

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО
СИНТЕЗА ИМ. А.В. ТОПЧИЕВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

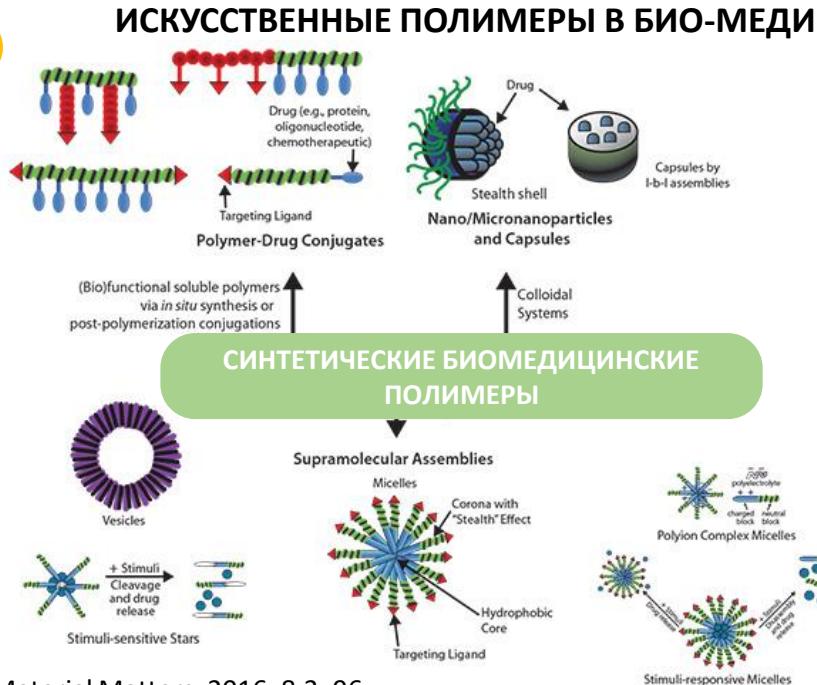
**МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА И РЕГУЛЯЦИИ
СТРУКТУРНО-ИЗОМЕРНОЙ ОСНОВЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ
СОПОЛИМЕРОВ РЯДА «ДИВЭМА»**

Больщиков Борис Дмитриевич

Москва – 2020

Введение

1



Material Matters, 2016, 8.3, 96

Умная доставка

Управляемый релиз

Молекулярное узнавание патогенов и организмов

Тканевая инженерия

«Био-цидные» полимеры

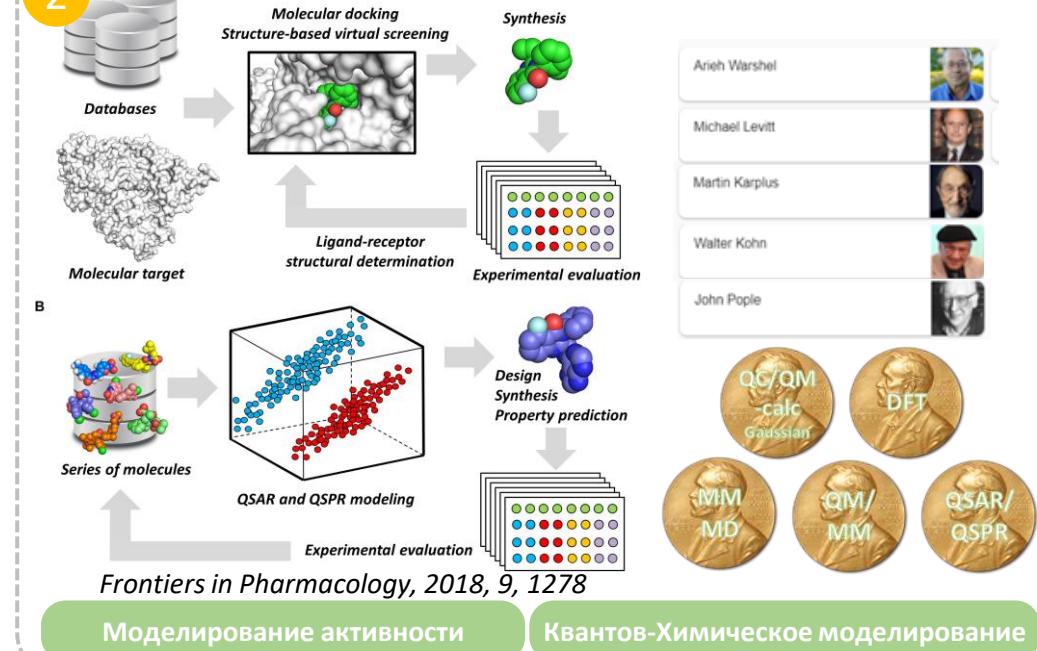
Противовирусная активность

Секвестранты и лиганды патогенов

Др. Фарм-активные полимеры

НАПРАВЛЕННЫЙ ДИЗАЙН ФАРМ-ПРЕПАРАТОВ НМС

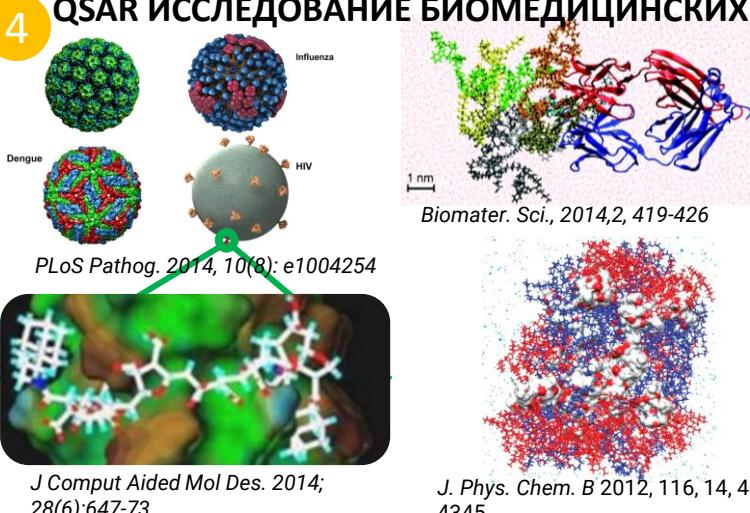
2



3



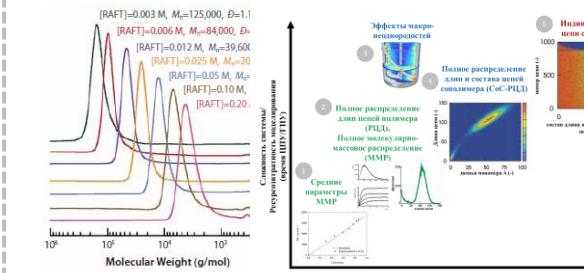
4



5

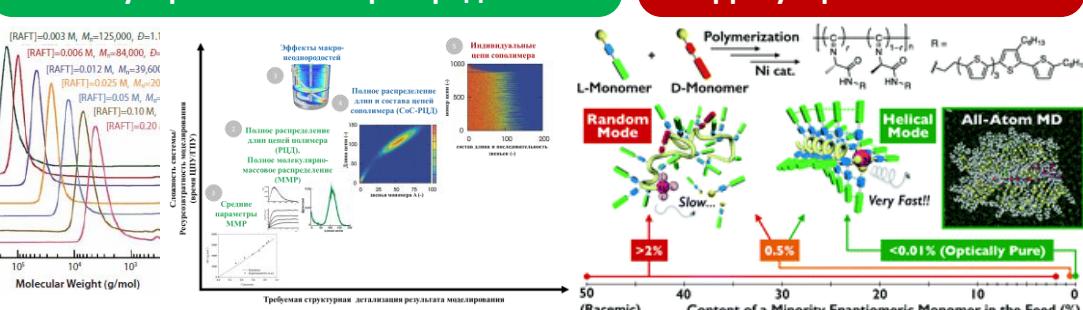
ПРОБЛЕМАТИКА ДИЗАЙНА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВМС

Молекулярно-массовое распределение



Material Matters 2010, 5.1, 2

Иррегулярность звеньев



Эффективность

Токсичность

Polym. Chem., 2016, 7, 7057-7067

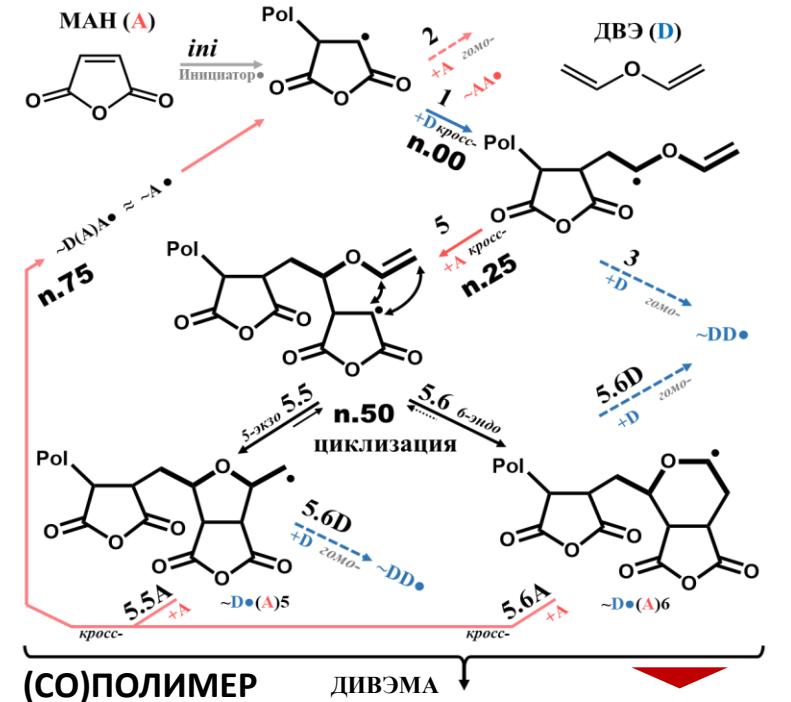
Введение

Цели работы – выработка подходов к теоретическому исследованию процессов радикальной полимеризации и их моделирование с изучением ключевых факторов и условий, определяющих изомерный состав и структуру цепи, включая сложные случаи многовариантных реакционных систем, таких как синтез ДИВЭМА и схожих полимерных объектов.

