

**ТЕРМОДИНАМИКА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С 18-КРАУН-6 С L-КАРНОЗИНОМ И ЕГО КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ****Т.Р. Усачева, Н.В. Белова, Е.В. Сатурина, О.Н. Крутова, М.М. Луканов, Э.А. Павлова**

Татьяна Рудольфовна Усачева (ORCID 0000-0002-0840-4275)\*, Екатерина Витальевна Сатурина (ORCID 0009-0000-1033-4408)

Кафедра общей химической технологии, Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: oxt@isuct.ru\*, kate.ks754@gmail.com

Наталья Витальевна Белова (ORCID 0000-0002-5846-6896), Михаил Михайлович Луканов (ORCID 0000-0002-5361-0262), Эльвира Александровна Павлова

Кафедра физики, Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: belova@isuct.ru, lukanov-9b@yandex.ru, elvira.pavlova18@mail.ru

Ольга Николаевна Крутова (ORCID 0000-0003-3594-2316)

Кафедра аналитической химии, Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: kdvkonkpd@yandex.ru

*Изучение модельных биологических процессов «гость-хозяин» между дипептидами и краун-эфирами позволяет понять природу молекулярного распознавания в живых системах. Методом изотермической калориметрии титрования изучена реакция образования молекулярного комплекса краун-эфира 18-краун-6 (18К6) с L-карнозином (L-Carn) в воде при  $T = 298,15$  К. Теплоты смешения водных растворов L-карнозина с водными растворами 18-краун-6 определяли на калориметрической системе титрования ТАМ III (TA Instruments), оснащенной ячейкой титрования объемом 20 мл. В основном опыте определяли теплоту смешения водного раствора 18К6 с водным раствором L-Carn. В отдельных опытах был измерен тепловой эффект разведения раствора L-Carn в воде, который учитывался при определении теплового эффекта комплексообразования. Из термодинамических данных рассчитаны термодинамические параметры реакции образования молекулярного комплекса. Установлено, что наличие в структуре L-Carn гистидинового фрагмента приводит к повышению устойчивости молекулярного комплекса L-Carn с 18К6 и к уменьшению экзотермичности комплексообразования по сравнению с комплексообразованием аланина с 18К6. Термодинамические параметры реакции образования [L-Carn 18К6] сходны с термодинамикой комплексообразования 18К6 с гистидином. Квантово-химические расчеты выполнялись в рамках теории функционала электронной плотности с использованием программного пакета GAUSSSIAN 03. Визуализацию полученных результатов выполняли с помощью программы ChemCraft. Для анализа реакционной способности структурных фрагментов L-Carn в рамках теории функционала электронной плотности (вариант B3LYP/6-31G\*\*) выполнен конформационный анализ L-Carn. Для трех устойчивых конформеров в приближении M062X/ aug-cc-pVTZ получены геометрические параметры и выполнен анализ распределения электронной плотности в рамках метода QTAIM, а также схемы NBO.*

**Ключевые слова:** калориметрия, пептиды, энтальпии комплексообразования, растворы, эфир 18-краун-6, квантово-химические расчеты, конформационный анализ

## THERMODYNAMICS OF COMPLEXATION WITH 18-CROWN-6 WITH L-CARNOSINE AND ITS CONFORMATIONAL ANALYSIS

T.R. Usacheva, N.V. Belova, E.V. Saturina, O.N. Krutova, M.M. Lukanov, E.A. Pavlova

Tatiana R. Usacheva (ORCID 0000-0002-0840-4275)\*, Ekaterina V. Saturina (ORCID 0009-0000-1033-4408)  
Department of General Chemical Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Shere-  
metevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia  
E-mail: oxt@isuct.ru \*, kate.ks754@gmail.com

Natalia V. Belova (ORCID 0000-0002-5846-6896), Mikhail M. Lukanov (ORCID 0000-0002-5361-0262),  
Elvira A. Pavlova  
Department of Physics, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy ave., 7,  
Ivanovo, 153000, Russia  
E-mail: belova@isuct.ru, lukanov-9b@yandex.ru, elvira.pavlova18@mail.ru

Olga N. Krutova (ORCID 0000-0003-3594-2316)  
Department of Analytical Chemistry, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy  
ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia  
E-mail: kdvkonkpd@yandex.ru

*The study of model biological "guest-host" processes between dipeptides and crown ethers allows us to understand the nature of molecular recognition in living systems. The reaction of the formation of the molecular complex of the crown ether 18-crown-6 (18K6) with L-carnosine (L-Carn) in water at  $T = 298.15$  K was studied using isothermal titration calorimetry. The mixing heats of aqueous solutions of L-carnosine with aqueous solutions of 18-Carn-6 were determined on a TAM III titration calorimeter system (TA Instruments) equipped with a 20 mL titration cell. In the main experiment, the heat of mixing of aqueous 18K6 solution with aqueous L-Carn solution was determined. In separate experiments the heat effect of dilution of L-Carn solution in water was measured, which was taken into account in determining the thermal effect of complex formation. From the thermochemical data, the thermodynamic parameters of the molecular complex formation reaction were calculated. It was found that the presence of a histidine fragment in the L-Carn structure leads to an increase in the stability of the molecular complex L-Carn with 18K6 and to a decrease in the exothermicity of complex formation as compared to the complex formation of alanine with 18K6. Thermodynamic parameters of [L-Carn 18K6] formation reaction are similar to thermodynamics of 18K6 complex formation with histidine. Quantum-chemical calculations were performed within the framework of the electron density functional theory using the GAUSSIAN 03 software package. The results were visualized using the ChemCraft software. We performed the conformational analysis of L-Carn within the framework of the density functional theory (version B3LYP/6-31G\*\*) to analyze the reactivity of L-Carn structural fragments. For three stable conformers in the M062X/ aug-cc-pVTZ approximation the geometric parameters were obtained and the electron density distribution was analyzed within the framework of the QTAIM method as well as the NBO scheme.*

**Key words:** calorimetry, peptides, enthalpy of complex formation, solutions, ether 18-crown-6, quantum chemical calculations, conformational analysis

### Для цитирования:

Усачева Т.Р., Белова Н.В., Сатурина Е.В., Крутова О.Н., Луканов М.М., Павлова Э.А. Термодинамика комплексообразования с 18-краун-6 с l-карнозином и его конформационный анализ. *Иzv. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 5. С. 21–31. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6781.

**For citation:**

Usacheva T.R., Belova N.V., Saturina E.V., Krutova O.N., Lukanov M.M., Pavlova E.A. Thermodynamics of complexation with 18-crown-6 with L-carnosine and its conformational analysis. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 5. P. 21–31. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6781.

