

СХОДСТВО И ОТЛИЧИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАСТВОРЕНИЯ ГЛИЦИЛ-L-ФЕНИЛАЛАНИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ФОРМАМИДОВ И АЦЕТАМИДОВ ПРИ $T = 298,15$ К

В.И. Смирнов

Валерий Игоревич Смирнов (ORCID 0000-0003-4256-4931)*

Лаборатория термодинамики растворов неэлектролитов и биологических веществ, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: vis@isc-ras.ru*

В данной статье впервые представлены результаты термохимического исследования процессов растворения и сольватации глицил-L-фенилаланина (GlyPhe) в смешанных растворителях {вода + (формамид, N-метилформамид, N,N-диметилформамид, ацетамид, N-метилацетамид и N,N-диметилацетамид)} при $T = 298,15$ К и концентрации амидов до $x_2 \sim 0,3$ (мол. доли). Рассчитаны стандартные значения энтальпии растворения и переноса GlyPhe из воды в смешанный растворитель, а также энтальпийные коэффициенты парных взаимодействий (h_{xy}). Анализ полученных данных показал, что растворение GlyPhe в смешанных растворителях, таких как вода и амиды, характеризуется сложными механизмами сольватации, включающими как гидрофильные, так и гидрофобные взаимодействия, а зависимости энтальпии растворения от концентрации со-растворителя не линейны. Параметры растворения GlyPhe в указанных смесях имеют как сходные черты, так и различия. Так изменение гидрофобных свойств как формамидов, так и ацетамидов в рядах $(H_2O+FA) < (H_2O+MFA) < (H_2O+DMF)$ и $(H_2O+AM) < (H_2O+NMA) < (H_2O+DMA)$ аналогично влияют на термодинамические параметры растворения, однако GlyPhe сильнее взаимодействует с молекулами формамидов. Добавление формамидов и ацетамидов различной степени N-замещения в водный раствор существенно меняет термодинамическую картину растворения, что открывает новые перспективы для регулирования физико-химических свойств растворов, предназначенных для очистки и создания подходящей среды для синтеза новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: энтальпия растворения, глицил-L-фенилаланин, формамиды, ацетамиды, водно-органические смеси

SIMILARITY AND DIFFERENCE OF THERMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF THE DISSOLUTION OF GLYCYL-L-PHENYLALANINE IN AQUEOUS SOLUTIONS OF FORMAMIDES AND ACETAMIDES AT $T = 298.15$ K

V.I. Smirnov

Valeriy I. Smirnov (ORCID 0000-0003-4256-4931)*

Laboratory of Thermodynamics of Solutions of Non-electrolytes and Biological Substances, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia

E-mail: vis@isc-ras.ru*

This article presents for the first time the results of a thermochemical study of the dissolution and solvation of glycyl-L-phenylalanine (GlyPhe) in mixed solvents {water + (formamide, N-methylformamide, N, N-dimethylformamide, acetamide, N-methylacetamide and N, N-dimethylacetamide)} at $T = 298.15$ K and amide concentrations up to $x_2 \sim 0.3$ (mole fractions). The standard values of the enthalpy of dissolution and transfer of GlyPhe from water to a mixed solvent, as well as the enthalpic coefficients of pairwise interactions (h_{xy}), are calculated. Analysis of the data ob-

tained showed that the dissolution of GlyPhe in mixed solvents such as water and amides is characterized by complex solvation mechanisms involving both hydrophilic and hydrophobic interactions, and the dependences of the enthalpies of solution from the concentration of the cosolvent are not linear. The parameters of GlyPhe dissolution in these mixtures have both similar features and differences. Thus, changes in the hydrophobic properties of both formamides and acetamides in the series $(H_2O+FA) < (H_2O+MFA) < (H_2O+DMF)$ and $(H_2O+AM) < (H_2O+NMA) < (H_2O+DMA)$ similarly affect the thermodynamic parameters of dissolution, but GlyPhe interacts more strongly with molecules formamides. The addition of formamides and acetamides of various degrees of N-substitution to an aqueous solution significantly changes the thermodynamic picture of dissolution, which opens up new prospects for regulating the physico-chemical properties of solutions designed to purify and create a suitable environment for the synthesis of new drugs.

Keywords: enthalpy of dissolution, glycyl-L-phenylalanine, formamides, acetamides, water-organic mixtures

Для цитирования:

Смирнов В.И. Сходство и отличие термодинамических характеристик растворения глицил-L-фенилаланина в водных растворах формамидов и ацетамидов при $T = 298,15$ К. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2026. Т. 69. Вып. 8. С. 88–95. DOI: 10.6060/ivkkt.20266908.7035.

For citation:

Smirnov V.I. Similarity and difference of thermodynamic characteristics of the dissolution of glycyl-L-phenylalanine in aqueous solutions of formamides and acetamides at $T = 298.15$ K. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2026. V. 69. N 8. P. 88–95. DOI: 10.6060/ivkkt.20266908.7035.

