

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования

«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

экземпляр № ____

ГАТИАТУЛИН АСКАР КАМИЛЕВИЧ

**ТВЕРДОФАЗНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ «ГОСТЯ» В БЕЗВОДНЫХ КЛАТРАТАХ
БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА**

02.00.04 – Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Горбачук Валерий Виленович

Казань – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1. Структурные особенности циклодекстринов, их гидратов и клатратов.....	8
1.2. Практическое использование клатратов бета-циклодекстрина без перехода «хозяина» в раствор	16
1.3. Способы получения клатратов бета-циклодекстрина	24
1.4. Движущие силы клатратообразования и роль воды в них.....	35
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	46
2.1. Объекты исследования	46
2.2. Методика приготовления клатратов бета-циклодекстрина	46
2.3. Методика проведения ТГ/ДСК/МС анализа клатратов бета-циклодекстрина	48
2.4. Методика измерения порошковых рентгеновских дифрактограмм бета-циклодекстрина и его клатратов	49
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	50
3.1. Состав и термическая стабильность гидратов и клатратов бета- циклодекстрина, приготовленных прямым насыщением бета- циклодекстрина парами «гостя»	50
3.1.1. Гидраты бета-циклодекстрина с различным содержанием воды.....	51
3.1.2. Клатраты, полученные методом насыщения осушенного бета- циклодекстрина в отсутствие воды	60
3.1.3. Клатраты, полученные методом насыщения прегидратированного бета-циклодекстрина	66

3.2. Состав и термическая стабильность клатратов бета-циклодекстрина, приготовленных твердофазным замещением «гостя»	77
3.2.1. Твердофазное замещение бензола в безводном клатрате ...	78
3.2.2. Твердофазное замещение ТГФ в безводном клатрате	90
3.2.3. Твердофазное замещение этанола в безводном клатрате	99
3.2.4. Сопоставление результатов замещения различных «уходящих гостей»	106
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	111
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЕ	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Диссертационная работа посвящена изучению актуальной проблемы современной физической химии: выяснению особенностей клатратообразования «гость-хозяин» с участием твердых рецепторов в присутствии парообразных «гостей». Решение этой проблемы важно при разработке материалов для связывания, хранения и регулируемого выделения паров и газов, которые можно использовать при решении широкого круга практических задач.

Перспективными объектами для этих задач являются супрамолекулярные рецепторы («хозяева»), способные к образованию клатратов при связывании субстратов («гостей»). Связывание летучих соединений внутри капсул различной формы и размера обеспечивает повышенную селективность, хорошее сродство и высокую чувствительность рецептора к субстрату, а также термическую и кинетическую стабильность их клатратов. Такими свойствами обладают циклодекстрины, способные связывать разнообразные органические вещества и газы благодаря наличию внутримолекулярной полости.

Цель работы. Целью настоящей работы было выявление особенностей взаимодействия «гость-хозяин» с образованием клатратов бета-циклодекстрина, обусловленных молекулярной структурой бета-циклодекстрина и «гостя». Задачей настоящей работы была разработка метода твердофазного замещения органического «гостя», а также выяснение особенностей влияния структуры «уходящего гостя» на состав и термическую стабильность получаемых подобным методом клатратов. Задачей работы было выяснение деталей процесса клатратообразования с участием бета-циклодекстрина, в частности роли воды при связывании субстрата рецептором бета-циклодекстрином и, как следствие, определению факторов, способных увеличить эффективность твердофазного замещения органического «гостя», инкапсулированного в клатрате бета-циклодекстрина, на другой «гость».

Научная новизна и выносимые на защиту положения. В диссертационной работе впервые проведено комплексное исследование рецепторных свойств сухого и гидратированного бета-циклодекстрина, а также его безводных клатратов в системах «твёрдый хозяин – парообразный гость». При этом было обнаружено явление «автоинкапсуляции» малых гидрофильных «гостей» и воды. Найдены вещества, клатраты которых не могут быть получены без оптимизации соотношения «гость:хозяин:вода». Впервые был разработан способ твердофазного замещения органического «гостя» в безводном клатрате бета-циклодекстрина, который позволяет получить клатраты, не образующиеся при использовании традиционных способов приготовления — насыщением сухого циклодекстрина или его гидрата. Показано, что селективность процесса замещения существенно зависит от природы уходящего «гостя». Найдены «гости», безводные клатраты которых с бета-циклодекстрином обеспечивают наибольшую степень их замещения на другие субстраты в отсутствие воды или наибольшую селективность этого процесса.

Практическая значимость работы. Разработанные методики приготовления клатратов бета-циклодекстрина позволяют получать практически важные клатраты этого рецептора с большим содержанием «гостя» без сложной оптимизации условий и соотношения «хозяин:»«гость»:вода. Обнаруженные закономерности влияния воды на селективность клатратообразования с бета-циклодекстрином, а также наблюдаемые соотношения типа «структура-свойство» могут быть использованы при разработке искусственных систем распознавания запаха типа «электронный нос», систем хранения и транспорта газов и в молекулярном дизайне производных циклодекстрина с заданными свойствами.

Объем и структура работы. Работа изложена на 141 странице, содержит 11 таблиц, 99 рисунков, 141 библиографическую ссылку. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы, списка использованных сокращений и условных обозначений, приложения.

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

Работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного контракта Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.552.11.7083, при поддержке гранта РФФИ № 11-03-01215-а. Экспериментальные исследования выполнены на оборудовании ЦКП физико-химических исследований веществ и материалов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на трёх ежегодных итоговых научно-образовательных конференциях студентов Казанского государственного университета (Казань, 2005-2007 гг.), на IX и X научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2009, 2011 гг.), на итоговых научных конференциях Химического института им. А. М. Бутлерова КФУ (2011, 2014 гг.), на V Международной конференции «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures» (Казань, 2009 г.), на XVI Международной конференции по химической термодинамике в России (Суздаль, 2007 г.), Международном симпозиуме «Supramolecular and NanoChemistry: Toward Applications» (Харьков,

2008 г.), V Международный симпозиум «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology» (Киев, 2009), Летней школе «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology» (Львов, 2010).

Личный вклад автора. Автором диссертации было выполнено 80% экспериментальной работы. Доля участия автора при написании статей – 50% от объема публикаций, при написании тезисов на конференции – 80%.

Публикации.

Публикации по теме диссертации написаны в соавторстве с д.х.н., проф. Горбачуком В. В., осуществлявшим руководство исследованием и к.х.н., доц. Зиганшиным М. А., принимавшем участие в обсуждении результатов и написании статей и тезисов. Д.х.н. Губайдуллин А. Т. выполнил порошковый рентгеноструктурный анализ образцов клатратов. Автор выражает им искреннюю благодарность за внимание к работе и поддержку проводимых исследований. Под руководством автора диссертации выполнены курсовая и дипломная работы Шевцовой В.М., курсовая работа Юмаевой Г.Ф.

1. Литературный обзор.

В данной главе собраны и систематизированы литературные данные о процессах клатратообразования и применения клатратов циклодекстринов, где циклодекстрины находятся в твердой фазе как в исходном, так и в конечном состоянии.

В разделе 1.1 обсуждаются общие структурные характеристики молекул циклодекстринов, определяющие их способность к клатратообразованию, а также базовые литературные представления о структуре их гидратов и клатратов. Кроме того, приводятся физико-химические свойства, важные для практического применения циклодекстринов. Дается обоснование выбора бета-циклодекстрина в качестве объекта исследования настоящей диссертационной работы. В разделе 1.2 приведены литературные данные о практических применениях, где бета-циклодекстрин не переходит в жидкую фазу при связывании, выделении или замещении «гостя». В разделе 1.3 описываются способы получения клатратов бета-циклодекстрина. Крайне немногочисленными остаются данные о контролируемом отсутствии жидкой фазы при клатратообразовании с участием сухого бета-циклодекстрина. В связи с этим также обсуждаются причины, обуславливающие необходимость минимизации применения жидкой фазы при получении клатратов, и способы достижения этого. В разделе 1.4 приведены современные представления о роли различных сил, приводящих к образованию клатратов бета-циклодекстрина. Дополнительно в разделе обсуждается функция воды в этом процессе.

Общее количество публикаций, связанных с изучением и использованием циклодекстринов, составляет более 53 тысяч [1]. В связи с большим количеством публикаций по вышеописанным проблемам преимущество отдается обзорным работам.

1.1. Структурные особенности циклодекстринов, их гидратов и клатратов.

В настоящем разделе даны общие структурные характеристики молекул циклодекстринов, определяющие их клатратообразующую способность. Описана

кристаллическая упаковка бета-циклодекстрина и его клатратов, а также приведено обоснование выбора бета-циклодекстрина в качестве объекта исследования. Необходимо отметить, что для характеристики объектов исследования настоящей работы требуется определение самого понятия «клатрат», а также проведение границы с понятием «комплекс». Термином «комплекс» принято обозначать ассоциаты двух и более компонентов, в которых связь между отдельными молекулами слабее, чем традиционная ковалентная [2]. Необходимо использовать более точное определение, чем «комплекс», при его наличии [2]. Классическое определение понятия «клатрат» дано Пауэлом. Согласно ему, клатратами могут быть названы молекулярные соединения, иногда простой формулы, образованные путём ассоциации различных молекул без образования между ними химической связи в традиционном её понимании. Несмотря на то, что химические связи всё же могут присутствовать, они не играют существенной роли при образовании таких соединений. Образование клатратов происходит за счёт полного включения молекулой или группой молекул одного сорта другого компонента таким образом, что последний не может покинуть своё место до тех пор, пока прочные силы, удерживающие окружающие его молекулы вместе, не будут нарушены [3].

В дальнейшем это понятие было уточнено. Существует различие между терминами «адсорбция» и «клатратообразование» [4]. Понятие клатратообразования предполагает наличие фазового перехода с образованием новой фазы соединения включения. При адсорбции на поверхности адсорбента новой фазы не образуется [4].

В отношении соединений включения с участием бета-циклодекстрина в литературе как правило используется термин «комплекс» [5, 6, 7]. Также используется такое понятие, как «клатратный комплекс» [8, 9, 10]. В настоящей работе под комплексом подразумевается соединение включения, существующее в жидкой фазе, в то время как твердофазные соединения более точно называются клатратами. Клатраты циклодекстрина с водой называются гидратами.

Строение молекул циклодекстринов определяет их клатратообразующую, комплексообразующую способность и, соответственно, практическое применение. Молекулы циклодекстринов представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из D-(+)-глюкопиранозных звеньев, связанных между собой α -1,4-гликозидной связью [5], Рис. 1. Образующаяся таким образом полость недостаточно крупна для полного самовключения молекул циклодекстрина, однако хорошо подходит для включения менее крупных молекул или их частей, что и определяет их свойство к образованию клатратов [5]. В сравнении с циклодекстринами, линейные олигомеры глюкозы обладают куда более слабыми удерживающими способностями в отношении «гостей» как в твёрдом виде [11], так и в растворе [12].

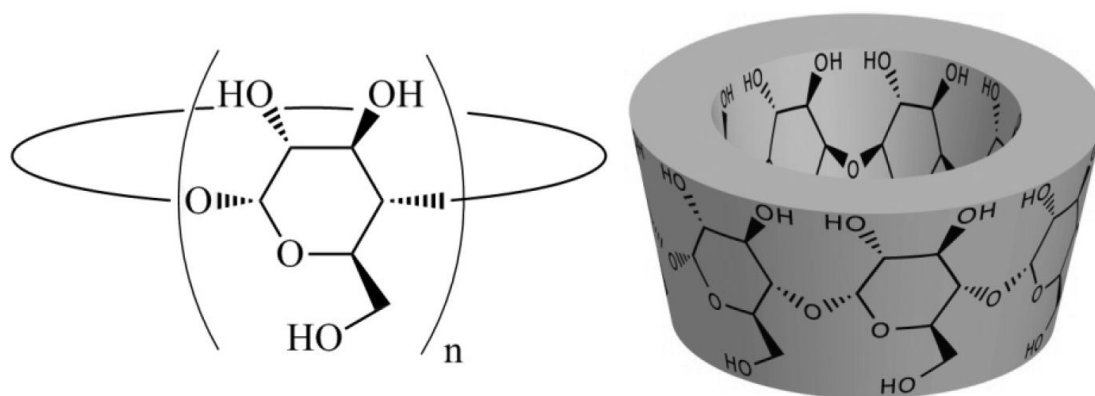


Рис. 1. Структура циклодекстринов [13].

Состоящий из шести глюкопиранозных остатков циклодекстрин называется α -циклодекстрином, из семи — бета-циклодекстрином (бЦД), восьми — γ -циклодекстрином и т.д. Несмотря на то, что наиболее известны циклодекстрины, содержащие 13 и более звеньев, наиболее доступными и получаемыми в промышленных условиях остаются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины [5].

Основные параметры молекул и физико-химические свойства циклодекстринов, важные в случае практического применения, приведены в Табл. 1. Все циклодекстрины представляют собой бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением при температурах 260–300°C [5]. Бета-

циклодекстрин имеет более высокую температуру разложения в сравнении с другими циклодекстринами, Табл. 1. Существенно более низкая растворимость бета-циклодекстрина в значительной мере определяет устойчивость его клатратов на воздухе вследствие меньшей скорости образования жидкой фазы водного раствора циклодекстрина в результате адсорбции паров воды. Именно у бета-циклодекстрина наблюдается наибольший по сравнению с альфа- и гамма-циклодекстринами срок хранения клатратов [14].

Таблица 1. Основные характеристики циклодекстринов [5].

Свойство	α -ЦД	β -ЦД	γ -ЦД
Число глюкопиранозных звеньев	6	7	8
Молекулярный вес, Да	972	1135	1297
Внешний диаметр, Å	14,6	15,4	17,5
Внутренний диаметр, Å	4,7-5,3	6,0-6,5	7,9-8,3
Высота, Å	7,9	7,9	7,9
Растворимость в воде при 25°C, г/100 мл	14,5	1,85	23,2
Температура разложения, °C	278	299	267
Максимальное содержание воды в гидрате, моль/моль ЦД	6,1	12,3	15,5

Клатратообразующие свойства циклодекстринов тесно связаны со строением их молекул и размером внутримолекулярной полости. Молекула бета-циклодекстрина по форме близка к усечённому конусу, имеющему внутреннюю полость, размер которой зависит от типа циклодекстрина. С узкой стороны конуса находятся первичные гидроксильные группы, а с широкой — вторичные, так как звенья глюкопиранозы в составе циклодекстрина имеют конформацию кресла [15]. Высота молекул циклодекстринов определяется длиной остатка глюкозы, поэтому, она постоянна и составляет 8 Å, Табл. 1. Вторичные гидроксильные группы образуют внутримолекулярные водородные связи, что делает макроцикл более жёстким [15]. Диаметр внутренней полости 5–8 Å хорошо соответствует размерам молекул большого множества субстратов, что и обусловило широкое применение

всех трех циклодекстринов, однако размер полости бета-циклодекстрина считается наиболее подходящим для большинства «гостей» [16] и обуславливает большую прочность его комплексов в водных растворах [5]. Открытый доступ к полости с двух сторон также облегчает проникновение молекулы «гостя» во внутреннюю полость и делает возможным образование комплексов не только состава 1:1, но и других составов, а также трёхкомпонентных комплексов [17].

Способность циклодекстринов образовывать прочные комплексы с гидрофобными «гостями» в водных растворах обусловлена строением их внутримолекулярной полости [17]. Данная полость, образованная углеводородным окружением и гликозидными атомами кислорода, является малополярной [18] и гидрофобной по сравнению с внешней поверхностью. Ван Эттен показал, что по степени гидрофобности окружение внутренней полости альфа-циклодекстрина схоже с диоксаном [19].

Возникающие и исчезающие напряжения в молекуле «хозяина» определяют одну из движущих сил клатратообразования [20, 21]. Несмотря на стабилизацию конуса молекулы циклодекстрина водородными связями, он все же гибок и способен претерпевать небольшие отклонения от строго симметричной формы, наблюдающиеся в кристаллической фазе гидрата циклодекстрина и исчезающие в результате связывания «гостя» [20, 22]. В растворе с учётом усреднения по времени циклодекстринам приписывают симметрию C_n , что подтверждается, например, эквивалентностью всех глюкопиранозных остатков по данным 1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии [22]. Более подробно роль искажения структуры «хозяина» при клатратообразовании описана в разделе 1.4.

Основной формой, в которой поставляются и используются циклодекстрины, являются кристаллические гидраты [23]. Они способны содержать 8–18 массовых процентов воды, в зависимости от величины кольца, Табл. 1 [5]. При кристаллизации из водного раствора бета-циклодекстрин способен образовывать гидраты, содержащие от 11(ундекагидрат) до 12(додекагидрат) молекул воды [17]. Основной причиной переменного состава этих форм является варьируемое

количество молекул воды, содержащихся во внутренней полости и межмолекулярном пространстве бета-циклодекстрина [24]. При этом, упаковка самого циклодекстрина не меняется [24].

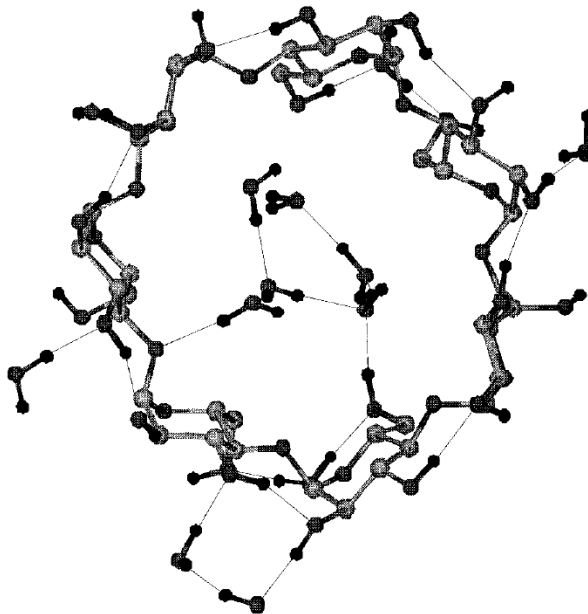


Рисунок 2. Система водородных связей в гидрате состава бЦД·12Н₂О [25].

При получении клатратов циклодекстринов, необходимо учитывать наличие молекул воды во внутренней полости циклодекстрина. Нейтронографическое исследование показывает, что 11 молекул воды в ундекагидрате бета-циклодекстрина распределены между 16 позициями, в среднем на внутреннюю полость приходится 6,13 молекул, на межмолекулярное пространство — 4,88 [26]. В додекагидрате внутреннюю полость занимают 6,5–7 молекул воды, а межмолекулярное пространство — 5,4–5,5 [27, 28]. Более подробно роль замещения воды при клатратообразовании описана в разделе 1.4.

Структура упаковки молекул бета-циклодекстрина в кристалле его гидрата, кристаллизующего из водного раствора не претерпевает значительных изменений при варьировании содержания воды в диапазоне 9–12 моль на моль «хозяина» [29]. Данной упаковке характерно взаимоперпендикулярное расположение молекул циклодекстрина, таким образом происходит частичное самовключение

циклодекстрина во внутреннюю полость [29]. Подобный тип упаковки получил в литературе широко распространённое название «клетка» («клетчатый»), Рис. 3.

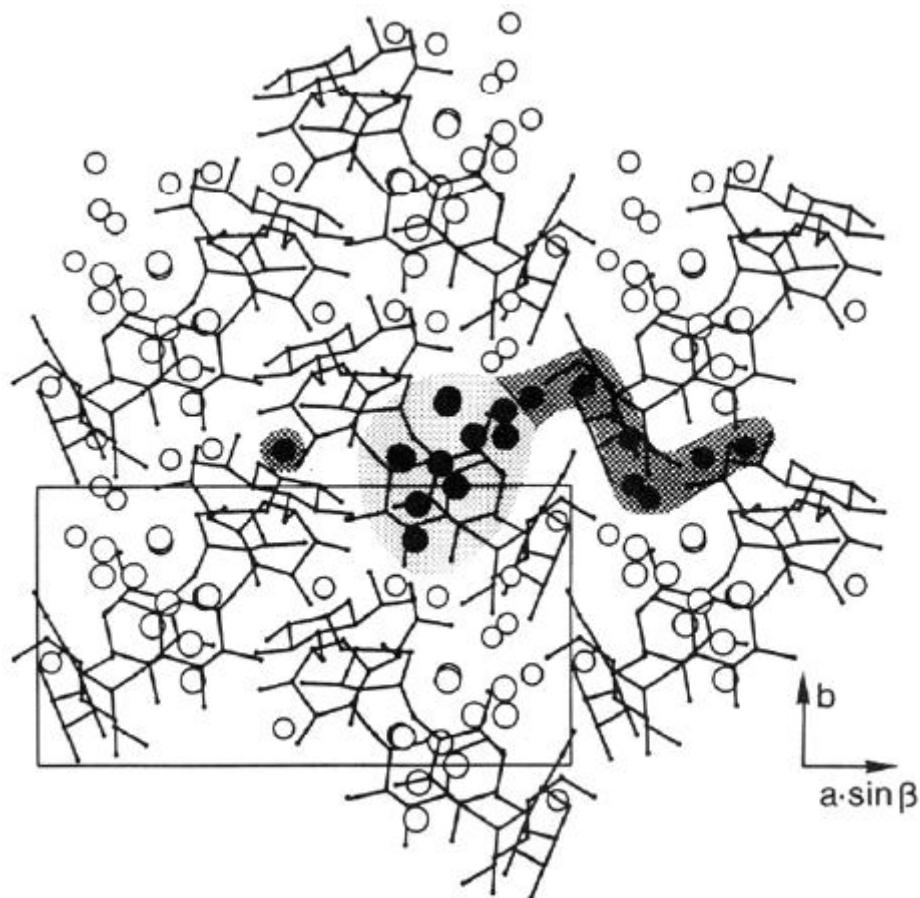


Рисунок 3. Упаковка кристалла состава бЦД·11,89H₂O. Позиции молекул воды обозначены кругами. Светло-серым показан объём, занимаемый молекулами воды во внутренней полости бета-циклодекстрина, тёмно-серым — в пространстве между молекулами «хозяина» [29].

Структура осушенного бета-циклодекстрина в литературе описывается как в частично аморфная: порошковая рентгенограмма не содержит острых пиков [30]. При высушивании гидрата происходит значительная, но не полная деградация его кристаллической упаковки [31]. Предполагается, что упаковка сухого бета-циклодекстрина сохраняет основные признаки «клетчатой» упаковки, однако после удаления воды из гидрата происходит уплотнение структуры и большее искажение макроциклов бета-циклодекстрина вследствие самовключения.

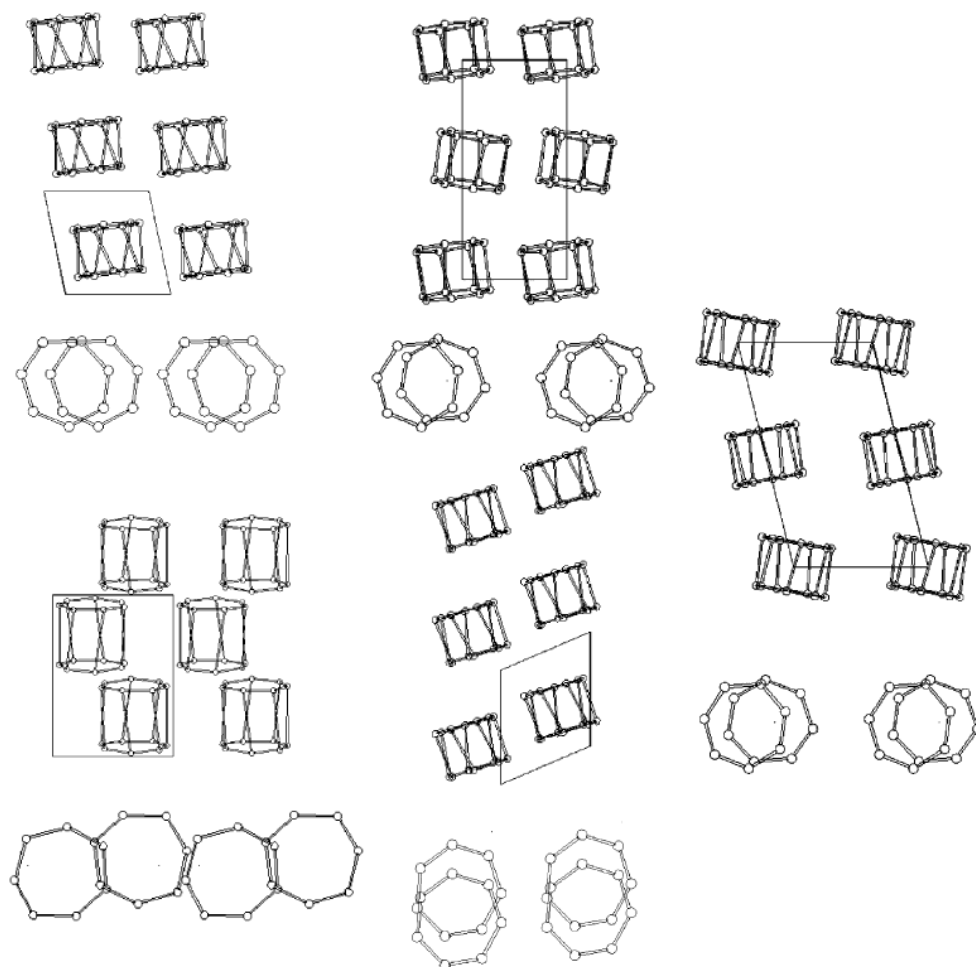


Рисунок 4. Схематичное изображение видов «колончатых» структур, наблюдаемых для клатратов бета-циклодекстрина [32].

Клатратам бета-циклодекстрина с органическими «гостями» как правило свойственна кристаллическая упаковка в виде «колончатых» (тунеллеобразных) структур, Рис. 4 [15]. Упаковка типа «клетка» была обнаружена лишь для клатратов бета-циклодекстрина с небольшими и гидрофильными «гостями»: метанолом, этанолом [15] и бут-2-ин-1,4-дионом [33].

В то же время различные «колончатые» структуры описаны для клатратов бета-циклодекстрина с «гостями» самой различной природы и молекулярного размера: *n*-пропанолом [34], *para*-иодофенолом [35], *транс*-коричной кислотой [36], метилпарабенном [37], 4,4'-диаминобифенилом [32]. Также описана туннелеобразная структура, где в качестве «гостей» содержатся только этанол и

вода, однако промежуточным «гостем» является фенол, чьё участие, возможно, является решающим для при образовании такой фазы [38]. Подобные «колончатые» структуры, не содержащие крупных молекул «гостя», были получены при быстрой кристаллизации из водно-ацетоновой смеси [39], причём рецепторные свойства такой фазы существенно отличаются от свойств бета-циклодекстрина с упаковкой типа «клетка» [40].

Приведенный в настоящем разделе анализ литературы позволил осуществить выбор бЦД в качестве объекта исследования диссертационной работы. Размер внутримолекулярной полости бета-циклодекстрина подходит для образования соединений включения с наиболее широким кругом «гостей», что обусловило его наибольшую изученность в литературе. Преимуществом бета-циклодекстрина перед другими циклодекстринами является его более высокая термостабильность, Табл. 1. В некоторых случаях применения [6, 41] и при изучении клатратов методом термоанализа клатраты циклодекстринов подвергаются нагреванию, поэтому более высокая температура разложения бета-циклодекстрина определяет его большую применимость, а также лучшую возможность изучения его клатратов с помощью термоанализа. Существенно более низкая растворимость бета-циклодекстрина в воде, Табл. 1, предопределяет его способность участвовать без перехода в раствор в твердофазных процессах клатратообразования с участием воды как широко распространённого компонента.

1.2. Практическое использование клатратов бета-циклодекстрина без перехода «хозяина» в раствор

В связи с тем, что темой настоящей диссертационной работы являются клатраты бета-циклодекстрина, в данном разделе основное внимание уделено литературным данным о практическом применении бета-циклодекстрина и его клатратов в тех случаях, когда «хозяин» остаётся в твёрдом виде при связывании и выделении «гостя». Бета-циклодекстрин находит наибольшее практическое

применение среди всех циклодекстринов [42], его производство составляет 10 тысяч тонн в год, а цена 5 долларов США за килограмм [43]. Бета-циклодекстрин зарегистрирован в качестве пищевой добавки с кодом E451 [44].

Применение бета-циклодекстрина и его клатратов можно классифицировать по фазовым состояниям, в которых находится «хозяин» в начальной или конечной стадии процесса применения, Табл. 2. При этом, наибольшее распространение получили такие способы применения, в которых «хозяин» находится в твердой фазе как в начале, так и в конце процесса использования [6, 44]. Способы применения, в которых бета-циклодекстрин находится в растворе на одной из стадий, не очень распространены из-за низкой его растворимости [45].

Варианты применения, в которых бета-циклодекстрин и, соответственно, его комплекс с «гостем» каждом этапе процесса находятся в растворе, включают солубилизацию малорастворимых соединений, а также с защиту субстратов от гидролиза и окисления при хранении растворов их комплексов [48, 52, 53]. Так, комплексообразование с бета-циклодекстрином в 13 раз увеличивает растворимость противоракового препарата Паклитаксела [54], а комплекс с антибиотиком Доксорубицином в водных растворах является устойчивым к гидролизу, в отличие от свободного препарата [45].

Перевод «хозяина» из твердой фазы в раствор используется в медицине [45]. Клатраты с лекарственными препаратами хранятся и употребляются в таблетированной форме [45, 55]. При этом, наблюдается увеличение их химической стабильности при хранении препаратов в форме клатрата. Например, скорость разложения простагландина E₁ при хранении в клатрате с бета-циклодекстрином снижается в 7–9 раз [56].

Таблица 2. Основные направления промышленного использования бета-циклодекстрина. По материалам из работ [6, 44, 45, 46, 47].

Начальная фаза «хозяина» при использовании	Конечная фаза «хозяина» при использовании	
	раствор	твёрдая
раствор	<ul style="list-style-type: none"> - солюбилизация плохорастворимых веществ (фармацевтика, аналитическая химия) [45, 48]; - защита препаратов от гидролиза и окисления при хранении раствора (фармацевтика) [45, 46] 	<ul style="list-style-type: none"> - удаление из раствора нежелательных веществ (пищевая промышленность) [6]
Твёрдая	<ul style="list-style-type: none"> - защита препаратов от действия среды при хранении клатрата с последующим растворением и употреблением (фармацевтика) [45, 46] 	<ul style="list-style-type: none"> - пролонгация действия субстрата (косметика, фармацевтика) [46, 49]; - связывание из газовой фазы пахучих веществ (косметика) [44, 50]; - неподвижная фаза в хроматографии (аналитическая химия) [47, 51]

Переход циклодекстрина из раствора в твёрдый клатрат используется в пищевой промышленности при связывании нежелательных веществ в малорастворимую фазу [6]. Например, была обнаружена способность бета-циклодекстрина связывать в осаждаемую фазу холестерин в молоке и молочных продуктах, что привело к использованию бета-циклодекстрина для производства продуктов с низким содержанием холестерина [5, 46]. При этом, образование комплекса бета-циклодекстрина с холестерином происходит в горячем водном растворе, после охлаждения которого выпадает в осадок соответствующий клатрат [57].

Широкое распространение получили варианты применения бета-циклодекстрина, в которых он не переходит в раствор на всём протяжении процесса [44, 47, 50, 58-60]. При этом, «гость», находящийся в газе или жидкости, может связываться циклодекстрином в твёрдый клатрат, а также замещать другой «гость», высвобождая его в газообразное состояние.

Одним из вариантов такого применения твёрдого бета-циклодекстрина для связывания газов и паров является его использование в дезодорантах [58]. При этом, полезным оказалась способность циклодекстрина эффективно связывать масляную кислоту, в значительной степени обуславливающую запах пота, не только в твердофазном процессе, но и в контакте с водным раствором, что невозможно при использовании, например, цеолитов [50, 58].

Ещё одним способом применения бета-циклодекстрина, всегда остающегося в твёрдой фазе и связывающего газообразный «гость», являются масс-чувствительные QCM-сенсоры [61, 62]. Циклодекстрин, нанесённый на поверхность такого сенсора, способен селективно связывать «гости» из газовой фазы без образования жидкого раствора [61, 62].

Формально к системам, использующим бета-циклодекстрин в твёрдой фазе, можно отнести изготовленные для ВЭЖХ неподвижные фазы, а также разделительные картриджи, Рис. 5 [47, 51]. Однако в этих случаях речь идёт не об отдельной фазе твёрдого бета-циклодекстрина или его клатратов, а о полимерных адсорбентах, химически модифицированных молекулами бета-циклодекстрина. Взаимодействие фрагментов бета-циклодекстрина с «гостем» в таких системах должно существенно отличаться от взаимодействия бета-циклодекстрин-«гость» в растворах. Анализ литературных данных для таких систем выходит за рамки настоящей диссертационной работы.

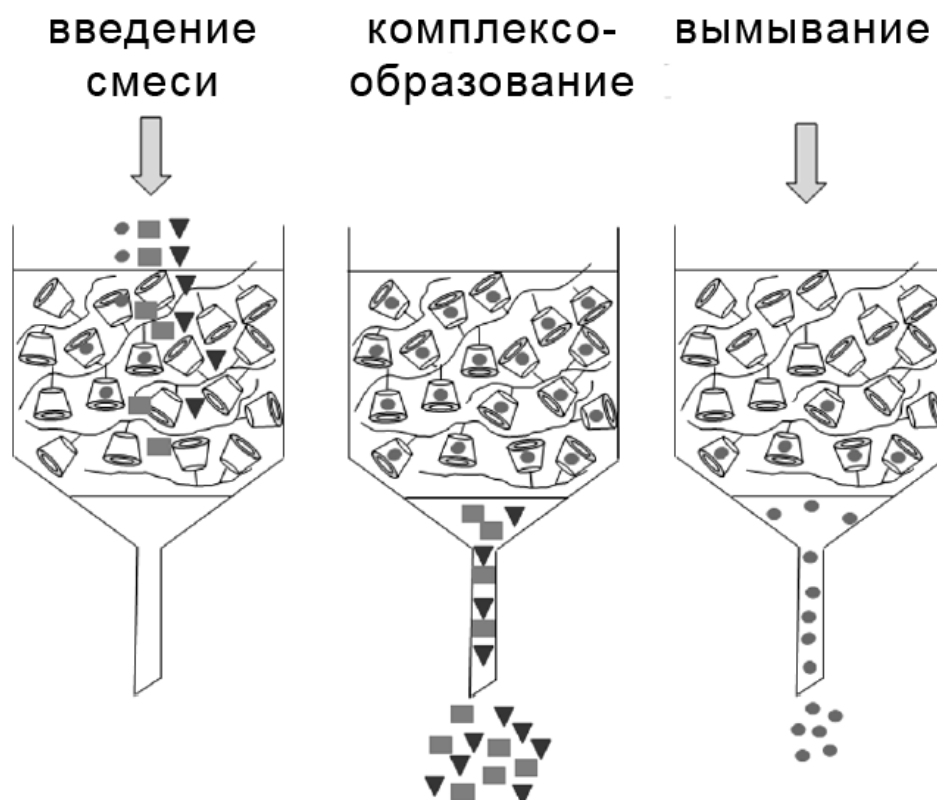


Рисунок 5. Схема работы разделительного картриджа на основе циклодекстрина.

Связывание жидких «гостей» в твёрдый клатрат используется в косметике и медицине. Инкапсуляция бета-циклодекстрином летучих жидких веществ оказывается удобной с технологической точки зрения: для дозирования, упаковки и хранения [44]. На стадии использования «гость» переходит из клатрата в атмосферу или всасывается в кожу, а циклодекстрин остаётся в твёрдой фазе.

Клатраты бета-циклодекстрина, используемые для хранения «гостя» в твёрдом виде, обладают следующими важными свойствами: защита инкапсулированного вещества от окисления или гидролиза парами воды [63, 64], а также пролонгированное выделение препарата [46, 61, 65], Рис. 6. Устойчивость к окислению кислородом возрастает для терпеновых компонентов масла чайного дерева при их связывании в клатрат с циклодекстрином [44]. Действие линолевой кислоты пролонгируется при её связывании в клатрат с бета-циклодекстрином, что нашло широкое применение в производстве губной помады [66]. Клатрат 2,6-

диметил-бета-циклодекстрина с гидрохиноном, используемым для депигментации кожи, не только увеличивает его устойчивость к окислению, но и усиливает действие препарата [67].

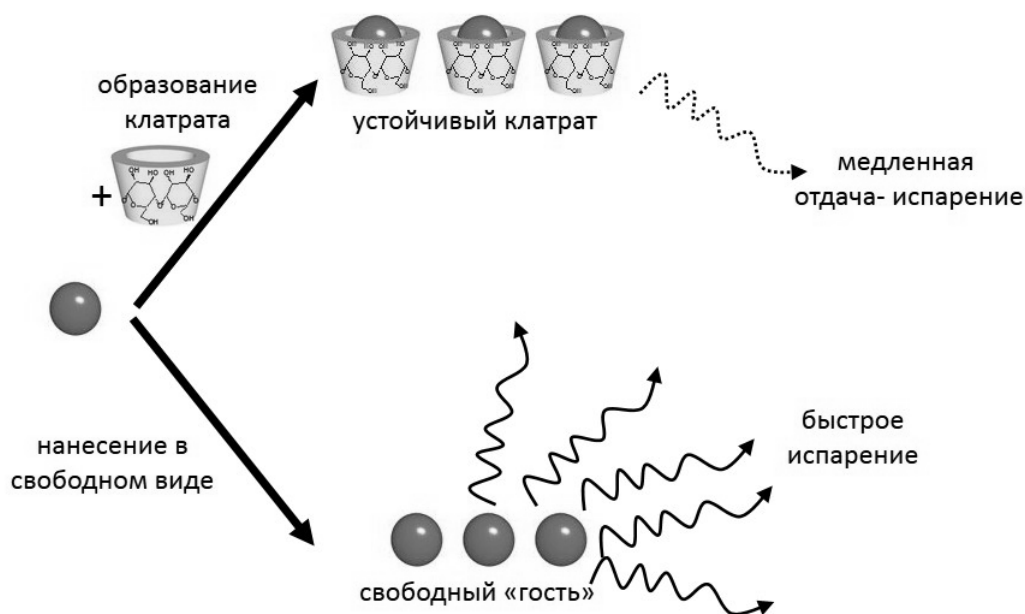


Рисунок 6. Схематичное изображение применения клатратообразования для пролонгации действия летучих препаратов.

Медленно отдаваемый клатратом «гость» может не только испаряться или всасываться в кожу, но и вступать в химическую реакцию. В данном случае использование клатратов бета-циклодекстрина обосновано, если «гость» имеет неприятный запах [44, 49]. При этом проявляются следующие достоинства: отсутствие неприятного запаха у твёрдого клатрата, отсутствие жидкой фазы «гостя» на всём протяжении применения и термическая стабильность образующихся соединений включения [49]. К используемым таким образом «гостям» относятся дигидроксиацетон (используемый при дублении кожи), глутатион (средство против загара), некоторые меркаптаны (используемые в

средствах для завивки волос), масло ромашки (имеющее противовоспалительные свойства) [44].

Ещё одним преимуществом использования бета-циклодекстрина, когда он на всех этапах применения находится в виде твёрдого клатрата, является регулируемое выделение «гостя». В данном случае используется явление твердофазного замещения органического «гостя» на воду [50]. При этом, замещающий и замещаемый «гости» находятся либо в газовой фазе, либо связаны в клатрат. При хранении в сухих условиях клатраты циклодекстрина с летучими «гостями» устойчивы в течение длительного срока, однако при росте влажности «гость» в клатрате начинает замещаться на воду и испаряться в атмосферу в свободном виде [50, 61, 68]. Это свойство оказывается полезным, поскольку действие высвобождающегося препарата зачастую необходимо как раз после скачка влажности, в свою очередь обусловленного, например, выделением пота у человека или начавшимся процессом высыхания или порчи пищевых продуктов [50, 60, 69].

Процесс твердофазного замещения парами воды органического «гостя» используется, в частности, в пищевой промышленности. Сухой клатрат с противомикробным «гостем» — эвгенолом, помещается в упаковку с фруктами или овощами. При высыхании и особенно в начале процесса порчи плодов влажность в упаковке резко возрастает. В результате это приводит к замещению в клатрате циклодекстрина эвгенола на воду что, в свою очередь, подавляет активность нежелательных культур бактерий [60], Рис. 7. Таким образом, твердофазное замещение «гостя» в клатрате циклодекстрина с помощью паров воды является методом, увеличивающим срок хранения овощей и фруктов.

Твердофазное замещение органического «гостя» в клатрате парами воды используется также и в косметической промышленности. Клатраты с парфюмерными и антимикробными веществами остаются достаточно стабильными на воздухе. В то же время, при выделении пота резко повышающаяся активность воды ведёт к выделению органического «гостя», который является либо

маскирующим запах парфюмерным компонентом, либо антимикробным препаратом [50, 70]. При этом, бета-циклодекстрин, освободившийся от предыдущего «гостя», может связывать неприятно пахнущие вещества [71, 72], что является дополнительным преимуществом.

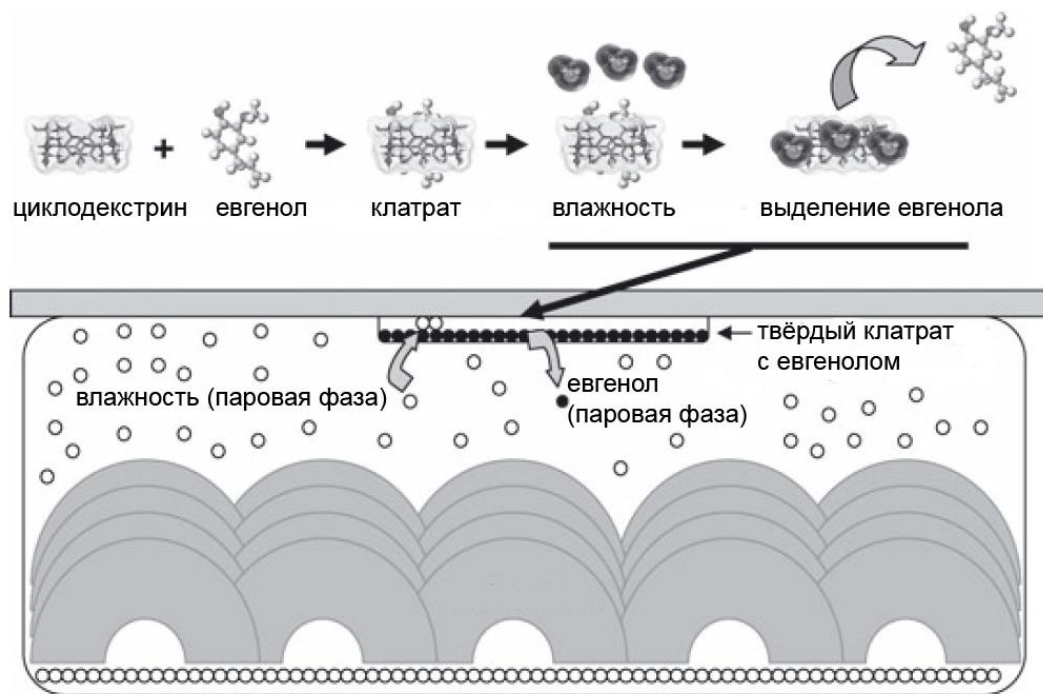


Рисунок 7. Высокая влажность приводит к замещению на воду антимикробного препарата эвгенола, содержащегося в клатрате циклодекстрина [60].

Применение бета-циклодекстрина и его клатратов в твёрдом виде согласуется с невысокой растворимостью бета циклодекстрина в воде, Табл. 1, так и с его токсикологическими показаниями. При наружном действии твёрдого бета-циклодекстрина у человека не возникает раздражения или аллергической реакции [18, 73]. Было показано, что бета-циклодекстрин не в состоянии преодолеть барьер в виде кожи, чтобы впитаться и попасть в ощутимом количестве в кровь [74, 75]. Крупный размер молекул и низкая гидрофобность циклодекстринов ($\log P$ оценивается в интервале $-3...0$) обуславливают невозможность их прохождения через биологические мембраны [52]. В то же время, при приёме растворов бета-циклодекстрина внутрь организма они токсичны [48], особенно это касается

внутривенного введения [76, 77]. Данные факторы определяют использование твёрдого бета-циклодекстрина в наружных применениях, где он находится в твёрдой фазе.

Проведённый в данном разделе анализ литературных данных показывает, что в значительной части приложений используется твёрдый бета-циклодекстрин или его порошкообразные клатраты, по крайней мере, на одном этапе процесса применения. При этом, исследователи, как правило, не уточняют, где происходит применяемый процесс: в твёрдой фазе или в находящейся в прямом фазовом контакте с ней жидкости. В связи с этим остаётся открытым вопрос о том, возможно ли протекание практически важных процессов с участием бета-циклодекстрина только в твёрдой фазе «хозяина»/клатрата. Ответ на этот вопрос важен для оптимизации условий применения бета-циклодекстрина и его клатратов. Поэтому проведение исследований, в том числе в настоящей диссертационной работе, позволяющих решить эту задачу, является актуальным и практически значимым.

1.3. Способы получения клатратов бета-циклодекстрина

В связи с тем, что одной из задач настоящей диссертационной работы является разработка способа получения клатратов бета-циклодекстрина, в данном разделе рассматриваются основные способы получения клатратов, описанные в литературе.

