

СОДЕРЖАНИЕ

Том 504, 2022

ХИМИЯ

Окислительное С–О-сочетание: радикальный и ионный пути реакции с участием системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$

Е. Р. Лопатьева, И. Б. Крылов, И. В. Кузьмин, С. В. Сучков, А. О. Терентьев 5

Новый метод синтеза производных фенилглиоксаля

Ю. В. Мясоедова, Г. Н. Сахабутдинова, Э. Р. Беляева, Г. З. Раскильдина, Г. Ю. Ишмуратов, С. С. Злотский 13

Исследование взаимодействия 2-амино-1,3,4-тиадиазолов с 1,2,4-триазин-5-карбонитрилами

А. П. Криночкин, Я. К. Штайц, Е. А. Кудряшова, Е. Д. Ладин, Д. С. Копчук, Г. В. Зырянов, Ю. М. Шафран, Э. В. Носова, О. Н. Чупахин 19

Новый синтез ениновых дикарбоновых кислот

С. А. Соков, С. С. Злотский, А. В. Вологжанина, А. А. Голованов 24

Процессы в системах " $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ –растворитель". Часть 1. Спиртовые растворы

Н. В. Климова, А. Г. Иванов, А. В. Лебедев, П. А. Стороженко 29

Ni-катализируемое N-арилрование C-амино-1,2,4-триазолов арилборными кислотами

А. Ю. Черненко, В. А. Байдикова, А. В. Астахов, М. Е. Миняев, В. М. Чернышев 34

Антиоксидантная активность пирокатехин-тиоэфиров с гетероциклическими фрагментами в реакциях с радикальными промоторами

И. В. Смолянинов, Д. А. Бурмистрова, Н. П. Поморцева, А. И. Поддельский, Н. Т. Берберова 42

Использование биопрофилей реакции для анализа влияния растворителей на общую токсичность процесса С–С-сочетания

К. С. Егорова, А. С. Галушко, Л. У. Джемилева, В. А. Дьяконов, В. П. Анаников 49

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Электрохимическое удаление гидроксила и диффузионного водорода в алюмофтористых шлаках сварочных порошковых проволок

А. И. Рудской, С. Г. Паршин 62

Спектральные характеристики кварцевых стекол, наплавленных по вакуум-компрессионной технологии из различных видов сырья

А. С. Лебедев, В. Н. Анфилогов, В. Г. Кузьмин, В. М. Рыжков

67

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Нейросетевое прогнозирование межатомного взаимодействия в мультиэлементных веществах и высокоэнтропийных сплавах. Обзор

А. А. Мирзоев, Б. Р. Гельчинский, А. А. Ремпель

72

CONTENTS

Tom 504, 2022

CHEMISTRY

Oxidative C–O Coupling: Radical and Ionic Pathways of Reaction in $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ System

E. R. Lopat'eva, I. B. Krylov, I. V. Kuzmin, S. V. Suchkov, and A. O. Terent'ev 5

New Method for the Synthesis of Phenylglyoxal Derivatives

Yu. V. Myasoedova, G. N. Sakhabutdinova, E. R. Belyaeva, G. Z. Raskildina, G. Yu. Ishmuratov, and S. S. Zlotzky 13

Interaction of 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles with 1,2,4-Triazine-5-carbonitriles

A. P. Krinochkin, Ya. K. Shtaitz, E.A. Kudryashova, E. D. Ladin, D. S. Kopchuk, G. V. Zyryanov, Yu. M. Shafran, E. V. Nosova, and O. N. Chupakhin 19

Original Synthesis of Enyne Dicarboxylic Acids

S. A. Sokov, S. S. Zlotzky, A. V. Vologzhanina, and A. A. Golovanov 24

Processes in " $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ –Solvent" Systems. Part 1. Alcohol Solutions

N. V. Klimova, A. G. Ivanov, A. V. Lebedev, and P. A. Storozhenko 29

Ni-Catalyzed N-Arylation of C-Amino-1,2,4-triazoles with Arylboronic Acids

A. Yu. Chernenko, V. A. Baydikova, A. V. Astakhov, M. E. Minyaev, and V. M. Chernyshev 34

Antioxidant Activity of Catechol-Thioethers with Heterocyclic Fragments
in Reactions with Radical Promoters

I. V. Smolyaninov, D. A. Burmistrova, N. P. Pomortseva, A. I. Poddel'sky, and N. T. Berberova 42

Application of Bio-Profiles of Chemical Reactions for Analysis of Solvent Impact
on Overall Toxicity of C–C Cross-Coupling Process

K. S. Egorova, A. S. Galushko, L. U. Dzhemileva, V. A. D'yakonov, and V. P. Ananikov 49

CHEMICAL TECHNOLOGY

Electrochemical Removal of Hydroxyl and Diffusible Hydrogen in Aluminium Fluoride Slags
of Welding Flux-cored Wires

A. I. Rudskoi and S. G. Parshin 62

Spectral Characteristics of Quartz Glass Welded by Vacuum Compression Technology
from Different Types of Raw Materials

A. S. Lebedev, V. N. Anfilogov, V. G. Kuzmin, and V. M. Ryzhkov 67

PHYSICAL CHEMISTRY

Neural Network Prediction of Interatomic Interaction in Multi-Element Substances and High-Entropy Alloys. A Review

A. A. Mirzoev, B. R. Gelchinski, and A. A. Rempel

72

УДК 547.316.4, 547.024, 547-39

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ С–О-СОЧЕТАНИЕ: РАДИКАЛЬНЫЙ И ИОННЫЙ ПУТИ РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ СИСТЕМЫ $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}^a$

© 2022 г. Е. Р. Лопатьева¹, И. Б. Крылов^{1,*}, И. В. Кузьмин¹, С. В. Сучков²,
член-корреспондент РАН А. О. Терентьев¹

Поступило 31.03.2022 г.

