

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»**

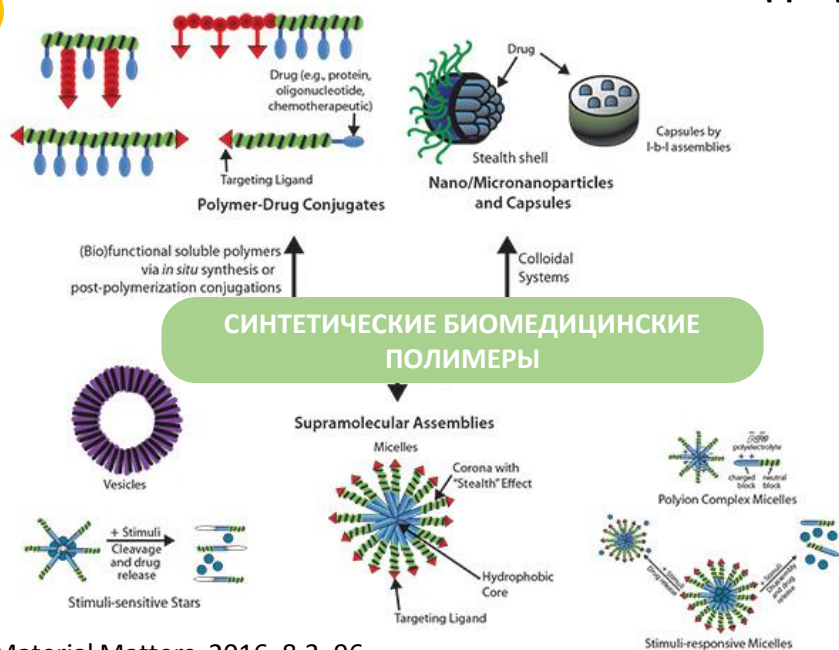
Большиков Борис Дмитриевич

Москва – 2020

Введение

1

ИСКУССТВЕННЫЕ ПОЛИМЕРЫ В БИО-МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТАХ



Material Matters, 2016, 8.3, 96

Умная доставка

Управляемый релиз

Молекулярное узнавание патогенов и организмов

Тканевая инженерия

«Био-цидные» полимеры

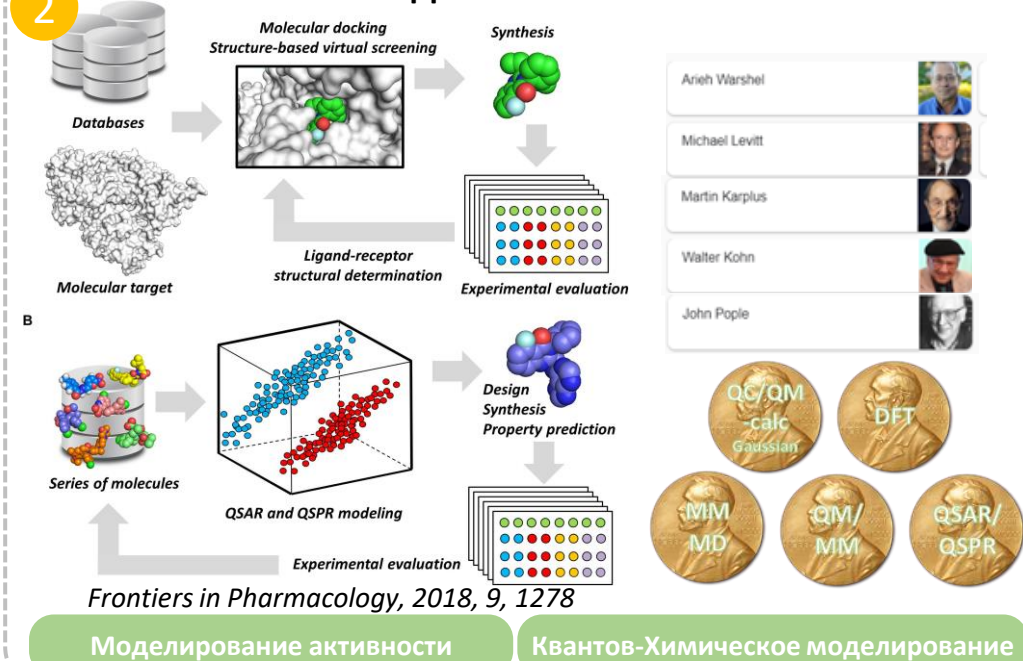
Противовирусная активность

Секвестранты и лиганды патогенов

Др. Фарм-активные полимеры

2

НАПРАВЛЕННЫЙ ДИЗАЙН ФАРМ-ПРЕПАРАТОВ НМС

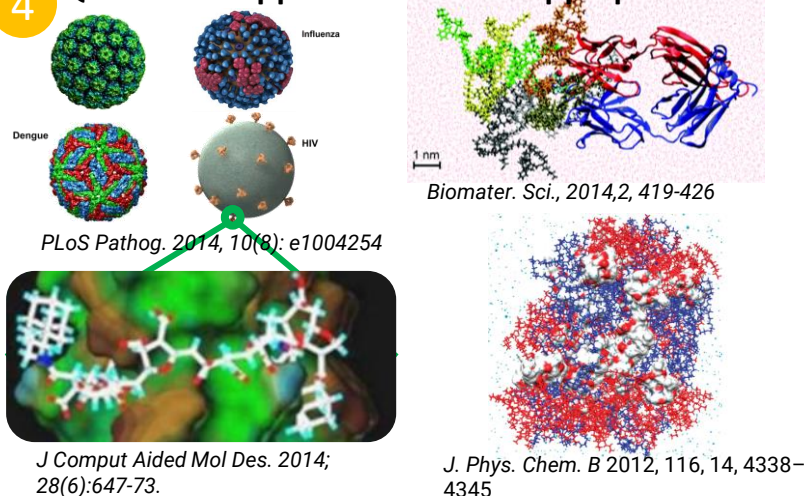


3



4

QSAR ИССЛЕДОВАНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ ВМС

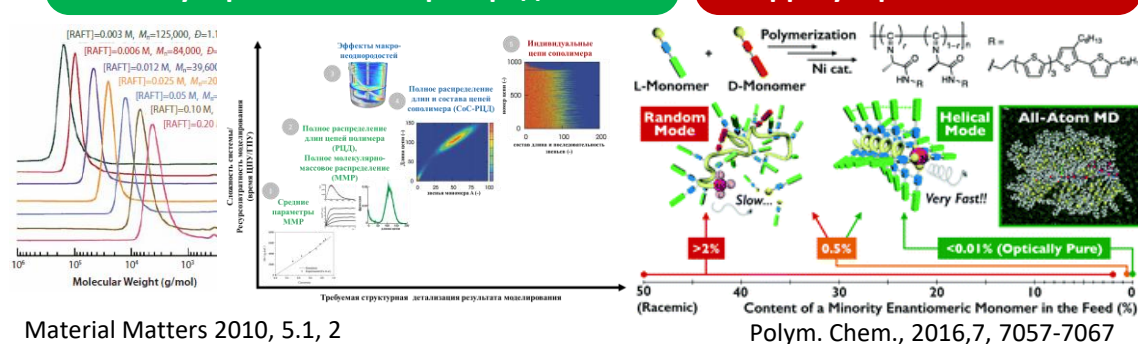


5

ПРОБЛЕМАТИКА ДИЗАЙНА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВМС

Молекулярно-массовое распределение

Иррегулярность звеньев



Эффективность

Токсичность

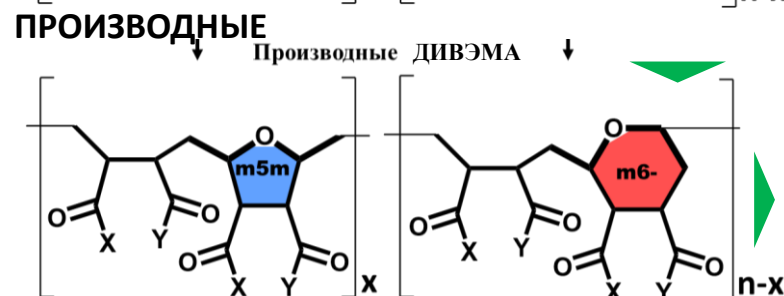
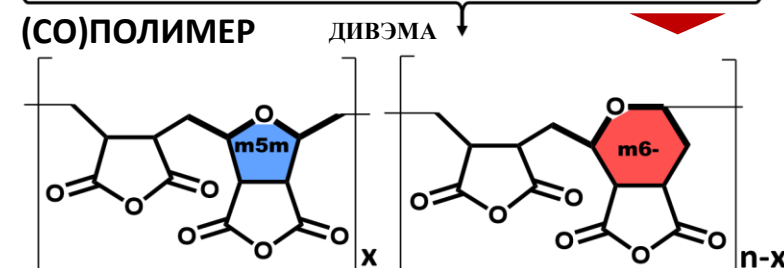
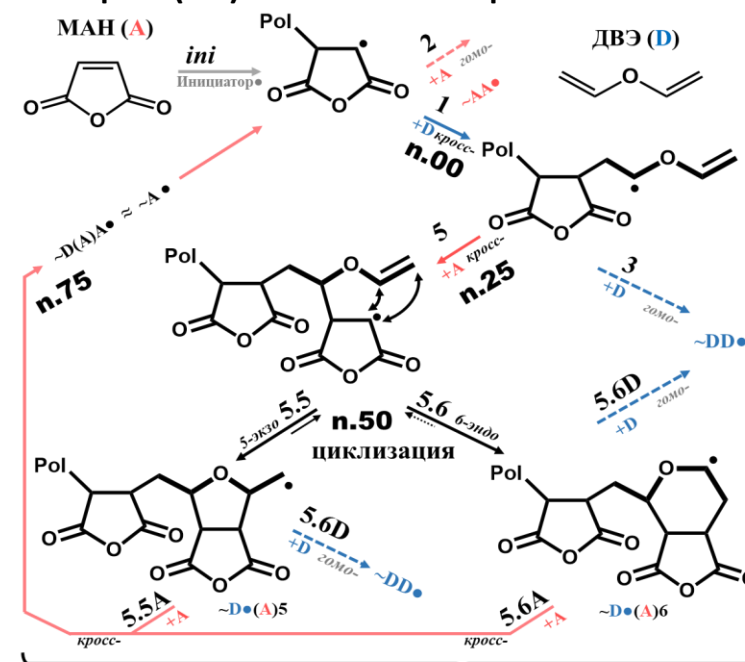
Введение

