

**ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
РАСТВОРОВ**

УДК 541.11:536.7

**СТАНДАРТНЫЕ ЭНТАЛЬПИИ ОБРАЗОВАНИЯ ГЛИЦИЛ-  
ФЕНИЛАЛАНИНА И ПРОДУКТОВ ЕГО ДИССОЦИИИ  
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ**

© 2022 г. О. Н. Крутова<sup>а</sup>, В. В. Черников<sup>а</sup>, С. А. Бычкова<sup>а</sup>, П. Д. Крутов<sup>а,\*</sup><sup>а</sup>Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

\*e-mail: kdvkonkpd@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.01.2022 г.

После доработки 24.02.2022 г.

Принята к публикации 25.02.2022 г.

Измерены теплоты растворения кристаллического глицил-фенилаланина в воде и в растворах гидроксида калия при 298.15 К прямым калориметрическим методом. По аддитивно групповому методу, основанному на групповой систематике с классификацией фрагментов типа классификации Бенсона, которая учитывает влияние первичного окружения для атомов рассчитано численное значение стандартной энтальпии образования глутатиона, в кристаллическом состоянии. Рассчитаны стандартные энтальпии образования глицил-фенилаланина и продуктов его диссоциации в водном растворе.

*Ключевые слова:* глицил-фенилаланин, пептиды, калориметрия, энтальпия, растворы

DOI: 10.31857/S0044453722090187

Получение новых данных по энтальпиям растворения аминокислот и дипептидов в воде является актуальной задачей, так как особенности сольватации (гидратации) простых структурных элементов (аминокислот и олигопептидов) во многом определяют поведение и сложных биосистем. Неудивительно, что эти соединения вызывают пристальный интерес многочисленных исследователей, рассматривающих их с самых различных точек зрения [1–4].

В литературе имеются надежные данные по константам ионизации глицил-фенилаланина [5–10] табл. 1. Эти работы выполнены при различных значениях ионной силы раствора, на фоне отличающихся по своей природе поддерживающих электролитов. Для того, чтобы можно было сравнивать значения констант ступенчатой диссоциации пептида полученные разными авторами мы пересчитали величины  $pK_1$  и  $pK_2$  на нулевую ионную силу.

Пересчет констант диссоциации глицил-фенилаланина на нулевую ионную силу был выполнен по уравнению Дэвис [11] (для  $I < 0.5$ ):

$$pK^o = pK^c + A\Delta Z^2 \left( \frac{\sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}} - 0.2I \right) \quad (1)$$

и по уравнению (2) (для  $I > 0.5$ ):

$$pK^o = pK^c + A\Delta Z^2 \left( \frac{\sqrt{I}}{1 + 1.6\sqrt{I}} - 0.05I \right) - \delta I, \quad (2)$$

где  $pK^c$  и  $pK^o$  – отрицательные логарифмы концентрационной и термодинамической констант диссоциации;  $\Delta Z^2$  – разность квадратов зарядов продуктов реакции и исходных веществ;  $A$  – постоянная предельного закона Дебая, равная 0.5107 при 25°C;  $\delta$  – эмпирический коэффициент, равный 0.05;  $I$  – ионная сила раствора (моль/л). Термодинамические константы ступенчатой диссоциации глицил-фенилаланина

**Таблица 1.** Литературные данные по константам ступенчатой диссоциации глицил-фенилаланина

Источник	Среда	T, К	$pK_1$	$pK_2$
[5]	0.1 М (NaNO <sub>3</sub> )	298	3.24	7.92
[6]	0.15 М (NaClO <sub>4</sub> )	310	2.87	8.03
[7]	0.2 М (KNO <sub>3</sub> )	298	2.99	8.08
[8]	0.1 М (KNO <sub>3</sub> )	298	3.07	8.96
[9]	0.2 М (KCl)	298	2.99	8.09
[10]	0.1 М (KNO <sub>3</sub> )	298	2.983	8.157