После доработки 26.05.2022 г.

Принято к публикации 31.05.2022 г.

Окислительная система $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ широко применяется в органическом синтезе, однако принципы ее действия изучены лишь частично. В настоящей работе на примере реакции окислительного С–О-сочетания соединений с карбонильной группой и/или бензильным фрагментом с *N*-гидроксифталимидом установлено, что реакция сочетания с участием СН-кислотного фрагмента карбонильной группы протекает по ионному механизму, а сочетание по бензильному фрагменту — по радикальному механизму. При использовании $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в диметилацетамиде доминирует ионный процесс с участием карбонильной группы, тогда как в MeCN, наряду с ионным процессом, реализуется радикальный процесс, затрагивающий бензильный фрагмент. Для окислительного С–О-сочетания с участием бензильного фрагмента без затрагивания α -СН-фрагмента карбонильной группы рекомендуется использовать в качестве окислителей $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ или *t*-BuOO*t*-Bu, для которых реализуется только радикальный путь.

Ключевые слова: окислительное С–О-сочетание, $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$, ТВАИ/ТВНР, *N*-гидроксифталимид, фталимид-*N*-окисильный радикал, механизм реакции

DOI: 10.31857/S2686953522100065

Система $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ широко применяется в органическом синтезе для реакций окислительного сочетания с созданием связей С–С, С–О, С–N и С–S, внутримолекулярных реакций циклизации, введения тозилъной и CN-групп, *N*-нитрозирования аминов, окисления спиртов и альдегидов до амидов и многих других окислительных процессов [1–9]. Однако на сегодняшний день вопрос о механизме СН-функционализации под действием системы $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ остается открытым. В литературе предложены две альтернативные группы механизмов: ионные [3–5]

и радикальные [6–9] (рис. 1). Ионные механизмы предполагают взаимодействие субстрата с иодсодержащими электрофилами и образование интермедиатов с хорошей уходящей группой, которая затем участвует в нуклеофильном замещении. В радикальном механизме ключевой стадией является отрыв атома водорода от субстрата *O*-центрированным радикалом.

Настоящая работа направлена на установление роли радикальных и ионных процессов в окислительном С–О-сочетании с участием системы $\text{Vu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$, а также на установление связи механизма с хемоселективностью реакции.

Скорость ионного и радикального пути по-разному зависит от характеристик С–Н-связей в субстрате. Так, для ионного пути основное значение имеют СН-кислотность или енолизруемость субстрата для электрофильной атаки [3–5]. Отщепление же атома водорода *O*-радикалом более чувствительно к энергии связи С–Н и протекает медленнее при введении электроноакцепторных групп из-за электрофильной природы *O*-радикалов [10–13]. Мы предположили, что для двух этих механизмов должна наблюдаться различная хемоселективность в случае субстрата, содержащего как СН-кислотные протоны при карбониль-

^a Работа представлена в тематический выпуск “Свободные радикалы в фундаментальной и прикладной химии”.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Московский государственный университет пищевых производств”, 125080 Москва, Россия

*E-mail: krylovigor@yandex.ru

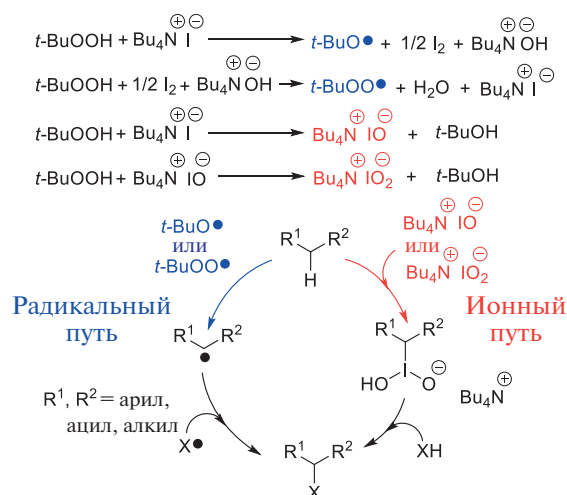


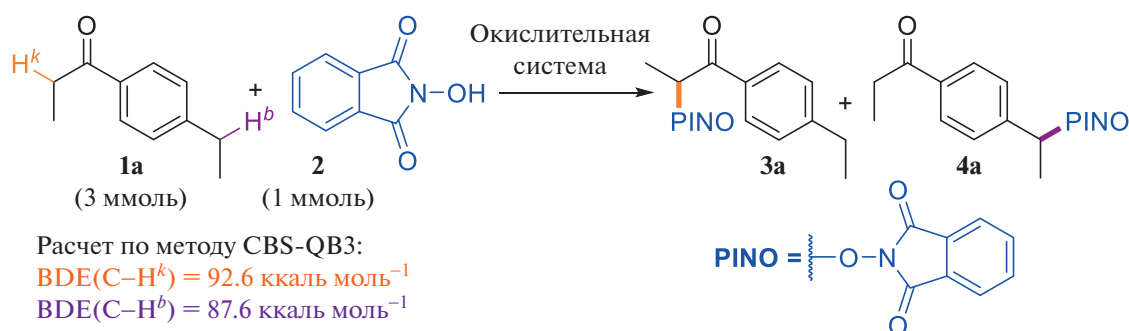
Рис. 1. Примеры предполагаемых ионного и радикального механизмов СН-функционализации в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$.

