

©Коллектив авторов

РАСЧЁТНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗОМЕРИЗАЦИОННОЙ ЦИКЛОМИМИКРИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПЕРСПЕКТИВНЫХ ОЛИГОМЕРОВ "ДИВЭМА"

Б.Д. Больщиков¹, В.Б. Цветков², О.Л. Алиханова^{1,2}, А.В. Сербин^{1,2*}

¹Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева РАН,
119991, Москва, Ленинский проспект, 29; *эл. почта: serbin@ips.ac.ru

²Исследовательский центр биомодуляторов Научно-инновационного фонда Здоровья,
117036, Москва, Черемушкинский проезд, 5

Гетероциклы, родственные фурану или пирану, играют базовую роль в структурных звеньях нуклеиновых кислот (НК) и полисахаридов (ПС), в существенной мере определяя их функциональные особенности. Ряд таких особенностей, имеющих практическое значение для медицины, удается имитировать с помощью мимикрии полимеров синтетических. Формирование сходных цикло-изомерных структур возможно, в частности, в процессе свободно-радикальной циклосополимеризации дивинилового эфира (ДВЭ) и малеинового ангидрида (МА). Образующиеся продукты (ДВЭМА) общей формулы $[ДВЭ(МА)-чер-МА]_n$ служат прекурсорами обширного семейства водорастворимых производных с широким спектром биологической активности, включая индукцию интерферона, иммуностимулирующую и прямую противовирусную защиту. В связи с этим важно знать, каково соотношение различных гетероциклических изомеров в остове этих соединений и какова их роль в реализации тех или иных видов наблюдаемой активности. Имеющиеся экспериментальные данные (ЯМР, ИК и др.), ввиду неоднозначности их интерпретации, не позволяли прийти к ясной оценке изомерного состава ДВЭМА. Поэтому в данной работе проведено независимое квантово-химическое исследование с анализом кинетических (энергия активации) и термодинамических (энтальпия) приоритетов конкурентной изомеризации цепи в процессе синтеза. Рассмотрена система реакций в максимальном диапазоне гипотетически допустимых вариаций двух уровней парно-разветвленной региоселективности: четыре конкурирующих маршрута в последовательностях четырёх типов элементарных реакций формирования звеньев цепи, различных по структурной изомерии. По каждому из маршрутов учтён пошаговый генезис шести хиральных центров (64 стереоизомеров) – до 256 изомерных вариаций суммарно. Экономичный режим точных расчётов обеспечивался методами B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-311+G(d), M06-2X/6-31+G(2df,p), прошедшими предварительную селекцию на модельных тест-системах. В результате детально изучен механизм, критические точки и факторы возможной регуляции изомерного состава ДВЭМА. Установлен достаточно узкий интервал наиболее вероятных энантиомеров в ряду высоко конкурентных суб-маршрутов 5-экзо- и 6-эндо- циклизации. Полученные результаты необходимы для адекватного моделирования (докинг/молекулярная динамика) производных ДВЭМА во взаимодействиях с биополимерными мишенями в целях развития имеющегося задела по дизайну и синтезу высокоэффективных агентов комбинированной противовирусной защиты (от ВИЧ, гриппа, герпеса и др. инфекций).

Ключевые слова: полимеризация; циклизация; изомерия; биологическая активность; моделирование; DIVEMA

DOI: 10.18097/PBMC20196502133

ВВЕДЕНИЕ

Радикальная циклосополимеризация дивинилового эфира (ДВЭ) и малеинового ангидрида (МА) в апротонных органических растворителях приводит к чередующимся сополимерам (ДВЭМА) общей формулы $[ДВЭ(МА)-чер-МА]_n$ с соотношением мономерных остатков в каждом звене ДВЭ : МА = 1 : 2 [1-3]. Высокая реакционная

активность ангидридных групп полимеризованных остатков МА в отношении воды, аминов, спиртов [3] обуславливает ценность дальнейшего использования ДВЭМА в качестве прекурсора в синтезе обширного круга производных водорастворимых продуктов (рис. 1). Изомерные вариации цикло-био-мимикрии их полимерного остова дают уникальный потенциал биологической функциональности, практически важной для медицины [1-24].

Принятые сокращения: МА – малеиновый ангидрид (электроно-акцепторный мономер); А – однобуквенное обозначение МА или его остатков в структурах радикалов, либо полимерной цепи; ДВЭ – дивиниловый эфир (электроно-донорный мономер); D – однобуквенное обозначение ДВЭ или его остаток в структурах радикалов, либо полимерной цепи; ~A* – растущая полимерная цепь, радикальный центр “головы” роста которой локализован на остатке МА (на одном из двух атомов С при изначальной C=C связи А); ~D* – аналогичный радикал, но центрированный на остатке ДВЭ (при одном из четырёх атомов С в пределах двух изначальных C=C связей D); ДВЭМА – чередующийся циклосополимер ДВЭ и МА общей формулы $[ДВЭ(МА)-чер-МА]_n$; * – обозначение хиральности атомов С, возникающей по мере их вовлечения в структуры роста цепи или формирования циклов; R или S – идентификация хиральных центров в терминах классической R-/S- номенклатуры, при этом для краткости в этой статье R/S обозначения *С атомов даны в порядке возрастания их нумерации в формуле, но без указания самих номеров атомов.

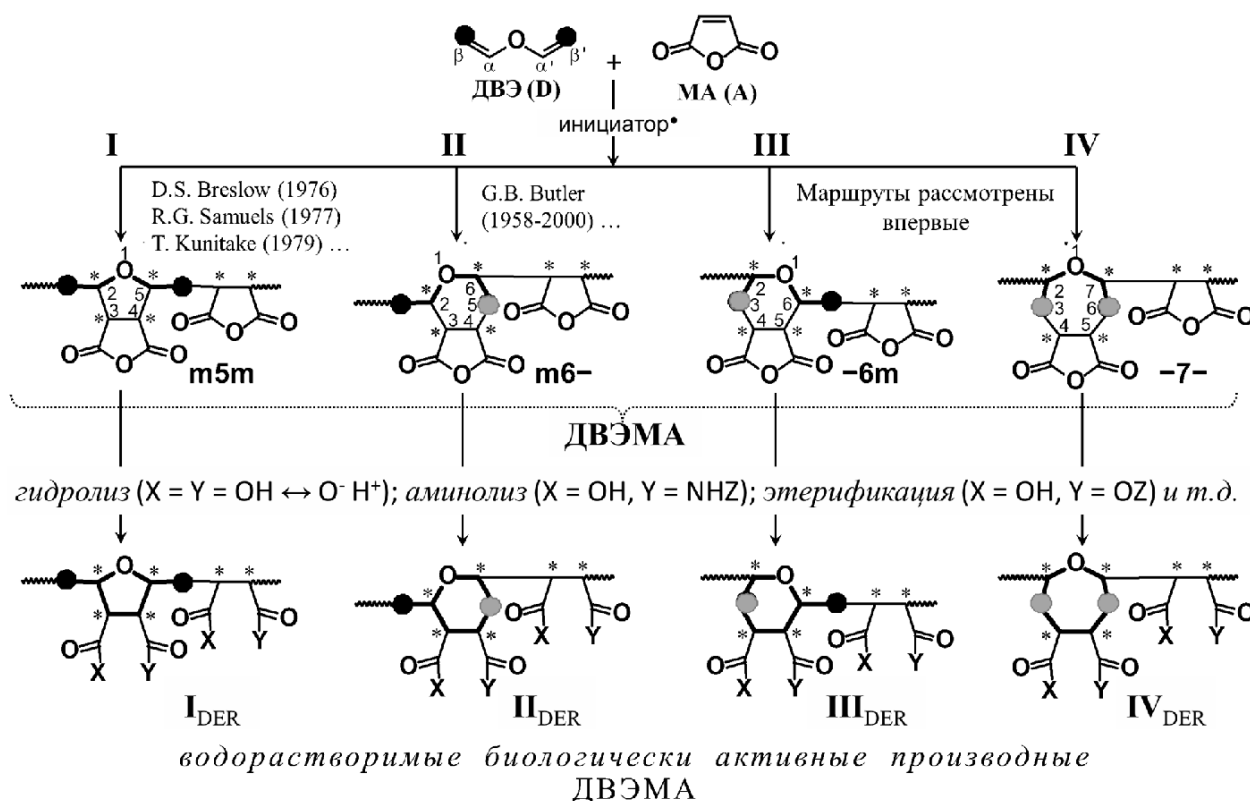


Рисунок 1. Возможные вариации структурной изомерии звеньев цепи DVЭМА и продуктов последующей конверсии с раскрытием ангидридных циклов. Ввиду нестабильности в водных средах ангидридных групп с раскрытием колец остатков МА и конверсии бициклов в моноциклы, здесь и далее мы не используем номенклатуру сочленённых бициклов*, а фокусируемся на химически стабильных моноциклических ядрах полимерного остова. Это: 3,4-дизамещённый тетрагидрофуран-2,5-диол – продукты маршрутов I/I_{DER} (серии *m5m*); 3,4-дизамещённый тетрагидропиран-2,6-диол – продукты маршрутов II/II_{DER} (серии *m6-*); 4,5-дизамещённый тетрагидропиран-2,6-диол – продукты маршрутов III/III_{DER} (*-6m*); 4,5-дизамещённый 1-окса-циклогептан-2,6-диол – продукты маршрутов IV/IV_{DER} (*-7-*). Индексы *m5m*, *m6-*, *-6m* и *-7-* введены для обозначения четырёх типов различных структурно изомерных звеньев: цифры (5, 6 или 7) указывают размер моноциклического ядра, а “m” – экзо-циклические метиленовые группы остатка DVЭ, непосредственно включённые в основную цепь и выделенные чёрным значком (●), тогда как эндо-циклические метиленовые группы остатков DVЭ обозначены серым цветом (●). * – 3,7-диокса-бицикло[3.3.0]октан-2,3-дион-6,8-диол, интегрированный в полимерную цепь через два монометиленовых мостика – продукты I (серии *m5m*); 3,8-диокса-бицикло[4.3.0]нонан-7,9-дион-2,4-диол, встроенный в полимерную цепь с одним метиленовым мостиком в позиции 2 – продукты II (серии *m6-*) и III (*-6m*, с противоположной ориентацией относительно головы и хвоста цепи), а также 4,9-диокса-бицикло[5.3.0]декан-8,10-дион-3,5-диол, включённый в цепь непосредственно (без метиленовых мостиков) – продукты IV (серии *-7-*).

Кислород-содержащие гетероциклы играют важную роль в биохимии природных соединений. Они присутствуют в остове фундаментально значимых макромолекул нуклеиновых кислот (НК = ДНК/РНК) и полисахаридов (ПС), в существенной мере определяя их структурно-функциональные особенности. Ряд таких свойств представляется возможным имитировать на базе производных DVЭМА.

Как видно на рисунке 1, маршрут I → I_{DER} ведёт к изомерным звеньям полимерной цепи, где “фуран”-подобные фрагменты чередуются с кислотными ($\sim\text{COX/Y} = \sim\text{COOH} \leftrightarrow \sim\text{COO}^- + \text{H}^+$). Такие кислотные производные DVЭМА более приближены к имитации остова НК, но не собственного, а чужеродного. В этом случае, как естественный ответ на экзогенное вторжение молекулярного образа “аналога носителя генома”, правомерно ожидать [4] эффект индукции

интерферона. Альтернативный маршрут II → II_{DER} продуцирует изомерию родственных пирану структур, приближенных к остову ПС и мимикрии, например, под вирус-восприимчивые кислотно-полисахаридные рецепторы клеток. Последствием этого может быть эффект конкурентного перехвата и нейтрализации вирусов.

Действительно, экспериментально полученные водорастворимые поликислоты, производные от DVЭМА ($X/Y = \text{OH}$), способны проявлять высокий уровень биологической функциональности, включая индукцию интерферона [4-7], иммуностимулирующую и прямую противовирусную защиту [7-10]. Препараты “DIVEMA”, известные в различных источниках под ещё более чем 100 наименованиями (синонимами)¹, обнаруживают широкий потенциал разнообразного биомедицинского применения [10-15]. Авторы данной статьи имеют собственный опыт экспериментальных

¹<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Divema#section=Depositor-Supplied-Synonyms>

и теоретических исследований биологической активности как простейших, так и сложно модифицированных производных ДВЭМА, включая оригинальные разработки высокоэффективных ингибиторов против ВИЧ, гриппа, герпеса, и других вирусных инфекций [1, 3, 4, 16-24].

В связи с этим, встаёт закономерно важный вопрос, каково соотношение различных гетероциклических изомеров в осто́ве этих соединений и действительно ли существенна их роль в реализации и регуляции тех или иных видов наблюдаемой активности. Однако практическому изучению роли изомерии в усилении конкретных видов биологической функциональности препятствовало то обстоятельство, что доступные экспериментальные данные (ЯМР, ИК и др.), ввиду неоднозначности их интерпретации [1, 10, 25-36], не позволяли прийти к ясной оценке изомерного состава ДВЭМА (табл. 1).

Поэтому в данной работе проведено независимое исследование этого вопроса методами квантово-химического моделирования с анализом расчётных кинетических (энергия активации) и термодинамических (энтальпия) приоритетов конкурентной регуляции изомерии в процессе синтеза

ДВЭМА. Подобные расчёты, специализированные на реакциях этого процесса, другими авторами ранее не публиковались.

Кроме упомянутых и отмеченных в литературе маршрутов **I** [10, 25-28, 33-36] и **II** [1, 14, 26, 29-36] в поле зрения данной работы включены также гипотетически допустимые альтернативы **III** и **IV**, возможность которых не рассматривалась, а невозможность оставалась до сих пор недоказанной². С учётом генезиса до 6 хиральных центров C^* в пределах каждого маршрута, суммарный диапазон оцениваемой изомерии рассматриваемой системы достигал 256 вариаций (по 64 стереоизомера в ряду 4 типов структурно изомерных разновидностей звеньев цепи).