**ВВЕДЕНИЕ**

Изучение феномена молекулярного распознавания «гость-хозяин» началось с работ Ж.-М. Лена, Ч. Педерсена и Д. Крама, получивших в 1987 г. Нобелевскую премию по химии за исследование «Разработка и применение молекул со структурно-специфическими взаимодействиями с высокой селективностью» [1]. Все известные направления использования синтетических макроциклических соединений – краун-эфиров и природных циклодекстринов основаны на их уникальной способности к избирательному комплексообразованию с катионами и нейтральными молекулами. Выбор молекул «гостей» макромолекулами-хозяевами обуславливается принципом комплементарности, который составляет основу протекания многих биохимических процессов, таких как разделение биомолекул, селективная экстракция, мембранный транспорт [2-9]. Успехи синтеза новых краун-эфиров и проведение процессов с участием краун-эфиров в неводных средах расширяют возможности использования краун-соединений в различных наукоемких технологиях [10-19].

Изучение модельных биологических процессов «гость-хозяин» между дипептидами и краун-эфирами позволяет понять природу молекулярного распознавания в живых системах. Термодинамика комплексообразования краун-эфира 18-краун-6 (18К6) с аминокислотами и пептидами, содержащими различные функциональные группы, в водных растворах исследована в работах [20-22]. Было установлено, что в воде молекулярные комплексы обладают низкой устойчивостью, что затрудняет их получение, исследование их свойств и применение. В водно-органических и неводных растворителях устойчивость комплексов краун-эфиров с аминокислотами и пептидами, а также экзотермичность реакций их образования значительно выше, что может быть перспективно для синтеза новых молекулярных комплексов, образование которых в воде невозможно [23].

В продолжение проведенных исследований [24-27] в данной работе изучена реакция образования молекулярного комплекса L-карнозина (бета-аланил-L-гистидин, L-Carn) с 18К6 в воде при  $T = 298,15$  К, получены термодинамические параметры комплексообразования и изучены струк-

турные особенности L-Carn, влияющие на реакционную способность пептида.

Выбор L-Carn в качестве объекта исследования обусловлен тем, что это соединение содержит структурные элементы  $\beta$ -аланина и гистидина, обеспечивающие его активный транспорт в организме, удобный для переноса фармакофорных групп. 18-краун-6 может рассматриваться как модель рецептора для связывания аммонийных катионов и аминокислотных групп цвиттерионов аминокислот и пептидов [28]. Структурные формулы исследуемых соединений представлены на рис. 1.

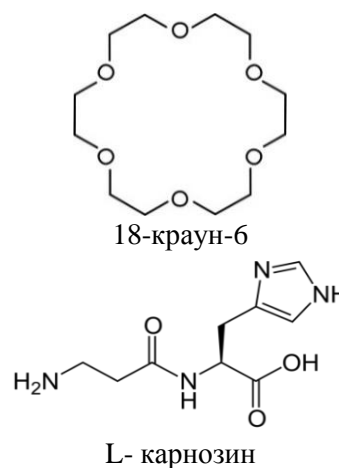


Рис. 1. Структурные формулы 18-краун-6, L- карнозина  
Fig. 1. Structural formulas of 18-crown-6, L-carnosine

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ***Термодинамические исследования*

В работе использовались препараты производства Sigma-Aldrich без дополнительной очистки: 3-аланилгистидин (содержание основного вещества 99,0%) и краун-эфир 18-краун-6 (содержание основного вещества 99,0%). Растворы готовили растворением навесок 18К6 и L-Carn в свежеприготовленном бидистилляте непосредственно перед экспериментом. Точность взвешивания составляла  $2 \cdot 10^{-4}$  г.

Теплоты смешения водных растворов L-карнозина с водными растворами 18-краун-6 определяли на калориметрической системе титрования ТАМ III (ТА Instruments), оснащенной ячейкой титрования объемом 20 мл. Принцип действия калориметрической системы титрования описан в [29, 30]. В основном опыте определяли теплоту смешения

водного раствора 18К6 с водным раствором L-Carn ( $Q_{см}$ ). В калориметрическую ячейку загружался раствор 18К6 с начальной концентрацией 0,02 моль/л, объем раствора 18К6 составлял 11,036 мл. В шприце находился раствор L-Carn с начальной концентрацией 0,19 моль/л. В отдельных опытах был измерен тепловой эффект разведения раствора L-Carn в воде ( $Q_{разв}$ ), который учитывался при определении теплового эффекта комплексообразования ( $Q_{компл}$ ):

$$Q_{компл} = Q_{см} - Q_{разв} \quad (1)$$

Теловой эффект разведения раствора 18К6 в ячейке при добавлении порций титранта находился в пределах экспериментальной погрешности регистрации тепловых эффектов и при расчете  $Q_{компл}$  не учитывался.

Примеры термограмм калориметрических экспериментов представлены на рис. 2.

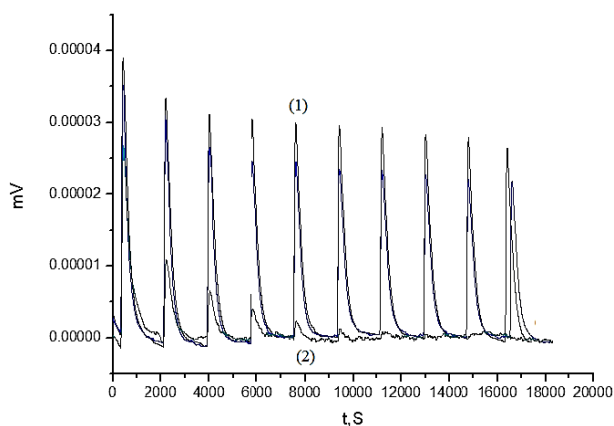


Рис. 2. Термограммы тепловых эффектов смешения 18К6 с L-Carn (в ячейке-18К6 ( $C^0=0,02030$  моль/л), в шприце-L-Carn ( $C^0=0,19750$  моль/л) (1) и корректировочных экспериментов по разведению раствора L-Carn в воде. (тепловой эффект разведения раствора L-Carn в воде, в ячейке L-Carn ( $C^0=0,19750$  моль/л) (2)

Fig. 2. Thermograms of thermal effects of mixing 18K6 with L-Carn (in a cell-18K6 ( $C^0=0.02030$  mol/L), in a syringe-L-Carn ( $C^0=0.19750$  mol/L) (1) and corrective experiments on dilution of L-Carn solution in water. (thermal effect of dilution of L-Carn solution in water, in the L-Carn cell ( $C^0=0.19750$  mol/L) (2)

Пример концентрационных условий проведения экспериментов и измеренные тепловые эффекты взаимодействий 18К6 с L-Carn представлены в табл. 1.