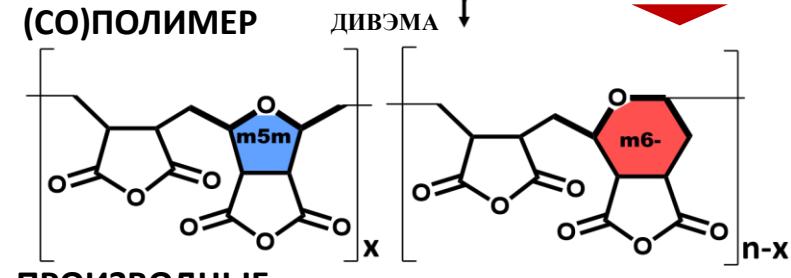
Научная проблематика

- **Биомедицинские полимеры** и их направленный дизайн – востребованная и бурно-развивающаяся область полимерной химии, нанотехнологий и медицины
- **Направленный «SAR»-дизайн** полимерных фарм-препаратов требует решения ряда ВМС-специфичных проблем
 - контроля ММХ полимеров
 - моделирование взаимодействия полимеров с биомишенями
 - Моделирование процессов синтеза и регуляции состава (co)полимеров
- **ДИВЭМА – перспективная полимерная платформа** для терапевтических препаратов (умная доставка, противовирусные препараты, биоцидальные препараты, иммуномодуляторы и пр.)
- **Данные по изомерному составу и механизмам контроля полимеризации ДИВЭМА ограничены и противоречивы**
- Эффективное моделирование молекулярных объектов и процессов сополимеризации точными* QM-методами – малоосвоенная область полимерной науки, необходимая для развития биомедицинских полимеров.

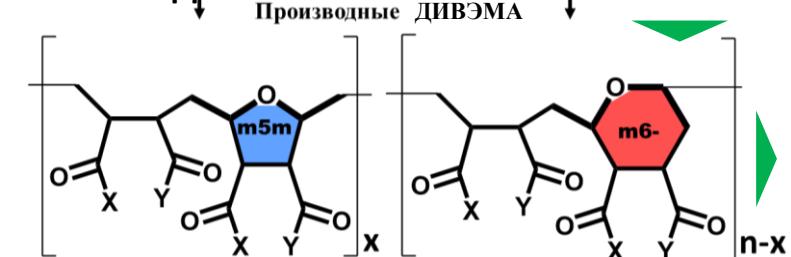
ПРОЦЕСС (CO)ПОЛИМЕРИЗАЦИИ



(CO)ПОЛИМЕР



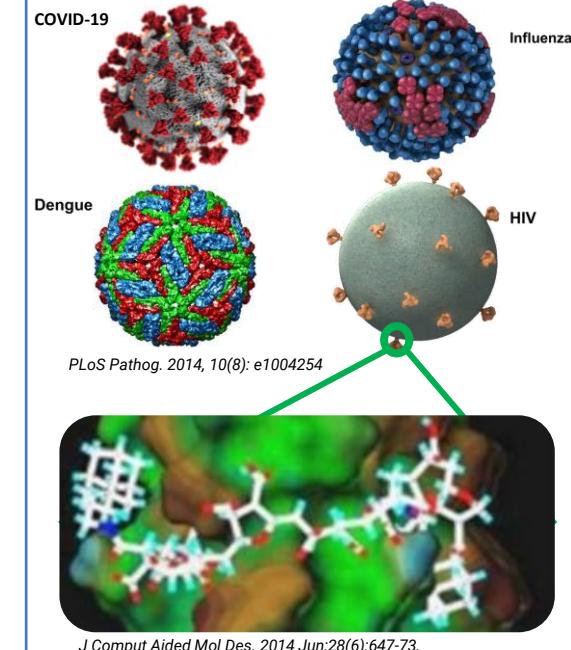
ПРОИЗВОДНЫЕ



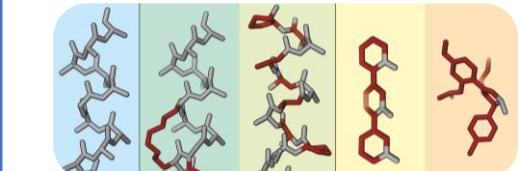
Задачи прямого и обратного дизайна биомедицинских полимеров и фарм-препаратов на основе ВМС

БИО-ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ

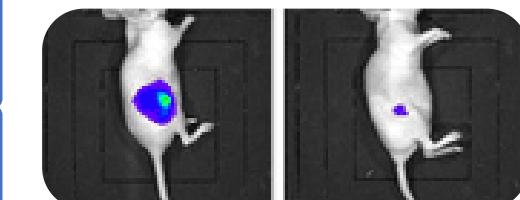
противовирусные препараты



иммуномодуляция и мимикрия



противоопухолевые препараты



Аспекты исследования

Задачи исследования

A. Подбор методов моделирования физико-химических процессов в реакционной системе сополимеризации на разных масштабах системы:

- На молекулярном уровне – вычислительные методы и подходы квантовой механики.
- Наnano-/микро- уровне – методы молекулярной механики и динамики для изучения диффузионных процессов
- На микро-/макро-уровне - методы химической кинетики

Б. Детальное изучение механизмов полимеризации ДИВЕМА

В. Микрокинетическое моделирование процесса полимеризации ДИВЕМА и поиск условий регуляции изомерного состава с сопоставлением с известными экспериментальными данными

Г. Разработка дополнительных теоретических основ регуляции изомерного состава полимера в ходе свободно-радикальной (ко)полимеризации, в частности применимых к сополимеризации ДИВЕМА.

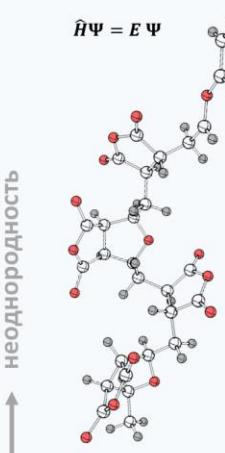
Объекты исследования

1. QM-, MD/MM- методы, расчёты методы химической кинетики
2. Модельные системы радикальных реакций малых молекул
3. Система реакций сополимеризации ДИВЕМА, структура и свойства модельных молекуллярных объектов различных масштабов
4. Теории химической кинетики и регуляции молекулярного состава (ко)полимера в ходе свободно-радикальной полимеризации

Стратегия и методологические подходы исследования

Молекулярный уровень

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

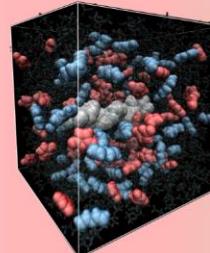


б

Микро-уровень

$$m_i \ddot{a}_i = - \frac{\delta U(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)}{\delta \vec{r}_i}$$

в



$k_{chem,ij}$

Макро-уровень

$$\rho_\mu = \frac{W_\mu}{\sum_{v=1}^M W_v}$$

$$P(\tau, \mu) d\tau = h_\mu c_\mu \exp \left[- \sum_{v=1}^M h_v c_v \tau \right] d\tau$$

$$\frac{d[M_r]}{dt} = k_{td_{r,s}} [P_r^*] \sum_{s=0}^{\infty} [P_s^*]$$

неоднородность

10^{-1}

10^0

10^1

10^2

10^3

10^5

масштаб системы, нм

а

$E_{a,ij}$,
 $\Delta H_{r,ij}$

1

Изучение механизмов реакций полимеризации и потенциальных путей кинетической схемы

2

Получение оценочных данных о макро-составе полимерных продуктов

$[M_r]_\infty$

д

Разработка методики исследования механизма (со)полимеризации

1. Вычислительные методы квантовой механики и статистической термодинамики

$$[\hat{T} + \hat{V} + \hat{U}] \Psi = \left[\sum_{i=1}^N \left(-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i=1}^N V(\mathbf{r}_i) + \sum_{i=1}^N U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) \right] \Psi = E \Psi$$

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho]$$

$$H = k_B T^2 \left(\frac{\delta \ln Q}{\delta T} \right)_V + k_B T V \left(\frac{\delta \ln Q}{\delta V} \right)_T \quad Q = g_e g_v g_r g_t$$

