

УДК 54-145.2'4:547.784.2:543.454

## СОЛЬВАТНОЕ СОСТОЯНИЕ L-ГИСТИДИНА В РАСТВОРАХ ВОДА – ДИМЕТИЛФОРМАМИД И ВОДА – АЦЕТОНИТРИЛ

Ф.В. Девятков, К.А. Игнатьева

### Аннотация

Методами поляриметрии в сочетании с методом математического моделирования установлен состав гетеросольватов L-гистидина в средах вода – диметилформамид и вода – ацетонитрил. Содержание дипольного апротонного растворителя варьировалось от 0 до 80% по объему. Диапазон pH изученных растворов – от 4.5 до 10.5. Установлено, что процесс пересольватации протекает ступенчато. Рассчитаны термодинамические характеристики процесса пересольватации и получены закономерности их изменения в зависимости от формы лиганда и состава бинарного растворителя.

### Введение

Известно [1], что растворитель следует рассматривать не просто как среду, в которой возможно протекание тех или иных химических процессов, а как средство управления характеристиками последних. Так, исследуя процессы комплексообразования, следует учитывать, что кислотно-основные свойства лиганда теснейшим образом связаны с сольватацией участников равновесия процесса диссоциации. В связи с этим нами было изучено сольватное состояние разных форм L-гистидина в водно-органических средах различного состава. В нашем случае для получения количественных характеристик сольватации всех участников равновесия, ввиду заметного изменения структурных и термодинамических свойств среды (водно-органического растворителя переменного состава), метод исследования должен обладать вполне определенным свойством – быть прямым.

Оптическая активность молекул L-гистидина позволила нам использовать метод поляриметрии для исследования процессов пересольватации. Наиболее употребимой величиной для изучения поведения вещества в зависимости от тех или иных условий является угол молярного оптического вращения  $[\alpha_n]_{\lambda}^t$ ,  $[\text{м}^2 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{градус}]$ :

$$[\alpha_n]_{\lambda}^t = \frac{M}{100} \cdot [\alpha_m]_{\lambda}^t = \frac{M}{100} \cdot \alpha \frac{1}{l \cdot C_m}, \quad (1)$$

где  $\alpha$  – угол поворота плоскости поляризации поляризованного света в градусах;  $[\alpha_m]_{\lambda}^t$  – угол поворота плоскости поляризации света определенной длины волны ( $\lambda$ ), обычно соответствующий D-линии натрия;  $M$  – молярная масса оптически активного вещества;  $l$  – длина кюветы в дм;  $C_m$  – молярная концентрация оптически активного вещества.

Суммарное вращение определяется двумя самостоятельными вкладами [2]. Это: а) конфигурационный вклад, рассчитываемый на основе сравнения тензоров поляризуемости групп, окружающих асимметрический атом; б) конформационный вклад, величина которого заметно зависит от того, имеются ли в соединении условия для создания форм, закрепленных водородными связями, или существует лишь обычное конформационное равновесие.

Конфигурационный вклад, рассчитываемый обычно по схеме Брюстера [3], не изменяется при смене растворителя. Конформационный же вклад в данном случае является определяющим. Поскольку каждый из конформеров имеет собственную величину молекулярного вращения  $[\alpha_n]_i$ , то измеряемая величина является аддитивной:

$$[\alpha_n] = \sum_{i=1}^N [\alpha_n]_i \cdot \alpha_i. \quad (2)$$

При варьировании состава бинарного водно-органического растворителя доля накопления каждого конформера  $\alpha_i$  изменяется вследствие изменения ближайшего сольватного окружения. Это позволяет использовать поляриметрию в качестве метода изучения сольватного состояния оптически активных лигандов, знание которого необходимо для описания процессов комплексообразования в целом.

В качестве органической компоненты смешанного растворителя были выбраны N,N-диметилформамид (ДМФА) и ацетонитрил (АН), относящиеся к классу диполярных апротонных растворителей (ДАР) и являющиеся типичными его представителями. Разнообразие донорно-акцепторных, поляризационных, стерических характеристик, определяемое геометрическим и электронным строениями молекул ДАР и воды, позволяет на молекулярном уровне обсуждать влияние среды на химические равновесия.

В силу невозможности раздельного фиксирования параметров интенсивности сольватных или комплексных форм для количественной характеристики равновесий, помимо современных физико-химических методов, широко используются методы математической обработки экспериментальных данных.

Целью работы было установление закономерности влияния состава и природы водно-органического растворителя на термодинамические параметры пересольватации L-гистидина в растворах вода – ацетонитрил (АН) и вода – диметилформамид (ДМФА).

## 1. Экспериментальная часть и обработка данных

**1.1. Физико-химические измерения.** Оптическую активность растворов определяли на автоматическом фотоэлектрическом поляриметре "POLAMAT A". Измерения проводились на длине волны 406 нм и при температуре  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$  в термостатируемой кювете.

**1.2. Методика эксперимента.** В работе использовали L-гистидин фирмы Reanal (Венгрия), соляную кислоту и гидроксид калия марки «ч.д.а». Раствори-

тели ДМФА и АН марки «х.ч.» очищали по методикам, описанным в работах [4–6]. Концентрация аминокислоты задавалась точной навеской.

**1.3. Математическое моделирование экспериментальных данных в сложных равновесных системах.** Обработку экспериментальных зависимостей тех или иных физико-химических свойств от состава растворов проводили по программе CPESPP (Complex formation Parameters of Equilibrium in Solutions with Solid Phases) [7]. Программа позволяет обрабатывать данные различных методов исследования, характеристический параметр которых подчиняется правилу аддитивности (ЯМР, рН-метрия, потенциометрия, поляриметрия, спектрофотометрия и т. д.), и позволяет в случае многокомпонентных систем определять константы равновесия и физико-химические параметры образующихся форм.

## 2. Обсуждение результатов

**2.1. Состав сольватов.** В широкой области рН (4.5–10.5) рассматриваемые аминокислоты находятся в цвиттер-ионной форме, для водных растворов которой характерно существование в виде двух основных конформеров (см. рис. 1), и в виде димеризованной частицы [14].

