

УДК 543.424.2
AGRIS J15

https://doi.org/10.33619/2414-2948/107/03

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО СОСТАВА ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ МЕТОДОМ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЙЯНИЯ СВЕТА И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

©*Козлова Л. Ю.*, ORCID: 0009-0002-5932-3106, *Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, г. Москва, Россия, lus.kozlowa2011@kapella.gpi.ru*
©*Новиков В. С.*, ORCID: 0000-0002-3304-1568, SPIN-код: 4189-6086, канд. физ.-мат. наук, *Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, г. Москва, Россия, vasily1992@gmail.com*

DETERMINATION OF CONFORMATIONAL COMPOSITION OF POLYETHYLENE GLYCOLS BY RAMAN SCATTERING AND QUANTUM-CHEMICAL CALCULATIONS

©*Kozlova L.*, ORCID: 0009-0002-5932-3106, *Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, lus.kozlowa2011@kapella.gpi.ru*
©*Novikov V.*, ORCID: 0000-0002-3304-1568, SPIN-code: 4189-6086, Ph.D., *Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, vasily1992@gmail.com*

Аннотация. Данная работа посвящена определению конформационного состава образца полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 Да. С этой целью были произведены экспериментальные измерения спектров КР, а также квантово-химические расчеты спектральных линий в непроприетарном ПО «Природа» для молекул ПЭГ с 9 мономерными звеньями ЭГ, что соответствует экспериментальному образцу по молекулярной массе. Расчетные данные спиральной конформации 7/2 показали хорошее совпадение с экспериментом.

Abstract. This work is devoted to determining the conformational composition of a polyethyleneglycol sample with a molecular weight of 400 Da. For this purpose, experimental measurements of Raman spectra were performed, as well as quantum-chemical calculations of spectral lines in the non-proprietary Priroda software for PEG molecules with 9 monomer units of EG, which corresponds to the experimental sample in molecular weight. The calculated data for the 7/2 helical conformation showed a good agreement with the experiment.

Ключевые слова: спектроскопия КР, полиэтиленгликоль, квантово-химические расчёты, теория функционала плотности, конформационный состав.

Keywords: Raman spectroscopy, poly(ethylene glycol), quantum chemical calculations, density functional theory, conformational composition.

Полиэтиленгликоли (ПЭГ) представляют собой биосовместимые, биоразлагаемые и водорастворимые вещества, активно применяемые во многих областях человеческой деятельности, включая химическую, пищевую, фармацевтическую и косметическую [1-3].

Молекулярная масса ПЭГ варьируется в широком диапазоне: от сотен Дальтон для низкомолекулярных веществ до десятков миллионов Дальтон для полимеров. Этот параметр оказывает существенное влияние на физико-химические свойства ПЭГ, такие как агрегатное

состояние, конформационный состав и способ упаковки молекул, степень кристалличности, токсичность, растворимость в воде, способность проникать в кожу, и некоторые другие. Зависимость этих свойств от молекулярной массы наиболее ярко выражена для олигомеров. Так для ПЭГ с низкой молекулярной массой (примерно до 700-1000 Да) характерно жидкое состояние; высокомолекулярные ПЭГ существуют в твёрдой фазе. Также на агрегатное состояние влияет чистота образца и внешние условия, такие как температура. В твёрдых образцах структура также зависит от условий изготовления.

Для твёрдых образцов ПЭГ характерны две стереорегулярные конформации молекул в твердых образцах ПЭГ — конформация спирали и транс-конформация [4, 5].

На протяжении долгого времени ведётся работа по решению задачи оценки конформационного состава некристаллических ПЭГов. Основная сложность состоит в большом числе возможных конформационных состояний молекул в аморфном состоянии [3, 6]. И, хотя ПЭГ давно известны и широко распространены, связь их молекулярной массы, структуры, физико-химических свойств и спектров до сих пор слабо изучена. Кроме того, разработка методов определения конформационного состава чистых ПЭГов и ПЭГов, включённых в состав других веществ, может быть полезна во многих областях, например, в сфере разработки противоопухолевых препаратов [7].

Химический, конформационный и фазовый состав может быть определён путём регистрации и анализа колебательных спектров. Для определения конформационного порядка молекул ПЭГ рядом авторов применялись методы КР и ИК спектроскопии [6, 8-10].