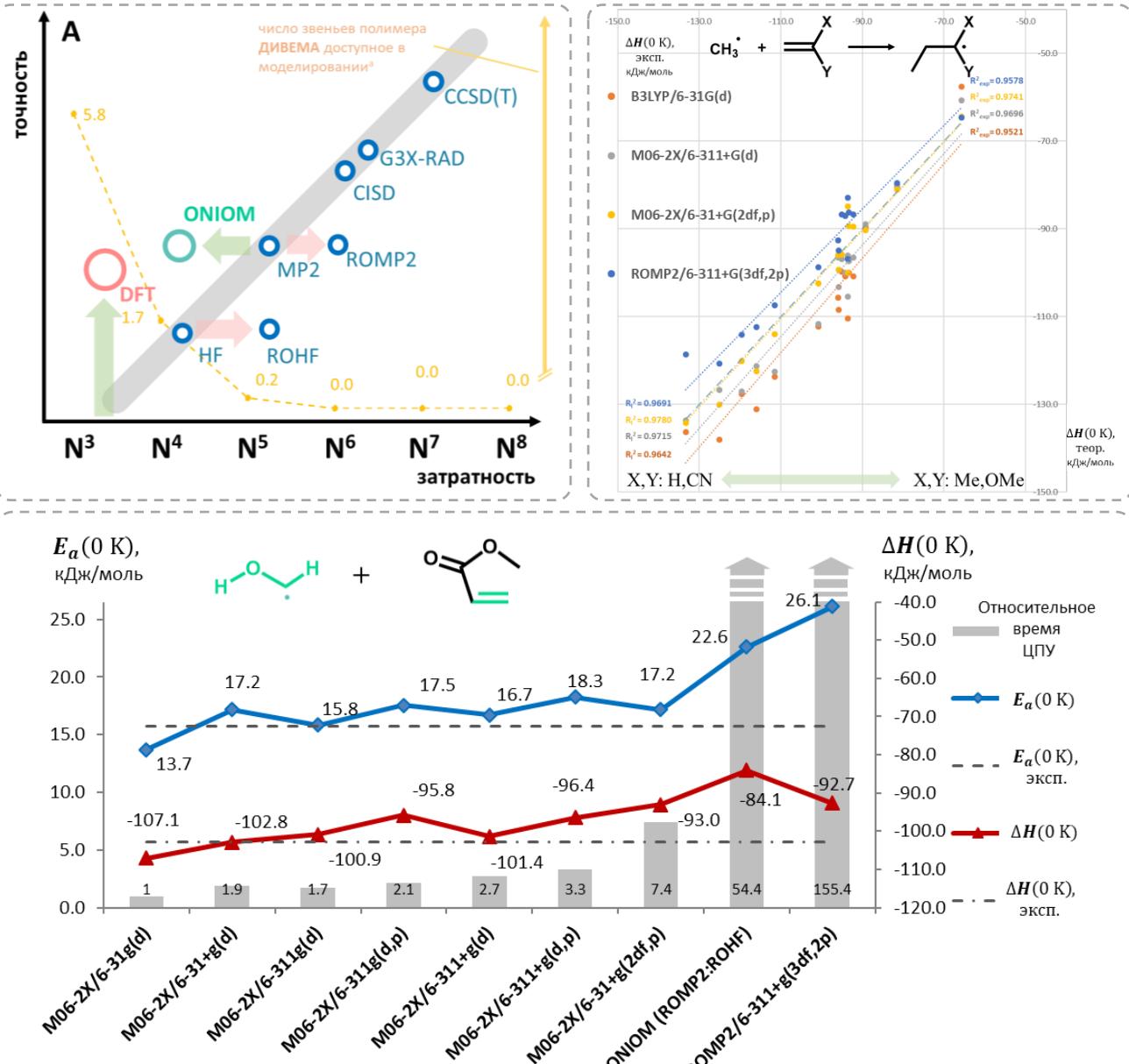
2. Подходы к одновременному достижению точности и низкой затратности моделирования макромолекулярных объектов:

- DFT
- ONIOM (или QM/MM в частности)
- ROMP2 – ограниченно доступен

3. Верификация точности различных методов и анализ их вычислительной ресурсозатратности на модельных системах radicalных реакций малых молекул

4. Методы для анализа барьеров и энталпий и изучения механизмов реакций сополимеризации:

- DFT M06-2X/6-311+G(d) и M06-2X/6-31+G(2df,p); ONIOM (M06-2X/6-311+G(d):B3LYP/6-31G(d)); B3LYP/6-31G(d)
- ROMP2 не показал выигрыша в точности относительно DFT. Время расчётов увеличивается в 20-100 раз для малых систем!



Исследования проводились с использованием вычислительных мощностей лабораторий биомедицинских полимеров ИНХС им. А.В. Топчиеva, кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, а также кластеров суперкомпьютерного комплекса НИВЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Механизм сополимеризации ДИВЭМА

Альтернация

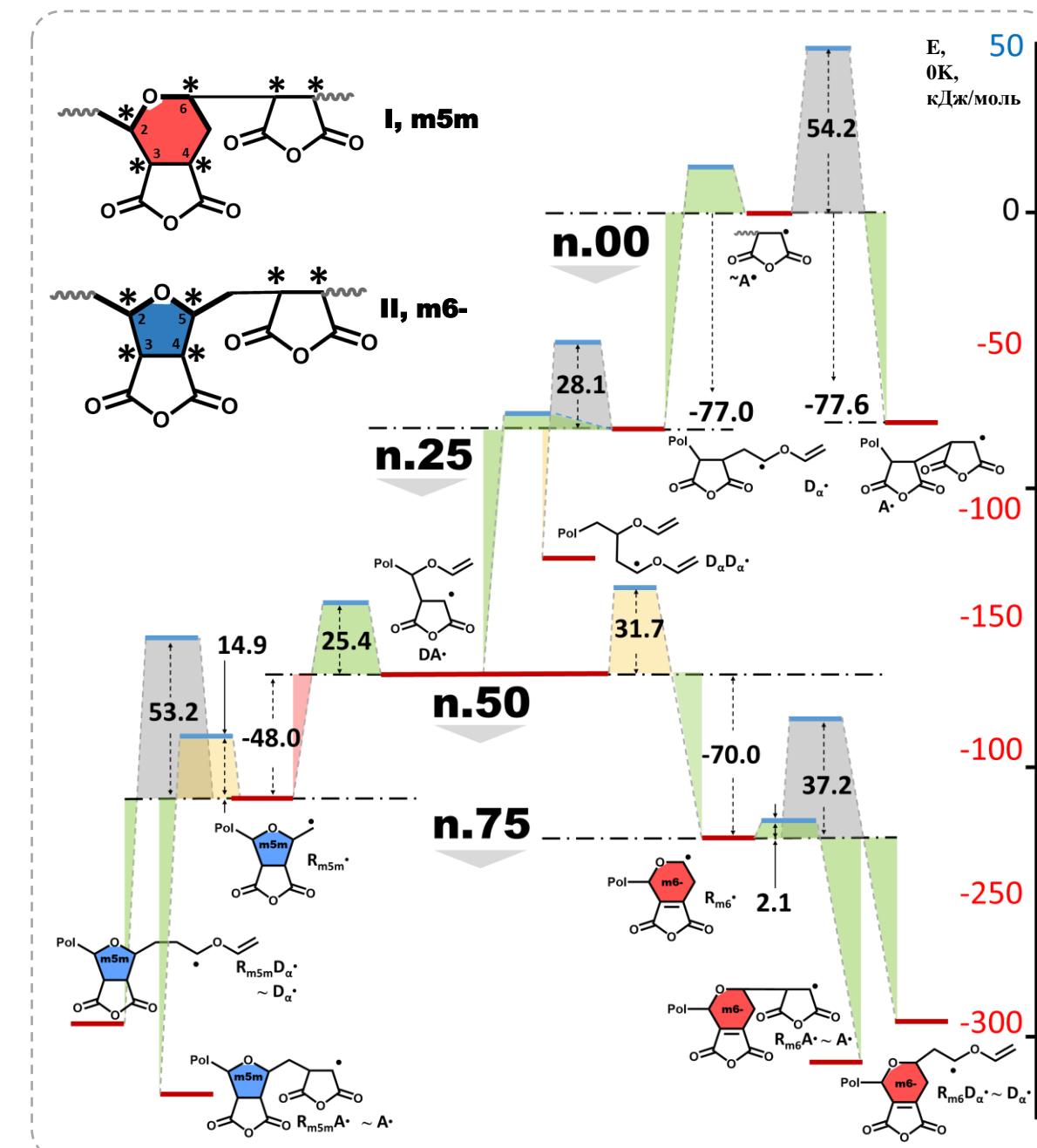
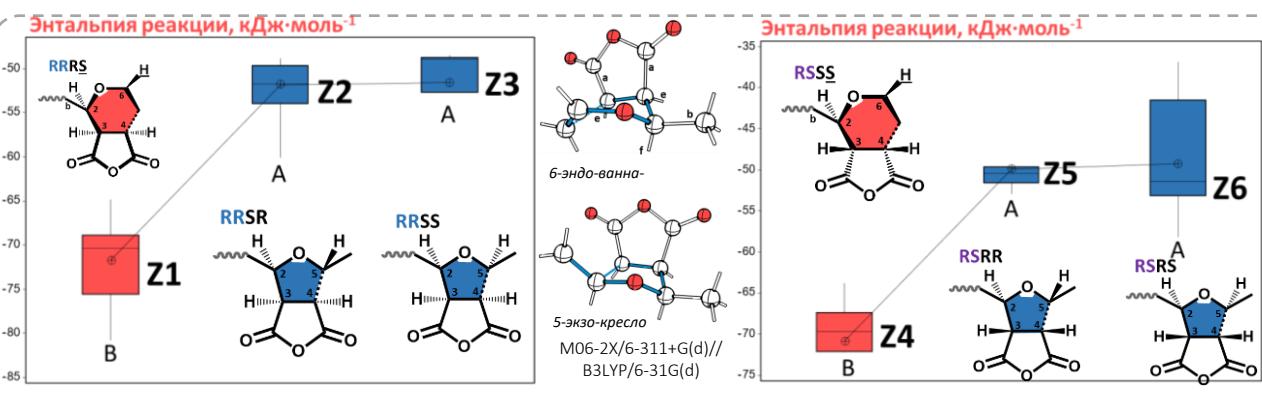
- Значимый кинетический и термодинамический приоритет именно кросс-присоединения сомономеров на всех под-этапах кинетической схемы объясняют 1:2 (ДВЭ:МАН) альтернирующую структуру ДИВЭМА

