КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри нанофізики конденсованих середовищ
проф. Валерій Антонович Скришевський
Протокол №____засідання кафедри
від “____”_____2021 р.

Теоретичні та спектральні дослідження інкапсулювання комплексів типу гість-господар гексамерними капсулами калікс[4]резорциноларенів

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студентки 6 курсу денної форми навчання
за спеціальністю 105 «Прикладна фізика
та наноматеріали»
Осьмак Юлії Владиславівни

Науковий керівник від кафедри:
д.х.н., проф**. Шиванюк О.М.**

Оцінка захисту роботи

_____

Київ - 2021 р.

АНОТАЦІЯ

Застосування нанокапсул набуло великого поширення не тільки у медицині, косметиці, харчовій та інших галузях промисловості, а й у супрамолекулярній хімії для вивчення різноманітних молекул, внутрішніх молекулярних взаємодій тощо. Більшість описаних в літературі статей на цю тему включали експериментальні дослідження. Дана робота носить цілком теоретичний характер. Для аналізу інкапсуляції комплексів типу гість-господар гексамерними капсулами калікс[4]резорциноларенів використовувалися різноманітні комп'ютерні програми. Було побудовано моделі структур, спектри, розраховано енергії зв'язування та на основі цих даних зроблено висновки про ефективність інкапсуляції різних «гостей» та їх вплив на стабільність гексамерної капсули.

АННОТАЦИЯ

Применение нанокапсул получило большое распространение не только в медицине, косметике, пищевой и других отраслях промышленности, но и в супрамолекулярной химии для изучения различных молекул, внутренних взаимодействий и тому подобное. Большинство описанных в литературе статей на эту тему включали экспериментальные исследования. Данная работа носит целиком теоретический характер. Для анализа инкапсуляции комплексов типа гость-хозяин гексамернимы капсулами каликс [4] резорциноларенов использовались различные компьютерные программы. Были построены модели структур, спектры, рассчитаны энергии связывания и на основе этих данных сделаны выводы об эффективности инкапсуляции различных «гостей» и их влияние на стабильность гексамерной капсулы.

ABSTRACT

The use of nanocapsules has become widespread not only in medicine, cosmetics, food and other industries, but also in supramolecular chemistry to study various molecules, internal interactions, and the like. Most of the articles described in the literature on this topic included experimental studies. This work is entirely

theoretical in nature. Various computer programs were used to analyze the encapsulation of guest-host complexes with calix [4] resorcinolarenes capsules. Models of structures, spectra were constructed, binding energies were calculated, and on the basis of these data conclusions were drawn about the efficiency of encapsulation of various "guests" and their effect on the stability of the hexameric capsule.

ЗМІСТ

ВСТУП.....5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 11
1.1.Гексамерні нанокапсули на основі Калікс[4]резорциноларенів.....11
2.2. Комплекси – матрьошки 22
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....26
2.1. Комп'ютерні програми для побудови, аналізу та оптимізації моделей 26
2.1.1 PC Model 26
2.1.1.1. Список основних функцій панелі меню програми PC Model.....26
2.1.1.2. Короткий огляд до використання програми 28
1.2. WebLab ViewerPro.....29
1.3. Swiss pdb viewer 4.1.0 30
2.2. Спектральні дослідження.....30
2.2.1. ЯМР та ЯМР-спектроскопія.....30
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....33
3.1. Теоретичні дослідження інкапсулювання комплексів типугість-господар гексамерними капсулами калікс[4]резорциноларенів. 33
3.1.1. Побудова початкової моделі, та вибір силового поляоптимізація структури комплексів 33
3.1.2. Побудова та аналіз моделі капсули, заповненої хлороформом(6 молекул) 35
3.1.3. Побудова та аналіз моделі капсули, заповненої комплексамикалікс[4]арену з катіоном тетраметиламмонію та водою. 38
3.1.4. Моделювання реакції заміщення хлороформу на сумішкатіону тетраметиламмонію та аніону I- в калікс[4]арені 42
ВИСНОВКИ.....44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....45

ВСТУП

Нанокапсули, як характерний клас наночастинок, складаються з одного або декількох активних матеріалів (ядро) і захисної матриці (оболонки) [1].

Нанокапсули можна відрізнити від інших наночастинок наявністю чітко визнаженої серцевину і оболонки. Якщо вони виготовлені з полімерів, нанокапсули можуть називатися порожнистими полімерними наноструктурами. Технологія нанокапсулювання матеріалів застосовується насамперед для потреб, що передбачають мінімізацію гігроскопічних та хімічних взаємодій, усунення окислення та контрольоване вивільнення нутріцевтиків. Полімерні нанокапсули можуть бути виготовлені в певних розмірах, формах та кількості. Нанокапсули можуть функціонувати через різнимі механізми. Їх можна отримати, як монодисперсні частинки з точно визначеними біохімічними, електричними, оптичними та магнітними властивостями. Нанокапсули можна адаптувати до будь-яких складних задач, наприклад, для вивільнення вмісту, як реакцію на певний бімолекулярний сигальний механізм у цільових системах доставки ліків.

Програми застосування нанокапсул реалізуються в основних галузях промисловості, таких як охорона здоров'я, харчова промисловість, косметика та сільськогосподарське виробництво [2]. Одним з найбільш популярних сфер застосування нанокапсул є охорона здоров’я, де ця технологія застосовується для доставки ліків, генної терапії, побудови наноботів з медичної візуалізації та інші.

Нанокапсули використовуються для контрольованої доставки інкапсульованих біоактивних речовин, таких як ліки (включаючи нерозчинні у воді або нестійкі), пептиди та білки (гормони або цитокіни) [3], а також доставку генів, що кодують ферменти , гормони та цитокіни. Широкий спектр речовин може бути капсульований, починаючи від терапії раку та морфогенного білка кісток, закінчуючи продуктами косметичної терапії. Щоб забезпечити цілеспрямовану доставку речовини, поверхню нанокапсули

може бути модифікована специфічними антигенами, рецепторами або лігандами.

Нанокапсули можна використовувати як «розумні» препарати, що мають специфічні хімічні рецептори і зв’язуються лише з певними клітинами. Саме цей рецептор робить препарат «розумним», дозволяючи націлювати його на ракові клітини або інші вражені патологічні клітини. Переваги технологій нанокапсуляції для фармацевтичного застосування включають:

- більше накопичення дози у патологічному вогнищі при меншій дозі;
- триваліше утримання певної дози на місці;
- швидше всмоктування активних лікарських речовин;
- підвищену біодоступність препарату;
- вищу безпеку та ефективність;
- поліпшену адаптованість до конкретного пацієнта.

Таким чином, інкапсуляція лікарської речовини в системі призводить до тривалого часу циркуляції у плазмі, збільшення накопичення ліків у потрібному місці та стійкості проти ретикулоендотеліальної системи.

Стабільність дисперсії та первинна фізіологічна реакція в основному визначаються типом ПАР та природою зовнішнього покриття. Властивості їх вивільнення та розкладання значною мірою залежать від складу та структури стінок капсули. Нанокапсули можуть бути приготовані за принципово різними підходами: міжфазною полімеризацією, міжфазним осадженням та штучним синтезом.

Широкого застосування особливо набуло використання нанокапсул для терапії та у діагностиці раку. Протипухлинні препарати вбудовуються або кон'югуються з інертними наноносіями і називаються наномедикаментами. Вони терапевтично вигідніші за звичайні ліки; однак, інертні матеріали-носії, що діють як основний компонент (як правило, більше 90%), мають низький вміст лікарського препарату і, отже, вимагають надмірного використання

парентеральних допоміжних речовин [4]. Головними перевагами нанокапсульної технології доставки ліків є тривалиа експозиція, додаткова вибірковість та ефективність препарату, поліпшення біодоступності препарату та зменшення токсичності лікарських засобів. Нанокапсули, які мають субмікронний розмір, при внутрішньовенному введенні досягають цілі та вивільняють інкапсульований препарат.

Нанокапсули, завантажені ліками, є ідеальним рішенням для подолання низької селективності протипухлинних препаратів щодо ракових клітин і нормальних клітин та індукованих серйозних побічних ефектів через їх цитотоксичність. [5].

Так, австралійські вчені розробили найменші нанокапсули, які можна використовувати для націлювання протипухлинних препаратів на пухлини, позбавляючи інші здорові тканини від побічних ефектів [6]. Капсули, розмір яких становить приблизно 1 мкм можуть бути покриті антитілом, яке спрямовує їх із кровотоку до пухлини. Як тільки вони потрапляють в пухлину, швидкий вибух нешкідливим лазером, що проникає в шкіру, виробляє інфрачервоне світло ближнього діапазону, що змушує капсули розкриватися, виводячи їх вміст. Для їх виготовлення полімер, який при додаванні до суспензії частинок лікарського засобу утворює сферу, що охоплює препарат, завтовшки у кілька шарів.

Потім вони додають крихітні частинки золота розміром 6 нм, які прилипають до поверхні полімеру. Саме ці частинки золота чутливі до лазерного світла дозволяють капсулам розгортати вантаж з лікарськими препатартами у потрібний час. Коли ближнє інфрачервоне світло потрапляє на плями золота , вони миттєво тануть, розриваючи капсулу, але не завдаючи шкоди вмісту.

У майбутньому нанокапсули можуть знайти застосування у якості нанокапсульних пов’язок для боротьби з інфекцією [7]**.** Звичайні пов’язки доводиться знімати, якщо шкіра інфікується, що уповільнює загоєння. Ця вдосконалена пов’язка прискорить лікування, оскільки вона автоматично

запускає вивільнення антибіотиків лише тоді, коли рана інфікується, а це означає, що пов’язку не потрібно буде знімати, тим самим збільшуючи шанси на загоєння рани без утворення рубців.

Цікавою особливістю застосування нанокапсул у біомедицині є те, що їх можна використовувати для контрольованого вивільнення та націлювання лікарських засобів проти захисту ферментів, білків та чужорідних клітин [8]. Багато ліків володіють неприємними побічними ефектами, які можна усунути перенесенням їх усередину порожнини нанокапсули, яка доставляє ліки безпосередньо до мішені у зменшеній дозі (у 10 тисяч разів), що має змогу значно знизити побічні ефекти [7].

Популярним є використання нанокапсул не лише у медицині. Так, наприклад, інтерметалічні нанокапсули набули застосування в кріогенних магнітних холодильних пристроях. [9]. Також, нанокапсули можуть використовуватися як абсорбенти. Наприклад, застосування комплексів типу "господар - гість", що утворюються при взаємодії NO2 з простими макроциклами і називаються резорц[4]аренами є ефективним способом зниження концентрації оксидів азоту в середовищі, наприклад, в токсичних газах, що утворюються при горінні тютюну, на електростанціях і в великомасштабних промислових виробництвах [10].