Также возможны комбинации спектроскопических измерений и расчётных методов: совокупность КР спектроскопии и теории функционала плотности (ТФП) применялась в работе “Raman and QCM Studies of PPG and PEG Adsorption on Cu Electrode Surfaces” для оценки конформационного состава ПЭГ в чистом виде, в растворе и в слое на поверхности металла [3]. Интенсивность и волновое число некоторых линий КР ПЭГ демонстрируют чувствительность к изменению молекулярной массы и агрегатного состояния [9].

Температурные условия влияют на соотношение конформаций, и, соответственно, спектры КР. Экспериментальные измерения, а также расчёт методом ТФП для молекулы СН₃-О-(СН₂-СН₂-О)₆-СН₃ предлагаются в работе A. Z. Samuel, S. Umarathy [11].

При этом используется функционал B3LYP, и расчёт производился для спиральной конфигурации 7/2. Моделирование молекулярных систем методом ТФП позволяет получить значение колебательных частот, что позволяет успешно сочетать расчёт данными, полученными из эксперимента.

Исследования пэгиллированных препаратов путём комбинирования метода ИК-Фурье-спектроскопии и ТФП-расчётов позволяют определить биодоступность противораковых лекарств [7]. В зависимости от задачи, выбор функционала и базиса может различаться. Одним из популярных и точных функционалов является B3LYP. Так, в “A comparative DFT study on the differences between normal modes of polyethylene and polyethylene glycol via B3LYP Hamiltonian and the Hartree-Fock method in multiple bases” расчёт производится с применением функционала B3LYP и теории Хартри-Фока [10].

На данный момент методика исследования конформационного состава ПЭГ, сочетающая КР-спектроскопию и ТФП-расчёты, практически не реализована. Это является мотивацией для выработки системного подхода к исследованию линий КР-спектров ПЭГ в широком диапазоне частот. Целью данной работы является выявление преобладающих конформаций в ПЭГ с молекулярной массой 400 Да.

Материал и методы исследования

Задача выявления зависимостей между конформационным составом и спектрами КР ПЭГ решалась путём проведения эксперимента и квантово-химических расчётов.

Исследовались коммерческие образцы ПЭГ компаний BASF со средней молекулярной массой 400 Да (ПЭГ400). Низкомолекулярный образец ПЭГ400 находится в жидком состоянии при нормальных условиях.

Спектры КР регистрировались при помощи установки, состоящей из лазера Sapphire SF 532 (Coherent Inc., США), двойного монохроматора U1000 (Jobin Yvon, Франция) и фотоумножителя, работающего в режиме счета фотонов. Спектры были записаны при 90°-рассеянии со спектральным разрешением 5 см^{-1} . Мощность лазера на поверхности образца составляла около 30 мВт.

Расчёты выполнялись при помощи некоммерческого ПО «Природа», разработанного на химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова кандидатом физико-математических наук Д. Н. Лайковым [12].

После оптимизации геометрии молекулы производился расчёт частот колебаний и соответствующих им активностей КР в приближении гармонического осциллятора. Для расчёта был выбран негибридный функционал OLYP и расширенный базис гауссова типа 4z.bas [13, 14].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования были измерены спектры КР ПЭГ400 в двух диапазонах. Диапазоны 200-1600 и 2600-3200 см^{-1} выбраны как содержащие наиболее заметные линии и потому наиболее информативные. На Рисунке 1 представлен экспериментальный спектр КР ПЭГ400.