Циклоизомерия

- Термодинамический приоритет в сторону образования 6-ти членных циклов и одновременный кинетический приоритет 5-ти членных циклов оказался статистически-значимым на большом массиве данных и для молекулярных моделей различного масштаба
- Значительное статистическое различие в барьерах присоединения МАН к циклическим радикалам и более быстрый рост цепи через маршрут с 6-ти членными радикалами могут усиливать эффекты термодинамического и кинетического контроля

Стерео-изомерия

- Этап **n.25** приводит к двум возможных диастереомерным прекурсорам циклизации
- Вероятные стерео-цикло-изомеры:** RRRS-m6- (ванна), RSSS-m5m (кресло), RRSR-m5m (ванна), RSSS-m6- (ванна), RSRR-m5m (кресло), RSRS-m5m (ванна) и их энантиомеры
- Присоединение ДВЭ на **n.75** имеет кинетически-предпочтительную *транс*-конфигурацию продуктов



Моделирование сополимеризации ДИВЕМА при известных условиях синтеза

Константы скорости на шаге n.50

- $\lg k_{chem} \sim 5 - 7$ [с⁻¹]
 - B3LYP: k_{chem} на 1-2 порядка выше для т5т, чем т6
 - M06-2X: k_{chem} для т5т и т6 мало отличаются:

$\Delta = 0.02\text{--}0.2$ порядка, или $\Delta G = 0.1\text{--}1$ кДж/моль!

Константы скорости на шаге n.50

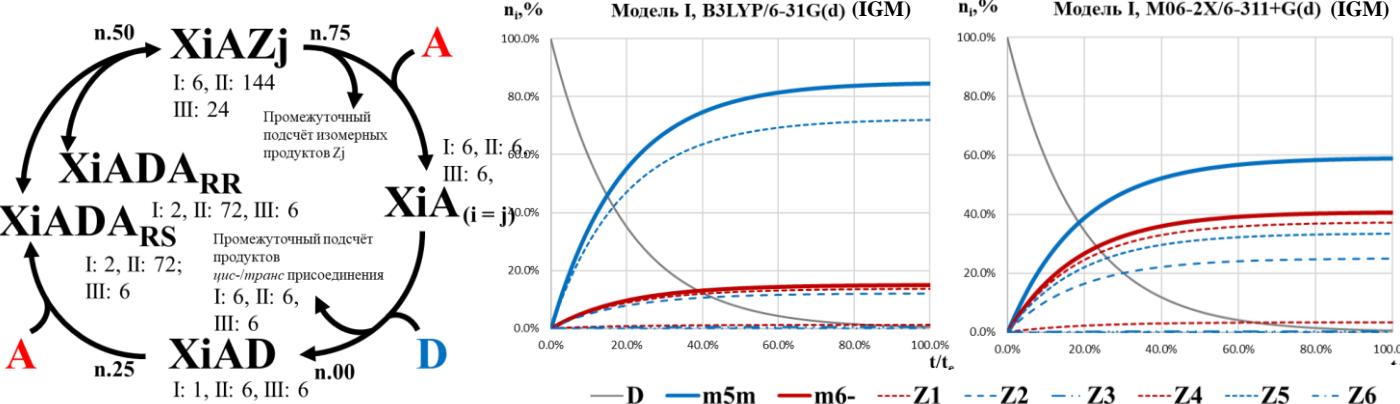
- **m5m** $lgk_{chem} \sim 4 - 6$ [$c^{-1}M^{-1}$]
 - **m6m** $lgk_{chem} \sim 7 - 9$ [$c^{-1}M^{-1}$]

Сопоставление расчётов с экспериментальными данными

- Результат моделирования сочетается с большинством эмпирических данных (в т.ч. кинетика присоединения МАН, соотношение констант и пр.)
 - **m5m** – доминирующая циклическая структура полимера в обычных условиях (расч.), и её теоретическое содержание варьируется от 62% до 97%, в зависимости от модели и метода расчёта.
 - **Расхождения с эмпирическими данными** для случаев CS_2 и ароматических растворителей
 - Диэлектрическая проницаемость среды и конформационная подвижность не достаточно выраженный фактор увеличения **m6**

структурный мотив	B3LYP/6-31G(d) //B3LYP/6-31G(d); IEFPCM, $\epsilon = 2.0$			M06-2X/6-311+G(d)//M06-2X/6-311+G(d); IEFPCM, $\epsilon = 2.0$		
	ГО	Г	Т	ГО	Г	Т
RS, % по методу IGM-PCM	50%	50%	50%	67%	64%	59%
RS, % по методу FS-LM	50%	50%	50%	51%	51%	51%
m5m на маршруте RS, %	96%	92%	89%	59%	48%	44%
m5m на маршруте RR, %	97%	97%	97%	94%	94%	94%
m5m, общий состав по методу IGM-PCM, %	97%	95%	93%	71%	65%	64%
m5m, общий состав по методу FS-LM, %	97%	95%	93%	76%	71%	69%

Метод	B3LYP/6-31G(d) //B3LYP/6-31G(d); IEFPCM, $\epsilon = 30.0$			M06-2X/6-311+G(d) //M06-2X/6-311+G(d); IEFPCM, $\epsilon = 30.0$		
	ГО	Г	Т	ГО	Г	Т
структурный мотив						
RS, % по методу IGM-PCM	50%	50%	50%	44%	40%	38%
RS, % по методу FS-LM	50%	50%	50%	50%	49%	49%
m5m на маршруте RS, %	90%	85%	82%	49%	36%	29%
m5m на маршруте RR, %	96%	95%	95%	92%	92%	92%
m5m, общий состав по методу IGM-PCM, %	93%	90%	89%	73%	69%	68%
m5m, общий состав по методу FS-LM, %	93%	90%	89%	71%	64%	61%



Экспериментальные данные о составе ДИВЭМА

Условия синтеза		Методы анализа	выводы о численном цикло-изомерном составе		Литературный источник
T, °C	Растворитель		m5m	m6-	
60	Хлороформ	^{13}C ЯМР	~100%	~0%	[A]
60	Ацетон – CS_2 1:4	^{13}C ЯМР	~10%	~90%	
60	Толуол/Бензол	^{13}C ЯМР	~44%	~56%	[B]
60	Ацетон	^1H & ^{13}C ЯМР, ФПИК	~100%	~0%	[C]
60	хлороформ	^1H & ^{13}C ЯМР, ФПИК	~100%	~0%	
-	не раскрывается	^1H & ^{13}C ЯМР, COSY	обе подтверждены		[D]

Кинетическая теория регуляции изомерии продуктов (со)полимеризации

Терминальные, предконцевые и модели сополимеризации с обратимостью

Текущие терминальные и предконцевые модели сополимеризации не описывают случаи (и их вероятность) выхода термодинамических продуктов. Случаи обратимости сополимеризации, помимо модели Крюгера, аналитически не разрешаются и на данный момент, однако делаются различные попытки создания общей терминальной и предконцевой теории при помощи подходов цепей Маркова

Модель Майо-Льюиса

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1](r_1[M_1] + [M_2])}{[M_2]([M_1] + r_2[M_2])}$$

Метод Крюгера (распределение диад + константы равновесия)

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1]\{r_1([M_1] + R_1 P_{21}) + [M_2] - R_{11} P_{11}\} - R_1 P_{21}(R_{11} P_{11} + R_2 P_{12})}{[M_2]\{r_2([M_2] + R_2 P_{12}) + [M_1] - R_{22} P_{22}\} - R_2 P_{12}(R_{22} P_{22} + R_1 P_{21})}$$

J. Phys.: Condens. Matter 27 (2015) 235105

$$\frac{J_{i_{s+1}i_s \dots i_1}}{P_{i_{s+1}i_s \dots i_1}} = \frac{J_{i_si_{s-1} \dots i_1}}{P_{i_si_{s-1} \dots i_1}}$$

Частный теоретический случай (мало) обратимой сополимеризации и регуляции изомерии продуктов

Выведенные теоретические основы регуляции изомерии в процессах (со)полимеризации могут объяснить, в частности, некоторые условия достижения термодинамических и кинетических циклоизомерных полимерных продуктов ДИВЭМА. Некоторые допущения: обратимость реакций, начальная стадия полимеризации, квазистационарные приближения, неравновесные процессы не рассматриваются.

Выводы из теории:

Доказательное обоснование возможных условий выхода термодинамически устойчивых, но кинетически затруднённых, продуктов полимеризации.

