ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 97, № 11, с. 1556–1560

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА И ТЕРМОХИМИЯ

УДК 541.11:536.7

СТАНДАРТНЫЕ ЭНТАЛЬПИИ ОБРАЗОВАНИЯ ГЛИЦИЛ-L-ТИРОЗИНА И ПРОДУКТОВ ЕГО ДИССОЦИАЦИИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2023 г. О. Н. Крутова[a], М. И. Базанов[a], В. В. Черников[a], П. Д. Крутов[a,*]

[a] *Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия*

**e-mail: kdvkonkpd@yandex.ru*

Поступила в редакцию 29.03.2023 г.
После доработки 18.05.2023 г.
Принята к публикации 22.05.2023 г.

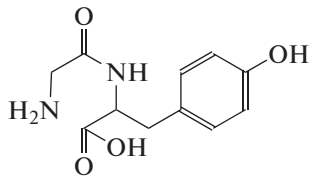
Определены энтальпии растворения кристаллического глицил-L-тирозина в воде и в водных растворах гидроксида калия при 298.15 K прямым калориметрическим методом. Измерения проводили на калориметрической установке с автоматической записью кривой температура–время. Величины стандартных энтальпий сгорания и образования глицил-L-тирозина были рассчитаны по аддитивно групповому методу, основанному на групповой систематике с классификацией фрагментов типа классификации Бенсона, которая учитывает влияние первоначального окружения для атомов. Рассчитаны стандартные энтальпии образования дипептида и продуктов его диссоциации в водном растворе.

Ключевые слова: термодинамика, растворы, калориметр, дипептид, энтальпия

DOI: 10.31857/S0044453723110171, **EDN:** YZMIML

Особый интерес представляет собой изучение термохимии биологически активных веществ. Глицил-L-тирозин входит в состав лекарственного препарата “Неонутрина”, восполняющего дефицит аминокислот в организме. Это раствор незаменимых и заменимых аминокислот, необходимых для синтеза белка в организме и достижения положительного баланса азота при парентеральном питании и восполнении потерь аминокислот при диализе, разработан специально для пациентов с нарушением функций почек. Знание термохимических характеристик дипептидов необходимо для понимания и последующего моделирования процесса биосинтеза белка, протекающего в биологических системах. Данные по термодинамическим характеристикам растворов дипептидов необходимы в различных областях, где находят применение эти соединения: фармакологии, медицине, пищевой и косметической промышленности, для разработки, обоснования и оптимизации технологических процессов с участием этих соединений и их комплексов с металлами [1–5].

Структурная формула глицил-L-тирозина ($C_{11}H_{14}N_2O_4$) имеет вид:



Целью настоящей работы является определение стандартных энтальпий образования глицил-L-тирозина и продуктов его диссоциации в водном растворе по тепловым эффектам растворения дипептида в воде и в водных растворах KOH при 298.15 K.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали кристаллический препарат глицил-L-тирозина (Молекулярный вес: 238.24) фирмы “Sigma-Aldrich” без дальнейшей очистки. Содержание основного вещества 98.8% (по массе) отвечало квалификации препарата. Бескарбонатный раствор KOH готовили по обычной методике [6] из реактива марки “х.ч.” с использованием свежеперегнанного бидистиллята.

Таблица 1. Энтальпии растворения глицил-L-тирозина в воде при 298.15 K

m, г	$M \times 10^3$, моль $HG^{\pm}$/1000 г H_2O	n, моль H_2O/моль $HG^{\pm}$	$-\Delta_{sol}H$, кДж/моль	$-\Delta_f H°(HG^{\pm}$, р-р, nH_2O, 298.15 K)	$-\Delta_f H°(HG^{\pm}$, р-р, nH_2O, гип., недисс., 298.15 K)
0.0101	1.015	55107	19.21 (±0.25)	718.51	718.8
0.0200	2.011	27829	19.32	718.62	718.9
0.0402	4.043	13845	19.48	718.78	719.0
0.0575	5.783	9680	19.65	718.95	719.2
0.0683	6.869	8149	19.87	719.17	719.4
0.0802	8.0663	6940	20.02	719.32	719.6
0.1015	10.20	5484	20.56	720.16	720.4
0.1302	13.09	4275	20.99	720.29	720.5

Обозначения: m – масса навески, значение в скобках – погрешность в тепловых эффектах растворения дипептида в воде.