В харчовій промисловості застосування нанокапсул використовується в наномасштабних системах доставки нутрицевтиків, наноемульсій та колоїдів, нанорозмірних пристроях швидкого виявлення забруднень, нанофільтрації та нанокомпозитних пакувальних матеріалах. Швидкого поширення набуло і застосування нанокапсул в косметиці. Наприклад, для ефективної доставки конкретних активних інгредієнтів для догляду за шкірою.

Матеріалом для побудови нанокапсул можуть бути різні супрамолекулярні системи. Одним з можливих варіантів є використання калікс[4]резорцинів. Калікс[4]резорцини - це макроциклічні тетрамери, що відрізняються простотою отримання і можливістю подальшої функціоналізації. Використання для побудови нанокапсул

функціоналізованих калікс[4]резорцинів з їх унікальними здатностями утворення комплексів включення «гість - господар» може дати принципово новий поштовх у розвитку спрямованого транспорту лікарських засобів клітини-мішені [11]. Такі капсули здатні до самовключення лікарських засобів, що призводить до покращення адресної доставки лікарських речовин молекулам-мішеням з метою підвищення ефективності і вибірковості дії ліків і зниження їх токсичності для організму. Наприклад, відомі результати взаємодії по типу «гість - господар» калікс[4]резорцина з фосеназідом ([2-(діфенілфосфоріл) ацетогідразід]) [12], що дозволений до застосування в практичній медицині як «денний транквілізатор» і засіб для лікування алкоголізму. Фармакологічні дослідження синтезованого молекулярного комплексу показали, що він має більш виражену ноотропну і психотропну активність порівняно з вихідною субстанцією [13].

Інкапсуляція комплексів «гість-господар» позитивно впливає на їх стабілізацію при дії температури та інших факторів навколишнього світу. Завдяки цьому, нанокапсули на основі калікс[4]резорцинів та калікс[4]резорциноларенів також використовують для формування спеціальних мікросередовищ для вивчення захоплених нанокапсулою молекул («гостей») та дослідження внутрішньомолекулярних взаємодій у комплексах. Такими «гостями» можуть бути різні неорганічні катіони, малі гідрокарбонати та біологічно активні речовини, наприклад: холін, циплатін та інші.

Таким чином, **метою** даної роботи було теоретично (за допомогою спеціальних комп’ютерних програм) та спектрально дослідити процес інкапсулювання комплексів типу гість-господар гексамерними капсулами калікс[4]резорциноларенів.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі **завдання**:

1. Побудувати початкову модель, вибрати необхідні силові поля та оптимізувати структури комплексів.

2. Побудувати модель нанокапсули, заповненої хлороформом (6 молекул).

3. Побудувати модель нанокапсули, заповненої комплексами калікс[4]арену з катіоном тетраметиламмонію та водою.

4. Знайти енергії зв’язування «гостей» гексамерної капсули.

5. Змоделювати та проаналізувати реакцію заміщення хлороформу на суміш катіону тетраметиламмонію та аніону I- в калікс[4]арені.

Ключові слова: калікс[4]арени, інкапсуляція комплексів, гексамерні капсули.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1.Гексамерні нанокапсули на основі Калікс[4]резорциноларенів

Калікс[4]резорциноларенoктаоли використовуються як будівельні блоки для синтезу відкритих та замкнених молекулярних порожнин. Конформаційно жорсткі відкриті кавітанди синтезують з'єднуванням сусідніх атомів кисню різноманітними містками, а замкнені карцеранди та гемікарцеранди (рис. 1.1) отримують ковалентним з'єднанням двох конформаційно жорстких молекул кавітанду.

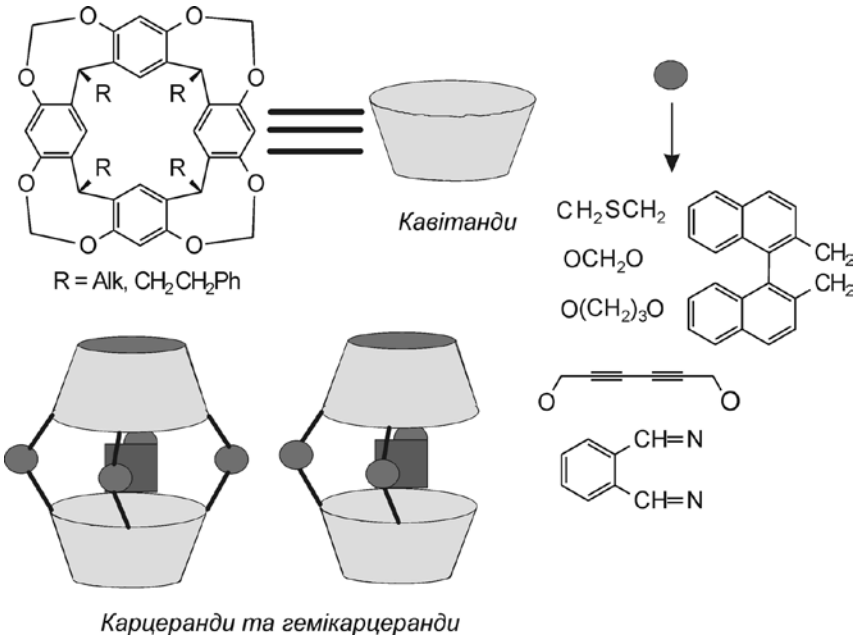


Рис 1.1. Схематичне зображення кавітандів, карцерандів і гемікарцерандів

Карцеранди утворюють комплекси включення (карциплекси) під час реакції замикання порожнини і не можуть вивільняти "гостей" без розриву своїх ковалентних зв'язків. У разі гемікарцерандів, порожнини яких мають досить великі отвори, комплексоутворення є оборотним, а обмін "гостей" може відбуватися без руйнування ковалентної структури "господаря".

Класичні карцеранди та гемікарцеранди здатні включати тільки одну молекулу “гостя”, що дає змогу використовувати їх як молекулярні реактори для проведення мономолекулярних реакцій і камери для стабілізації таких нестійких сполук, як циклобутадієн, циклогептатетраєн та бензин [14-16].

Для розміщення інтермедіатів або перехідних станів бімолекулярних реакцій і зв’язування об’ємистих “гостей” необхідні більші порожнини. У 1994 р. було здійснено складний і багатостадійний синтез нанорозмірного гемікарцеранду (холланду), який є ковалентнозв’язаним гібри-дом двох кавітандів і двох каліксаренів [17]. Незважаючи на простору конформаційно жорстку порожнину “холланд” не утворює комплексів включення з об’ємистими “гостями”, можливо, через заповнення занадто жорсткої порожнини кількома молекулами розчинника:

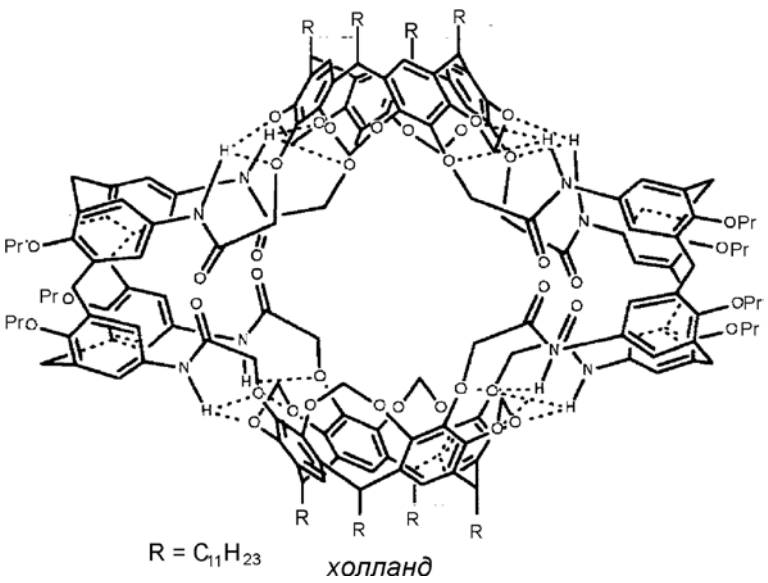


Рис. 1.2. Структура холланду

Молекулярна самоорганізація – це ефективний метод оборотного формування замкнених нанорозмірних порожнин із відносно простих субодиниць, здатних утворювати кооперативні нековалентні зв’язки [18, 19]. Наприклад, легкодоступні кавітанди [20-23] в неполярних розчинниках

утворюють димерні нанорозмірні капсули, стабілізовані 16 водневими зв'язками (рис. 1.3.). Оборотність утворення димерних капсул зумовлює їх відмінні рецепторні властивості стосовно комплементарних об'ємистих "гостей". Здатність капсули зв'язувати дві молекули реагентів використовують для контролю перебігу органічних реакцій.

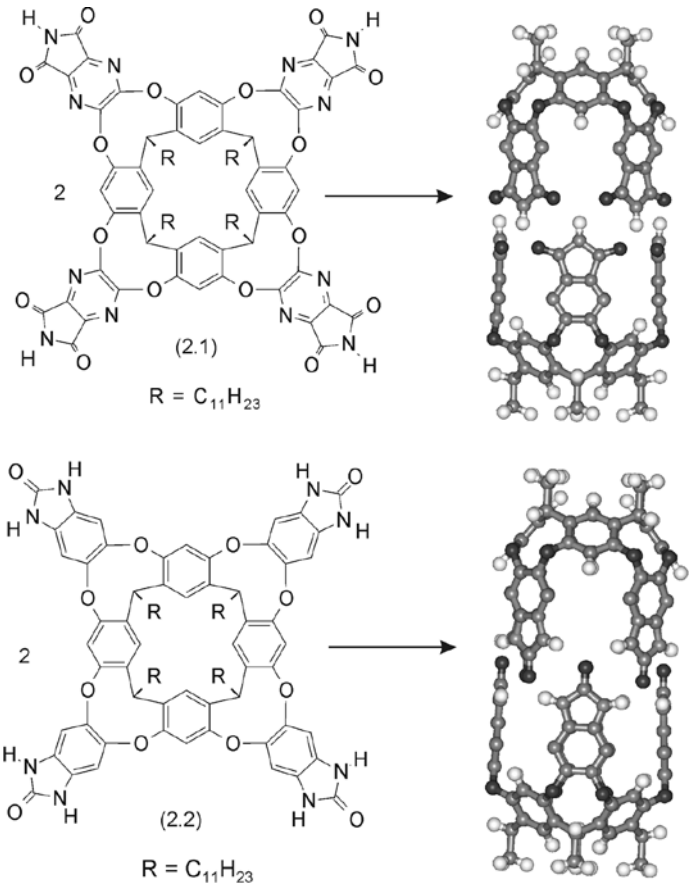
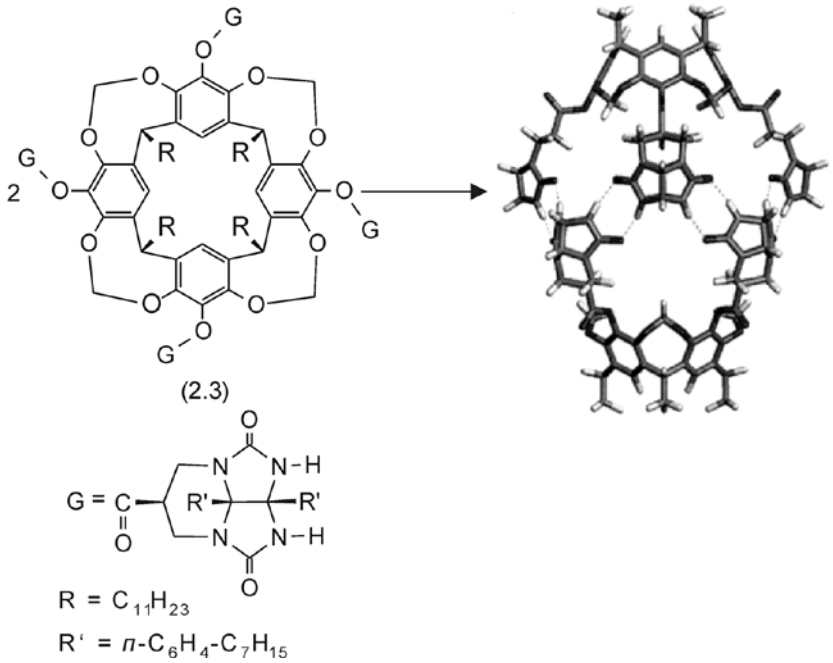


Рис 1.3. Самоорганізовані нанокапсули на основі водневоз'вязаних кавітандів (у димерах замість ундецильних ланцюгів показано метильні групи).