ной группе, так и бензильный СН-фрагмент, характеризующийся меньшей энергией связи С–Н. В качестве такого субстрата был выбран *пара*-этилпропиофенон **1a** в модельной реакции окислительного сочетания с *N*-гидроксифталимидом **2** (NHPI, табл. 1). Выбор NHPI в качестве модельного реагента обусловлен его широким применением в радикальных реакциях окислительного С–О-сочетания [14–17]. Была протестирована система $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в растворителях диметилацетамиде (ДМАА) [3] и MeCN [6], а также

окислители, для которых радикальный механизм С–О-сочетания с NHPI обоснован, а наличия ионного механизма не предполагается: *t*-BuOO*t*-Bu [15], $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ (CAN) [16] и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [17]. Исходя из теоретических соображений, в случае радикального механизма основным продуктом должен быть продукт сочетания **4a** по бензильному положению, где связь С–Н более слабая (энтальпия диссоциации связи рассчитана по методу CBS–QB3: $\text{BDE}(\text{C}–\text{H}^b) = 87.6$ ккал моль^{–1}), а продукт сочетания **3a** по α -положению карбонильной группы должен образовываться гораздо медленнее (рассчитано по методу CBS–QB3: $\text{BDE}(\text{C}–\text{H}^k) = 92.6$ ккал моль^{–1}). В случае ионного механизма сочетание по α -карбонильной CH_2 -группе будет предпочтительнее благодаря большей СН-кислотности.

Использование системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в ДМАА приводит к продукту сочетания **3a** по СН-кислотному положению, что говорит в пользу ионного механизма. Замена ДМАА на MeCN приводит к образованию наряду с **3a** продукта **4a**, соответствующего радикальному пути реакции. Такие окислители, как *t*-BuOO*t*-Bu, CAN и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ позволяют получать исключительно продукт сочетания **4a** по бензильному положению. В этих экспериментах наиболее вероятен радикальный механизм, ключевой стадией которого является генерирование фталимид-*N*-окисильных радикалов (PINO-радикал), известное для *t*-BuOO*t*-Bu [15], $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ [16] и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [17]. Помимо данных масс-спектро-

Таблица 1. Влияние окислительной системы на хемоселективность С–О-сочетания *пара*-этилпропиофенона **1a** с NHPI



№ опыта	Окислительная система	Выход 3a ^a , %	Выход 4a ^a , %
1	Bu_4NI (0.1 ммоль), <i>t</i> -BuOOH в декане (1 ммоль), ДМАА, 100°C, 2 ч [3]	66	– ^b
2	Bu_4NI (0.2 ммоль), <i>t</i> -BuOOH _{водн.} (2 ммоль), MeCN, 100°C, 2 ч [6]	27	16
3	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu (2 ммоль), PhH, 150°C, 3 ч [15]	–	42
4	CAN (2 ммоль), ацетон–H ₂ O, $T_{\text{комн.}}$, 0.5 ч [16]	–	27
5	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1 ммоль), CH_2Cl_2 , $T_{\text{комн.}}$, 4 ч [17]	–	42

^a Выходы рассчитаны на основании данных ¹H ЯМР с использованием $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ в качестве внутреннего стандарта; ^b по данным ¹H ЯМР не обнаружено.

Таблица 2. Избранные структурные параметры рассчитанных методом ω B97XD/6-311++G**/SMD(MeCN) ПС отщепления атома водорода фталимид-*N*-оксильным радикалом от *n*-этилпропиофенона **1a**

ПС-кетон	Длина связи, Å		ПС-бензил
D(O26–H42)	1.21	D(O21–H20)	1.27
D(C12–H42)	1.33	D(C19–H20)	1.30
	Угол, град.		
\angle C12–H42–O26	178.2	\angle C19–H20–O21	172.1
\angle N41–O26–C12–C4	10.8	\angle N36–O21–C19–C6	1.3

метрии высокого разрешения, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, строение продуктов **3a** и **4a** было подтверждено двумерными спектрами ^1H – ^{13}C НМВС. Для продукта **3a** наблюдались корреляции протона α -карбонильной СН-группы ($\delta(\text{H}) = 5.73$ м. д.) с углеродом карбонильной группы ($\delta(\text{C}) = 195.0$ м. д.), а для продукта **4a** характерными являются аналогичные корреляции двух протонов α -карбонильной CH_2 -группы ($\delta(\text{H}) = 2.97$ м. д.) с углеродом карбонильной группы ($\delta(\text{C}) = 200.5$ м. д.).

Причина отсутствия продукта радикального С–О-сочетания **4a** при проведении реакции в ДМАА может быть частично объяснена тем, что BDE С–Н-связи фрагмента NMe_2 в ДМАА составляет 92.6 ккал моль $^{-1}$ (рассчитано методом CBS–QB3), что заметно ниже BDE связи С–Н в MeCN (96.6 ккал моль $^{-1}$, согласно расчету методом CBS–QB3). Избыток растворителя по отношению к субстрату может приводить к тому, что образующиеся в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}/\text{NHPI}$ О-центрированные радикалы расходуются на окисление растворителя.

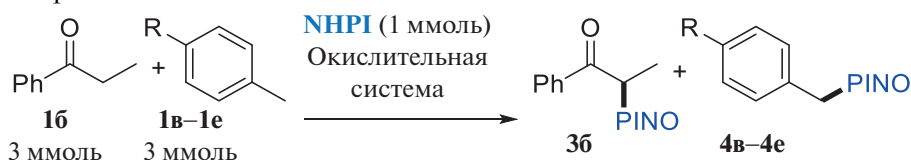
Для подтверждения того, что реакция **1a** с фталимид-*N*-оксильным радикалом должна приводить к образованию продукта СН-функционализации по бензильному положению (продукт **4a**), а не по α -положению карбонильной группы (продукт **3a**), были проведены квантово-химические расчеты соответствующих переходных состояний (ПС) на уровне теории функционала плотности. Были оценены значения свободной энергии активации процесса отщепления атома водорода из α -положения по отношению к кетогруппе и бензильного положения *para*-этилпропиофенона **1a** фталимид-*N*-оксильным радикалом. Был использован метод ω B97XD/6-311++G** с моделью сольватации (*Solvation Model of Density*, SMD) для среды MeCN. Структуры найденных ПС с наименьшей энергией приведены на рис. 2, избранные структурные параметры рассчитанных ПС приведены в табл. 2.