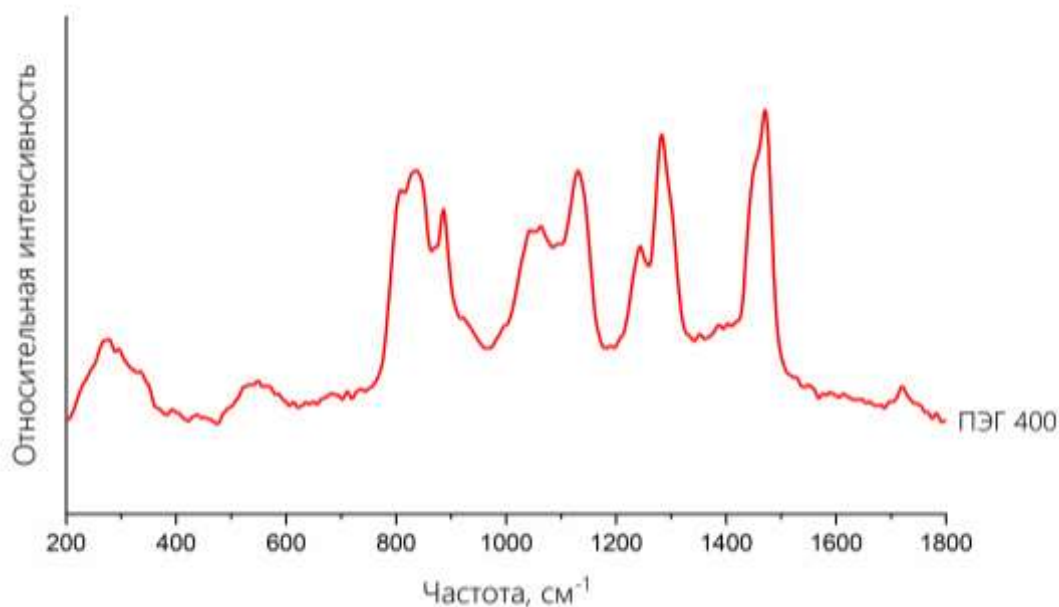


Рисунок 1. Экспериментальный спектр ПЭГ400 в диапазоне 200-1800 см^{-1}

Квантово-химические расчёты требуют больших вычислительных затрат, из-за чего высокомолекулярные соединения достаточно сложно моделировать. В данной работе проведен расчёт структуры $(\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_9-\text{H})$, далее для удобства обозначаемой ПЭГ-9, то есть структура содержит 9 мономерных звеньев этиленгликоля. Подобная структура обладает молекулярной массой $M_{\text{ПЭГ-9}} = 414 \text{ Да}$, что примерно соответствует молекулярной

массе ПЭГ400, где $M_{\text{ПЭГ400}} = 400$ Да. Такое соответствие позволяет сравнивать рассчитанные спектры ПЭГ-9 и экспериментальные спектры ПЭГ400.

Для этой молекулы было рассмотрено две основные конформации. Конформация спирали 7/2 соответствует 2 полным оборотам на 7 мономерных звеньев цепи и характерная для твёрдых образцов ПЭГ [4]. *Транс*-конформация преобладает в твёрдых ПЭГ, находящимся под нагрузкой. Это является общей чертой ряда соединений, находящихся в спиральной конформации 7/2, и переходящих к планарной зигзагообразной при растяжении [5]. На Рисунке 3 представлена визуализация расчётов и оптимизации цепочки ПЭГ-9.

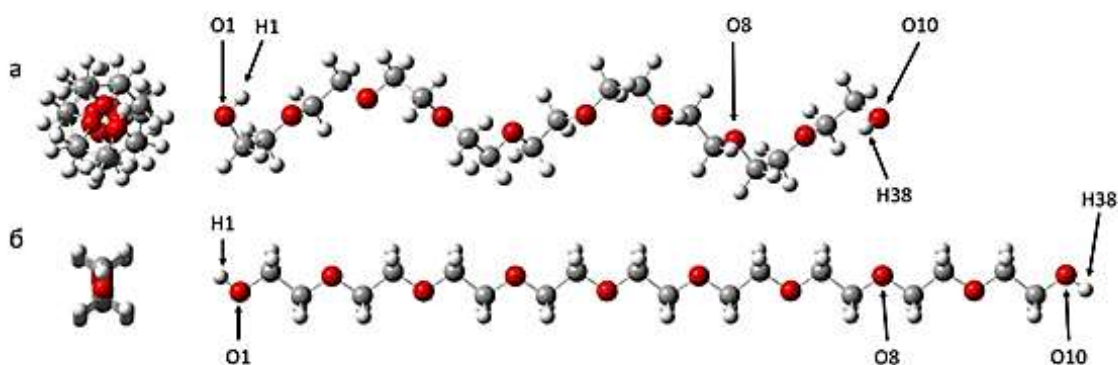


Рисунок 3. Рассчитанные оптимизированные структуры ПЭГ-9 с 9 мономерами ЭГ в цепочке: а – наиболее выгодная конформация $g'G(TTG)_8g'$, б – конформация tT_{25t} . Красными цветом обозначены атомы кислорода, серыми – атомы углерода, белыми – атомы водорода

