

**СТРУКТУРА И ВНУТРЕННЯЯ ДИНАМИКА  
НАНОКАПЕЛЬ В НИЗКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ  
РАСТВОРАХ ХИРАЛЬНЫХ ГЕЛАТОРОВ**

© 2015 г. Д. В. Зленко<sup>1\*</sup>, С. В. Стовбун<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

<sup>2</sup>Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва

\*E-mail: dvzlenko@gmail.com

Поступила в редакцию 07.08.2014

Решетка гелей, образующихся в растворах N-трифторацетилированных аминокислот (ТФААС), составлена уединенными, квазиодномерными струнами. Ранее было показано, что при концентрациях гелатора ниже порога гелеобразования в растворе присутствует дисперсная фаза, состоящая из двух фракций (наноразмерной и субмикроскопической). Методом молекулярной динамики смоделирован процесс формирования частиц наноразмерной фракции. Показано, что ее элементы являются жидкими, содержащими растворитель наночастицами с диаметром 2–3 нм, обладающими высокой внутренней молекулярной подвижностью и предельно гетерогенной поверхностью с фрактальной размерностью ~1.6. Показана незначительная роль водородных связей при образовании наночастиц. Частицы субмикроскопической фракции были отождествлены с мезофазой. Равновесие между наночастицами и мезофазой, наблюдаемое в течении  $10^5$  с, указывает на формирование частиц мезофазы за счет конденсации наночастиц. Именно предельная гетерогенность определяет сосуществование частиц дисперсной фазы с разными размерами. С увеличением размера частиц высокая внутренняя подвижность наночастиц сменяется ориентационным порядком, характерным для мезофазы, который, по-видимому, в процессе дальнейшей конденсации ТФААС переходит в дальний порядок, характерный для квазиодномерных супрамолекулярных струн.

*Ключевые слова:* гелеобразование, молекулярная динамика, дисперсная фаза, наночастица, поверхность, фрактал, нуклеация.

DOI: 10.7868/S0207401X15070122

**ВВЕДЕНИЕ**

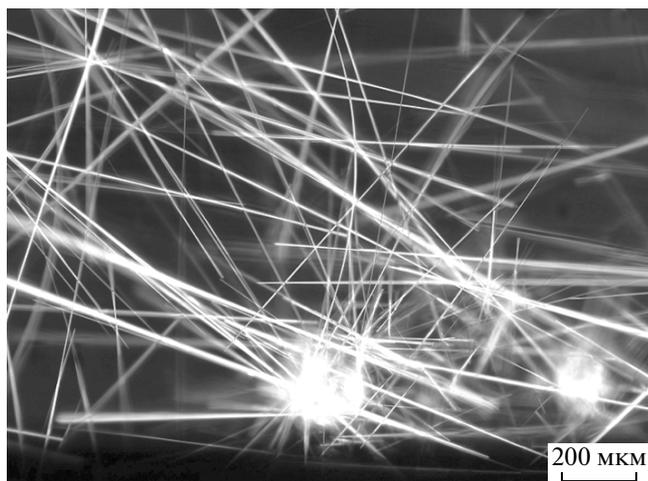
За последние 20 лет было установлено достаточно большое химическое разнообразие хиральных гелаторов  $\sim 10^3$ , растворы которых отверждаются значительно ниже перколяционного порога образования изотропного геля [1–9]. Анизометрические или тканеподобные структуры были обнаружены в растворах замещенной каприновой кислоты [4], L-глутаминовой кислоты [5], фенилаланина [6], гидрофобных производных мочевины [7], а также в растворах гидрофобных фторамидов [8].

Образование таких гелей наблюдается также в растворах низкомолекулярных ( $M_r \sim 200$  Да) N-трифторацетилированных аминокислот (ТФААС) [2]. В отличие от более крупных, описанных ранее фторамидов [8], малая молекулярная масса и изометричность молекул ТФААС, как было показано нами ранее [9], нивелируют влияние объемного гидрофобного радикала на структуру геля и приводят к образованию геометрически идеальной

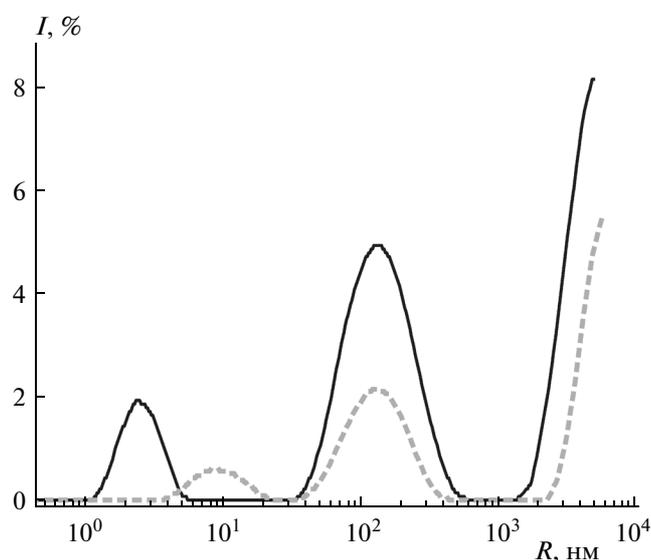
решетки, выявляя роль хиральности как структурообразующего фактора [9].

Экспериментальные доказательства того, что хиральные гели не являются непрерывными макроскопическими телами, а образованы отдельными супрамолекулярными струнами ТФААС, было получено авторами в работе [10]. Такие струны в растворе формируются независимо друг от друга, прямолинейны в масштабе  $\sim 100$  мкм и более и обладают дальним порядком в упаковке молекул (рис. 1). Струны формируются из элементов дисперсной фазы при охлаждении растворов ТФААС от  $70^\circ\text{C}$ . Концентрационные пороги их образования составляют примерно 0.1–0.2 мг/мл [2].

Ранее было показано, что растворы ТФААС с подпороговыми концентрациями содержат частицы дисперсной фазы [11], размер которых был установлен методом динамического рассеяния света (ДРС). Было установлено, что в растворах ТФААС постоянно (не менее 10 сут) присутствует дисперсная фаза, состоящая из двух фракций



**Рис. 1.** Микрофотография струн, образовавшихся при остывании раствора ТФААС-4 в циклогексане, полученные при помощи OLYMPUS BX51.



**Рис. 2.** Кривые динамического светорассеяния для системы ТФААС-5–циклогексан при концентрации ТФААС ниже порога образования струн. Измерения проведены с интервалом в 1 ч. Положение пиков может изменяться, но первый всегда расположен в области нескольких нанометров, а второй – нескольких десятков нанометров [11].

(рис. 2). Характерный размер частиц первой фракции составляет порядка нескольких нанометров, а второй – порядка нескольких десятков нанометров. Этим фракциям соответствовали отдельные максимумы на кривых ДРС, стабильно наблюдавшиеся в течение часов [11]. Квазиравновесное сосуществование частиц обеих фракций указывает на их различную физическую природу. С другой стороны, их сосуществование означает, что локальный радиус кривизны, или

гетерогенность их поверхности должны быть одинаковы.

В связи с этим основной целью работы было исследование структуры и динамики вещества частиц наноразмерной фракции дисперсной фазы методом молекулярной динамики (МД). Для интерпретации результатов МД-расчетов были сделаны физические оценки параметров состояния вещества в частицах обеих фракций. Это позволило охарактеризовать структуру и внутреннюю динамику вещества в частицах наноразмерной фракции, а также сделать выводы об общей структуре частиц субмикроскопической фракции. Проведенные МД-расчеты позволили обнаружить особенности гетерогенности и топологии поверхности частиц обеих фракций, допускающие их сосуществование.

