания кристаллических структур различных веществ с применением расчётных методов. Считается, что чем ближе малый синтон к структуре реального кристалла, тем полезнее эта концепция для теоретических исследований.

Исследования по прогнозированию кристаллической структур полиморфов и оценке их термодинамической стабильной кристаллической структуры способствуют пониманию факторов, определяющих полиморфизм, даже если не дают удовлетворительные результаты [21, 22]. Например, в литературе описаны примеры, когда расчетные методы предсказания кристаллических структур допускают существование кристаллических форм, термодинамически более предпочтительных по сравнению с хорошо известными полиморфами [21-23]. Это связано с тем, что при проведении расчетов обычно пренебрегают вкладами энергии колебаний [21, 24]. Низкоэнергетические колебания, которые сильно зависят от различий кристаллической упаковки полиморфов, вносят определяющий вклад в энтропию кристалла, так что различия в энтропии полиморфов могут быть существенными и даже превышать разницу в энергиях их кристаллических решеток [24].

Для теоретического предсказания того, какая из альтернативных форм может кристаллизоваться без легкого перехода в более стабильный полиморф, требуется также понимание кинетики конкурентной нуклеации, роста кристаллов и полиморфных превращений [22]. Прогресс в этом направлении исследований находится пока в стартовой точке.

Исследование структурных особенностей веществ и межмолекулярных взаимодействий с целью выявления склонности их к полиморфизму, прогнозирование полиморфных форм, а также разработка методов скрининга полиморфов и выявление условий их приготовления являются основными задачами возникшей более полувека назад дисциплины, называемой инженерией кристаллов [19, 25]. Все большее число исследователей обращают внимание на инженерию кристаллов как на инструмент разработки сложных устройств, а также управления самосборкой и молекулярным распознаванием [25]. Ниже обсуждаются вопросы, рассматриваемые в литературе, в том числе в рамках инженерии кристаллов: типы полиморфных превращений, полиморфные переходы с позиции термодинамики, способы скрининга полиморфов, физические и физико-химические методы исследования полиморфизма.

### 1.1.2. Полиморфы каликсаренов

Каликсарены являются хорошими модельными соединениями для изучения полиморфизма молекулярных кристаллов и разработки способов воспроизводимого приготовления полиморфов. Это связано с наличием более или менее жесткого макроцикла [26-28], который при наличии конформационной подвижности соответствует концепции полиморфофора [23]. Эта подвижность, а также склонность к полиморфизму каликсарена зависит от наличия и типа заместителей, их размера, гибкости и способности к образованию межмолекулярных водородных связей [26, 29, 30].

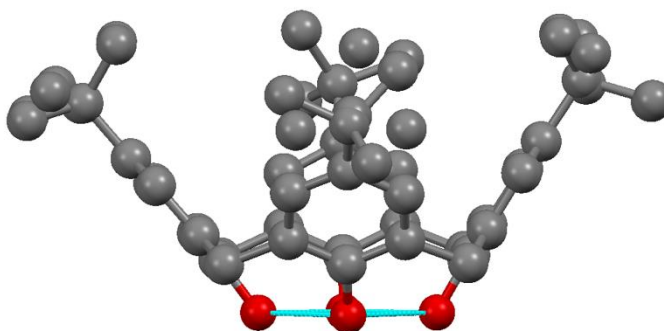


Рисунок 3 – Внутримолекулярные водородные связи в молекуле трет-бутилкаликс[4]арена [31].

Полиморфизм наблюдается для трет-бутилкаликс[4]арена, имеющего конформационно жесткий макроцикл за счет циклических внутримолекулярных водородных связей с участием гидроксильных групп в нижнем ободе, рисунок 3, [31]. Для этого каликсарена известно 2 полиморфа, рисунок 4, один из которых с более рыхлой упаковкой был приготовлен сублимацией в вакууме при 280 °С [32], а второй - кристаллизацией из раствора в тетрадекане [31]. Эндотермический полиморфный переход между этими формами при нагревании наблюдается при 230 °С [33, 34].

При замене метиленовых групп в макроцикле трет-бутилкаликс[4]арена на сульфидные мостики характер наблюдаемого полиморфного перехода существенно меняется. Для трет-бутилтиакаликс[4]арена приготовлен метастабильный полиморф, который переходит в стабильную форму с экзоэффектом при нагревании, рисунок 5, [35]. Приготовление этого полиморфа

требует сложной процедуры: твердофазного замещения дихлорэтана в клатрате с этим «хозяином» на метанол с последующей сушкой продукта замещения.

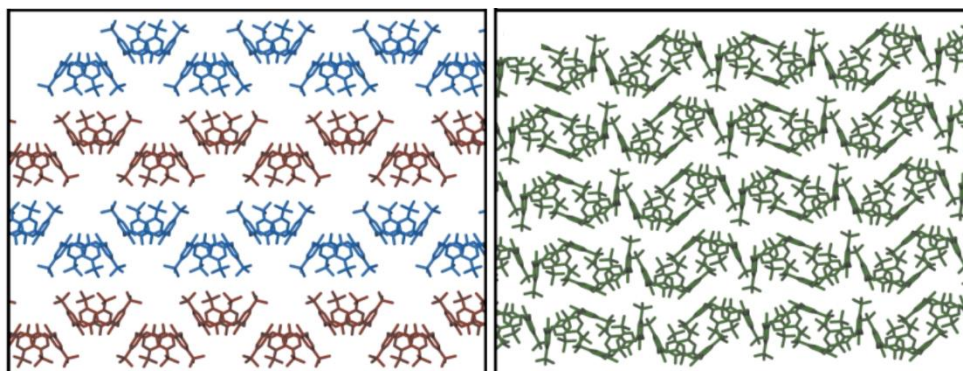


Рисунок 4 – Полиморфы трет-бутилкаликс[4]арена [32].

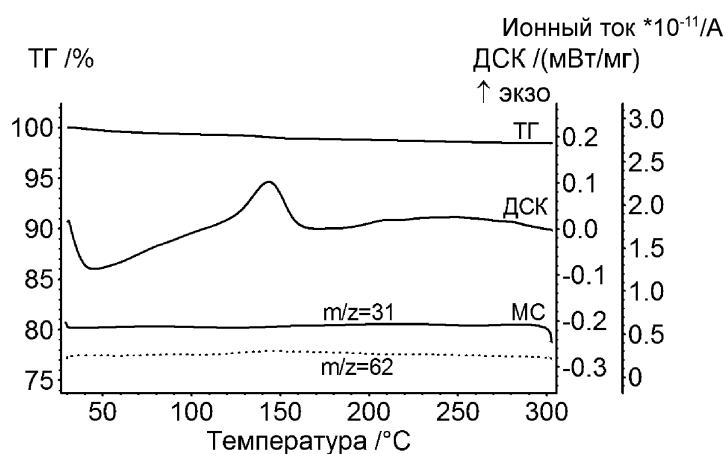


Рисунок 5 – Данные совмещенного ТГ/ДСК/МС анализа метастабильной формы трет-бутилкаликс[4]арена [35].

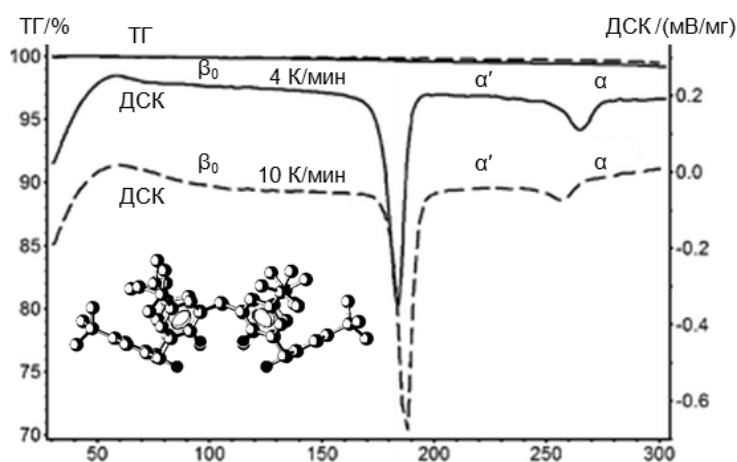


Рисунок 6 – ТГ/ДСК кривые нагрева метастабильной  $\beta_0$  формы трет-бутилкаликс[6]арена [36].



Повышенная склонность к полиморфизму наблюдается с увеличением конформационной подвижности макроцикла при переходе к трет-бутилкаликс[6]арену. В этом соединении, в отличие от трет-бутилкаликс[4]арена, циклическая система внутримолекулярных водородных связей между гидроксильными группами нижнего обода не является плоской [37], что обеспечивает конформационную подвижность его макроцикла. Для трет-бутилкаликс[6]арена было найдено, что удаление шести разных «гостей» из клатратов приводит к образованию метастабильных форм «хозяина», имеющих разную температуру и энтальпию экзотермического твердофазного перехода в стабильную форму [36]. В качестве примера на рисунке 6 приведены данные ТГ/ДСК эксперимента для метастабильной формы этого каликсарена, приготовленной термическим разложением его клатрата с бензолом.

Метастабильная форма трет-бутилкаликс[6]арена, в отличие от стабильной кристаллической формы, не имеет порога связывания циклогексана по его термодинамической активности ( $P/P_0$ ) на изотерме сорбции, рисунок 7, [36]. Такого рода полиморф может быть подходящим сорбентом для связывания летучих соединений и газов при их малых активностях.

Увеличение числа полиморфов каликсарена достигается также введением в макроцикл объемных [26, 30] и гибких, склонных к образованию межмолекулярных водородных связей, заместителей с функциональными группами [26, 29, 30]. Ранее было показано, что тетразамещенный амидсодержащими длинноцепочечными группами тиакаликс[4]арен склонен к тетраморфизму: его метастабильная форма, полученная сушкой клатрата с этанолом, испытывает при нагревании четыре последовательных плавления с промежуточной холодной кристаллизацией в разные полиморфные модификации, рисунок 8 [26]. Всего для этого каликсарена было найдено 10 полиморфов.

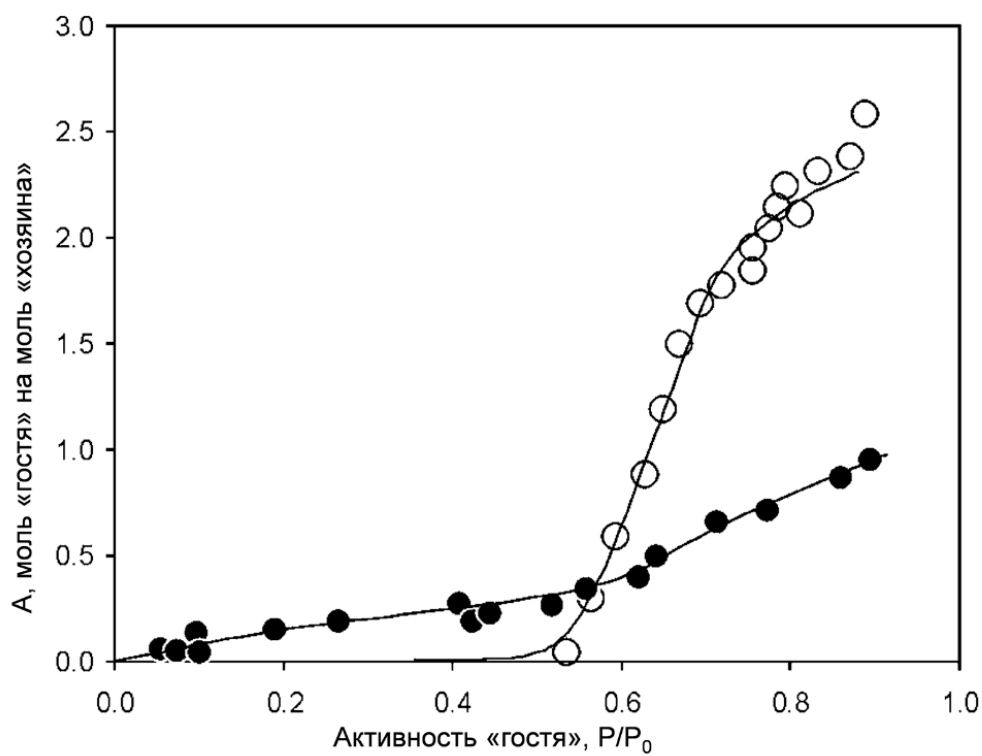


Рисунок 7 – Изотерма сорбции паров *n*-гексана при 298 К (○) термостабильной  $\alpha$ -фазой трет-бутилкаликс[6]арена и (●) метастабильной  $\beta_0$ -фазы, приготовленной нагревом клатрата трет-бутилкаликс[6]арена с тетрахлорметаном в вакууме (0,1 кПа) при 150°C в течение 8 часов [36].

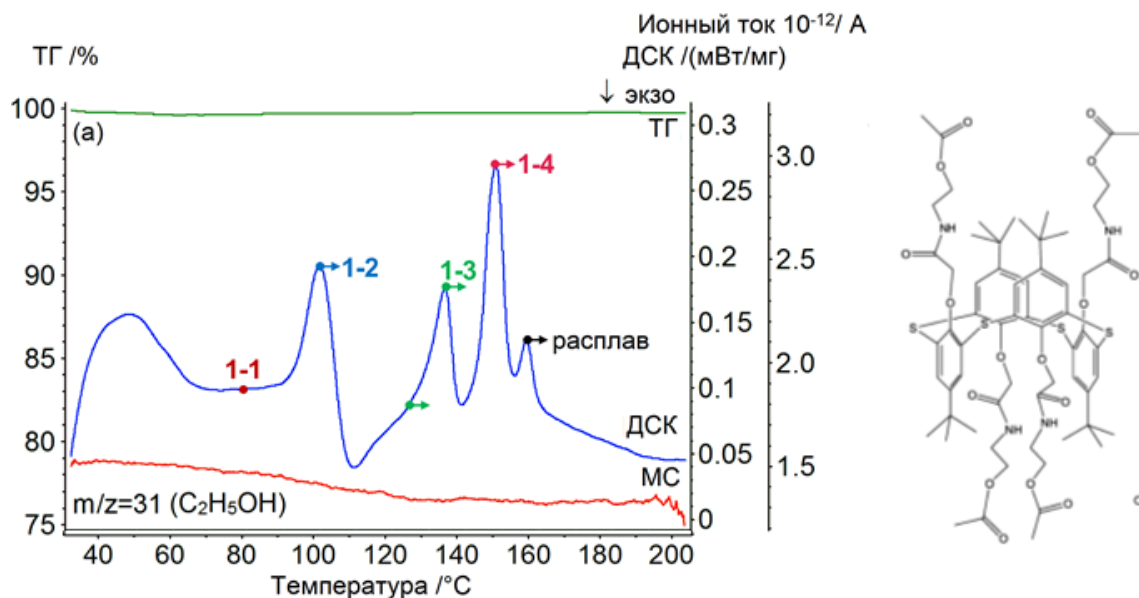


Рисунок 8 – ТГ/ДСК/МС кривые нагрева низкотемпературной формы производного трет-бутилтиакаликс[4]арена [26].

Способность каликсаренов образовывать метастабильные полиморфы, которые могут находиться в таком неравновесном состоянии в течении длительного времени, обуславливает возможность их практического применения [38]. Показано, что метастабильные полиморфные модификации каликсаренов применяются для разделения жидких [38-41] и газообразных [42] смесей. В частности, работах Этвуда и Дж. Далгарно метастабильные формы трет-бутилкаликс[4]арена [32, 43] и каликс[5]арена, рисунок 9 [44], полученные сублимацией при высокой температуре в вакууме, используются для селективного связывания газообразного  $\text{CO}_2$  в присутствии  $\text{H}_2$ .

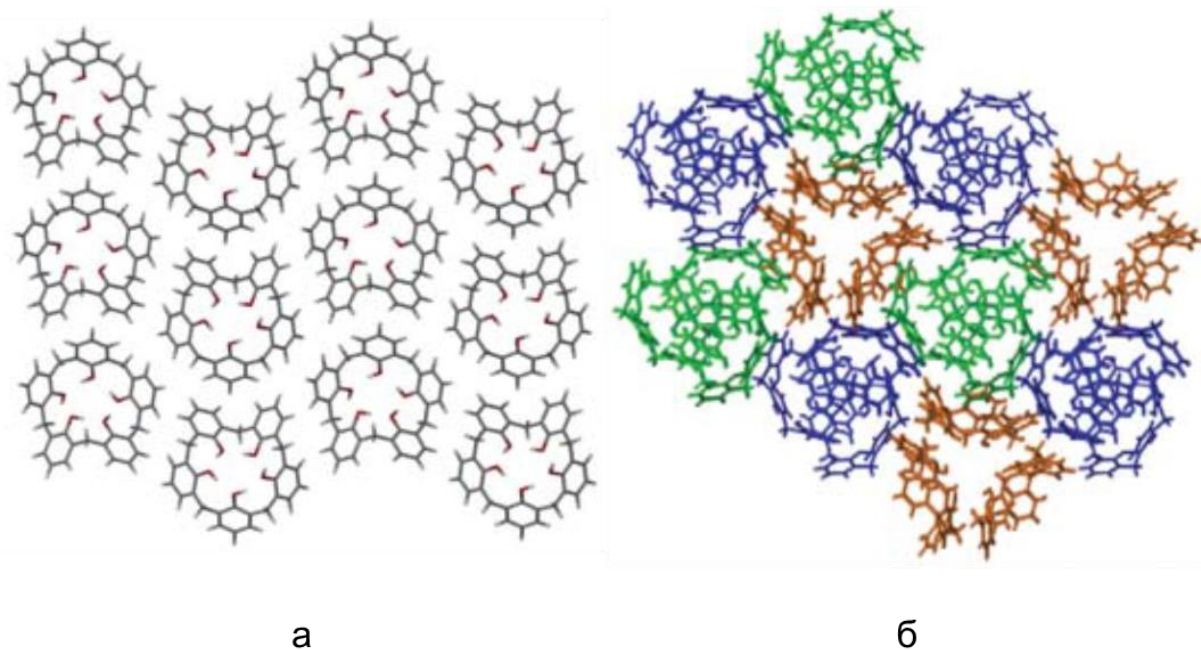


Рисунок 9 – Кристаллическая структура полиморфов каликс[5]арена [44].

Способность каликсаренов образовывать метастабильные полиморфы также могут быть использованы для молекулярного распознавания веществ [45]. Молекулярное распознавание заключается в образовании метастабильного полиморфа каликсарена после удаления из клатратов только определенных «гостей» или только одного «гостя» из возможного набора «гостей». Образование метастабильного полиморфа детектируется по монотропному экзотермическому твердофазному полиморфному переходу при нагреве. Была обнаружена

абсолютная селективность трет-бутилтиакаликс[4]арена по отношению к метанолу [35] и трет-бутилтиакаликс[4]арена, тетразамещённого по нижнему ободу N-(2-гидроксиэтил)карбамоилметокси группами, по отношению к хлороформу [46].

Возможность применения метастабильного полиморфа трет-бутилтиакаликс[4]арена для разделения бинарных смесей карбоновых кислот было продемонстрировано в работах Н. Морехаши [38]. В этой работе метастабильная форма  $\beta$  этого каликсарена, ранее описанная в работе [35], была приготовлена кристаллизацией из раствора в толуоле добавлением метанола с последующей десольватацией длительным перемешиванием кристаллов с маточным раствором на воздухе. Эта  $\beta$  форма селективно связывает при комнатной температуре уксусную и муравьиную кислоты из их бинарных смесей с пропиононовой кислотой, рисунок 10 [38]. При понижении температуры до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  селективность связывания из смеси  $\text{HCOOH}/\text{CH}_3\text{COOH}$  меняется на обратную.

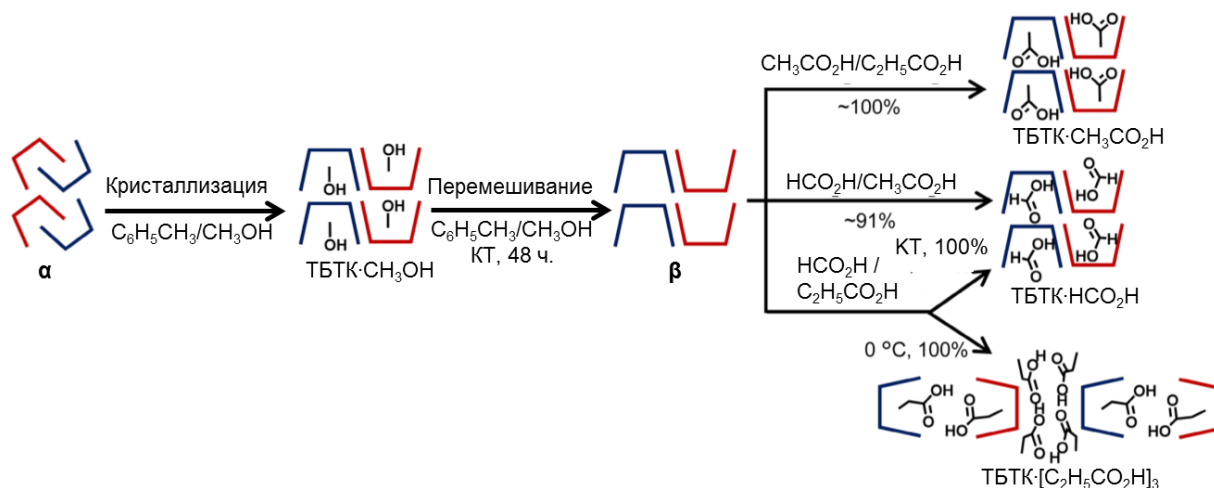


Рисунок 10 – Способ приготовления метастабильного  $\beta$  полиморфа трет-бутилтиакаликс[4]арена и его способность разделять бинарные смеси [38].

Поведение клатратообразующего каликсарена в тройных системах «хозяин + 2 гостя» может быть более сложным в плане образования метастабильного полиморфа, если «хозяин» способен образовывать прочные клатраты с обоими «гостями». Для трет-бутилкаликс[6]арена, который способен «запоминать» некоторые «гости» в бинарных системах «гость-хозяин», в частности бензол и тетрахлорметан, путем образования метастабильного полиморфа после связывания

и удаления этих гостей, рисунок 6 [36], в работе [47] была обнаружена нелинейная зависимость способности к такому «запоминанию» при добавлении к бензолу и тетрахлорметану небольших количеств второго «гостя». Вторые «гости», циклогексан и хлороформ, соответственно, изученным каликсареном «не запоминаются»: метастабильный полиморф после их связывания и удаления не образуется.

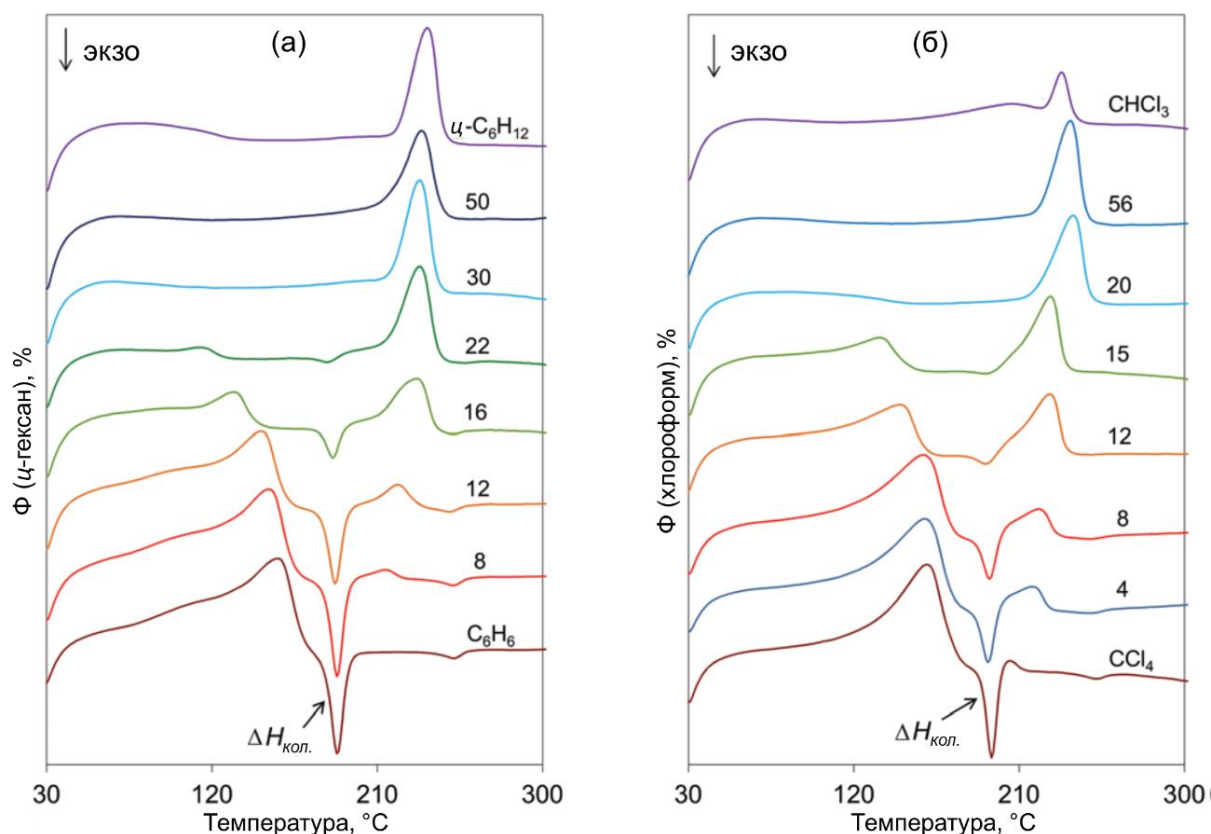


Рисунок 11 – Данные ДСК анализа клатратов трет-бутилкаликс[6]арена (а) с чистыми циклогексаном, бензолом и их бинарными смесями; (б) с чистыми хлороформом, тетрахлорметаном и их бинарными смесями. Числа на кривых соответствуют объемному содержанию ( $\varphi$ , %) (а) циклогексана и (б) хлороформа в жидких смесях [47].

При этом добавление относительно небольшого количества циклогексана (22 об.%) и хлороформа (15 об.%) в бинарные смеси  $C_6H_6/\eta-C_6H_{12}$  и  $CCl_4/CHCl_3$  приводит к тому, что экзотермический переход метастабильной формы в стабильную после связывания этих смесей твердым «хозяином» и их удаления практически полностью исчезает, рисунок 11. Это означает, что свойства клатратов в этих

системах определяются относительно малым содержанием «незапоминаемого» «гостя».

Согласно полученным данным, по величине энтальпии коллапса метастабильной формы трет-бутилкаликс[6]арена можно оценить объемную долю бензола и тетрахлорметана в жидких смесях с  $\eta$ -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> и CHCl<sub>3</sub> в интервале от 0 до 24 и от 0 до 15 %, соответственно [47].

## 1.2 Термодинамика полиморфных превращений

Поиск условий, при которых желаемые формы целевых соединений, например, лекарственных веществ могут быть стабилизированы, имеет важное значение для разработки надежных процессов крупномасштабной кристаллизации [48, 49]. Приготовление желаемого полиморфа путем кристаллизации полиморфных модификаций из раствора или расплава требует выбора между конкурирующими путями кристаллизации, которые регулируются термодинамикой, кинетикой зарождения и роста кристаллов, а также процессами молекулярного распознавания [49].



Рисунок 12 – Иллюстрация определения стабильного, метастабильного и неравновесного состояний по энергии Гиббса. Рисунок адаптирован из работы [50].

Полиморфизм веществ может привести к изменению их стабильности, биодоступности, а также технологичности процесса таблетирования, например,

лекарственных веществ [51, 52]. Различия полиморфных форм с точки зрения термодинамики объясняют их разной энергией Гиббса, рисунок 12 [50, 53-56]. В лекарственных препаратах предпочтительными являются метастабильные формы с более высокой энергией Гиббса из-за большей скорости растворения в воде [49, 57]. Несмотря на то, что метастабильная форма может существовать в обычных условиях в течение достаточно длительного времени из-за медленной кинетики его самопроизвольного превращения в стабильную форму, термодинамически стабильная форма лекарственных веществ применяется чаще, поскольку она обеспечивает меньший риск нежелательных фазовых превращений, вызванных влиянием внешних условий [49], как в случае описанного выше лекарственного вещества ритонавира [6].

Для предсказания стабильности полиморфов и возможных фазовых переходов исследуемого вещества в различных условиях необходимо отнести наблюдаемые полиморфные переходы к известным типам в рамках общепринятой классификации. В настоящее время выделяют два типа таких переходов: энантиотропные и монотропные [55, 56, 58, 59]. Энантиотропными называются полиморфные переходы, обратимые при температуре перехода, необратимые – монотропными [55].

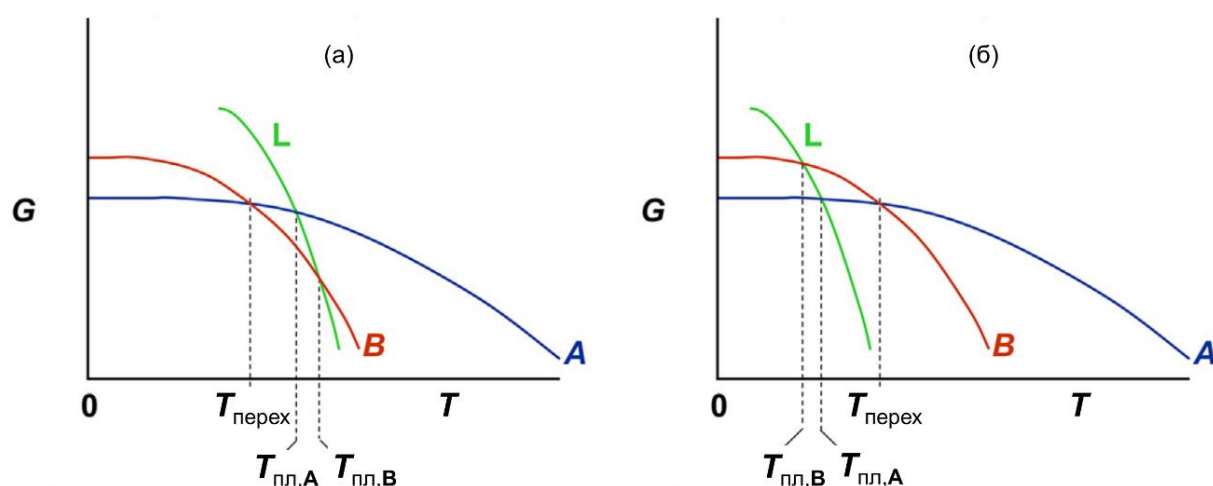


Рисунок 13 – Кривые  $G - T$  для полиморфов **A** и **B**, где (L) жидкая фаза. (а) полиморфы связаны энантиотропно и (б) монотропно [55].

Отличие энантиотропного перехода от монотропного можно представить в виде диаграммы, показывающей зависимость энергии Гиббса от температуры ( $G - T$ ), рисунок 13 [55]. Разные полиморфы **A** и **B** одного и того же вещества имеют разную энергию Гиббса и разный характер ее зависимости от температуры. В связи с этим в общем случае кривые этих зависимостей пересекаются. Температура точки пересечения соответствует температуре энантиотропного перехода, если эта точка лежит ниже температуры  $T_{пл,A}$  полиморфа **A**, стабильного выше температуры полиморфного перехода. В случае монотропного перехода точка пересечения зависимостей  $G - T$  находится выше точки плавления полиморфа **A**, стабильного ниже температуры плавления. В результате переход метастабильной формы **B** в стабильную оказывается необратимым.

Знание температуры перехода играет важное значение как для монотропно, так и энантиотропно связанных полиморфов, поскольку для последних существуют определённые диапазоны температур, разграниченные температурой фазового перехода, ниже или выше которой стабилизирована только одна полиморфная модификация, согласно представленным выше диаграммам на рисунках 13.

Монотропный переход, несмотря на самопроизвольность процесса, является кинетически заторможенным [60]. На кинетику этого перехода могут влиять такие факторы, как нагрев, обработка парами растворителя или механическое воздействие [55, 60]. Получить исходную метастабильную форму можно кристаллизацией из раствора или расплава [60].

В связи с тем, что энергию Гиббса полиморфов и их расплава экспериментальными методами напрямую определить сложно, возникает вопрос о том, как различить энантиотропные и монотропные переходы. В литературе этот вопрос решается путем анализа величины и знака энтальпий, а также типа наблюдаемых фазовых переходов при нагревании: плавление, кристаллизация, твердофазный полиморфный переход [53]. Изменение энтальпии полиморфов **A** и **B** при нагреве и фазовых переходах можно представить на диаграмме зависимости  $H - T$  совместно с зависимостью  $G - T$ , рисунок 14 [53].



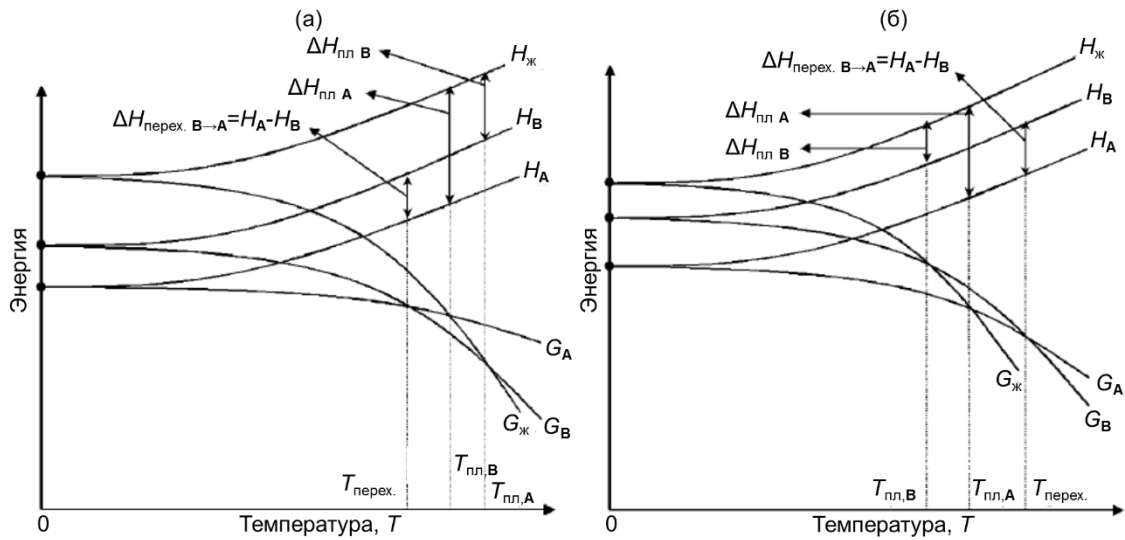


Рисунок 14 – Диаграмма зависимости энергии Гиббса и энтальпии фазовых переходов от температуры для (а) энантиотропно связанных и (б) монотропно связанных полиморфов **A** и **B** [53].

Энантиотропный твердофазный переход из стабильной при низкой температуре формы **A** в высокотемпературную форму **B** является эндотермическим  $\Delta H_{\text{перех. A} \rightarrow \text{B}} > 0$ , рисунок 14а. В соответствии с диаграммой на рисунке 13б, монотропный переход является двухстадийным, поскольку равенство энергий Гиббса полиморфов достигается выше температур их плавления. При этом метастабильная форма **B** плавится,  $\Delta H_{\text{пл. B} \rightarrow \text{L}} > 0$ , и кристаллизуется в стабильную форму **A** с экзотермическим эффектом,  $\Delta H_{\text{крист. L} \rightarrow \text{A}} < 0$ , рисунок 14б.

Не все полиморфные переходы можно описать с применением диаграмм на рисунках 13, 14, где полиморфные переходы происходят только в точках пересечения  $G - T$  разных фаз. Иногда полиморфный переход происходит (1) ниже температур плавления полиморфов и ниже точки пересечения их кривых  $G - T$ , или (2) полиморфы плавятся без перехода друг в друга. В этих случаях полиморфы характеризуют с помощью правил Бургера и Рамберга [53, 61-66]. Согласно правилу теплоты фазового перехода [65], если переходы типа (1) протекают с экзотермическим эффектом, то они являются необратимыми и соответственно считаются монотропными. В соответствии с правилом теплоты плавления полиморфы **A** и **B**

в варианте (2) считаются монотропно связанными при  $T_{пл\text{ В}} < T_{пл\text{ А}}$ , если  $\Delta H_{пл\text{ В}} < \Delta H_{пл\text{ А}}$ , или энантиотропно связанными, если  $\Delta H_{пл\text{ В}} > \Delta H_{пл\text{ А}}$  [65].

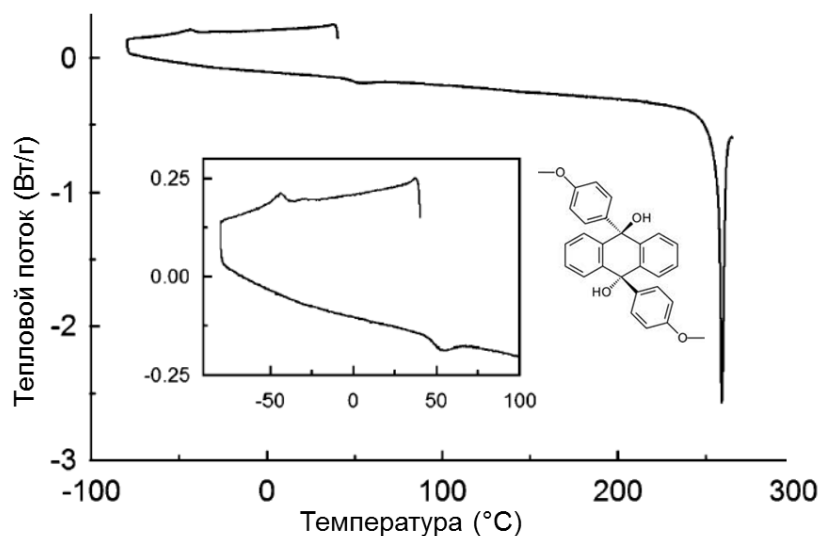


Рисунок 15 – ДСК-кривая охлаждения/нагрева транс-9,10-дигидрокси-9,10-бис(4-метоксифенил) -9,10-дигидроантрацена [67].

Энантиотропный переход, соответствующий диаграмме на рисунке 14а, наблюдается для производного дигидроантрацена, рисунок 15. Нагрев его низкотемпературной формы Ib сопровождается эндотермическим твердофазным переходом в высокотемпературную форму Ia при температуре ( $T_{перех}=44\text{ °C}$ ) ниже точки плавления последней формы ( $T_{Ia}=249\text{ °C}$ ), что соответствует энантиотропному переходу. Обратимость этого перехода подтверждается наблюдаемым экзотермическим переходом Ia→Ib при охлаждении. Температура такого обратного перехода обычно ниже точки прямого перехода ( $T_{перех}$ ) при ненулевой скорости охлаждения по кинетическим причинам: из-за высокого барьера активации [55, 60].

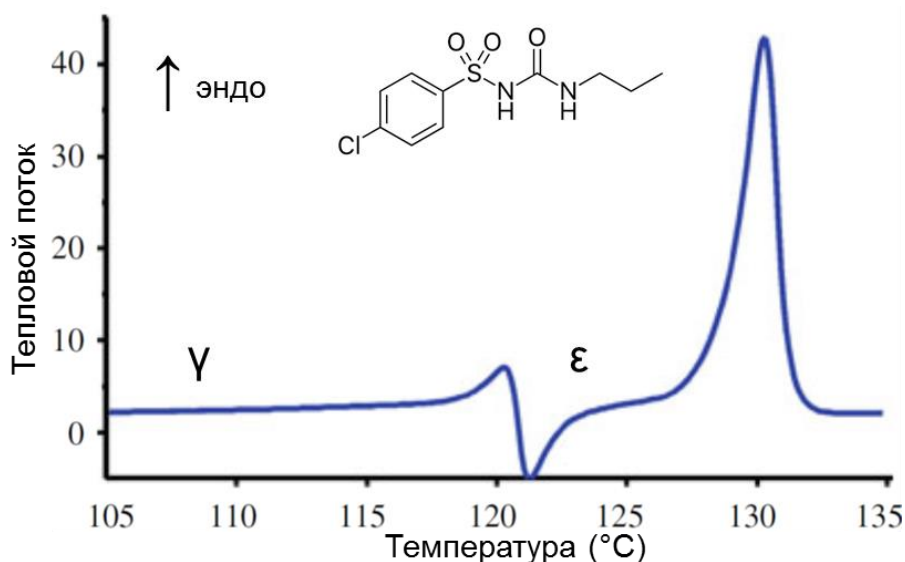


Рисунок 16 – ДСК-кривая нагрева метастабильного полиморфа N-(п-хлорбензолсульфонил)-N'-пропилмочевины (хлорпропада) [68].

Монотропный переход, согласно диаграмме на рисунке 14б, наблюдается для хлорпропада. Нагрев метастабильного полиморфа этого вещества приводит к его необратимому переходу в стабильную форму с промежуточным плавлением и кристаллизацией рисунок 16 [68, 69]. При дальнейшем нагреве стабильный полиморф плавится.

Метастабильный полиморф сератродаста испытывает экзотермический переход в стабильную форму при 89 °С, рисунок 17 [70]. Этот переход является монотропным в соответствии с правилом теплоты фазового перехода [63], тип (1) на странице 18, поскольку происходит ниже наблюдаемой температуры плавления.

Считается, что для корректного определения относительной стабильности полиморфов необходимо комбинированное применение правил Бургера-Рамберга, в частности, правил фазового перехода, теплоты плавления, которые были рассмотрены выше, а также правил плотности и энтропии плавления [63]. Согласно правилу плотности, полиморф с более плотной кристаллической упаковкой является более термодинамически стабильным. Правило энтропии плавления позволяет установить энантиотропное и монотропное отношение между полиморфами, в частности, если полиморф с более высокой температурой плавления характеризуется меньшей энтропией плавления, значит отношение

между полиморфами энантиотропные [63]. Кроме того, отношения стабильности между различными полиморфами зависят от температуры, давления и относительной влажности среды [2].

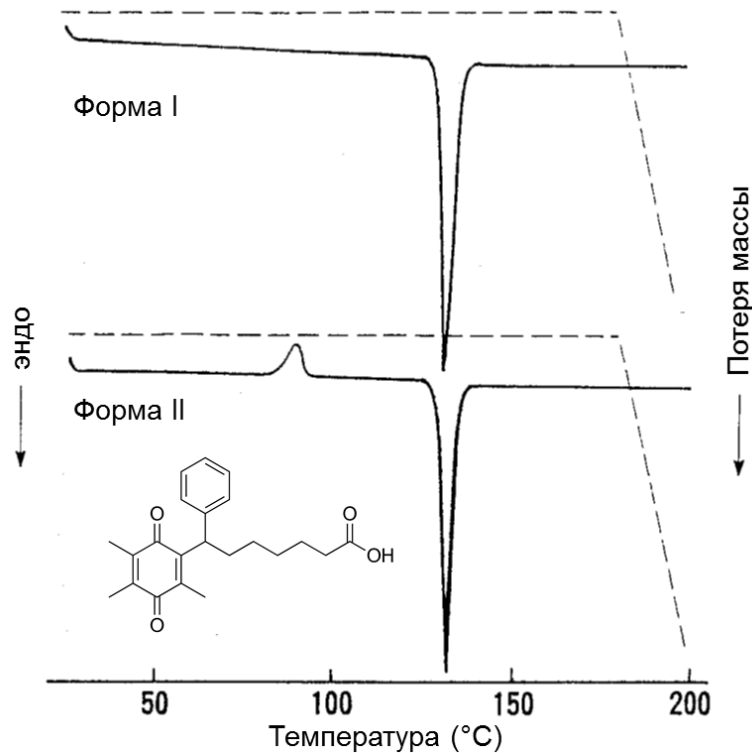


Рисунок 17 – ТГ/ДСК кривые полиморфных форм сертрадеста [70].

Применение правил теплоты фазового перехода и плавления требует корректного определения температуры и энтальпии наблюдаемых фазовых переходов. Для решения этой задачи используют метод дифференциальной сканирующей калориметрии с варьированием скорости нагрева, что позволяет разделить фазовые переходы при их наложении [71-74]. Например, с применением высокой скорости нагрева можно определить энтальпию плавления метастабильного полиморфа карбамазепина, рисунок 18, ингибируя холодную кристаллизацию, которая при малых скоростях нагрева перекрывается с предшествующим плавлением [72]. При сканировании со скоростью 50 К/мин не удастся точно определить плавлению какой доли метастабильной формы соответствует первый эндотермический пик на ДСК кривой, рисунок 18. При нагреве со скоростью 250 К/мин холодной кристаллизации нет и наблюдается один

эндотермический переход, который соответствует только плавлению метастабильной формы.

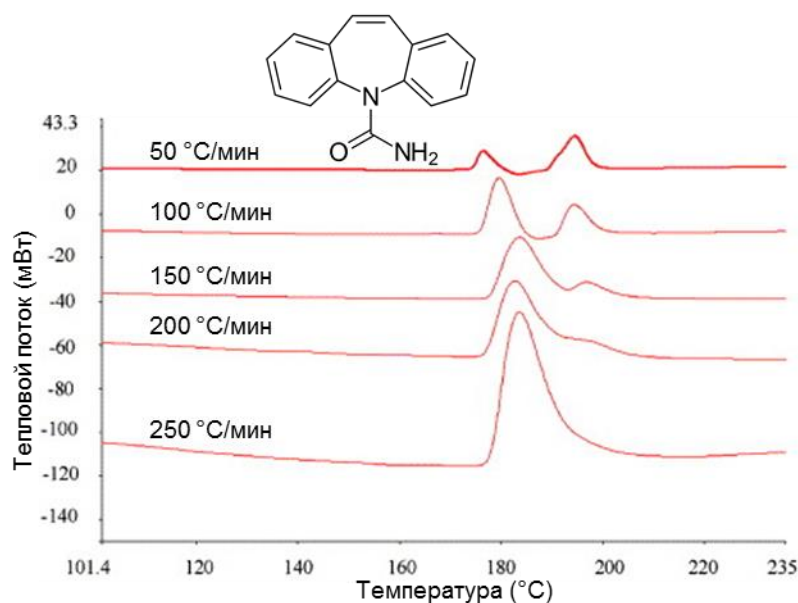


Рисунок 18 – ДСК кривые метастабильного полиморфа карбмазепина при различных скоростях нагрева [72].

Нагрев с высокой скоростью также позволяет определить температуру и энтальпию плавления веществ, склонных к деструкции при нагреве с малой скоростью, например, аскорбиновой кислоты, рисунок 19 [74]. Так, при нагреве со скоростью 1000 К/с наблюдается эндотермический пик плавления аскорбиновой кислоты при  $T_{пл}=198^{\circ}\text{C}$ , что близко к температуре плавления  $T_{пл}=193^{\circ}\text{C}$ , определенной со скоростью 10 К/мин [75]. При этом первое значение температуры плавления является более корректным, поскольку при 1000 К/с не наблюдается изменения окраски образца и экзотермического эффекта. При 10 К/мин расплав приобретает бурую окраску, а на ДСК кривой наблюдается экзотермический эффект. В настоящей диссертационной работе сканирующая калориметрия с высокой скоростью нагрева/охлаждения используется для определения температуры плавления полиморфов и приготовления стеклообразной формы каликсарена, склонного к деструкции при температуре плавления.

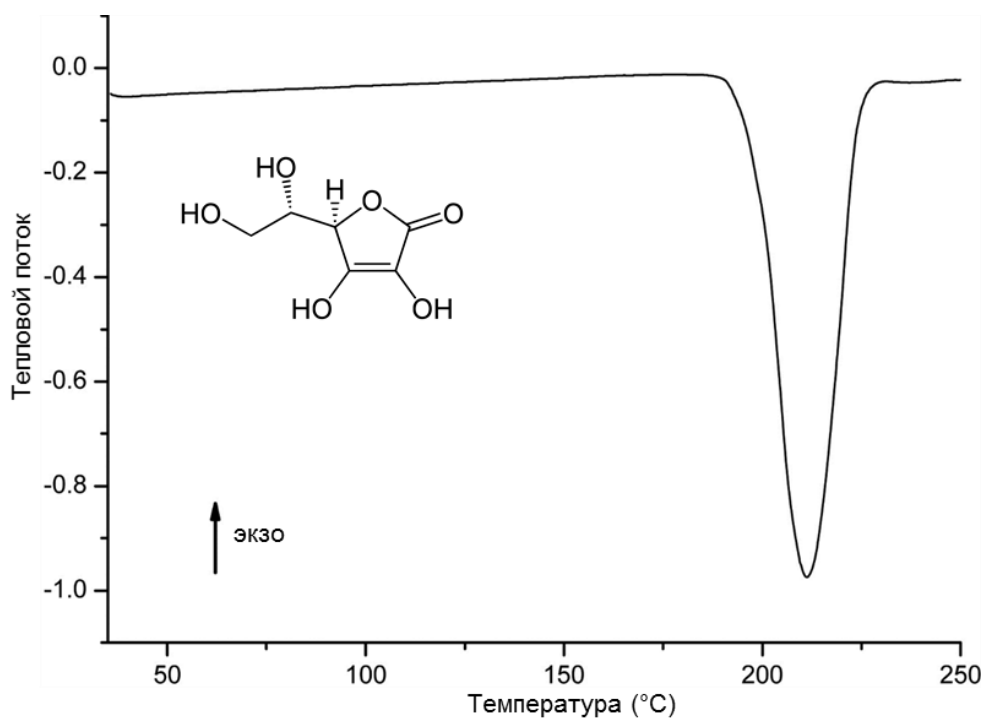


Рисунок 19 – ДСК кривая аскорбиновой кислоты. Нагрев со скоростью 1000 К/с [74].

Положения термодинамики полиморфных переходов в настоящей диссертационной работе используются для разработки способов скрининга полиморфов и оценки их относительной стабильности.

### 1.2.1 Типы монотропных полиморфных превращений

К монотропным переходам часто относят более сложные превращения, чем одноступенчатый необратимый фазовый переход из одного полиморфа в другой. В зависимости от внешних условий монотропные превращения могут проходить в одну или две стадии. В работе Аукампома [76] выделяют три типа монотропных превращений: 1) одностадийный экзотермический твердофазный переход; 2) самопроизвольный твердофазный переход в контакте с растворителем; 3) двухстадийный процесс плавление – холодная кристаллизация. Некоторые авторы считают, что второй тип перехода также является двухстадийным с промежуточным частичным растворением исходного полиморфа и кристаллизацией нового полиморфа из раствора на границе раздела фаз [76].

Двухстадийный монотропный переход типа «плавление – холодная кристаллизация» наблюдается для метастабильного  $\gamma$  полиморфа хлорпропамида, рисунок 16 [68], который при нагреве переходит в  $\varepsilon$  полиморф с эндотермическим и сразу следом экзотермическим пиками без промежуточного интервала стабильности на ДСК кривой. Превращение того же типа имеет место для карбамазепина, но без выраженного экзотермического пика кристаллизации, рисунок 18 [72, 77]. Причиной является слишком быстрая кристаллизация, которую, как обсуждалось выше, удастся ингибировать с помощью более высокой скорости нагрева, рисунок 18, [72]. В таких случаях для подтверждения холодной кристаллизации рекомендуют использовать оптическую микроскопию с нагревательным столиком [76]. Стоит отметить, что для соединений, склонных к такому типу полиморфных переходов, как правило, обнаруживается большее число полиморфов.

Необратимый одностадийный твердофазный переход метастабильной формы в стабильную, индуцированный нагревом, наблюдается для полиморфа II сератродаста, рисунок 17 [70], и трет-бутилкаликс[6]арена, рисунок 6 [36], описанных выше. На ДСК кривых этих объектов ниже температуры плавления стабильного полиморфа наблюдаются только экзотермические эффекты: один для сератродаста и два для трет-бутилкаликс[6]арена. Необратимость полиморфного перехода при первом нагреве метастабильной формы сератродаста подтверждается отсутствием фазовых переходов в том же интервале температур при повторном нагреве, рисунок 17 [70].

Твердофазные полиморфные превращения могут быть индуцированы контактом с жидким или газообразным растворителем. Для объяснения этих превращений в литературе обычно предлагают две модели [76]. Образование нового полиморфа происходит из-за селективной адсорбции молекул растворителя на определенных гранях исходного кристалла, которые препятствуют росту кристаллов той же формы [48, 78, 79], или в результате перекристаллизации поверхностного слоя твердого вещества в жидком растворителе или в адсорбционном слое растворителя на границе раздела фаз твердое-газ [54, 63, 80,

81]. Примерами превращений, индуцируемых растворителем, является превращение в присутствии паров воды маннитола из  $\delta$  формы в  $\beta$  форму [82], а также глицина из  $\beta$  в  $\alpha$  в присутствии паров раствора  $\text{NH}_3$  в воде [83].

Индуцирование полиморфных переходов растворителем («гостем») используются при скрининге полиморфов [45]. Данный подход применялся для этой цели в настоящей диссертационной работе.

### 1.3 Способы скрининга полиморфов

Для обнаружения всех возможных полиморфных форм, например, лекарственных веществ, обычно используется совокупность приемов и способов модификации их кристаллической упаковки, которую в литературе называют скринингом полиморфов [84, 85]. Обычно способы приготовления полиморфов делят на две группы: с участием растворителя и без использования растворителей [54, 85]. К первой группе относят кристаллизацию из растворов в одном или смеси растворителей, включая замену растворителя, внесение зародышей кристаллизации и полимерной подложки в насыщенный раствор, обработку твердого образца или его раствора парами растворителя, индуцирование полиморфных превращений суспендированием в жидких средах [54, 86, 87]. Основные способы скрининга полиморфов с использованием растворителей приведены на рисунке 20.

Использование методов, основанных на применении растворителей, является классическим подходом при скрининге полиморфов из-за разнообразия растворителей и условий, которые можно варьировать [88, 89], а также возможности автоматизации [85]. При этом задачей скрининга является подбор подходящих растворителей или системы растворителей, а также степени насыщения раствора и температуры кристаллизации [90, 91]. В частности, для селективной кристаллизации метастабильной формы карбамазепина рекомендуют использовать протоноакцепторные растворители (этилацетат, этилпропионат), в то время как алифатические спирты дают смесь полиморфов [92]. Варьирование



степени пересыщения и температуры кристаллизации позволило приготовить 3 из 4 известных полиморфов карбамазепина из его раствора в толуоле [91].



Рисунок 20 – Способы скрининга полиморфов с применением растворителей.

При выборе растворителей для скрининга полиморфов лекарственных веществ рекомендуется опираться на руководство, разработанное Международной конференцией по гармонизации, которое подробно описывает допустимый диапазон остаточного содержания растворителей в фармацевтических препаратах для человека в зависимости от их класса опасности [93].

Способы приготовления полиморфов без участия растворителей включают кристаллизацию из расплава, сублимацию, нагрев/охлаждение твердых образцов без плавления, индуцирование твердофазных переходов повышением давления [85]. Возможно использование растворителя на предварительной стадии, например, при получении сольватов/гидратов с последующим приготовлением полиморфов путем десольватации/дегидратации [85].

Главной целью скрининга полиморфов обычно является обнаружение термодинамически наиболее стабильной формы [94]. Большинство фармацевтических компаний предпочитают производить наиболее стабильную

форму лекарственного вещества, чтобы минимизировать нежелательные полиморфные превращения во время производства и хранения [51].

Для приготовления стабильной формы обычно использует медленную кристаллизацию в условиях термодинамического, а не кинетического контроля [86]. Этот способ может включать такие стадии, как суспендирование, медленное испарение, медленное охлаждение, медленное добавление антирастворителя или комбинацию этих процессов [85]. Использование суспензий для индуцирования полиморфных превращений путем варьирования растворителя являются стандартным методом скрининга для получения наиболее стабильных форм при температуре окружающей среды [95]. При этом важно определить температуру энантиотропного перехода, если он возможен, поскольку нагрев выше этой точки может дать метастабильный полиморф. На образование стабильной формы может также повлиять присутствие примесей, препятствующих образованию зародышей желаемой формы.