ВВЕДЕНИЕ

Термодинамика процессов растворения аминокислот и пептидов представляет собой широкую область, объединяющую физическую химию, биофизику и фармацевтику. Экспериментальные данные необходимы для разработки теоретических моделей межмолекулярных взаимодействий аминокислота (пептид) – исследуемое вещество, а добавление органических растворителей позволяет тонко регулировать термодинамические параметры процесса. Для глубокого понимания этих процессов необходимо учитывать растворение, характер межмолекулярных взаимодействий, стабильность и термодинамические параметры растворения и сольватации пептидов в различных средах. Экспериментальные исследования процессов растворения аминокислот [1-8] и пептидов [9-18] в водно-органических смесях направлены на изучение влияния различных факторов, таких как структура пептидов (их боковых цепей) [3, 9, 10], природы аминокислот, лежащих в их основе [1-8], молярного объема, плотности энергии когезии, полярности, поляризуемости, кислотности и основности органических растворителей [4, 6, 8, 9], а также температуры [17] на термодинамику сольватации аминокислот и пептидов. Кроме того, проведено экспериментальное и компьютерное исследование взаимодействия пептидов с заряженными самоорганизующимися структу-

рами поверхностно-активных веществ. Изучено взаимодействие ионизированных пептидов с заряженными анионными мицеллами [12, 14, 16].

В продолжение этих работ мы представляем здесь результаты наших новых исследований термодинамического поведения GlyPhe в серии водных растворов формамидов и ацетамидов. Полярные апротонные растворители, выбранные в качестве органических растворителей, широко используются в промышленности, биохимии и фармакологии. Это амиды: формамид (FA), N-метилформамид (MFA) и N, N-диметилформамид (DMF), ацетамид (AM), N-метилацетамид (NMA) и N, N-димилацетамид (DMA), которые содержат функциональную группу (CONH), являющуюся фрагментом белковых систем. Цель работы: а) получить новые термодинамические данные о процессах растворения и сольватации дипептидов с ароматической боковой цепью в смешанных растворителях вода + амид; б) оценить энергию межмолекулярных взаимодействий GlyPhe с молекулами FA, MFA, DMF, AM, NMA и DMA в водном растворе с использованием энтальпийных коэффициентов парных взаимодействий (h_{xy}), энтальпий переноса ($\Delta_{tr}H^0$); в) выявить влияние некоторых физико-химических свойств амидов и их структуры на термодинамические характеристики растворения GlyPhe; г) найти сходства и различия в энергетике взаимодействия молекул формамидов и ацетамидов с мо-

лекулами GlyPhe в водном растворе. Представленные экспериментальные данные получены впервые.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Калориметрические измерения проводились при температуре $T = 298,15 \pm 0,01$ К с использованием калориметра растворения ампульного типа. Подробное описание этого калориметра можно найти в ранних публикациях [17, 18]. Перед экспериментом точность калориметра была проверена путем измерения энтальпии раствора хлорида калия (KCl) в воде. Стандартное значение энтальпии растворения

KCl в воде, полученное нами $\Delta_{\text{sol}}H^0 = (17,52 \pm 0,06 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1})$, находится в близком соответствии со значением, предложенным Международным Комитетом по термодинамике и калориметрии (ICTAC), который составляет $\Delta_{\text{sol}}H^0 = (17,47 \pm 0,07 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1})$ [19], что подтверждает надежность калориметрических измерений. H_2O была очищена путем двойной дистилляции с последующей дегазацией (электропроводность $3,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, $\text{pH} = 5,6$) с использованием фазового анализатора Solartron SI1260 (Импеданс/коэффициент усиления).

Таблица 1

Список реактивов, их марка и чистота
Table 1. List of reagents, their brand and purity

Реактивы	Формула	M^a	CAS № ^b	Марка	Чистота ^c
Глицил-L-фенилаланин	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	222,24	3321-03-7	Sigma Aldrich, Germany	$\geq 0,990$ (NT)
Ацетамид	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}$	59,06	60-35-5	Merck, Germany	$\geq 0,998$
N-метил-ацетамид	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	73,09	79-16-3	J&K, Germany	$\geq 0,990$
N,N-диметилацетамид	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$	87,12	127-19-5	Sigma Aldrich, Germany	$\geq 0,990$, (anhydrous)
Формамид	CH_3NO	45,04	75-12-7	Acros Organics, DE	0,995, extra pure
N-метил-формамид	$\text{C}_2\text{H}_6\text{NO}$	59,07	123-39-7	Acros Organics, France	0,990
N,N-диметил-формамид	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$	87,12	127-19-5	Acros Organics, Turkey	0,998, ASC reagent
Вода	H_2O	18,02	7732-18-5	-	(^d)

Обозначения: CAS № – сервисный номер; чистота – массовая фракция (заявлено поставщиком); H_2O^d – бидистиллят, $\rho \approx 1 \cdot 10^{-6} \text{ Ом} \cdot \text{см}^{-1}$, $n^{20}_D = 1,3334$; ^c – содержание воды

Designations: CAS N – service number; purity – mass fraction (declared by the supplier); H_2O^d – bidistilled water, $\rho \approx 1 \cdot 10^{-6} \text{ Ohm} \cdot \text{cm}^{-1}$, $n^{20}_D = 1.3334$; ^c – water content

Показатель преломления ($n^{20}_D = 1,3334$) был измерен на рефрактометре СНЕЛ, ООО “НФП Полисервис”, Россия. Образцы исследуемых веществ взвешивали на весах VLR-200 фирмы Gometer, Санкт-Петербург, Россия. Точность взвешивания весов составляла $5 \cdot 10^{-4}$ г.