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

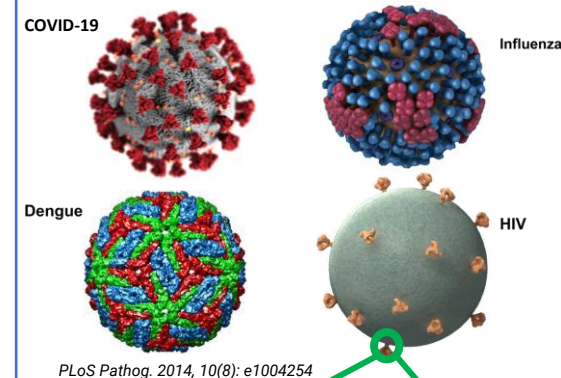
- Биомедицинские полимеры** и их направленный дизайн – востребованная и бурно-развивающаяся область полимерной химии, нанотехнологий и медицины
- Направленный «SAR»-дизайн** полимерных фарм-препаратов требует решения ряда BMC-специфичных проблем
 - контроля MMX полимеров
 - моделирование взаимодействия полимеров с био-мишенями
 - Моделирование процессов синтеза и регуляции состава (co)полимеров
- ДИВЭМА – перспективная полимерная платформа** для терапевтических препаратов (умная доставка, противовирусные препараты, биоцидные 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

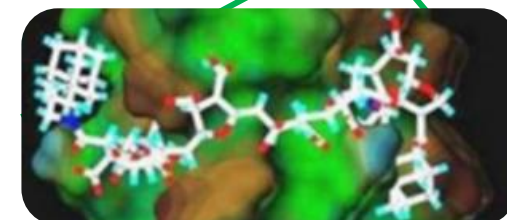


БИО-ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ

противовирусные препараты

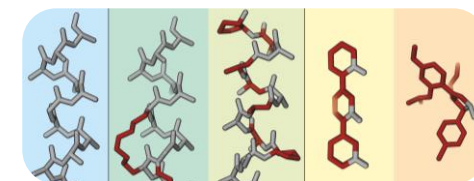


PLoS Pathog. 2014, 10(8): e1004254

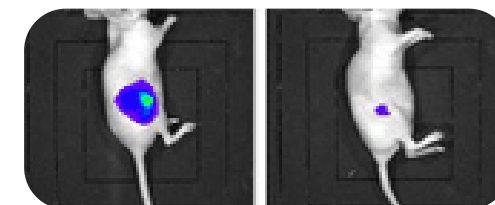


J Comput Aided Mol Des. 2014 Jun;28(6):647-73.

иммуномодуляция и мимикрия



противоопухолевые препараты



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

Аспекты исследования

Задачи исследования

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

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

Б. Детальное изучение механизмов полимеризации ДИВЕМА

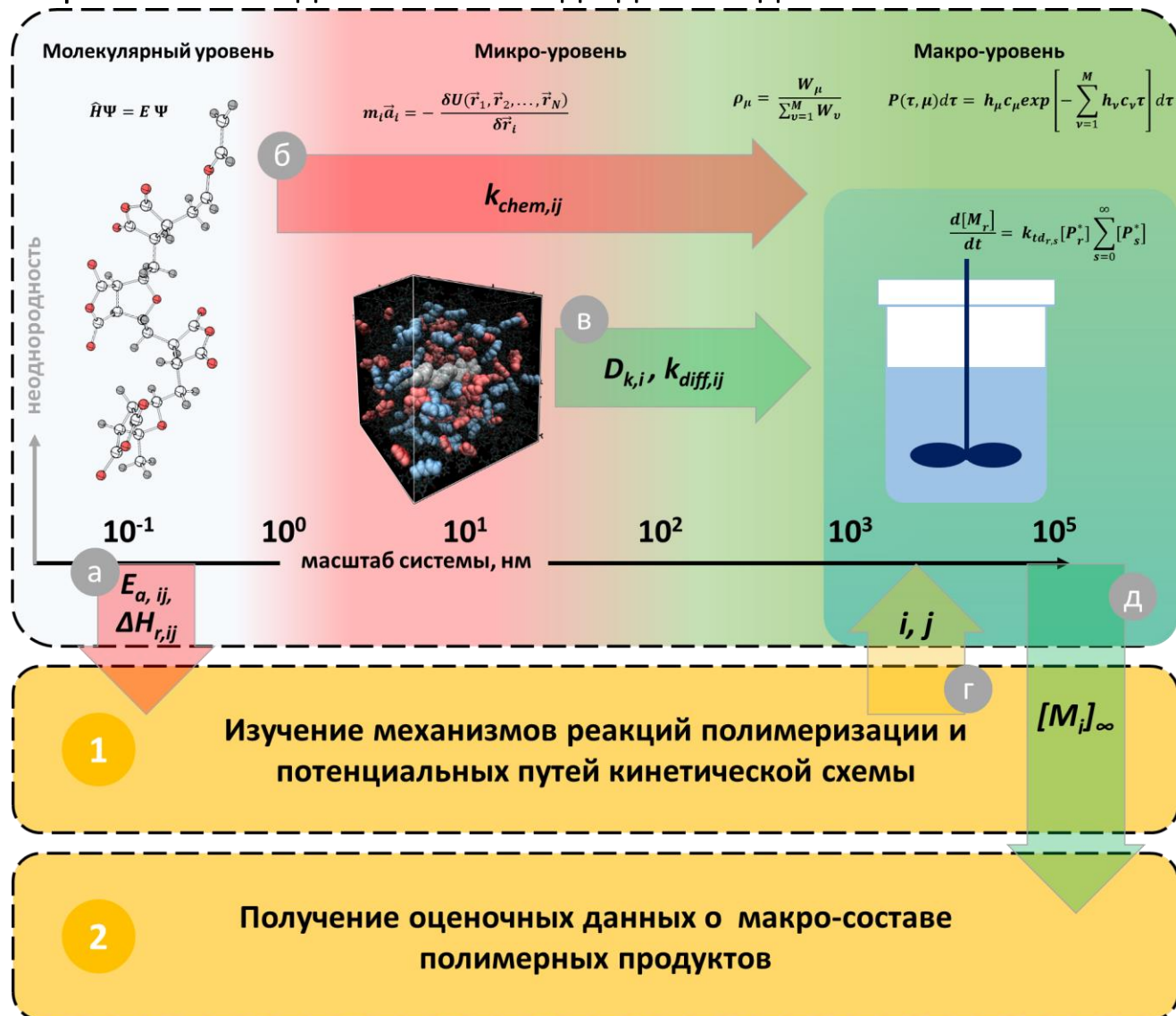
В. Микрокинетическое моделирование процесса полимеризации ДИВЕМА и поиск условий регуляции изомерного состава с сопоставлением с известными экспериментальными данными

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

Объекты исследования

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

Стратегия и методологические подходы исследования



Вычислительные мощности лабораторий №25 ИНХС им. А.В. Топчиева, кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, а также кластеров суперкомпьютерного комплекса НИВЦ МГУ им. М.В. Ломоносова