Таблица 1 Температуры плавления и твердофазных переходов полиморфов с характерным фазовым поведением при нагревании

| Соединение                       | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$<br>(низкотемпературной<br>формы) | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$<br>(высокотемпературной<br>формы) | $T_{перех}, ^\circ\text{C}$ |
|----------------------------------|---|--|-----------------------------|
| карбамазепин [72]                | 174,4   | 191,1  | 177,5 <sup>а</sup>          |
| п-аминобензойная<br>кислота [96] | 140 <sup>в</sup>  | 187,3  | 16,1 <sup>б,в</sup>         |
| индометацин [97]                 | 129,2   | 158,1  | 134,1 <sup>а</sup>          |
| парацетамол<br>[98]              | 157   | 169  | 87 <sup>б</sup>             |

Примечание:

<sup>а</sup> температура холодной кристаллизации при монотропном превращении;

<sup>б</sup> температура энантиотропного перехода;

<sup>в</sup> значение определено расчетным способом путем экстраполяции данных о растворимости в различных растворителях

В скрининге полиморфов наибольшую сложность представляет приготовление метастабильных полиморфов [99; 100]. Приготовление таких форм требует подбора условий, которые должны обеспечивать воспроизводимое их образование. Решение этой задачи достигается в условиях кинетического контроля: в большинстве случаев используется быстрая кристаллизация [3]. Быстрым охлаждением насыщенного раствора был приготовлен, например, метастабильный полиморф карбамазепина, таблица 1, [101].

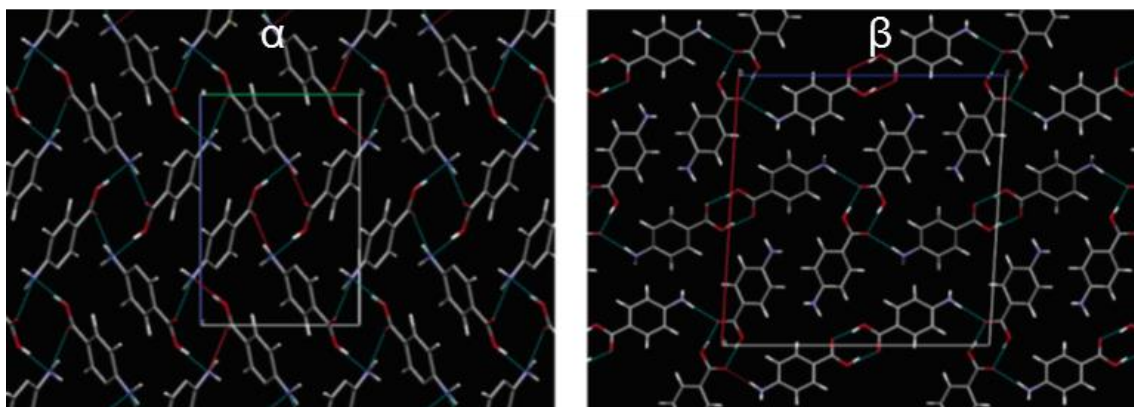


Рисунок 21– Кристаллическая структура высокотемпературной  $\alpha$  и низкотемпературной  $\beta$  полиморфных форм п-аминобензойной кислоты [102]

При термодинамическом контроле метастабильный полиморф, энантиотропно связанный со стабильной формой, кристаллизуют из раствора или расплава выше температуры энантиотропного перехода в соответствии с правилом ступеней Оствальда [48, 103]. Полученный таким образом высокотемпературный полиморф становится метастабильным после быстрого охлаждения ниже этой температуры. Например, кристаллизацией из раствора, нагретого до 50 °С, получен  $\alpha$  полиморф п-аминобензойной кислоты, который становится метастабильным при охлаждении ниже температуры энантиотропного перехода в  $\beta$  форму при 16,1 °С, рисунок 21, таблица 1, [96, 102].

Для приготовления метастабильных полиморфов также используют диффузию паров второго растворителя через раствор целевого соединения. Этот способ является одним из вариантов метода замены растворителя при

перекристаллизации. Так, диффузией паров диэтилового эфира в насыщенный раствор аспирина в ацетонитриле был приготовлен его метастабильный полиморф II [104], который характеризуется более низкой температурой плавления, повышенной растворимостью и биологической активностью, чем стабильный полиморф I [104, 105]. Существенным недостатком этого способа приготовления полиморфов является сложность подбора растворителей, поскольку растворители должны обладать хорошей смешиваемостью, при этом второй растворитель (антирастворитель) должен обладать плохой растворяющей способностью.

Медленным охлаждением насыщенного раствора парацетамола в воде была приготовлена его орторомбическая форма II, таблица 1, [106], которая при нагреве до 87 °С испытывает твердофазный эндотермический переход в моноклинную форму I [98]. При этом форма II считается метастабильной при комнатной температуре, поскольку в присутствии следов примеси формы I или остаточного количества растворителя способна переходить в форму I [107]. В большинстве случаев медленное охлаждение, как и медленное выпаривание, используется для получения крупных кристаллов стабильных форм, пригодных для рентгеноструктурных исследований [55].

В ряде работ предложены модифицированные способы кристаллизации из раствора, позволяющие получать метастабильные полиморфы. Так, метастабильные полиморфы были приготовлены кристаллизацией веществ из раствора сверхкритической жидкости [63], из раствора в капиллярах [108], из раствора на поверхности кристаллической [109] и полимерных [110] подложек, лазерным облучением раствора [111], варьированием pH раствора [112]. Эти способы применимы для приготовления метастабильных полиморфов веществ, не склонных к образованию сольватов в условиях кристаллизации.

Метастабильные полиморфы, монотропно связанные со стабильной формой, можно приготовить путем кристаллизации аморфной формы в насыщенных парах растворителя. Например, выдерживанием аморфного индометацина в парах воды [113], различных спиртов была приготовлена метастабильная  $\alpha$  форма, рисунок 22, [114], которая, согласно правилу теплоты плавления, Раздел 1.2, соотносится со

стабильной  $\gamma$  формой, как монотропно связанная [113]. Этот процесс приготовления  $\alpha$  полиморфа индометацина является в определенной степени термодинамически контролируемым за счет понижения энергии Гиббса аморфной фазы этого вещества при кристаллизации.

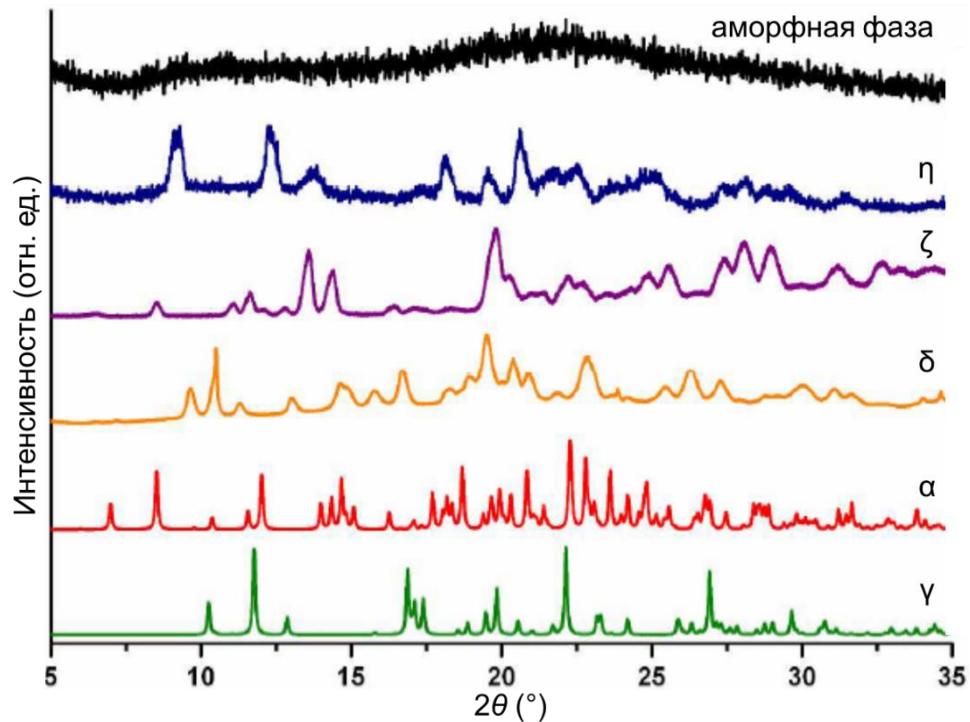


Рисунок 22 – Порошковые дифрактограммы полиморфов индометацина [97].

Метастабильные полиморфы, испытывающие при нагреве монотропный переход, также получают при десольватации сольватов. Так, при десольватации сольвата индометацина с метанолом в вакууме при 30 °С был приготовлен  $\delta$  полиморф, рисунок 22, таблица 1, который при нагреве до 129,2 °С плавится с последующей холодной кристаллизацией в стабильную  $\gamma$  форму [97]. Термодинамический контроль этого процесса осуществляется за счет понижения энергии Гиббса системы при уходе растворителя («гостя»), активность которого при десольватации падает практически до нуля.

Образование метастабильных форм при десольватации объясняют тем, что при уходе растворителя «гостя» в относительно мягких условиях образуется полиморф, практически изоструктурный исходному сольвату [115]. Если уход

растворителя требует нагрева до слишком высокой температуры, то десольватация приводит к коллапсу исходной упаковки сольвата с образованием стабильного полиморфа [116].

Сольваты или соединения включения с разными сольватными молекулами («гостями») обычно имеют разные кристаллические упаковки [26, 117]. Соответственно, можно ожидать разную упаковку продукта десольватации при уходе разных «гостей» из сольватов (соединений включения). Для воспроизводимого приготовления полиморфов этим способом необходимо обеспечить воспроизводимое образование сольватов. Эта проблема может быть решена с использованием метода твердофазного насыщения целевых соединений парами растворителей, рисунок 23, [26, 30].

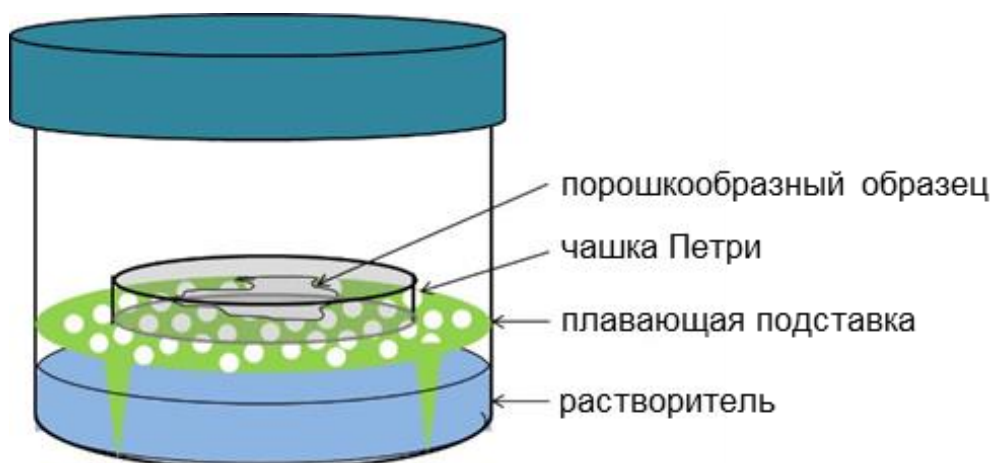


Рисунок 23– Схема твердофазного насыщения твердого образца парами растворителя [118].

Насыщение твердых образцов парами летучих веществ обеспечивает равновесные условия, что позволяет воспроизводимо приготавливать как полиморфы, так и соединения включения (сольваты) [26, 30, 118]. Этот метод является наиболее затратным по времени, рисунок 24, [3] и используется редко, в основном, как дополнение к другим методам, таким как кристаллизация полиморфов из растворов и расплавов [85].

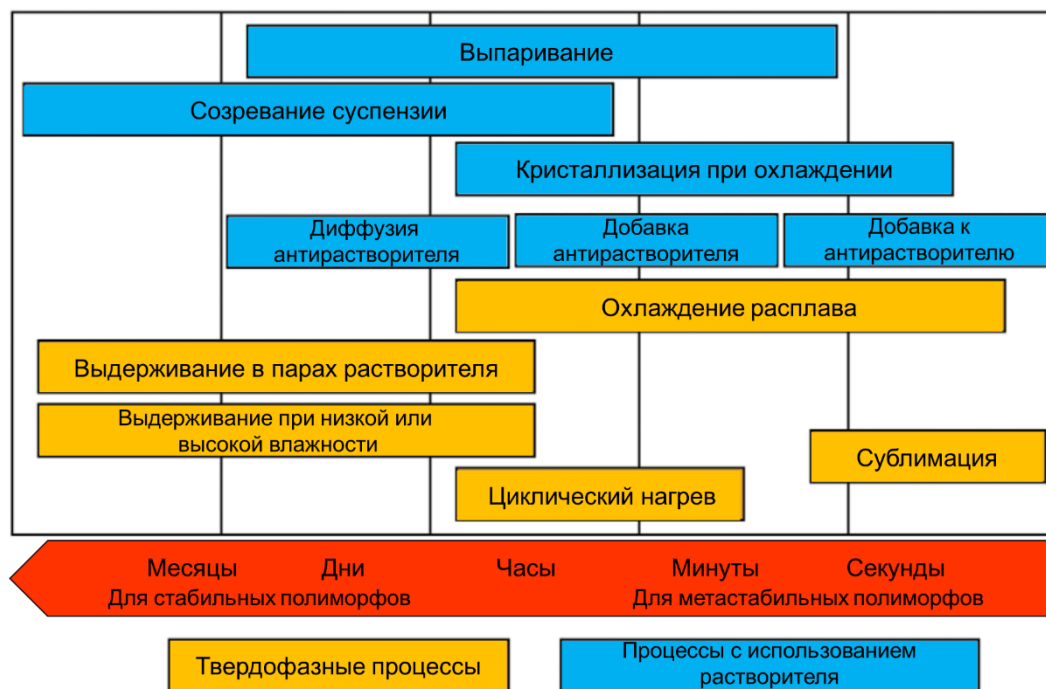


Рисунок 24 – Временные рамки способов приготовления стабильных и метастабильных полиморфов [3]

Насыщение твердого образца парами растворителя может быть использовано не только для приготовления сольватов, но и для их десольватации в мягких условиях [119, 120] и индуцирования полиморфных переходов [121, 122]. Например, форма I кофеина в контакте с насыщенными парами воды переходит в форму II [123, 124]. Обработка  $\beta$  полиморфа глицина парами водного раствора аммиака индуцирует его превращение в  $\alpha$  полиморф [83] (см. раздел 1.2.1.)

Обработка соединений включения (сольватов) парами второго растворителя также может быть использована для приготовления сольватов за счет полного или частичного замещения сольватной молекулы. Например, 9,9'-(тиено[3,2-b]тиофен-2,5-диил)бис(9H-флуорен-9-ол) (**1**) образует соединения включения в бинарной системе с этанолом и пропанолом состава 1:2 и 1:1, соответственно, в то время как продукт твердофазного замещения клатрата **1** с этанолом на пропанол содержит оба «гостя» [125], рисунок 25. Попытка твердофазного замещения этанола и пропанола из их клатратов на метанол, который в бинарной системе не связывается с **1**, индуцирует образование формы «хозяина» без «гостя».

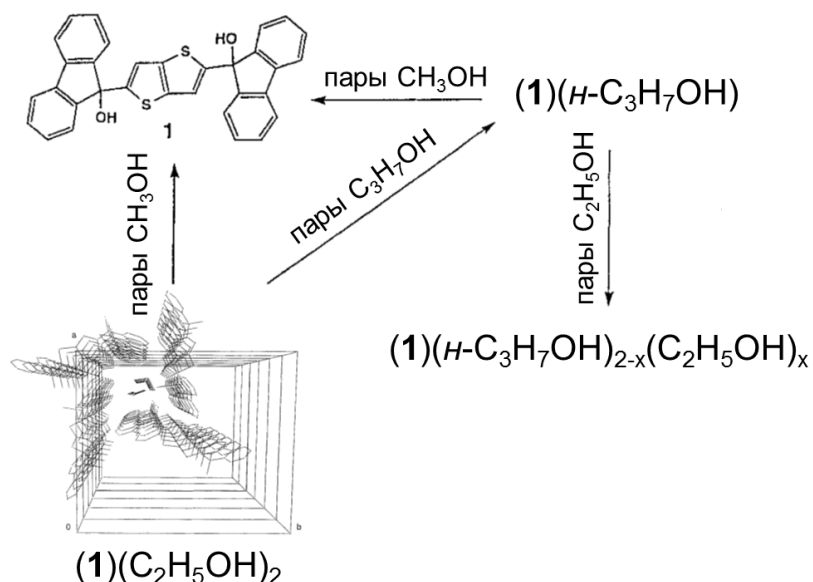


Рисунок 25 – Схема приготовления форм «хозяина» **1** без «гостя» или соединений включения в тройных системах «клатрат + пары 2-го гостя» [125].

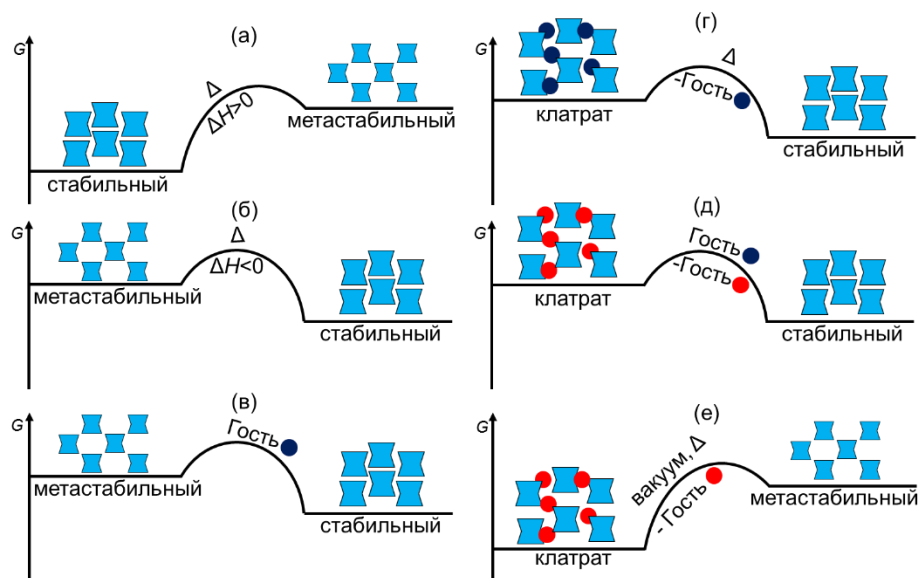


Рисунок 25 – Термодинамическая схема приготовления полиморфов в однокомпонентных, бинарных и тройных системах, где ( $\Delta$ ) нагрев (а),(б) полиморфов и (г),(е) клатратов (соединений включения), обработка насыщенными парами «гостя» (в) полиморфов, (д) клатратов (соединений включения).

Рассмотренные выше способы приготовления полиморфов различных веществ в однокомпонентных, бинарных и тройных системах без кристаллизации из растворов и расплавов можно обобщить в виде термодинамических схем, представленных на рисунке 25. Так, нагревом стабильного и метастабильного полиморфов в однокомпонентной системе можно приготовить метастабильный



[67], рисунок 25а, и стабильный [70], рисунок 25б, полиморфы, соответственно. В первом случае полиморфный переход из стабильной формы в метастабильную является эндотермическим энантиотропным переходом, рисунок 14а (Раздел 1.2). Экзотермический твердофазный переход из метастабильной формы в стабильную является монотропный, что соответствует правилу теплоты фазового перехода (Раздел 1.2).

В закрытой бинарной системе твердофазные полиморфные превращения, индуцированные в результате контакта с насыщенными парами «гостя» без их связывания, могут происходить только с понижением энергии кристаллической формы [123, 124], то есть с образованием более стабильной формы, рисунок 25в, где растворитель выполняет функцию аналогичную нагреву, рисунок 25б. В качестве исходных форм могут быть, как метастабильные полиморфы, так и аморфные фазы.

Стабильные полиморфы в бинарной или тройной системах могут быть приготовлены путем десольватации нагревом [97], рисунок 25г, и обработкой сольвата (соединения включения) насыщенными парами второго растворителя [118, 120], рисунок 25д. Этот подход не может быть использован для приготовления метастабильного полиморфа в бинарной системе, если температура плавления метастабильной формы лежит в интервале температур ухода «гостя». Для реализации твердофазного вытеснения необходимо, чтобы второй «гость» не связывался с «хозяином» в рассматриваемой системе.

Для приготовления метастабильного полиморфа можно использовать процедуру десольватации нагревом/осушкой в бинарной системе [115], рисунок 25е. Образование метастабильной (с высокой энергией) формы возможно за счет понижения энергии Гиббса при десольватации, где активность растворителя падает практически до нуля (Раздел 1.3). Десольватация связанного «гостя» должна проходить в относительно мягких условиях, при температуре ниже плавления или полиморфного перехода метастабильной формы.

Комбинация процедур насыщения в бинарных системах с твердофазным замещением связанного «гостя» может быть более благоприятной для

приготовления новых полиморфов, поскольку такой процесс может привести к образованию соединений включения, недоступных в бинарных системах «гость-хозяин» [35]. При этом «гости» с большим разнообразием молекулярной структуры могут быть связаны «хозяином» [26, 35]. Такой подход обеспечивает обнаружение большего числа полиморфов.

#### **1.4 Методы детектирования полиморфов**

Существует несколько основных методов, которые используются на протяжении десятилетий для определения уникальности полиморфа молекулярного кристалла и оценки его свойств, включая оптические характеристики, кристалличность, термическую стабильность, возможные фазовые переходы, спектральные свойства, а также поведение при растворении [55]. Первичные методы, которые часто используются в сочетании, включают термические методы анализа, рентгеновскую дифрактометрию и спектроскопические методы. Степень надежности детектирования новых полиморфов повышается при использовании нескольких физико-химических методов. Для эффективного детектирования и охарактеризования полиморфов требуется набор структурных и калориметрических методов для обнаружения различных фаз и фазовых переходов.

Исторически так сложилось, что многие новые полиморфы были обнаружены с использованием метода термомикроскопии, реализуемый в большинстве случаев с помощью оптического микроскопа и нагревательного столика [55]. Данный метод позволяет наблюдать за фазовыми превращениями полиморфов, протекающих как при нагреве, так и при охлаждении, отдельных соединений, что видно по изменению непрозрачности кристаллов, рисунок 26а,б, и появлению или исчезновению, рисунок 26в,г, кристаллитов. Однако с развитием других термических методов этот метод перестал быть инструментом для поиска новых полиморфов, хотя иногда к нему прибегают для выяснения сложных полиморфных превращений. В настоящее время термомикроскопия чаще всего

используется для подтверждения данных, полученных другими термическими методами при анализе полиморфных форм.

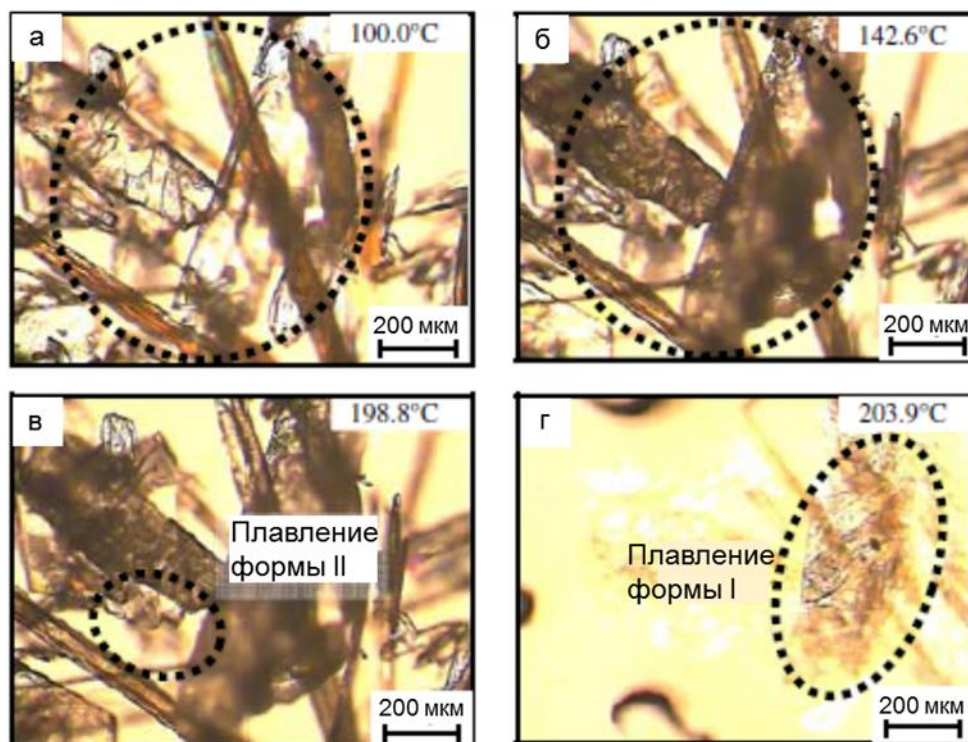


Рисунок 26 – Изображения микрокристаллов сульфатаиазола при последовательном нагреве до (а) 100, (б) 142,6, (в) 198,8, (г) 203,9 °С, соответственно [126].

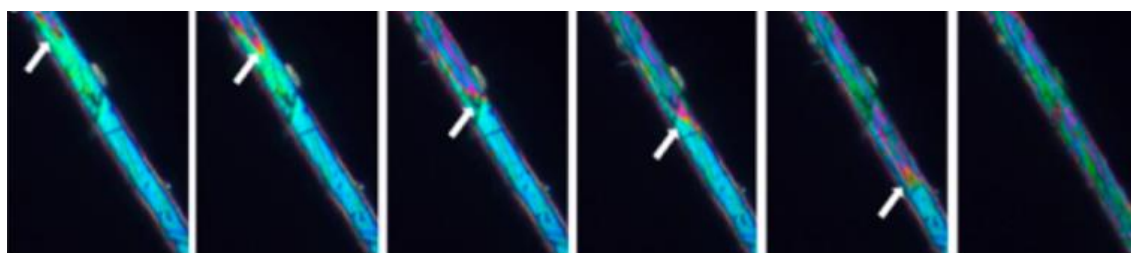


Рисунок 27 – Изображения  $\alpha$  полиморфа 4,6-О-бензилиден- $\alpha$ -D-галактозилазида в точке полиморфного перехода (145 °С), полученные с помощью термомикроскопии в поляризованном свете [127].

Преимуществом термомикроскопии для изучения полиморфов является небольшое количество образца (обычно всего несколько кристаллов) [55]. При

этом исследование проводят с использованием проходящего света, либо отражённого плоскополяризованного света, который особенно полезен при оценке качества кристаллов [127]. В дополнение к точному измерению начальной температуры фазовых превращений и плавления в поляризованном свете можно также регистрировать изменение цвета образца [128]. Кроме того, оптическая микроскопия в поляризованном свете позволяет различать аморфные и кристаллические вещества [129]. Для отдельных микрокристаллов этот метод позволяет зафиксировать твердофазные переходы без изменения внешних форм, рисунок 27, [127].

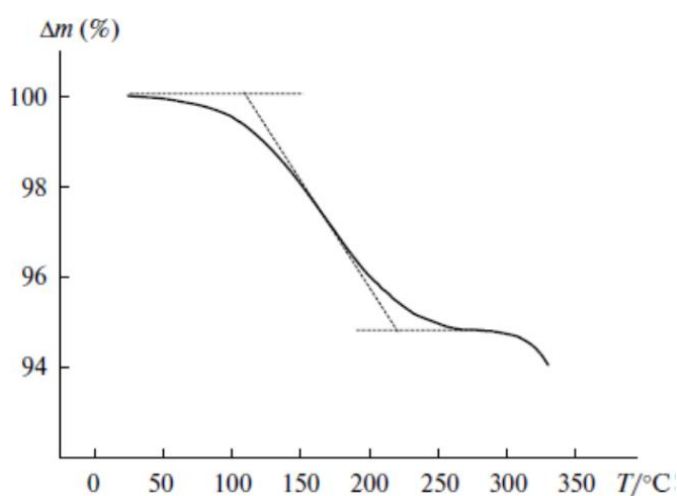


Рисунок 28 – ТТГ кривая для клатрата трет-бутилкаликс[4]арена с ацетонитрилом [117].

При детектировании полиморфов, приготовленных с использованием растворителей, в большинстве случаев используется метод термогравиметрии (ТГА), который позволяет доказать отсутствие сольватных молекул в продукте кристаллизации по нулевому изменению массы при нагреве образцов до температуры термического разложения исследуемого вещества [55]. Кривая ТГА может отражать простую одностадийную потерю массы в результате ухода связанного растворителя, рисунок 28, или более сложные многоступенчатые процессы этого типа, рисунок 29. Термогравиметрию, совмещенную с ИК спектроскопией или масс-спектрометрией, используют для идентификации и количественной оценки связанного растворителя при десольватации, а также для

того, чтобы отличить десольватацию образца от термической деструкции исследуемого вещества [56].

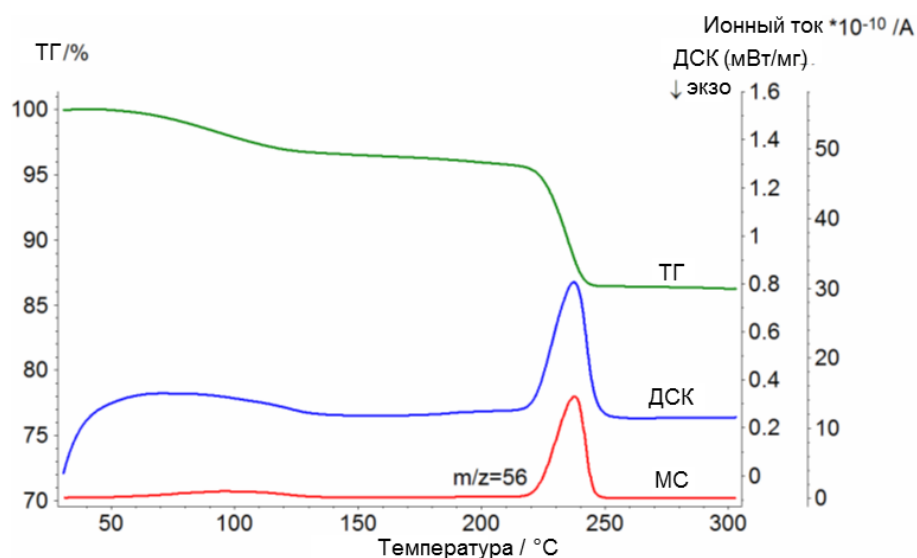


Рисунок 29 – ТГ/ДСК/МС кривые клатрата трет-бутилкаликс[6]арена с циклогексаном [47].

Для выявления и количественной оценки тепловых эффектов, связанных с полиморфными превращениями, плавлением, а также уходом сольватных молекул при нагреве образцов применяется метод дифференциальной сканирующей калориметрии [56]. На ДСК кривых могут быть зафиксированы эндотермические пики, соответствующие плавлению или полиморфным переходам (для полиморфов), десольватации (для сольватов, соединений включения), и экзотермические пики полиморфных переходов или разложения. Теоретически площадь пиков на кривой ДСК прямо пропорциональна изменению энтальпии фазового перехода [55].

Большую информацию можно извлечь при использовании ДСК в режиме температурной модуляции (ТМ-ДСК) [130]. С помощью этого метода можно разделить тепловые эффекты фазовых переходов, наблюдаемые на ДСК-кривой, на составляющие, связанные с обратимыми и необратимыми процессами.

Тепловые эффекты, связанные с уходом растворителя при десольватации, а также с разложением целевого соединения, удобнее интерпретировать по данным

совмещенной ТГ/ДСК или ТГ/ДСК/МС, рисунки 28, 29. В целом, при отсутствии вспомогательных методов, таких как оптическая микроскопия с нагревательным столиком, рентгеновская дифрактометрия и ИК спектроскопия, могут возникнуть трудности в интерпретации данных ДСК [55].

Высокоскоростная (дифференциальная) сканирующая калориметрия (ВСК), рисунок 30, позволяет изучать микрокристаллы полиморфов с массой в десятки наногрмм [27], что является преимуществом при предварительном скрининге полиморфов малоизученных соединений. Этот метод позволяет исследовать образцы со скоростью нагрева/охлаждения в диапазоне от 6 до  $2,4 \cdot 10^6$  К/мин. Такая скорость нагрева позволяет определять температуру плавления полиморфов веществ, склонных к термической деструкции ниже температуры плавления в обычном эксперименте ДСК [74]. Например, с помощью высокоскоростной сканирующей калориметрии была определена температура плавления преднизолона, который при малой скорости нагрева плавится с разложением [74, 131]. Для ментола высокая скорость нагрева/охлаждения позволила приготовить аморфную и метастабильную кристаллическую формы [132]. Недостатком метода является сложность определения удельной энтальпии наблюдаемых фазовых переходов, поскольку в эксперименте используются образцы, слишком малые для непосредственного определения их точной массы. Для решения этой задачи с помощью обычной ДСК измеряют удельную теплоемкость исследуемого соединения и массу образца рассчитывают по отношению этой величины к теплоемкости, измеренной методом ВСК [133].

Для детектирования полиморфов также используют атомно-силовую микроскопию (АСМ) [84]. Полиморфы можно идентифицировать не только по различию морфологии поверхности исследуемых образцов, но также по различию их поверхностных свойств (поверхностной адгезии и вязкоупругости) в режиме фазового контраста [135]. С помощью этого метода Данеш с соавторами [136] показали возможность различить два разных полиморфа циметидина, рисунок 31. Этот метод также позволяет исследовать фазовые превращения в образце при нагреве [84]. Особенностью подготовки проб для исследования методом АСМ

является необходимость приготовления полиморфов непосредственно на подложке [84, 135].

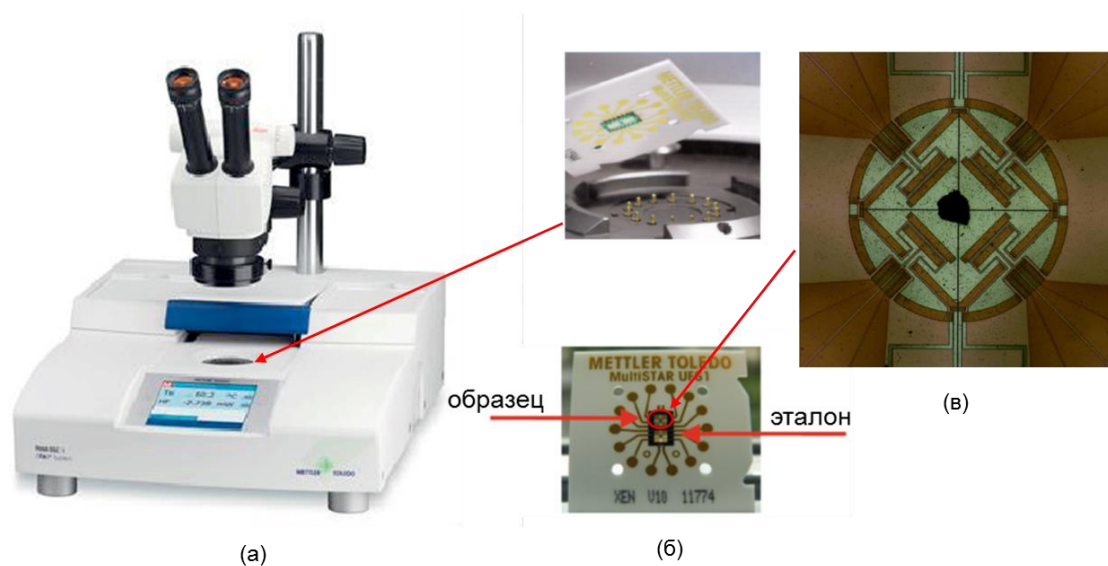


Рисунок 30 – (а) Высокоскоростной (сверхбыстрый) сканирующий калориметр, (б) чип-сенсор MultiSTAR UFS, (в) оптическое изображение образца на сенсоре [134].

Порошковая рентгеновская дифрактометрия используется в качестве первичного метода для идентификации полиморфов, поскольку разные полиморфы в общем случае должны иметь разные дифрактограммы [54]. При этом отсутствие порошковых дифрактограмм для стандартных образцов полиморфов не позволяет однозначно утверждать о соответствии экспериментально полученных порошковых дифрактограмм индивидуальному полиморфу или смеси нескольких форм. В таких случаях для доказательства индивидуальности приготовленного полиморфа привлекается метод рентгеноструктурного анализа (РСА). Рассчитанные на основе монокристаллических данных РСА порошковые дифрактограммы полиморфов используются для оценки фазовой чистоты исследуемых образцов путем сравнения с экспериментальными дифрактограммами [54]. Дополнительная информация о фазовой стабильности, фазовых превращениях, температуре переходов, в том числе дегидратации/десольватации, может быть получена путем измерения

рентгеновских дифрактограмм при различных температурах, давлениях и влажностях для определения [55].

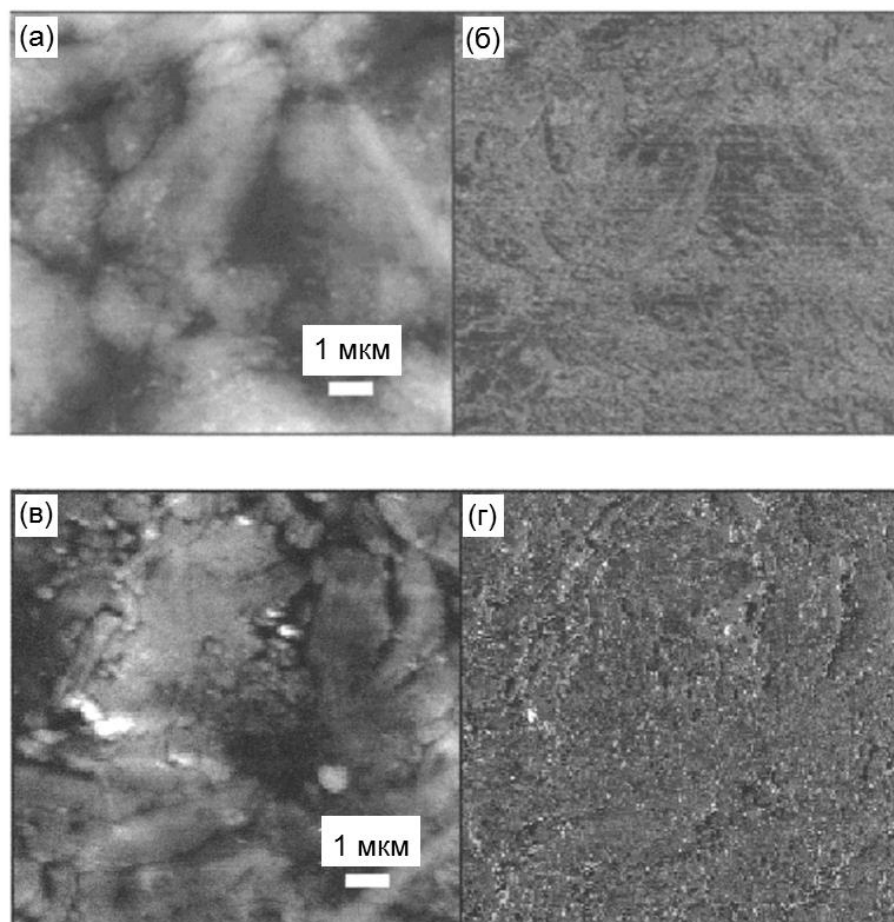


Рисунок 31 – АСМ изображения (а,б) полиморфа **A** и (в,г) полиморфа **B**, где (а) и (в) топографические, (б) и (г) фазового контраста изображения [136].

В качестве дополнительных методов исследования полиморфов, особенно лекарственных веществ, используются также спектральные методы: ИК- и рамановская спектроскопия [56]. При этом различий в ИК и рамановских спектрах у разных полиморфов обычно меньше по сравнению с порошковыми рентгеновскими дифрактограммами [54], и возможность интерпретации полученных спектров часто бывает ограниченной [56]. Поэтому, когда невозможно монокристаллы для рентгеноструктурного анализа, для детектирования полиморфов применяют совокупность первичных методов: термомикроскопию, термогравиметрию, дифференциальную сканирующую калориметрию и



порошковую рентгеновскую дифрактометрию, как описано выше. Совместное применение этих методов повышает надежность детектирования и облегчает возможность воспроизводимого приготовления полиморфов [56].

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Объекты исследования

В качестве объектов исследования в настоящей работе были выбраны 25,26,27,28-тетра(1-оксо-1-фенилэтилокси)-трет-бутилтиакаликс[4]арен (**1**) в конфигурации *конус*, трет-бутилкаликс[6]арен (**2**), рисунок 32. Каликсарен **1**, методика синтеза которого приведена в работе [137], был предоставлен д.х.н., профессором С.Е. Соловьевой (ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань). Каликсарен **2** приобретен в фирме Fluka (кат. № 19723).

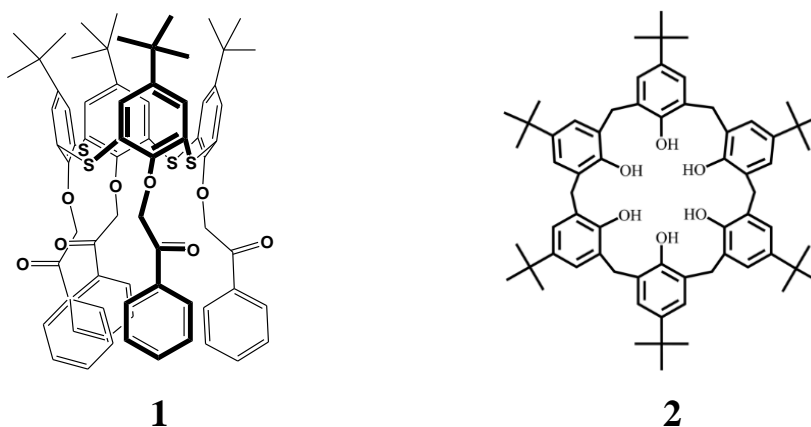


Рисунок 32 – Структура «хозяев» - объектов исследования.

В качестве «гостей» были использованы вода и летучие органические соединения различной структуры и группового состава молекул с температурой кипения в интервале 40-117 °С: спирты, нитрилы, ацетон, хлорпроизводные метана, ароматические соединения, циклогексан, *n*-гексан. Эти вещества являются коммерческими реактивами с содержанием основного компонента >99%. Их чистота контролировалась методом газовой хроматографии.

### 2.2 Подготовка образцов

#### 2.2.1 Подготовка образцов каликсаренов

Каликсарен **1** был очищен перекристаллизацией из хлороформа при добавлении ацетонитрила в соответствии с методикой, описанной в работе [137]. При этом каликсарен **1** был получен в виде полиморфа **1В**.

Трет-бутилкаликс[6]арен (**2**) был очищен от летучих примесей согласно методике, описанной в работе [33]: выдерживанием в вакууме (100 Па) в течение 5 часов при 200 °С.

Отсутствие летучих примесей в «хозяевах» контролировалось совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (совмещенный ТГ/ДСК анализ). Кривые ТГ/ДСК анализа для исходных форм каликсарена **1**, а также **2** после вакуумной осушки приведены на рисунке 33. Анализ кривых показывает, что образцы «хозяев» не меняют массу при нагреве до температур их разложения: 213 °С для каликсарена **1** и 305 °С для каликсарена **2**.

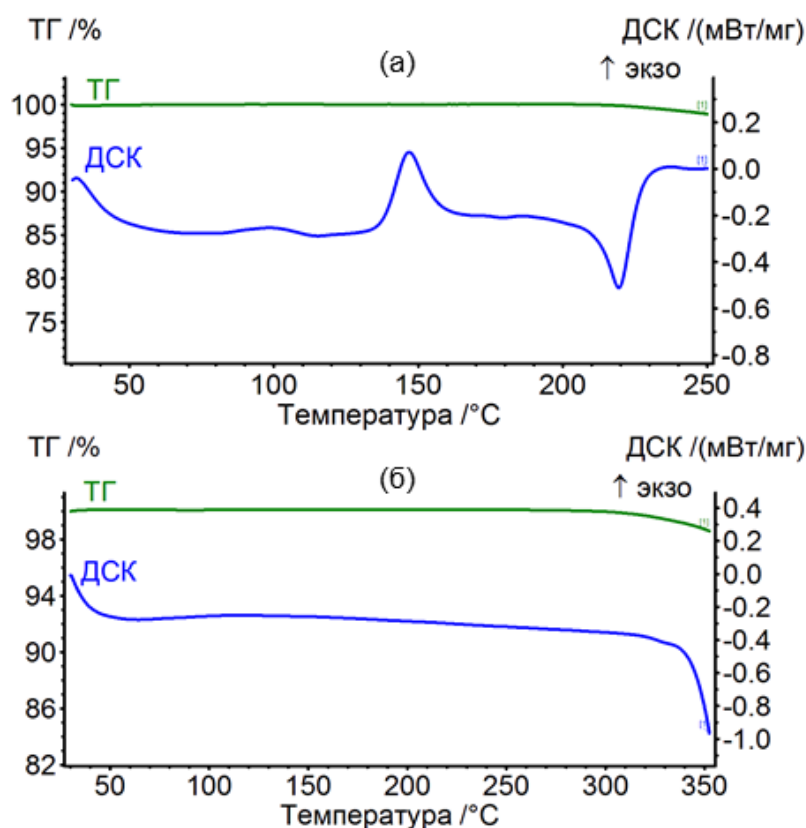


Рисунок 33 – Результаты совмещенного ТГ/ДСК анализа: (а) исходной формы каликсарена **1**, (б) каликсарена **2** после предварительной вакуумной осушки при 200 °С.

### 2.3 Приготовление полиморфов и клатратов каликсаренов

В бинарных системах «гость-хозяин» соединения включения каликсаренов **1** и **2** были приготовлены путем уравнивания твердого «хозяина» с

насыщенными парами органических «гостей» при 25 °С в течение 72 часов в ампулах на 15 мл (для каликсарена **1** - процедура 1а на рисунке 34), герметизированных с помощью силиконовой и политетрафторэтиленовой пленок. Для этого образцы каликсаренов массой ~ 10 мг в виде порошка были помещены в эти ампулы вместе с жидкими органическими «гостями» объемом 100 мкл. «Гости» дозировали в открытые стеклянные микроконтейнеры, как описано ранее в работах [26, 35], чтобы исключить прямой контакт их жидкости с твердым хозяином и обеспечить насыщение «хозяина» через паровую фазу. В тех случаях, когда наблюдалось полное или частичное растворение «хозяина» в парах «гостя», продукты насыщения были осушены выдерживанием их на воздухе при комнатной температуре в течение 5-10 минут. Прозрачное аморфное стекло соединений включения **1** с хлороформом было приготовлено уравниванием 10 мг «хозяина» с парами 4 мкл жидкого хлороформа в герметически закрытой ампуле объемом 4 мл при 25 °С в течение 2 часов без дополнительной осушки.

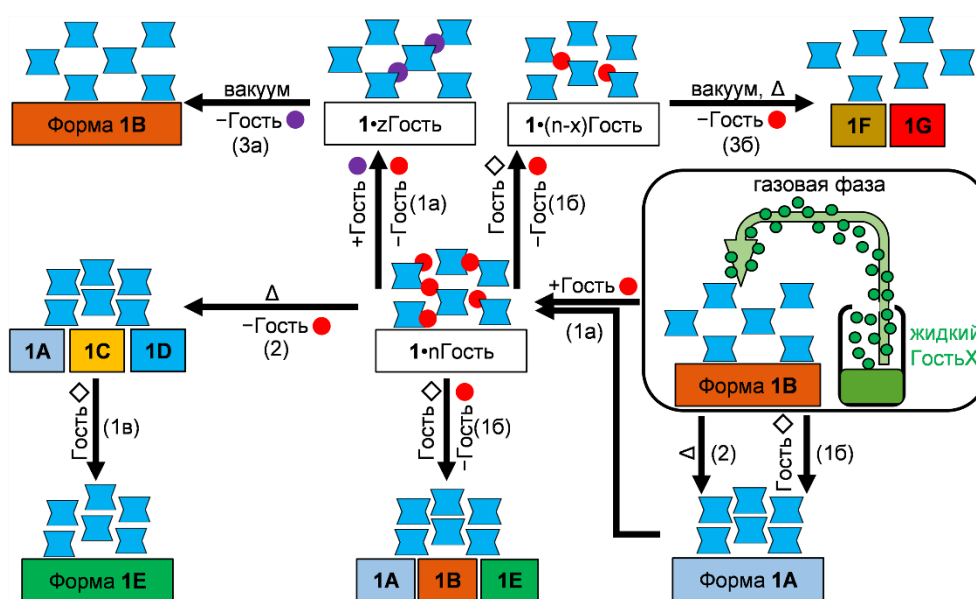


Рисунок 34 – Схема приготовления полиморфов каликсарена **1** путем насыщения твердых образцов парами «гостя».

Процедура 1а была также использована для твердофазного замещения в тройной системе: соединение включения + пары второго «гостя» для каликсарена **1**. С помощью этой процедуры порошкообразные клатраты **1** были приготовлены

путем выдерживания соединений включения каликсарена с первым «гостем» в насыщенных парах второго «гостя», как описано выше.

Полное или частичное вытеснение «гостя» из соединения включения с каликсаренов **1** было проведено в тех же условиях с применением несвязывающегося «гостя» («антигостя»). Эта процедура обозначена на рисунке 34 как 1б. Процедура 1б также была использована для осуществления полиморфного перехода из одной формы **1** в другую.

Тройные клатраты (соединения включения) переменного состава с каликсареном **2** как были приготовлены, как описано в работе [47], в тех же условиях, что и соединения включения в бинарных системах, путем насыщения порошкообразного каликсарена **2** с парами жидких бинарных смесей  $C_6H_6/CCl_4$  с объемной долей бензола в исходной жидкой смеси от 10 до 95%.

Монокристаллы одной из полиморфных форм каликсарена **1** были приготовлены способом, обозначенным на рисунке 34 как процедура 1в. В соответствии с этой процедурой, кристаллический порошок исходной формы **1**, помещенный на дно ампулы, был перекристаллизован из раствора, образующегося в контакте с парами «гостя» при их активности чуть ниже уровня насыщения. Насыщение **1** парами «гостя» происходило при комнатной температуре 23 °С.

Все приготовленные полиморфы и соединения включения каликсарена **1** были испытаны на предмет образования новых полиморфов при нагревании согласно процедуре 2, рисунок 34: нагревом с помощью термоанализатора STA 449C Jupiter (Netzsch, Германия) до 170°С со скоростью 10 К/мин в атмосфере аргона, скорость потока которого составляла 75 мл/мин, и охлаждением до комнатной температуры на воздухе.

Некоторые соединения включения были осушены при пониженном давлении 1 кПа при комнатной температуре в течение 2 часов (процедура 3а) или при таком же давлении и температуре 80°С в течение 0,5 часов (процедура 3б), рисунок 34.

Полиморфы каликсарена **1** были приготовлены путем использования одной или нескольких последовательных процедур, описанных выше. Более подробное

описание методики приготовления каждой обнаруженной формы представлено в Приложении, таблица П1.

Полиморфы каликсарена **2** были приготовлены нагревом ряда клатратов до конечной температуры ухода соответствующих «гостей».

#### 2.4 Совмещенный ТГ/ДСК/МС анализ

Состав и термическая стабильность соединений включения и полиморфов каликсарена были изучены с помощью совмещенного метода термогравиметрии (ТГ) и дифференциально сканирующей калориметрии (ДСК) с масс-спектрометрическим (МС) анализом отходящих газов. Для этого был использован термоанализатор STA 449C Jupiter (Netzsch, Германия) совмещенный с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403 C Aëolos (Netzsch, Германия).

Все ТГ/ДСК/МС и ТГ/ДСК эксперименты были проведены нагревом со скоростью 10 К/мин в атмосфере аргона (скорость продувки 75 мл/мин), начальная температура образца составляла 30 °С. Образцы соединений включения и полиморфов массой ~10 мг помещались в алюминиевые тигли объемом 25 мкл с крышками, в которых были проделаны по три дополнительных отверстия. Погрешность определения содержания «гостя»  $S$  (моль «гостя» на моль «хозяина») в образцах соединений включения составляла 2 % от измеряемой величины, но не меньше чем 0,02 моль на 1 моль «хозяина». Для «гостей», пары которых растворяют «хозяин», погрешность определения составляла 0,03 моль на моль «хозяина».

Для изученных соединений включения (клатратов) обработка результатов ТГ/ДСК эксперимента с помощью программы Proteus Analysis, входящей в базовый пакет, поставляемый фирмой Netzsch позволяет определить потерю массы образца  $\Delta m$  в %. Содержание «гостя»  $S$  в клатрате рассчитывалось по уравнению (1):

$$S = \frac{\Delta m}{100 - \Delta m} \cdot \frac{M_{calix}}{M_{guest}} \quad (1)$$

где  $M_{calix}$  – молекулярная масса каликсарена и  $M_{guest}$  – молекулярная масса «гостя».

Состав тройных клатратов рассчитывали путем сопоставления термогравиметрической (ТГ) кривой с масс-спектрометрическими (МС) кривыми для бензола (отношение массы иона к заряду  $m/z=78$ ) и тетрахлорметана ( $m/z=117$ ). Для определения состава клатратов в тех случаях, когда масс-спектрометрические пики перекрывались по температуре в результате одновременного ухода двух «гостей» из тройного клатрата, был использован градуировочный график, построенный по данным масс-спектрометрии для смесей  $C_6H_6/CCl_4$  с известным составом.

Значения энтальпии ухода «гостя» из клатрата при нагреве  $\Delta H_{Netzsch}^{endo}$  в Дж на 1 грамм исходной массы образца, непосредственно определяемые в ТГ/ДСК эксперименте, были пересчитаны в мольные энтальпии  $\Delta H_e$ , выраженные в кДж на 1 моль «гостя» (кДж/моль), с помощью уравнения (2):

$$\Delta H_e = \frac{\Delta H_{Netzsch}^{endo} \cdot m_{clat} \cdot M_{guest}}{\Delta m \cdot 1000} \quad (2)$$

где  $m_{clat}$  – исходная масса образца клатрата в мг;  $M_{guest}$  – молярная масса «гостя»;  $\Delta m$  – потеря массы образца в мг при уходе «гостя». Величину  $m_{clat}$  измеряли непосредственно в термоанализаторе при 25 °С в потоке аргона.

Непосредственно измеренные в ТГ/ДСК эксперименте тепловые эффекты полиморфных переходов изученных каликсаренов  $\Delta H_{Netzsch}^{exo}$  были пересчитаны в мольные энтальпии полиморфных переходов  $\Delta H_{trans}$ , кДж/моль, по уравнению (3):

$$\Delta H_{ph.trans} = \frac{\Delta H_{Netzsch}^{exo} \cdot M_{calix}}{1000} \quad (3)$$

где  $M_{calix}$  – молярная масса каликсарена.

## 2.5 Дифференциальная сканирующая калориметрия

Фазовые превращения образцов каликсарена **1** были изучены с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии в режиме температурной модуляции (ТМ-ДСК) с применением калориметра DSC 204 F1 Phoenix (Netzsch, Германия). Эти эксперименты были проведены в потоке аргона (скорость потока

150 мл/мин), со скоростью нагрева и охлаждения 10 К/мин. Период колебания и амплитуда составляли 60 с и 0,5 К, соответственно.