Калориметрические измерения проводили в ампульном калориметре с изотермической оболочкой, термисторным датчиком температуры КМТ-14 и автоматической записью изменения температуры во времени [7]. Работа калориметрической установки была проверена по общепринятым калориметрическим стандартам – энтальпии растворения кристаллического хлорида калия в воде. Препарат KCl очищали двукратной перекристаллизацией реактива марки "х.ч." из бидистиллята. Перед взятием навесок хлорид калия высушивали в сушильном шкафу при 393.15 K до постоянной массы. Согласование экспериментально полученных энтальпий растворения KCl(к) в воде $\Delta_{sol}H(\infty H_2O) = 17.25 \pm 0.06$ кДж/моль с наиболее надежными литературными данными [8] свидетельствует об отсутствии заметной систематической погрешности в работе калориметрической установки. Объем калориметрической жидкости составлял 43.27 мл. Навеску дипептида взвешивали на весах марки ВЛР-200 с точностью 2×10^{-4} г. Экспериментальные данные по энтальпиям растворения кристаллического глицил-L-тирозина в воде и в растворах гидроксида калия представлены в табл. 1 и 2. Доверительный интервал среднего значения $\Delta_{sol}H$ вычисляли с вероятностью 0.95.

Таблица 2. Энтальпии растворения глицил-L-тирозина в растворе KOH при различных концентрациях и $T = 298.15$ K (кДж/моль)

m, г	$C°_{KOH}$, моль/л	$\Delta_{sol}H$, кДж/моль
0.0201	0.003395	32.08 ± 0.27
0.0205		31.99 ± 0.25
0.0205		32.09 ± 0.28
0.0401	0.006779	33.24 ± 0.25
0.0402		33.33 ± 0.26
0.0405		33.26 ± 0.25
0.0601	0.01045	34.67 ± 0.25
0.0600		34.78 ± 0.27
0.0601		34.63 ± 0.26

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Величины стандартных энтальпий сгорания и образования глицил-L-тирозина были рассчитаны по аддитивно групповому методу [9–12] 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:

$$\Delta_{c(f)}H°(\text{тв.}) = \sum A_i \Delta_{c(f)}H_i^\circ, \quad i = 1,2,3\ldots n, \qquad (1)$$

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 $\Delta_f H = -699.3 \pm \pm 1.9$ кДж/моль исследуемого соединения приведены в табл. 3.

Процесс растворения глицил-L-тирозина в воде можно представить схемой:

$$HG^+(\text{кр.}) + nH_2O = HG^+(\text{р-р}, nH_2O). \qquad (2)$$

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

$$\Delta_f H°(HG^+, \text{р-р}, nH_2O, 298.15\ \text{K}) = \Delta_f H°(HG^+, \text{кр.}, 298.15\ \text{K}) + \Delta_{sol}H(HG^+, \text{кр.}, 298.15\ \text{K}), \qquad (3)$$

где $\Delta_f H°(HG^{\pm}$, кр., 298.15 K) – стандартная энтальпия образования кристаллического пептида; $\Delta_{sol}H(HG^{\pm}$, 298.15 K) – энтальпия растворения глицил-L-тирозина в воде (табл. 1).

Энтальпии образования глицил-L-тирозина в водном растворе в исследуемом интервале концентраций практически не зависят от величины разведения, что неудивительно для столь больших разбавлений.

Стандартную энтальпию образования недиссоциированной молекулы глицил-тирозина в состоянии гипотетическом недиссоциированном при конечном разведении в водном растворе находили по уравнению:

$$\begin{aligned}\Delta_f H°(HG^+, \text{р-р}, n H_2O, \text{гип., недисс.},\\ 298.15\ \text{K}) = \Delta_f H°(HG^+, \text{р-р}, n H_2O,\\ 298.15\ \text{K}) + \alpha(G^-)[\Delta_r H°(3) + \Delta_r H°(2)]\\ + \alpha(HG^{\pm})\Delta_r H°(2) - \alpha(H_3G^{2+})\Delta_r H°(1),\end{aligned} \quad (4)$$