Разработка методики исследования механизма (со)полимеризации

1. Вычислительные методы квантовой механики и статистической термодинамики

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

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

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

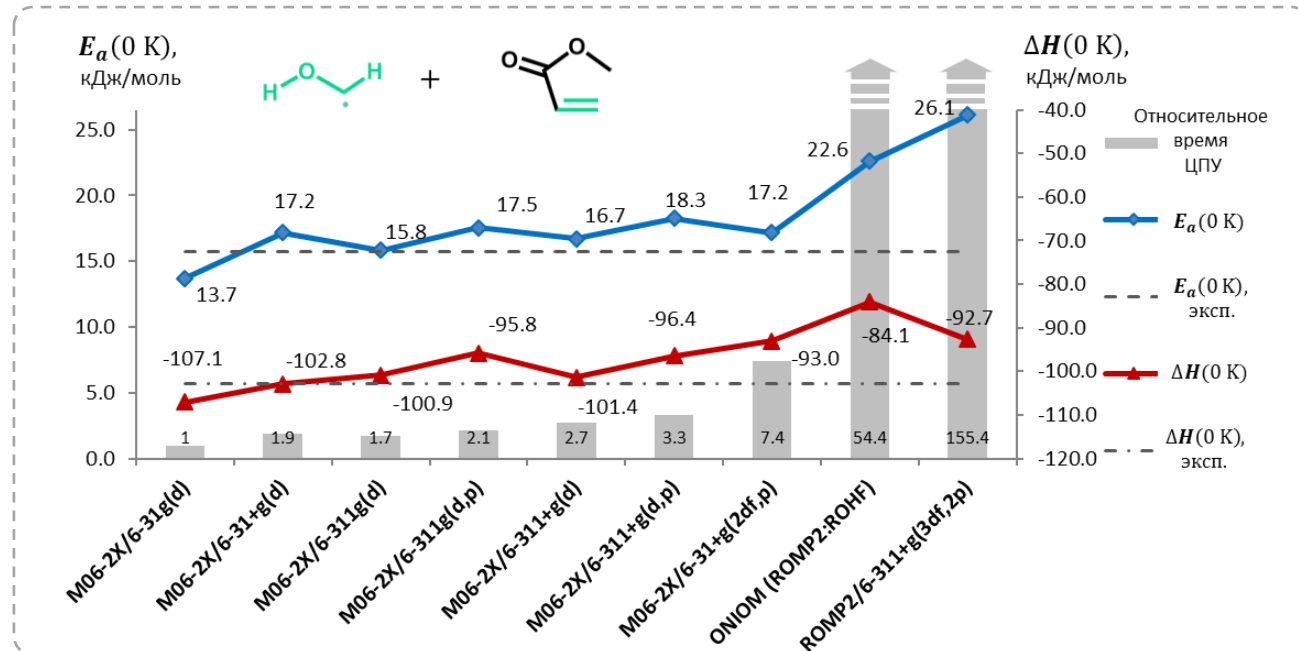
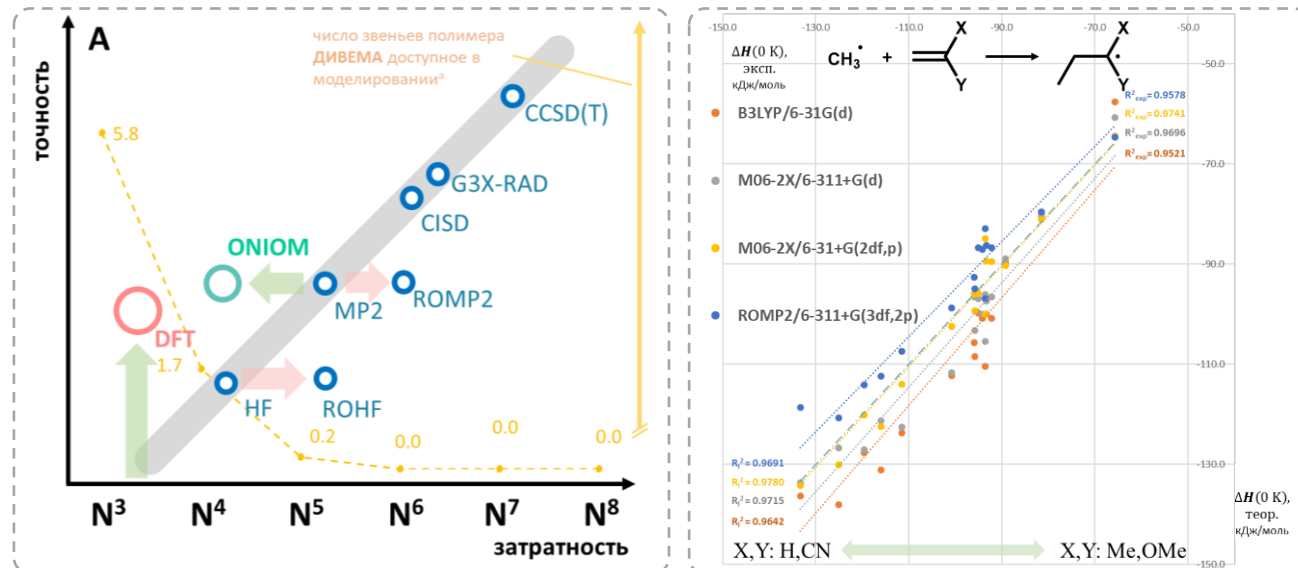
2. Подходы к одновременному достижению точности и низкой затратности моделирования макромолекулярных объектов:

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

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

4. Методы для анализа барьеров и энтальпий 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. Топчиева, 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

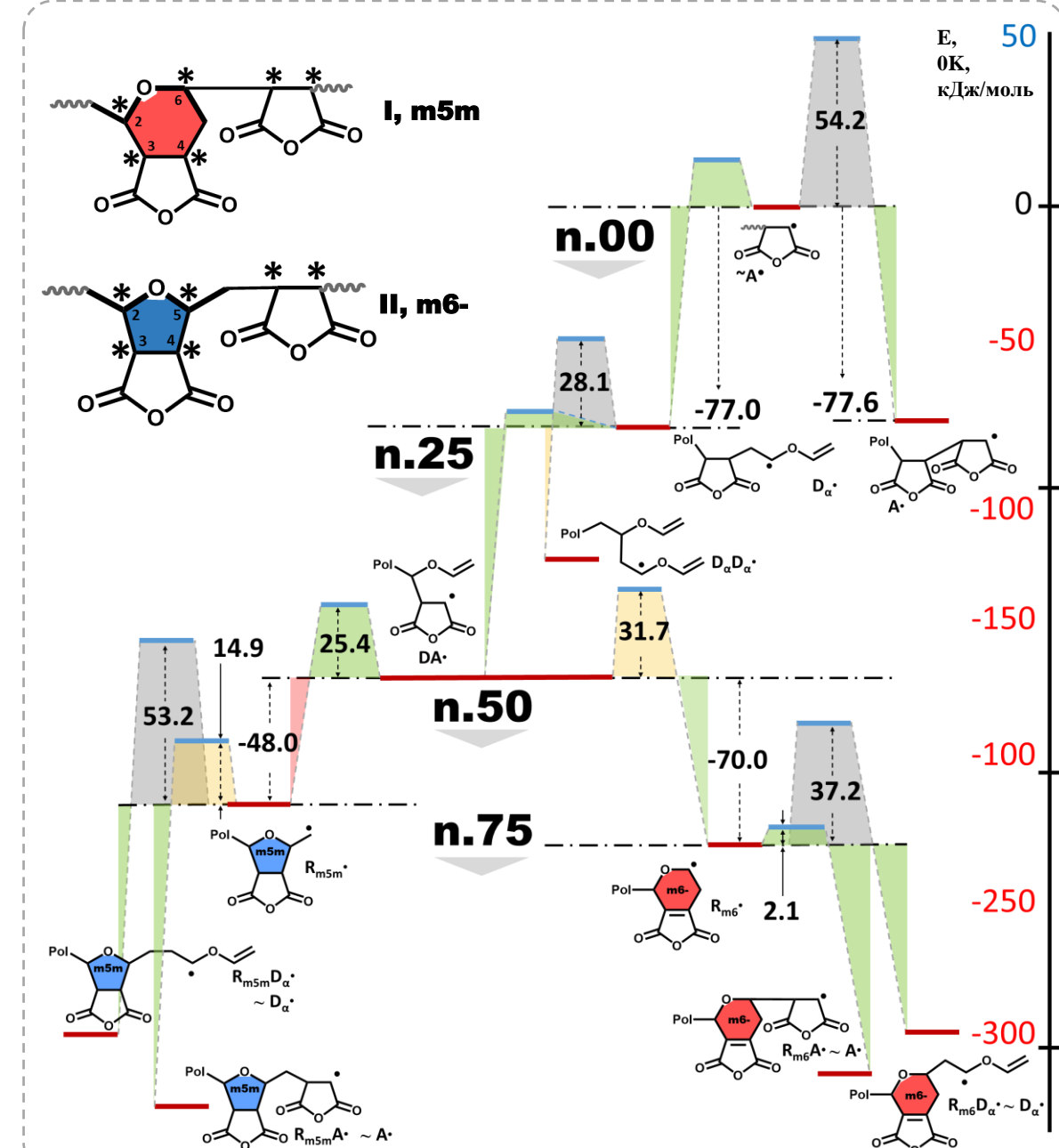
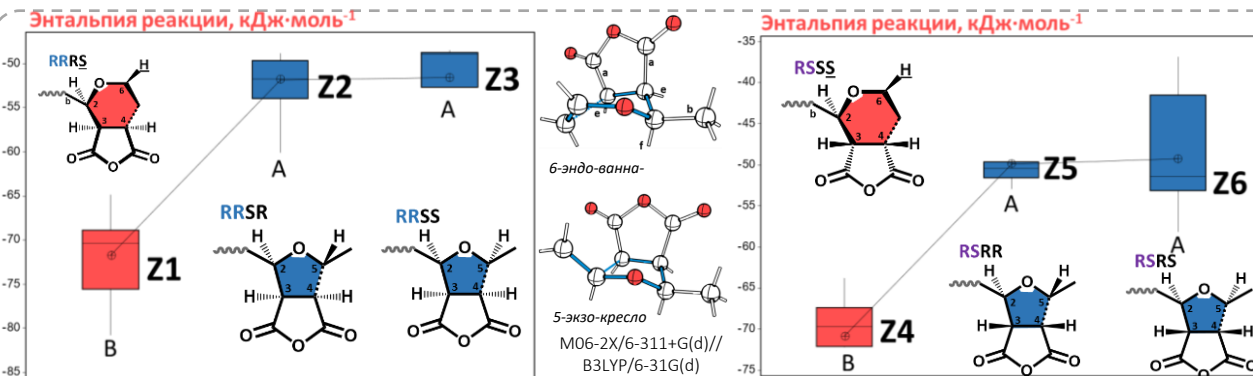
- Значимый кинетический и термодинамический приоритет именно *кросс*-присоединения сомономеров на всех под-этапах кинетической схемы объясняют 1:2 (ДВЭ:МАН) альтернирующую структуру ДИВЭМА

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

Сtereo-изомерия

- Этап n.25** приводит к двум возможным диастереомерным прекурсорам циклизации
- Вероятные стерео-цикло-изомеры:** RRRS-m6- (ванна), RRSS-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

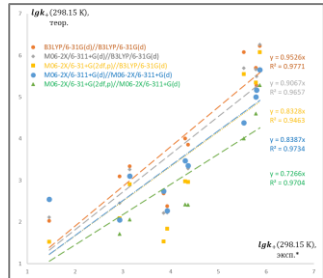


Моделирование констант скорости реакций процесса (со)полимеризации

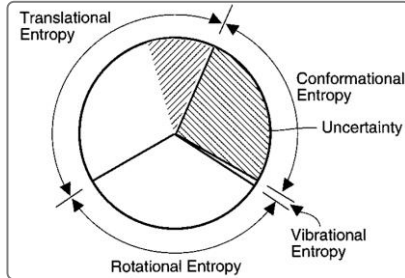
Проблематика расчётов k_{chem} в конденсированной фазе

$$k(T) = \kappa(T) \frac{k_B T}{h} (c^0)^{1-n} \frac{Q^\ddagger}{\prod_i Q_i} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} = \kappa(T) \frac{k_B T}{h} (c^0)^{1-n} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger}{RT}}$$