Димеризацією самокомплементарного кавітанду (рис. 1.4) [24, 25] отримують сферичну нанокапсулу, стабілізовану 16 водневими зв'язками, що здатна утворювати високостабільні комплекси включення з такими о "гостями", як криптати лужноземельних металів.


G
O
O
O

слідуючи за індукованою моделлю. Молекулярні капсули, пов'язані водневими зв’язками, укладаються навколо неполярних молекул розчинника в розчині. Вони оптимально заповнюють уявний внутрішній простір подібно до моделі “ключ-замок”. Молекулярна інкапсуляція відбувається тоді, коли вільні субодиниці збірок капсульних структур або безкапсульні агрегати можуть співіснувати у розчині з молекулярними капсулами.

На основі даних осмометрії [27] автори праці [26] дійшли висновку, що ліпофільний октаол, можливо, утворює гексамер у бензолі, проте умови формування гексамерних капсул та їх рецепторні властивості в розчинах не вивчалися. Взявши до уваги легкість синтезу і дешевизну калікс[4]резорцинол-ареноктаолів, а також можливість включення кількох “гостей” у порожнину гексамерної капсули, доцільно провести систематичне дослідження рецепторних властивостей ліпофільного октаолу в неполярних апротонних розчинниках.

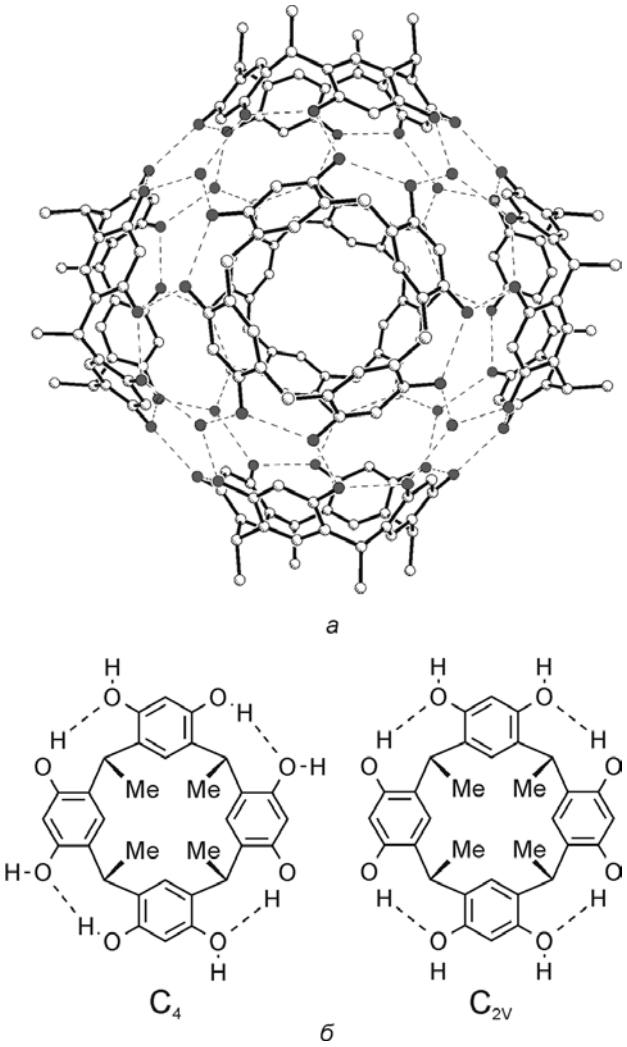


Рис 1.5. Кристалічна структура нанорозмірної гексамерної капсули 6 (1.51)·8 H_2O (*а*) та можливе розміщення водневих зв'язків (*б*)

Катіони четвертинних солей амонію є бажаними "гостями" π-донорних порожнинних молекулярних "господарів" [28, 29]. Їх використовують як іонні мітки для мас-спектрометричних досліджень комплексів включення [30], вони також виявляють високу спорідненість до глибоких кавітандів [15, 16]. Передбачалося, що π-основна внутрішня поверхня гексамерної капсули (див. рис. 1.5.) утворюватиме С-Н--π-зв'язки з об'ємистими катіонами амонію і фосфонію в неполярних апротонних середовищах.

Ретельно висушений октаол не розчиняється в сухому $CHCl_3$ за кімнатної температури, а при нагріванні утворює стійкий гель, який

розчиняється в разі додавання невеликої кількості води. Спектр ПМР октаолу у вологому $CHCl_3$ (рис. 1.6., *а*) містить два синглети протонів резорцинольних кілець і один триплет метинових протонів зв'язок відповідно до C_{4v} -симетрії конформації "корона". Протони гідроксильних груп проявляються чотирма синглетами між 9,2 і 9,8 млн$^{-1}$, а їх відносна інтенсивність залежить від загального вмісту води у хлороформі. Хімічне зміщення сигналу протонів води змінюється залежно від вологості $CDCl_3$ у межах 2,2-3,4 млн$^{-1}$, очевидно, внаслідок утворення водневих зв'язків між молекулами і молекулами води [31].

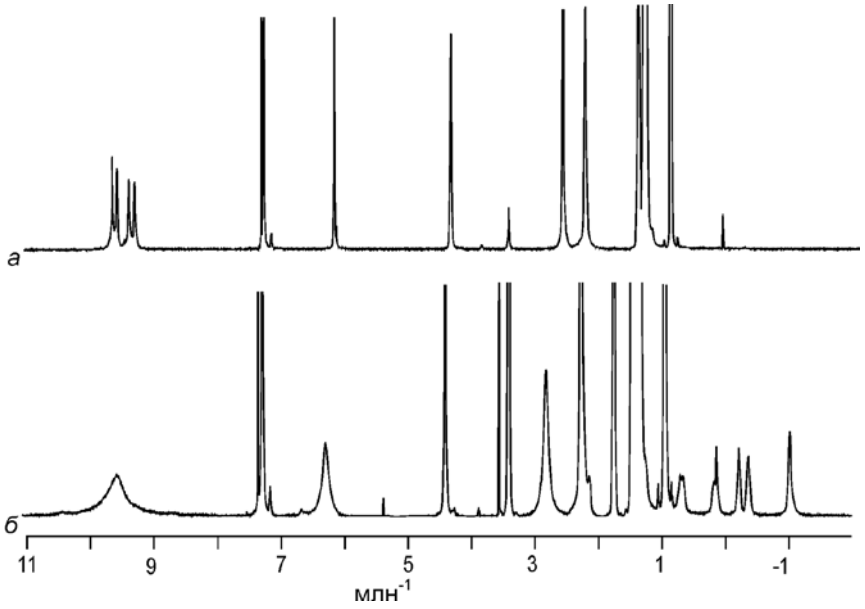


Рис 1.6. Спектри ПМР в $CDCl_3$ насиченому H_2O (600 МГц, 295 К):

а)- ліпофільний октаол ; *б*)- (ліпофільний октаол +бромід тетрагексиламоній Br^-

Додавання броміду тетрагексиламонію Br^- до розчину октаолу зумовлює уширення сигналів ПМР ОН-груп, води і протонів у положеннях 2 резорцинольних кілець, однак практично не впливає на їх хімічні зміщення (рис. 1.6, *б*) [32]. У сильнопольній частині спектра з'являються п'ять уширених сигналів зв'язаного катіона. Двовимірні спектри ЯМР ROESY та NOESY містять крос-піки хімічного обміну між сигналами вільних і

зв'язаних катіонів. Це засвідчує, що процес обміну "гостя" є повільним у шкалі часу ПМР за 295 К. Інтегруванням сигналів "гостя" і "господаря" встановлено, що шість молекул зв'язують один катіон тетрагексиламонію. Дослідженням цього комплексу методом ЯМР градієнтної спін-луни (*gradient spin echo*) виявлено значення коефіцієнта дифузії, характерне для великих агрегатів [33], і показано, що для утворення гексамерної капсули в $CDCl_3$ потрібно вісім молекул води. Наведені результати узгоджуються з включенням катіона у гексамерну капсулу, подібну до кристалічної структури 6 (1.51)·$8H_2O$ (див.рис. 1.5). Аналогічні капсульні комплекси утворюються між октаолом та бромідами тетрапентил-, тетрабутил-, тетрапропіламонію. Чим довші аліфатичні ланцюги "гостя", тим більш екранованими стають протони їхніх метильних груп (табл. 1.1).

"Гість"	Δδ(млн$^{-1}$)	V (нм^3)	КУ
6$CHCl_3$		0,450	0,33
(2.4) Br^- + 3$CHCl_3$	-1.36	0,480	0,35
(2.5) Br^- + 3$CHCl_3$	-1.28	0,543	0,39
(2.6) Br^- + 2$CHCl_3$	-1.92	0,533	0,39
(2.7) Br^- + 2$CHCl_3$	-2.20	0,598	0,43
(2.8) Br^- + $CHCl_3$	-1.12	0,589	0,42
(2.9) Br^- + $CHCl_3$	- 1.07	0,658	0,48

ТАБЛИЦЯ 1.1. Індуковані хімічні зміщення метильних протонів катіонів (1.4-1.9). Об'єми обмежені вандерваальсовими поверхонями гостей , коефіцієнти упаковки гексамерної капсули

Двовимірні спектри ЯМР COSY показують, що екранування метиленових груп інкапсульованого катіона поступово зменшується в міру віддалення від кінцевої метильної групи. Це означає, що алкільні ланцюги

інкапсульованих катіонів існують повністю в антиконформаціях (рис. 1.7., *а*). Описані результати узгоджуються з розміщенням атома азоту катіона в центрі порожнини гексамерної капсули та поступовим наближенням метильних і метиленових протонів "гостя" до резорцинольних кілець "господаря" з подовженням аліфатичних радикалів.