## 2.6 Высокоскоростная сканирующая калориметрия

Фазовые превращения монокристаллов или агрегатов микрокристаллов полиморфов массой 40-100 нг были изучены методом высокоскоростной (дифференциальной) сканирующей калориметрии (ВСК) на приборе Flash DSC1 (Mettler Toledo, Швейцария). В этих экспериментах кристаллический образец помещается в центр чувствительной области чип-сенсора MultiSTAR UFS 1 MEMS, смоченной небольшим количеством силиконового масла для улучшения термического контакта. Образец на сенсоре нагревали со скоростью 4000 К/с до 245 °С в потоке азота 40 мл/мин, затем сразу же охлаждали с той же скоростью до комнатной температуры. Воспроизводимость температур плавления, определенных в этом эксперименте, составляет  $\pm 1$  К, рисунок 1П.

Отдельно образец полиморфа **1А** был приготовлен на поверхности сенсора MEMS без силиконового масла нагревом исходной **1В** до 200 °С и охлаждением до комнатной температуры со скоростью 10 К/мин.

## 2.7 Оптическая термомикроскопия

Визуальные изменения при нагреве полиморфа **1В** были изучены методом оптической термомикроскопии, с помощью микроскопа Olympus BX3M с камерой LC30 (Olympus, Япония) и удаленного сенсорного датчика UFS 1 MEMS, управляемого с помощью прибора Flash DSC1, рисунок 35. В ходе эксперимента датчик продували таким же потоком азота, что в методе ВСК, раздел 2.6. Конструкция используемого удаленного сенсора описана в работе [27]. В этом эксперименте кристаллический образец ступенчато нагревали со скоростью 0,5 К/с до заданных температур и выдерживали 20 с при каждой заданной температуре в изотермическом режиме. На каждой такой изотермической ступени проводили фотосъемку образца в отраженном свете и/или в отраженном поляризованном свете. Кроме того, с применением этого устройства при комнатной температуре



были получены изображения образцов исходных образцов для ВСК эксперимента и продуктов их нагрева и охлаждения со скоростью 4000 К/с.

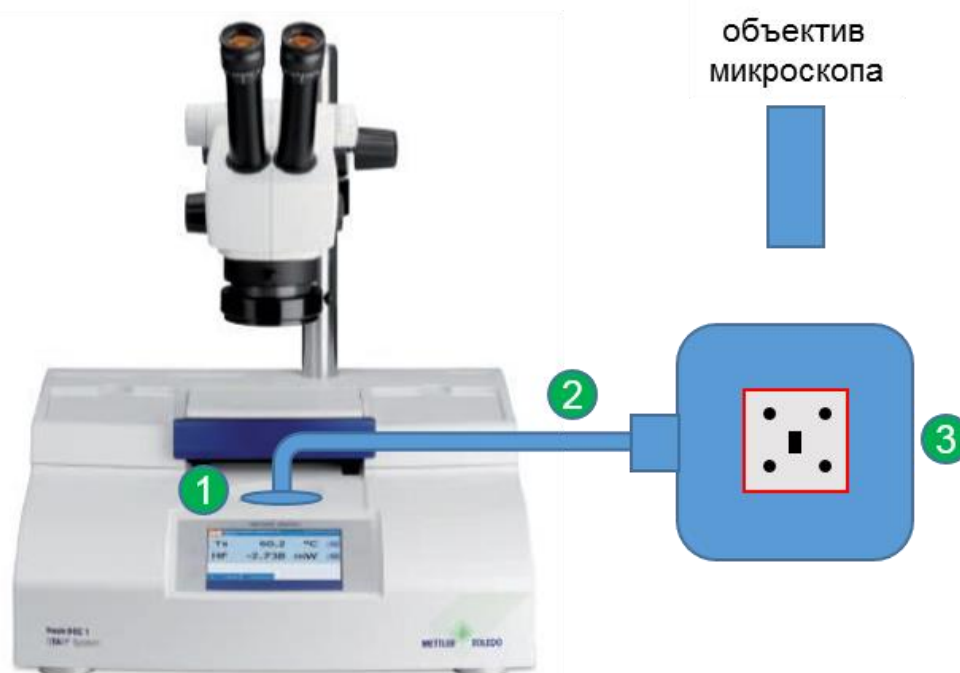


Рисунок 35 – Установка для термомикроскопии: (1) - разъем к Flash DSC 1, который синхронизирует оригинальный датчик UFS 1; (2) - жгут проводов, (3) - блок внешнего датчика, который помещается под линзу микроскопа и сверху продувается азотом [27].

Полиморфы **1А** и **1В** были также изучены с помощью оптической микроскопии в проходящем свете. Для этого был использован микроскоп Биомед-6ПР, оснащенный камерой DCM 510, (Micromed, Россия).

## 2.8 Порошковая рентгеновская дифрактометрия

Определение порошковых дифрактограмм полиморфов каликсаренов **1** и **2**, а также и продуктов их насыщения парами «гостей» в бинарных и тройных системах проводилось при комнатной температуре в режиме отражения с помощью дифрактометра MiniFlex 600, оснащенного детектором D/teX Ultra, (Rigaku, Япония). В этом эксперименте было использовано излучение  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ). Для подавления  $\text{K}\beta$  линий был использован никелевый фильтр. Порошкообразные образцы помещали на стеклянные держатели. Измерения проводили с дискретным

шагом сканирования  $0,02^\circ (2\theta)$  без вращения образца. Время экспозиции в каждой точке составляло 0,24 сек. В большинстве случаев для выявления различий между полиморфами с близким или схожим типом упаковки были получены также дифрактограммы с добавкой стандартного порошка кремния SRM 640d и внесены соответствующие поправки в измеренные величины  $2\theta$ .

## 2.9 Рентгеноструктурный анализ

Для проведения рентгеноструктурного анализа монокристаллы  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  и  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$  были выращены медленным выпариванием в течение 3 дней при комнатной температуре растворов «хозяина» в соответствующих «гостях». Для приготовления монокристалла  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  насыщенный раствор **1** в этаноле, приготовленный при температуре  $65^\circ\text{C}$ , после охлаждения до комнатной температуры медленно выпаривали в течение 7 дней. Монокристаллы «хозяина» **1** без «гостя» (**1E**) были приготовлены уравниванием полиморфа **1C** (10 мг) насыщенными парами жидкого пропионитрила (10 мкл) в слегка разгерметизированной ампуле объемом 4 мл при комнатной температуре, как описано в разделе 2.2. В этих условиях порошок каликсарена, помещенный в ампулу, частично растворялся в парах «гостя» и медленно кристаллизовался в течение 3 дней.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов «хозяина» без «гостя» (**1E**) и сольватов  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ ,  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  и  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  был выполнен д.х.н. Губайдуллиным А.Т. в ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН на дифрактометре Карра Арех II CCD (Bruker) в  $\omega$ - и  $\varphi$ -режимах сканирования с использованием излучения  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) с графитовым монохроматором при температуре 100 К (**1E** и  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ ) и 296 К для других образцов ( $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  и  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ). Проведен полуэмпирический учёт поглощения с использованием программы SADABS [138]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программы SHELXTL [139]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены

по соответствующим моделям «наездника». Кристаллографические характеристики кристаллов, параметры экспериментов и результаты уточнения структур приведены в таблице 2.

Сбор, редактирование данных, уточнение параметров элементарных ячеек и интегрирование были выполнены с использованием пакета программ APEX2 [140]. Все расчеты были проведены на ПК с помощью пакета программ WinGX [141]. Анализ внутримолекулярных взаимодействий проводился с использованием программы PLATON [142]. Программа Mercury была использована для создания изображений и расчета полной энергии кристаллических решеток [143]. Кристаллографические данные (исключая сведения о структурных факторах) для изученных структур размещены в Кембриджской кристаллографической базе данных: CCDC 1864285-1864288 для  $1 \cdot C_2H_5CN$ ,  $1 \cdot C_2H_5OH$ ,  $1 \cdot CH_3CN$  и **1E**, соответственно.

Таблица 2 – Экспериментальные кристаллографические данные для соединений **1E**,  $1 \cdot C_2H_5CN$ ,  $1 \cdot CH_3CN$ ,  $1 \cdot C_2H_5OH$ . Результаты настоящей работы [144]

|                                      | <b>1E</b>            | $1 \cdot C_2H_5CN$                 | $1 \cdot CH_3CN$                   | $1 \cdot C_2H_5OH$                  |
|--------------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Эмпирическая формула                 | $C_{72}H_{72}O_8S_4$ | $C_{72}H_{72}O_8S_4 \cdot C_3H_5N$ | $C_{72}H_{72}O_8S_4 \cdot C_2H_3N$ | $C_{72}H_{72}O_8S_4 \cdot C_2H_5OH$ |
| Сингония                             | триклинная           | триклинная                         | триклинная                         | триклинная                          |
| Пространственная группа              | <i>P</i> -1          | <i>P</i> -1                        | <i>P</i> -1                        | <i>P</i> -1                         |
| <i>Z</i> , <i>Z'</i>                 | 2, 1                 | 2, 1                               | 2, 1                               | 2, 1                                |
| Параметры ячейки                     |                      |                                    |                                    |                                     |
| <i>a</i> , Å                         | 10,5051(14)          | 14,764(3)                          | 14,8320(13)                        | 14,8427(7)                          |
| <i>b</i> , Å                         | 13,538(2)            | 14,966(3)                          | 14,9045(14)                        | 14,9332(7)                          |
| <i>c</i> , Å                         | 22,658(3)            | 16,677(4)                          | 17,2172(14)                        | 17,2153(8)                          |
| $\alpha$ , °                         | 77,015(7)            | 67,348(7)                          | 68,262(4)                          | 68,192(1)                           |
| $\beta$ , °                          | 88,249(8)            | 79,935(7)                          | 81,191(4)                          | 81,105(1)                           |
| $\gamma$ , °                         | 88,725(9)            | 78,053(9)                          | 74,940(4)                          | 74,912(1)                           |
| <i>V</i> / Å <sup>3</sup>            | 3138,2(8)            | 3308,4(12)                         | 3407,1(5)                          | 3413,4(3)                           |
| Молекулярная масса / (г/моль)        | 1193,53              | 1248,61                            | 1234,59                            | 1239,60                             |
| Температура / К                      | 100(2)               | 100(2)                             | 296(2)                             | 296(2)                              |
| Размер кристалла, мм                 | 0,05×0,16 ×0,58      | 0,23×0,27×0,57                     | 0,14×0,23×0,42                     | 0,19×0,23×0,38                      |
| F(000)                               | 1264                 | 1324                               | 1308                               | 1316                                |
| $\rho_{calc}$ / (г/см <sup>3</sup> ) | 1,263                | 1,253                              | 1,203                              | 1,206                               |
| $\mu$ / см <sup>-1</sup>             | 2,08                 | 2,01                               | 1,94                               | 1,95                                |

|  |                               |                                 |                                 |                                 |
|--|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| $\theta$ / deg   | $0,92 \leq \theta \leq 25,87$ | $2,370 \leq \theta \leq 29,625$ | $2,405 \leq \theta \leq 28,144$ | $2,559 \leq \theta \leq 33,286$ |
| Число измеренных отражений   | 31659                         | 24005                           | 58737                           | 70552                           |
| Число независимых отражений / $R_{int}$                            | 11931/0,1216                  | 15508/0,0901                    | 16070/0,0895                    | 25920/0,0596                    |
| Число параметров / число констрейнов                               | 764/0                         | 807/0                           | 790/11                          | 778/1                           |
| Число отражений [ $I > 2\sigma(I)$ ]                               | 3833                          | 7373                            | 6675                            | 12423                           |
| Значения факторов расходимости $R_1/wR_2$                          | 0,0859/0,1079                 | 0,0837/0,1458                   | 0,0784/0,2043                   | 0,0729/0,1867                   |
| Параметр подгонки (Goodness-of-fit)                                | 0,891                         | 0,932                           | 0,987                           | 1,034                           |
| $\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ / ( $e \cdot \text{Å}^{-3}$ ) | 0,603/-0,413                  | 0,537/-0,408                    | 0,616/-0,472                    | 1,007/-0,811                    |
| номер структуры, CCDC №  | 1864288                       | 1864285                         | 1864287                         | 1864286                         |

## 2.10 Атомно-силовая микроскопия

АСМ изображения были получены с помощью атомно-силового микроскопа Titanium (NT-MDT, Россия), как описано в работе [145]. Измерения проводились на воздухе в контактном режиме. Революционный картридж с кантилеверами CNG (NT-MDT, Россия) был использован для получения изображений образцов, приготовленных на поверхности высокоориентированного пирографита (ВОПГ). Поверхность ВОПГ перед использованием была предварительно очищена. Пленку соединения включения **1** с хлороформом готовили путем нанесения капли **1** раствора в хлороформе (1 мг/мл) на поверхность пластины ВОПГ (площадью  $1 \times 1$  см) с последующей сушкой на воздухе при комнатной температуре. Из этого образца пленка **1В** на той же подложке была приготовлена с применением процедуры 1б, рисунок 34, с ацетонитрилом. Из этой формы **1В** пленка **1А** была приготовлена с помощью процедуры 1б, рисунок 34, с этанолом. Условия насыщения «хозяина» парами различных «гостей» соответствуют описанным выше.

### ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для разработки способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, а также управления полиморфными превращениями из метастабильной формы в стабильную форму и обратно в настоящей работе изучен полиморфизм трет-бутилтиакаликс[4]арена (**1**), тетразамещённого по нижнему ободу фенацилокси-группами, рисунок 32, [144]. Этот каликсарен имеет объёмные конформационно подвижные заместители, а также гибкий макроцикл, что является признаками склонности к полиморфизму, раздел 1.1.2 [24].

Скрининг полиморфов каликсарена **1** проводился в однокомпонентной, бинарных и тройных системах путем нагрева, обработки насыщенными парами различных «гостей», твердофазного замещения и вытеснения связанного «гостя» в системе «соединение включения + второй парообразный гость», вакуумной сушки, раздел 2.3, рисунок 34. Задача исследования состояла в разработке способа приготовления полиморфов, недоступных при использовании обычных способов скрининга с использованием кристаллизации из растворов и расплавов целевого вещества.

Для трет-бутилкаликс[6]арена (**2**) в настоящей работе была изучена нелинейность взаимного влияния двух «гостей» при совместном связывании их бинарной смеси этим «хозяином» на возможность образования метастабильных полиморфов **2** при удалении «гостей» из клатратов [146]. При этом оба «гостя» «запоминаются» отдельно: индуцируют образование метастабильного полиморфа «хозяина» после их связывания в бинарной системе «гость-хозяин» и последующего удаления. Как отмечено в разделе 1.1.2, ранее было показано [47], что если к «запоминаемому» «гостю» добавить небольшую добавку второго «гостя», который «хозяином» **2** в бинарной системе не запоминается, то происходит стирание эффекта «памяти»: метастабильный полиморф из соответствующего тройного клатрата не образуется. Решение вопроса о взаимном влиянии «гостей» на образование метастабильного полиморфа в тройной системе «хозяин+2 гостя» является важным для планирования скрининга полиморфов

веществ, способных к образованию клатратов, сольватов, соединений включения, в том числе, при кристаллизации из смешанных растворителей.

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

Для выяснения склонности каликсарена **1** к полиморфизму были изучены фазовые переходы его исходной формы **1В** при нагревании. Методика приготовления **1В** описана в разделе 2.2.1. Для **1В** были получены кривые ТГ/ДСК, рисунок 36, а также данные ТМ-ДСК, приведенные в приложении. Продукты нагрева **1В** до характеристических температур были изучены с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, оптической термомикроскопии и высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК).

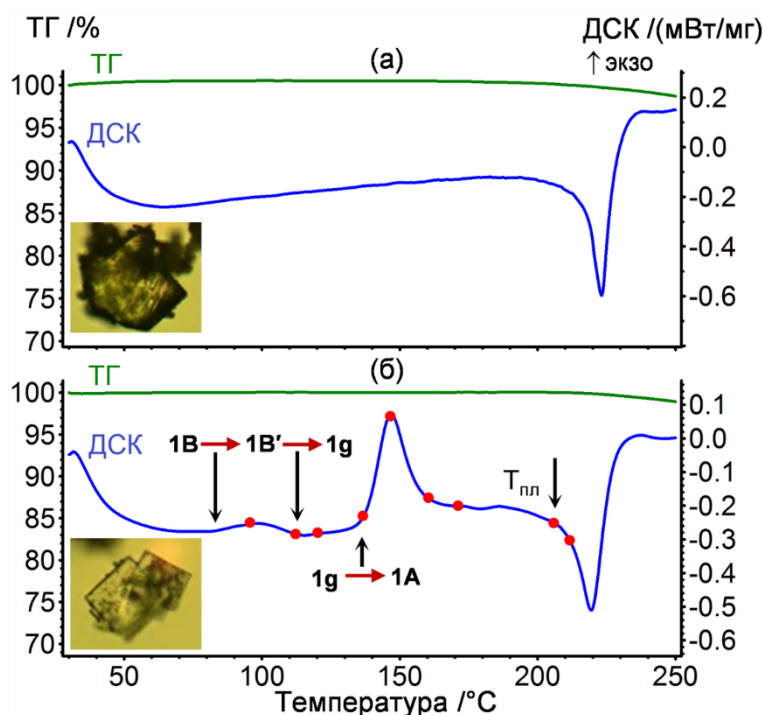


Рисунок 36 – Результаты ТГ/ДСК анализа полиморфов (а) **1А** и (б) **1В**. На фотоизображениях показаны формы кристаллов исходных образцов в этом эксперименте. Красными точками указаны температуры, до которых была последовательно нагрета форма **1В** с промежуточным охлаждением до комнатной температуры для определения рентгеновской порошковой дифрактограммы. Соответствующие дифрактограммы приведены на рисунке 37 и в Приложении 2П. Результаты настоящей работы [144].

Дополнительно ТГ/ДСК кривые, рисунок 36а, были получены для формы **1А**, приготовленной из формы **1В** нагревом до 170 °С и охлаждением до комнатной температуры (процедура 2 на рисунке 34, таблица П1). Дифрактограммы форм **1А** и **1В** и продуктов последовательного нагрева **1В** до характеристических пиков на ДСК кривой, рисунок 36б, с промежуточным охлаждением до комнатной температуры приведены на рисунках 37 и П2.

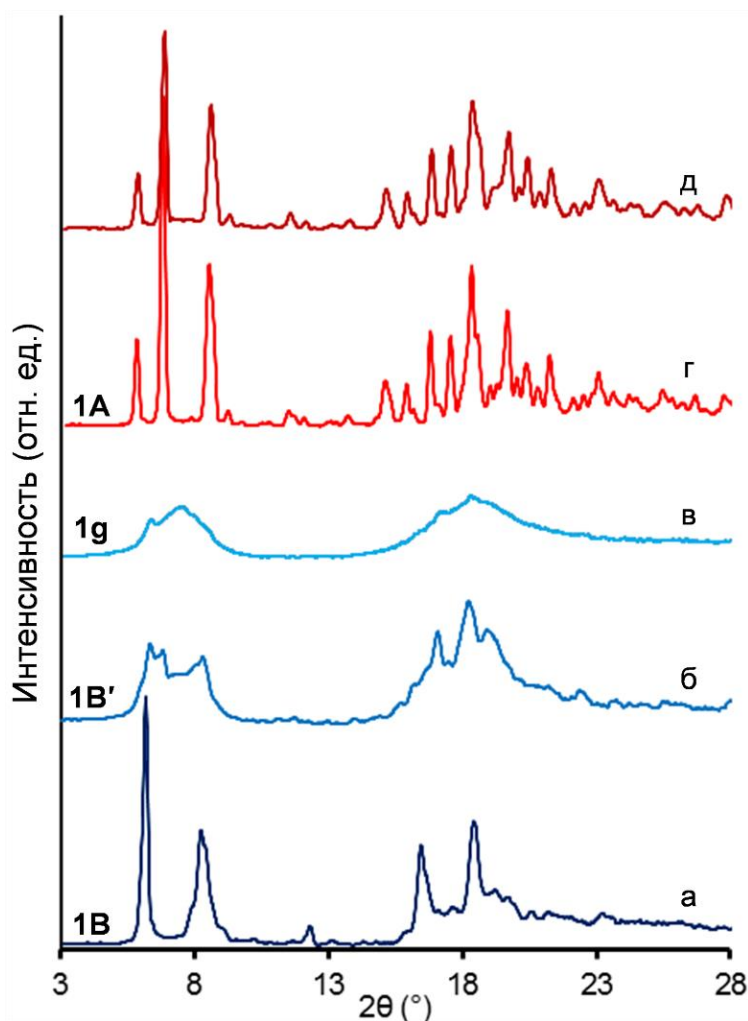


Рисунок 37 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы определенные при комнатной температуре для (а) исходной формы **1В** и продуктов последовательного ее нагрева до (б) 93 °С (форма **1В'**), (в) 120 °С (**1g**), (г) 143 (форма **1А**) и (д) 204 °С с промежуточным охлаждением после каждого нагрева.

Результаты настоящей работы [144].

Результаты совмещенного ТГ/ДСК анализа, рисунок 36, показывают отсутствие связанных «гостей» в формах **1А** и **1В**, а также существенно разное

фазовое поведение при их нагреве. Форма **1А**, термодинамически стабильная до 200 °С, плавится только при температуре  $T_{пл} = 205$  °С с потерей массы, рисунок 36а, и изменением цвета от белого до коричневого, рисунок 3П. Последнее указывает на термическое разложение **1**. Форма **1В** является метастабильной и при нагреве показывает два экзотермических фазовых перехода без изменения массы с начальными температурами при 83 и 138 °С – ниже финальной температуры плавления, которая совпадает с температурой плавления **1А**, рисунки 36а,б.

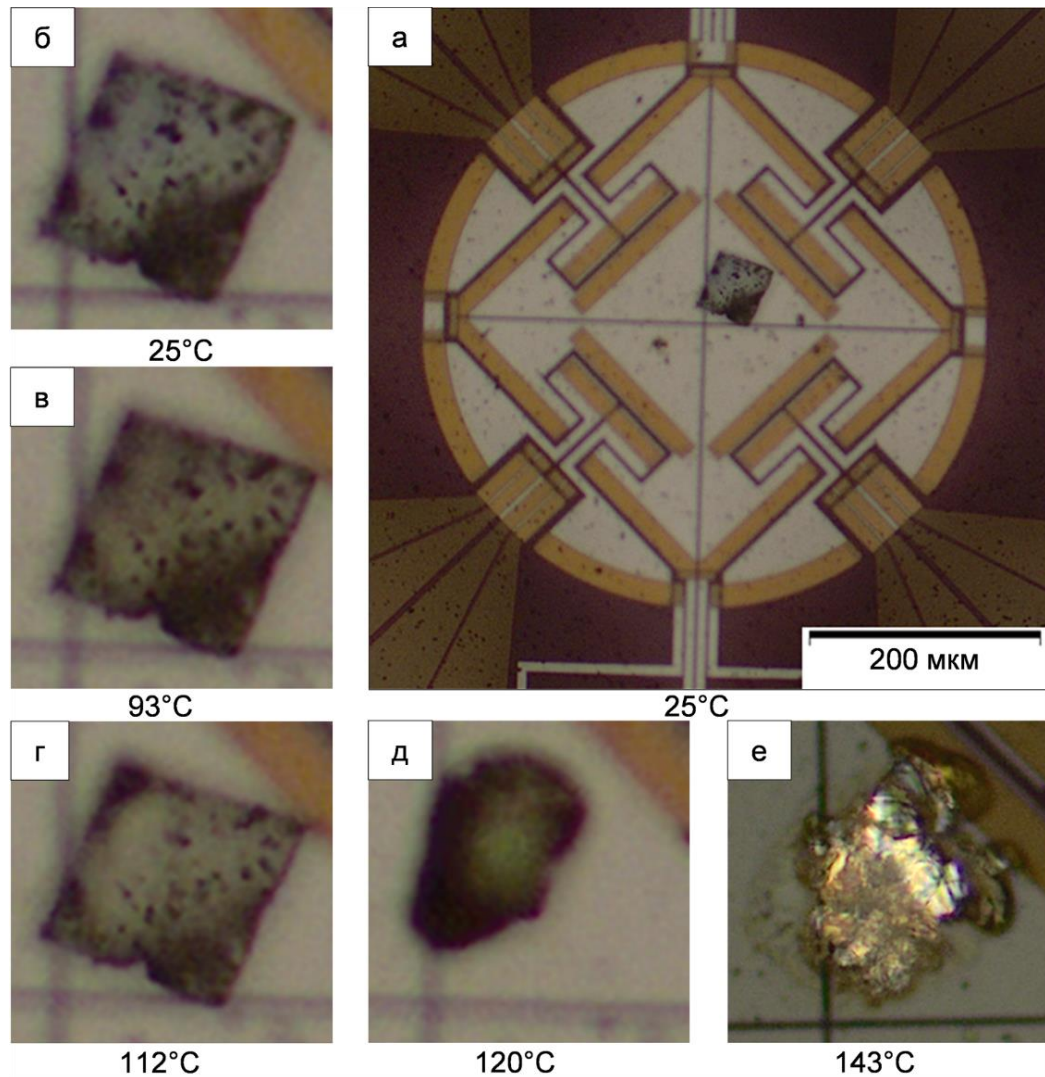


Рисунок 38 – Изображения (а) кристалла **1В** на сенсорном чипе MEMS при комнатной температуре и того же образца при большем увеличении, в отраженном свете при температурах: (б) 25 °С, (в) 93 °С, (г) 112 °С и (д) 120 °С; (е) фото образца в поляризованном отраженном свете при 143 °С. Результаты настоящей работы [144].



Сравнение дифрактограмм форм **1А** и **1В** показывает, что их упаковки существенно различаются, рисунки 37а,г,д и 2П. Судя по дифрактограммам **1В** и продуктов его нагрева, форма **1А** образуется после нагрева до пика второго экзотермического перехода 143 °С и охлаждения до комнатной температуры. Нагрев до более высоких температур дает тот же результат, рисунок 37а,г,д и рисунок 2Пе-и. Кристаллы **1В** по форме представляют собой тонкие, практически квадратные пластины, отличающиеся от объемных кристаллов **1А**, рисунки 36, 37.

Нагрев **1В** до 93 °С, что выше начала первого экзотермического перехода, приводит к образованию формы **1В'** с высоким содержанием аморфного компонента и полиморфа, который отличается от форм **1А** и **1В**, рисунок 37б. Практически аморфная **1g** форма получается при нагреве формы **1В** до 120 °С, рисунок 37в. Тот же результат показывает оптическая термомикроскопия, рисунок 38, где кристаллы **1В** квадратной формы сохраняются до 112 °С, но затем собираются в жидкую каплю при 120 °С и затем подвергаются холодной кристаллизации при 143°С. Из этого следует, что плавление исходной **1В** формы находится в диапазоне температур от 112 до 120 °С. Это плавление дает очень маленький эндотермический пик на обратимой ДСК кривой, полученной в ТМ-ДСК эксперименте, рисунки 4П, 5П.

Низкотемпературное плавление формы **1В** оказывается более явным на кривых, полученных методом высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК), рисунок 39б, таблица 3, поскольку при нагреве со скоростью 4000 К/с экзотермические переходы **1В**→**1В'** и **1g**→**1А** ингибируются. Этот эксперимент показывает широкий сдвоенный эндотермический пик с началом при 123 °С и концом до 180 °С, что намного ниже температуры плавления формы **1А**  $T_{пл} = 226$  °С, измеренной с той же скоростью нагрева, таблица 3, рисунки 39а, 1П. Эти значения могут быть смещены на 4-7 К по сравнению с данными обычной ДСК при скорости нагрева 10 К/мин из-за значительно более высокой скорости нагрева [132, 134].

Температура плавления  $T_{пл}$  полиморфа **1А**, измеренная методом ВСК с добавлением силиконового масла, совпадает с величиной  $T_{пл}$ , измеренной без масла

с той же скоростью нагрева 4000 К/с для того же полиморфа, приготовленного в результате холодной кристаллизации формы **1B** на сенсорном чипе MEMS при нагреве со скоростью 10 К/с, таблица 3, рисунки 6П-9П.

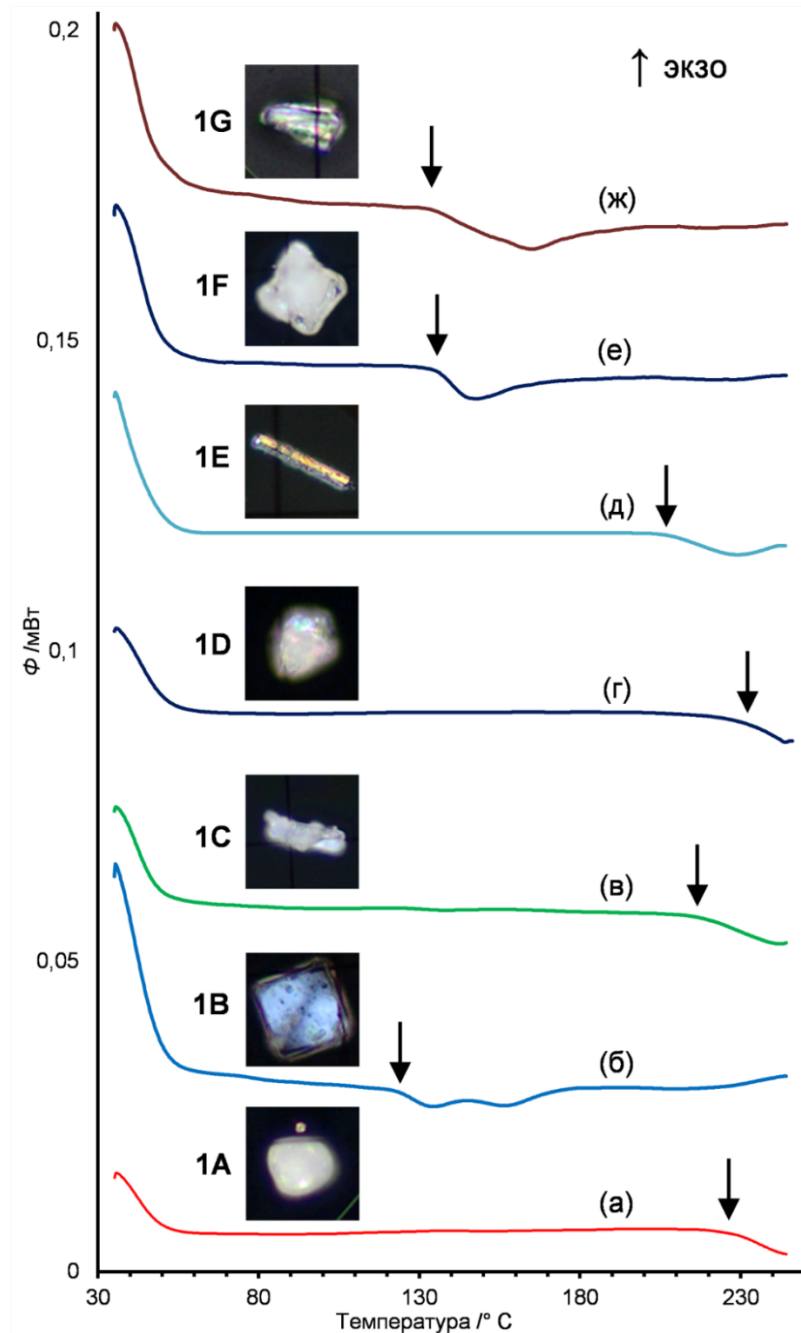



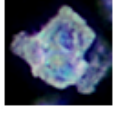





Рисунок 39 – ДСК кривые полиморфов каликсарена **1**, полученные методом высокоскоростной сканирующей калориметрии со скоростью нагрева 4000 К/с. Над соответствующими ДСК кривыми изображены фотографии кристаллов с добавлением масла на сенсорном MEMS чипе, которые были изучены этим методом. Значения соответствующих температур плавления, указанных стрелками, приведены в таблице 3. Результаты настоящей работы [144].

Таблица 3 – Типичные формы кристаллов, температуры начала плавления и холодной кристаллизации полиморфов **1A-1G**. Результаты настоящей работы [144].

| Полиморф  | Форма кристалла   | $T_{пл}^a, ^\circ\text{C}$ | $T_{крис\tau}^b, ^\circ\text{C}$      | Полиморф после нагрева до 170 °С и последующего охлаждения до комнатной температуры |
|-----------|---|----------------------------|---------------------------------------|---|
| <b>1A</b> |    | 226;<br>226 <sup>B</sup>   | -                                     | <b>1A</b>   |
| <b>1B</b> |    | 123                        | 83 <sup>Г</sup> ;<br>138 <sup>Д</sup> | <b>1A</b>   |
| <b>1C</b> |    | 218                        | -                                     | <b>1C</b>   |
| <b>1D</b> |    | 232                        | -                                     | <b>1D</b>   |
| <b>1E</b> |   | 207                        | -                                     | <b>1E</b>   |
| <b>1F</b> |  | 135                        | 117                                   | <b>1A</b>   |
| <b>1G</b> |  | 133                        | 113                                   | <b>1A</b>   |

Примечания:

<sup>a</sup> Данные высокоскоростной сканирующей калориметрии для микрокристаллических образцов с добавлением силиконового масла, скорость нагрева 4000 К/с;

<sup>б</sup> Данные ДСК, полученные со скоростью нагрева 10 К/мин;

<sup>B</sup> температура начала плавления при скорости нагрева 4000 К/с без добавления силиконового масла, где форма **1A** была приготовлена на поверхности сенсорного MEMS чипа нагревом **1B** со скоростью 10 К/с, рисунок 9П.

<sup>Г</sup> –  $T_{экзо}$ , температура начала первого экзотермического перехода на ДСК кривой, полученной в ТГ/ДСК эксперименте при нагреве со скоростью 10 К/мин, рисунок 36б;

<sup>Д</sup> –  $T_{крис\tau}$ , температура начала второго экзотермического пика, соответствующего холодной кристаллизации, на ДСК кривой, полученной в ТГ/ДСК эксперименте при нагреве со скоростью 10 К/мин, рисунок 36б.

Нагрев полиморфов каликсарена **1** до 245 °С со скоростью 4000 К/с и выполненное сразу же охлаждение до комнатной температуры с той же скоростью приводит к образованию бесцветного стеклообразного продукта, рисунки 9П, 10П. Таким образом, высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет определить температуру плавления различных полиморфов без их термодеструкции

Наблюдаемое сложное фазовое поведение полиморфа **1В** при нагреве свидетельствует о повышенной склонности каликсарена **1** к полиморфизму. Подобная форма ДСК кривых наблюдается, по крайней мере, для одной из кристаллических форм карбамазепина [77], преднизолонa [74], индометацина [97,147] и других производных тиакаликс[4]арена [26, 27]. Для каждого из этих соединений известно 3 и более полиморфов, раздел 1.2.1

### 3.2 Скрининг полиморфов в бинарных системах «гость+каликсарен 1» путем обработки парами «гостя» и удаления связанного «гостя» нагревом

Возможность приготовления новых полиморфов с применением твердофазного насыщения каликсарена **1** с парами различных «гостей» в бинарных системах была изучена для его полиморфов **1А** и **1В** как исходных состояний. Эти формы были насыщены парами  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ , *ц*- $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , *н*- $\text{C}_6\text{H}_{14}$  и  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ , и продукты насыщения были охарактеризованы методами ТГ/ДСК/МС и порошковой рентгеновской дифрактометрии. В тех случаях, когда насыщение привело к образованию соединений включения, эти продукты были нагреты в атмосфере аргона до  $170\text{ }^\circ\text{C}$ , что на  $10\text{ K}$  выше температуры конца холодной кристаллизации расплава **1В** при нагреве со скоростью  $10\text{ K/мин}$  и намного выше температуры конца ухода изученных «гостей». Порошковые дифрактограммы приготовленных таким образом образцов были определены при комнатной температуре после охлаждения на воздухе. В результате такой обработки парами ацетона и нагревом был получен новый полиморф, обозначенный как **1С**, рисунки 40, 41, который также был использован в качестве исходного полиморфа для скрининга полиморфов. Полученные результаты приведены на рисунках 40, 41, 11П-17П, таблица 2П.

В этом скрининге, изученные «гости» были классифицированы по их способности (1) индуцировать превращение метастабильной формы **1** в стабильную при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  без связывания, (2) частично или полностью растворять **1** в парах «гостя», (3) связываться с **1** образуя кристаллические или аморфные соединения включения, (4) индуцировать образование полиморфов после связывания «гостя» и последующего его удаления нагревом.

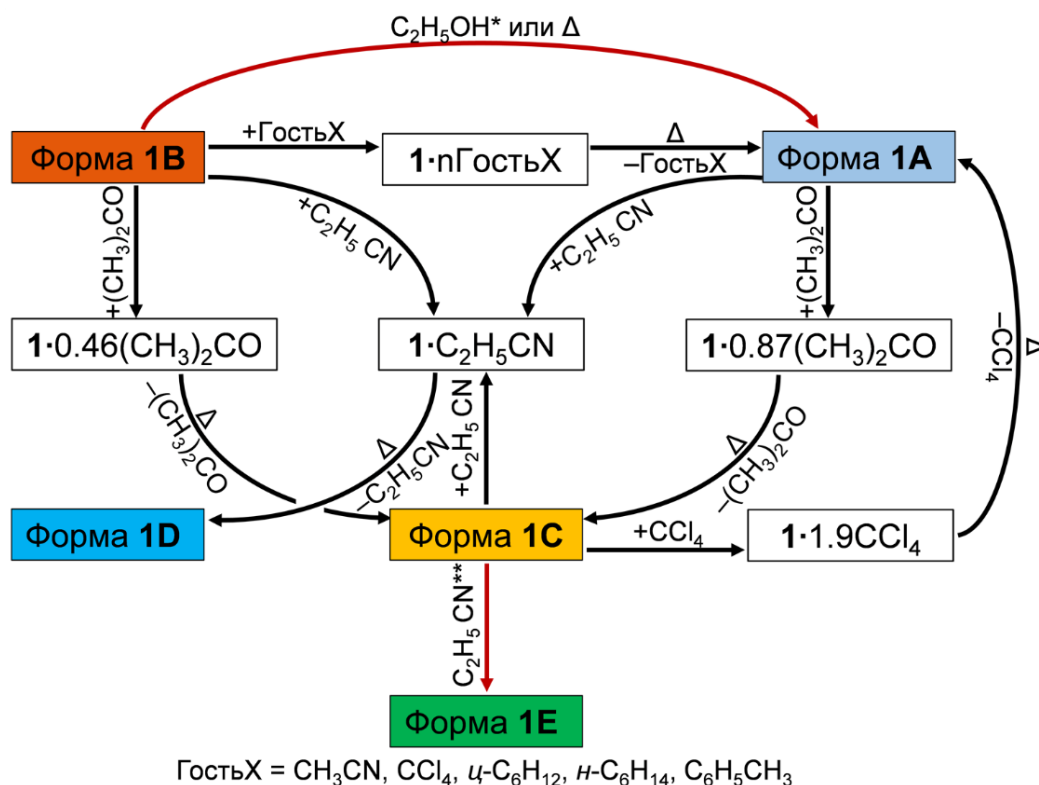


Рисунок 40 – Схема приготовления полиморфов в бинарной твердый «хозяин» + пары «гостя» системе;  $\Delta$  – нагрев до 170 °С и охлаждение до комнатной температуры (25 °С); \* пары CH<sub>3</sub>OH дают такие же результаты; \*\* кристаллизация из жидкого раствора, приготовленного при контакте формы 1С с парами C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN. Результаты настоящей работы [144].

Согласно данным ТГ/ДСК/МС и порошковой рентгеновской дифрактометрии, рисунки 41, 3П, 11П-16П, таблицы 1П и 2П, вода никак не влияет на формы 1А-1С, изученные спирты индуцируют превращение 1В в 1А при температуре 25 °С без связывания, пары тетрахлорметана и пропионитрила частично растворяют формы 1А-1С, в то время как пары хлороформа растворяют 1А-1С полностью с образованием аморфного стеклообразного продукта 1·0,8CHCl<sub>3</sub> при соответствующем соотношении «гость-хозяин» и без последующей дополнительной осушки.

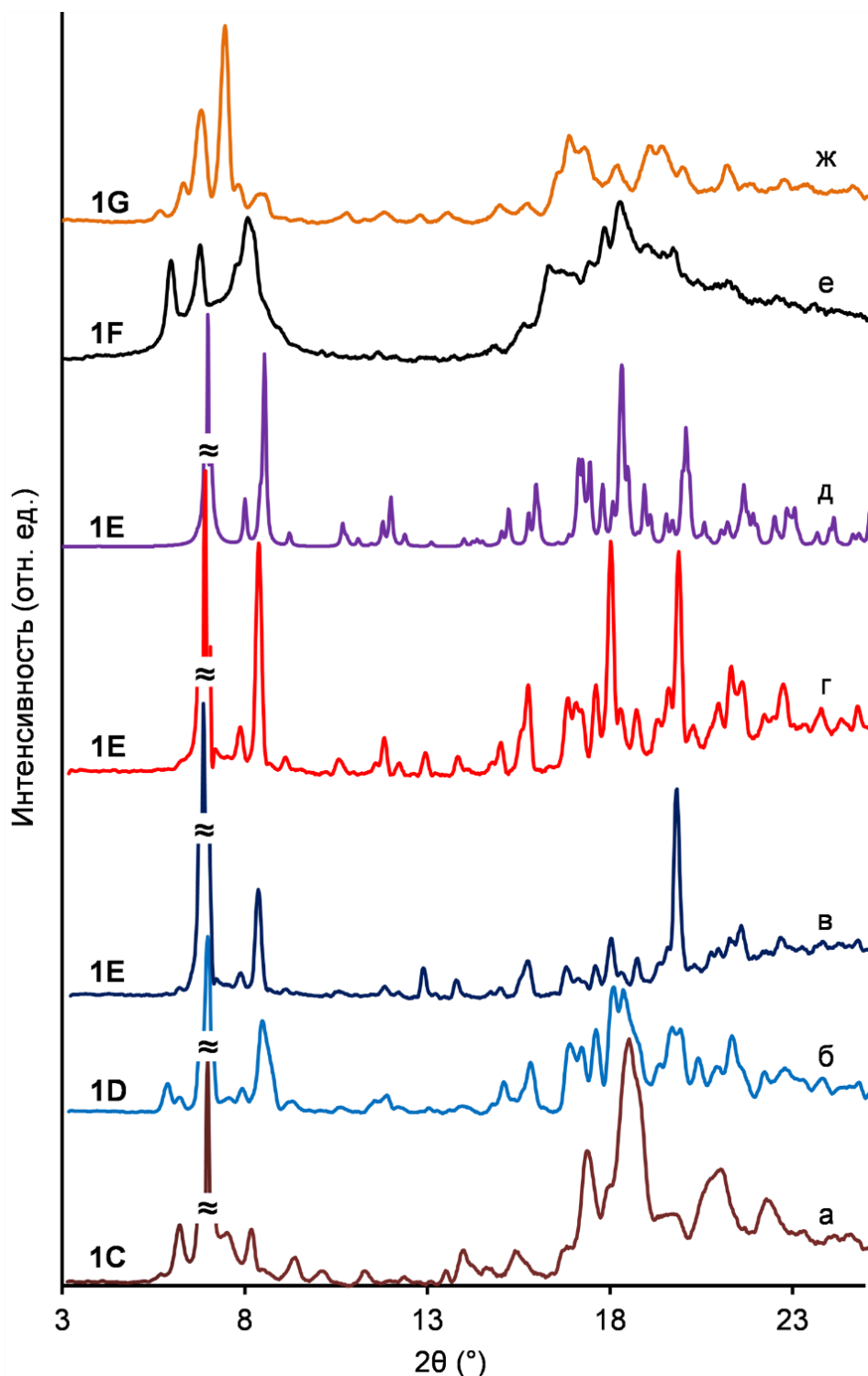


Рисунок 41 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы полиморфов **1** при комнатной температуре: (а) **1C** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , (б) **1D** из  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ , (в) **1E** из раствора в этаноле, (г) **1E** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + n$ -гексан, (д) **1E** – симулированная дифрактограмма по данным PCA при 100 К, таблица 2, (е) **1F** из  $1 \cdot 0,45\text{MeCN}$ , (ж) **1G** из  $1 \cdot 0,16\text{Me}_2\text{CO}$ . Результаты настоящей работы [144].

По отношению к некоторым изученным «гостям» формы **1A-1C** проявляют селективность связывания, в частности, *n*-гексан и циклогексан связываются только формой **1B**, сорбционная емкость форм **1** по отношению к ацетонитрилу и ацетону изменяется в ряду **1A>1B>1C**, в то время как по отношению к  $CCl_4$  наблюдается обратный порядок, таблица 2П. Более чем половина из изученных соединений включения показывает экзотермические пики на ДСК кривых ТГ/ДСК/МС экспериментах, выше температуры конца ухода «гостя» из клатрата, но ниже 170 °С, рисунки 11П-13П.

Для исходных полиморфов **1A-1C** также была обнаружена селективность превращения с образованием разных полиморфов в результате связывания разных «гостей» и последующего их удаления из соединений включения нагревом до 170 °С, рисунки 40, 14П-16П, таблица 2П. Полиморфы **1C** и **1D** могут быть приготовлены из каждого исходного полиморфа с применением ацетона и пропионитрила, соответственно, в то время как связывание и последующее удаление остальных изученных «гостей» из соединений включения в этих же условиях возвращает **1A** и **1C** в их исходное состояние, а для формы **1B** сопровождается превращением в **1A**. Исключением является  $CCl_4$ , связывание/удаление которого превращает форму **1C** в **1A**, рисунок 40, таблица 2П. Кроме этого пятый полиморф **1E**, рисунки 40, 41в,д 18П, был приготовлен кристаллизацией из жидкого раствора, образующегося в контакте **1C** с парами  $C_2H_5CN$  и из раствора **1** в этаноле, в результате полного выпаривания растворителя на воздухе при комнатной температуре.

Характеристические пики порошковых дифрактограмм полиморфов **1A-1E** приведены в таблице 4. Изменения исходной упаковки **1A** и **1C** форм при последовательном применении операции насыщения и нагрева наблюдается в тех случаях, когда «хозяин» частично растворяется в парах «гостя», что может быть зафиксировано визуально, рисунок 3П, таблица 2П.

Формы **1C** и **1D** являются стабильными полиморфами, характеризующимися в ДСК экспериментах только одним фазовым переходом: плавлением с разложением, рисунки 19П, 20П, в том же температурном интервале, что и для **1A**,



рисунок 36а. Полиморфы **1С**, **1D** и **1E** не меняют упаковку при нагреве до 170 °С и охлаждении до комнатной температуры, таблица 3, рисунок 21П, так же как **1А**, рисунок 2П. Кристаллы полиморфа **1E** имеют стержнеобразную форму, близкую к форме кристаллов **1С**, но отличающуюся от плоских пластинок **1D** и объемных кристаллов углами около 120° формы **1А**, таблица 3, рисунки 3П, 6П, 22П.

Таблица 4. Характеристические пики полиморфов каликсарена **1** на порошковых дифрактограммах, измеренных при комнатной температуре.<sup>а</sup> Результаты настоящей работы [144].

| Полиморф  | Характеристические пики, $2\theta^\circ$ (относительные интенсивности пиков)  |
|-----------|---|
| <b>1A</b> | 5,86 (30%), 6,84 (100%), 8,58 (71%), 11,54 (6%), 15,10 (22%), 15,92 (19%), 16,84 (41%), 17,56 (37%), 18,34 (61%), 19,72 (36%), 20,38 (28%)  |
| <b>1B</b> | 6,11 (100%), 8,18 (39%), 12,25 (8%), 16,40 (32%), 18,38 (34%)   |
| <b>1C</b> | 6,22 (5%), 6,98 (100%), 8,18 (4%), 17,36 (9%), 18,52 (20%)  |
| <b>1D</b> | 5,90 (2%), 6,16 (6%), 7,00 (100%), 7,58 (3%), 7,92 (3%), 8,44 (18%), 11,86 (4%), 15,78 (10%), 16,90 (13%), 17,59 (11%), 18,06 (16%), 18,42 (25%), 19,90 (15%)                                     |
| <b>1E</b> | 6,87 (100%), 7,83 (3%), 8,33 (19%), 11,77 (3%), 15,71 (7%), 16,79 (4%), 17,97 (17%), 19,83 (16%)  |
| <b>1F</b> | 6,10 (67%), 6,90 (63%), 8,20 (100%), 16,44 (41%), 17,54 (11%), 17,96 (26%), 18,38 (61%), 19,84 (18%)  |
| <b>1G</b> | 5,76 (4%), 6,40 (9%), 6,88 (51%), 7,54 (100%), 8,62 (11%), 10,88 (5%), 11,92 (5%), 12,88 (4%), 13,64 (6%), 15,04 (7%), 15,84 (6%), 16,96 (35%), 17,38 (5%), 18,28 (13%), 19,16 (26%), 19,48 (25%) |

Примечание:

<sup>а</sup> дифрактограммы полиморфов скорректированы с использованием стандартного образца кремния SRM 640d.

Высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет различать стабильные полиморфы **1C-1E** и **1A** по температуре плавления  $T_{пл}$ . В этом эксперименте отдельные микрокристаллы каждого полиморфа были изучены с добавлением силиконового масла для улучшения термического контакта с поверхностью сенсорного MEMS чипа. Подобно **1A**, при нагреве со скоростью 4000 K/c полиморфы **1C-1E** плавятся при температуре 207 °C и выше без термической деструкции каликсарена, рисунок 39. Величина  $T_{пл}$  растет в ряду **1E<1C<1A<1D** от 207 до 232 °C с минимальной разницей между температурами плавления полиморфов в 6 K, таблица 3, что существенно выше погрешности повторного измерения  $\pm 1$  K для этого фазового перехода, рисунок 1П.

### 3.3 Изучение способности каликсарена **1** к полиморфизму в бинарной системе «гость-хозяин» методом рентгеноструктурного анализа

С целью выяснения структурных причин, способствующих к проявлению полиморфизма у каликсарена **1** были получены данные рентгеноструктурного анализа для монокристаллов полиморфа **1E**, выращенного кристаллизацией из раствора, образующегося в контакте твердого **1C** с парами пропионитрила, и сольватов состава 1:1 с этанолом, ацетонитрилом и пропионитрилом, выращенных из растворов **1** в соответствующих «гостях». Выбор этанола для этого исследования основан на способности этого «гостя» индуцировать полиморфный **1B**→**1A** переход, рисунки 40, 14П. Ацетонитрил был выбран как «гость», используемый при получении формы **1B** после синтеза каликсарена **1**, как описано в разделе 2.2.1

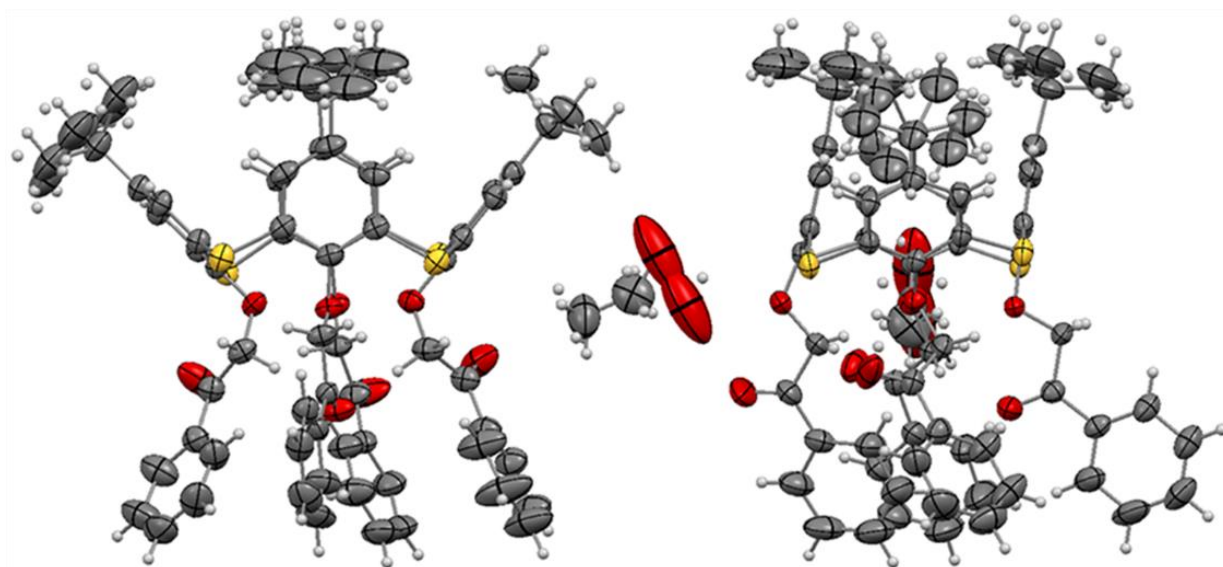


Рисунок 42 – ORTEP проекции сольвата **1**·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Эллипсоиды даны с вероятностью 50 %. Атомы водорода показаны в виде сфер фиксированного размера. Результаты настоящей работы [144].

Выбор пропионитрила основан на том, что его пары частично растворяют каликсарен **1** и способствуют формированию относительно крупных кристаллов. При этом кристаллы полиморфа **1E** без «гостя» были выращены согласно процедуре 1в (рисунок 34, таблица П1) уравниванием полиморфа **1C** с парами пропионитрила, имеющими с термодинамическую активность (относительное

давление пара) немного ниже единицы. Кристаллографические характеристики кристаллов, параметры экспериментов и результаты уточнения структур приведены в таблице 2, глава 2. ORTEP проекции изученных кристаллов показаны на рисунках 42-45 и 24П. Фотографии кристаллов приведены на рисунке 23П.

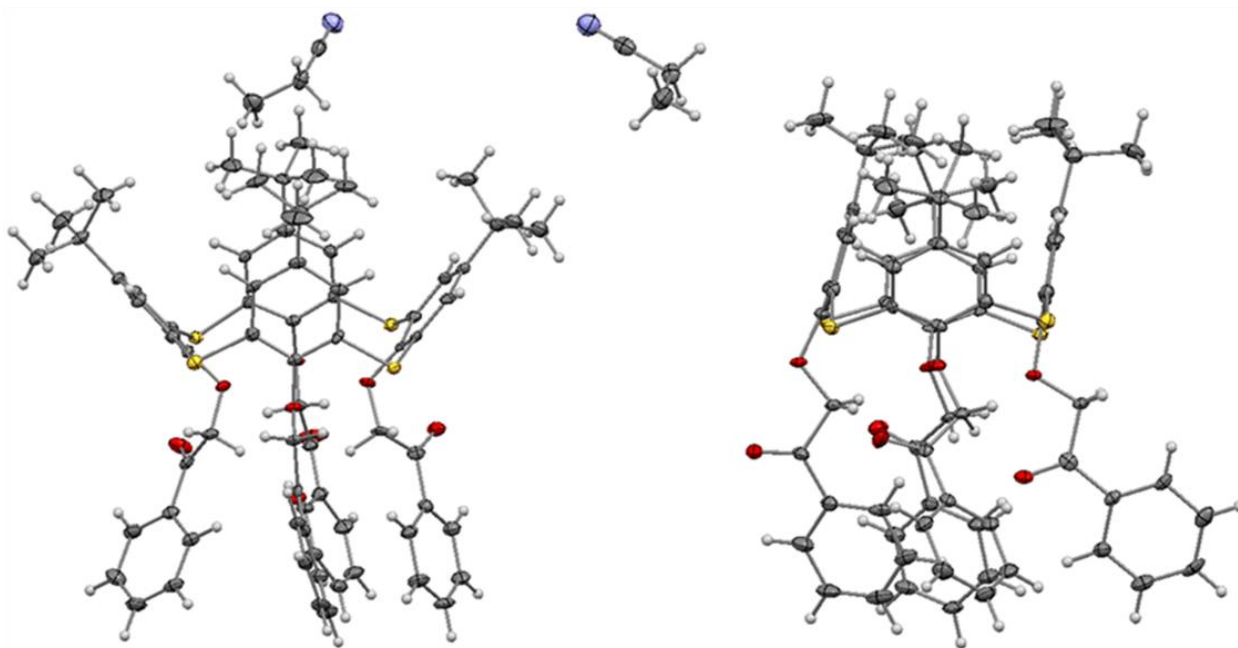


Рисунок 43 – ORTEP проекции сольвата  $1 \cdot C_2H_5CN$ . Эллипсоиды даны с вероятностью 50 %. Атомы водорода показаны в виде сфер фиксированного размера. Результаты настоящей работы [144].