## МЕТОДЫ

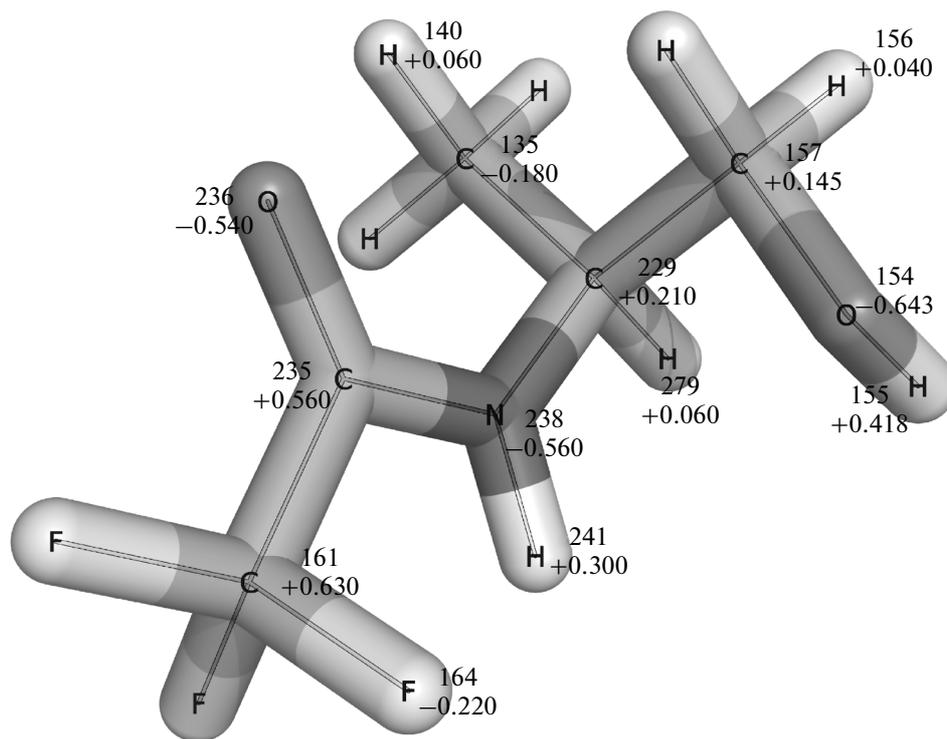
### *Метод ДРС и наблюдение опалесценции*

Опалесценцию растворов ТФААС наблюдали в затемненном помещении, освещая растворы ТФААС светом обычной лампы. Тиндалево рассеяние наблюдали также в затемненном помещении при освещении растворов монохроматическим излучением (405 нм, 10 мВт). Специальных измерений не проводили, ограничиваясь качественным обнаружением эффекта.

Для оценки размеров частиц методом ДРС был использован анализатор Zetasizer ZS Nano (Malvern). Длина волны зондирующего излучения – 633 нм при температуре 20°C и давлении 1 атм. Исследуемые образцы нагревали на водяной бане до 70°C, достигая полного растворения ТФААС, а затем остужали до 20°C, погружая их в воду на 15 мин [11].

**Методы расчета.** Расчеты методом молекулярной динамики были проведены при помощи пакета GROMACS 4.5.5 [12] в сочетании с силовым полем OPLS-AA [13]. В качестве уравнений движения были использованы уравнения стохастической динамики, шаг интегрирования составлял 0.5 фс. Для расчетов дальнедействующих электростатических взаимодействий был использован метод PME [14] со стандартным набором параметров (шаг сетки – 1.2 Å, порядок полиномов интерполяции – 4). Для расчета близкодействующих электростатических сил, дисперсионных сил и списков соседних атомов использовали радиус обрезания 1.25 нм. Все расчеты проведены в периодических граничных условиях, при 300 К и постоянном изотропном давлении в 1 или 10 атм.

Квантовохимические (КХ) расчеты были проведены при помощи пакета FireFly [15], основанном на исходном коде GAMESS US [16], в базисе 6311\*+ методом DFT (функционал B3LYP5) [17]. Расчет суммарного электростатического потенциала вокруг молекул также был проведен при



**Рис. 3.** Модель молекулы ТФААС-5. Ковалентные связи показаны цилиндрами, а атомы отмечены символами элементов. Для каждого атома указаны исходный тип и итоговый парциальный заряд.

помощи пакета FireFly. Значения парциальных зарядов были скорректированы согласно аппроксимации квантовохимического электростатического потенциала молекул точечными зарядами (RESP [18]).

### Модели молекул ТФААС

В основе моделей молекул ТФААС и растворителя лежали стандартные для силового поля OPLS-AA типы атомов [13] (рис. 3). Для воды была использована модель TIP4P [19]. Молекулы углеводородов (гептана и циклогексана), а также углеводородная и спиртовая части молекул ТФААС были сконструированы из стандартных типов атомов силового поля OPLS-AA. Для атомов фторметильной и амидной частей молекул ТФААС были скорректированы парциальные заряды (рис. 3). Итоговые парциальные заряды не сильно отличались от зарядов исходных типов, что говорит о правильности схождения процедуры аппроксимации RESP [18].

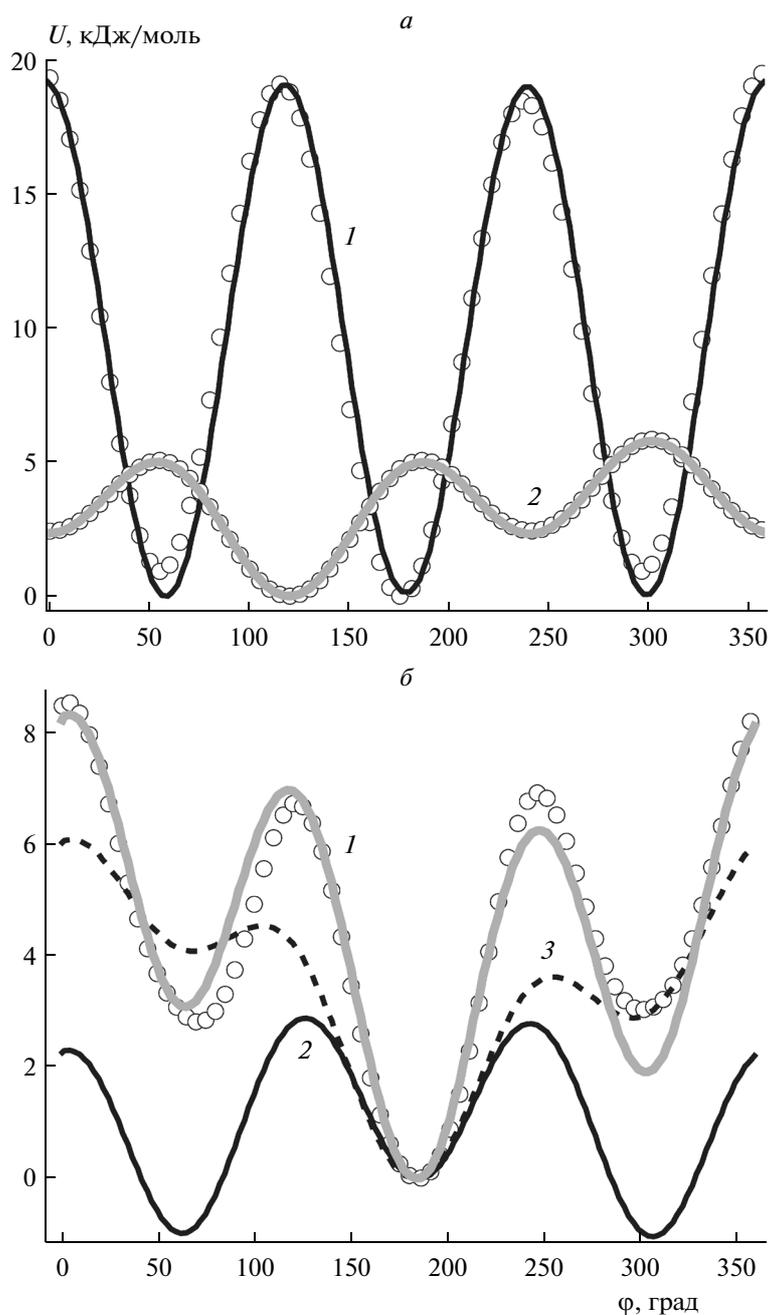
Были оптимизированы потенциалы двух углов вращения фторметильной группы относительно амидного остова молекулы (азота и кислорода соответственно). Поскольку потенциалы одинаковых двугранных углов, записанные в форме Рикарта–Беллемана (разложение по степеням косинуса), в точности компенсируют друг друга, на первом

этапе были вычислены потенциалы двугранных углов для пары вспомогательных молекул. Анализ взаимодействия фторметильной группы с кислородом был проведен с трифторуксусным альдегидом, а с амидным азотом и водородом – с N-2,2,2-трифторэтилацетамидом.

Аппроксимация КХ-потенциалов вращения соответствующих торсионных углов МД-потенциалом была проведена при помощи собственных программ. Потенциалы, подобранные для тестовых молекул, были использованы в качестве начальных условий для аппроксимации КХ-потенциала поворота фторметильной группы на примере ТФААС-5 (рис. 3). Полученные в итоге кривые хорошо соотносятся с КХ-потенциалом (рис. 4). Полученные коэффициенты разложения приведены в таблице.