- Низкая концентрация сомономеров,
- комплексообразование с мономером,
- процессы изомеризации
- комплексообразование с радикальным центром (например растворители, образующие π -/ σ -комpleксы с радикальным центром)

Вариации дополнительных превращений в кинетической схеме

1. Стадия изомеризации (н.п. цикло-)



Кинет. режим

$$\lim_{C_{M_2} \rightarrow \infty} \left\{ \frac{C_{\sim Z_K^*}}{C_{\sim Z_T^*}} \right\}$$

Термодин. режим

$$\lim_{C_{M_2} \rightarrow 0} \left\{ \frac{C_{\sim Z_K^*}}{C_{\sim Z_T^*}} \right\}$$

Условия перехода

$$C_{M_2} \xrightarrow{K \rightarrow T}$$

$$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{2T}}{k_{2K}}$$

$$\frac{K_K}{K_T}$$

$$\frac{\bar{k}_{1K}}{\bar{k}_{2K}} = r_{-/+}$$

2. Возможные перегруппировки



$$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{2T}}{k_{2K}}$$

$$\frac{k_{2T} C_{M_2}}{k_{iK \rightarrow T}}$$

$$\frac{k_{iK \rightarrow T}}{k_{2K}} = r_{i/+}$$

3. Комплекс с реакционным центром



$$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{S_T}}{k_{S_K}}$$

$$\frac{K_{1K}}{K_{1T}} \frac{K_{S_T}}{K_{S_K}}$$

$$r_{-/+} K_{sK} C_s$$

4. Комплекс с мономером

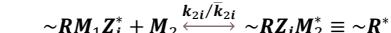
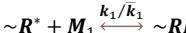


$$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{M_T}}{k_{M_K}}$$

$$\frac{K_{M_T}}{K_{M_K}} \frac{K_K}{K_T}$$

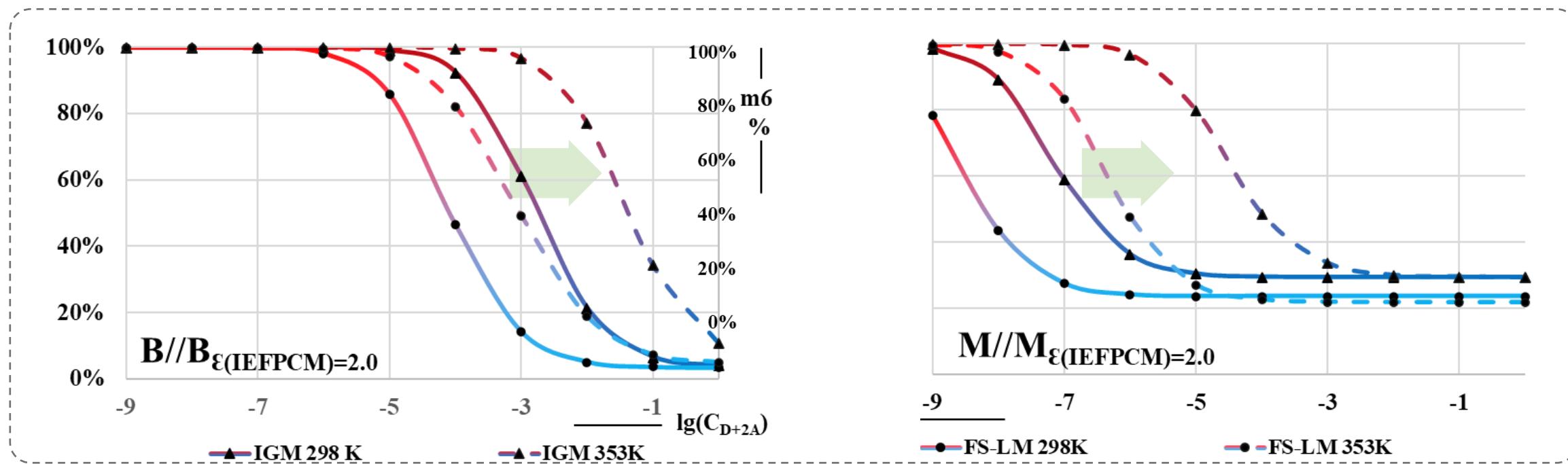
$$\frac{\bar{k}_{1K}}{K_{M_K} k_{2M_K}}$$

Уравнения роста цепи кинетической схемы



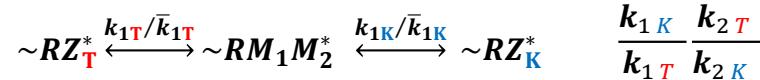
$$\frac{C_{\sim Z_K^*}}{C_{\sim Z_T^*}} \cong \frac{(\bar{k}_z + k_{2z} C_{M_2}) k_1 + \bar{k}_i (k_1 + k_z) + \frac{k_1 [k_{\beta_1} k_{\beta_2} + k_{\beta_1} \bar{k}_{IS} + k_{\beta_2} k_{IS} + \bar{k}_{S_1} \bar{k}_{IS}] + k_z \bar{k}_{IS} \bar{k}_{S_1}}{k_{\beta_1} k_{\beta_2} + \bar{k}_{S_1} k_{\beta_2} + k_{\beta_1} \bar{k}_{IS} + \bar{k}_{S_1} \bar{k}_{IS} + k_{IS} k_{\beta_2} + k_{S_2} \bar{k}_{S_1} + k_{S_2} k_{\beta_1} + \bar{k}_{S_2} k_{IS}} k_{S_2} C_S}{(\bar{k}_1 + k_2 C_{M_2}) k_z + k_i (k_1 + k_z) + \frac{k_z [k_{\beta_1} k_{\beta_2} + k_{\beta_1} \bar{k}_{IS} + k_{\beta_2} k_{IS} + \bar{k}_{S_2} k_{\beta_1} + k_{S_2} k_{IS}] + k_1 k_{IS} \bar{k}_{S_2}}{k_{\beta_1} k_{\beta_2} + \bar{k}_{S_1} k_{\beta_2} + k_{\beta_1} \bar{k}_{IS} + \bar{k}_{S_1} \bar{k}_{IS} + k_{IS} k_{\beta_2} + k_{S_2} \bar{k}_{S_1} + k_{S_2} k_{\beta_1} + \bar{k}_{S_2} k_{IS}} k_{S_1} C_S}$$

Влияние концентрации мономеров и температуры на циклоизомерию ДИВЭМА



Вариации дополнительных превращений в кинетической схеме

1. Стадия изомеризации (н.п. цикло-)



$$\lim_{C_{M_2} \rightarrow \infty} \left\{ \frac{C_{\sim Z_K^*}}{C_{\sim Z_T^*}} \right\}$$

$$\lim_{C_{M_2} \rightarrow 0} \left\{ \frac{C_{\sim Z_K^*}}{C_{\sim Z_T^*}} \right\}$$

$$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{2T}}{k_{2K}}$$

Условия перехода
 $C_{M_2} \xrightarrow{K \rightarrow T}$

$$\frac{\bar{k}_{1K}}{\bar{k}_{2K}} = r_{-/+}$$

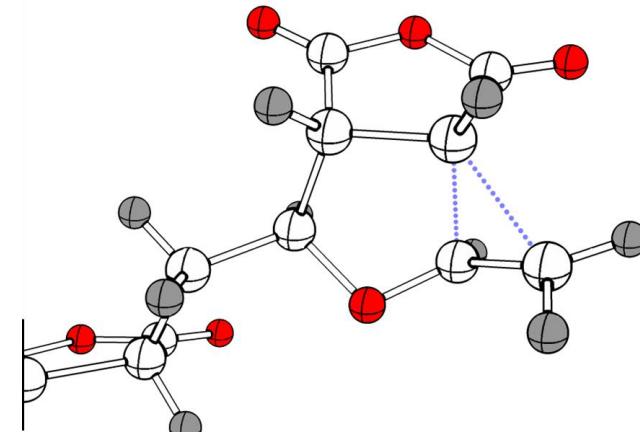
2. Возможные перегруппировки



$$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{2K}}{k_{2T}}$$

$$\frac{k_{2T} C_{M_2}}{k_i K \rightarrow T}$$

$$\frac{k_{iK \rightarrow T}}{k_{2K}} = r_{i/+}$$



Влияние комплексов в реакционной системе на циклоизомерию ДИВЭМА

Комплексообразование с мономерами

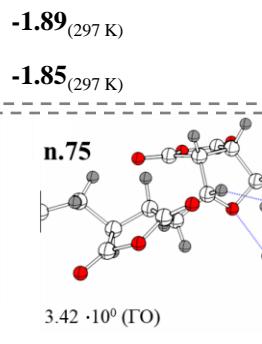
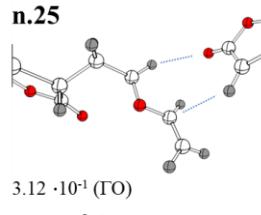
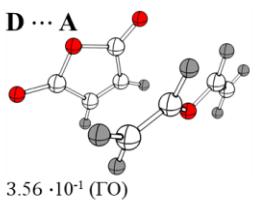
Комплекс ДВЭ - МАН (lgK)

H ^a	Г. ^b	298 К
B	B	-3.90
B	M	-3.33
M	M	-2.97
M	M	-1.26

Эксперимент^д

C₂H₄Cl₂

CH₂Cl₂



IGM-PCM

C ₂ H ₄ Cl ₂	298 К
-1.89 _(297 К)	

CH ₂ Cl ₂	298 К
-1.85 _(297 К)	

FS-LM-PCM

C ₂ H ₄ Cl ₂	298 К
-2.55	

CH ₂ Cl ₂	298 К
-2.69	

C ₂ H ₄ Cl ₂	298 К
-1.98	

C ₂ H ₄ Cl ₂	298 К
-1.81	

C ₂ H ₄ Cl ₂	298 К
-1.76	

CH ₂ Cl ₂	298 К
0.09	

C ₂ H ₄ Cl ₂	298 К
-0.05	

Комплексообразование с растворителем CS₂

ППЭ взаимодействия m5m макрорадикала с CS₂

$K_S = 2.98 \cdot 10^2$ (ГО)

18.0 кДж/моль

11.6 кДж/моль

9.6 кДж/моль

M06-2X/6-311+G(d)//M06-2X/6-311+G(d)

CS2 (IGM)

CS2/комплекс с мономером (IGM)

CS2 (FS-LM)

CS2/комплекс с мономером (FS-LM)

CS2 (I)

CS2/комплекс с мономером (I)

CS2 (II)

CS2/комплекс с мономером (II)

CS2 (III)

CS2/комплекс с мономером (III)

CS2 (IV)

CS2/комплекс с мономером (IV)

CS2 (V)

CS2/комплекс с мономером (V)

CS2 (VI)

CS2/комплекс с мономером (VI)

CS2 (VII)

CS2/комплекс с мономером (VII)