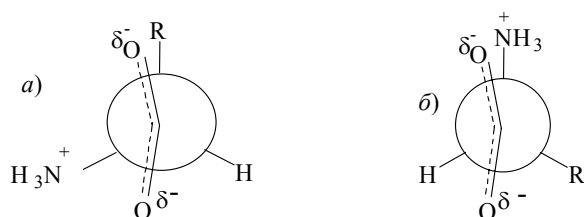


Рис. 1. Конформационное состояние цвиттер-иона в водном растворе

Конформация «б» – преимущественная, поскольку стабилизирована внутримолекулярной водородной связью, осуществляемой через мостиковую молекулу воды [8, 9]. При переходе к катионной или анионной формам доля конформеров «б» понижается [10, 11], что связано, главным образом, с ослаблением (разрывом) внутримолекулярной Н-связи вследствие уменьшения протоноакцепторности группы  $\text{-COO}^-$  при переходе к  $\text{-COOH}$  и уменьшения протонодонорности  $\text{-NH}_3^+$  при переходе к  $\text{-NH}_2$ . По данным работы [8] Н-связанные  $\text{-COO}^-$  и  $\text{-NH}_3^+$  группы (конформация «б») удерживают вокруг себя как минимум на одну молекулу воды меньше, чем в случае конформации «а».

Как отмечалось ранее, изменение сольватного состояния молекулы приводит к сдвигу конформационного равновесия, поскольку при этом меняется барьер вращения вокруг связи С-С [12], что отражается на величине угла оптического вращения.

Нами были изучены закономерности изменения молярного угла оптического вращения плоскости поляризованного света в растворах L-гистидина от доли ДАР в смешанном растворителе. Измерения проводились при концентрациях аминокислоты 0.005; 0.01 и 0.02 моль/л (рис. 2).

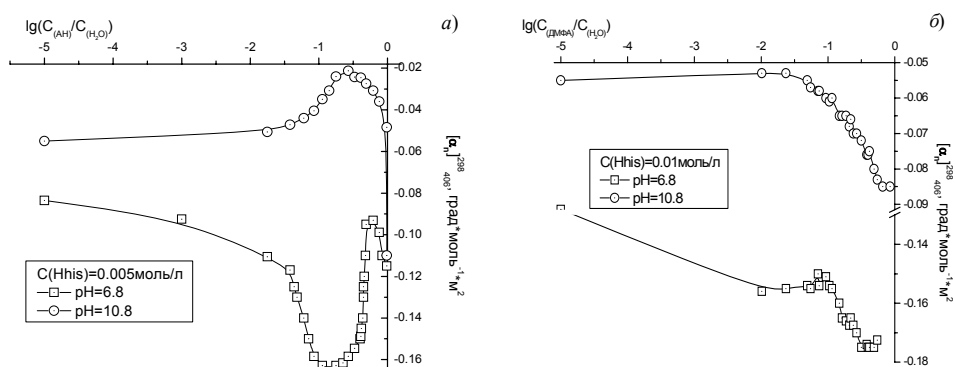


Рис. 2. Зависимости угла молярного оптического вращения  $[\alpha_n]_{406}^{298}$  L-гистидина в ацетонитриле (а) и диметилформамиде (б) от состава растворителя  $\text{H}_2\text{O}$  – ДАР и кислотности раствора

Математическое моделирование поляриметрических данных, приведенных на (рис. 2), позволило определить стехиометрию, молярные углы оптического вращения и константы равновесий образования гетеросольватов L-гистидина (табл. 1).

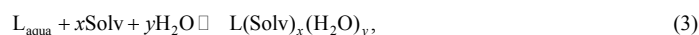
Табл. 1

Пересольватация различных форм L-гистидина в растворителях  $\text{H}_2\text{O}$  – АН и  $\text{H}_2\text{O}$  – ДМФА

Форма L	Стехиометрия*			$\lg \beta, \delta \leq 0.1$ ( $[\alpha_n]_{406}^{298} \cdot 10^{-2}, \text{град} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{м}^2$ )	
	L	Solv(x)	$\text{H}_2\text{O}(y)$	ацетонитрил	диметилформамид
$\text{Hhis}^{\pm}$	1	0	0	0.00 (-18)	0.00 (-18)
	1	1	1	0.66 (-17)	2.86 (-15)
	1	1	-1	–	3.95 (-83)
	1	2	-2	3.85 (-20)	–
$(\text{Hhis})_2$	1	0	0	0.00 (-5)	0.00 (-5)
	1	0	-2	4.61 (-0.1)	5.33 (-13)
	1	2	-2	6.35 (-0.3)	9.95 (-3.4)
$\text{his}^-$	1	0	0	0 (-5.5)	0 (-5.5)
	1	1	-1	2.85 (-0.04)	3.99 (-6.6)
	1	2	-2	4.48 (-7.2)	6.88 (-8.7)

Примечание.

\* Цифры соответствуют стехиометрическим коэффициентам равновесия:



положительное значение коэффициента (x или y) отвечает вхождению молекул растворителя в сольватную оболочку, а отрицательное – выход из неё.

Ранее в нашей научной группе методом ЯМР высокого разрешения на ядрах  $^1\text{H}$  [13] с учетом изменения магнитной восприимчивости бинарного растворителя в ходе варьирования его состава были определены стехиометрия и константы образования ассоциатов вода – диполярный апротонный раствори-

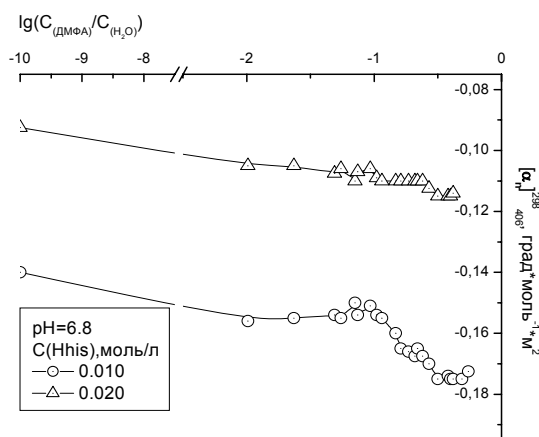


Рис. 3. Зависимости молярного угла вращения плоскополяризованного света  $[\alpha_n]_{406}^{298}$  от состава растворителя при различных концентрациях аминокислоты

ля в ходе варьирования его состава были определены стехиометрия и константы образования ассоциатов вода – дипольный апротонный растворитель. Полученные данные позволили рассчитать распределение воды и ДАР по молекулярным ассоциатам в зависимости от состава бинарной смеси и, кроме того, равновесные концентрации «свободных» компонентов растворителя – воды и ДАР. При этом отношение равновесных концентраций  $[\text{H}_2\text{O}]/[\text{ДАР}]$  изменяется в изученном интервале состава (0–80 об. %) значительно сильнее, чем отношение введенных концентраций  $C_{\text{H}_2\text{O}}/C_{\text{ДАР}}$ . Это обстоятельство существенно меняет концентрационные условия пересольватации участников реакций комплексообразования, что также учитывалось при обработке данных по пересольватации частиц.