В обеих структурах фрагмент фталимид-*N*-оксильного радикала расположен почти параллельно бензольному кольцу *para*-этилпропиофенона **1a**. Вероятно, оба переходных состояния стабилизируют

взаимодействие π -систем реагентов [18]. Энергия активации отщепления атома водорода из бензильного положения более чем на 4 ккал моль $^{-1}$ меньше барьера альтернативного маршрута реакции, что согласуется с величинами энергий соответствующих связей и полярных эффектов, характерных для реакций электрофильных О-радикалов [10–13]. Таким образом, все полученные расчетные данные свидетельствуют о том, что селективная функционализация бензильного положения **1a** соответствует радикальному механизму реакции, а функционализация метиленового фрагмента при кетогруппе свидетельствует о течении реакции по ионному механизму.

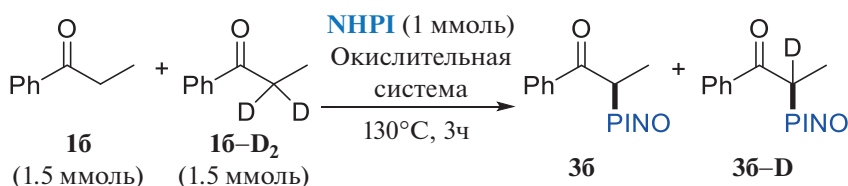
Для изучения влияния электронных эффектов заместителей в субстрате на его реакционную способность в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ мы провели серию опытов с участием пропиофенона **1b** и метиларенов **1в–е** с электронодонорными и электроноакцепторными группами (табл. 3).

По результатам экспериментов подтвердилось предположение, что в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в ДМАА осуществляется преимущественно нерадикальный механизм: в реакцию вступает СН-кислотный пропиофенон **1b** (продукт **3b**), в то время как более слабая связь С–Н метиларенов **1в–е** практически не затрагивается. При смене растворителя с ДМАА на MeCN наблюдается образование продуктов сочетания **4** NHPI с метиларенами наряду с продуктом **3b**. При этом электронодонорные заместители в метиларене способствуют увеличению выхода продуктов **4**. Эти результаты согласуются с данными о том, что скорость отщепления PINO-радикалом атома водорода из бензильного положения растет с введением электронодонорных заместителей в бензольное кольцо [19, 20]. Такие окислители, как *t*-BuOO*t*-Bu и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ позволяют получать исключительно продукт **4d** в реакции с толуолом, сочетание с пропиофеноном в данных условиях не происходит (табл. 3, строки 7, 8). Стоит отметить, что в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в ДМАА не наблюдается образования продукта сочетания с толуолом **4d** даже в отсутствие пропиофенона **1b**.

Таблица 3. Влияние заместителей в метиларенах **1в–е** на С–О-сочетание с NHPI в присутствии конкурирующего СН-реагента, пропиофенона **1б**

№ опыта	R	Окислительная система	Выход 3б ^a , %	Выход 4 ^a , %
1	1в , OMe	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	67	<1
2	1в , OMe	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	62	23
3	1г , Me	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	94	6
4	1г , Me	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	67	19
5	1д , H	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	75	— ^б
6	1д , H	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	71	5
7	1д , H	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu/PhH	—	25
8	1д , H	PhI(OAc) ₂ /CH ₂ Cl ₂	—	82
9	1е , Ac	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	96	—
10	1е , Ac	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	92	2

^a Выходы определены по ¹H ЯМР с использованием C₂H₂Cl₄ в качестве внутреннего стандарта; ^б по данным ¹H ЯМР не обнаружено.

Таблица 4. Определение кинетического изотопного эффекта для реакции окислительного сочетания пропиофенона с NHPI

№ опыта	Условия	Соотношение 3б / 3б-D (по данным ¹ H ЯМР)
1	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	1.8
2	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	2.0
3	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu/PhCl	15.0

Поскольку в радикальном механизме скорость-определяющей стадией является отщепление атома водорода, то в его пользу свидетельствуют высокие значения кинетического изотопного эффекта (КИЭ). Оценка КИЭ проводилась для систем Bu₄NI/*t*-BuOOH в ДМАА и MeCN, а также для *t*-BuOO*t*-Bu при одинаковой температуре (130°C, табл. 4).

Значение КИЭ = 15 для реакции с *t*-BuOO*t*-Bu (опыт 3) существенно выше значений для системы Bu₄NI/*t*-BuOOH (опыты 1, 2) и близко к значениям, определенным для других реакций, включающих отщепление атома водорода PINO-радикалом [21]. Низкие значения КИЭ для системы Bu₄NI/*t*-BuOOH говорят о принципиально отличном механизме функционализации кетона,

не включающем отщепление атома водорода радикалом PINO на скорость-лимитирующей стадии.

