

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

© 2023 г. О. Н. Крутова^а, М. И. Базанов^а, В. В. Черников^а, П. Д. Крутов^{а,*}

^аИвановский 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.

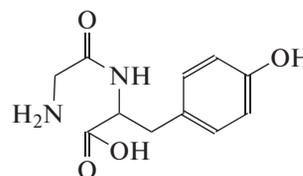
Определены энтальпии растворения кристаллического глицил-L-тирозина в воде и в водных растворах гидроксида калия при 298.15 К прямым калориметрическим методом. Измерения проводили на калориметрической установке с автоматической записью кривой температура–время. Величины стандартных энтальпий сгорания 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 КОН при 298.15 К.

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 КОН 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 К

<i>m</i> , г	<i>M</i> × 10 ³ , моль HG [±] /1000 г H ₂ O	<i>n</i> , моль H ₂ O/моль HG [±]	−Δ _{sol} <i>H</i> , кДж/моль	−Δ _f <i>H</i> ^o (HG [±] , p-p, <i>n</i> H ₂ O, 298.15 К)	−Δ _f <i>H</i> ^o (HG [±] , p-p, <i>n</i> H ₂ O, гип., недисс., 298.15 К)
0.0101	1.015	55 107	19.21 (±0.25)	718.51	718.8
0.0200	2.011	27 829	19.32	718.62	718.9
0.0402	4.043	13 845	19.48	718.78	719.0
0.0575	5.783	9 680	19.65	718.95	719.2
0.0683	6.869	8 149	19.87	719.17	719.4
0.0802	8.0663	6 940	20.02	719.32	719.6
0.1015	10.20	5 484	20.56	720.16	720.4
0.1302	13.09	4 275	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 К до постоянной массы. Согласование экспериментально полученных энтальпий растворения KCl(к) в воде Δ_{sol}*H*(∞H₂O) = 17.25 ± 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 энталь-

пиям растворения кристаллического глицил-L-тирозина в воде и в растворах гидроксида калия представлены в табл. 1 и 2. Доверительный интервал среднего значения Δ_{sol}*H* вычисляли с вероятностью 0.95.

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:

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

где Δ_{c(f)}*H*^o – 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 Δ_f*H* = − 699.3 ± ± 1.9 кДж/моль исследуемого соединения приведены в табл. 3.

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



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

$$\begin{aligned} \Delta_f H^o(\text{HG}^+, \text{p-p}, n\text{H}_2\text{O}, 298.15 \text{ К}) = \\ = \Delta_f H^o(\text{HG}^+, \text{кр.}, 298.15 \text{ К}) + \\ + \Delta_{\text{sol}} H(\text{HG}^+, \text{кр.}, 298.15 \text{ К}), \end{aligned} \quad (3)$$

Таблица 2. Энтальпии растворения глицил-L-тирозина в растворе КОН при различных концентрациях и *T* = 298.15 К (кДж/моль)

<i>m</i> , г	<i>C</i> _{КОН} ^o , моль/л	Δ _{sol} <i>H</i> , 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

где $\Delta_f H^\circ(\text{HG}^\pm, \text{кр.}, 298.15 \text{ K})$ – стандартная энтальпия образования кристаллического пептида; $\Delta_{\text{sol}} H(\text{HG}^\pm, 298.15 \text{ K})$ – 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:

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{HG}^+, \text{p-p}, n\text{H}_2\text{O}, \text{гип.}, \text{недисс.}, \\ 298.15 \text{ K}) = \Delta_f H^\circ(\text{HG}^+, \text{p-p}, n\text{H}_2\text{O}, \\ 298.15 \text{ K}) + \alpha(\text{G}^-)[\Delta_f H^\circ(3) + \Delta_f H^\circ(2)] \\ + \alpha(\text{HG}^\pm)\Delta_f H^\circ(2) - \alpha(\text{H}_3\text{G}^{2+})\Delta_f H^\circ(1), \end{aligned} \quad (4)$$

где $\alpha(\text{G}^-)$, $\alpha(\text{HG}^\pm)$, $\alpha(\text{H}_2\text{G}^+)$, $\alpha(\text{H}_3\text{G}^{2+})$ – доли частиц HG^\pm , H_3G^{2+} , H_2G^+ , G^- соответственно; $\Delta_f H^\circ(1) = -1.2 \pm 0.3$ кДж/моль, $\Delta_f H^\circ(2) = -25.2 \pm 0.3$ кДж/моль, $\Delta_f H^\circ(3) = -43.2 \pm 0.3$ 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} , 1.6×10^{-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 $((-\Delta_f H^\circ(\text{HL}^\pm, \text{p-p}, n\text{H}_2\text{O}, \text{гип. недисс.}, 298.15 \text{ K}); m \times 10^3)$, удовлетворительно укладывались на прямую, зависимость оказалась линейной (рис. 1).