### Модельные системы

Конструирование модельных сцен было проведено в несколько этапов. Сначала были созданы и оптимизированы модели чистых растворителей. Для этого 1000 молекул растворителя (гептана и циклогексана) в случайных ориентациях были расставлены в узлах кубической решетки с шагом 10 Å. Затем был проведен МД-расчет продолжительностью 10 нс при внешнем давлении 10 атм. За это время плотность растворов пришла



**Рис. 4.** Потенциалы вращения трифторметильной группы. Кружками показаны результаты КХ-расчетов, линиями – МД-расчетов. *a* – Полные потенциалы для N-2,2,2-трифторэтилацетамида (1) и  $\alpha$ -трифторэтаноля (2). *б* – Полный потенциал (1) для молекулы ТФААС-5, а также его электростатическая составляющая (2) и подобранный потенциал Рикарта–Беллемана (3).

к значениям, близким к плотностям реальных жидкостей. По окончании первого расчета финальные координаты атомов были использованы для проведения релаксационных расчетов продолжительностью 100 нс при нормальном давлении, в ходе которых происходило уравнивание структуры растворителя. В релаксационных расчетах не наблюдалось существенных изменений каких-либо макроскопических показателей.

Финальная плотность модельного гептана составила  $(0.668 \pm 0.007)$  г/см<sup>3</sup> при экспериментальном значении 0.680 г/см<sup>3</sup>, а модельного циклогексана –  $(0.763 \pm 0.013)$  г/см<sup>3</sup> при экспериментальном значении 0.779 г/см<sup>3</sup>. Радиальные функции распределения модельных систем, как и спектры рассеяния рентгеновского излучения, также находятся в хорошем соответствии с экспериментальными кри-

**Коэффициенты разложения потенциала вращения фторметильной группы в форме Рикарта–Беллемана (кДж/моль). Приведены также валентные типы атомов, принятые в рамках силового поля OPLS-AA**

Молекула	Угол	$C_0/C_1$	$C_3/C_2$	$C_5/C_4$
$\alpha$ -трифторэтаналь	F–CT–C <sub>2</sub> –O <sub>2</sub>	$-0.758 \cdot 10^{-1}$	$-4.517 \cdot 10^0$	$2.898 \cdot 10^{-1}$
		$-2.866 \cdot 10^1$	$-1.617 \cdot 10^0$	$-9.532 \cdot 10^0$
N-2,2,2-трифторэтилацетамид	F–CT–CT–N	$3.182 \cdot 10^1$	$-1.454 \cdot 10^1$	$3.800 \cdot 10^{-1}$
		$-3.409 \cdot 10^1$	$2.937 \cdot 10^0$	$3.985 \cdot 10^{-1}$
ТФААС-5	F–CT–C–O	$-3.377 \cdot 10^2$	$-1.665 \cdot 10^2$	$1.665 \cdot 10^0$
		$4.217 \cdot 10^3$	$-4.197 \cdot 10^0$	$4.764 \cdot 10^{-1}$
	F–CT–C–N	$-1.580 \cdot 10^0$	$6.514 \cdot 10^1$	$1.191 \cdot 10^0$
		$-3.262 \cdot 10^1$	$-1.212 \cdot 10^1$	$7.983 \cdot 10^0$

выми [20]. Аналогичным образом была подготовлена система с чистой водой.

Исходное состояние было создано стандартными средствами пакета программ GROMACS и изначально обладало плотностью  $\sim 1$  г/см<sup>3</sup>. Затем был проведен расчет молекулярной динамики продолжительностью 100 нс, в ходе которого плотность воды достигла значения  $(0.986 \pm 0.002)$  г/см<sup>3</sup> при экспериментальном значении  $0.996$  г/см<sup>3</sup>. Радиальная функция распределения для модельной воды также хорошо соотносится с таковой для реального растворителя [21].

Как было отмечено выше, образование струн наблюдается при остывании растворов ТФААС, предварительно разогретых до  $70^\circ\text{C}$ . Оценим сверху время  $t$  остывания стеклянного капилляра длиной  $L = 1$  мм с внутренним радиусом  $r = 1$  мм и стенками толщиной  $d = 1$  мм, предназначенного для микроскопических наблюдений (рис. 1). Поток тепла при разности температур  $\Delta T = 30$  К есть

$$J = \alpha \frac{\Delta T}{d} S = 2\pi\alpha \frac{\Delta T}{d} Lr \sim 2 \cdot 10^{-2} \text{ Вт.}$$

Принимая удельную теплоемкость  $\alpha$  раствора ТФААС равной  $1$  кДж/(кг · К), оценим время, необходимое для охлаждения раствора:

$$t = \frac{\alpha \Delta T}{J} \sim 3 \text{ с.}$$

Таким образом, можно утверждать, что конденсация молекул ТФААС при меньших временах происходит из перегретого раствора.

Оценить степень перегретости раствора ТФААС при комнатной температуре можно, используя экспериментально измеренную энергию активации отрыва молекулы ТФААС от торца струны. Согласно нашим данным, она составила  $\sim 0.5$  эВ [22] в предположении, что сорбция молекул ТФААС на торце струны происходит безактивационно.

При снижении температуры с  $70$  до  $30^\circ\text{C}$  поток молекул с торца струны в раствор уменьшится почти в  $10$  раз:

$$\frac{v(T_2)}{v(T_1)} = \exp\left\{\frac{\Delta E}{R}\left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}\right)\right\} \sim 9.7.$$

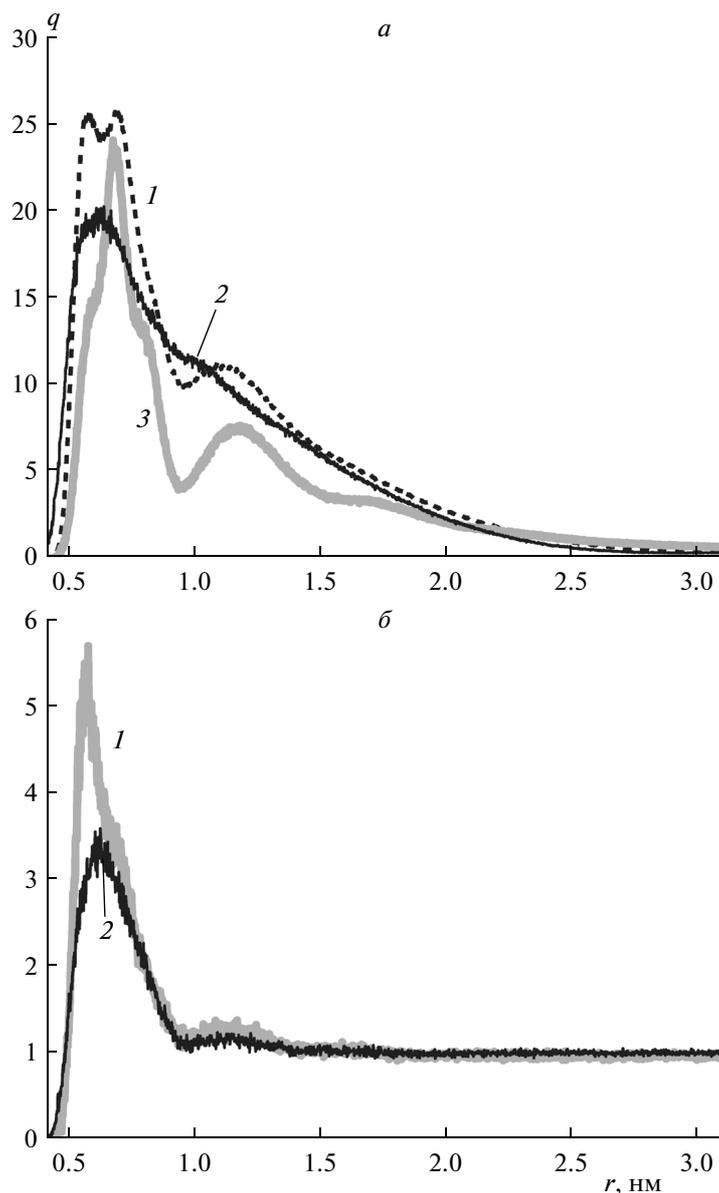
Поток сорбирующихся молекул изменится мало. Следовательно, текущая концентрация ТФААС при  $30^\circ\text{C}$  оказывается в  $10$  раз выше равновесной. Этот результат согласуется с изменением оптической плотности растворов ТФААС на длине волны  $1700$  см<sup>-1</sup>, отвечающей образованию водородной связи С=О-группой ТФААС при этих температурах [23].