В Таблице приведены рассчитанные значения для разницы энергий относительно наиболее энергетически выгодной конформации ($g'G(TTG)_8g'$) и относительное содержание каждой из них, оцененное по распределению Больцмана для температуры 298 К. Относительное содержание было определено при условии, что наименее стабильной конформации tT_{25t} соответствует значение 10000 для более наглядной демонстрации относительного содержания. Для конформации спирали 7/2 были рассмотрены различные варианты положения концевых атомов водорода, то есть различные комбинации *транс*- и *гаус*-конформеров на концах молекулы. Конформация $tG'(TTG')_4(TTG)_4t$ состоит из двух спиралей с разными направлениями вращения.

Таблица

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ЭНЕРГИИ И СОДЕРЖАНИЕ
 8 КОНФОРМАЦИЙ МОЛЕКУЛ ПЭГ С 9 МОНОМЕРНЫМИ ЗВЕНЬЯМИ

Конформация	ΔE , кДж/моль	Относительное содержание
$g'G(TTG)_8g'$	0,00	10000
$tG(TTG)_8g'$	9,10	255
$gG(TTG)_8g'$	9,51	216
$tG(TTG)_8t$	18,20	6
$tG(TTG)_8g$	18,63	5
$gG(TTG)_8g$	19,04	5
$tG'(TTG')_4(TTG)_4t$	19,50	4
tT_{25t}	27,10	3,20019E-10

Сопоставление расчётных спектров для той или иной конформации с измеренным позволяет оценить вклад этих конформаций. На Рисунке 4 представлено сравнение спектров жидкого образца ПЭГ400 и двух конформаций ПЭГ-9: $g'G(TTG)_8g'$ и tT_{25t} .

По сходству спектров можно заметить, что *гош*-конформация вносит существенно больший вклад, нежели *транс*-конформация. Из этого можно заключить, что в ПЭГ400 преобладает именно эта конфигурация молекул.

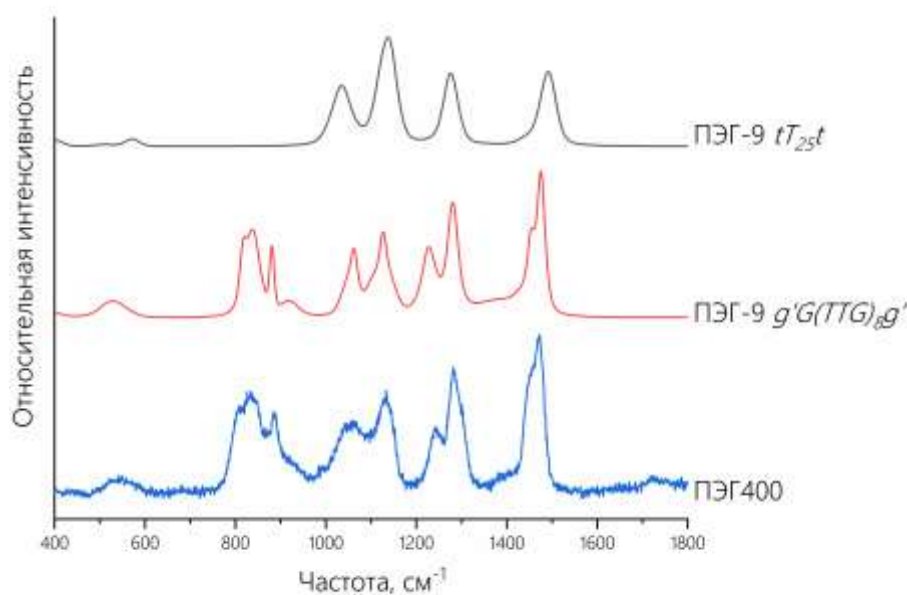


Рисунок 4. Сравнение спектра КР жидкого образца ПЭГ400 и расчётных спектров для наиболее энергетически выгодной *гош*-конформации и *транс*-конформации, соответственно, $g'G(TTG)g'$ и $tT_{25}t$

Заключение

Был исследован конформационный состав полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 Да. Был проведён квантово-химические расчёты колебательных спектров для различных конформаций олигомера ПЭГ с 9 мономерными звеньями, который соответствует по массе экспериментальному образцу.