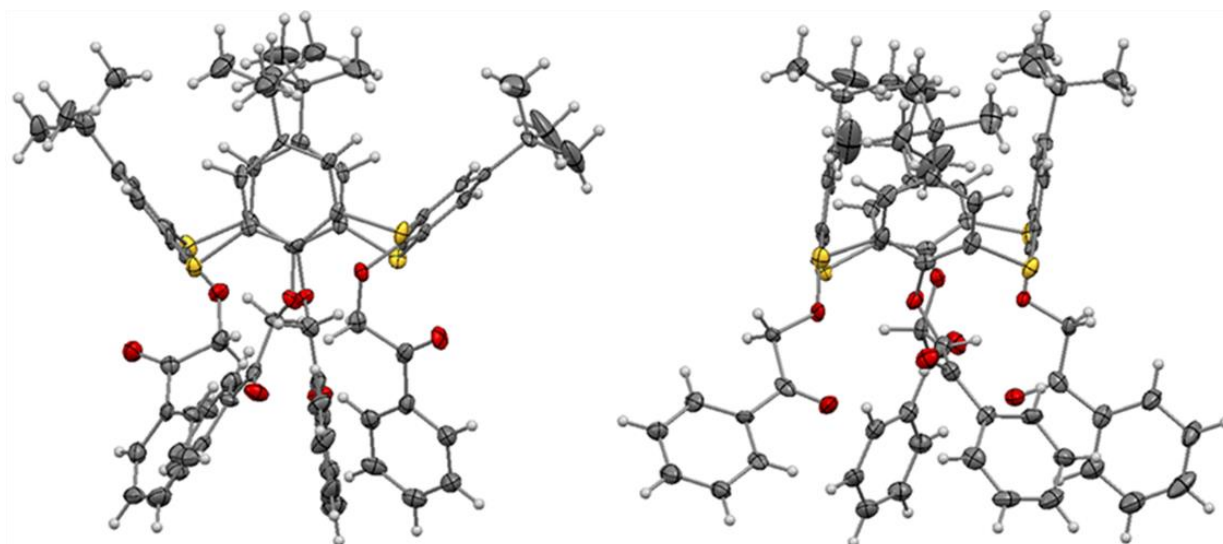


Рисунок 44 – ORTEP проекции полиморфа **1E**. Эллипсоиды даны с вероятностью 50 %. Атомы водорода показаны в виде сфер фиксированного размера. Результаты настоящей работы [144].

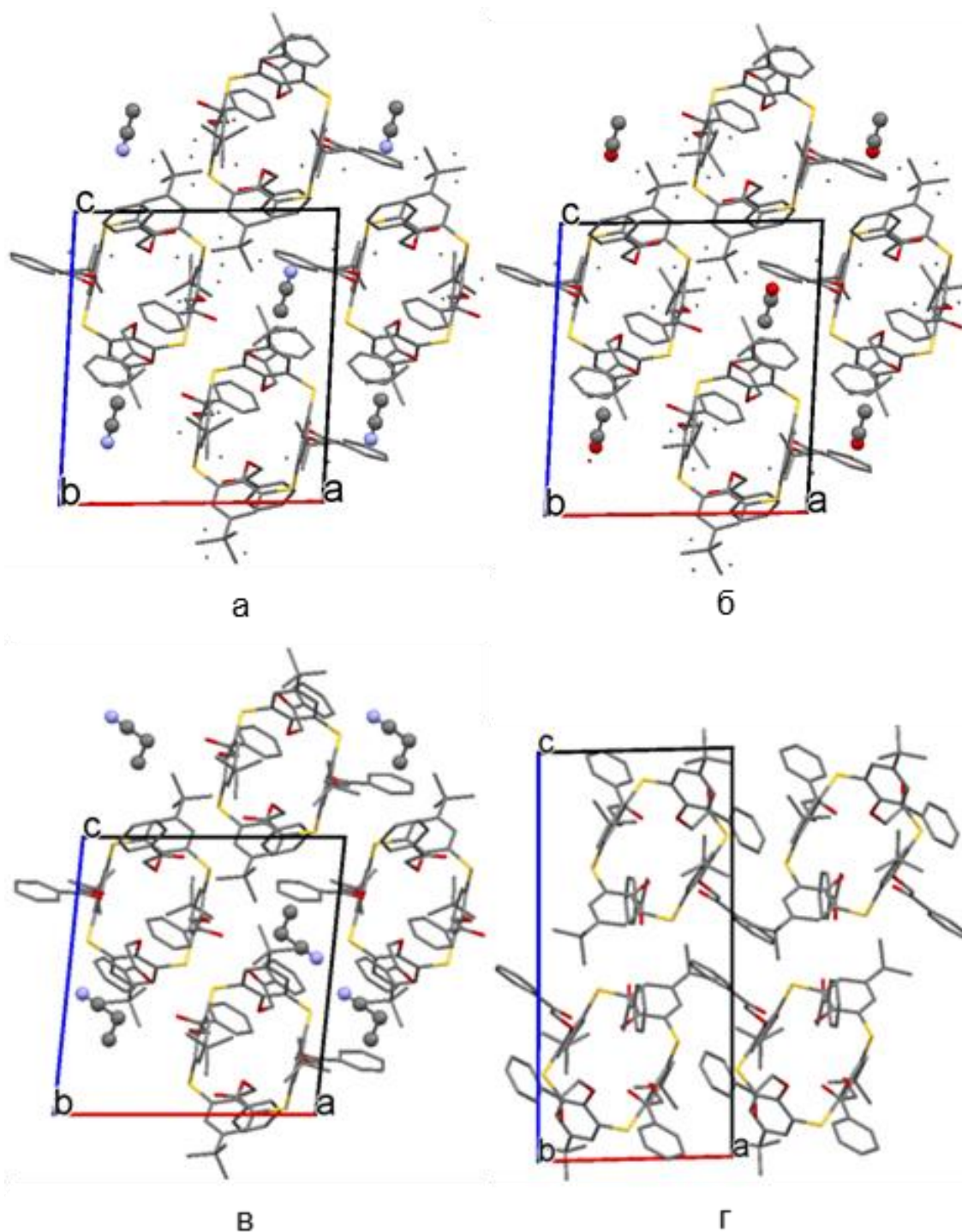


Рисунок 45 – Упаковка кристаллов соединений включения  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  (а),  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (б),  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$  (в) и полиморфа **1E** (г). Вид вдоль кристаллографической оси *b*.

Результаты настоящей работы [144].

Все изученные кристаллы относятся к триклинной сингонии с пространственной группой *P*-1, таблица 2. Ячейки каждого сольвата включают каликсарен и две сольватные молекулы, рисунок 45, попарно связанных между

центром симметрии. Кристаллы сольватов характеризуются близкими значениями параметров кристаллической решетки, таблица 2, одинаковым взаимным расположением и ориентацией молекул каликсарена. Они являются в значительной степени изоструктурными, особенно, сольваты  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  и  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , рисунки 42, 24П. При этом параметры кристаллической решетки полиморфа **1E** отличаются от параметров сольватов, таблица 2. Ориентации карбонильных групп **1E** и сольватов также существенно отличаются, рисунки 44, 45. Таким образом, объемные фенацилокси заместители **1** могут обладать конформационной подвижностью при удалении «гостя», что является важным фактором, способствующим полиморфизму согласно литературным данным, приведенным в разделе 1.1.2.

Для изученных структур была обнаружена еще одна особенность, способствующая образованию полиморфов. В кристаллах изученных сольватов и полиморфа **1E** молекула каликсарена находится в конфигурации сжатого конуса, где два противоположных бензольных фрагмента макроцикла располагаются практически параллельно друг другу, вследствие чего ширина внутримолекулярной полости оказывается менее 2,4 Å, рисунки 42-45 и 24П. Это делает невозможным внутривещное связывание молекул «гостей». Молекулы «гостей» располагаются в псевдополостях, образуемых 6 молекулами каликсаренов, рисунки 45, 25П. Это дает дополнительную возможность «хозяину» подстраиваться под структуру молекулы «гостя» с соответствующим влиянием на полиморфное состояние «хозяина» после удаления «гостя».

Наблюдаемое внеполостное связывание «гостя», рисунок 45а-в, обеспечивает легкость замещения и вытеснения связанного «гостя» другим «гостем». Кроме того, наблюдаемое связывание этанола без образования водородных связей с **1** приводит к образованию нестабильного соединения включения, «гость» из которого стремится перейти в отдельную жидкую фазу. Вследствие этого, этанол может быть использован в качестве «антигостя» для вытеснения других связанных «гостей» с образованием полиморфов без «гостя». По этой же причине может происходить наблюдаемое индуцируемое парами этанола превращение метастабильной **1B** формы в стабильную **1A**.

Качественная оценка относительной стабильности полиморфа **1E** и сольватов была проведена путем расчёта полной энергии упаковки  $E_{\text{упак}}$  из монокристалльных данных с помощью программы Mercury, как предложено Гавезотти [146, 147]. Согласно расчетам, полная энергия упаковки **1E**, **1·CH<sub>3</sub>CN**, **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN** равна -392,2, -496,9 и -419,9 кДж/моль, соответственно. Расчет для кристалла **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH** обеспечивает разумное значение  $E_{\text{упак}} = -375,0$  кДж/моль только в случае отключения разупорядоченности. Результаты расчета с отключенной нормализацией атомов водорода приведены в таблице 5. Результаты расчета с включенной нормализацией атомов водорода даны в приложении, таблица П4.

Таблица 5 – Результаты расчета энергии упаковки полиморфа **1E**, сольватов **1·CH<sub>3</sub>CN**, **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN**, **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH** и тех же сольватов с молекулами «гостя», удаленными вручную из кристаллической ячейки, с помощью программы Mercury без нормализации атомов водорода<sup>а</sup>. Результаты настоящей работы [144].

|   | <b>1E</b> | <b>1·CH<sub>3</sub>CN</b> | <b>1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN</b> | <b>1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</b> |
|---|-----------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| $E_{\text{упак}}$ , кДж/моль                            | -392,2    | -496,9                    | -419,9                                | >0;<br>-375,0 <sup>г</sup>            |
| $E_{\text{упак}}$ без «гостя» <sup>б</sup> ,<br>Дж/моль | -         | -425,1                    | -338,8                                | -319,7                                |
| $\Delta E_{\text{десольв}}$ <sup>в</sup> , кДж/моль     |           | 32,9                      | -53,4                                 | -72,5                                 |

Примечания:

<sup>а</sup> Расчет проводился с использованием подхода Гавезотти [148, 149] для независимой части элементарной ячейки;

<sup>б</sup> Рассчитано для сольватов без «гостя», удаленного вручную из монокристалльных данных;

<sup>в</sup> Рассчитано по уравнению 4;

<sup>г</sup> Расчет проведен при отключенной разупорядоченности «гостя» и *трет*-бутильных групп каликсарена **1**;

Наблюдаемый порядок изменения энергии упаковки для пары ацетонитрил-пропионитрил, где менее стабильным являются сольват с более крупным «гостем», согласуется с эффектом исключения по объему для энергий Гиббса связывания «гостей» различными твердыми «хозяевами» [45, 150, 151]. Низкая стабильность сольвата  $1 \cdot C_2H_5CN$  также подтверждается наблюдаемой кристаллизацией **1E** из раствора в парах пропионитрила согласно используемой методике, рисунок 34, таблица 1П.

С целью качественной оценки движущей силы ухода «гостя» с использованием метода Гавезотти для каждого сольвата была рассчитана энергия десольватации - фазового перехода в форму **1E**, где «гость» переходит в отдельную жидкую фазу с теми же его межмолекулярными взаимодействиями, что и в кристалле сольвата, по уравнению (4):

$$\Delta E_{\text{десольв}} = E_{\text{упак. (1E)}} - E_{\text{упак. без «гостя» (сольват)}} \quad (4)$$

где  $E_{\text{упак. (1E)}}$  – энергия кристаллической упаковки полиморфа **1E**,

$E_{\text{упак. без «гостя» (сольват)}}$  – энергия кристаллической упаковки сольвата с молекулами «гостя», удаленными вручную из кристаллической ячейки. Величины  $E_{\text{упак. без «гостя»}}$ , рассчитанные для сольватов  $1 \cdot CH_3CN$ ,  $1 \cdot C_2H_5CN$  и  $1 \cdot C_2H_5OH$  приведены в таблице 5. Результаты расчетов показывают, что  $1 \cdot CH_3CN$  с положительной энергией десольватации  $\Delta E_{\text{десольв}} = 32,9$  кДж/моль является стабильным в данных условиях, в то время как десольватация  $1 \cdot C_2H_5CN$  и  $1 \cdot C_2H_5OH$  является предпочтительной, будучи выгодной по энергии  $\Delta E_{\text{десольв}} < 0$ , таблица 5.

Упаковка кристалла **1E** из раствора, полученного в парах пропионитрила имеет такую же упаковку, как для порошка каликсарена без «гостя», приготовленного из раствора **1** в этаноле, после полного испарения растворителя на воздухе при комнатной температуре. Соответствующие экспериментальные и симулированные из монокристалльных данных порошковые дифрактограммы совпадают при введении множителя, учитывающего разность температур при проведении эксперимента, рисунки 41в-д, 26П. Этот результат свидетельствует об ограниченном числе возможных полиморфов каликсарена **1**.



При этом дифрактограммы, полученные симулированием монокристалльных данных для соединений включения  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  и  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ , приготовленных кристаллизацией из растворов в соответствующих жидких «гостях», существенно отличаются от экспериментальных порошковых дифрактограмм для соединений включения, приготовленных насыщением твердого «хозяина» парами этих «гостей» и имеющих близкий состав, рисунок 26П. Таким образом, для каликсарена наблюдается сольватоморфизм, который, в свою очередь, расширяет возможности для проявления полиморфизма изученного каликсарена, особенно на границе раздела фаз твердое вещество/газ.

### 3.4 Скрининг полиморфов в тройных системах «хозяин+2 гостя» путем замещения/вытеснения

Скрининг полиморфов в тройных системах, рисунок 46, был осуществлен обработкой бинарного соединения включения насыщенными парами третьего компонента (2-го «гостя») при температуре 25 °С с применением процедур 1а и 1б, рисунок 34, таблица П1. Эта обработка приводит к твердофазному замещению или вытеснению связанного «гостя» с образованием соединения включения или полиморфа без «гостя», соответственно. В тех случаях, когда «гости» оставались связанными, соединения включения подвергались дополнительной сушке в вакууме при комнатной температуре (процедура 3а) или при 80°С (процедура 3б) для полного удаления остаточных «гостей». Температура обработки в последней процедуре на 3 К ниже, чем температура начала первого фазового перехода при нагреве метастабильной формы **1В**, рисунки 36б, 4П. При этом, задачей является приготовление метастабильного полиморфа без его коллапса в стабильную форму при нагреве.

Для этого скрининга в качестве второго «гостя» были выбраны этанол, *n*-гексан и вода, поскольку они не связываются формой **1А** в бинарной системе, рисунок 12П, таблица 2П, и могут быть рассмотрены как «антигости» при их активном участии в твердофазных процессах. Ожидалось, что с применением этих «гостей» могут быть приготовлены менее стабильные соединения включения или полиморфы как продукты вытеснения связанного «гостя». Кроме этого, в качестве второго «гостя» был использован ацетонитрил, поскольку он используется после синтеза каликсарена **1** на последней стадии перекристаллизации с образованием **1В**.

В качестве исходных бинарных соединений включения для проведения замещения/вытеснения «гостя» были выбраны клатраты, приготовленные из полиморфов **1А** и **1В**, с содержанием «гостя» не менее 0,4 моль на 1 моль «хозяина» и характеризующиеся пониженной термической стабильностью: с температурой начала ухода «гостя»  $T_{\text{ухода}}$  ниже 95 °С. Этим критериям соответствуют соединения включения:  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3$ ,  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $1 \cdot 0,46(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $1 \cdot 0,72\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $1 \cdot 0,52\text{CCl}_4$ ,

$1 \cdot 0,79\text{CCl}_4$ , таблица 2П. Для сравнения также был выбран наиболее стабильный клатрат  $1 \cdot 1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  с температурой ухода «гостя»  $119^\circ\text{C}$ .

Соединения включения  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3$  и  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  как наиболее перспективные для приготовления метастабильных полиморфов были изучены с каждым вторым «гостем» («антигостем») из перечисленных выше. Остальные соединения включения были уравновешены с насыщенными парами воды. Состав и термическая стабильность продуктов уравновешивания в тройных системах и продуктов их вакуумной осушки были изучены совмещенным методом ТГ/ДСК/МС. Полученные данные приведены на рисунках 46, 27П-30П и в таблицах 5П, 6П. Упаковки приготовленных таким образом соединений включения и полиморфов были охарактеризованы методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. Полученные порошковые рентгеновские дифрактограммы приведены на рисунках 41г,е,ж и 31П-35П, характеристические пики полиморфов **1** приведены в таблице 4.

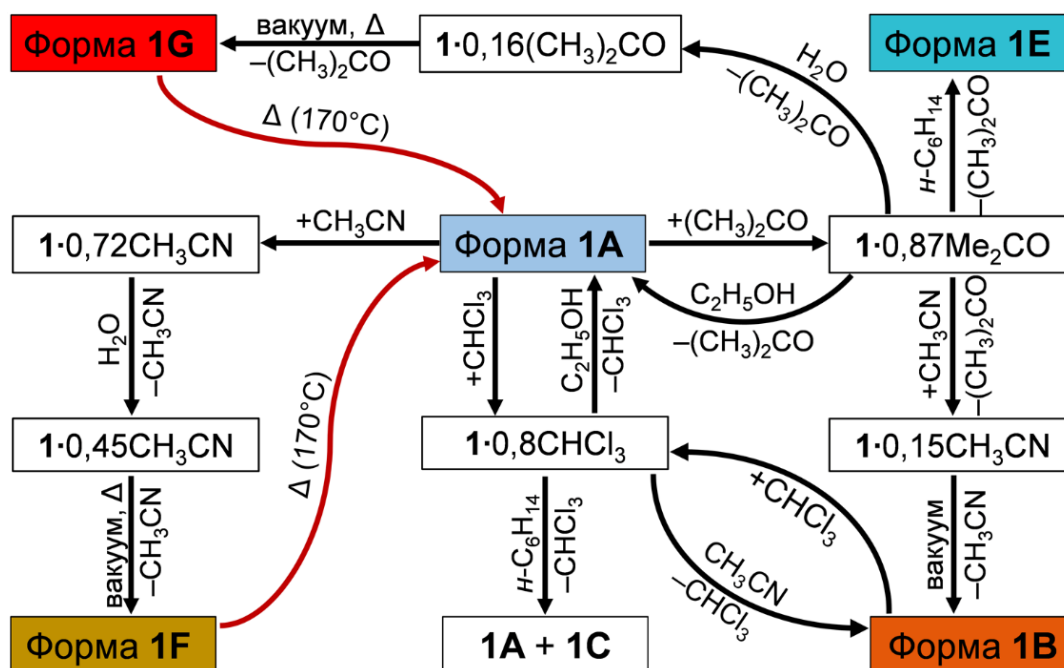


Рисунок 46 – Схема скрининга полиморфов в тройных системах;  
 $\Delta$  – нагрев до  $80^\circ\text{C}$ . Результаты настоящей работы [144].

Анализ порошковых рентгеновских дифрактограмм и ТГ/ДСК/МС данных подтверждает образование промежуточных соединений включения с пониженным

содержанием исходного связанного или второго «гостя» или полиморфов в большинстве изученных тройных систем. Схема успешного приготовления полиморфов в этих системах показана на рисунке 46. Согласно данным ТГ/ДСК/МС, рисунки 27П-30П, таблицы 3П, 4П, полное вытеснение связанного «гостя» путем обработки насыщенными парами второго «гостя» происходит в 5 из 12 изученных случаев, рисунок 46, таблица 5П. Порошковые рентгеновские дифрактограммы в результате полученных продуктов без «гостя» показывают образование индивидуального полиморфа **1E** и смеси форм **1A+1C** в системах  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}+n\text{-C}_6\text{H}_{14}$  и  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3+n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ , соответственно, рисунки 41Г, ПЗ1-ПЗ3. Кроме того, полиморф **1A** был приготовлен в системах  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}+\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  и  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3+\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; полиморф **1B** был получен в системе  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3+\text{CH}_3\text{CN}$ , рисунки 46, 31П, 32П. Таким образом, для приготовления ряда полиморфов изученного каликсарена нет необходимости кристаллизации из жидких растворов.

Образование полиморфов в тройных системах «бинарное соединение включения + второй гость» и последующий полиморфный переход, индуцируемый «гостем», были визуализированы с помощью метода атомно-силовой микроскопии (АСМ). Для этого были получены АСМ изображения исходной аморфной пленки  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3$  на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (ВОПГ) и продуктов ее последовательного насыщения парами ацетонитрила и этанола, рисунок 47. Эти изображения показывают кристаллизацию аморфного соединения включения при вытеснении хлороформа ацетонитрилом с образованием прямоугольных кристаллов **1B**, рисунок 47а,б. Насыщение **1B** парами этанола дает **1A** в виде спиралевидных кристаллов с углами около  $120^\circ$ , рисунок 47в.

В трех изученных тройных системах скрининг требует дополнительной осушки промежуточного продукта, полученного в результате частичного вытеснения или замещения исходного связанного «гостя» насыщенными парами второго «гостя». Эта осушка нужна для промежуточных соединений включения  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $1\cdot0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  и  $1\cdot0,15\text{CH}_3\text{CN}$ , образованных в системах:

$1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}_2\text{O}$ ,  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}+\text{H}_2\text{O}$  и  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}+\text{CH}_3\text{CN}$ , соответственно, рисунки 2П8, 29П, таблицы 5П, 6П). Исключением является толуол, содержание которого практически не изменяется при попытке замещения на воду, что может быть объяснено стабильностью данного клатрата, рисунки 30П, 34, таблица 6П. Вакуумная осушка при комнатной температуре соединения включения  $1\cdot0,15\text{CH}_3\text{CN}$  приводит к образованию полиморфа **1В**. Для удаления гостя из  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $1\cdot0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  потребовалась вакуумная сушка при  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , в результате чего были получены полиморфы **1F** и **1G**, соответственно, рисунки 41г,е,ж, 46, 48, 28П, 29П, 31П, 34П.

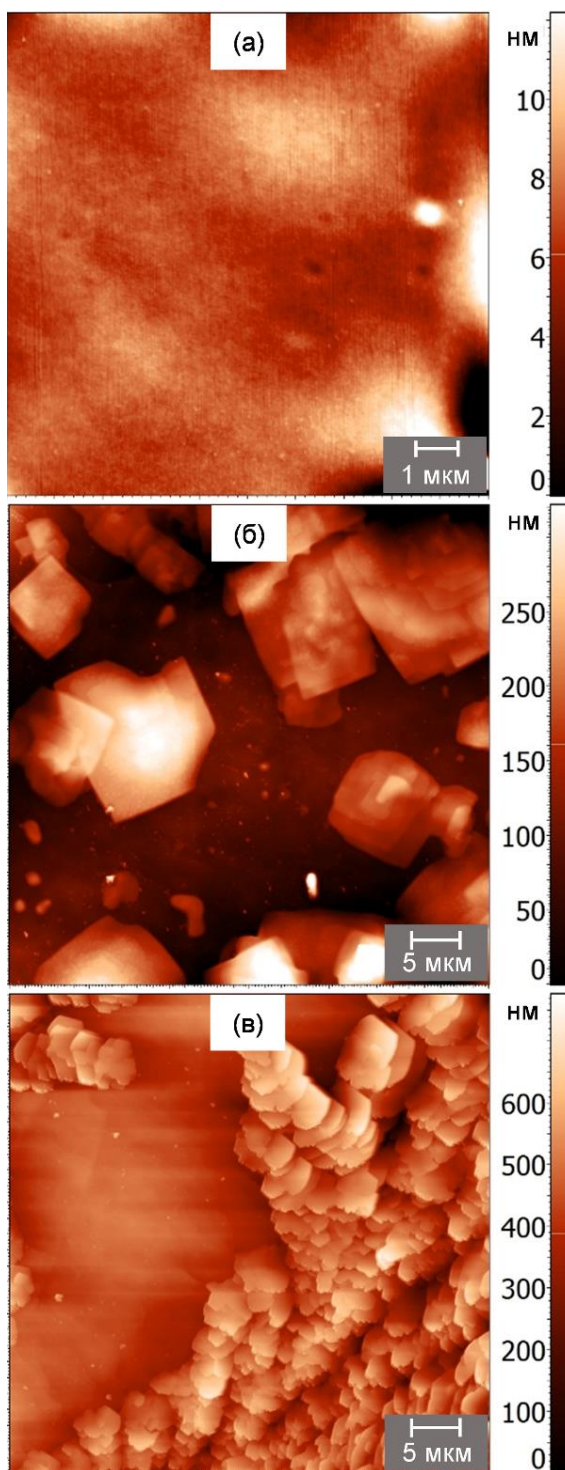


Рисунок 47 – АСМ изображения (а) исходной пленки  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3$  на поверхности ВОПГ и (б) формы **1В** и (в) формы **1А**, приготовленных последовательным насыщением исходной пленки парами ацетонитрила и этанола, соответственно, при комнатной температуре. Результаты настоящей работы [144].

Два последних полиморфа являются метастабильными, поскольку показывают холодную кристаллизацию с образованием стабильной **1А** формы при

температурах начала этого процесса  $T_{\text{крист}}$ , равных 117 и 113 °С, соответственно, рисунок 48, таблица 3. Эти значения существенно ниже точки холодной кристаллизации  $T_{\text{крист}} = 138$  °С формы **1B**, но выше температуры начала экзотермического перехода **1B**→**1B'** при  $T_{\text{экзо}} = 83$  °С, рисунок 36б, таблица 3.

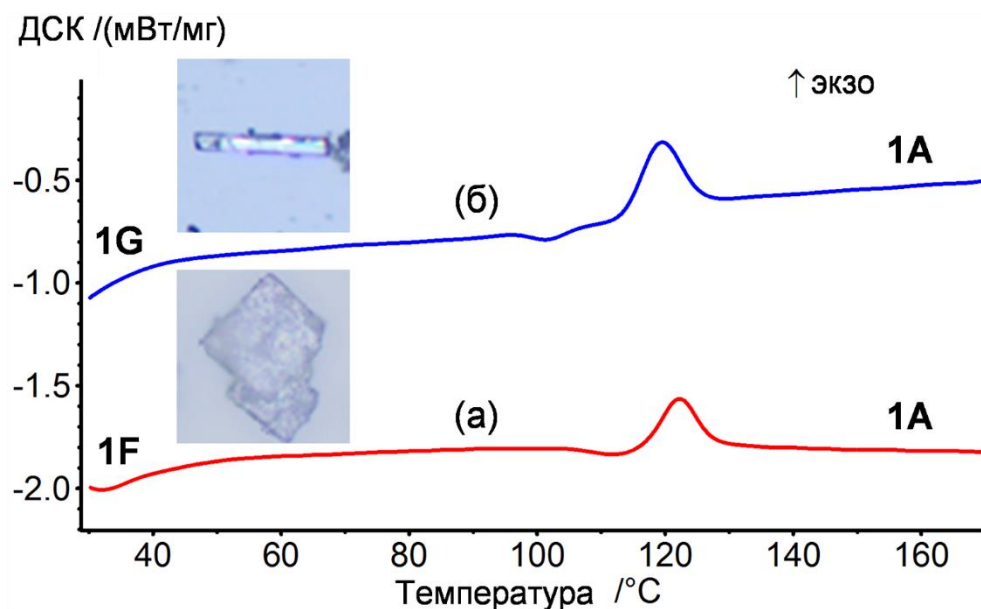


Рисунок 48 – ДСК кривые для полиморфов (а) **1F** и (б) **1G**. Результаты настоящей работы [144].

Кристаллы полиморфа **1G** имеют стержневидную форму, в то время как кристаллы **1F** представляют собой прямоугольные пластины также, как и кристаллы **1B**, рисунки 38, 39, 48, 22П, таблица 3. Каждая из этих форм имеет порошковые дифрактограммы со специфичным расположением пиков, рисунки 41, 31П, 34П, 35П, таблица 4, и не могут быть представлены в виде физических смесей других форм, рисунки 36П, 37П.

Также как стабильные полиморфы, метастабильные полиморфы можно различить с применением высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК). Кривые, полученные этим методом при нагреве со скоростью 4000 К/с, показывают, что наименьшую точку плавления имеет форм **1B**,  $T_{\text{пл}}=123$  °С, тогда как температуры плавления  $T_{\text{пл}}$  форм **1F** и **1G** более высокие и равны 135 и 133 °С, соответственно, рисунок 39, таблица 3. Значения температур начала первого

экзотермического перехода  $T_{\text{крист}}$  ( $T_{\text{экзо}}$  для **1B**) для каждого полиморфа располагаются в ряду **1B**<**1G**<**1F** при нагреве с 10 К/мин и соответствуют образованию частично стеклообразной формы при переходе **1B**→**1B'**, а также переходам **1F**→**1A** и **1G**→**1A**. Подобное влияние скорости нагрева на конечную температуру плавления метастабильных форм ранее было показано в работах [72, 73]. Сложное фазовое поведение полиморфа **1B** с очень малыми тепловыми эффектами ниже температуры холодной кристаллизации при нагреве с малой скоростью, 10 К/с, рисунок 36б, заметно упрощается при переходе к данным ВСК, рисунок 39б. На ВСК кривой **1B** наблюдается два последовательных эндотермических пика с началом второго пика при 145 °С. Таким образом, быстрый нагрев различных метастабильных полиморфов делает различия между ними более явными.

Процедуры, используемые в настоящей работе, для приготовления метастабильных полиморфов в тройных системах обеспечивают, в основном, термодинамический контроль используемых для этого фазовых переходов. Эта ситуация может быть проиллюстрирована с помощью энергетической диаграммы на рисунке 49.

Для приготовления формы без «гостя» из соединения включения только замещением/вытеснением «гостя» без дополнительной осушки и нагрева необходимо, чтобы энергия фазы «хозяина» в осуществляемом процессе понижалась, рисунок 49а,б. Это понижение возможно, поскольку в изученных тройных системах замещаемые/вытесняемые «гости» уходят из соединения включения в паровую фазу с последующим растворением в жидкой фазе второго «гостя», взятого в избытке. Такая возможность была описана выше с привлечением энергий кристаллических упаковок  $E_{\text{упак}}$ , значения которых были рассчитаны из монокристалльных данных, таблицы 5, 4П.



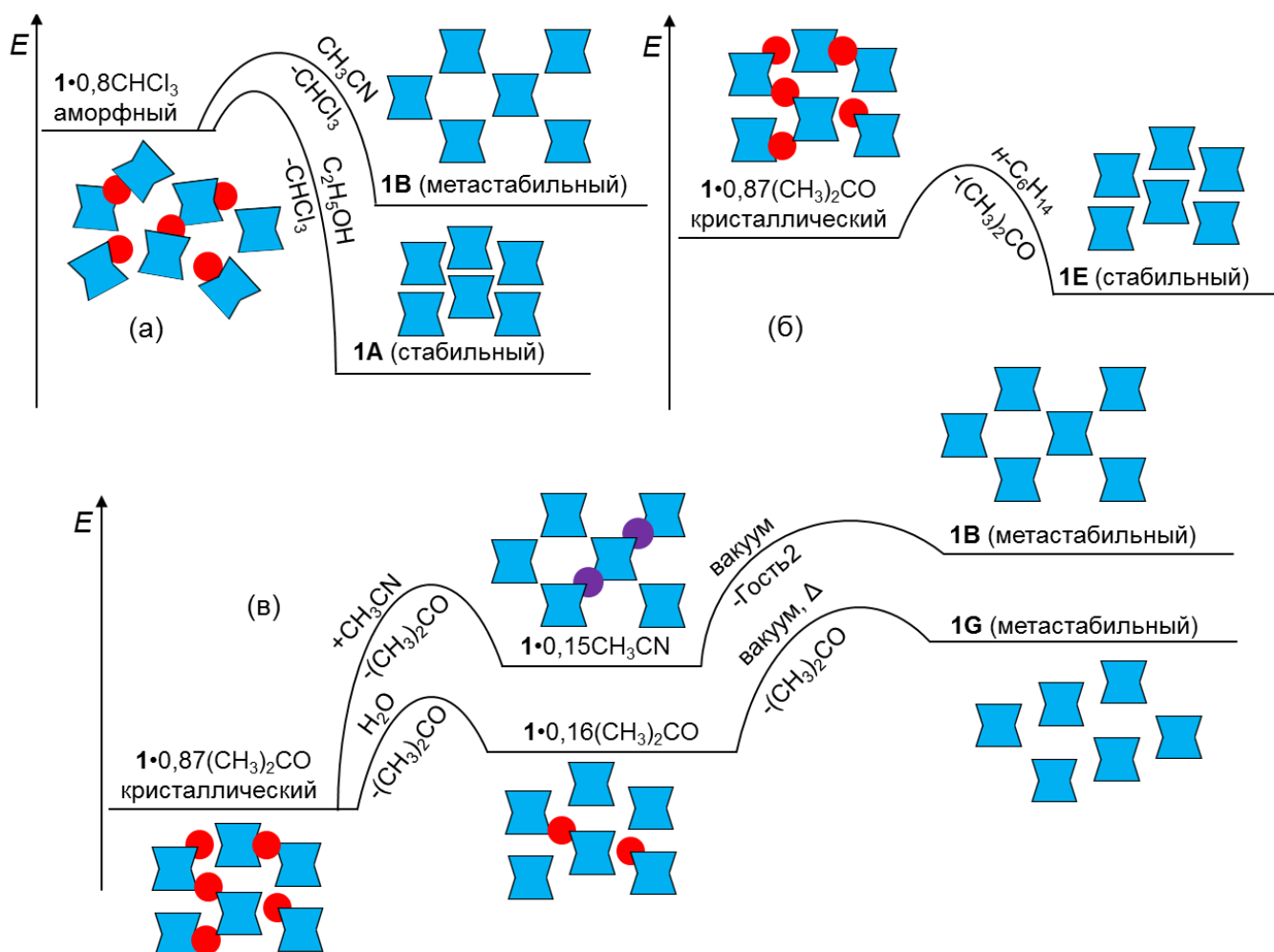


Рисунок 49 – Энергетическая диаграмма образования полиморфов при комнатной температуре в тройных системах: (а) аморфное соединение включения + второй «гость»; (б) кристаллическое соединение включения + второй «гость»; (в) кристаллическое соединение включения + второй «гость» с последующей осушкой;  $\Delta$  – нагрев до  $80^\circ\text{C}$ . Результаты настоящей работы [144].

Таким образом, метастабильный полиморф может быть приготовлен, если исходная форма соединения включения является аморфной - с повышенной энергией, рисунок 49а. Иначе, повышение энергии фазы хозяина при уходе «гостя», например, из кристаллического соединения включения с образованием метастабильного полиморфа, препятствует полному удалению «гостя». В результате замещение/вытеснение дает промежуточное соединение включения с пониженным содержанием «гостя», рисунок 49в.

Повышение энергии фазы «хозяина» в изученных тройных системах возможно за счет понижения энергии Гиббса при уходе «гостя», который растворяется в жидком втором «госте», присутствующем в избытке. При этом, образования промежуточных соединений включения достаточно для полного удаления «гостя» при последующей осушке без коллапса «хозяина» в стабильную форму, рисунки 48, 49в. Это возможно, поскольку промежуточные продукты характеризуются близостью упаковок с исходными соединениями включения или конечными полиморфами, рисунок 31П. Исходные соединения включения состава 1:1 при осушке в этих условиях полностью «гости» не теряют, рисунок 38П, таблица 7П, вероятно потому, что разница энергий между исходным и конечным состояниями слишком высока, чтобы ее преодолеть нагревом до 80 °С.

#### *Заключение к разделам 3.1-3.4*

Эффективный скрининг полиморфов без исследования большого количества образцов в расчете на случайное обнаружение новых кристаллических форм требует правильного обращения с неравновесными состояниями большинства существующих полиморфов. Хорошим решением этой проблемы является твердофазная обработка соединений включения в бинарных и тройных системах, обеспечивающая варьируемые матрицы для образования зародышей и кристаллизации полиморфов. В процессах с очень малой скоростью кристаллизации на границе раздела фаз пар/твердое термодинамически метастабильные, но кинетически предпочтительные полиморфы можно считать в известной степени равновесными, что обеспечивает эффективный термодинамический контроль и достаточно предсказуемые результаты скрининга полиморфов.

Если для приготовления стабильных полиморфов, у которых при нагреве наблюдается только один фазовый переход - плавление, достаточно удалить связанные «гости» из соединений включения нагревом, то для приготовления метастабильных полиморфов с наблюдаемым экзотермическим фазовым переходом, перекрывающимся по температуре с температурой ухода «гостя», требуются более сложные подходы. Такие полиморфы могут быть приготовлены в

тройных системах путем твердофазного замещения или вытеснения связанного «гостя» (растворителя) парами «антигостя», который обладает плохой способностью к связыванию. В результате, формы «хозяина» без «гостя» могут быть приготовлены напрямую без нагрева и/или сушки или путем удаления «гостя» из соединений включения, образующихся при частичном замещении/вытеснении связанного «гостя» и термически менее стабильных, чем исходные. Таким образом, возможно «умное» управление полиморфными состояниями исследуемого вещества малыми добавками.

В рамках термодинамики, насыщение метастабильного полиморфа парами «антигостя» способствует образованию стабильных полиморфов. Такие же результаты имеют место при полном удалении связанного «гостя» из кристаллических соединений включения при насыщении такими парами. Образование метастабильных полиморфов с применением этой процедуры возможно, если исходное соединение включения обладает повышенной энергией, например, является аморфным. В настоящей работе впервые показана возможность приготовления метастабильного полиморфа путем вытеснения «гостя» из аморфного соединения включения без нагрева или сушки. Это обеспечивает возможность переключать упаковку «хозяина» из метастабильной формы в стабильную и обратно путем насыщения парами «гостя» в герметически закрытой системе. Таким образом, можно управлять полиморфными состояниями целевого соединения малыми добавками.

«Умное» управление фазовыми превращениями в целевых соединениях путем обработки насыщенными парами «гостя» (растворителя) обеспечивает эффективный скрининг полиморфов по количеству изученных образцов. Обычно 10-15 образцов достаточно для классификации «гостей» по их способности образовывать соединения включения при насыщении твердого «хозяина» их парами, растворять «хозяин» в их парах, индуцировать образование метастабильных полиморфов после удаления «гостя» из соединений включения. Затем может быть спланирован скрининг полиморфов в бинарных и тройных системах. В настоящей работе для обнаружения 7 полиморфов каликсарена **1** были

приготовлены и изучены 69 образцов, что является хорошим показателем эффективности предложенного подхода.

Для эффективной идентификации полиморфов необходим набор структурных и калориметрических методов для детектирования различных фаз и фазовых переходов. Так, требуется определение температуры плавления полиморфов, которая может быть определена при отсутствии деструкции исследуемого вещества в условиях измерения этой величины. Для решения этой задачи температура плавления полиморфов каликсарена **1**, склонного к плавлению с разложением, была определена в настоящей работе методом высокоскоростной сканирующей калориметрии со скоростью нагрева 4000 К/с. Для этих экспериментов микрокристаллы с массой в нанограммовом диапазоне и характерными формами могут быть выбраны непосредственно из порошкообразного образца. В этом отношении высокоскоростная сканирующая калориметрия сопоставима с оптической термомикроскопией в поляризованном свете.

«Умное» управление полиморфными состояниями требует от исследуемого химического соединения наличия специфических структурных особенностей. В дополнение к обычным полиморфам таким, как объемные, конформационно подвижные заместители, вещество должно обладать способностью образовывать соединения включения (сольваты) без сильных межмолекулярных водородных связей «гость-хозяин» и «хозяин-хозяин» и связывания «гостя» внутри молекулярной полости «хозяина». Согласно монокристалльным данным, полученным в настоящей работе, каликсарен **1** обладает такими свойствами. Относительно нестабильные соединения включения могут терять «гостя» при замещении/вытеснении вторым «гостем» или при вакуумной сушке с образованием метастабильных полиморфов. Эти свойства расширяют диапазон варьирования истории приготовления полиморфов, где упаковка конечной формы является функцией молекулярной структуры предварительно связанного/удаленного «гостя». Последовательное насыщение парами двух

различных «гостей» также расширяет вариацию истории приготовления клатратов. Следовательно, может быть приготовлено большее число полиморфов.

Разработанные способы скрининга полиморфов в тройных системах с преимущественно термодинамическим контролем фазовых переходов, обеспечивают более воспроизводимое и предсказуемое образование метастабильных полиморфов, чем обычно используемые подходы, такие как быстрое охлаждение жидких растворов [7, 56] или расплавов [55, 152], где доминирует кинетический контроль кристаллизации, создающий достаточно много экспериментальных проблем [55, 153-155]. Твердое состояние исходных, промежуточных соединений включения и конечных форм без «гостя» изученных в тройных системах обеспечивает довольно медленное протекание фазовых переходов на границе раздела фаз пар/твердое. Таким образом, система может попасть в локальный термодинамический минимум метастабильного полиморфа, кристаллическая упаковка которого зависит от упаковки «хозяина» в предыдущих состояниях.

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

В настоящей работе для трет-бутилкаликс[6]арена (**2**) было изучено взаимное влияние бензола и тетрахлорметана на образование метастабильного полиморфа **2** после связывания и последующего удаления бинарной смеси этих «гостей» в тройных системах различного состава. Выбор «гостей» осуществлялся на основе данных работы [36, 47], раздел 1.1.2, в соответствии с которыми оба «гостя» «запоминаются» отдельно: индуцируют образование метастабильного полиморфа «хозяина» после их связывания и удаления в бинарной системе «гость-хозяин». С этой целью уравниванием образцов твердого **2** с насыщенными парами чистых бензола и тетрахлорметана, а также их бинарных жидких смесей в настоящей работе были приготовлены бинарные и тройные клатраты. В качестве исходного состояния для приготовления клатратов была использована стабильная  $\alpha$  фаза каликсарена **2**, которая не дает экзо-эффекта на ДСК кривых при нагревании [36]. Приготовленные клатраты были изучены совмещенным методом ТГ/ДСК/МС. Результаты приведены на рисунках 50, 51 и таблице 6.

На рисунке 50 представлены типичные кривые ТГ/ДСК/МС эксперимента. На рисунке 51 показаны кривые ТГ и ДСК, измеренные в одном ТГ/ДСК/МС эксперименте для клатратов, приготовленных при различных содержаниях бензола в их жидких смесях с тетрахлорметаном, взятых для получения паров «гостя». Таблица 6 содержит данные о потере массы  $\Delta m$  (%), содержании каждого «гостя»  $S_{C_6H_6}$  и  $S_{CCl_4}$  в насыщенных и промежуточных клатратах в расчете моль «гостя» на 1 моль «хозяина», температурах ДТГ пиков  $T_{ДТГ}$  и экзотермических пиков коллапса метастабильного полиморфа «хозяина»  $T_{кол}$ , а также об энтальпиях соответствующих экзотермических эффектов коллапса  $\Delta H_{кол}$  в кДж на 1 моль «хозяина».

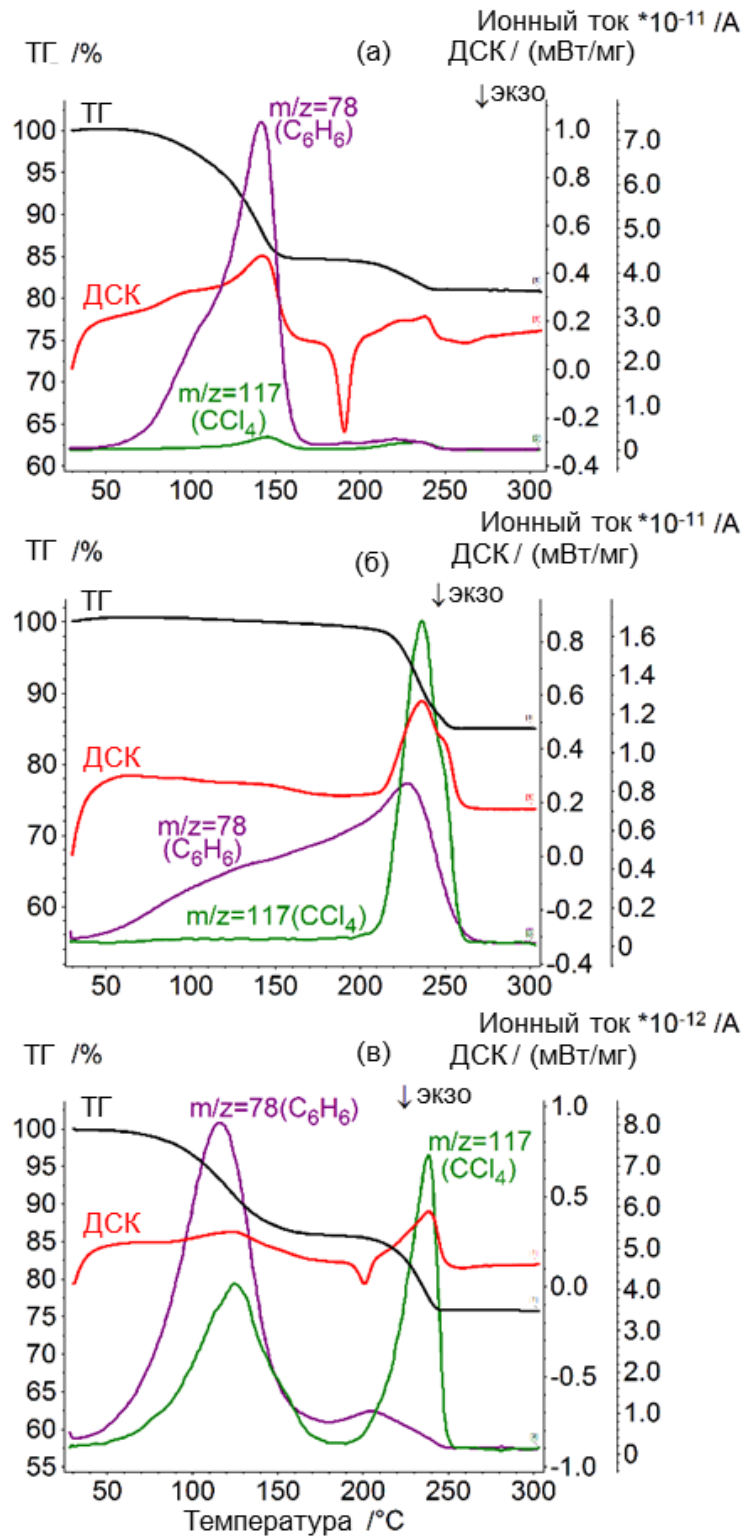


Рисунок 50 – Данные ТГ/ДСК/МС анализа клатратов, приготовленных насыщением «хозяина» 2 парами жидких бинарных смесей  $C_6H_6/CCl_4$  при 25 °С. Объемное содержание бензола в смесях: (а) 80%, (б) 60%, (в) 30%. Результаты настоящей работы [146].

Таблица 6 – Данные ТГ/ДСК/МС анализа клатратов, приготовленных насыщением твердого «хозяина» **2** парами бинарных жидких смесей C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> при 25 °С. Результаты настоящей работы [146].

| $\Phi^a_{C_6H_6}$<br>/ % об | $\Delta m^b$<br>/ %      | $S^B_{C_6H_6}$          | $S^B_{CCl_4}$         | $T_{ДТГ}$<br>/ °С | $T_{кол}$<br>/ °С | $\Delta H_{кол}$<br>/(кДж/моль) |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 100 <sup>д</sup>            | 18,7                     | 2,9 (2,9)               | –                     | 151               | 188               | -36                             |
| 95                          | 19,2 (17,9)              | 2,7 (2,7)               | 0,1 (0)               | 154; 211          | 189               | -27                             |
| 90                          | 19,1 (17,0)              | 2,2 (2,2)               | 0,3 (0,1)             | 149; 217          | 188               | -28                             |
| 80                          | 19,2 (15,6)              | 1,7 (1,6)               | 0,7 (0,4)             | 139; 231          | 189               | -22                             |
| 70                          | 15,1 (1,5 <sup>е</sup> ) | 0,5 (0,2 <sup>е</sup> ) | 0,8 (0 <sup>е</sup> ) | –; 234            | –                 | 0                               |
| 60                          | 14,5 (0,5 <sup>е</sup> ) | 0,3 (0,1 <sup>е</sup> ) | 0,9 (0 <sup>е</sup> ) | –; 234            | –                 | 0                               |
| 50                          | 18,0 (3,0)               | 0,5 (0,3)               | 1,2 (0)               | 116; 245          | –                 | 0                               |
| 40                          | 20,6 (7,4)               | 0,4 (0,3)               | 1,5 (0,3)             | 100; 238          | 200               | -3                              |
| 35                          | 24,0 (14,1)              | 0,3 (0,2)               | 1,8 (1,1)             | 121; 234          | 201               | -8                              |
| 30                          | 28,1 (20,9)              | 0,4 (0,4)               | 2,3 (1,6)             | 137; 236          | 200               | -17                             |
| 20                          | 30,5 (24,9)              | 0,2 (0,2)               | 2,7 (2,2)             | 145; 232          | 200               | -19                             |
| 10                          | 33,1 (29,4)              | 0,2 (0,1)               | 3,0 (3,0)             | 144; 221          | 199               | -20                             |
| 0 <sup>д</sup>              | 37,5 (36,3)              | 0,0                     | 3,8 (3,7)             | 157; 200          | 195               | -30                             |

Примечание:

<sup>а</sup> Объемное содержание бензола в бинарной жидкой смеси с CCl<sub>4</sub>, используемой для насыщения «хозяина» **2** через паровую фазу

<sup>б</sup> в скобках указана потеря массы на первой ступени разложения;

<sup>в</sup> в скобках указано количество «гостя» в молях, которое теряет 1 моль «хозяина» на первой ступени разложения его клатрата;

<sup>г</sup> температуры ДТГ пиков;

<sup>д</sup> данные из работы [47];

<sup>е</sup> потеря «гостя» ниже 180°С, стабильные промежуточные клатраты не образуются.



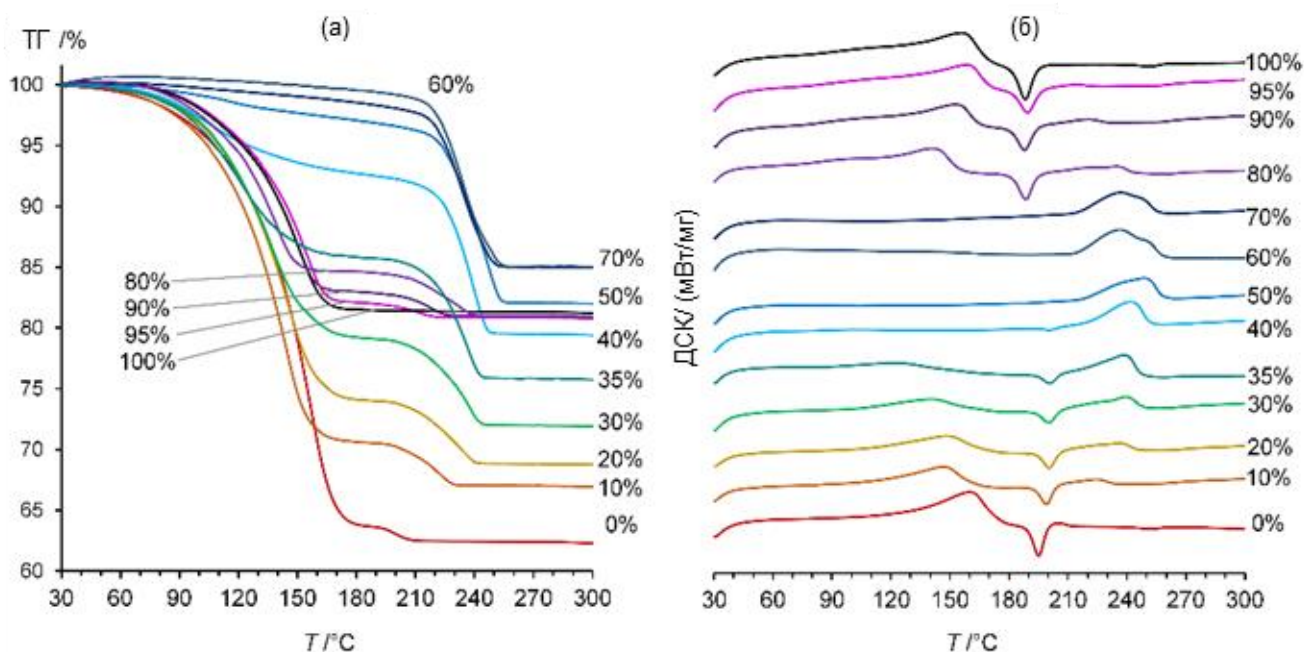


Рисунок 51 – ТГ (а) и ДСК (б) кривые для продуктов насыщения «хозяина» **2** парами бинарной жидкой смеси  $C_6H_6/CCl_4$ . Кривые обозначены величинами объемного содержания бензола в жидких смесях  $\varphi$ , используемых для насыщения. Кривые для клатратов, приготовленных при  $\varphi$ , равных 0 и 100%, – из работы [47]. Результаты настоящей работы [146].

Влияние состава смеси «гостей» на эффект памяти «хозяина» существенно нелинейно. Оба бинарных клатрата  $2 \cdot 2,9C_6H_6$  и  $2 \cdot 3,8CCl_4$  дают метастабильные полиморфные формы каликсарена **2** после удаления «гостя», которые коллапсируют с близкими значениями энтальпии  $\Delta H_{\text{кол}}$ , равными -36 и -30 кДж/моль [47] при температурах экзотермических пиков  $T_{\text{кол}}$ , равных 188 и 195 °С, соответственно, рисунок 51, таблица 6. При этом совместное связывание бензола и тетрахлорметана каликсареном **1** не приводит к монотонному изменению значения  $\Delta H_{\text{кол}}$  для смешанных клатратов, таблица 6, рисунок 52, в отличие от систем со смесями из «запоминаемого» и «незапоминаемого» «гостей» [47]. Энтальпия коллапса «хозяина»  $\Delta H_{\text{кол}}$  равняется нулю при содержании бензола  $\varphi$  от 50 до 70 об. %. Клатраты, приготовленные выше и ниже этого диапазона концентраций, дают промежуточные величины  $\Delta H_{\text{кол}}$ . При этом для каждого диапазона концентраций зависимость  $\Delta H_{\text{кол}}$  от  $\varphi$  нелинейна и имеет ступени в диапазонах

концентраций бензола ( $\phi$ ) 10-30 и 80-95 об. %. Соответственно, образование новой формы может происходить при насыщении **2** парами жидкой смеси  $C_6H_6/CCl_4$  с объемным соотношением «гостей» 60:40 в жидкой фазе.