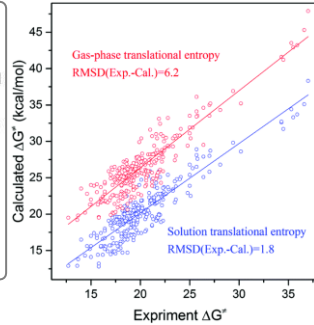
Газовая фаза $CH_3CH_2/CH_3 + CH_2=CXY$



J. Org. Chem. 1998, 63, 12, 3821–3830

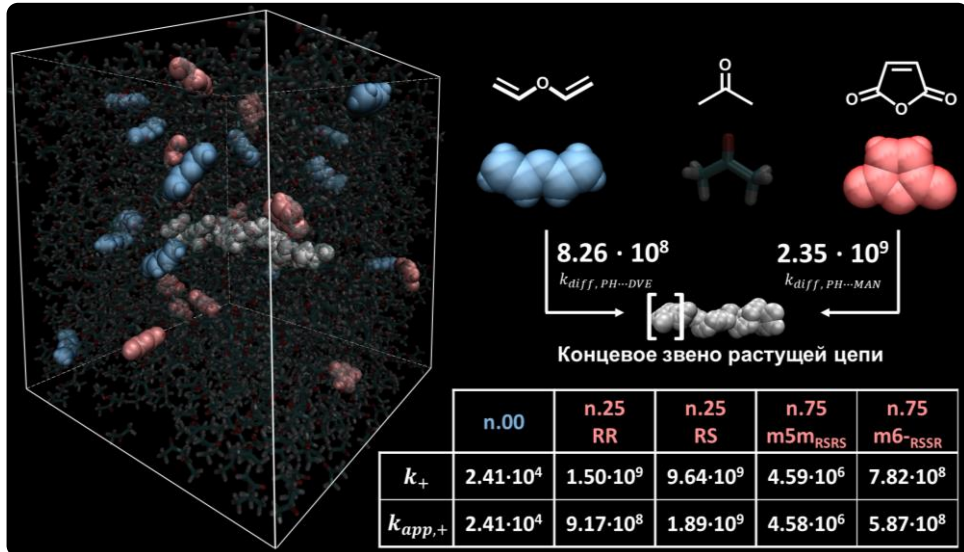


Phys. Chem. Chem. Phys., 2016, 18, 30815–30823

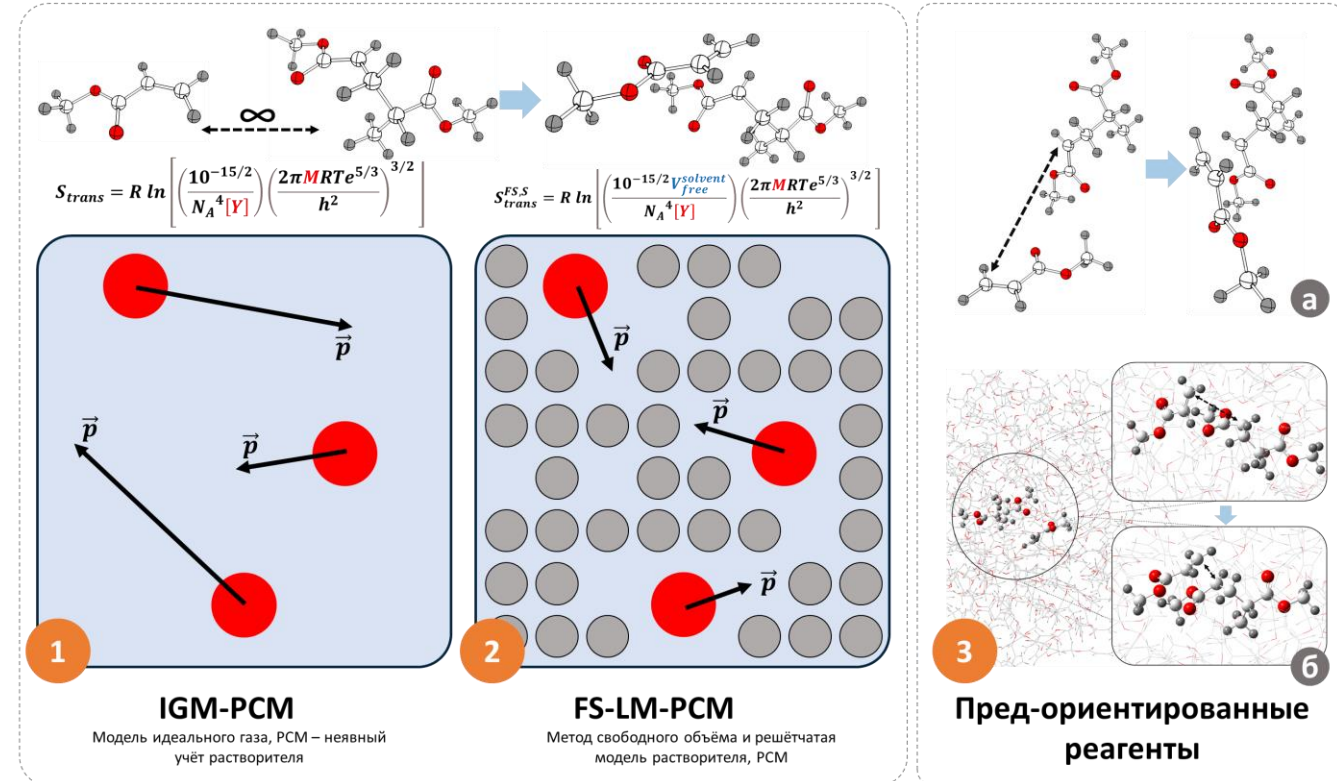
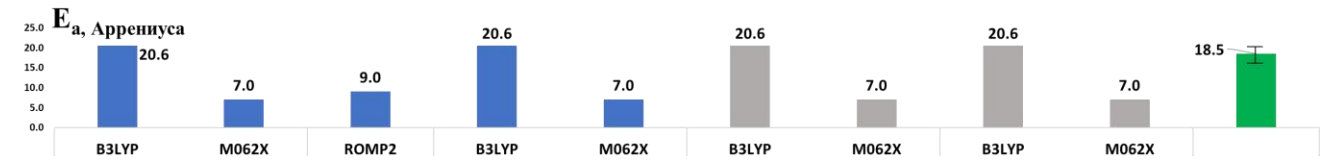
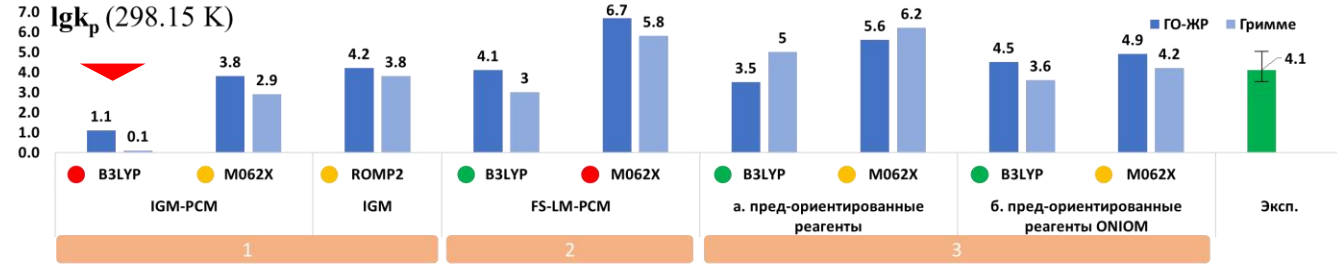


Моделирование k_{diff} и k_{app}

$$D_A = \frac{1}{2\chi} \lim_{t \rightarrow 0} \frac{d}{dt} \langle [\vec{r}(t) - \vec{r}(0)]^2 \rangle$$



Моделирование k_{chem}



Моделирование сополимеризации ДИВЕМА при известных условиях синтеза

Константы скорости на шаге n.50

- $lgk_{chem} \sim 5 - 7$ [с⁻¹]
- B3LYP: k_{chem} на 1-2 порядка выше для m5m, чем m6
- M06-2X: k_{chem} для m5m и m6 мало отличаются:

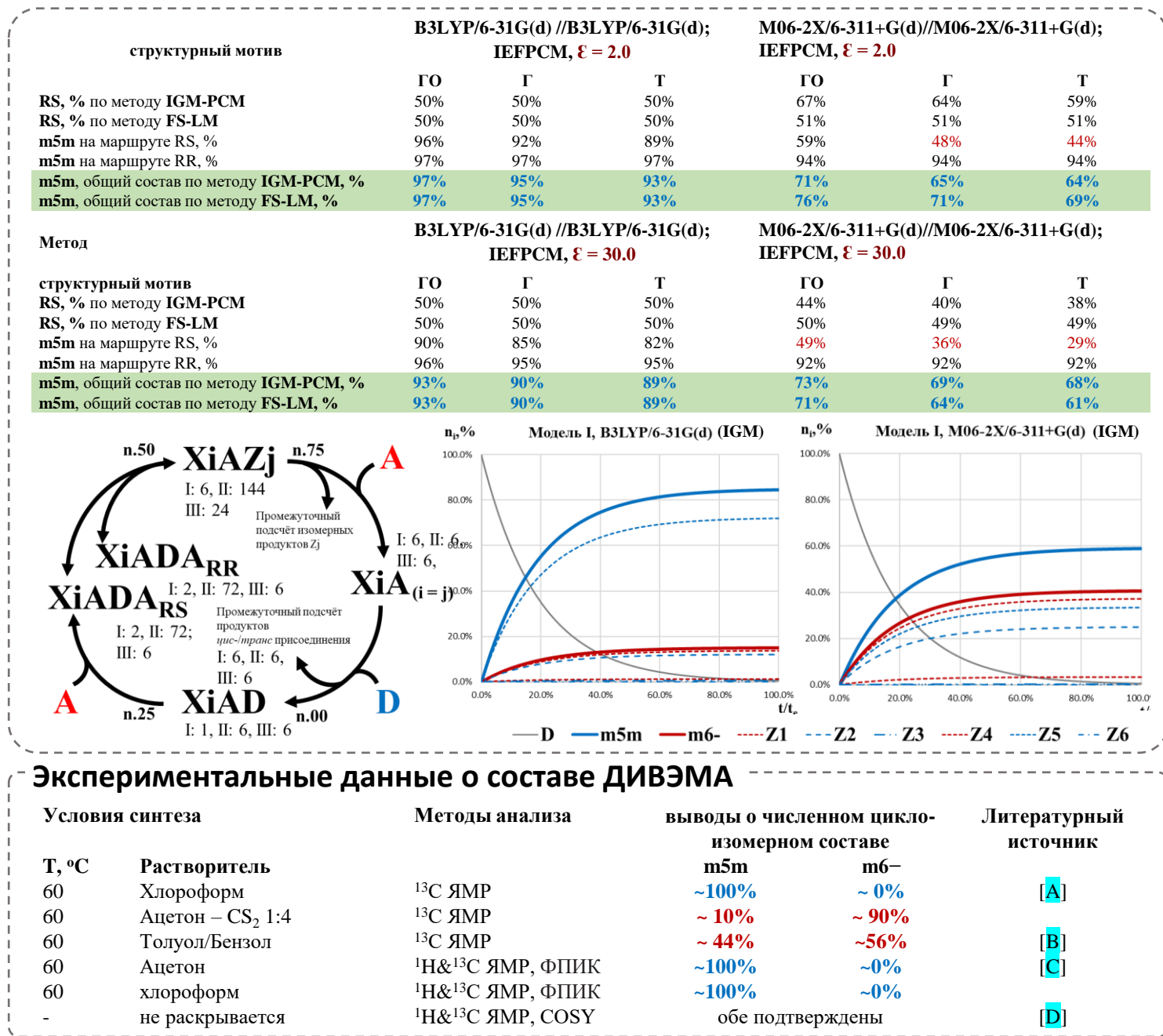
$\Delta = 0.02-0.2$ порядка, или $\Delta G = 0.1-1$ кДж/моль!

Константы скорости на шаге n.50

- m5m $lgk_{chem} \sim 4 - 6$ [с⁻¹M⁻¹]
- m6m $lgk_{chem} \sim 7 - 9$ [с⁻¹M⁻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 CS₂ и ароматических растворителей
- Диэлектрическая проницаемость среды и конформационная подвижность не достаточно выраженный фактор увеличения m6



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 разрешатся 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)

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1]\{r_1([M_1] + R_1P_{21}) + [M_2] - R_{11}P_{11}\} - R_1P_{21}(R_{11}P_{11} + R_2P_{12})}{[M_2]\{r_2([M_2] + R_2P_{12}) + [M_1] - R_{22}P_{22}\} - R_2P_{12}(R_{22}P_{22} + R_1P_{21})}$$

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

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

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:

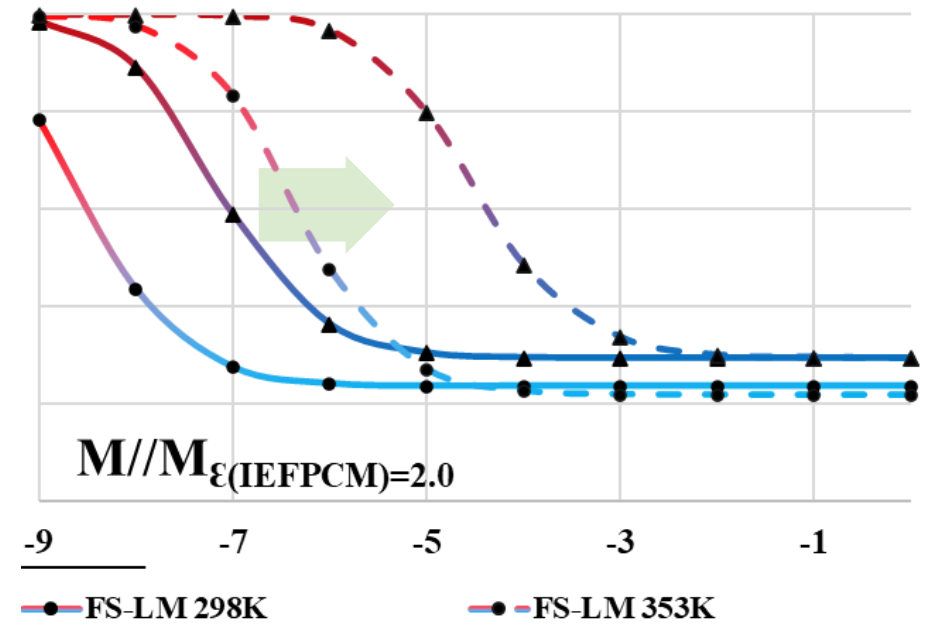
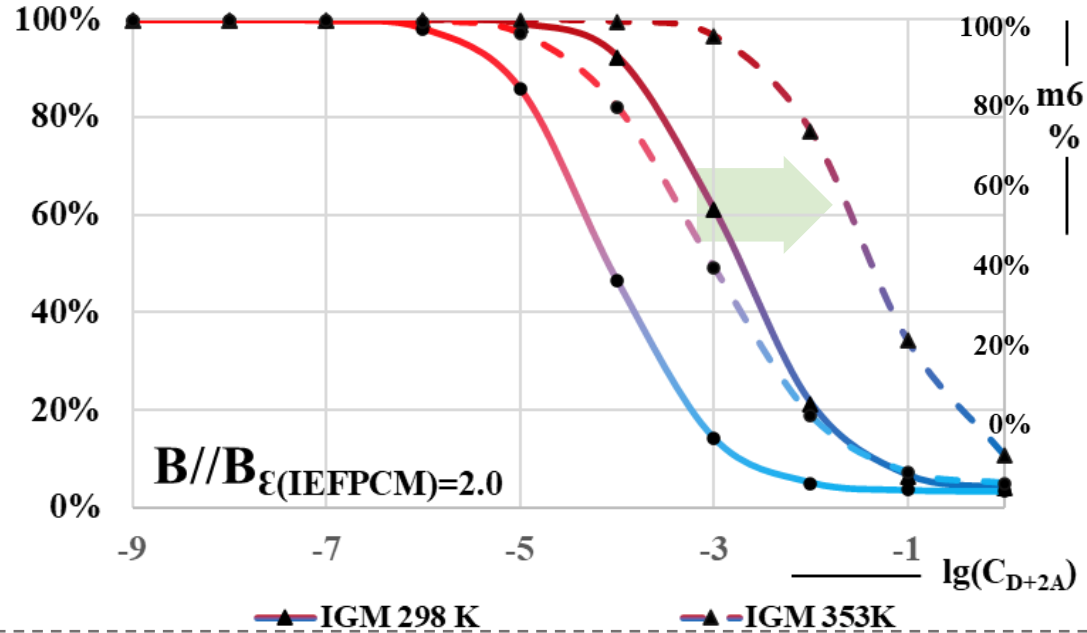
Доказательное обоснование возможных условий выхода термодинамически устойчивых, но кинетически затруднённых, продуктов полимеризации.

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

Вариации дополнительных превращений в кинетической схеме	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 $C_{M_2} K \rightarrow T$
1. Стадия изомеризации (н.п. цикло-) $\sim RZ_T^* \xrightleftharpoons{k_{1T}/\bar{k}_{1T}} \sim RM_1M_2^* \xrightleftharpoons{k_{1K}/\bar{k}_{1K}} \sim RZ_K^*$	$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{2T}}{k_{2K}}$	$\frac{K_K}{K_T}$	$\frac{\bar{k}_{1K}}{k_{2K}} = r_{-/ +}$
2. Возможные перегруппировки $\sim RZ_K^* \xrightleftharpoons{k_i/\bar{k}_i} \sim RZ_T^*$	$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{2T}}{k_{2K}}$	$\frac{k_{2T} C_{M_2}}{k_{iK \rightarrow T}}$	$\frac{k_{iK \rightarrow T}}{k_{2K}} = r_{i/+}$
3. Комплекс с реакционным центром $\sim RZ_K^* + S \xrightleftharpoons{k_{SK}/\bar{k}_{SK}} \sim RZ_K^* \cdots S$	$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{ST}}{k_{SK}}$	$\frac{K_{1K}}{K_{1T}} \frac{K_{ST}}{K_{SK}}$	$r_{-/ +} K_{SK} C_S$
4. Комплекс с мономером $\sim RZ_K^* + M_2 \xrightleftharpoons{k_{MK}/\bar{k}_{MK}} \sim RZ_K^* \cdots M_2$	$\frac{k_{1K}}{k_{1T}} \frac{k_{MT}}{k_{MK}}$	$\frac{K_{MT}}{K_{MK}} \frac{K_K}{K_T}$	$\frac{\bar{k}_{1K}}{K_{MK} k_{2MK}}$
Уравнения роста цепи кинетической схемы $\sim R^* + M_1 \xrightleftharpoons{k_1/\bar{k}_1} \sim RM_1^* \quad \sim RM_1^* + M_2 \xrightleftharpoons{k_2/\bar{k}_2} \sim RM_1M_2^* \xrightleftharpoons{k_{1i}/\bar{k}_{1i}} \sim RM_1Z_i^* \quad \sim RM_1Z_i^* + M_2 \xrightleftharpoons{k_{2i}/\bar{k}_{2i}} \sim RZ_iM_2^* \equiv \sim R^*$			