Присутствие в системе ассоциации по типу:  $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{R})-\text{H}_3\text{N}^+\dots^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{R})-\text{H}_3\text{N}^+$ , также влияющей на оптическое вращение, доказано нами детальным анализом зависимостей  $[\alpha_n]_{406}^{298}$  от концентрации аминокислот (от  $10^{-4}$  до 0.15 моль/л) при различном составе водно-органических растворителей [14]. Характерное расположение кривых представлено на рис. 3. Кривая, соответствующая большей концентрации L-гистидина, отвечает меньшим значениям угла. Принимая во внимание установленную ранее [14] закономерность изменения соотношения димер – мономер от концентрации, мы предположили, что для димера данной аминокислоты характерны меньшие по модулю углы вращения, что и было подтверждено результатами моделирования.

Доли накопления сольватов, рассчитанные по данным табл. 1 в зависимости от состава растворителя, приведены на рис. 4 и 5.

Свойства молекул ДАР таковы, что они могут составить конкуренцию воде в сольватации лишь протондонорных групп  $-\text{NH}_3^+$ ,  $-\text{NH}_2$  и  $\text{COOH}$ , но не карбоксилат-иона или депротонированного имидазольного кольца. В связи с этим в случае цвиттер-иона в среде вода – ДМФА реализуются два равновесия (табл. 1), на первый взгляд исключаящие друг друга: в одном координация молекулы ДАР приводит к вытеснению, а в другом – к присоединению молекулы воды.

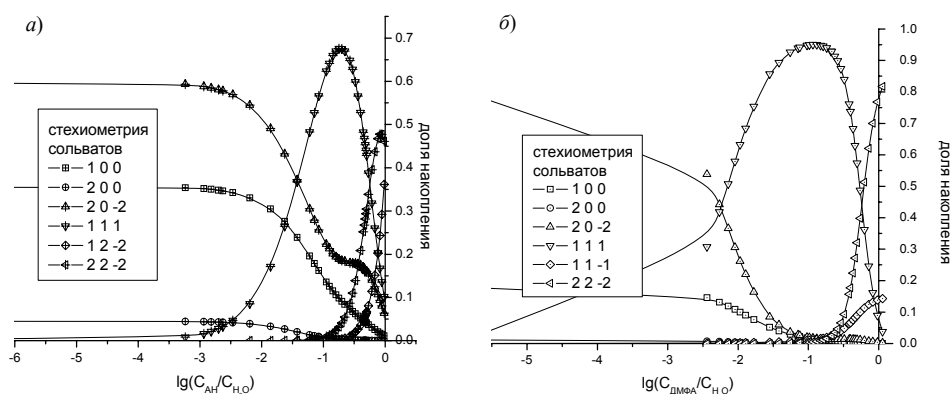


Рис. 4. Распределение  $\text{Hhis}^{\pm}$  и  $(\text{Hhis})_2$  форм L-гистидина по различным сольватам в растворителе вода – а) АН и б) ДМФА: (1 0 0) – стехиометрия формы  $[\text{Hhis}(\text{H}_2\text{O})_m]$ ; (2 0 0) –  $[(\text{Hhis})_2(\text{H}_2\text{O})_m]$ ; (2 0 -2) –  $[(\text{Hhis})_2(\text{H}_2\text{O})_{m-2}]$ ; (1 1 1) –  $[(\text{Hhis})(\text{ДАР})(\text{H}_2\text{O})_{m+1}]$ ; (1 1 -1) –  $[(\text{Hhis})(\text{ДАР})(\text{H}_2\text{O})_{m-1}]$ ; (2 2 -2) –  $[(\text{Hhis})_2(\text{ДАР})_2(\text{H}_2\text{O})_{m-2}]$

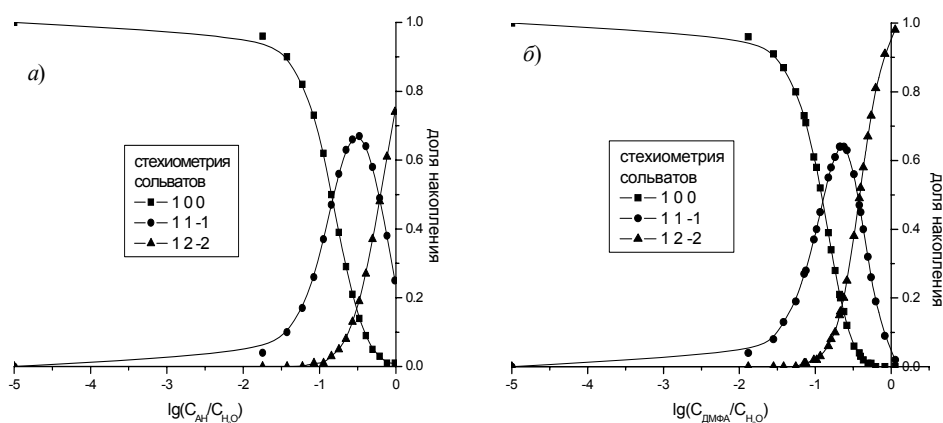


Рис. 5. Распределение L-гистидина ( $\text{his}^-$ ) по различным сольватам в растворителе вода – а) АН и б) ДМФА: (1 0 0) – стехиометрия для  $[(\text{his}^-)(\text{H}_2\text{O})_m]$ ; (1 1 -1) –  $[(\text{his}^-)(\text{ДАР})(\text{H}_2\text{O})_{m-1}]$ ; (1 2 -2) –  $[(\text{his}^-)(\text{ДАР})_2(\text{H}_2\text{O})_{m-2}]$

По данным работы [8], Н-связанные  $\text{COO}^-$  и  $-\text{NH}_3^+$  группы конформация «а» (рис. 1), удерживают вокруг себя как минимум на одну молекулу воды меньше, чем в случае конформации «б», а координация молекулы ДАР может идти по двум атомам водорода аминогруппы с замещением молекул воды и по присоединенному к аминогруппе иону водорода с потерей молекул  $\text{H}_2\text{O}$  мостикового характера при разрыве водородной связи и с присоединением дополнительной молекулы воды.

В ацетонитрилсодержащем водном растворе наблюдается несколько иная картина пересольватации цвиттер-иона. Здесь происходит не последовательное замещение молекул воды на ацетонитрил, а одновременное замещение двух

молекул воды двумя молекулами ДАР, что может быть связано со стерическими преимуществами ацетонитрила по сравнению с диметилформамидом.