**Таблица 2.** Энтальпии растворения глицил-фенилаланина в воде при температуре 298.15 К

$m_{п}, \text{г}$	$M \times 10^3, \text{ моль}$ $\text{HL}^\pm/1000 \text{ кг H}_2\text{O}$	$C, \text{ моль}$ $\text{H}_2\text{O}/\text{моль H}_3\text{L}^\pm$	$\Delta_{\text{sol}}H,$ $\text{кДж/моль}$	$-\Delta_f H^\circ(\text{HL}^\pm, \text{p-p},$ $n\text{H}_2\text{O}, \text{ гип.}, \text{ недисс.},$ $298.15 \text{ К}), \text{ кДж/моль}$
0.0058	0.619	89608	$13.51 \pm 0.25$	698.1
0.0074	0.790	70233	13.55	698.1
0.0085	0.907	61144	13.62	698.2
0.0096	1.025	54138	13.68	698.2
0.0125	1.335	41578	13.69	698.2
0.0236	2.520	22022	13.85	698.4
0.0244	2.606	21300	13.89	698.4
0.0314	3.353	16552	13.92	698.5
0.0421	4.496	12345	14.06	698.6
0.0568	6.066	9150	14.35	698.9
0.0672	7.177	7734	14.32	698.9
0.0895	9.558	5807	14.43	699.0
0.0912	9.740	5699	14.51	699.1
0.1256	13.414	4138	14.59	699.1

Обозначения:  $m_{п}$  – навеска пептида,  $C$  – разведение.

чатой диссоциации определяли так же графическим методом [12]:

$$pK^c = pK^o - \Delta Z^2 A \frac{\sqrt{I}}{1 + 1.6\sqrt{I}} + \delta I. \quad (3)$$

После обработки литературных данных – констант ступенчатой диссоциации в качестве наиболее вероятных значений термодинамических констант диссоциации можно принять при 298.15 К:  $pK_1^o = 2.98 \pm 0.03$ ,  $pK_2^o = 8.13 \pm 0.03$ .

Целью настоящей работы является определение стандартных энтальпий образования глицил-фенилаланина и продуктов его диссоциации в водном растворе по тепловым эффектам растворения пептида в воде и в водных растворах КОН при 298.15 К.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

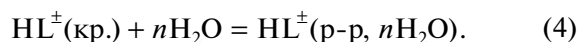
В работе был использован кристаллический препарат глицил-фенилаланина марки “РеаХим” содержание основного компонента 98.8% без дополнительной очистки. Перед использованием кристаллический пептид был высушен при 353 К до постоянной массы. Работа калориметрической установки [13, 14] была проверена по общепринятому калориметрическому стандарту – теплоте растворения кристаллического хлорида калия в воде. Препарат КСl очищали двукратной перекристаллизацией реактива марки “х.ч.” из бидистиллята. Перед взятием навесок хлорид калия высушивали в сушильном шкафу при 393.15 К до постоянной массы. Согласование эксперимен-

тально полученных теплот растворения КСl(кр.) в воде  $\Delta_{\text{sol}}H(\infty\text{H}_2\text{O}) = 17.25 \pm 0.06$  кДж/моль с наиболее надежными литературными данными [15] свидетельствует об отсутствии заметной систематической погрешности в работе калориметрической установки. Навески растворов взвешивали на весах марки ВЛР-200 с точностью  $2 \times 10^{-4}$  г.

Доверительный интервал среднего значения  $\Delta H$  вычисляли с вероятностью 0.95. Равновесный состав растворов рассчитывали с использованием программы RRSU с учетом одновременного протекания нескольких процессов кислотно-основного взаимодействия и диссоциации воды [16].

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Процесс растворения глицил-фенилаланина в воде можно представить схемой:



Стандартные энтальпии образования раствора глицил-фенилаланина при различных разведениях рассчитывали по уравнению:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{HL}^\pm, \text{p-p}, n\text{H}_2\text{O}, 298.15 \text{ К}) = \\ = \Delta_f H^\circ(\text{HL}^\pm, \text{кр.}, 298.15 \text{ К}) + \\ + \Delta_{\text{sol}}H(\text{HL}^\pm, \text{кр.}, 298.15 \text{ К}), \end{aligned} \quad (5)$$

где  $\Delta_f H^\circ(\text{HL}^\pm, \text{кр.}, 298.15 \text{ К})$  – стандартная энтальпия образования кристаллического глицил-фенилаланина;  $\Delta_{\text{sol}}H(\text{HL}^\pm, 298.15 \text{ К})$  – теплота растворения пептида (табл. 2).