Термодинамические параметры реакции образования молекулярного комплекса 18К6 с L-Carn были получены из калориметрических данных. Расчеты проводили по программе TAM Assistant (TA Instruments).

#### Детали квантово-химических расчетов

Квантово-химические расчеты выполнялись в рамках теории функционала электронной

плотности с использованием программного пакета GAUSSSIAN 03 [31]. Визуализацию полученных результатов выполняли с помощью программы ChemCraft [32]. Конформационные особенности L-Carn исследовали путем сканирования ППЭ (в приближении ВЗЛР/6-31G\*\*) относительно различных торсионных углов с шагом в  $10^\circ$  при оптимизации всех остальных геометрических параметров молекулы. Для стационарных точек ППЭ выполнялась полная оптимизация параметров и расчет частот колебаний с целью установления вида стационарной точки (с использованием функционала MO62X с базисными наборами aug-cc-pVTZ). Изучение распределения электронной плотности в молекуле проводилось в рамках квантовой теории «Атомы в молекулах» [33], реализованной в программе AIMALL [34], а также с помощью анализа натуральных орбиталей в рамках программы NBO 5.G [35], входящей в состав программного комплекса PC GAMESS [36].

Таблица 1

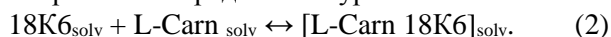
Первичные экспериментальные данные по комплексообразованию 18К6 с L-Carn в воде при  $T=298,15K$  (18К6 в ячейке, L-Carn в шприце)  
Table 1. Primary experimental data on the complexation of 18K6 with L-Carn in water at  $T=298.15K$  (18K6 in a cell, L-Carn in a syringe)

$C(18K6) \cdot 10^3$ , моль/л	$C(L-Carn) \cdot 10^3$ , моль/л	$Q_{смеш} \cdot 10^3$ , Дж	$Q_{компл} \cdot 10^3$ , Дж
20,25	4,46	25,61	24,75
20,21	8,91	17,05	17,18
20,16	13,33	13,63	14,71
20,12	17,74	12,74	13,15
20,07	22,12	11,35	12,65
20,03	26,48	10,71	11,86
19,98	30,83	10,69	11,80
19,94	35,16	10,04	10,86
19,85	39,46	9,89	11,09
19,81	43,75	9,26	10,55

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Связывание аммонийных катионов, аминокислот и пептидов полостью краун-эфиров происходит благодаря водородным связям  $+N-H \cdots O$  и электростатическим взаимодействиям между положительно заряженными атомами азота и электроотрицательными атомами кислорода краун-кольца, которые дополнительно стабилизируют молекулярные комплексы [1]. При комплексообразовании цвиттериона L-Carn с 18К6 происходит координация протонированной аминокислотной группы L-Carn

с атомами кислорода краун-эфира. Реакцию молекулярного комплексообразования 18K6 с L-Carn в растворе можно представить уравнением:



Образование молекулярного комплекса рассматривают как процесс связывания молекулы «хозяина» и молекулы «гостя» с образованием комплекса «гость-хозяин». Обычно молекула «хозяин» имеет донорные пары электронов для образования водородной связи, а «гость» обладает атомами H, способными служить акцепторами водородной связи. По этой классификации L-Carn является «гостем», а 18-краун-6 – «хозяином».

Термодинамические параметры реакции образования комплекса [L-Carn 18K6], полученные в данной работе, и литературные данные по термодинамике реакций образования 18K6 с L- $\alpha$ -аланином, L-фенилаланином и L-гистидином в воде представлены в табл. 2.

Таблица 2

Термодинамические параметры комплексообразования 18K6 с L-карнозином, L- $\alpha$ -аланином (Ala), L-фенилаланином (Phe) и L-гистидином (His) в воде при T=298,15K

Table 2. Thermodynamic parameters of 18K6 complexation with L-carnosine, L- $\alpha$ -alanine (Ala), L-phenylalanine (Phe) and L-histidine (His) in water at T=298.15K

	$\lg K$	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta H$ , кДж/моль	$T\Delta S$ , кДж/моль
[L-Carn 18K6]	0,70	-4,00	-2,90	1,10
[Ala 18K6],[19,20]	0,40	-2,28	-8,17	-5,89
[His 18K6],[19,20]	1,00	-5,80	-5,42	0,38
[Phe 18K6],[19,20]	0,62	-3,52	-18,45	-14,93

Молекулярное комплексообразование краун-эфиров с аминокислотами и пептидами в воде обычно характеризуется низкой устойчивостью комплексов и незначительной экзотермичностью комплексообразования. Комплексообразование L-Carn с 18K6 не является исключением: устойчивость [L-Carn 18K6] комплексов и экзотермичность процесса его образования незначительны.

Сравнительный анализ термодинамических параметров реакций образования молекулярных комплексов 18K6 с L-Carn с Ala показывает, что наличие в структуре L-Carn гистидинового фрагмента приводит к повышению устойчивости молекулярного комплекса L-Carn с 18K6 и к уменьшению экзотермичности комплексообразования.

Устойчивость комплексов [L-Carn 18K6], [His 18K6] и [Phe 18K6] имеет близкие значения, однако экзотермичность комплексообразования [Phe 18K6] выше, чем [L-Carn 18K6], [His 18K6] и [Ala 18K6].

Еще одной отличительной особенностью термодинамики реакций образования молекулярных комплексов 18K6 L-Carn и His, имеющими в своей структуре остаток имидазола, является положительное значение энтропийного вклада в изменение энергии Гиббса комплексообразования. Ранее было показано, что комплексообразование 18K6 с алифатическими аминокислотами (Val, Ile, Met, Pro) характеризуется положительными изменениями энтропии, свидетельствующими о возрастании беспорядка в системе, что вызвано перегруппировками растворителя в результате дегидратации взаимодействующих частиц и гидрофобными эффектами. Напротив, комплексы 18K6 с полярными и ароматическими аминокислотами характеризуются отрицательными изменениями энтальпии и энтропии комплексообразования за счет межмолекулярной водородной связи между полярными группами «гостя» и «хозяина» [37].

Можно предположить, что положительные значения энтропии при комплексообразовании [L-Carn 18K6] обусловлены аналогичными [37] причинами. Дополнительную информацию о реакционной способности фрагментов L-Carn могут дать квантово-химические расчеты его молекулярной структуры.