При получении препаратов на основе бета-циклодекстрина технологически важной задачей является получение с максимальным выходом порошка клатрата, содержащего максимальное количество «гостя». Разнообразие «гостей» не позволяет выделить универсальный способ приготовления клатратов с ними [78]. Приготовление клатратов бета-циклодекстрина с каждым отдельным «гостем» требует индивидуального выбора способа получения, а также оптимизации условий и соотношений реагентов [78]. Различные способы приготовления

способны приводить к образованию продуктов различающего состава, структуры и, соответственно, с различными свойствами [16, 78, 79].

Способы приготовления клатратов бета-циклодекстрина можно классифицировать по фазовому состоянию исходных веществ, также как это было сделано для классификации направлений применения клатратов бета-циклодекстрина в Таблице 2. Такая классификация используемых способов приготовления клатратов бета-циклодекстрина по исходному фазовому состоянию «хозяина» и «гостя» приведена в Таблице 3.

Таблица 3. Классификация используемых способов приготовления клатратов бета-циклодекстрина по исходному фазовому состоянию «хозяина» и «гостя». По материалам из работ [7, 46, 49, 80–85].

Фаза «хозяина»	Фаза «гостя»	
	раствор/жидкость	твёрдая
раствор	<ul style="list-style-type: none"> - соосаждение из раствора [7, 49] - распылительная сушка [7, 46, 49] - лиофилизация [7, 46] 	Обычно не применяется как отдельный метод, является этапом методов, использующих растворы «гостя» и «хозяина» в разных растворителях.
твёрдая	<ul style="list-style-type: none"> - смешивание сухого циклодекстрина с жидким «гостем» [80, 81] - смешивание сухого циклодекстрина с неводным раствором «гостя» [82] - высушивание раствора в сверхкритической жидкости (CO₂) [83–85] 	<ul style="list-style-type: none"> - перетиравание/запекание кашиц и паст с последующей сушкой при нагревании или лиофилизацией [7, 46, 49]

Способы получения клатратов бета-циклодекстрина, в которых происходит взаимодействие бета-циклодекстрина и «гостя», находящихся в растворе, Табл. 3, широко распространены [7, 46, 49]. При использовании способов этого типа основной задачей является удаление растворителя при получении твёрдого клатрата циклодекстрина. Для этого используются различные методики: соосаждение из раствора, лиофилизация, распылительная сушка [7, 46, 49].

Для использования способа соосаждения комплекс бета-циклодекстрина с «гостем» должен быть менее растворим (кривые B_1 и B_2 на диаграмме фазовой растворимости, Рис. 8), чем исходный «гость», и в этом случае в качестве растворителя для «гостя» используется вода [54, 86–88]. В случае, если «гость» нерастворим в воде, его растворяют в органическом растворителе, не смешивающемся с водой [89]. При этом, комплексообразованию предшествует экстракция в водный раствор циклодекстрина. В обоих случаях выпавший из водного раствора осадок сушат с помощью лиофилизации, распылительной сушки или нагревания [7, 46, 49].

В случае хорошей растворимости комплекса (кривая типа А, Рис. 8) в воде применяется либо замена растворителя на этанол или водно-этанольную смесь [90–93], в которых бета-циклодекстрин и его комплексы менее растворимы [95], либо отделение соединения включения бета-циклодекстрина от растворителя с помощью распылительной сушки или лиофилизации [7, 46, 49].

Преимуществом способов, когда и «хозяин», и «гость» изначально находятся в растворе, является низкое содержание в продукте свободных «хозяина» и «гостя» в виде отдельных фаз [46]. Однако низкая растворимость бета-циклодекстрина приводит к необходимости использования большого количества воды и крупных резервуаров.

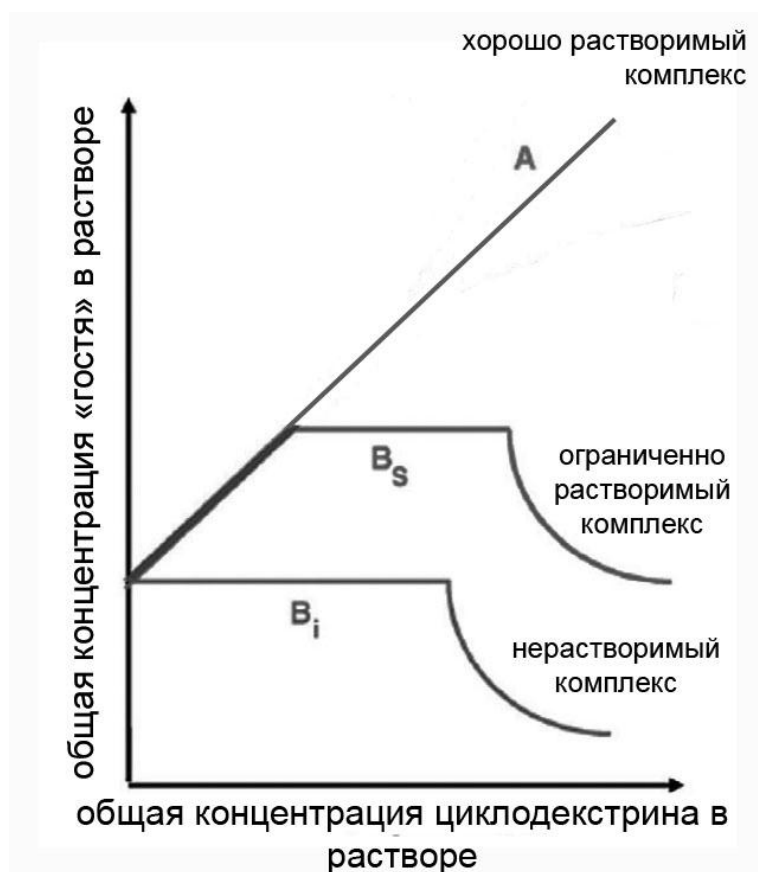


Рисунок 8. Диаграмма растворимости «гостя» и его комплексов с бета-циклодекстрином. Тип кривых B_i соответствует нерастворимым комплексам, B_s — ограниченно растворимым, тип A — хорошо растворимым [49].

Повышение температуры, проводящее к существенному росту растворимости бета-циклодекстрина, Рис. 9, уменьшает количества требуемой воды, однако приводит к загрязнению продукта исходным циклодекстрином, который выпадает в осадок при охлаждении или колебании температуры [6, 46]. Поэтому способы получения клатратов бета-циклодекстрина, в которых «хозяин» и «гость» изначально находятся в растворе, непопулярны в случае промышленного применения [46].

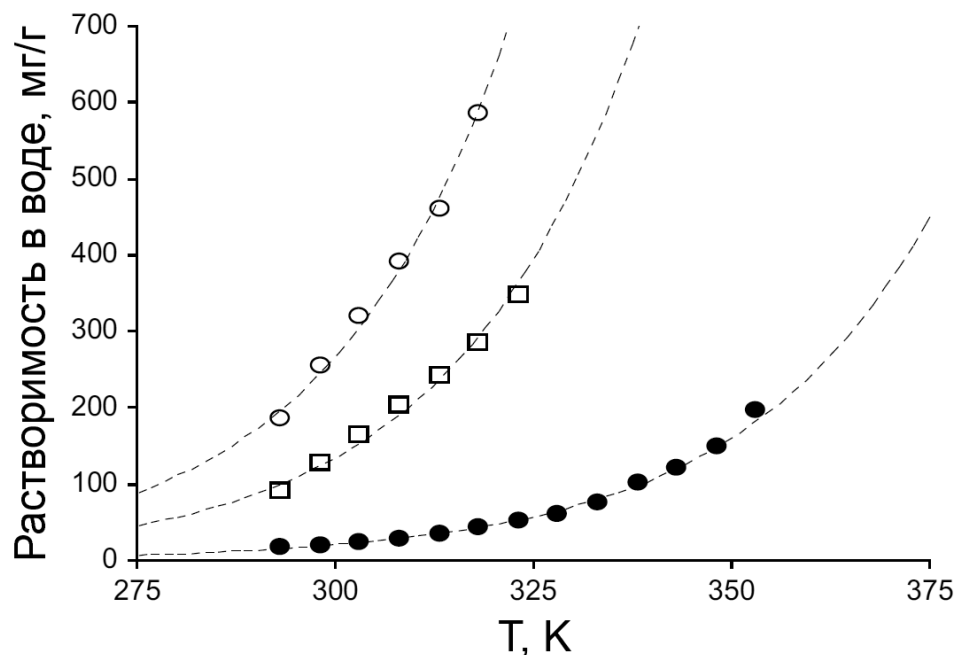


Рисунок 9. Растворимость в воде альфа- (○), бета- (●) и гамма-циклодекстрина (□) [6].

Способ, при котором бета-циклодекстрин в исходном состоянии находится в растворе, а «гость» в твёрдой фазе, Таблица 3, не получил широкого распространения. Однако это состояние фактически является стадией одного из вариантов метода соосаждения, при котором к водному раствору циклодекстрина прикапывают раствор «гостя» в водорастворимом органическом растворителе [95]. При таком смешении происходит образование суспензии «гостя» с последующим его связыванием растворённым «хозяином».

Другим распространённым способом получения клатратов бета-циклодекстрина является смешивание твёрдого гидрата бета-циклодекстрина с жидким «гостем», либо с «гостем», растворённым в неводном растворителе, Табл. 3.

Для взаимодействия жидкого «гостя» с твёрдым бета-циклодекстрином требуется некоторый пороговый уровень гидратации «хозяина», Рис. 10 [96]. При этом, в качестве замены воды могут эффективно выступать метанол или этанол, либо совместное наличие этих спиртов с водой [82, 97]. При смешивании жидкого «гостя» с твёрдым прегидратированным бета-циклодекстрином фактическое

связывание «гостя» может фактически протекать в водном растворе. Вода, вытесняемая органическим «гостем» из гидрата, приводит к образованию жидкого водного раствора «хозяина», и, в дальнейшем процесс уже происходит в жидкой фазе [96].

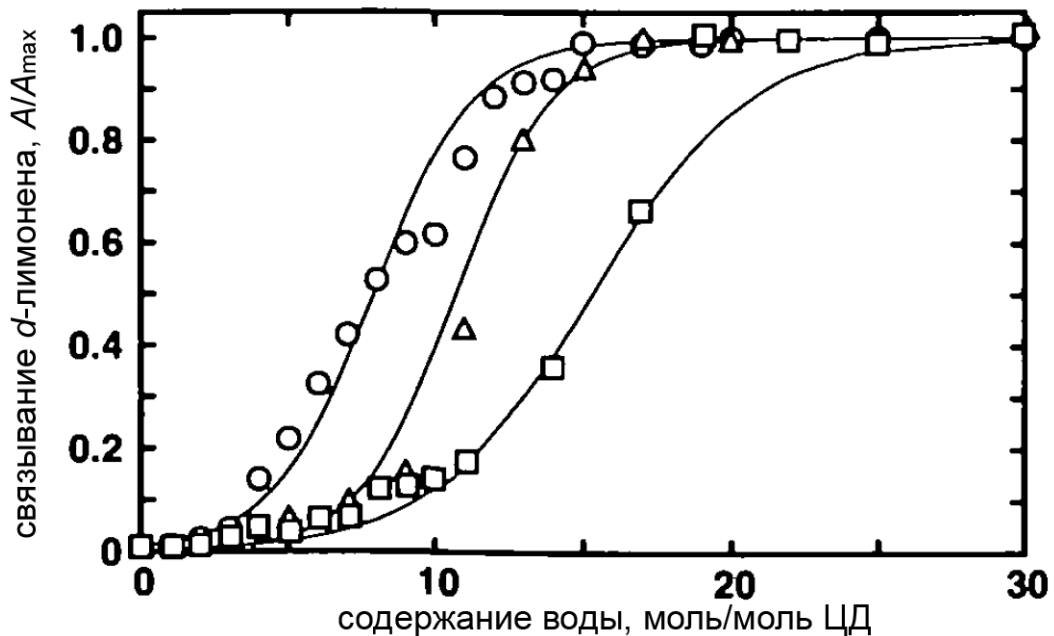


Рисунок 10. Влияние гидратации альфа- (○), бета- (Δ) и гамма-циклодекстрина (□) на связываемое ими количество *d*-лимонена [96].

Дополнительным фактором, облегчающим связывание благодаря образованию гидратов циклодекстринов и далее их жидкого раствора, является влажность воздуха. В случае с гигроскопичными циклодекстринами, особенно хорошо растворимыми в воде альфа- и гамма-циклодекстринами, высокая влажность воздуха одновременно с повышенной температурой приводит к быстрому связыванию даже полимерных «гостей» — ПЭГ-600 и гексатриаконтана [98].

В тех случаях, когда в исходном состоянии для приготовления клатрата берут раствор «гостя» и твёрдый бета-циклодекстрин, Табл. 3, раствор «гостя» может быть приготовлен в неводном растворителе, в котором циклодекстрин не растворяется. Одним из примеров использования такого способа является добавление этанола к смеси бета-циклодекстрин–лимонен, приводящее к

эффективному связыванию «гостя» [82]. Максимальный выход достигается при использовании соотношения этанол:бета-циклодекстрин:лимонен 20:1:1,7 [82]. Однако, при добавлении большего количества этанола происходит значительное снижение связывания лимонена, рис. 11, поскольку он замещается этанолом [82]. Конкуренция органических растворителей с «гостем» может требовать тщательной оптимизации соотношений не только исходных компонентов, но и количества растворителя.

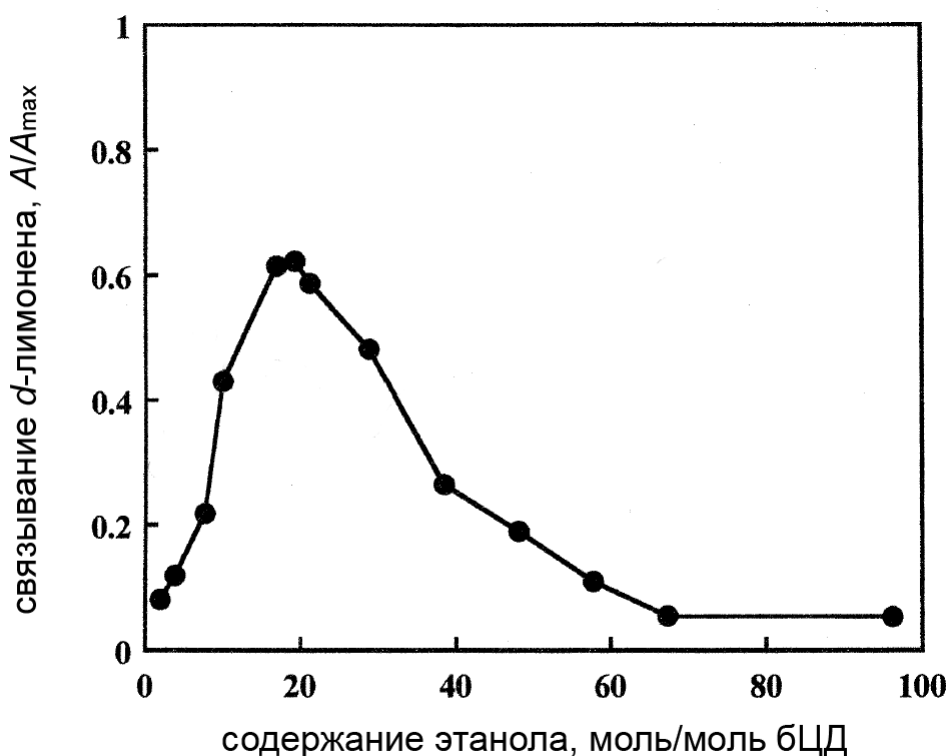


Рисунок 11. Влияние содержания этанола в системе *d*-лимонен–бета-циклодекстрин на количество инкапсулированного *d*-лимонена.

Соотношение *d*-лимонен:бета-циклодекстрин 1,7:1. [82]

Вариацией метода приготовления клатратов с использованием растворителя, растворяющего «гость», но не растворяющего циклодекстрин, является метод, где в качестве такого растворителя используется сверхкритический CO₂ [83–85]. Преимуществом данного растворителя является лёгкость его удаления. Как и в случае, когда исходными компонентами являются жидкий «гость» и твёрдый циклодекстрин, в сверхкритический CO₂ приходится добавлять воду, а также

лизин, без чего выход продукта инкапсуляции составляет не более 5%, в то время как при оптимальном содержании лизина и воды выход продукта инкапсуляции достигает 92%. [99, 100].

Ещё одним способом приготовления клатратов циклодекстринов, согласно классификации по исходному фазовому состоянию «хозяина» и «гостя», Табл.3, является смешивание твёрдых циклодекстрина и «гостя», Рис. 12. В этом случае производят перемешивание и/или запекание кашиц или паст, содержащих твёрдые «гость» и «хозяин», а также небольшое количество воды. Добавление воды является необходимым для получения клатратов с большинством «гостей», так как сухой бета-циклодекстрин, не содержащий кристаллической воды, способен связывать лишь молекулы не крупнее ацетона [40]. Однако данный способ требует существенно меньшего количества воды, чем соосаждение, поэтому более привлекателен для крупных промышленных производств [46].

Содержание воды в технической массе при перемешивании/запекании кашиц или паст составляет 40–45% [46, 80]. При использовании пасты доля воды снижается до 20–30% [46, 80]. При этом, приходится комбинировать соотношения всех компонентов, так как в зависимости от природы «гостя» существенно меняется вязкость продукта [80]. Полученный влажный клатрат может осушаться методом распылительной осушки [101] или лиофилизации [49, 102]. Время смешивания также подбирается экспериментально.

Способ, использующий связывание твердых «хозяина» и «гостя» в кашицах или пастах, можно представить как модификацию метода соосаждения из раствора. Разница заключается в том, что не весь циклодекстрин сразу растворяется, а это происходит постепенно. При этом, процесс образования комплекса по-прежнему происходит в водном растворе [96]. Преимуществом этого способа является относительно небольшое количество используемой воды, а недостатком — увеличение времени реакции и необходимость индивидуального подбора условий и соотношений реагентов в случае каждого «гостя» [46].

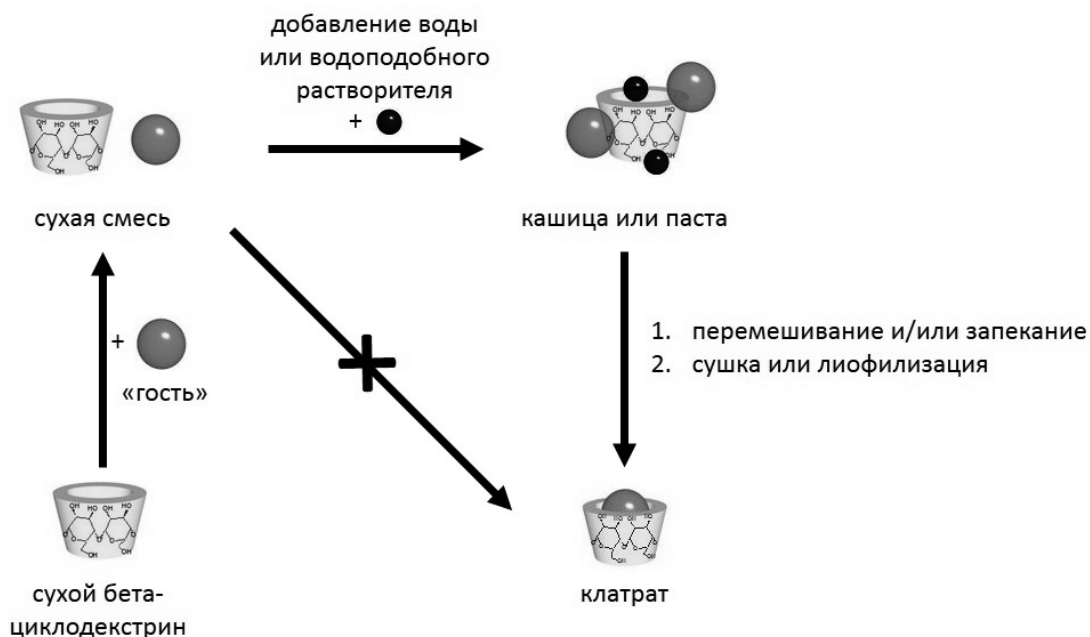


Рисунок 12. Схема приготовления клатратов бета-циклодекстрина с помощью перемешивания и/или запекания кашиц или паст.

Во всех вышеописанных способах вопрос минимизации используемого количества воды остаётся очень важным с практической точки [5, 46, 49]. Так, при высушивании полученной суспензии, содержащей некристаллическую воду и клатрат циклодекстрина, часть инкапсулированного «гостя» также испаряется вместе с водой, что в итоге приводит к снижению выхода нужного продукта [46, 97]. Кроме того, выпаривание воды, вследствие её высокой теплоты испарения является очень энергозатратным процессом, что снижает эффективность производства [46]. С учётом данных факторов снижение содержания воды в системе является важной практической задачей [46].

Ещё одним фактором, обуславливающим необходимость минимизации содержания воды, является конкуренция между «гостями». Поскольку вода также образует устойчивые гидраты с циклодекстринами и способна замещать органический «гость» в клатрате, она является конкурирующим «гостем» [5]. Так,

даже такой относительно нелетучий «гость», как стирол, оказывает достаточно быстро замещаемым парами воды [103]. Подобное явление твердофазного замещения может быть полезным в случае практического применения клатратов, как было описано в разделе 1.2. Однако на этапе приготовления клатратов конкуренция между органическим «гостем» и водой способна снизить выход необходимого клатрата [5].

Альтернативным способом, не требующим присутствия воды, может являться твердофазное замещение одного «гостя» на другой. Аналогичное твердофазное замещение «гостя», описанное для клатратов каликсаренов, привело к образованию новых клатратов, которые не образуются в бинарной системе «гость-хозяин» [104]. Однако, вследствие малой изученности данного способа в применении к циклодекстринам, он не приведен в Таблице 3.

Есть работы, где авторы делают вывод о твердофазном замещении связанного «гостя» для циклодекстринов, но анализ приводимых в этих работах данных показывает, что этот вывод не может быть однозначным. Так, конкуренция «гостей»-полимеров при образовании соединения включения с альфа-циклодекстрином обнаружена в условиях присутствия дополнительной жидкой фазы — диоксана, в котором растворяются замещающий и замещаемый полимеры [105]. Авторы сообщают об исключительно твердофазном процессе замещения одного полимера на другой, поскольку циклодекстрин нерастворим в диоксане. Однако в случае работы с альфа-циклодекстрином нельзя исключить отсутствие замещения в жидкой фазе, поскольку циклодекстрин может солубилизироваться растворённым полимером с образованием псевдополиротаксана. Подобный пример солубилизации был описан для водных растворов бета-циклодекстрина и его производных [45]. Таким образом, даже незначительное повышение растворимости циклодекстрина в растворе полимера в диоксане может привести к смене фазы, в которой происходит замещение одного «гостя»-полимера на другой. Чтобы полностью исключить подобный механизм, необходимо отсутствие жидкой

фазы в системе, где происходит инкапсуляция органического «гостя» циклодекстрином.

Вместо воды, способствующей связыванию крупных молекул «гостя» бета-циклодекстрином, иногда можно использовать другие растворители. Было показано, что некоторое минимальное количество метанола или этанола способствует связыванию бета-циклодекстрином крупных гидрофобных «гостей» [82]. Данное влияние в некотором роде аналогично пороговой гидратации бета-циклодекстрина, необходимой для связывания таких гидрофобных «гостей». Однако, в отличие от воды, избыток спирта способствует разрушению клатрата, Рис. 11 [82]. Это может свидетельствовать о конкурентном характере связывания. В случае крупных и гидрофобных спиртов их высокая термодинамическая активность в системе вкупе с понижением активности «гостя» приводит к предпочтительному связыванию циклодекстрином спирта.

Анализ описанных в литературе способов получения клатратов бета-циклодекстрина показывает, что вода или водоподобный растворитель являются необходимым компонентом, который необходимо добавлять к системе «гость-хозяин» для получения клатрата в определенном соотношении, которое требует оптимизации с точки зрения выхода продукта. Кроме того, удаление воды или другого растворителя из полученного клатрата является проблемой, поскольку в ходе этого процесса содержание инкапсулированного «гостя» может снижаться. Также вода или другие применяемые растворители могут являться конкурирующими «гостями», что представляет собой дополнительную проблему при клатратообразовании. Эти проблемы могли бы быть решены при использовании метода получения клатратов бета-циклодекстрина с помощью твердофазного замещения одного «гостя» на другой в безводном клатрате бета-циклодекстрина в отсутствие его фазового контакта с жидким «гостем» или его раствором. Однако в литературе нет данных о применении такого метода для приготовления клатратов циклодекстринов.

1.4. Движущие силы клатратообразования и роль воды в них

Для клатратообразования с участием бета-циклодекстрина в литературе предложены многочисленные модели и гипотезы, объясняющие связывание различных «гостей» циклодекстринами [17, 106]. При этом, обсуждаемый набор движущих сил этого процесса зависит от того, в какой фазе находится циклодекстрин в момент образования соединения включения с «гостем». На Рисунке 13 приведены обсуждаемые в литературе движущие силы для систем, где бета-циклодекстрин при образовании соединения включения с «гостем» находится в растворе или в твёрдой фазе.

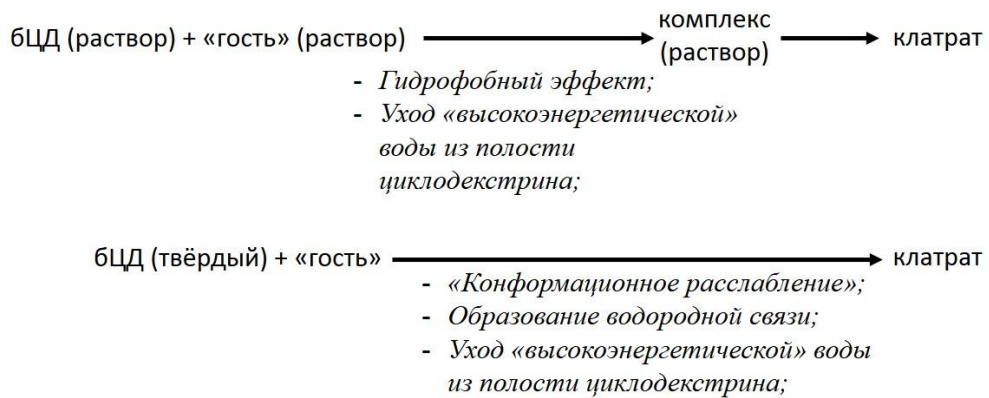


Рисунок 13. Движущие силы клатратообразования с участием бета-циклодекстрина в разных фазах.

Главными движущими силами комплексообразования в водном растворе предполагаются гидрофобный эффект и уход «высокоэнергетической» воды из полости циклодекстрина [106]. Гидрофобный эффект связан с переносом гидрофобных «гостей» из водного окружения во внутреннюю гидрофобную полость циклодекстрина, рис. 14. Необходимо отметить, что высокие константы устойчивости комплексов циклодекстринов с гидрофобными «гостями» [108] в концентрационной шкале в основном обусловлены низкой растворимостью гидрофобных соединений в воде [109]. При этом, лишь небольшая часть энергии Гиббса образования комплекса вызвана включением «гостя» в полость циклодекстрина.

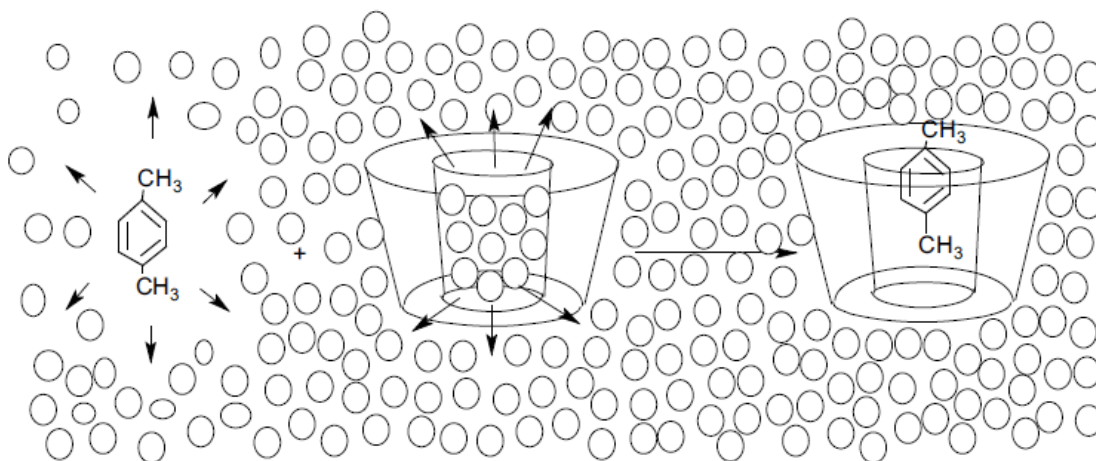


Рисунок 14. Схематичное изображение гидрофобного эффекта при комплексообразовании циклодекстрина и *para*-ксилола [6].

Уход «высокоэнергетической» воды из внутренней полости бета-циклодекстрина рассматривается в качестве одной из значимых движущих сил при комплексообразовании с участием циклодекстринов [17, 20]. Согласно литературным данным, находящаяся внутри полости циклодекстрина вода считается «энтальпийно-насыщенной» («активированной»), и её уход даёт энергетический выигрыш [110]. Рентгеноструктурные исследования показали, что при связывании воды конформация альфа-циклодекстрина изменяется, при этом вода, попадающая во внутреннюю полость циклодекстрина имеет меньшее число водородных связей, что повышает её энергию и делает предпочтительным замещение на другой субстрат, Рис. 14 [20].

В качестве одной из движущих сил при комплексообразовании в растворе было предложено диполь-дипольное взаимодействие, которое может быть обусловлено большим дипольным моментом у циклодекстринов: 12–20D [111]. Этим предположением было обосновано высокое сродство циклодекстринов к нитрофенолятам в сравнении с нитрофенолами, а также исследованием стабильности комплексов с другими производными фенола [112]. Однако, сложность и небольшое количество изученных систем не позволяет сделать однозначный вывод о значимости именно диполь-дипольного взаимодействия в комплексообразовании.

Основными движущими силами, обуславливающими клатратообразование в системе с твёрдым бета-циклодекстрином, считаются уход «высокоэнергетической» воды из полости циклодекстрина [17, 20, 113], «конформационное расслабление» [20], а также образование водородной связи между «гостем» и «хозяином» [114].

Факторы «высокоэнергетической» воды и фактор «конформационного расслабления» молекул циклодекстринов при связывании «гостя» тесно связаны в случае клатратообразования. Согласно теоретическим подсчётам, молекулы циклодекстринов, находящихся в кристаллическом состоянии, искажены и имеют более высокую энергию относительно оптимальной конформации [20]. Эта избыточная энергия высвобождается при связывании «гостя», Рис. 15. Полученный энергетический выигрыш считается существенной движущей силой клатратообразования [20].

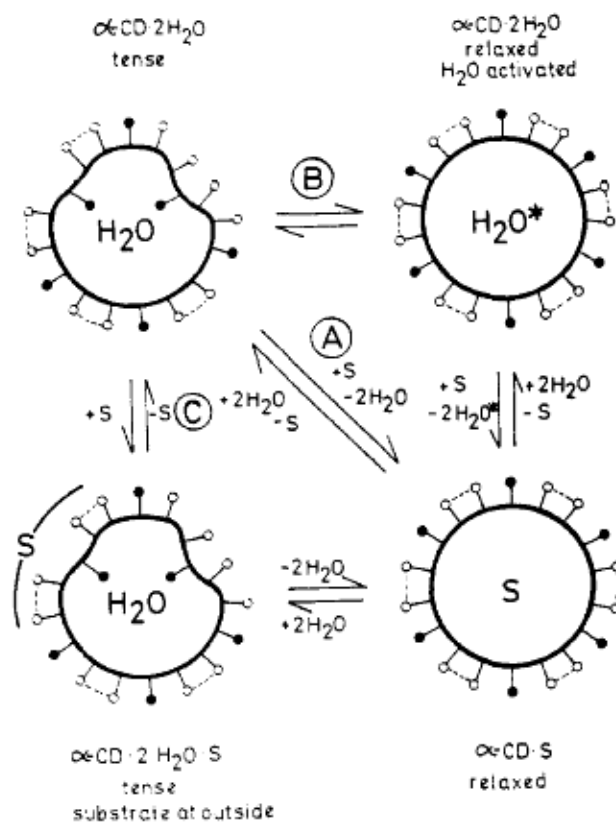


Рисунок 15. Схема изменения конфигурации альфа-циклодекстрина, приводящая к образованию «активированной» воды в полости циклодекстрина [113].

Образование межмолекулярных водородных связей О-Н...О наблюдается в случае множества клатратов циклодекстринов в твёрдой фазе [114–117]. При этом, для клатратов циклодекстринов описано также существование водородных связей в цепочках С-Н...О и С-Н...п [33], с энергией 1–2 ккал/моль, что было рассчитано по данным нейтронографии и ИК-спектроскопии [33, 118]. В литературе отмечают, что значимость данного фактора возрастает именно в твёрдой фазе, поскольку в водном растворе конкурирующие молекулы растворителя также способны образовывать прочные водородные связи с «гостем» и «хозяином» [119]. Так, 4-фторфенол имеет противоположные ориентации в соединении включения с альфа-циклодекстрином, в зависимости от того, находится данное соединение в свободной твёрдой фазе или в водном растворе [119].

Необходимо отметить, что все перечисленные факторы, которые могут способствовать клатратообразованию с участием циклодекстринов в твёрдой фазе: «конформационное расслабление», уход «высокоэнергетической» воды и образование водородных связей, являются термодинамическими. При этом, для оценки параметров образования и устойчивости клатратов необходимо учитывать и кинетические факторы. К таким факторам можно отнести гидратацию бета-циклодекстрина, облегчающую фазовые изменения в циклодекстрине, необходимые при связывании «гостей» [29].

Одним из возможных объяснений необходимости участия воды при связывании гидрофобных «гостей», не способных образовывать водородные связи, является подвижность молекул воды, находящихся между молекулами циклодекстрина [29]. Данные молекулы связаны системой водородных связей с разными молекулами циклодекстрина [120]. При этом, часть молекул воды не имеет фиксированного положения в кристаллической ячейке, будучи подвижной.

Изучение особенностей расположения молекул воды в кристалле гидрата бета-циклодекстрина является необходимым для понимания, каким образом вода влияет на фазовые переходы при связывании «гостей». Бета-циклодекстрин

образует ряд устойчивых гидратов с содержанием воды 11–12 моль на моль «хозяина», более точное содержание воды в которых зависит от условий кристаллизации [17, 121, 122].

Содержание воды в различных гидратах бета-циклодекстрина было изучено с помощью их рентгеноструктурного анализа в работе [29]. Осушением насыщенного гидрата бета-циклодекстрина при относительной влажности 15%, 42%, 58%, 78% и 100% были получены монокристаллы гидратов бета-циклодекстрина, содержащие 9,4, 11,2, 11,6, 11,9 и 12,3 молекул воды на одну молекулу β -циклодекстрина, соответственно, Рис.16. Содержание воды в гидратах определялось методом РСА.

Применение РСА для изучения монокристаллов гидратов бета-циклодекстрина с различной гидратацией также позволило авторам работы [29] оценить распределение воды между внутримолекулярной полостью «хозяина» и междумолекулярными пространствами согласно условиям приготовления. На основе полученных данных была определена зависимость содержания воды во внутримолекулярной полости бета-циклодекстрина и межмолекулярных пространствах от активности воды в системе, Рис.16, кривые 2 и 3, соответственно.

Было показано [29], что при десорбции воды наблюдается более высокое сродство к воде у полярной внешней поверхности макроцикла, которая уже при относительной влажности 15% удерживает 5,0 молекул воды, и это количество возрастает лишь до 5,4 при относительной влажности 100%, Рис.16 [29]. Для сравнения, внутримолекулярная полость бета-циклодекстрина удерживает 4,4 и 6,8 молекул воды при влажности 15% и 100%, соответственно, Рис.16. При этом необходимо отметить, что теплота связывания молекул воды (кДж/моль воды) остаётся постоянной независимо от гидратации бета-циклодекстрина [124].

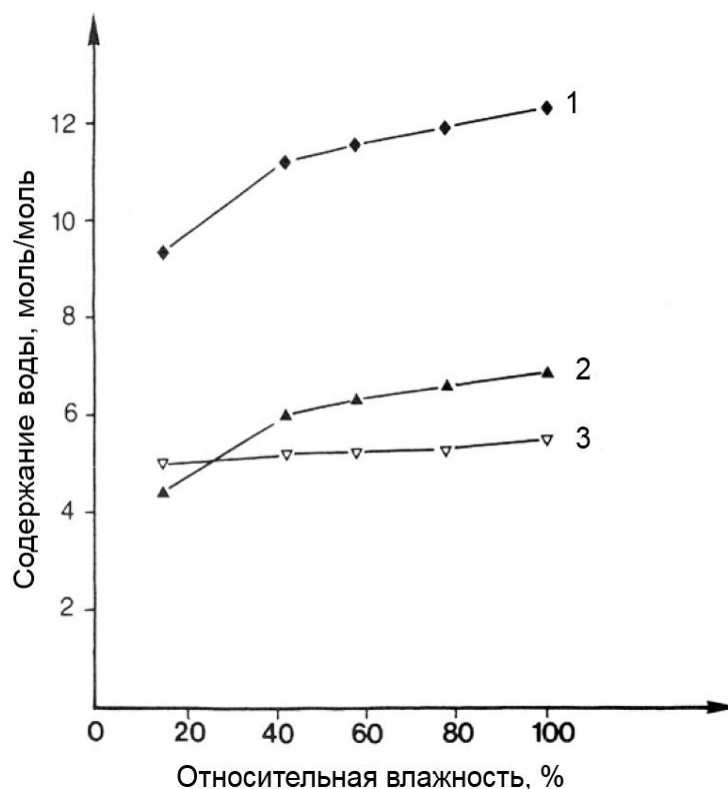


Рисунок 16. Зависимость содержания воды (моль H_2O /моль β -циклодекстрина) от относительной влажности воздуха: суммарное количество воды (1), внутри полости бета-циклодекстрина (2) и на его внешней поверхности (3) при 18°C [29].

Было показано, что, независимо от степени гидратации (от 9,4 до 12,3 моль), кристаллы β -циклодекстрина имеют одинаковую пространственную симметрию $P2_1$, то есть в данном диапазоне активности воды в системе не происходит фазового перехода [29].

Изотерма десорбции воды, полученная при изучении изменения структуры гидратов бета-циклодекстрина при понижении влажности, приведена на Рис. 16, кривая 1 [29]. Эти данные хорошо согласуются с изотермой десорбции воды из бета-циклодекстрина, полученной весовым методом при 40°C , Рис. 17 [123].

Сравнение порошковых дифрактограмм сухой и гидратированной формы бета-циклодекстрина, Рис.17a,d, показывает, что эти формы имеют различную упаковку [123, 125]. Это означает, что при гидратации «хозяина» имеет место

фазовый переход [24, 126]. При этом изотерма сорбции воды должна иметь ступенчатый вид с выраженным начальным порогом по активности.

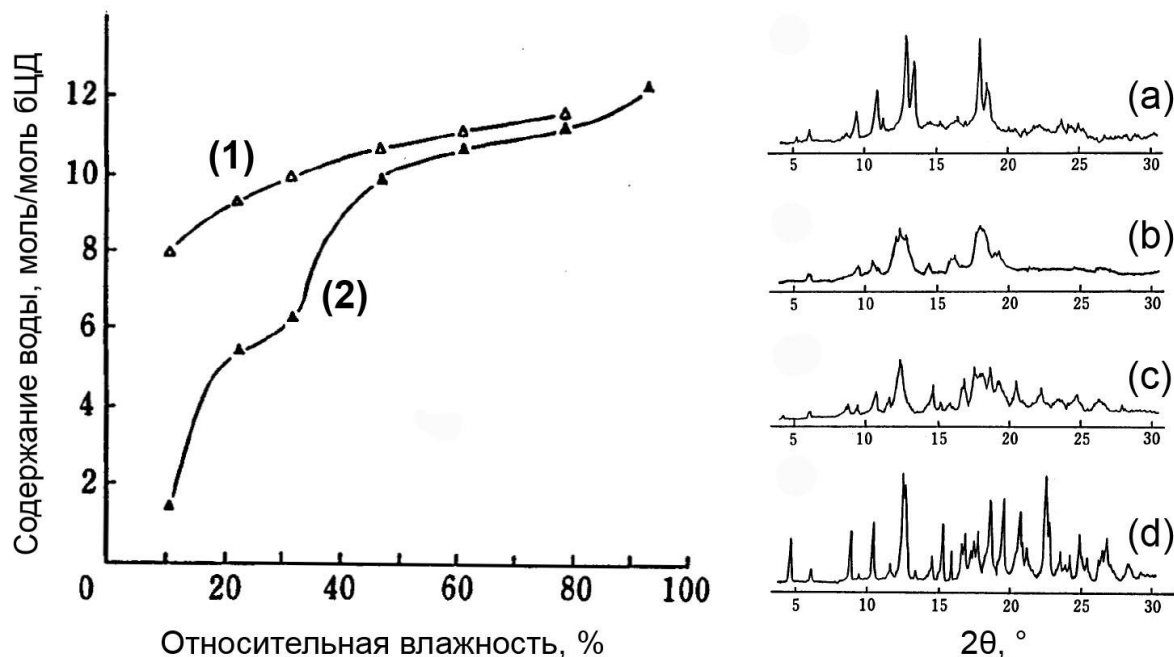


Рисунок 17. Изотермы сорбции (1) и десорбции (2) воды на бета-циклодекстрине при 40°C и порошковые рентгеновские дифрактограммы гидратов, соответствующих точкам на изотерме сорбции: (a) сухой бЦД, (b) гидрат при влажности 31%, (c) гидрат при влажности 48%, (d) перекристаллизованный гидрат при влажности 79% [123].

Изотерма сорбции воды бета-циклодекстрином определена в работе [123] с помощью гравиметрического метода при 40°C, Рис. 17. Форма полученной изотермы сорбции отличается от изотермы десорбции при той же температуре в области относительной влажности менее 50%, Рис. 17 [123], что соответствует наблюдаемому гистерезису сорбции-десорбции. При этом, на изотерме сорбции в области влажности 25–35% наблюдается плато в виде практически горизонтального участка, Рис. 17. Наблюдаемая форма изотермы сорбции слишком сложная, чтобы ее можно было описать, исходя из представлений об одном фазовом переходе сухой хозяин - гидрат. В последнем случае изотерма сорбции должна иметь простую сигмоидальную форму с одной ступенькой [104].

Наличие плато на изотерме сорбции воды при относительной влажности (относительного давления пара воды) около 30%, Рис. 17, кривая 2, авторы работы [123] объясняют образованием промежуточной фазы с низкой кристалличностью. В соответствии с полученными в этой работе порошковыми дифрактограммами, Рис. 17b, образец гидрата бЦД, приготовленный при этой влажности является существенно более аморфным по сравнению с гидратами, полученными при других влажностях, Рис. 17a,c,d. Неизвестно, является ли существование такой фазы достоверным, или полученная картина, Рис. 17b, обусловлена образованием смеси различных фаз или отсутствием достижения равновесия в ходе эксперимента. Следовательно, необходимы более точные измерения изотермы сорбции воды на бета-циклодекстрине для того, чтобы получить объективную информацию о процессе гидратации этого циклодекстрина.

На сегодняшний день в литературе нет данных об изотерме сорбции воды на бета-циклодекстрине при стандартной температуре 25°C. Также отсутствуют результаты термического анализа промежуточных гидратов, соответствующих различным точкам этой изотермы. Эти данные необходимы для изучения роли воды в инкапсуляции органических «гостей». В связи с этим, получение этих данных являлось одной из задач настоящей диссертационной работы.

Феномен специфической роли воды тесно связан с инкапсулирующей способностью бета-циклодекстрина. В настоящее время во всех основных способах получения продуктов инкапсуляции бета-циклодекстрина вода играет роль ключевого компонента [46], без которого связывание невозможно. На примере связывания циклодекстринами *d*-лимонена было показано, что для связывания «гостя» требуется некая минимальная пороговая гидратация «хозяина», ниже которой связывание не наблюдается [96]. Инкапсуляция, представляющая собой необратимый захват «гостя» циклодекстрином, зачастую происходит после удаления воды из твёрдого клатрата.

Вода является мостиком между соседними молекулами циклодекстрина, что может способствовать прочной инкапсуляции «гостя» [46] в более плотной

упаковке после осушения системы. Впоследствии, атмосфера с переменной влажностью способствует контролируемому выделению «гостя». [7, 46, 49, 127]. Таким образом, именно фазовые переходы, связанные с изменением гидратации «хозяина», могут быть решающим фактором, обуславливающим инкапсуляцию «гостя».

На основании данных ЯМР [128], структурных [29] и термодинамических расчётов [129] было предположено, что связанная вода не является жёстко привязанной к дискретным позициям и имеет высокую мобильность в кристаллической структуре. Подобные выводы хорошо коррелируют с результатами, полученными при изучении методом ИК- и масс-спектропии взаимодействия гидрата бЦД·12H₂O с парами D₂O. Было показано, что процесс обмена H/D имеет первый порядок, а скорость обмена предполагает лёгкую диффузию молекул воды из газовой фазы вглубь кристаллической ячейки [29, 33, 130]. Поскольку в «клеткообразной» кристаллической ячейке гидрата бета-циклодекстрина нет каналов, то можно предположить, что связанная вода придаёт конформационную гибкость всей структуре.