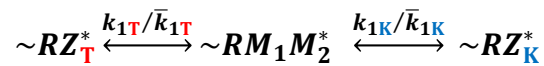
$$\frac{C_{\sim Z_K^*}}{C_{\sim Z_j^*}} \cong \frac{(\bar{k}_z + k_{2z}C_{M_2})k_1 + \bar{k}_i(k_1 + k_z) + \frac{k_1[k_{\beta 1}k_{\beta z} + k_{\beta 1}\bar{k}_{iS} + k_{\beta z}k_{iS} + \bar{k}_{S1}k_{\beta z} + \bar{k}_{S1}\bar{k}_{iS}] + k_z\bar{k}_{iS}\bar{k}_{S1}}{k_{\beta 1}k_{\beta z} + \bar{k}_{S1}k_{\beta z} + k_{\beta 1}k_{iS} + \bar{k}_{S1}k_{iS} + k_{iS}k_{\beta z} + k_{S2}k_{S1} + k_{S2}k_{\beta 1} + k_{S2}k_{iS}}k_{S2}C_S}{(\bar{k}_1 + k_{2C_{M_2}})k_z + k_i(k_1 + k_z) + \frac{k_z[k_{\beta 1}k_{\beta z} + k_{\beta 1}k_{iS} + k_{\beta z}k_{iS} + \bar{k}_{S2}k_{\beta 1} + \bar{k}_{S2}k_{iS}] + k_1k_{iS}\bar{k}_{S2}}{k_{\beta 1}k_{\beta z} + \bar{k}_{S1}k_{\beta z} + k_{\beta 1}k_{iS} + \bar{k}_{S1}k_{iS} + k_{iS}k_{\beta z} + k_{S2}k_{S1} + k_{S2}k_{\beta 1} + k_{S2}k_{iS}}k_{S1}C_S}$$

Влияние концентрации мономеров и температуры на циклоизомерию ДИВЭМА



Вариации дополнительных превращений в кинетической схеме

1. Стадия изомеризации (н.п. цикло-)



2. Возможные перегруппировки



Кинет.
режим

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

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

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

Термодин.
режим

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

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

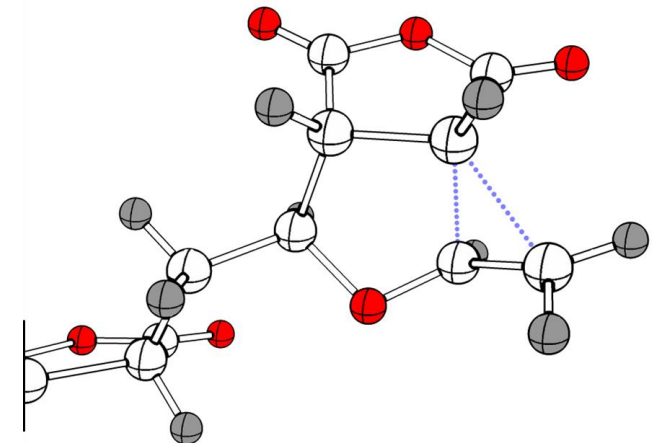
$$\frac{k_{2T} C_{M_2}}{k_{iK \rightarrow T}}$$

Условия
перехода

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

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

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



Влияние комплексов в реакционной системе на циклоизомерию ДИВЭМА

Комплексообразование с мономерами

Комплекс ДВЭ - МАН (IgK)

IGM-PCM

FS-LM-PCM

H^a Г.^б

298 K

$$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$$
$$\text{CH}_2\text{Cl}_2$$

298 K

298 K

298 K

-3.90

-2.55

-2.69

-3.33

-1.98

-2.11

-2.97

-1.81

-1.76

-1.26

0.09

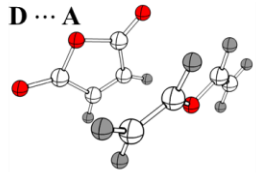
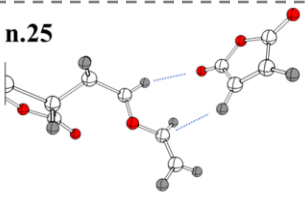
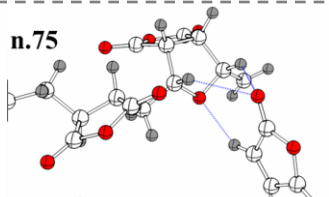
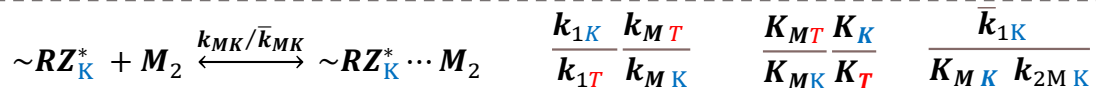
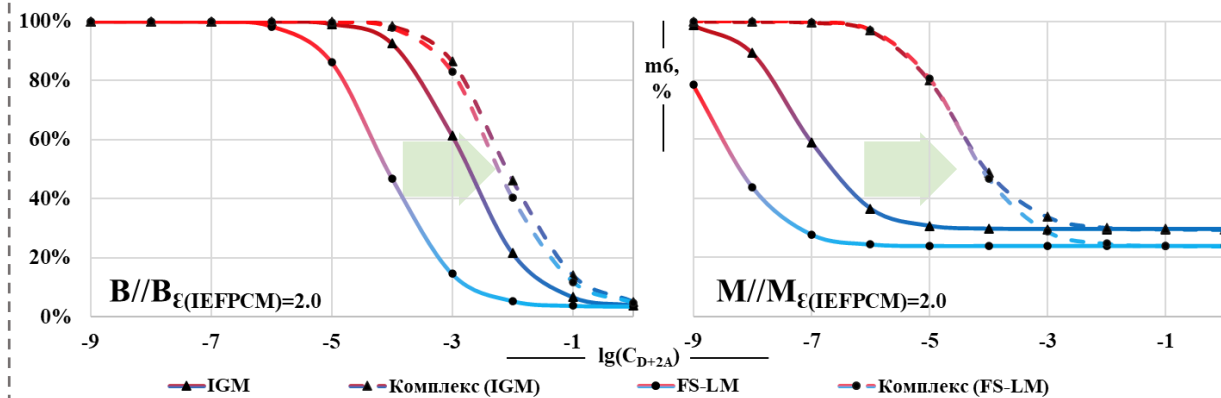
-0.05

Эксперимент^д

$$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$$
$$\text{CH}_2\text{Cl}_2$$

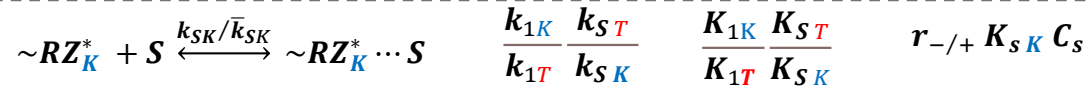
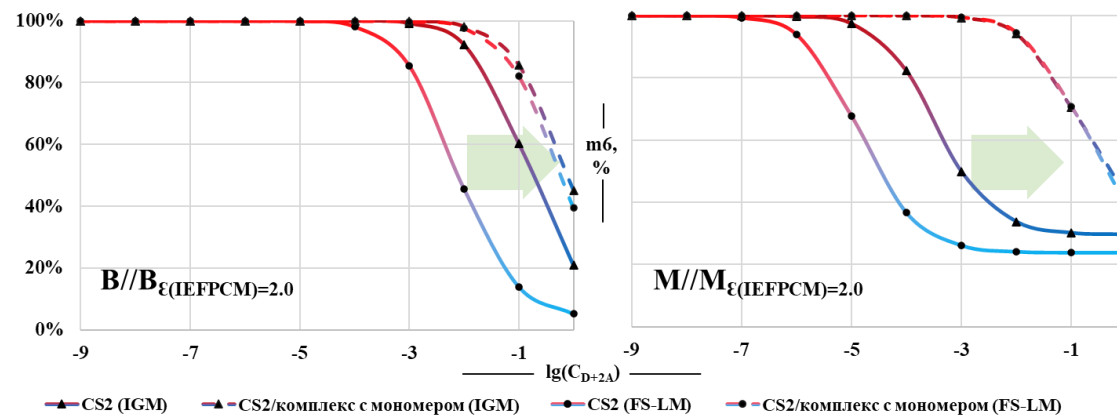
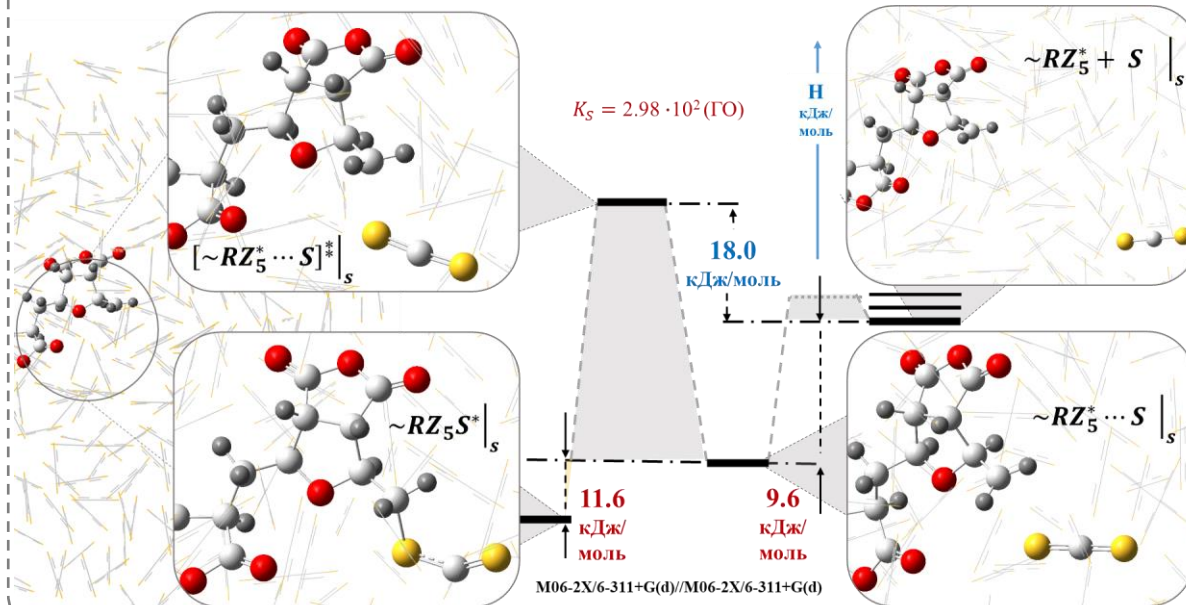
-1.89_(297 K)