МЕТОДИКА

Для квантово-химического моделирования достаточно сложной системы суб-реакций (до 256 изомерных продуктов на выходе) требовались экономные по времени, но точные расчёты кинетических и термодинамических параметров радикальных реакций. Применительно к системам

Таблица 1. Известные экспериментальные данные и их интерпретации относительно маршрутов и цикло-изомерного состава продуктов синтеза ДВЭМА

Условия синтеза			Методы анализа	Интерпретация маршрута и цикло-изомерного состава				Источник данных
T, °C	Растворитель	ε		I	II	III	IV	
				5-членные	6-членные	6-членные	7-членные	
50-70	бензол, ксилол, хлороформ, C ₂ H ₄ Cl ₂ , ДМФ	2-3, 5, 10, 37	ИК, хим. анализ*, ЯМР ¹ H	–	постулировано и “подтверждено”	–	–	[29-31]
–	–	–	хим. аналоги**	более вероятны	менее вероятны	–	–	[10]
–	–	–	СР, ГПХ, Вязк.***	подтверждено	не подтвержд.	–	–	[25]
–	бензол, толуол	2	ЯМР ¹³ C	~ 44 мол. %	~ 56 мол. %	–	–	[33, 34]
–	–		ЯМР ¹³ C, 2D-COSY			–	–	[35, 36]
60	хлороформ	5	ЯМР ¹³ C	подтверждено	не подтверждено	–	–	[26, 27]
–	хлороформ	5	ЯМР, FTIR		не подтверждено	–	–	[28]
72-80	циклогексанон	18	ЯМР ¹ H и ¹³ C;	менее вероятны, но выгоднее по энтропии	более вероятны и выгоднее энергетически	–	–	[32]
–	ацетон	21	ЯМР ¹ H и ¹³ C, FTIR	подтверждено	не подтверждено	–	–	[28]
60	ацетон	21	ЯМР ¹ H и ¹³ C, FTIR	–	принято	–	–	[14]
60	ацетон + CS ₂	3↔21	ЯМР ¹³ C	< 10 мол. %	> 90 мол. %	–	–	[26]

Примечание. ϵ – диэлектрическая постоянная растворителя. * – Химический анализ обработкой полимера иодоводородной кислотой; ** – анализ известных данных аналогичной теломеризации диаллиловых и дивиниловых эфиров ведущей, в основном, к 5-членным циклам; *** – анализ светорассеяния (СР), гель-проникающей хроматографии (ГПХ) и характеристической вязкости с расчётом характеристического отношения C_∞ (гибкости), выполненные для полных метил-эфирных производных ДВЭМА (рис. 1, $X = Y = OCH_3$). Прочерк (–) означает отсутствие данных.

²Отметим, в частности, что, несмотря на разную последовательность формирования, изомерные звенья маршрутов **II** и **III** имеют зеркально близкую структуру, отличаясь лишь противоположной ориентацией относительно “хвоста” и “головы” полимерной цепи ДВЭМА. Это принципиально ограничивает доказательство маршрута именно **II**, но не **III** (и наоборот) с применением только экспериментальных методов (ЯМР и др.).

исследуемого типа нами была проведена предварительная селекция рациональной методологии вычислительного эксперимента [37]. Кроме экономичности и точности расчёта энергий активации (E_a) и энтальпии (ΔH_r), выверяемых на примерах экспериментально охарактеризованных простейших ("модельных") реакций, оценивали также соответствие метода специфике реакций углерод-центрированных радикалов с учётом увеличения размеров растущей полимерной цепи (см. ниже). В ряду широкого диапазона апробированных методик в качестве оптимальных выбраны: 1) M06-2X с базисными наборами 6-311+G(d) и 6-311+G(2df,p), 2) ONIOM M06-2X/6-311+G(d):B3LYP/6-31G(d) и 3) B3LYP/6-31G(d) [37].

Квантово-химические вычисления проведены с использованием программных инструментов Gaussian 09 [38] и ORCA [39]. Для расчёта параметров радикал-содержащих систем, применялась волновая функция, не ограниченная по электронным спинам. Релаксационное сканирование поверхности потенциальной энергии проведено в рамках теории функционала плотности (DFT) с применением обменно-корреляционного функционала B3LYP [40] в диапазоне базисных наборов от 6-31G(d) до 6-311+G(d,p). Геометрию молекул переходных состояний и интермедиатов оптимизировали с применением гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP, базисного набора 6-31G(d). Пути реакций определяли методом внутренней координаты реакции (IRC). Последующие энергетические параметры вычисляли в рамках метода DFT с использованием гибридного метафункционала M06-2X [41] в диапазоне базисных наборов от 6-31G(d) до 6-31+G(2df,p). Дополнительно применяли теорию самосогласованного поля молекулярных орбиталей как линейных комбинаций атомных орбиталей (SCF MO LCAO), учитывая электронную корреляцию в рамках теории возмущений Møller-Plesset второго порядка (ROMP2) с базисным набором 6-311+G(3df,2p) [42]. Термодинамические функции вычисляли в приближении "жёсткий ротатор – гармонический осциллятор". Ноль-точки колебательных энергий (ZPVEs) получали из частот гармонических колебаний, определенных по методам [43-45]. Температурные поправки значений E_a и ΔH_r для перехода к температуре 0°K и обратно (к интересующей нас температуре T в пределах термической стабильности ДВЭМА – не более 373°K) определяли на основе соотношения (1) применительно к конденсированной фазе [46].

$$E_a(T) = E_0 + \Delta \Delta H^\ddagger(T) + RT \quad (1).$$

Значения $\Delta \Delta H^\ddagger(T)$ для $E_a(T)$ и $\Delta \Delta H(T)$ для $\Delta H(T)$ получали [37], используя частотные модели, рассчитываемые на базе DFT B3LYP и M06-2X методов, масштабированных согласно [43-47].

Электростатический эффект растворителя оценивали в неявной форме – в рамках модели самосогласованного по равной плотности поляризуемого континуума (SCIPCM) [48], учитывая растворитель через его диэлектрическую константу (ϵ).

Верификация подходящих вычислительных процедур проведена через предварительное моделирование "тест-модельных" реакций, а затем – "тест-маршрутов" в пределах направлений I и II исследуемого процесса полимеризации [37]. Такое тестирование показало хорошее соответствие известным экспериментальным данным [37]. В частности, расчётные значения E_a и ΔH_r выявили кинетическую и термодинамическую неконкурентоспособность побочных реакций гомополимеризации ($\sim D^\bullet + D$ или $\sim A^\bullet + A$) по сравнению с перекрёстным (чередующимся) присоединением ($\sim D^\bullet + A$, затем $\sim A^\bullet + D$, и т.д.). Это согласуется с двумя экспериментальными фактами. В системе ДВЭ + МА + инициатор примеси гомополимерных продуктов не обнаруживаются, а полимер имеет чередующуюся структуру $\sim [ДВЭ(МА)-чер-МА]_n$ с итоговым составом ДВЭ : МА = 1 : 2 [1, 5, 8, 10, 25-28]. Такие структура и состав точно соответствуют строгой последовательности роста звена (однозначно вытекающей из расчётов): присоединение радикального центра $\sim MA^\bullet$ к первой связи C=C ДВЭ, образующегося центра $\sim ДВЭ^\bullet$ – к молекуле МА, затем $\sim MA^\bullet$ – ко второй связи C=C ДВЭ (с циклизацией), а затем $\sim ДВЭ^\bullet_{(МА)}$ – ко второй молекуле МА и образованию очередного центра $\sim MA^\bullet$. Та же последовательность повторяется далее для каждого очередного звена растущей цепи.

Предварительное тестирование в пределах направлений I и II [37] позволило также оценить значимость, либо несущественность, учёта ряда эффектов, допустимых для исследуемого процесса сополимеризации.

Эффекты размера цепи, растворителя и температуры

Учёт роста размера цепи важен для выяснения двух вопросов: 1) влияет ли размер цепи на энергетические характеристики реакций и 2) в какой мере выбранные вычислительные методы обеспечивают точность описания элементарных реакций с ростом степени полимеризации. Предварительно этот аспект был рассмотрен нами в работе [37] на примере маршрута I. Увеличение размеров растущего радикала $\sim R^\bullet$ в последовательности повышения степени полимеризации ($n = 0 \rightarrow 1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \dots$) от $C_8H_9O_4$ до $C_{40}H_{37}O_{22}$, как было показано, существенно не влияет на реакционную активность радикальных центров роста (табл. 2).

Коэффициенты корреляции между рядами данных, полученных на различных степенях полимеризации с применением отобранных методов, составили: 0,937-0,975 и 0,971-0,999 по значениям E_a и ΔH_r , соответственно. Таким образом, наблюдается близкая воспроизводимость расчётных величин E_a и ΔH_r в пределах однотипных суб-реакций независимо от уровня n . То есть, реакционная активность радикального центра определяется его ближайшим химическим окружением без значительного влияния размеров уже сформированной цепи. Это позволяет значения, вычисленные на упрощённых моделях

Таблица 2. Зависимость расчётных величин E_a и ΔH_r (кДж/моль) от степени полимеризации (размера моделируемой цепи)

Степень полимеризации (<i>n</i>)	Метод*	Последовательность однотипных суб-реакций роста и циклизации цепи							
		рост		рост		циклизация		рост	
		$\sim A^\bullet + D \rightarrow \sim AD^\bullet$		$\sim D^\bullet + A \rightarrow \sim DA^\bullet$		$\sim D-A^\bullet \rightarrow \sim D^\bullet_{(A)}$		$\sim D^\bullet_{(A)} \rightarrow \sim D_{(A)}A^\bullet$	
		E_a	ΔH_r	E_a	ΔH_r	E_a	ΔH_r	E_a	ΔH_r
Размер $\sim R^\bullet$ на выходе		$\rightarrow C_8H_9O_4$		$\rightarrow C_8H_9O_4$				$\rightarrow C_{12}H_{11}O_7$	
0	M06-2X/a	22,2	-72,6	3,6	-91,8	27,8	-45,2	16,9	-110,9
	B3LYP/б	20,8	-56,9	2,3	-76,6	23,2	-30,5	19,6	-96,9
	ONIOM/с	—	—	—	—	—	—	18,5	-102,4
Размер $\sim R^\bullet$ на выходе		$\rightarrow C_{16}H_{17}O_8$		$\rightarrow C_{20}H_{19}O_{11}$				$\rightarrow C_{24}H_{21}O_{14}$	
1	M06-2X/a	29,6	-56,8	4,9	-77,2	21,2	-39,6	14,9	-105,2
	B3LYP/б	30,3	-42,3	-0,9	-65,4	15,9	-29,7	21,4	-92,1
	ONIOM/с	29,1	-62,9	1,9	-90,7	17,6	-33,7	17,7	-99,1
Размер $\sim R^\bullet$ на выходе		$\rightarrow C_{28}H_{27}O_{16}$		$\rightarrow C_{32}H_{29}O_{18}$				$\rightarrow C_{36}H_{31}O_{21}$	
2	M06-2X/a	27,6	-60,0	—	—	—	—	—	—
	B3LYP/б	27,1	-56,4	—	—	—	—	—	—
	ONIOM/с	26,6	-56,1	2,1	-75,0	15,0	-35,8	23,5	-96,7
Размер $\sim R^\bullet$ на выходе		$\rightarrow C_{40}H_{37}O_{22}$		—		—		—	
3	ONIOM/с	25,4	-61,6	—	—	—	—	—	—
Среднее значение		26,5±2,5	-58,4±5,2	2,3±1,3	-79,5±7,9	20,1±4,0	-35,8±4,5	-18,9±2,2	-100,5±4,9
Коэффициенты корреляции (R^2) при сравнении рядов расчётных данных на различных уровнях $n = 0-3$									
M06-2X/6-311+G(2df,p)					0,939 (E_a)			0,996 (ΔH_r)	
B3LYP/6-31G(d)					0,975 (E_a)			0,999 (ΔH_r)	
ONIOM/M06-2X/6-311+G(2df,p):B3LYP/6-31G(d)					0,937 (E_a)			0,971 (ΔH_r)	

Примечание. Значения E_a и ΔH_r приведены для температуры 0°K. * - M06-2X/a = M06-2X/6-311+G(2df,p), B3LYP/б = B3LYP/6-31G(d), ONIOM/c = ONIOM/M06-2X/6-311+G(2df,p):B3LYP/6-31G(d).

(размерами до 24 атомов C) начальных этапов процесса ($n = 0-1$), адекватно экстраполировать для характеристики и более высоких степеней полимеризации ($n = 2, 3, \dots$) без необходимости дополнительных расчётов укрупнённых моделей (28–40, ... атомов C) растущей цепи.

Эффект растворителя, оцениваемый в рамках континуальной модели SCIPCM, также оказался малозначительным. Так, в реакциях циклизации и роста цепи абсолютные величины отклонений E_a , рассчитанные для полярности $\epsilon=40^3$, в основном, не превышали 0,1–0,4 кДж/моль. Как в предыдущей [37], так и текущей работе возможные эффекты среды в явной молекулярной форме не рассматривались. Ввиду широкого ассортимента (>15) различных растворителей, используемых в синтезе ДВЭМА, детализация такой специфики – предмет отдельного исследования. При этом для выявления и сравнительной оценки возможных влияний молекул среды необходим базовый уровень первичных данных (“без растворителя”), моделируемый в статье текущей.

Температурные эффекты при вариации температур в диапазоне от 0°K до стандартной (298,15°K) и выше – до типичной температуры синтеза ДВЭМА (323,15°K) тоже оказались невысокими [37]: |0,1–1,8| кДж/моль по энергии активации и |1,8–6,0| кДж/моль – по энтальпии реакций (табл. 3). При этом для мономолекулярных реакций циклизации требуемые поправки минимальны ($|E_a(T) - E_0| \leq 0,5$ и $|\Delta H(T)| \leq 3,2$ кДж/моль).

Таким образом, достаточно точное описание изучаемой системы может быть представлено к дальнейшему рассмотрению без существенных поправок для учёта вышеперечисленных эффектов.

В предыдущей работе [37] вышеописанные методы были апробированы лишь по тестовым вариантам маршрутов I и II (без детализации стереоизомерии). В текущей публикации представлено развернутое исследование всех маршрутов I–IV в детализации как регио-селективной (структурной), так и хирально обусловленной (оптической) изомерии.

³Значение $\epsilon=40$ выбрано ввиду того, что это наиболее высокая полярность в ряду >15 органических растворителей, которые на практике применяются в процессах синтеза ДВЭМА [1, 3, 5, 12, 25–28], при этом типичные для данного случая растворители имеют $\epsilon=2-4$ (бензол, хлороформ) и 15–20 (кетоны), таблица 1. Более полярные протонные растворители, включая воду, химически активны в отношении ангидридных групп МА (рис. 1) и в синтезе ДВЭМА не применяются.