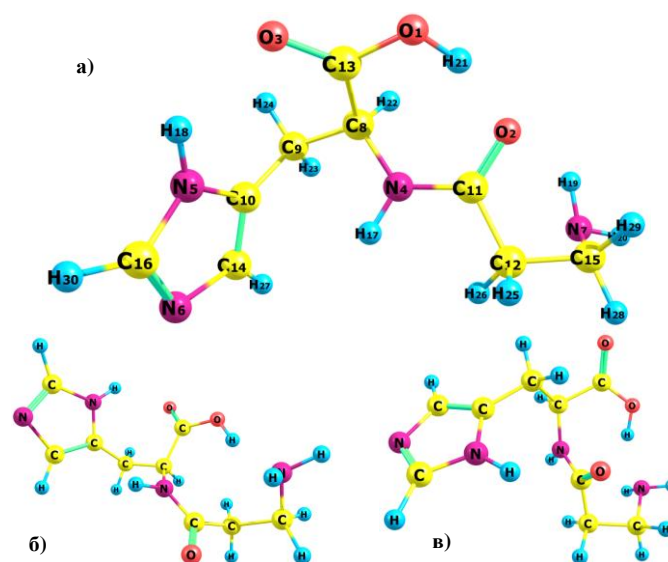


Рис. 3. Устойчивые конформеры карнозина: а) конформер 1, б) конформер 2, в) конформер 3

Fig. 3. Stable conformers of carnosine: а) conformer 1, б) conformer 2, в) conformer 3

*Особенности геометрического и электронного строения L-Carn*

В результате выполненного конформационного анализа установлены три конформационные формы молекулы карнозина (рис. 3, табл. 3). Отсутствие мнимых частот характеризует данные ядерные конфигурации как истинные минимумы на ППЭ. Результаты оптимизации геометрии для всех трех форм приведены в табл. 1, на рис. 2 представлены потенциальные кривые, полученные при сканировании ППЭ с изменением каждого из шести торсионных углов ( $\theta_1 - \theta_6$ ). Можно отметить, что представленные на рис. 2 графики характеризуются сложной формой, не являясь периодическими функциями. Это может быть обусловлено

тем, что при изменении торсионных углов в молекуле образуются и разрываются водородные связи.

Наиболее низкой относительной энергией обладает конформер 1. Более того, высокие значения  $\Delta G^0$  конформеров 2 и 3 позволяют сделать вывод о преимущественном содержании конформера 1 в свободном состоянии.

Для конфигурации карнозина, отвечающей глобальному минимуму на ППЭ, был проведен анализ распределения электронной плотности. В табл. 4 приведены величины зарядов на атомах, полученные в рамках трех различных схем (по Малликену, натуральные NPA заряды, заряды в рамках теории «Атомы в молекулах» - QТАИМ).

Таблица 3

**Устойчивые конформеры карнозина**  
**Table 3. Stable conformers of carnosine**

кон-формер	$\Delta E^a$ , кДж/моль	$\theta_1^b$ (N <sub>5</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> )	$\theta_2$ (C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -N <sub>4</sub> )	$\theta_3$ (C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>11</sub> )	$\theta_4$ (C <sub>8</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> )	$\theta_5$ (N <sub>4</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> )	$\theta_6$ (C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -N <sub>7</sub> )
1	0,0	70,5	49,7	158,2	-174,4	165,3	-62,4
2	16,8	74,7	58,7	137,8	11,3	115,3	-48,3
3	21,4	90,4	-42,1	-56,0	-167,2	105,6	-58,0

Примечание: <sup>a)</sup> M062X/ aug-cc-pVTZ

<sup>b)</sup> Величины торсионных углов приведены в град.

Note: <sup>a)</sup> M062X/ aug-cc-pVTZ

<sup>b)</sup> Torsion angles are given in degrees

Таблица 4

**Анализ атомных заселенностей (заряды на атомах)**  
**(M062X/aug-cc-pVTZ)**  
**Table 4. Analysis of atomic populations (charges on atoms)**  
**(M062X/aug-cc-pVTZ)**

Атом	Заряд по Малликену	NPA	QТАИМ
O1	-0,666	-0,691	-1,242
O2	-0,886	-0,704	-1,254
O3	-0,884	-0,628	-1,238
N4	-0,256	-0,626	-1,242
N5	-0,288	-0,538	-1,292
N6	-0,724	-0,475	-1,169
N7	-0,690	-0,860	-1,042
C8	0,230	-0,129	0,369
C9	-0,576	-0,422	0,082
C10	0,967	0,066	0,336
C11	0,472	0,721	1,497
C12	-0,447	-0,483	0,032
C13	0,617	0,819	1,716
C14	-0,264	-0,100	0,417
C15	-0,168	-0,191	0,409
C16	-0,790	0,189	1,061
H17	0,661	0,420	0,435
H18	0,210	0,450	0,489
H19	0,183	0,368	0,369
H20	0,063	0,361	0,348
H21	0,351	0,521	0,678

H22	0,398	0,233	0,049
H23	0,205	0,229	0,019
H24	0,218	0,242	0,041
H25	0,284	0,234	0,021
H26	0,221	0,227	0,022
H27	0,468	0,204	0,034
H28	0,325	0,192	-0,005
H29	0,219	0,179	-0,007
H30	0,544	0,194	0,066

Заряды на атомах, определенные в рамках топологической теории, представляются наиболее «адекватными» с позиции шкалы электроотрицательностей атомов. Так, заряды на атомах C15 и C9 оказываются отрицательными в схемах по Малликену и NPA, в то время как по QТАИМ они имеют положительные значения (табл. 4). Атом C15 связан с более электроотрицательным атомом азота, что должно приводить к положительному значению заряда. Высокие отрицательные величины зарядов на атомах азота и кислорода, а также значительные положительные заряды на атомах водорода H17-H21 облегчают образование карнозином водородных связей. В рамках топологического анализа распределения электронной плотности теории «атомы в молекуле» для основного конформера

было обнаружено наличие трех критических точек, отвечающих внутримолекулярным водородным связям: N7-H19...O2, O1-H21...O2 и N5-H18...O3 (рис. 3, табл. 5).