где $\alpha(G^-)$, $\alpha(HG^{\pm})$, $\alpha(H_2G^+)$, $\alpha(H_3G^{2+})$ – доли частиц $HG^{\pm}$, H_3G^{2+}, H_2G^+, G^- соответственно; $\Delta_r H°(1) = -1.2 \pm 0.3$ кДж/моль, $\Delta_r H°(2) = -25.2 \pm \pm 0.3$ кДж/моль, $\Delta_r H°(3) = -43.2 \pm 0.3$ кДж/моль. Их численные значения определены ранее [13]. Расчет равновесий показывает, что вкладом второго члена можно пренебречь. Доли частиц H_3G^+, $H_2G^{\pm}$, HG^- составляли не более 2.3×10^{-3}, $1.6 \times \times 10^{-4}$, 3.2×10^{-6} соответственно. Суммарный вклад третьего и четвертого слагаемых правой части уравнения (4) не превышал 0.25 кДж/моль и практически не изменялся в исследуемой области концентраций.

Стандартную энтальпию образования глицил-L-тирозина в гипотетическом недиссоциированном состоянии при бесконечном разведении находили экстраполяцией величин, полученных по уравнению (4), на нулевое значение моляльности раствора m. Точки в координатах $((-\Delta_f H°(HL^{\pm}$, р-р, $n H_2O$, гип. недисс., 298.15 K); $m \times 10^3)$, удовлетворительно укладывались на прямую, зависимость оказалась линейной (рис. 1).

В результате по МНК найдена величина:

$$\Delta_f H°(HG^+, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с., гип. недисс.},\ 298.15\ \text{K}) = -718.5 \pm 2.4\ \text{кДж/моль}.$$

Стандартную энтальпию образования частицы G^- в водном растворе определяли, используя данные по теплоте растворения пептида в растворах щелочи при соотношении эквивалентов не менее 1 : 2 (табл. 3). Процесс растворения дипептида в растворе KOH можно представить схемой:

Таблица 3. Численные значения энергетических вкладов в величины энтальпии образования глицил-тирозина с учетом первичного атомного окружения [11, 12]

Группа	$-\Delta_f H°_{(тв.)i}$, кДж/моль
(C)–COOH	435.3 ± 2.3
$(C)_2$–CH_2	27.8 ± 1.8
(C)–NH_2	50.8 ± 21.2
$(C)_2$–NH	28.9 ± 38.1
(C)(N)–CH_2	42.6 ± 20.6
$(C)_2$(N)–CH	21.6 ± 20.4
((C)–C_6H_4–OH)	150.1 ± 21.2

$$HG^+(\text{кр.}) + OH^-(\text{р-р}, n H_2O) = G^-(\text{р-р}, n H_2O) + H_2O(\text{ж}). \quad (5)$$

Расчет показал, что полнота протекания реакции (5) составляла не менее 99.9%.

Энтальпии растворения глицил-L-тирозина в растворе KOH были экстраполированы на нулевое значение ионной силы раствора с помощью уравнения с одним индивидуальным параметром [14]:

$$\Delta_r H_{(5)} - \Delta Z^2 \psi(I) = \Delta_r H°_{(5)} + iI, \quad (6)$$

где $\Delta_r H_{(5)}$ и $\Delta_r H°_{(5)}$ – тепловые эффекты процесса (5) при конечном и нулевом значениях ионной силы, i – эмпирический коэффициент, I – ионная сила раствора, ΔZ^2 – изменение квадратов зарядов реагирующих частиц, $\psi(I)$ – функция ионной силы, вычисляемая теоретически.

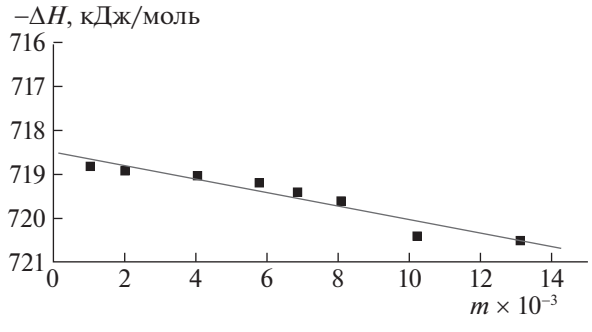


Рис. 1. Графическое определение стандартной энтальпии образования глицил-L-тирозина в гипотетическом недиссоциированном состоянии при бесконечном разведении ($y = A + Bx$, где $A = -718.492 \pm \pm 0.1359$, а $B = -0.1546 \pm 0.0182$).