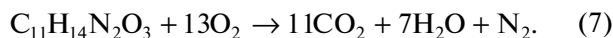
Величины стандартных энтальпий сгорания и образования глицил-фенилаланина были рассчитаны по аддитивно групповому методу [17–19] основанному на групповой систематике с классификацией фрагментов типа классификации Бенсона, которая учитывает влияние первоначального окружения для атомов. Расчет энтальпии сгорания и образования исследуемого соединения проводили по формуле:

$$c_{(f)}H_{(тв.)}^{\circ} = \sum A_i \Delta_{c(f)}H_i^{\circ}, \quad i = 1, 2, 3, \dots, n, \quad (6)$$

где  $\Delta_{c(f)}H_i^{\circ}$  – энергетический вклад в теплоту сгорания и образования определенной атомной группы,  $A_i$  – число таких атомных групп в молекуле,  $n$  – число типов атомных групп в молекуле.

Исходные данные для расчета  $\Delta_f H_{(тв.)}^{\circ}(C_{11}H_{14}N_2O_3) = -690.4 \pm 1.9$  кДж/моль и  $\Delta_c H_{(тв.)}^{\circ}(C_{11}H_{14}N_2O_3) = -5678.8 \pm 1.9$  кДж/моль представлены в табл. 3.

В литературе имеется экспериментальная работа [20] по определению теплоты сгорания данного дипептида  $\Delta_c H_{(тв.)}^{\circ}(C_{11}H_{14}N_2O_3) = -5645.1$  кДж/моль. Значения энергии сгорания изучаемого соединения отнесены к реакции сгорания, которую можно представить общей схемой:



Энтальпию образования кристаллического глицил-фенилаланина рассчитывали по формуле:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^{\circ}(C_{11}H_{14}N_2O_3, \text{кр.}, 298.15 \text{ K}) = & \\ = 11\Delta_f H^{\circ}(CO_2, \text{г}, 298.15 \text{ K}) + & \\ + 7\Delta_f H^{\circ}(H_2O, \text{ж}, 298.15 \text{ K}) - & \\ - \Delta_c H^{\circ}(C_{11}H_{14}N_2O_3, \text{кр.}, 298.15 \text{ K}) & \end{aligned} \quad (8)$$

Стандартные энтальпии образования  $CO_2$  и  $H_2O$  взяты из справочника [21]:  $-\Delta_f H^{\circ}(CO_2, \text{г}, 298.15 \text{ K}) = 393.51 \pm 0.05$  кДж/моль и  $-\Delta_f H^{\circ}(H_2O, \text{ж}, 298.15 \text{ K}) = 285.83 \pm 0.04$  кДж/моль. В результате получена величина  $\Delta_f H_{(тв.)}^{\circ}(C_{11}H_{14}N_2O_3) = -684.3$  кДж/моль.

Из табл. 2 видно, что теплота образования глицил-фенилаланина в водном растворе в исследуемом интервале концентраций практически не зависит от величины разведения, что неудивительно для столь больших разбавлений.

Стандартную энтальпию образования цвиттер-иона глицил-фенилаланина в состоянии гипотетически недиссоциированном при конечном разведении в водном растворе находили по уравнению:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^{\circ}(HL^{\pm}, \text{p-p}, nH_2O, \text{гип.}, \text{недисс.}, 298.15 \text{ K}) = & \\ = \Delta_f H^{\circ}(HL^{\pm}, \text{p-p}, nH_2O, 298.15 \text{ K}) + & \\ + \alpha(H_2L^+) \Delta_{\text{dis}} H^{\circ}(H_2L^+) - \alpha(L^-) \Delta_{\text{dis}} H^{\circ}(HL^{\pm}), & \end{aligned} \quad (9)$$