Проведенные исследования показали, что в указанном диапазоне концентраций GlyPhe не наблюдается зависимости энтальпий растворения от его концентрации в смесях. По этой причине значения стандартной энтальпии растворения во всех изученных системах рассчитывали как средние результаты пяти измерений для каждого состава водно-органических смесей, поскольку они соответствуют стандартным значениям при бесконечном разбавлении. Энтальпию переноса GlyPhe ($\Delta_{\text{tr}}H^0$) из воды в водные растворы амидов рассчитывали по уравнению (1), где ($\Delta_{\text{sol}}H^0(w)$) – стандартные значения энтальпии растворения GlyPhe в

чистой воде и водных растворах амидов $\Delta_{\text{sol}}H^0(w+y)$.

$$\Delta_{\text{tr}}H^0 = \Delta_{\text{sol}}H^0(w+y) - \Delta_{\text{sol}}H^0(w) \quad (1)$$

Энтальпия растворения GlyPhe при бесконечном разбавлении, измеренная нами в чистой воде, составляет: $\Delta_{\text{sol}}H^0(w) = 3,37 \pm 0,02 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Стандартные энтальпии растворения ($\Delta_{\text{sol}}H^0$) GlyPhe и стандартные отклонения ($u(\Delta_{\text{sol}}H^0)$) в смесях H_2O +органический растворитель представлены в табл. 2. Изменение $\Delta_{\text{tr}}H^0$ GlyPhe относительно концентрации со-растворителей показано на рис. 1, 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Межмолекулярные взаимодействия глицил-L-фенилаланина с молекулами формамидов и ацетамидов в водных растворах

Из данных табл. 2 и рис. 1, 2 следует, что зависимости $\Delta_{\text{sol}}H^0 = f(m_2)$ и $\Delta_{\text{tr}}H^0 = f(x_2)$ GlyPhe являются нелинейными. Характер взаимодействия

GlyPhe с молекулами амида зависит от состава смешанного растворителя и структуры амидов. Процессы растворения GlyPhe являются эндотермическими во всем диапазоне исследованных концентраций амидов. Порядок увеличения эндотермичности растворения и ослабления сольватации GlyPhe в рядах смесей $(\text{H}_2\text{O}+\text{FA}) < (\text{H}_2\text{O}+\text{MFA}) < (\text{H}_2\text{O}+\text{DMF})$ и $(\text{H}_2\text{O}+\text{AM}) < (\text{H}_2\text{O}+\text{NMA}) < (\text{H}_2\text{O}+\text{DMA})$, по-видимому, обусловлен усилением гидрофобных свойств амидов и увеличением энергии их взаимодействия с молекулами воды в их смесях в той же последовательности. Оценка гидрофобности амидов с помощью метода Сэвиджа-Вуда [20] и сравнение энтальпий парных взаимодействий молекул воды с амидами [21] подтверждают наши предположения.

Гидрофобность веществ можно оценить с помощью метода Сэвиджа-Вуда, согласно которому CH_2 -группе присваивается единица гидрофобности, CH_3 -группе – 1,5 CH_2 , а CH -группе – 0,5 CH_2 . Анализ структуры исследованных амидов показывает, что гидрофобность формамидов составляет: 0,5 (формамид), 2,0 (метилформамид) и 3,5 (диметилформамид) и ацетамидов: 1,5 (ацетамид), 3,0 (ацетидамид) и 4,5 (диметилацетамид). То есть, усиление гидрофобных свойств амидов ослабляет энергетику их взаимодействия с молекулами GlyPhe в водном растворе. Большая гидрофобность ацетамидов вызывает более эндотермичный эффект их взаимодействия с молекулами GlyPhe, чем его взаимодействие с молекулами формамидов.

Таблица 2

Стандартные значения энтальпий растворения глицил-*L*-фенилаланина, ($\Delta_{\text{sol}}H^\circ$, кДж·моль⁻¹), и стандартные отклонения ($u(\Delta_{\text{sol}}H^\circ$, кДж·моль⁻¹) в водных растворах формамида (FA), *N*-метилформамида (MFA), *N,N*-диметилформамида (DMF), ацетамида (AM), *N*-метилацетамида (NMA), и *N,N*-диметилацетамида (DMA) при различных концентрациях амидов (m_2 , моль·кг⁻¹ при $T = 298,15$ К и $p = 100,5$ кПа

Table 2. The standard values of the enthalpies of dissolution of glycyl-*L*-phenylalanine, ($\Delta_{\text{sol}}H^\circ$, kJ·mol⁻¹), and the standard deviations ($u(\Delta_{\text{sol}}H^\circ$, kJ·mol⁻¹) in aqueous solutions of formamide (FA), *N*-methyl formamide (MFA), *N,N*-dimethyl-formamide (DMF), acetamide (AM), *N*-methyl acetamide (NMA), and *N,N*-dimethylacetamide (DMA) at various concentrations of amides (m_2 , mol·kg⁻¹ at $T = 298.15$ K and $p = 100.5$ kPa