Спектри ПМР зв'язаного катіона тетрагептил- або тетраоктиламонію містять складні набори сигналів між 0,0 і -0,8 млн$^{-1}$ (рис. 1.7., *б,в*). Двовимірні спектри ЯМР ROESY і COSY показали, що сигнали метильних протонів інкапсульованого (1.8) або (1.9) зміщуються в бік сильного поля на 1,1 млн$^{-1}$, в той час як найбільш екранованими є протони четвертої метиленової групи. Це, найвірогідніше, зумовлено утворенням *гош*-конформацій при зв'язках 3-4 і 4-5 [34, 35]. Відповідно до цих даних і розрахунків методом молекулярної механіки алкільні радикали катіонів (1.8) і (1.9) мають згинатись у місті четвертої метиленової групи , щоб катіон міг розміститись у порожнині гексамерної капсули.

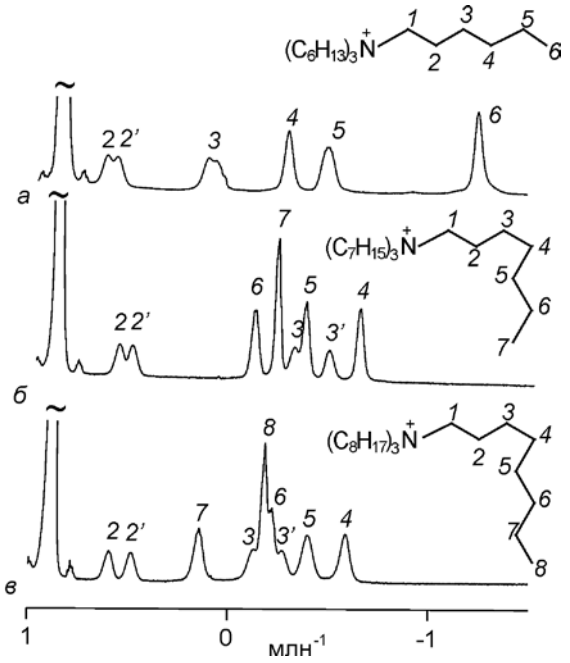


Рис 1.7. Спектри ПМР катіонів, інкапсульованих у гексамерній капсулі ($CHCl_3$, 600 МГц, [(1.56)] = 12 мМ, 323 К):

а)- (ліпофільний октаол +0.5 бромід тетрагексиламоній Br^{--}; *б*) ліпофільний октаол + (1.8)Br^-; *в*) (1.56) + (1.9)Br^-

Об'єм порожнини капсули $(1.51)_6 \cdot 8H_2O$ в кристалічному стані (1,4 $нм^3$) у декілька разів перевищує об'єм оточений вандерваальсовою поверхнею катіона (1.5). Діаметр гексамера становить близько 1,8 нм і свідчить про те, що катіон і аніон мають одночасно включатись у порожнину, оскільки розділення іонної пари на більш ніж 10 нм було б енергетично невигідним. Експериментально встановлено, що інкапсулю-вання катіона тетрабутиламонію не відбувається, якщо аніонами є об'ємисті BBu_4^-, BPh_4^- і TsO^-. Сильнопольні частини спектрів ПМР гексамерних комплексів із (2.6) I^- і (2.6) Br^- сильно різняться, а спектр ЯМР ^{19}F комплексу з (1.5) BF_4^- містить сигнали при -148,5 і -151,5 $млн^{-1}$, які відповідають вільним і включеним аніонам. Навіть після включення аніона в порожнині гексамерної капсули залишається доволі вільного простору для розміщення молекул розчинника. Положення сигналів інкапсульованих молекул $CHCl_3$ знаходилось методом ЯМР GOESY [39] з насиченням сигналу вільного хлороформу. Інтегруванням доведено, що кількість молекул включеного розчинника залежить від розміру співінкапсульованого катіона. Броміди тетрапропіл- і тетрабутиламонію займають порожнину разом з трьома молекулами хлороформу, броміди тетрапентил- і тетрагексиламонію- з двома, а броміди тетрагептил- і тетраоктиламонію залишають місце тільки для однієї молекули хлороформу. Індуковане інкапсулюванням хімічне зміщення сигналу $CHCl_3$ ($\Delta\delta$) становить -1,3 $млн^{-1}$ і майже не залежить від розміру співінкапсульованого катіона. Це означає, що інкапсульовані молекули хлороформу і резорцинольні кільця гексамерної капсули знаходяться на порівняно великій середній відстані розділяє.

Броміди алкілтрифенілфосфонію (1.10)Br^- і (1.11)Br^- також інкапсулюються гексамером октаолу у вологому $CDCl_3$. Утворені комплекси

стабільними в шкалі часу ПМР за 313 K, а сигнали фенільних фрагментів інкапсульованих катіонів знаходяться між 6,5 і 4,5 млн$^{-1}$ (рис. 1.8., *а*) [40].

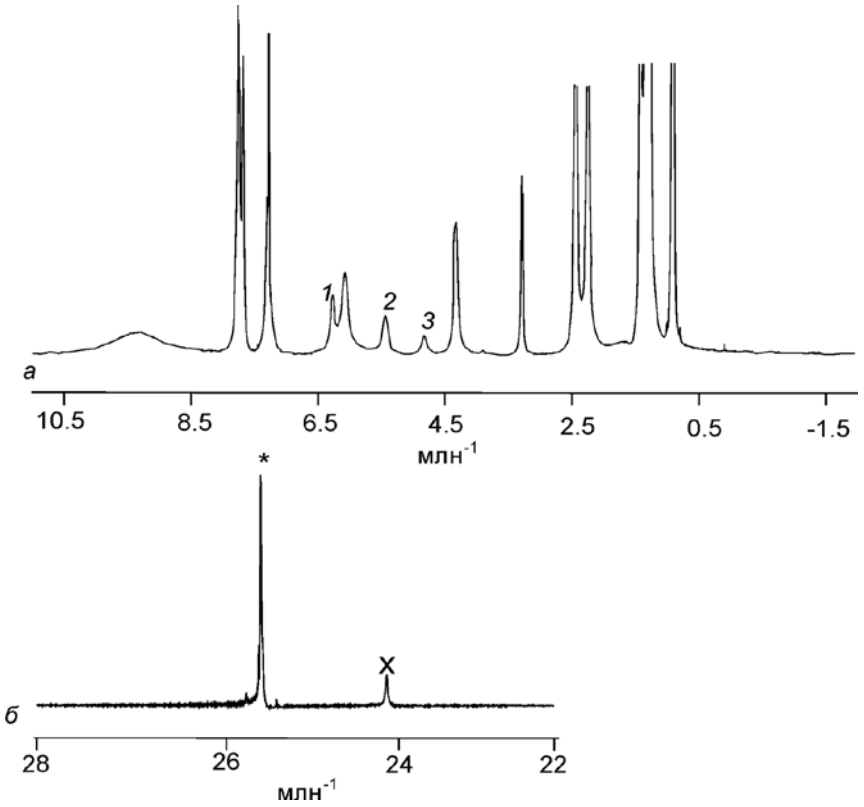


Рис 1.8. Спектри ЯМР комплексів складу 6:1 сполуки (1.56) із бромідом метилтрифенілфосфонію:

а)- (1.56) + (2.10)Br^- (ЯМР ^1H, 600 МГц, $CDCl_3$, 313 K, сигнали протонів інкапсульованого катіона (2.10) в орто- (*1*), мета- (*2*) і пара положеннях (*3*) до атома фосфору ; *б*)- (1.56) + (2.10)Br^- (ЯМР ^{31}P , 243 МГц, $CDCl_3$, 313 K, * , x -сигнали відповідно вільного та інкапсульованого катіонів

Згідно з розрахунками методом молекулярної механіки один катіон (2.10) може безконфліктно розміститися в порожнині гексамерної капсули, а протони в параположеннях до атома фосфору мають бути найближчими до ароматичних ядер гексамера, що повністю узгоджується з описаними даними спектроскопії ПМР. Подібний гексамерний комплекс утворюється також із

бромідом гексилтрифенілфосфонію (2.11) Br^-. Сигнал протонів метильної групи інкапсульованого катіона знаходиться при –0,8 млн$^{-1}$ подібно до гексамерного комплексу з бромідом тетрагексиламонію.

Ковалентний аналог іонної пари (2.5)Br^- - тетрабутилантимоній(V)-бромід включається в порожнину гексамерної капсули у вологому $CDCl_3$ [41]. Утворений комплекс кінетично стабільний у шкалі часу ПМР, а інтегруванням сигналів гостя і господаря показує, що одна молекула Bu_4SbBr зв'язується шістьма молекулами (1.56). Уширений сигнал протонів води знаходиться при 3,0 млн$^{-1}$, це означає, що водневозв'язані молекули води є компонентами гексамерного комплексу. Методом ЯМР GOESY у $CHCl_3$ встановлено, що дві молекули хлороформу разом з молекулою Bu_4SbBr включаються в порожнину гексамеру. Гексамерний капсульний комплекс утворюється також з Ph_4SbBr, в той час як неполярні Bu_4Sn і Bu_4Ge не інкапсулюються.

2.2. Комплекси – матрьошки

Великі молекулярні капсули здатні до самозбірки у нанококомплекси, що забезпечують унікальне мікросередовище для дослідження міжмолекулярних взаємодій. У кристалічному стані шість молекул резорцинарену 1a та вісім молекул води утворюють величезну молекулярну капсулу (рис. 1.9.), стабілізовану за допомогою 60 водневих зв'язків. Ліпофільний резорцинарен 1b утворює подібні збірки у вологому бензолі або хлороформі.

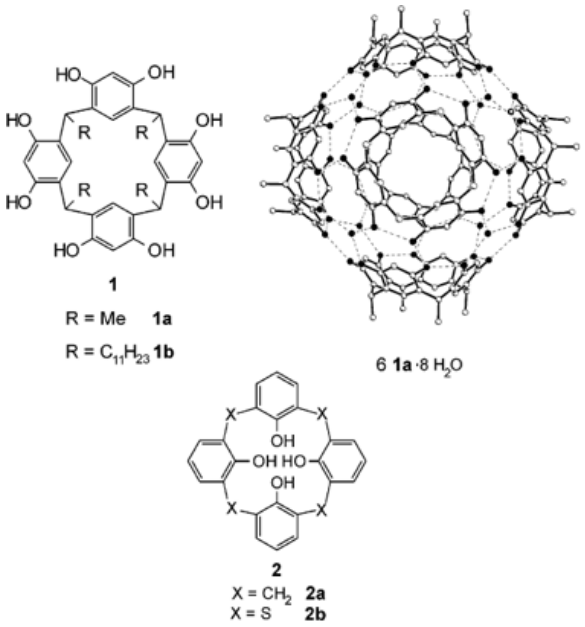


Рис.1.9. Резорциноларени, гексамерна капсула (1) та калікс[4]аренові гості (2)

За допомогою методів ЯМР було показано, що гексамерна капсула може захоплювати шість або вісім невеликих молекул (наприклад, хлороформ, бензол, глутарову кислоту), або троє гостей середнього розміру (Et_3NHCl), або одного об'ємного гостя такого як R_4NBr, Bu_4SbBr або кобальтоценову сіль. Калікс[4]арен у нанокапсулі має форму конуса, інкапсуляція призводить до його конформаційної стабільності при температурі до 323К.[42]

У рідкісних випадках великі молекулярні комплекси здатні до самозбирання з утворенням комплексу всередині комплексу. Такі структури мають назву матрьошки та є дуже стабільними.