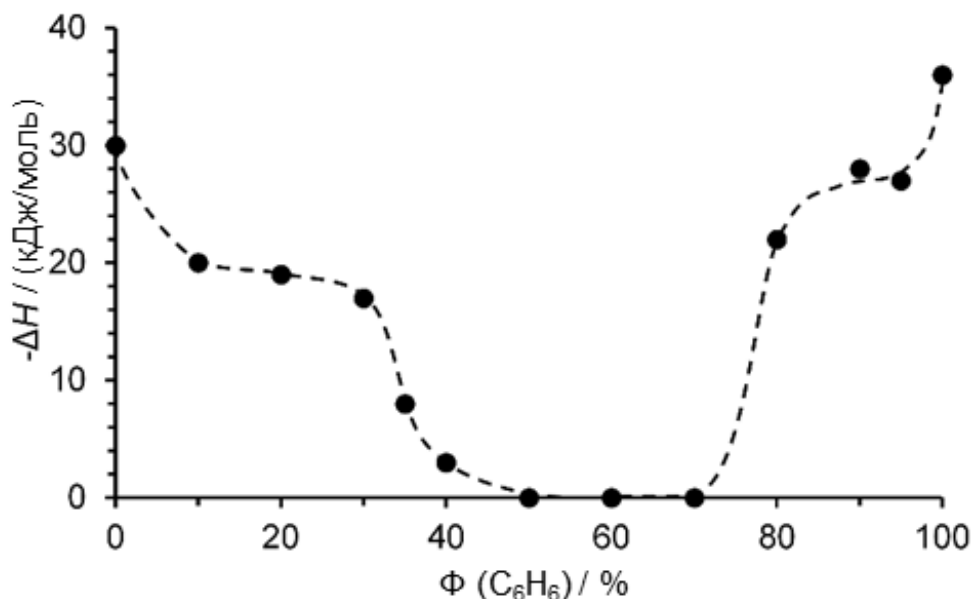


Рисунок 52 – Зависимость энтальпии коллапса каликсарена **2** ( $\Delta H_{\text{кол}}$ ) от объемного содержания бензола  $\phi$  в жидких смесях  $C_6H_6/CCl_4$ , используемых для насыщения **2**. Результаты настоящей работы [146].

Это новое соединение включения  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ , образующееся при объемном содержании бензола  $\phi=60$  % в жидкой смеси с тетрахлорметаном, существенно отличается от обоих бинарных клатратов также и в других отношениях. Общее количество связанных «гостей» в этом тройном клатрате намного меньше чем в бинарных клатратах  $2 \cdot 2,9C_6H_6$  и  $2 \cdot 3,8CCl_4$ , таблица 6. Кроме того, связанные «гости» уходят из этих бинарных клатратов с температурой конца процесса на ТГ кривых при 166 и 175 °С, соответственно, а из тройного клатрата «гости» уходят одновременно с температурой начала ухода при 219 °С, рисунок 50б, таблица 6. Ниже этой температуры, тройной клатрат достаточно стабилен и теряет всего 0,5 % массы при нагреве до 180 °С, которая является точкой перегиба между первой и второй ступенями ухода из других смешанных клатратов, рисунок 51. Разница в температурах ДТГ пиков для  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  и бинарных клатратов с бензолом и тетрахлорметаном составляет 79 и 77 °С, соответственно, таблица 6.

Таким образом, использование смеси «запоминаемых» «гостей» дает существенное повышение термостабильности приготовленного клатрата.

Это увеличение термостабильности не выходит за пределы диапазона стабильности каликсарена **2**, который не теряет массу ниже 295 °С и имеет температуру начала термического разложения при 365 °С, что выше температуры плавления 350 °С, при нагреве в атмосфере аргона [36]. Для сравнения наивысшая точка конца ухода «гостя» из изученного смешанного клатрата на ТГ кривой равна 247 °С, рисунок 51а. Таким образом, этот «хозяин» является значительно более термостабильным по сравнению с некоторыми другими производными каликсаренов [30, 156] и может быть использован для многокомпонентного связывания/удаления «гостей».

Смешанные клатраты с составом в интервалах между  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  и бинарными клатратами показывают, в основном, промежуточное поведение при нагреве с двумя ступенями ухода «гостя», таблица 6, рисунки 50,51. Точка перегиба вблизи 180 °С между этими ступенями на ТГ кривых близка к наблюдаемым точкам начала экзотермического коллапса «хозяина», рисунок 51. При этом, как и для зависимости значения  $\Delta H_{кол}$  от содержания бензола  $\phi$  в насыщающей смеси, зависимость ухода «гостей» от величины  $\phi$  имеет довольно сложный характер, рисунок 52.

Распределение «гостей» по отдельным ступеням их ухода из клатратов не пропорционально их соотношению в исходных клатратах и может быть весьма селективным. Например, клатраты, приготовленные путем насыщения парами жидких бинарных смесей с объемным содержанием бензола 50-70 об. %, теряют только бензол на первой ступени ухода «гостя» или ниже 180 °С (ниже 219 °С для  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ ) в тех случаях, где эта ступень не определена, таблица 6, рисунки 50б, 53. Клатраты, приготовленные при объемном содержании бензола  $\phi$  в насыщающих смесях 20 и 30 об. %, после первой ступени разложения теряют только связанный  $CCl_4$ , рисунок 54, таблица 6.

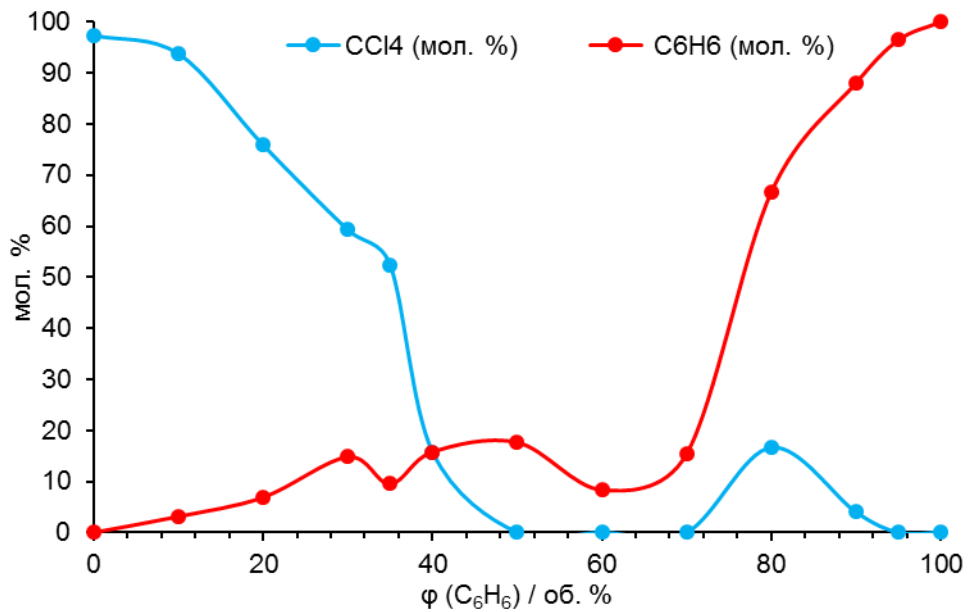


Рисунок 53 – Зависимость соотношения уходящих «гостей» из клатратов с «хозяином» **2** на 1-й ступени разложения от объемного содержания C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> в исходной насыщающей смеси. По оси ординат отложена доля уходящих «гостей» в % от общего их содержания в исходном клатрате (по данным из таблицы б).

Результаты настоящей работы [146].

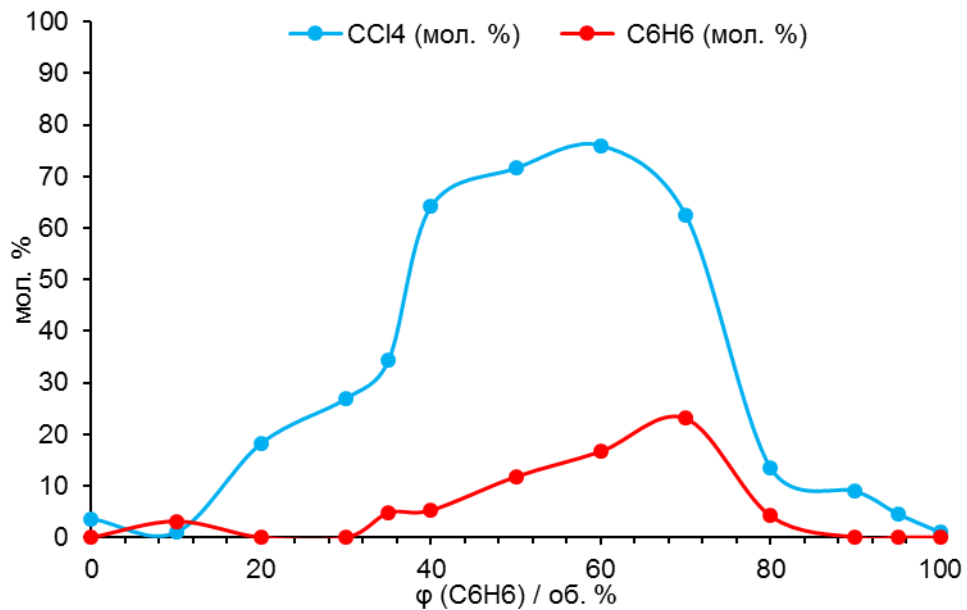


Рисунок 54 – Зависимость соотношения уходящих «гостей» из клатратов с «хозяином» **2** на 2-й ступени разложения от объемного содержания C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> в исходной насыщающей смеси. По оси ординат отложена доля уходящих «гостей» в % от общего их содержания в исходном клатрате (по данным из таблицы б).

Результаты настоящей работы [146].

Таким образом, это свойство каликсарена **2** может быть использовано для разделения смесей летучих соединений. Эта техника фракционного выделения «гостей» из смешанных (тройных) клатратов существенно отличается от методов фракционной кристаллизации, используемых для разделения сложных органических смесей [157].

Способность «хозяина» **2** «запоминать» каждый «гость» в бинарной смеси по отдельности может быть причиной наблюдаемой дискриминации связанных «гостей», вследствие чего смешанные клатраты различного состава разлагаются в **2** ступени. В том случае, когда один «гость» в бинарной смеси не запоминается «хозяином» **2**, такая селективность не наблюдается [47], вероятно всего потому, что такой «гость» более эффективно стирает память «хозяина» и двухступенчатый уход «гостя».

Для характеристики тройного клатрата  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  как новой кристаллической фазы, не являющейся механической смесью бинарных клатратов, образованных «хозяином» отдельно с каждым из «гостей», эти клатраты, а также четыре других тройных продукта насыщения с более высоким и более низким содержанием бензола были изучены методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. Измеренные дифрактограммы приведены на рисунке 55.

Три образца из изученных имеют существенно разные дифрактограммы, что может свидетельствовать об образовании разных независимых кристаллических фаз. Это клатраты  $2 \cdot 2,9C_6H_6$ ,  $2 \cdot 3,8CCl_4$  и  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$ , рисунки 55б,д,з. Дифрактограмма, измеренная для клатрата  $2 \cdot 2,9C_6H_6$ , рисунок 55б, соответствует симулированной порошковой дифрактограмме, полученной на основе монокристалльных данных, рисунок 55а, из работы [37]. Интенсивность характерных для этого образца пиков понижается на дифрактограммах изученных клатратов с уменьшением объемного содержания бензола до  $\varphi = 80\%$  в насыщающей жидкой смеси, рисунок 55б-г. Соответствующие пики полностью исчезают у клатрата  $2 \cdot 0,3C_6H_6 \cdot 0,9CCl_4$  ( $\varphi = 60\%$  об. %), рисунок 55д. Аналогично, характеристические пики  $2 \cdot 3,8CCl_4$  наблюдаются, когда величина  $\varphi$  находится в интервале от 0 до 60 об. %, рисунок 55е-з. На дифрактограмме образца

$2 \cdot 0,3\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 0,9\text{CCl}_4$  имеется только два таких пика, которые встречаются для образцов с повышенным и пониженным содержанием бензола, рисунок 55г-ж.

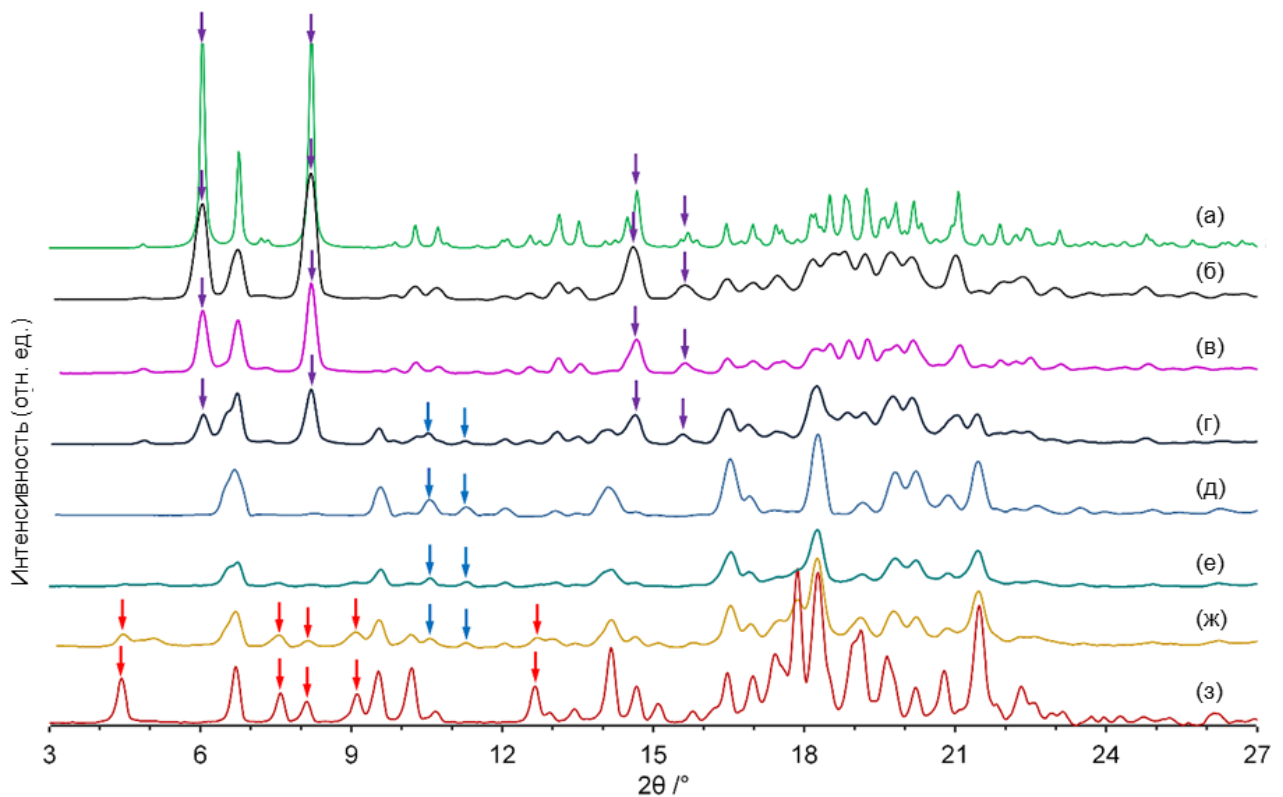


Рисунок 55 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы продуктов насыщения «хозяина» **2** парами бинарных жидких смесей  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CCl}_4$  с объемным содержанием бензола: (а) 100 %, рассчитанная из монокристалльных данных [37]; (б) 100 %; (в) 95 %; (г) 80 %; (д) 60 %; (е) 35 %; (ж) 20 %; (з) 0 %. Стрелками показаны характеристические пики клатратов  $2 \cdot 2,9\text{C}_6\text{H}_6$  (а, б),  $2 \cdot 3,8\text{CCl}_4$  (з) и  $2 \cdot 0,3\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 0,9\text{CCl}_4$  (д). Результаты настоящей работы [146].

Кроме того, интенсивность пиков, характерных для клатрата  $2 \cdot 3,8\text{CCl}_4$ , падает значительно быстрее понижения содержания тетрахлорметана в продукте насыщения, рисунок 55е-з, в отличие от того, что можно ожидать для механической смеси. Таким образом, все изученные смешанные клатраты, кроме  $2 \cdot 0,3\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 0,9\text{CCl}_4$ , могут быть рассмотрены как смесь этого соединения включения и соответствующего бинарного клатрата, но только в некоторой степени. Это в большей степени может иметь место для клатратов, приготовленных с объемным

содержанием бензола в насыщающей смеси  $\varphi$  выше 70 %. Эти клатраты показывают такие же температуры экзотермического коллапса метастабильного полиморфа «хозяина», что и бинарный клатрат с бензолом, таблица 6, рисунок 50б. Более сложным является фазовый состав и поведение при нагревании у смешанных клатратов, приготовленных насыщением парами бинарных жидких смесей с объемным содержанием бензола  $\varphi < 60$  %, в связи со способностью этих клатратов к селективному выделению только одного из двух связанных «гостей» при нагреве, а также со смещением температуры коллапса  $T_{\text{кол}}$  по сравнению с ее величиной для бинарного клатрата  $2 \cdot 3,8\text{CCl}_4$ , таблица 6.

Таким образом, для трет-бутилкаликс[6]арена, обладающего способностью «запоминать» бензол и тетрахлорметан после их связывания и удаления с образованием метастабильного полиморфа, обнаружено отсутствие памяти «хозяина» при определенных соотношениях  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CCl}_4$  в исходной жидкой бинарной смеси, используемой при приготовлении клатратов путем насыщения из паровой фазы. Это приводит к образованию тройного клатрата с существенно большей термостабильностью, чем у соответствующих бинарных клатратов, и не образующего метастабильного полиморфа при удалении «гостей». Кроме того, наблюдается расширение диапазона состава клатратов, из которых «гости» уходят в две ступени, но не одновременно. В результате из бинарной смеси  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CCl}_4$  один из ее компонентов может быть выделен в чистом виде за один или несколько циклов связывания в клатрат и разложения клатрата. Это уникальное свойство может быть использовано для разделения сложных смесей летучих соединений.

Полученные результаты также показывают, что при использовании бинарной смеси «гостей», способных по отдельности индуцировать образование метастабильной формы «хозяина», необходимо учитывать возможность образования устойчивых тройных клатратов, которые не дают метастабильного полиморфа при удалении «гостей».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан способ воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов вещества, способного к образованию соединений включения (клатратов, сольватов). Способ основан на твердофазном замещении или вытеснении связанного «гостя» (растворителя) и позволяет получить полиморфы, которые плавятся в температурном диапазоне ухода связанных «гостей» с последующей холодной кристаллизацией. Работоспособность способа показана на примере скрининга полиморфов трет-бутилтиакаликс[4]арена (**1**), тетразамещённого по нижнему ободу фенацилокси-группами.
2. Обнаружена возможность «умного» управления полиморфными превращениями каликсарена **1**, позволяющего переключать его упаковку из стабильной в метастабильную и обратно путем последовательного насыщения парами разных «гостей» без полного растворения «хозяина», нагрева и сушки.
3. Показано, что высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет более эффективно различать полиморфы по величине температуры плавления, чем обычная дифференциальная сканирующая калориметрия. На примере скрининга полиморфов каликсарена **1** показано, что тепловые эффекты низкотемпературных фазовых переходов, маловыраженные при обычной скорости нагрева, становятся намного более явными с увеличением скорости нагрева до 4000 К/с.
4. Обнаружена нелинейная зависимость способности трет-бутилкаликс[6]арена (**2**) к образованию метастабильного полиморфа при связывании/удалении бинарной смеси «гостей» от ее состава. Метастабильный полиморф не образуется при определенном составе бензол/тетрахлорметан, где каждый из компонентов способен индуцировать образование метастабильного полиморфа в отдельности.
5. Показана возможность разделения смеси летучих соединений с близкими температурами кипения и размерами молекул путем связывания паров смеси трет-бутилкаликс[6]ареном (**2**) и последующего ступенчатого разложения образующихся смешанных клатратов. Этот процесс позволяет выделить из смеси



Один из компонентов практически в чистом виде за один цикл связывания/разложения.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ**

**1** – 25,26,27,28-тетра(1-оксо-1-фенилэтилокси)-трет-бутилтиакаликс[4]арен

**2** – трет-бутилкаликс[6]арена

ТГ – термогравиметрия;

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия;

МС – масс-спектрометрия;

МС кривая – масс-спектрометрическая кривая;

ТГ/ДСК/МС анализ – совмещенный метод термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим определением газообразных продуктов разложения;

ТМ-ДСК анализ – дифференциальная сканирующая калориметрия в режиме температурной модуляции;

ВСК – высокоскоростная сканирующая калориметрия;

АСМ – атомно-силовая микроскопия;

*S* – содержание «гостя» в клатрате, моль «гостя»/моль «хозяина»;

РСА – рентгеноструктурный анализ;

$P/P_0$  – термодинамическая активность «гостя» в системе или относительное давление пара «гостя», где  $P$  – давление пара «гостя» в системе,  $P_0$  – давление пара «гостя» над чистой жидкостью;

ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) проекция – изображение молекулы с указанием эллипсоидов тепловых колебаний атомов, построенное при использовании программы Mercury [143].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Erk, P. The innovative momentum of crystal engineering / P. Erk, H. Hengelsberg, M.F. Haddow, R. van Gelder // *CrystEngComm*. – 2004. – V. 6. – P. 475-483.
2. Lee, A. Y. Crystal polymorphism in chemical process development / A.Y. Lee, D. Erdemir, A.S. Myerson // *Annual review of chemical and biomolecular engineering*. – 2011. – V. 2. – P. 259-280.
3. Llinàs, A. Polymorph control: past, present and future / A. Llinàs, J. M. Goodman // *Drug Discovery Today*. – 2008. – V. 13. – P. 198-210.
4. Tian, H. Structure and Polymorphism in  $M(\text{ethylenediamine})_3\text{MoS}_4$  ( $M = \text{Mn, Co, Ni}$ ) / H. Tian, H. A. Iliff, L.J. Moore, C. M. Oertel // *Crystal growth & design*. – 2010. – V. 10. – P. 669-675.
5. Chung, H. Polymorphism as an emerging design strategy for high performance organic electronics / H. Chung, Y. Diao // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2016. – V. 4. – P. 3915-3933.
6. Bučar, D.K. Disappearing polymorphs revisited / D.K. Bučar, R.W. Lancaster, J. Bernstein // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – V. 54. – P. 6972-6993.
7. Aaltonen, J. Solid form screening – a review / J. Aaltonen, M. Allesø, S. Mirza, V. Koradia, K.C. Gordon, J. Rantanen // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – V. 71. – P. 23-37.
8. Lu, B. Recent advances in photofunctional polymorphs of molecular materials / B. Lu, S. Liu, D. Yan // *Chinese Chemical Letters*. – 2019. – V. 30. – P. 1908-1922.
9. Wang, K. Organic Polymorphs: One-Compound-Based Crystals with Molecular-Conformation-and Packing-Dependent Luminescent Properties / K. Wang, H. Zhang, S. Chen, G. Yang, J. Zhang, W. Tian, Z. Su, Y. Wang // *Advanced Materials*. – 2014. – V. 26. – P. 6168-6173.
10. Diao, Y. Understanding polymorphism in organic semiconductor thin films through nanoconfinement / Y. Diao, K. M. Lenn, W-Y. Lee, M. A. Blood-Forsythe, J. Xu, Y. Mao, Y. Kim, J.A. Reinspach, S. Park, A. Aspuru-

- Guzik, G. Xue, P. Clancy, Z. Bao, S.C.B. Mannsfeld //Journal of the American Chemical Society. – 2014. – V. 136. – P. 17046-17057.
11. Brog, J. P. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review / J.P. Brog, C.L Chanez, A. Crochet, K.M. Fromm // Rsc Advances. – 2013. – V. 3. – P. 16905-16931.
  12. Park, Y. Crystal structures of tetramorphic forms of donepezil and energy/temperature phase diagram via direct heat capacity measurements / Y. Park, J. Lee, S. H. Lee, H.G. Choi, C. Mao, S. K. Kang S-E. Choi, E. H. Lee //Crystal growth & design. – 2013. – V. 13. – P. 5450-5458.
  13. McCrone, W.C. Polymorphism //Physics and chemistry of the organic solid state. – 1965. – V. 2. – P. 725-767.
  14. Vippagunta, S.R. Crystalline solids / S.R. Vippagunta, H.G. Brittain, D.J.W. Grant //Advanced drug delivery reviews. – 2001. – V. 48. – P. 3-26.
  15. Uzoh, O.G. Is the fenamate group a polymorphophore? Contrasting the crystal energy landscapes of fenamic and tolfenamic acids / O.G. Uzoh, A.J. Cruz-Cabeza, S.L. Price // Crystal growth & design. – 2012. – V. 12.– P. 4230-4239.
  16. Shin, I.S. Two polymorphs of 2, 5-dichloro-3, 6-bis (dibenzylamino)-p-hydroquinone with flexible dibenzylamino groups / I.S. Shin, Y. Shimada, E. Horiguchi-Babamoto, S. Matsumoto //Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – 2018. – V. 74. – P. 437-441.
  17. Lutker, K.M. Investigation of a privileged polymorphic motif: A dimeric ROY derivative / K.M. Lutker, Z.P. Tolstyka, A.J. Matzger // Crystal Growth and Design. – 2008. – V. 8.– P. 136-139.
  18. Zipp, C.F. Polymorphic diversity: N-Phenylbenzamide as a possible polymorphophore / C.F. Zipp, H.W. Dirr, M.A. Fernandes, H.M Marques, J.P. Michael // Crystal growth & design. – 2013. – V. 13. – P. 3463-3474.
  19. Desiraju, G.R. Crystal engineering: from molecule to crystal / G.R. Desiraju // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – V. 135. – P. 9952-9967.

20. Desiraju, G.R. Supramolecular synthons in crystal engineering – a new organic synthesis / G.R. Desiraju // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1995. – V. 34. – P. 2311-2327.
21. Price, S.L. Why don't we find more polymorphs? / S.L. Price // *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. – 2013. – V. 69. – P. 313-328.
22. Price, S.L. Control and prediction of the organic solid state: a challenge to theory and experiment / S.L. Price // *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. – 2018. – V. 474. – P. 20180351.
23. Price, S.L. Predicting crystal structures of organic compounds / S.L. Price // *Chemical Society Reviews*. – 2014. – V. 43. – P. 2098-2111.
24. Day, G.M. Current approaches to predicting molecular organic crystal structures / G.M. Day // *Crystallography Reviews*. – 2011. – V. 17. – P. 3-52.
25. Braga, D. Innovation in crystal engineering / D. Braga, G.R. Desiraju, J.S. Miller, A.G. Orpen, S.L. Price // *CrystEngComm*. – 2002. – V. 4. – P. 500-509.
26. Gataullina, K.V. Smart polymorphism of thiacalix [4] arene with long-chain amide containing substituents / K. V. Gataullina, M. A. Ziganshin, I. I. Stoikov, A. E. Klimovitskii, A. T. Gubaidullin, K. Suwińska, V. V. Gorbachuk // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – V. 17. – P. 3512-3527.
27. Gataullina, K.V. Using fast scanning calorimetry to detect guest-induced polymorphism by irreversible phase transitions in the nanogram scale / K. V. Gataullina, A. V. Buzyurov, M. A. Ziganshin, P. L. Padnya, I. I. Stoikov, C. Schick, V. V. Gorbachuk // *CrystEngComm*. – 2019. – V. 21. – P. 1034-1041.
28. Mirzaei, S. Conformational switch in the crystal states of a calix[4]arene / S. Mirzaei, S.V. Lindeman, D. Wang, M.S. Mirzaei, Q.K. Timerghazin // *CrystEngComm*. – 2021. – V. 23. – P. 1906-1911.
29. Nomura, E. Thermal Polymorphic Transformation of p-tert-Butylcalix [4] arene Derivatives Bearing Amino Acid Substituents / E. Nomura, M. Takagaki, C.

- Nakaoka, H. Taniguchi // *The Journal of organic chemistry*. – 2000. – V. 65.– P. 5932-5936.
30. Gataullina, K.V. Twice as smart behavior of tert-butylthiacalix [4] arene derivative in glassy and crystalline form / K. V. Gataullina, M. A. Ziganshin, I. I. Stoikov, A. T. Gubaidullin, V. V. Gorbachuk // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2015. – V. 17. – P. 15887-15895.
31. Brouwer, E. B. Self-inclusion and paraffin intercalation of the p-tert-butylcalix [4] arene host: a neutral organic clay mimic / E.B. Brouwer, K. A. Udachin, G.D. Enright, J.A. Ripmeester, K.J. Ooms, P.A. Halchuk // *Chemical Communications*. – 2001. – P. 565-566.
32. Atwood, J. L. Polymorphism of pure p-tert-butylcalix [4] arene: conclusive identification of the phase obtained by desolvation / J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga // *Chemical communications*. – 2002. – P. 2952-2953.
33. Ziganshin, M.A. Nonregular structure–property relationships for inclusion parameters of tert-butylcalix[5]arene / M.A. Ziganshin, A.V. Yakimov, G.D. Safina, S.E. Solovieva, I.S. Antipin, V.V. Gorbachuk // *Org. Biomol. Chem*. – 2007. – V.5. – P.1472-1478.
34. Brouwer, E.B. The complex relationship between guest-free polymorphic products and desolvation of p-tert-butylcalix[4]arene inclusion compounds / E. B. Brouwer, G. D. Enright, K. A. Udachin, S. Lang, K. J. Ooms, P. A. Halchuk, J. A. Ripmeester // *Chemical communications*. – 2003. – P. 1416-1417.
35. Galyaltdinov, S.F. Unusually high selectivity of guest exchange in tert-butylthiacalix[4]arene clathrate producing more thermostable inclusion and memory of guest // S.F. Galyaltdinov, M.A. Ziganshin, A.B. Drapailo, V.V. Gorbachuk // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – V. 116. – P. 11379-11385.
36. Yakimov, A.V. Metastable tert-butylcalix[6]arene with unusually large tunable free volume for non-threshold enclathration of volatiles / A. V. Yakimov, M. A. Ziganshin, A. T. Gubaidullin, V. V. Gorbachuk // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2008. – V. 6. – P. 982-985.

37. Halit, M. Crystal and molecular structure of two calix[6]arenes: p-Isopropylcalix[6]arene and p-tert-butylcalix[6]arene-benzene (1:3) complex / M. Halit, D. Oehler, M. Perrin, A. Thozet, R. Perrin, J. Vicens, M. Bourakhouadar, // *Journal of inclusion phenomena*. – 1988. – V. 6. – P. 613-623.
38. Morohashi, N. Selective guest inclusion by crystals of calixarenes: potential for application as separation materials / N. Morohashi, T. Hattori // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2018. – V. 90. – P. 261-277.
39. Morohashi, N. Competitive Inclusion of Carboxylic Acids with a Metastable Crystal Polymorph of p-tert-Butylthiacalix[4]arene / N. Morohashi, K. Ebata, H. Nakayama, S. Noji, T. Hattori // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – V. 17. – P. 891-900.
40. Morohashi, N. Inclusion of methylamines with the crystal of p-tert-butylthiacalix[4]arene: inclusion selectivity and its switching by solvent polarity / N. Morohashi, O. Shibata, I. Miyoshi, Y. Kitamoto, K. Ebata, H. Nakayama, T. Hattori // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – V. 16. – P. 4671-4678.
41. Morohashi, N. Unique inclusion properties of crystalline powder p-tert-butylthiacalix [4] arene toward alcohols and carboxylic acids / N. Morohashi, S. Noji, H. Nakayama, Y. Kudo, S. Tanaka, C. Kabuto, T. Hattori // *Organic letters*. – 2011. – V. 13. – P. 3292-3295.
42. Kumar, S. Calixarenes based materials for gas sensing applications: a review / S. Kumar, S. Chawla, M. C. Zou // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2017. – V. 88. – P. 129-158.
43. Atwood, J.L. A new type of material for the recovery of hydrogen from gas mixtures J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga // *Angewandte Chemie*. – 2004. – V. 116. – 22. – P. 3008-3010.
44. Dalgarno, S.J. Calix[5]arene: a versatile sublimate that displays gas sorption properties / S. J. Dalgarno, J. Tian, J. E. Warren, T. E. Clark, M. Makha, C. L. Raston, J. L. Atwood // *Chemical communications*. – 2007. – P. 4848-4850.

45. Gatiatulin, A. K. Smart molecular recognition: from key-to-lock principle to memory-based selectivity / A. K. Gatiatulin, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *Frontiers in chemistry*. – 2020. – V. 7. – P. 933.
46. Safina, G.D. Molecular recognition of chloroform by divergent polymorphic transitions in tert-butylthiacalix[4]arene tetrasubstituted with N-(2-hydroxyethyl) carbamoylmethoxy groups in a lower rim / G. D. Safina, O. M. Gavrilova, M. A. Ziganshin, I. I. Stoikov, I. S. Antipin, V. V. Gorbachuk // *Mendeleev Communications*. – 2011. – V. 21. – P. 291-292.
47. Safina, G.D. Analysis of guest binary mixtures by tert-butylcalix [6] arene using host memory of previously bound guests / G. D. Safina, M. A. Ziganshin, A. T. Gubaidullin, V. V. Gorbachuk // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – V. 11. – P. 1318-1325.
48. Lu, J. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs) / M. Saifee, N. Inamdar, D. L. Dhamecha, A. A. Rathi // *Current Medicinal Chemistry*. – 2009. – V. 16. – P. 884-905.
49. Reutzel-Edens, S.M. Achieving polymorph selectivity in the crystallization of pharmaceutical / S. M. Reutzel-Edens // *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. – 2006. – V. 9. – P. 806-815.
50. Coquerel, G. Thermodynamics of Polymorphs and Solvates / G. Coquerel // *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development*. – 2018. – C. 91-132.
51. Singhal, D. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective / D. Singhal, W. Curatolo // *Advanced drug delivery reviews*. – 2004. – V. 56. – P. 335-347.
52. Censi R. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs / R. Censi, D. M. Piera // *Molecules*. – 2015. – V. 20. – P. 18759-18776.
53. Lohani, S. Thermodynamics of polymorphs / S. Lohani, D. J. W. Grant // *Polymorphism: In the pharmaceutical industry*. – 2006. – V. 1. – P. 21-42.
54. Lee, E.H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening and selection / E.H. Lee // *Asian J. Pharm. Sci*. – 2014. – V. 9. – P. 163-175.



55. Caira M.R. Polymorphs of Molecular Crystals / M.R. Caira // *Comprehensive Supramolecular Chemistry II.* – Elsevier, Oxford, 2017. – V 7. – P. 127-160.
56. Caira M.R. Crystalline polymorphism of organic compounds / M.R. Caira // *Design of Organic Solids.* – Springer, Berlin, Heidelberg, 1998. – P. 163-208.
57. Haleblian, J. Pharmaceutical applications of polymorphism / J. Haleblian, W. McCrone // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1969. – V. 58.– P. 911-929.
58. Grunenberg, A. Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances / A. Grunenberg, J. O. Henck, H. W. Siesler // *International Journal of Pharmaceutics.* – 1996. – V. 129. – P. 147-158.
59. Morris, K.R. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes / K. R. Morris, U. J. Griesser, C. J. Eckhardt, J. G. Stowell // *Advanced drug delivery reviews.* – 2001. – V. 48. – P. 91-114.
60. Zhang, G.G.Z. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms / G. G. Zhang, D. Law, E. A. Schmitt, Y. Qiu // *Advanced drug delivery reviews.* – 2004. – V. 56. – P. 371-390.
61. Burger, A. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I / A. Burger, R. Ramberger // *Microchimica Acta.* – 1979. – V. 72. – P. 259-271.
62. Burger A., Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II / A. Burger, R. Ramberger // *Microchimica Acta.* – 1979. – V. 72. – P. 273-316.
63. Aitipamula S. Polymorphism: Fundamentals and Applications / S. Aitipamula, A. Nangia, // *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials.* – 2012.
64. Burger, A. Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol / A. Burger, J.O. Henck, S. Hetz, J.M. Rollinger, A. A. Weissnicht, H. Stöttner // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 2000. – V. 89. – P. 457-468.
65. Henck J.O., Kuhnert-Brandstatter M. Demonstration of the terms enantiotropy and monotropy in polymorphism research exemplified by flurbiprofen / J. O. Henck,

- M. Kuhnert-Brandstatter //Journal of pharmaceutical sciences. – 1999. – V. 88. – P. 103-108.
66. Qi, M.H. Estimating thermodynamic stability relationship of polymorphs of sofosbuvir / M. H. Qi, M. H. Hong, Y. Liu, E. F. Wang, F. Z. Ren, G. B. Ren // Crystal Growth & Design. – 2015. – V. 15. – P. 5062-5067.
67. Das, D. Reversible single-crystal to single-crystal polymorphic phase transformation of an organic crystal / D. Das, E. Engel, L. J. Barbour //Chemical communications. – 2010. – V. 46. – P. 1676-1678.
68. Drebuschak, V. A., Drebuschak T. N., Boldyreva E. V. New interpretation of heat effects in polymorphic transitions / V. A. Drebuschak, T. N. Drebuschak, E. V. Boldyreva // Journal of thermal analysis and calorimetry. – 2013. – V. 113. – P. 419-424.
69. Behme, R.J. Heat of fusion measurement of a low melting polymorph of carbamazepine that undergoes multiple-phase changes during differential scanning calorimetry analysis / R.J. Behme, D. Brooke // Journal of pharmaceutical sciences. – 1991. – V. 80. – P. 986-990.
70. Urakami, K. A novel method for estimation of transition temperature for polymorphic pairs in pharmaceuticals using heat of solution and solubility data / K. Urakami, Y. Shono, A. Higashi, K. Umemoto, M. Godo // Chemical and pharmaceutical bulletin. – 2002. – V. 50. – P. 263-267.
71. Giron, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques / D. Giron //Journal of thermal analysis and calorimetry. – 2001. – V. 64. – P. 37-60.
72. McGregor, C. The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSC™) to study the thermal properties of carbamazepine polymorphs / C. McGregor, M.H. Saunders, G. Buckton, R.D. Saklatvala // Thermochemica Acta. – 2004. – V. 417. – P. 231-237.
73. McGregor, C. The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSC™) in the study of pharmaceutical polymorphs / C. McGregor, E. Bines //International journal of pharmaceutics. – 2008. – V. 350. – P. 48-52.

74. Corvis, Y. Vitreous state characterization of pharmaceutical compounds degrading upon melting by using fast scanning calorimetry / Y. Corvis, A. Wurm, C. Schick, P. Espeau // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2015. – V. 119. – P. 6848-6851.
75. Nunes, J.F.L. TG-DSC study of ascorbic acid pharmaceutical formulations: Sodium croscarmellose, microcrystalline cellulose and lactose as excipients / J.F.L. Nunes, D.M.A. Melo, M.F.V. Moura, R.F. Farias // *Revista Quimica no Brasil*. – 2007. – V. 1. – P. 7-14.
76. Aucamp, M. E. Solvent-interactive transformations of pharmaceutical compounds / M.E. Aucamp, W. Liebenberg, N. Stieger // *Advanced Topics in Crystallization*. – 2015. – P. 1-24.
77. Gaisford, S. Pharmaceutical physical form characterisation with fast ( $> 200^{\circ} \text{C min}^{-1}$ ) DSC heating rates / S. Gaisford, A.B.M. Buanz // *Journal of thermal analysis and calorimetry*. – 2011. – V. 106. – P. 221-226.
78. Berkovitch-Yellin, Z. Toward an ab initio derivation of crystal morphology / Z. Berkovitch-Yellin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1985. – V. 107. – P. 8239-8253.
79. Kwokal, A. Preparation, Stabilisation and Advantages of Metastable Polymorphs A. Kwokal // *Engineering Crystallography: From Molecule to Crystal to Functional Form*. – Springer, Dordrecht, 2017. – P. 247-260.
80. Ehmman, H.M.A. Surface mediated structures: stabilization of metastable polymorphs on the example of paracetamol / H. M. A. Ehmman, O. Werzer // *Crystal growth & design*. – 2014. – V. 14. – P. 3680-3684.
81. Rodríguez-Spong, B. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective / B. Rodríguez-Spong, C. P. Price, A. Jayasankar, A. J. Matzger, N. Rodríguez-Hornedo // *Advanced drug delivery reviews*. – 2004. – V. 56. – P. 241-274.
82. Yoshinari, T. Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation / T. Yoshinari, R.T. Forbes, P. York, Y. Kawashima // *International journal of pharmaceutics*. – 2002. – V. 247. – P. 69-77.

83. Boldyreva, E. V. Polymorphism of glycine, Part II / E. V. Boldyreva, V. A. Drebuschak, T. N. Drebuschak, I. E. Paukov, Y. A. Kovalevskaya, E. S. Shutova // *Journal of thermal analysis and calorimetry*. – 2003. – V. 73. – P. 419-428.
84. Thakuria, R. Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science / R. Thakuria, T. S. Thakur // *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*. – 2017. – P. 283-309.
85. Newman, A. Specialized solid form screening techniques / A. Newman // *Organic Process Research & Development*. – 2013. – V. 17. – P. 457-471.
86. Gu, C.H. Polymorph screening: influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation / C.H. Gu, Jr V. Young, D.J.W. Grant // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2001. – V. 90 – P. 1878-1890.
87. Láng, P. Polymorph screening of an active material / P. Láng, V. Kiss, R. Ambrus, G. Farkas, P. Szabó-Révész, Z. Aigner, E. Várkonyi // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2013. – T. 84. – C. 177-183.
88. Togkalidou, T. Solution concentration prediction for pharmaceutical crystallization processes using robust chemometrics and ATR FTIR spectroscopy / T. Togkalidou, H. H. Tung, Y. Sun, A. Andrews, R. D. Braatz, // *Organic Process Research & Development*. – 2002. – V. 6. – P. 317-322.
89. Augustijns, P. Solvent systems and their selection in pharmaceuticals and biopharmaceuticals / P. Augustijns, M. E. Brewster. – New York : Springer, 2007. – V. 190.
90. Gu, C.H. Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening / C. H. Gu, H. Li, R. B. Gandhi, K. Raghavan // *International journal of pharmaceutics*. – 2004. – V. 283. – P. 117-125.
91. Getsoian, A. One-solvent polymorph screen of carbamazepine / A. Getsoian, R. M. Lodaya, A. C. Blackburn // *International journal of pharmaceutics*. – 2008. – V. 348. – P. 3-9.
92. Kelly, R.C. Solvent effects on the crystallization and preferential nucleation of carbamazepine anhydrous polymorphs: a molecular recognition

- perspective / R. C. Kelly, N. Rodríguez-Hornedo // *Organic Process Research & Development*. – 2009. – V. 13 – P. 1291-1300.
93. Yu, L.X. Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications / L. X. Yu, M. S. Furness, A. Raw, K. P. Woodland Outlaw, N. E. Nashed, E. Ramos, S. P. F. Miller, R. C. Adams, F. Fang, R. M. Patel, F. O. Holcombe, Y. Y. Chiu, A. S. Hussain // *Pharm. Res.* – 2003. – V. 20 – P. 531–536.
94. Schrode, B. Solvent Vapor Annealing of Amorphous Carbamazepine Films for Fast Polymorph Screening and Dissolution Alteration / B. Schrode, B. Bodak, H. Riegler, A. Zimmer, P. Christian, O. Werzer // *ACS omega*. – 2017. – V. 2. – P. 5582-5590.
95. Miller J. M. et al. Identifying the stable polymorph early in the drug discovery–development process / J. M. Miller, B. M. Collman, L. R. Greene, D. J. W. Grant, A. C. Blackburn // *Pharmaceutical development and technology*. – 2005. – V. 10. – P. 291-297.
96. Svärd, M. Thermodynamics and nucleation of the enantiotropic compound p-aminobenzoic acid / M. Svärd, F. L. Nordström, E. M. Hoffmann, B. Aziz, Å. C. Rasmuson // *CrystEngComm*. – 2013. – V. 15. – P. 5020-5031.
97. Surwase, S. A. Indomethacin: New polymorphs of an old drug / S. A. Surwase, J. P. Boetker, D. Saville, B. J. Boyd, K. C. Gordon, L. Peltonen, C. J. Strachan // *Molecular pharmaceuticals*. – 2013. – V. 10.– P. 4472-4480.
98. Szelagiewicz, M. In situ characterization of polymorphic forms: the potential of Raman techniques / M. Szelagiewicz, C. Marcolli, S. Cianferani, A. P. Hard, A. Vit, A. Burkhard, M. von Raumer, U. C. Hofmeier, A. Zilian, E. Francotte, R. Schenker // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 1999. – V. 57. – P. 23-43.
99. Sudha, C. Crystallization of Metastable Orthorhombic Paracetamol by Specially Designed Seeding Technique / C. Sudha, K. Srinivasan // *Int. J. Chem. Tech Res.* – 2014. – V. 6. – P. 1630-1632.

100. Mahieux, J. Access to Single Crystals of ( $\pm$ )-Form IV of Modafinil by Crystallization in Gels. Comparisons between ( $\pm$ )-Forms I, III, and IV and ( $-$ )-Form I / J. Mahieux, M. Sanselme, G. Coquerel // *Crystal growth & design.* – 2013. – V. 13. – P. 908-917.
101. O'Mahony M. A. et al. Investigation into the mechanism of solution-mediated transformation from FI to FIII carbamazepine: the role of dissolution and the interaction between polymorph surfaces / M. A. O'Mahony, C. C. Seaton, D. M. Croker, S. Veessler, A. C. Rasmuson, B. K. Hodnett // *Crystal growth & design.* – 2013. – V. 13. – P. 1861-1871.
102. Gracin, S. Polymorphism and crystallization of p-aminobenzoic acid / S. Gracin, A. Rasmuson // *Crystal growth & design.* – 2004. – V. 4. – P. 1013-1023.
103. Renuka, S.S. K. et al. Polymorph control: Success so far and future expectations / S. S. K. Renuka, A. K. Yadav, M. Gulati, A. Mittal, R. Narang, V. Garg, // *Int J PharmTech Res.* – 2016. – V. 9. – P. 144-65.
104. Mittal, A. Studies on aspirin crystals generated by a modified vapor diffusion method / A. Mittal, D. Malhotra, P. Jain, A. Kalia, T. Shunmugaperumal // *Aaps Pharmscitech.* – 2016. – V. 17. – P. 988-994.
105. Li, T. Understanding the polymorphism of aspirin with electronic calculations / T. Li // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 2007. – V. 96. – P. 755-760.
106. Mikhailenko, M. A. Growth of large single crystals of the orthorhombic paracetamol / M. A. Mikhailenko // *Journal of crystal growth.* – 2004. – V. 265. – P. 616-618.
107. Nichols, G. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution / G. Nichols, C. S. Frampton // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1998. – V. 87. – P. 684-693.
108. Chyall L, J. Polymorph generation in capillary spaces: the preparation and structural analysis of a metastable polymorph of nabumetone / L. J. Chyall, J. M.

- Tower, D. A. Coates, T. L. Houston, S. L. Childs // *Crystal growth & design*. – 2002. – V. 2. – P. 505-510.
109. Srirambhatla, V.K. Isomorphous template induced crystallisation: a robust method for the targeted crystallisation of computationally predicted metastable polymorphs / V. K. Srirambhatla, R. Guo, S. L. Price, A. J. Florence // *Chemical Communications*. – 2016. – V. 52. – P. 7384-7386.
110. Pfund L. Y. Towards exhaustive and automated high-throughput screening for crystalline polymorphs / L. Y. Pfund, A. J. Matzger // *ACS combinatorial science*. – 2014. – V. 16. – P. 309-313.
111. Zaccaro, J. Nonphotochemical, laser-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine produces unexpected  $\gamma$ -polymorph / J. Zaccaro, , J. Matic, A. S. Myerson, B. A. Garetz // *Crystal Growth & Design*. – 2001. – V. 1. – P. 5-8.
112. Orola, L. The effect of pH on polymorph formation of the pharmaceutically active compound tianeptine / L. Orola, M. V. Veidis, I. Sarcevic, A. Actins, S. Belyakov, A. Platonenko // *International journal of pharmaceuticals*. – 2012. – V. 432.– P. 50-56.
113. Andronis, V. Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state / V. Andronis, G.Zografis // *Journal of non-crystalline solids*. – 2000. – V. 271. – P. 236-248.
114. Hirota, N. Effect of organic solvent vapors on the crystallization rate of amorphous indomethacin / N. Hirota, Y. Hattori, M. Otsuka // *Advanced Powder Technology*. – 2016. – V. 27. – P. 808-811.
115. Campeta, A. M. Development of a targeted polymorph screening approach for a complex polymorphic and highly solvating API / A. M. Campeta, B. P. Chekal, Y. A. Abramov, P. A. Meenan, M. J. Henson, B. Shi, R. A. Singer, K. R. Horspool // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2010. – V. 99. – P. 3874-3886.
116. Fours, B. Formation of new polymorphs without any nucleation step. Desolvation of the rimonabant monohydrate: directional crystallisation concomitant to smooth dehydration / B. Fours, Y. Cartigny, S. Petit, G. Coquerel // *Faraday discussions*. – 2015. – V. 179. – P. 475-488.

117. Koifman, O. I. Porous molecular crystals of calix [4] arenes / O. I. Koifman, N. Z. Mamardashvili, O. V. Surov, // *Russian Chemical Bulletin*. – 2017. – V. 66. – P. 241-253.
118. Lee, J. Organic vapor sorption method of isostructural solvates and polymorph of tenofovir disoproxil fumarate // J. Lee, S. X. M. Boerrigter, Y. W. Jung, Y. Byun, S. H. Yuk, S. R. Byrn, E. H. Lee // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2013. – V. 50. – P. 253-262.
119. Khoo, J.Y. Process-induced phase transformation of carbamazepine dihydrate to its polymorphic anhydrates / J. Y. Khoo, U. V. Shah, M. Schaeperstoens, D. R. Williams, J. Y. Y. Heng // *Powder technology*. – 2013. – V. 236. – P. 114-121.
120. Kuruma K. et al. Guest-Exchange and Guest-Release via Gas–Solid Contact in Clathrate Crystals Based on 2, 5-Bis (9-hydroxyfluoren-9-yl) thieno [3,2-b] thiophene as a Host Compound / K. Kuruma, H. O. Nakagawa, T. Imakubo, K. Kobayashi // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1999. – V. 72. – P. 1395-1401.
121. Fujii, K. Reversible color switching of an organic crystal induced by organic solvent vapors / K. Fujii, A. Sakon, A. Sekine, H. Uekusa // *Crystal growth & design*. – 2011. – V. 11. – P. 4305-4308.
122. Fujii, K. Vapour induced crystalline transformation investigated by ab initio powder X-ray diffraction analysis / K. Fujii, Y. Ashida, H. Uekusa, S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, Z. Pan, K. D. M. Harris // *Crystal Growth and Design*. – 2009. – V. 9. – P. 1201-1207.
123. Matsuo, K. Kinetics of solid state polymorphic transition of caffeine / K. Matsuo, M. Matsuoka // *Journal of Chemical Engineering of Japan*. – 2007. – V. 40. – P. 468-472.
124. Kishi, Y. Phenomena and kinetics of solid-state polymorphic transition of caffeine / Y. Kishi, M. Matsuoka // *Crystal growth & design*. – 2010. – V. 10. – P. 2916-2920.



125. Hayashi, N. Channel-to-channel rearrangements of host lattices in clathrate crystals induced by guest exchange via Gas-solid contacts / N. Hayashi, Y. Mazaki, K. Kobayashi // *Advanced Materials*. – 1994. – V. 6. – P. 654-656.
126. Abu Bakar, M. A combined approach of differential scanning calorimetry and hot-stage microscopy with image analysis in the investigation of sulfathiazole polymorphism / M. Abu Bakar, Z. Nagy, C. Rielly // *Journal of thermal analysis and calorimetry*. – 2010. – V. 99. – P. 609-619.
127. Krishnan, B. P. A spontaneous single-crystal-to-single-crystal polymorphic transition involving major packing changes / B. P. Krishnan, K. M. Sureshan // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – V. 137. – P. 1692-1696.
128. Pindelska, E. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques / E. Pindelska, A. Sokal, W. Kolodziejcki // *Advanced drug delivery reviews*. – 2017. – V. 117. – P. 111-146.
129. Kumar, A. Hot stage microscopy and its applications in pharmaceutical characterization / A. Kumar, P. Singh, A. Nanda // *Applied Microscopy*. – 2020. – V. 50. – P. 1-11.
130. Brittain, H.G. Physical characterization of pharmaceutical solids / H.G. Brittain, S.J. Bogdanowich, D.E Bugay, J. DeVincentis, G. Lewen, A.W. Newman // *Pharmaceutical Research*. – 1991. – V. 8. – P. 963-73.
131. Corvis, Y. New melting data of the two polymorphs of prednisolone / Y. Corvis, P. Négrier, J. Soulestin, P. Espeau // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2016. – V. 120. – P. 10839-10843.
132. Corvis, Y. New menthol polymorphs identified by flash scanning calorimetry / Y. Corvis, A. Wurm, C. Schick, P. Espeau // *CrystEngComm*. – 2015. – V. 17. – P. 5357-5359.
133. Safiullina, A. S. Using fast scanning calorimetry to study solid-state cyclization of dipeptide L-leucyl-L-leucine / A. S. Safiullina, A. V. Buzyurov, S.

- A. Ziganshina, A. V. Gerasimov, C. Schick, V. V. Gorbachuk, M. A. Ziganshin // *Thermochimica Acta.* – 2020. – V. 692. – P. 178748.
134. Abdelaziz, A. Melting temperature and heat of fusion of cytosine revealed from fast scanning calorimetry / A. Abdelaziz, D. H. Zaitsau, T. A. Mukhametzyanov, B. N. Solomonov, P. Cebe, S. P. Verevkin, C. Schick // *Thermochimica Acta.* – 2017. – V. 657. – P. 47-55.
135. Morris, V. J. Atomic force microscopy (AFM) and related tools for the imaging of foods and beverages on the nanoscale / V. J. Morris // *Nanotechnology in the Food, Beverage and Nutraceutical Industries.* – Woodhead Publishing, 2012. – C. 99-148.
136. Danesh, A. Polymorphic discrimination using atomic force microscopy: distinguishing between two polymorphs of the drug cimetidine / A. Danesh, X. Chen, M. C. Davies, C. J. Roberts, G. H. W. Sanders, S. J. B. Tendler, P. M. Williams, M. J. Wilkins // *Langmuir.* – 2000. – V. 16. – P. 866-870.
137. Stoikov, I.I. The synthesis of tetracarbonyl derivatives of thiacalix [4] arene in different conformations and their complexation properties towards alkali metal ions / I. I. Stoikov, O. A. Omran, S. E. Solovieva, S. K. Latypov, K. M. Enikeev, A. T. Gubaidullin, I. S. Antipin, A. I. Konovalov // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59.– P. 1469-1476.
138. Sheldrick, G. M. SADABS, Program for Empirical X-ray Absorption Correction; Bruker-Nonius: Delft, 2004
139. Sheldrick, G. M. SHELXTL, Structure Determination Software Suite, v.6.1, Bruker AXS, Madison: Wisconsin, USA, 2000
140. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions; BrukerAXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2006.
141. Farrugia, L.J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography / L.J. Farrugia // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – V. 32. – P. 837-838.

142. Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON / A.L. Spek // *J. Appl. Crystallogr.* – 2003. – V. 36. – P. 7-13.
143. Macrae, C. F. Mercury: visualization and analysis of crystal structures / C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek // *Journal of applied crystallography.* – 2006. – V. 39. – P. 453-457.
144. Gabdul Khaev, M.N. Smart control of calixarene polymorphic states / M.N. Gabdul Khaev, M.A. Ziganshin, A.V. Buzyurov, C. Schick, S.E. Solovieva, E.V. Popova, A.T. Gubaidullin, V.V. Gorbachuk // *CrystEngComm.* – 2020. – V. 22. – P. 7002-7015.
145. Ziganshin, M.A. Additive and antagonistic effects of substrate and vapors on self-assembly of glycyl-glycine in thin films / M.A. Ziganshin, A. S. Morozova, S. A. Ziganshina, V. V. Vorobev, K. Suwińska, A. A. Bukharaev, V. V. Gorbachuk // *Molecular Crystals and Liquid Crystals.* – 2019. – V. 690. – P. 67-83.
146. Gabdul Khaev, M.N. Nonlinear effect of two remembered guests in their mixtures on the host memory for guest inclusion and release / M.N. Gabdul Khaev, A.K. Gatiatulin, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2016. – V. 126. – P. 627-632.
147. Kaneniwa, N. Physicochemical characterization of indomethacin polymorphs and the transformation kinetics in ethanol / N. Kaneniwa, M. Otsuka, T. Hayashi // *Chemical and pharmaceutical bulletin.* – 1985. – V. 33. – P. 3447-3455.
148. Gavezzotti, A. Are crystal structures predictable? / A. Gavezzotti // *Accounts of chemical research.* – 1994. – V. 27. – P. 309-314.
149. Gavezzotti, A. Geometry of the intermolecular XH. cntdot.. cntdot.. cntdot. Y (X, Y= N, O) hydrogen bond and the calibration of empirical hydrogen-bond potentials / A. Gavezzotti, G. Filippini // *The Journal of Physical Chemistry.* – 1994. – V. 98. – P. 4831-4837.
150. Gorbachuk, V.V. Nonlinear Structure – Affinity Relationships for Vapor Guest Inclusion by Solid Calixarenes / V.V. Gorbachuk, A.G.

- Tsifarkin, I.S. Antipin, B.N. Solomonov, A.I. Konovalov, P. Lhotak, I. Stibor // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2002. – V. 106. – P. 5845-5851.
151. Gatiatulin, A.K. Size exclusion effect in binary inclusion compounds of  $\alpha$ -cyclodextrin / A.K. Gatiatulin, V.Y. Osel'Skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2018. – V. 20. – P. 26105-26116.
152. Dunitz, J.D. Disappearing polymorphs / J.D. Dunitz, J. Bernstein // *Accounts of chemical research*. – 1995. – V. 28. – P. 193-200.
153. Threlfall, T. Crystallisation of polymorphs: thermodynamic insight into the role of solvent / T. Threlfall // *Organic Process Research & Development*. – 2000. – V. 4. – P. 384-390.
154. Bernstein, J. Concomitant polymorphs / J. Bernstein, R.J. Davey, J.O. Henck // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1999. – V. 38. – P. 3440-3461.
155. Blagden, N. Polymorph selection: challenges for the future? / N. Blagden, R.J. Davey // *Crystal growth & design*. – 2003. – V. 3. – P. 873-885.
156. Elçin, S. A study on thermal behaviors of mono ethyl ester azocalix [4] arene derivatives / S. Elçin, G.K. Çılgı, Ö.Ö. Karakuş, H. Deligöz // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2014. – V. 118. – P. 719-722.
157. Nassimbeni, L.R. Separation of xylenes by enclathration / L.R. Nassimbeni, N.B. Báthori, L.D. Patel, H. Sub, E. Weber // *Chemical Communications*. – 2015. – V. 51. – P. 3627-3629.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Детальное описание способов приготовления полиморфов

*Процедуры, использованные при приготовлении полиморфов:*

(1а) Уравновешивание исходного полиморфа или его соединения включения с насыщенными парами «гостя» в течение 72 часов при 25 °С в герметично закрытых ампулах объемом 15 мл, как описано в более ранних работах [30, 35]. В качестве второго «гостя» для соединений включения были использованы «гости», которые не связываются с каликсареном **1**

(1б) Уравновешивание исходного полиморфа и его соединения включения как в процедуре (1а) с насыщенными парами несвязывающегося «гостя» («антигостя»).

(1в) Перекристаллизация кристаллов исходного полиморфа, помещенных на стенку ампулы из раствора в парах «гостей» с термодинамической активностью ниже уровня насыщенности и частичным растворением каликсарена **1**.

(2) Нагрев с помощью термоанализатора STA 449C Jupiter (Netzsch, Германия) формы «хозяина» **1** без «гостя» и его соединения включения со скоростью 10 К/мин до 170 °С в атмосфере аргона с потоком 75 мл/мин в алюминиевых тиглях (25 мкл) с тремя дополнительными отверстиями (1мм) на крышках. После нагрева образец охлаждали до комнатной температуры выдерживанием на воздухе.

(3а) Вакуумная осушка соединения включения при комнатной температуре, давлении 1 кПа в течение 2 часов.

(3б) Вакуумная осушка клатрата, как в процедуре (3а) при температуре 80 °С.

(4) Кристаллизация из раствора этанола путем полного испарения растворителя на воздухе при комнатной температуре.

Таблица 1П – Процедуры, использованные для приготовления полиморфов и соединений включения<sup>а</sup>

| Исходное состояние                          | Последовательно использованные процедуры           |                                |                                     | Конечное состояние                                      |
|---|--|--------------------------------|-------------------------------------|---|
|   | Насыщение парами «гостя» (Процедуры 1а-1в)         | Нагрев до 170 °С (Процедура 2) | Вакуумная осушка (Процедуры 3а, 3б) |   |
| <b>1В</b>                                   | H <sub>2</sub> O (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1В</b>   |
| <b>1В</b>                                   | CH <sub>3</sub> OH (1б)                            | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1В</b>                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (1б)              | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1В</b>                                   | CH <sub>3</sub> CN (1а)                            | -                              | -                                   | <b>1·0,23CH<sub>3</sub>CN</b>                           |
| <b>1В</b>                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CN (1а)              | -                              | -                                   | <b>1·0,6C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN<sup>б</sup></b>    |
| <b>1·0,6C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN</b>    | -  | +                              | -                                   | <b>1D</b>   |
| <b>1·0,23CH<sub>3</sub>CN</b>               | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1В</b>                                   | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO (1а)            | -                              | -                                   | <b>1·0,46(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sup>б</sup></b> |
| <b>1·0,46(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO</b> | -  | +                              | -                                   | <b>1С</b>   |
| <b>1·0,46(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO</b> | H <sub>2</sub> O (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1·0,26(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO</b>             |
| <b>1·0,26(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO</b> | -  | -                              | + (3б)                              | <b>1·0,24(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO</b>             |
| <b>1В</b>                                   | CHCl <sub>3</sub> (1а)                             | -                              | -                                   | <b>1·0,8CHCl<sub>3</sub><sup>в</sup></b>                |
| <b>1·0,8CHCl<sub>3</sub></b>                | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1·0,8CHCl<sub>3</sub></b>                | CH <sub>3</sub> CN (1б)                            | -                              | -                                   | <b>1В</b>   |
| <b>1·0,8CHCl<sub>3</sub></b>                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (1б)              | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1·0,8CHCl<sub>3</sub></b>                | <i>n</i> -гексан (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1А+1С</b>  |
| <b>1В</b>                                   | CCl <sub>4</sub> (1а)                              | -                              | -                                   | <b>1·0,79CCl<sub>4</sub><sup>б</sup></b>                |
| <b>1·0,79CCl<sub>4</sub></b>                | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1·0,79CCl<sub>4</sub></b>                | H <sub>2</sub> O (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1·0,23CCl<sub>4</sub></b>                            |
| <b>1·0,23CCl<sub>4</sub></b>                | -  | -                              | + (3б)                              | <b>1·0,16CCl<sub>4</sub></b>                            |
| <b>1В</b>                                   | <i>γ</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> (1а)      | -                              | -                                   | <b>1·0,73γ-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub></b>              |
| <b>1·0,73γ-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub></b>  | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1В</b>                                   | <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> (1а)      | -                              | -                                   | <b>1·0,17n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub></b>              |
| <b>1·0,17n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub></b>  | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1В</b>                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> (1а) | -                              | -                                   | <b>1·0,96 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub></b>  |
| <b>1·0,96PhCH<sub>3</sub></b>               | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1А</b>                                   | H <sub>2</sub> O (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1А</b>                                   | CH <sub>3</sub> OH (1б)                            | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1А</b>                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (1б)              | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1А</b>                                   | CH <sub>3</sub> CN (1а)                            | -                              | -                                   | <b>1·0,72CH<sub>3</sub>CN</b>                           |
| <b>1·0,72CH<sub>3</sub>CN</b>               | -  | +                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1·0,72CH<sub>3</sub>CN</b>               | H <sub>2</sub> O (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1·0,45CH<sub>3</sub>CN</b>                           |
| <b>1·0,45CH<sub>3</sub>CN</b>               | -  | -                              | + (3б)                              | <b>1F</b>   |
| <b>1А</b>                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CN                   | -                              | -                                   | <b>1·1,06C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN<sup>б</sup></b>   |
| <b>1·1,06C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN</b>   | -  | +                              | -                                   | <b>1D</b>   |
| <b>1А</b>                                   | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO                 | -                              | -                                   | <b>1·0,87(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sup>б</sup></b> |
| <b>1·0,87CH<sub>3</sub>CO</b>               | -  | +                              | -                                   | <b>1С</b>   |
| <b>1·0,87CH<sub>3</sub>CO</b>               | CH <sub>3</sub> CN (1а)                            | -                              | -                                   | <b>1·0,15CH<sub>3</sub>CN</b>                           |
| <b>1·0,15CH<sub>3</sub>CN</b>               | -  | -                              | + (3а)                              | <b>1В</b>   |
| <b>1·0,87CH<sub>3</sub>CO</b>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (1б)              | -                              | -                                   | <b>1А</b>   |
| <b>1·0,87CH<sub>3</sub>CO</b>               | <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> (1б)      | -                              | -                                   | <b>1E</b>   |
| <b>1·0,87CH<sub>3</sub>CO</b>               | H <sub>2</sub> O (1б)                              | -                              | -                                   | <b>1·0,16(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO</b>             |

|   |   |   |        |  |
|---|---|---|--------|--|
| $1 \cdot 0,16\text{CH}_3\text{CO}$                    | -   | - | + (3б) | <b>1G</b>  |
| <b>1A</b>   | $\text{CCl}_4$ (1a)                       | - | -      | $1 \cdot 0,52\text{CCl}_4^{\text{б}}$              |
| $1 \cdot 0,52\text{CCl}_4$                            | $\text{H}_2\text{O}$ (1б)                 | - | -      | $1 \cdot 0,1\text{CCl}_4$                          |
| $1 \cdot 0,1\text{CCl}_4$                             | -   | - | + (3б) | $1 \cdot 0,08\text{CCl}_4$                         |
| <b>1A</b>   | <i>γ</i> - $\text{C}_6\text{H}_{12}$ (1б) | - | -      | <b>1A</b>  |
| <b>1A</b>   | <i>n</i> - $\text{C}_6\text{H}_{14}$ (1б) | - | -      | <b>1A</b>  |
| <b>1A</b>   | $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ (1a)    | - | -      | $1 \cdot 1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$      |
| $1 \cdot 1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$         | -   | + | -      | <b>1A</b>  |
| $1 \cdot 1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$         | $\text{H}_2\text{O}$ (1б)                 | - | -      | $1 \cdot 0,96\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$      |
| <b>1C</b>   | $\text{H}_2\text{O}$ (1б)                 | - | -      | <b>1C</b>  |
| <b>1C</b>   | $\text{CH}_3\text{OH}$ (1б)               | - | -      | <b>1C</b>  |
| <b>1C</b>   | $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1б)      | - | -      | <b>1C</b>  |
| <b>1C</b>   | $\text{CH}_3\text{CN}$ (1a)               | - | -      | $1 \cdot 0,13\text{CH}_3\text{CN}$                 |
| $1 \cdot 0,13\text{CH}_3\text{CN}$                    | -   | + | -      | <b>1C</b>  |
| <b>1C</b>   | $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ (1c)      | - | -      | <b>1E</b>  |
| <b>1C</b>   | $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ (1a)      | - | -      | $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}^{\text{б}}$ |
| $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$               | -   | + | -      | <b>1D</b>  |
| <b>1C</b>   | $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (1a)           | - | -      | $1 \cdot 0,13(\text{CH}_3)_2\text{CO}$             |
| <b>1C</b>   | $\text{CCl}_4$ (1a)                       | - | -      | $1 \cdot 1,9\text{CCl}_4$                          |
| $1 \cdot 1,9\text{CCl}_4$                             | -   | + | -      | <b>1A</b>  |
| <b>1C</b>   | <i>γ</i> - $\text{C}_6\text{H}_{12}$ (1б) | - | -      | <b>1C</b>  |
| <b>1C</b>   | <i>n</i> - $\text{C}_6\text{H}_{14}$ (1б) | - | -      | <b>1C</b>  |
| <b>1C</b>   | $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ (1a)    | - | -      | $1 \cdot 1,16\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$      |
| $1 \cdot 1,16\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$         | -   | + | -      | <b>1C</b>  |
| раствор <b>1</b> в<br>$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | (4)                                       | - | -      | <b>1E</b>  |

Примечание:

<sup>a</sup> ТГ/ДСК/МС данные приведены в таблице 2П.

<sup>б</sup> Пары «гостя» частично растворяют «хозяин», конечное состояние представляет продукт осушки на воздухе в течение 5-10 минут при комнатной температуре.

<sup>в</sup> пары хлороформа растворяют **1A-1C**, образуя прозрачное аморфное стекло, рисунок 2П, стабильного соединения включения состава  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3$  при оптимальном соотношении «гость»/«хозяин» без дополнительной осушки.

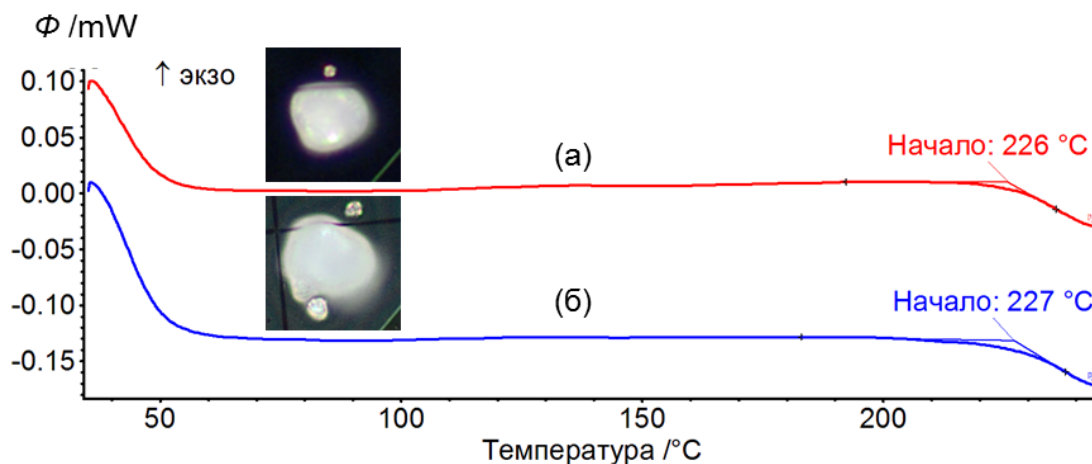


Рисунок 1П – (а) и (б) кривые высокоскоростной сканирующей калориметрии для полиморфа **1A**, снятые со скоростью нагрева 4000 К/с. Изображения кристаллических образцов в силиконовом масле на поверхности сенсорного  $\text{Si}_3\text{N}_4$  чипа до начала эксперимента.

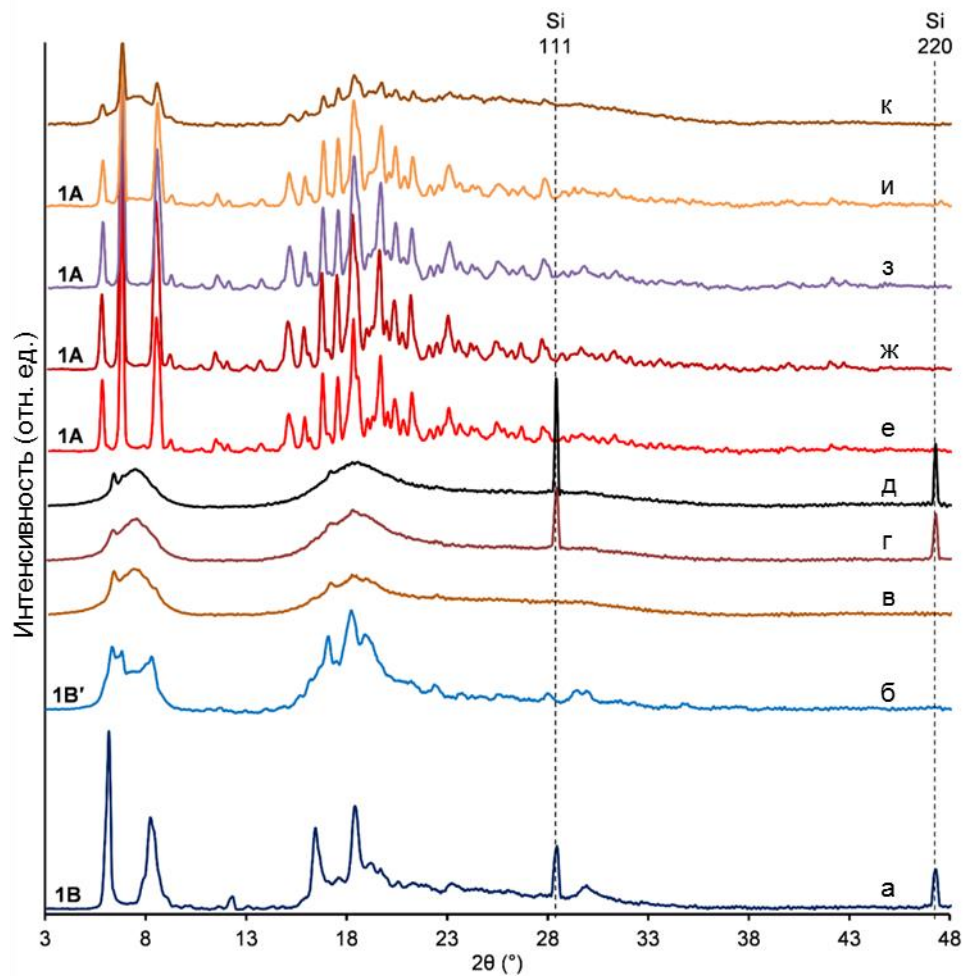


Рисунок 2П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы при комнатной температуре (а) исходной формы **1В** и продуктов последовательного его нагрева до (б) 93 °С, (в) 112 °С, (г) 120 °С, (д) 141 °С, (е) 143 °С, (ж) 160 °С, (з) 170 °С, (и) 204°С, (к) 214 °С – с промежуточным охлаждением. Дифрактограммы (а), (г) и (д) были определены добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы (е)-(к) были скорректированы добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограмма образца **1А** с добавкой SRM 640d приведена на рисунке 17П.



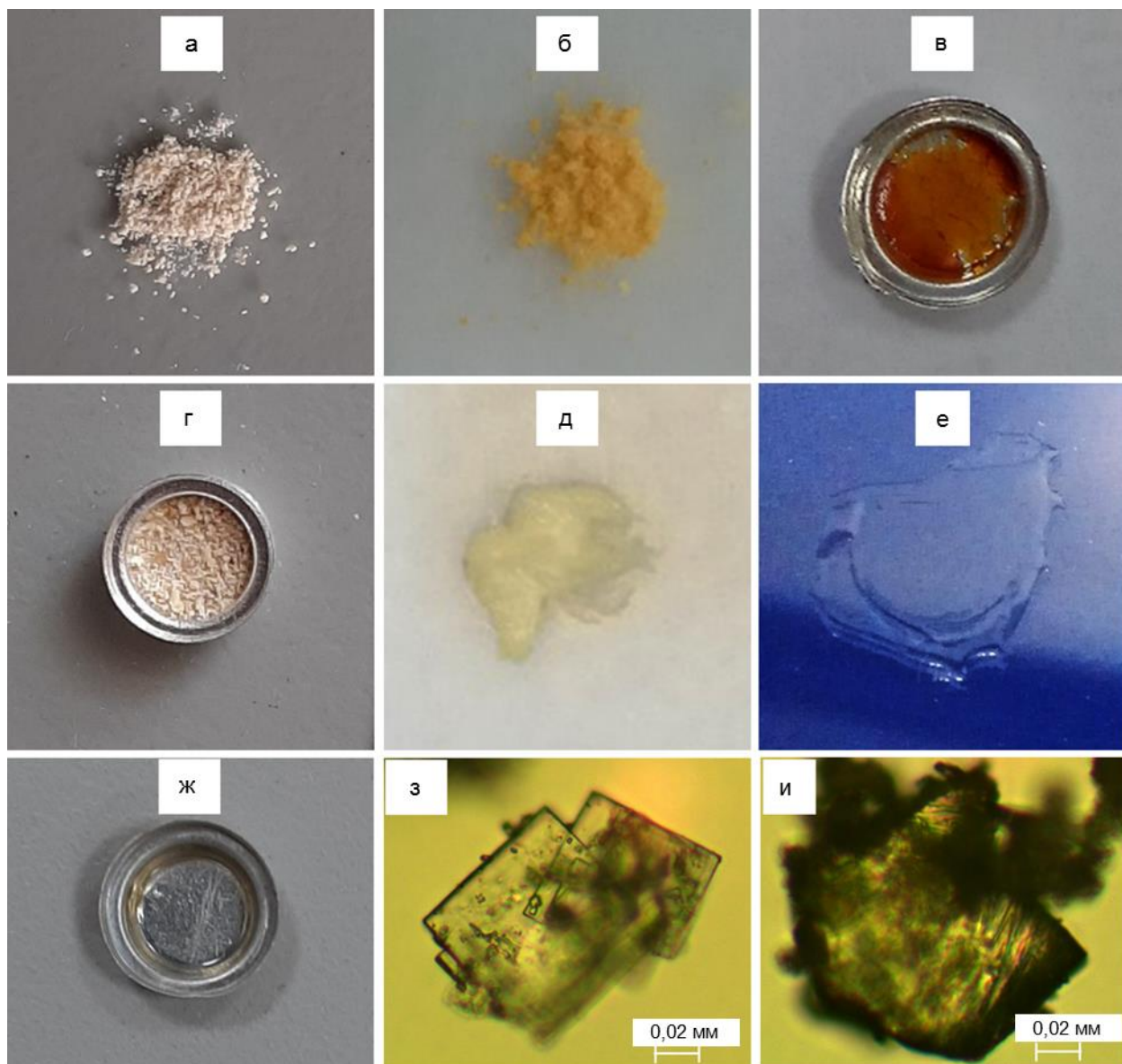


Рисунок 3П – Изображения, снятые при комнатной температуре, формы **1В** (а) в исходном состоянии и после нагрева его до (б) 204 °С и (в) 214 °С с дальнейшим охлаждением; изображения **1В** после насыщения парами (г) ацетонитрила, (д) ацетона (частичное растворение), (е) хлороформа (полное растворение) после дополнительной осушки выдерживанием на воздухе при комнатной температуре; (ж) изображение прозрачного аморфного стекла  $1 \cdot 0.8\text{CHCl}_3$ , приготовленного насыщением каликсарена **1** парами «гостя» в оптимальном соотношении «гость-хозяин» без дополнительной осушки. Изображения, полученные с помощью микроскопа при комнатной температуре, кристаллов (з) полиморфа **1В** и (и) формы **1А** из **1В** нагревом до 160 °С.

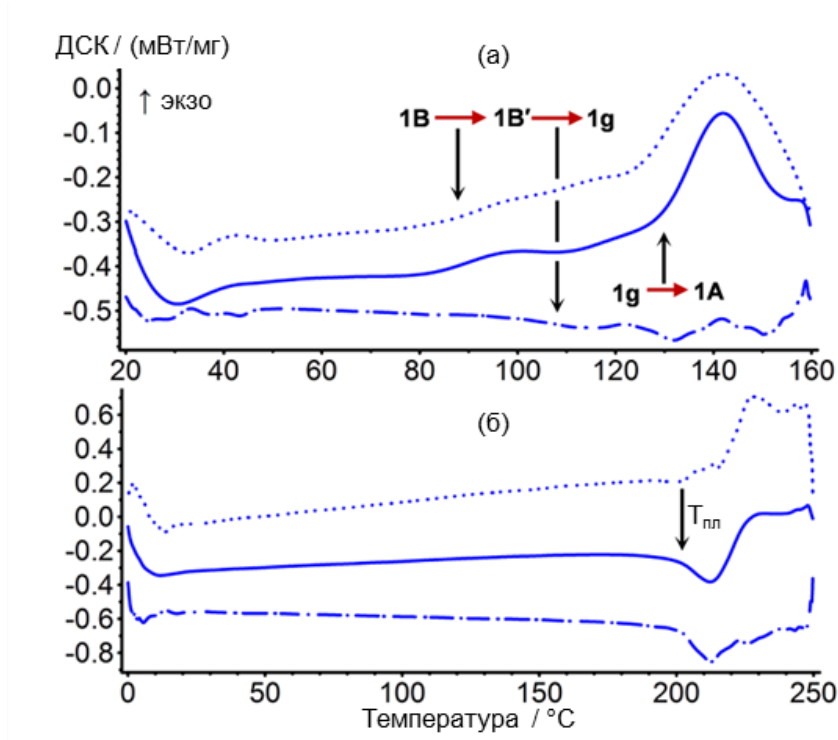


Рисунок 4П – ТМ-ДСК кривые (а) исходной формы при первом нагреве; (б) полиморфа **1А**, приготовленного после первого цикла нагрева/охлаждения. Сплошные линии соответствуют общей ДСК кривой, пунктирно-точечные и точечные линии соответствуют обратим и не обратим переходам, соответственно. Кривые охлаждения после каждого нагрева приведены на рисунке 5П.

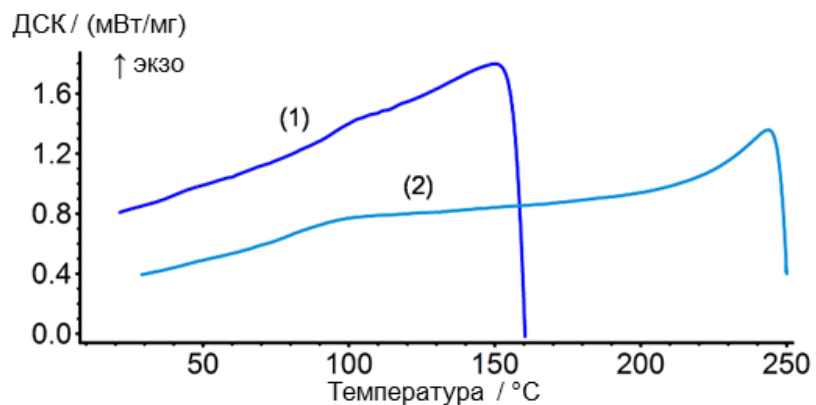


Рисунок 5П – ДСК кривые охлаждения: (1) после нагрева **1В** до 160 °С; (2) после последующего нагрева до 250 °С.

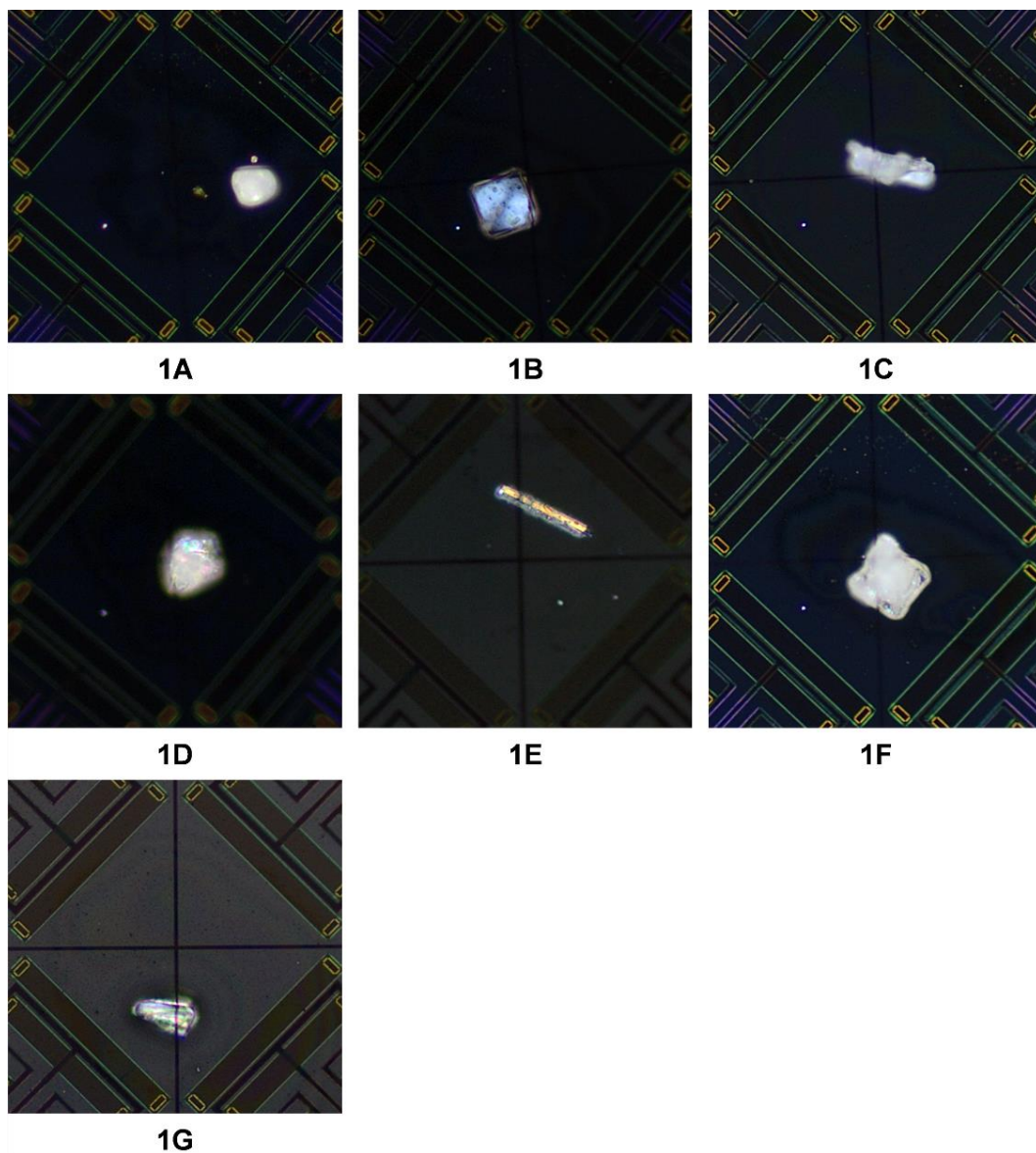


Рисунок 6П – Изображения оптической микроскопии исходных полиморфных образцов с добавкой силиконового масла на сенсорном MEMS чипе в поляризованном отраженном свете при комнатной температуре для эксперимента с помощью высокоскоростной сканирующей калориметрии со скоростью нагрева 4000 К/с, рисунок 19.

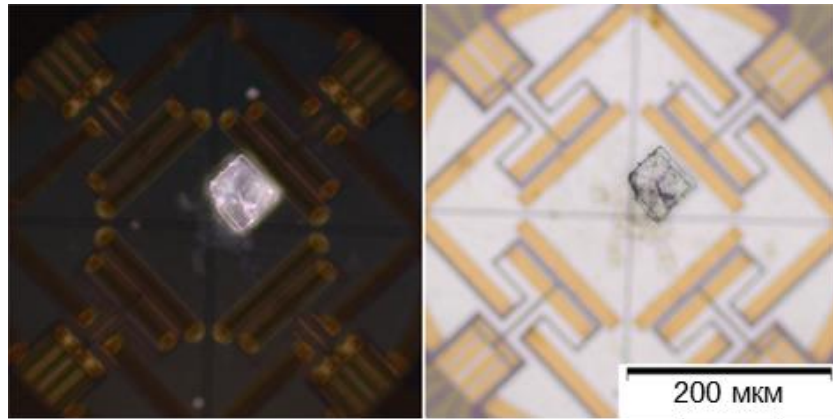


Рисунок 7П – Изображения, полученные с помощью оптической микроскопии, в поляризованном и отраженном свете при комнатной температуре сростков кристаллов исходной формы **1В** на поверхности сенсорного MEMS чипа перед проведением эксперимента с помощью высокоскоростной сканирующей калориметрии со скоростью нагрева 4000 К/с.



Рисунок 8П – Изображения, полученные с помощью оптической микроскопии, в поляризованном и отраженном свете при комнатной температуре исходной формы **1В**, который был использован для получения формы **1А** нагревом до 200 °С и охлаждением до комнатной температуры со скоростью нагрева/охлаждения 10 К/с. Изображения, полученной таким образом, образца формы **1А** показаны на рисунке 9б.

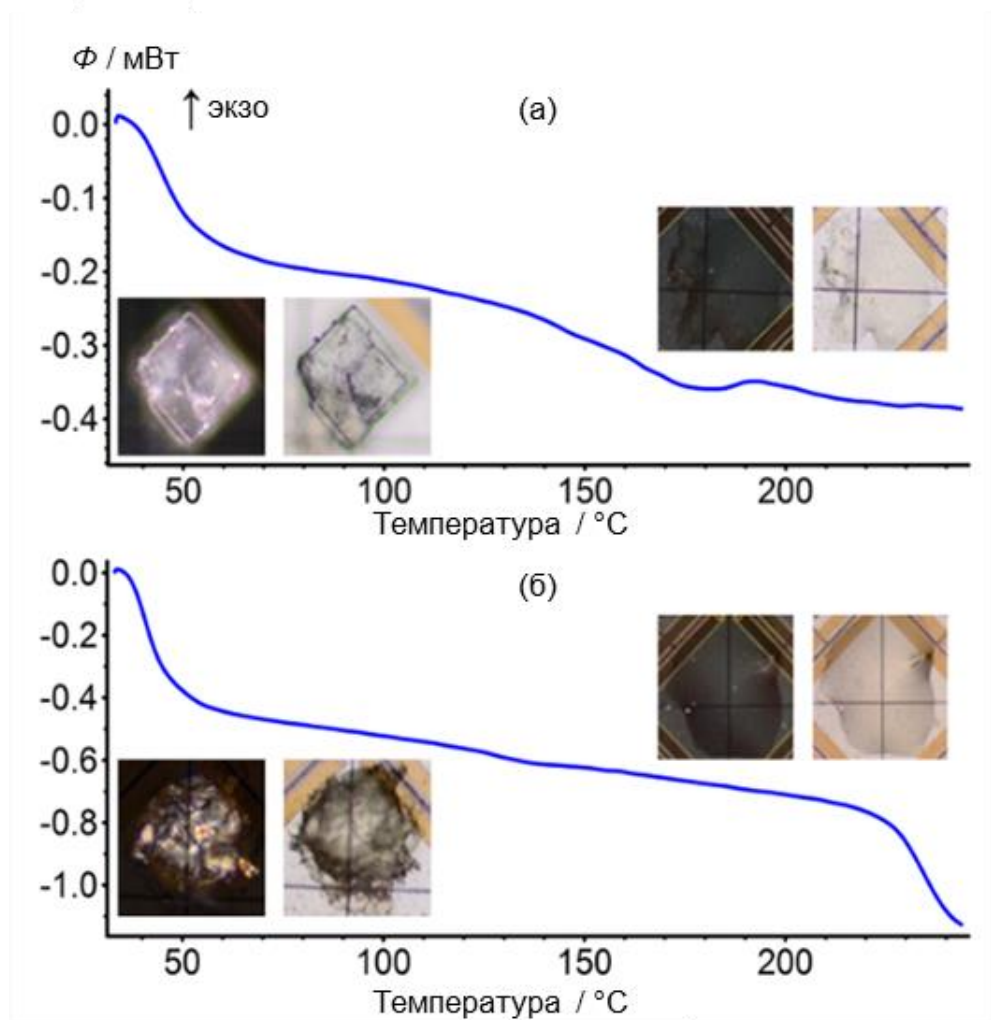


Рисунок 9П – ДСК кривые сrostков микрокристаллов полиморфов (а) **1В** и (б) **1А**. Скорость нагрева 4000 К/с. Изображения образцов, соответствующие начальному и конечному состояниям после цикла нагрева/охлаждения в поляризованном свете при комнатной температуре. Кривые высокоскоростной сканирующей калориметрии определены без добавки силиконового масла.

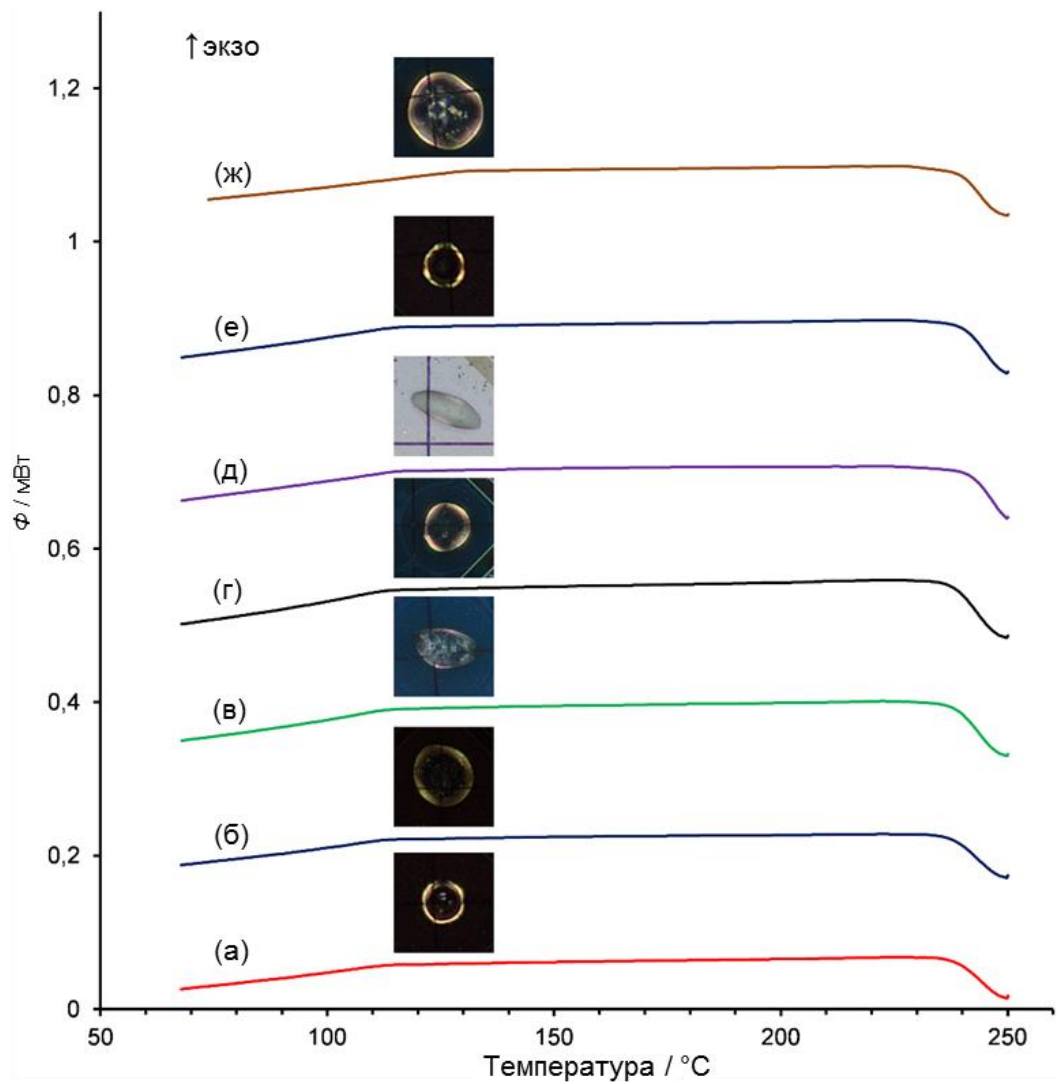


Рисунок 10П – ДСК кривые, полученные с помощью высокоскоростной сканирующей калориметрии со скоростью нагрева 4000 К/с, образцов в силиконовом масле предварительно нагретых с той же скоростью: (а) **1А**, (б) **1В**, (в) **1С**, (г) **1Д**, (д) **1Е**, (е) **1F** и (ж) **1G**. Изображения образцов в конечных формах при комнатной температуре, снятые в поляризованном свете. Изображения исходных образцов показаны на рисунке 6П.

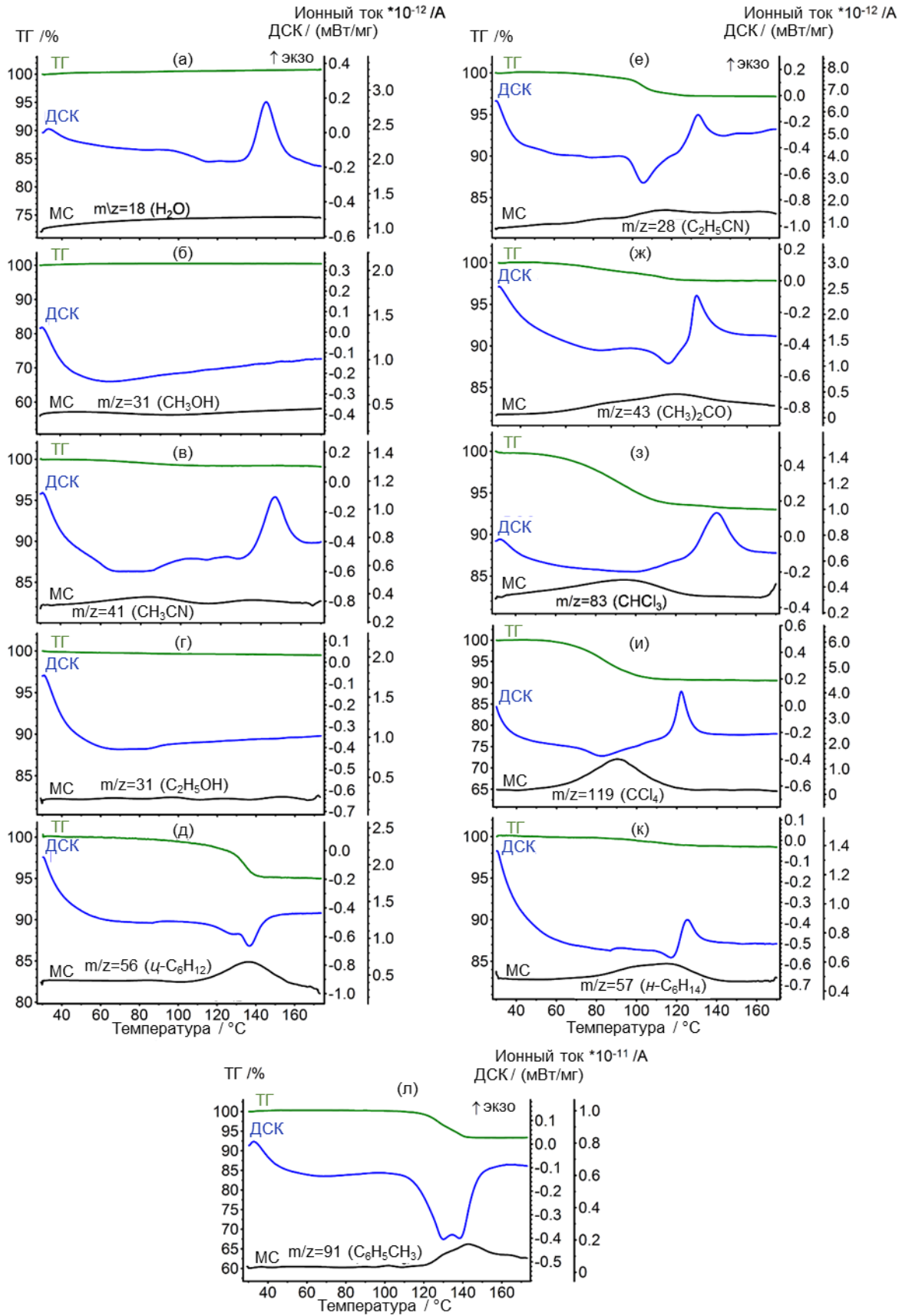


Рисунок 11П – Данные ТГ/ДСК/МС анализа продуктов насыщения формы **1В** с парами (а) воды, (б) метанола, (в) ацетонитрил, (г) этанол,

(д) циклогексан, (е) пропионитрил, (ж) ацетон, (з) хлороформ, (и) тетрахлорметан, (к) *n*-гексан, (л) толуол.

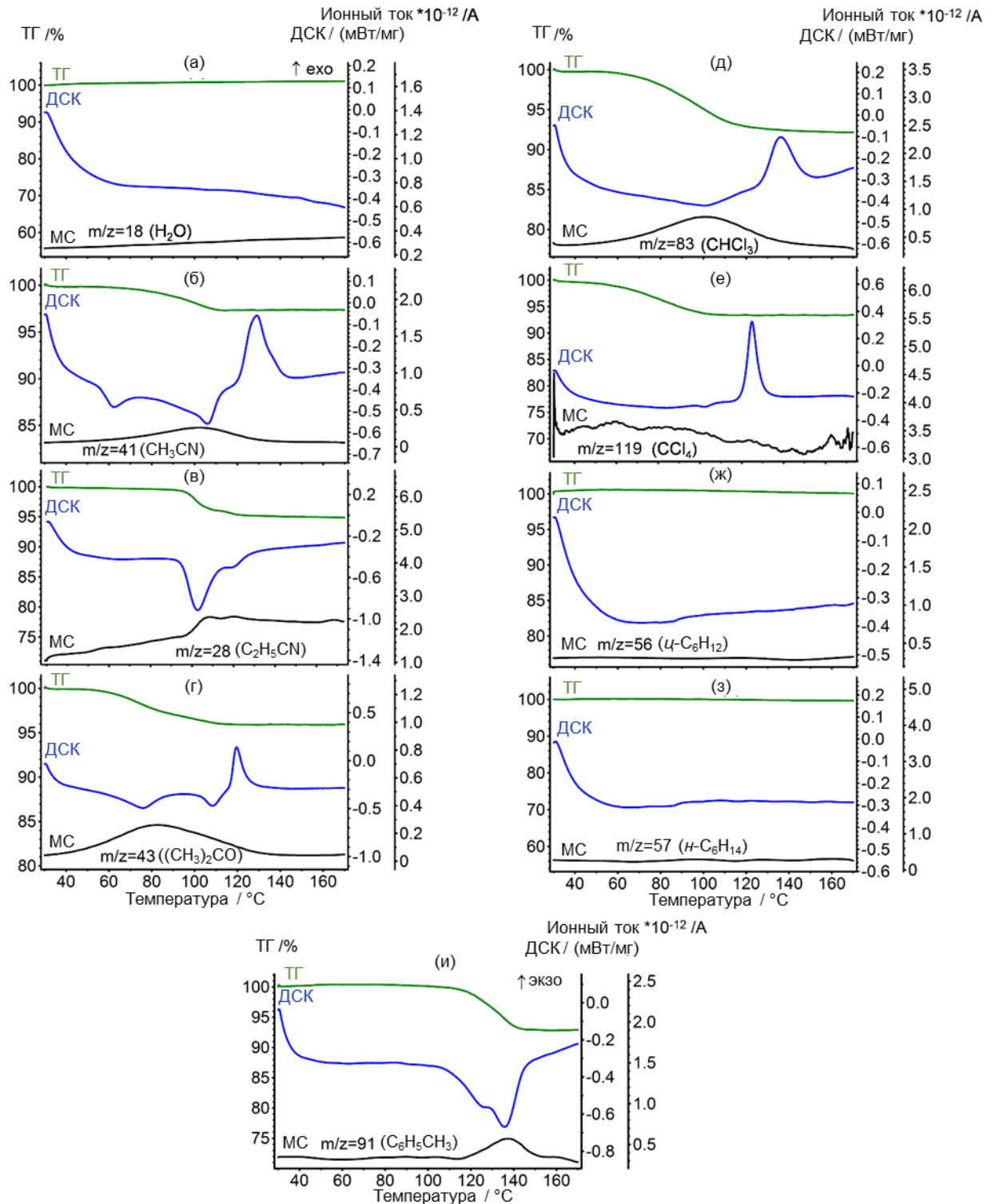


Рисунок 12П – Данные совмещенного ТГ/ДСК/МС анализа продуктов насыщения полиморфа 1А парами: (а) воды, (б) ацетонитрила, (в) пропионитрила, (г) ацетона, (д) хлороформа, (е) тетрахлорметана, (ж) циклогексан, (з) *n*-гексан, (и) толуол.



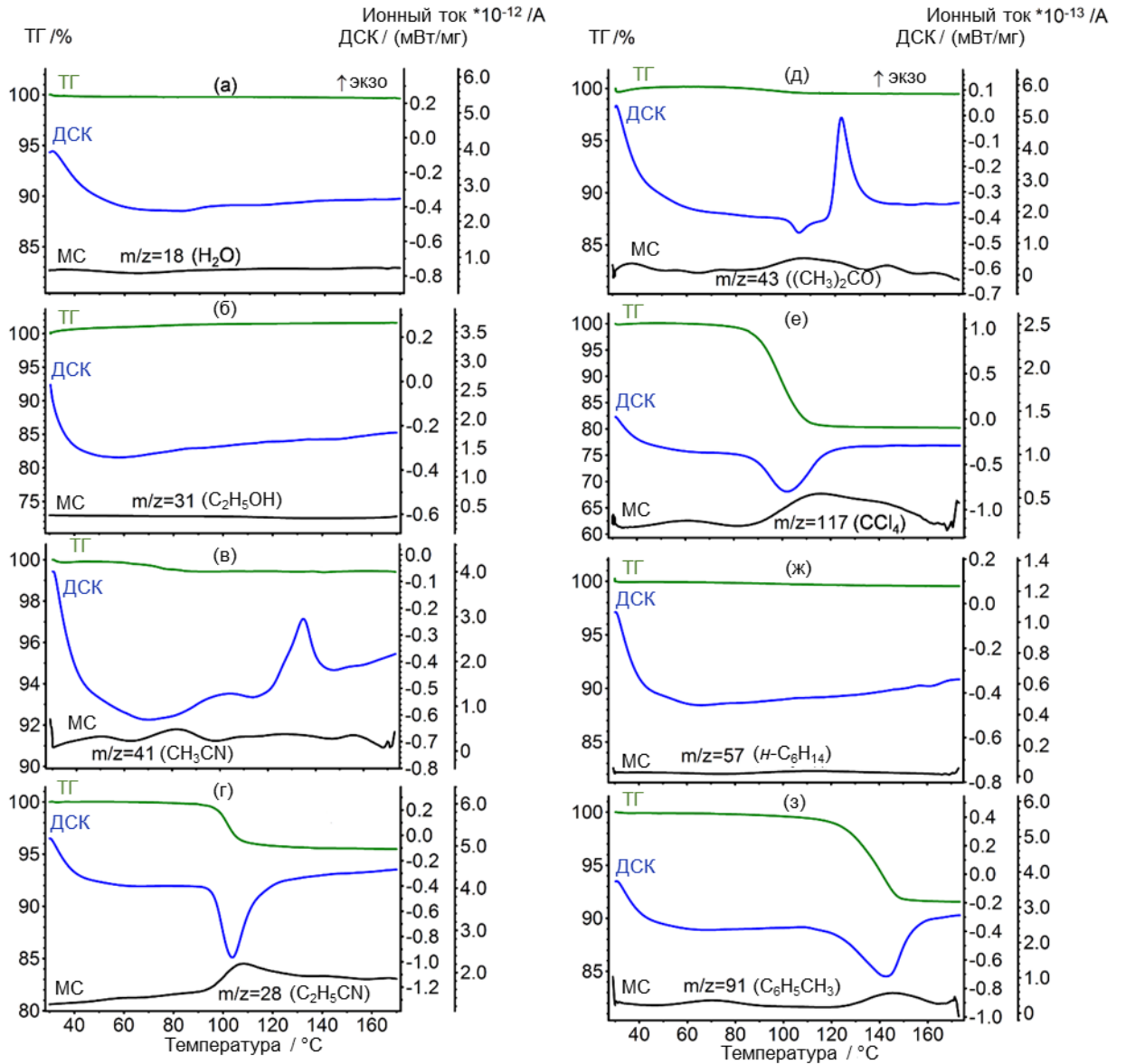


Рисунок 13П – Данные совмещенного ТГ/ДСК/МС анализа продуктов насыщения формы **1С** парам: (а) воды, (б) этанола, (в) ацетонитрила, (г) пропионитрила, (д) ацетона, (е) тетрахлорметана, (ж) *n*-гексана, (з) толуола.

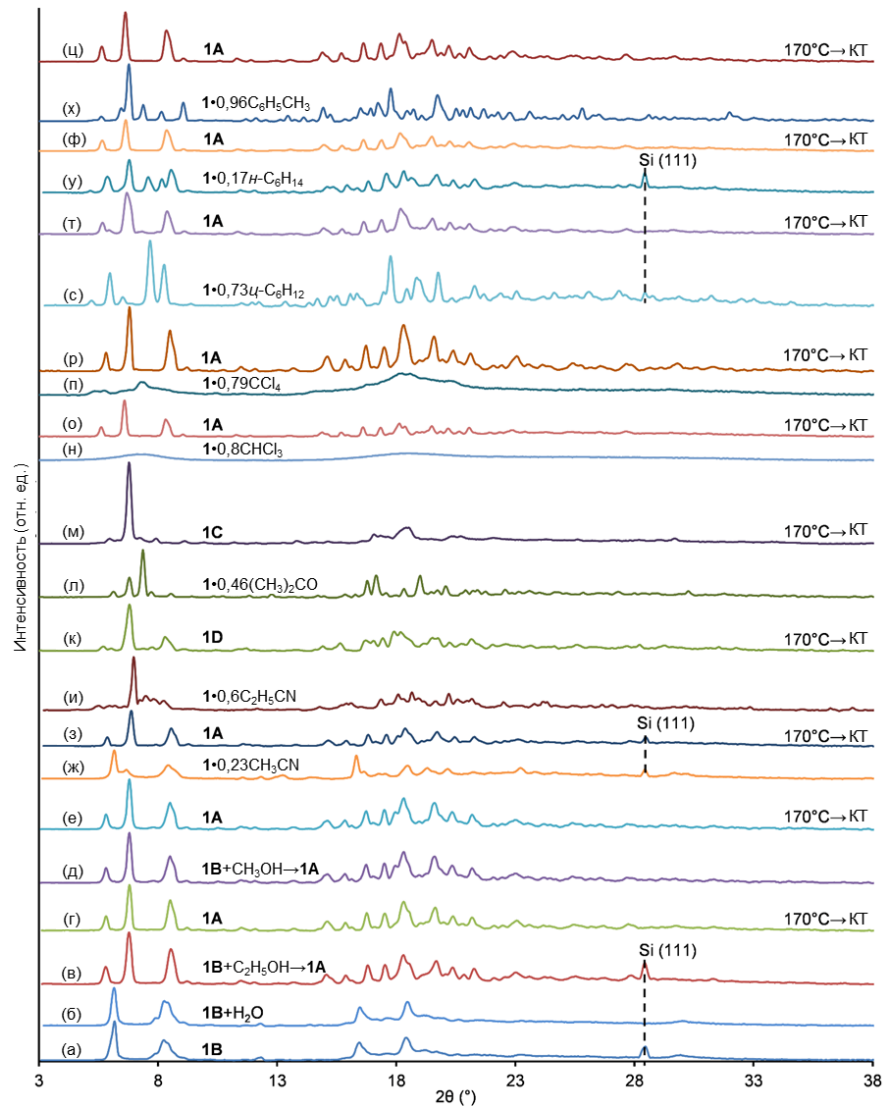


Рисунок 14П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре (КТ), (а) исходной формы **1В** и формы «хозяина» без «гостя», полученные уравниванием в системе «**1В**+пары «гостя»»: (б) «**1В**+H<sub>2</sub>O», (в) «**1В**+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН», (д) «**1В**+CH<sub>3</sub>ОН»; дифрактограммы соединений включений, приготовленные из **1В** в этих системах: (ж) **1**·0,23CH<sub>3</sub>CN, (и) **1**·0,6C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN, (л) **1**·0,46(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, (н) **1**·0,8CHCl<sub>3</sub>, (п) **1**·0,79CCl<sub>4</sub> (*I*\*2), (с) **1**·0,73*ц*-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> (*I*\*2), (у) **1**·0,17*н*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> (*I*\*2), (х) **1**·0,96C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> (*I*\*0.7). Выше каждой дифрактограммы продукта насыщения показаны продукты нагрева их до 170 °С со скоростью 10 К/мин и охлаждения до комнатной температуры. Обозначение (*I*\*2) означает, что интенсивность дифрактограммы умножена на 2. Дифрактограммы помеченные с помощью «Si 111» были определены добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы полиморфов (б), (г), (д), (е), (з), (к), (л), (м), (о), (т), (ф) и (ц) были скорректированы добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы образцов полиморфов с добавкой SRM 640d приведены на рисунке 17П.