AM			DMA			NMA		
m_2	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ$	$u(\Delta_{\text{sol}}H^\circ)$	m_2	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ$	$u(\Delta_{\text{sol}}H^\circ)$	m_2	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ$	$u(\Delta_{\text{sol}}H^\circ)$
0,5075	3,58	0,03	0,5710	3,98	0,03	0,4741	4,45	0,03
1,2188	3,91	0,02	1,2067	4,95	0,03	1,0094	6,01	0,03
1,3364	3,89	0,02	1,8854	5,71	0,03	1,5233	7,13	0,03
2,3335	3,54	0,02	2,6453	6,69	0,02	2,1296	8,38	0,04
2,4944	3,48	0,03	3,4651	7,65	0,03	2,8101	9,47	0,04
2,8975	3,28	0,03	4,4195	8,62	0,02	3,5818	10,45	0,03
3,5236	2,92	0,04	5,4327	9,55	0,02	4,3031	11,54	0,03
4,6098	2,22	0,03	6,5433	10,15	0,02	5,2377	12,64	0,04
5,0186	2,01	0,03	7,8166	10,28	0,03	6,1355	13,41	0,04
5,8443	1,68	0,04	9,2331	9,73	0,03	7,2568	13,92	0,03
6,5664	1,37	0,04	10,8811	7,72	0,03	11,547	15,01	0,03
-	-	-	12,5809	3,53	0,04	13,476	14,93	0,03
FA			DMF			MFA		
1,0057	3,17	0,02	0,6779	3,87	0,02	0,5799	4,47	0,03
2,3261	2,93	0,03	1,5391	4,61	0,02	1,1923	5,45	0,03
3,6444	2,68	0,03	2,3523	5,14	0,02	1,8334	6,34	0,03
5,1461	2,53	0,02	3,3655	5,59	0,03	2,5608	7,03	0,02
6,8457	2,34	0,02	4,4505	5,92	0,02	3,3034	7,78	0,02
8,9443	2,14	0,02	5,6329	6,31	0,03	4,2026	8,52	0,02
11,0679	2,04	0,02	6,8756	6,44	0,03	5,1589	8,91	0,03
13,5407	1,93	0,02	8,4518	6,55	0,03	6,2331	8,99	0,02
16,7949	1,69	0,03	10,2001	6,41	0,04	7,5902	9,11	0,02
19,1686	1,49	0,04	12,2674	6,25	0,04	9,0451	8,97	0,03
23,4503	1,45	0,04	17,1677	5,43	0,04	12,536	8,49	0,03

Энтальпии переноса глицил-L-фенилаланина из воды в водные растворы FA, MFA и DMF и AM, NMA и DMA

Известно, что энтальпии переноса ($\Delta_{tr}H^\circ$) характеризуют энергию взаимодействия между растворенными веществами (между GlyPhe и молекулами амида), поэтому интересно было проследить за их изменением при увеличении концентрации амида. Энергия межмолекулярных взаимодействий между молекулами пептида и молекулами амида определяется как структурой дипептидов, так и физико-химическими свойствами амидов. Поскольку взаимодействующие вещества являются полярными и содержат функциональные группы, способные образовывать водородные связи ($-\text{COO}^-$, $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$), а также гидрофобные группы ($-\text{CH}_2$ и $-\text{CH}_3$), можно предположить следующие основные типы межмолекулярных взаимодействий: диполь-дипольное, донорно-акцепторное, гидрофильно-гидрофобное (взаимодействие гидрофильных групп пептида с гидрофобными группами амидов и наоборот) и гидрофобно-гидрофобное (взаимодействие между гидрофобными группами пептида и со-растворителя). Анализ рис. 1, 2 показывает, что зависимость $\Delta_{tr}H^\circ = (x_2)$ GlyPhe в представленных смесях сильно различается. Если в случае FA значения энтальпии переноса GlyPhe являются экзотермическими во всем изученном диапазоне концентраций FA, то в случае MFA и DMF они являются эндотермическими. Такое изменение энтальпии переноса GlyPhe при увеличении концентрации FA может быть связано с относительно низкой энергией его взаимодействия с молекулами воды, то есть с низким энергопотреблением при его дегидратации, а также с преобладанием диполь-дипольных и донорно-акцепторных взаимодействий с молекулами GlyPhe. Зависимости $\Delta_{tr}H^\circ = (x_2)$ GlyPhe в случае MFA и DMF (AM, NMA и DMA) имеют восходящую часть и нисходящую часть после достижения максимума. Увеличение эндотермичности происходит из-за частичной дегидратации как пептида, так и молекул указанных амидов во время их взаимодействия. По мере увеличения концентрации амидов происходит постепенная замены гидратной оболочки на сольватную. В общем энтальпийном эффекте взаимодействия пептида с амидом преобладают эндотермические эффекты (гидрофобно-гидрофобные эффекты и эффекты дегидратации). После достижения эндотермического максимума на зависимостях $\Delta_{tr}H^\circ = (x_2)$ GlyPhe (рис. 1, 2) дальнейшее увеличение концентрации амидов приводит к увеличению вклада энергии ди-

поль-дипольных и донорно-акцепторных взаимодействий в общий энтальпийный эффект, и зависимость $\Delta_{tr}H^\circ = (x_2)$ GlyPhe меняет направление на противоположное.