Роль воды в клатратообразовании и её влияние на устойчивость клатратов может быть выяснена и при анализе работ, описывающих замещение органического «гостя» водой при гидратации клатратов с низким содержанием воды. Вода является единственным замещающим «гостем», описанным в процессах твердофазного замещения в литературе [60, 69, 103, 127]. При этом, степень обмена «гостя» и влияние влажности на этот процесс зависят также и от структуры «уходящего гостя».

В работах Ayala-Zavala [60, 131] содержание органического «гостя» в клатрате бета-циклодекстрина определялось с помощью экстракции «гостя» в дихлорметан и последующего газохроматографического и МС анализа. Для клатрата с эвгенолом резкий рост степени замещения органического «гостя» начинается при влажности выше 33%, Рис. 18 [60].

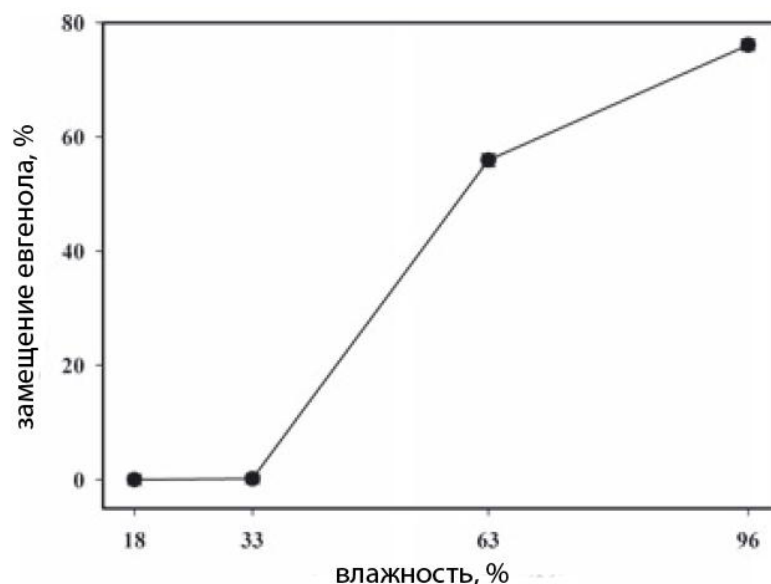


Рисунок 18. Зависимость степени замещения эвгенола водой в клатрате бета-циклодекстрина от влажности атмосферы, при которой в течение 3 недель производилось уравнивание образцов, $T=5^{\circ}\text{C}$ [60].

Зависимость степени замещения парами воды от влажности атмосферы имеет ступенчатый форму: количество высвобождающегося органического «гостя» резко увеличивается при достижении некоторого порога активности воды. Подобное пороговое значение активности воды, выше которого начинается процесс твердофазного замещения, Рис. 18, свидетельствует о кооперативном характере данного процесса. Замещение «гостя» парами воды не протекает до конца. Так, при активности воды, близкой к единичной, степень замещения эвгенола не достигает 80%.

Более высокий порог активности воды и меньшая степень замещения «гостя» описаны в работе [127]. В данной работе было изучено замещение парами воды тимола и коричневого альдегида. Содержание инкапсулированного «гостя» контролировалось методом ДСК. Было показано, что при влажности менее 84% и 75%, соответственно, замещения не происходит даже в течение 60 суток, Рис. 19 [127]. Необходимо отметить, что такой резкий рост степени замещения «гостя» в твёрдом клатрате бета-циклодекстрина при влажности выше 80% может быть связан с образованием жидкого раствора в адсорбированной воде.

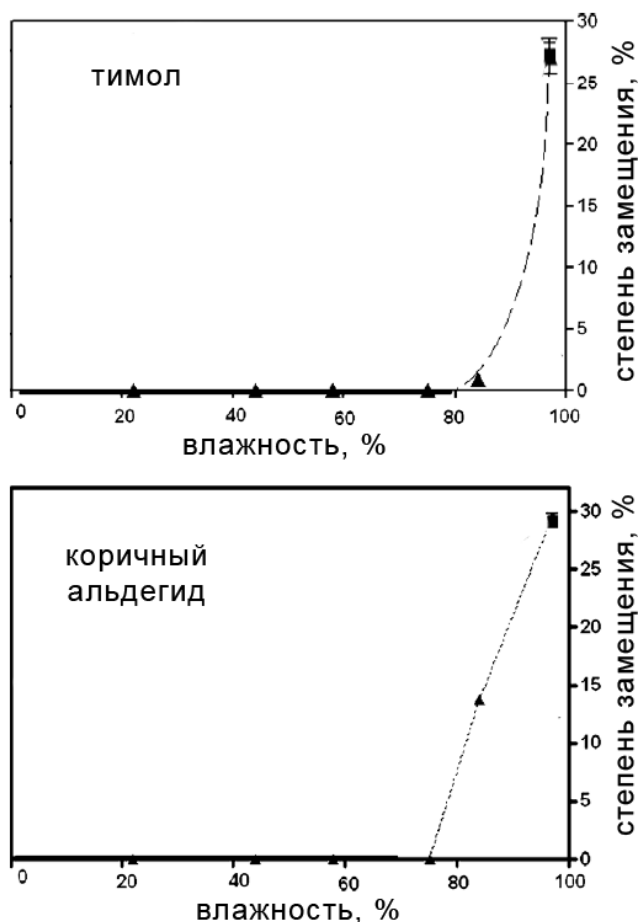


Рисунок 19. Влияние влажности атмосферы на степень замещения тимола и коричневого альдегида парами воды в клатрате бета-циклодекстрина в течение 60 суток. $T=25^{\circ}\text{C}$ [127].

Анализ предлагаемых в литературе движущих сил клатратообразования показывает, что вода является необходимым компонентом, без которого связывание циклодекстрином большинства «гостей» не происходит. Необходимость наличия воды в твёрдом бета-циклодекстрине для образования клатрата обусловлена причинами термодинамического и кинетического характера. Однако наличие в системе паров воды с активностью, близкой к единичной, либо жидкой воды приводит к частичному замещению «гостя» и, как следствие, понижению содержания «гостя» в клатрате. Разработка безводных методов получения клатратов бета-циклодекстрина может способствовать получению клатратов с более высоким содержанием «гостя».

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Объекты исследования

В качестве объекта исследования в настоящей работе был взят бета-циклодекстрин (ICN, Cat. No. 190053). От летучих примесей данный циклодекстрин очищался нагреванием в вакууме (100 Па) в течение 8 часов при температуре 100°C. В ходе сушки порошок твердого бета-циклодекстрина периодически перемешивали. В процессе сушки не наблюдалось плавления и изменения белого цвета порошка «хозяина», что служило критерием отсутствия разложения циклодекстрина. Степень осушки образца «хозяина» от летучих органических соединений при проведении эксперимента проверялась методом ТГ/МС анализа. Критерием отсутствия связанных летучих примесей служило отсутствие потери массы и МС сигналов отходящих газообразных продуктов разложения до температуры начала разложения бета-циклодекстрина. При анализе высушенного образца циклодекстрина наблюдалась потеря около 1% массы образца, что соответствовало уходу воды, связывающейся из воздуха в процессе подготовки образца для термического анализа.

В качестве органических «гостей» были использованы летучие соединения с температурами кипения в диапазоне от 60 до 150°C, имеющие различную структуру и групповой состав: алифатические спирты, нитрилы, насыщенные углеводороды, арены и хлороформ. «Гости» являлись коммерческими реактивами с заявленной чистотой >99%. Перед экспериментом вещества «гостя» очищались стандартными методами [132]. Чистота используемых веществ «гостей» проверялась методом газовой хроматографии.

2.2. Методика приготовления клатратов бета-циклодекстрина

Образцы клатратов бета-циклодекстрина были приготовлены выдерживанием порошка бета-циклодекстрина в парах органических «гостей» ($P/P_0 = 1$) в течение 3 суток при 298 К в герметичных стеклянных ампулах объемом 15 мл. При насыщении водой время выдерживания было увеличено до 7 суток

вследствие низкого парциального давления её паров. При этом жидкий «гость» помещался в отдельную стеклянную ампулу объёмом 200–300 мкл, чтобы избежать контакта жидкого «гостя» с твёрдым порошком «хозяина». В безводных системах для контроля отсутствия воды использовался осушитель. Для «гостей»-спиртов в качестве осушителя применялся металлический натрий в количестве около 10% от массы спирта; для гидрофобных «гостей» в ампулу помещалась дополнительная стеклянная ампула объёмом 200–300 мкл, содержащая осушитель P_4O_{10} .

Для получения гидратов при различной активности воды, насыщение осушенного бета-циклодекстрина производилось в системе, содержащей раствор воды в ПЭГ-400 (активность воды A_w изменялась в диапазоне 0,1–0,9) ($A_w=0,33$). Данные об активности воды в её растворе в ПЭГ-400 были взяты из источника [133]. Насыщение парами воды производилось в герметичной ампуле объёмом 15 мкл, при этом осушенный бета-циклодекстрин массой около 10 мг помещался в алюминиевые тигли для ТГА, а раствор воды в ПЭГ-400 или насыщенный водный раствор $MgCl_2$ помещались в отдельную стеклянную ампулу объёмом около 1 мл.

В качестве клатратов, исходных для процессов твердофазного замещения, были использованы безводные клатраты бета-циклодекстрина с бензолом, тетрагидрофураном и этанолом. Безводный клатрат с бензолом был получен насыщением гидрата бета-циклодекстрина насыщенными парами бензола, а полученный клатрат с бензолом и водой был осушен при $100^\circ C$ в течение 15 минут для удаления воды. Аналогично, безводный клатрат с тетрагидрофураном был получен насыщением гидрата бета-циклодекстрина насыщенными парами тетрагидрофурана, а полученный клатрат с тетрагидрофураном и водой был осушен при $125^\circ C$ в течение 15 минут. Безводный клатрат с этанолом был получен насыщением осушенного бета-циклодекстрина насыщенным паром этанола. Полученные исходные клатраты подвергались процессу твердофазного замещения с помощью выдерживания их порошка в парах замещающих «гостей» ($P/P_0 = 1$) в течение 3 суток при 298K в герметично закрытых ампулах объёмом 15 мл. При замещении на воду время выдерживания было увеличено до 7 суток вследствие

низкого парциального давления её паров. При этом жидкий «гость» помещался в отдельную стеклянную ампулу объёмом 200–300 мкл, чтобы предотвратить контакт жидкого «гостя» с порошком «хозяина».

2.3. Методика проведения ТГ/ДСК/МС анализа клатратов бета-циклодекстрина

Методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ДСК) с помощью термоанализатора STA 449 C Jupiter (Netzsch, Германия) были определены состав и термическая стабильность продуктов насыщения бета-циклодекстрина. Для идентификации выделяющихся газообразных продуктов термоанализа образцов применяли квадрупольный масс-спектрометр QMS 403 C Aëolos (Netzsch, Германия), сопряженный с этим термоанализатором. Все эксперименты проводили в динамической атмосфере аргона (скорость подачи газа 75 мл/мин), со скоростью нагрева 10 град./мин, а также в изотермическом режиме при 250°C. ТГ/ДСК/МС анализ образцов начинался после 10-минутного уравнивания (время, необходимое для уравнивания термовесов) при 298 К в токе аргона (75 мл/мин).

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

Расчёт состава бинарных клатратов выполнялся по уравнению 2.1:

$$S = \frac{\Delta m}{100 - \Delta m} \cdot \frac{M_{bcd}}{M_{guest}} \quad (2.1)$$

где S – состав клатрата, моль «гостя» на моль «хозяина»; Δm – потеря массы образца, %; M_{bcd} – молекулярная масса бета-циклодекстрина; M_{guest} – молекулярная масса «гостя».

Расчёт состава клатратов, содержащих два и более «гостя», производился с помощью сопоставления ТГ и МС кривых ухода воды и органических «гостей». При таком расчёте также учитывалось запаздывание МС кривой относительно

кривой ТГ. Предполагалось, что вода покидает клатрат в течение одной ступени разложения. Окончание пика на МС кривой для воды принималось за конец процесса ухода воды из клатрата. Для клатратов с двумя или тремя органическими «гостями», в случае значительного перекрывания пиков на соответствующих МС кривых, использовалась дополнительная МС-калибровка. Для проведения такой калибровки жидкий раствор «гостей» с точно известной концентрацией компонентов с помощью микрошприца впрыскивался в прибор для проведения ТГ/МС анализа в состоянии изотермического режима при 150°C. Соотношение площадей пиков на соответствующих МС кривых использовалось для расчёта относительной чувствительности масс-спектрометра к разным «гостям». Точность определения содержания «гостя» в образце составляла 0.1 моль/моль «хозяина» в случае клатратов с одним «гостем» и 0.2 моль/моль «хозяина» в случае клатратов с двумя или тремя «гостями». Точность определения содержания воды в образце составляла 0.5 моль/моль «хозяина».

2.4. Методика измерения порошковых рентгеновских дифрактограмм бета-циклодекстрина и его клатратов

Рентгеновские дифрактограммы порошков клатратов бета-циклодекстрина проводился в ИОФХ им А.Е. Арбузова КазНЦ РАН д.х.н. А.Т. Губайдуллиным на приборе Bruker D8 Advance оснащённом линейной PSD Vantec и приставкой Vario.

Условия съёмки: Cu K α излучение (40 кВ, 40 мА), графитовый монохроматор. Данные были получены при комнатной температуре в режиме отражения для плоских образцов. Интервал съёмки от 3 до 50 °2 θ , шаг дискретного сканирования 0,008°2 θ , время экспозиции в точке 1 с. Препарат слегка прессовался в стандартную кювету.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей главе обсуждаются результаты изучения роли воды при клатратообразовании с участием бета-циклодекстрина, а также возможности приготовления клатратов методом замещения «уходящих гостей» в отсутствие воды. Влияние воды на рецепторные свойства бета-циклодекстрина изучено путем анализа состава и термостабильности гидратов и клатратов бета-циклодекстрина, полученных насыщением «гостем» сухого и прегидратированного бета-циклодекстрина (раздел 3.1). Состав и термостабильность клатратов бета-циклодекстрина, полученных твердофазным замещением одного органического «гостя» на другой в безводных клатратах, анализируются в разделе 3.2. Сравнение полученных данных для клатратов, приготовленных разными методами — прямого насыщения и замещения «гостя» — позволяет сделать выводы об эффективности этих методов в зависимости от структуры «гостя», а также лучше оценить роль воды при клатратообразовании.

3.1. Состав и термическая стабильность гидратов и клатратов бета-циклодекстрина, приготовленных прямым насыщением бета-циклодекстрина парами «гостя»

Чтобы выяснить зависимость состава и термостабильности насыщенных клатратов бета-циклодекстрина от структуры «гостя», а также исследовать влияние гидратации «хозяина» на его рецепторные свойства, были изучены гидраты и клатраты, приготовленные насыщением бета-циклодекстрина парами «гостя» в бинарных системах «гость+хозяин» в отсутствие контакта твердой фазы «хозяина» с жидкой фазой «гостя».

В качестве «гостей» были взяты такие летучие органические соединения, как алифатические спирты, ацетонитрил и пропионитрил, ацетон, хлороформ, *n*-гексан и циклогексан, бензол и толуол. В настоящей работе изученные «гости» сопоставляются по размеру и их гидрофобности. Последняя величина оценивалась по параметру гидрофобности $\log P$, где P – коэффициент распределения вещества

в системе октанол-вода. Величины $\log P$ для изученных в работе «гостей» приведены в Приложении, Табл. П1.

3.1. Гидраты бета-циклодекстрина с различным содержанием воды

Термостабильность гидратов бета-циклодекстрина с различным содержанием воды, приготовленных насыщением сухого бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) парами воды с разной термодинамической активностью ($0,1 < P/P_0 < 1$), была изучена методом совмещённого ТГ/ДСК/МС анализа. Фиксированная термодинамическая активность воды при приготовлении гидратов была обеспечена уравниванием образцов высушенного БЦД с парами воды над ее растворами в ПЭГ-400, Раздел 2.2. Результаты термического анализа гидратов БЦД приведены на Рисунках 21–24 и в Приложении. Полученные на основе этих данных величины состава гидратов, температур пиков на ионных кривых (T_{\max}) и мольных энтальпий ухода воды из гидратов бета-циклодекстрина ($\Delta H_{\text{дегидр}}$) приведены в Таблице 4.

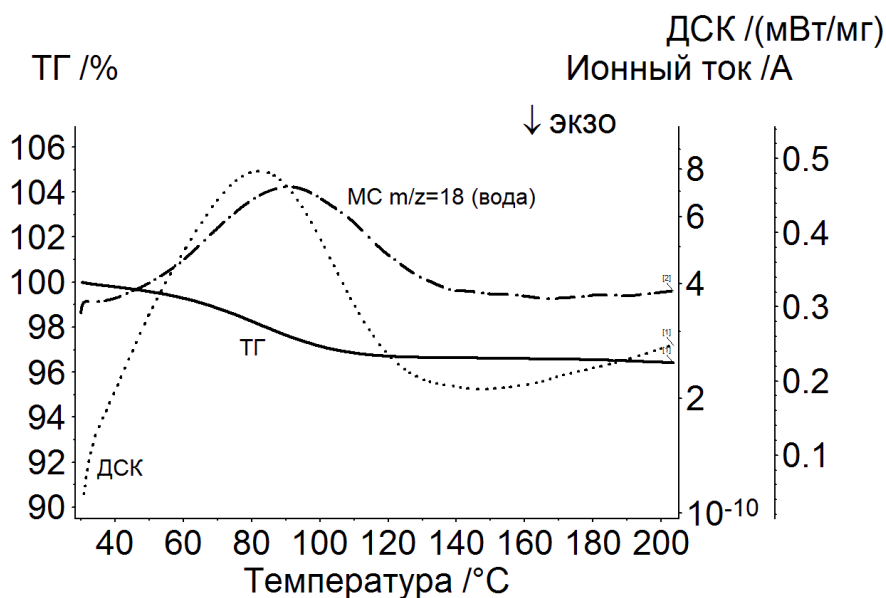


Рисунок 21. Результаты совмещённого ТГ/ДСК/МС анализа гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,20$.

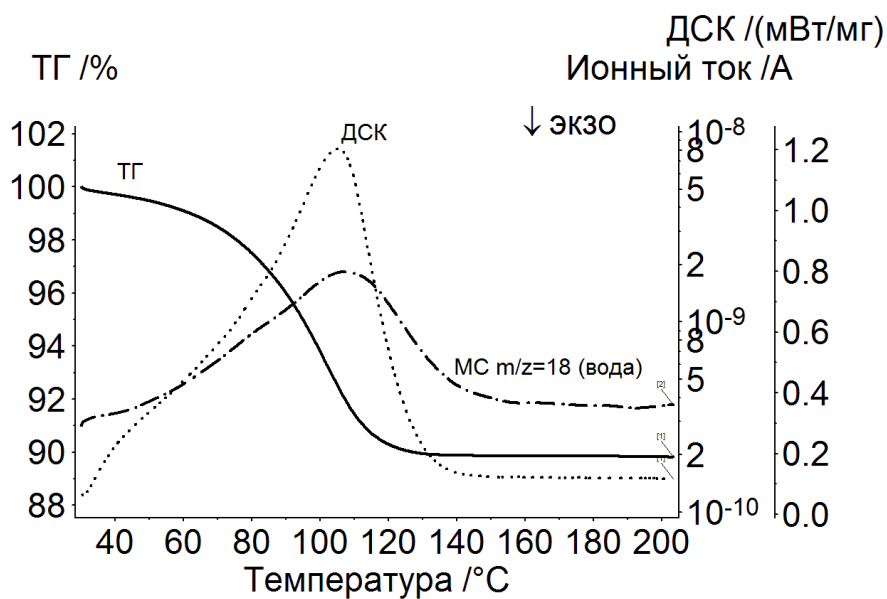


Рисунок 22. Результаты совмещённого ТГ/ДСК/МС анализа гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,50$.

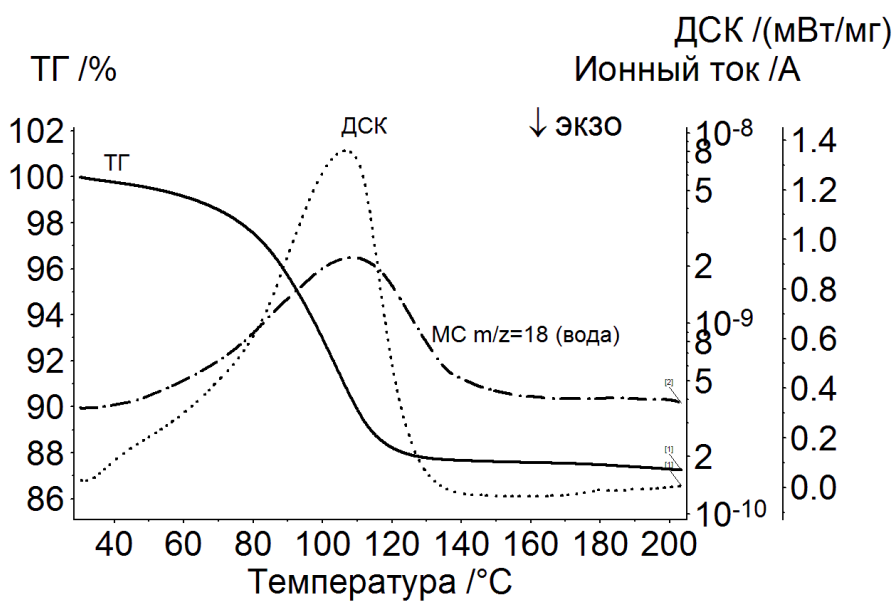


Рисунок 23. Результаты совмещённого ТГ/ДСК/МС анализа гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,90$.

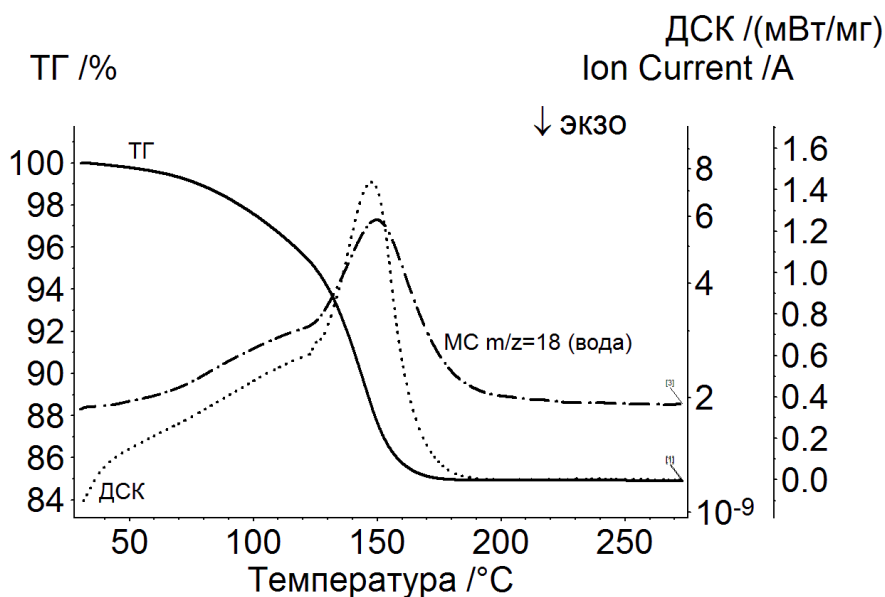


Рисунок 24. Результаты совмещённого ТГ/ДСК/МС анализа гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=1$.

На основе данных о составе гидратов бета-циклодекстрина, приготовленных как описано выше, была получена изотерма сорбции воды, Рис. 25. С ростом активности воды в системе происходит ступенчатый рост содержания воды в гидрате бета-циклодекстрина, Рис. 25. На начальном участке изотермы, до пороговой влажности около 10%, связывание воды остаётся незначительным. При относительном давлении паров воды 0,2–0,35 участок изотермы имеет наклон, близкий к вертикальному. При активности воды 0,5–0,8 наблюдается широкий горизонтальный участок. Изотерма сорбции, определённая при 40°C [123], имеет схожий горизонтальный участок в районе активности воды 0,5–0,8.

Ступенчатая форма полученной изотермы сорбции воды на бета-циклодекстрине, Рис. 25, позволяет сделать вывод о фазовом переходе в этом процессе. Так, на участке изотермы $0,2 < P/P_0 < 0,3$, близком к вертикальному, согласно правилу фаз Гиббса, число степеней свободы равно $C = 0 = K - \Phi + 1$. Поскольку число независимых компонентов в системе равно $K=2$ (бета-циклодекстрин и H_2O), то число фаз равно $\Phi=3$. Это газовая фаза и 2 твёрдые фазы

— исходного бета-циклодекстрина и его гидрата. Тот же подсчёт показывает наличие лишь одной твердой фазы на горизонтальных участках изотермы сорбции. Таким образом, наблюдаемая форма изотермы сорбции свидетельствует об одном фазовом переходе при гидратации сухого бета-циклодекстрина. Этот переход имеет место в интервале активностей воды 0,15-0,35.

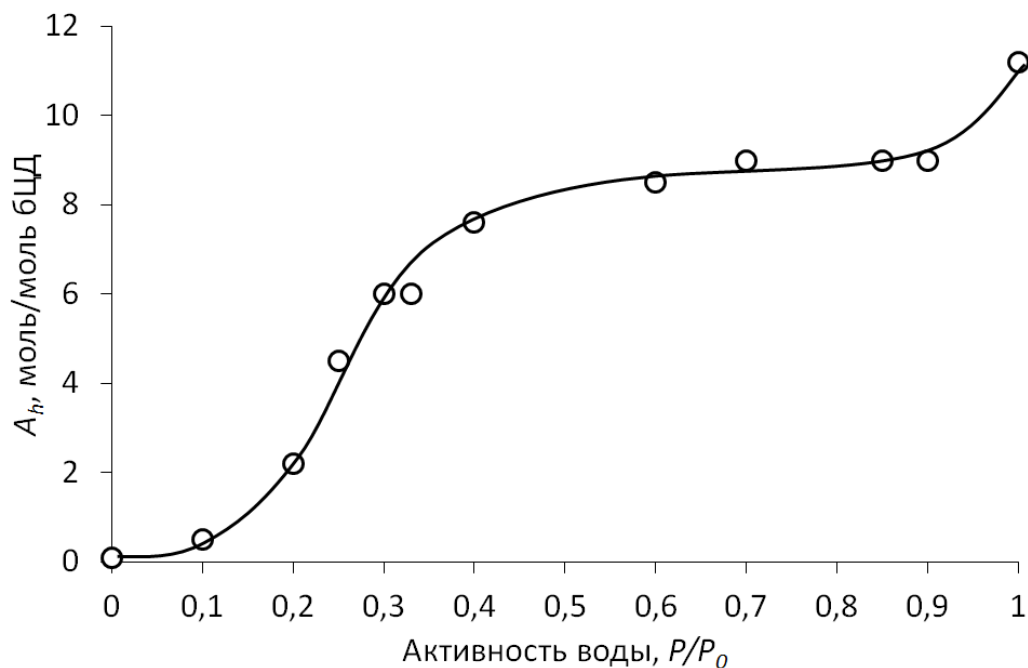


Рисунок 25. Изотерма сорбции воды на бета-циклодекстрине при 25°C.

Форма полученной изотермы сорбции воды на бета-циклодекстрине, Рис. 25, согласуется с литературными представлениями о том, что в системе бета-циклодекстрин+вода могут быть получены лишь две стабильные кристаллические упаковки: «клетчатая» упаковка гидрата с содержанием воды выше 6 моль на 1 моль хозяина и продукт ее коллапса при уходе воды - упаковка сухого «хозяина» [15, 29]. О том же свидетельствуют данные термоанализа, Рис. 28, Табл. 4, в соответствии с которыми устойчивых промежуточных гидратов бета-циклодекстрин не образует. Таким образом, полученная в настоящей диссертационной работе изотерма, Рис. 25, точнее отражает фазовый переход, происходящий в процессе гидратации сухого бета-циклодекстрина, чем изотерма при 40°C, определённая в работе [123] (рис.17 раздел 1.4), на которой наблюдается

промежуточная ступень при влажности 20–35%. При других влажностях расхождения между этими двумя изотермами невелики.

Таблица 4. Влияние активности воды (P/P_0) в системе твёрдый бета-циклодекстрин-вода на содержание воды в полученных гидратах бета-циклодекстрина (A_h), на температуры пиков ухода воды из полученных гидратов ($T_{\text{макс}}$), на мольную энтальпию ухода воды из гидрата бета-циклодекстрина ($\Delta H_{\text{дегидр}}$).

P/P_0	A_h , МОЛЬ/МОЛЬ	$T_{\text{макс}}$, °C ^b	$\Delta H_{\text{дегидр}}$, кДж/МОЛЬ
0	<0,2 ^a	-	-
0,10	0,5 ^a	83	51±6
0,20	2,2	81	45±4
0,25	4,5 ^a	84	49±4
0,30	6,0 ^a	92	49±3
0,33	6,0 ^a	100	47±3
0,40	7,6 ^a	109	50±3
0,50	7,1	102	47±3
0,60	8,5 ^a	110	50±2
0,70	9,0 ^a	110	51±2
0,85	9,0 ^a	112	47±2
0,90	9,0	104	48±2
1,00	11,2	145	48±2

^a результаты ТГ/ДСК/МС анализа приведены в Приложении;

^b воспроизводимость величины $T_{\text{макс}}$ составляет $\pm 4^\circ\text{C}$.

Подтвердить вывод о наличии фазового перехода при гидратации бета-циклодекстрина можно также в результате анализа порошковых дифрактограмм бета-циклодекстрина с различной гидратацией. На Рисунке 26 приведены полученные в настоящей диссертационной работе порошковые дифрактограммы осушенного бета-циклодекстрина с остаточной гидратацией менее 0,5 (моль/моль бЦД) и гидрата состава бЦД·6H₂O, а также дифрактограмма, рассчитанная на основе литературных данных РСА для монокристалла состава бЦД·9,35H₂O [29]. Полученные дифрактограммы для осушенного бета-циклодекстрина и его гидрата

бЦД·6Н₂О, Рис. 26, близки к соответствующим дифрактограммам, полученным в работе [123], Рис. 17а, с.

На наблюдаемой дифрактограмме для гидрата бЦД·6Н₂О, Рисунок 26, присутствует интенсивный пик при 12,5°, соответствующий hkl-рефлексу (2, 1, – 1), что является характеристичным для «клетчатого» типа упаковки гидратов бета-циклодекстрина [134]. Для сухого бета-циклодекстрина этот рефлекс смещён в область 13,0°, Рис. 26, что является результатом уплотнения упаковки «хозяина» при его дегидратации. При этом дифрактограммы осушенного циклодекстрина и его гидрата бЦД·6Н₂О, существенно различаются между собой, что подтверждает наличие фазового перехода при гидратации сухого бета-циклодекстрина до уровня 6 моль воды на моль «хозяина».

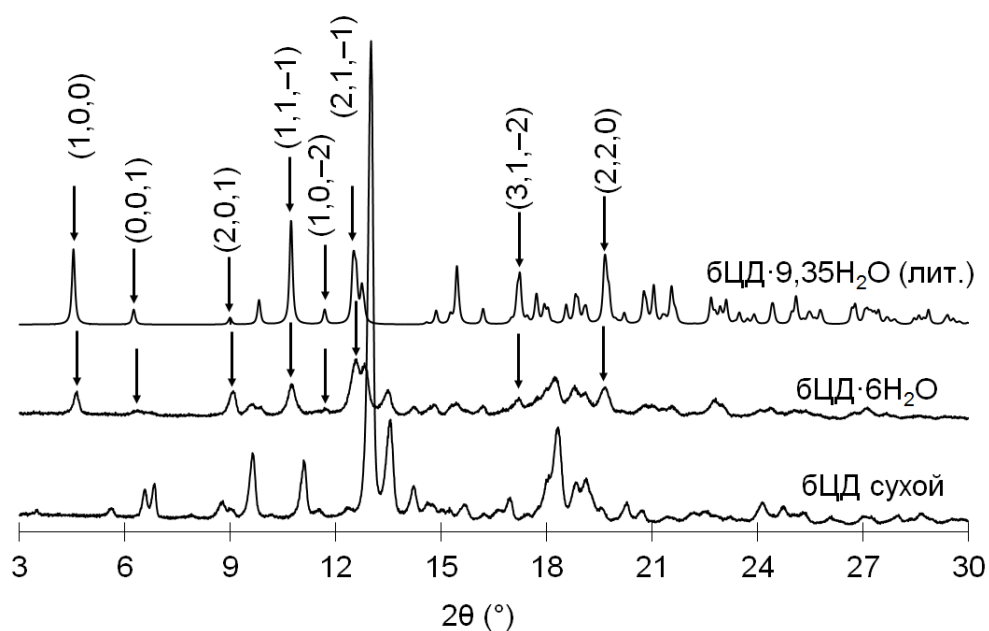


Рисунок 26. Порошковые дифрактограммы осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$), гидрата бЦД·6Н₂О, а также дифрактограмма, рассчитанная по литературным данным РСА для монокристалла бЦД·9,35Н₂О с указанными hkl-индексами рефлексов.

При этом, дифрактограмма гидрата состава бЦД·6Н₂О мало отличается от дифрактограммы гидрата бЦД·9,35Н₂О с большим содержанием воды, Рис. 26, что свидетельствует о близкой упаковке этих двух гидратов. То же самое наблюдается

при сравнении упаковок гидрата бЦД·9,35H₂O и гидратов с бóльшим содержанием воды ([29], Раздел 1.4). Это, по-видимому, связано с тем, что в этих гидратах содержится всего 6,5 молекул воды, находящейся на внешней поверхности молекул бЦД и определяющей упаковку его гидратов. Остальные молекулы воды попадают во внутримолекулярную полость хозяина и на его упаковку практически не влияют [29]. Таким образом, можно заключить, что основной фазовый переход происходит при гидратации ниже 6 моль воды на моль «хозяина». Дальнейшая гидратация до 12 моль воды на фазовое состояние бЦД влияет слабо, что выражается в единственной ступени на изотерме сорбции воды наблюдаемой при ее активностях 0,1–0,4 и гидратации бЦД 0–8 моль воды на моль «хозяина», Рис. 25.

Полученная в настоящей работе зависимость температуры пиков ухода «гостя» $T_{\text{макс}}$ на МС кривых от содержания воды в гидрате A_h , Рис. 27, указывает на инкапсуляцию части воды в бета-циклодекстрине при термической дегидратации его гидратов, содержащих более 5 моль воды на моль «хозяина». На графике зависимости значений $T_{\text{макс}}$ от A_h , Рис. 27, можно выделить два участка. На начальном участке, до уровня A_h 4,5 температура пика ухода воды $T_{\text{макс}}$ не меняется, оставаясь на уровне 82°C. На втором участке A_h от 4,5 до 12 моль воды на моль бета-циклодекстрина происходит существенный рост значений $T_{\text{макс}}$ от 84°C до 145°C. По мере роста содержания воды, для гидратации более 8–9 моль на моль бЦД, на МС кривой ухода воды перед основным пиком в области высоких температур появляется широкое предплечье, Рис. 24, которое соответствует неинкапсулированным молекулам воды, уходящим при низкой температуре. Можно предположить, что на данном участке при постепенном увеличении гидратации бета-циклодекстрина новые молекулы оказываются всё более инкапсулированными. При этом, температура начала разложения гидрата при изменении начальной гидратации практически не меняется и находится в интервале $T_{\text{onset}} = 51 \div 62^\circ\text{C}$, Рис. 21–24.

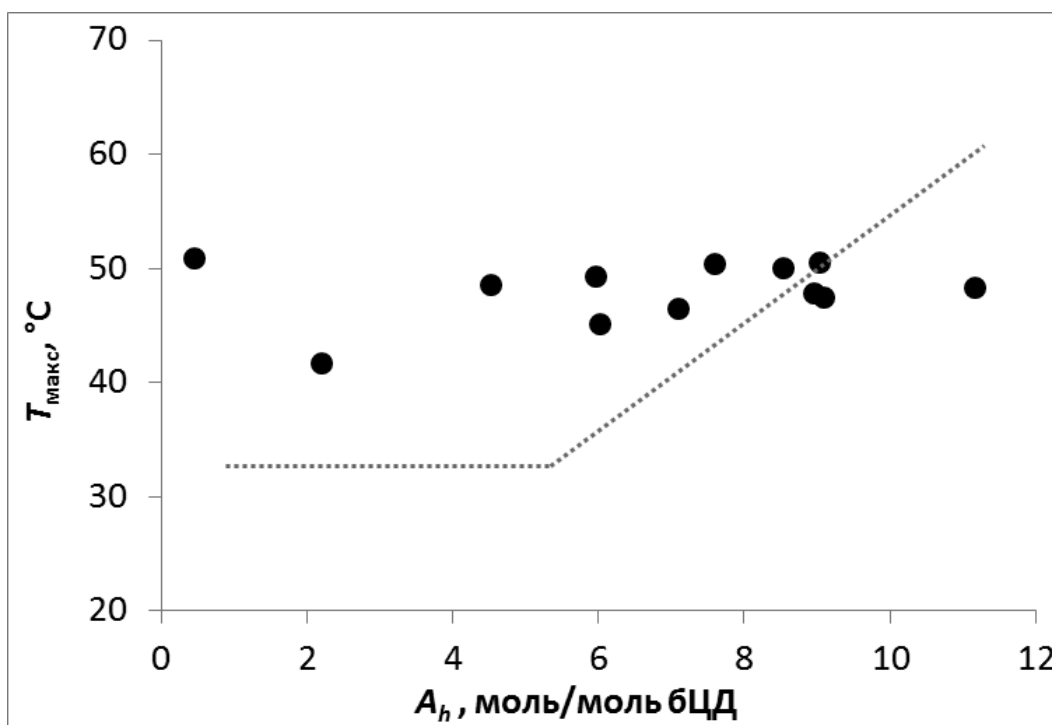


Рисунок 27. Зависимость температуры пиков ухода воды ($T_{\text{макс}}$) от содержания воды в гидрате бета-циклодекстрина (A_h).

О характере инкапсуляции можно судить по полученным данным о мольной энтальпии ухода воды при термическом разложении гидратов бета-циклодекстрина. На рисунке 28 приведена полученная зависимость мольной энтальпии ухода воды из гидратов бета-циклодекстрина от содержания воды в этих гидратах по данным термоанализа, приведенным в Таблице 4. Согласно этим данным, мольная энтальпия ухода воды ($\Delta H_{\text{дегидр}}$) из гидрата бета-циклодекстрина не зависит от степени его гидратации, Рис. 27. Средняя удельная энтальпия ухода воды составила 49 кДж/моль.

Полученные данные об энтальпии ухода воды из гидратов бЦД хорошо согласуются с литературными, полученными по данным калориметрии растворения гидратов бета-циклодекстрина в воде, где также было показано, что энтальпия ухода воды из гидрата бета-циклодекстрина не зависит от содержания воды в нём и составляет 50,2 кДж/моль [124]. Наблюдаемое отсутствие зависимости мольной энтальпии ухода воды от гидратации «хозяина», Табл. 4, Рис. 28, свидетельствует о том, что различие в температурах ухода воды из гидратов обусловлено причинами кинетического характера.

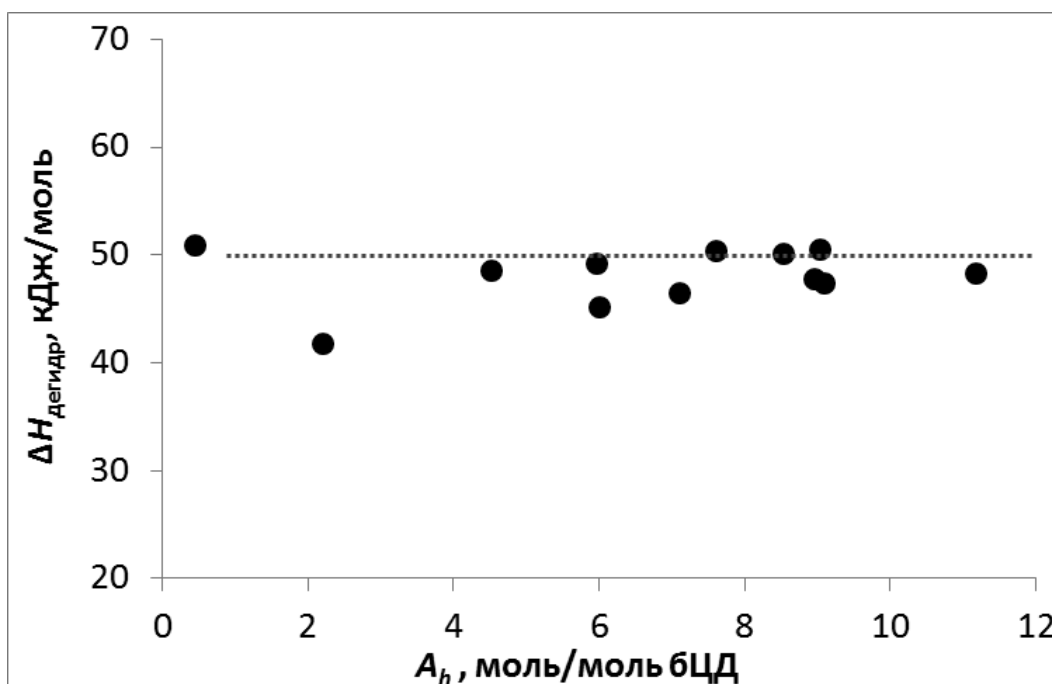


Рисунок 28. Зависимость мольной энтальпии ($\Delta H_{\text{дегидр}}$) ухода воды из твёрдого гидрата бета-циклодекстрина (кДж/моль) от степени гидратации «хозяина» (моль воды на моль бета-циклодекстрина).

В целом, механизм инкапсуляции воды может быть следующим. При нагревании гидратов бета-циклодекстрина, содержащих более 5 моль воды на моль «хозяина», вода уходит в первую очередь с внешней поверхности макроцикла «хозяина», упаковка бета-циклодекстрина коллапсирует в более плотную, и оставшиеся молекулы воды, находящиеся во внутренней полости бета-циклодекстрина, становятся относительно прочно инкапсулированными. Таким образом, вторая часть воды покидает клатрат при гораздо более высокой температуре. Подобный механизм инкапсуляции воды согласуется с литературными данными (Раздел 1.4.) о распределении воды в гидратах между внутренней полостью и внешней поверхностью бета-циклодекстрина, показывающих, что минимум 6 молекул воды сорбируются на внешней поверхности макроцикла «хозяина» [29], Рис. 16.

Наблюдаемые в настоящей работе фазовый переход при гидратации бЦД и инкапсуляция даже таких небольших молекул, как вода, при термической

дегидратации БЦД важны для объяснения причин прочной инкапсуляции более крупных «гостей» во внутримолекулярной полости бета-циклодекстрина.

3.1.2. Клатраты, полученные методом насыщения осушенного бета-циклодекстрина в отсутствие воды

Рецепторные свойства сухого бета-циклодекстрина с содержанием воды (A_h) менее 0,5 моль на моль «хозяина» были изучены в настоящей работе в системах твёрдый «хозяин» + парообразный «гость». Взаимодействие «гость-хозяин» в этих системах было изучено для следующих «гостей»: алифатические спирты, нитрилы, ацетон, тетрагидрофуран, хлороформ, арены, *n*-гексан и циклогексан. Совмещённым методом ТГ/МС для полученных стабильных клатратов были определены состав и параметры термостабильности. Результаты термического анализа клатратов сухого «хозяина» приведены на Рисунках 29–33. Рассчитанные на основе полученных результатов величины составов клатратов (A_S) и температур пиков ухода «гостя» на ионных кривых ($T_{\text{макс}}$) приведены в Табл. 5.