Поэтому в качестве начального модельного состояния системы был выбран перегретый раствор ТФААС при температуре  $300$  К. Молекулы ТФААС в случайных ориентациях были расставлены в узлах кубической решетки с шагом  $2$  нм. Промежутки между молекулами ТФААС были заполнены молекулами предварительно релаксированного в течение  $100$  нс растворителя.

Полученные системы содержали  $125$  молекул ТФААС в  $1000$  нм<sup>3</sup>, что соответствует концентрации  $\sim 0.2$  М. Эта концентрация значительно ниже перколяционного порога образования классического геля и соответствует диапазону формирования хиральных низкомолекулярных гелей и струн в низкоконцентрированных растворах [1, 3]. Учитывая, что растворители, использованные для конструирования начального состояния, были предварительно релаксированы, можно считать, что в системах существенно изменяются только взаимные положения молекул ТФААС.

Оценим сверху длину свободного пробега молекулы ТФААС:

$$l = \frac{1}{\lambda n} = \frac{1}{\pi r^2 n},$$



**Рис. 5.** Радиальные функции распределения, построенные для центров масс молекул ТФААС. *a* – Образование изометрического осадка: 1 – данные для ТФААС-4 в вакууме, 2 – ТФААС-8 в воде, 3 – ТФААС-2 в гептане. *б* – Квазиравновесные растворы ТФААС в гептане: 1 – ТФААС-4, 2 – ТФААС-8. Хорошо видны пики в области 7 Å, свидетельствующие об агрегации молекул и образовании капель.

где  $\lambda$  – эффективное сечение рассеяния,  $r$  – средний радиус молекулы, а  $n$  – концентрация. С учетом концентрации молекул ТФААС и среднего характерного размера молекул, составляющего  $\sim 7$  Å (рис. 3, а также см. ниже рис. 5, б), длина криволинейного свободного пробега частицы  $l$  составит 3.7 нм. При этом смещение частицы в пространстве будет связано с этой величиной следующим выражением:

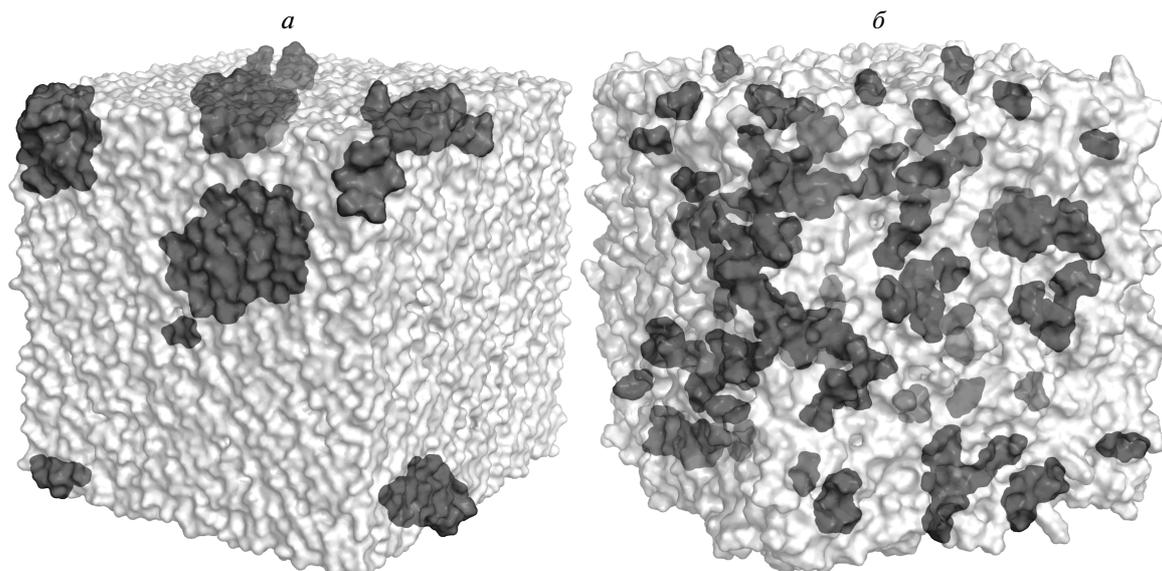
$$L = (la)^{1/2},$$

где  $a$  – характерный размер диффузионной решетки, который можно оценить как характерный

размер молекулы, т.е.  $\sim 7$  Å. Такая оценка дает для  $L$  величину  $\sim 1.6$  нм. С учетом среднего для жидкостей значения коэффициента диффузии  $\sim 10^{-9}$  м<sup>2</sup>/с молекулы в среднем преодолеют это расстояние за время

$$t = \frac{L^2}{D} \sim 500 \text{ пс.}$$

Поэтому при проведении МД-расчетов продолжительностью 100 нс можно считать, что модельные системы достигают столкновительного квазиравновесного состояния в самом их начале. Тем



**Рис. 6.** Общий вид модельных растворов ТФААС-8 в воде (а) и гептане (б) после окончания 100 нс расчета методами МД. Светлым показана молекулярная поверхность растворителя и граница системы, темным — поверхность молекул ТФААС. Хорошо видно, что за 100 нс расчетного времени гидрофобный ТФААС-8 полностью агрегировал в воде, в то время как в гептане этого не произошло. Тем не менее в растворе на правом рисунке (б) наблюдаются скопления молекул ТФААС.

не менее для анализа были использованы только вторые половины траекторий.

Молекулы ТФААС представляют собой небольшие ( $M_r \sim 200$  Да) хиральные изометрические молекулы, обладающие значительным дипольным моментом ( $\sim 3\text{--}4$  Д [24]). В настоящей работе мы рассмотрели свойства растворов четырех основных типов ТФААС [2, 3]: ТФААС-2 — ахиральное соединение, в растворах которого струны не образуются; ТФААС-4 — содержит два хиральных атома углерода; ТФААС-5 — однохиральный ТФААС; ТФААС-8 — аналогичное ТФААС-5 однохиральное соединение, но содержащее значительный по размеру ахиральный (бутильный) радикал и образующее при низких концентрациях струны в воде и гептане [3]. В качестве растворителей были использованы гептан, циклогексан и вода; кроме того, была смоделирована вакуумная конденсация ТФААС-4.

Всего было подготовлено 10 модельных сцен: растворы в гептане для всех четырех молекул, три раствора в циклогексане (ТФААС-2, 4 и 5), два раствора в воде (ТФААС-5 и 8) и модель вакуумной конденсации для ТФААС-4. Последняя отличалась от остальных расчетов большим объемом ( $30 \times 30 \times 30$  нм), заполненным 3375 молекулами ТФААС-4, а также, очевидно, отсутствием баростатирования. Для каждой модельной системы был проведен МД-расчет продолжительностью 100 нс.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Дисперсная фаза*

Дисперсную фазу легко обнаружить, наблюдая выраженную опалесценцию охлажденных до комнатной температуры растворов с концентрациями ТФААС ниже порога образования струн. С учетом длины волны видимого излучения (400–600 нм) это означает, что в растворе содержатся рассеивающие свет частицы дисперсной фазы с характерным размером меньше  $1/20$  длины волны излучения, т.е. менее 20 нм. При этом на наличие более крупных фракций указывает интенсивное светорассеяние, наблюдаемое во всех исследованных растворах ТФААС при комнатной температуре и концентрациях от  $10^{-4}$  М.

Более точно оценить размеры частиц дисперсной фазы позволяет метод ДРС. Ранее в работе [11], с его помощью было установлено (рис. 2), что в растворах ТФААС постоянно присутствует дисперсная фаза, состоящая из двух фракций, описанных выше, которым соответствуют отдельные максимумы на кривых ДРС. Характерный вид кривых ДРС (рис. 2) стабильно воспроизводится во всех рассмотренных растворах, за исключением случаев интенсивной агрегации молекул и выпадения изометрического осадка (рацемические растворы и растворы ахирального ТФААС [3, 11]). При этом экспериментальное время наблюдения бимодальных кривых ДРС составляло порядка  $10^5$  с и более [11] и значительно

превышало диффузионное, что свидетельствует о квазиравновесном состоянии дисперсной фазы.