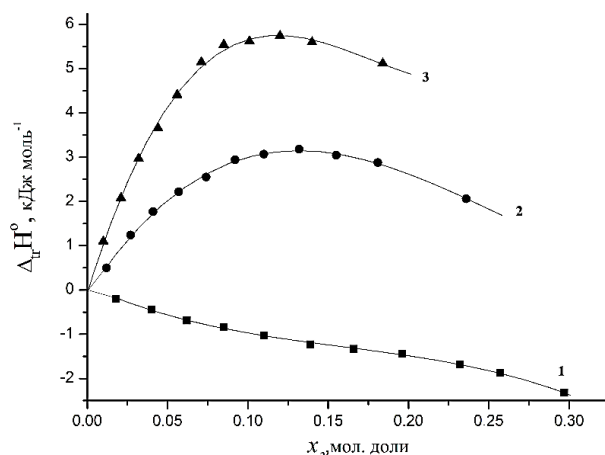


Рис. 1. Энтальпии переноса, $\Delta_{tr}H^\circ$, GlyPhe из воды в ее смеси с FA (1), MFA (2) и DMF (3) в зависимости от мольной доли формамидов (x_2) при $T = 298,15$ К

Fig. 1. Enthalpy of GlyPhe transfer, $\Delta_{tr}H^\circ$, from water in its mixture with FA (1), MFA (2) and DMF (3) depending on the mole fraction of formamides (x_2) at $T = 298.15$ K

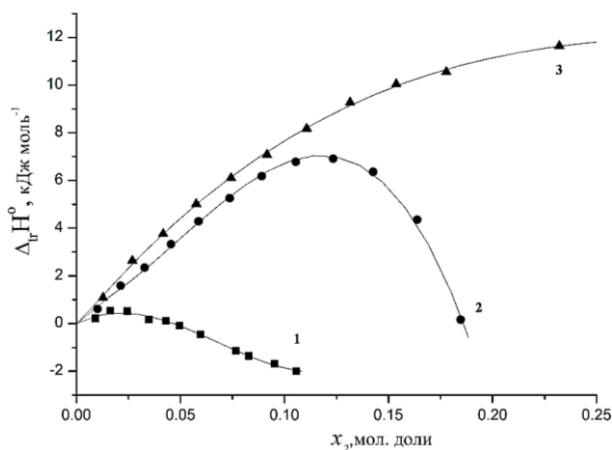


Рис. 2. Энтальпии переноса $\Delta_{tr}H^\circ$ GlyPhe из воды в ее смесь с AM (1), NMA (2) и DMA (3) в зависимости от мольной доли ацетамидов (x_2) при $T = 298,15$ К

Fig. 2. Enthalpy of GlyPhe, $\Delta_{tr}H^\circ$, transfer from water to its mixture with AM (1), NMA (2), and DMA (3), depending on the mole fraction of acetamides (x_2) at $T = 298.15$ K

Энтальпийные коэффициенты парных взаимодействий глицил-L-фенилаланина с молекулами FA, MFA, DMF и AM, NMA, DMA в водных растворах

Согласно теории Макмиллана-Майера [22], которую Desnoyers [23] адаптировал для подобных систем, энтальпийные коэффициенты парных взаимодействий (h_{xy}) характеризуют межмолекуляр-

ные взаимодействия между пептидами и амидами в водных растворах с низкой концентрацией амидов. Соотношение процессов, происходящих в растворе, определяет значение и знак h_{xy} . Это эндотермические процессы, вызванные дегидратацией молекул амида и GlyPhe, а также экзотермические процессы, такие как прямое взаимодействие (образование водородных связей, диполь-дипольные взаимодействия и гидрофильно-гидрофильные взаимодействия) между амидами и дипептидом. Для расчета h_{xy} зависимости $\Delta_{sol}H^\circ = f(m_2)$ были аппроксимированы полиномом третьей степени вида (2).

$$\Delta_{sol}H^\circ = a_0 + a_1m_2 + a_2m_2^2 + a_3m_2^3, \quad (2)$$

где m_2 – молярная концентрация амида, а a_0, a_1, a_2, a_3 – коэффициенты аппроксимации, рассчитанные методом наименьших квадратов. Значения h_{xy} для GlyPhe связаны с коэффициентом α_1 соотношением $h_{xy} = \alpha_1^{1/2}$ (Дж·кг·моль⁻²) [24]. Поскольку для расчета коэффициента парных взаимодействий используется только коэффициент при (α_1), уравнения (5-10) представлены частично, а коэффициент корреляции R и стандартное отклонение SD представлены для полинома третьей степени, который использовался для описания зависимостей (5-10).

В результате расчетов были получены уравнения (3), (4) и (5) для FA, MFA и DMF и уравнения (6), (7) и (8) для AM, NMA и DMA соответственно. Значения свободных членов в уравнениях соответствуют стандартной энтальпии растворения GlyPhe в чистой H₂O.

$$\Delta_{sol}H^\circ = (3,37 \pm 0,01) - (0,22 \pm 0,01) m_2 - \dots R = 0,999, SD = 0,025, N = 12; \quad (3)$$

$$\Delta_{sol}H^\circ = (3,37 \pm 0,04) + (0,8 \pm 0,02) m_2 - \dots R = 0,998, SD = 0,054, N = 12; \quad (4)$$

$$\Delta_{sol}H^\circ = (3,37 \pm 0,05) + (1,98 \pm 0,04) m_2 - \dots R = 0,999, SD = 0,071, N = 12; \quad (5)$$

$$\Delta_{sol}H^\circ = (3,37 \pm 0,11) + (0,74 \pm 0,03) m_2 - \dots R = 0,996, SD = 0,072, N = 11; \quad (6)$$

$$\Delta_{sol}H^\circ = (3,37 \pm 0,07) + (1,18 \pm 0,05) m_2 - \dots R = 0,999, SD = 0,067, N = 12; \quad (7)$$

$$\Delta_{sol}H^\circ = (3,37 \pm 0,07) + (2,72 \pm 0,04) m_2 - \dots R = 0,999, SD = 0,124, N = 13; \quad (8)$$

В табл. 3 представлены рассчитанные значения h_{xy} для GlyPhe, а также их стандартные отклонения. Коэффициенты парных взаимодействий отражают процессы дегидратации, сольватации и прямого взаимодействия между молекулами GlyPhe и амида. Если значения h_{xy} положительны, то эндотермические эффекты, возникающие в результате

дегидратации участвующих веществ и гидрофобно-гидрофобных взаимодействий, преобладают над общим энергетическим эффектом межмолекулярных взаимодействий между GlyPhe и амидом при низких концентрациях амида.