АНАЛИЗ ИЗОМЕРИЗАЦИОННОЙ ЦИКЛОМИМИКРИИ ОЛИГОМЕРОВ "ДИВЭМА"

Таблица 3. Расчётные температурные поправки энергии активации для конденсированной фазы ($\Delta E_a = E_a(T) - E_0 = \Delta \Delta H^\ddagger(T) + RT$) и энтальпии реакций $\Delta \Delta H(T)$ в кДж/моль*

Элементарная реакция в последовательности формирования звена	комментарий	T, °K	$E_a(T) - E_0 = \Delta \Delta H^\ddagger(T) + RT$	$\Delta \Delta H(T)$
$\sim MA^\bullet + DV\dot{E} \rightarrow \sim MA-DV\dot{E}^\bullet \approx \sim DV\dot{E}^\bullet$	бимолекулярный рост цепи	298,15	-1,8	-5,5
		323,15	-1,7	-5,2
$\sim DV\dot{E}^\bullet + MA \rightarrow \sim DV\dot{E}-MA^\bullet$	бимолекулярный рост цепи	298,15	-1,7	-6,0
		323,15	-1,7	-5,7
$\sim DV\dot{E}-MA^\bullet \rightarrow \sim DV\dot{E}^\bullet_{(MA-5)}$	внутримолекулярная 5-экзо циклизация	298,15	-0,1	-1,9
		323,15	+0,3	-1,8
$\sim DV\dot{E}-MA^\bullet \rightarrow \sim DV\dot{E}^\bullet_{(MA-6)}$	внутримолекулярная 6-эндо циклизация	298,15	-0,5	-3,0
		323,15	-0,1	-3,2
$\sim DV\dot{E}^\bullet_{(MA-5)} + MA \rightarrow \sim DV\dot{E}_{(MA-5)}-MA^\bullet$	бимолекулярный рост цепи	298,15	-1,2	-4,2
		323,15	-1,2	-4,3
$\sim DV\dot{E}^\bullet_{(MA-6)} + MA \rightarrow \sim DV\dot{E}_{(MA-6)}-MA^\bullet$	бимолекулярный рост цепи	298,15	-1,4	-4,0
		323,15	-1,0	-4,2

Примечание. * - Поправки определены для повышения температуры от 0°K до 298,15°K и 323,15°K согласно формуле (1) по вышеописанной методологии с применением расчётного метода M06-2X/6-31+G(2df,p) [37].

Таблица 4. Четыре основных типа суб-реакций многократного формирования звеньев цепи ДВЭМА

Индекс	Обозначение реакции	Комментарий	Вклад в изомерию	
			регио-селективный	хиральный (*)
1	$\sim A^\bullet + D \rightarrow \sim D^\bullet$	Бимолекулярное присоединение акцепторного радикала $\sim A^\bullet$ к донорному мономеру D	стартовая точка разветвления либо к I/II, либо к III/IV маршрутам	последний *C предыдущего звена и первый *C на пути III/IV
2	$\sim D^\bullet + A \rightarrow \sim DA^\bullet$	Бимолекулярное присоединение донорного радикала $\sim D^\bullet$ к акцепторному мономеру A	—	завершение двух *C по любому пути I-IV
3	$\sim DA^\bullet \rightarrow \sim D^\bullet_{(A\ cycl)}$	Моно-/(внутри-)молекулярное закрытие цикла присоединением A^\bullet -центрированного радикала ко второй C=C связи остатка D	следующая развилка к моно маршрутам I/II или III/IV в рамках пред-селекции 1	завершение 4-х *C на пути I/III, но 3-х *C на пути II/IV
4	$\sim D^\bullet_{(A\ cycl)} + A \rightarrow \sim D_{(A\ cycl)}A^\bullet \approx \sim A^\bullet$	Бимолекулярное присоединение донорного радикала $\sim D^\bullet_{(A\ cycl)}$ к акцепторному мономеру A	—	завершение пяти *C по любому пути
Радикалы $\sim A^\bullet$, образуемые на выходе реакций 4, могут инициировать следующие циклы реакций 1-4				

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный анализ исследуемой системы

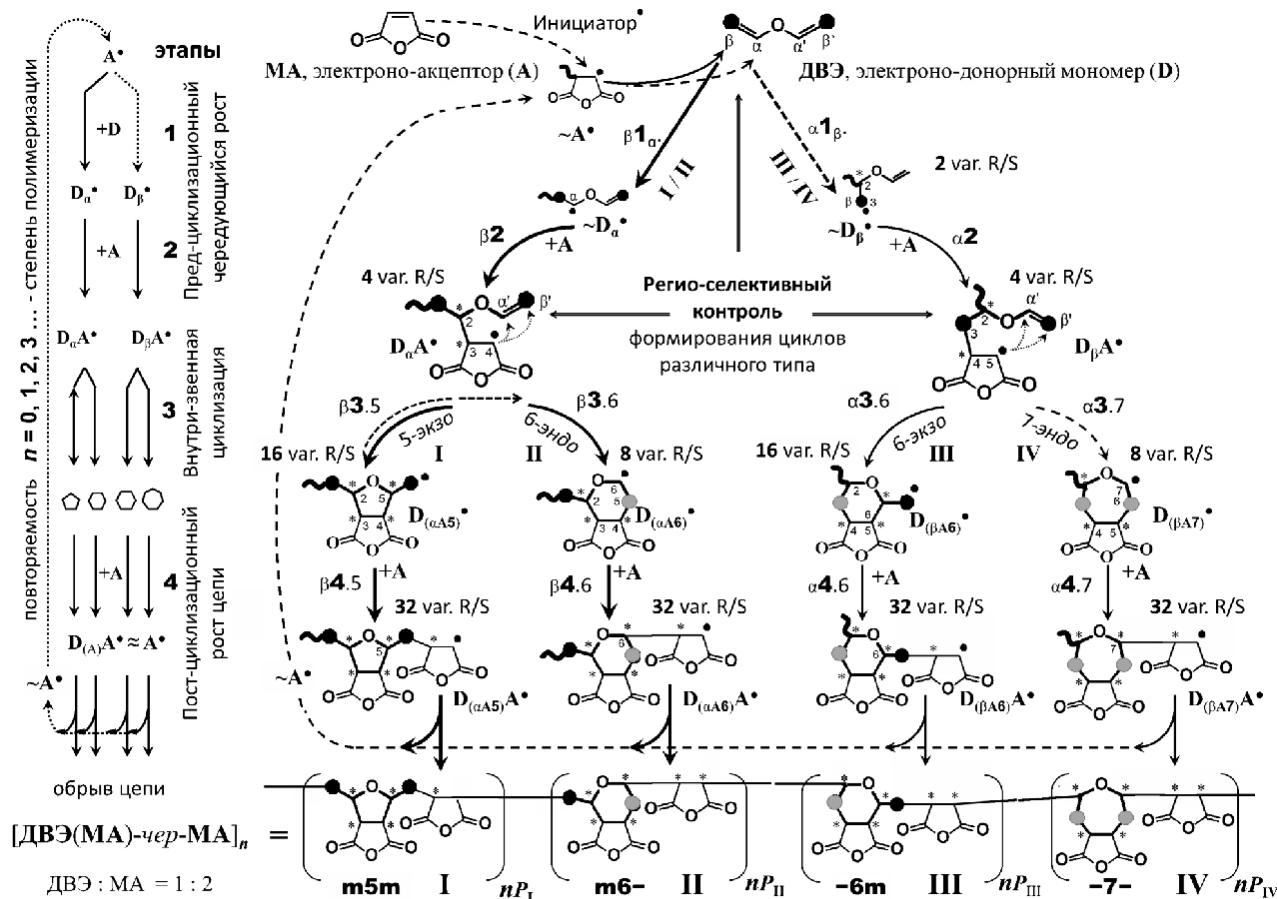
Полная схема (карта) гипотетически возможных маршрутов формирования звеньев цепи ДВЭМА общей формулы $[-D(A)-A-]_n$ с пошаговым разветвлением на изомерно-альтернативные суб-маршруты I-IV и генезисом хиральных центров представлена на рисунке 2.

Рассматриваемый процесс – это достаточно сложная система последовательных, конкурирующих и параллельных суб-реакций (необратимых или обратимых). На представленной схеме не показаны некоторые спекулятивно допустимые побочные реакции, например, гомополимеризации ($\sim D^\bullet + D$ или $\sim A^\bullet + A$). Как было отмечено выше (раздел Методика), в случае ДВЭМА реакции такой

специфичности крайне маловероятны по сравнению с более конкурентным перекрестным чередованием акцепторных и донорных пар радикал + мономер (учитывая для D обе связи C=C). Следовательно, адекватное исследование процесса вполне правомерно с учетом вариаций перекрестного присоединения исключительно (рис. 2).

Схема на рисунке 2 показывает, что образование любого звена $\sim[-D(A)-A-]~$ полимерной цепи требует завершенной последовательности четырёх этапов – типов реакций, индексированных как 1, 2, 3 и 4 и охарактеризованных в таблице 4.

Конечно, каждый из четырёх маршрутов I, II, III, и IV, ведущих к различным группам циклоизомерии (*m5m*, *-6m*, *m6-* и *-7-*, соответственно) подразумевает свой отдельный ряд специфических суб-вариантов реакций 1-4.



где $P_I + P_{II} + P_{III} + P_{IV} \leq 1$ – сумма парциальных вероятностей образования в цепи ДВЭМА изомерных продуцентов I, II, III и IV маршрутов

Рисунок 2. Полная схема исследуемой системы реакций сополимеризации ДВЭ и МА. Точки критической регуляции структурной изомерии по регио-селективному принципу локализованы в зонах реакций типа 1 и 3, где осуществляется поэтапный двухуровневый регио-селективный контроль парных разветвлений. Именно они определяют предельно допустимое поэтапное разветвление на 4 (не более и не менее) маршрута I-IV, ведущих к четырём возможным вариантам “структурной” цикло-изомерии звеньев цепи ДВЭМА. Независимо от специфики изомерии, формирование каждого звена состава $[DVE(MA)_{бицикл}\text{-}цикл\text{-}MA]$ требует строго пошагового завершения последовательности именно четырёх типов элементарных реакций 1, 2, 3 и 4 (отнесённых к соответствующим этапам – 2 шага предциклизационного роста, циклизация, постциклизационный рост – см. слева). Парциальные вероятности (P) образования структурно-изомерных вариантов звеньев цепи обозначены внизу и подлежат количественной оценке на основе расчётных данных (подраздел “Кинетические и термодинамические приоритеты изомерии звеньев”). Поэтапный генезис хиральных центров, ответственных за разветвления по стерео-изомерам, обозначен маркерами * с указанием количества R/S вариаций (var. R/S) для каждого этапа. Детальное описание приведено в тексте.

Региоселективные предпосылки маршрутов I-IV

Анализ схемы (рис. 2) ясно обнаруживает два уровня точек разветвления, которые определяют разделение потока реакций именно на четыре частных маршрута I-IV – благодаря, соответственно, четырём различным комбинациям регио-селективности, разрешённой рассматриваемым процессом.

Первое разделение возможно в зоне реакций типа 1 в силу двух вариантов направления атаки $\sim A^\bullet$ на C=C связь D, а именно, в позиции возле кислорода (α), или в следующей позиции (β). Так, β -ориентированная атака ведёт к β -центрированному радикалу $\sim D_\alpha^\bullet$ (суб-реакция $\beta 1_\alpha$), открывая возможность только для маршрутов I или II. Противоположно

направленная атака, генерируя β -центрированный радикал $\sim D_\beta^\bullet$ (суб-реакция $\alpha 1_\beta$), запрещает вышеотмеченные маршруты, но разрешает движение в сторону маршрутов III или IV исключительно.

Далее следующие суб-реакции $\beta 2$ и $\alpha 2$, соответственно, ведут ко второму рубежу прекурсоров разветвления $\sim D_\alpha A^\bullet$ и $\sim D_\beta A^\bullet$. Оба позволяют аналогичную регио-селективность, но в отношении A-центрированных радикалов в их атаках либо α' , либо β' позиций при второй C=C связи остатка D в зоне реакций 3 – внутримолекулярной циклизации. Радикал $\sim D_\alpha A^\bullet$ позволяет 5-экзо (α' -селективное) или 6-эндо (β' -селективное) закрытие кольца в направлении 5- или 6-членных циклов серии $m5m$ или $m6-$, как продуктов суб-реакций $\beta 3.5$ или $\beta 3.6$

вдоль маршрутов **I** или **II**, соответственно. Параллельно радикал $\sim D_{\beta}A^{\bullet}$ разрешает иные маршруты, а именно **III** или **IV** к α' -селективной 6-экзо циклизации или β' -ориентированной 7-эндо циклизации в направлении 6- или 7-членных колец серии -6т или -7- через суб-реакции α 3.6 или α 3.7.

Следующие реакции типа 4 (β 4.5, β 4.6, α 4.6, и α 4.7) не влияют на выбор направления маршрута непосредственно. Однако, они могут быть критическим фактором запрета обратимости реакций 3, необратимо захватывая соответствующие радикалы $\sim D_{(\alpha A5)}^{\bullet}$, $\sim D_{(\alpha A6)}^{\bullet}$, $\sim D_{(\beta A6)}^{\bullet}$, или $\sim D_{(\beta A7)}^{\bullet}$ и таким образом предотвращая обратное раскрытие их колец (в направлении реселекции в зоне реакций 3).

В итоге мы имеем дело с двумя рубежами регио-селективно специфических точек бинарного разветвления. Первый из них возникает на уровне стартовых реакций 1 (в зоне пред-циклизационного роста), а вторичные – во время собственно циклизации в рамках реакций 3 (возможная обратимость которых может прерываться при вовлечении в реакции 4). В результате, вышеуказанные факторы способны предопределять гипотетически до четырёх различных маршрутов (**I-IV**) в направлении, соответственно, четырёх разных типов циклов (т5т, т6-, -6т, или -7-). Однако, только регио-селективные вариации не покрывают максимально возможное разнообразие изомерии без дополнительного учёта факторов хиральности.