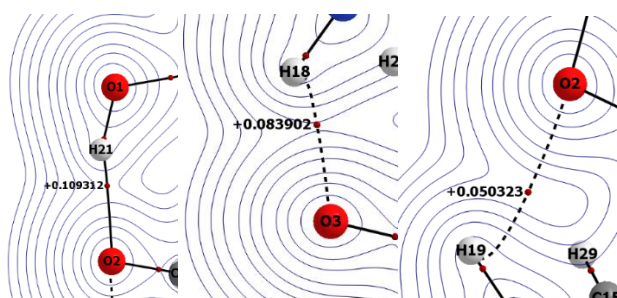


Рис. 4. Критические точки, характеризующие водородные связи в молекуле карнозина (представлена карта распределения электронной плотности, для критических точек указаны значения лапласиана)

Fig. 4. Critical points characterizing hydrogen bonds in the carnosine molecule (an electron density distribution map is presented, Laplacian values are indicated for critical points)

Данные критические точки лежат на линиях связи водород-гетероатом, указывая на то, что

соответствующие атомы являются непосредственно связанными. Параметры эллиптичности составляют отличные от нуля значения, что указывает на асимметрию распределения электронной плотности в поперечном сечении для этих связей, что может быть обусловлено взаимным влиянием связей. Как можно отметить, водородная связь O1-H21...O2 является наиболее сильной, т.к. значения электронной плотности в соответствующей критической точке максимально, а лапласиан  $\nabla^2\rho$  имеет наименьшее значение. Это отражается в наименьшей длине данной водородной связи.

Анализ распределения электронной плотности в рамках схемы NBO позволил установить дополнительные стабилизирующие эффекты для основного конформера карнозина. В табл. 6 приведены некоторые величины энергий донорно-акцепторного взаимодействия натуральных орбиталей, которые показывают, что в молекуле высоки эффекты  $\pi$ -сопряжения внутри имидазольного и карбоксильного фрагментов. Это объясняет планарное геометрическое расположение ядер в данных заместителях.

Таблица 5

Топологические характеристики водородных связей в критических точках (3,-1) (M062X/aug-cc-pVTZ)

Table 5. Topological characteristics of hydrogen bonds at critical points (3,-1) (M062X/aug-cc-pVTZ)

	$r_e, \text{Å}$	$\rho, \text{a.e.}$	$\nabla^2\rho, \text{a.e.}$	$\lambda_1, \text{a.e.}$	$\lambda_2, \text{a.e.}$	$\lambda_3, \text{a.e.}$	$\epsilon$
N7-H19...O2	2,412	+0,012	+0,050	-0,009	-0,005	+0,064	+0,886
O1-H21...O2	1,711	+0,045	+0,109	-0,080	-0,079	+0,269	+0,012
N5-H18...O3	2,081	+0,019	+0,084	-0,022	-0,020	+0,126	+0,132

Примечание:  $\rho$  – значение функции электронной плотности,  $\nabla^2\rho$  – значение лапласиана функции электронной плотности,  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  – собственные значения гессиана функции электронной плотности,  $\epsilon$  – параметр эллиптичности связи

Note:  $\rho$  is the value of the electron density function,  $\nabla^2\rho$  is the value of the Laplacian of the electron density function,  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  are the Hessian eigenvalues of the electron density function,  $\epsilon$  is the bond ellipticity parameter

Отметим, что, согласно кристаллографическим данным [38], L-Carn в кристалле существует в форме цвиттер-иона. Более того, предполагаемая обычно схема взаимодействия L-Carn с 18K6 предполагает наличие трех межмолекулярных связей, образующих комплекс, что возможно только в случае, если L-Carn существует в виде цвиттер-иона. Предпринятая нами оптимизация цвиттер-иона карнозина привела к значению относительной энергии 276,0 кДж/моль (M062X/aug-cc-pVTZ), что существенно выше энергии нейтральной молекулы. Очевидно, существование цвиттер-иона в кристаллической фазе обусловлено межмолекулярными взаимодействиями и особенностями кристаллической упаковки. В свободном состоянии данная форма является энергетически менее выгодной.

Таблица 6

Анализ матрицы Фока в теории возмущения второго порядка в базисе NBO-орбиталей (M062X/aug-cc-pVTZ)

Table 6. Analysis of the Fock matrix in the second-order perturbation theory in the basis of NBO orbitals

(M062X/aug-cc-pVTZ)

Донорная NBO	Акцепторная NBO	$E^{(2)}, \text{ккал/моль}$
lp(N4)	$\pi^*(\text{O2}-\text{C11})$	92,8
lp(O1)	$\pi^*(\text{O3}-\text{C13})$	68,5
lp(N5)	$\pi^*(\text{N6}-\text{C16})$	64,7
lp(N5)	$\pi^*(\text{C10}-\text{C14})$	48,2
$\pi(\text{N6}-\text{C16})$	$\pi^*(\text{C10}-\text{C14})$	26,9

В то же время, образование комплекса [L-Carn 18K6] возможно за счет иных донорно-акцепторных взаимодействий, поскольку в свободной молекуле L-Carn присутствуют атомы водорода с высокими положительными зарядами на атомах (табл. 4).

Таким образом, в результате квантово-химических расчетов установлено, что в свободном состоянии карнозин существует преимущественно в виде конформера, устойчивость которого обусловлена наличием трех внутримолекулярных водородных связей, а также эффектами  $\pi$ -сопряжения внутри имидазольного и карбоксильного фрагментов. Обобщение полученных термодинамических результатов и квантово-химических расчетов позволяет предположить, что при комплексообразовании с 18К6 перестройка внутримолекулярных водородных связей приводит к росту упорядоченности в системе, что выражается в положительных значениях энтропийной составляющей изменения энергии Гиббса комплексообразования.

Механизм образования и структура комплекса L-Carn с 18К6 требуют дальнейшего исследования.

Работа выполнена в НИИ Термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета при финансовой поддержке РФФИ и Департамента экономического развития и торговли