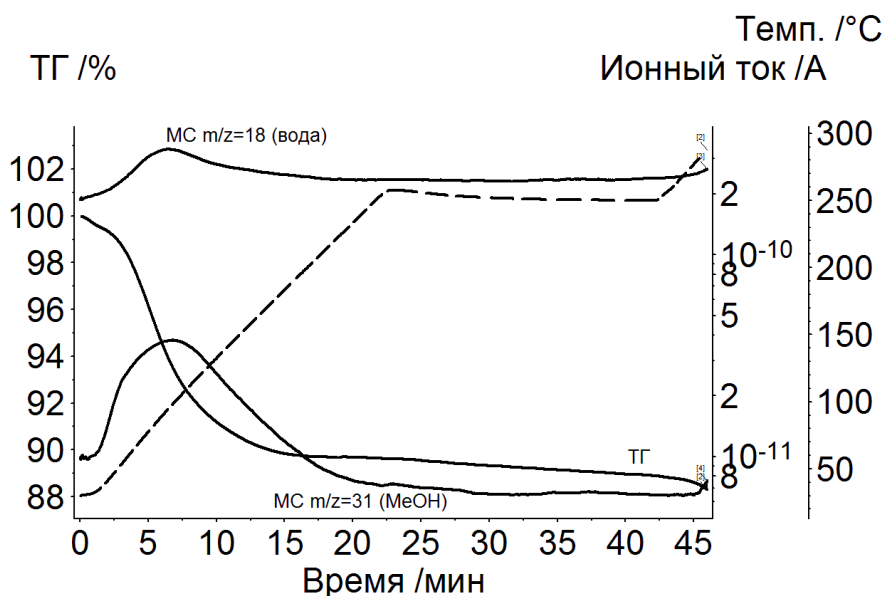


Рисунок 29. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·4,1МеОН, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) парами метанола с активностью $P/P_0 = 1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

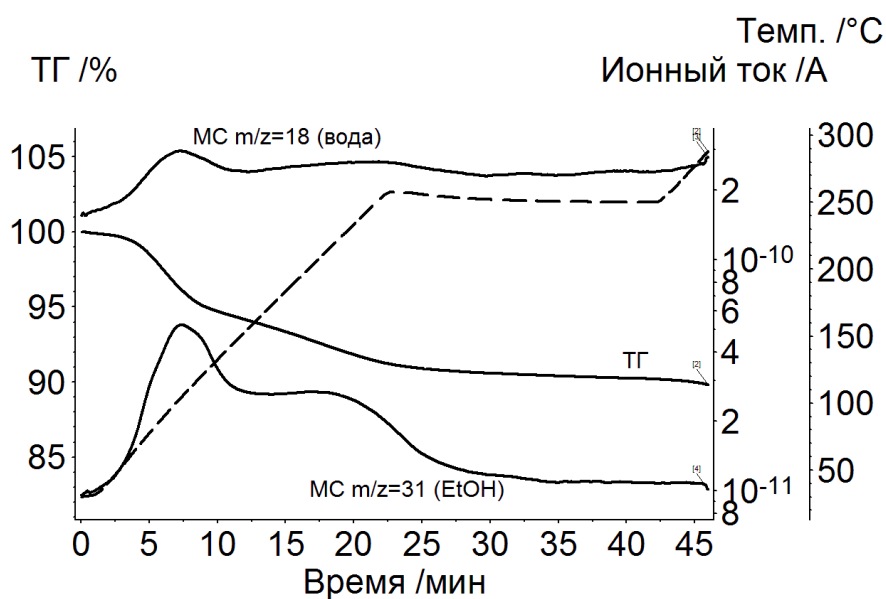


Рисунок 30. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·2,6EtOH, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) парами этанола с активностью $P/P_0 = 1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

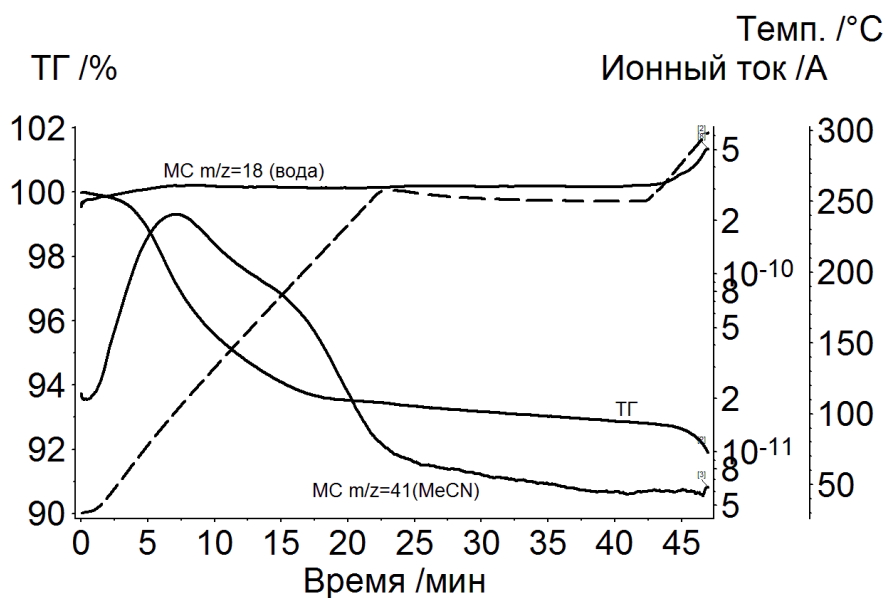


Рисунок 31. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·2,1MeCN, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) парами ацетонитрила с активностью $P/P_0 = 1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

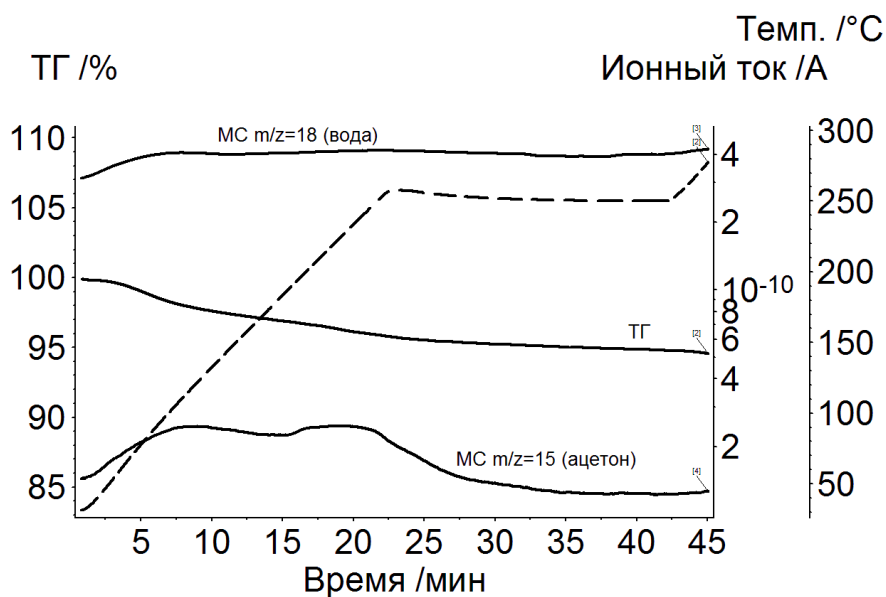


Рисунок 32. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·1,0(CH₃)₂СО, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) парами ацетона с активностью $P/P_0 = 1,0$.

Температура образца показана пунктирной линией.

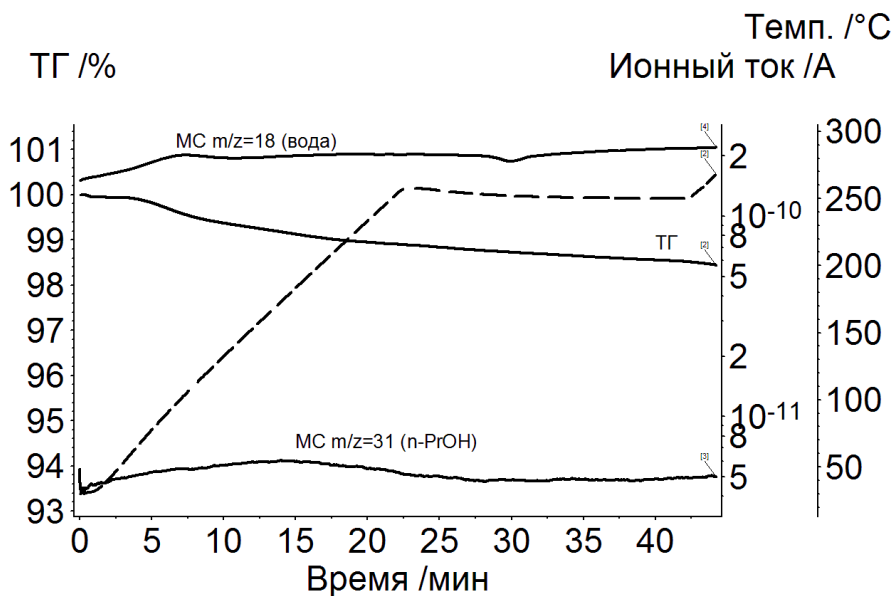


Рисунок 33. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·0,2n-PrOH, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) парами пропанола с активностью $P/P_0 = 1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

Таблица 5. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением осушенного бЦД ($A_h < 0,5$) паром органического «гостя», взятого в избытке, при 25°C.

Клатрат	$\Delta m, \% ^a$	$T_{\text{макс}} ^b$
бЦД·4,1MeOH ^c	10,3	94
бЦД·2,6EtOH ^c	9,6 (4,3)	104; 202
бЦД·0,2 <i>n</i> -PrOH ^c	1,4	173
бЦД·2,1MeCN ^c	7,1	103
бЦД·1,0(CH ₃) ₂ CO ^c	5,2	121; 225

^a общая потеря массы в результате ухода «гостя» и воды, в скобках дана потеря массы на второй ступени ; ^b $T_{\text{макс}}$ указана для пиков на МС кривой; ^c содержание воды не более $A_h=0,5$.

Согласно полученным данным ТГ/МС анализа, Табл. 5, осушенный бета-циклодекстрин ($A_h < 0,5$) способен связывать лишь небольшие и гидрофильные «гости»: метанол, этанол, ацетонитрил, ацетон и *n*-пропанол. При этом связывание *n*-пропанола оказывается очень низким – около 0,2 моль на моль «хозяина», Рис. 33, Табл. 5. Связывание таких «гостей», как *n*-бутанол, пропионитрил, ТГФ, бензол, *n*-гексан и циклогексан, не превышает уровня экспериментальной ошибки, находясь на уровне менее 0,1 моль «гостя» на моль «хозяина». Таким образом, в гомологических рядах спиртов и нитрилов наблюдается эффект исключения по объёму. Полученные значения содержания «гостя» A_S для клатратов для сухого бета-циклодекстрина хорошо коррелируют со значениями, определённым ранее в нашей рабочей группе статическим методом парофазного газохроматографического анализа [136], с учётом экспериментальной ошибки. Несвязывание крупных молекул углеводородов также согласуется с литературными данными для таких «гостей», как бензол, толуол и 1,1,1-трихлорэтан [137].

Значения температур пиков на ионных кривых ($T_{\text{макс}}$), приведенные в Табл. 5, дают информацию о термической стабильности клатратов. Согласно полученным

данным, термостабильность клатратов осушенного бета-циклодекстрина существенно зависит от структуры «гостя». Большинство этих клатратов теряет основную часть «гостя» при гораздо более низких температурах, чем насыщенный гидрат бЦД·11,2Н₂О. Данный гидрат имеет пик ухода воды на соответствующей МС кривой при $T_{\text{макс}}=145^{\circ}\text{C}$, однако для метанола $T_{\text{макс}}$ равен 96°C , для этанола 104°C и для ацетонитрила 103°C , Табл. 5. Во всех этих случаях значения $T_{\text{макс}}$ на $26\text{--}50^{\circ}\text{C}$ выше точки кипения жидкого «гостя». Ацетон, имеющий наиболее крупные молекулы среди эффективно связывающихся «гостей», уходит из клатрата в ступени с пиками на МС кривой при 121°C и 225°C , Табл. 5. Клатрат *n*-пропанола с осушенным бета-циклодекстрином имеет единственный пик при 179°C . Таким образом, чем крупнее монофункциональный «гость», тем выше термическая стабильность его клатрата с бета-циклодекстрином. Единственным исключением, существенно выпадающим из этого правила, является вода.

Для того, чтобы выяснить способность «гостей» влиять на упаковку бета-циклодекстрина были определены порошковые дифрактограммы сухого бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$) и его безводных клатратов с этанолом и бензолом, Рис. 34. Так как безводный клатрат с бензолом не может быть получен насыщением сухого бета-циклодекстрина, клатрат состава бЦД·0,9С₆Н₆, был приготовлен непрямой метод: прегидратированный бета-циклодекстрин был насыщен парами бензола, а затем из полученного клатрата состава бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О был удалена вода сушкой на воздухе при 100°C в течение 15 мин. Более подробно процесс приготовления безводного клатрата бета-циклодекстрина с бензолом описан в Разделе 3.2.1, результат термического анализа полученного клатрат состава бЦД·0,9С₆Н₆ приведен на Рис. 45.

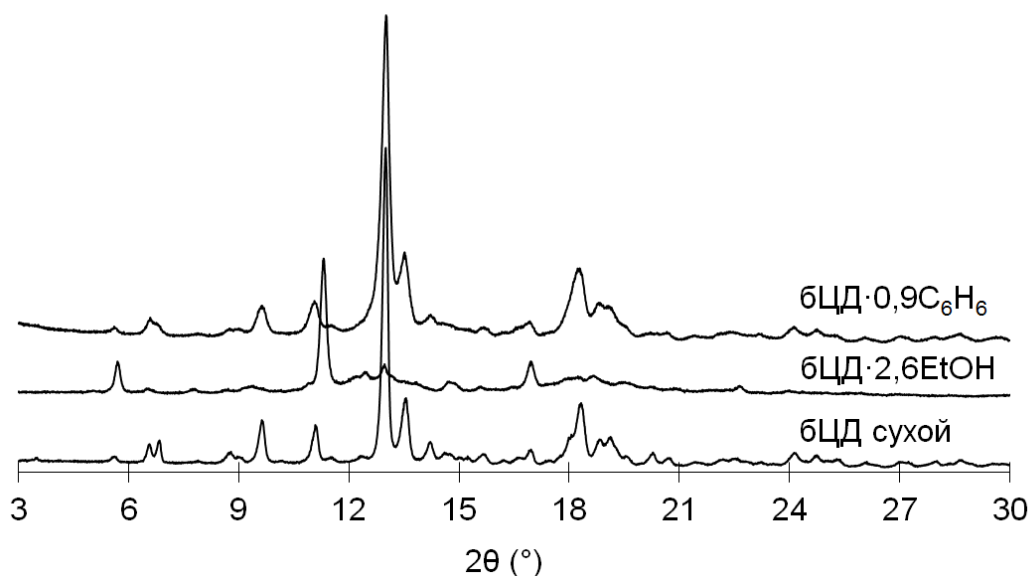


Рисунок 34. Порошковые дифрактограммы осушенного бета-циклодекстрина ($A_h < 0,5$), клатратов состава $\beta\text{ЦД}\cdot 2,6\text{EtOH}$ и $\beta\text{ЦД}\cdot 0,9\text{C}_6\text{H}_6$.

Согласно данным порошкового РСА, Рис. 34, дифрактограмма клатрата состава $\beta\text{ЦД}\cdot 2,6\text{EtOH}$, образующегося насыщением парами этанола сухого бета-циклодекстрина, существенно отличается от упаковки исходного «хозяина». Таким образом, при связывании этанола осушенным «хозяином» образуется другая кристаллическая упаковка. Клатрат состава $\beta\text{ЦД}\cdot 0,9\text{C}_6\text{H}_6$ имеет дифрактограмму, очень близкую к дифрактограмме сухого бета-циклодекстрина, Рис. 34. Подобное сходство дифрактограмм показывает, что «гости» типа бензола не способны существенно влиять на кристаллическую упаковку «хозяина», даже если они присутствуют в безводном клатрате. Можно предположить, что для связывания крупных гидрофобных «гостей» необходим компонент вроде воды или этанола, способный разрывать водородные связи между молекулами бета-циклодекстрина. Без разрыва водородных связей между молекулами «хозяина» проникновение в его полости крупных гидрофобных «гостей» оказывается невозможным.

3.1.3. Клатраты, полученные методом насыщения прегидратированного бета-циклодекстрина

Для изучения влияния гидратации на рецепторные свойства бета-циклодекстрина был изучен ряд клатратов, приготовленный методом насыщения гидрата бЦД·11,2Н₂О насыщенным паром различных «гостей». «Гости» брались в значительном избытке, таким образом, их активность в системе была близка к единичной, $P/P_0=1$. Единственным фактором, незначительно снижавшим активность органического «гостя» в системе, являлось замещение в бета-циклодекстрине воды и её последующее растворение в избытке жидкого «гостя». Приготовленные клатраты были изучены методом ТГ/МС. Результаты термического анализа клатратов прегидратированного «хозяина» приведены на Рисунках 35–42. Рассчитанные на основе полученных результатов величины составов клатратов (A_S) и температур пиков ухода «гостя» на ионных кривых ($T_{\text{макс}}$) приведены в Табл. 6.

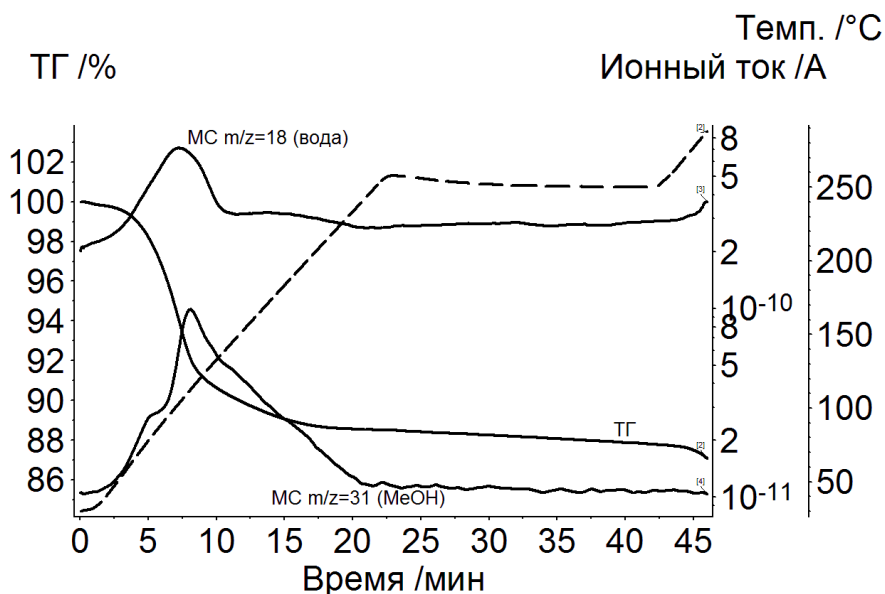


Рисунок 35. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·2,4МеОН·4,0Н₂О, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О насыщенным паром метанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

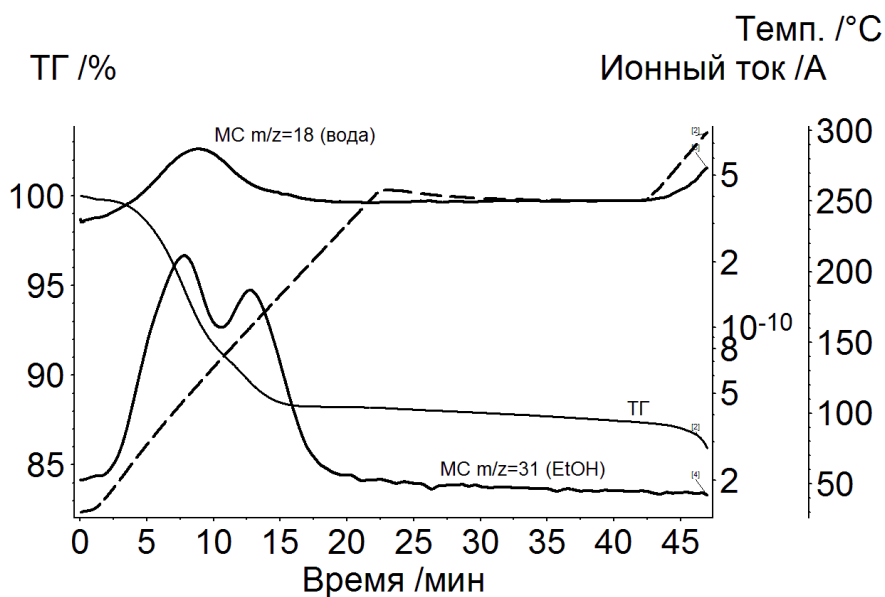


Рисунок 36. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·2,2EtOH·2,9H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2H₂O насыщенным паром этанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

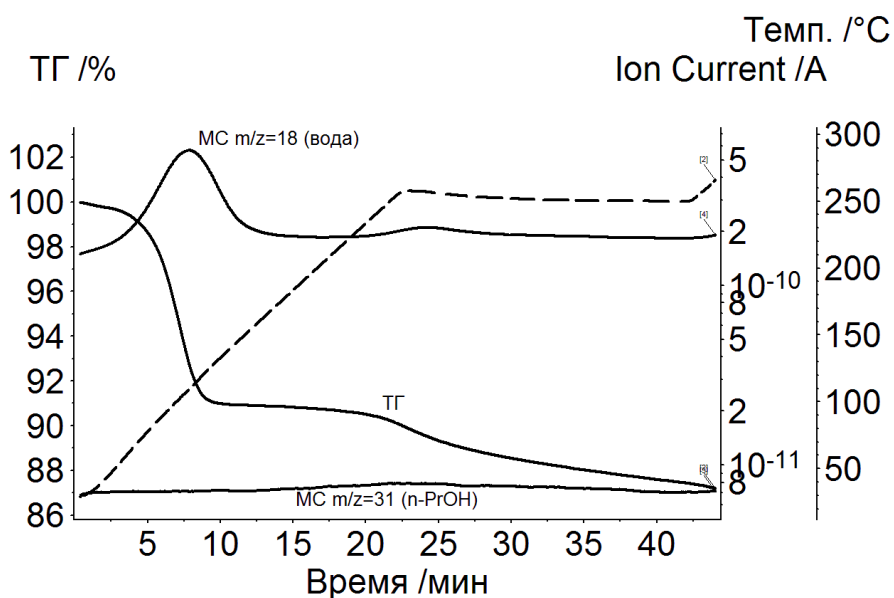


Рисунок 37. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·0,7*n*-PrOH·6,5H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·7,0H₂O в условиях недостатка *n*-пропанола с конечной его активностью $P/P_0 = 0,53$. Температура образца показана пунктирной линией. Увеличенный пик на МС кривой $m/z=31$ приведён на Рис. 38.

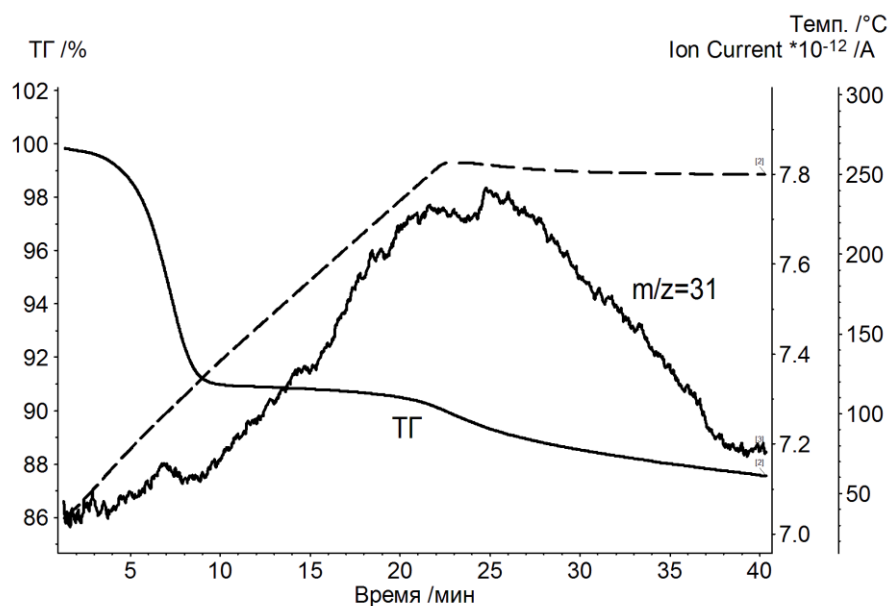


Рисунок 38. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·0,7*n*-PrOH·6,5H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·7.0H₂O в условиях недостатка *n*-пропанола с конечной его активностью $P/P_0 = 0,53$. Показан увеличенный пик ухода *n*-пропанола на МС кривой с $m/z=31$. Температура образца показана пунктирной линией.

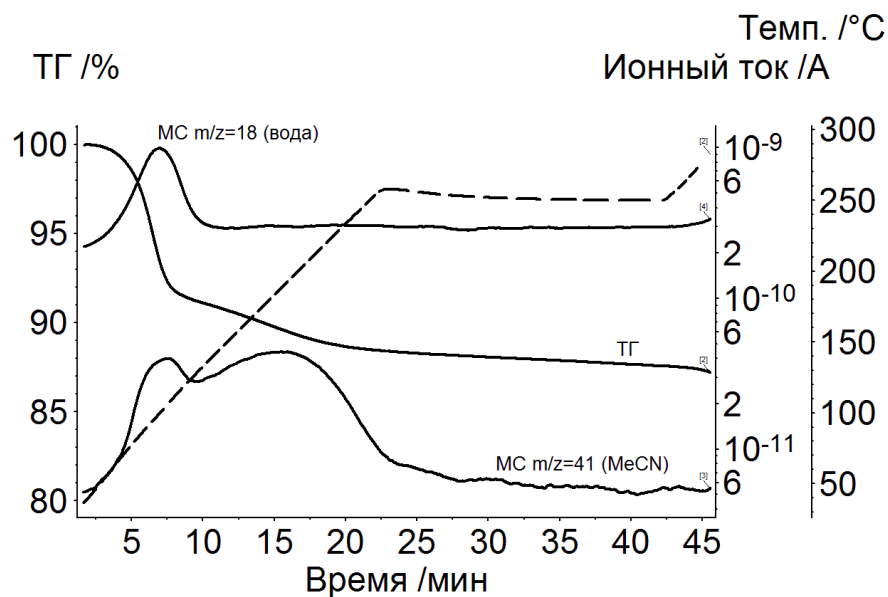


Рисунок 39. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·1,9MeCN·4,6H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2H₂O насыщенным паром ацетонитрила, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

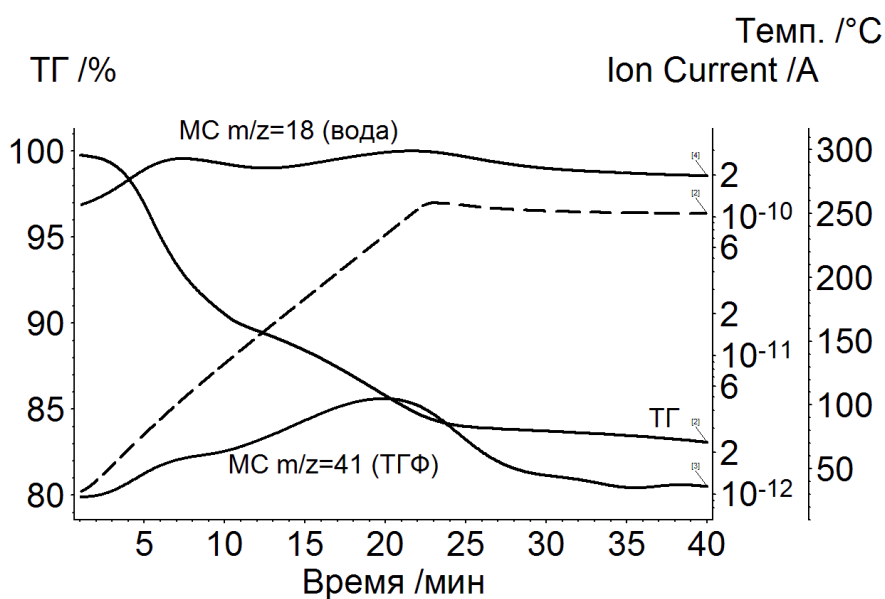


Рисунок 40. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·1,5ТГФ·6,4Н₂О, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О насыщенным паром ТГФ, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

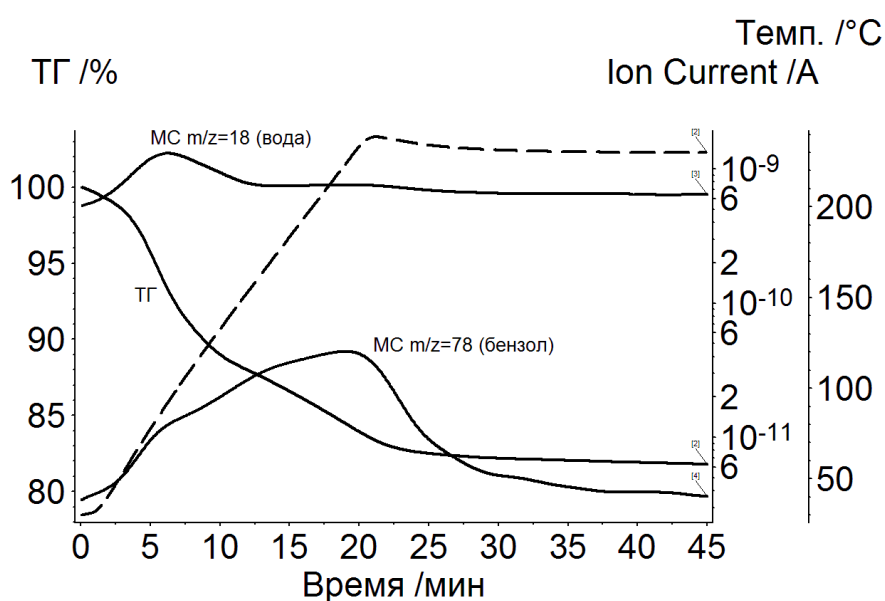


Рисунок 41. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О насыщенным паром бензола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

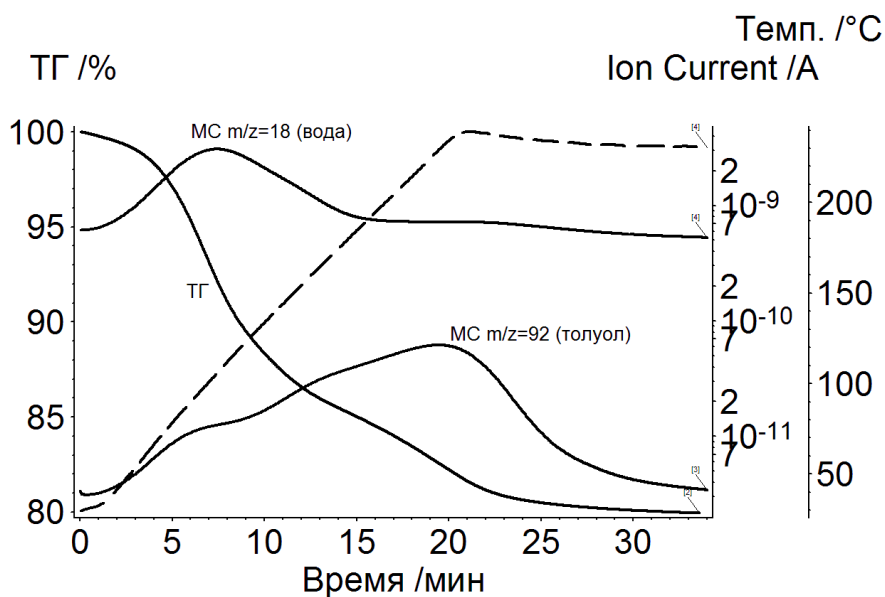


Рисунок 42. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава $\beta\text{CD} \cdot 1,8\text{C}_7\text{H}_8 \cdot 8,1\text{H}_2\text{O}$, полученного насыщением гидрата $\beta\text{CD} \cdot 11,2\text{H}_2\text{O}$ насыщенным паром толуола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

Полученные данные ТГ/МС анализа клатратов прегидратированного бета-циклодекстрина, Табл. 6, показывают присутствие значительного количества воды в клатратах с гидрофильными «гостями» – метанолом, этанолом, ацетонитрилом и ацетоном. В этих клатратах содержание воды составляет от 3 до 6 моль на моль бета-циклодекстрина. При этом также наблюдается понижение содержания гидрофильных «гостей» в сравнении с клатратами, приготовленными насыщением сухого бета-циклодекстрина, Табл.5,6. Так, при использовании гидрата циклодекстрина, связывание метанола A_5 значительно снижается: с 4,1 до 1,2 моль. Количество связываемого этанола и ацетонитрила также понижается на 15% и 10%, соответственно. Ацетон связывается в одинаковых количествах на сухом и прегидратированном бета-циклодекстрине.

Таблица 6. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О паром жидкого органического «гостя», взятого в избытке, при 25°С.

Клатрат	$\Delta m, \% ^a$	$T_{\text{макс}}^b$ (Н ₂ О)	$T_{\text{макс}}^b$ (гость)	A_{S2}^c
бЦД·2,4МеОН·4,0Н ₂ О	11,5 (2,6)	103	112	1,1
бЦД·2,2EtОН·2,9Н ₂ О	11,8 (3,5) ^f	119	109; 161	1,0 ^f
бЦД·0,7 <i>n</i> -PrОН·6,5Н ₂ О ^e	12,3 (3,3)	104	256	0,7
бЦД·1,9МеСN·4,6Н ₂ О	12,3 (4,3) ^f	100	105; 192	1,3 ^f
бЦД·1,1(СН ₃) ₂ СО·3,0Н ₂ О ^d	9,8 (3,6)	106	165	0,6
бЦД·1,5ТГФ·6,4Н ₂ О	16,4 (6,3)	105	233	1,2
бЦД·2,0СНCl ₃ ·3,1Н ₂ О ^d	20,6 (8,2)	89	199	1,0
бЦД·1,6С ₆ Н ₆ ·7,1Н ₂ О	18,1 (6,1)	92	225	1,0
бЦД·1,8С ₇ Н ₈ ·8,1Н ₂ О	20,0 (5,8)	106	228	1,0
бЦД·0,5 <i>n</i> -С ₆ Н ₁₄ ·8,9Н ₂ О ^d	14,9 (3,2)	86	242	0,3
бЦД·0,5 <i>c</i> -С ₆ Н ₁₂ ·7,8Н ₂ О ^d	14,0 (3,1)	103	244	0,4

^a общая потеря массы в результате ухода «гостя» и воды, в скобках дана потеря массы выше точки T_w – температуры окончания процесса ухода воды на МС кривой; ^b $T_{\text{макс}}$ указана для пиков на МС кривой; ^c A_{S2} — количество органического «гостя», уходящего выше точки T_w ; ^d МС кривые приведены в Приложении; ^e приготовлен из гидрата бЦД·7Н₂О в условиях недостатка *n*-пропанола с конечной его активностью $P/P_0 = 0,53$; ^f значения в скобках рассчитаны по минимальной скорости ухода органического «гостя» между двумя максимумами.

Необычный эффект гидратации наблюдается в случае *n*-пропанола, изопропанола и пропионитрила. Как и осушенный бета-циклодекстрин, Табл.5, гидрат бЦД·11,2Н₂О оказался не способным связывать значительные количества этих «гостей» в вышеописанных условиях. ТГ/МС анализ полученных продуктов насыщения показывает, что в твёрдой фазе содержится только связанная вода и не более 0,1 моль органического «гостя» на 1 моль «хозяина», Приложение, Рис. П20,

П21. При этом необходимо отметить, что исходный гидрат $\beta\text{ЦД}\cdot 11,2\text{H}_2\text{O}$, выдержанный в насыщенном паре жидкого *n*-пропанола, взятого в избытке, теряет часть воды с образованием гидрата состава $\beta\text{ЦД}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Таким образом, *n*-пропанол выступает лишь в качестве осушителя для гидрата бета-циклодекстрина.

Подобные факты незначительного связывания *n*-пропанола осушенным и регидратированным бета-циклодекстрином противоречат ранее описанным данным о приготовлении кристаллов «гость»:«хозяин» состава 3:2 [35] и 2:1 [34] методом кристаллизации из раствора в смеси пропанол(60%)-вода. Аналогичная методика позволила получить клатрат с изопропанолом состава лишь 1:2 [138]. В настоящей работе по такой же методике был получен стабильный клатрат состава $\beta\text{ЦД}\cdot 0,3n\text{-PrOH}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, то есть с гораздо более низким содержанием «гостя». Подобная разница может быть объяснена тем, что значительное количество «гостя» уходит уже при комнатной температуре при уравнивании образца в термоанализаторе, а в литературе для измерения образцов методом РСА мог быть использован недосушенный кристалл.

Более значительного связывания *n*-пропанола в настоящей работе удалось достичь, насыщая гидрат $\beta\text{ЦД}\cdot 7,0\text{H}_2\text{O}$ парами *n*-пропанола с конечной активностью $P/P_0=0,53$, то есть в условиях, когда жидкий «гость» полностью испарялся по мере достижения равновесия. При этом был получен в клатрат состава $\beta\text{ЦД}\cdot 0,7n\text{-PrOH}\cdot 6,5\text{H}_2\text{O}$, Рис. 37, 38. Подобные условия оказались оптимальными для достижения максимальных сродства и сорбционной ёмкости бета-циклодекстрина в отношении «гостя» и по литературным данным изотерм сорбции [139].

Анализ составов клатратов бета-циклодекстрина с *n*-пропанолом показывает различную сорбционную ёмкость бета-циклодекстрина с одинаковой конечной гидратацией, но разной методикой получения клатратов. Подобная разница может быть объяснена при сопоставлении результатов термоанализа соответствующих гидратов, Рис. 21–24. Как было упомянуто выше в Разделе 3.1.1, гидрат $\beta\text{ЦД}\cdot 11,2\text{H}_2\text{O}$ при термическом разложении оставляет инкапсулированными («высокоэнергетическими») около половины молекул воды. Для гидратов с более

низким содержанием воды такого эффекта не наблюдается. Подобно эксперименту с нагреванием, гидрофильный *n*-пропанол, находящийся в большом избытке, дегидратирует образец бЦД·11,2H₂O, Рис. 43, удаляя в первую очередь молекулы воды из межмолекулярных областей в кристалле циклодекстрина. При этом образуется гидрат, содержащий инкапсулированную во внутримолекулярной полости воду. Результатом этих процессов является образование гидрата, чье поведение напоминает осушенный бета-циклодекстрин: порог связывания по активности *n*-пропанола близок к единичному, $P/P_0=1$.

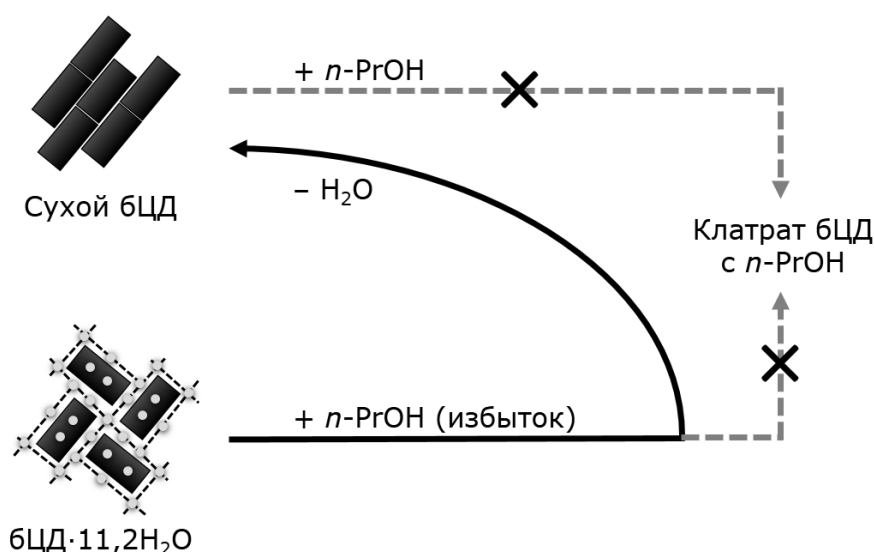


Рисунок 43. Схема взаимодействия паров жидкого *n*-пропанола, взятого в избытке, с сухим и гидратированным бета-циклодекстрином.

Исходный гидрат бЦД·7,0H₂O, приготовленный насыщением сухого «хозяина» при пониженной активности воды, в соответствии с данными настоящей работы (Раздел 3.1.1) и литературными [29] структурными данными, Рис. 16, содержит меньше инкапсулированной воды и больше межмолекулярной. Вода, находящаяся в межмолекулярных полостях, снижает порог по активности *n*-пропанола, а пониженное количество воды во внутренней полости создаёт меньше препятствий для связывания органического *n*-пропанола в эти полости. Итогом является связывание *n*-пропанола в значительном количестве.

Как показывают результаты ТГ/МС анализа, Табл. 6, более гидрофобные «гости» — ТГФ, бензол, толуол, хлороформ и алканы — хорошо связываются

насыщенным гидратом бета-циклодекстрина. Таким образом, для связывания этих гидрофобных «гостей» не требуется подбора определённого соотношения «гость»:«хозяин», а также оптимизации верхнего предела гидратации бета-циклодекстрина.

Одной из причин этого поведения бЦД является незначительная растворимость воды в жидком гидрофобном «госте» (кроме ТГФ), взятом в избытке, поэтому присутствие в системе жидкого «гостя» не вызывает дегидратацию бета-циклодекстрина. При связывании таких «гостей» часть воды уходит лишь в результате её замещения. Например, насыщение гидрата бЦД·11,2Н₂О парами бензола приводит к образованию клатрата состава бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О, Табл. 6. Ранее в литературе наблюдалось образование комплексов состава 2:1 и 1:1 в растворе [109], а также сухого клатрата с содержанием бензола $A_S = 1,31$ при $P/P_0 = 0,62$ [139]. В последнем случае содержание бензола могло быть и больше при его активности около $P/P_0 = 1$, однако использовавшийся там статический метод парофазного хроматографического анализа не позволяет разделить связывание «гостя» в клатрат и капиллярную конденсацию.

Содержание «гостя» $A_S > 1$ также наблюдалось для таких веществ, как хлороформ и толуол, Табл. 6. В случае хлороформа $A_S = 2,0$ совпадает в пределах экспериментальной ошибки с $A_S = 2,1$, полученным по данным парофазного хроматографического анализа клатрата, полученного аналогичным насыщением гидрата бета-циклодекстрина парами хлороформа [139]. *n*-Гексан и циклогексан связываются с образованием клатратов состава бЦД·0,5*n*-С₆Н₁₄·9Н₂О и бЦД·0,4*c*-С₆Н₁₂·8Н₂О, Табл. 6. Такое содержание существенно ниже соотношения 1:1, что типично для клатратов углеводов, приготовленных методом кристаллизации из водных растворов [140].

Анализ МС кривых для клатратов, приготовленных насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О паром жидкого органического «гостя», взятого в избытке, показывает, какая часть этого «гостя» уходит из клатрата вместе с водой, а какая

покидает клатрат уже выше точки окончания ухода воды (T_w), то есть во втором пике или «плече» на МС кривой, Рис. 35–42. Клатрат с *n*-пропанолом, приготовленный насыщением гидрата бЦД·7,0H₂O, теряет весь «гость» выше точки T_w .

В целом, поведение клатратов, полученных из гидрата бЦД·11,2H₂O, при нагревании близко к тому, что наблюдалось для клатратов, полученных насыщением осушенного бета-циклодекстрина, Рис. 29–33. Для некоторых «гостей» наблюдается лишь разница в форме МС кривых, полученных в ходе термического анализа. Так, для клатратов, приготовленных из гидрата бета-циклодекстрина, в сравнении с клатратами сухого «хозяина», бóльшая доля метанола или ацетонитрила уходит при температурах выше точки T_w , что свидетельствует об большей инкапсуляции этих «гостей».

Клатрат бЦД·2,2EtOH·2,9H₂O, приготовленный из гидрата бета-циклодекстрина, теряет этанол в более узком температурном интервале, однако два пика выражены гораздо чётче, чем в случае клатрата бЦД·2,6EtOH, образующегося из осушенного «хозяина». Гидратация исходного бета-циклодекстрина также повышает температуру ухода ацетона из соответствующего клатрата бЦД·1,1(CH₃)₂CO·3,0H₂O в сравнении с клатратом бЦД·1,0(CH₃)₂CO, приготовленным из осушенного бета-циклодекстрина.

Более крупные «гости», не связывающиеся осушенным циклодекстрином, имеют пик на МС кривой выше 200°C — в среднем около 225°C, Табл. 6. Значительная доля этих «гостей» уходит при температуре выше T_w , причём эта доля возрастает с ростом молекулярного размера «гостя» и его гидрофобности. Поскольку остаточная вода покидает клатрат лишь на первой ступени его разложения при гораздо более низкой температуре, можно сделать вывод о том, что вода и гидрофобный «гость» занимают различные места связывания в кристалле бета-циклодекстрина. Наиболее вероятно, что молекулы остаточной воды находятся в гидрофильном пространстве между молекулами «хозяина», в то время как гидрофобный «гость» инкапсулирован во внутренней полости циклодекстрина.

Таким образом, при сопоставлении результатов термического анализа можно выделить три типа «гостей»:

- (1) малые и гидрофильные, не требующие гидратации бета-циклодекстрина для своего связывания;
- (2) среднего размера и гидрофильности, требующие оптимизации соотношения «гость»:«хозяин»:вода для своего связывания;
- (3) крупные и гидрофобные, эффективно связывающиеся насыщенным гидратом бета-циклодекстрина.

3.2. Состав и термическая стабильность клатратов бета-циклодекстрина, приготовленных твердофазным замещением «гостя»

Для разработки метода твердофазного замещения «гостя», Рис. 44с, в качестве исходных клатратов были взяты безводные клатраты бета-циклодекстрина с летучими «гостями». Высокая летучесть была необходимым требованием к «уходящему гостю», поскольку он должен легко покинуть твёрдую фазу клатрата без образования отдельной жидкой фазы в контакте с клатратом. В настоящей диссертационной работе в качестве «уходящего гостя» были изучены вещества различного группового состава и гидрофобности. Для изучения процесса твердофазного замещения были взяты клатраты состава бЦД·0,9С₆Н₆ и бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О. Для приготовления этих клатратов гидрат бЦД·11,2Н₂О был насыщен парами бензола и ТГФ, соответственно, а полученные клатраты бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О и бЦД·1,5ТГФ·6,4Н₂О были обезвожены нагреванием. Также в качестве исходного для замещения «гостя» был использован клатрат состава бЦД·2,5EtOH, приготовленный насыщением сухого бета-циклодекстрина парами этанола. В качестве замещающих «гостей», были выбраны такие летучие органические соединения, как алифатические спирты, ацетонитрил и пропионитрил, ацетон, хлороформ, *n*-гексан и циклогексан, бензол и толуол.