Образование хиральных центров в процессе формирования звеньев

Появление хиральных центров в процессе последовательных превращений в формировании звеньев цепи ДВЭМА отражено на рисунке 2 маркерами * и кратко прокомментировано в таблице 4. Дополнительно следует отметить, что генезис хиральности вдоль альтернативно конкурирующих маршрутов протекает не одинаково.

В пределах реакций 1 первый центр *C формируемого звена появляется лишь в результате α -регио-селективной атаки радикала через суб-реакцию α 1 β , приводя к первому C атому, обретающему 4 различных заместителя в структуре головного радикала $\sim D_{\beta}^{\bullet} = \sim *CH(C^{\bullet}H_2)-O-CH=CH_2$. Конкурирующая β -селективная атака через суб-реакцию β 1 α ведёт к другому радикалу $\sim D_{\alpha}^{\bullet} = \sim CH_2-C^{\bullet}H-O-CH=CH_2$ без хиральных центров. С другой стороны, как реакция α 1 β , так и β 1 α играют равную роль в финальном завершении последнего центра хиральности предшествующего звена при его концевом остатке A: $\sim A^{*} + D \rightarrow \sim A^{*}-D_{\alpha/\beta}^{\bullet}$ (см. ниже).

Реакции 2 насыщают хиральность до двух атомов *C в формируемой структуре радикалов $\sim D^{*}A^{*}$, конкретно в позициях 2, 3 или 2, 4 для радикалов $\sim D_{\alpha}^{*}A^{*}$ или $\sim D_{\beta}^{*}A^{*}$ вдоль реакций β 2 или α 2, соответственно. Таким образом, пред-циклизационная зона способна генерировать $2^2 = 4$ варианта R-/S- стереоизомеров как для $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}$, так и для $\sim D_{\beta}A^{\bullet}$ региоизомерных вариаций перед циклизацией.

Реакции циклизации 3 ведут к дальнейшему увеличению числа *C центров также неодинаково – в зависимости от эндо- или экзо-типа регио-селективности закрытия кольца. Так, α' -селективная циклизация закрывает циклы меньшего размера, связывая $C_{\alpha'}$ (второй C=C группы остатка D) и перенося радикальный центр к $C_{\beta'}$, который остаётся вне кольца, то есть, в экзо-циклической позиции (для непосредственного включения в полимерную цепь). Такая экзо-циклизация реализуется в суб-реакциях β 3.5 или α 3.6, приводя к фуран- или пиран- родственными радикалам $\sim D_{(\alpha A5)}^{\bullet}$ или $\sim D_{(\beta A6)}^{\bullet}$, соответственно. Напротив, β -селективная циклизация формирует кольца большего размера, вовлекая оба атома и $C_{\beta'}$ и $C_{\alpha'}$ внутрь структуры кольца и перенося активный радикальный центр на $C_{\alpha'}$, то есть, в эндо-циклическую позицию. Рассматриваемая эндо-циклизация происходит в рамках суб-реакций β 3.6 и α 3.7, ведя к пиран-родственным $\sim D_{(\alpha A6)}^{\bullet}$ или 7-членно-циклизованным $\sim D_{(\beta A7)}^{\bullet}$ радикалам.

Следует отметить, что эндо-циклический радикал-центрирующий атом C $^{\bullet}$ не может быть чётко идентифицирован как стабильный хиральный центр и, следовательно, эндо-циклизация обеспечивает на один ("завершённый") хиральный центр меньше, чем экзо-циклизация. В результате, в то время как экзо-циклизация (вдоль маршрутов **I** или **III**) увеличивает число *C до четырёх, эндо-селективность (вдоль маршрутов **II** или **IV**) обеспечивает лишь три завершённых *C центра, то есть, до 16 и 8 стереоизомеров, соответственно. Однако неопределённость хирального статуса эндо-циклизованного C $^{\bullet}$ атома⁴ трансформируется в определённо-фиксированную R-/S- конфигурацию через присоединение следующего мономера A в реакциях 4. Они повышают число C* центров до четырёх одинаково для всех маршрутов. Кроме этого, присоединение мономера A образует дополнительный хиральный центр при первом C атоме раскрывшейся двойной связи, а второй становится радикальным центром роста в голове цепи $\rightarrow \sim D^{*}(A^{*})A^{*}$ (см. продукты реакций 4 на рис. 2). Формируемая при этом 5-атомная хиральность, в завершении насыщается до шести *C центров на каждое звено, закрытие которого полностью завершается после присоединения мономера D через следующую реакцию 1 (см. ранее) $\rightarrow \sim [D^{*}(A^{*})A^{*}]-D^{\bullet}$. Таким образом, общая множественность хиральных центров на любое завершённое звено достигает шести *C, по любому из маршрутов **I-IV**, но со спецификой проявления и позиционирования у определённых C атомов, разreshённой каждым конкретным маршрутом.

Чёткое понимание полной картины релевантных точек разветвления и пошагового порядка возможного развития изомерии звеньев позволяет нам рационально выстроить исследование системы на базе количественных критериев кинетических и термодинамических приоритетов, оцениваемых вычислительным моделированием.

⁴Разрешающего быструю ротацию R-/S- позиционирования радикала в структурах $\sim D_{(\alpha A6)}^{\bullet}$ и $\sim D_{(\beta A7)}^{\bullet}$.

Кинетические и термодинамические приоритеты изомерии звеньев. Вводные замечания

Принимая в расчёт хорошо известную реакционно-химическую (энергетическую) эквивалентность энантиомерных пар, соответствующие энантиомерно-парные суб-маршруты подвергались вычислительному моделированию лишь по одному суб-маршруту. Это позволяло уменьшить число необходимых вычислений вдвое, а кинетические и термодинамические параметры для обоих суб-маршрутов принимались как эквивалентные.

Ниже мы не приводим полностью результаты вычислительных экспериментов с применением всех предварительно отобранных методов (B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-311+G(d), M06-2X/6-31+G(2df,p)), ссылаясь, в основном, на ряд данных, полученных методом M06-2X/6-31+G(2df,p), как достаточно репрезентативных. Рассматриваемые значения активационных барьеров (E_a) и энтальпии реакций (ΔH_r) вычислены для температуры 0°K и представлены в единицах измерения кДж/моль.

Энергетическая карта основных реакционных потоков

Обобщённая картина пошаговых энергий активации продвижения по конкурирующим маршрутам с соответствующими изменениями энтальпии показана на рисунке 3.

Данная карта по шкале кДж/моль представляет расчётные значения энергетических параметров системы для всех четырёх этапов каждого отображённого на ней частного суб-маршрута и позволяет наглядно сравнивать их в выборе наиболее вероятных приоритетов в общем потоке реакций.

Поэтапный анализ приоритетов. Межмолекулярный "предциклизационный" рост цепи

Начиная с первой зоны разветвляющихся реакций **1**, чётко видно, что пусковой этап роста звена наиболее вероятен через β -селективную атаку радикалом $\sim A^\bullet$ молекулы ДВЭ вдоль реакции β^1_α – в направлении маршрутов **I** и **II**, но не вдоль реакции α^1_β – по маршрутам **III** или **IV**. Это обусловлено тем, что барьер активации

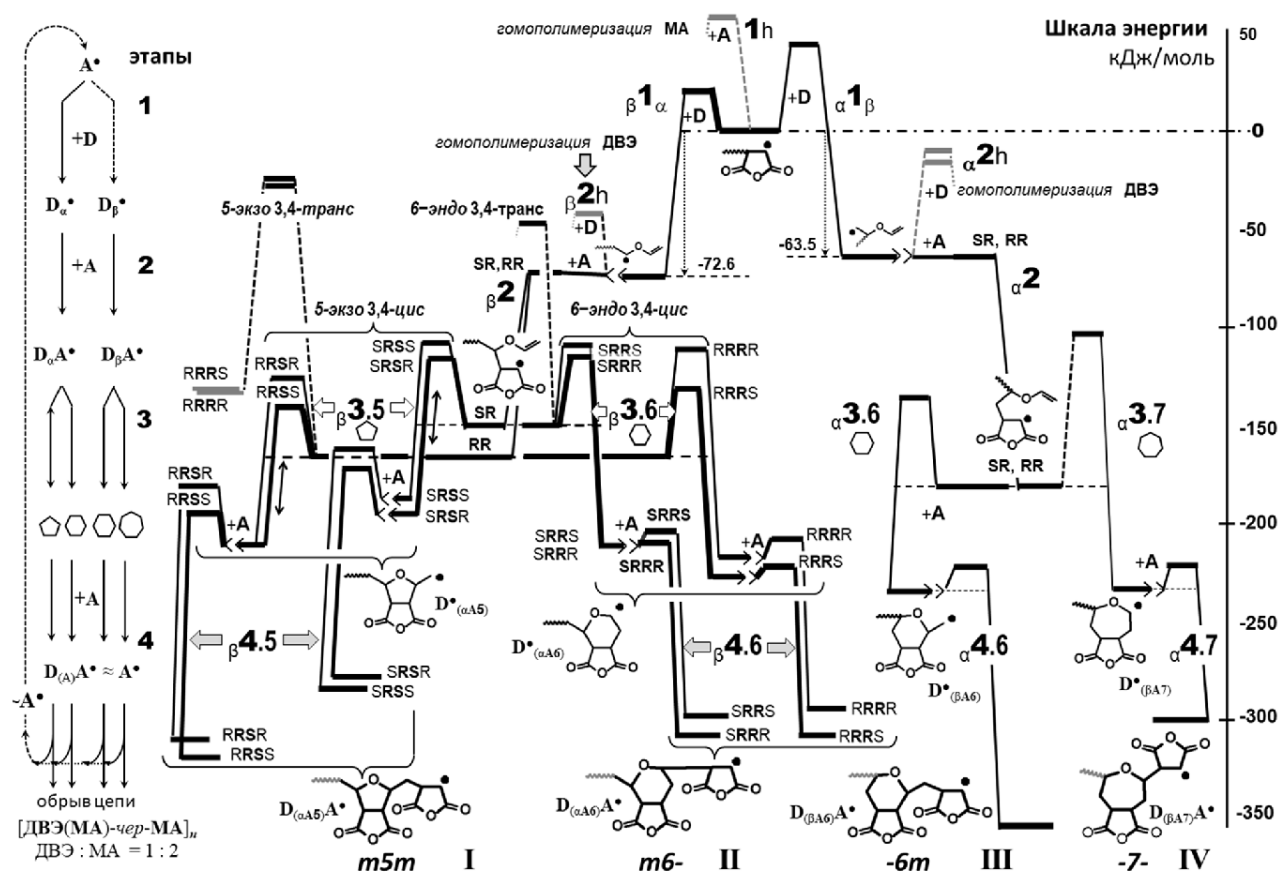


Рисунок 3. Обобщённая энергетическая карта маршрутов роста и изомеризации цепи. Шкала энергии (справа) отградуирована в масштабе кДж/моль. Формулы исходных радикалов изображены вблизи уровней энергии исходных реагентов, высота подъема для преодоления порогов движения реакции соответствует величине барьера активации (E_a), а глубина спуска относительно стартового уровня – изменению энтальпии (ΔH_r). Эти значения равны расчётным величинам E_a и ΔH_r с точностью метода расчёта – M06-2X/6-31+G(2df,p). Маркировка маршрутов, этапов и основных типов реакций соответствует таковой на рисунке 2 и в таблице 4. Разветвления реакций отражены распараллеливанием линий. Для лаконичности изображения расщеплений маршрутов по энантиомерам отражены условно лишь одним из них (например, маркировка SRRS подразумевает равновероятное образование также и RSSR по зеркально параллельному "эквивалентному" суб-маршруту – энергетически одной линией). Кинетически приоритетные суб-маршруты (через минимальные барьеры E_a) выделены утолщёнными линиями. Зоны наиболее вероятной обратимости реакций помечены двунаправленными стрелками.

β -присоединения вдоль β^1_{α} вдвое ниже, чем барьер α -присоединения по конкурирующей реакции α^1_{β} . Кроме того, в силу большего снижения энтальпии по первому направлению образуется более стабильный радикал, чем по второму. Таким образом, как по кинетическим, так и по термодинамическим критериям, очевиден явный приоритет старта в сторону маршрутов **I** и **II**, но не в направлении **III** или **IV**.

В первом приближении, согласно уравнению Аррениуса (2):

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad (2),$$

соотношение констант скоростей (k) однотипных реакций параллельно разветвляющихся из одной точки исходных реагентов примерно⁵ можно выразить уравнением (3):

$$k_i : k_j \approx e^{(E_{aj} - E_{ai})/RT} \quad (3).$$

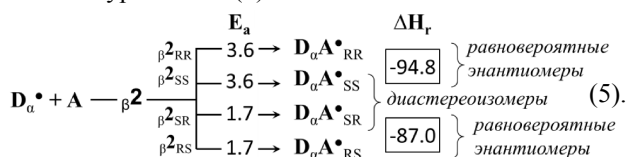
Соответственно, в этом случае, парциальную вероятность каждой суб-реакционной ветви и её продуктов (P_i) можно оценить по разнице энергий активации через уравнение (4)

$$P_i \approx k_i : (\sum k_j) = (\sum (k_j : k_i))^{-1} = (\sum e^{(E_{ai} - E_{aj})/RT})^{-1} \quad (4).$$

Применяя эту формулу для реакций β^1_{α} и α^1_{β} (где $E_{\beta^1_{\alpha}} - E_{\alpha^1_{\beta}} = 23,1$ кДж/моль) в области температуры, типичной для синтеза ДВЭМА ($T = 323^\circ\text{K}$), приходим к оценочной вероятности первой реакции $P_{\beta^1_{\alpha}} \approx 0,9998 \approx 1,000$. Это соответствует кинетическому контролю с подавляющим доминированием именно первой реакции, исключая вторую практически полностью. Варьирование температуры в экспериментально значимом диапазоне от 223°K до 373°K (выше начинается термодеструкция ДВЭМА [3]) ситуацию существенно не меняет: $P_{\beta^1_{\alpha}} \approx 0,999996 - 0,9994$.

Таким образом, практическую невозможность реализации маршрутов **III** и **IV**, рассмотренных нами впервые, можно считать доказанной (а теоретический интерес к событиям внутри зоны **III-IV** можно ограничить данными рисунка 3). Следовательно, далее основное внимание целесообразно сконцентрировать на развитии маршрутов **I** и **II**, при этом побочные процессы гомополимеризации, например, $\beta^1\text{h}$ и $\beta^2\text{h}$, также можно оставить без внимания ввиду ещё более высоких барьеров их активации (рис. 3).