Как уже было отмечено выше, достоверно раздельный характер пиков указывает на различную физическую природу частиц этих фракций. С другой стороны, их сосуществование означает, что локальный радиус кривизны, или гетерогенность их поверхности одинакова, причем скорее всего сохраняется и при конденсации частиц наноразмерной фракции.

### Общая физическая картина

Фаза наноразмерной фракции, наблюдаемой в растворах ТФААС (рис. 2), вследствие малого размера частиц, по-видимому, не имеет ориентационного порядка. Согласно уравнению Эйнштейна–Смолуховского, вращательный коэффициент диффузии сферических частиц с радиусом порядка нанометров составляет  $\sim 2 \cdot 10^8$  рад<sup>2</sup>/с. Время вращательной корреляции можно оценить как величину, обратную вращательному коэффициенту диффузии, что дает значение порядка нескольких наносекунд. Таким образом, с учетом среднего коэффициента диффузии в жидкости ( $\sim 10^{-9}$  м<sup>2</sup>/с) средний диффузионный пробег  $\Delta X$  молекул в составе частиц наноразмерной фракции по порядку величины совпадает с характерным размером этих частиц:

$$\Delta X = (DT)^{1/2} \sim 2\text{--}3 \text{ нм.}$$

Следовательно, наночастицы первой фракции обладают развитой внутренней динамикой, у них отсутствует стационарная кривизна поверхности, что связано с флуктуационной природой их формы, и они изометричны даже в масштабе столкновительного времени. Следовательно, частицы этой фракции имеют вид жидких капель, структура которых сильно возмущена тепловым движением молекул, играющим принципиальную роль в силу их малого размера. Условимся называть эти частицы нанокляпями.

Поскольку молекулы ТФААС имеют значительный дипольный момент ( $\sim 3\text{--}4$  Д [12]), то в качестве аналитического критерия связности нанокляпель, по-видимому, можно рассматривать близость энергии диполь-дипольного взаимодействия и  $kT$ . С учетом высокой внутренней подвижности эта энергия описывается формулой Кеезома:

$$D_n = \frac{2\mu^4}{48\pi^2 \varepsilon^2 \varepsilon_0 k T r^6}.$$

С учетом того, что взаимное расстояние между близкорасположенными молекулами  $r \sim 6\text{--}7$  Å (рис. 4), эта энергия составляет около трети  $kT$ . Таким образом, диполь-дипольные взаимодействия вносят значительный вклад в энергию, обеспечиваю-

щую связность нанокляпель, а само условие сравнимости  $D_n$  и  $kT$  является численным выражением условия этой связности.

В отличие от нанокляпель, более крупные частицы второй фракции должны быть и более упорядочены за счет взаимной ориентации молекул. Действительно, согласно оценкам, сделанным еще Френкелем [25], близость объемного и поверхностных состояний молекулы может быть выражена равенством  $kT$  поверхностной энергии в расчете на одну молекулу:

$$4\pi R^2 \sim NkT,$$

где  $\sigma$  – поверхностное натяжение на границе частицы дисперсной фазы,  $R$  – ее радиус, а  $N$  – число молекул. Поверхностное натяжение на границе раздела двух жидкостей, как правило, невелико и составляет десятки мДж/м<sup>2</sup> [25]. Тогда, зная плотность ( $\rho \sim 700$  кг/м<sup>3</sup>) и молярную массу ( $M_r \sim 200$  г/моль) молекул ТФААС, можно оценить радиус частиц мезофазы, представляющей собой состояние вещества, промежуточное между жидким и кристаллическим, для которого характерна ориентационная упорядоченность:

$$R = 3M_r \sigma / \rho kT.$$

Такая оценка дает величину  $R \sim 20\text{--}40$  нм. Следовательно, частицы второй фракции, размеры которых несколько меньше 100 нм, можно отождествить именно с частицами мезофазы [25]. Поскольку молекулы ТФААС обладают значительными дипольными моментами, в данном случае ориентационный порядок обусловлен анизотропией сильных диполь-дипольных взаимодействий. Следовательно, их энергия должна быть порядка или больше  $kT$ :

$$D_m = \frac{2\mu^2}{4\pi\varepsilon\varepsilon_0 r^3},$$

где  $r$  – расстояние между молекулами с противоположно направленными дипольными моментами, а  $\mu$  – модуль их дипольного момента. Такая оценка дает величину расстояния  $r \sim 7\text{--}8$  Å, что приводит к объемной концентрации молекул ТФААС  $\sim 90\%$ . Отметим, что высокий дипольный момент характерен не только для молекул ТФААС, но также и для многих других низкомолекулярных хиральных гелаторов [24]. Следовательно, аналогичный механизм образования дисперсной фазы может иметь место не только в растворах ТФААС, а быть более распространенным явлением.

Поскольку энергия диполь-дипольного взаимодействия ориентированных молекул ТФААС сравнима с  $kT$ , то при их концентрациях порядка и выше перколяционного порога молекулы будут агрегировать. Следовательно, средняя объемная плотность молекул ТФААС в мезофазе не должна превышать величину  $\sim 15\%$ , а сама она, несмотря

на ориентационный порядок, насыщенна растворителем до уровня  $\sim 85\%$ .

Исходя из линейных размеров молекул ТФААС, среднее взаимное расстояние между взаимодействующими молекулами можно оценить на уровне  $\sim 7$  Å. Следовательно, структура частиц мезофазы должна быть существенно гетерогенной, что соответствует представлениям о появлении в этих частицах бесконечного перколяционного кластера, или конденсированной фазы струн. Шлирентекстуры, или структурированность мезофазы ТФААС, окружающей струны, и формирование струн из частиц мезофазы подтверждаются экспериментально [26]. Наблюдаемая стабильность обеих фракций указывает на идентичность характера гетерогенности, или локальной кривизны поверхностей всех частиц. В свою очередь, это неизбежно приводит к представлению о конденсации нанокapель в частицы мезофазы, имеющие тонкий пограничный слой, образованный постоянно конденсирующимися в него и испаряющимися из него в раствор нанокapлями и молекулами ТФААС. Характер гетерогенности и динамический радиус кривизны поверхности пограничного слоя мезофазы и нанокapель при этом оказываются одинаковыми, а ориентационный порядок реализуется в ядре частицы мезофазы. Именно это и обеспечивает экспериментально наблюдаемое квазиравновесие между нанокapлями и субмикроскопическими частицами мезофазы, согласно кинетическому условию равновесия фаз, приводимому, например, Френкелем [25].

### Молекулярное моделирование

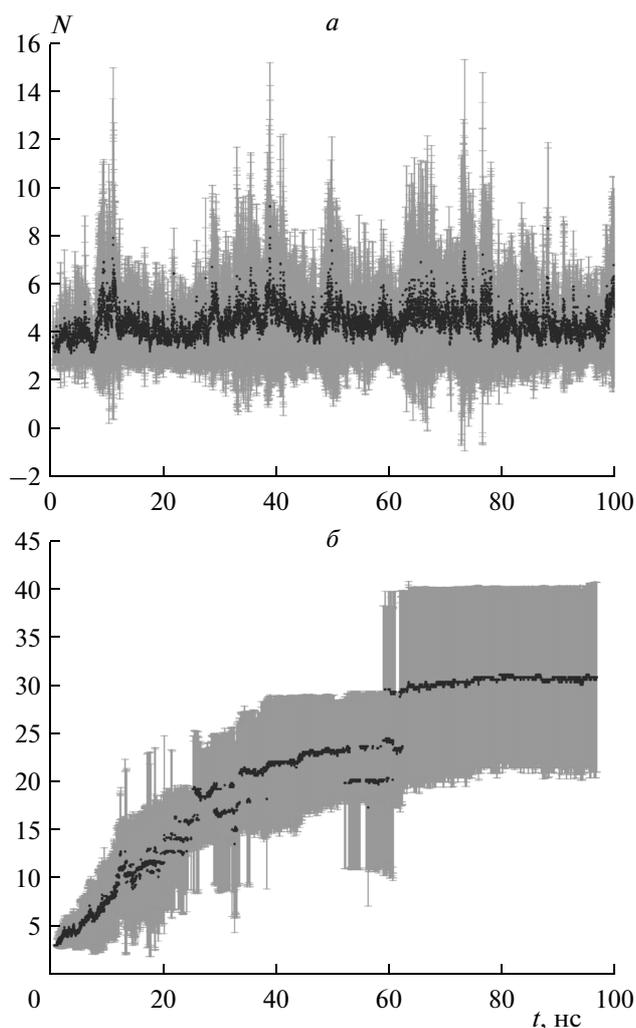
Среднее взаимное расположение молекул ТФААС в растворе может быть охарактеризовано радиальными функциями распределения (РФР). Мы рассматривали РФР, построенные для центров масс молекул ТФААС, которые позволяют оценить взаимное расположение молекул как целого, без учета атомарных особенностей. Если молекулы растворенного вещества равномерно распределены по объему, то РФР будет напоминать таковую для идеального газа, т.е. это будет прямая линия:  $g(r) = 1$ . Напротив, в случае агрегации молекул на РФР появится выраженный пик на расстоянии порядка характерных размеров молекул ТФААС ( $5-7$  Å).