**Таблица 3.** Отдельные энергетические вклады в энтальпии образования глицил-фенилаланина, кДж/моль

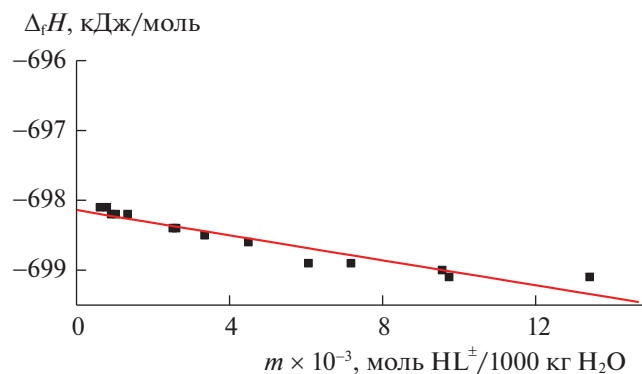
Группа	$-\Delta_f H_i^{\circ}$	$-\Delta_c H_i^{\circ}$
(C)–NH <sub>2</sub>	50.8 ± 21.2	232.1 ± 20.4
(N)(C) <sub>2</sub> –CH	21.6 ± 20.4	516.7*
(C)(N)–C=O	182.3 ± 20.6	211.7*
(C) <sub>2</sub> –NH	–28.9 ± 38.1	168.1 ± 36.7
(C)–COOH	435.3 ± 4.3	100.7 ± 2.2
(C) <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub>	27.8 ± 1.8	651.7 ± 22.3
(C)–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	–41.1*	3127.5*
(C)(N)–CH <sub>2</sub>	42.6 ± 21.6	640.3 ± 19.9

Примечание. Звездочкой отмечены величины представленные авторами без погрешности, число типов атомных групп в молекуле ( $n$ ) равно 1.

где  $\alpha(H_2L^+)$ ,  $\alpha(L^-)$  – доли частиц  $H_2L^+$ ,  $L^-$  – соответственно, были рассчитаны по универсальной программе RRSU [16]; значения  $\alpha(H_2L^+)$  менялись в пределах от 0.00144 до 0.00234, величина  $\alpha(L^-)$  от 0.000534 до 0.000323 в данных концентрационных условиях;  $\Delta_{\text{dis}} H(H_2L^+) = 1.7 \pm 0.25$  кДж/моль,  $\Delta_{\text{dis}} H(HL^{\pm}) = 43.9 \pm 0.32$  кДж/моль – тепловые эффекты ступенчатой диссоциации частицы  $H_2L^+$ .

Значения  $\Delta_{\text{dis}} H^{\circ}(H_2L^+)$  и  $\Delta_{\text{dis}} H^{\circ}(HL^{\pm})$  определены ранее в работе [21]. Суммарный вклад второго и третьего слагаемых правой части уравнения (9) не превышал 0.25 кДж/моль и практически не изменялся в исследуемой области концентраций.

Стандартную энтальпию образования глицил-фенилаланина в гипотетическом недиссоциированном состоянии при бесконечном разведении находили экстраполяцией величин, полученных по уравнению (9), на нулевое значение моляльности раствора  $m$  (рис. 1).



**Рис. 1.** Графическое определение стандартной энтальпии образования глицил-фенилаланина в гипотетическом недиссоциированном состоянии при бесконечном разведении.

**Таблица 4.** Энтальпии растворения глицил-фенилаланина в растворе КОН при различных концентрациях и  $T = 298.15$  К (кДж/моль)

$m$ , г	$c_{\text{KOH}}^{\circ}$ , моль/л	$\Delta_{\text{sol}}H$ кДж/моль
0.0202	0.004273	$26.73 \pm 0.27$
0.0203		$26.55 \pm 0.26$
0.0201		$26.58 \pm 0.28$
0.0406	0.008548	$27.35 \pm 0.25$
0.0407		$27.42 \pm 0.28$
0.0407		$27.34 \pm 0.28$
0.0609	0.01282	$28.19 \pm 0.25$
0.0609		$28.21 \pm 0.27$
0.0610		$28.18 \pm 0.26$

Обозначения:  $m$  – масса навески.