Региоселективное разветвление реакций **1** по ветви суб-реакции β^1_{α} , продуцирует α -центрированные радикальные частицы типа $\sim D_{\alpha}^{\bullet}$. Далее они вовлекаются в реакции **2** (второго этапа), которые, как отмечалось выше, формируют два хиральных центра и, соответственно, допускают разветвление ещё на четыре подветви – к четырём оптически изомерным вариантам радикалов типа $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}$, система уравнений (5):



Активационные барьеры реакций группы β^2 весьма низки (<4 кДж/моль), что подразумевает очень быстрое присоединение радикалов $\sim D_{\alpha}^{\bullet}$ к молекулам МА, при этом снижение энтальпии велико (порядка -90 кДж/моль), а значит, эти реакции практически необратимы. Сравнение активационных барьеров стереоизомерно разветвлённых реакций показывает, что образование энантиомерной пары $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}_{SR}$ или $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}_{RS}$ кинетически более предпочтительно, чем конкурирующей пары $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}_{RR}$ или $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}_{SS}$, хотя последний вариант полностью не исключён.

По аналогии с вышеприведённой процедурой (по формуле (4)) предварительная оценка парциальных вероятностей рассматриваемых суб-реакций ($E_{\alpha, \beta^2RR} = E_{\alpha, \beta^2SS}$, $E_{\alpha, \beta^2RS} = E_{\alpha, \beta^2SR}$, $E_{\alpha, \beta^2RR} - E_{\alpha, \beta^2RS} = E_{\alpha, \beta^2SS} - E_{\alpha, \beta^2SR} = 1,9$ кДж/моль,) даёт следующий результат (при 323°K): $P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{RR}} = P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{SS}} \approx 0,165$ и $P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{SR}} = P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{RS}} \approx 0,335$. То есть, вероятность образования первой энантиомерной пары (RR/SS) $P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{RR}} + P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{SS}} \approx 0,33$ примерно вдвое ниже, чем второй (SR/RS) $P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{SR}} + P_{D_{\alpha}A^{\bullet}_{RS}} \approx 0,67$. Таким образом, на этапе 2 формируется до четырёх изомерных вариантов (с двукратным кинетическим лидерством пары $\sim D_{\alpha}A^{\bullet}_{SR} / \sim D_{\alpha}A^{\bullet}_{RS}$) как стартовых точек дальнейшего регио- и стереоселективного разветвления в процессе циклизации.

Внутримолекулярная циклизация

Региоселективное разветвление реакций **3** возможно по маршрутам 5-экзо (путь **I**) и 6-эндо циклизации (путь **II**). С учётом образования ещё двух хиральных центров 5-экзо-циклизованных радикалов плюс один явный и один динамично обратимый *C для 6-эндо-циклизованных радикалов, картина усложняется до 16 формально допустимых вариаций по каждому пути, и совокупно до 32 по обоим путям (**I** + **II**) (рис. 4).

Однако, как видно на рисунке 4, половина формально допустимых стереоизомеров имеют 3,4-транс-ориентированное сочленение замыкаемых циклов с жёсткими циклами остатков МА (см. справа). Это сопряжено с мощным геометрическим напряжением и энергетической невыгодностью образования таких изомеров, что чётко подтверждается данными вычислительного моделирования. На общей энергетической карте (рис. 3) показано, что кинетические барьеры по "3,4-транс-" суб-реакциям β^3 в 2-4 раза выше, чем по "3,4-цис-" направлениям, а изменение энтальпии может быть даже положительным. Другими словами, 3,4-транс-сочленение крайне маловероятно (что согласуется с данными ^{13}C ЯМР [27]) и нестабильно, чтобы соответствующие изомерные варианты принимать к дальнейшему рассмотрению.

В рамках 3,4-цис-сочленения колец (остаётся 16 вариантов) ситуация представлена на схеме (рис. 5).

⁵Принимая значения константы A близкими для однотипных реакций. Более точные кинетические исследования с дополнительными расчётами вклада энтропии и других эффектов требуют дополнительных вычислений и запланированы для будущих специализированных публикаций.

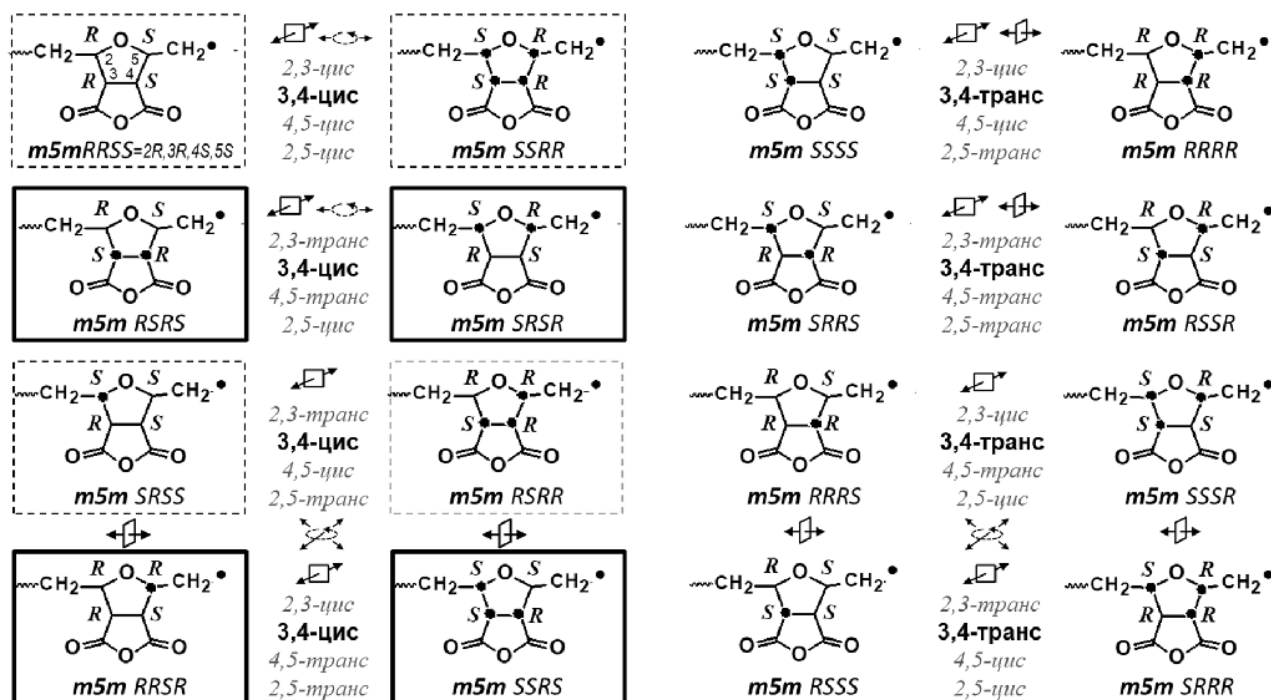
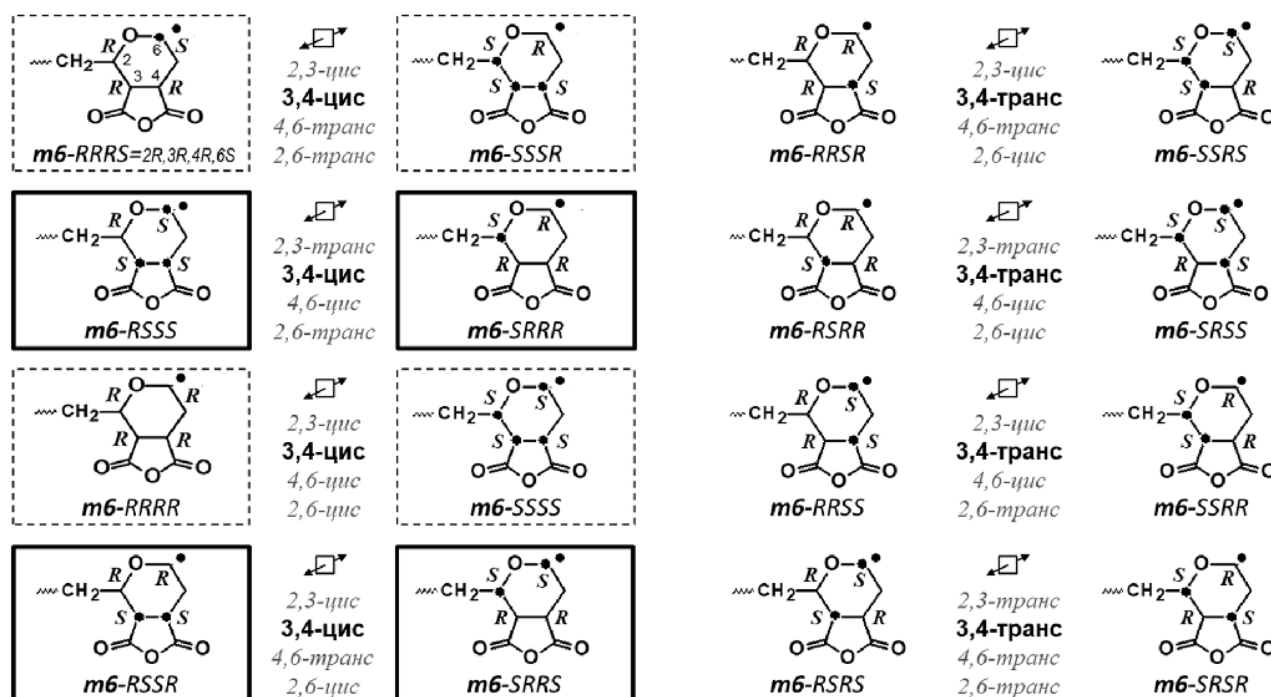
А. 5-экзо-циклизованные радикалы $\sim D^\bullet$ (αA5)

 Б. 6-эндо-циклизованные радикалы $\sim D^\bullet$ (αA6)


Рисунок 4. Изомерные вариации бициклических фрагментов звеньев ДВЭМА, формально возможные по маршрутам I (А) и II (Б). Чёрные точки на углеродном скелете бициклов обозначают пространственное позиционирование атома Н (при отмеченном атоме С) над плоскостью цикла. Показанные в правой половине варианты геометрически напряженного 3,4-транс-сочленения закрываемого кольца с кольцом остатка МА энергетически невыгодны. Более выгодное 3,4-цис сочленение соответствует разноименной хиральности в позициях 3 и 4 – XRSY или YSRX – для 5-экзо-циклизации, и одноименной – XRRY или YSSX – в случае 6-эндо-циклизации (X = R/S, Y = R/S). Для лаконичности здесь и далее оптическая изомерия идентифицирована символами R/S в порядке нумерации *С атомов без указания самих номеров атомов.

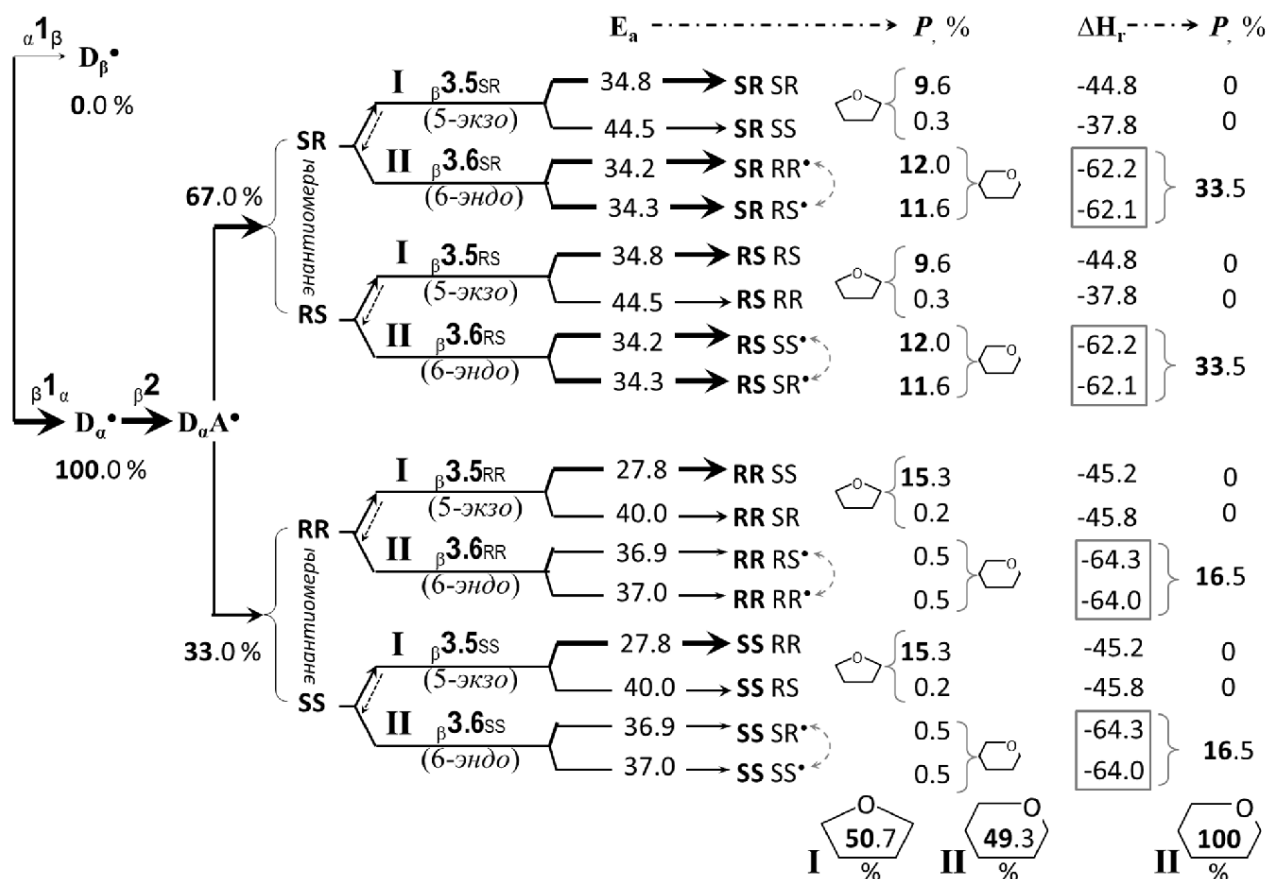


Рисунок 5. Схема последовательных разветвлений на маршруты I ("к фурану") и II ("к пирану") с расщеплением на 16 стерео-изомерных суб-маршрутов на этапе реакций 3. Приоритет кинетический выделен жирными стрелками, а термодинамический – рамками по значениям энтальпии. Дана также оценочная вероятность (P) каждого изомера в условиях кинетического и термодинамического контроля. В случае маршрута II последний "хиральный" атом С (позиция 6) одновременно несёт радикал, поэтому его R/S изомерия обозначена условно – как предпозиция ориентации радикала на R или S конфигурацию присоединения МА на следующем этапе 4. Энергетика таких радикалов, отличающихся лишь взаимной ориентацией атома водорода и орбитали неспаренного электрона, различается незначительно (не более 0,1 кДж/моль по значениям E_a и не более 0,3 кДж/моль по значениям ΔH_r).