Было проведено сравнение этих данных с экспериментальными спектрами ПЭГ400, а именно наиболее энергетически выгодная *гош*-конформация и *транс*-конформация, присущая механически растянутым образцам ПЭГ.

Список литературы:

1. Hutanu D., Frishberg M. D., Guo L., Darie C. C. Recent applications of polyethylene glycols (PEGs) and PEG derivatives // Mod. Chem. Appl. 2014. V. 2. №2. P. 1-6. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6798.1000132>
2. D'souza A. A., Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications // Expert opinion on drug delivery. 2016. V. 13. №9. P. 1257-1275. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1182485>
3. Rooney R. T., Schmitt K. G., von Horsten H. F., Schmidt R., Gewirth A. A. Raman and QCM studies of PPG and PEG adsorption on Cu electrode surfaces // Journal of The Electrochemical Society. 2018. V. 165. №14. P. D687. <https://doi.org/10.1149/2.0581814jes>
4. Takahashi Y., Tadokoro H. Structural studies of polyethers, $-(CH_2)mO-$ n. X. Crystal structure of poly (ethylene oxide) // Macromolecules. 1973. V. 6. №5. P. 672-675. <https://doi.org/10.1021/ma60035a005>
5. Takahashi Y., Sumita I., Tadokoro H. Structural studies of polyethers. IX. Planar zigzag modification of poly (ethylene oxide) // Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition. 1973. V. 11. №11. P. 2113-2122. <https://doi.org/10.1002/pol.1973.180111103>

6. Yang X., Su Z., Wu D., Hsu S. L., Stidham H. D. Raman analysis of a conformational distribution of poly (ethylene oxide) and its model compound in the liquid state // *Macromolecules*. 1997. V. 30. №13. P. 3796-3802. <https://doi.org/10.1021/ma961804v>
7. Shirzad M., Jamehbozorgi S., Akbarzadeh I., Aghabozorg H. R., Amini A. The role of polyethylene glycol size in chemical spectra, cytotoxicity, and release of PEGylated nanoliposomal cisplatin // *Assay and drug development technologies*. 2019. V. 17. №5. P. 231-239. <https://doi.org/10.1089/adt.2019.923>
8. Chen J. T., Sun H. Q., Wang W. L., Xu W. M., He, Q., Shen S., Gao H. L. Polyethylene glycol modification decreases the cardiac toxicity of carbonaceous dots in mouse and zebrafish models // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015. V. 36. №11. P. 1349-1355. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.100>
9. Sagitova E. A., Prokhorov K. A., Nikolaeva G. Y., Baimova A. V., Pashinin P. P., Yarysheva A. Y., Mendeleev D. I. Raman analysis of polyethylene glycols and polyethylene oxides // *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing, 2018. V. 999. №1. P. 012002. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/999/1/012002>
10. Talebian E., Talebian M. A comparative DFT study on the differences between normal modes of polyethylene and polyethylene glycol via B3LYP Hamiltonian and the Hartree–Fock method in multiple bases // *Optik*. 2014. V. 125. №1. P. 228-231. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2013.06.095>
11. Samuel A. Z., Umapathy S. Energy funneling and macromolecular conformational dynamics: a 2D Raman correlation study of PEG melting // *Polymer journal*. 2014. V. 46. №6. P. 330-336. <https://doi.org/10.1038/pj.2014.10>
12. Laikov D. N., Ustynyuk Y. A. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // *Russian chemical bulletin*. 2005. V. 54. P. 820-826. <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0329-x>
13. Baker J., Pulay P. Assessment of the Handy–Cohen optimized exchange density functional for organic reactions // *The Journal of chemical physics*. – 2002. – Т. 117. – №. 4. – С. 1441-1449.
14. Лайков Д. Н. Развитие экономного подхода к расчету молекул методом функционала плотности и его применение к решению сложных химических задач : автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. М., 2000. 21 с.