-1.85_(297 K)

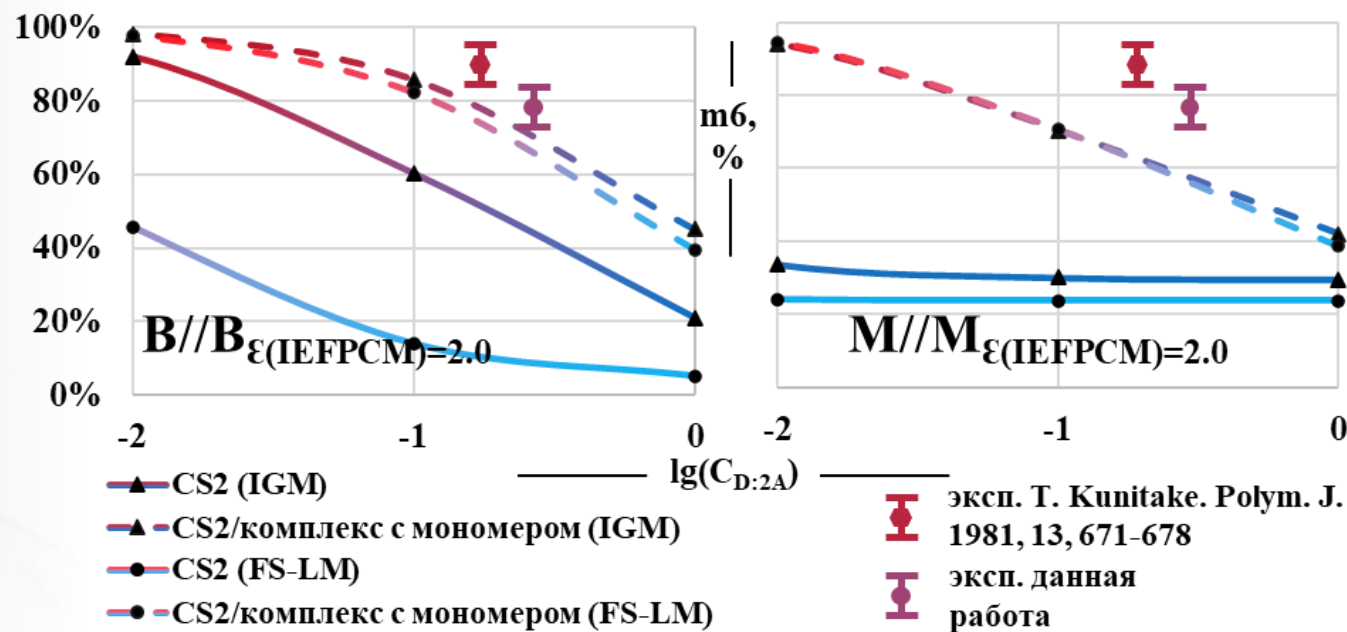
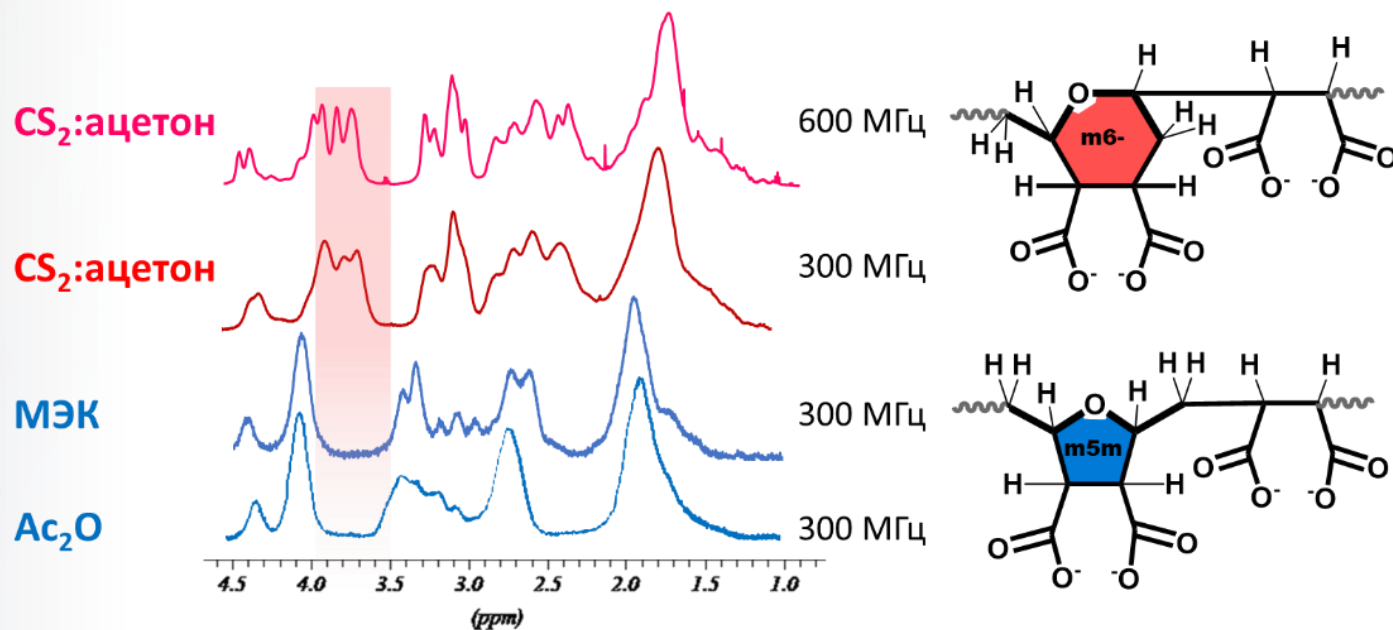
 $3.56 \cdot 10^{-1} \text{ (TO)}$ $4.27 \cdot 10^{-2} (\Gamma)$  $3.12 \cdot 10^{-1} \text{ (ΓO)}$ $6.61 \cdot 10^{-2} \text{ (}\Gamma\text{)}$  $3.42 \cdot 10^0 \text{ (TO)}$ $1.50 \cdot 10^{-1} \text{ (}\Gamma\text{)}$ 

Комплексообразование с растворителем CS₂

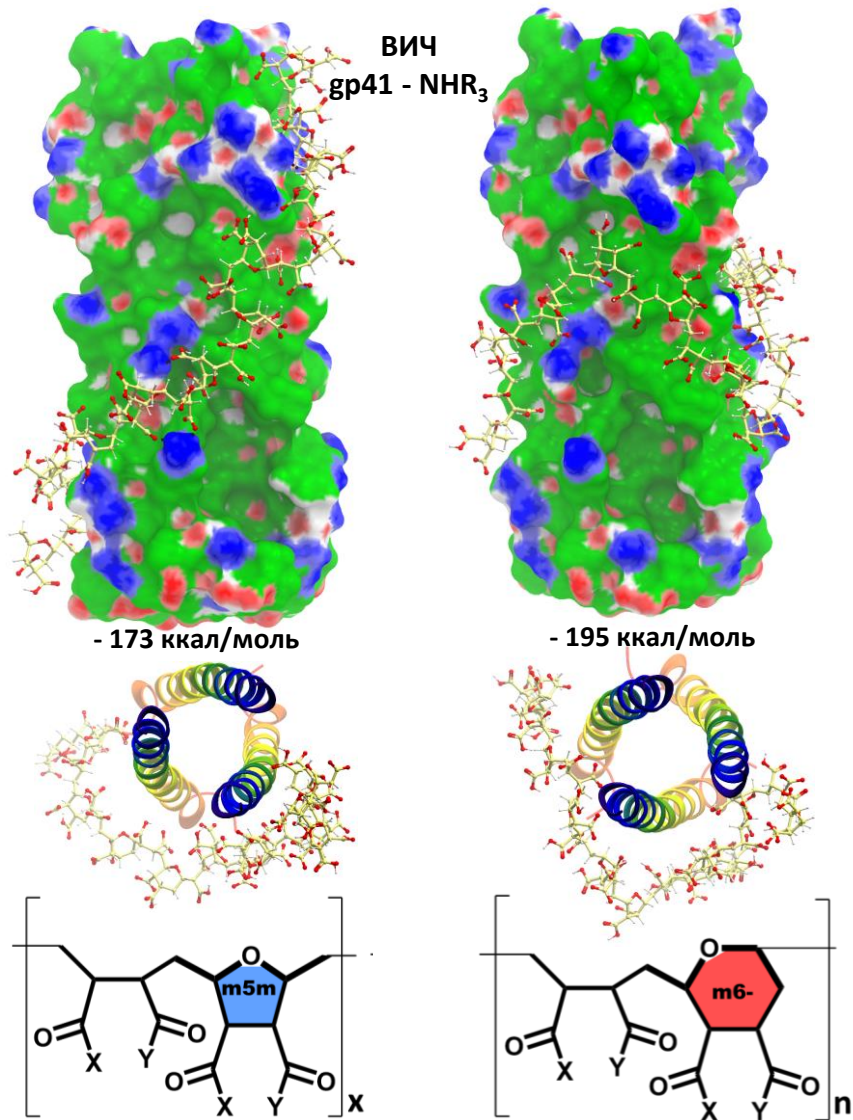
ППЭ взаимодействия m5m макрорадикала с CS₂