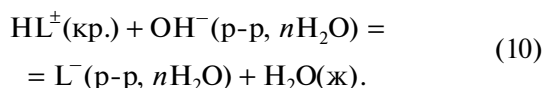
**Таблица 5.** Стандартные энтальпии образования глицил-фенилаланина и продуктов его диссоциации в водном растворе

Частица	Состояние	$\Delta_f H^{\circ}(298.15 \text{ К})$ , кДж/моль
$\text{HL}^{\pm}$	Крист.	$-684.3 \pm 1.9$
	р-р, $\text{H}_2\text{O}$ , станд. с., гип. недисс.	$-698.1 \pm 1.9$
$\text{H}_2\text{L}^+$	р-р, $\text{H}_2\text{O}$ , станд. с., гип. недисс.	$-699.6 \pm 1.9$
$\text{L}^-$	р-р, $\text{H}_2\text{O}$ , станд. с.	$-654.3 \pm 1.9$

В результате по МНК найдена величина:

$$\Delta_f H^{\circ}(\text{HL}^{\pm}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., гип. недисс., } 298.15 \text{ К}) = -698.1 \pm 1.9 \text{ кДж/моль.}$$

Стандартную энтальпию образования частицы  $\text{L}^-$  в водном растворе определяли, используя данные по теплоте растворения пептида в растворах щелочи при соотношении эквивалентов не менее 1 : 2 (табл. 4). Процесс растворения пептида в растворе КОН можно представить схемой:



Расчет показал, что полнота протекания реакции (10) составляла не менее 99.9%.

Поскольку в реакции (10)  $\Delta z^2 = 0$ , тепловые эффекты растворения пептида при нулевой ионной силе рассчитывали по уравнению [12]:

$$\Delta_r H_{(10)} = \Delta_r H_{(10)}^{\circ} + iI, \quad (11)$$

где  $\Delta_r H_{(10)}$  и  $\Delta_r H_{(10)}^{\circ}$  – тепловые эффекты процесса (10) при конечном и нулевом значениях ионной силы.

Используя полученные величины  $\Delta_r H_{(10)}^{\circ}$  и значения  $\Delta_f H^{\circ}(\text{OH}^{-}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., } 298.15 \text{ К})$ ,  $\Delta_f H^{\circ}(\text{H}_2\text{O}, \text{ж}, 298.15 \text{ К})$ , рекомендованные справочником [22], рассчитали стандартную энтальпию образования аниона:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^{\circ}(\text{L}^{-}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., } 298.15 \text{ К}) = \\ = \Delta_f H^{\circ}(\text{HL}^{\pm}, \text{кр.}, 298.15 \text{ К}) + \\ + \Delta_f H^{\circ}(\text{OH}^{-}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., } 298.15 \text{ К}) + \\ + \Delta_r H_{(10)}^{\circ} - \Delta_f H^{\circ}(\text{H}_2\text{O}, \text{ж}, 298.15 \text{ К}). \end{aligned} \quad (12)$$

Стандартную энтальпию образования частицы  $\text{HL}^{\pm}$  в состоянии станд. с., гип. недисс. рассчитывали также по уравнению:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^{\circ}(\text{HL}^{\pm}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., гип. недисс., } \\ 298.15 \text{ К}) = \Delta_f H^{\circ}(\text{L}^{-}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., } \\ 298.15 \text{ К}) - \Delta_{\text{dis}} H^{\circ}(\text{HL}^{\pm}, 298.15 \text{ К}). \end{aligned} \quad (13)$$

Значение стандартной энтальпии образования цвиттер-иона пептида удовлетворительно согласуется с ранее полученной величиной. В качестве наиболее вероятной принята средневзвешенная величина по результатам двух независимых определений  $\Delta_f H^{\circ}(\text{HL}^{\pm}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., гип. недисс., } 298.15 \text{ К}) = -698.1 \pm 1.9$  кДж/моль.