В результате по МНК найдена величина:

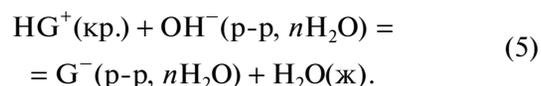
$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{HG}^+, \text{p-p}, \text{H}_2\text{O}, \text{станд. с.}, \text{гип. недисс.}, \\ 298.15 \text{ K}) = -718.5 \pm 2.4 \text{ кДж/моль}. \end{aligned}$$

Стандартную энтальпию образования частицы G^- в водном растворе определяли, используя данные по теплоте растворения пептида в растворах щелочи при соотношении эквивалентов не менее

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

Группа	$-\Delta_f H^\circ_{(\text{тв.})i}$, 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 ₆ H ₄ –OH)	150.1 ± 21.2

1 : 2 (табл. 3). Процесс растворения дипептида в растворе KOH можно представить схемой:



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]:

$$\Delta_f H_{(5)} - \Delta Z^2 \psi(I) = \Delta_f H_{(5)}^\circ + iI, \quad (6)$$

где $\Delta_f H_{(5)}$ и $\Delta_f H_{(5)}^\circ$ – 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.

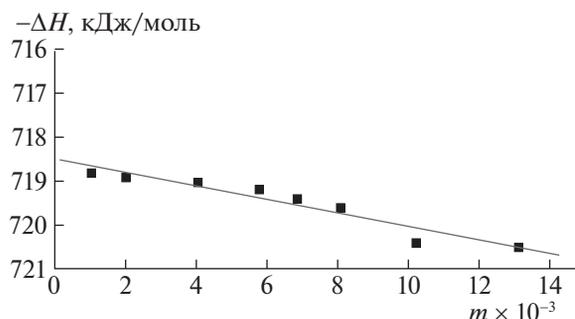


Рис. 1. Графическое определение стандартной энтальпии образования глицил-L-тирозина в гипотетическом недиссоциированном состоянии при бесконечном разведении ($y = A + Bx$, где $A = -718.492 \pm 0.1359$, а $B = -0.1546 \pm 0.0182$).

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

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

Используя полученные величины $\Delta_f H^\circ_{(5)}$ и значения $\Delta_f H^\circ(\text{OH}^-, \text{p-p } \text{H}_2\text{O}, \text{ станд. с.}, 298.15 \text{ K})$, $\Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}, \text{ ж.}, 298.15 \text{ K})$, рекомендованные справочником [15], рассчитали стандартную энтальпию образования частицы G^- :

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{G}^-, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, 298.15 \text{ K}) &= \\ &= \Delta_f H^\circ(\text{HG}^+, \text{кр.}, 298.15 \text{ K}) + \\ &+ \Delta_f H^\circ(\text{OH}^-, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, 298.15 \text{ K}) + \\ &+ \Delta_f H^\circ_{(5)} - \Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}, \text{ж.}, 298.15 \text{ K}) = \quad (7) \\ &= -699.3 - 230.04 + \Delta_f H^\circ_{(5)} + 285.83 = \\ &= -675.3 \pm 2.4 \text{ кДж/моль.} \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{HG}^\pm, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \text{ гип. недисс.}, \\ 298.15 \text{ K}) = \Delta_f H^\circ(\text{G}^-, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \\ \text{ гип. недисс.}, 298.15 \text{ K}) - \Delta_f H^\circ(3) = \\ = -679.1 - 43.2 = -718.5 \pm 2.4 \text{ кДж/моль,} \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{G}^+, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \text{ гип. недисс.}, \\ 298.15 \text{ K}) = \Delta_f H^\circ(\text{HG}^\pm, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \\ \text{ гип. недисс.}, 298.15 \text{ K}) - \Delta_f H^\circ(2) = \\ = -718.5 - 25.2 = -743.7 \pm 2.4 \text{ кДж/моль,} \end{aligned} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(\text{H}_3\text{G}^{2+}, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \text{ гип. недисс.}, \\ 298.15 \text{ K}) = \Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{G}^+, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \\ \text{ гип. недисс.}, 298.15 \text{ K}) - \Delta_f H^\circ(1) = \\ = -743.7 - 1.2 = -744.9 \pm 2.4 \text{ кДж/моль.} \end{aligned} \quad (10)$$

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

Значение стандартной энтальпии образования недиссоциированной молекулы глицил-L-тирозина $\Delta_f H^\circ(\text{HG}^\pm, \text{p-p, H}_2\text{O, станд. с.}, \text{ гип. недисс.}, 298.15 \text{ K})$ 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	$-\Delta_{\text{sol}}H$	$M \times 10^3$, моль $\text{HG}^\pm/1000 \text{ г H}_2\text{O}$	Вещество	$\Delta_{\text{sol}}H$	$m \times 10^3$, моль $\text{HG}^\pm/1000 \text{ г H}_2\text{O}$
Глицил-L- тирозина	19.21 ± 0.25	1.015	Пиколиновая кислота [17]	16.02 ± 0.25	0.6600
Глицил-D,L-тиро- зина [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	α -Аминомасляная кислота [22]	6.33 ± 0.25	1.937
L-Изолейцин [20]	2.14 ± 0.25	0.2282	γ -Аминомасляная кислота [23]	0.40 ± 0.25	1.821
D,L-Норлейцин [20]	В воде не рас- творим	–			

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 ΔH_s . В табл. 5 представлены данные по энтальпиям растворения ряда биополимеров. 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 цвиттерийной молекуле. Хиральные различия, очевидно, будут усиливаться 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. академ. журн. 2006. Т. 6. № 3. С. 57–63.
3. Козлов И.Г., Горина Н.К., Череева 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. Med. 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. V. 2. P. 342.
9. Волков А.В., Платонова 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., Борodin 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.: ВИНТИ. 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.