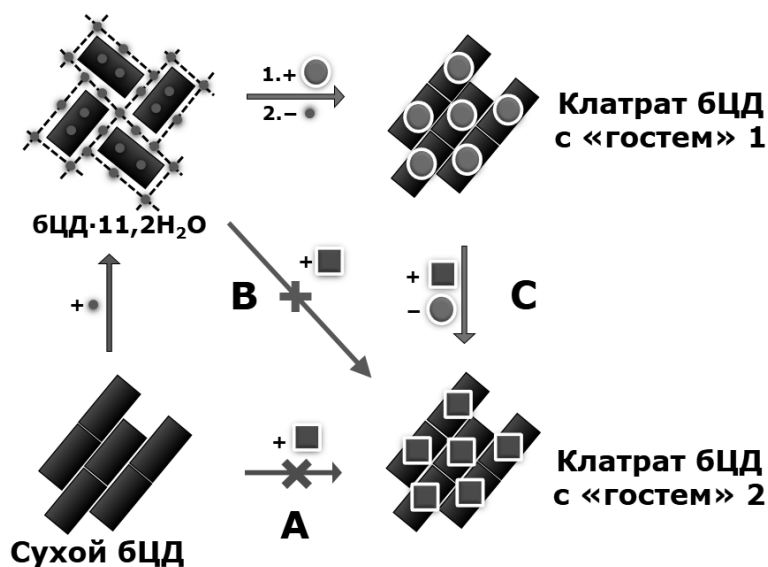


Рисунок 44. Схема приготовления клатратов бета-циклодекстрина: (А) связыванием «гостя» 2 сухим «хозяином», (В) связыванием прегидратированным «хозяином», (С) методом замещения «гостя 1» на «гость 2».

Состав и термическая стабильность клатратов бета-циклодекстрина, полученных методом твердофазного замещения, были изучены методом совмещённого ТГ/МС анализа. Клатраты были получены насыщением парами «гостя» исходного клатрата бета-циклодекстрина. В каждом случае твёрдый бета-циклодекстрин не имел контакта с жидкостью.

Для оценки эффективности предложенного метода приготовления клатратов бета-циклодекстрина в разделе 3.2.4 проводится сравнение состава и термостабильности клатратов, полученных этим методом при замещении различных «уходящих гостей», с клатратами, полученными обычным методом насыщения гидратированного и высушенного бета-циклодекстрина парообразными «гостями».

3.2.1. Твердофазное замещение бензола в безводном клатрате

Для изучения процесса твердофазного замещения «гостя» в клатрате бета-циклодекстрина было необходимо получить безводный клатрат с органическим «гостем» — бензолом. Поскольку бензол не связывается сухим бета-циклодекстрином, изначально в настоящей работе был получен клатрат состава $\text{бЦД} \cdot 1,6\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 7,1\text{H}_2\text{O}$ с помощью насыщения прегидратированного бета-циклодекстрина парами бензола. На следующей стадии клатрат $\text{бЦД} \cdot 1,6\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 7,1\text{H}_2\text{O}$ был нагрет до 100°C для селективного удаления из него воды, но не бензола. Выбор температуры 100°C был обусловлен положением пиков на МС кривой исходного клатрата $\text{бЦД} \cdot 1,6\text{C}_6\text{H}_6 \cdot 7,1\text{H}_2\text{O}$, Рис. 41. Данной температуре на МС кривой $m/z=18$, соответствующей уходу воды, соответствует потеря 75% связанной воды и лишь 13% связанного бензола, а пик ухода бензола находится намного выше — в точке 225°C , согласно МС кривой $m/z=78$, Рис. 41. Таким образом, при статическом выдерживании на воздухе при той же температуре 100°C можно ожидать полного удаления связанной воды из клатрата и лишь частичного

удаления бензола. Диаграмма термического анализа полученного клатрата состава бЦД·0,9С₆Н₆ приведена на Рис. 45.

Полученные результаты показывают, что выдерживанием клатрата бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О при температуре 100°С удаётся удалить воду, оставив в клатрате бета-циклодекстрина большую часть связанного бензола. По данным ТГ/МС анализа, Рис. 45, полученный безводный клатрат имеет температуру начала ухода бензола 76°С, что на 48°С выше, чем для исходного клатрата бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О, Рис. 41. Пик ухода бензола в полученном безводном клатрате наблюдается при 216°С, что близко к аналогичной точке в исходном клатрате (225°С).

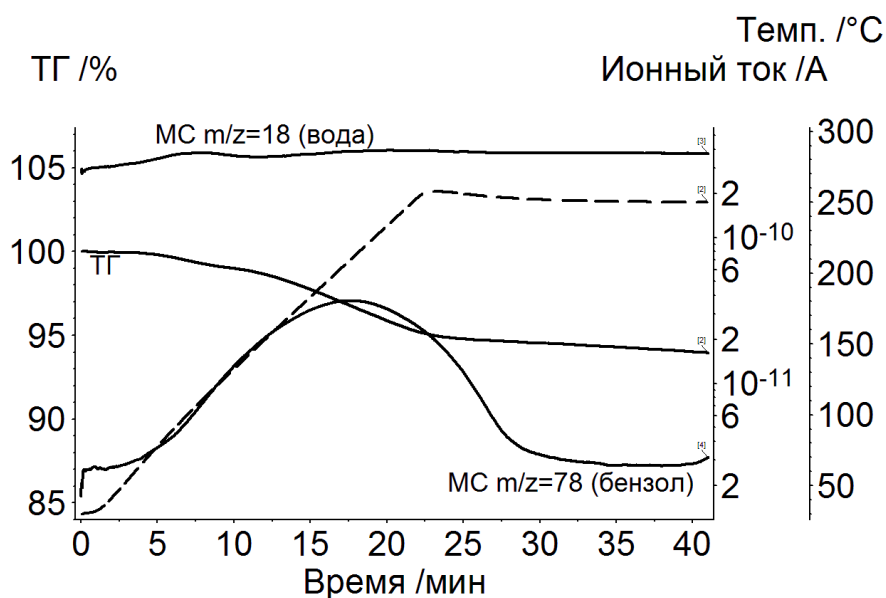


Рисунок 45. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·0,9С₆Н₆, полученного высушиванием клатрата бЦД·1,6С₆Н₆·7,1Н₂О и использованного для процесса твердофазного замещения «гостя». Температура образца показана пунктирной линией.

Результаты термического анализа клатратов, приготовленных методом замещения бензола, приведены на Рисунках 46–58. Рассчитанные на основе полученных результатов величины составов клатратов (A_S) и температур пиков ухода «гостя» на ионных кривых ($T_{\text{макс}}$) приведены в Табл. 7.

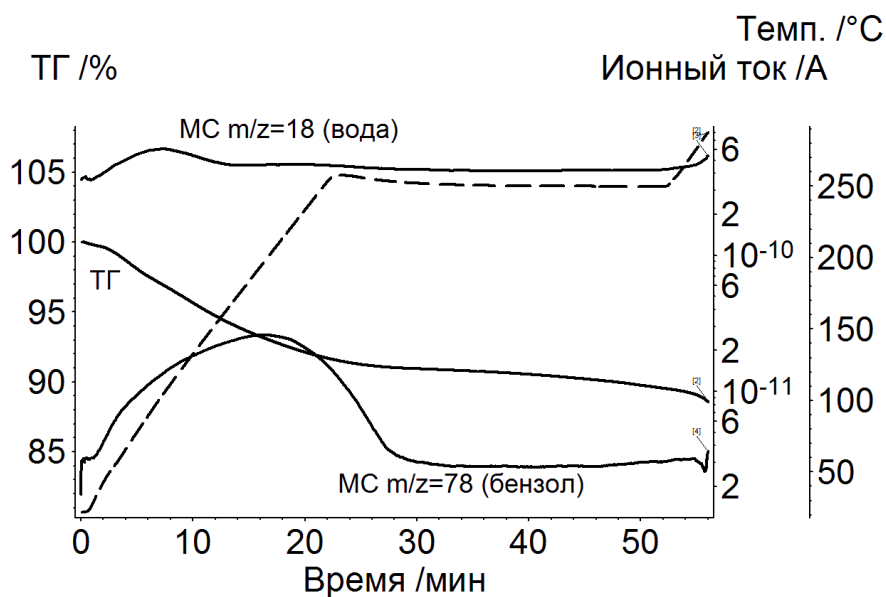


Рисунок 46. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·1,5С₆Н₆, полученного донасыщением клатрата бЦД·0,9С₆Н₆ насыщенным паром бензола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

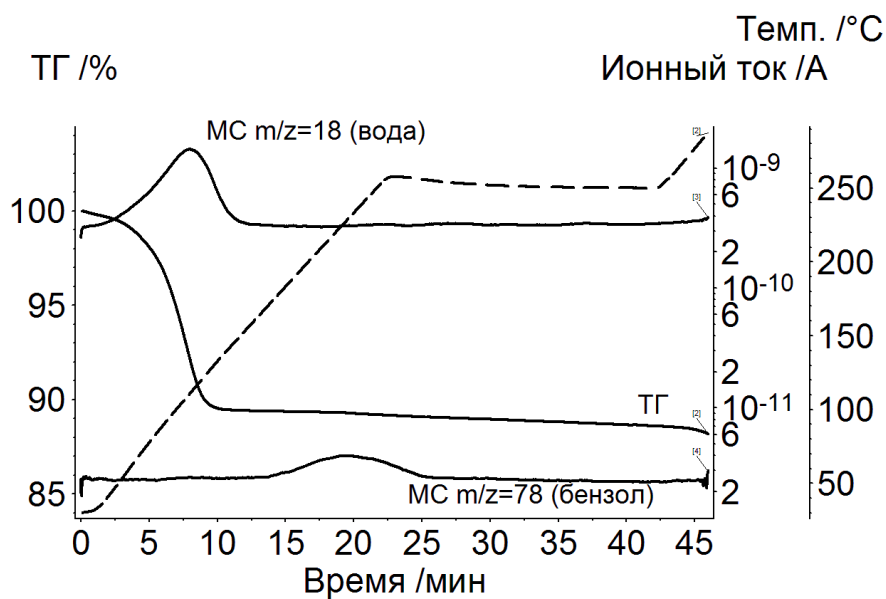


Рисунок 47. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·7,5Н₂О·0,1С₆Н₆, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9С₆Н₆ паром воды, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

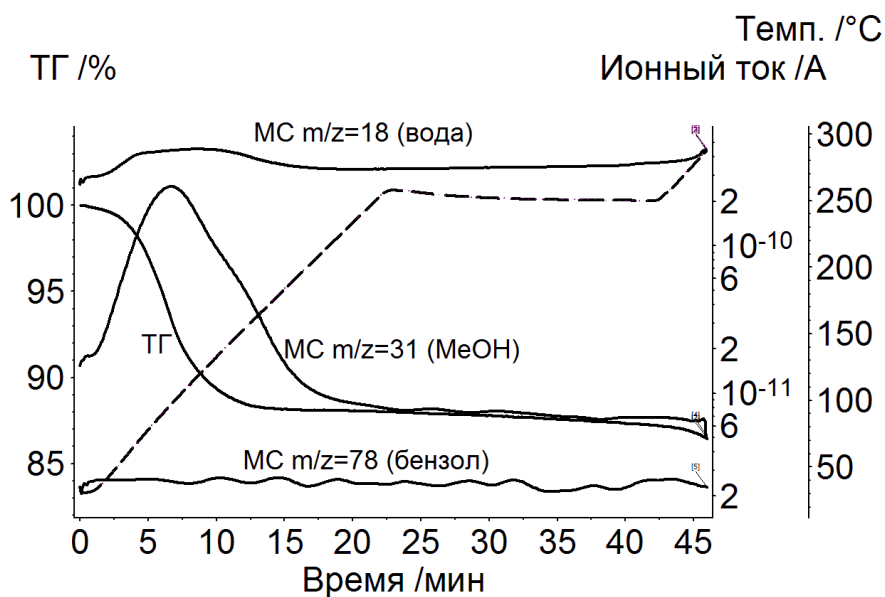


Рисунок 48. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·4,6MeOH·0,5H₂O, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром метанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

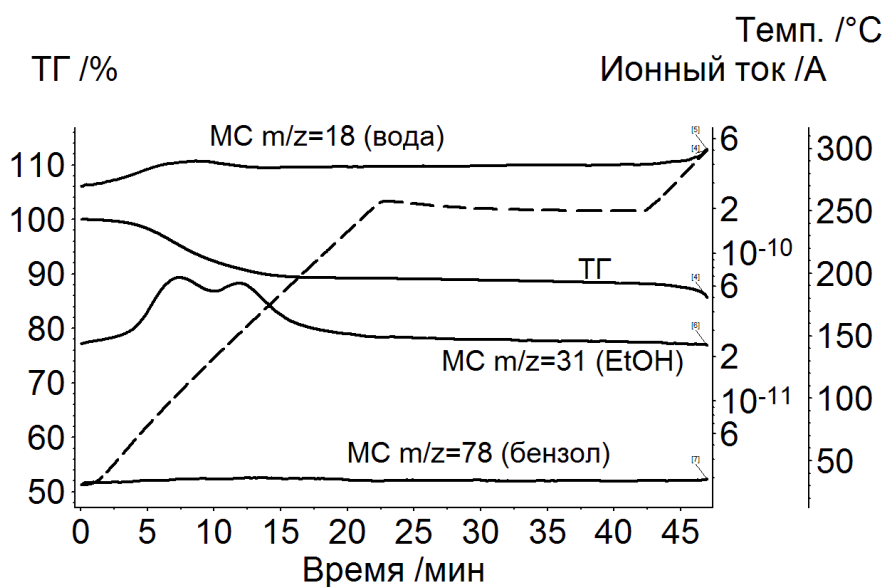


Рисунок 49. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,8EtOH·0,4H₂O, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром этанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

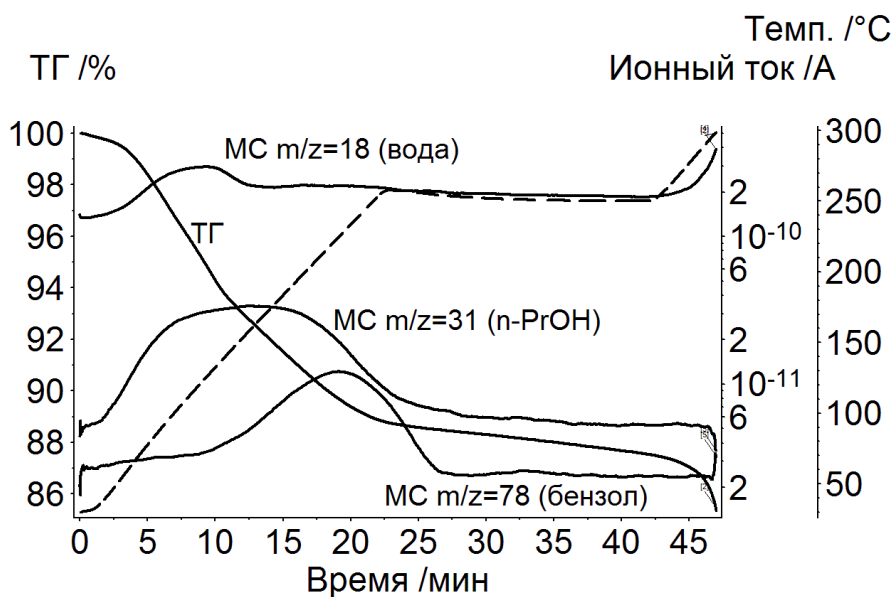


Рисунок 50. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,3*n*-PrOH·0,2C₆H₆·0,4H₂O, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром *n*-пропанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

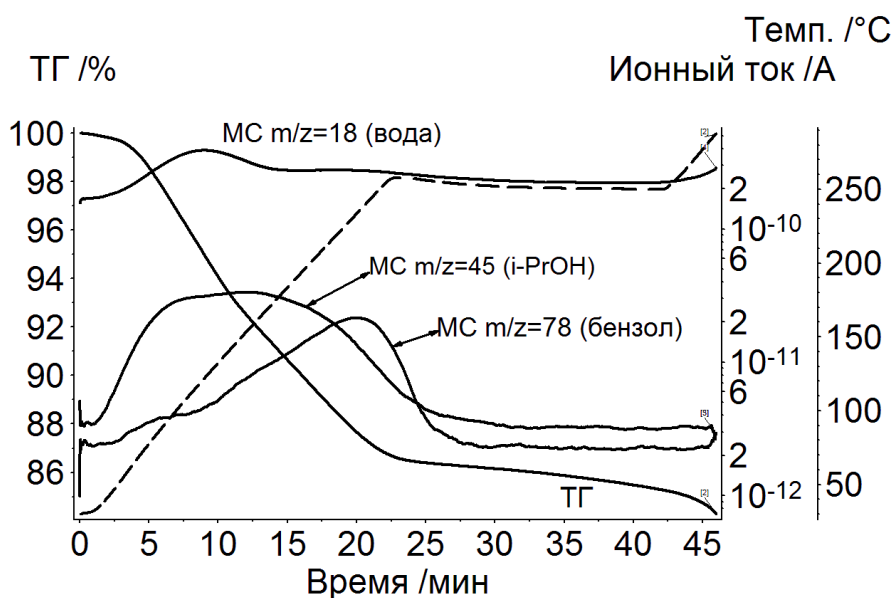


Рисунок 51. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,6*i*-PrOH·0,3C₆H₆·0,7H₂O, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром изопропанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

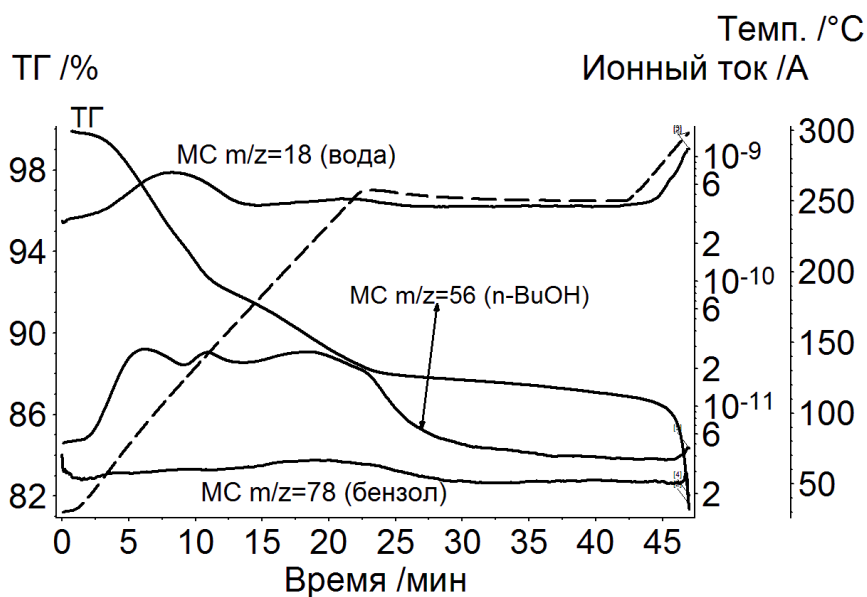


Рисунок 52. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,1*n*-BuOH·0,5H₂O, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром бутанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

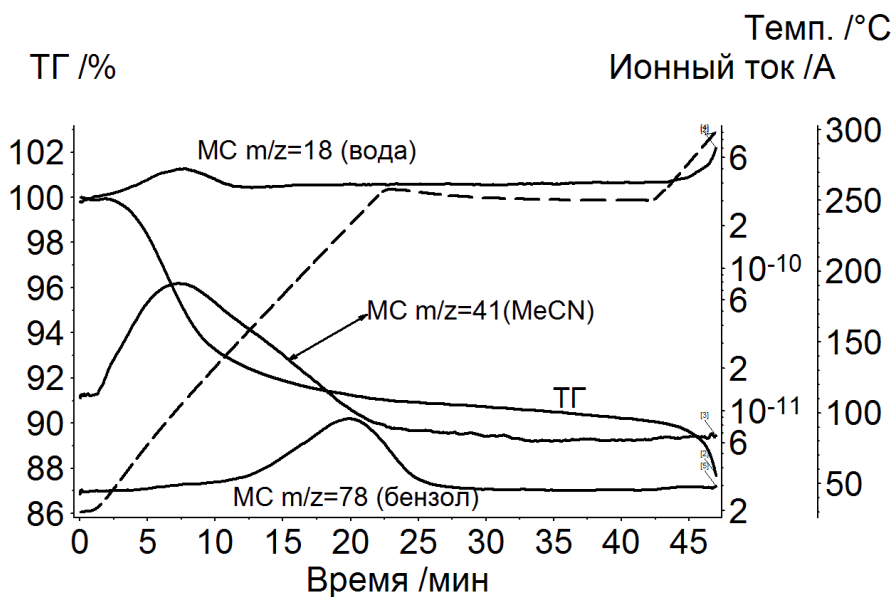


Рисунок 53. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,8MeCN·0,1C₆H₆, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром ацетонитрила, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

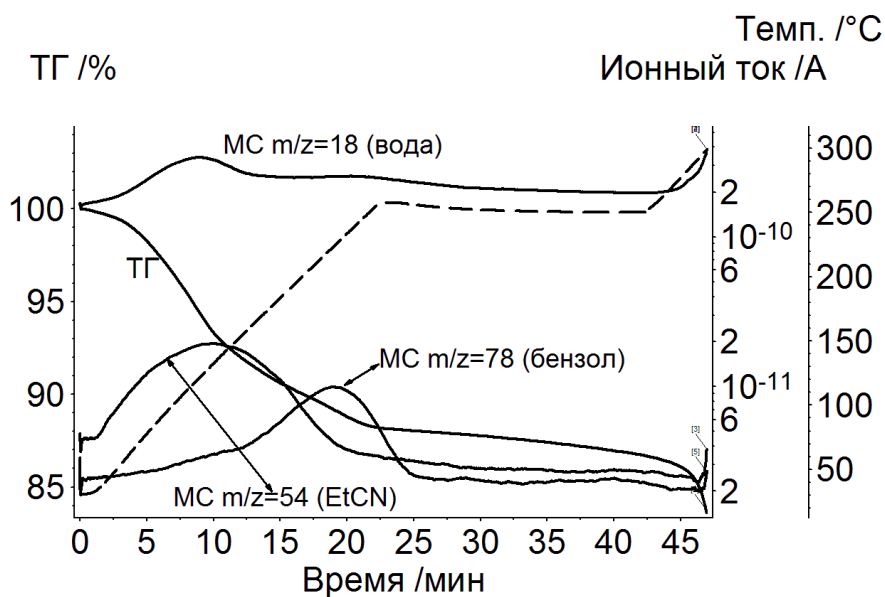


Рисунок 54. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,5EtCN·0,2C₆H₆, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром пропионитрила, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

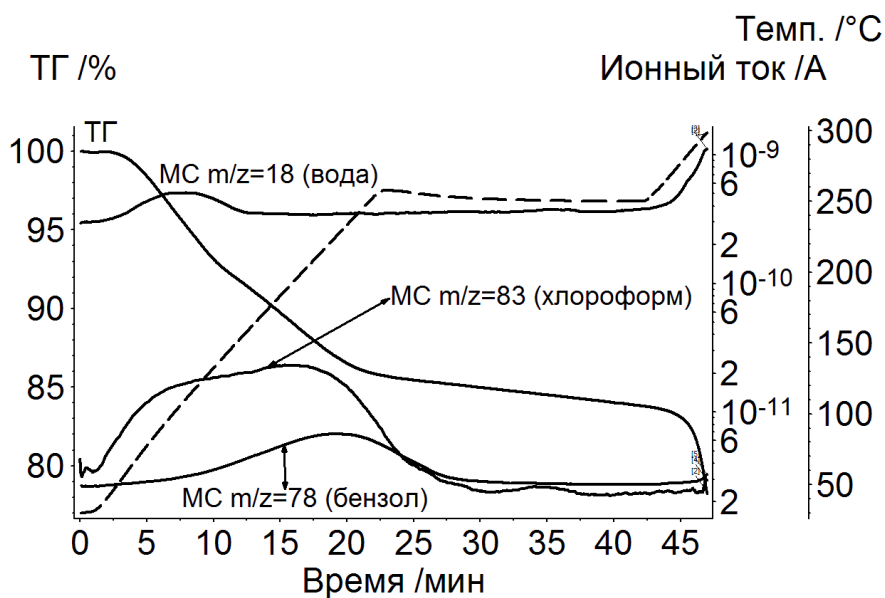


Рисунок 55. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,6CHCl₃·0,4C₆H₆, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром хлороформа, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

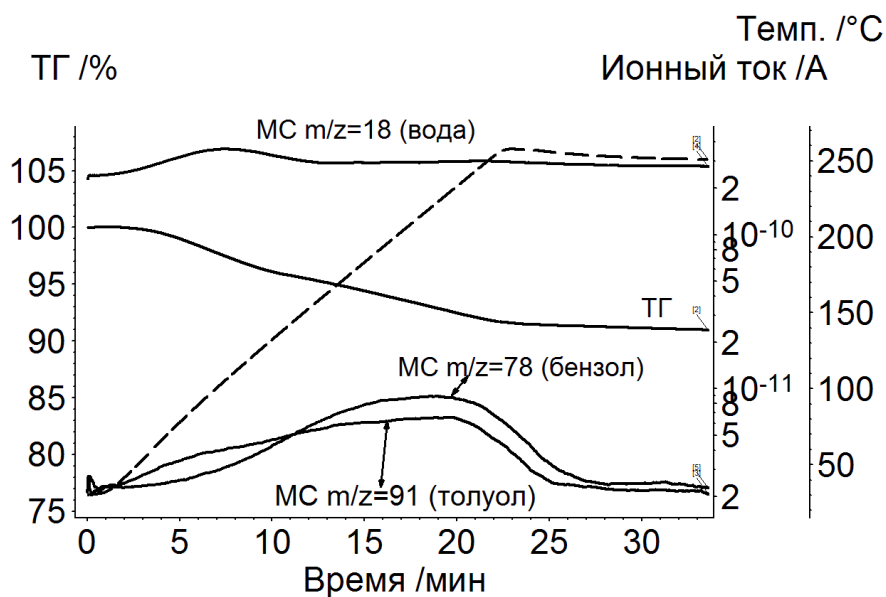


Рисунок 56. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,0C₇H₈·0,2C₆H₆, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром толуола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

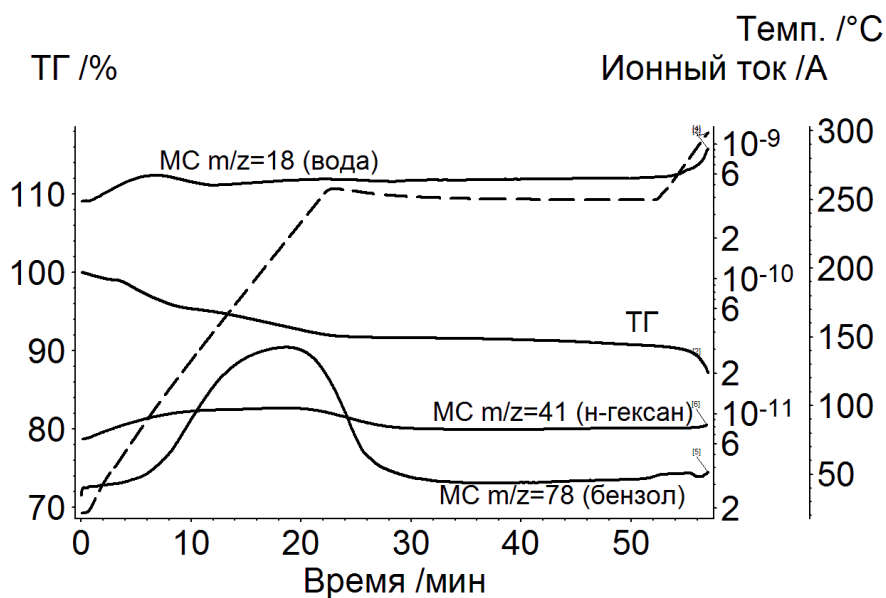


Рисунок 57. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,3n-C₆H₁₄·0,9C₆H₆, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9C₆H₆ паром *n*-гексана, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

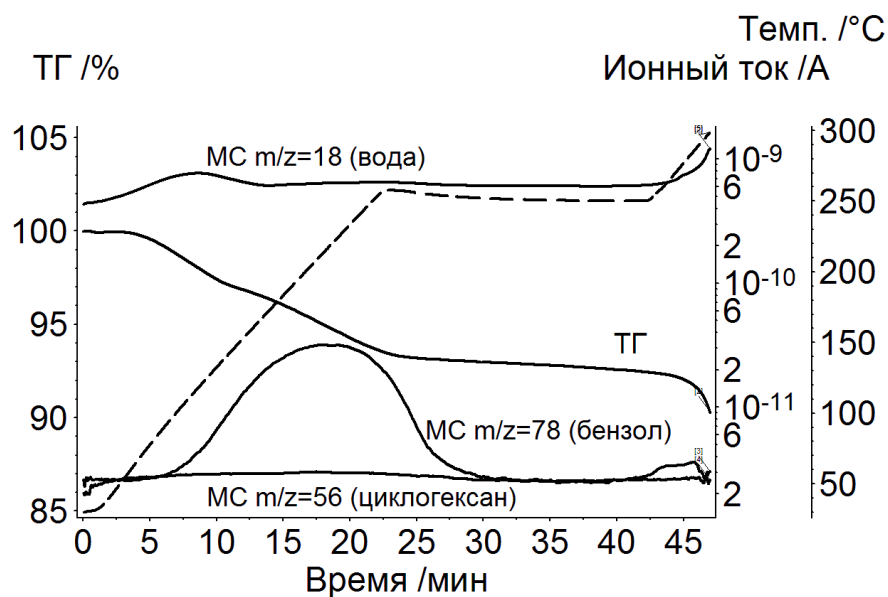


Рисунок 58. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,2с- $C_6H_{12} \cdot 0,9C_6H_6$, полученного насыщением клатрата бЦД·0,9 C_6H_6 паром циклогексана, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

Согласно полученным данным ТГ/МС анализа клатратов, приготовленных замещением бензола на другой «гость», все замещающие «гости», кроме этанола, *n*-бутанола и хлороформа, покидают продукт замещения в одну ступень. Продукт замещения бензола на этанол состава бЦД·2,8EtOH·0,4H₂O теряет «гость» в две примерно равные ступени, Рис. 49, как и клатрат с этанолом, полученный насыщением прегидратированного бета-циклодекстрина, Рис. 36. *n*-Бутанол и хлороформ теряют замещающий «гость» в очень широком температурном диапазоне, Рис. 52, 55. Необходимо отметить, что все клатраты, приготовленные методом замещения бензола, имеют пик ухода замещающего «гостя» (второй пик в случае двух пиков) на МС кривой при более низкой температуре, Табл. 7, чем для клатратов с тем же «гостем», полученных насыщением прегидратированного бета-циклодекстрина, Табл. 6.

Пик ухода остаточного бензола в продуктах замещения более узкий и смещён в область более высокой температуры в сравнении с исходным клатратом бЦД·0,9 C_6H_6 . Также необходимо отметить, что бензол имеет более высокую температуру пика на МС кривой (221–236°C), чем все изученные замещающие

«гости», кроме толуола и *n*-гексана. Более высокая температура означает более выраженную инкапсуляцию, в то время как замещающие «гости» в конкуренции с бензолом могут занимать места, соответствующие менее прочному связыванию.

Таблица 7. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных твердофазным замещением бензола в бета-циклодекстрине при 25°C.

Замещающий гость	Состав клатрата	$\Delta m, \%^a$	$T_{\text{макс}}$ (гость), °C	$T_{\text{макс}}$ (C ₆ H ₆), °C
-	бЦД·0,9C ₆ H ₆ ^b	5,7	-	216
H ₂ O	бЦД·7,5H ₂ O·0,1C ₆ H ₆	11,3	110 ^c	232
MeOH	бЦД·4,6MeOH·0,5H ₂ O	12,0	98	-
EtOH	бЦД·2,8EtOH·0,4H ₂ O	10,8 (4,7)	103; 151	-
<i>n</i> -PrOH	бЦД·2,3 <i>n</i> -PrOH·0,2C ₆ H ₆ ·0,4H ₂ O	12,2	156 ^d	232
<i>i</i> -PrOH	бЦД·2,6 <i>i</i> -PrOH·0,3C ₆ H ₆ ·0,7H ₂ O	14,4	159 ^d	235
<i>n</i> -BuOH	бЦД·2,1 <i>n</i> -BuOH·0,5H ₂ O	12,7 (5,4)	178 ^d	236
MeCN	бЦД·2,8MeCN·0,1C ₆ H ₆	9,6	97	232
EtCN	бЦД·2,5EtCN·0,2C ₆ H ₆	12,1	130	227
CHCl ₃	бЦД·1,6CHCl ₃ ·0,4C ₆ H ₆	16,1 (9,2)	167 ^d	231
толуол	бЦД·1,0 C ₇ H ₈ ·0,2C ₆ H ₆	9,0	225	230
C ₆ H ₆	бЦД·1,5C ₆ H ₆ ^e	9,1	-	215
<i>n</i> -гексан	бЦД·0,3 <i>n</i> -C ₆ H ₁₄ ·0,9C ₆ H ₆	8,6	218	225
циклогексан	бЦД·0,2 <i>c</i> -C ₆ H ₁₂ ·0,9C ₆ H ₆ ^f	7,3	182 ^d	221

^a в скобках приведена потеря массы в процентах на второй ступени разложения; ^b исходный клатрат; ^c температура пика воды на МС кривой; ^d указано среднее значение между началом и концом пика на МС кривой; ^e продукт донасыщения исходного клатрата парами бензола; ^f результаты ТГ/МС анализа приведены в Приложении.

Безводный клатрат с бензолом существенно отличается по своим свойствам от осушенного бета-циклодекстрина, который связывает лишь малые гидрофильные молекулы, как было показано выше, несмотря на схожую кристаллическую упаковку, Рис. 34. Так, выдерживание бЦД·0,9C₆H₆ в насыщенном паре бензола приводит к дополнительному связыванию «гостя» и образованию клатрата состава бЦД·1,5C₆H₆, в то время как осушенный бета-циклодекстрин не связывает бензол ($A_S < 0,1$). МС кривая, соответствующая уходу бензола, у такого продукта до связывания, Рис. 46, очень близка МС кривой для клатрата бЦД·1,6C₆H₆·7,1H₂O, Рис. 41. Можно предположить, что молекулы бензола обратимо занимают те же места связывания в бета-циклодекстрине, которые покидались при нагревании до 100°C.

Твердофазное замещение бензола другими «гостями» является селективным, однако эта селективность отличается от той, что наблюдается в случае насыщения гидрата бЦД·11,2H₂O в парах органического «гостя». Состав продуктов замещения показывает, что бензол полностью замещается лишь метанолом и этанолом, и почти полностью – водой, *n*-бутанолом и ацетонитрилом, Табл. 7. Для прочих «гостей» остаточное содержание бензола A_S составляет 0,4 для хлороформа, 0,3 для изопропанола и 0,2 для *n*-пропанола, пропионитрила и толуола. Бензол не покидает бета-циклодекстрин при попытках заместить его на *n*-гексан и циклогексан. В случае замещения воды в гидрате бЦД·11,2H₂O количества остаточной воды различаются не столь сильно для аналогичного набора изученных «гостей».

Содержание замещающего «гостя» в стабильных продуктах также сильнее зависит от структуры «гостя», чем в случае насыщения гидрата бЦД·11,2H₂O. Так, неспособные замещать бензол *n*-гексан и циклогексан, $A_S=0,3$ и $A_S=0,2$, соответственно, связываются в меньших количествах, чем это достигается при прямом насыщении гидрата бЦД·11,2H₂O, Табл. 6, 7. Толуол оказывается более эффективным замещающим «гостем», чем алканы, замещая 0,7 моль бензола и образуя клатрат состава бЦД·1,0 C₇H₈·0,2C₆H₆. Продукт замещения бензола на воду также имеет меньшую гидратацию, $A_h=7,5$, чем насыщенный гидрат бета-

циклодекстрина. Содержание хлороформа в продукте замещения на уровне $A_S=1,6$, что близко к результату прямого насыщения гидрата бЦД·11,2H₂O, Табл. 6, 7.

Содержание этанола в продукте замещения бензола, $A_S=2,8$, Табл. 7, близко к этому значению в клатрате, полученном прямым насыщением осушенного бета-циклодекстрина, Табл. 5. Метод замещения бензола позволяет связать на 12% и 33% больше метанола и ацетонитрила, соответственно, чем это позволяет бинарная система с исходным осушенным бета-циклодекстрином. В сравнении с продуктом насыщения гидрата бЦД·11,2H₂O содержание замещающего органического «гостя» в клатратах бЦД·4,6MeOH·0,5H₂O и бЦД·2,8MeCN·0,1C₆H₆ выше в 1,9 и 1,5 раза, соответственно.

Наиболее интересным оказывается увеличение связывания в процессе твердофазного замещения для таких «гостей», как *n*-пропанол, изопропанол, пропионитрил и *n*-бутанол, Табл. 7, по сравнению с результатами прямого насыщения осушенного или прегидратированного «хозяина», Табл. 5, 6. Каждый из этих «гостей» в продукте замещения присутствует в количестве большем, чем $A_S=2$. Подобное содержание на порядок выше, чем для клатратов, приготовленных методом прямого насыщения осушенного бета-циклодекстрина или гидрата бЦД·11,2H₂O и содержащих не более 0,2 моль «гостя» на моль «хозяина». Также для *n*-пропанола наблюдается трёхкратный рост содержания в клатрате, в сравнении с продуктом, полученном при оптимальном соотношении «хозяин»: «гость»:вода, Табл. 6, 7.

Согласно полученным данным, замещение гидрофобного гостя в безводном клатрате бета-циклодекстрина имеет меньше ограничений к размеру «гостя», чем прямое насыщение сухого бета-циклодекстрина. В сравнении с прямым насыщением прегидратированного бета-циклодекстрина замещение «гостя» приводит к лучшим результатам в случае замещающих «гостей» средней гидрофобности, таких как пропанола, *n*-бутанол и пропионитрил. Для углеводородов метод твердофазного замещения оказывается более селективным, чем насыщение прегидратированного циклодекстрина.

3.2.2. Твердофазное замещение ТГФ в безводном клатрате

Поскольку изученный в качестве «уходящего гостя» бензол является токсичным, то важной задачей было исследование возможности использования для этой цели менее вредных веществ. В качестве такого «уходящего гостя» был выбран ТГФ.

Для процесса твердофазного замещения ТГФ в клатрате бета-циклодекстрина было необходимо получить безводный клатрат с этим органическим «гостем». Поскольку ТГФ не связывается сухим бета-циклодекстрином [141], в настоящей диссертационной работе предварительно был получен клатрат состава $\text{бЦД} \cdot 1,5\text{ТГФ} \cdot 6,4\text{H}_2\text{O}$ насыщением прегидратированного бета-циклодекстрина паром ТГФ с единичной активностью (относительным давлением пара). Приготовленный клатрат $\text{бЦД} \cdot 1,5\text{ТГФ} \cdot 6,4\text{H}_2\text{O}$ был нагрет до 125°C для селективного удаления из него воды, но не ТГФ. Выбор температуры 125°C был обусловлен относительными положениями пиков воды и ТГФ на МС кривой исходного клатрата $\text{бЦД} \cdot 1,5\text{ТГФ} \cdot 6,4\text{H}_2\text{O}$, Рис. 40.

Температуре 125°C , выбранной для селективного удаления воды из клатрата бета-циклодекстрина с ТГФ и водой, на МС кривой $m/z=18$, соответствует потеря 97% связанной воды и лишь 15% связанного ТГФ, а пик ухода ТГФ находится намного выше — в точке 233°C , согласно МС кривой $m/z=41$, Рис. 40. Таким образом, при статическом выдерживании на воздухе, при той же температуре 125°C , можно ожидать полного удаления связанной воды из клатрата и лишь частичного удаления ТГФ. Диаграмма термического анализа полученного клатрата состава $\text{бЦД} \cdot 1,0\text{ТГФ} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ приведена на Рис. 59. Согласно полученным данным, удалось практически полное удаление воды из клатрата бета-циклодекстрина с ТГФ и водой, оставив большую часть связанного ТГФ.

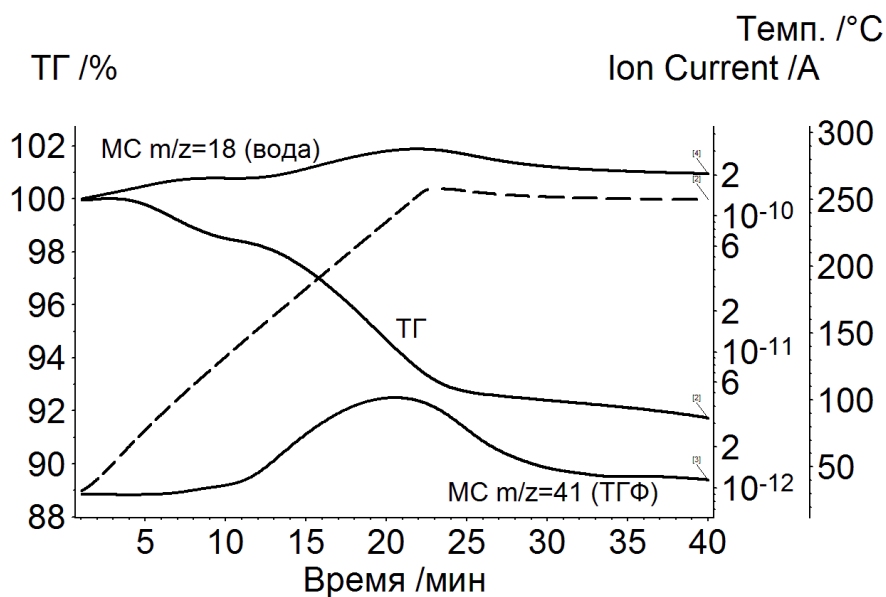


Рисунок 59. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О, полученного высушиванием клатрата бЦД·1,5ТГФ·6,4Н₂О и использованного для процесса твердофазного замещения «гостя». Температура образца показана пунктирной линией.

Незначительная, однако превышающая погрешность измерения, гидратация в полученном селективным удалением воды клатрате бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О может быть обусловлена особенностью эксперимента, в течение которого осушенный клатрат мог связать водяной пар воздуха. Данный безводный клатрат имеет температуру начала ухода ТГФ 147°С, Рис. 59, что на 101°С выше, чем для исходного клатрата бЦД·1,5ТГФ·6,4Н₂О. Пик ухода ТГФ в безводном клатрате наблюдается при 239°С, что близко к аналогичной точке в сходном клатрате (233°С).

Для проведения твердофазного замещения ТГФ на другой «гость» исходный клатрат состава бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О выдерживали в насыщенных парах замещающего «гостя», взятого в избытке, $P/P_0=1$. Результаты термического анализа полученных клатратов приведены на Рисунках 60–69. Рассчитанные на основе полученных результатов величины составов клатратов (A_S) и температур пиков ухода «гостя» на ионных кривых ($T_{\text{макс}}$) приведены в Табл. 8.