Поскольку схемы пересольватации различных форм аминокислот не идентичны, то склонность их к пересольватации целесообразнее определять по энергиям Гиббса переноса рассматриваемых частиц из воды в водно-органический растворитель переменного состава. В работе [15] показано, что суммарное изменение свободной энергии Гиббса переноса катиона ( $M^{z+}$ ) из воды в бинарный водно-органический растворитель  $\Delta_{tr}G^0$  может быть достаточно корректно представлено уравнением (4), поскольку вклады, обусловленные изменениями в энергии образования полости  $\Delta_{tr}G_{cav}^0$  и реорганизации растворителя  $\Delta_{tr}G_r^0$ , составляющие структурный вклад  $\Delta_{tr}G_{str}^0$ , а также вклад электростатического (по Борну) взаимодействия, играют подчиненную роль по сравнению с изменениями, связанными с внутрисферной сольватацией ( $\Delta_{tr}G_{in}^0$ ):

$$\Delta_{tr}G_{M^{z+}, aq(w \Rightarrow w+s)}^0 = RT \ln \alpha_{aq} + RT \ln \frac{n_w^0}{n_w + n_s}. \quad (4)$$

Однако при переходе от катионов (с их ион-дипольными взаимодействиями в сольватах) к молекулам аминокислот или органическими анионам, эффекты внешнесферной сольватации (прежде всего  $\Delta_{tr}G_r^0$ ) должны оказываться соизмеримыми с  $\Delta_{tr}G_{in}^0$ . В связи с этим в последнем случае следует записать выражение для суммарного  $\Delta_{tr}G_{gen}^0$  (“general” – общий) изменения свободной энергии Гиббса:

$$\Delta_{tr}G_{gen}^0 = \Delta_{tr}G_{in}^0 + \Delta_{tr}G_{str}^0, \quad (5)$$

$$\Delta_{tr}G_{in}^0 = RT \ln \alpha_{aq} + RT \ln [n_w^0 / (n_w + n_s)], \quad (6)$$

$$\Delta_{tr}G_{str}^0 = \Delta_{tr}G_{cav}^0 + \Delta_{tr}G_r^0, \quad (7)$$

где  $n_w^0 = 55.34$  моль/л – концентрация воды в воде;  $n_w$  и  $n_s$  – молярные концентрации воды и органической компоненты в бинарном растворителе.

Если  $\Delta_{tr}G_{in}^0$  вычислено из поляриметрических данных по уравнению (6), то, согласно уравнению (5), структурный вклад в энергию Гиббса переноса частицы можно определить, зная  $\Delta_{tr}G_{gen}^0$ . Общее изменение энергии Гиббса переноса L-гистидина из воды в водно-органические растворы было рассчитано нами с использованием метода растворимости [14].

Показательно (рис. 6), что при существенной стабилизации цвиттер-ионной димеризованной и анионной форм за счет пересольватации ближайшего окружения ( $\Delta_{tr}G_{in}^0$ ), энергия Гиббса переноса ( $\Delta_{tr}G_{gen}^0$ ) заметно положительнее, кроме случая анион – вода – ДМФА (что можно объяснить меньшими энергетическими затратами на структурные перестроения при внесении аниона аминокислоты в среде вода – ДМФА, нежели в среде вода – АН). Для димеризо-

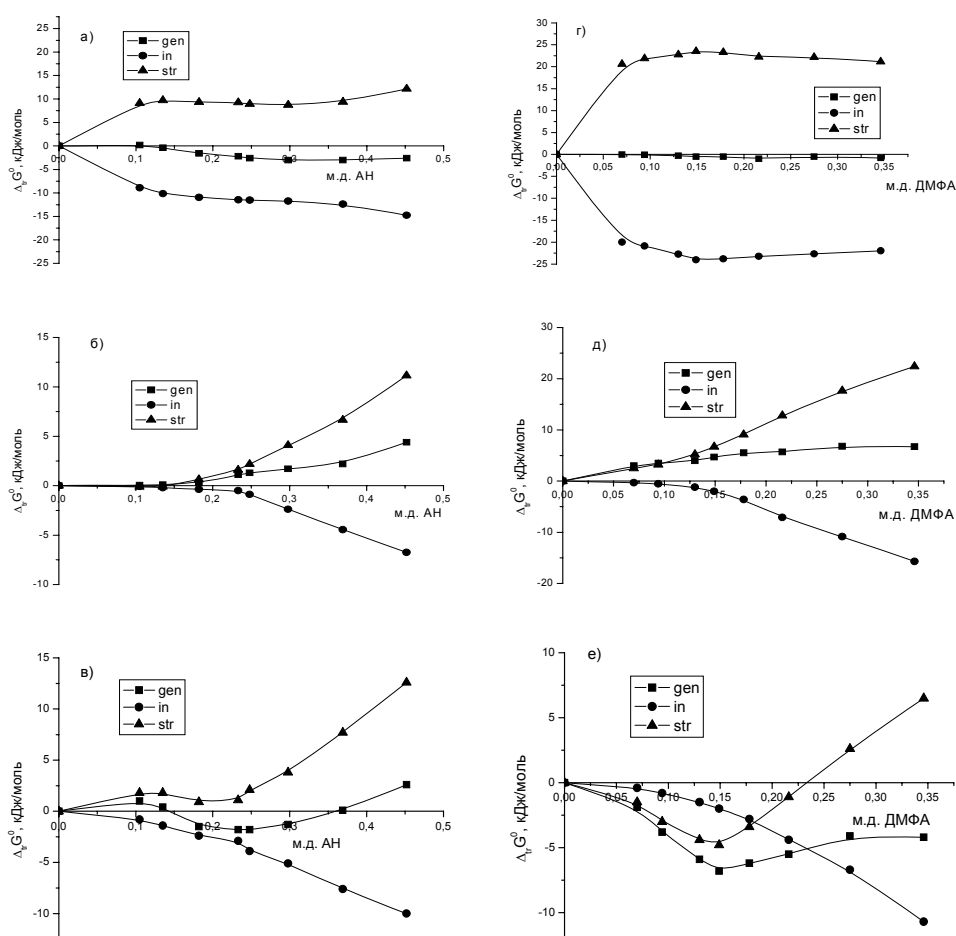


Рис. 6. Вклады ближней сольватации (in) и структурной составляющей (str) в общее (gen)  $\Delta_{\text{tr}}G_{\text{in}}^0$  цвиттерионной (а, з), димеризованной (б, д) и анионной (в, е) форм L-гистидина в бинарных растворителях (вода – ацетонитрил и вода – диметилформамид)

ванной формы при  $\sim 0.45$  м.д. АН и 0.35 м.д. ДМФА достигает +5.3 кДж/моль. Таким образом, структурная составляющая уравнения (5) вносит равноценный вклад в общую энергию Гиббса переноса и противодействует ему (рис. 6, а – е). К сожалению, энергия Гиббса образования полости не может быть определена с удовлетворительной точностью, поскольку сама процедура ее расчета рассматривает молекулу как твердую сферу, что обычно очень далеко от реальности. Поэтому удастся сравнивать энергии Гиббса реорганизации растворителя для частиц одного размера.