Лидирующая на предшествующем этапе 2 пара равновероятных энантиомеров SR/RS через минимальные на этапе 3 кинетические барьеры ведет предпочтительно к двум вариантам 5-членных циклов (SRSR/RSRS) и четырём вариантам 6-членных циклов (SRRR*/RSSS*, SRRS*/RSSR*). Менее приоритетная на этапе 2 пара равновероятных энантиомеров RR/SS с выраженным кинетическим преимуществом на этапе 3 ведёт только по маршруту I к 5-членным циклам в двух вариантах (RRSS/SSRR), тогда как 6-эндо циклизация маршрута II оказывается кинетически мало конкурентоспособной.

Для условий кинетического контроля вероятность каждого из генерируемых стереоизомеров определяли произведением вероятности его конкретного предшественника (раздел "Межмолекулярный "предциклизационный" рост цепи") на парциальную вероятность, соответственно, одного из четырёх последующих разветвлений. Расчётные величины (по формуле (4)) в области $T = 323^\circ\text{K}$ представлены на схеме (рис. 5). Видно, что на выходе из этапа 3 общее соотношение 5-экзо и 6-эндо циклизированных

радикалов почти равное: 51% и 49%, соответственно. В интервале экспериментально значимых температур от 223°K до 373°K это соотношение меняется незначительно (46-52%) : (54-48%).

В контексте возможности термодинамической регуляции, во всех случаях, представленных на схеме (рис. 5), снижение энтальпии 5-членных циклов (с локализацией радикала на экзо-циклическом метиле) в 1,5-2 раза меньше такового для 6-членных конкурентов (где радикальный центр стабилизирован в эндо-циклической позиции). Это указывает на меньшую стабильность продуцентов 5-экзо-циклизации в сравнении с аналогами 6-эндо-циклизации и создаёт предпосылки обратимого раскрытия избирательно именно 5-членных колец с возможностью их перераспределения в 6-членные, как термодинамически более выгодные. В предельном случае полной реализации такой возможности, следует ожидать обнуления вероятностей 5-экзо циклической изомерии со 100% выходом только 6-эндо циклических модификаций (SRRR*/RSSS*, SRRS*/RSSR* и с меньшей вероятностью – RRRS*/SSSR*, RRRR*/SSSS*).

Таким образом, этап **3** определяет ключевые факторы возможной регуляции структурно- и стерео-циклической изомерии данного процесса в условиях переключения его регуляции по кинетическому либо термодинамическому принципу. Кроме того, критическим фактором прерывания обратимости 5-экзо-циклизации (в пользу 6-эндо альтернативы) является захват 5-экзо-циклизованных радикалов посредством их связывания со следующей молекулой МА, то есть, вовлечением их в реакции этапа **4**.

“Пост-циклизационный” рост цепи

Как видно на энергетической карте (рис. 3), кинетические барьеры реакций **4** (подобно реакциям **2**) довольно низки, а снижение энтальпии достаточно значительно (от -80 до -111 кДж/моль), чтобы эта группа реакций протекала быстро и практически необратимо. Это говорит о реалистичности сценария прерывания вышеупомянутой обратимости 5-экзо-циклизации на этапе **3** и, в итоге, могло бы стать причиной практической невозможности перевода системы в режим термодинамической регуляции (благоприятной для 6-членных циклов пиранового ряда, рис. 5). Однако следует учитывать ряд дополнительных факторов, рассмотренных нами ниже – в разделе “Расчётные и практические возможности регуляции изомерии”.

В пределах этапа **4** присоединение радикалов роста к молекуле МА происходит без избирательной селективности по позициям С=С связи присоединяемого мономера в силу симметрии его молекулярной структуры и реакционной эквивалентности обеих позиций. Но при завершающем закрытии звена дальнейшим кросс-присоединением молекулы ДВЭ (реакции **1** начала роста нового звена, табл. 1) наблюдается типичная для родственных сополимеров МА [27] и ДВЭМА [26] избирательность *транс*-ориентации включения МА в основную цепь, подтверждаемая и расчётами.

Расчётные и практические возможности регуляции изомерии

Как следует из раздела “Межмолекулярный “предциклизационный” рост цепи”, уже на первой развилке маршрутов – в зоне реакций $\beta_1\alpha$ и $\alpha_1\beta$ (рис. 2) – наблюдается доминирующий кинетический и значительный термодинамический приоритет первой реакции над второй, то есть, преимущество маршрутов **I** + **II** над маршрутами **III** + **IV**. Оценочная вероятность движения процесса по маршрутам **I** + **II**, как было показано, превышает 99,9%. Это означает практическую невозможность рассмотренной нами гипотетической альтернативы всех дальнейших суб-реакций в русле направлений **III** или **IV**.

Полученный, казалось бы, отрицательный результат моделирования этой пары гипотетических маршрутов, имеет, тем не менее, важное теоретическое и практическое значение. Он впервые дал доказательно обоснованное понимание практической невозможности выхода за пределы маршрутов **I** и **II**

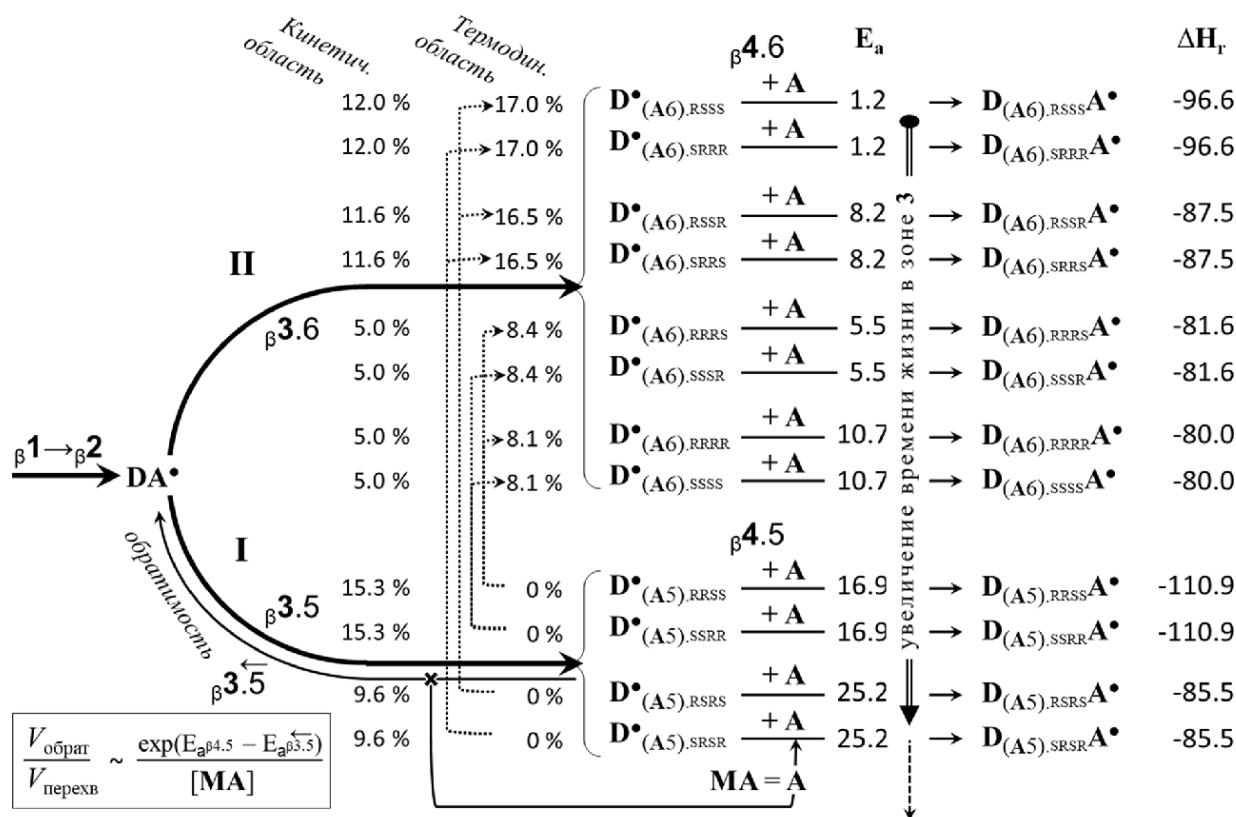
в сторону изомерии типа “-6m” и “-7-”, несмотря на формальную возможность атаки радикалами МА \cdot α -позиций ДВЭ (рис. 2). С практической точки зрения это говорит о том, что попытки экспериментального синтеза изомерных вариаций “-6m” и “-7-” обычным варьированием температур, концентраций, и других условий полимеризации, без регио-селективного катализа или ингибирования, малоперспективны. Становится ясным также, почему ни в одной из экспериментальных работ соответствующие изомеры в структуре ДВЭМА не обнаружены (табл. 1). Наконец, ценность полученных доказательств состоит и в том, что обычными экспериментальными методами (ЯМР, ИК, и др.) отличить изомерию направления **II** от изомерии **III**⁶ было бы весьма затруднительно в силу структурной близости изомеров m6- и -6m (с отличием лишь в ориентации относительно головы и хвоста цепи).

В рамках маршрутов **I** и **II** вслед за расщеплением на 4 ветви по причине хиральности двух атомов *С на этапе **2** (уравнения реакций (5)), разворачиваются решающие события структурной цикло-, а также стерео- изомеризации звеньев на этапе **3**.

Согласно проведенным расчётам, соотношение фуран- (маршрут **I**) и пиран- (маршрут **II**) родственных изомеров в цепи зависит от кинетического или термодинамического режима регуляции процесса. Теоретически при $T = 223-373^\circ\text{K}$ оно может варьироваться в пределах соотношений m5m : m6- от (46–52%) : (54–48%) – в условиях кинетического контроля, до 100% m6- – при термодинамическом приоритете. Как известно из публикаций [1, 10, 26, 29-36] и собственной [3, 24] практики синтеза ДВЭМА, в типичных экспериментальных условиях рост цепи (реакции **1**, **2** и **4**) идёт с высокой скоростью, предполагая преимущественно кинетический контроль. В этой связи долевое соотношение m5m : m6-, рассчитанное нами для кинетической регуляции, неплохо согласуется с экспериментальными оценками m5m : m6- $\approx 0,8 : 1$ (то есть 44 : 56) для образцов ДВЭМА, полученных в неполярных ($\epsilon \approx 2$) ароматических растворителях, и проанализированных с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C [33-36] (табл. 1).

Сдвиг процесса в область термодинамической регуляции циклообразования на этапе **3**, как отмечено в разделе 2.3, требует увеличения времени жизни радикалов $\text{D}^{\cdot}_{(\alpha\text{A}5)}$ в зоне **3** для возможности обратимого раскрытия 5-членных колец и перерециклизации в термодинамически более выгодные 6-членные циклы. Этому может препятствовать перехват радикалов $\text{D}^{\cdot}_{(\alpha\text{A}5)}$ молекулами МА, то есть вовлечение в необратимые реакции $\beta_4.5$ этапа **4**. Однако нужно учитывать одну важную особенность и одно существенное обстоятельство. Во-первых, в случае 5-экзо-циклизованных радикалов $\text{D}^{\cdot}_{(\alpha\text{A}5)}$ барьеры активации присоединения МА (16,9-25,2 кДж/моль) значительно выше, чем таковые в случае 6-эндо-циклизованных $\text{D}^{\cdot}_{(\alpha\text{A}6)}$ (1,2-10,7 кДж/моль) (рис. 6). То есть, скорость захвата первых молекулами МА избирательно выше, чем вторых.

⁶Именно маршрут **III** доминировал бы в кинетической конкуренции с **IV** на этапе **3** ($\alpha_3.6 / \alpha_3.7$), если бы реакция $\alpha_1\beta$ оказалась достаточно конкурентоспособной на стартовой развилке этапа **1** (рис. 3).



чем ниже концентрация $[MA]$ и выше энергия активации реакций $\beta 4$ ($E_{a,4}$) тем медленнее «перехват» в сторону роста и выше время жизни в зоне 3 для термодинамической регуляции циклизации

Рисунок 6. Энергетические характеристики реакций этапа 4 и их потенциал в прерывании обратимости реакций $\beta 3.5$ в сторону раскрытия «фурановых» и образования «пирановых» колец. Стереизомеры радикалов $D^{\bullet}_{(A5)}$, вероятность которых на выходе из зоны 3 менее 0,5% (рис. 5), на данном рисунке не представлены.

Это означает селективно более продолжительное время жизни именно $D^{\bullet}_{(A5)}$ с возможностью обратного раскрытия «фурановых» колец в пользу «пирановых» $D^{\bullet}_{(A5)} \rightarrow D_{\alpha}A^{\bullet} \rightarrow D^{\bullet}_{(A6)}$, а не противоположного сдвига $D^{\bullet}_{(A5)} \leftarrow D_{\alpha}A^{\bullet} \leftarrow D^{\bullet}_{(A6)}$.

Но главное обстоятельство заключается в том, что реакции 3 внутримолекулярные, тогда как реакции 4 – бимолекулярные. Значит, прерывающий эффект захвата радикалов $D^{\bullet}_{(A5)}$ молекулами МА можно контр-ограничивать: (i) прямым снижением концентрации МА, или (ii) диффузионными барьерами, (iii) МА-связывающими комплексами или (iiii) МА-конкурирующими агентами обратимого присоединения-отщепления радикалов. Такие возможности экспериментально доступны. В частности, в плане практического примера (iiii), весьма интересна работа Kunitake и Tsukino [26]. При введении в реакционную среду ДВЭ + МА + инициатор и растворитель (ацетон) дисульфида углерода авторы зафиксировали резкое снижение скорости роста (примерно на 2 порядка) и смещение изомерного состава ДВЭМА до 90% «пирановых» звеньев. Это приближается к расчётной оценке результата термодинамического, но не кинетического контроля. Возможность перехода к такому контролю за счёт замедления этапов роста (рис. 6) даёт теоретическое обоснование описанному экспериментально факту.