References:

1. Hutanu, D., Frishberg, M. D., Guo, L., & Darie, C. C. (2014). Recent applications of polyethylene glycols (PEGs) and PEG derivatives. *Mod. Chem. Appl*, 2(2), 1-6. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6798.1000132>
2. D'souza, A. A., & Shegokar, R. (2016). Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert opinion on drug delivery*, 13(9), 1257-1275. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1182485>
3. Rooney, R. T., Schmitt, K. G., von Horsten, H. F., Schmidt, R., & Gewirth, A. A. (2018). Raman and QCM studies of PPG and PEG adsorption on Cu electrode surfaces. *Journal of The Electrochemical Society*, 165(14), D687. <https://doi.org/10.1149/2.0581814jes>
4. Takahashi, Y., & Tadokoro, H. (1973). Structural studies of polyethers,(-(CH₂) mO-) n. X. Crystal structure of poly (ethylene oxide). *Macromolecules*, 6(5), 672-675. <https://doi.org/10.1021/ma60035a005>
5. Takahashi, Y., Sumita, I., & Tadokoro, H. (1973). Structural studies of polyethers. IX. Planar zigzag modification of poly (ethylene oxide). *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 11(11), 2113-2122. <https://doi.org/10.1002/pol.1973.180111103>

6. Yang, X., Su, Z., Wu, D., Hsu, S. L., & Stidham, H. D. (1997). Raman analysis of a conformational distribution of poly (ethylene oxide) and its model compound in the liquid state. *Macromolecules*, 30(13), 3796-3802. <https://doi.org/10.1021/ma961804v>
7. Shirzad, M., Jamehbozorgi, S., Akbarzadeh, I., Aghabozorg, H. R., & Amini, A. (2019). The role of polyethylene glycol size in chemical spectra, cytotoxicity, and release of PEGylated nanoliposomal cisplatin. *Assay and drug development technologies*, 17(5), 231-239. <https://doi.org/10.1089/adt.2019.923>
8. Chen, J. T., Sun, H. Q., Wang, W. L., Xu, W. M., He, Q., Shen, S., ... & Gao, H. L. (2015). Polyethylene glycol modification decreases the cardiac toxicity of carbonaceous dots in mouse and zebrafish models. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(11), 1349-1355. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.100>
9. Sagitova, E. A., Prokhorov, K. A., Nikolaeva, G. Y., Baimova, A. V., Pashinin, P. P., Yarysheva, A. Y., & Mendeleev, D. I. (2018). Raman analysis of polyethylene glycols and polyethylene oxides. In *Journal of Physics: Conference Series*, 999(1), 012002. IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/999/1/012002>
10. Talebian, E., & Talebian, M. (2014). A comparative DFT study on the differences between normal modes of polyethylene and polyethylene glycol via B3LYP Hamiltonian and the Hartree-Fock method in multiple bases. *Optik*, 125(1), 228-231. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2013.06.095>
11. Samuel, A. Z., & Umapathy, S. (2014). Energy funneling and macromolecular conformational dynamics: a 2D Raman correlation study of PEG melting. *Polymer journal*, 46(6), 330-336. <https://doi.org/10.1038/pj.2014.10>
12. Laikov, D. N., & Ustynyuk, Y. A. (2005). PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing. *Russian chemical bulletin*, 54, 820-826. <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0329-x>
13. Baker, J., & Pulay, P. (2002). Assessment of the Handy-Cohen optimized exchange density functional for organic reactions. *The Journal of chemical physics*, 117(4), 1441-1449.
14. Laikov, D. N. (2000). Razvitiye ekonomnogo podkhoda k raschetu molekul metodom funktsionala plotnosti i ego primeneniye k resheniyu slozhnykh khimicheskikh zadach : avtoref. dis. ... kand. fiz.-mat. nauk. Moscow. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 12.09.2024 г.

Принята к публикации
18.09.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Козлова Л. Ю., Новиков В. С. Определение конформационного состава полиэтиленгликолей методом комбинационного рассеяния света и квантово-химических расчетов // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №10. С. 26-32. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/107/03>

Cite as (APA):

Kozlova, L. & Novikov, V. (2024). Determination of Conformational Composition of Polyethylene Glycols by Raman Scattering and Quantum-chemical Calculations. *Bulletin of Science and Practice*, 10(10), 26-32. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/107/03>