Стандартную энтальпию образования частицы  $\text{H}_2\text{L}^+$  рассчитывали по уравнению:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^{\circ}(\text{H}_2\text{L}^+, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., гип. недисс., } \\ 298.15 \text{ К}) = \Delta_f H^{\circ}(\text{HL}^{\pm}, \text{р-р}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с., } \\ \text{гип. недисс., } 298.15 \text{ К}) - \\ - \Delta_{\text{dis}} H^{\circ}(\text{H}_2\text{L}^+, 298.15 \text{ К}). \end{aligned} \quad (14)$$

Значения стандартных энтальпий образования глицил-фенилаланина и продуктов его диссоциации в водном растворе (табл. 5) получены впервые. Они являются ключевыми величинами в термодинамике пептида, открывают возможности проведения строгих термодинамических расчетов в системах с аланил-фенилаланина.

Работа выполнена в НИИ Термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета в рамках государственного задания (базовая часть) проект № FZZW-2020-0009. Исследование проводилось с использованием ресурсов Центра совместного использования научного оборудования ISUCT (при поддержке Министерства науки и высшего образования России, грант № (075-15-2021-671).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aragón-Muriel A., Camprubí-Robles M., González-Rey E. et al.* // Polyhedron. 2014. V. 80. P. 117.
2. *Váquiro-Reyes I.Y., Aragón-Muriel A., Polo-Cerón D.* // Rev. Colomb. Ciencias Químico-Farmacéuticas. 2019. V. 48. P. 557.
3. *Aragón-Muriel A., Upegui Y., Muñoz J.A. et al.* // Malaria and Trypanosomiasis. Av. Quim. 2016. V. 11. P. 53.
4. *Agoston C., Miskolczy Z., Nagy Z., Sovago I.* // Polyhedron. 2003. № 3. P. 2607–2615.
5. *Shoukry M., Khairy E., El-Sherif A.* // Transition Met. Chem. 2002. V. 27. P. 656.
6. *Nair M., Subbalakshmi G.* // Indian J. Chem. 2000. V. 39A. P. 468.
7. *Agoston C., Jankowska T., Sovago I.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1999. P. 3295.
8. *Kufelnicki A.* // Pol. J. Chem. 1992. V. 66. P. 1077.
9. *Jezowska-Bojczuk M., Kozłowski H. et al.* // Polyhedron. 1991. V. 10. P. 2331.
10. *Brookes G., Pettit L.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1975. P. 2106.
11. *Davies C.* // J. Chem. Soc. 1938. P. 2093.
12. *Васильев В.П.* Термодинамические свойства растворов электролитов, М.: Высшая школа, 1982. С. 200, 313.
13. *Lutkin A.I., Barannikov V.P., Badelin V.G., Krutova O.N.* // J. of Thermal Analysis and Calorimetry. 2020. V. 139. P. 3683.
14. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н., Смирнова Д.К.* // Журн. физ. химии. 2019. Т. 93. № 9. С. 1338.
15. *Archer D.G.* // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1999. V. 28. № 1. P. 1–16.
16. *Бородин В.А., Васильев В.П., Козловский Е.В.* // Математические задачи химической термодинамики. Новосибирск: Наука. 1985. С. 219.
17. *Васильев В.П., Бородин В.А., Копнышев С.Б.* // Журн. физ. химии. 1991. Т. 65. № 1. С. 55.
18. *Кизин А.Н., Лебедев Ю.А.* Расчет энтальпий образования полизамещенных алифатических соединений в твердой фазе // Докл. АН СССР 1982. Т. 262. № 4. С. 914.
19. *Тахистов А.В., Пономарев Д.А.* Органическая масс-спектрометрия. С.-Петербург.: ВВМ, 2002. С. 346.
20. *Пономарев В.В., Алексеева Т.А., Акимова Л.Н.* // Журн. физ. химии. 1962. Т. 36. № 4. С. 872–873.
21. *Kiss T., Szucs Z.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1986. P. 2443.
22. Термические константы веществ / Спр. под ред. В.П. Глушко. Вып. III. М.: ВИНТИ. 1965–1971.