Для того чтобы количественно охарактеризовать протофильность ДАР, были рассчитаны энергии Гиббса переноса ( $\Delta_{\text{tr}}G_{\text{in}}^0$ ) из воды в бинарный растворитель для различных форм аминокислот. Зависимости энергии Гиббса переноса различных форм гистидина от мольно-долевого состава растворителей вода – АН и вода – ДМФА приведены на (рис. 7, 8).



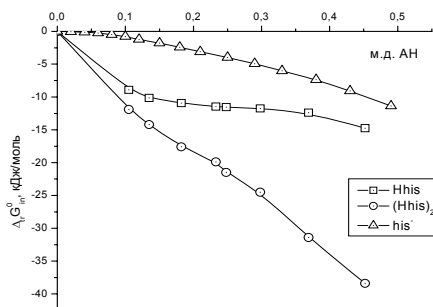


Рис. 7. Изменение  $\Delta_{tr}G_{in}^0$  различных форм L-гистидина от состава растворителя  $H_2O - AN$

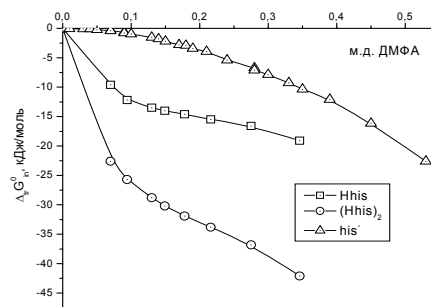


Рис. 8. Изменение  $\Delta_{tr}G_{in}^0$  различных форм L-гистидина от состава растворителя  $H_2O - ДМФА$

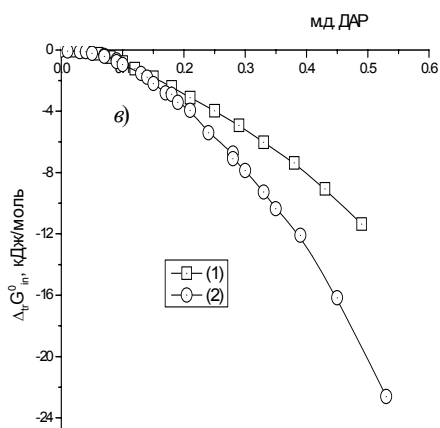
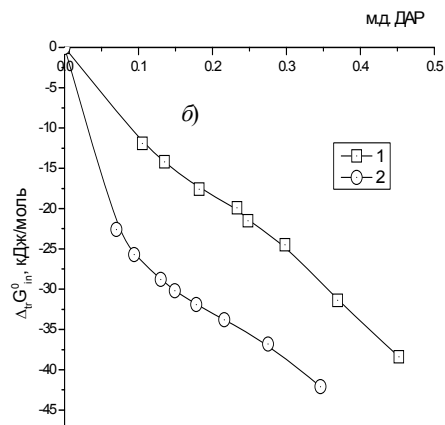
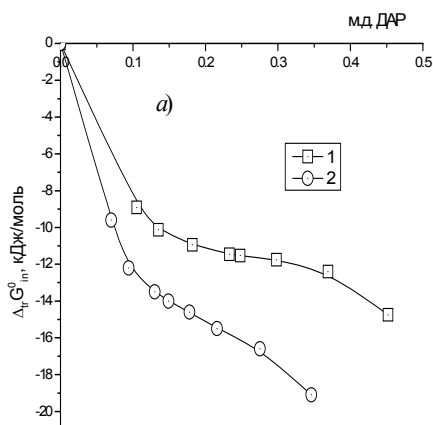


Рис. 9. Зависимость изменения  $\Delta_{tr}G_{in}^0$  различных а)  $Hhis^{\pm}$ , б)  $(Hhis)_2$ , в)  $his^-$  форм L-гистидина от природы растворителя (1)  $-H_2O - AN$ , (2)  $-H_2O - ДМФА$

Их сопоставление (рис. 9) демонстрирует, что протофильность ДМФА больше, чем у АН.

Рассмотрение энергетики Н-связывания следует вести по пути выявления роли электростатического и донорно-акцепторного вкладов. Сопоставление  $\Delta_{tr}G^0$  с донорностью растворителей позволяет наблюдать следующее: 1) менее «донорный» ацетонитрил (DN = 14) сравнительно легко вытесняет более «донорную» воду (DN = 18); 2) ацетонитрил проявляет себя как протофил того же порядка, что и ДМФА (DN ~ 27). Таким образом, в данных системах доминирует электростатическое взаимодействие, величина которого в первом приближении коррелирует с дипольными моментами молекул ДАР и поляризуемостью, а донорное число (DN), по-видимому, является вторичным параметром.

Суммируя данные (рис. 7, 8), видим, что стабилизация различных форм аминокислоты усиливается в ряду  $his^- < Hhis^\pm < (Hhis)_2$  по мере роста их общей протондонорности.

Отметим в связи с этим два момента. Во-первых, протонирование аминокислотной группы будет влиять на энергию сольватации дипольным апротонным растворителем примерно в той же степени или большей (учитывая его дипольный момент, и поляризуемость), что и в случае гидратации. В цвиттер-ионной форме также имеется дополнительный фактор, оказывающий влияние на  $\Delta_{tr}G_{gen}^0$ , – внутримолекулярная водородная связь, на разрыв которой при пересольватации необходима энергия. Последнее, по-видимому, и является причиной малого различия в энергии Гиббса переноса цвиттер-ионной и анионной форм аминокислоты до 50 об. % в случае  $H_2O$  – АН. Что же касается изменения энергии Гиббса переноса аниона L-гистидина в водно-ДМФА растворы, то отрицательные значения, вплоть до 50 об. % ДАР, обусловлены, по-видимому, незначительными изменениями в структуре бинарного растворителя, связанными с образованием полости.

**2.2. Селективность сольватации.** При исследовании комплексообразования и синтезе координационных соединений в бинарных растворителях неизбежно возникает вопрос о селективности сольватации (СС) реагентов. Вместе с тем количественная информация такого рода в литературе практически отсутствует. Под селективной сольватацией понимают иное, нежели в массе бинарного растворителя, соотношение компонентов растворителя в ближайшем окружении сольватируемой частицы. При этом в качестве параметра селективности рассматривают два соотношения между  $n_1'/n_2'$  и  $n_1^0/n_2^0$  либо между  $X_2'$  ( $X_1'$ ) и  $X_2^0$  ( $X_1^0$ ), где  $n_1'$ ,  $n_2'$ ,  $X_1'$ ,  $X_2'$  и  $n_1^0$ ,  $n_2^0$ ,  $X_1^0$ ,  $X_2^0$  – число молекул компонентов  $S_1$  и  $S_2$  и мольная доля ( $X$ ) компонента  $S_2$  ( $S_1$ ) в ближайшем окружении частицы (отмечено сверху штрихом) и в массе бинарного растворителя (отмечено верхним индексом «0»).