ЭПР-исследования показали, что в системе NHPI/Bu₄NI/*t*-BuOOH в ДМАА фталимид-*N*-оксильного радикала не наблюдается (рис. 3) в отличие от систем NHPI/Bu₄NI/*t*-BuOOH в MeCN (сигнал $g = 2.0072$, $a_N = 4.8$ Гс) и NHPI/*t*-BuOO*t*-Bu в бензоле (сигнал $g = 2.0072$, $a_N = 4.3$ Гс). Различия в значениях константы сверхтонкого взаимодействия, вероятно, связаны с различной сольватацией PINO-радикала в MeCN и PhH. С использованием раствора (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксида (ТЕМПО) в качестве внешнего стандарта оценены концентрации PINO для данных

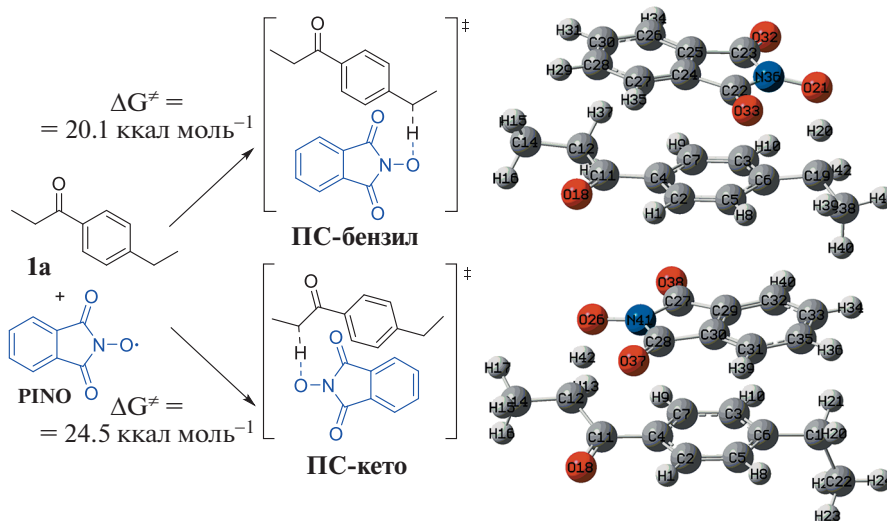


Рис. 2. Моделирование процессов отщепления атома водорода фталимид-*N*-окисльным радикалом из α -положения по отношению к кетогруппе (ПС-кето) и бензильного положения (ПС-бензил) *n*-этилпропиофенона **1a** методом ω B97XD/6-311++G**/SMD(MeCN).

систем: 1.7×10^{-5} М для $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в MeCN и 4×10^{-6} М для $t\text{-BuOO}t\text{-Bu}$ в бензоле.

Таким образом, на основании собранных данных ЭПР-спектроскопии, КИЭ, квантово-химических расчетов и данных по хемоселективности окислительного сочетания NHPI с различными СН-реагентами в настоящей работе установлено, что для окислительной системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в зависимости от условий реализуются как ионный, так и радикальный пути протекания процесса. В диметилацетамиде основным является ионный процесс, который характеризуется высокой хемоселективностью по отношению к СН-кислотным фрагментам. В MeCN наряду с ионным наблюдается радикальный процесс, затрагивающий бензильные положения. В случае реакции с арилэтилкетонам преимущественно происходит ионный процесс С–О-сочетания с участием СН-кислотного положения рядом с карбонильной группой. Наконец, с использованием в качестве окислителей $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ или $t\text{-BuOO}t\text{-Bu}$ реализуется хемоселективное радикальное сочетание по бензильному положению, не затрагивающее α -СН-связи карбонильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты проводились в программе Gaussian 16 A.03 [22], визуализация результатов проводилась с использованием GaussView 6. Расчеты проводились для температуры 298.15 К и давления 1 атм. Значения энтальпий гомолитического разрыва связей R–H (BDE) были рассчитаны для газовой фазы комбинированным мето-

дом CBS-QB3 [23, 24] по формуле $\text{BDE}(\text{R}-\text{H}) = H(\text{R}) + H(\text{H}) - H(\text{R}-\text{H})$, где H – рассчитанное значение энтальпии. Для оценки энергии активации процессов отщепления атома водорода PINO-радикалом от *n*-этилпропиофенона **1a** в среде MeCN были использованы функционал ω B97XD, [25] базисный набор 6-311++G** и модель сольватации SMD [26]. Для всех геометрий реагентов и интермедиатов было проверено отсутствие мнимых частот колебаний, для переход-

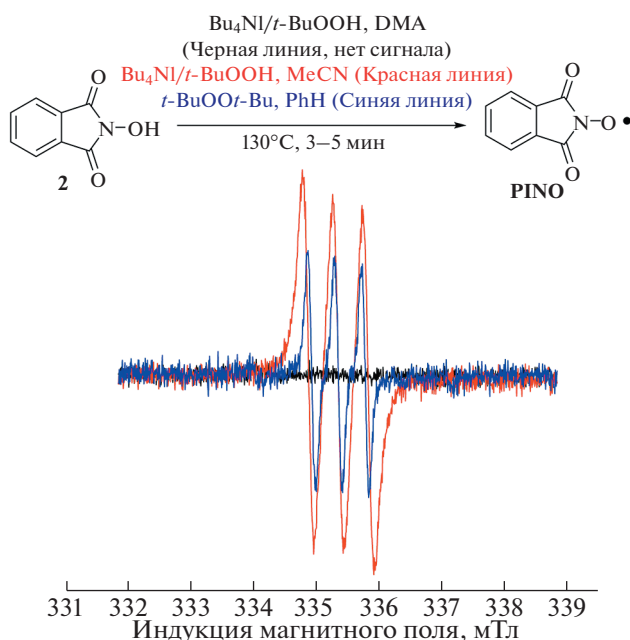


Рис. 3. ЭПР-мониторинг образования PINO-радикалов в исследуемых системах.