Вид радиальных функций распределения не оставляет сомнений в том, что в модельных системах молекулы ТФААС сближены и образуют агрегаты (рис. 5). Действительно, пики РФР в области  $\sim 7$  Å при концентрации молекул ТФААС  $\sim 1\%$  свидетельствуют об их агрегации, что и наблюдаются в эксперименте (рис. 2).

На рис. 6а показаны радиальные функции распределения ТФААС-2 в гептане, ТФААС-4 в вакууме

и ТФААС-8 в воде, которые спадают до нуля, что свидетельствует о полной агрегации молекул ТФААС в системе. Отметим, что на РФР ТФААС-2 в гептане (рис. 5а, кривая 3) и ТФААС-4 в вакууме (рис. 5а, кривая 1) наблюдается хорошо выраженный второй максимум в области 14 Å. Следовательно, эти агрегаты при близких размерах демонстрируют в среднем более регулярную структуру, чем агрегаты, образованные гидрофобным ТФААС-8 в воде (рис. 5а, кривая 2). Об этом свидетельствуют примерно одинаковая площадь пиков и отсутствие на кривой для ТФААС-8 в воде максимума в области 14 Å. Действительно агрегаты ТФААС-4 в вакууме, как и агрегаты ТФААС-2 в гептане или циклогексане, стабилизированы анизотропными водородными связями между молекулами ТФААС. В среднем на молекулу ТФААС в этих системах приходится 0.5–0.8 водородной связи, что по порядку величины превышает  $kT$  [27]. В то же время в системе ТФААС-8–вода на молекулу ТФААС приходится только 0.1 водородной связи, что существенно меньше  $kT$ . Аналогичная картина наблюдается также и для других неагрегирующих растворов ТФААС-4 и 5 в гептане и циклогексане (менее 0.1 водородной связи на молекулу). При этом поведение ТФААС-8 в неполярных растворителях сильно отличается от наблюдаемого в воде (рис. 5б, кривая 2). Радиальная функция распределения не спадает до нуля, но при этом наблюдается выраженный пик в области 7 Å. Это свидетельствует об ограниченной агрегации, как и в случае ТФААС-4 и 5 в гептане и циклогексане (рис. 5б, кривая 1), а наблюдаемые агрегаты можно отождествить с нанокapлями. Итак, полная агрегация ТФААС-8 в воде есть следствие его гидрофобности, а меньшая его структурированность – проявление изотропного объемного гидрофобного эффекта по сравнению с агрегатами ТФААС-2 и ТФААС-4 в вакууме, стабилизированными анизотропными водородными связями. Таким образом, в системах с ахиральным ТФААС-2, а также ТФААС-8 в воде и ТФААС-4 в вакууме не наблюдается образование нанокapель, что находится в полном соответствии с экспериментальными данными [11].

Визуальный анализ систем, полученных к концу 100 нс расчетов, также показывает, что в системах, показанных на рис. 5а, действительно наблюдается практически полная агрегация молекул. На рис. 6 показаны растворы ТФААС-8 в воде (рис. 6а) и ТФААС-8 в гептане (рис. 6б) после окончания 100 нс расчета. В системе ТФААС-8–вода хорошо видны крупные агрегаты молекул. Аналогичная картина наблюдалась и для ТФААС-2 в гептане и циклогексане и ТФААС-4 в вакууме. В то же время, растворы ТФААС-4, 5 и 8 в неполярных растворителях выглядят вполне однородными, но можно наблюдать явные признаки агрегации молекул (рис. 6б). Поскольку именно нанокapли явля-



**Рис. 7.** Зависимость среднего мгновенного размера капель ТФААС-8 от времени в гептане (квазиравновесный раствор, *а*) и воде (интенсивная агрегация, *б*). В качестве ошибки среднего приведено стандартное отклонение.

ются основным предметом моделирования, в дальнейшем изложении основное внимание будет уделено квазиравновесным системам.

Вопрос о размерах и стабильности капель ТФААС в модельных системах с необходимостью требует уточнения этого понятия. Мы считали связанными в пределах одной капли молекулы, имеющие поверхность непосредственного контакта. Отметим, что с течением времени отдельные молекулы ТФААС могут присоединяться к капле или покидать ее. В случае, если число молекул в капле одновременно изменялось в два раза, мы считали, что ранее существовавшая капля исчезла, распалась или слилась с другой каплей. Если изменения были менее значительными, то мы фиксировали изменение числа молекул в данной капле. При таком подходе капли могли расти или

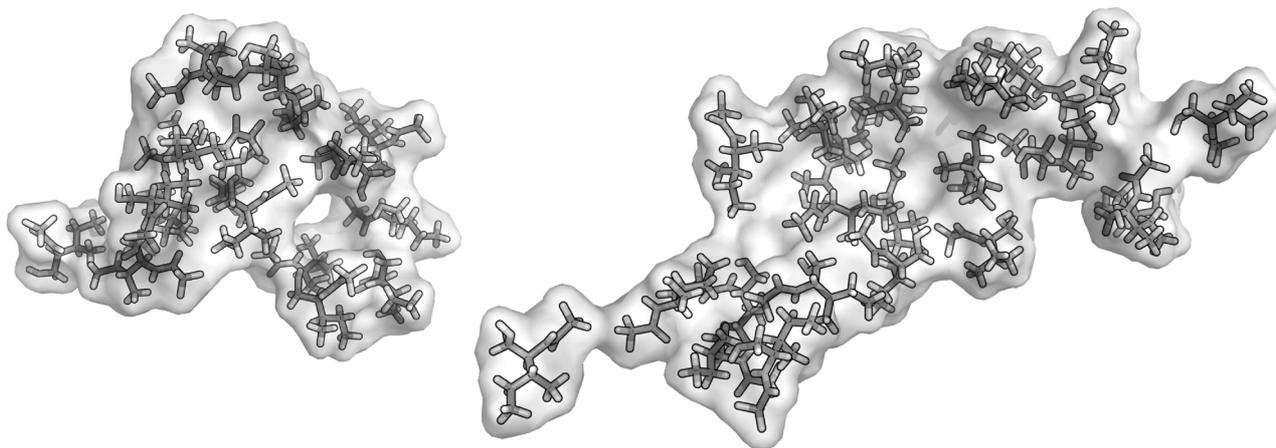
испаряться, что немаловажно ввиду нестабильности размеров частиц дисперсной фазы ТФААС.

О квазиравновесности модельных систем свидетельствует зависимость среднего мгновенного размера капель от времени (рис. 7). Системы, в которых визуально не наблюдается образование осадка, вполне стабильны по этому показателю в течение расчета (рис. 7*а*), что согласуется со сделанной ранее оценкой. Для систем, в которых наблюдается изотропная агрегация, средний размер агрегата монотонно возрастает со временем и выходит на плато к отметке в 100 нс (рис. 7*б*).

В среднем для не агрегирующих систем (рис. 6*б*) размер капель составляет  $(5.1 \pm 0.4)$  молекул, а время жизни —  $(1.7 \pm 0.2)$  нс, а в их составе находятся от 30 до 45% молекул ТФААС. Заметим, что в условиях моделирования вероятность случайного образования капли из пяти молекул составит не более  $\sim 3 \cdot 10^{-5}$ . При этом в каждой из неагрегирующих систем наблюдались капли со средним размером в 10–12 молекул и временем жизни в десятки наносекунд (рис. 8). Тем не менее для объективной оценки устойчивости капель в динамике, т.е. их связности, необходимо сравнить среднее время жизни капли в наших расчетах и время ее диффузионного распада.