Таблица 3

Энтальпийные коэффициенты парных взаимодействий (h_{xy} , Дж·кг·моль⁻²) GlyPhe с молекулами формамидов и ацетамидов в водных растворах и стандартные отклонения u (h_{xy} , Дж·кг·моль⁻²)

Table 3. Enthalpic coefficients of pairwise interactions (h_{xy} , J·kg·mol⁻²) of GlyPhe with formamide and acetamide molecules in aqueous solutions and standard deviations of u (h_{xy} , J·kg·mol⁻²)

	FA		MFA		DMF	
Вещество	h_{xy}	$u(h_{xy})$	h_{xy}	$u(h_{xy})$	h_{xy}	$u(h_{xy})$
GlyPhe	-110	4	440	10	990	20
	AM		NMA		DMA	
	370	15	509	25	1036	20

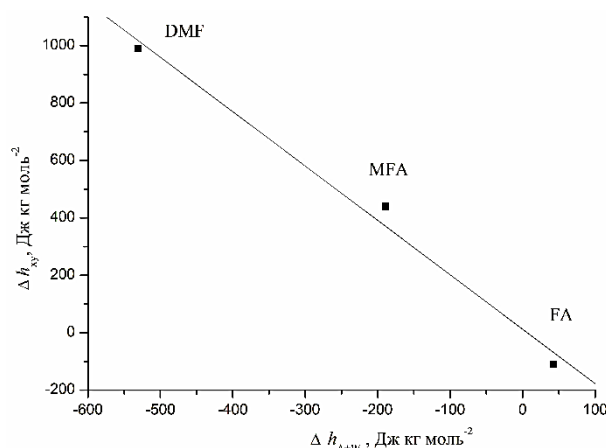


Рис. 3. Корреляция энтальпийных коэффициентов парных взаимодействий (Δh_{xy}) GlyPhe с молекулами FA, MFA, DMF и энтальпийными коэффициентами парных взаимодействий (Δh_{A+W}) молекул FA, MFA, DMF с молекулами H₂O
Fig. 3. Correlation of enthalpy coefficients of paired interactions (Δh_{xy}) GlyPhe with FA, MFA, DMF molecules and enthalpy coefficients of paired interactions (Δh_{A+W}) of FA, MFA, DMF molecules with H₂O molecules

Усиление гидрофобных свойств амидов в рядах: FA < MFA < DMF и AM < NMA < DMA, приводит к увеличению эндотермического значения h_{xy} в той же последовательности. Это связано с гидрофобным эффектом, который затрудняет сольватацию полярных групп молекул GlyPhe молекулами амида. В более раннем исследовании [21] мы получили значения энтальпийных коэффициентов парных взаимодействий между молекулами некоторых амидов (FA, MFA и DMF) и молекулами воды (h_{A+W}) (Дж·кг·моль⁻²): $42,8 \pm 0,3$, -189 ± 2 и $-531,6 \pm 7,4$ соответственно. Сравнение коэффициента h_{A+W} с

коэффициентами h_{xy} для GlyPhe (рис. 3) свидетельствует о том, что усиление парных взаимодействий между молекулами этих амидов и воды в смесях приводит к увеличению эндотермического вклада процессов дегидратации GlyPhe и молекул амидов в общий энтальпийный эффект их взаимодействия. Следует полагать, что это утверждение относится и к ацетидам, поскольку коэффициенты h_{xy} для GlyPhe обоих амидов связаны между собой линейной зависимостью. Это указывает на то, что межмолекулярные взаимодействия GlyPhe в одноименных смесях схожи. Однако энергия парных взаимодействий в случае смесей $H_2O +$ ацетида ниже (рис. 4).

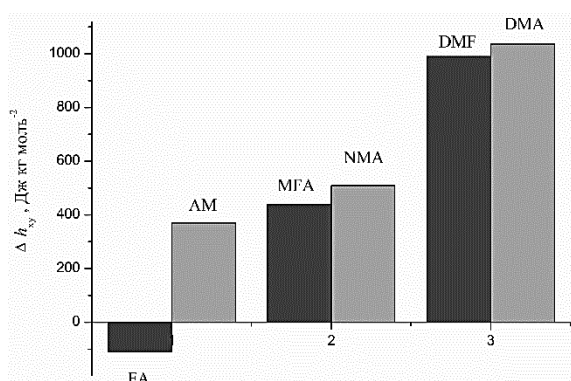


Рис. 4. Изменение энтальпийных коэффициентов парных взаимодействий (h_{xy}) GlyPhe в водных растворах FA, MFA, DMF и AM, NMA, DMA

Fig. 4. Change in enthalpy coefficients of paired interactions (h_{xy}) GlyPhe in aqueous solutions of FA, MFA, DMF and AM, NMA, DMA

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты исследования сольватации GlyPhe в смесях H_2O и различных амидов, таких как FA, MFA, DMF, AM, NMA и DMA заключаются в следующем:

а) Впервые получены новые экспериментальные данные по энтальпиям растворения GlyPhe в смешанных растворителях $H_2O +$ (формамиды и ацетида), которые можно использовать для анализа поведения GlyPhe в более сложных системах.