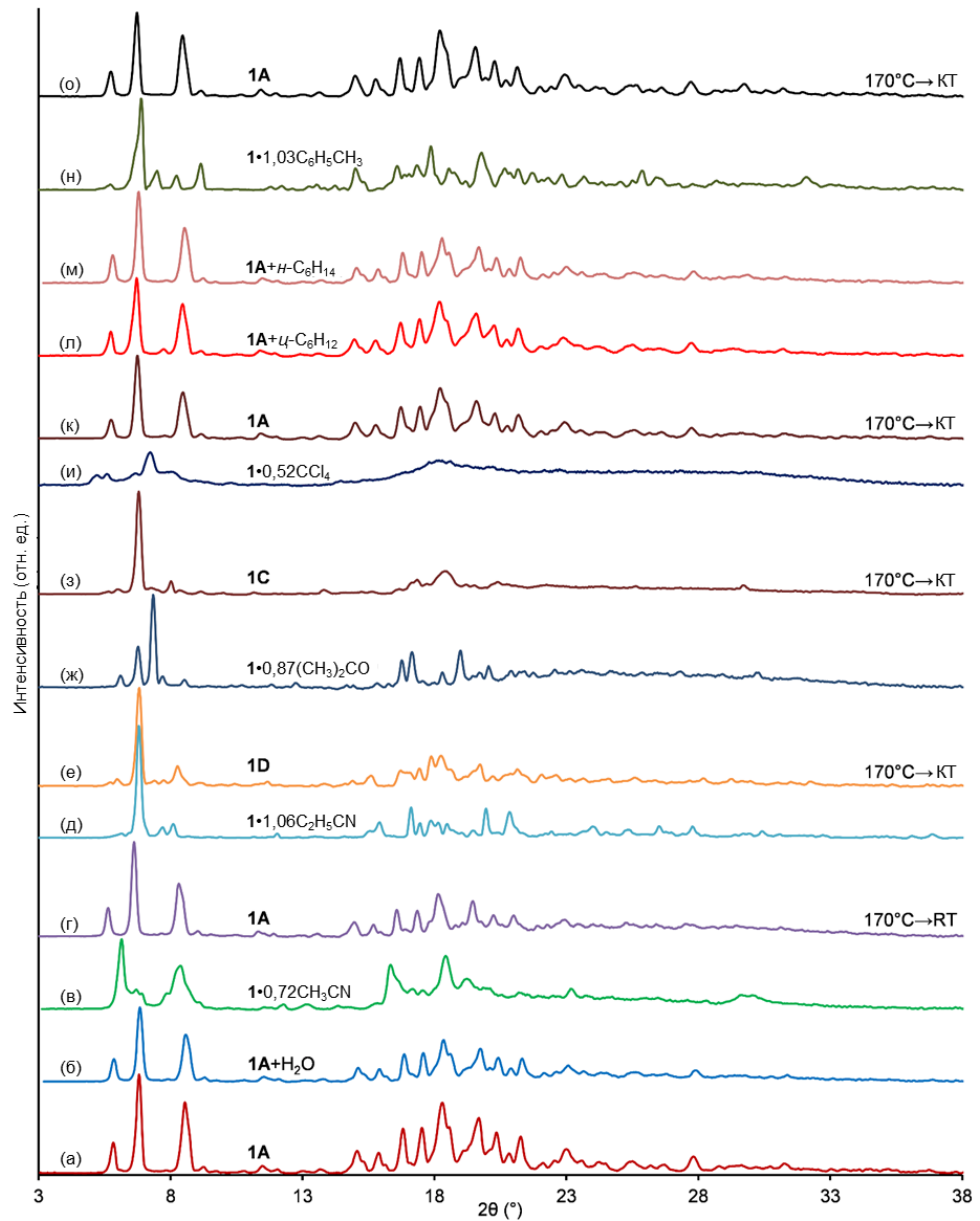


Рисунок 15П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, полученные при комнатной температуре (КТ), (а) исходной формы **1A** и форм «хозяина» без «гостя», приготовленных уравниванием в системе «**1A**+пары «гостя»»: (б) «**1A**+H<sub>2</sub>O», (л) «**1A**+η-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>», (м) «**1A**+n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>»; дифрактограммы соединений включения, приготовленных из **1A** в этих системах: (в) **1**·0,72CH<sub>3</sub>CN (*I*\*1,5), (д) **1**·1,06C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN, (ж) **1**·0,87(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, (и) **1**·0,52CCl<sub>4</sub> (*I*\*2,5), (н) **1**·1,03C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>. Выше каждой дифрактограммы продукта насыщения показаны продукты нагрева их до 170 °C со скоростью 10 К/мин и охлаждения до комнатной температуры. Обозначения (*I*\*1,5), (*I*\*2,5) означают, что интенсивность дифрактограмм умножена на 1,5 и 2,5, соответственно. Дифрактограммы полиморфов (а), (б), (г), (е), (з), (к), (м) и (о) были скорректированы добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы образцов полиморфов с добавкой SRM 640d приведены на рисунке 17П.

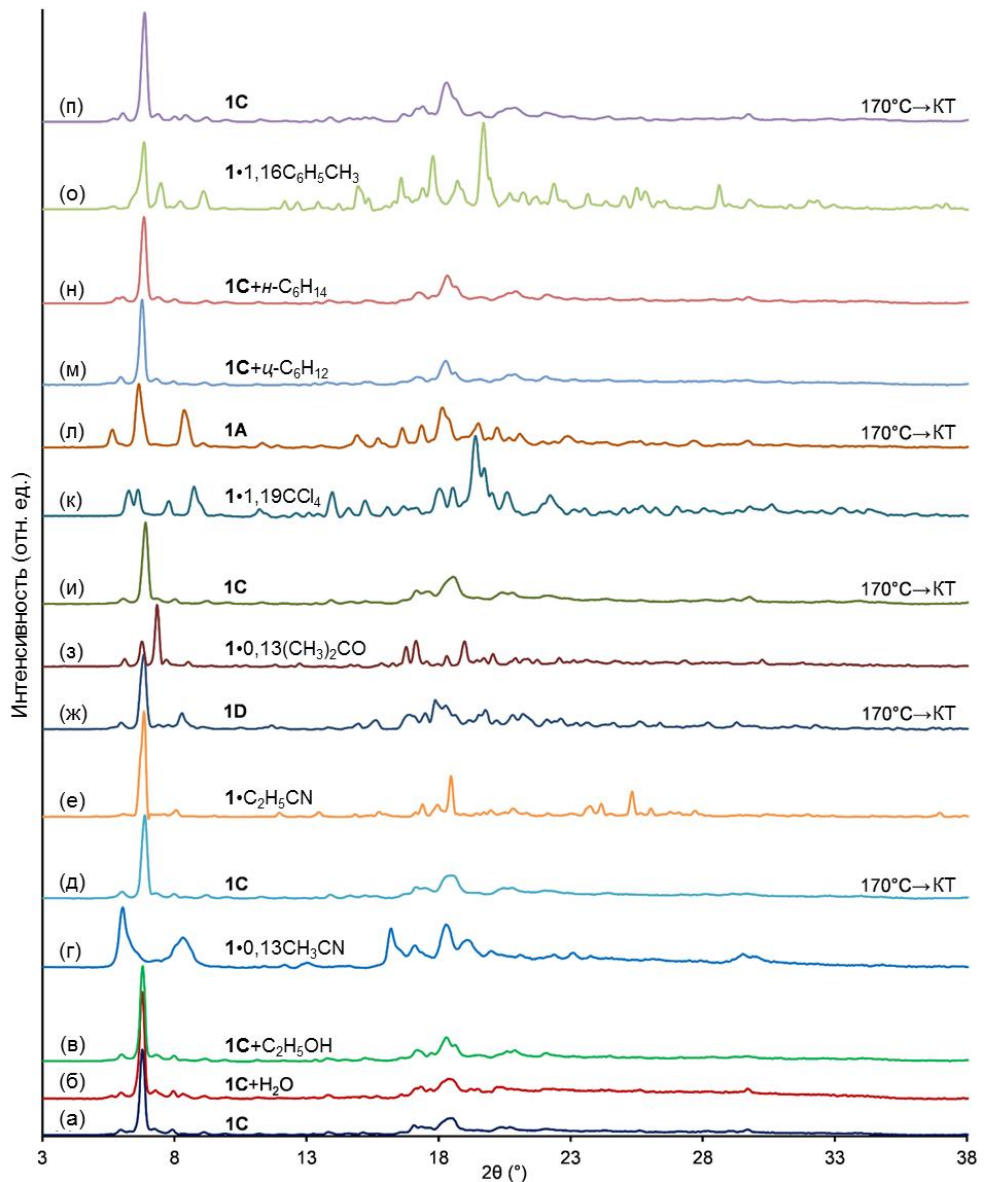


Рисунок 16П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре (КТ), (а) исходной формы **1C** и формы «хозяина» без «гостя», приготовленных в системе «**1C**+пары «гостя»»: (б) «**1C**+H<sub>2</sub>O», (в) «**1C**+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH», (н) «**1C**+η-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>», (о) «**1C**+η-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>»; дифрактограммы соединений включения, приготовленных из **1C** в этих системах: (г) **1·0,13CH<sub>3</sub>CN**, (е) **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN**, (з) **1·0,13(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO** (*I*\*2), (к) **1·0,8CHCl<sub>3</sub>**, (л) **1·1,9CCl<sub>4</sub>**, (п) **1·1,16C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>**. Выше каждой дифрактограммы продукта насыщения показаны продукты нагрева их до 170 °С со скоростью 10 К/мин и охлаждения до комнатной температуры. Обозначение (*I*\*2) означает, что интенсивность дифрактограммы умножена на 2. Дифрактограммы полиморфов (а), (б), (в), (д), (ж), (и), (м) и (п) были скорректированы добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы образцов полиморфов с добавкой SRM 640d приведены на рисунке 17П.

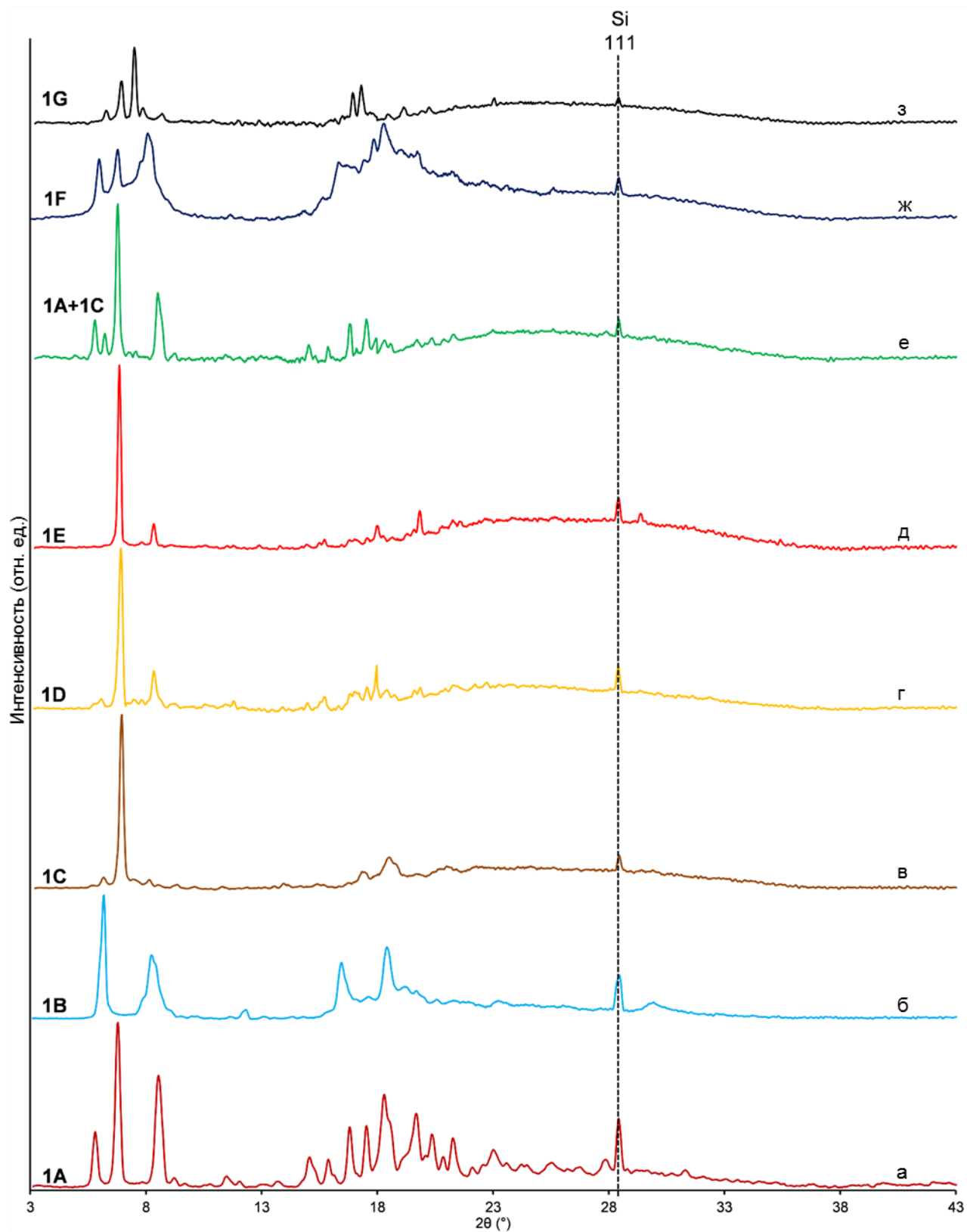


Рисунок 17П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре, полиморфов каликсарена **1** с добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d.

Таблица 2П – Данные ТГ/ДСК/МС для продуктов насыщения в бинарной системе «гость-хозяин» **1А**, **1В**, **1С** полиморфов каликсарена **1**, а также упаковка «хозяина», образующаяся после 170°C по данным порошковой рентгеновской дифрактометрии<sup>а</sup>

| «Гость»                                       | <b>1А</b>      |                   |                                    |  |                                    | <b>1В</b>      |                   |                                    |   |                                    | <b>1С</b>      |                  |                                    |   |                                    |
|---|----------------|-------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|----------------|-------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|----------------|------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|
|   | $\Delta m$ , % | <i>S</i>          | $T_{\text{ухода}}^{\text{б}}$ , °С | $\Delta H_{\text{крист}}$ кДж/моль ( $T_{\text{крист}}^{\text{в}}$ , °С) | Поли-морф (170°C →КТ) <sup>г</sup> | $\Delta m$ , % | <i>S</i>          | $T_{\text{ухода}}^{\text{б}}$ , °С | $\Delta H_{\text{крист}}$ кДж/моль ( $T_{\text{крист}}^{\text{в}}$ , °С) <sup>в</sup> | Поли-морф (170°C →КТ) <sup>г</sup> | $\Delta m$ , % | <i>S</i>         | $T_{\text{ухода}}^{\text{б}}$ , °С | $\Delta H_{\text{крист}}$ кДж/моль ( $T_{\text{крист}}^{\text{в}}$ , °С) <sup>в</sup> | Поли-морф (170°C →КТ) <sup>г</sup> |
| CH <sub>3</sub> CN                            | 2,44           | 0,72              | 82                                 | -25(121)   | <b>1А</b>                          | 0,8            | 0,23              | 66                                 | -27(135)  | <b>1А</b>                          | 0,46           | 0,13             | 68                                 | -18(123)  | <b>1С</b>                          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН <sup>д</sup> | 0              | –                 | –                                  | –  | <b>1А</b>                          | 0              | –                 | –                                  | –   | <b>1А</b>                          | 0              | –                | –                                  | –   | <b>1С</b>                          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CN              | 4,65           | 1,06 <sup>е</sup> | 97                                 | –  | <b>1D</b>                          | 2,86           | 0,6 <sup>е</sup>  | 100                                | -14(115)  | <b>1D</b>                          | 4,39           | 1,0 <sup>е</sup> | 97                                 | –   | <b>1D; 1F<sup>ж</sup></b>          |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> СО            | 4,04           | 0,87 <sup>е</sup> | 61                                 | -17(117)   | <b>1С</b>                          | 2,2            | 0,46 <sup>е</sup> | 74                                 | -13(118)  | <b>1С</b>                          | 0,65           | 0,13             | 81                                 | -19(118)  | <b>1С</b>                          |
| CCl <sub>4</sub>                              | 6,27           | 0,52 <sup>е</sup> | 63                                 | -23(121)   | <b>1А</b>                          | 9,29           | 0,79 <sup>е</sup> | 68                                 | -15(118)  | <b>1А</b>                          | 19,78          | 1,9 <sup>е</sup> | 90                                 | –   | <b>1А</b>                          |
| <i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>      | 0              | –                 | –                                  | –  | <b>1А</b>                          | 4,88           | 0,73              | 128                                | –   | <b>1А</b>                          | 0              | –                | –                                  | –   | <b>1С</b>                          |
| <i>н</i> -C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>      | 0              | –                 | –                                  | –  | <b>1А</b>                          | 1,2            | 0,17              | 88                                 | -7(119)   | <b>1А</b>                          | 0              | –                | –                                  | –   | <b>1С</b>                          |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> | 7,36           | 1,03 <sup>е</sup> | 119                                | –  | <b>1А</b>                          | 6,89           | 0,96 <sup>е</sup> | 119                                | –   | <b>1А</b>                          | 8,2            | 1,16             | 127                                | –   | <b>1С</b>                          |

Примечание:

<sup>а</sup> пары СНСl<sub>3</sub> полностью растворяют каликсарен **1**, после высушивания раствора образуется клатраты состава: **1**•0.8СНСl<sub>3</sub> ( $T_1 = 72^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{крист}} = 128^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_{\text{крист}} = -26$  кДж/моль). Нагрев **1**•0.8СНСl<sub>3</sub> до 170°C дает полиморф **1А**. Пары Н<sub>2</sub>О не связывается полиморфами **1А-1С** и не меняют их упаковку;

<sup>б</sup> $T_{\text{ухода}}$  – начала ухода «гостя» из клатрата (соединения-включения);

<sup>в</sup> $T_{\text{крист}}$  – температура начала холодной кристаллизации «хозяина» **1**;

<sup>г</sup> полиморфная модификация каликсарена **1**, образующаяся после нагрева продукта насыщения «хозяина» **1** до 170°C и охлаждения до комнатной температуры (КТ);

<sup>д</sup> такие же результаты дает СН<sub>3</sub>ОН;

<sup>е</sup> в парах «гостя» наблюдается частичное растворение каликсарена, состав клатрата определялся после его выдерживания на воздухе в течение 10 минут;

<sup>ж</sup> полиморф **1Е** был приготовлен выдерживанием **1С** в парах пропионитрила в слегка разгерметизированной системе, что могло привести к снижению порога активности паров «гостя» для образования стабильного клатрата. Отсутствие сольватной молекулы было подтверждено данными РСА.

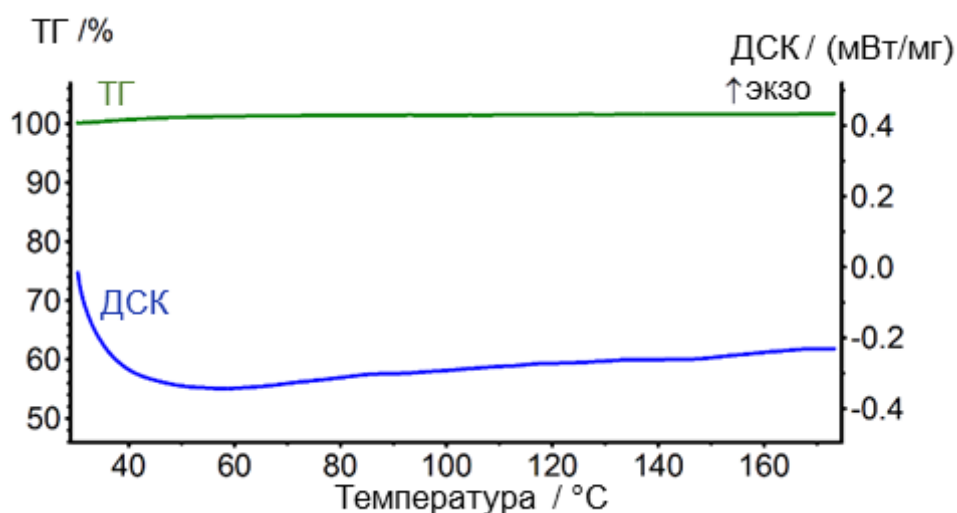


Рисунок 18П – Данные ТГ/ДСК анализа полиморфа **1Е**, приготовленного кристаллизацией из жидкого раствора в этаноле путем полного выпаривания растворителя на воздухе при комнатной температуре (процедура 4).

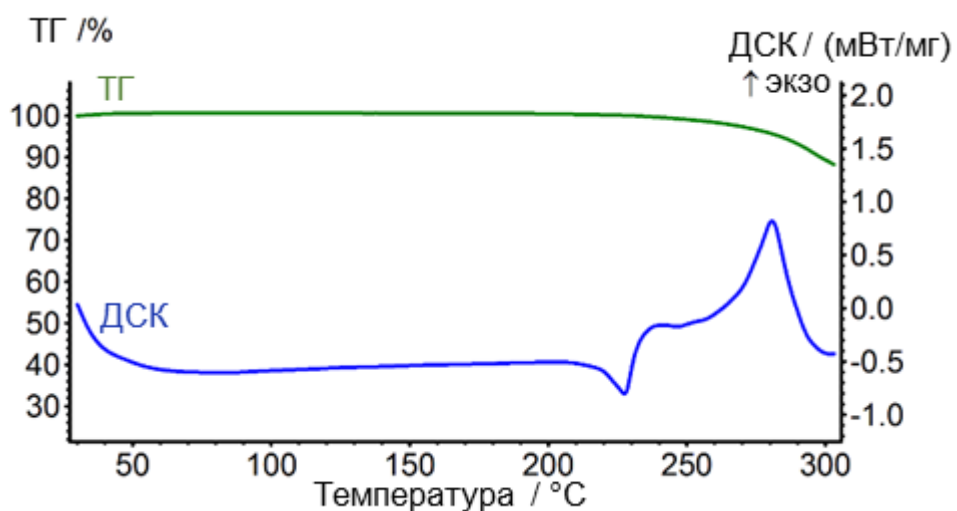


Рисунок 19П – Данные ТГ/ДСК анализа полиморфа **1С**, приготовленного нагревом  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  до 170 °С и охлаждением до комнатной температуры (процедура 2).

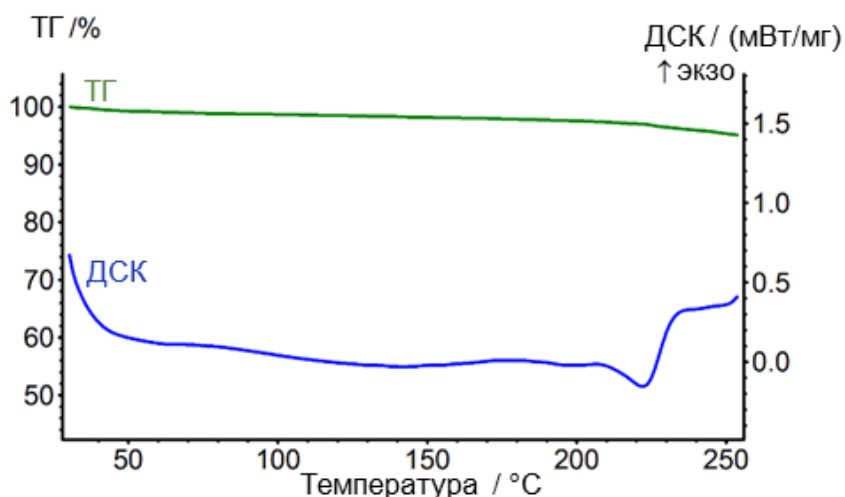


Рисунок 20П – Данные ТГ/ДСК анализа полиморфа **1D**, приготовленного нагревом  $1 \cdot 0,6\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$  до  $170\text{ °C}$  и охлаждением до комнатной температуры.

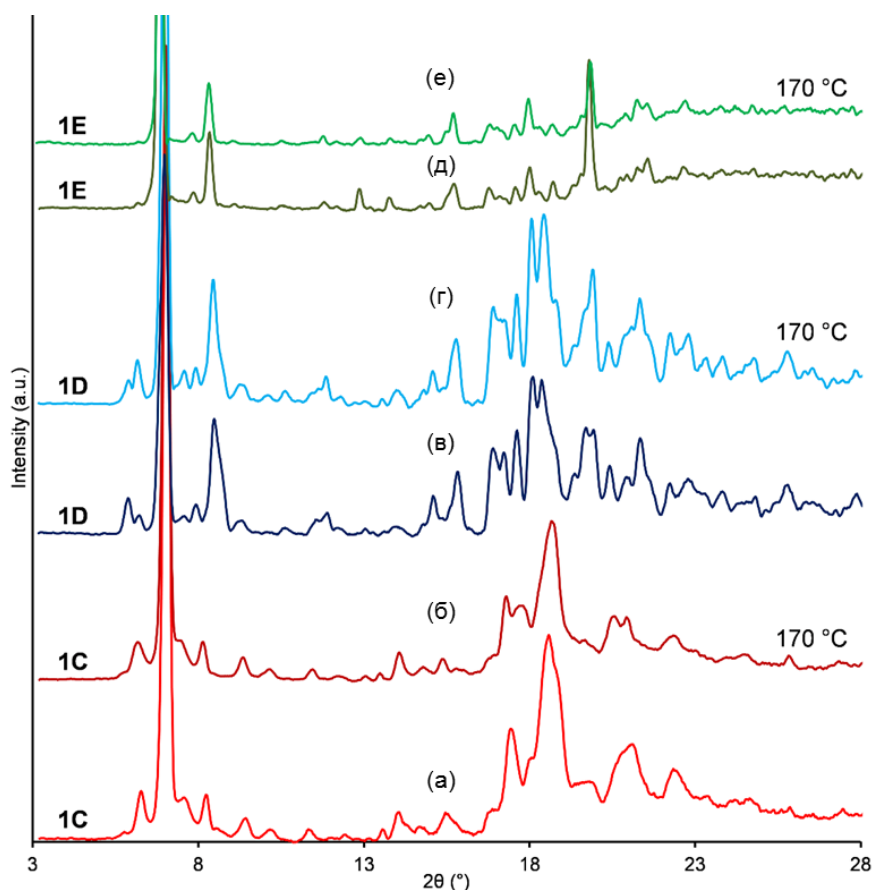


Рисунок 21П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре, исходных полиморфов (а) **1C** из  $1 \cdot 0,87\text{Me}_2\text{CO}$ , (в) **1D** из  $1 \cdot 1,06\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ , (д) **1E** из раствора **1** в этаноле, и дифрактограммы (б), (г), (е) продуктов их нагрева до  $170\text{ °C}$  и последующего охлаждения до комнатной температуры, соответственно. Процедуры, использованные для приготовления каждой формы представлены в таблице 1П.



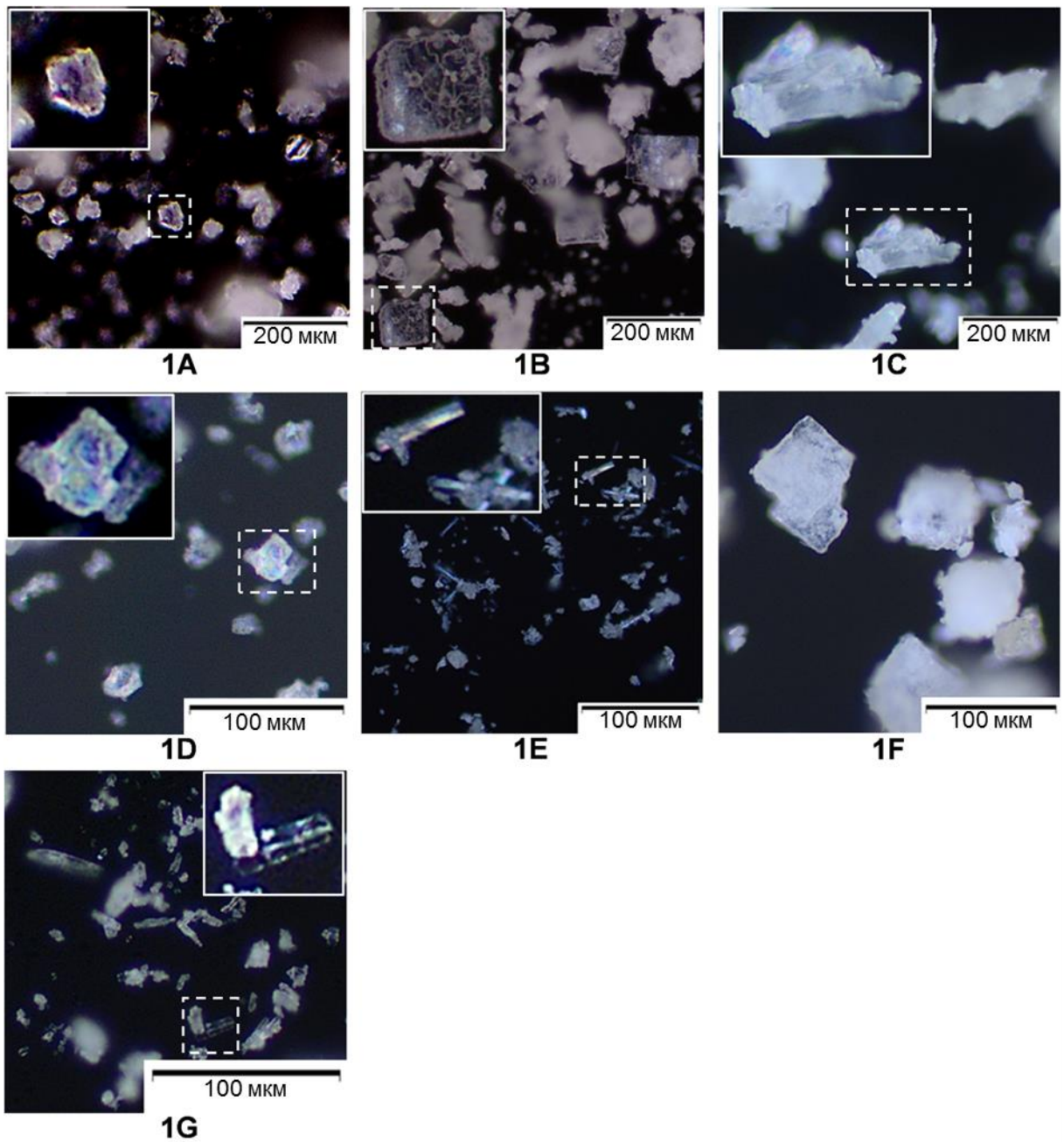


Рисунок 22П – Изображения порошкообразных образцов полиморфов, снятых с помощью оптической микроскопии в поляризованном отраженном свете.

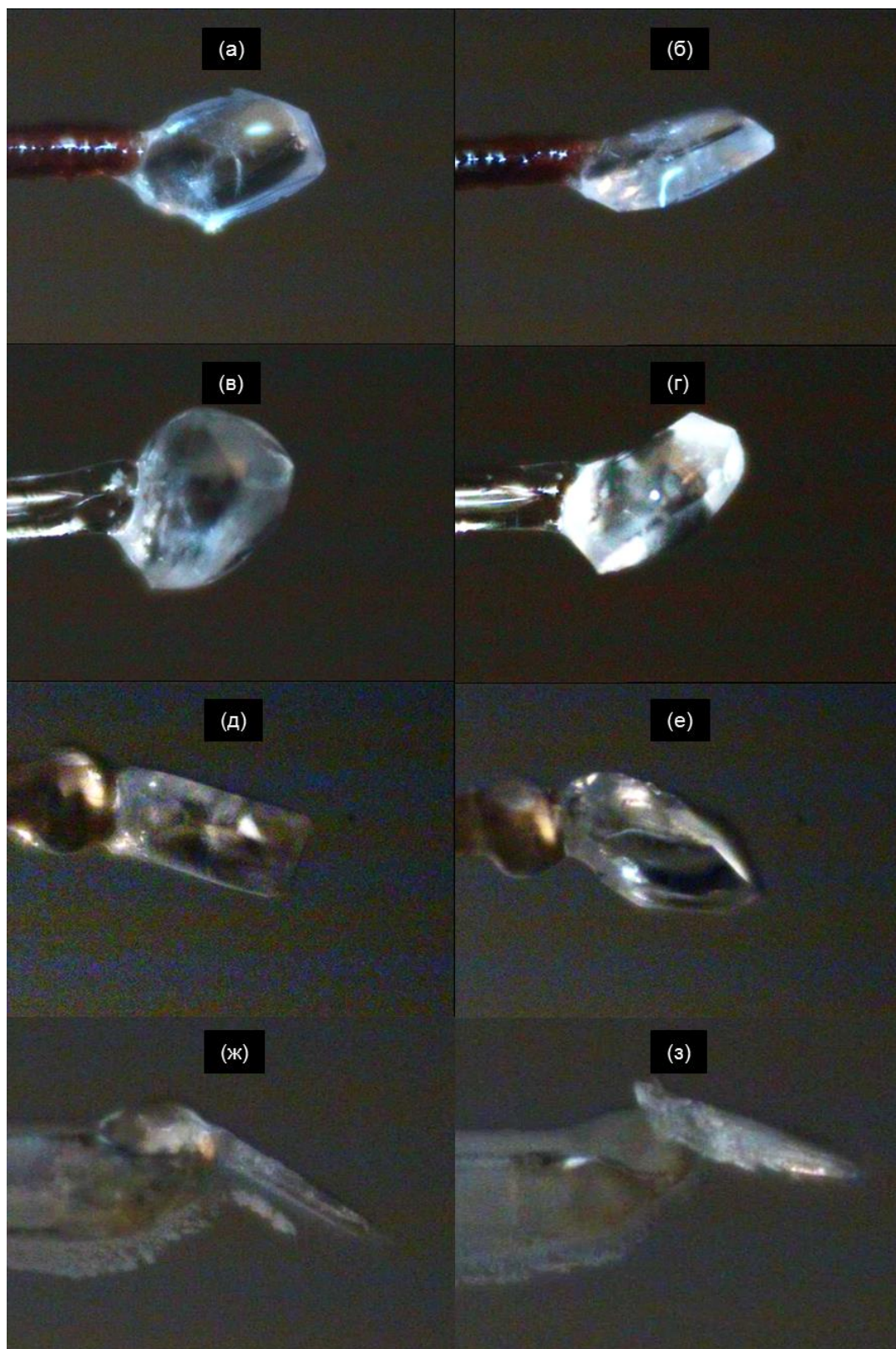


Рисунок 23П – Изображения кристаллов, изученных методом рентгеноструктурного анализа (РСА): (а-б) сольвата  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ ; (в-г) сольвата  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; (д-е) сольвата  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ ; (ж-з) полиморфа  $1\text{E}$ , приготовленного в системе « $1$ +пары  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ » с применением процедуры 1б, рисунок 15.

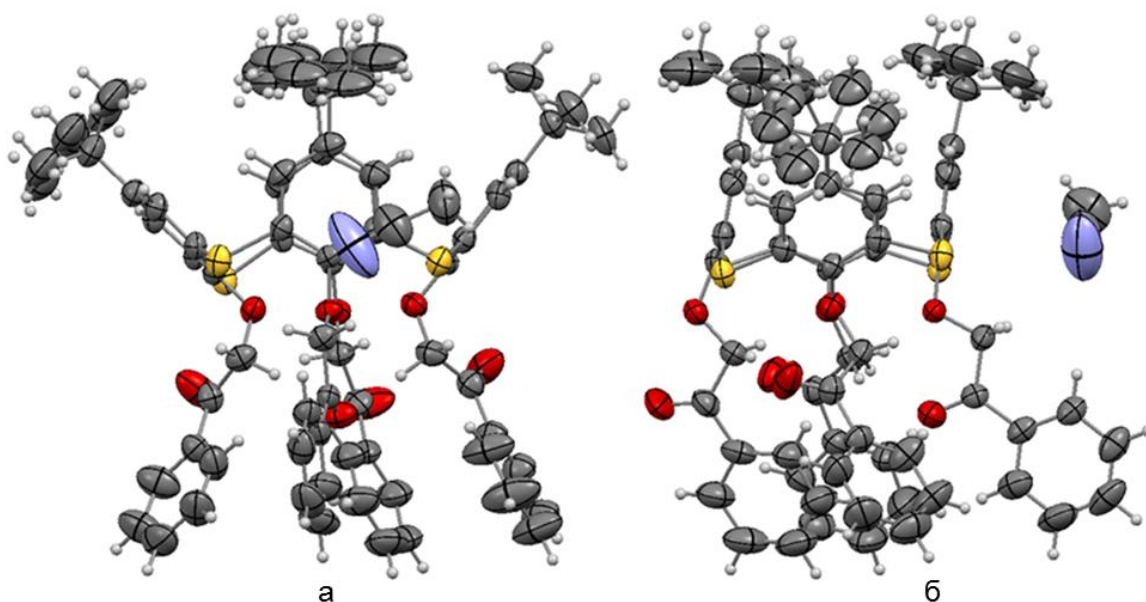


Рисунок 24П – ORTEP проекции сольвата  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ . Эллипсоиды представлены на уровне вероятности 50 %; атомы водорода представлены в виде сфер фиксированного размера.

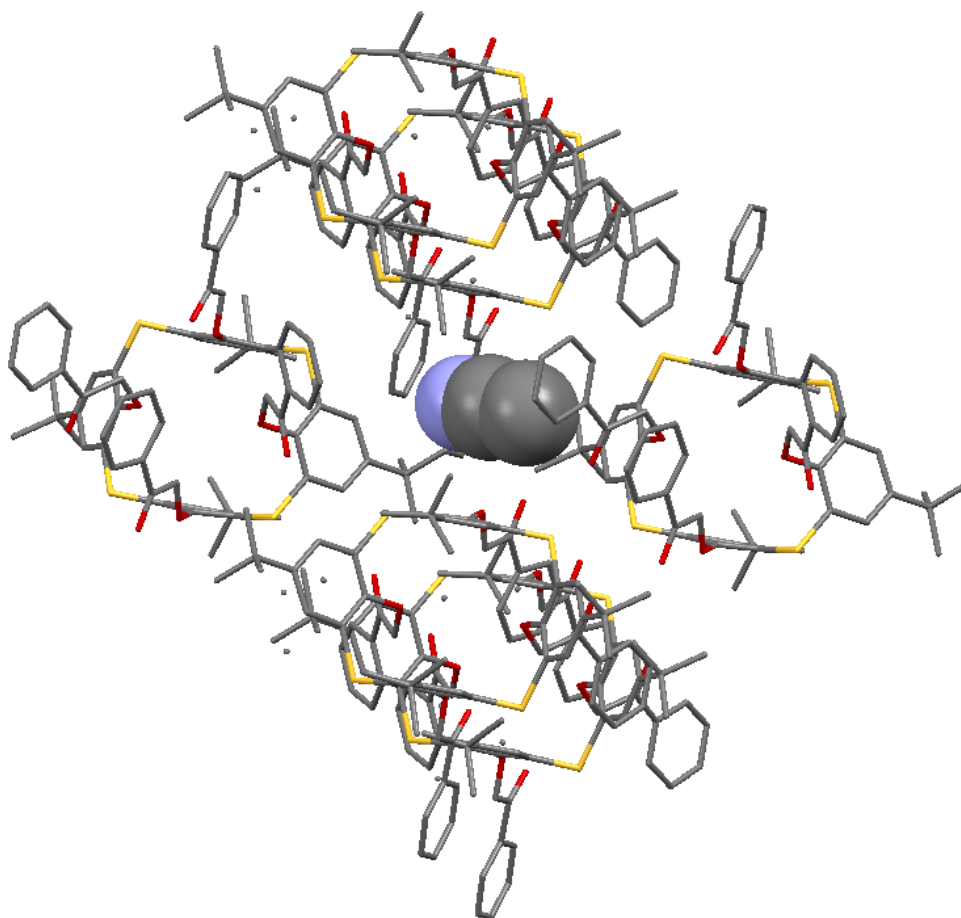


Рисунок 25П – Расположение молекул «гостя» в кристаллической упаковке сольвата  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ .

Таблица 3П – Параметры межмолекулярных водородных связей и  $\pi \dots \pi$  взаимодействий в кристаллах  $1E$ ,  $1 \cdot C_2H_5CN$ ,  $1 \cdot CH_3CN$ ,  $1 \cdot C_2H_5OH$ ;  $C_g$  – центр бензольного кольца;  $\alpha$  – двугранный угол между плоскостями бензольных колец;  $C_g-C_g$  – расстояние между центрами бензольных колец.

| Межмолекулярные связи<br>(взаимодействия) | Параметры                               |                               |  | Операция<br>симметрии |
|---|---|-------------------------------|--|-----------------------|
| <b>1E</b>                                 |   |                               |  |                       |
| <b>D-H...A</b>                            | <b>H...A, Å</b>                         | <b>D...A, Å</b>               | <b><math>\angle DHA, ^\circ</math></b>         |                       |
| C50-H50...O54'                            | 2,48                                    | 3,244(8)                      | 138  | 1-x,-y,-z             |
| <b>C-H...C<sub>g</sub></b>                | <b>H...C<sub>g</sub>, Å</b>             | <b>C-H...C<sub>g</sub>, Å</b> | <b>C...C<sub>g</sub>, Å</b>                    |                       |
| (C45-H451)...C <sub>g</sub> 8(C15-C20)*   | 2,79                                    | 160                           | 3,732(6)                                       | 1+x,y,z               |
| <b>C<sub>g</sub>...C<sub>g</sub></b>      | <b>C<sub>g</sub>...C<sub>g</sub>, Å</b> |                               | <b><math>\alpha, ^\circ</math></b>             |                       |
| C <sub>g</sub> 2...C <sub>g</sub> 5*      | 5,663(4)                                |                               | 57,7(3)  | 1+x,y,z               |
| C <sub>g</sub> 6...C <sub>g</sub> 5*      | 4,622(4)                                |                               | 55,7(3)  | 1+x,y,z               |
| C <sub>g</sub> 6...C <sub>g</sub> 8*      | 5,607(4)                                |                               | 53,2(3)  | 1+x,y,z               |
| C <sub>g</sub> 7...C <sub>g</sub> 8*      | 5,019(4)                                |                               | 19,9(3)  | 1+x,y,z               |
| C <sub>g</sub> 5...C <sub>g</sub> 6**     | 4,622(4)                                |                               | 55,7(3)  | -1+x,y,z              |
| C <sub>g</sub> 8...C <sub>g</sub> 7**     | 5,020(4)                                |                               | 19,9(3)  | -1+x,y,z              |
| C <sub>g</sub> 2...C <sub>g</sub> 6'      | 5,747(4)                                |                               | 85,5(3)  | 1-x,-y,1-z            |
| C <sub>g</sub> 5...C <sub>g</sub> 5''     | 3,762(4)                                |                               | 0,0(3)   | -x,-y,1-z             |
| C <sub>g</sub> 7...C <sub>g</sub> 7'''    | 3,680(4)                                |                               | 0,0(3)   | 1-x,-y,-z             |
| <b>1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN</b>     |   |                               |  |                       |
| <b>D-H...A</b>                            | <b>H...A, Å</b>                         | <b>D...A, Å</b>               | <b><math>\angle DHA, ^\circ</math></b>         |                       |
| C56-H56...O5'                             | 2,53                                    | 3,139(6)                      | 122  | 1-x,2-y,1-z           |
| C27-H27A...S8                             | 2,87                                    | 3,774(5)                      | 153  | 1-x,1-y,1-z           |
| C15-H15...O8                              | 2,43                                    | 3,173(5)                      | 135  | 1-x,2-y,-z            |
| C75-H75...S22                             | 2,86                                    | 3,702(5)                      | 148  | 2-x,2-y,-z            |
| <b>C-H...C<sub>g</sub></b>                | <b>H...C<sub>g</sub>, Å</b>             | <b>C...C<sub>g</sub>, Å</b>   | <b><math>\angle (C-H...C_g), ^\circ</math></b> |                       |
| C28-H28C...C <sub>g</sub> 2*              | 2,74                                    | 3,544(5)                      | 140  | 1-x,1-y,1-z           |
| C43-H43B...C <sub>g</sub> 1*              | 2,57                                    | 3,493(5)                      | 156  | 1-x,1-y,1-z           |
| C68-H68...C <sub>g</sub> 8'               | 2,78                                    | 3,615(5)                      | 148  | 2-x,2-y,-z            |
| <b>C<sub>g</sub>...C<sub>g</sub></b>      | <b>C<sub>g</sub>...C<sub>g</sub>, Å</b> |                               | <b><math>\alpha, ^\circ</math></b>             |                       |
| C <sub>g</sub> 3...C <sub>g</sub> 7*      | 4,512(3)                                |                               | 26,7(2)  | 2-x,2-y,-z            |
| C <sub>g</sub> 4...C <sub>g</sub> 8*      | 5,688(3)                                |                               | 58,8(2)  | 2-x,2-y,-z            |
| C <sub>g</sub> 8...C <sub>g</sub> 7*      | 4,915(3)                                |                               | 63,3(2)  | 2-x,2-y,-z            |
| C <sub>g</sub> 7...C <sub>g</sub> 3*      | 4,512(3)                                |                               | 26,7(2)  | 2-x,2-y,-z            |
| C <sub>g</sub> 2...C <sub>g</sub> 1**     | 5,841(3)                                |                               | 84,1(2)  | 1-x,1-y,1-z           |
| C <sub>g</sub> 7...C <sub>g</sub> 6'      | 5,662(3)                                |                               | 24,4(2)  | 2-x,2-y,1-z           |

Таблица 3П – Продолжение

| Межмолекулярные связи<br>(взаимодействия)                  | Параметры         |                    |                        | Операция<br>симметрии |
|--|-------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>1·CH<sub>3</sub>CN</b>                                  |                   |                    |                        |                       |
| <b>D–H...A</b>   | <b>H...A, Å</b>   | <b>D...A, Å</b>    | <b>∠ DHA, °</b>        |                       |
| <i>C</i> (76) -- <i>H</i> (76)... <i>O</i> (46)            | 2,52              | 3,188(8)           | 129                    | 1-x,2-y,1-z           |
| <i>C</i> (10) -- <i>H</i> (10)... <i>O</i> (54)            | 2,42              | 3,238(7)           | 146                    | 1-x,2-y,-z            |
| <b>C–H...Cg</b>  | <b>H...Cg, Å</b>  | <b>C–H...Cg, Å</b> | <b>C...Cg, Å</b>       |                       |
| <i>C</i> (1 <i>S</i> )- <i>H</i> (3 <i>S</i> ) [ 2] -> Cg4 | 2,80(4)           | 166(4)             | 3,711(10)              | 2-x,1-y,1-z           |
| <i>C</i> (42)- <i>H</i> (42A) [ 1] -> Cg1)                 | 2,83              | 141                | 3,621(6)               | 1-x,1-y,1-z           |
| <i>C</i> (68)- <i>H</i> (68...Cg6)                         | 2,94              | 125                | 3,554(6)               | 2-x,2-y,-z            |
| <b>Cg...Cg</b>   | <b>Cg...Cg, Å</b> |                    | <b>α, °</b>            |                       |
| Cg7...Cg8  | 5,906(4)          |                    | 23,9(3)                | 2-x,2-y,1-z           |
| Cg6...Cg7  | 4,641(4)          |                    | 53,2(3)                | 2-x,2-y,-z            |
| Cg2...Cg7  | 4,882(3)          |                    | 43,6(3)                | 2-x,2-y,-z            |
| <b>1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</b>                      |                   |                    |                        |                       |
| <b>D–H...A</b>   | <b>H...A, Å</b>   | <b>D...A, Å</b>    | <b>∠ DHA, °</b>        |                       |
| <i>C</i> 72-- <i>H</i> 72... <i>O</i> 46*                  | 2,52              | 3,195(4)           | 130                    | 1-x,2-y,1-z           |
| <i>C</i> 10-- <i>H</i> 10... <i>O</i> 54**                 | 2,43              | 3,238(3)           | 145                    | 1-x,2-y,-z            |
| <i>C</i> 6 -- <i>H</i> 61B... <i>O</i> 1A'                 | 2,48              | 3,335(3)           | 146                    | 2-x,1-y,1-z           |
| <b>C–H...Cg</b>  | <b>H...Cg, Å</b>  | <b>C...Cg, Å</b>   | <b>∠ (C–H...Cg), °</b> |                       |
| <i>C</i> 43- <i>H</i> 43C... Cg1''                         | 2,82              | 3,604(3)           | 140                    | 1-x,1-y,1-z           |
| <i>C</i> (68)- <i>H</i> (68...Cg6''')                      | 2,92              | 3,534(3)           | 125                    | 2-x,2-y,-z            |
| <b>Cg...Cg</b>   | <b>Cg...Cg, Å</b> |                    | <b>α, °</b>            |                       |
| Cg7...Cg8'   | 5,924(2)          |                    | 24,0(2)                | 2-x,2-y,1-z           |
| Cg6...Cg7''  | 4,629(2)          |                    | 53,83(17)              | 2-x,2-y,-z            |
| Cg2...Cg7'''   | 4,8862(18)        |                    | 43,27(14)              | 2-x,2-y,-z            |

**Примечание:**

Атомы «гостя» представлены курсивом;

Номера атомов в шестичленном кольце:

**1E:** Cg1 (C2-C7), Cg2 (C9-C14), Cg3 (C16-C21), Cg4 (C23-C28), Cg5 (C31-C36), Cg6 (C39-C44), Cg7 (C47-C52), Cg8 (C55-C60);

**1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN:** Cg1 (C2-C7), Cg2 (C8-C13), Cg3 (C14-C19), Cg4 (C20-C25), Cg5 (C47-C52), Cg6 (C55-C60), Cg7 (C63-C68), Cg8 (C71-C76);

**1·CH<sub>3</sub>CN:** Cg1 (C2-C7), Cg2 (C9-C14), Cg3 (C16-C21), Cg4 (C23-C28), Cg5 (C47-C52), Cg6 (C55-C60), Cg7 (C63-C68), Cg8 (C71-C76);

**1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH:** Cg1 (C2-C7), Cg2 (C9-C14), Cg3 (C16-C21), Cg4 (C23-C28), Cg5 (C47-C52), Cg6 (C55-C60), Cg7 (C63-C68), Cg8 (C71-C76).

Таблица 4П – Результаты расчета энергии упаковки полиморфа **1E**, сольватов **1·CH<sub>3</sub>CN**, **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN**, **1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH** и сольватов без «гостей», и тех же сольватов с молекулами «гостя», удаленными вручную из кристаллической ячейки, с помощью программы Mercury с нормализацией атомов водорода<sup>а</sup>.

|  | <b>1E</b> | <b>1·CH<sub>3</sub>CN</b> | <b>1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN</b> | <b>1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</b> |
|--|-----------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| $E_{\text{упак.}}$ , кДж/моль                          | -373,5    | -480,5                    | -397,0                                | >0;<br>-324,6 <sup>г</sup>            |
| $E_{\text{упак. без «гостя»}}$ <sup>б</sup> , кДж/моль | -         | -402,3                    | -322,0                                | -306,7                                |
| $\Delta E_{\text{десольв}}$ <sup>в</sup> , кДж/моль    |           | 28,8                      | -51,5                                 | -66,8                                 |

Примечание:

<sup>а</sup> Расчет проводился с использованием подхода Гавеззотти [159; 160] для независимой части элементарной ячейки;

<sup>б</sup> Рассчитано для сольватов без «гостя», удаленного вручную из монокристалльных данных;

<sup>в</sup> Рассчитано по уравнению (4);

<sup>г</sup> Расчет проведен при отключенной разупорядоченности «гостя» и *трет*-бутильных групп каликсарена **1**;

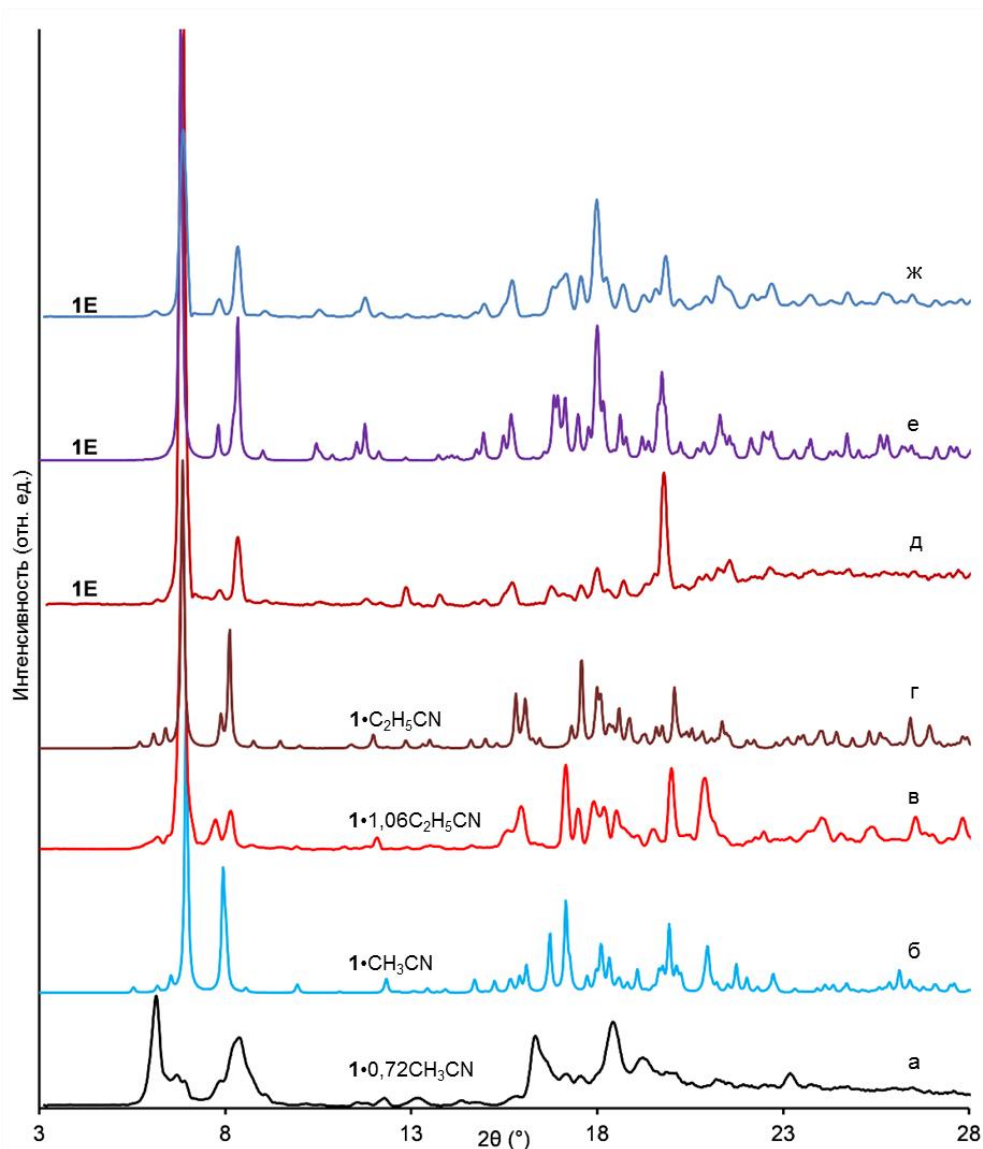


Рисунок 26П – Сравнение экспериментальных (эксп.) и смоделированных из монокристаллических данных (сим.) порошковые дифрактограммы: (а)  $1 \cdot 0,72\text{CH}_3\text{CN}$  (эксп.); (б)  $1 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  (сим.); (в)  $1 \cdot 1,06\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$  (эксп.); (г)  $1 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$  (сим.); (д) **1E** (эксп.) из раствора **1** в  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; (е) **1E** (сим.) из раствора, образованного при контакте с парами  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ ; (ж) **1E** (эксп.) приготовленный последовательным насыщением **1A** парами ацетона и н-гексана. В смоделированных дифрактограммах (г) и (е), определенных при 100 К, были скорректированы по  $2\theta$  введением множителя 0,988, который учитывает температурные различия в условиях получения экспериментальных (эксп.) и смоделированных (сим.) дифрактограмм. Интенсивность дифрактограмм (а), (б), (д) были умножены на 1,7, 2,3 и 3, соответственно.