Таблица 4. Стандартные энтальпии образования глицил-L-тирозина и продуктов его диссоциации в водном растворе

Частица	Состояние	$-\Delta_f H°$(298.15 K), кДж/моль
$HG^{\pm}$	Крист.	699.3 ± 2.4
	р-р, H_2O, станд. с., гип. недисс.	718.5 ± 2.4
H_3G^{2+}	р-р, H_2O, станд. с., гип. недисс.	744.9 ± 2.4
H_2G^{+}	р-р, H_2O, станд. с., гип. недисс.	743.7 ± 2.4
G^{-}	р-р, H_2O, станд. с.	675.3 ± 2.4

Используя полученные величины $\Delta_r H°_{(5)}$ и значения $\Delta_f H°(OH^-$, р-р H_2O, станд. с., 298.15 K), $\Delta_f H°(H_2O$, ж, 298.15 K), рекомендованные справочником [15], рассчитали стандартную энтальпию образования частицы G^-:

$$\Delta_f H°(G^-, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, 298.15\ K) = \Delta_f H°(HG^+, \text{кр.}, 298.15\ K) + \Delta_f H°(OH^-, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, 298.15\ K) + \Delta_f H°_{(5)} - \Delta_f H°(H_2O, \text{ж}, 298.15\ K) = -699.3 - 230.04 + \Delta_f H°_{(5)} + 285.83 = -675.3 \pm 2.4\ \text{кДж/моль}. \quad (7)$$

Стандартные энтальпии образования частиц $HG^{\pm}$, H_2G^+ и H_3G^{2+} в состоянии: станд. с., гип. недисс. находили по уравнениям:

$$\Delta_f H°(HG^{\pm}, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, 298.15\ K) = \Delta_f H°(G^-, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, 298.15\ K) - \Delta_f H°(3) = -679.1 - 43.2 = -718.5 \pm 2.4\ \text{кДж/моль}, \quad (8)$$

$$\Delta_f H°(H_2G^+, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, 298.15\ K) = \Delta_f H°(HG^{\pm}, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, 298.15\ K) - \Delta_f H°(2) = -718.5 - 25.2 = -743.7 \pm 2.4\ \text{кДж/моль}, \quad (9)$$

$$\Delta_f H°(H_3G^{2+}, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, 298.15\ K) = \Delta_f H°(H_2G^+, \text{р-р}, H_2O, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, 298.15\ K) - \Delta_f H°(1) = -743.7 - 1.2 = -744.9 \pm 2.4\ \text{кДж/моль}. \quad (10)$$

Здесь $\Delta_r H°(1)$, $\Delta_r H°(2)$, $\Delta_r H°(3)$ – стандартные энтальпии ступенчатой диссоциации глицил-тирозина в водном растворе [13].

Значение стандартной энтальпии образования недиссоциированной молекулы глицил-L-тирозина $\Delta_f H°(HG^{\pm}$, р-р, H_2O, станд. с., гип. недисс., 298.15 K) удовлетворительно согласуется с ранее полученной величиной.

Значения стандартных энтальпий образования глицил-L-тирозина и продуктов его диссоциации в водном растворе представлены в (табл. 4). Для получения эмпирических корреляций, связывающих термодинамические характеристики взаимодействия растворенного вещества с растворителем и размером растворяемых молекул, отличающихся по своей физико-химической природе, необходимо накопить достаточное количество экспериментальных данных по энтальпиям растворения аминокислот и пептидов [16–

Таблица 5. Энтальпии растворения ряда биолигандов в воде при 298.15 K (кДж/моль)

Вещество	$-\Delta_{sol}H$	$M \times 10^3$, моль $HG^{\pm}$/1000 г H_2O	Вещество	$\Delta_{sol}H$	$m \times 10^3$, моль $HG^{\pm}$/1000 г H_2O
Глицил-L- тирозина	19.21 ± 0.25	1.015	Пиколиновая кислота [17]	16.02 ± 0.25	0.6600
Глицил-D,L-тирозина [10]	23.11 ± 0.25	0.844	Изоникотиновая кислота [18]	15.18 ± 0.25	0.7631
L-Серин [19]	11.18 ± 0.25	2.041	β-Аминомасляная кислота [21]	–2.65 ± 0.25	2.210
Изосерин [19]	12.30 ± 0.25	2.041			
L-Изолейцин [20]	2.14 ± 0.25	0.2282	α-Аминомасляная кислота [22]	6.33 ± 0.25	1.937
D,L-Норлейцин [20]	В воде не растворим	–	γ-Аминомасляная кислота [23]	0.40 ± 0.25	1.821

23]. Это позволило бы проверить аддитивность вкладов межмолекулярных взаимодействий для различных групп молекул.