Очевидно, что для количественной характеристики селективности сольватации в бинарных растворителях достаточно определить значение  $X_1'$  (или  $X_2'$ ). Прямо, не вводя каких либо допущений,  $X_1'$  (или  $X_2'$ ) можно рассчитать, исходя из следующих соображений: если сольватное состояние частицы А в водно-

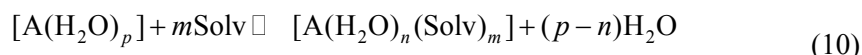
органическом растворителе представить как  $[A(H_2O)_n(Solv)_m]$ , то  $X_1'$  (или  $X_2'$ ) для данного ( $i$ -го) сольвата будет равно:

$$X_{1(i)}' = \frac{n}{n+m} \quad \text{или} \quad X_{2(i)}' = \frac{m}{n+m}. \quad (8)$$

Параметр  $X_1'$  (среднее значение для растворителя некоторого состава  $X_1^0$ ) определяется соотношением

$$X_1' = \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot X_{1(i)}', \quad (9)$$

где  $\alpha_i$  – доля  $i$ -го сольвата,  $N$  – число сольватов в растворе. Таким образом, зная константы равновесия



и пользуясь законом действующих масс и уравнением материального баланса, можно найти  $\alpha_i$  и, следовательно,  $X_1'$ .

Ранее в нашей научной группе были получены данные [16–20] по сольватному состоянию (стехиометрии и константам равновесий вида (10)) ряда переходных 3d и 4f-ионов, а также протонодонорных лигандов, содержащих группы -COOH, -OH, -NH<sub>2</sub> и -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> в бинарных средах вода – диполярный апротонный растворитель. Следует отметить, что речь идет о сольватации реакционных центров (координационных мест катионов и протонодонорных групп лигандов), а неспецифическая сольватация из рассмотрения исключается. Пересольватацию протоноакцепторных групп лигандов также не следует принимать во внимание, поскольку они (протоноакцепторы) в полярных средах специфически не сольватируются молекулами ДАР. Имеющиеся данные позволили количественно охарактеризовать селективную сольватацию в упомянутых выше системах. Рассматривая данные [16–20], прежде всего следует отметить, что сродство протофильных центров к молекулам ДАР существенно выше ( $X_1^0 < X_1'$ ), чем к молекулам воды, что соответствует молекулярным характеристикам – дипольным моментам, поляризуемости и, в определенной степени, донорности рассматриваемых растворителей. Имеющиеся исключения ( $X_1^0 > X_1'$ ) рассмотрены в работе [21].

Нами была рассмотрена сольватация протонодонорных групп L-гистидина в бинарных растворителях вода – ДАР (АН и ДМФА). При варьировании содержания органического компонента следует принимать во внимание, что экспериментально (поляриметрически) фиксируется замещение на ДАР тех молекул воды, которые специфически связаны (H-связь) с протонами групп -COOH, -NH<sub>2</sub> и -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>. При этом пересольватации протонодонорных групп сопутствует изменение конформации органических молекул, в особенности значительное, когда происходит разрыв внутримолекулярных водородных связей, как, например, в случае цвиттер-ионной формы аминокислоты.

Данные, представленные на рис. 10 (и соответствующие им доли накопления сольватов, рис. 11), свидетельствуют, что селективность сольватации зависит от формы L-гистидина.

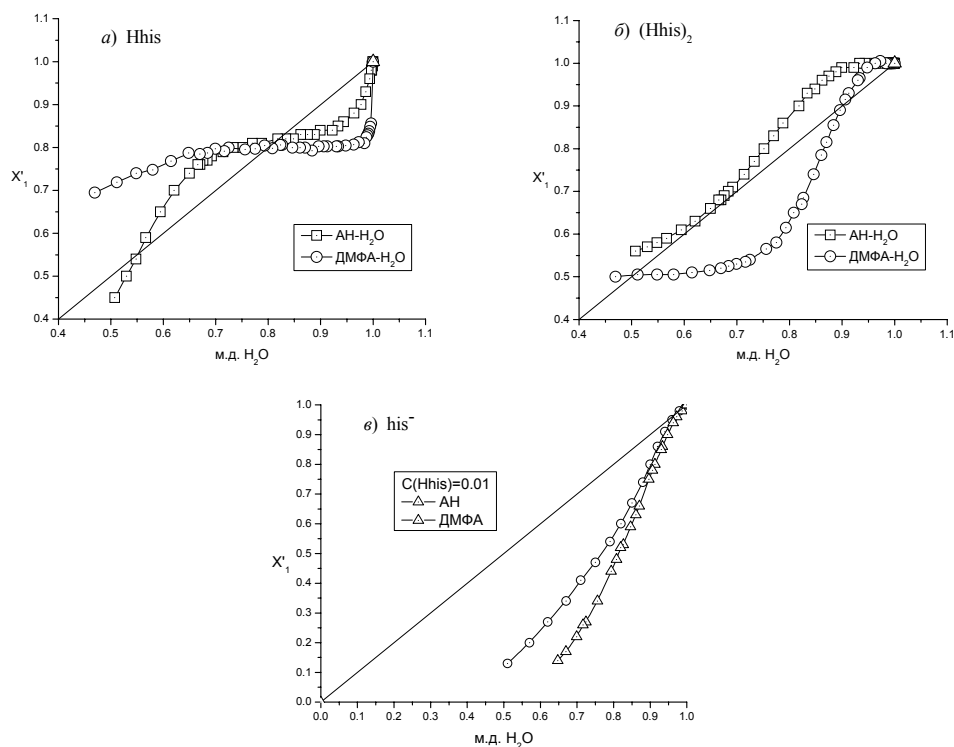
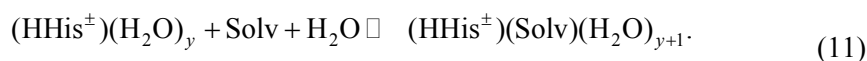


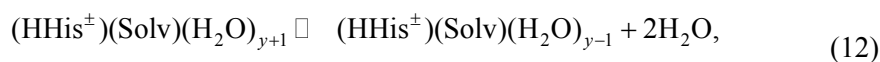
Рис. 10. Зависимости  $X_1' = f(X_1^0)$  для а) цвиттер-ионной, б) димеризованной и в) анионной форм L-гистидина