CS2 (VIII)

CS2/комплекс с мономером (VIII)

CS2 (IX)

CS2/комплекс с мономером (IX)

CS2 (X)

CS2/комплекс с мономером (X)

CS2 (XI)

CS2/комплекс с мономером (XI)

CS2 (XII)

CS2/комплекс с мономером (XII)

CS2 (XIII)

CS2/комплекс с мономером (XIII)

CS2 (XIV)

CS2/комплекс с мономером (XIV)

CS2 (XV)

CS2/комплекс с мономером (XV)

CS2 (XVI)

CS2/комплекс с мономером (XVI)

CS2 (XVII)

CS2/комплекс с мономером (XVII)

CS2 (XVIII)

CS2/комплекс с мономером (XVIII)

CS2 (XIX)

CS2/комплекс с мономером (XIX)

CS2 (XX)

CS2/комплекс с мономером (XX)

CS2 (XXI)

CS2/комплекс с мономером (XXI)

CS2 (XXII)

CS2/комплекс с мономером (XXII)

CS2 (XXIII)

CS2/комплекс с мономером (XXIII)

CS2 (XXIV)

CS2/комплекс с мономером (XXIV)

CS2 (XXV)

CS2/комплекс с мономером (XXV)

CS2 (XXVI)

CS2/комплекс с мономером (XXVI)

CS2 (XXVII)

CS2/комплекс с мономером (XXVII)

CS2 (XXVIII)

CS2/комплекс с мономером (XXVIII)

CS2 (XXIX)

CS2/комплекс с мономером (XXIX)

CS2 (XXX)

CS2/комплекс с мономером (XXX)

CS2 (XXXI)

CS2/комплекс с мономером (XXXI)

CS2 (XXXII)

CS2/комплекс с мономером (XXXII)

CS2 (XXXIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXIII)

CS2 (XXXIV)

CS2/комплекс с мономером (XXXIV)

CS2 (XXXV)

CS2/комплекс с мономером (XXXV)

CS2 (XXXVI)

CS2/комплекс с мономером (XXXVI)

CS2 (XXXVII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVII)

CS2 (XXXVIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVIII)

CS2 (XXXIX)

CS2/комплекс с мономером (XXXIX)

CS2 (XXXX)

CS2/комплекс с мономером (XXXX)

CS2 (XXXI)

CS2/комплекс с мономером (XXXI)

CS2 (XXXII)

CS2/комплекс с мономером (XXXII)

CS2 (XXXIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXIII)

CS2 (XXXIV)

CS2/комплекс с мономером (XXXIV)

CS2 (XXXV)

CS2/комплекс с мономером (XXXV)

CS2 (XXXVI)

CS2/комплекс с мономером (XXXVI)

CS2 (XXXVII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVII)

CS2 (XXXVIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVIII)

CS2 (XXXIX)

CS2/комплекс с мономером (XXXIX)

CS2 (XXXX)

CS2/комплекс с мономером (XXXX)

CS2 (XXXI)

CS2/комплекс с мономером (XXXI)

CS2 (XXXII)

CS2/комплекс с мономером (XXXII)

CS2 (XXXIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXIII)

CS2 (XXXIV)

CS2/комплекс с мономером (XXXIV)

CS2 (XXXV)

CS2/комплекс с мономером (XXXV)

CS2 (XXXVI)

CS2/комплекс с мономером (XXXVI)

CS2 (XXXVII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVII)

CS2 (XXXVIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVIII)

CS2 (XXXIX)

CS2/комплекс с мономером (XXXIX)

CS2 (XXXX)

CS2/комплекс с мономером (XXXX)

CS2 (XXXI)

CS2/комплекс с мономером (XXXI)

CS2 (XXXII)

CS2/комплекс с мономером (XXXII)

CS2 (XXXIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXIII)

CS2 (XXXIV)

CS2/комплекс с мономером (XXXIV)

CS2 (XXXV)

CS2/комплекс с мономером (XXXV)

CS2 (XXXVI)

CS2/комплекс с мономером (XXXVI)

CS2 (XXXVII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVII)

CS2 (XXXVIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVIII)

CS2 (XXXIX)

CS2/комплекс с мономером (XXXIX)

CS2 (XXXX)

CS2/комплекс с мономером (XXXX)

CS2 (XXXI)

CS2/комплекс с мономером (XXXI)

CS2 (XXXII)

CS2/комплекс с мономером (XXXII)

CS2 (XXXIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXIII)

CS2 (XXXIV)

CS2/комплекс с мономером (XXXIV)

CS2 (XXXV)

CS2/комплекс с мономером (XXXV)

CS2 (XXXVI)

CS2/комплекс с мономером (XXXVI)

CS2 (XXXVII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVII)

CS2 (XXXVIII)

CS2/комплекс с мономером (XXXVIII)

CS2 (XXXIX)

CS2/комплекс с мономером (XXXIX)

CS2 (XXXX)

CS2/комплекс с мономером (XXXX)

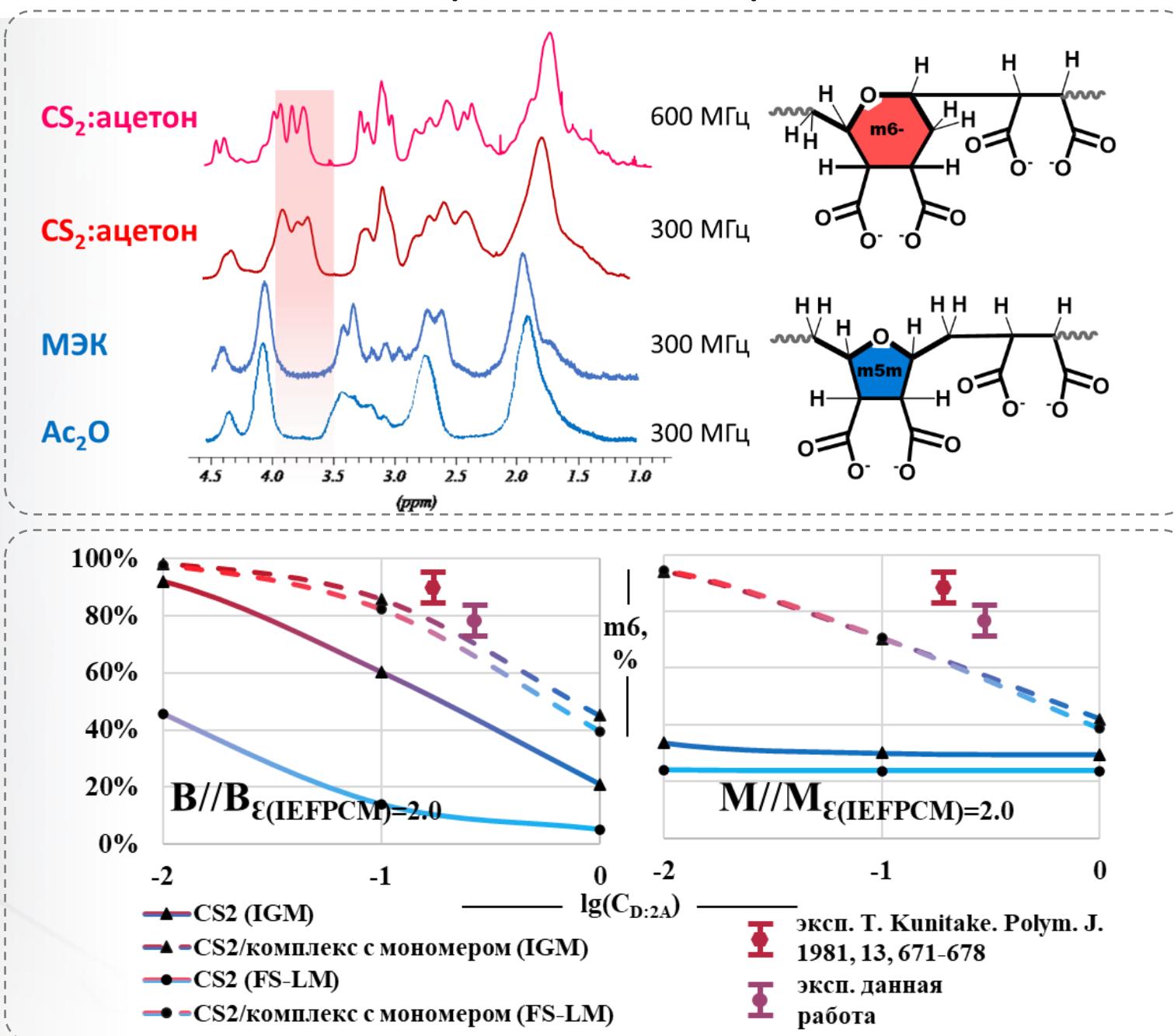
CS2 (XXXI)

CS2/комплекс с мономером (XXXI)

CS2 (XXXII)