Ивановской области в рамках научного проекта № 20-43-370012. Исследование проводилось с использованием ресурсов Центра совместного использования научного оборудования ISUCT (при поддержке Министерства науки и высшего образования России, грант № (075-15-2021-671).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The work was carried out at the Research Institute of Thermodynamics and Kinetics of Chemical Processes of the Ivanovo State University of Chemistry and Technology with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Department of Economic Development and Trade of the Ivanovo Region within the framework of scientific project No. 20-43-370012. The study was conducted using the resources of the ISUCT Center for the Sharing of Scientific Equipment (with the support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, grant No. (075-15-2021-671).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Lehn J.M.** Design of organic complexing agents. *Strategies towards properties Structure and Bonding*. 1973. V. 16. P. 1–69. DOI: 10.1007/BFb0004364.
2. **Julian R.R., Akin M., May J.A., Stoltz B.M., Beauchamp J.L.** Molecular recognition of arginine in small peptides by supramolecular complexation with dibenzo-30-crown-10 ether. *Int. J. Mass Spectrometry*. 2002. V. 220. P. 87–96. DOI: 10.1016/S1387-3806(02)00837-0.
3. **Salts E., Rosete-Luna S., Medrano F., Bernal-Uruchurtu M., Godoy-Alcántar C.** Crown ether ditopic receptors for ammonium salts with high affinity for amino acid. *J. Mex. Chem. Soc.* 2009. V. 53(4). P. 210-219. DOI: 10.29356/jmcs.v53i4.973.
4. **Kai C., Oshima T., Baba Y.** Enhanced extraction of amino compounds using dicyclohexyl-18-crown-6 as a ligand in an aqueous two-phase system. *Res. Develop. Solv. Extract.* 2010. V. 17. P. 83-93. DOI: 10.15261/serdj.17.83.
5. **Chen Y., Rodgers M.T.** Structural and energetic effects in the molecular recognition of amino acids by 18-crown-6. *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. P. 5863–5875. DOI: 10.1021/ja211021h.
6. **Ramotowska S., Dąbkowska I., Zarzeczńska D.** In pursuit of the ideal chromoionophores (part II): The structure-property relationship for electrochemical signaling capacities of aza-12-crown-4 ethers substituted with an anthraquinone moieties. *Hybrid Gold Op. Acc.* 2022. V. 197. P. 273-281. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109891.
7. **Suliman F., Al B., Suad K., Elbashir A., Schmitz O.** Capillary electrophoresis and molecular modeling of the chiral separation of aromatic amino acids using  $\alpha/\beta$ -cyclodextrin and 18-crown-6. *Electrophoresis*. 2021. V. 42. P. 1800-1809. DOI: 10.1002/elps.202000290.

#### REFERENCES

1. **Lehn J.M.** Design of organic complexing agents. *Strategies towards properties Structure and Bonding*. 1973. V. 16. P. 1–69. DOI: 10.1007/BFb0004364.
2. **Julian R.R., Akin M., May J.A., Stoltz B.M., Beauchamp J.L.** Molecular recognition of arginine in small peptides by supramolecular complexation with dibenzo-30-crown-10 ether. *Int. J. Mass Spectrometry*. 2002. V. 220. P. 87–96. DOI: 10.1016/S1387-3806(02)00837-0.
3. **Salts E., Rosete-Luna S., Medrano F., Bernal-Uruchurtu M., Godoy-Alcántar C.** Crown ether ditopic receptors for ammonium salts with high affinity for amino acid. *J. Mex. Chem. Soc.* 2009. V. 53(4). P. 210-219. DOI: 10.29356/jmcs.v53i4.973.
4. **Kai C., Oshima T., Baba Y.** Enhanced extraction of amino compounds using dicyclohexyl-18-crown-6 as a ligand in an aqueous two-phase system. *Res. Develop. Solv. Extract.* 2010. V. 17. P. 83-93. DOI: 10.15261/serdj.17.83.
5. **Chen Y., Rodgers M.T.** Structural and energetic effects in the molecular recognition of amino acids by 18-crown-6. *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. P. 5863–5875. DOI: 10.1021/ja211021h.
6. **Ramotowska S., Dąbkowska I., Zarzeczńska D.** In pursuit of the ideal chromoionophores (part II): The structure-property relationship for electrochemical signaling capacities of aza-12-crown-4 ethers substituted with an anthraquinone moieties. *Hybrid Gold Op. Acc.* 2022. V. 197. P. 273-281. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109891.
7. **Suliman F., Al B., Suad K., Elbashir A., Schmitz O.** Capillary electrophoresis and molecular modeling of the chiral separation of aromatic amino acids using  $\alpha/\beta$ -cyclodextrin and 18-crown-6. *Electrophoresis*. 2021. V. 42. P. 1800-1809. DOI: 10.1002/elps.202000290.