Так, цвиттер-ион в богатых водой ацетонитриле и диметилформамиде ( $1 > X_1^0 > 0.8$ ) селективно сольватирован молекулами ДАР ( $X_1^0 > X_1'$ ), что связано со стабилизацией системы при переходе акваформы в гетеросольват, содержащий, кроме молекулы ДАР, связанной с группой  $-\text{NH}_3^+$ , также дополнительную молекулу воды взаимодействующую с карбоксилат-ионом



Последующий переход ( $X_1^0 < 0.8$ )

для ДМФА:



для АН:



отвечает селективной сольватации водой ( $X_1^0 < X_1'$ ) и сопровождается существенным изменением конформации L-гистидина, что отражается в значительном изменении молярного угла оптического вращения (см. рис. 2, рН 6.8). Отсутствие сольвата  $(\text{HHis}^\pm)(\text{Solv})_2(\text{H}_2\text{O})_{y-2}$  в случае ДМФА связано, по-видимому, с различием в стерических эффектах АН и ДМФА. Вхождение второй молекулы АН приводит (при  $X_1^0 < 0.55$ ) вновь к селективной сольватации ацетонитрилом, чего нет в случае с ДМФА.

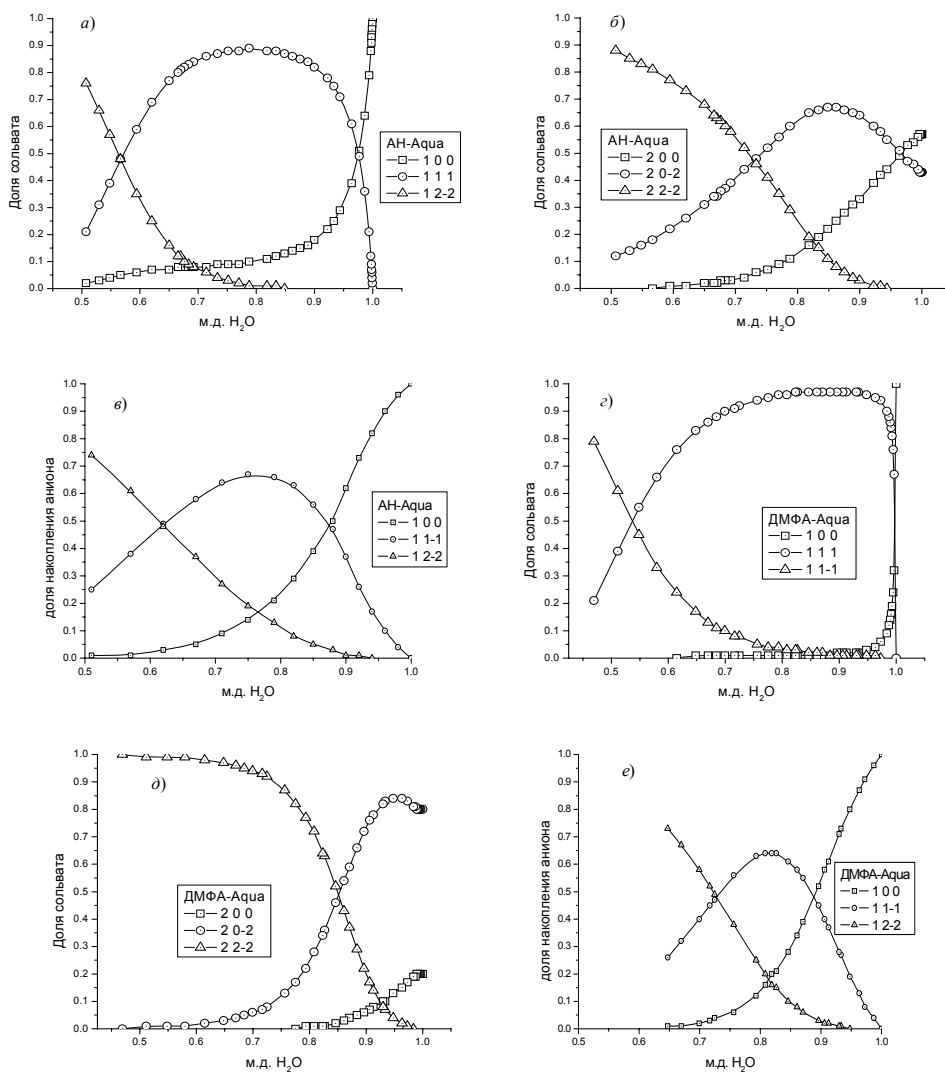


Рис. 11. Зависимости долей накопления а), з) цвиттер-ионной, б), д) димеризованной и в), е) анионной форм L-гистидина в средах вода – АН и вода – ДМФА соответственно

Димерный ассоциат цвиттер-иона, как нами установлено (табл. 1), существует в воде в виде двух акваформ, отличающихся содержанием молекул воды в первой сольватной оболочке. По-видимому, в более богатой водой форме молекулы воды выполняют мостиковую функцию между  $-\text{NH}_3^+$  и  $^-\text{OOC}$ - взаимодействующими цвиттер-ионами, а переход в форму, не содержащую таких мостиков, сопровождается, согласно полученным данным (табл. 1), весьма небольшим изменением энергии Гиббса ( $-26$  кДж/моль,  $\lg K_p = 4.6$  для АН и  $-30$  кДж/моль,  $\lg K_p = 5.3$  для ДМФА). Последнее расхождение связано, на наш взгляд, с разницей в величинах  $\Delta_{\text{ц}} G_{\text{str}}^0$  (см. уравнение (7)) водных АН и ДМФА. Бóльшая устойчивость сольвата  $(\text{NHis}^{\pm})_2(\text{Solv})_2(\text{H}_2\text{O})_{y-2}$  в случае ДМФА (табл. 1), и, соответственно, селективность сольватации, определяются более

прочным ион-дипольным связыванием молекул ДМФА с группой  $-\text{NH}_3^+$  вследствие бóльшей, почти в 2 раза, поляризуемостью и, соответственно, бóльшим наведенным дипольным моментом ( $\text{MR}_{\text{АН}} = 11.0 \text{ см}^3$ ;  $\text{MR}_{\text{ДМФА}} = 19.9 \text{ см}^3$  [22]). Постоянные дипольные моменты АН и ДМФА практически равны и составляют 3.92 и 3.86 D соответственно [23]. В случае анионной формы  $\text{his}^-$  пересольватация возможна лишь по аминогруппе. Наблюдается последовательное замещение (табл. 1) сначала одной, а затем другой молекулы воды молекулами ДАР. Форма  $\text{his}^-$  селективно сольватируется молекулами ДАР, причем степень селективности определяется значениями дипольного момента и поляризуемости.

Ход кривых селективной сольватации является результатом перехода гидратированных молекул L-гистидина в гетеросольваты переменного состава.