Молекули калікс[4]арену (та тіакалікс[4]арену — структура, подібна до калікс4арену, проте замість атомів вуглецю, що з'єднують кільця бензолу розташовуються атоми сірки) можуть формувати матрьошки, інкапсулюючись у гексамерну резорциноларенову капсулу за допомогою катіону, наприклад, тетраметиламонію (Me_4N^+), який є комплементарним до

порожнини калікс4арену. Згідно спектру NOESY, катіон лежить в **π**-порожнинах резорциноларенового димеру .

Як було досліджено за допомогою спектрів ЯМР коінкапсуляція залежить від протиіонів ($Me_4N^+Br^-$, $Me_4N^+BF^{4-}$ або $Me_4N^+TsO^-$), які використовують як "гостей" з зовнішньої частини гексамерної капсули, щоб компенсувати заряд катіону.

Інкапсуляція робить компекси більш стабільними при дії температури та факторів навколишнього світу, формує мікросередовище для вивчення захвачених гексамерною капсулою молекул та внутрішньомолекулярних взаємодій. Комплекси матрьошки можуть включати неорганічні катіони, малі гідрокарбонати, біологічно активні речовини: холін, циплатін, які використовують для подальших досліджень.

Декілька самокомплементарних капсул здатні утворювати разом димерну капсулу, яка утримується за рахунок водневих зв'язків та в яку можуть бути обернено захвачені гості. Капсули з водневими зв'язками є дуже "добрими" господарями для гостей - нейтрально заряджених молекул та йонів. Інкапсуляція "потрібного" гостя є енергетично вигідним процесом, бо відбувається заповнення порожнини та сприяє димеризації.

Гетеродимерні капсули утворюються при взаємодії двох комплементарних напівсферичних капсул. Кожна з молекул є самокомплементарною містить донорні та акцепторні групи, які сприяють утворенню міцних водневих зв'язків. При формуванні димеру утворюється π-основна закрита порожнина. Наприклад, агрегація двох гомодимерних капсул калікс[4]аренових та тетраурилових похідних у диспропорційному відношенні призводить до утворення гетеродимеру. Резорцинаренові тетраефіри формують капсулу в присутності катіона тропілію($C_7H_7^+$). При зв'язуванні з катіоном відбувається перенос заряду, що супроводжується зміщенням спектру ЯМР резорцинаренів — сигналу містків та зміною їх кратності, також змінюється сигнал протонного обміну між водою та ОН-групами з утворенням сильних водневих зв'язків та появою оранжевого

кольору. Ступінь димеризації капсули резорциноларену залежить від кількості солі тропілію.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Комп'ютерні програми для побудови, аналізу та оптимізації моделей

2.1.1 PC Model .

PCMODEL - це інтерактивна програма молекулярного моделювання для вивчення органічних та неорганічних молекул. PCMODEL простий у використанні та має ряд структур, що дозволяють створити молекули та відобразити енергію та варіанти оптимізації структур [43].

2.1.1.1. Список основних функцій панелі меню програми PC Model

Edit Menu

- *Draw* – допомагає намалювати структуру.
- *Erase* – видаляє всі структури
- *Hide Hydrogens* - робить водневі зв'язки в структурі невидимими, але не видаляє їх.
- *Orient_XY* - Орієнтує вибрані три атоми в площині XY таким чином:

перший атом орієнтує на початку координат, другий атом вздовж осі та

третій атом орієнтує у площині YZ.

View Menu

- *Control Panel* - відкриває діалогове вікно для масштабування, трансляції та обертання структури.
- *Labels* - виводить діалогове вікно для зміни міток структури.
- *Stick Figure* - показує всі структури у вигляді паличок (звичайний вигляд).

- *Ball and Stick* - показує всі структури у вигляді кульок.
- *Wht/Black* – обирає колір фону
- *Top View* - показує вид зверху поточної структури
- *Dipole Vector* – малює вектор дипольного моменту поточної структури.

Compute Menu

- *Minimize* – оптимізує поточну структуру.
- *Single Point* – рахує енергію поточної структури.
- *Dynam* – моделює молекулярну динаміку.
- *Dock* -моделює пошук структури з найменшою енергією взаємодії між двома структурами.
- *Batch*- читає багато структур та оптимізує їх.

Analyze Menu

- *Surface Area* – обчислює площу поверхні молекули.
- *Volume* – обчислює об'єм молекули.
- *Compare* – порівнює різні структури.

Substr Menu

- *Read* – Прочитує файл структури та позначає структуру як підструктуру.
- *Create* – позначає вибрану структуру як пдіструктуру.
- *Move* – Рухає вибрану підструктуру.
- *Connect* – Поєднує дві підструктури.
- *Erase* - Видаляє вибрану підструктуру.

Templates Menu – вікно для читання різних видів структур, наприклад, амінокислот, цукрів, нуклеотидів та ін. Також дозволяє читати вибрані функціональні групи.

Mark Menu

- *Fix Distance* – фіксує відстанб між будь-якими двома атомами (до 10 пар атомів).

- *Fix Angle* – фіксує кут.
- *Fix Torsions* – фіксує торсійний кут.

Options Menu

- *Force Field* – обирає силові поля.
- MMX – використовує силове поле, типи параметрів та атоми MMX.
- MMFF94 використовує силове поле, типи параметрів та атоми MMFF94.
- Amber використовує силове поле, типи параметрів та атоми Amber 95.

Tools menu

- *Select* -обирає атоми.
- *Draw* – малює карбоновий скелет або в площині екрана, або в площині

першого вибраного атому.

- *H/AD* – додає та видаляє водневі зв'язки.
- *Add_B* – додає зв'язки.
- *Del* – видаляє атом або зв'язок.
- *Move* – рухає атом у площині екрану.
- *Rot-B* – обертає вибрані 4 атоми навколо зв'язку.
- *PT* – діалогове вікно для вибору типу атома.
- *Metals* - діалогове вікно для вибору типу атома металічного елемента.

2.1.1.2. Короткий огляд до використання програми

Екран програми PC Model є двовимірним. Початкове введення відбувається при 0 на осі z. Сам екран є ксипланом. Таким чином,

шестикутник, намальований для представлення циклогексану за допомогою команди DRAW, спочатку є плоским. Для

отримання тривимірної структури, необхідно переміщувати атоми назад або вперед у площині z за допомогою команд IN та OUT у меню TOOLS.

Як тільки якась тривимірна інформація стане доступною, подальший структурний ввід може бути здійснений обертанням конструкції. Натискання правої кнопки миші призводить до обертання поточної структури. Переміщення миші ліворуч або праворуч обертає структуру навколо осі y, тоді як після переміщення миші вгору і вниз, конструкція обертається навколо осі x. Утримуючи клавішу Shift під час перетягування миші, призводить до повертання структури навколо осі Z.

Якщо вибрати атом і зв’язати з новим атомом, новий атом буде лежати паралельно вибраному атому вздовж координати, перпендикулярної до екрану. Складні структури легше будувати за допомогою підструктур використовуючи команди ADD, ROTATE і MOVE. Також можна використовувати побудовані шаблони підструктур, зберігаючи оптимізовані структури у файлах MMX або PCM [43].

Потрібні парамаетри обираються, вказуючи на параметр і клацаючи курсором миші. Аналогічно, атоми вводяться або вибираються, вказуючи на відповідне місце в вікні для малювання.

1.2. WebLab ViewerPro.

WebLab ViewerPro – це програма, яка представляє апаратну можливість стерео-візуалізації молекул [44]. Для створення стереозображень використовується техніка "чергування полів із послідовністю". WebLab ViewerPro розраховує оптимальне міжосьове розділення та значення перекосу стерео проекції (корекція асиметрії) в залежності від розміру

моделі. Міжосьове розділення – це відстань між віртуальними точками зору в стереозображенні.

Програма також використовує проекції зміщення для кожного ока, щоб забезпечити комфортний баланс між позитивним та негативним паралаксом у стереозображенні.

1.3. Swiss pdb viewer 4.1.0

Swiss-PdbViewer 4.1.0 - це програма для спрощення аналізу біомолекулярних структур, вивчення взаємодії між різними молекулами, знаходження та визначення помилок у моделях та генерації зображення, придатних для наукових публікацій [45].

Після відкриття моделі PDB, програма дозволяє аналізувати її структуру з різних сторін, гортаючи та обертаючи за допомогою миші та кнопок на панелі інструментів. За допомогою "Панелі керування" можна вибрати, які групи залишаться видимими, а які будуть приховані для спрощення візуалізації певних регіонів у моделі. Дії, описані вище, можливі як для окремої групи молекул, так і для всієї структури. Крім того, програма надає можливість налаштувати колір певних груп для привернення уваги до них у презентації чи статті.

За допомогою Swiss-PdbViewer також можна робити аналіз вільного простору, порожнин у молекулярних структурах, створювати поверхні та обчислювати їх об’єм.

2.2. Спектральні дослідження

2.2.1. ЯМР та ЯМР-спектроскопія

Ядерно магнітний резонанс (ЯМР) - резонансне поглинання електромагнітної енергії парамагнітною системою атомних ядер, що

знаходяться в постійному магнітному полі. ЯМР відкрив Е. Перселла разом з іншими (1945) і незалежно Ф. Блох (1946). Спостерігається в сильному постійному магнітному полі напруженості H_0 при одночасному впливі на зразок слабкого радіочастотного поля, напруженість якого H_1 перпендикулярна H_0.

ЯМР обумовлений наявністю у ядер спіна I і пов'язаного з ним магнітного моменту $\mu = g_я \beta I$, де $g_я$ - ядерний фактор спектроскопічного. розщеплення, що має різне значення для різних ядер; β - ядерний магнетон. Наявність у ядер магнітних моментів обумовлює їх парамагнітну поведінку в постійному магнітному полі.

Згідно квантової теорії, в магнітному полі H_0 стани ядерного спіна квантовані, тобто його проекції mI на напрямок зовнішнього поля дискретні і можуть приймати тільки одне зі значень + I, + I-1, ..., -I (в разі ядра водню, має спін 1/2, можливі тільки 2 проекції - по полю і проти поля (mI = 1/2 і mI = -1 / 2). У найпростішому випадку ізольованих ядер, що не взаємодіють між собою, рішення рівняння для повної енергії взаємодії їх магнітних моментів з полем H_0 дає систему 2I + 1 еквідистантних енергетичних рівнів с енергією $\mathcal{E} = D g_я \beta H_0 mI$. Відстань між рівнями ΔmI = 1, і тоді $\Delta\mathcal{E} = g_я \beta H_0$.