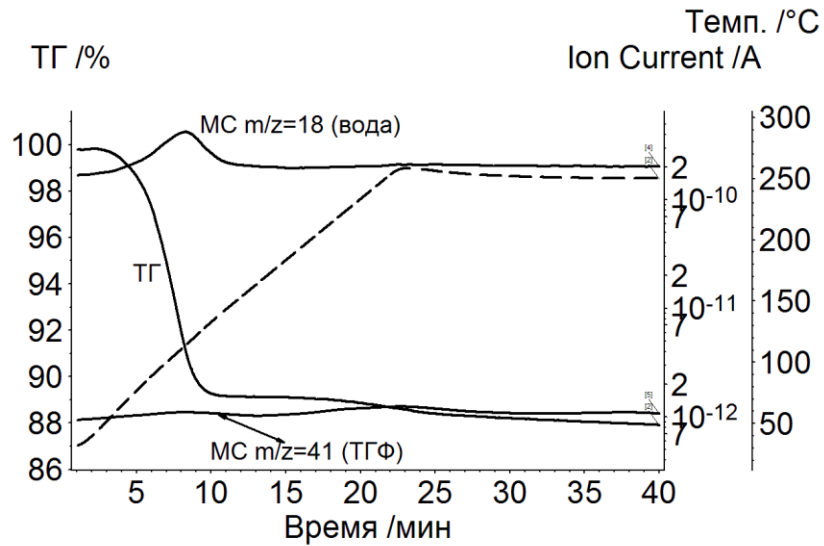


Рисунок 60. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,2ТГФ·7,6Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром воды, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

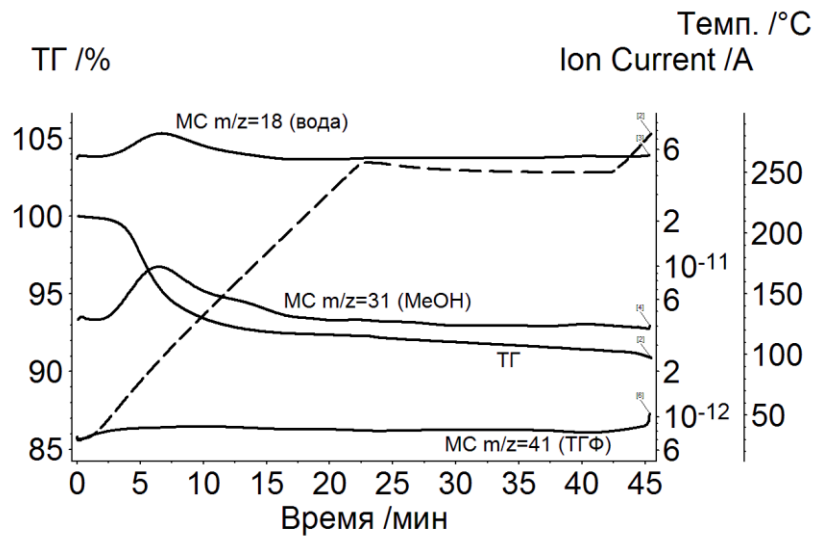


Рисунок 61. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,9МеОН, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром метанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

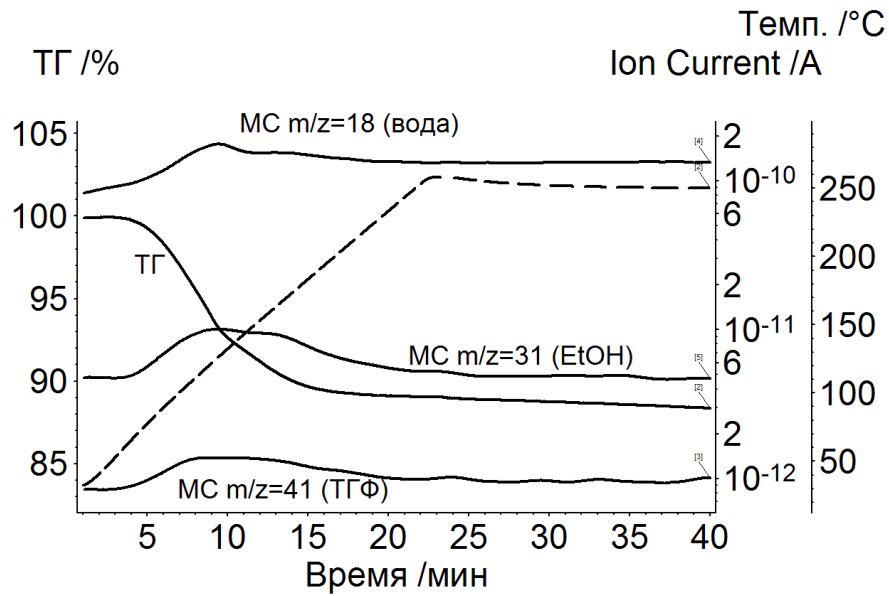


Рисунок 62. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,4EtOH·0,4ТГФ, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0H₂O паром этанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

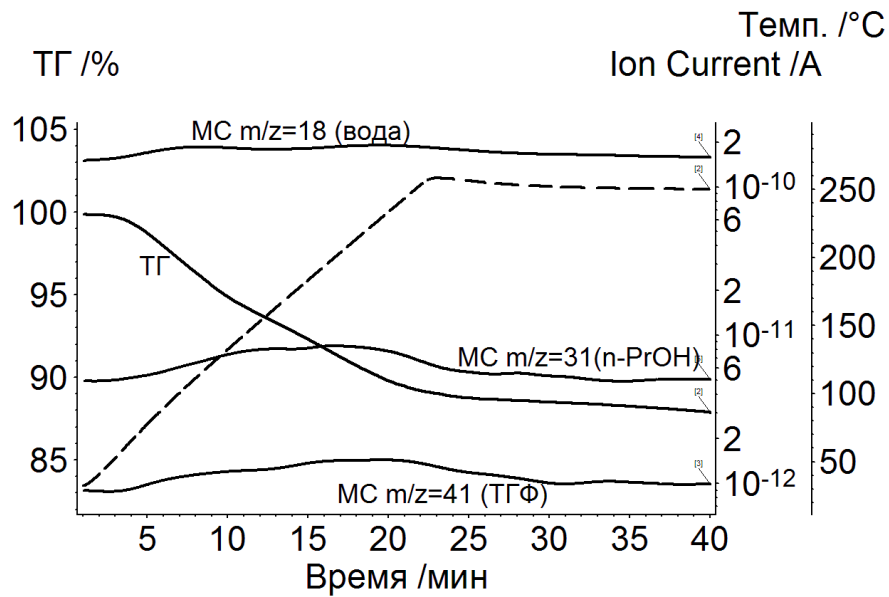


Рисунок 63. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,6n-PrOH·0,4ТГФ·1,5H₂O, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0H₂O паром *n*-пропанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

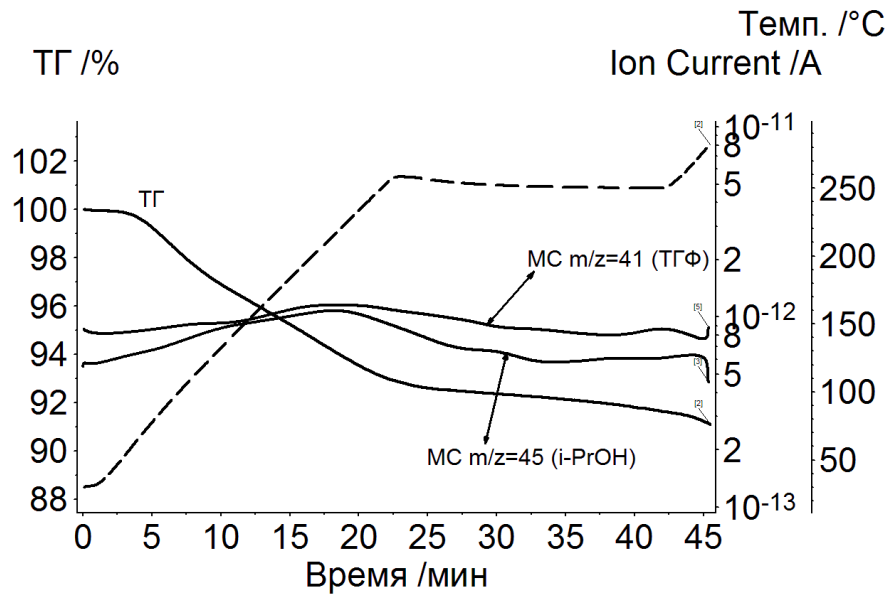


Рисунок 64. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,1*i*-PrOH·0,2ТГФ·1,0Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром изопропанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией. МС-кривая $m/z=18$ опущена.

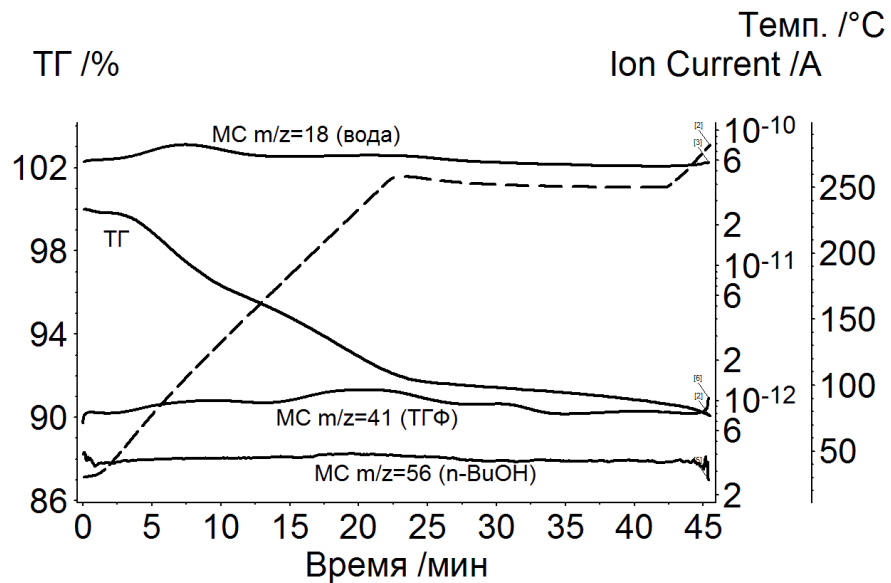


Рисунок 65. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,8ТГФ·2,9Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром *n*-бутанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

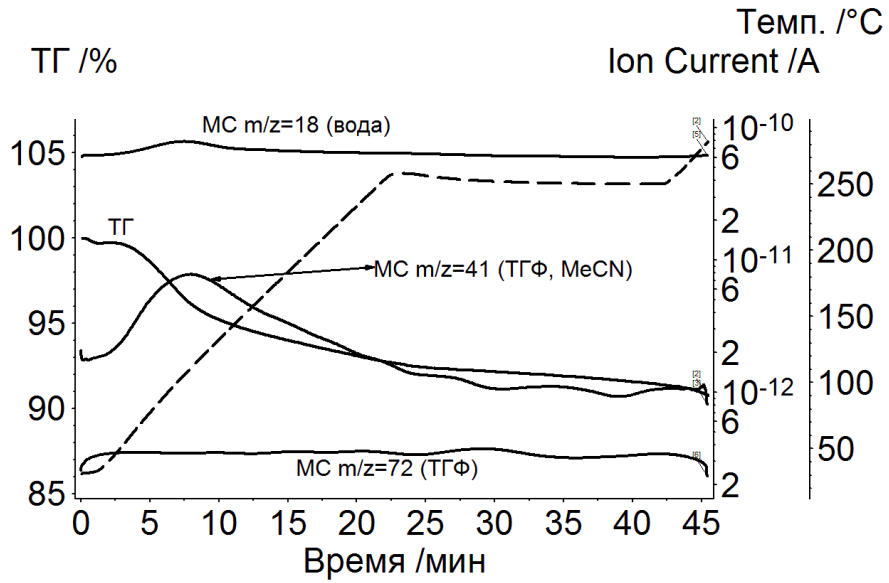


Рисунок 66. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,4MeCN, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0H₂O паром ацетонитрила, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

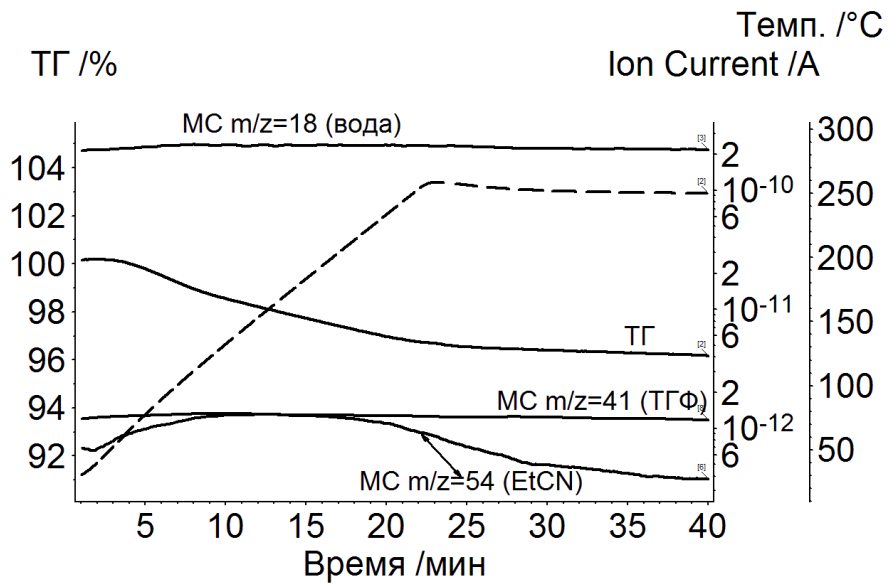


Рисунок 67. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·2,3EtCN·0,5ТГФ, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0H₂O паром пропионитрила, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

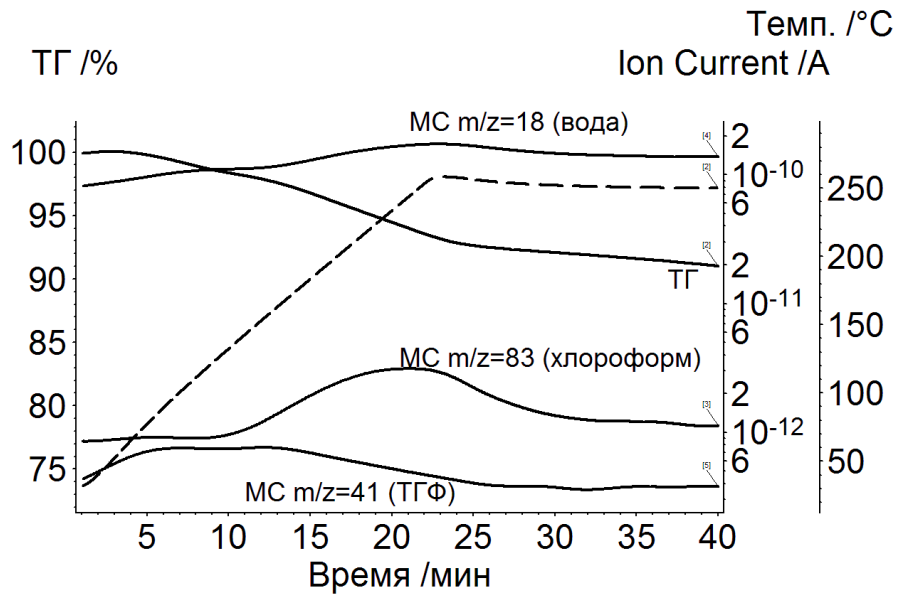


Рисунок 68. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,6СНCl₃·0,5ТГФ, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром хлороформа, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

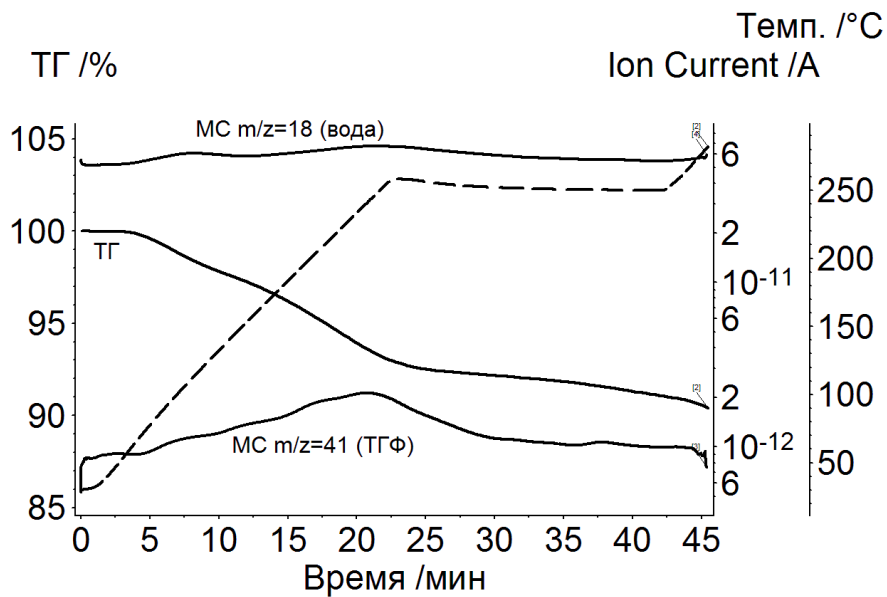


Рисунок 69. Термический анализ продукта досвязывания состава бЦД·1,3ТГФ·0,9Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром ТГФ, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

Таблица 8. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных твердофазным замещением ТГФ в бета-циклодекстрине при 25°C.

Замещающий гость	Состав клатрата	Δm , %	$T_{\text{макс}}$ (гость), °C	$T_{\text{макс}}$ (ТГФ), °C
-	бЦД·1,5ТГФ·6,4Н ₂ О ^a	16,4	-	233
-	бЦД·1,0ТГФ·1,0Н ₂ О ^b	7,5	-	239
H ₂ O	бЦД·0,2ТГФ·7,6Н ₂ О	11,6	113	252
MeOH	бЦД·2,9MeOH ^c	7,6	95	-
EtOH	бЦД·2,4EtOH·0,4ТГФ ^c	11,2	139 ^d	140 ^d
<i>n</i> -PrOH	бЦД·1,6 <i>n</i> -PrOH·0,4ТГФ·1,5Н ₂ О	10,6	167 ^d	167 ^d
<i>i</i> -PrOH	бЦД·1,1 <i>i</i> -PrOH·0,2ТГФ·1,0Н ₂ О	8,1	215	217
<i>n</i> -BuOH	бЦД·0,8ТГФ·2,9Н ₂ О	8,7	-	240
MeCN	бЦД·2,4MeCN ^c	7,8	111	-
EtCN	бЦД·2,3EtCN·0,5ТГФ ^c	15,0	153 ^d	236
CHCl ₃	бЦД·0,6CHCl ₃ ·0,5ТГФ ^c	8,1	126 ^d	245
THF ^e	бЦД·1,3ТГФ·0,9Н ₂ О	9,0	-	241
бензол	бЦД·1,0ТГФ·1,5Н ₂ О ^e	8,3	-	240
<i>n</i> -гексан	бЦД·1,0ТГФ·1,0Н ₂ О ^e	7,7	-	236
циклогексан	бЦД·0,9ТГФ·1,3Н ₂ О ^e	7,1	-	228

^a клатрат, приготовленный насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О насыщенным паром ТГФ $P/P_0=1$; ^b исходный клатрат использованный для замещения ТГФ; ^c содержание воды менее $A_h=0.2$; ^d указано среднее значение между началом и концом пика на МС кривой; ^e результаты ТГ/МС анализа приведены в Приложении; продукт доосвязывания ТГФ клатратом бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О.

Согласно данным ТГ/МС анализа, Табл. 8, ТГФ не замещается полностью на другой «гость» ни в одном случае, в отличие от изученного замещения бензола. Лишь некоторые замещающие «гости» способны замещать большую часть ТГФ. Наиболее эффективным замещающим «гостем» оказывается вода, при связывании

которой содержание ТГФ остаётся на уровне $A_S = 0,2$, Рис. 55, Табл. 8. Остаточное содержание ТГФ после замещения на этанол и *n*-пропанол составляет $A_S = 0,4$. Замещение на пропионитрил и хлороформ даёт значение $A_S = 0,5$. Изученные гидрофобные «гости» — бензол и *n*-гексан — оказываются слабыми конкурентами для ТГФ и не способны замещать его. Возможно, данный факт связан с неспособностью углеводородов образовывать водородные связи.

При замещении ТГФ на воду образуется клатрат, содержащий лишь 7,6 моль воды на моль бета-циклодекстрина, Табл. 8. Такой уровень гидратации очень близок к наблюдающемуся при твердофазном замещении бензола на воду — $A_h=7,5$, Табл. 7. Содержание этанола, *n*-пропанола и пропионитрила в продуктах замещения ТГФ в бета-циклодекстрине на 14%, 30% и 8%, соответственно, ниже, чем в аналогичных продуктах замещения бензола, Табл. 7, 8. В случае гидрофобного хлороформа падение связывания оказывается ещё более значительным – в 2,7 раза. Ещё более гидрофобные *n*-гексан и бензол вообще не связываются при использовании метода замещения ТГФ. Что принципиально отличается от метода замещения бензола, позволявшего связывать *n*-гексан, циклогексан и досвязывать бензол. Таким образом, можно сказать, что в сравнении с бензолом ТГФ оказывается менее эффективным уходящим «гостем» при твердофазном замещении в осушенном клатрате с бета-циклодекстрином.

Частичное замещение ТГФ в его осушенном клатрате не смещает значительно его пик на МС кривой в сравнении с исходным клатратом бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О, кроме случаев замещения на этанол и *n*-пропанол. В последнем случае органические «гости» уходят совместно, с пиками при 140°С и 167°С, соответственно, Рис. 62, 63, Табл. 8. Возможно, каждый их этих спиртов и ТГФ образуют отдельную кристаллическую фазу клатрата с бета-циклодекстрином в данном эксперименте с замещением, что нежелательно с точки зрения полного замещения ТГФ. Подобная форма МС кривых значительно отличается от формы МС кривых для продуктов замещения бензола, в которых пик ухода бензола не меняется в случае связывания спиртов.

Таким образом, сравнение ТГФ и бензола как уходящих «гостей» в процессе твердофазного замещения в их осушенных клатратах с бета-циклодекстрином показывает, что использование ТГФ оказывается более селективным, но менее эффективным. Причиной различия может быть более высокая гидрофобность ТГФ — коэффициент распределения октанол/вода $\log P = 0,46$, в то время как для бензола $\log P$ составляет 2,13 [135]. Таким образом, ТГФ в сравнении с бензолом может быть прочнее связан с бета-циклодекстрином. В этом случае конкуренция между замещающими «гостями» и ТГФ может оказаться более значительным фактором.

3.2.3. Твердофазное замещение этанола в безводном клатрате

Для изучения влияния структуры «уходящего гостя» на селективность процесса твердофазного замещения «гостя» в безводном клатрате бета-циклодекстрина было необходимо изучить замещение более гидрофильного «гостя», чем бензол и ТГФ. В качестве такого «уходящего гостя» в настоящей диссертационной работе был выбран этанол.

В качестве исходного клатрата для твердофазного замещения этанола был взят клатрат состава бЦД·2,6EtOH. Данный клатрат был получен при насыщении осушенного бЦД паром этанола. Состав и термическая стабильность клатрата бЦД·2,6EtOH были изучены методом совмещённого ТГ/МС анализа, соответствующие результаты приведены на Рис. 30 и в Табл. 5. При проведении замещения этанола на другие «гости» исходный клатрат бЦД·2,6EtOH уравнивался с насыщенными парами другого «гостя», имеющего термодинамическую активность в системе $P/P_0=1$. Результаты термического анализа клатратов, приготовленных методом замещения этанола, приведены на Рисунках 70–79. Рассчитанные на основе полученных результатов величины составов клатратов (A_S) и температур пиков ухода «гостя» на ионных кривых (T_{\max}) приведены в Табл. 9. Для продуктов замещения с широким температурным интервалом ухода «гостя» вместо T_{\max} в Табл. 9 приведено среднее значение между температурами начала и конца разложения.

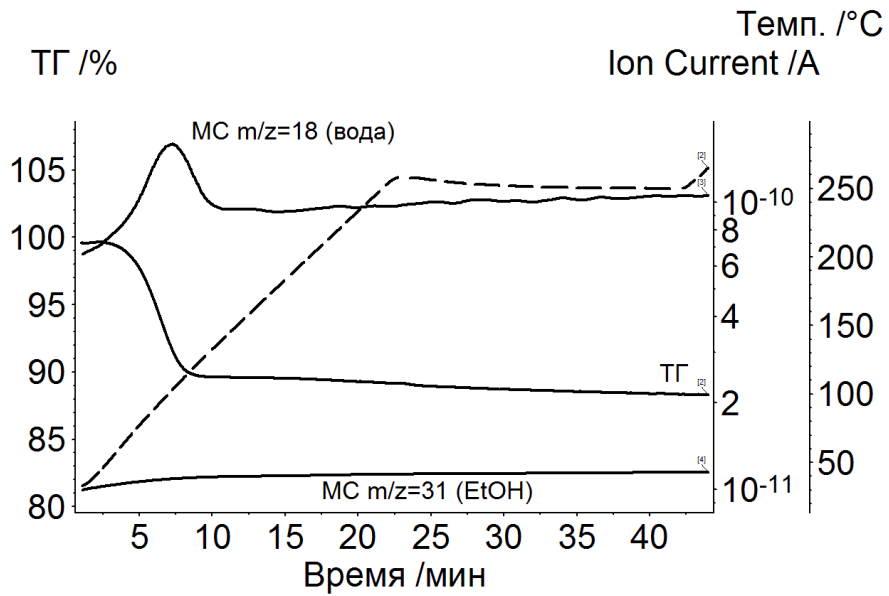


Рисунок 70 Термический анализ продукта замещения состава бЦД·7,0Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром воды, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

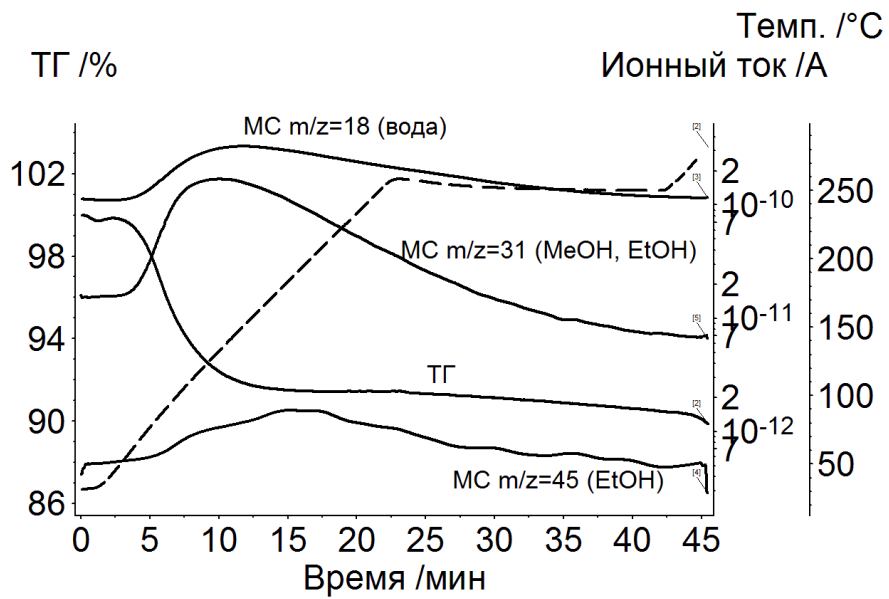


Рисунок 71. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·3,5MeOH·0,1EtOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром метанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

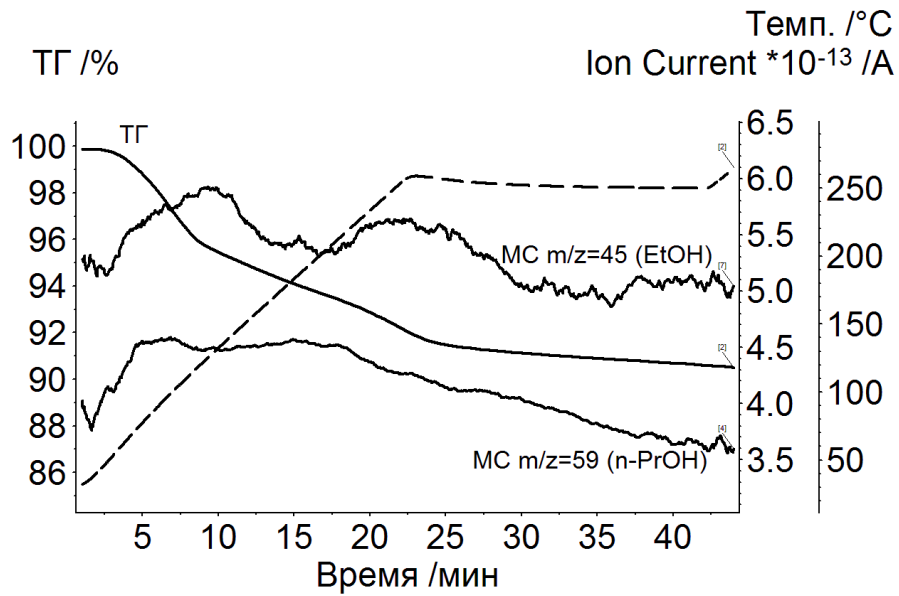


Рисунок 72. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,6*n*-PrOH·0,4EtOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром *n*-пропанола, $P/P_0=1,0$. MS кривая для воды опущена. Температура образца показана пунктирной линией.

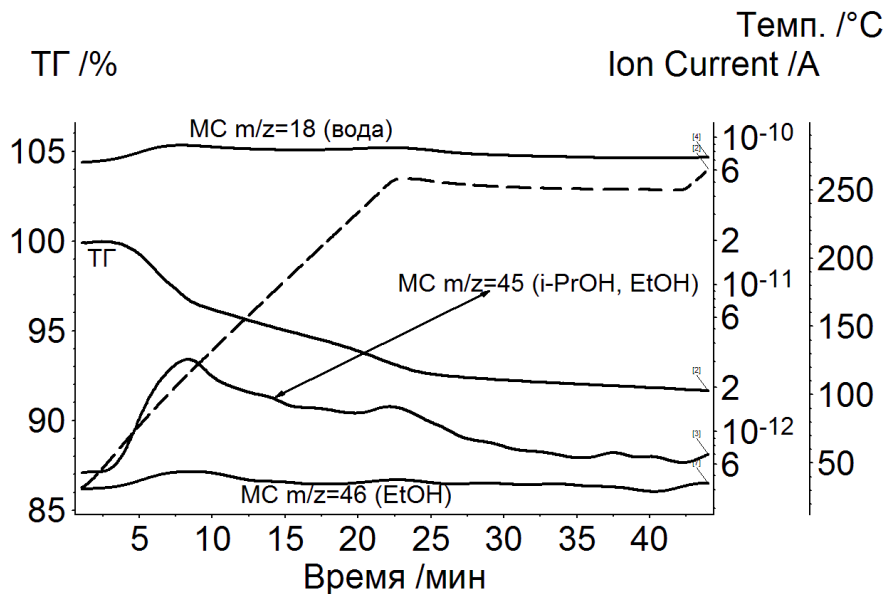


Рисунок 73. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,7*i*-PrOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром изопропанола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

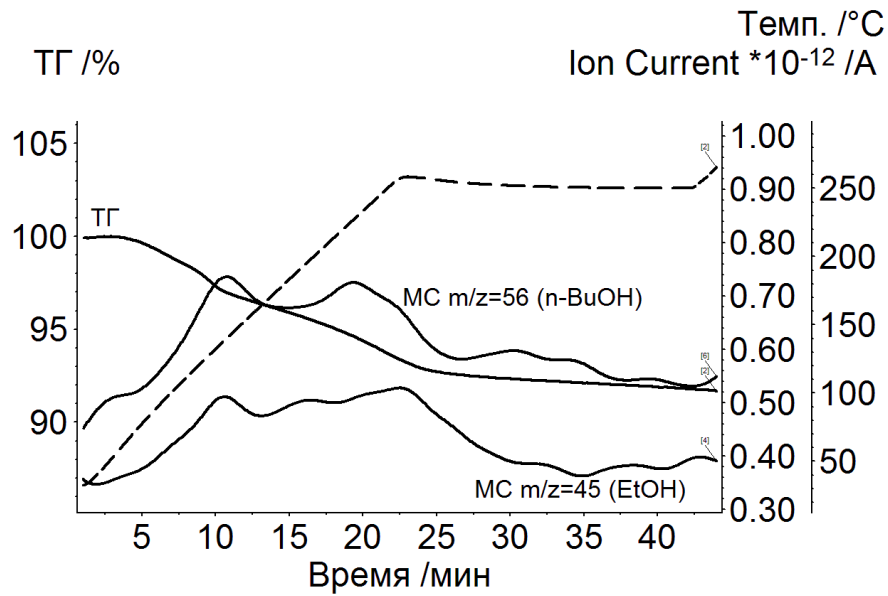


Рисунок 74. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,2*n*-BuOH·0,5EtOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром *n*-бутанола, $P/P_0=1,0$. MS кривая для воды опущена. Температура образца показана пунктирной линией.

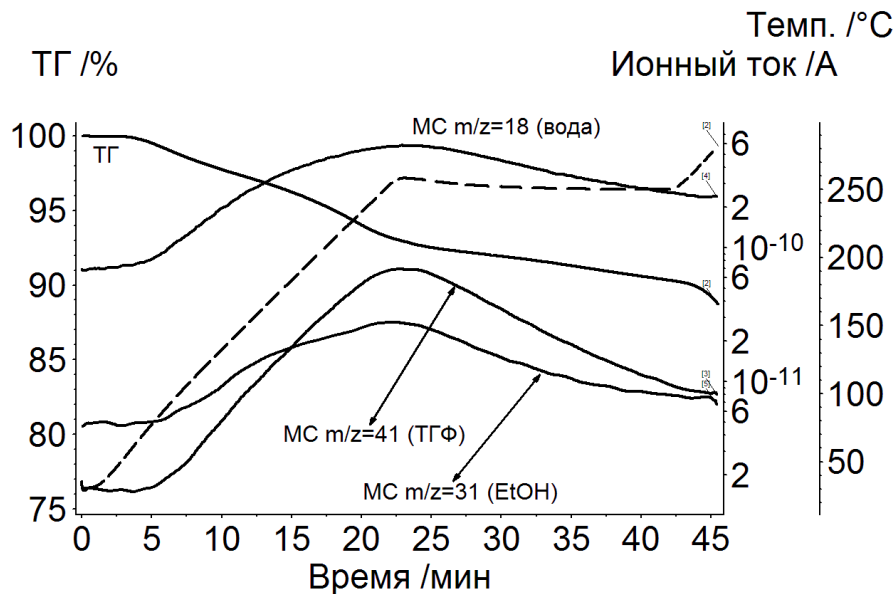


Рисунок 75. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,5ТГФ·0,4EtOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром ТГФ, $P/P_0=1,0$. MS кривая для воды опущена. Температура образца показана пунктирной линией.

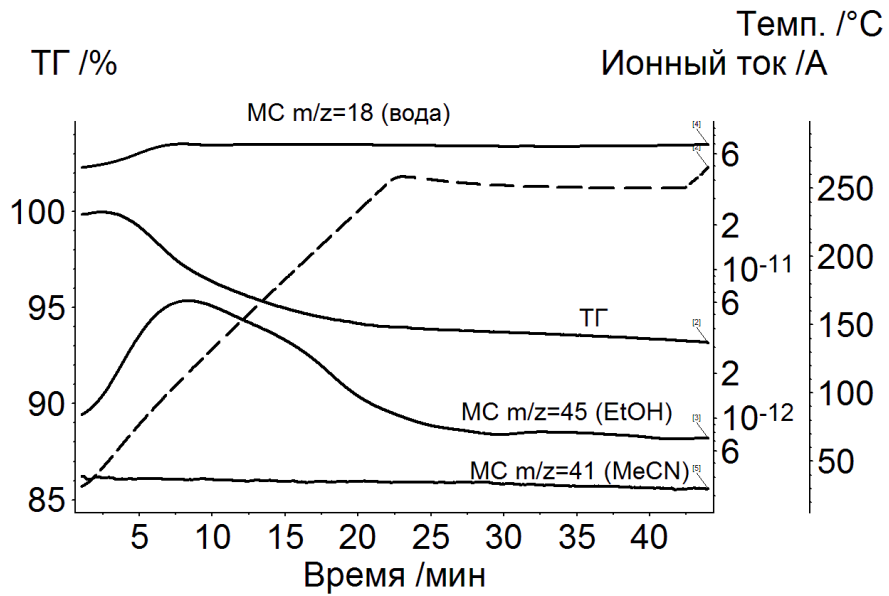


Рисунок 76. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,9MeCN, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром ацетонитрила, $P/P_0=1,0$.
Температура образца показана пунктирной линией.

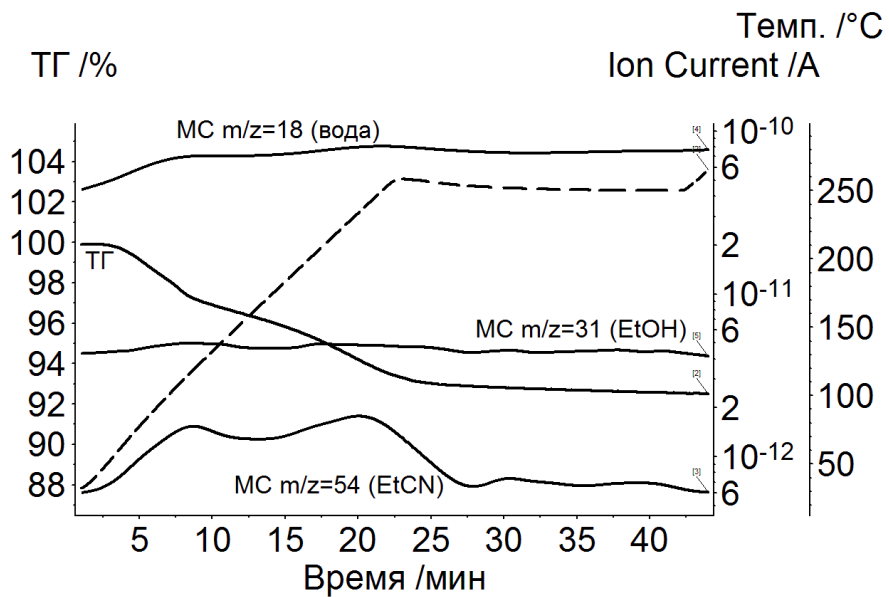


Рисунок 77. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·1,9EtCN, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром пропионитрила, $P/P_0=1,0$.
Температура образца показана пунктирной линией.

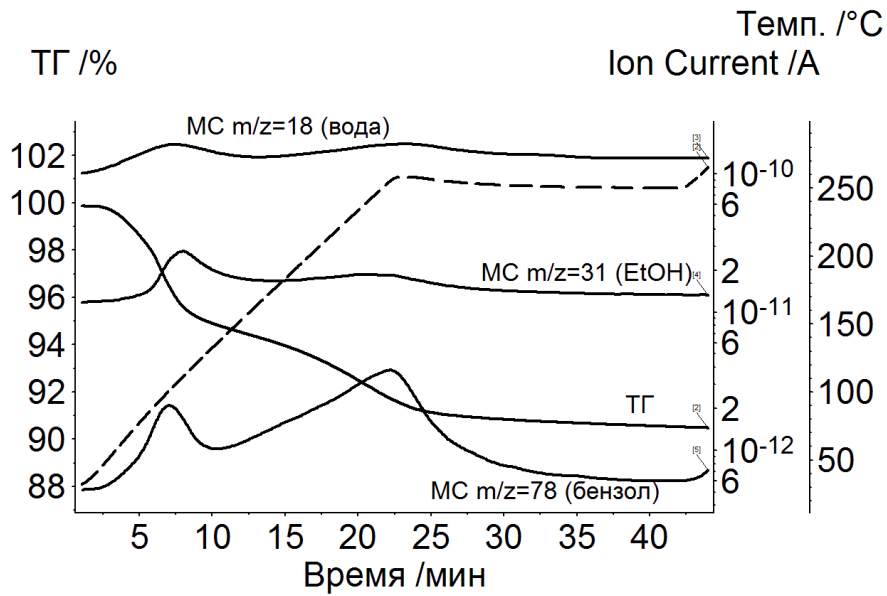


Рисунок 78. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,4C₆H₆·1,7EtOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром бензола, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

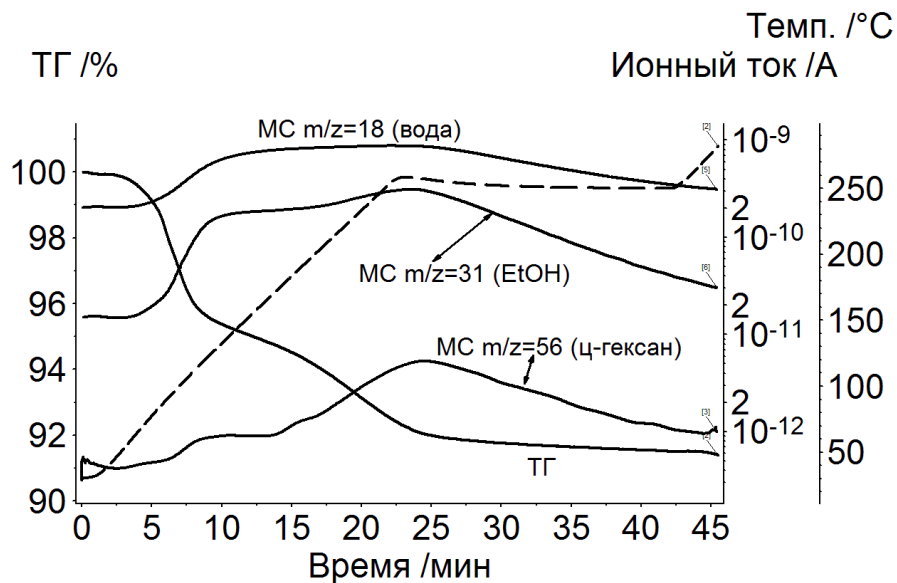


Рисунок 79. Термический анализ продукта замещения состава бЦД·0,1c-C₆H₁₂·2,2EtOH, полученного насыщением клатрата бЦД·2,5EtOH паром циклогексана, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

Таблица 9. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных твердофазным замещением этанола в бета-циклодекстрине при 25°C.

Замещающий гость	Состав клатрата	Δm , %	$T_{\text{макс}}$ (гость), °C	T_{max} (EtOH), °C
H ₂ O	бЦД·7,0H ₂ O	10,1	103	-
MeOH	бЦД·3,5MeOH·0,1EtOH	9,4	133	190
<i>n</i> -PrOH	бЦД·1,6 <i>n</i> -PrOH·0,4EtOH	9,0	125; 257	174 ^a
<i>i</i> -PrOH	бЦД·1,7 <i>i</i> -PrOH	8,1	116; 255	-
<i>n</i> -BuOH	бЦД·1,2 <i>n</i> -BuOH·0,5EtOH	8,0	141; 227	211 ^a
ТГФ	бЦД·1,5ТГФ·0,4EtOH	9,9	255	254
MeCN	бЦД·1,9MeCN	6,3	114	-
EtCN	бЦД·1,9EtCN	8,3	109; 242	-
CHCl ₃	бЦД·2,9CHCl ₃ ·0,1EtOH ^b	24,2	246	-
Бензол	бЦД·0,4C ₆ H ₆ ·1,7EtOH	9,0	255	111
<i>n</i> -гексан	бЦД·2,4EtOH ^b	9,0	-	121; 192
циклогексан	бЦД·0,1 <i>c</i> -C ₆ H ₁₂ ·2,2EtOH	8,5	>250	>250

^a указано среднее значение между началом и концом пика на МС кривой; ^b результаты ТГ/МС анализа приведены в Приложении.

В продуктах твердофазного замещения этанола гидрофильными «гостями» значительное остаточное содержание уходящего «гостя» наблюдается лишь в случае его замещения *n*-пропанолом и *n*-бутанолом – 0,4 и 0,5 моль на моль бета-циклодекстрина, соответственно, Табл. 9. При замещении водой, изопропанолом, ацетонитрилом и пропионитрилом остаточного содержания этанола не наблюдается. Среди всех изученных в данной работе процессов связывания бета-циклодекстрином только для твердофазного замещения этанола наблюдается столь существенная разница для *n*-пропанола и изопропанола по их способности замещать уходящий «гость». Возможно, более высокая конкурентоспособность изопропанола связана с компактностью его молекулы.

Среди гидрофобных замещающих «гостей» лишь при связывании хлороформа наблюдается незначительное количество остаточного этанола – 0,1 моль на моль «хозяина», Табл. 9. В случае со связыванием паров бензола остаточное количество этанола составляет 68% от исходного, $A_S = 1,7$. При выдерживании исходного клатрата в насыщенном паре *n*-гексана остаточное содержание этанола равно исходному, с учётом погрешности эксперимента.

Содержание замещающих «гостей» в продукте твердофазного замещения этанола в безводном клатрате бета-циклодекстрина достаточно высокое во всех изученных случаях, кроме таких «гостей», как бензол и *n*-гексан, Табл. 9. При насыщении исходного клатрата парами *n*-гексана связывания последнего не происходит. Данный результат аналогичен наблюдаемому при использовании метода замещения ТГФ, где *n*-гексан также отсутствует в продукте замещения. При действии паров бензола происходит связывание лишь 0,4 моль «гостя» на моль бета-циклодекстрина, что выше, чем при попытке замещения ТГФ, но значительно ниже, чем при связывании бензола гидратом бЦД·11,2Н₂О.

При замещении воды на этанол гидратация продукта замещения находится на уровне $A_h=7,0$, Табл. 9, что близко к содержанию воды в продуктах замещения бензола и ТГФ: $A_h=7,5$ и $A_h=7,6$, соответственно, Табл. 7, 8. При замещении этанола на другие достаточно гидрофильные «гости» наблюдается высокий уровень их содержания в продукте замещения – более 1,5 моль на моль бета-циклодекстрина, кроме *n*-бутанола, связывающегося на уровне $A_S = 1,2$. Такой же высокий уровень содержания гидрофильных «гостей» наблюдался при твердофазном замещении бензола или ТГФ.

3.2.4. Сопоставление результатов замещения различных «уходящих гостей»

В настоящей работе было изучено твердофазное замещение «гостей», характеризующихся различным групповым составом и степенью гидрофобности, в их безводных клатратах с бета-циклодекстрином. Содержание замещающих

«гостей» во всех изученных продуктах замещения приведено в Табл. 10. Также в Табл. 10 приведено содержание органических «гостей», связывающихся гидратом бЦД·11,2Н₂О, поскольку это связывание также можно представить как процесс замещения воды на другой «гость».

Таблица 10. Содержание замещающих «гостей» в клатратах бета-циклодекстрина, полученных замещением различных уходящих «гостей» при 25°С.

Замещающий «гость»	Уходящий «гость»			
	Бензол	ТГФ	EtOH	Н ₂ О
Н ₂ О	7,5	7,6	7,0	
MeOH	4,6	2,9	3,5	2,4
EtOH	2,8	2,4		2,2
<i>n</i> -PrOH	2,3	1,6	1,6	0,1
<i>i</i> -PrOH	2,6	1,1	1,7	0,1
<i>n</i> -BuOH	2,1	0,0	1,2	0,7
ТГФ			1,5	1,5
MeCN	2,8	2,4	1,9	1,9
EtCN	2,5	2,3	1,9	<0,1
СНCl ₃	1,6	0,6	2,9	2,0
Бензол		0,0	0,4	1,6
<i>n</i> -Гексан	0,3	0,0	0,0	0,5
Циклогексан	0,2	0,0	0,1	0,5

Исходя из данных Табл. 10, можно сделать предположение, что одним из основных факторов, обуславливающих эффективное связывание бета-циклодекстрином при конкуренции с другими «гостями», является возможность образования водородной связи. Так, гидрофобный хлороформ, способный образовывать такую связь, связывается в значительной степени при замещении

всех изученных уходящих «гостей». В то же время не образующие водородную связь гидрофобные бензол, *n*-гексан и циклогексан связываются на уровне выше $A_S = 0,3$ лишь при замещении воды.