Аминокислоты, пептиды могут существовать в виде оптических изомеров (L- и D-форм) и их смеси (DL-форма). Хиральные различия проявляются на многих физико-химических свойствах в том числе и в энтальпиях растворения ΔHs. В табл. 5 представлены данные по энтальпиям растворения ряда биолигандов. При взаимодействии две гидратированные молекулы стремятся ориентироваться таким образом, чтобы повышать стерические различия в корреляциях для атомов D–D- или L–L-пар по сравнению с их D–L-парами. Следовательно, гидрофобные взаимодействия в разбавленных растворах дипептидов зависят от позиции хирального центра в цвиттерионной молекуле. Хиральные различия, очевидно, будут усиливаются при переходе от аминокислот к пептидам вследствие увеличения количества хиральных центров, причем значительно усиливает различие рост размера бокового радикала.

Работа выполнена в НИИ Термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета в рамках проекта № FZZW-2023-0008. 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. *Гумен А.В., Бутюгов А.А., Назаров П.Г., Малинин В.В.* // Бюл. эксперим биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 2. С. 314.
2. *Чалисова Н.И., Закуцкий А.Н., Анискина А.И. и др.* // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6. № 3. С. 57–63.
3. *Козлов И.Г., Горина Н.К., Чередеева А.Н.* // Иммунология. 1997. № 2. С. 45–48.
4. *Маркевичева Е.А., Купцова С.В., Румин Л.Д.* // Вопр. мед. химии. 2002. Т. 48. № 6. С. 570–576.
5. *Miller D.M., DeSilva D., Pickart L., Aust S.D.* // Adv. Exp. Medi Biol. 1990. V. 264. P. 79–84.
6. *Коростелев П.П.* Приготовление растворов для химико-аналитических работ. М.: Изд-во АН СССР. 1962. 398 с.
7. *Lytkin A.I., Barannikov V.P., Badelin V.G., Krutova O.N.* // J. of Thermal Analysis and Calorimetry. 2020. V. 139. P. 3683–3689. https://doi.org/10.1007/s10973-019-08604-y
8. *Parcker W.B.* Thermal Properties of Aqueous Uni-Univalent Electrolytes.Washington: NSRDS-NBS. 1965. B. 2. P. 342.
9. *Волков А.В., Платонычева О.Ю., Крутова О.Н., Градусов В.Г.* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2009. Т. 52. В. 4. С. 7.
10. *Кочергина Л.А., Баделин В.Г., Крутова О.Н., Волков А.В., Дамрина К.В.* // Журн. физ. химии. 2015. Т. 89. № 7. С. 1129.
11. *Васильев В.П., Бородин В.А., Копнышев С.Б.* // Там же. 1991. Т. 65. № 1. С. 55 [Russ. J. Phys. Chem. A. 65 (1), 14 (1991)].
12. *Тахистов А.В., Пономарев Д.А.* Органическая масс-спектрометрия. С.-Петербург: ВВМ, 2002. С. 346.
13. *Kiss T., Szucs Z.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1986. V. 2. P. 2443.
14. *Васильев В.П.* Термодинамические свойства растворов электролитов, М.: Высш. школа. 1982. 313 с.
15. Термические константы веществ / Спр. под ред. В.П. Глушко. Вып. III. М.: ВИНИТИ. 1965–1971.
16. *Баделин В.Г., Тюнина Е.Ю., Тарасова Г.Н.* // Изв. вузов. химия и хим. технология. 2007. Т. 50. Вып. 9. С. 76.
17. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н., Крутова Е.Д.* // Журн. физ. химии. 2020. Т. 94. № 12. С. 1904.
18. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н., Крутова Е.Д.* // Там же. 2020. Т. 94. № 7. С. 1002.
19. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н. и др.* // Журн. физич. химии. 2016. Т. 90. № 2. С. 197.
20. *Кочергина Л.А., Баделин В.Г., Лыткин А.И. и др.* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2014. Т. 57. № 8. С. 11.
21. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н., Крутов П.Д.* // Журн. физ. химии. 2020. Т. 94. № 4. С. 649.
22. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н.* // Там же. 2016. Т. 90. № 8. С. 1160.
23. *Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н. и др.* // Там же. 2016. Т. 90. № 9. С. 1350.