8. **Pál D., Gede M., Móczár I., Baranyai B., Péter H.** Synthesis and complexation studies of optically active aza- and diazacrown ethers containing a pyrene fluorophore unit. *Periodica Polytech. Chem. Eng.* 2020. V. 64. N 1. P. 20 – 36. DOI: 10.3311/PPCh.14467.
9. **Schneider T., Brüssow N., Yuvanc A., Budisa N.** Synthesis of new aza- and thia-crown ether based amino acids. *Chem. Select.* 2020. V. 5. P. 2854 – 2857. DOI: 10.1002/slct.202000122.
10. **Dominique P., Schnurr M., Lewandowski B.** Chiral recognition of amino-acid esters by a glucose-derived macrocyclic receptor. *Chem. Commun.* 2021. V. 57. N 28. P. 3476 – 3479. DOI: 10.1039/d1cc00878a.
11. **Xia Y., Song Z., Tan Z., Xue T., Wei S., Zhu L., Yang Y., Fu H., Jiang Y., Lin Y., Lu Y., Ferguson A.** Accelerated polymerization of N-carboxyanhydrides catalyzed by crown ether. *Nat. Commun.* 2021. V. 12(1). P. 732. DOI: 10.1038/s41467-020-20724-w.
12. **Arshad N., Hameed A., Hashim J., Iqbal T., Munir I., Abid Ali S., Sharif M., Ali D., Javed S., M Hafizur R.** Natural products embedded crown ethers as potent insulin secretory agents. *J. Pharm. Sci.* 2021. V. 34(5). P. 2003-2008.
13. **Zhang J., Qiu H., He T., Li Y., Yin S.** Fluorescent supramolecular polymers formed by crown ether-based host-guest interaction. *Front Chem.* 2020. V. 24. P.560-568. DOI: 10.3389/fchem.2020.00560.
14. **Чехлов А.Н.** Синтез и кристаллическая структура тетрагидрофуранового сольвата бромид (дibenзо-18-краун-6)амония. *Журн. неорг. химии.* 2010. Т. 55. № 3. С. 435-439. DOI: 10.1134/S0036023610030150.
15. **Kuz'mina A., Volkova M., Kuz'mina K., Usacheva T., Sharnin V., Arena I.** Effect of reactant solvation on the stability of complexes of silver(I) with 18-crown-6 in ethanol-dimethyl sulfoxide mixtures. *J. Molec. Liq.* 2019. V. 276. P. 78-82. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.11.097.
16. **Шарнин В.А., Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Гамов Г.А., Александровский В.В.** Комплексообразование в неводных средах: Сольватационный подход к описанию роли растворителя. М.: URSS : Ленанд. 2019. 301 с.
17. **Громов С.П., Алфимов М.В., Чибисов А.К.** Разработка мультихромофорных супрамолекулярных устройств и машин. *Химия высоких энергий.* 2022. Т. 56. № 1. С. 5-15. DOI: 10.31857/S0023119322010065.
18. **Чупина А.В., Абрамов П.А., Соколов М.Н.** Комплексы AgNO<sub>3</sub> с 15-краун-5 и dibenzo-18-краун-6. *Журн. структ. химии.* 2021. Т. 62. № 5. С. 765-771. DOI: 10.1134/S0022476621050073.
19. **Куликов О.В., Терехова И.В.** Термодинамика комплексообразования аминокислот, содержащих различные функциональные группы, с 18-краун-6 в воде. *Коорд. химия.* 1997. Т. 23. № 12. С. 946 – 949.
20. **Терехова И.В., Куликов О.В., Кумеев П.С., Альпер Г.А.** Комплексообразование аминокислот с 18-краун-6. *Общ. химия.* 2005. Т. 75. № 3. С. 409-411. DOI: 10.1007/s11176-005-0240-z.
21. **Buschmann H.J., Schollmeyer E., Mutihac L.** The complexation of amino alcohols and amino acids by the crown ether 18C6 and the cryptand (222) in methanol. *Thermochim. Acta.* 1998. V. 316. P. 189–192. DOI: 10.1023/A:1007941023186.
22. **Усачева Т.Р., Шарнин В.А.** Термодинамика молекулярного комплексообразования «гость—хозяин» в неводных средах на примере взаимодействия аминокислот и краун-эфиров. *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 11. С. 2536-2544. DOI: 10.1007/s11172-015-1189-7.
8. **Pál D., Gede M., Móczár I., Baranyai B., Péter H.** Synthesis and complexation studies of optically active aza- and diazacrown ethers containing a pyrene fluorophore unit. *Periodica Polytech. Chem. Eng.* 2020. V. 64. N 1. P. 20 – 36. DOI: 10.3311/PPCh.14467.
9. **Schneider T., Brüssow N., Yuvanc A., Budisa N.** Synthesis of new aza- and thia-crown ether based amino acids. *Chem. Select.* 2020. V. 5. P. 2854 – 2857. DOI: 10.1002/slct.202000122.
10. **Dominique P., Schnurr M., Lewandowski B.** Chiral recognition of amino-acid esters by a glucose-derived macrocyclic receptor. *Chem. Commun.* 2021. V. 57. N 28. P. 3476 – 3479. DOI: 10.1039/d1cc00878a.
11. **Xia Y., Song Z., Tan Z., Xue T., Wei S., Zhu L., Yang Y., Fu H., Jiang Y., Lin Y., Lu Y., Ferguson A.** Accelerated polymerization of N-carboxyanhydrides catalyzed by crown ether. *Nat. Commun.* 2021. V. 12(1). P. 732. DOI: 10.1038/s41467-020-20724-w.
12. **Arshad N., Hameed A., Hashim J., Iqbal T., Munir I., Abid Ali S., Sharif M., Ali D., Javed S., M Hafizur R.** Natural products embedded crown ethers as potent insulin secretory agents. *J. Pharm. Sci.* 2021. V. 34(5). P. 2003-2008.
13. **Zhang J., Qiu H., He T., Li Y., Yin S.** Fluorescent supramolecular polymers formed by crown ether-based host-guest interaction. *Front Chem.* 2020. V. 24. P.560-568. DOI: 10.3389/fchem.2020.00560.
14. **Чехлов А.Н.** Synthesis and crystal structure of tetrahydrofuran ammonium bromide (dibenzo-18-crown-6) solvate. *Zhurn. Neorg. Khim.* 2010. V. 55. N 3. P. 435-439 (in Russian). DOI: 10.1134/S0036023610030150.
15. **Kuz'mina A., Volkova M., Kuz'mina K., Usacheva T., Sharnin V., Arena I.** Effect of reactant solvation on the stability of complexes of silver(I) with 18-crown-6 in ethanol-dimethyl sulfoxide mixtures. *J. Molec. Liq.* 2019. V. 276. P. 78-82. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.11.097.
16. **Sharnin V.A., Usacheva T.R., Kuzmina I.A., Gamov G.A., Alexandriyskiy V.V.** Complexation in non-aqueous media: A solvation approach to describing the role of a solvent. М.: URSS : Lenand. 2019. 301 p. (in Russian).
17. **Gromov S.P., Alfimov M.V., Chibisov A.K.** Development of multichromophoric supramolecular devices and machines. *Khim Vys. Ener.* 2022. V. 56. N 1. P. 5-15 (in Russian). DOI: 10.31857/S0023119322010065.
18. **Chupina A.V., Abramov P.A., Sokolov M.N.** AgNO<sub>3</sub> complexes with 15-crown-5 and dibenzo-18-crown-6. *Zhurn. Strukt. Khim.* 2021. V. 62. N 5. P. 765-771 (in Russian). DOI: 10.1134/S0022476621050073.
19. **Kulikov O.V., Terekhova I.V.** Thermodynamics of complexation of amino acids containing various functional groups with 18-crown-6 in water. *Coord. Khim.* 1997. V. 23. N 12. P. 946 – 949 (in Russian).
20. **Terekhova I.V., Kulikov O.V., Kumeev P.S., Alper G.A.** Complexation of amino acids with 18-crown-6. *Obshch. Khim.* 2005. V. 75. N 3. P. 409-411 (in Russian). DOI: 10.1007/s11176-005-0240-z.
21. **Buschmann H.J., Schollmeyer E., Mutihac L.** The complexation of amino alcohols and amino acids by the crown ether 18C6 and the cryptand (222) in methanol. *Thermochim. Acta.* 1998. V. 316. P. 189–192. DOI: 10.1023/A:1007941023186.
22. **Usacheva T.R., Sharnin V.A.** Thermodynamics of molecular complexation "guest—host" in non-aqueous media on the example of the interaction of amino acids and crown esters. *Izv. AN. Ser. Khim.* 2015. N 11. P. 2536-2544 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-015-1189-7.