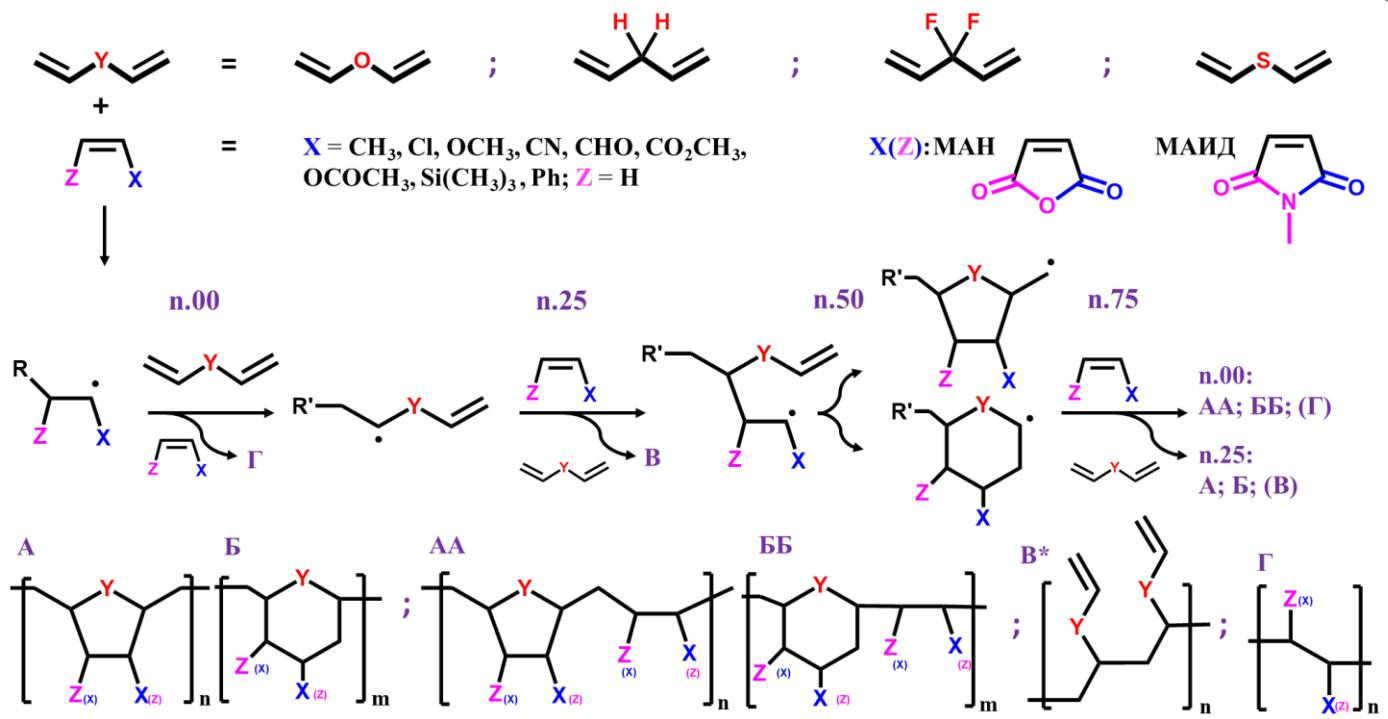
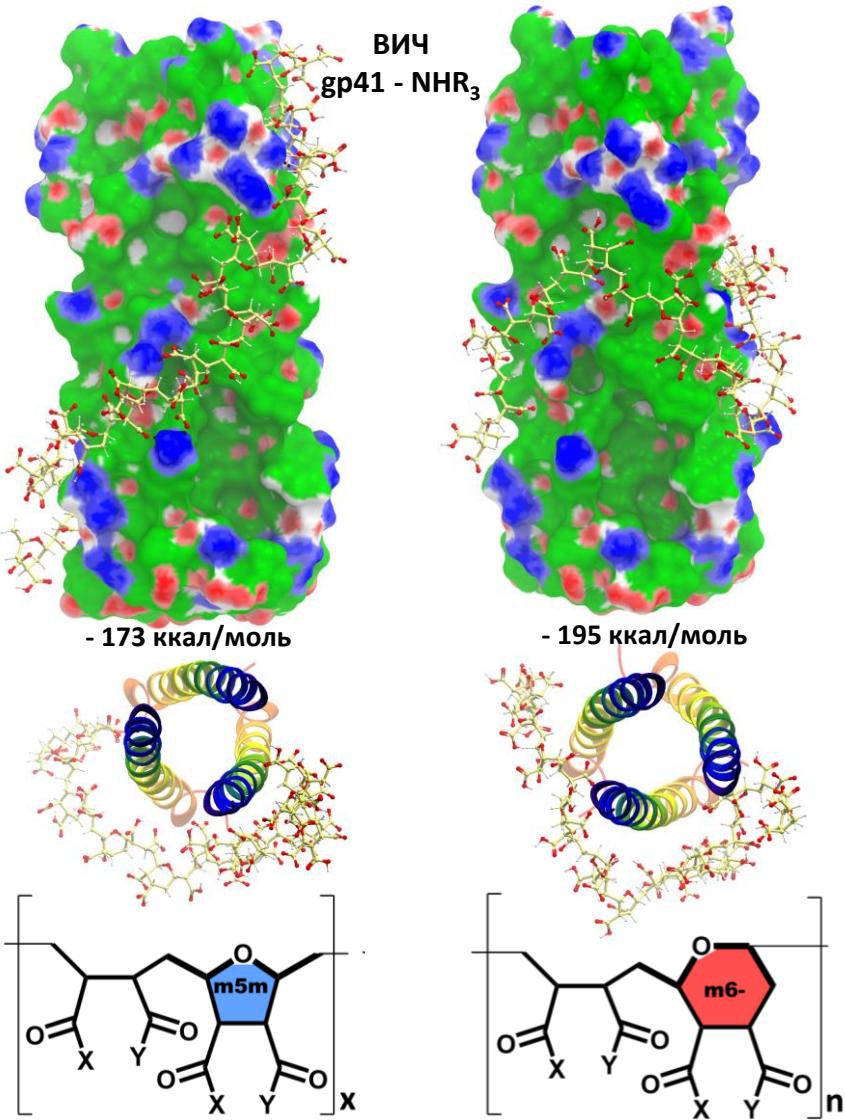
CS2/комплекс с мономером (XXXII)

Экспериментальная апробация расчётно-теоретических прогнозов



QSAR-спектр

Схожие с ДИВЭМА системы



алкен	диен	X-Y vs. ДИВЭМА $C_{\text{кин-терм}}$		Гомо vs. Y	n.00	альт-ус гомо-	альт- vs. гомо-	альт- vs. гомо-	альт- vs. гомо-	альт- vs. гомо-	Структура полимера	кин.	терм.
		$lg \frac{r_{X Y}^{+/-}}{r_{-/+}^{\text{ДИВЭМА}}}$	$\frac{k_{+}^{X \text{ гомо}}}{k_{+}^{Y \text{ гомо}}}$										
МАН	CF ₂	-2.55	3.88E-03	1.31E+03							8.17E+00	AA	Б/ББ
OCOCH ₃	O	-2.40	1.77E-05	6.78E+04							3.19E+00	AA	ББ
МАН	S	-2.01	3.38E-04	3.75E+04							1.06E+00	ББ/Б	-
МАН	CH ₂	-1.37	5.76E-03	1.28E+04							1.54E+02	AA	ББ
МАИД	O	-1.14	5.10E-02	5.48E+01							5.26E+00	AA	Б
Cl	O	-1.06	9.24E-01	1.85E+00							2.00E-01	A	ББ
Si(CH ₃) ₃	O	-0.54	4.84E-04	7.83E+00							6.78E-02	A	ББ
CH ₃	O	-0.50	4.14E-02	1.50E+00	3.87E-01						1.10E-02	B	-
CO ₂ CH ₃	O	-0.38	1.42E+00	4.24E-02							7.55E+01	Г	-
OCH ₃	O	-0.06	4.88E-01	1.64E+00	7.16E-01						2.42E+00	B	-
МАН	O	0.00	9.93E-04	1.96E+04	3.78E+05	96%					9.94E+00	AA	ББ
CN	O	0.01	5.54E-02	1.30E-01	1.74E+04	100%					1.34E+02	Г/АА	Г/ББ
Ph	O	1.13	8.43E-04	9.73E-01	3.86E+00	100%					6.81E-03	A	Г/ББ
CHO	O	1.32	1.87E-02	2.95E+00	1.36E+03	90%					3.46E+02	AA	ББ

Основные выводы

1. Разработаны методические подходы экономного (используемое процессорное время) и точного (близость к экспериментальным данным) моделирования процессов РСП ДИВЭМА и схожих систем на молекулярном-, микро- и макро- масштабах системы.