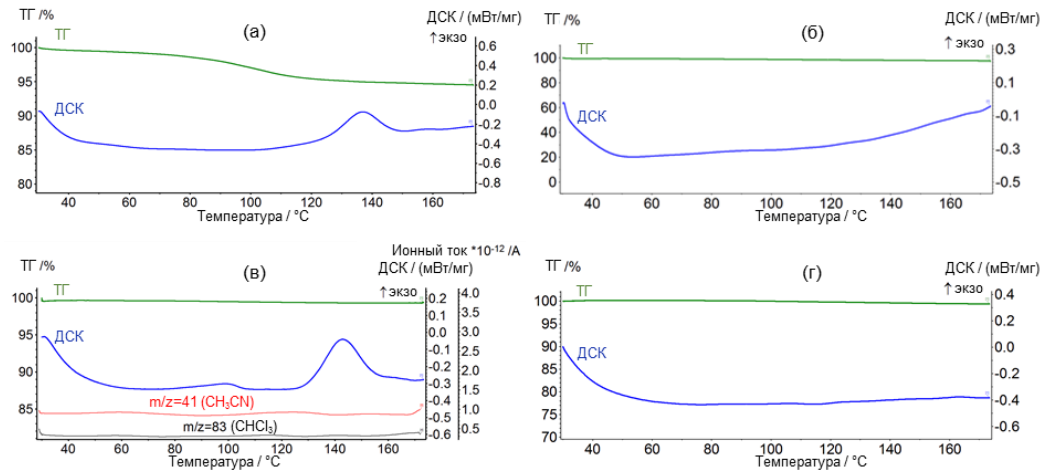


Рисунок 27П – ТГ/ДСК и ТСГ/ДСК/МС кривые продуктов уравнивания в тройных «клатрат + пары 2-го «гостя» системах при комнатной температуре: (а)  $1 \cdot 0,5\text{CHCl}_3$  из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$ , (б) **1А** из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , (в) **1В** из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{CN}$ , (г) **1А+1С** из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + n$ -гексан.

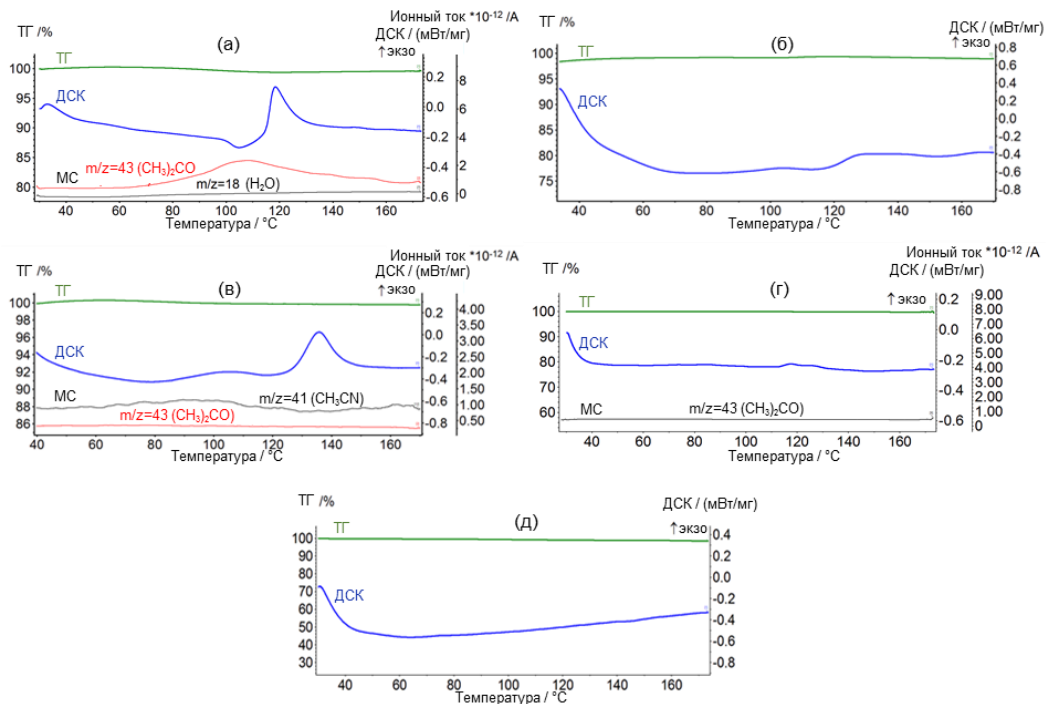


Рисунок 28П – ТГ/ДСК и ТГ/ДСК/МС кривые продуктов уравнивания в тройных «клатрат + пары 2-го «гостя» системах: (а)  $1 \cdot 0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{H}_2\text{O}$ , (б) **1Г** из  $1 \cdot 0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  путем вакуумной осушки при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (процедура 3б), (в)  $1 \cdot 0,15\text{CH}_3\text{CN}$  из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{CH}_3\text{CN}$ , (г) **1А** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , (д) **1Е** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + n$ -гексан.



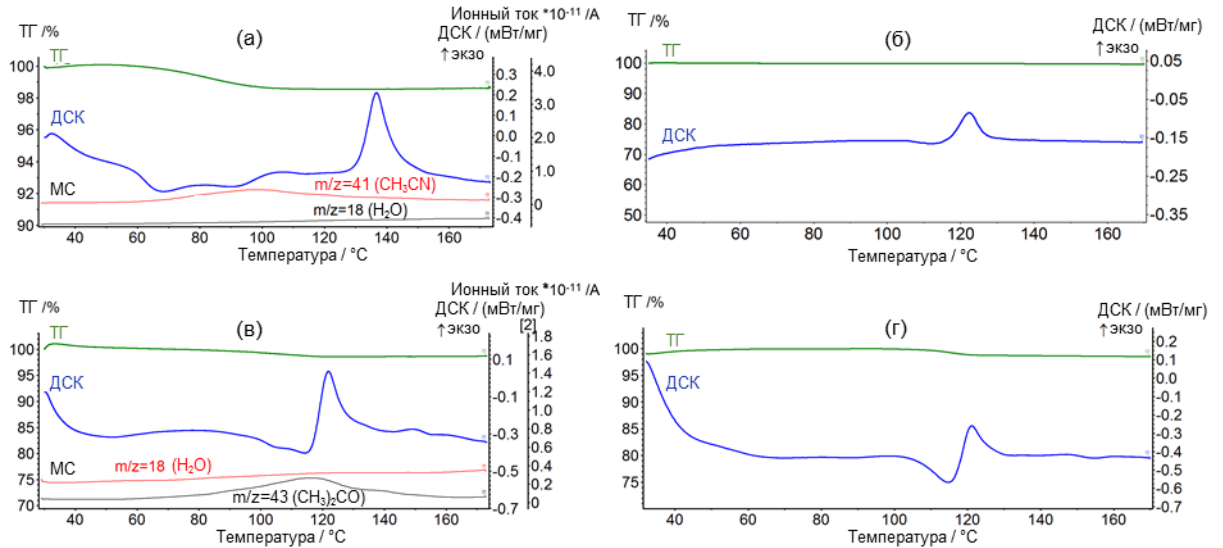


Рисунок 29П – ТГ/ДСК и ТГ/ДСК/МС кривые продуктов уравнивания в тройных «клатрат + пары 2-го «гостя» системах при комнатной температуре: (а)  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$  из  $1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}_2\text{O}$ , (б) **1F** из  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$  путем вакуумной осушки при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (процедура 3б), (в)  $1\cdot0,26(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1\cdot0,46(\text{CH}_3)_2\text{CO}+\text{H}_2\text{O}$ , (г)  $1\cdot0,24(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1\cdot0,26(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  с применением процедуры 3б.

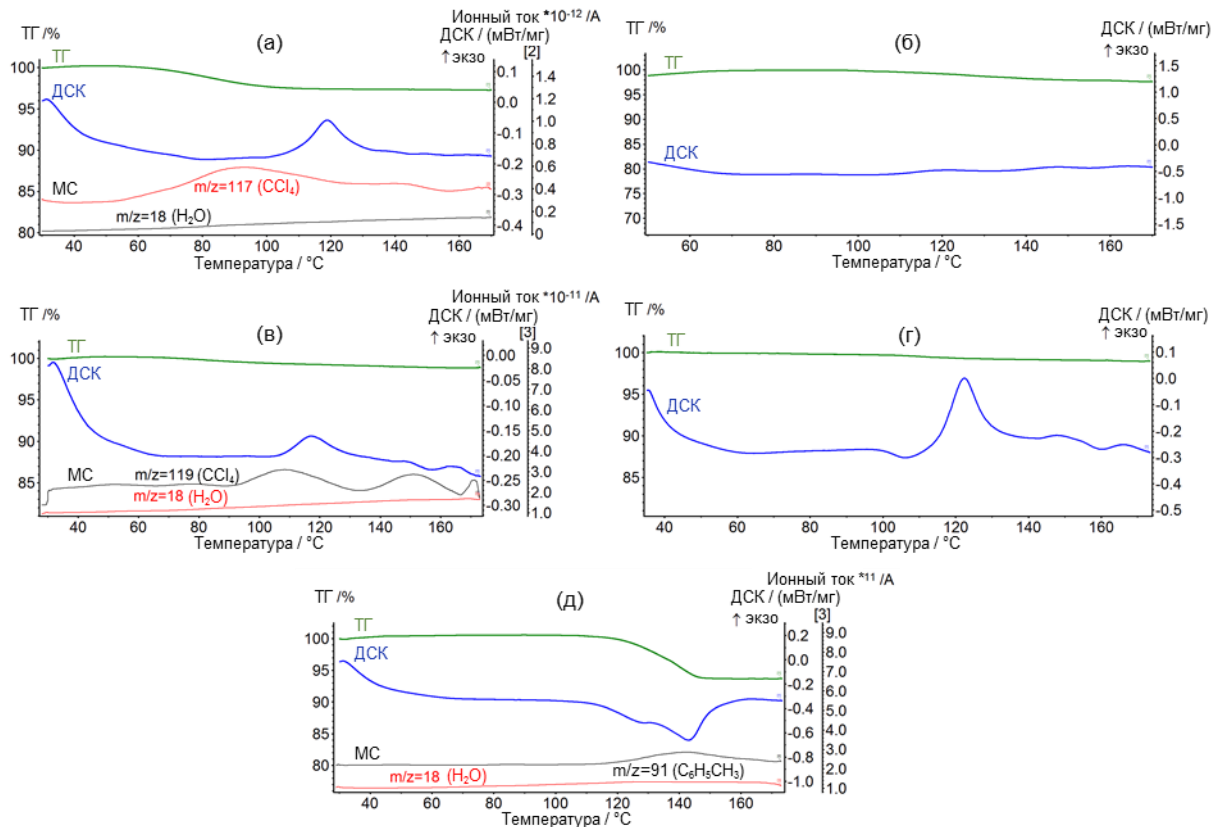


Рисунок 30П – ТГ/ДСК и ТГ/ДСК/МС кривые продуктов уравнивания в тройных «соединение включения + пары 2-го «гостя» системах и их последующей осушки: (а)  $1\cdot0,23\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,79\text{CCl}_4+\text{H}_2\text{O}$ , (б)  $1\cdot0,16\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,23\text{CCl}_4$  путем вакуумной осушки при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (процедура 3б), (в)  $1\cdot0,1\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,52\text{CCl}_4+\text{H}_2\text{O}$ , (г)  $1\cdot0,08\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,1\text{CCl}_4$  применением процедуры 3б, (д)  $1\cdot0,96\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  из  $1\cdot1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3+\text{H}_2\text{O}$ .

Таблица 5П – Результаты совмещенной ТГ/ДСК и ТГ/ДСК/МС анализов продуктов замещения/вытеснения парами органических «гостей» и воды в тройных системах с  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  и  $1\cdot0,8\text{CHCl}_3$ :  $\Delta m$  – потеря массы, содержание «гостя» в уравновешенных продуктах,  $T_1$  – начала ухода «гостя»,  $\Delta H_{\text{крист}}$  – энтальпия холодной кристаллизации,  $T_{\text{крист}}$  – начала холодной кристаллизации и полиморфы, образующиеся в результате удаления «гостя».

| Гость <sup>2а</sup>  | $\Delta m$ ,<br>% | Гость <sup>1б</sup>                   | Гость <sup>2а</sup>                   | $T_1$ ,<br>°C | $\Delta H_{\text{crist}}$              | Полиморф              |
|--|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------|--|-----------------------|
|  |                   | содержание,<br>моль/моль <sup>в</sup> | содержание,<br>моль/моль <sup>в</sup> |               | кДж/моль<br>( $T_{\text{крист}}$ , °C) |                       |
| Продукты замещения/вытеснения «гостя» в $1\cdot0,8\text{CHCl}_3$             |                   |                                       |                                       |               |  |                       |
| H <sub>2</sub> O   | 4,6               | 0,5                                   | 0                                     | 83            | -25 (121)                              | -                     |
| CH <sub>3</sub> CN   | 0                 | 0                                     | 0                                     | -             | -27 (130)                              | <b>1В</b>             |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH   | 0                 | 0                                     | 0                                     | -             | 0                                      | <b>1А</b>             |
| <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>                                     | 0                 | 0                                     | 0                                     | -             | 0                                      | <b>1А+1С</b>          |
| Продукты замещения/вытеснения «гостя» в $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ |                   |                                       |                                       |               |  |                       |
| CH <sub>3</sub> CN   | 0,52              | 0                                     | 0,15                                  | 81            | -26 (127)                              | <b>1В<sup>г</sup></b> |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH   | 0                 | 0                                     | 0                                     | 0             | -2 (113)                               | <b>1А</b>             |
| <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>                                     | 0                 | 0                                     | 0                                     | -             | 0                                      | <b>1Е</b>             |

Примечание:

<sup>а</sup> второй «гость» в тройных «клатрат + пары 2-го «гостя» системах;

<sup>б</sup> остаточное содержание исходного «гостя» (хлороформа или ацетона) после уравнивания в тройных системах;

<sup>в</sup> моль «гостя» на моль «хозяина»;

<sup>г</sup> полиморф без «гостя» после вакуумной осушки при комнатной температуре.

Таблица 6П – Результаты совмещенного ТГ/ДСК и ТГ/ДСК/МС анализов продуктов вытеснения «гостя» из соединения включения с **1** в тройных системах с парами воды и дополнительной осушкой промежуточного клатрата в вакууме при 80 °С:  $\Delta m$  – потеря массы образца; содержание «гостя» в фазе «хозяина», соответствующая молю «гостя» на 1 моль «хозяина»;  $T_1$  – температура начала ухода «гостя»;  $\Delta H_{\text{крист}}$  – энтальпия холодной кристаллизации;  $T_{\text{крист}}$  – начала холодной кристаллизации и полиморфы, образующиеся после вытеснения и вакуумной сушки.

| Исходное соединение включения<br><b>1·xГость1</b>           | Параметры соединений включения после уравнивания с парами воды <sup>a</sup> |                                     |            |   | Параметры соединений включения и полиморфов после осушки <sup>b</sup> |                                     |            |   | Полиморф  |
|---|---|-------------------------------------|------------|---|---|-------------------------------------|------------|---|-----------|
|   | $\Delta m$ , %  | <b>Гость1</b> содержание, моль/моль | $T_1$ , °С | $\Delta H_{\text{крист}}$ кДж/моль ( $T_{\text{крист}}$ , °С) | $\Delta m$ , %  | <b>Гость1</b> содержание, моль/моль | $T_1$ , °С | $\Delta H_{\text{крист}}$ кДж/моль ( $T_{\text{крист}}$ , °С) |           |
| <b>1·0,72</b> CH <sub>3</sub> CN                            | 1,52  | 0,45                                | 66,4       | 3,1 (117)   | -   | 0                                   | -          | 7,2(117) <sup>c</sup>   | <b>1F</b> |
| <b>1·0,87</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO            | 0,77  | 0,16                                | 77,4       | 15,5 (118)  | -   | 0                                   | -          | 13(113) <sup>c</sup>  | <b>1G</b> |
| <b>1·0,46</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO            | 1,27  | 0,26                                | 97,7       | 6,1 (119)   | 1,26  | 0,24                                | 108        | 6 (119)   |           |
| <b>1·0,52</b> CCl <sub>4</sub>                              | 1,31  | 0,1                                 | 68,6       | 13,1 (115)  | 0,69  | 0,08                                | 105        | 11 (115)  |           |
| <b>1·0,79</b> CCl <sub>4</sub>                              | 2,86  | 0,23                                | 67,1       | -   | 0,92  | 0,16                                | 110        | -   |           |
| <b>1·1,03</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> | 6,92  | 0,96                                | 123,8      | -   |   |                                     |            |   |           |

Примечание:

<sup>a</sup> вода не связывается в этих процессах;

<sup>b</sup> содержание «гостя» после дополнительной вакуумной осушки промежуточных клатратов при 80 °С;

<sup>в</sup> Данные полученные в ДСК эксперименте со скоростью нагрева 10 К/мин, рисунок 19.

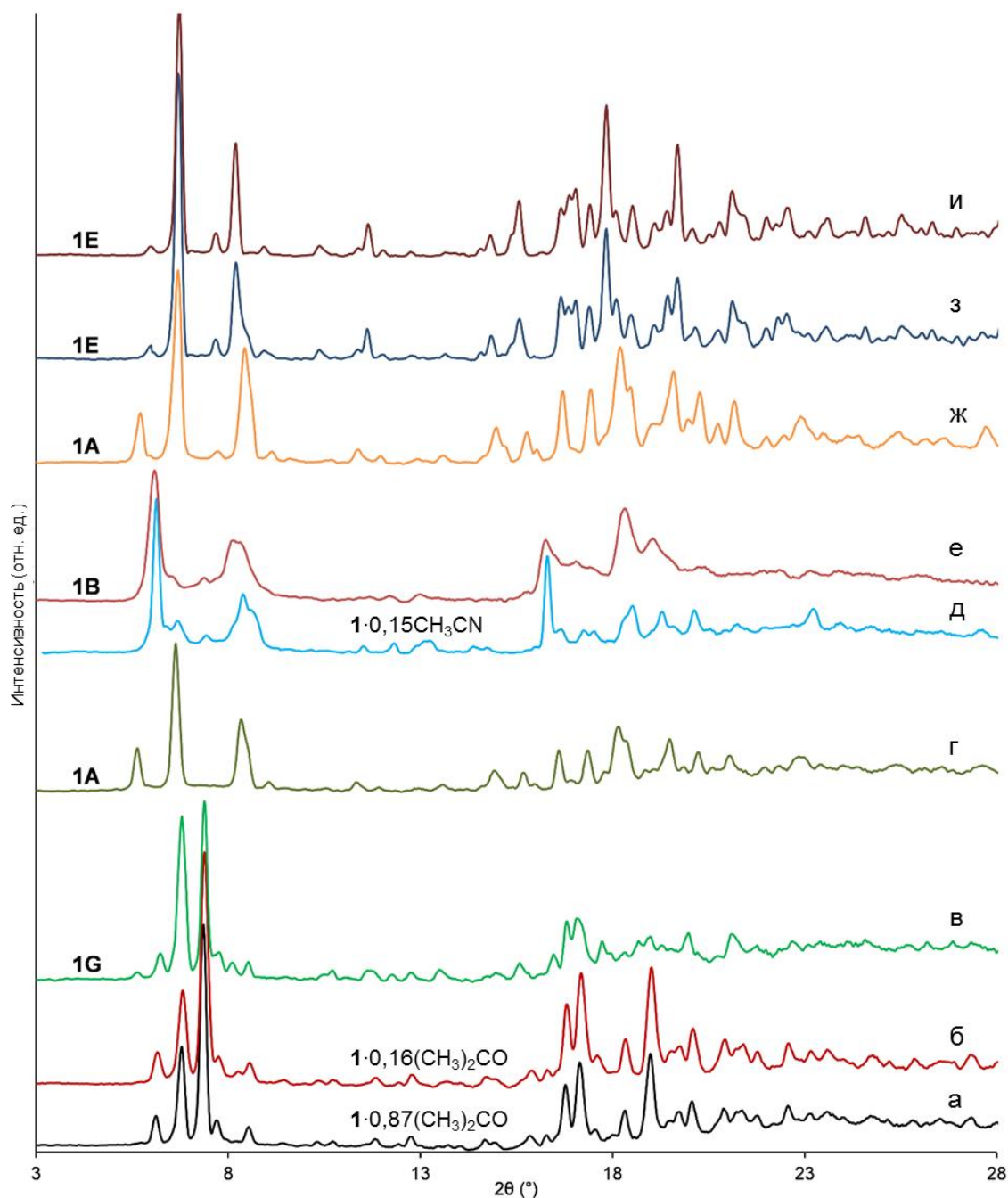


Рисунок 31П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре, исходных соединений включения, промежуточных продуктов и полиморфов, приготовленных уравниванием в тройных «соединение включения + пары 2-го «гостя» системах и последующей осушкой (при необходимости): (а)  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1\text{A} + (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , (б)  $1 \cdot 0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{H}_2\text{O}$ , (в) **1G** из  $1 \cdot 0,16(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  путем вакуумной сушки при  $80^\circ\text{C}$  (процедура 3б), (г) **1A** после нагрева **1G** до  $170^\circ\text{C}$ , (д)  $1 \cdot 0,15 \text{CH}_3\text{CN}$  из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{CH}_3\text{CN}$ , (е) **1B** из  $1 \cdot 0,15 \text{CH}_3\text{CN}$  путем вакуумной осушки при комнатной температуре (процедура 3а), (ж) **1A** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , (з) **1E** из  $1 \cdot 0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO} + n\text{-C}_6\text{H}_{14}$  и (и) **1E** после нагрева **1E** до  $170^\circ\text{C}$  (процедура 2).

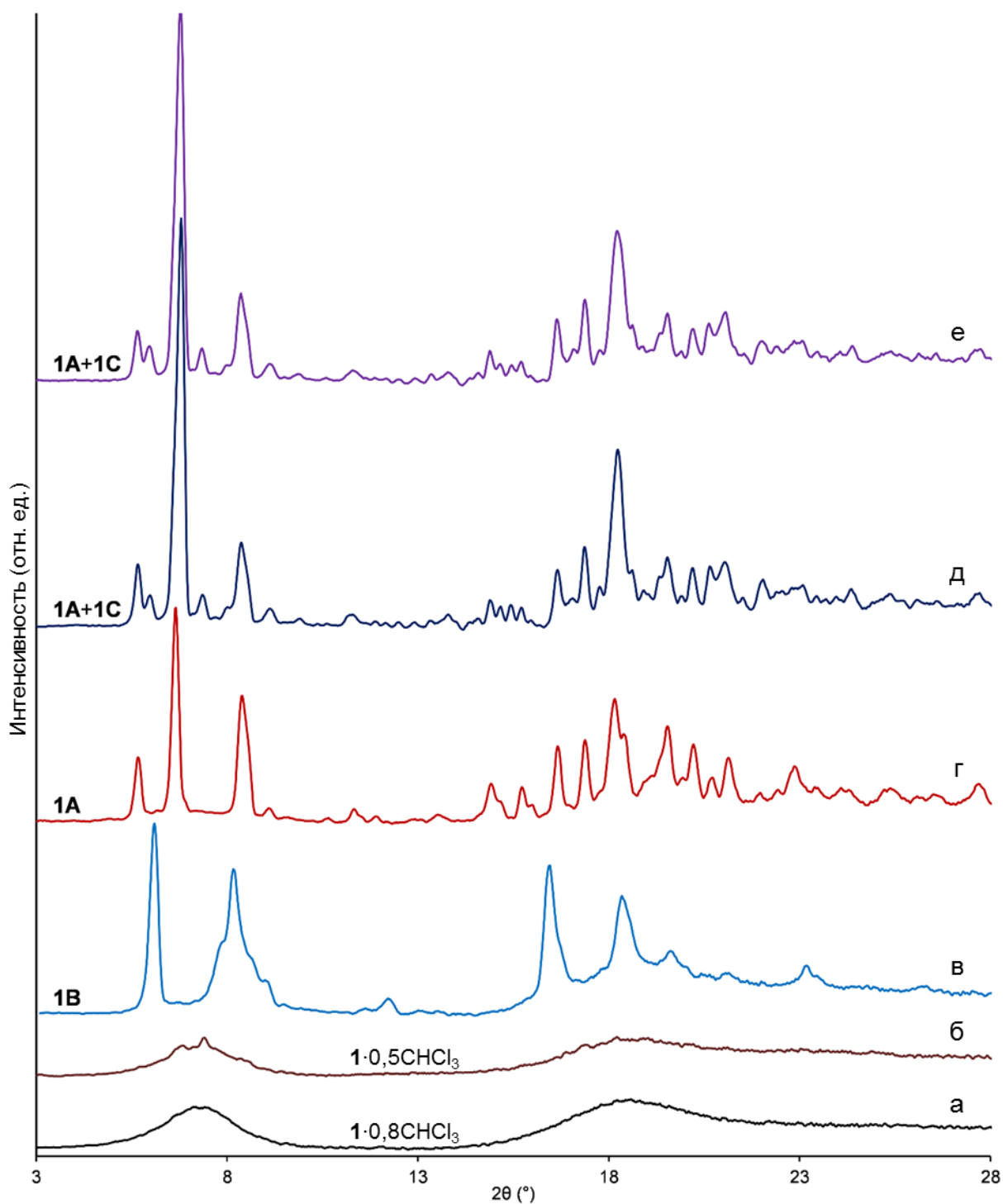


Рисунок 32П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре, (а) исходного соединения включения  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3$ , (б)  $1 \cdot 0,5\text{CHCl}_3$  из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$ , (в) **1B** из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{CN}$ , (г) **1A** из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , (д) **1A+1C** из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + n\text{-C}_6\text{H}_{14}$  и (е) **1A+1C** после нагрева **1A+1C** до  $170^\circ\text{C}$ .

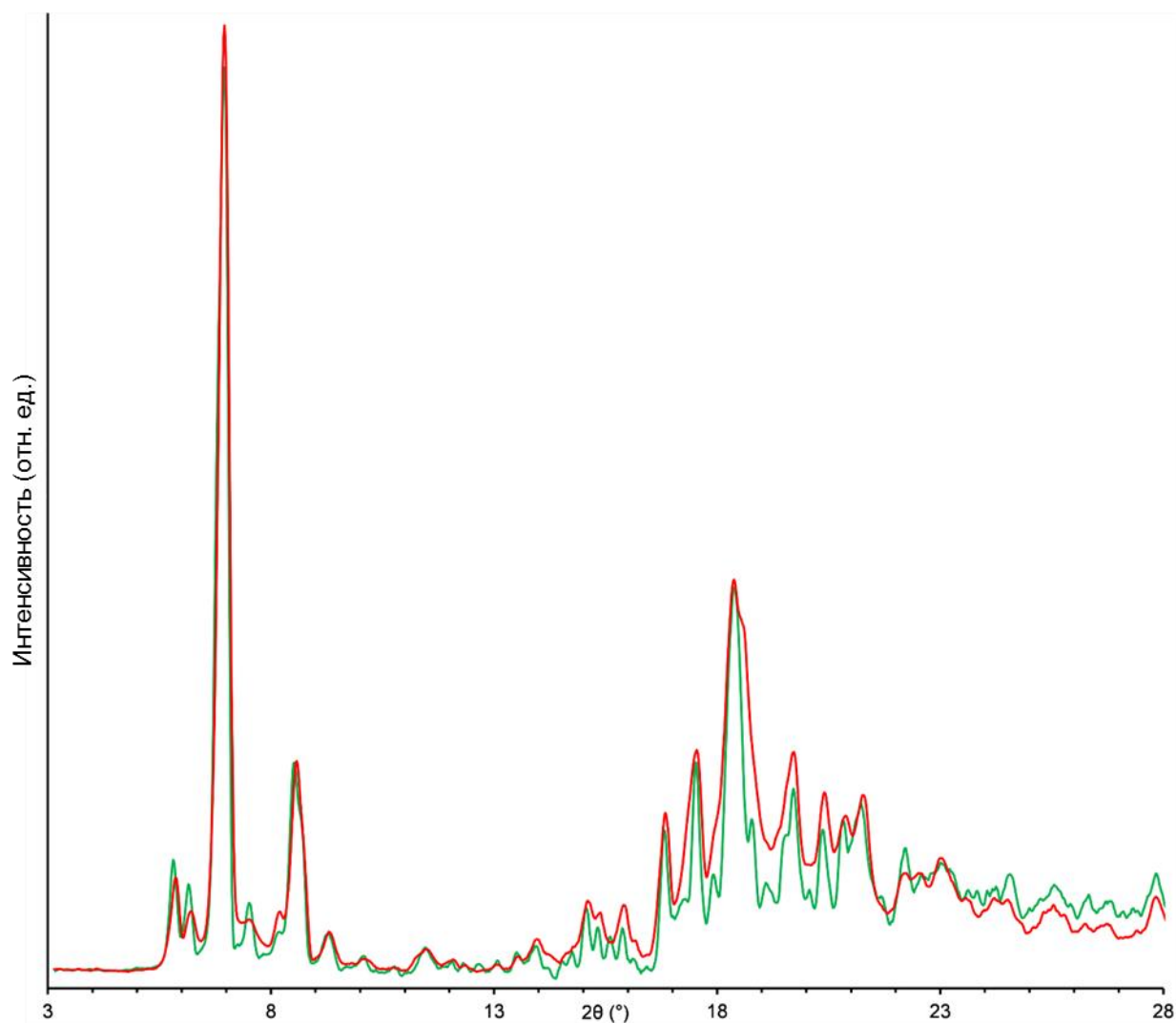


Рисунок 33П – Сравнение экспериментальных порошковых дифрактограмм смеси **1A+1C** (зеленая), приготовленная из  $1 \cdot 0,8\text{CHCl}_3 + n\text{-C}_6\text{H}_{14}$  с суммой дифрактограмм **1A** ( $I \cdot 0,3$ , рисунок 2Пз) и **1C** ( $I \cdot 0,55$ , рисунок 15Пз). Обозначения ( $I \cdot 0,3$ ), ( $I \cdot 0,55$ ) означают, что интенсивность дифрактограмм была умножена на 0,3 и 0,55, соответственно. Дифрактограммы полиморфов были скорректированы путем определения порошковых дифрактограмм с добавкой порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы образцов полиморфов с добавкой кремния приведены на рисунке 17П.

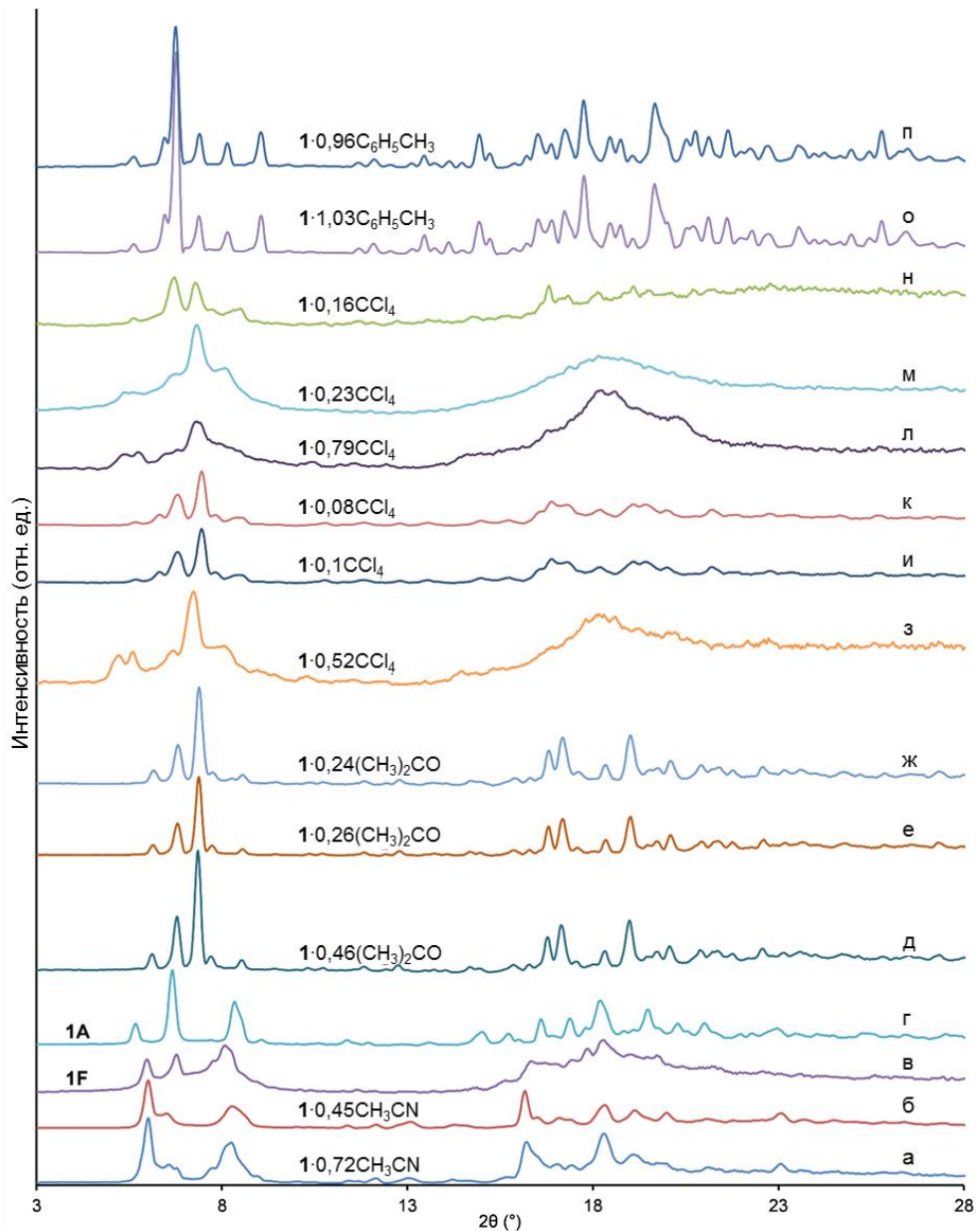


Рисунок 34П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре, исходных соединений включения, промежуточных продуктов и полиморфов, приготовленных уравниванием в тройных «соединение включения + пары 2-го «гостя» системах и последующей осушки (при необходимости): (а)  $1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN}$  из  $1\mathbf{A} + \text{CH}_3\text{CN}$ , (б)  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$  из  $1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN} + \text{H}_2\text{O}$ , (в)  $1\mathbf{G}$  из  $1\cdot0,45\text{CH}_3\text{CN}$  путем вакуумной осушки при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (процедура 3б), (г)  $1\mathbf{A}$  после нагрева  $1\mathbf{G}$  до  $170\text{ }^\circ\text{C}$ , (д)  $1\cdot0,46(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1\mathbf{B} + (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , (е)  $1\cdot0,26(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1\cdot0,46(\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{H}_2\text{O}$ , (ж)  $1\cdot0,24(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  из  $1\cdot0,26(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  с использованием процедуры 3б; (з)  $1\cdot0,52\text{CCl}_4$  из  $1\mathbf{A} + \text{CCl}_4$ , (и)  $1\cdot0,1\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,52\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ , (к)  $1\cdot0,08\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,1\text{CCl}_4$  с применением процедуры 3б, (л)  $1\cdot0,79\text{CCl}_4$  из  $1\mathbf{B} + \text{CCl}_4$ , (м)  $1\cdot0,23\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,79\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ , (н)  $1\cdot0,16\text{CCl}_4$  из  $1\cdot0,23\text{CCl}_4$  с использованием процедуры 3б; (о)  $1\cdot1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  из  $1\mathbf{A} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ , (п)  $1\cdot0,96\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  из  $1\cdot1,03\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}$ .

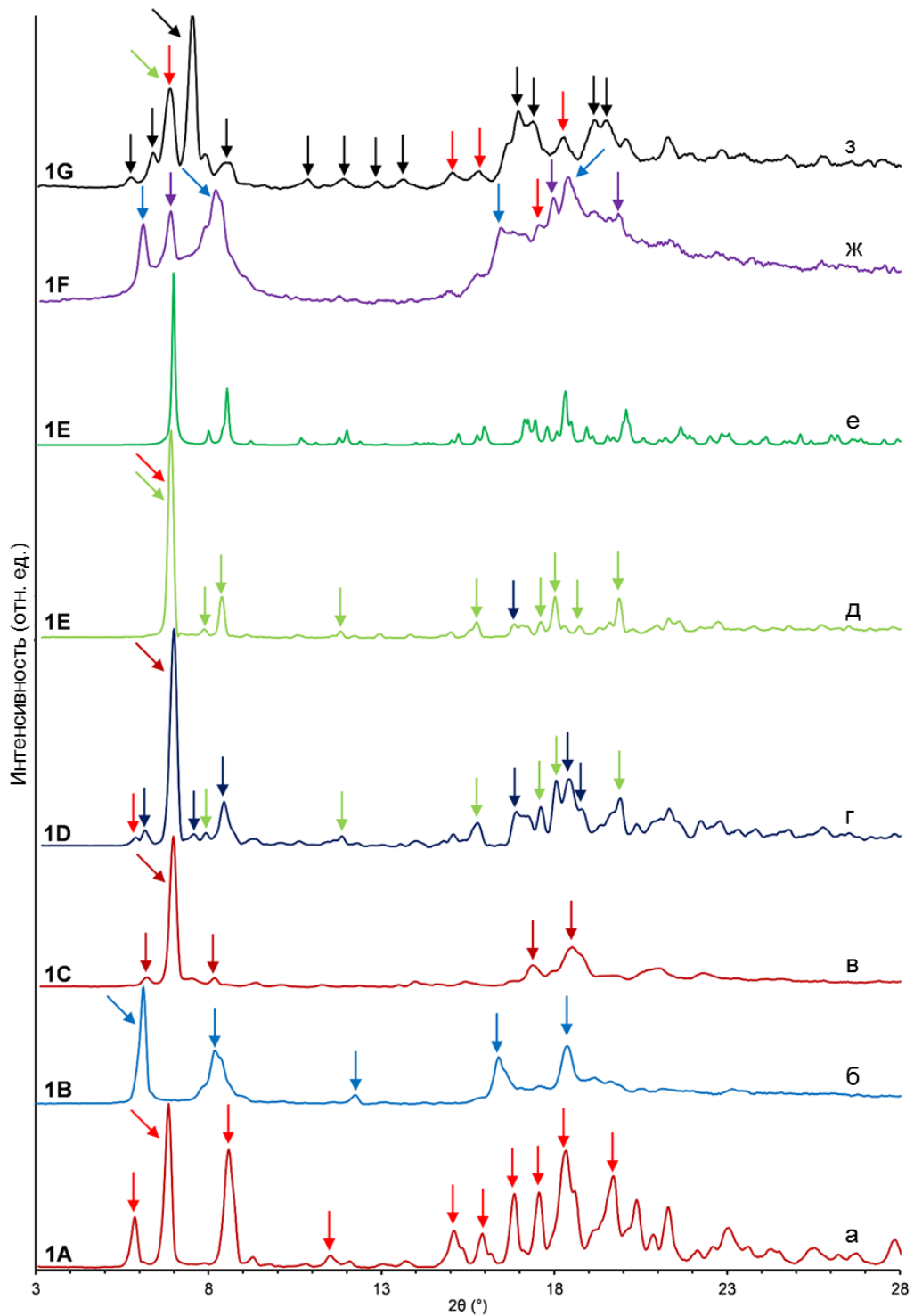


Рисунок 35П – Порошковые рентгеновские дифрактограммы, снятые при комнатной температуре, с характеристическими пиками соответствующих полиморфов или пик другого полиморфа, характеризующейся тем же положением  $2\theta$ . Дифрактограммы (а-д) и (з) скорректированы с использованием порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы образцов полиморфов с добавкой кремния приведены на рисунке 17П. Дифрактограмма (е) 1Е симулированием монокристалльных данных, полученных при 100 К.



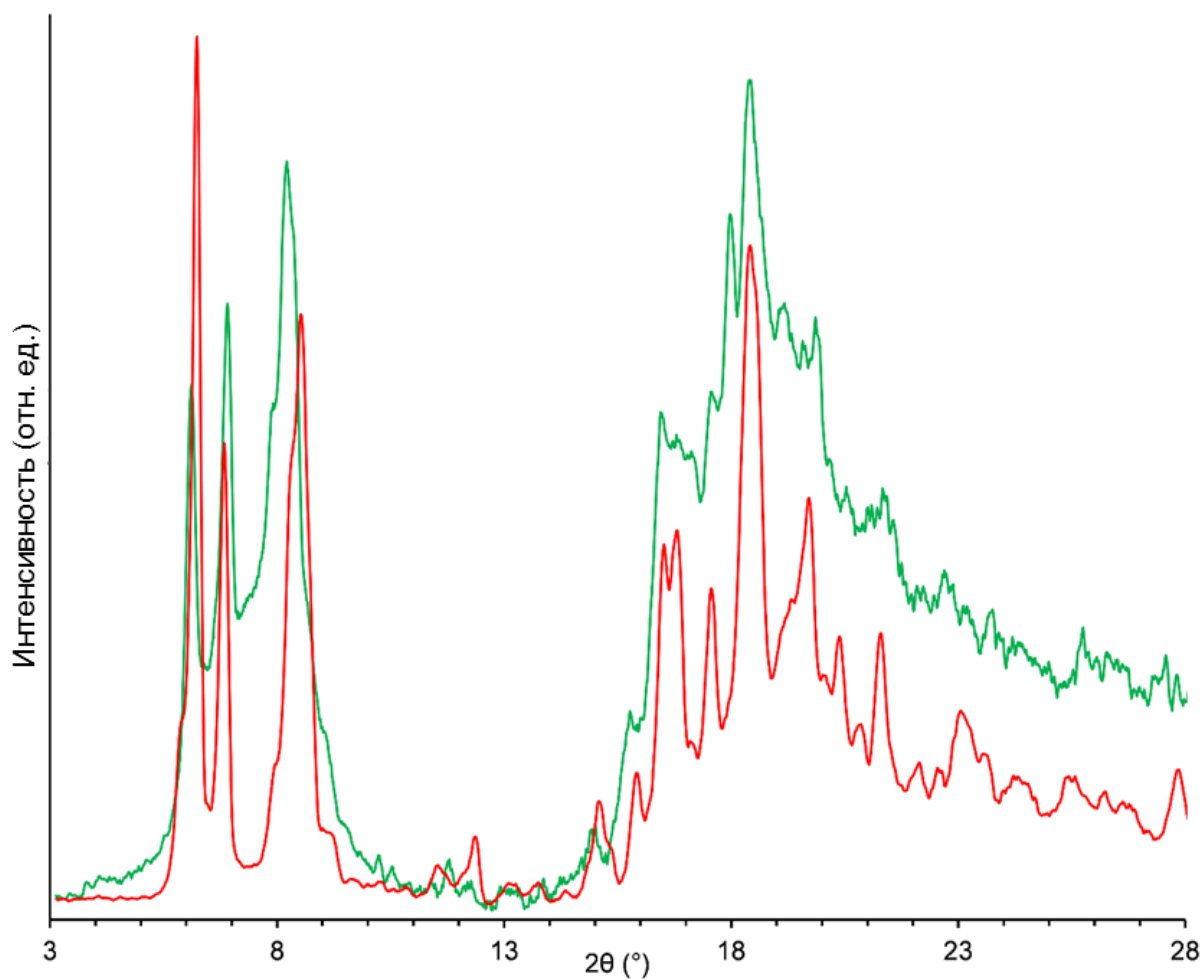


Рисунок 36П – Сравнение экспериментальных порошковых рентгеновских дифрактограмм полиморфа **1F** (зеленый) из  $1 \cdot 0,45\text{CH}_3\text{CN}$  путем вакуумной осушки при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (процедура 3б) с суммой дифрактограмм (красный) **1A** ( $I \cdot 0,4$ ), рисунок 2Пз, + **1B**, рисунок 2а. Обозначение ( $I \cdot 0,4$ ) означает, что интенсивность дифрактограммы умножена на 0,4. Дифрактограммы полиморфов скорректированы с использованием порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы образцов полиморфа с добавкой SRM 640d приведены на рисунке 17П.

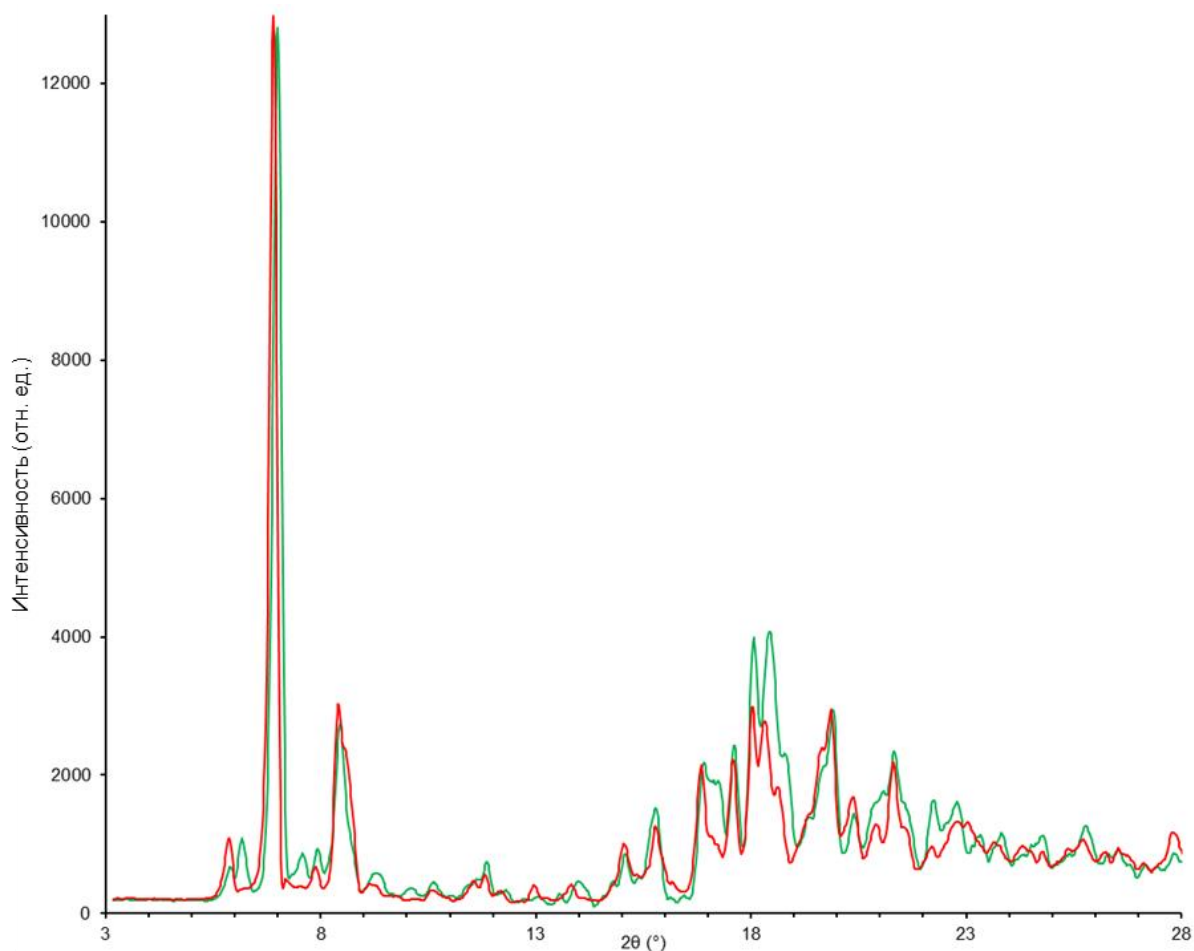


Рисунок 37П – Сравнение экспериментальных порошковых рентгеновских дифрактограмм полиморфа **1D** из  $1 \cdot 0.87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  с суммой дифрактограмм (красный) **1A** ( $I^*0,3$ ), рисунок 2Пз, + **1E** ( $I^*0,7$ ), рисунок 26Пж. Обозначения ( $I^*0,3$ ), ( $I^*0,7$ ) означают, что интенсивность дифрактограмм умножена на 0,3 и 0,7, соответственно. Дифрактограммы полиморфов скорректированы с использованием порошка стандартного кремния SRM 640d. Дифрактограммы полиморфов образцов с добавкой SRM 640d приведены на рисунке 17П.

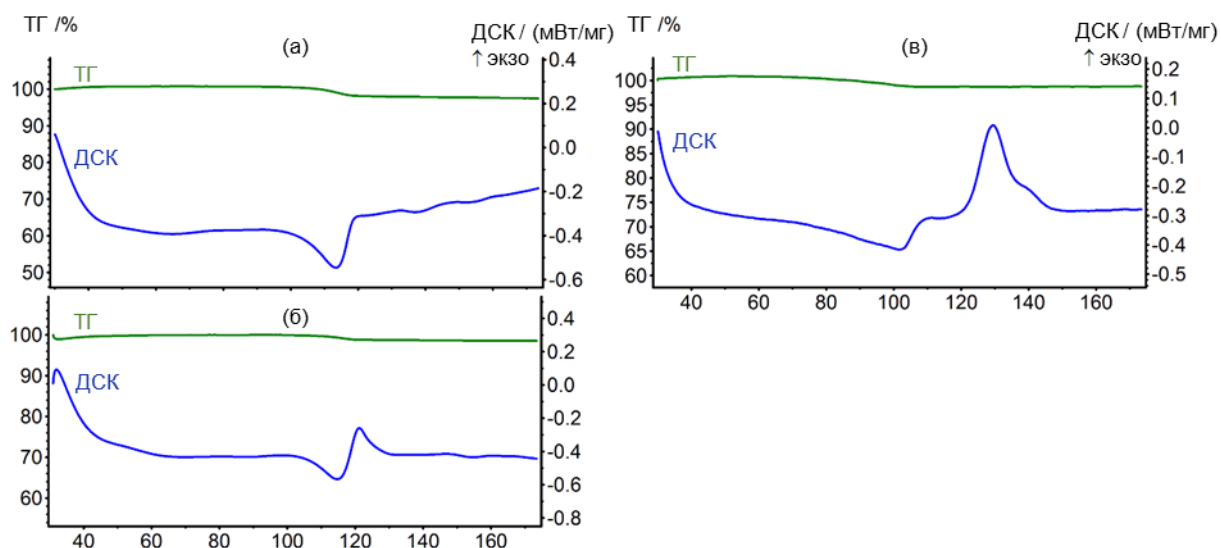


Рисунок 38П – Совмещенные данные ТГ/ДСК анализа: (а)  $1\cdot0,58(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  и (б)  $1\cdot0,26(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , приготовленных из  $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  путем вакуумной осушки при комнатной температуре и  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , соответственно; (в)  $1\cdot0,61\text{CH}_3\text{CN}$  из  $1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN}$  путем вакуумной осушки при комнатной температуре.

Таблица 7П – Результаты совмещенного ТГ/ДСК анализа продуктов вакуумной осушки соединений включения (процедуры 3а, 3б).

| Исходное соединение включения        | Параметры соединений включения после вакуумной осушки при комнатной температуре |   |                          | Параметры соединений включения после вакуумной осушки при $80\text{ }^\circ\text{C}$ |   |                          |
|--------------------------------------|---|---|--------------------------|--|---|--------------------------|
|                                      | $\Delta m$ , %  | «Гость» содержание <sup>а</sup> , моль/моль | $T_1$ , $^\circ\text{C}$ | $\Delta m$ , %   | «Гость» содержание <sup>а</sup> , моль/моль | $T_1$ , $^\circ\text{C}$ |
| $1\cdot0,87(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ | 2,75  | 0,6   | 108                      | 1,25   | 0,26  | 111                      |
| $1\cdot0,72\text{CH}_3\text{CN}$     | 2.05  | 0,61  | 82                       |  |   |                          |

Примечание:

<sup>а</sup> моль «гостя» на 1 моль «хозяина».





| <b>1G</b> |           |         |        |                                 |
|-----------|-----------|---------|--------|---------------------------------|
|           | $2\theta$ | d       | FWHM   | $100 \cdot I_{\text{max}}^{-1}$ |
| 1         | 5,76      | 15,5464 | 0,2791 | 4,24                            |
| 2         | 6,40      | 13,9735 | 0,2908 | 9,32                            |
| 3         | 6,88      | 12,9881 | 0,3364 | 51,25                           |
| 4         | 7,54      | 11,8405 | 0,2651 | 100                             |
| 5         | 7,88      | 11,3251 | 0,3944 | 5,97                            |
| 6         | 8,50      | 10,4925 | 1,1004 | 14,74                           |
| 7         | 10,88     | 8,185   | 0,231  | 5,19                            |
| 8         | 11,92     | 7,4683  | 0,3258 | 5,59                            |
| 9         | 12,88     | 6,9106  | 0,3263 | 4,38                            |
| 10        | 13,64     | 6,5236  | 0,4573 | 5,98                            |
| 11        | 15,04     | 5,9167  | 0,3382 | 7,08                            |
| 12        | 15,83     | 5,6207  | 0,2509 | 6,21                            |
| 13        | 16,96     | 5,2485  | 0,3558 | 34,84                           |
| 14        | 17,38     | 5,1216  | 0,7501 | 5,3                             |
| 15        | 18,28     | 4,8709  | 0,4109 | 13,23                           |
| 16        | 19,16     | 4,6478  | 0,6474 | 25,47                           |
| 17        | 19,48     | 4,5712  | 0,5319 | 25,29                           |
| 18        | 20,06     | 4,4404  | 0,3138 | 7,58                            |
| 19        | 21,30     | 4,1833  | 0,2228 | 14,28                           |
| 20        | 21,92     | 4,0662  | 0,1564 | 4,22                            |
| 21        | 22,86     | 3,9005  | 0,2465 | 6,11                            |
| 22        | 23,48     | 3,7987  | 0,2432 | 4,43                            |
| 23        | 24,72     | 3,6098  | 0,2736 | 6,02                            |
| 24        | 25,78     | 3,4637  | 2,4217 | 7,42                            |
| 25        | 26,59     | 3,3591  | 0,2232 | 2,8                             |
| 26        | 27,08     | 3,3     | 0,6898 | 4,94                            |