ных состояний присутствовало одно мнимое колебание, соответствующее переносу атома водорода между атомами О и С. Свободные энергии активации процессов отщепления атома водорода были оценены по формуле $\Delta G^\ddagger = G(\text{ПС}) - G(\mathbf{1a}) - G(\text{PINO})$.

Экспериментальные методики для табл. 1

Опыт 1. *Para*-этилпропиофенон **1a** (3 ммоль, 487 мг), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), Bu_4NI (0.1 ммоль, 37 мг), *t*-BuOOH в декане 5–6 М (1 ммоль, 0.18 мл) и ДМАА (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали смесью ПЭ / EtOAc = 1 / 1 (3 × 15 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (приготовлен из 20 мл H_2O и 200 мг $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Органический экстракт сушили над MgSO_4 , затем растворитель упаривали на ротонном испарителе в вакууме водоструйного насоса.

Опыт 2. *Para*-этилпропиофенон **1a** (3 ммоль, 487 мг), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), Bu_4NI (0.2 ммоль, 74 мг), *t*-BuOOH 70% водн. (2 ммоль, 258 мг) и MeCN (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Синтез и выделение проводили аналогично опыту 1 с заменой смеси ПЭ / EtOAc на CH_2Cl_2 при экстракции.

Опыт 3. *Para*-этилпропиофенон **1a** (3 ммоль, 487 мг), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), *t*-BuOO*t*-Bu (293 мг, 2 ммоль) и PhH (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 15 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органический экстракт сушили над MgSO_4 , затем упаривали растворитель на ротонном испарителе в вакууме водоструйного насоса.

Опыт 4. К раствору *para*-этилпропиофенона **1a** (3 ммоль, 487 мг), и *N*-гидроксифталимида (1 ммоль, 163 мг) в ацетоне (5 мл) при перемешивании в течение 10 мин прикапывали раствор $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (1096 мг, 2 ммоль) в воде (3 мл), после чего реакционную смесь перемешивали еще 30 мин и обрабатывали, как описано выше для опыта 3.

Опыт 5. К раствору *para*-этилпропиофенона **1a** (3 ммоль, 487 мг), и *N*-гидроксифталимида (1 ммоль, 163 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) присыпали при перемешивании $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1 ммоль), после чего

реакционную смесь перемешивали еще 4 ч и обрабатывали, как описано выше для опыта 3.

2-[1-(4-этилфенил)-1-оксопропан-2-ил]оксиизоиндолин-1,3-дион **3a** выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/ПЭ = 1/2) в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 101^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл.}} = 101-103^\circ\text{C}$ [3]). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 8.07 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.85–7.77 (м, 2H, H_{Ar}), 7.77–7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 7.30 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 5.73 (кв, J 6.8 Гц, 1H, CH), 2.69 (кв, J 7.6 Гц, 2H, CH_2), 1.66 (д, J 6.8 Гц, 3H, CH_3), 1.24 (т, J 7.6 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 195.0 (C=O), 163.7 (NC=O), 150.9, 134.7, 132.6, 129.5, 129.0, 128.3, 123.7, 83.7 (C–ON), 29.1 (CH_2), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3). ^1H – ^{13}C НМВС (δ , м. д.): $\delta(\text{H})$ 5.73 (кв, J 6.8 Гц, 1H, COCH) и 1.66 (д, J 6.8 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 195.0 (s, C=O), $\delta(\text{H})$ 1.66 (д, J 6.8 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 83.7 (C–ON), $\delta(\text{H})$ 7.30 (д, J 8.3 Гц, 2H, CH_{Ar}) с $\delta(\text{C})$ 29.1 (C H_2).

2-[1-(4-пропионилфенил)этокси]изоиндолин-1,3-дион **4a** выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / ПЭ = 1 / 2) в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 111^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 7.93 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.78–7.65 (м, 4H, H_{Ar}), 7.61 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 5.53 (кв, J 6.5 Гц, 1H, CH), 2.97 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2), 1.71 (д, J 6.5 Гц, 3H, CH_3), 1.19 (т, J 7.2 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 200.5 (C=O), 163.9 (NC=O), 144.2, 137.4, 134.6, 128.9, 128.2, 127.8, 123.6, 84.7 (C–ON), 32.0 (CH_2), 20.9 (CH_3), 8.3 (CH_3); ИК (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1788, 1738, 1684, 1417, 1373, 1357, 1226, 1186, 1133, 1053, 1013, 975, 956, 877, 785, 697; HR-MS (ESI) m/z : 341.1502. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{NH}_4^+$: 341.1496. ^1H – ^{13}C НМВС (δ , м. д.): $\delta(\text{H})$ 2.97 (кв, J 7.2 Гц, 2H, COCH $_2$) и 1.19 (т, J 7.2 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 200.5 (C=O), $\delta(\text{H})$ 1.71 (д, J 6.5 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 84.7 (C–ON).

Экспериментальные методики для табл. 3

Пропиофенон **1b** (3 ммоль, 415 мг), алкиларен **1в–е** (3 ммоль), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), Bu_4NI (0.1 ммоль, 37 мг), *t*-BuOOH в декане 5–6 М (1 ммоль, 0.18 мл) и ДМАА или MeCN (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Синтез и обработку смеси проводили согласно методике для табл. 1, опыт 1.

Опыт 7. Пропиофенон **1b** (3 ммоль, 415 мг), толуол **1d** (3 ммоль), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), *t*-BuOO*t*-Bu (293 мг, 2 ммоль) и PhH (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Синтез и обработку смеси проводили согласно методике для табл. 1, опыт 3.