б) Энтальпии растворения GlyPhe в исследуемых смесях зависят от структуры амидов, их концентрации в растворе и структуры боковой цепи в молекуле дипептида.

в) Наличие алкильных групп в молекуле амидов (их количество и расположение) существенно влияет на энергию межмолекулярных взаимодействий с молекулами GlyPhe. В рядах смешанных растворителей $(H_2O + FA) < (H_2O + MFA) < (H_2O + DMF)$ и $(H_2O + AM) < (H_2O + NMA) < (H_2O + DMA)$ наблюдается увеличение эндотермичности растворения и

сольватации GlyPhe. Это связано с усилением гидрофобных свойств амидов в том же порядке.

г) Зависимости $\Delta_{tr}H^\circ = (x_2)$ GlyPhe в смесях воды с формамидами и ацетидами схожи (энтальпийные коэффициенты парных взаимодействий GlyPhe с молекулами формамидов и ацетамидов в водных растворах находятся в линейной зависимости), но в смесях с формамидами GlyPhe сольватирован сильнее. Вероятно, это связано с меньшей гидрофобностью формамидов и меньшей энергией их дегидратации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Смирнов В.И., Баделин В.Г. Сольватация глицина и его олигомеров в смешанном растворителе вода-ацетонитрил при 298,15 К. *Журн. физ. химии*. 2005. Т. 79. № 4. С. 684-687. Smirnov V.I., Badelin V.G. Solvation of Glycine and Its Oligomers in a Water-Acetonitrile Binary Solvent at 298.15 K. *Russ. J. Phys. Chem.* 2005. V. 79. N 4. P. 583-586.
2. Бараников В.П., Тюнина Е.Ю. Закономерности изменения термодинамических параметров при образовании комплексов урацила с некоторыми ароматическими аминокислотами в буферном растворе при pH 7,4. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 10. С. 38-46. Barannikov V.P., Tyunina E.Yu. Regularities of changes in thermodynamic parameters induced by the complexes formation of uracil with some aromatic amino acids in a buffer solution at pH 7.4. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 10. P. 38-46. DOI: 10.6060/ivkkt.20226510.6673.
3. Zolkiflee N.F., Mohd M.M.R.M. Affandi., Majeed A.B.A. Volumetric and conductivity studies of the interaction between levocetirizine dihydrochloride and the amino acids l-alanine and l-glutamine in aqueous solutions. *Helvion*. 2023. V. 9. P. e14363. DOI: 10.1016/j.helion.2023.e14363.
4. Smirnov V.I. Thermochemical investigation of L-glutamine dissolution processes in aqueous co-solvent mixtures of acetonitrile, dioxane, acetone and dimethyl sulfoxide at T = 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* 2020. V. 150. P. 106227. DOI: 10.1016/j.jct.2020.106227.
5. Tyunina E.Yu., Smirnov V.I., Tarasova G.N. Thermodynamic Properties of L-Methionine and Nicotinic Acid in an Aqueous Buffer Solution. *Russ. J. Phys. Chem. A*. 2020. V. 94. N. 11. P. 2238-2243. DOI: 10.1134/S003602442011031X.
6. Смирнов В.И. Термохимия процессов растворения L-треонина в водных растворах ацетонитрила, 1,4-диоксана, ацетона и диметилсульфоксида при T = 298.15 К. *Журн. физ. химии*. 2020. Т. 94. № 10. С. 1-6. Smirnov V.I. Thermochemistry of L-threonine dissolution processes in aqueous solutions of acetonitrile, 1,4-dioxane, acetone and dimethyl sulfoxide at T = 298.15 K. *Russ. J. Phys. Chem.* 2020. V. 94. N 10. P. 2042-2046. DOI: 10.31857/S0044453720100271.