23. **Usacheva T.R., Pham Thi L., Sharnin V.A.** Calorimetric study of the molecular complex formation of glycyl-glycyl-glycine with 18-crown-6 in aqueous organic solvents. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. P.591–599. DOI: 10.1134/S1070363217030355.
24. **Kuz'mina I.A., Usacheva T.R., Volkova M.A.** Influence of reagents solvation on [Ag18C6]<sup>+</sup> complex formation in methanol–acetonitrile mixed solvents. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. P. 2229–2232. DOI: 10.1134/S107036321709050X.
25. **Krutova O., Usacheva T., Niccoli M., Giancola C.** Thermochemical analysis of intermolecular interactions of L-carnosine with isonicotinic acid in aqueous solutions. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2021. V. 147(4). P. 1-7. DOI: 10.1007/s10973-021-10982-1.
26. **Krutova O.N., Chernikov V.V., Tyunina E.Yu., Krutov P.D., Romanov R.A.** Standard enthalpy of formation of lornoxicam and its anion L<sup>-</sup> in aqueous solution. *Chem Chem Tech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 12. P. 6-11. DOI: 10.6060/ivkkt.20226511.6696.
27. **Tyunina E.Yu., Krutova O.N., Lytkin A.I.** Determination of the complexation parameters of L-asparagine with some biologically active pyridine derivatives in aqueous solutions from calorimetric results. *Thermochim. Acta.* 2020. V. 690. P. 178704. DOI: 10.1016/j.tca.2020.178704.
28. **Bushuev Y., Usacheva T., Sharnin V.** Molecular dynamics simulations of 18-crown-6 aqueous solutions. *J. Molec. Liq.* 2016. V. 224. Pt. A. P. 825-83. DOI: 10.1016/j.molliq.2016.10.062.
29. **Wadsö I.** Isothermal microcalorimetry in applied biology. *Thermochim. Acta.* 2002. V. 394. P. 305–311. DOI: 10.1016/S0040-6031(02)00263-0.
30. **Кустов А.В., Батов Д.В., Усачева Т.Р.** Калориметрия растворов неэлектролитов. Теоретические основы, эксперимент, анализ данных. М.: КРАСАНД. 2016. 288 с.
31. **Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven J.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W. Gonzalez C., Pople J.A.** Gaussian 03. Revision B.03, Gaussian, Inc. Pittsburgh PA. 2003.
32. **Zhurko G.A., Zhurko D.A.** ChemCraft version 1.6 (build 312). version 1.6 (build 312) ed: <http://www.chemcraftprog.com/index.html>.
33. **Bader R.F.W.** Atoms in Molecules: A Quantum Theory. Oxford: Oxford University Press. 1990.
23. **Usacheva T.R., Pham Thi L., Sharnin V.A.** Calorimetric study of the molecular complex formation of glycyl-glycyl-glycine with 18-crown-6 in aqueous organic solvents. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. P.591–599. DOI: 10.1134/S1070363217030355.
24. **Kuz'mina I.A., Usacheva T.R., Volkova M.A.** Influence of reagents solvation on [Ag18C6]<sup>+</sup> complex formation in methanol–acetonitrile mixed solvents. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. P. 2229–2232. DOI: 10.1134/S107036321709050X.
25. **Krutova O., Usacheva T., Niccoli M., Giancola C.** Thermochemical analysis of intermolecular interactions of L-carnosine with isonicotinic acid in aqueous solutions. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2021. V. 147(4). P. 1-7. DOI: 10.1007/s10973-021-10982-1.
26. **Krutova O.N., Chernikov V.V., Tyunina E.Yu., Krutov P.D., Romanov R.A.** Standard enthalpy of formation of lornoxicam and its anion L<sup>-</sup> in aqueous solution. *Chem Chem Tech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 12. P. 6-11. DOI: 10.6060/ivkkt.20226511.6696.
27. **Tyunina E.Yu., Krutova O.N., Lytkin A.I.** Determination of the complexation parameters of L-asparagine with some biologically active pyridine derivatives in aqueous solutions from calorimetric results. *Thermochim. Acta.* 2020. V. 690. P. 178704. DOI: 10.1016/j.tca.2020.178704.
28. **Bushuev Y., Usacheva T., Sharnin V.** Molecular dynamics simulations of 18-crown-6 aqueous solutions. *J. Molec. Liq.* 2016. V. 224. Pt. A. P. 825-83. DOI: 10.1016/j.molliq.2016.10.062.
29. **Wadsö I.** Isothermal microcalorimetry in applied biology. *Thermochim. Acta.* 2002. V. 394. P. 305–311. DOI: 10.1016/S0040-6031(02)00263-0.
30. **Kustov A.V., Batov D.V., Usacheva T.R.** Calorimetry of solutions of nonelectrolytes. Theoretical foundations, experiment, data analysis. М.: КРАСАНД. 2016. 288 p. (in Russian).
31. **Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven J.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W. Gonzalez C., Pople J.A.** Gaussian 03. Revision B.03, Gaussian, Inc. Pittsburgh PA. 2003.
32. **Zhurko G.A., Zhurko D.A.** ChemCraft version 1.6 (build 312). version 1.6 (build 312) ed: <http://www.chemcraftprog.com/index.html>.
33. **Bader R.F.W.** Atoms in Molecules: A Quantum Theory. Oxford: Oxford University Press. 1990.

34. **Keith T.A.** AIMAll. TK Gristmill Software. KS, USA: Overland Park. 2016.
35. **Glendening E.D., Badenhoop J., Reed A.E., Carpenter J.E., Bohmann J.A., Morales C.M., Weinhold F.** NBO 5.G. 2004.
36. **Granovsky A.A.** PC GAMESS version 7.1 (Firefly), <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
37. **Usacheva T., Terekhova I., Alister D., Agafonov M., Kuranova N., Tyurin D., Sharnin V.** Entropy Effects in Intermolecular Associations of Crown-Ethers and Cyclodextrins with Amino Acids in Aqueous and in Non-Aqueous Media. *Entropy*. 2022. V. 24(1). P. 24. DOI: 10.3390/e24010024.
38. **Barrans Y., Bellocq A.M., Cotrait M., Richard H.** Structure cristalline et conformation en solution aqueuse de la carnosine ( $\beta$ -alanyl-L-histidine). *J. Molec. Struct.* 1976. V. 30. P. 225. DOI: 10.1016/0022-2860(76)87002-0.
34. **Keith T.A.** AIMAll. TK Gristmill Software. KS, USA: Overland Park. 2016.
35. **Glendening E.D., Badenhoop J., Reed A.E., Carpenter J.E., Bohmann J.A., Morales C.M., Weinhold F.** NBO 5.G. 2004.
36. **Granovsky A.A.** PC GAMESS version 7.1 (Firefly), <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
37. **Usacheva T., Terekhova I., Alister D., Agafonov M., Kuranova N., Tyurin D., Sharnin V.** Entropy Effects in Intermolecular Associations of Crown-Ethers and Cyclodextrins with Amino Acids in Aqueous and in Non-Aqueous Media. *Entropy*. 2022. V. 24(1). P. 24. DOI: 10.3390/e24010024.
38. **Barrans Y., Bellocq A.M., Cotrait M., Richard H.** Structure cristalline et conformation en solution aqueuse de la carnosine ( $\beta$ -alanyl-L-histidine). *J. Molec. Struct.* 1976. V. 30. P. 225. DOI: 10.1016/0022-2860(76)87002-0.

*Поступила в редакцию 12.12.2022  
Принята к опубликованию 31.01.2023*

*Received 12.12.2022  
Accepted 31.01.2023*