Опыт 8. К раствору пропиофенона **16** (3 ммоль, 415 мг), толуола **1д** (3 ммоль) и *N*-гидроксифталимида (1 ммоль, 163 мг), в CH₂Cl₂ (5 мл) присыпали при перемешивании PhI(OAc)₂ (1 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали еще 4 ч. Обработку смеси проводили согласно методике для табл. 1, опыт 3.

Продукты **3б**, **4в–е** идентифицировали путем сопоставления ¹H и ¹³C ЯМР-спектров с литературными данными [3, 4, 7, 15]. Выходы оценивали по данным спектроскопии ¹H ЯМР с использованием C₂H₂Cl₄ в качестве внутреннего стандарта.

Экспериментальные методики для табл. 4

Пропиофенон **16** (1.5 ммоль), дейтеропропиофенон **16-D₂** (1.5 ммоль), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), окислитель и растворитель (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Реакционные смеси обрабатывали, как описано для тех же номеров опытов в табл. 1. В опытах 1 и 2 в качестве окислителя использовали комбинацию Вu₄NI (0.1 ммоль, 37 мг) и *t*-BuOOH в декане 5–6 М (1 ммоль, 0.18 мл). В опыте 3 в качестве окислителя использовали *t*-BuOO*t*-Bu (293 мг, 2 ммоль).

Экспериментальные методики для рис. 3. ЭПР-исследования проводились на приборе Adani SpinScan X (частота около 9.4 ГГц). Для опыта были приготовлены три раствора: 1) NHPI (0.5 ммоль, 83 мг), Вu₄NI (0.05 ммоль, 18.5 мг), *t*-BuOOH (0.5 ммоль, 0.09 мл) в ДМА (10 мл); 2) то же в MeCN (10 мл); 3) NHPI (0.5 ммоль, 83 мг), *t*-BuOO*t*-Bu (1 ммоль, 147.7 мг) в PhH (10 мл). Каждый раствор помещали в капилляр (100 мкл), термостатировали в ЭПР-приборе при 130°C в течение 3–5 мин и записывали спектр. Параметры регистрации спектра: центр развертки 335.33 мТл, ширина развертки 7 мТл, амплитуда модуляции 0.1 мТл, время развертки 100 с, микроволновая мощность 2.8 мВт.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, проект № 21-13-00205.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu X.F., Gong J.L., Qi X. // Org. Biomol. Chem. 2014. V. 12. № 31. P. 5807–5817. <https://doi.org/10.1039/C4OB00276H>
2. Chen R., Chen J., Zhang J., Wan X. // Chem. Record. 2018. V. 18. № 9. P. 1292–1305. <https://doi.org/10.1002/tcr.201700069>
3. Siddaraju Y., Prabhu K.R. // Org. Biomol. Chem. 2015. V. 13. № 48. P. 11651–11656. <https://doi.org/10.1039/C5OB01929J>
4. Terent'ev A.O., Zdvizhkov A.T., Levitsky D.O., Fleury F., Potoskiy R.A., Kulakova A.N., Nikishin G.I. // Tetrahedron. 2015. V. 71. № 47. P. 8985–8990. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.047>
5. Ma L., Wang X., Yu W., Han B. // Chem. Commun. 2011. V. 47. № 40. P. 11333–11335. <https://doi.org/10.1039/C1CC13568F>
6. Lv Y., Sun K., Wang T., Li G., Pu W., Chai N., Shen H., Wu Y. // RSC Adv. 2015. V. 5. № 88. P. 72142–72145. <https://doi.org/10.1039/c5ra12691f>
7. Dian L., Wang S., Zhang-Negrerie D., Du Y. // Adv. Synth. Catal. 2015. V. 357. № 18. P. 3836–3842. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500623>
8. Tan B., Toda N., Barbas III C.F. // Angew. Chem. Int. Ed. 2012. V. 51. № 50. P. 12538–12541. <https://doi.org/10.1002/anie.201205921>
9. Jiang H., Tang X., Liu S., Wang L., Shen H., Yang J., Wang H., Gui Q.W. // Org. Biomol. Chem. 2019. V. 17. № 48. P. 10223–10227. <https://doi.org/10.1039/c9ob02245g>
10. Minisci F., Punta C., Recupero F., Fontana F., Pedullì G.F. // Chem. Commun. 2002. № 7. P. 688–689. <https://doi.org/10.1039/B110451A>
11. Amorati R., Lucarini M., Mugnaini V., Pedullì G.F., Minisci F., Recupero F., Fontana F., Greci L. // J. Org. Chem. 2003. V. 68. № 5. P. 1747–1754. <https://doi.org/10.1021/jo026660z>
12. Minisci F., Recupero F., Pedullì G.F., Lucarini M. // J. Mol. Catal. A: Chem. 2003. V. 204. P. 63–90. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(03\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(03)00286-3)
13. Bietti M., Cucinotta E., DiLabio G.A., Lanzalunga O., Lapi A., Mazzonna M., Romero-Montalvo E., Salamone M. // J. Org. Chem. 2019. V. 84. № 4. P. 1778–1786. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02571>
14. Paveliev S.A., Segida O.O., Fedorova U.V., Mulina O.M., Terent'ev A.O. // Mendeleev Commun., 2022. V. 32. № 2. P. 167–169. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.03.004>
15. Krylov I.B., Lopat'eva E.R., Budnikov A.S., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. // J. Org. Chem. 2019. V. 85. № 4. P. 1935–1947. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02656>
16. Terent'ev A.O., Krylov I.B., Sharipov M.Y., Kazanskaya Z.M., Nikishin G.I. // Tetrahedron. 2012. V. 68. № 50. P. 10263–10271. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.018>
17. Qian P.C., Liu Y., Song R.J., Hu M., Yang X.H., Xiang J.N., Li J.H. // Eur. J. Org. Chem. 2015. V. 2015. № 8. P. 1680–1684. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403616>
18. Mazzonna M., Bietti M., DiLabio G.A., Lanzalunga O., Salamone M. // J. Org. Chem. 2014. V. 79. № 11. P. 5209–5218. <http://doi.org/http://doi.org/10.1021/jo500789v>
19. Kushch O.V., Hordieieva I.O., Kompanets M.O., Zosenko O.O., Opeida I.A., Shendrik A.N. // J. Org. Chem. 2021. V. 86. № 5. P. 3792–3799. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02595>