Рассчитаем средний коэффициент диффузии молекул ТФААС в капле с помощью уравнения Эйнштейна. Соответствующие смещения были рассчитаны относительно центров масс капель за 1 нс расчетного времени [21]. Коэффициент диффузии молекул внутри наиболее крупных капель составил в среднем  $(8.2 \pm 1.1) \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>/с. Это значение выше, чем коэффициенты диффузии, характерные для жидкостей при температуре 300 К, которые, как правило, не превышают  $2.0 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>/с, и для одиночных молекул ТФААС в неагрегирующих системах оно составило в среднем  $(1.3 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>/с. Такое высокое значение коэффициента диффузии свидетельствует о корреляции в движении молекул ТФААС в нанокляпях, что отражает их связность. Простой расчет показывает, что диффузионный пробег молекул за время жизни капли в два раза превышает ее линейные размеры, что также свидетельствует о связности капель.

Связность капель подтверждается также уменьшением их коэффициента диффузии в соответствии с формулой Стокса–Эйнштейна, согласно которой  $D \sim 1/r$ . Поскольку в среднем капля состоит из пяти молекул, то ее коэффициент диффузии должен уменьшиться по сравнению с одиночной молекулой в  $\sqrt[3]{5}$  раз, т.е. примерно до  $7.6 \cdot 10^{-6}$  см<sup>2</sup>/с. Реально, средний коэффициент диффузии, рассчитанный по данным МД, составил  $(8.4 \pm 1.9) \cdot 10^{-6}$  см<sup>2</sup>/с, что хорошо согласуется со сделанной оценкой. Совпадение оценочного и рассчитанного коэффициентов диффузии означает



**Рис. 8.** Структура крупной капли ТФААС-4 в гептане в различные моменты времени. Средний размер капли составил  $(21.1 \pm 4.1)$  молекул, а время жизни – 7.1 нс, время между приведенными структурами – 1 нс. Хорошо видна сложная и непостоянная форма капли.

также, что на броуновских временах нанокapли вполне изометричны. Действительно, отношение максимального размера капли к максимальному поперечному ее размеру в среднем составляет  $1.1 \pm 0.1$ . При этом, как хорошо видно из рис. 8, мгновенная форма капель крайне непостоянна, а поверхность имеет сложную форму.

Несмотря на устойчивость капель, коэффициенты диффузии молекул в них остаются очень высокими. С учетом того, что при их вычислении было учтено движение центра масс капель, последнее обстоятельство, помимо упомянутых выше корреляций, означает, что нанокapли действительно очень “жидкие”, как и было показано выше. Молекулы быстро перемещаются друг относительно друга, не нарушая при этом целостности капли и не покидая ее пределов.

Высокая подвижность предполагает невысокую энергию связи молекул в капле, которую можно оценить аналитически. С этой целью для агрегирующих систем было рассчитано среднее число водородных связей на молекулу во всех перечисленных растворах ТФААС. Как было отмечено выше, для растворов ТФААС-2 и ТФААС-4 в вакууме это число составляет  $\sim 0.5$ . Средняя энергия рассматриваемых связей лежит в пределах 4–5 ккал/моль [28], что позволяет примерно оценить энергию связи молекулы в капле в вакууме на уровне в 2 ккал/моль ( $\sim 4kT$ ). Аналогичную оценку можно сделать для свободной энергии связи молекулы гидрофобного ТФААС-8 в каплях в воде. Грубо эту энергию можно оценить как свободную энергию взаимодействия бутана с водой, т.е.  $\sim 8.7$  кДж/моль, или около  $3kT$  при 300 К [27, 29]. Поскольку рассуждения проведены для агрегирующих систем, в которых молекулы взаимодействуют сильнее, чем в квазиравновесных растворах, эти оценки являются оценками сверху.

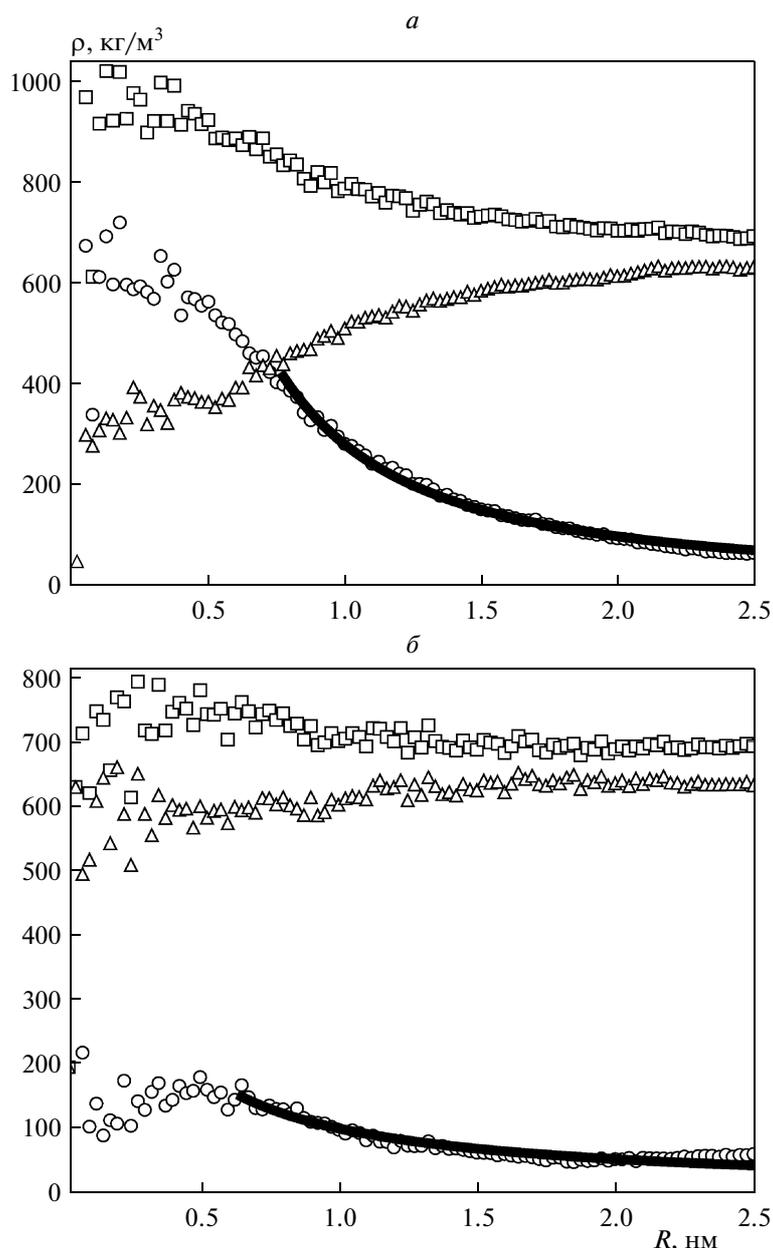
Рассмотрим подробнее структуру капель, которую хорошо иллюстрируют графики зависимости плотности от расстояния до центра масс капели (радиальные функции плотности). На рис. 9 показаны радиальные функции плотности для капель ТФААС-4 в гептане. Хорошо видно, что даже внутри крупной капли (рис. 9а) присутствует растворитель. Тем не менее, внутри капель имеется выраженное ядро, состоящее в крупных каплях на 60% из молекул ТФААС и имеющее плотность  $\sim 1$  г/см<sup>3</sup>. В мелких каплях ядро также заметно, но плотность его, как и доля ТФААС, ниже (рис. 9б).

Динамическая структура поверхности капель также имеет большое значение, так как именно она определяет сосуществование капель разных фракций. Известным показателем степени гетерогенности поверхности капли, или ее фрактальности является хаусдорфова размерность  $D$ , которую можно оценить как “размерность массы” [30], т.е. показатель степени в зависимости массы капли от ее радиуса. Последнюю можно вычислить путем интегрирования радиальной функции плотности:

$$M(r) = 4\pi \int \rho(r)r^2 dr.$$

Функция  $\rho(r)$  была получена степенной аппроксимацией рассчитанных по данным МД радиальных функций плотности (рис. 9). При этом важно помнить, что приведенные рассуждения касаются только структуры поверхности капли и не затрагивают ее ядра. Поэтому степенная аппроксимация была проведена только для спадающих участков зависимостей  $\rho(r)$ , соответствующих границе капли (рис. 9).