Вторым существенным фактором, влияющим на эффективность связывания бета-циклодекстрином при конкуренции с другими «гостями», является степень гидрофобности «гостя». Для всех гидрофильных «гостей» максимальные значения A_S достигаются при замещении бензола – наиболее гидрофобного уходящего «гостя». ТГФ, этанол и вода оказываются более эффективными конкурентами для данных гидрофильных «гостей», в результате чего наблюдается понижение связывания и увеличение остаточного содержания уходящего «гостя».

При твердофазном замещении бензола, ТГФ и этанола на воду образуются гидраты с практически одинаковым содержанием воды – 7,5, 7,6 и 7,0 моль воды на моль бета-циклодекстрина, соответственно, Табл. 10. Необходимо отметить, что в случае растворимых в воде уходящих «гостей» – ТГФ и этанола – их активность будет близка к $P/P_0=0$, а активность воды близка к единичной, $P/P_0=1$. Согласно изотерме связывания воды, Рис. 25, при такой активности содержание воды должно составлять 11–12 моль на моль бета-циклодекстрина. Однако наблюдаемый при замещении уровень гидратации существенно ниже, чем при насыщении бета-циклодекстрина, не содержащего других «гостей». При этом, во всех случаях наблюдается незначительное содержание остаточного «гостя» в продукте замещения. Можно предположить, что именно такое незначительное содержание «гостя» осложняет или сильно замедляет фазовый переход, который наблюдается при гидратации бета-циклодекстрина. Таким образом, также замедляется и связывание максимально возможного количества воды.

Таблица 11. $T_{\text{макс}}$ для замещающих «гостей» в клатратах бета-циклодекстрина, полученных замещением различных уходящих «гостей» при 25°C.

Замещающий «гость»	Уходящий «гость»			
	Бензол	ТГФ	EtOH	H ₂ O
H ₂ O	110	113	103	
MeOH	98	95	133	112
EtOH	127 ^a	139 ^b		135 ^a
<i>n</i> -PrOH	156 ^b	167 ^b	191 ^a	256 ^b
<i>i</i> -PrOH	159 ^b	215	186 ^a	-
<i>n</i> -BuOH	178 ^b	-	184 ^a	-
ТГФ			255	233
MeCN	97	111	114	149 ^a
EtCN	130	153 ^b	176 ^a	-
CHCl ₃	167 ^b	126 ^b	246	199
Бензол		-	255	225
<i>n</i> -Гексан	218	-	-	242
Циклогексан	182	-	>250	244

^a — в случае двух пиков ухода «гостя» $T_{\text{макс}}$ указана как их среднее значение;
^b — в случае широкого пика ухода «гостя» $T_{\text{макс}}$ указана как среднее значение между температурами начала и конца пика.

Изучение термической стабильности клатратов, полученных замещением различных уходящих «гостей» показывает, что в целом для продуктов замещения воды наблюдается более высокая $T_{\text{макс}}$, в то время как для продуктов замещения бензола $T_{\text{макс}}$ наименьшая, Табл. 11. В ряду уходящих «гостей» вода-этанол-ТГФ-бензол среди клатратов, содержащих в качестве второго «гостя» *n*-пропанол, $T_{\text{макс}}$ составляют 256, 191, 167 и 156°C, соответственно. В случае замещающего «гостя» ацетонитрила эти температуры равны 149, 114, 111 и 97°C. Некоторое отступление

от этой закономерности наблюдается для метанола и хлороформа. В случае замещения этанола продукты имеют $T_{\text{макс}}$ выше, чем в случае замещения воды. Однако продукты замещения бензола и ТГФ имеют существенно более низкие $T_{\text{макс}}$.

Разница в термической стабильности продуктов замещения различных уходящих «гостей» может быть объяснена разными местами связывания в ячейке бета-циклодекстрина. По данным ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением прегидратированного бета-циклодекстрина (замещением воды), Рис. 35–42, Табл. 6, видно, что молекулы остаточной воды находятся в гидрофильном пространстве между молекулами «хозяина», в то время как гидрофобный «гость» инкапсулирован во внутренней полости циклодекстрина. Для продуктов замещения гидрофобного бензола наблюдается противоположная ситуация: остаточные количества бензола прочно инкапсулированы во внутренней полости бета-циклодекстрина, а замещающий «гость» находится в местах менее прочного связывания в пространстве между молекулами «хозяина».

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Определена зависимость влияния воды на клатратообразование в системах твердый бета-циклодекстрин + парообразный «гость» от структуры гостя. Изученные органические «гости» могут быть разделены на 3 типа по способности клатратообразования с бета-циклодекстрином различной гидратации: (1) малые гидрофильные, не требующие гидратации бета-циклодекстрина для своего связывания; (2) среднего размера и гидрофильности, требующие оптимизации соотношения «гость»:«хозяин»:вода для своего связывания; (3) крупные гидрофобные, эффективно связывающиеся насыщенным гидратом бета-циклодекстрина.
2. Гидратация бета-циклодекстрина снижает порог связывания «гостя» циклодекстрином, делая возможным связывание крупных гидрофобных «гостей» с образованием клатратов, но мешает связыванию «гостей» среднего размера и гидрофильности, а также понижает связывание малых гидрофильных «гостей».
3. Обнаружена «автоинкапсуляция» малых гидрофильных «гостей» и воды в клатратах, приготовленных в бинарных системах безводный бета-циклодекстрин + «гость» (или вода).
4. Разработан способ твердофазного замещения органического «гостя» в безводном клатрате бета-циклодекстрина, который позволяет получить клатраты, не образующиеся при использовании традиционных способов приготовления — насыщением сухого циклодекстрина или его гидрата.
5. Твердофазное замещение различных органических «гостей» в клатрате бета-циклодекстрина на воду при ее единичной термодинамической активности приводит к образованию гидрата с существенно меньшим содержанием воды, чем у гидрата бета-циклодекстрина, полученного в бинарной системе вода + «хозяин».
6. Селективность процесса замещения существенно зависит от природы уходящего «гостя». Наибольшее число клатратов с «гостями» различной структуры удается получить при замещении бензола. Замещение ТГФ и этанола тем же набором

«гостей» оказалось более селективным и, в ряде случаев, менее полным. Селективность замещения органических «гостей» отличается от селективности клатратообразования при использовании гидратов бета-циклодекстрина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

бЦД — β -циклодекстрин

ТГФ — тетрагидрофуран

ДТГ — дифференциальная термогравиметрия

ТГ — термогравиметрия

МС — масс-спектроскопия

ГХА — газохроматографический анализ

QCM — quartz crystal microbalance, кварцевые микровесы

ПЭГ-400 — полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой 400 г/моль

P/P_0 — относительное давление «гостя» или термодинамическая активность гостя: P — давление пара «гостя» в системе, P_0 — давление пара «гостя» над его чистой жидкостью

A_s — экспериментально определяемый состав твердой фазы (моль «гостя» / моль «хозяина»)

A_h — содержание связанной воды в гидрате бета-циклодекстрина, моль воды на моль «хозяина».

S — стехиометрия (состав) насыщенного соединения включения по данным изотерм сорбции, моль «гостя» на моль «хозяина»

MR_D — мольная рефракция

$T_{\text{макс}}$ — температура пиков ухода «гостя» на соответствующей ему МС кривой

Δm — убыль массы образца в % от первоначальной

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szente L. Cyclodextrins in Analytical Chemistry: Host–Guest Type Molecular Recognition. / L. Szente, J. Szeman // *Anal. Chem.* — 2013. — V.85. — P.8024–8030.
2. McNaught A. D. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book), 2nd ed. / A. D. McNaught, A. Wilkinson. — Oxford:Blackwell Scientific Publications, 1997. — 464 p.
3. Powell H. M. The structure of molecular compounds. Part IV. Clathrate compounds. // *J. Chem. Soc.* – 1948. – P. 61–73.
4. Soldatov D. V. Organic zeolites. / D. V. Soldatov, J. A. Ripmeester // *Studies in Surface Science and Catalysis.* – 2005. – V.156. – P.37–54.
5. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry // *Chem. Rev.* — 1998. — V.98. — P.1743–1753.
6. Astray G. A review on the use of cyclodextrins in foods. / G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, C. Mejuto, R. Rial-Otero, J. Simal-Gandara // *Food Hydrocolloids.* — 2009. — V.23. — P.1631–1640.
7. Del Valle E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review // *Process Biochemistry.* — 2004. — V.39. — P.1033–1046.
8. Tsyb A. F. Патент EP2679584 A1. Clathrate complex of cyclodextrin or arabinogalactan with 9-phenyl-sym-octahydroselenoxanthene. — 2012.
9. Grattan T. J. Патент US 5866162 A. Pharmaceutical composition containing a drug/ β -cyclodextrin complex in combination with an acid-base couple. — 1993
10. Rajewski R., Stella V. Патент US 5134127 A. Derivatives of cyclodextrins exhibiting enhanced aqueous solubility and the use thereof. — 1990.
11. Partanen R. Microencapsulation of caraway extract in β -cyclodextrin and modified starches. / R. Partanen, M. Ahro, M. Hakala, H. Kallio, P. Forssell // *Eur. Food Res. Technol.* — 2002. — V.214, — P.242–247.

12. Aoyama Y. Host–guest complexation of oligosaccharides: interaction of maltodextrins with hydrophobic fluorescence probes in water. / Aoyama, Y., Otsuki, J., Nagai, Y., Kobayashi, K., Toi, H. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — V. 33. — P. 3775–3778.
13. Bricout H. Chemically Modified Cyclodextrins: An Attractive Class of Supramolecular Hosts for the Development of Aqueous Biphasic Catalytic Processes. / H. Bricout, F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier // *Sustainability* — 2009. — V.1. — P.924–945.
14. Reineccius T. A. Encapsulation of Flavors using Cyclodextrins: Comparison of Flavor Retention in Alpha, Beta, and Gamma Types. / T. A. , G. A. Reineccius, T. L. Peppard // *J. Food Sci.* — 2002. — V.67. — P.3271–3279.
15. Saenger W. Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues Beyond the Doughnut. / W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann et al. // *Chem. Rev.* — 1998. — V.98. — P.1787–1802.
16. Challa R. Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review. / R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R. K. Khar // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* — 2005. — V.6. — P.E329–E357.
17. Connors K. A. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution / K.A. Connors // *Chem. Rev.* – 1997. – V. 97 — P.1325–1357
18. Fromming K.-H. Cyclodextrins in Pharmacy. / K.-H. Fromming, J. Szejtli. — Dordrecht:Kluwer, 1994. — 224 p.
19. Van Etten R. L. Acceleration of phenyl ester cleavage by cycloamyloses. A model for enzymic specificity / R. L. Van Etten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender // *J. Am. Chem. Soc.* — 1967. — V. 89 (13). — P. 3242–3253.
20. Hingerty B. Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes. 8. Crystal and Molecular Structure of the alpha-Cyclodextrin-Methanol-Pentahydrate Complex. Disorder in a Hydrophobic Cage / B. Hingerty, W. Saenger // *J. Am. Chem. Soc.* — 1976. — V.98. — P.3357–3365.

21. Saenger W. "Induced-Fit"-Type Complex Formation of the Model Enzyme α -Cyclodextrin. / W. Saenger, M. Noltemeyer, P.C. Manor, B. Hingerty, B. Klar // *Bioorg. Chem.* — 1976. — V.5. — P.187–195.
22. Wood D. J. Proton NMR study of the inclusion of aromatic molecules in α -cyclodextrin / D. J. Wood, F.E. Hruska, W. Saenger // *J. Am. Chem. Soc.* — 1977 — V. 99 — P.1735–1740.
23. Szejtli J. *Cyclodextrin Technology.* — Dordrecht: Kluwer, 1988. — 450 p.
24. Giordano F. Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds. / F. Giordano, C. Novak, J. R. Moyano // *Therm. Acta.* — 2001. — V.380. — P.123–151.
25. Winkler R. G. Hydration of β -cyclodextrin: A molecular dynamics simulation study. / R.G. Winkler, S. Fioravanti, G. Ciccotti, C. Margheritis, M. Villa // *Journal of Computer-Aided Molecular Design.* — 2000. — V.14. — P.659–667.
26. Betzel C. Circular and flip-flop hydrogen bonding in β -cyclodextrin undecahydrate: a neutron diffraction study / C. Betzel, W. Saenger, B.E. Hingerty, G.M. Brown // *J. Am. Chem. Soc.* — 1984. — V.106. — P.7545–7557.
27. Lindner K. Crystal and molecular structure of cyclohepta-amylose dodecahydrate. / K. Lindner, W. Saenger // *Carbohydr. Res.* — 1982. — V.99. — P.103–115.
28. Steiner T. Rapid Water Diffusion in a Cage-Type Crystal Lattice: β -Cyclodextrin Dodecahydrate. / T. Steiner, A. M. Moreira da Silva M. Sc., J. J. C. Teixeira-Dias, J. Muller, W. Saenger // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* — 1995. — V.34. — P.1452–1453.
29. Steiner T. Crystalline β -Cyclodextrin Hydrate at Various Humidities: Fast, Continuous, and Reversible Dehydration Studied by X-ray Diffraction. / *J. Am. Chem. Soc.* — 1994. — V.116. — P.5122–5128.
30. Cunha-Silva L. How humidity affects the solid-state inclusion of 2-phenoxyethanol in β -cyclodextrin: a comparison with α -cyclodextrin. / L. Cunha-Silva, J. J. Teixeira-Dias // *New. J. Chem.* — 2004 — V.28. — P.200–206.

31. Steiner T. Crystalline β -Cyclodextrin-12H₂O Reversibly Dehydrates to β -Cyclodextrin-10.5 H₂O under Ambient Conditions. / T. Steiner, G. Koellner, S. Ali, D. Zakim, W. Saenger // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 1992. — V.188. — P.1060-1066.
32. Giastas P. Molecular structures of the inclusion complexes β -cyclodextrin-1,2-bis(4-aminophenyl)ethane and β -cyclodextrin-4,4'-diaminobiphenyl; packing of dimeric β -cyclodextrin inclusion complexes. / P. Giastas, K. Yannakopoulou, I. M. Mavridis // *Acta Cryst.* — 2003. — V.B59. — P. 287-299.
33. Steiner T. Weak Polar Host-Guest Interactions Stabilizing a Molecular Cluster in a Cyclodextrin Cavity: C-H-O and C-H- π Contacts in β -Cyclodextrin-But-2-yne-1,4-diol Heptahydrate / T. Steiner, W. Saenger // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1995. — V.20. — P.2087–2088.
34. Jogun K. H. Metastable Crystals of β -Cyclodextrin Complexes and the Membrane Diffusion Model. / K. H. Jogun, J. J. Stezowsky. // *Nature.* — 1979. — V.278. — P. 667–668.
35. Stezowski J. J. Dimeric β -Cyclodextrin Complexes May Mimic Membrane Diffusion Transport. / J. J. Stezowski, K. H. Jogun, E. Eckle, K. Bartels. // *Nature.* — 1978. — V.274. — P.617–619.
36. Kokkinou A. The crystal structure of the 1:1 complex of β -cyclodextrin with trans-cinnamic acid. / A. Kokkinou, S. Makedonopoulou, D. Mentzafos // *Carbohydr. Res.* — 2000. — V.328. — P.135–140.
37. Caira M. R. Crystallization of two forms of a cyclodextrin inclusion complex containing a common organic guest. / M. R. Caira, E. J. C. de Vries, L. R. Nassimbeni // *Chem. Commun.* — 2003. — I.16. — P.2058–2059.
38. Aree T. A new crystal form of β -cyclodextrin-ethanol inclusion complex: channel-type structure without long guest molecules. / T. Aree, N. Chaichit // *Carbohydr. Res.* — 2003. — V.338. — P.1581–1589.

39. Topchieva I. N. Noncovalent Columnar Structures Based on β -Cyclodextrin. / I. N. Topchieva et al. // *Colloid Journal* — 2008. — V.70. — P.356–365.
40. Panova I. G. Receptor properties of nanoporous structures based on β -cyclodextrin. / I. G. Panova, E. K. Zhukova, E. V. Matukhina, I. N. Topchieva // *Nanotechnologies in Russia* — 2010. — V.5. — P.304–312.
41. Патент 2092057 Российская Федерация. Способ производства хлеба / Романов А. С.; патентообладатель Романов А. С. – № 95107919/13; заявл. 16.05.1995 ; опубл. 10.10.1997.
42. Kurkov S. Cyclodextrins. / S. Kurkov, T. Loftsson // *Int. J. Pharm.* — 2013. — V.453. — P.167–180.
43. Davis M. E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. / M. E. Davis, M. E. Brewster // *Nature Reviews Drug Discovery* — 2004. — V.3. — P.1023–1035.
44. Buschmann H. J. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: a review. / H.J. Buschmann, E. Schollmeyer // *J. Cosmet. Sci.* — 2002. — V.53. — P.575–592.
45. Loftsson T. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. / T. Loftsson, M. E. Brewster // *J. Pharm. Sci.* — 1996. — V.85. — P.1017–1025.
46. Hedges R. A. Industrial applications of cyclodextrins // *Chem. Rev.* — 1998. — V.98. — P. 2035–2044.
47. Li S. Cyclodextrins and Their Applications in Analytical Chemistry. / S. Li, W. C. Purdy // *Chem. Rev.* — 1992. — V.92. — P.1457–1470.
48. Irie T. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation. / T. Irie, K. Uekama // *J. Farm. Sci.* — 1997. — V.86. — P.147–162.
49. Marques H. M. C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. // *Flavour Fragr. J.* — 2010. — V.25. — P.313–326.

50. Szejtli J. Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes // *J. Mater. Chem.* — 1997. — V.7. — P.575–587.
51. Mosinger J. Cyclodextrins in Analytical Chemistry. / J. Mosinger, V. Tomankova, I. Nemcova, J. Zyka // *Anal. Lett.* — 2001. — V.34. — P.1979–2004.
52. Loftsson T. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications / Thorsteinn Loftsson, Dominique Duchene // *International Journal of Pharmaceutics.* — 2007. — V.329. — P.1–11.
53. Villalonga R. Supramolecular Chemistry of Cyclodextrins in Enzyme Technology / Reynaldo Villalonga, Roberto Cao, and Alex Fragoso // *Chem. Rev.* — 2007. — V.107. — P.3088–3116.
54. Sharma A. Carvedilol-beta-cyclodextrin systems: Preparation, characterization and in vitro evaluation. / A. Sharma, C. P. Jain // *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2013. — V.12. — P.51–58.
55. Lai W.-F. Cyclodextrins in non-viral gene delivery. // *Biomaterials* — 2014. — V.35. — P.401–411.
56. Yamamoto M. Improvement of Stability and Dissolution of Prostaglandin E1 by Maltosyl-b-cyclodextrin in Lyophilized Formulation. / M. Yamamoto, F. Hirayama, K. Uekama // *Chem. Pharm. Bull.* — 1992. — V.40. — P.747–751.
57. Courregelongue J. Патент US 4880573 A. Process for eliminating cholesterol contained in a fatty substance of animal origin and the fatty substance with reduced cholesterol obtained. — 1986.
58. Bacon D. R. et al. Патент US 6123932 A. Deodorant compositions containing cyclodextrin odor controlling agents. — 1999.
59. Labandeira T. Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins. — Dordrecht: Springer, 1999. — 707 p.
60. Ayala-Zavala J. F. High relative humidity in package of fresh-cut fruits and vegetables: advantage or disadvantage considering microbiological problems and

antimicrobial delivering systems. / J. F. Ayala-Zavala, L. Del Toro-Sanchez, E. Alvarez-Parrilla, G. A. Gonzalez-Aguilar // *Journal of Food Science*. — 2008. — V.73. — P.R41–R47.

61. Schofield W. C. E. Controlled Fragrant Molecule Release from Surface-Tethered Cyclodextrin Host-Guest Inclusion Complexes. / W. C. E. Schofield, J. P. S. Badyal // *ACS Appl. Mater. Interfaces* — 2011. — V.3. — P.2051–2056.

62. Janata J. Chemical Sensors. / J. Janata, M. Josowicz, P. Vanyshak, D. M. DeVaney // *Anal. Chem.* — 1998. — V.70. — P.179R-208R.

63. Alvarez-Parrilla E. Dual effect of beta-cyclodextrin (beta-CD) on the inhibition of apple polyphenol oxidase by 4-hexylresorcinol (HR) and methyl jasmonate (MJ). / E. Alvarez-Parrilla, L.A. de la Rosa, J. Rodrigo-García, R. Escobedo-González, G. Mercado-Mercado, E. Moyers-Montoya, A. Vázquez-Flores, G.A. González-Aguilar. // *Food Chemistry*. — 2007. — V.101. — P.1346–1356.

64. Lopez-Nicolas J. M. Use of Natural and Modified Cyclodextrins as Inhibiting Agents of Peach Juice Enzymatic Browning. / José M. López-Nicolás, Antonio J. Pérez—López, Ángel Carbonell-Barrachina, Francisco García-Carmona. // *J. Agric. Food Chem.* — 2007. — V.55. — P.5312–5319.

65. Husain N. Complexation of Doxorubicin with beta- and gamma-Cyclodextrins. / Noni Husain, Thilivhali T. Ndou, Arsenio Munoz De La Peña, Isiah Warner. // *Applied Spectroscopy*. — 1992. — V.46. — P.652–658.

66. Singh M. Biotechnological applications of cyclodextrins. / M. Singh, R. Sharma, U.C. Banerjee // *Biotechnology Advances*. — 2002. — V.20. — P.341–359.

67. Tsomi V. Патент WO 91/18589 Cosmetic skin-lightening composition based on a hydroquinone/2,6-dimethyl-[beta-Cyclodextrin] complex.

68. Xuehong Li. Complexation of allyl isothiocyanate by α - and β -cyclodextrin and its controlled release characteristics. / Xuehong Li, Zhengyu Jin, Jing Wang // *Food Chemistry*. — 2007. — V.103. — P.461–466.

69. Del Toro-Sanchez C. L. Controlled release of antifungal volatiles of thyme essential oil from beta-cyclodextrin capsules. / C. L. Del Toro-Sanchez, J. F. Ayala-Zavala, L. Machi, H. Santacruz, M. A. Villegas-Ochoa et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* — 2010. — V.67. — P.431–441.
70. Rukmani A. Inclusion of antibacterial agent thymol on b-cyclodextrin-grafted organic cotton. / A. Rukmani, M. Sundrarajan // *J. Ind. Text.* — 2011. — V.42. — P.132–144.
71. Martel B. Capture and Controlled Release of Fragrances by CD Finished Textiles. / B. Martel, M. Morcelett, D. Ruffin, F. Vinet and M. Weltrowski // *J. Inclus. Phenom. Mol.* — 2002. — V.44. — P.439–442.
72. Kanlayavattanakul M. Body malodours and their topical treatment agents. / M. Kanlayavattanakul, N. Lourith // *Int. J. Cosm. Sci.* — 2011. — V.33. — P.298–311.
73. Rowe R. C., Sheskey P. J., Weller P. J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th ed. London: Pharmaceutical Press, 2003, P.186–189.
74. Piel G. Skin compatibility of cyclodextrins and their derivatives: a comparative assessment using a corneoxenometry bioassay. / G. Piel, S. Moutard, E. Uhoda, F. Pilard, G.E. Pierard, B. Perly, L. Delattre, B. Evrard // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2004. — V.57. — P.479–482.
75. Cal K. Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects. / K. Cal, K. Centkowska // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2008. — V.68. — P.467–478.
76. Stella V. J. Cyclodextrins. / V. J. Stella, Q. He // *Toxicol. Pathol.* — 2008. — V.36. — P.30–42.
77. Rajewski R. A. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. / R. A. Rajewski, V. J. Stella // *J. Pharm. Sci.* — 1996. — V. 85. — P.1142–1169.
78. Mura P. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of ketoprofen–cyclodextrin binary systems. / P. Mura, M.T. Faucci, P.L. Parrini, S. Furlanetto, S. Pinzauti // *Int. J. Pharm.* — 1999. — V.179. — 117–128.

79. Cirri M. Influence of the preparation method on the physical–chemical properties of ketoprofen–cyclodextrin–phosphatidylcholine ternary systems. / M. Cirri, F. Maestrelli, N. Mennini, P. Mura // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2009. — V.50. — P.690–694.
80. Bhandari B. R. Lemon Oil to Beta-Cyclodextrin Ratio Effect on the Inclusion Efficiency of beta-Cyclodextrin and the Retention of Oil Volatiles in the Complex. / B. R. Bhandari, B. R. D'Arcy, L. Le Thi Bich // *J. Agric. Food Chem.* — 1998. — V.46. — P.1494–1499.
81. Stadler-Szoke A. The inclusion complex of nitroglycerol β -cyclodextrin. / A. Stadler-Szoke, J. Szejtli // *Acta Pharm. Hung.* — 1979. — V.49. — P.30–34.
82. Yoshii H. Formation of Inclusion Complexes of Cyclodextrin with Ethanol under Anhydrous Conditions. / H. Yoshii, T. Kometani, T. Furuta, Y. Watanabe, Y.-Y. Linko, P. Linko // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1998, 62, 2166–2170.
83. Van Hees T. Application of Supercritical Carbon Dioxide for the Preparation of a Piroxicam-beta-Cyclodextrin Inclusion Compound. / T. Van Hees, G. Piel, B. Evrard, X. Otte, L. Thunus, L. Delattre // *Pharm. Res.* — 1999. — V.16. — P.1864–1870.
84. Kaiser C. S. Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Chamomile Flowers: Extraction Efficiency, Stability, and In-line Inclusion of Chamomile–Carbon Dioxide Extract in β -cyclodextrin/ / C. S. Kaiser, H. Rompp, P. C. Schmidt // *Phytochem. Anal.* — 2004. — V.15. — P.249–256.
85. Al-Marzouqi A. H. Phase solubility and inclusion complex of itraconazole with β -cyclodextrin using supercritical carbon dioxide. / A. H. Al-Marzouqi, I. Shehatta, B. Jobe, A. Dowaidar // *J. Pharm. Sci.* — 2006. — V.95. — P.292–304.
86. Ficarra R. Study of flavonoids/ β -cyclodextrins inclusion complexes by NMR, FT-IR, DSC, X-ray investigation / R. Ficarra, S. Tommasini, D. Raneri, M.L. Calabro, M. R. Di Bella et al. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* — 2002. — V.29. — P.1005–1014.

87. Koontz J.L. Cyclodextrin inclusion complex formation and solid-state characterization of the natural antioxidants α -tocopherol and quercetin. / J. L. Koontz, J.E. Marcy, S.F. O'keefe, S.E. Duncan // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2009. — V.57. — P.1162–1171.
88. Xuehong Li. Complexation of allyl isothiocyanate by α - and β -cyclodextrin and its controlled release characteristics. / Xuehong Li, Zhengyu Jin, Jing Wang // *Food Chemistry*. — 2007. — V.103. — P.461–466.
89. Lo Y.-K. Comparison of the Solubility and Dissolution Rate of Gliclazide- β -cyclodextrin Inclusion Complexes Prepared by Liquid/liquid Extraction and Neutralization. / Y.-K. Lo, C.-P. Hsu, T.-R. Tsai, T.-M. Cham / *J. Food. Drug. Anal.* — 2006. — V.14. — P.230-235.
90. Dupont M., Granger M., Ledon, H. Патент US 5382571 A. Clathrates of peroxyacids, their preparation and their uses. — 1995.
91. Skuballa W. Патент CA 1309087 C. Cyclodextrin clathrates of carbacyclin derivatives and their use as medicinal agents. — 1987.
92. Yang L. Патент CN 103083243 A. Doramectin soluble powder and preparation method. — 2013.
93. Nakajima A. Effect of Ethanol on the Inclusion Complex Formation between Beta-Cyclodextrin and Pyrene. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1984. — V.57. — P.1143–1144.
94. Uekama K. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. / K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie // *Chem. Rev.* — 1998. — V.98. — P.2045-2076.
95. Sur S. Remote loading of preencapsulated drugs into stealth liposomes. / S. Sur, A. C. Fries, K. W. Kinzler, S. Zhou, B. Vogelstein // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2014. — V.111. — P.2283–2288.
96. Yoshii H. Minimum Number of Water Molecules Required for Inclusion of d-Limonene in the Cyclodextrin Cavity. / H. Yoshii, T. Furuta T., A. Yasunishi, H. Hirano // *J. Biochem.* — 1994. — V. 115. — P.1035–1037.

97. Furuta T. Effects of water and alcohol on the formation of inclusion complexes of d-limonene and cyclodextrins. / T. Furuta, H. Yoshii, A. Miyamoto, A. Yasunishi, H. Hirano // *Supramol. Chem.* — V. 1. — P.321–325.
98. Hunt M. A. The Effect of Water and Guest Hydrophobicity on the Complexation of Oligomers with Solid α -cyclodextrin. / M.A. Hunt, A.E. Tonelli, C.M. Balik // *Polymer.* — 2008. — V.49. — P.985–991.
99. Sauseau M. Preparation of inclusion complex of piroxicam with cyclodextrin by using supercritical carbon dioxide. / M. Seaseau, E. Rodier, J. Fage // *J. of Supercritical Fluids* — 2008. — V.47. — P.326–332.
100. Banchemo M. The use of lysine to enhance the supercritical complexation of ketoprofen and cyclodextrins. / M. Banchemo, L. Manna // *J. Supercrit. Fluids* — 2012. — V.67. — P.76–83.
101. Hatae S., Nakashima K. Патент EP 0241572 A1. Whitening cosmetic. — 1987.
102. Fahr A. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. / A. Fahr, X. Liu // *Expert Opin. Drug Deliv.* — 2007. — V.4. — P.403–416.
103. Uyar T. Crystalline Cyclodextrin Inclusion Compounds Formed with Aromatic Guests: Guest-Dependent Stoichiometries and Hydration-Sensitive Crystal Structures. / T. Uyar, M. A. Hunt, H. S. Gracz, A. E. Tonelli // *Cryst. Growth Des.* — 2006. — V.6. — P.1113–1119.
104. 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 // *J. Phys. Chem. B* — 2012. — V.116. — P.11379–11385.
105. Rusa M. Competitive Formation of Polymer-Cyclodextrin Inclusion Compounds. / M. Rusa, J. Fox, A. E. Tonelli // *Macromolecules* — 2003. — V.36. — P.2742–2747.
106. Lei Liu. The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins / Lei Liu, Qing-Xiang Guo // *J. Inc. Phenom. and Macro. Chem.* — 2002. — V. 42. — P. 1–14.

108. Rekharsky M. V. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. / M. V. Rekharsky, Y. Inoue // *Chem. Rev.* — 1998. — V.98. — P.1875-1917.
109. Tucker E. Vapor Pressure Studies of Benzene-Cyclodextrin Inclusion Complexes in Aqueous Solution. / E. Tucker, S. Christian // *J. Am. Chem. Soc.* — 1984. — V.106. — P.1942–1945.
110. Griffiths D.W. Cycloamyloses as Catalysts. / D. W. Griffiths, M. L. Bender // *Adv. Catal.* — 1973. — V.23. — P.209–261.
111. Kitagawa M. The large dipole moment of cyclomaltohexaose and its role in determining the guest orientation in inclusion complexes. / Masaki Kitagawa, H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inoue, R. Chujo // *Carbohydr. Res.* — 1987. — V.163. — P.C1–C3.
112. Hamai S. Inclusion effects of cyclomaltohexa- and heptaose (alpha- and beta-cyclodextrins) on the acidities of several phenol derivatives. / S. Hamai, N. Satoh // *Carbohydr. Res.* — 1997. — V.304. — P.229–237.
113. Saenger W. “Induced-Fit”-Type Complex Formation of the Model Enzyme α -Cyclodextrin. / W. Saenger, M. Noltemeyer, P.C. Manor, B. Hingerty, B. Klar // *Bioorg. Chem.* — 1976. — V.5. — P.187–195.
114. Harata K. Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. // *Chem. Rev.* — 1998. — V.98. — P.1803–1827.
115. Hamilton J. A. Crystal structure of an inclusion complex of β -cyclodextrin with racemic fenopropfen: direct evidence for chiral recognition. / J.A. Hamilton, L. Chen // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — V.110. — P.5833–5841.
116. Caira M. R. Inclusion of Nonopiate Analgesic Drugs in Cyclodextrins. II. X-ray Structure of a 1:1 β -Cyclodextrin – Acetaminophen Complex. / M. R. Caira, D. R. Dodds // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* — 2000. — V.38. — P.75–84.

117. Rontoyianni A. The crystal structure of the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) with 3,5-dimethylbenzoic acid. / A. Rontoyianni, I. M. Mavridis // *J. Incl. Phenom. Mol.* — 1994. — V.18. — P.211–227.
118. Steiner T. Weak hydrogen bonding. Part 1. Neutron diffraction data of amino acid C-H suggest lengthening of the covalent C-H bond in C-H...O interactions. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* — 1995. — V.7. — P.1315–1319.
119. Alderfer J. L. Complex of 4-Fluorophenol with alpha-Cyclodextrin: Binding Mode in Solution Is Opposite to That in the Solid State. / J. L. Alderfer, A. V. Eliseev // *J. Org. Chem.* — 1997. — V.62. — P.8225–8226.
120. Steiner T. Dynamics of orientationally disordered hydrogen bonds and of water molecules in a molecular cage. A quasielastic neutron scattering study of β -cyclodextrin-11H₂O. / T. Steiner, W. Saenger, R.E. Lechner // *Mol. Phys.* — 1991. — V.72. — P.1211–1232.
121. Decock G. Experimental and theoretical study on the inclusion compounds of aroma components with β -cyclodextrins / G. Decock, S. Fourmentin, G. G. Surpateanu, D. Landy, P. Decock, G. Surpateanu // *Supramolecular Chemistry*. — 2006. — Vol. 18. — P. 477–482.
122. Zabel V. Neutron Diffraction Study of the Hydrogen Bonding in β -Cyclodextrin Undecahydrate at 120 K: From Dynamic Flip-Flops to Static Homodromic Chains / V. Zabel, W. Saenger, S. A. Mason // *J. Am. Chem. Soc.* — 1986. — V.108. — P. 3664–3673.
123. Nakai Y. Properties of Crystal Water of α -, β - and γ -Cyclodextrin. / Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, A. Kajiyama, I. Sasaki // *Chem. Pharm. Bull.* — 1986. — V.34. — P.2178–2182.
124. Bilal M. Beta-Cyclodextrin hydration: a calorimetric and gravimetric study. / M. Bilal, C. de Brauer, P. Claudy, P. Germain, J.M. Letoffe // *Therm. Acta.* — 1995. — V.249. — P.63–73.

125. Pande G. S. Characterization of β -cyclodextrin for direct compression tableting: II. The role of moisture in the compactibility of β -cyclodextrin / G. S. Pande, R. F. Shangraw // *Int. J. Pharm.* — 1995. — V.124. — P.231–239.
126. Marini A. Dehydration of the cyclodextrins: A model system for the interactions of biomolecules with water. / A. Marini, V. Berbenni, G. Bruni, V. Massarotti, P. Mustarelli // *J. Chem. Phys.* — 1995. — V.103. — P.7532-7540.
127. Ponce Cevallos P. A. Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in β -cyclodextrin: Effect of interactions with water on complex stability. / P. A. Ponce Cevallos, M. P. Buera, B. E. Elizalde // *Journal of Food Engineering.* — 2010. — V.99. — P.70–75.
128. Ripmeester J. A. Crystalline β -cyclodextrin hydrate is non-stoichiometric with 10.5–12 waters per cyclodextrin molecule. / J. A. Ripmeester // *Supramol. Chem.* — 1993. — V.2. — P.89–91.
129. Margheritis C. Thermodynamics of beta-cyclodextrine/water Interactions / C. Margheritis, A. Marini, S. Sinistri // *Z. Naturforsch.* — 1997. — V. 52. — P.348–351.
130. Steiner T. Disordered Guest and Water Molecules. Three-Center and Flip-Flop O-H..O Hydrogen Bonds in Crystalline β -Cyclodextrin Ethanol Octahydrate at T = 295 K: A Neutron and X-ray Diffraction Study. / T. Steiner, S. A. Mason, W. Saenger // *J. Am. Chem. Soc.* — 1991. — V.113. — P.5676-5687.
131. Ayala-Zavala J. F. Microencapsulation of cinnamon leaf (*Cinnamomum zeylanicum*) and garlic (*Allium sativum*) oils in β -cyclodextrin. / J. F. Ayala-Zavala, H. Soto-Valdez, A. Gonzalez-Leon, E. Alvarez-Parrilla, O. Martin-Belloso, G. A. Gonzalez-Aguilar // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* — 2008. — V.60. — P.359–368
132. Armarego, W.L.F. Purification of laboratory chemicals, 6th ed. / W.L.F. Armarego, C.L.L. Chai. – Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009. – 760 p.
133. Ninni L. Water activity in poly(ethylene glycol) aqueous solutions. / L. Ninni, M.S. Camargo, A.J.A. Meirelles. // *Therm. Acta.* — 1999. — V.328. — P.169–176.

134. Su, Y.-Ch. Preparation and characterization of polyseudorotaxanes based on adamantane-modified polybenzoxazines and β -cyclodextrin. / Yi-Che Su, Wan-Chun Chen, Feng-Chih Chang // *Polymer*. — 2005. — V. 46. — 1617–1623.
135. Sangster J. Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds. // *J Phys. Chem. Ref. Data*. — 1989. — V.18. — P. 1111–1227.
136. Gorbachuk V. V. Unusually high efficiency of β -cyclodextrin clathrate preparation by water-free solid-phase guest exchange. / V. V. Gorbachuk, A. K. Gatiatulin, M. A. Ziganshin, A. T. Gubaidullin, L. S. Yakimova // *J. Phys. Chem. B* — 2013. — V.117. — P.14544–14556.
137. Tanada S. Inclusion of Volatile Organic Compounds into Natural Cyclodextrins and Their Branched Cyclodextrins in the Gaseous Phase. / S. Tanada, T. Nakamura, N. Kawasaki, S. Kitayama, Y. Takebe // *J. Colloid Interface Sci.* — 1997. — V.186. — P.180–184.
138. Czugler M. / M. Czugler, G. Geiger, J. J. Stezowski // *Kristallogr., Kristallgeom., Kristallphys., Kristallchem.* — 1983. — V.162. — P.54.
139. Якимова Людмила Сергеевна. Клатратообразование бета-циклодекстрина и производных каликс[4]арена с парообразными органическими "гостями" в бинарных и тройных системах: диссертация кандидата химических наук: 02.00.04 / Якимова Людмила Сергеевна; [Место защиты: Ин-т орган. и физ. химии им. А.Е. Арбузова].- Казань, 2008.- 160 с.
140. Donze C. Beta-CD Inclusion Complexes: Relative Selectivity of Terpene and Aromatic Guest Molecules Studied by Competitive Inclusion Experiments. / C. Donze, A. W. Coleman. // *J. Inclus. Phenom. Mol.* — 1993. — V.16. — P.1–15.
141. Gatiatulin A. K. Selective preparation of beta-cyclodextrin clathrates by solid-phase exchange of included tetrahydrofuran for volatile guests in absence of water. / A. K. Gatiatulin, M. A. Ziganshin, V. V. Gorbachuk // *J. Therm. Anal. Calorim.* — 2014. — doi:10.1007/s10973-014-3800-9. — URL:

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10973-014-3800-9> (дата обращения
20.05.2014).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Величины коэффициентов распределения ($\log P$) в системе октанол-вода и мольной рефракции (MR_D) для использованных в работе «гостей» [135].

«Гость»	$\log P$	MR_D
метанол	-0,74	8,3
этанол	-0,30	12,9
пропан-1-ол	0,25	17,5
пропан-2-ол	0,05	17,5
бутан-1-ол	0,84	22,1
ацетонитрил	-0,34	11,1
пропионитрил	0,16	15,9
ацетон	-0,24	16,1
ТГФ	0,46	20,0
хлороформ	1,97	20,2
бензол	2,13	26,1
толуол	2,73	31,1
<i>n</i> -гексан	4,00	29,9
циклогексан	3,44	27,7

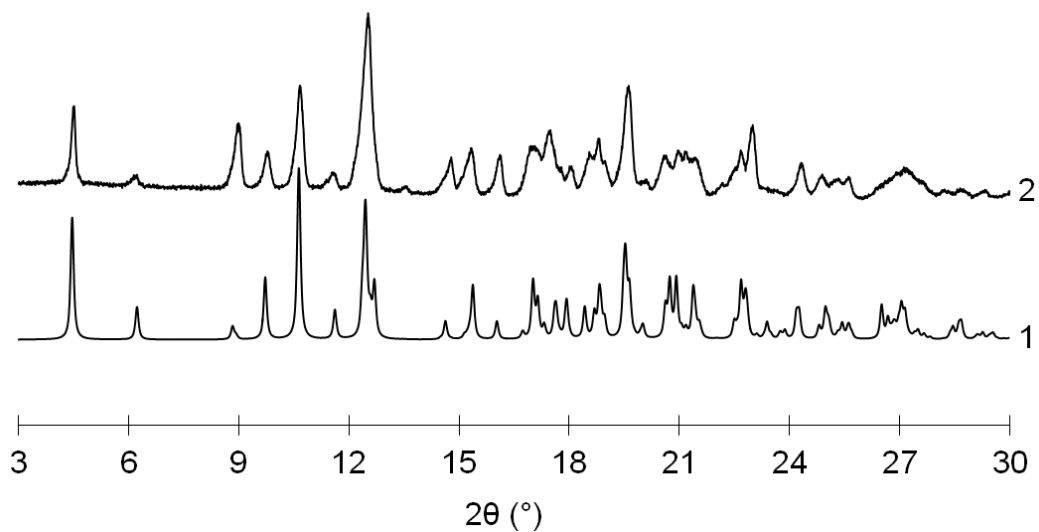


Рисунок П1. Дифрактограммы порошкового РСА: (1) рассчитанная по данным монокристалльного РСА для клатрата бЦД·EtOH·8H₂O [130]; (2) полученная автором в настоящей работе.