Змінне магнітне поле може викликати переходи між цими рівнями, якщо його частота ν_0 задовольняє умові резонансу: $dE = h\nu_0$. При тепловій рівновазі на нижньому рівні E_1 (орієнтація магнітних моментів по полю) знаходиться більша кількість ядер, ніж на верхньому рівні E_2 (орієнтація магнітних моментів проти поля). Співвідношення населенностей нижнього N_1 і верхнього N_2 рівнів описується розподілом Больцмана.

$N_2 / N_1 = \exp(-\Delta\mathcal{E} / kT) = \exp(-g_я \beta H_0 / kT)$, де $\Delta\mathcal{E} = \mathcal{E}_2 - \mathcal{E}_1$, де k - постійна Больцмана, Т - абсолютна темп-ра .

При безперервному впливі резонансним радіочастотним випромінюванням частоти ν_0 відбуватиметься його поглинання і перехід ядер з нижнього стану $\mathcal{E}_1$ в верхнє $\mathcal{E}_2$, величини N_1 і N_2 можуть вирівнятись, після чого резонансне поглинання може припинитися (настане насичення). Кожен

атом характеризується певною резонансною частотою. Це дозволяє за допомогою ЯМР визначати наявність і кількість не тільки атомів конкретних хімічних. елементів в речовині, а й їх ізотопів.

На явищі ЯМР заснована ЯМР-спектроскопія. Спектри ЯМР реєструють за допомогою ЯМР-спектрометрів. Зразок досліджуваного речовини поміщають в котушку генеруючого контуру (в поле напруженості H_1), розташованого в зазорі магніту, що створює поле напруженості H_0 ($H_1 \perp H_0$). При $\nu = \nu_0$ настає резонансне поглинання, що викликає падіння напруги в контурі, в схему якого включена котушка зі зразком. Падіння напруги детектується, посилюється і подається на реєструючий пристрій.

Область спектра, в якій знаходиться сигнал, що детектується, з одним або декількома максимумами, називають смугою поглинання ЯМР. Ширина смуги, виміряна на половині максимальної. інтенсивності і виражена в Гц, називається шириною смуги ЯМР. Дозвіл спектра ЯМР - мінімальна ширина смуги ЯМР, яку дозволяє спостерігати даний спектрометр.

Основний параметр спектру ЯМР - хімічний зсув частоти, що виникає внаслідок того, що електронні оболонки атомів частково екранують магнітні моменти ядер, і ν_0 вільного атома відрізняється від ν_0 атома в рідині або в твердому тілі. Він несе інформацію не тільки про характер міжатомних зв'язків, але і про розташування сусідніх атомів.

ЯМР-спектроскопія - один з основних. фізико-хімічні. методів аналізу речовини. Основна область застосування - органічна. хімія, аналіз різних хімічних процесів за участю парамагнітних ядер, перш за все водню (дає інформацію про конформаційні рівноваги, водневі зв'язки і асоціації в рідинах, метало- і прототропії, впорядкованості і розподілі ланок в полімерних ланцюгах, адсорбції речовин і ін.). ЯМР використовують для вивчення рідких кристалів, дифузії атомів і молекул в твердих тілах, електронної структури іонних кристалів, а також для дослідження різноманітних процесів в аморфних речовинах і монокристаллах. На ЯМР заснована магнітно-резонансна томографія.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Теоретичні дослідження інкапсулювання комплексів типу гість-господар гексамерними капсулами калікс[4]резорциноларенів.

Теоретичні дослідження проводили за допомогою комп'ютерних програм PC Model v7.5, WebLab ViewerPro, та Swiss pdb viewer 4.1.0. Основним завданням була побудова моделей та аналіз їх енергетичних характеристик.

3.1.1. Побудова початкової моделі, та вибір силового поля оптимізація структури комплексів

Для моделювання матрьошок, дослідження внутрішньомолекулярних взаємодій, розрахування термодинамічних параметрів, дії силового поля було використано програму PC model.

Першим завданням для дослідження інкапсуляції комплексів гість-господар гексамерними капсулами калікс[4]резорциноларенів було зробити модель гексамерної капсули калікс[4]резорциноларену (рис.3.1.), а також моделі «гостей» гексамерної нанокапсули: калікс[4]арену, катіону тетраметиламонію, молекулу хлороформу, молекулу води та аніону I^-. Структури моделей було намальовано за допомогою команди draw у програмі PC model v7.5. Після конструкції моделей, їх було оптимізовано (тобто знайдено мінімальну енергію, яка відповідає енергетично найвигіднішій конформації) командами compute- minimize.

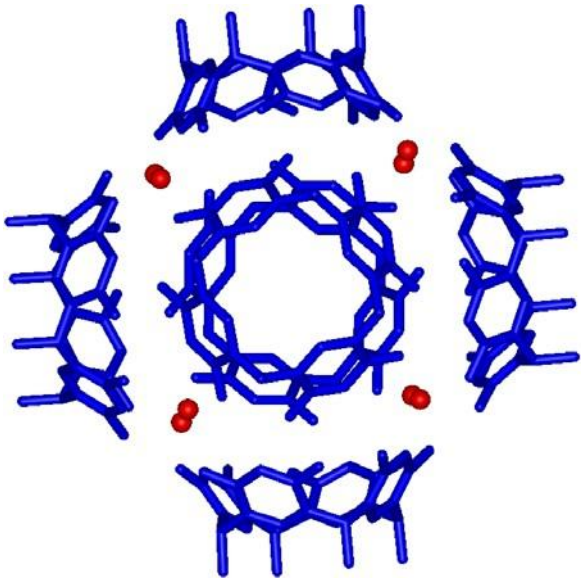


Рис.3.1. Модель гексамерної калікс[4]резорциноларенової капсули. Синім позначено карбоновий скелет структури. Червоним – атоми Оксигену. Атоми Гідрогену прибрані для покращення візуалізації структури. Рисунок зроблено у програмі WebLab ViewerPro.

Важливим кроком є також підбір оптимального силового поля. У роботі було використано силові поля ММХ та ММFF94. Силове поле ММХ застосовує у розрахунках методи молекулярної механіки та квантової механіки, а ММFF94 користується лише молекулярно-механічним інструментом. Проте силове поле ММХ має ряд особливостей, серед яких, наприклад, сприйняття ароматичних кілець як чергування одинарних та подвійних зв’язків, а не як π-спряжену систему, тому для ефективного дослідження при використанні цього силового поля, атоми ароматичних кілець виділяють як π-атоми. Крім цього силове поле ММХ завищує значення електростатичної енергії, Наприклад, при додаванні аніону до комплекса калікс[4]арену з катіоном та водою відбувається сильне стискання структури, катіон зміщується до води і кількість вільного простору всередині зростає. Тому у роботі при моделюванні процесів інкапсуляції були використані обидва силові поля. Поле ММFF94 застосовувалось для розрахунку

ароматичних сполук та кулонівських взаємодій, а ММХ — для усіх інших структур.

Для візуалізації та презентації молекул було використано програму WebLab ViewerPro.

3.1.2. Побудова та аналіз моделі капсули, заповненої хлороформом (6 молекул)

Наступним завданням було оцінити, чи можливо помістити у калікс[4]резорциноларенову гексамерну капсулу шість молекул хлороформу ($CCl^{3)}$ та побудувати модель цієї структури. Для знаходження об'єму молекул, аналізу вільного простору та наявності порожнин використовувалася програма Swiss-PdbViewer 4.1.0. Команда quality(якість) дозволяє визначити об'єм як молекулярної структури, так і порожнини нанокапсули. Щоб визначити об'єм молекули CCl^3 – якість була поставлена вища (quality =6) для кращої апроксимації поверхні. Для оцінки об'єму порожнини нанокапсули – якість навпаки було знижено (quality =4), щоб визначити тільки об'єм доступний для розчинника без розрахунку «зайвих» доступних місць (див. таблицю 3.1.).

Таблиця 3.1. Значення об'єму молекул хлороформу та калікс[4]резорциноларенової гексамерної капсули розраховані у програмі Swiss-PdbViewer 4.1.0.

Назва структури	Об'єм, A^3
Одна молекула хлороформу	133
6 молекул хлороформу	798

Гексамерна капсула	1298

Виходячи з вище наведених результатів було пораховано коефіцієнт заповнення капсули молекулами CCl^3, як частку об'єму молекул CCl^3 на об'єм калікс[4]резорциноларенової гексамерної капсули:

$\nu = 798\ A^3 / 1298\ A^3 = 0, 61$

Тобто хлороформ займає 61% порожнини гексамерної капсули.

За допомогою програми PC model v7.5 і зроблених раніше (див. вище) моделей калікс[4]резорциноларенової гексамерної капсули та молекул хлороформу, була побудована модель гексамерної капсули, заповненої шістьома молекулами CCl^3 (рис.3.2.).

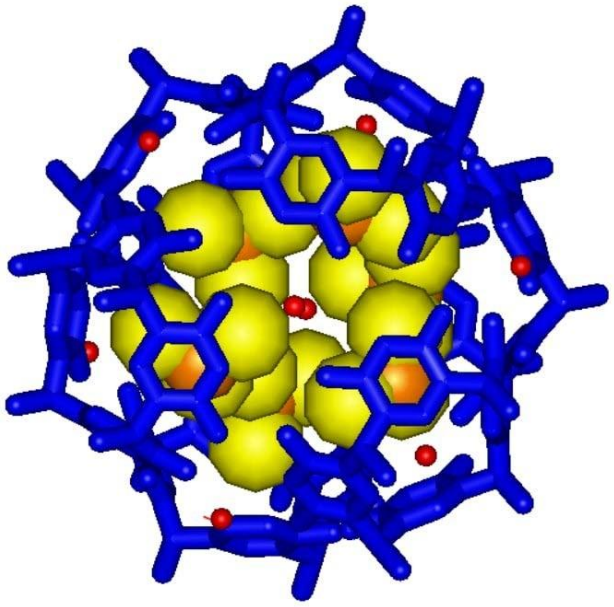


Рис.3.2. Модель гексамерної калікс[4]резорциноларенової капсули заповненої хлороформом (6 молекул). Синім позначено структуру капсули. Всередині структури – хлороформ, жовтий – атоми хлору, помаранчевим – атоми карбону. Червоні – атоми Оксигену. Атоми Гідрогену прибрані для покращення візуалізації структури. Рисунок зроблено у програмі WebLab ViewerPro.

Для конструювання моделі, молекули CCl^3 переміщували усередину капсули за допомогою команд substr, read, control panel. При додаванні кожної наступної молекули CCl^3 структуру оптимізували, у силових полях ММХ та MMFF94 при чому енергія постійно знижувалась (таблиця 3.2.), що означає проходження енергетично вигідного процесу.