Аппроксимация радиальных функций плотности поверхностного слоя агрегата ТФААС-4 в вакууме



**Рис. 9.** Радиальные функции плотности каплей ТФААС-4 в гептане: *а* – крупная капля, показанная на рис. 8 (~20 молекул); *б* – мелкая капля (~5 молекул). Треугольниками показана плотность растворителя, кружками – плотность ТФААС, а квадратами – общая плотность. Черные линии – степенная аппроксимация функции плотности. Показатели степенной аппроксимации составили: 1.6 для крупной капли и 1.1 для мелкой.

гиперболической функцией привела к значению показателя степени, равному  $2.96 \pm 0.08$ . Фактически это означает, что такой агрегат является трехмерным объектом с конечной двумерной поверхностью.

Совершенно иначе устроена поверхность нанокapель, образующихся в растворителях. Показатель степени, описывающий затухание радиальных функций плотности таких каплей, лежит в интервале от 1 до 2 и сильно варьирует от капли к

капле. В среднем по всем системам он составил  $1.4 \pm 0.6$ , что характерно для агрегации, контролируемой диффузией [31]. Это значение в равной мере относится как к системам, в которых происходит изометрическая агрегация, так и к системам, в которых агрегация не наблюдается. Такой показатель соответствует хаусдорфовой размерности поверхностного слоя каплей  $D \sim 1.6$ . Такая размерность соответствует поверхности, состоящей из одномерных, нерегулярно ветвящихся лу-

чей, радиально расходящихся в стороны от ядра капли.

Как было отмечено ранее, сосуществование в растворах с подпороговыми концентрациями ТФААС наночастиц и элементов мезофазы указывает на идентичность гетерогенной структуры и локального радиуса кривизны их поверхности, в противном случае такое сосуществование оказалось бы невозможным. Действительно, для капель с размерностью поверхностного слоя в интервале  $1 < D < 2$  невозможно использовать стандартные рассуждения о давлении над поверхностью и поверхностном натяжении ввиду отсутствия двумерной поверхности как таковой. Поэтому поверхность наночастицы, обладающая размерностью  $D \sim 1.6$ , является предельно гетерогенной. Отметим также, что одинаковая структура поверхностного слоя помимо равенства давлений означает также и одинаковую концентрацию в нем молекул ТФААС и растворителя, что вместе приводит к равенству химических потенциалов для молекул ТФААС в поверхностных слоях наночастиц и частиц мезофазы.

Как следует из сделанных выше оценок, при охлаждении перегретых растворов ТФААС идет конденсация наночастиц. Вследствие роста размеров агрегатов, молекулы в их составе ориентационно упорядочиваются, в результате чего образуется мезофаза, из которой при определенных условиях формируются струны. Действительно, наблюдения показывают, что струны формируются именно при охлаждении растворов ТФААС, и впоследствии их количество практически не изменяется [26].

Может показаться, что за рамками рассмотренной остается гомохиральность, необходимая для образования струн. Вероятно, это связано с тем, что хиральность как структурообразующий фактор становится существенной позже, на стадии нуклеации, в самом начале процесса зарождения струн [10]. Скорее всего это связано со стереоспецифическим характером укладки большого количества гомохиральных молекул, когда высокая молекулярная подвижность в каплях сменяется ориентационной упорядоченностью в мезофазе, а затем и дальним порядком в составе компактной структуры струны [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного молекулярного моделирования гомохиральных растворов ТФААС были охарактеризованы структура и внутренняя динамика частиц наноразмерной дисперсной фазы, наблюдаемой в эксперименте (рис. 2, 3). Сформулирован аналитический критерий связности наблюдаемых дисперсных фаз, отвечающий особенностям молекулярной динамики и упаковки молекул и основанный на оценке диполь-диполь-

ных взаимодействий между ними. Полученные различия в оценках дипольных энергий в наночастицах и мезофазе, составляющие около порядка, указывают на существенные различия в природе наблюдаемых фаз. Показана несущественная роль водородных связей при образовании наночастиц.

Подробно охарактеризованы элементы наноразмерной фракции дисперсной фазы, которые представляют собой небольшие, размером до 10 нм, капли с высокими внутренними коэффициентами диффузии, очень вариабельные как по форме, так и по молекулярному составу (содержанию растворителя). Внутри капля имеет более плотное, обогащенное ТФААС ядро, благодаря которому они интенсивно рассеивают свет. Ядро окружено предельно гетерогенным поверхностным слоем со средней хаусдорфовой размерностью  $\sim 1.6$ , который можно грубо представить как набор расходящихся в разные стороны ветвящихся лучей. Предельная гетерогенность поверхностного слоя наночастицы и состоящего из них пограничного слоя мезофазы является главным условием квазиравновесного сосуществования наночастицы и субмикроскопических частиц мезофазы, так как для предельно гетерогенной поверхности с неопределенной кривизной не работают классические механизмы перераспределения вещества между мелкими и крупными частицами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weiss R.G., Terech P. *Molecular Gels*. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2006.
2. Kostyanovsky R.G., Lenev D.A., Krutius O.N. et al. // *Mend. Commun.* 2005. V. 4. P. 140.
3. Стовбун С.В., Скоблин А.А. // *Вестн. МГУ. Сер. 3, Физика*. 2012. Т. 4. С. 3.
4. Terech P., Rodriguez M.V., Barnes J.D. et al. // *Langmuir*. 1994. V. 10. P. 3406.
5. Ihara H., Yoshutake M., Takafuji M. et al. // *Liq. Cryst.* 2001. V. 26. P. 1021.
6. Adler-Abramovich L., Vaks L., Carny O. et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2012. V. 8. P. 701.
7. Wang C., Zhang D., Zhu D. // *Langmuir*. 2007. V. 23. P. 1478.
8. George M., Snyder S.L., Terech P. // *J. Amer. Chem. Soc.* 2003. V. 125. P. 10275.
9. Зленко Д.В., Стовбун С.В. // *Вестн. МГУ. Сер. 3, Физика*. 2013. Т. 6. С. 27.
10. Стовбун С.В., Скоблин А.А., Михайлов М.В. и др. // *Рос. нанотехнологии*. 2012. Т. 7. № 7–8. С. 107.
11. Биленко И.А., Булыгин Ф. В., Драчева О.Е. и др. // *Измер. техника*. 2012. Т. 6. С. 70.
12. Pronk S., Páll S., Schulz R. et al. // *Bioinf.* 2013. V. 29. Issue 7. P. 845.
13. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1996. V. 118. Issue 45. P. 11225.
14. Essmann U., Perera L., Berkowitz M.L. et al. // *J. Chem. Phys.* 1995. V. 103. Issue 19. P. 8577.

15. *Granovsky A.A.* FireFly. Version 8.0.0; <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
16. *Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. et al.* // *J. Comput. Chem.* 1993. V. 14. P. 1347.
17. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // *Phys. Rev. B.* 1988. V. 37. P. 785.
18. *Bayly C.I., Cieplak P., Cornell W.D. et al.* // *J. Phys. Chem. B.* 1993. V. 97. P. 10269.
19. *Lawrence C.P., Skinner J.L.* // *Chem. Phys. Lett.* 2003. V. 372. P. 842.
20. *Зленко Д.В., Стовбун С.В.* // Компьют. исслед. и моделирование. 2013. Т. 5. № 5. С. 813.
21. *Зленко Д.В.* // Биофизика. 2012. Т. 57. № 2. С. 197.
22. *Стовбун С.В.* // Хим. физика. 2011. Т. 30. № 8. С. 3.
23. *Стовбун С.В., Занин А.М., Скоблин А.А. и др.* // Там же. 2012. Т. 31. № 11. С. 17.
24. *Зленко Д.В., Стовбун С.В.* // Там же. 2014. Т. 33. № 8. С. 37.
25. *Френкель Я.И.* Кинетическая теория жидкостей. Л.: Наука, 1975.
26. *Стовбун С.В., Скоюблин А.А., Занин А.М. и др.* // Вестн. МГОУ. 2013. Т. 3. С. 69.
27. *Makhatadze G.I., Privalov P.L.* // *J. Mol. Biol.* 1993. V. 232. P. 639.
28. *Ben-Tal N., Sitkoff D., Topol I.A. et al.* // *J. Phys. Chem. B.* 1997. V. 101. P. 450.
29. *Makhatadze G.I., Privalov P.L.* // *Ibid.* P. 660.
30. *Федер Е.* Фракталы. М: Мир, 1991.
31. *Клеман М., Лаврентович О.* Основы физики частично упорядоченных сред. М: Физматлит, 2007.