### Выводы

Таким образом, на основе поляриметрических данных в сочетании с методом математического моделирования установлены схемы пересольватации цвиттер-ионной, димеризованной и анионной форм L-гистидина в бинарных средах вода – АН и вода – ДМФА. Показано, что энергия Гиббса сольватации протонодонорных групп увеличивается в ряду  $\text{H}_2\text{O} < \text{АН} < \text{ДМФА}$ , и это согласуется с дипольным моментом и поляризуемостью, но не донорным числом молекул указанных растворителей. Полученные данные свидетельствуют, что положительное или отрицательное значение *суммарной* энергии Гиббса переноса частиц в бинарный растворитель варьируемого состава не дает информации о сольватном состоянии реакционных центров лиганда. Проведено разделение *суммарной* энергии Гиббса переноса на структурную составляющую и вклад пересольватации протонодонорных (электрофильных) центров. Установлена стехиометрия пересольватации протонодонорных групп L-гистидина. Определена селективность сольватации в бинарных водно-органических (вода – АН, вода – ДМФА) растворителях переменного состава.

### Summary

*F.V. Devyatov, K.A. Ignatyeva.* L-histidine solvated state in aqua-organic solvents (with dimethylformamide and acetonitrile).

The solvate structure of L-histidine has been determined in the mixed aqua-organic solvents. Acetonitrile and dimethylformamide share varied from 0 up to 80 percent on volume. A polarimetry method in a combination to a method of mathematical modeling applied for studying systems. The pH range in examined solutions was in 4.5–10.5 units. It is established, that process of oversolvation proceeds in several steps. Thermodynamic characteristics of oversolvation process were estimated. Regular dependence between thermodynamic parameters (such as  $\lg k$  and  $\Delta G$ ) and variforms (zwitter-ion, dimmer or anion) of amino acid are found.

### Литература

1. Филалков Ю.Я. Растворитель как средство управления химическим процессом. – Л.: Химия, 1990. – 240 с.

2. *Потанов В.М.* Стереохимия. – М.: Химия, 1988. – 464 с.
3. *Брюстер Дж.* Спиральная модель оптической активности // Избранные проблемы стереохимии / Под ред. В.И. Соколова. – М.: Мир, 1970. – С. 217–283.
4. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
5. *Thomas A.B., Rochow E.G.* Conductance studies of organometallic chlorides of group IYB and hydrogen chloride in N,N-dimethylformamide. Some observations about the purification of the solvent // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79, No 8. – P. 1843–1848.
6. Органикум. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – 442 с.
7. *Сальников Ю.И., Глебов А.Н., Девятов Ф.В.* Полиядерные комплексы в растворе. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1989. – 288 с.
8. *Alagena G.* Monte Carlo simulation studies of the solvation of ions. 2. Glicine zwitterions // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. – 1988. – V. 166. – P. 385–392.
9. *Ni X., Shi L., Ling L.* An interaction and a water molecule based on ab initio calculations // *Intern. J. Quant. Chem.* – 1988. – V. 34. – P. 527–533.
10. *Fric I.* Optical rotatory dispersion of some aril-a-amino acids and model // *Coll. Czech. Chem. Comm.* – 1968. – V. 33, No 12. – P. 4008–4011.
11. *Freedman T.B., Chermovitz A.C., Luk W.M.* Vibrational circular dichroism of amino acids and dipeptides // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1984. – V. 110, No 21. – P. 6970–6974.
12. *Doungla P.B., Kokpol S.U., Rode B.M.* The influence of hydration on the rotational barriers of glycine // *Monatsch. Chem.* – 1987. – V. 118, No 6. – P. 691–693.
13. *Девятов Ф.В., Непряхин А.Е., Мустафина А.Р., Сальников Ю.И.* Ассоциаты вода – дипольный апротонный растворитель по данным ЯМР-спектроскопии // *Журн. физ. химии.* – 1990. – Т. 64, № 3. – С. 853–854.
14. *Девятов Ф.В., Игнатъева К.А.* Кислотно-основные свойства L-гистидина в средах вода – ацетонитрил и вода – диметилформамид переменного состава // *Уч. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2005. – Т. 147, кн. 3. – С. 49–64.
15. *Девятов Ф.В.* Термодинамика переноса атомно-молекулярных частиц в бинарные растворители // *Журн. общ. химии.* – 2004. – Т. 74, № 4. – С. 544–545.
16. *Девятов Ф.В., Сафина В.Ф., Вульфсон С.Г., Сальников Ю.И.* Стехиометрия и стереохимия сольватного состояния некоторых лантаноидов (III) иттриевой группы в водно-ацетонитрильных средах // *Журн. неорганической химии.* – 1991. – Т. 36, № 6. – С. 1568–1571.
17. *Девятов Ф.В., Сафина В.Ф., Сальников Ю.И.* Сольватное состояние лантаноидов (III) в водно-диметилсульфоксидных средах // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* – 1990. – Т. 33, № 8. – С. 59–61.
18. *Девятов Ф.В., Сафина В.Ф., Вульфсон С.Г., Сальников Ю.И.* Сольватное состояние некоторых лантаноидов (III) в водно-диметилформамидных средах // *Коорд. химия.* – 1993. – Т. 19, № 2. – С. 163–165.
19. *Девятов Ф.В., Сафина В.Ф., Вульфсон С.Г., Сальников Ю.И.* Сольватное состояние некоторых лантаноидов (III) в водно-гексаметилфосфортриамидных средах // *Коорд. химия.* – 1995. – Т. 21, № 6. – С. 505–509.
20. *Девятов Ф.В., Непряхин А.Е., Мустафина А.Р., Сальников Ю.И.* Закономерности комплексообразования лимонной и винной кислот с ионом диспрозия (III) в бинарных водно-органических растворителях // *Коорд. химия.* – 1991. – Т. 17, № 11. – С. 1576–1582.
21. *Девятов Ф.В., Сафина В.Ф., Сальников Ю.И., Ноздрин О.А.* Селективная сольватация катионов и протондоноров в смесях вода – дипольный апротонный растворитель // *Коорд. химия.* – 1998. – Т. 24, № 7. – С. 557–560.

22. *Бацанов С.С.* Структурная рефрактометрия. – М.: Высш. шк., 1976. – 340 с.
23. *Physical chemistry of organic solvent systems / Ed. by A. Covington, T. Dickinson.* – L., N. Y.: Plenum Press, 1973. – 823 p.

Поступила в редакцию  
27.02.06

---

**Девятков Федор Владимирович** – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Fedor.Devyatov@ksu.ru*

**Игнатьева Клара Александровна** – старший лаборант кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Klara.Ignatyeva@ksu.ru*