Таблиця 3.2. Обчислення енергії гексамерної капсули при поступовому заповненні молекулами хлороформу. Розрахунки зроблені у програмі PC model v7.5 з використанням силових полів ММХ та MMFF94.

Назва структури	Енергія (ММХ), ккал/моль	Енергія (MMFF94), ккал/моль
CCl^3	0	0
Гексамерна капсула (порожня)	31	22
Капсула+1 CCl^3	19	10
Капсула+2 CCl^3	5	-5
Капсула+3 CCl^3	-7	-18
Капсула+4 CCl^3	-21	-32
Капсула+5 CCl^3	-35	-44
Капсула+6 CCl^3	-49	-57

Використовуючи результати, наведені вище було пораховано енергію зв’язування молекули CCl^3 у обох силових полях. Для цього знайшли енергію зв’язування 6 молекул CCl^3: віднявши від енергії капсули, наповненої 6

молекулами CCl^3 енергію пустої капсули та енергію молекули CCl^3, помножену на 6 (оскільки 6 молекул).

Для поля ММХ:

-49 ккал/моль -31 ккал/моль -(6 * 0 ккал/моль) = -80 ккал/моль енергія зв'язування 6 молекул CCl^3.

Тоді для того, щоб знайти енергію зв'язування однієї молекули CCl^3, потрібно поділити знайдене значення на кількість молекул.

-80 ккал/моль /6 = -13,3 ккал/моль.

Для поля ММ FF94

-57 ккал/моль -22 ккал/моль -(6 * 0 ккал/моль) = -79 ккал/моль енергія зв'язування 6 молекул CCl^3.

Тоді для того, щоб знайти енергію зв'язування однієї молекули CCl^3, потрібно поділити знайдене значення на кількість молекул.

-79 ккал/моль /6 = -13,2 ккал/моль.

Отже, у обох силових полях значення енергії зв'язування однієї молекули CCl^3 вийшло приблизно однаковим. Додавання у калікс[4]резорциноларенову гексамерну капсулу молекул CCl^3 сприяє її стабілізації до дії температури та факторів навколишнього середовища.

3.1.3. Побудова та аналіз моделі капсули, заповненої комплексами калікс[4]арену з катіоном тетраметиламмонію та водою.

Для подальших досліджень інкапсуляції комплексів гість-господар, потрібно було зробити ще одну модель капсули, заповненої комплексами калікс[4]арену з катіоном та водою.

Модель будували у програмі PC model v7.5 із зроблених раніше (див. вище) моделей калікс[4]резорциноларенової гексамерної капсули, катіону тетраметиламмонію, калікс[4]арену та води.

Катіон створює відкритий заряджений комплекс, що дозволяє “поміститися” у велику капсулу. Згідно методу молекулярної механіки молекула калікс[4]арену повинна розташовуватися у нанокапсулі навпроти резорциноларену (face-to-face). Побудована у PC model v7.5 модель підтвердила цю гіпотезу (рис.3.3)

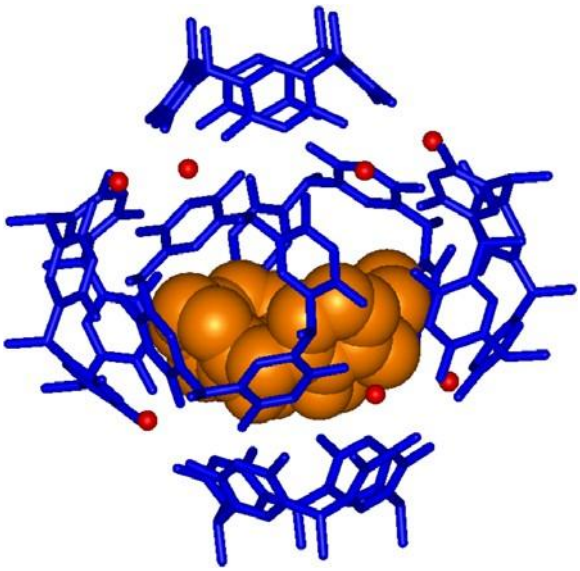


Рис.3.3. Модель гексамерної калікс[4]резорциноларенової капсули заповненої калікс[4]ареном. Синім позначено структуру капсули. Всередині структури калікс[4]арен – помаранчевий. Червоні – атоми Оксигену. Атоми Гідрогену прибрані для покращення візуалізації структури. Рисунок зроблено у програмі WebLab ViewerPro.

Залишковий об’єм займає вода та катіон тетраметиламонію, який було інкапсульовано разом з молекулою калікс[4]арену у капсулу за допомогою

команди substr, read, control panel. Після кожного кроку модель оптимізували, знаходячи найбільш енергетично вигідну структуру (рис.3.4.)

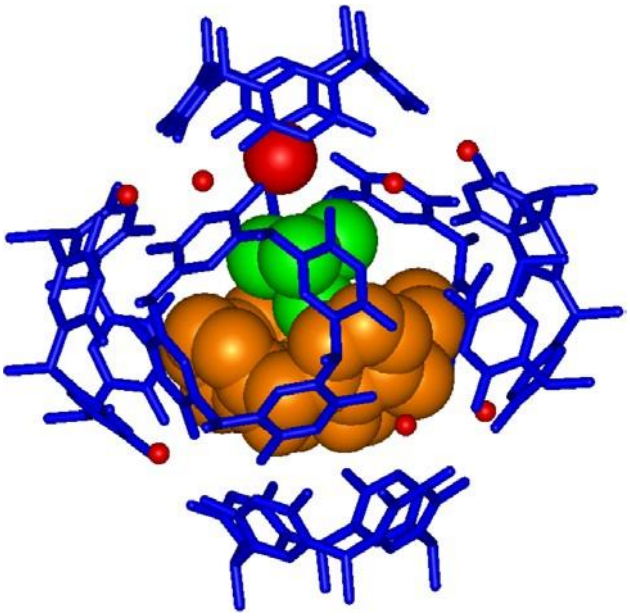


Рис.3.3 Модель гексамерної калікс[4]резорциноларенової капсули заповненої калікс[4]ареном, катіоном тетраметиламонію та водою. Синім позначено структуру капсули. Всередині структури калікс[4]арен - помаранчевий, катіон тетраметиламонію - зелений. Червоні – атоми Оксигену. Атоми Гідрогену прибрані для покращення візуалізації структури. Рисунок зроблено у програмі WebLab ViewerPro.

Щоб компенсувати позитивний заряд всередині капсули було використано модель негативно зарядженого аніону I^-, який розташовували зовні капсули. Для аналізу енергії зв’язування, для всіх компонентів капсули, включаючи саму гексамерну капсулу, було пораховано енергію, застосовуючи силове поле MMFF94 (таблиця 3.3.)

Таблиця 3.3. Обчислення енергії гексамерної капсули та її компонентів калікс[4]арену, катіону тетраметиламмонію, води. Розрахунки зроблені у програмі PC model v7.5 з використанням силового поля MMFF94.

№	Назва структури	Енергія у MMFF94, ккал/моль
1	Молекула води	0
2	Катіон тетраметиламмонію	15
3	Калікс[4]арен	65
4	Гексамерна капсула	22
5	Гексамерна капсула+ калікс[4]арен	39
6	Гексамерна капсула+ калікс[4]арен+ катіон	15
7	Гексамерна капсула + калікс[4]арен + катіон +вода	3

Використовуючи результати, наведені вище було пораховано енергію зв’язування молекули води, катіону тетраметиламмонію, калікс[4]арену у силовому полі MMFF94. Для спрощення візуалізації результатів номера структур у таблиці співпадають з індексами енергій.

Для молекули води маємо:

$E_{зв.\ води} = E_7 - E_6 - E_1$

$E_{зв.\ води}$ = 3 ккал/моль - 15 ккал/моль - 0 ккал/моль = -12 ккал/моль.

Для катіону тетраметиламмонію:

$E_{зв.кат.} = E_6 - E_5 - E_2$

$E_{зв.кат.}$ = 15 ккал/моль - 39 ккал/моль – 15 ккал/моль = -39 ккал/моль.

Для калікс[4]арену:

$E_{зв.кал} = E_5 - E_3 - E_4$

$E_{зв.кал}$ = 39 ккал/моль - 65 ккал/моль – 22 ккал/моль = -48 ккал/моль.

Найменше значення енергії зв’язування у калікс[4]арену (-48 ккал/моль). Тобто взаємодія капсули з цією структурою є найміцнішою. З наведених вище результатів також видно, що при додаванні всіх «гостей» енергія капсули зменшується (з 22 ккал/моль для пустої капсули до 3 ккал/моль для капсули, заповненої калікс[4]ареном, катіоном та водою) Це вказує на протікання енергетично вигідного процесу. Отже, інкапсуляція калікс[4]арену, катіону тетраметиламонію та води сприяє стабілізації капсули та утворенню комплексів – матрьошок.

3.1.4. Моделювання реакції заміщення хлороформу на суміш катіону тетраметиламмонію та аніону I- в калікс[4]арені

Наступним завданням було визначити, чи витіснить комплекс аніону з катіоном хлороформ з калікс[4]арену. Для цього потрібно змоделювати реакцію заміщення та порахувати, чи буде ця реакція енергетично вигідною (тобто, фактично, чи відбудеться вона експериментально). Реагентами було обрано сіль (суміш катіону тетраметиламмонію та аніону I^- , які є компонентами гексамерної капсули у попереднбому досліді) та суміш калікс[4]арену з хлороформом. Передбачалося, що сіль витіснить хлороформ з калікс[4]арену з утворенням комплексу калікс[4]арен + сіль.

Для визначення енергій кожного з реагентів використовували програму PC model v7.5 з силовим полем MMFF94, оптимізуючи моделі структур. Результати енергій наведено у таблиці 3.

Назва структури	Енергія, ккал/моль

Сіль (катіон+аніон)	14,1
Калікс[4]арен + CCl^3	52
Катіон + калікс[4]арен + аніон	57,6
CCl^3	0

Таблиця 3. Результати розрахунку енергій реагентів та продуктів реакції заміщення у силовому полі MMFF94. Для обчислень використовувалась програма PC model v7.5.

Щоб порахувати чи є процес енергетично вигідним використовували формулу

$\Delta H = E_к - E_{поч}$, де ΔH – ентальпія, $E_к$ – кінцева енергія, тобто енергія продуктів реакції, а $E_{поч}$ - початкова енергія, тобто енергія реагентів.

У нашому випадку $\Delta H = (57,6+0) – (14,1+52) = -8.5$ ккал/моль.

Енергія Гіббса розраховується по формулі: $\Delta G = \Delta H – T\Delta S$, де T – значення температури, ΔS – значення ентропії.

$T\Delta S$ прямує до нуля, через присутність однакової кількості частинок та рівної температури, тому енергія Гіббса приблизно дорівнює значенню ентальпії, тобто $\Delta G=-8.5$ ккал/моль.