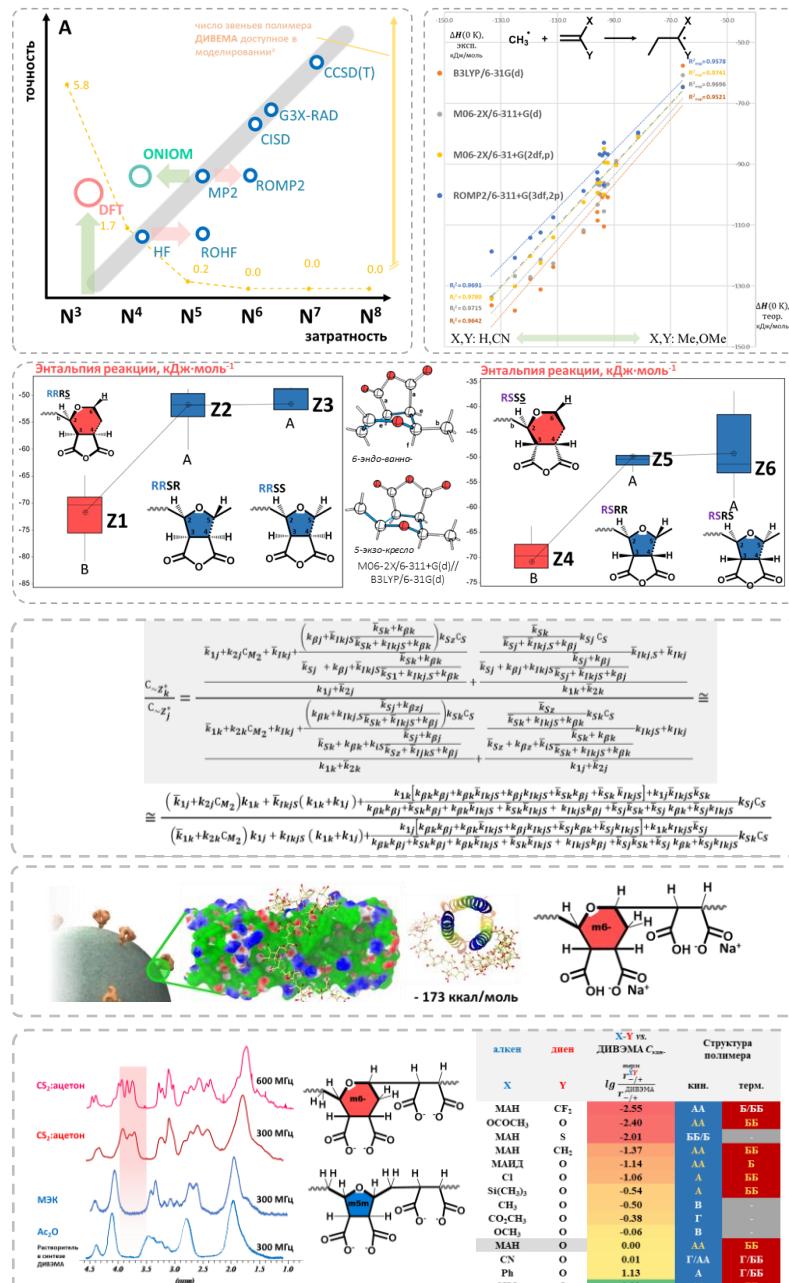
2. Показано, что для моделирования рассматриваемых систем радикальной (со)полимеризации наиболее эффективны QM-методологии: DFT M06-2X/6-311+G(d), M06-2X/6-31+G(2df,p), B3LYP/6-31G(d) и ONIOM. Применение ROMP2 не даёт значимого выигрыша в точности и приводит к затратности, не позволяющей масштабировать расчёт на модели ВМС объектов. Приемлемую точность расчёта геометрии в большинстве случаев обеспечивает DFT B3LYP 6-31G(d). Вычисление констант скорости реакций РСП требует учёта эффектов конденсированной фазы. Решётчатая модель со свободным объёмом позволяет достичь базового уровня для ряда QM-методик. Для уточнения расчётов пригодны неявные модели растворителя и методы учёта ангармоничности. Для явного учёта эффектов конденсированной фазы подходит метод ONIOM (DFT:MM).

3. Установлен детальный механизм РСП ДИВЭМА и выявлены факторы, определяющие структурную, цикло- и стерео-изомерию сополимера. Приоритет именно кросс-присоединения мономеров на всех этапах РСП объясняет чередование мономеров и состав 1:2 (ДВЭ:МАН) продуктов. Циклоизомерный состав формируется в конкуренции термодинамически выгодной 6-эндо- и кинетически-предпочтительной 5-экзо- циклизациях. Высокий барьер присоединения МАН именно к m5m-радикалам относительно m6 дополняет случай «кинетического и термодинамического контроля», усиливая возможности регуляции циклоизомерии ДИВЭМА. Впервые получены теоретические данные о стерео-неоднородности остила. Установлены наиболее вероятные структуры звеньев (RRRS-mб-ванна, RRSS(R)-m5m, RSSS-m6-ванна, RSRR(S)-m5m (и их энантиомеры)), которые имеют значимую ценность в моделировании и направленном дизайне ВМС БФ ряда «ДИВЭМА».

4. Выведены общие теоретические основы регуляции, обосновывающие существование условий проведения (со)полимеризации, которые могут привести к выходу термодинамически устойчивых, но кинетически затруднённых продуктов. К ним относятся: низкая концентрация мономеров, комплексообразование с мономером, процессы изомеризации и комплексообразование с активным центром (для РСП – использование растворителей, образующих π-/σ- комплексы с радикалами). Эти стратегии для РСП ДИВЭМА были изучены через методы МК-моделирования процесса.

5. Спрогнозированные в рамках МК-исследования условия термодинамического контроля циклоизомерии ДИВЭМА подтверждены экспериментально для РСП в присутствии CS2. Установлены параметры регуляции изомерии продуктов реакционных систем, схожих с ДИВЭМА, для дальнейшей оптимизации процессов РСП.

6. Разработанные теоретические основы регуляции, подходы многоуровневого моделирования и экспериментального термодинамического контроля РСП применимы к различным системам и открывают возможности направленного дизайна и синтеза новых полимеров и ВМС БФ.



Список публикаций по теме

СТАТЬИ

- 1* **Q1** Bolshchikov B.D., Tsvetkov V.B., Alikhanova O.L., Serbin A.V. How to Fight Kinetics in Complex Radical Polymerization Processes: Theoretical Case Study of Poly(divinyl ether-alt-maleic anhydride). *Macromolecular Chemistry and Physics*. **2019**, V. 220, Issue 23, 1900389, p. 1-20, DOI: 10.1002/macp.201900389.
- 2* **Q1** Bolshchikov B.D., Tsvetkov V.B., Serbin A.V. Practical procedure for a theoretical investigation of thermodynamics and kinetics aspects of different-scale radical reactions from addition and cyclization to cyclocopolymerization involving maleic anhydride and divinyl ether. *Polymer*, 146, 429-445, **2018**, DOI: 10.1016/j.polymer.2018.05.032
- 3* **Q3** Больщиков Б.Д., Цветков В.Б., Алиханова О.Л., Сербин А.В. Расчетно-теоретический анализ изомеризационной цикломимикрии лекарственно-перспективных олигомеров "ДИВЭМА" (Modeling and theoretical analysis of ring specific mimicry in view of isomerism within medicinal promising oligomers of "DIVEMA") *Биомедицинская химия*. **2019**, 65 (2) 133-151, DOI: 10.18097/PBMC20196502133, Q3, Scopus, Medline, ...

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

- 1* Serbin A., Bolshchikov B., Alikhanova O., Tsvetkov V. From Viral Entry Mechanisms to the Entry-Arresting Antivirals Development against Human Enveloped Viruses (HIV, Flu, ... Ebola) // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (MedChem 2015), July 5-10, 2015, Novosibirsk, Russia, Book of Abstr, p. 113, oral report.
- 2* Tsvetkov V., Bolshchikov B., Serbin A. A Computation Modeling for Rational Design and Synthesis of Oligomer Compounds Capable of Arresting the Viral Fusion Machinery // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (MedChem 2015), July 5-10, 2015, Novosibirsk, Russia, Book of Abstr, p. 294
- 3* Tsvetkov V., Serbin A., Bolshchikov B. Multi-contact ligands as one of the ways to overcome viral resistance. International conference "Trends in Influenza Research", September 18-20, 2017, Saint-Petersburg, Russia, Abstract book, p. 87-88.
- 4* Serbin A.V., Bolshchikov B.D., Alikhanova O.L. Isomerism-competitive vectors toward biomedically relevant mimicry through radical cyclocopolymerization. EUPOC 2018 – Biomimetic polymers by rational design, imprinting and conjugation, Como (Italy), May 20-24, 2018. Abstract Book. p. 46, oral report.
- 5* Serbin A., Bolshchikov B., Tsvetkov V., Alikhanova O. Multilevel Computations for Poly-Antivirals Design and Development. 5th International Conference on Computation for Science and Technology – ICCST 2018, Antalya (Turkey), September 23-26, 2018. Abstract Book. p. 34. www.iccst2018.org oral report.
- 6* Сербин А.В., Больщиков Б.Д., Цветков В.Б., Алиханова О.Л., Расчетно-теоретический анализ изомеризационной цикломимикрии лекарственно-перспективных олигомеров "ДИВЭМА" в процессе их свободно-радикального синтеза. XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (симпозиум «Биоинформатика и конструирование лекарств»), 18-11 апреля 2019, Москва, Сб. тезисов, С. 85. Доклад устный (лекционный).

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ НА ПРОФИЛЬНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

- 7* A. Serbin, B. Bolshikov, O. Alikhanova, V. Tsvetkov Antivirals Design Against HIV, Influenza and Ebola on the Way to Nano-Intervention in the Fusion Type I Machinery. 28th Int Conf on Antiviral Research (ICAR), 11-15 May, 2015, Rome, Italy, Program and Abstracts of the 28th International Conference on Antiviral Research (ICAR) p. 152
- 8* Serbin A., Bolshikov B., Tsvetkov V. Some Basic Principle for the Drug Resistance Preventive Antivirals Design // 28th Int Conf on Antiviral Research (ICAR), 11-15 May, 2015, Rome, Italy, Program and Abstracts of the 28th International Conference on Antiviral Research (ICAR) p. 86.
- 9* Tsvetkov V., Bolshchikov B., Serbin A. Design and Synthesis of Polymeric Modules for the Antiviral Potentiation of Natural and Synthetic Small Molecule Resources // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (MedChem 2015), July 5-10, 2015, Novosibirsk, Russia, Book of Abstr, p. 122
- 10* Alikhanova O., Bolshchikov B., Serbin A. From Modeled to Practicable Isomerism within Cyclocopolymerization Routes toward Controlled Synthesis of Drugs. 5th International Conference on Computation for Science and Technology – ICCST 2018, Antalya (Turkey), September 23-26, 2018. Abstract Book. p. 56.
- 11* Больщиков Б.Д., Цветков В.Б., Алиханова О.Л., Сербин А.В. Регио- и стерео- контроль изомерии цепи в процессе синтеза биоселективных циклосополимеров. Юбилейная научная конференция ИНХС РАН. 1 – 7 марта 2019, Москва, Сб. тезисов, с. 91