Отметим ещё одну особенность. Сами молекулы МА также «захватываются» радикалами не только на выходе из зоны 3 – через реакции 4, но и на входе – через реакции 2. При этом захват «на входе», наполняющий зону 3 радикалами $D_{\alpha}A^{\bullet}$, кинетически выгоднее ($E_{\alpha \beta 2} = 1,7-3,6$ кДж/моль), чем «на выходе», особенно, из «ниши» 5-экзо циклизованного состояния в зоне 3 ($E_{\alpha \beta 4,5} = 16,9-25,2$ кДж/моль). Это даёт дополнительные возможности увеличения времени пребывания радикалов в зоне 3.5 в пользу их обратимого возврата к 6-эндо альтернативе.

Таким образом, представленный теоретический анализ результатов моделирования раскрывает механизмы, условия и пределы регуляции структурно изомерного состава звеньев ДВЭМА. Относительно маршрутов I-IV (в рамках вышеописанных приближений моделирования) он возможен в диапазоне:

I «фурановый» тип m5m – от 52% (кинетика) до 0% (термодинамика),

II «пирановый» тип m6- – от 54% (кинетика) до 100% (термодинамика),

III «пирановый» тип -6m – 0% (невозможен),

IV «1-оксо-циклогептановый» тип -7- – 0% (также невозможен).

В основном, этот прогноз хорошо соответствует известной практике синтеза ДВЭМА, адекватно объясняя вышеотмеченные экспериментальные факты [26, 27, 33-36] (табл. 1).

Всё же следует отметить, что экспериментально доступное содержание “фурановых” изомеров $m5m$, видимо, не ограничено жёстким лимитом $\leq 52\%$. Так, обращаясь к таблице 1, можно найти, по крайней мере, три публикации [26-28], авторы которых однозначно утверждают преобладающее содержание $m5m$ в ряде образцов ДВЭМА, основываясь на данных ЯМР 1H , ^{13}C и ИК-Фурье. Причём, в этих случаях упоминается синтез в среде хлороформа. Возможно, причина кроется в том, что молекулы хлороформа склонны к активному образованию комплексов с кислород-содержащими соединениями типа МА/ДВЭ, и в данном случае могут иметь место специфические взаимодействия коррекции регио-селективности рассмотренных нами реакций. Этот аспект требует дополнительного моделирования с учётом эффекта растворителя в явном молекулярном виде, а текущие результаты необходимы как базовый уровень расчётных данных для сравнительного анализа, выявления и оценки подобных эффектов.

Кроме структурной “цикло”-изомерии, мы дали оценку и стереоизомерным вариациям. Насколько они соответствуют известным экспериментальным данным? К сожалению, в отношении ДВЭМА такие сведения весьма фрагментарны и, по признанию экспериментаторов, крайне сложны для однозначной интерпретации из-за высокой множественности и взаимного наложения пиков, например, в ЯМР спектрах [26, 33].

Тем не менее, отметим, что наши выводы совпадают с интерпретациями большинства авторов относительно 3,4-*цис* сочленения колец МА в бициклах, но транс-конфигурации включения “второй” молекулы МА в основную цепь [26, 27, 36]. В ряду кинетических лидеров “фурановой” изомерии $m5m$ выделенные нами энантиомерная пара $RSRS/SRSR$ соответствует интерпретации Kunitake и Tsukino [26], а $RRSS/SSRR$ – предположениям Butler и Chu [32] и Yan [36]. В случае более многоатомного кольца “пирановых” изомеров $m6-$, интерпретация спектров сложнее, но выделенная нами кинетически конкурентная энантиомерная пара $SRRS/RSSR$ соответствует формуле IIe в работе [32].

Особого внимания заслуживает тот факт, что кинетически неконкурентная, но термодинамически ожидаемая в условиях подавления кинетического контроля энантиомерная пара $RRRR/SSSS$ строго соответствует результатам анализа ЯМР ^{13}C образца ДВЭМА, полученного в присутствии дисульфида углерода [26]. Именно этот результат мы отметили выше, как теоретически трактуемый нами способ (iii) практической реализуемости сдвига процесса синтеза ДВЭМА в область термодинамической регуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Выполненное квантово-химическое моделирование системы с анализом её кинетических и

термодинамических приоритетов приводит к заключению о нижеследующей последовательности событий в процессе свободнорадикального роста и изомеризации цепи ДВЭМА.

1. Значительный кинетический (и термодинамический) приоритет регио-селективности первичной атаки радикалами $\sim MA^\bullet$ двойных связей молекул ДВЭ в β -позиции ведёт к образованию α -центрированных радикалов $\sim DVE_\alpha^\bullet$ с вероятностью более 99,9%, определяя соответствующую вероятность маршрутов **I** + **II**, и практически исключая альтернативные направления **III** и **IV**.

2. Следующий шаг роста цепи ведёт к радикалам $\sim DVE_\alpha-MA^\bullet$ с двумя хиральными центрами в четырёх стереоизомерных конфигурациях двух пар энантиомеров SS/RR и SR/RS с оценочной вероятностью: по 13-18% и 37-32% при 223–373°K.

3. Далее каждый из четырёх стереоизомеров имеет возможность 5 *экзо*- (маршрут **I**) или 6 *эндо*- (маршрут **II**) циклизации, соответственно, с замыканием кольца на α' или β' позицию второй двойной связи остатка ДВЭ и переноса радикального центра вне (β') или внутрь (α') кольца. Формирование еще по два хиральных центра увеличивает число изомерных вариаций формально до $2 \times 2^4 = 32$. Однако явный приоритет *цис*-сочленения замыкаемых колец с кольцами МА, оставляет 16 вариантов, из которых кинетически обусловленная вероятность $>0,5\%$ лишь у 8. Это по маршруту **I**: $SRSR/SRSR$ (по 10%) и $RRSS/SSRR$ (по 15%), а в направлении **II**: $SRRR^\bullet/RSSS^\bullet$ и $SRRS^\bullet/RSSR^\bullet$ (по 12%) при 323°K с результирующим соотношением изомеров фуранового и пиранового типа $m5m : m6- = (46-52) : (54-48)$ при 223–373°K. Относительная термодинамическая нестабильность 5-*экзо* циклизированных радикалов допускает обратное раскрытие “фурановых” колец и замыкание “пирановых” как более стабильных. Предельным итогом будет смещение пропорции $m5m : m6- \rightarrow 0 : 100\%$ с ростом парциальных долей стереоизомеров **II**: $SRRR^\bullet/RSSS^\bullet$ и $SRRS^\bullet/RSSR^\bullet$ (по $\sim 17\%$), а вместо “фурановых” $SSXY/YXRR$ появятся “пирановые” производные $SSSR^\bullet/RRRS^\bullet$ и $SSSS^\bullet/RRRR^\bullet$ (по $\sim 8\%$) при 323°K.

4. Обратная дециклизация $m5m$, как необходимое условие термодинамического сдвига в сторону “пирановых” циклов, требует увеличения времени жизни в зоне циклизации за счёт замедления захвата радикалов молекулами МА в сторону дальнейшего роста цепи. На практике это достижимо снижением скорости роста, например, понижением эффективной концентрации МА.

В итоге, наиболее вероятный суммарный состав звена ДВЭМА можно отобразить обобщающей формулой, представленной на рисунке 7.

Таким образом, представленный теоретический анализ результатов моделирования раскрывает механизмы, условия, и пределы регуляции структурно изомерного состава звеньев ДВЭМА. Полученные знания имеют существенное значение для достижения практических целей, в частности, биомедицинского продвижения водорастворимых производных

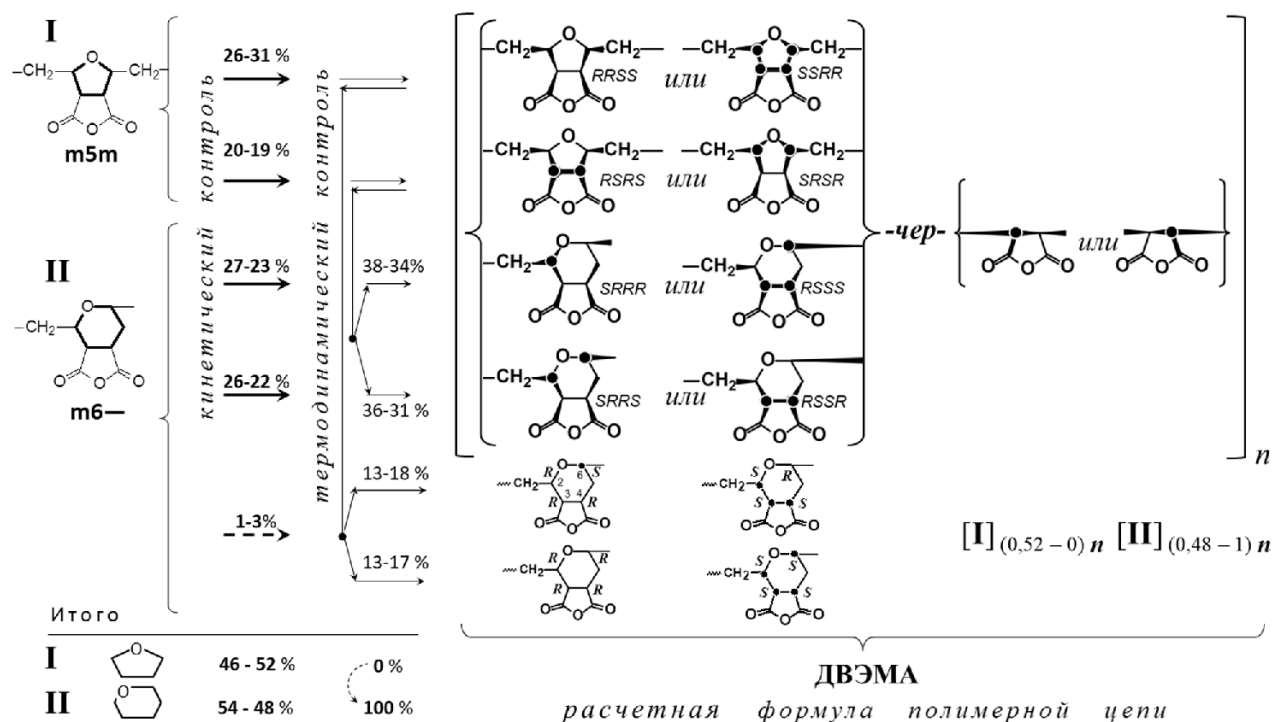


Рисунок 7. Обобщённая структура ДВЭМА с оценкой вкладов различных изомерных вариаций в составе её звеньев (при 223-373°K). Указанные относительные вероятности (%) суб-маршрутов, ведущих к конкретным изомерам звеньев, соответствуют долевого соотношению разно-изомерных звеньев в цепи продукта. В силу равенства всех изомеров по молекулярной массе их молярные % равны массовым (весовым). Долевое содержание изомеров соответствует усреднению по образцу в целом. Оно может отличаться по индивидуальным молекулам ДВЭМА (не считая конечных остатков инициатора и агентов передачи/обрыва цепи в практическом синтезе), особенно в области пониженных степеней полимеризации n = число звеньев в цепи. В теоретически предельном случае $n = 1$ ёмкость “цепи” ограничивается 1 звеном на молекулу, то есть, каждая из молекул сможет содержать лишь один из вариантов изомерии, но пропорции их присутствия в образце сохранятся в соответствии с относительными вероятностями представленных вариантов изомерии. Степень полимеризации, наиболее благоприятная для перспектив лекарственного применения ДВЭМА_{DER}, лежит на уровне *олигомеров* в диапазоне $15 \leq n \leq 90$ (см. ниже по тексту). Среднее количество звеньев каждого конкретного вида изомерии в полимерной молекуле оценивается как произведение n на парциальную вероятность изомера = $n \times (\text{вероятность в \%}) / 100$.

ДВЭМА_{DER} (Введение, рис. 1). Ранее на этом пути стояли два критических ограничения, препятствующих стандартизации опытных образцов ДВЭМА_{DER} и их оптимизации по индексу терапевтической селективности (SI):

$$SI = C_T / C_{\exists},$$

где Ст и Сэ – концентрации (или дозы) ДВЭМА_{DER}, соответственно, проявления токсического эффекта (например, 50% гибели клеток, *in vitro*) и целевой эффективности (например, 50% противовирусной защиты тех же клеток в аналогичных условиях).

Как для стандартизации, так и для оптимизации необходимы знание возможностей и методов управляемого синтеза образцов: 1) с заданной молекулярной массой (ММ) и 2) с конкретным структурно-изомерным составом полимерного остова. Первая проблема оставалась не до конца решённой более 50 лет [10, 15, 34]. Высоко- или слишком низкомолекулярные фракции ДВЭМА_{DER} (X, Y = OH/ONa) токсичны, и наиболее приемлемым оценивался диапазон молекулярных масс от 5 до 30 кДа (то есть $15 \leq n \leq 90$) [2, 3, 34]. Недавно наша группа опубликовала методологию получения образцов

заданных ММ (с необходимо узкой дисперсностью $\leq 1,1-1,2$), впервые успешно применив для синтеза ДВЭМА технику контролируемой псевдоживой ОПЦ (RAFT) полимеризации [24].

Результаты настоящей работы ведут к решению и второй проблемы – чёткому пониманию структурно-изомерного состава остова ДВЭМА/ДВЭМА_{DER} и умению управлять этим составом, применяя рассмотренные принципы кинетической или термодинамической регуляции синтеза.

Развитие таких исследований имеет не “просто теоретический”, а прямой практический интерес, имея под собой значимый экспериментальный задел коллег [1, 2, 5-15] и нашей группы [3, 4, 16-24] в области лекарственно-ориентированного дизайна и синтеза олигомеров ряда ДВЭМА_{DER}. Отметим, в частности, высокую иммуностимулирующую противовирусную защиту *in vivo* от вирусов бешенства, клещевого энцефалита, крымской геморрагической лихорадки и др. нейро- и онковирусов (более 20 видов) [3, 4, 15, 16, 34], а также прямое ингибирующее действие *in vitro* разработанных нами оригинальных⁷ производных ДВЭМА_{DER}.