Оскільки енергія від’ємна – процес екзотермічний, енергетично вигідний, тобто реакція заміщення буде проходити і сіль витіснить хлороформ з калікс[4]арену.

ВИСНОВКИ

1) Силові поля MMFF94 та MMX залишають структуру стабільною та підходять для оптимізації молекул.

2) Комплекс калікс[4]арену з катіоном тетраметиламмонію та аніоном I^- є більш стабільним ніж суміш калікс[4]арену з хлороформом, а отже, більше підходить у якості «гостя» для структури «матрьошка».

3)Було розраховано коефіцієнт заповнення гексамерної капсули молекулами хлороформу за допомогою програми swiss pdb viewer.

4)Калікс[4]арен зв’язується з гексамерною капсулою більш ефективно ($E_{зв.}$ = -48 ккал/моль) ніж хлороформ, катіон тетраметиламмонію та вода.

5)За допомогою теоретичних досліджень було підтверджено, що інкапсуляція молекул хлороформу, катіону тетраметиламмонію, води, калікс[4]арену є енергетично вигідним процесом, що сприяє стабілізації структури.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1) Benita. S. 1998. Microparticulate drug delivery systems: release kinetic models. Microspheres, Microcapsules and Liposomes (the MML Series). R. Arshady (Ed.), Citrus Books, London, pp. 255- 278.

2) Nanocapsules Market Analysis By Application (Healthcare, Food & Nutraceuticals, Cosmetics, Agricultural Production, Others); By Therapy Area (Oncology, Pain Management, Endocrinology, Others), And Segment Forecasts, 2018 – 2025 GVR-1-68038-748-3.

3) Kothamasu P, Kanumur H, Ravur N, Maddu C, Parasuramrajam R, Thangavel S. Nanocapsules: the weapons for novel drug delivery systems. Bioimpacts. 2012;2(2):71-81. doi:10.5681/bi.2012.011

4) Shen Y, Jin E, Zhang B, Murphy CJ, Sui M, Zhao J, et al.2010 Prodrugs Forming High Drug Loading Multifunctional Nanocapsules for Intracellular Cancer Drug Delivery. *J Am Chem Soc*, 132(12), 4259-65

5) Huynh NT, Passirani C, Saulnier P, Benoit JP. Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine. Int J Pharm. 2009 Sep 11;379(2):201-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.04.026. Epub 2009 May 4. PMID: 19409468.

6) C.Mayer, Nanocapsules as drug delivery system, International Journal of artificial organs, 2005: 11, 1163-1171

7) Radhika PR, Sasikanth and Sivakumar T. 2011 Nanocapsules: A new approach for drug delivery. *Int J Pharma Sci Res*, 2(6), 1426-29

8) Diaspro A, Krol S, Cavalleri O, Silvano D and Gliozzi A . 2002 Microscopical characterization of nanocapsules templated on ionic crystals and biological cells toward biomedical applications. *IEEE Trans Nanobioscience*, 1(3), 110-15

9) Berger M. 2006. Rare-earth nanocapsules as a new type of nanomaterial for cryogenic magnetic refrigerators. Nanowerk Spotlight.

Available form: http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=991.php [Retrieved April 04, 2012].

10) Alfredo Nuntsiata, Jovannie Method of lowering concentration of nitrogen oxides in medium through sorption with resorcinol [4] arenes WO 2006/136950 (28.12.2006)

11) Ravi Kumar, M. N. V. Handbook of Particulate Drug Delivery. 2-Volume Set. – American Scientific Publishers, 2008. – P. 750.

12) Тарасова Р.И. Биологически активные производные фосфорилированных карбоновых кислот / Р.И. Тарасова, В.В. Москва // Журн. общ. хим. – 1997. – Т. 67. – № 9. – С. 1483–1496.),

13) Сайфутдинова М.Н. Структура и фармакологическая активность комплекса по типу гость хозяин на базе каликс[4]резорцина и лекарственного препарата фосеназид/ Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4

14) 1. *Cram D. J, Tanner M. E., Thomas R.* The taming of cyclobutadiene // Angew. Chem. Int. Ed. -1991. -30, N 8. - P. 1024-1027.

15) 2. *Warmuth R., Marvel M. A.* 1,2,4,6-Cycloheptatetraene: room-temperature stabilization inside a hemicarcerand // Angew. Chem. Int. Ed. - 2000. - 39, N 6. - P. 1117-1119.

16) 3. *Warmuth R.* o-Benzyne: strained alkyne or cumulene? - NMR characterization in a molecular container // Angew. Chem. Int. Ed. - 1997. - 36, N 12. - P. 1347-1350.

17) 4. *Timmerman P., Verboom W., Van Veggel F.C.J.M. et al.* An organic molecule with a rigid cavity of nanosize dimensions // Angew. Chem. Int. Ed. - 1994. -33, N 12. - P. 1292-1295.

18) 5. *Böhmer V., Shivanyuk A.* Calixarenes in Self-Assembly Phenomena // Calixarenes in Action.; Ed. L. Mandolini, R. Ungaro.- Imperial College Press. World Scientific., 2000. - P. 201-238.

19) 6. *Rudkevich D. M.* Nanoscale molecular containers // Bull. Chem. Soc. Jpn.- 2002. -75, N 3. – P. 393–413.

20) 7. *Heinz T., Rudkevich D.M., Rebek J., Jr.* // Nature. - 1998. - 394. - P. 764-766.

21) 8. *Körner S. K., Tucci F. C., Rudkevich D. M. et al.* // Chem. Eur. J. - 2000. - 6, N 1. - P. 187-195.

22) 9. *Choi H.-J., Park Y. S., Cho C. S. et al.* Unusually stable molecular capsule formation of a tetraphenyleneurea cavitand // Org. Lett. - 2004. - 6, N 24. - P. 4431-4433.

23) 10. *Ebbing M. K. H., Villa M. –J., Valpuesta J. M., et.al.* Supramolecular chemistry and self- assembly special feature: Resorcinarenes with 2-benzimidazolone bridges: self-aggregation, self-assembled dimeric capsules, and guest encapsulation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2002. -99, N 8. – P. 4962-4966.

24) 11. *Lutzen A., Renslo R. A., Schalley C. A. et al.* Encapsulation of ion-molecule complexes: second-sphere supramolecular chemistry // J. Am. Chem. Soc. - 1999. - 121, N 32. - P. 7455-7456.

25) 12. *O'Leary B. M., Szabo T., Svenstrup N., et al.* "Flexiball" toolkit: a modular approach to self-assembling capsules // J. Am. Chem. Soc. - 2001. - 123, N 47. - P. 11519-11533.

26) 13. *MacGillivray L. R., Atwood J. L.* A chiral spherical molecular assembly held together by 60 hydrogen bonds // Nature. - 1997. - 389. - P. 469-472.

27) 14. *Aoyama Y., Tanaka Y., Toi H., Ogoshi H.* Polar host-guest interaction. Binding of nonionic polar compounds with a resorcinol-aldehyde cyclooligomer as a lipophilic polar host // J. Am. Chem. Soc. - 1988. -110, N 2. - P. 634–635.

28) 15. *Sarri P., Venturi F., Cuda F., Roelens S.* Binding of acetylcholine and tetramethylammonium to flexible cyclophane receptors: improving on binding ability by optimizing host's geometry //J. Org. Chem. - 2004. - 69, N11. - P. 3654-3661.

29) 16. *Bartoli S., Roelens S.* Binding of acetylcholine and tetramethylammonium to a cyclophane receptor: anion's contribution to the π-cation interactions // J. Am. Chem. Soc. - 2002. - 124, N 28. - P. 8307-8315.

30) 17. *Schalley C. A., Martin, T., Obst U., Rebek, J. Jr.* Characterization of self-assembling encapsulation complexes in the gas phase and solution // J. Am. Chem. Soc. - 1999. - 121, N 10. - P. 2133–2138.

31) 18. *Tanaka Y., Aoyama Y.* Molecular recognition. 13. Proton NMR characterization of the hydrogen bond network in the water complex of resorcinol-dodecanal cyclotetramer // Bull. Chem. Soc. Jpn. -1998. -63, N 4.- P. 3343–3344.

32) 19. Shivanyuk A., Rebek J. Jr. Reversible encapsulation by self-assembling resorcinarene subunits // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 2001. - 98, N 14.- P. 7662-7665.

33) 20. *Avram L., Cohen Y.* Effect of a cationic guest on the characterristics of the molecular capsule of resorcinarene: a diffusion NMR study // Org. Lett. - 2003. - 5, N 7. - P. 1099-1102.

34) 21. *Cohen Y., Avram L., Frish L.* Diffusion NMR spectroscopy in supramolecular and combinatorial chemistry: an old parameter - new insights // Angew. Chem. Int. Ed. - 2005. - 44, N 4. - P. 520-554.

35) 22. *Avram L., Cohen, Y.* The role of water molecules in a resorcinarene capsule as probed by NMR diffusion measurements // Org. Lett. - 2002. - 4, N 24. - P. 4365-4368.

36) 23. Web Lab Viewer Pro Version 5. 2000. Molecular Simulation Inc.

37) 24. *Scarso A., Trembleau L., Rebek J., Jr.* Helical folding of alkanes in a self-assembled, cylindrical capsule // J. Am. Chem. Soc. - 2004. - 126, N 41.- P. 13512-13518.

38) 25. *Trembleau L., Rebek J., Jr.* Helical conformation of alkanes in a hydrophobic cavitand // Science.- 2003. - 301. - P. 1219-1220.

39) 26. *Stonehouse J., Adell P., Keller J., Shaka A. J.* Ultrahigh-quality NOE spectra // J. Am. Chem. Soc. - 1994. - 116, N 13. - P. 6037-6038.

40) 27. *Shivanyuk A., Rebek J., Jr.* Molecular recognition of bulky phosphonium cations by resorcinarenes // Журн.Орган. Фарм. Хім. - 2004. - 2, № 4. - P. 7-10.

41) . Shivanyuk A., Rebek J. Jr. Reversible encapsulation of multiple neutral guests in hexameric resorcinarene hosts // Chem. Commun. - 2001- N 23. - P. 2424-2425.

42) *Shivanyuk A., Rebek J., Jr.*. Assembly of resorcinarene capsules in wet solvents // J. Am. Chem. Soc. - 2003. - 125, N 12. - P. 3432-3433.

43) PCMODEL V 7.5 //Molecular Modeling Software IBM and compatible PCs running the WindowsTM 95/NToperating system Apple Macintosh OS Linux and SGI Irix/ © 1993-2001 Serena Software.

44) WebLab ViewerPro Version 3.5 (5/26/98) Stereo Release Notes - Microsoft Windows NT / 95 / 98 (C) Copyright 1999 Molecular Simulations Inc.

45) https://www.softpedia.com/get/Science-CAD/Swiss-PdbViewer.shtml

46) Рембеза С. И. ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС // Большая российская энциклопедия. Том 35. Москва, 2017, стр. 633-634.