7. **Smirnov V.I.** Solvation of L-Asparagine in Some Aqueous–Organic Solutions at T = 298.15 K. *J. Chem. Eng. Data.* 2022. V. 67. P. 327–333. DOI: 10.1021/acs.jced.1c00808.
8. **Smirnov V.I.** Features of L-tryptophan solvation in some water-organic mixtures at T=298.15 K. *J. Chem. Eng. Data.* 2023. V. 68. N 3. P. 518–524. DOI: 10.1021/acs.jced.2c00635.
9. **Тюнина Е.Ю., Межевой И.Н., Баранников В.П.** Взаимодействие L-карнозина с никотиновой и изоникотиновой кислотами в водных растворах при 298,15 К. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2024. Т. 67. Вып. 7. С. 48–54. **Tyunina E.Yu., Mezhevoi I.N., Barannikov V.P.** Interaction of L-carnosine with nicotinic and isonicotinic acids in aqueous solutions at 298.15 K. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 7. P. 48–54. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.7010.
10. **Гриджин С.Н.** Термодинамические характеристики протолитических равновесий D,L-валил-глицина в водном растворе. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2026. Т. 69. Вып. 2. С. 59–63. **Gridchin S.N.** Thermodynamic characteristics of protolytic equilibria of D,L-valyl-glycine in an aqueous solution. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2026. V. 69. N 2. P. 59–63. DOI: 10.6060/ivkkt.20266902.7233.
11. **Smirnov V.I.** Features of the Solvation of Glycyl-L-alanine in Various Aqueous–Organic Mixtures at T = 298.15 K. *J. Chem. Eng. Data.* 2024. V. 69. P. 2206–2213. DOI: 10.1021/acs.jced.4c00136.
12. **Smirnov V.I., Barannikov V.P.** Thermochemical characteristics of some glycylopeptides interaction with anionic micelles in a phosphate-buffered saline solution of sodium dodecyl sulfate. *J. Chem. Thermodyn.* 2022. V. 174. P. 106853. DOI: 10.1016/j.jct.2022.106853.
13. **Smirnov V.I., Badelin V.G.** Enthalpies of solution of dl- α -alanyl-dl- α -asparagine in aqueous alcohols at 298.15 K. *Thermochim. Acta.* 2011. V. 512. P. 55–58. DOI: 10.1016/j.tca.2010.08.022.
14. **Barannikov P.V., Smirnov V.I., Mezhevoi I.N., Koltyshev D.R.** Thermochemical Study of the Interaction of Cytosine and Uracil with Peptides in a Buffered Saline: Complex Formation with beta-Endorphin 30–31 (Human), L-Glutathion (Reduced) and α -L-Alanyl-L-Tyrosine. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. Is. 11. P. 9764. DOI: 10.3390/ijms24119764.
15. **Усачева Т.Р., Гамов Г.А., Куранова Н.Н., Завалишин М.Н., Кабиров Д.Н., Алистер Д.А., Граждан К.В., Гушчина А.С., Исаева В.А., Кашина О.В., Кузьмина И.А., Тукумова Н.В., Шарнин В.А.** Термодинамика реакций межмолекулярных взаимодействий биомолекул в воде и водно-органических растворителях. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 7. С. 59–75. **Usacheva T.R., Gamov G.A., Kuranova N.N., Zavalishin M.N., Kabirov D.N., Alister D.A., Grazhdan K.V., Gushchina A.S., Isaeva V.A., Kashina O.V., Kuzmina I.A., Tukumova N.V., Sharnin V.A.** Thermodynamics of intermolecular interaction reactions of biomolecules in water and water-organic solvents. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 7. P. 59–75. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607.6842j.
16. **Barannikov P.V., Smirnov V.I., Kurbatova M.S.** Thermochemical Characterization of the Interaction of the Zwitterionic Surfactant with Zwitterionic, Cationic, and Anionic Peptides: Binding of Glycyl-Glycine, β -Alanyl-L-Histidine, and Glycyl-L-Glutamic Acid to Phosphatidylcholine in a Buffered Saline. *J. Chem. Eng. Data.* 2026. V. 71. P. 1688–1694. DOI: 10.1021/acs.jced.6c00042.
17. **Smirnov V.I., Badelin V.G.** Enthalpies of L – proline dissolution in aqueous solution of N, N- dimethylformamide at 293.15–308.15 K. *Thermochim. Acta.* 2015. V. 606. P. 41–44. DOI: 10.1016/j.tca.2015.03.007.
18. **Баделин В.Г., Тюнина Е.Ю., Межевой И.Н.** Калориметрическое исследование растворения аминокислот в воде при 298.15 К. *Журн. прикл. химии.* 2007. Т. 80. № 5. С. 732–736. **Badelin, V.G., Tyunina E. Yu., Mezhevoi I.N.** Calorimetric study of dissolution of amino carboxylic acids in water at 298.15 K. *Russ. J. Appl. Chem.* 2007. V. 80. P. 711–715. DOI: 10.1134/S1070427207050047.
19. **Gunther C., Pfestorf R., Rother M., Seidel, J., Zimmermann R., Wolf G., Schreder V.** An interlaboratory test for certification of potassium chloride as a certified reference material (CRM) for solution calorimetry. *J. Therm. Analysis.* 1988. V. 33. P. 359–363. DOI: 10.1007/BF01914624.
20. **Savage J.J., Wood R.H.** Enthalpy of dilution of aqueous mixtures of amides, sugars, urea, ethylene glycol and pentaerythritol at 25 °C; enthalpy of interaction of the hydrocarbon, amide and hydroxyl functional groups in dilute aqueous solutions. *J. Solut. Chem.* 1976. V. 5. P. 733–750. DOI: 10.1007/BF00643457.
21. **Smirnov V.I., Badelin V.G.** Enthalpies of solution of β -alanyl- β -alanine in aqueous solution of amides at 298.15 K. *Thermochim. Acta.* 2012. V. 536. P. 74–76. DOI: 10.1016/j.tca.2012.02.028.
22. **McMillan W.G., Mayer J.E.** The statistical thermodynamics of multicomponent systems. *J. Chem. Phys.* 1945. V. 13. P. 276–305. DOI: 10.1063/1.1724036.
23. **Desnoyers J.E., Perron G., Avedikian L., Morel J.P.** Enthalpies of the urea-tert-butanol-water system at 25 °C. *J. Solut. Chem.* 1976. V. 5. P. 631–644. DOI: 10.1007/BF00648221.
24. **Piekarski H., Nowicka B.** Calorimetric studies of interactions of some peptides with electrolytes, urea and ethanol in water at 298.15 K. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2010. V. 102. P. 31–36. DOI: 10.1007/s10973-009-0547-9.

Поступила в редакцию 04.02.2026

Принята к опубликованию 15.04.2026

Received 04.02.2026

Accepted 15.04.2026