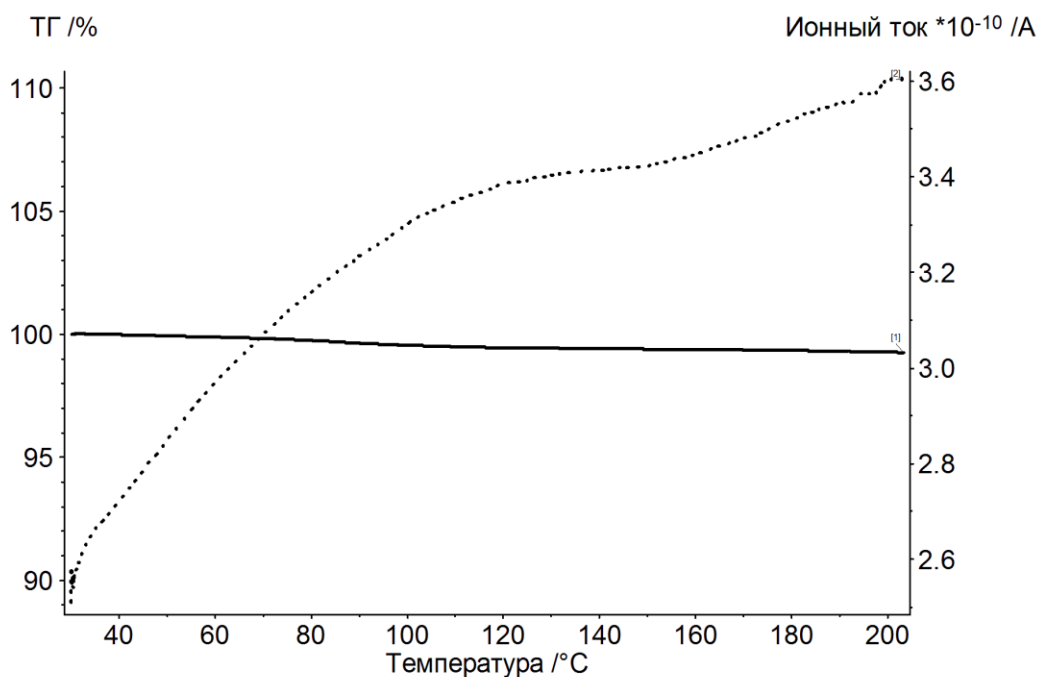


Рисунок П2. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,10$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

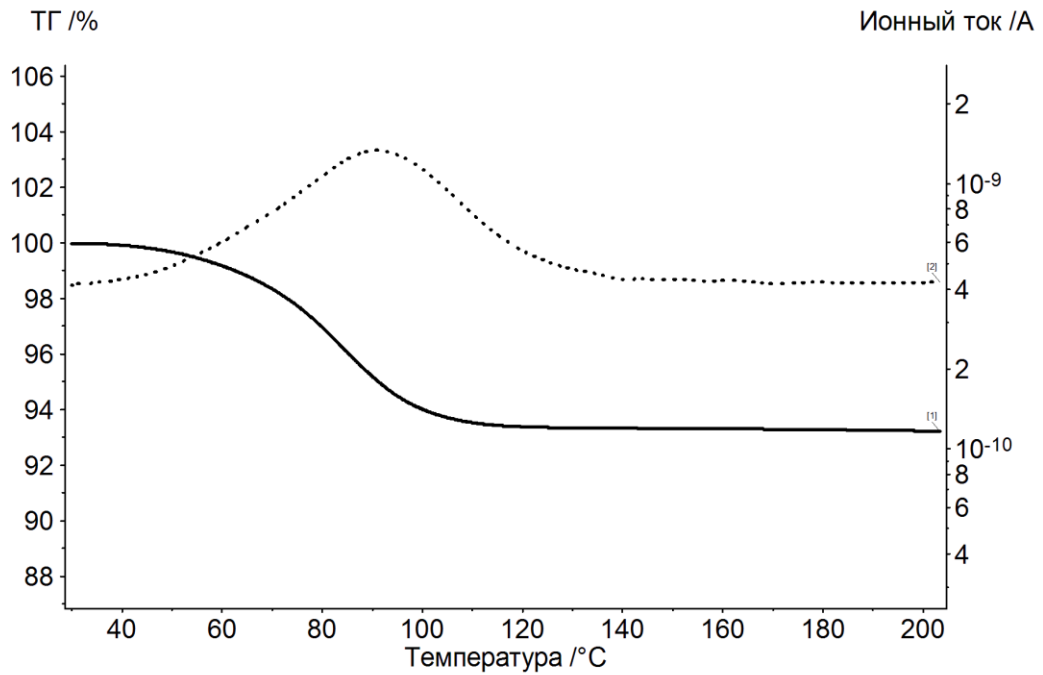


Рисунок ПЗ. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,25$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

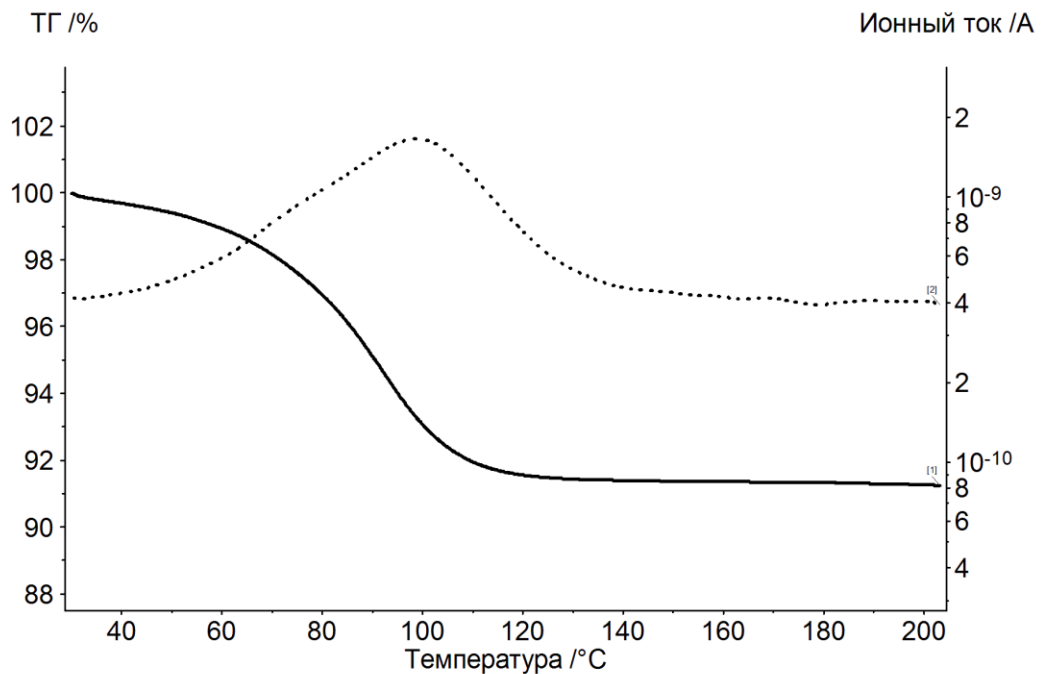


Рисунок П4. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,30$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

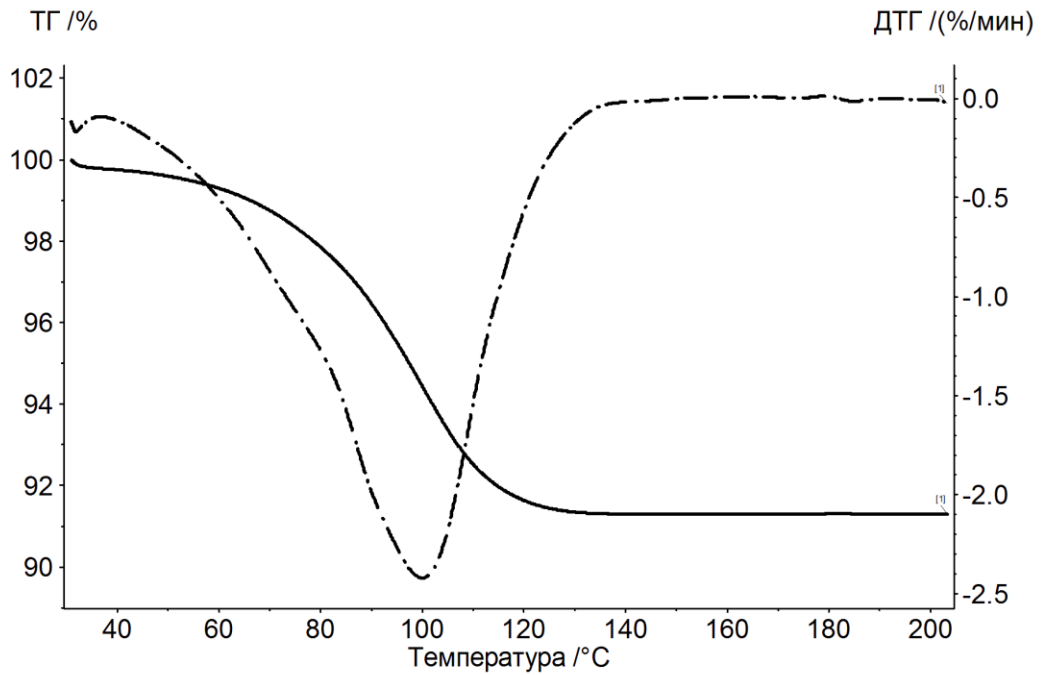


Рисунок П5. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,33$. ДТГ кривая изображена пунктиром с точкой.

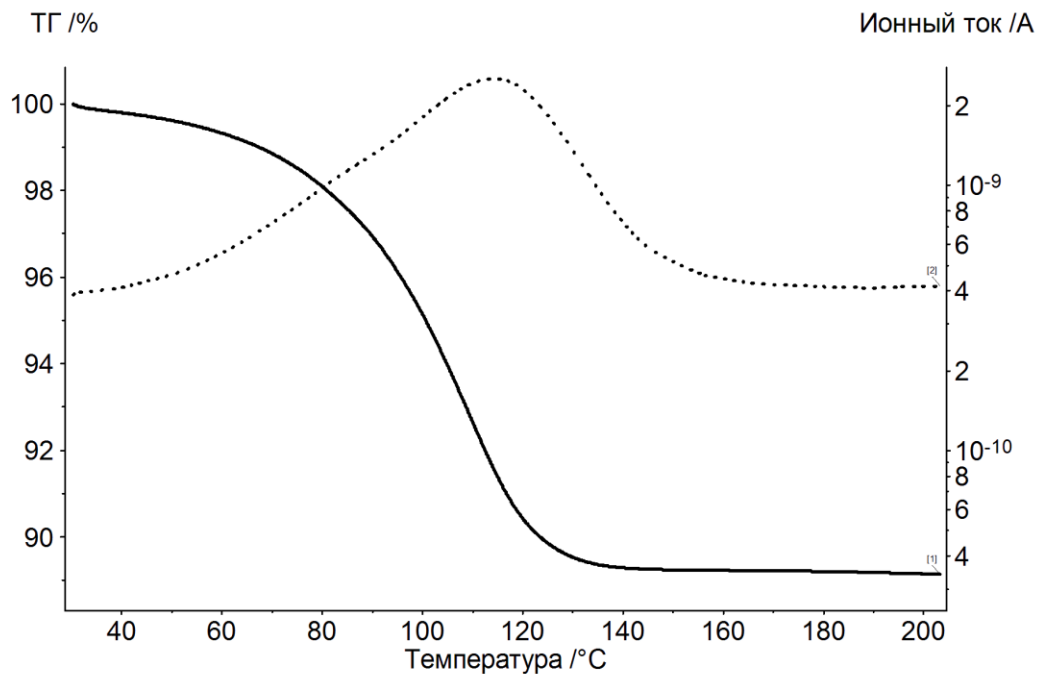


Рисунок П6. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,40$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

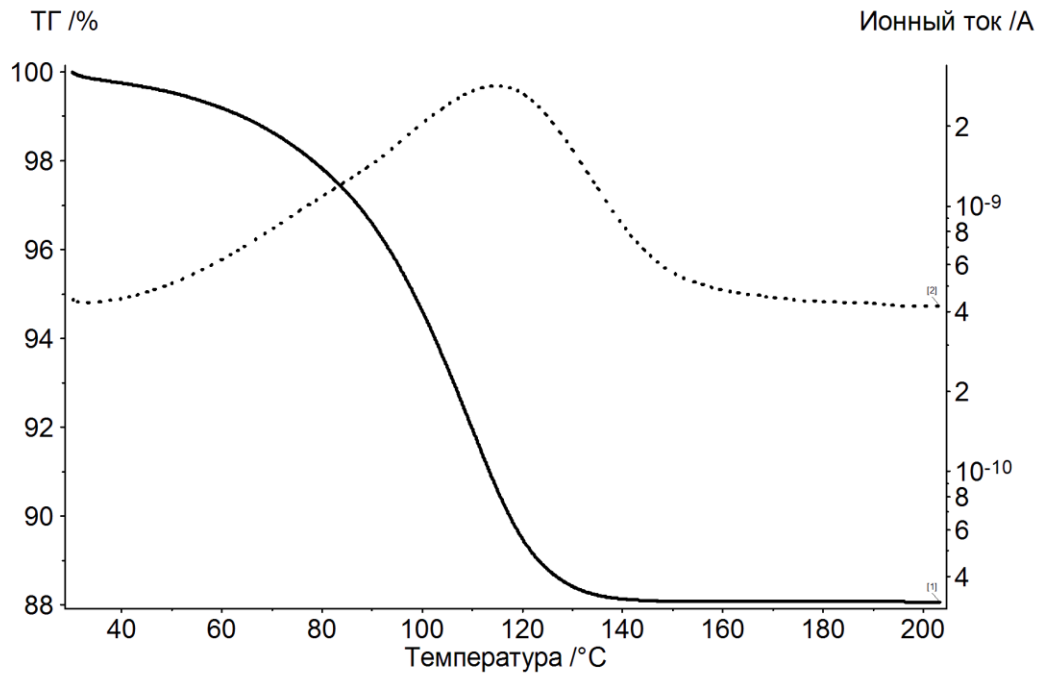


Рисунок П7. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,60$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

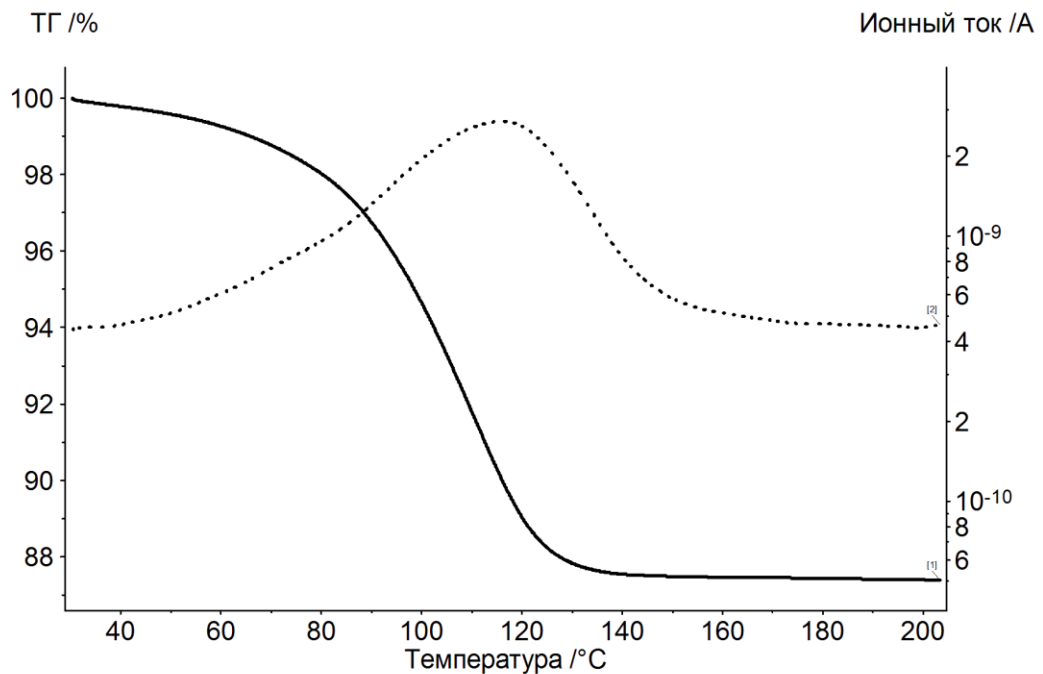


Рисунок П8. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,70$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

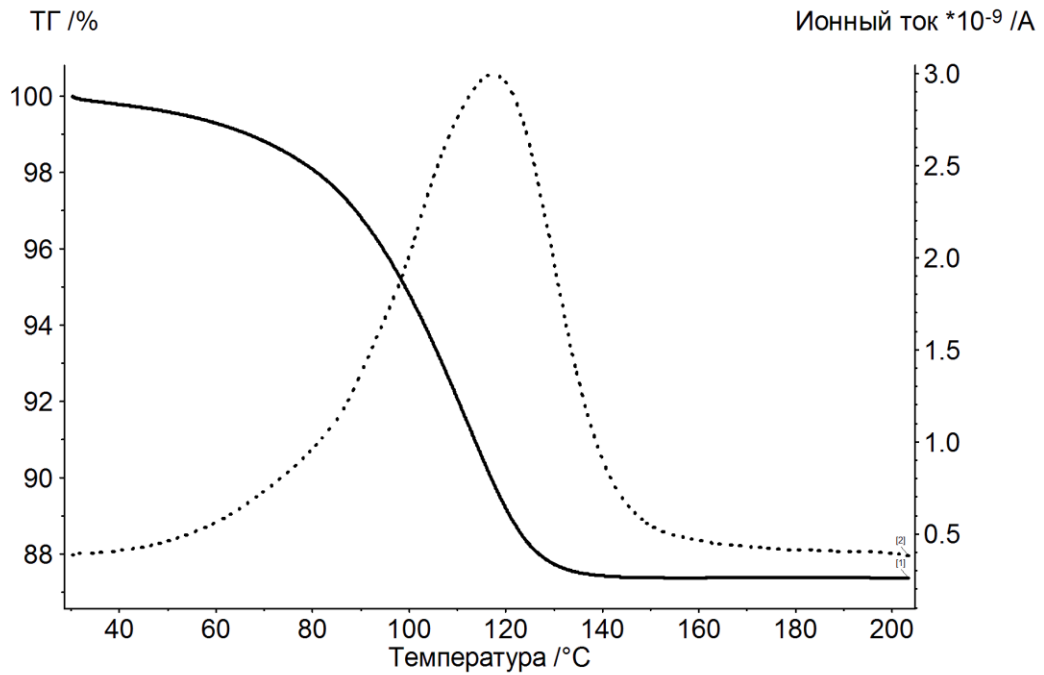


Рисунок П9. Термический анализ гидрата, полученного насыщением осушенного бета-циклодекстрина парами воды с активностью $P/P_0=0,85$. МС кривая $m/z=18$ изображена пунктиром.

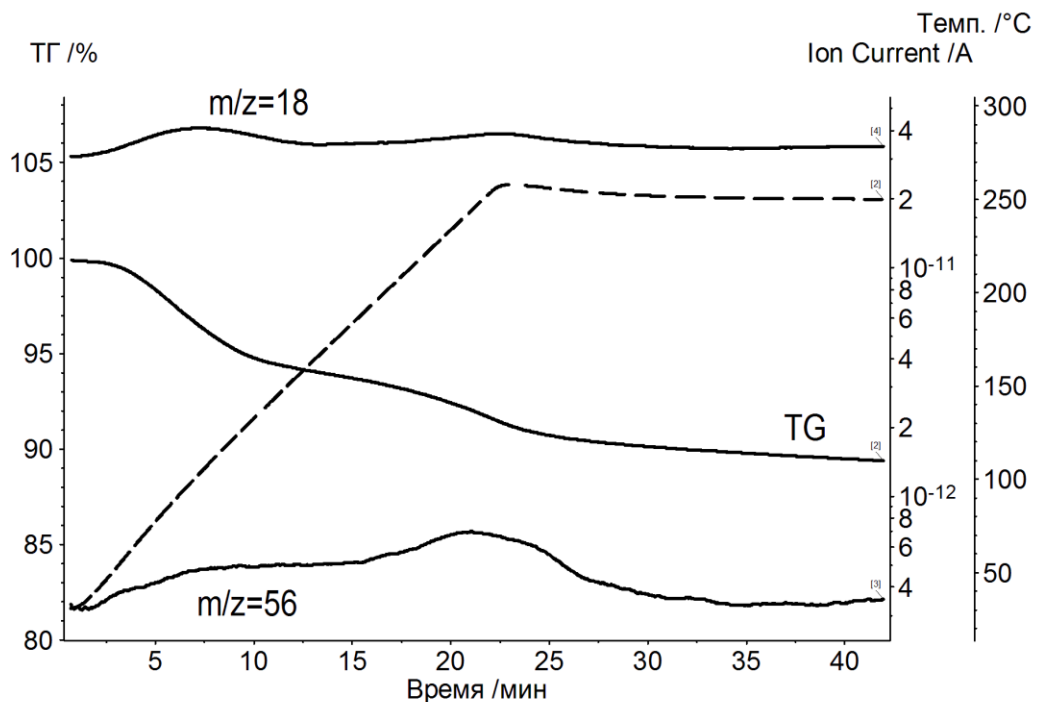


Рисунок П10. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·0,5с- $C_6H_{12} \cdot 7,8H_2O$, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2 H_2O насыщенным паром циклогексана, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

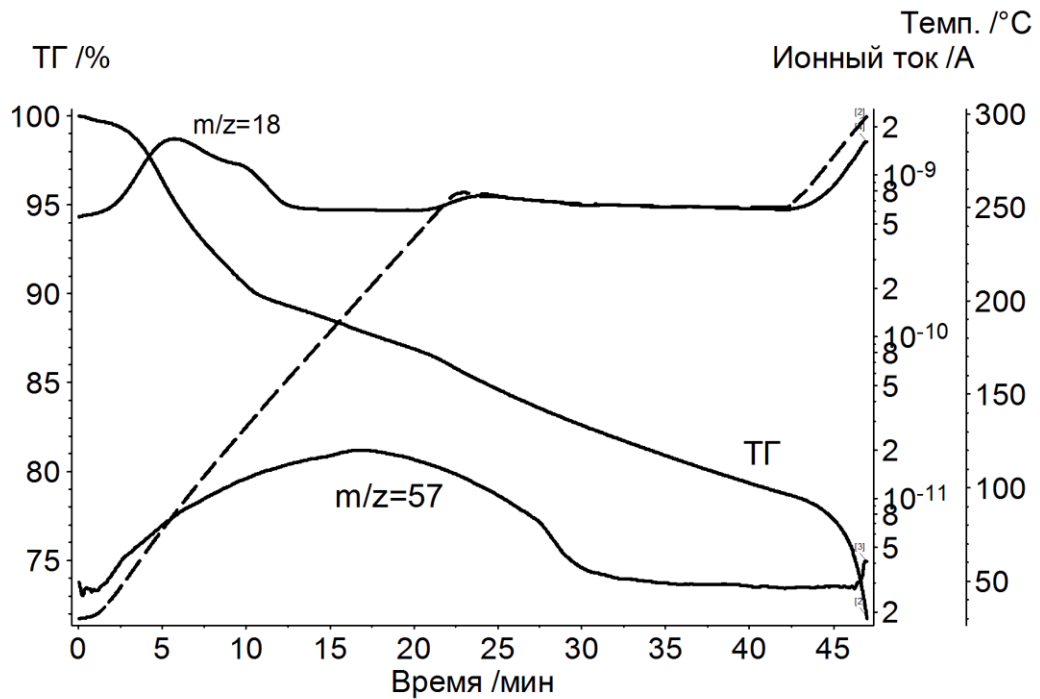


Рисунок П11. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·0,5*n*-C₆H₁₄·8,9H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2H₂O насыщенным паром *n*-гексана, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

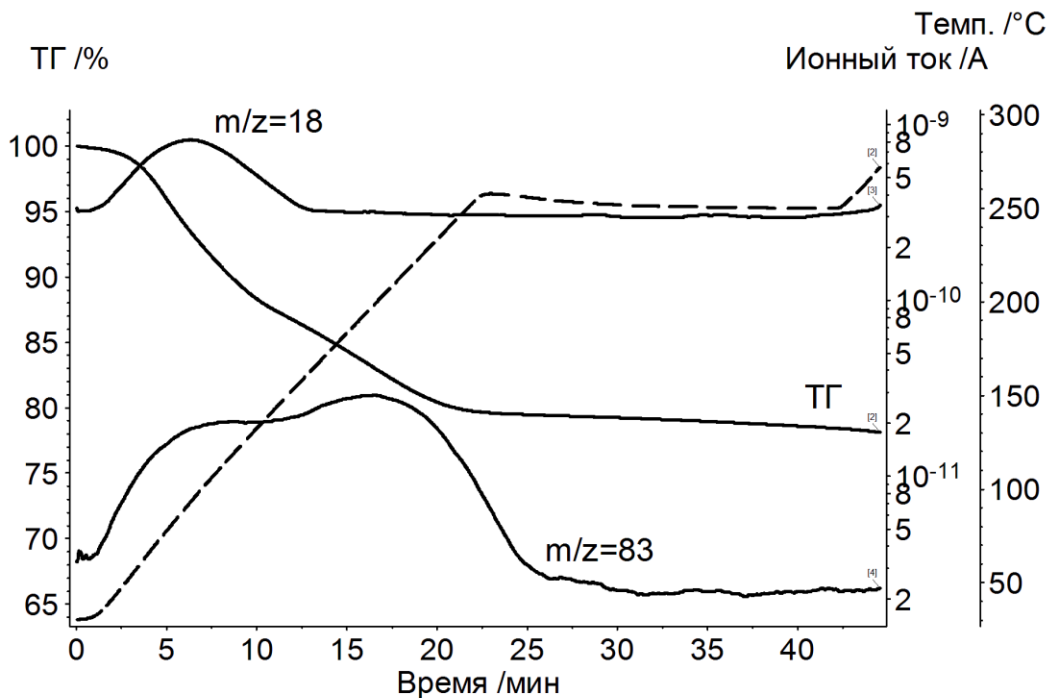


Рисунок П12. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава бЦД·2,0CHCl₃·3,1H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2H₂O насыщенным паром хлороформа, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

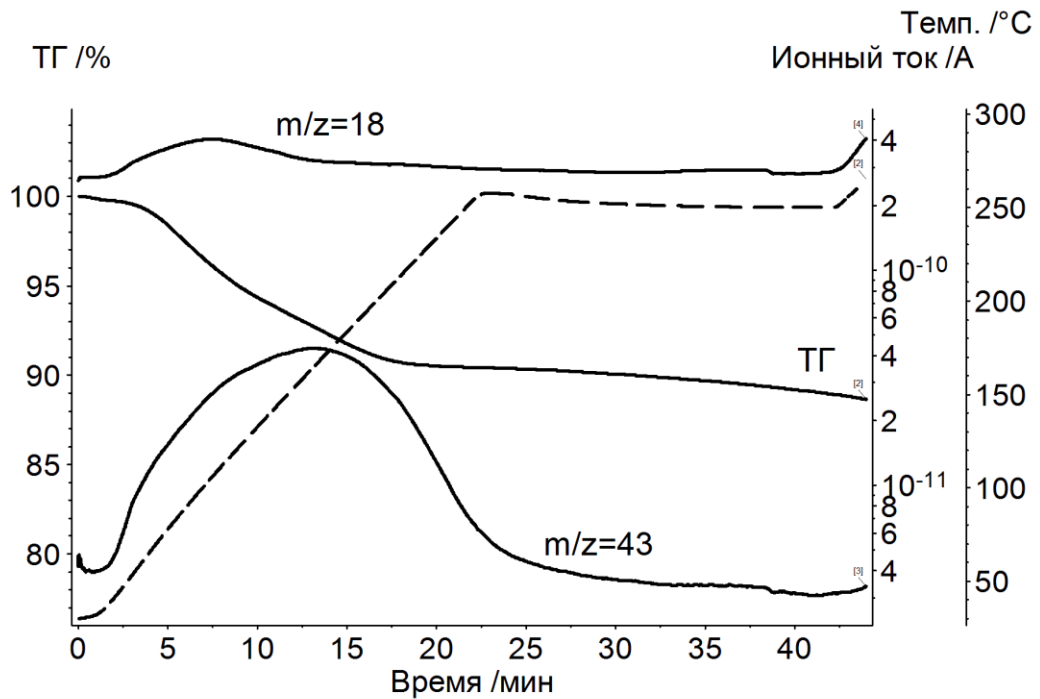


Рисунок П13. Результаты ТГ/МС анализа клатрата состава $\text{бЦД} \cdot 1,1(\text{CH}_3)_2\text{CO} \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$, полученного насыщением гидрата $\text{бЦД} \cdot 11,2\text{H}_2\text{O}$ насыщенным паром ацетона, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

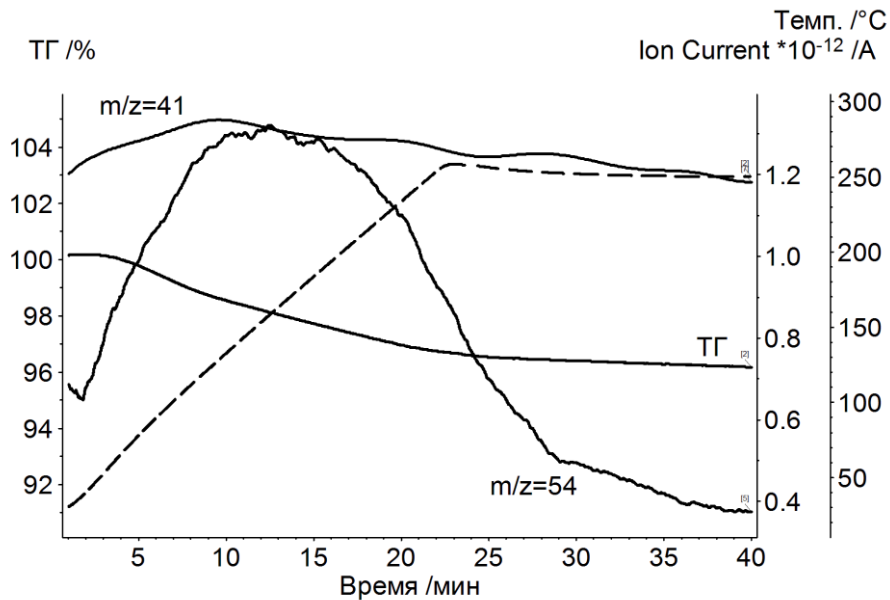


Рисунок П14. Термический анализ продукта замещения состава $\text{бЦД} \cdot 2,3\text{EtCN} \cdot 0,5\text{TГФ}$, полученного насыщением клатрата $\text{бЦД} \cdot 1,0\text{TГФ} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ паром пропионитрила, $P/P_0=1,0$. МС кривая для воды опущена. Температура образца показана пунктирной линией.

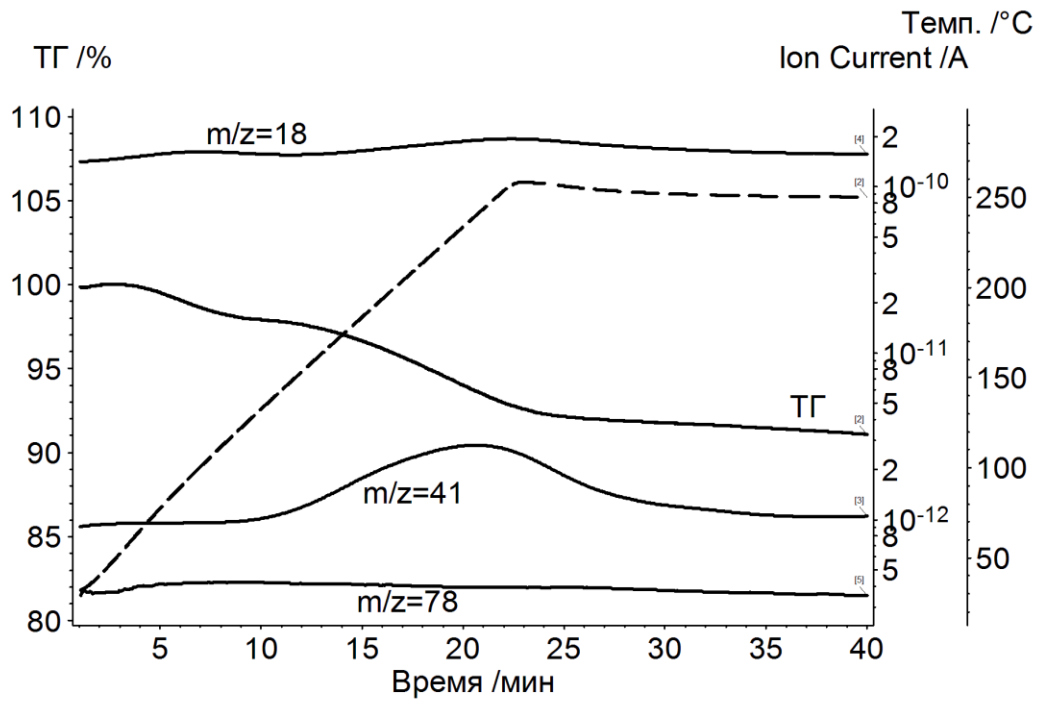


Рисунок П15. Термический анализ продукта состава бЦД·1,0ТГФ·1,5Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром бензола, $P/P_0=1,0$.

Температура образца показана пунктирной линией.

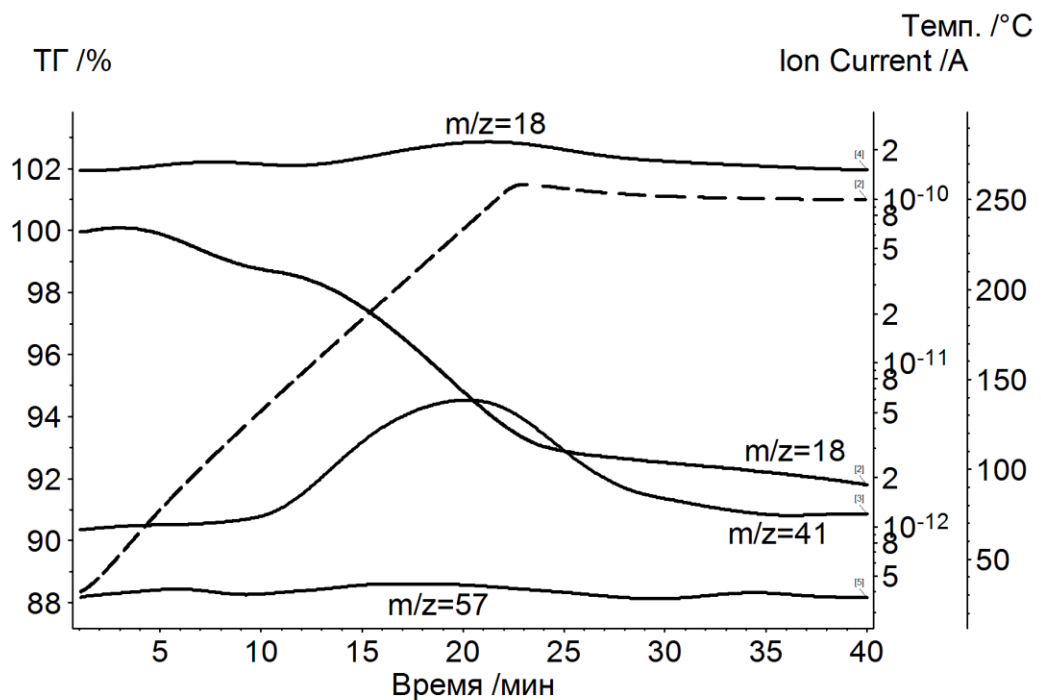


Рисунок П16. Термический анализ продукта состава бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром *n*-гексана,

$P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

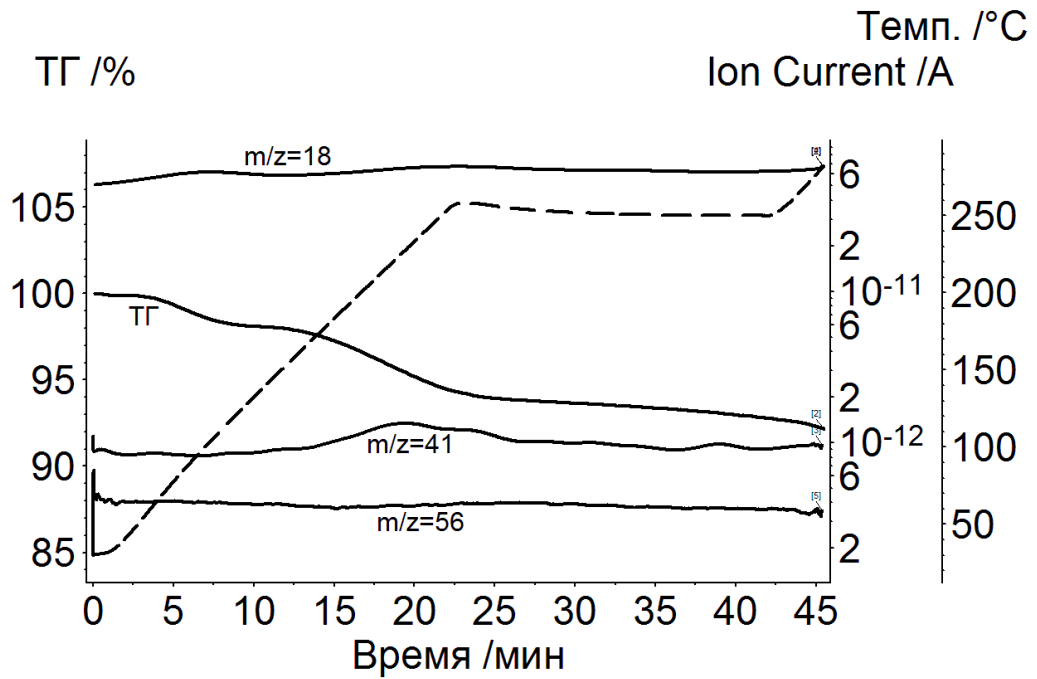


Рисунок П17. Термический анализ продукта состава бЦД·0,9ТГФ·1,3Н₂О, полученного насыщением клатрата бЦД·1,0ТГФ·1,0Н₂О паром циклогексана, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

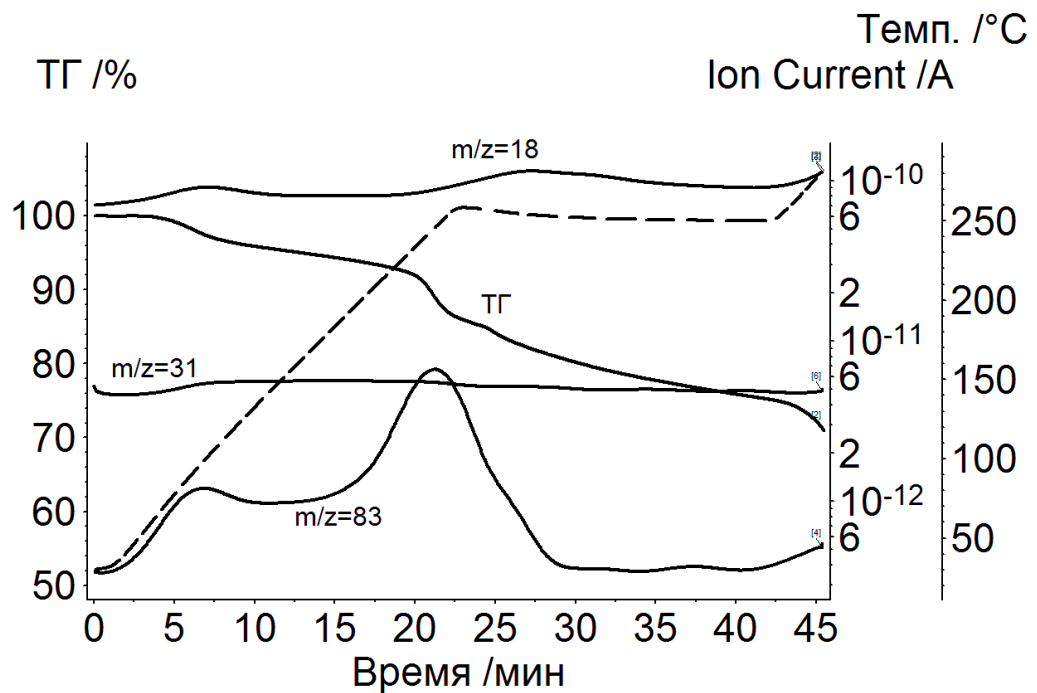


Рисунок П18. Термический анализ продукта состава бЦД·2,4EtOH, полученного действием на клатрата бЦД·2,5EtOH пара хлороформа, $P/P_0=1,0$. Температура образца показана пунктирной линией.

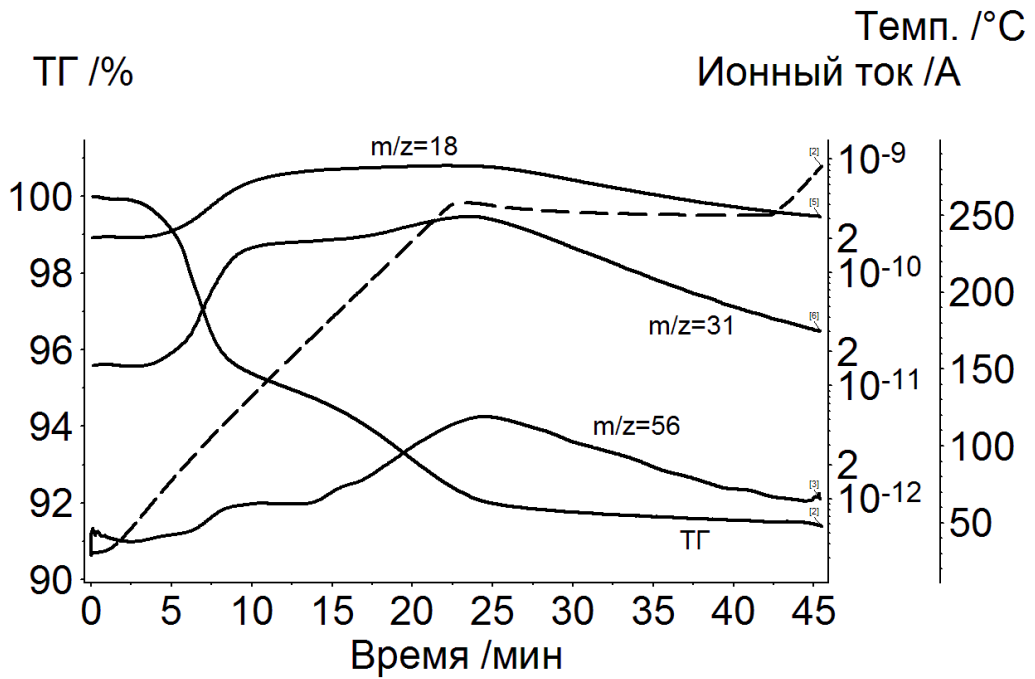


Рисунок П19. Термический анализ продукта состава бЦД·2,9СНCl₃·0,1EtOH, полученного действием на клатрат бЦД·2,5EtOH пара *n*-гексана, $P/P_0=1,0$.

Температура образца показана пунктирной линией.

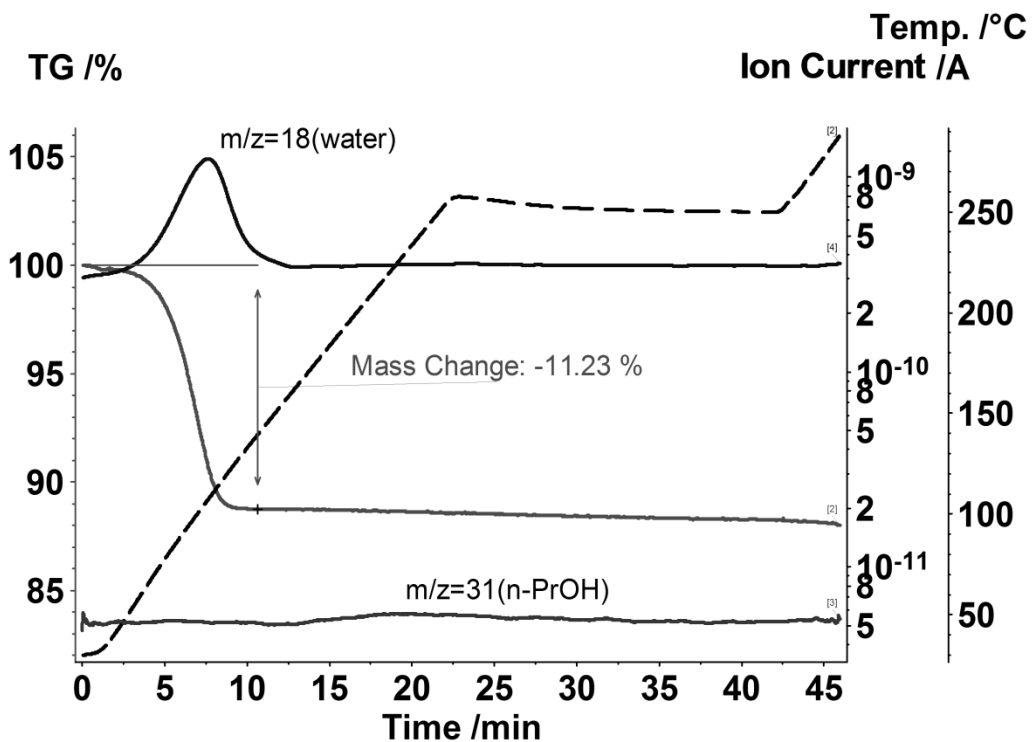


Рисунок П20. Термический анализ продукта состава бЦД·8H₂O, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2H₂O насыщенным паром *n*-пропанола, $P/P_0=1,0$.

Температура образца показана пунктирной линией.

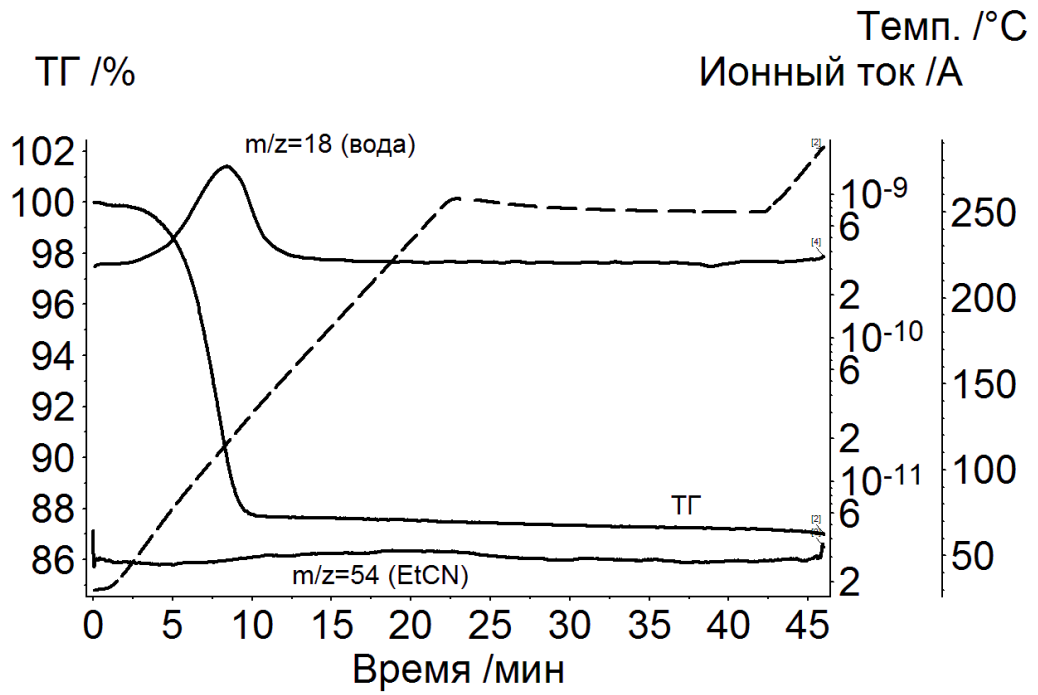


Рисунок П21. Термический анализ продукта состава бЦД·9Н₂О, полученного насыщением гидрата бЦД·11,2Н₂О насыщенным паром пропионитрила, $P/P_0=1,0$.

Температура образца показана пунктирной линией.