⁷Патенты США 5880154, РФ 2270609, 2281297, 2315617.

в отношении вирусов иммунодефицита человека (SI до 10000), гриппа (SI до 30000), парагриппа, цитомегаловируса (SI до 7500) и др. [3, 4, 17, 18-23].

В ряду факторов иммуностимулирующей защиты особую роль играет способность ДВЭМА_{DER} к индукции противовирусных форм интерферона (IFN) [2, 4, 5, 7, 10], которая может усиливаться [4] приближением структуры ДВЭМА_{DER} к молекулярной имитации остова нуклеиновых кислот – наиболее мощных индукторов IFN [7]. Как подчёркивалось во введении, именно “фурановые” кольца изомерии ДВЭМА_{DER} более благоприятны этому [3, 4, 20] в силу родства структуре пентоз остова НК. Напротив, “пирановая” изомерия ближе к природе кислотных полисахаридов, включая используемые вирусами клеточные рецепторы, сходство с которыми полезно для прямого перехвата и нейтрализации соответствующих вирусов [3, 22]. Вот почему теоретически обоснованные в данной работе ориентиры регуляции соотношения фуран-⁸ и пиран-родственных факторов мимикрии представляются весьма актуальными для дизайна и направленного синтеза, по крайней мере, противовирусных систем.

В заключение подчеркнем ещё один аспект, критически важный для практики последовательно-многоуровневого моделирования лекарственных систем, когда первичные квантово-химические результаты необходимы для дальнейших исследований на уровне докинга и молекулярной динамики. В нашем конкретном случае детальные знания о составе и молекулярно-структурных особенностях остова ДВЭМА необходимы для адекватного и точного моделирования самих олигомеров ДВЭМА_{DER} и взаимодействий таких лигандов с мишенями. Если ранее [4, 20, 49, 50]⁹ в конструкциях моделей ДВЭМА_{DER} и симуляции их взаимодействий с белковыми мишенями вирусов ВИЧ, гриппа и Эбола, мы ограничивались преимущественно “фурановыми” вариантами, то теперь имеем возможность уточнения параметров моделируемых объектов и вычислительных экспериментов с учётом полученных данных (рис. 7).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при бюджетной поддержке ИНХС РАН (по теме АААА-А18-118011990207-1). Финансовая поддержка инструментально-технологического обеспечения работ получена от НИФ Здоровья (в рамках целевой Программы содействия исследованиям в области защиты от ВИЧ/СПИД – в координации с Российским Красным Крестом).

⁸Ввиду имеющихся сообщений [26-28] о возможности повышения доли “фурановой” составляющей более 40-50%, при синтезе в среде хлороформа, авторы не исключают в перспективе дополнительного моделирования ожидаемых координационных эффектов хлороформа в явном молекулярном виде. При этом текущие результаты необходимы в качестве сравнительной базы данных для выявления и оценки подобных эффектов.

⁹Кроме публикаций [4, 24, 39, 40], акцентированных на ВИЧ-специфические мишени, возможности аналогичной блокады родственных мишеней вирусов гриппа, Эбола и ряда других оболочечных вирусов человека, впервые доложены на международных конференциях: 28th Int. Conf. on Antiviral Research, 11-15 May, 2015, Rome, Italy, p. 152, <https://authorzilla.com/z7Zdy/28th-international-conference-on-antiviral-research-icar-program-abstracts.html>; MedChem, July 5-10, 2015, Novosibirsk, p. 113,294, http://web.nioch.nsc.ru/medchem2015/images/MedChem_2015_-_book_of_abstracts.pdf; “Trends in Influenza Research”, September 18-20, 2017, Saint-Petersburg, p. 87-88, 93-94 <http://www.influenza.spb.ru/files/conf/flutrends-2017/flutrends-2017-abstracts.pdf>.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Петру Большикову за содействие в программном обеспечении обработки и анализа больших баз данных, Андрею Никитину и Ивану Вацуро (МГУ им. М.В. Ломоносова) за консультативную и системную поддержку работ.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Butler G.B. (2000) J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem., **38**, 3451-3461.
2. Платэ Н.А., Васильев А.Е. (1986) Физиологически активные полимеры, Химия, М.
3. Сербин А.В. (2004) Пути создания биоселективных полимерных систем комбинированного противовирусного действия. Дисс. докт. наук, ИНХС РАН – НИФ Здоровья.
4. Сербин А.В., Веселовский А.В., Цветков В.Б. (2012) Биотехнология, **1**, 72-89.
5. Merigan T.C., Regelson W. (1967) New Engl. J. Med., **277**, 1283-1287.
6. Kunder S.C., Wu L., Morahan P.S. (1993) Antiviral Res., **21**, 233-245.
7. De Clercq E. (2006) J. Infect. Dis., **194**, 19-26.
8. Тер-Погосян Р.А., Вартевян Ж.Т., Камалян Л.А., Дубовик Б.В., Этлис В.С. (1975) Ж. эксп. клин. мед., **15**, 15-19. PMID: 178125.
9. Hendrzak J.A., Pinto A.J., Morahan P.S. (1992) Nat. Immun., **11**, 26-33.
10. Breslow D.S. (1976) Pure Appl. Chem., **46**, 103-113.
11. Kadajji V.G., Betageri G.V. (2011) Polymers, 1972-2009.
12. Iordanskaya L.I., Stotskaya L.L., Kulabukhova T.K., Shchitkov K.G., Il'ina A.I. (1995) Pharm. Chem. J., **29**, 325-327.
13. Izumrudov V., Gorshkova M., Volkova I. (2013) Eur. Polymer J., **49**, 3302-3308.
14. Bernert D.B., Böhm I., Isenbügel K., Schönenberg L., Ritter H. (2012) Polymer International, **61**, 413-417.
15. Popescu I., Pelin I.M., Chitanu G.C. (2011) Rev. Roum. Chim. (Academia Romana), **56**, 173-188.
16. Давыдова А.Г., Стоцкая Л.Л., Березина Л.К., Осипова Л.В., Баринский И.Ф., Кренцель Б.А., Кнороз М.Ю., Микули С.А., Попова О.М., Сербин А.В. (1986) Вопросы вирусологии, **31**, 595-598.
17. Stotskaya L.L., Serbin A.V., Munshi K., Kozeletskaia K.N., Somnina A.A., Kiselev O.I., Zaitseva K.V., Natochin Yu.V. (1995). Pharm. Chem. J., **29**, 171-174.

18. *Burshtein M.E., Serbin A.V., Khakhulina T.V., Alymova I.V., Stotskaya L.L., Bogdan O.P., Manukchina E.E., Jdanov V.V., Sharova N.K., Bukrinskaya A.G.* (1999) *Antiviral Res.*, **41**, 135-144.
19. *Козелецкая К.Н., Стоцкая Л.Л., Сербин А.В., Муниш К., Соминина А.А., Киселев О.И.* (2003) *Вопросы вирусологии*, **48**, 19-26.
20. *Serbin A.V., Veselovsky A.V., Tsvetkov V.B.* (2012) *Appl. Biochem. Microbiol.*, 723-739.
21. *Киселева Я.Ю., Перминова Н.Г., Плясунова О.А., Тимофеев Д.И., Сербин А.В., Касьян Л.И., Егоров Ю.А., Гребеник Т.С., Тимофеев И.В.* (2005) *Мол. генет. эпидемиол. вирусол.*, №2, 33-36.
22. *Павлова М.В., Федорова Н.Е., Сербин А.В., Климова Е.В., Карасева Е.Н., Голышев С.А., Поляков В.Ю., Куц А.А.* (2008) *Антибиот. химиотер.*, **53**(11-12), 3-10.
23. *Serbin A.V., Karaseva E.N., Tsvetkov V.B., Alikhanova O.L., Radionov I.L.* (2010) *Macromolecular Symposia*, **296**, 466-477.
24. *Serbin A.V., Karaseva E.N., Dunaeva I.V., Krut'ko E.B., Talyzenkov Yu.A., Filatova M.P., Chernikova E.V.* (2011) *Polymer Science, Ser. B*, **53**, 116-124.
25. *Samuels R.J.* (1977) *Polymer*, **18**, 452-460.
26. *Kunitake T., Tsukino M.* (1979) *J. Polym. Sci., Chem. Ed.*, **17**, 877-888.
27. *Tsukino M., Kunitake T.* (1981) *Polymer J.*, **13**, 671-678.
28. *Gorshkova M.Y., Lebedeva T.L., Stotskaya L.L., Slonim I.Ya.* (1996) *Polymer Science. Series A, Chemistry, Physics*, **38**, 1094-1096.
29. *Butler G.B.* (1960) *J. Polym. Sci.*, **48**, 279-289.
30. *Butler G.B.* (1971) *J. Macromol. Sci. – Chem., Part A – Chem.*, **5**, 219-227.
31. *Butler G.B., Fujimori K.* (1972) *J. Macromol. Sci. Chem. A*, **6**, 1533-1568.
32. *Butler G.B., Chu Y.C.* (1979) *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **17**, 859-876.
33. *Freeman W.J., Breslow D.S.* (1982) *ACS Symp. Ser.*, **186**, 243-253.
34. *Breslow D.S.* (1982) *ACS Symp. Ser.*, **195**, 1-9.
35. *Natansohn A.* (1990) *Amer. Chem. Soc. – Polym. Prepr.*, **31**, 129-130.
36. *Yan B.* (1997) *Bopuxue Zazhi (Chinese Journal of Magnetic Resonance)*, **14**, 313-317.
37. *Bolshchikov B.D., Tsvetkov V.B., Serbin A.V.* (2018) *Polymer*, **146**, 429-445.
38. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A. et al.* (2016) *Gaussian 16, Revision A.03*, Program Gaussian, Gaussian, Inc., Wallingford CT, http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_citation.htm.
39. *Neese F.* (2012) *Comput. Mol. Sci.*, **2**, 73-78.
40. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* (1988) *Phys. Rev. B*, **37**, 785-789.
41. *Zhao Y., Truhlar D.G.* (2008) *Theor. Chem. Account.*, **120**, 215-241.
42. *Knowles P.J., Andrews J.S., Amos R.D., Handy N.C., Pople J.A.* (1991) *Chem. Phys. Lett.*, **186**, 130-136.
43. *Alecu I.M., Zheng J., Zhao Y., Truhlar D.G.* (2010) *J. Chem. Theor. Comput.*, **6**, 2872-2887.
44. *Kesharwani M.K., Brauer B., Martin J.M.L.* (2015) *J. Phys. Chem.*, **119**, 1701-1714.
45. *Scott A.P., Radom L.* (1996) *J. Phys. Chem.*, **100**, 16502-16513.
46. *Kreevoy M.M., Truhlar D.G.* (1986) *Techniques Chemistry Series*, **6**, 13-95.
47. *Andersson M.P., Uvdal P.* (2005) *J. Phys. Chem.*, **109**, 2937-2941.
48. *Horn A.H.C., Clark T.* (2003) *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2809-2816.
49. *Tsvetkov V.B., Serbin A.V.* (2012) *J. Computer-Aided Molecular Design*, **26**, 1369-1388.
50. *Tsvetkov V.B., Serbin A.V.* (2014) *J. Computer-Aided Molecular Design*, **28**, 647-673.

Поступила в редакцию: 18. 01. 2019.
После доработки: 15. 03. 2019.
Принята к печати: 15. 03. 2019.

MODELING AND THEORETICAL ANALYSIS OF RING SPECIFIC MIMICRY IN VIEW OF ISOMERISM WITHIN MEDICINAL PROMISING OLIGOMERS OF "DIVEMA"

B.D. Bolshchikov¹, V.B. Tsvetkov², O.L. Alikhanova^{1,2}, A.V. Serbin^{1,2}*

¹Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, RAS,
29 Leninsky ave., Moscow, 119991 Russia; *e-mail: serbin@ips.ac.ru

²Research Center for Biomodulators, Health Research & Development Foundation,
5 Cheryomushkinsky proezd, Moscow, 117036 Russia

The furan or pyran related hetero cycles play basic role in structural units of nucleic acids (NA) and polysaccharides (PS), significantly predetermining their functional specifics. Some of such properties, in great relevancy for medicine, can be imitated through mimicry of polymers synthetic. Particularly, a formation of similar cycloisomeric chains is possible in process of free-radical cyclocopolymerization of divinyl ether (DVE) and maleic anhydride (MA). The products yielded (DVEMA) of general formula $[DVE(MA)-alt-MA]_n$ become precursors for a broad family of water-soluble derivatives capable of wide spectrum of bioactivity, including induction of interferon, immune-stimulated and direct antiviral protection. In this connection, the knowledge: what is content of different heterocyclic isomers in backbone of the preparations and what their partial contributions in promotion of the certain bioactivities observed, are in great importance. Available experimental data (NMR, IR, etc.), controversial for interpretations, didn't elucidate a required estimation of the DVEMA isomerism. The current work represents an independent exploration of the problem via quantum chemistry-based analysis of kinetic (activation barriers) and thermodynamic (enthalpies) priorities in competition between variable isomerism within the chain synthesis. The system is considered in maximal range of hypothetically allowable variations of two levels for double regioselective bifurcations: there are four competitive ways, each of which involves a sequence of four type elementary reactions for a diverse-isomeric formation of chain units. A genesis of six chiral centers (62 stereoisomers permitted) per every of the four part ways was accounted in view for up to 256 isomeric variations in total. The required time-minimized but precisely accurate computations were conducted via B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-311+G(d), M06-2X/6-31+G(2df,p) techniques, which were preselected through model test-systems. As a result, the mechanisms, crucial points and factors for the process-permitted regulation of isomeric content of DVEMA were studied in details. The narrow enough set of most probable enantiomers within highly competitive 5-*exo*- and 6-*endo*- ring closing sub-ways was revealed. The results obtained are very actual for an adequate modeling (docking / molecular dynamics) of DVEMA derivatives in their interactions with biopolymer targets, in search for purposed advancement of current background in design and synthesis of highly effective agents for combined antiviral protection (against HIV, flu, herpes, and other infections).

Key words: polymerization; cyclization; isomerism; biological activity; modeling; DIVEMA