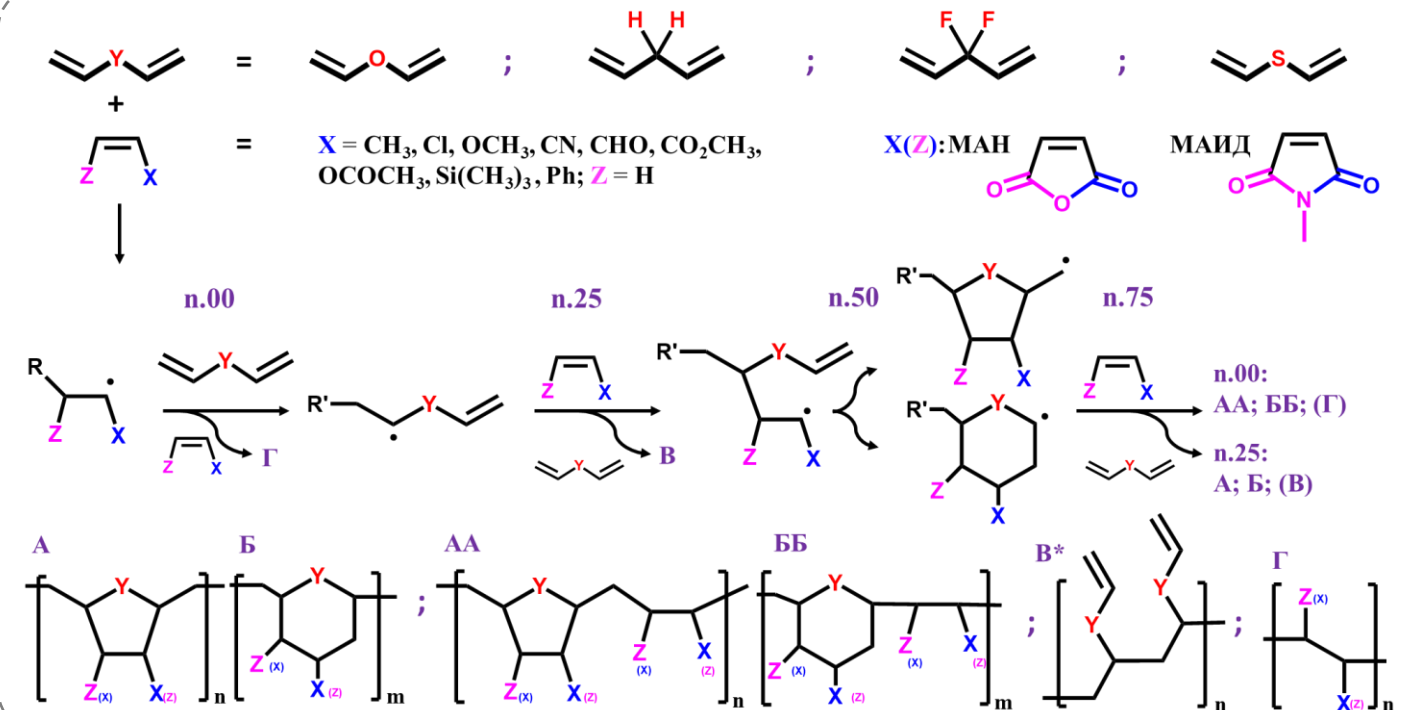
Экспериментальная апробация расчётно-теоретических прогнозов



QSAR-аспект



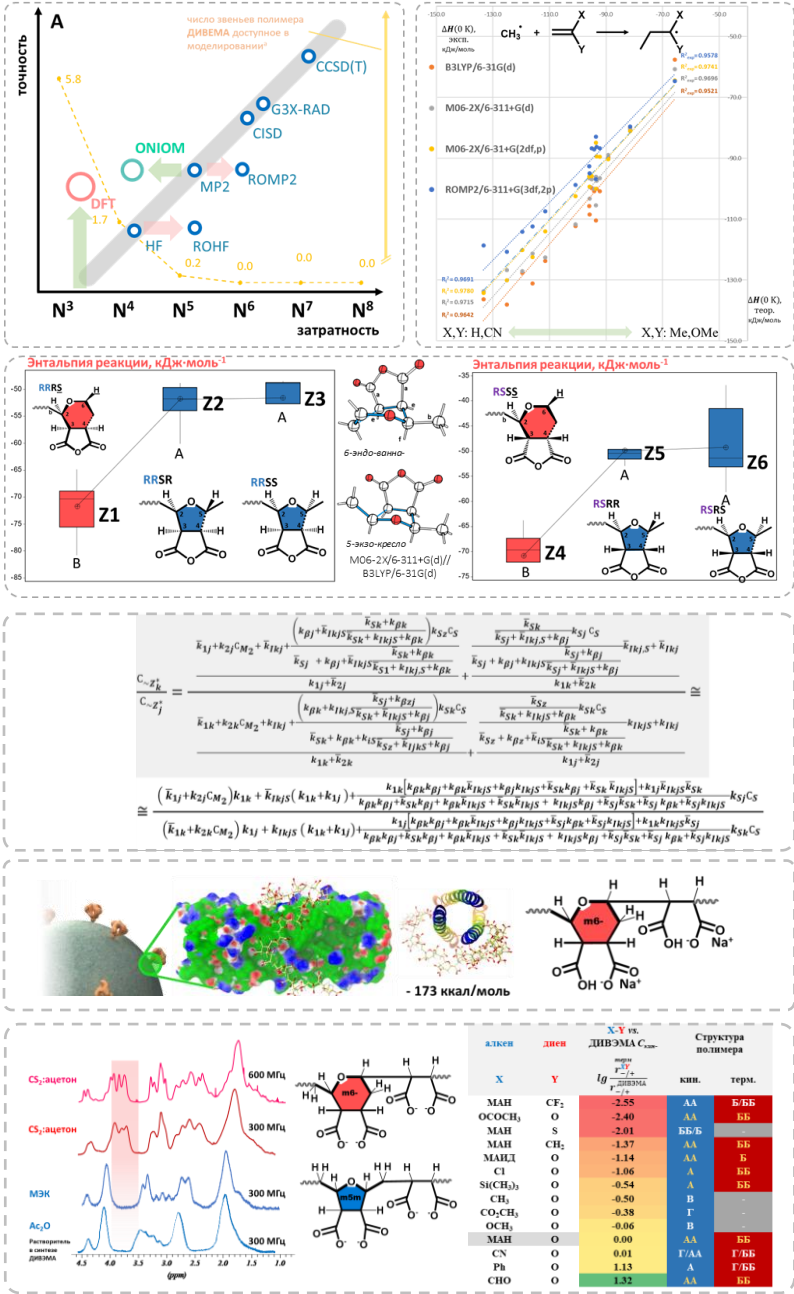
Схожие с ДИВЭМА системы



алкен	диен	X-Y vs. ДИВЭМА C _{кин-терм}	Гомо X vs. Y	n.00 альт- vs гомо-	n.25 альт- vs гомо-	n.50 альт- vs гомо-	n.75 альт- vs гомо-	Структура полимера	
		$\lg \frac{r_{\text{ДИВЭМА}}^{X,Y}}{r_{\text{ДИВЭМА}}^{-/+}}$	$\frac{k_{\text{ГОМО}}^X}{k_{\text{ГОМО}}^Y}$	$\frac{k_{\text{ГОМО}}^{X,Y}}{k_{\text{ГОМО}}^{X,n.00}}$ (1/r ₁)	$\frac{k_{\text{ГОМО}}^{Y,X}}{k_{\text{ГОМО}}^{Y,n.25}}$ (1/r ₂)	$\frac{k_{\text{ГОМО}}^{m50}}{\sum k_{\text{ГОМО}}^{n.50}}$	$\frac{k_{\text{ГОМО}}^{m75}}{k_{\text{ГОМО}}^{m75Y}}$ (1/r ₂)	кин.	терм.
МАН	CF ₂	-2.55	3.88E-03	1.31E+03	1.01E+01	100%	8.17E+00	АА	Б/ББ
ОСОСН ₃	O	-2.40	1.77E-05	6.78E+04	2.40E+00	100%	3.19E+00	АА	ББ
МАН	S	-2.01	3.38E-04	3.75E+04	2.92E+01	8%	1.06E+00	ББ/Б	-
МАН	CH ₂	-1.37	5.76E-03	1.28E+04	1.77E+04	100%	1.54E+02	АА	ББ
МАИД	O	-1.14	5.10E-02	5.48E+01	1.00E+05	95%	5.26E+00	АА	Б
Cl	O	-1.06	9.24E-01	1.85E+00	1.32E+01	100%	2.00E-01	А	ББ
Si(CH ₃) ₃	O	-0.54	4.84E-04	7.83E+00	1.71E+00	100%	6.78E-02	А	ББ
CH ₃	O	-0.50	4.14E-02	1.50E+00	3.87E-01	100%	1.10E-02	В	-
CO ₂ CH ₃	O	-0.38	1.42E+00	4.24E-02	3.10E+03	95%	7.55E+01	Г	-
OCH ₃	O	-0.06	4.88E-01	1.64E+00	7.16E-01	100%	2.42E+00	В	-
МАН	O	0.00	9.93E-04	1.96E+04	3.78E+05	96%	9.94E+00	АА	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	А	Г/ББ
CHO	O	1.32	1.87E-02	2.95E+00	1.36E+03	90%	3.46E+02	АА	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 (co)полимеризации наиболее эффективны QM-методологии: DFT M06-2X/6-311+G(d), M06-2X/6-31+G(2df,p), V3LYP/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 геометрий в большинстве случаев обеспечивает DFT V3LYP 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-измерию 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 остова. Установлены наиболее вероятные структуры звеньев (RRRS-m6-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 (co)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** Большиков 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., Большиков 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. Bolshchikov, 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., Bolshchikov 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* Большиков 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