20. Yoshino Y., Hayashi Y., Iwahama T., Sakaguchi S., Ishii Y. // *J. Org. Chem.* 1997. V. 62. № 20. P. 6810–6813.
<https://doi.org/10.1021/jo9708147>
21. Koshino N., Cai Y., Espenson J.H. // *J. Phys. Chem. A.* 2003. V. 107. № 21. P. 4262–4267.
<https://doi.org/10.1021/jp0276193>
22. 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., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. // *Gaussian 16*, Revision A.03, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2016.
23. Montgomery J.A. Jr., Frisch M.J., Ochterski J.W., Petersson G.A. // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 112. № 15. P. 6532–6542.
<https://doi.org/10.1063/1.481224>
24. Montgomery J.A. Jr., Frisch M.J., Ochterski J.W., Petersson G.A. // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 110. № 6. P. 2822–2827.
<https://doi.org/10.1063/1.477924>
25. Chai J.-D., Head-Gordon M. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008. V. 10. № 44. P. 6615–6620.
<https://doi.org/10.1039/B810189B>
26. Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G. // *J. Phys. Chem. B.* 2009 V. 113. № 18. P. 6378–6396.
<https://doi.org/10.1021/jp810292n>

OXIDATIVE C–O COUPLING: RADICAL AND IONIC PATHWAYS OF REACTION IN $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ SYSTEM

E. R. Lopat'eva^a, I. B. Krylov^{a, #}, I. V. Kuzmin^a, S. V. Suchkov^b,
 and Corresponding Member of the RAS A. O. Terent'ev^a

^a *N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation*

^b *Moscow State University of Food Production, 125080 Moscow, Russian Federation*

[#] *E-mail: krylovigor@yandex.ru*

The $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ oxidative system is widely used in organic synthesis, but mechanistic principles underlying its reactivity are only partially explored. In this work, drawing on the example of the oxidative C–O coupling reaction between compounds with a carbonyl group and/or a benzyl moiety with *N*-hydroxyphthalimide, it has been discovered that the coupling with the CH-acidic fragment of the carbonyl group proceeds *via* ionic mechanism, and the coupling with the benzyl fragment proceeds *via* radical mechanism. When dimethylacetamide is used as a solvent, the ionic process with the participation of the carbonyl group prevails, while in MeCN the radical process involving the benzyl moiety is realized along with the ionic process. For the oxidative C–O coupling with participation of the benzyl moiety without affecting the $\alpha\text{-CH}$ fragment of the carbonyl group, it is advisable to use $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ or *t*-BuOO*t*-Bu as oxidants for which only radical pathway is characteristic.

Keywords: oxidative C–O coupling, $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$, TBAI/TBHP, *N*-hydroxyphthalimide, phthalimide-*N*-oxyl radical, reaction mechanism

УДК 542.943-92; 547-326

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛГЛИОКСАЛЯ^а© 2022 г. Ю. В. Мясоедова¹, Г. Н. Сахабутдинова², Э. Р. Беляева¹,
Г. З. Раскильдина^{2,*}, Г. Ю. Ишмуратов¹, С. С. Злотский²

Представлено академиком РАН А.А. Берлиным 08.04.2022 г.

Поступило 09.04.2022 г.

После доработки 29.04.2022 г.

Принято к публикации 13.05.2022 г.

Предложен новый метод одnoreакторного озонолитического синтеза ацилгидразонов из ацеталей фенилакролеина, заключающийся в озонолитическом расщеплении субстрата в метаноле и обработке промежуточно образующихся пероксидов избытком гидразидов каприновой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной и *para*-гидроксibenзойных кислот.

Ключевые слова: ацеталь фенилакролеина, озонлиз—восстановление, гидразиды карбоновых кислот, ацилгидразоны

DOI: 10.31857/S2686953522100090

Щелочной алкоголиз фенил-*гем*-дихлорциклопропана является простым и удобным методом получения ацеталей фенилакролеина [1–4]. Эти непредельные соединения представляют значительный интерес как полупродукты в синтезе полифункциональных реагентов с высокой биологической активностью [5].

В настоящей работе мы сообщаем о результатах низкотемпературного озонлиза линейных ацеталей фенилакролеина **1**, **2**. Озонирование осуществляли двумя способами: в среде хлористого метилена при -50°C с обработкой промежуточных пероксидов [6, 7] диметилсульфидом (Me_2S), либо в этаноле при температуре -50°C с последующим связыванием образующихся перекисных продуктов алкил- и арилгидразидами.

Установлено, что в апротонном растворителе (CH_2Cl_2) разложение промежуточных продуктов диметилсульфидом приводит к образованию соответствующих ацеталей фенилглиоксаля **3**, **4** с выходом 80–82% (схема 1). Замена этильного заместителя на бутильный практически не влияет на ход реакции.

^а Работа представлена в тематический выпуск “Медицинская химия”.

¹ Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054 Уфа, Россия

² Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450064 Уфа, Россия

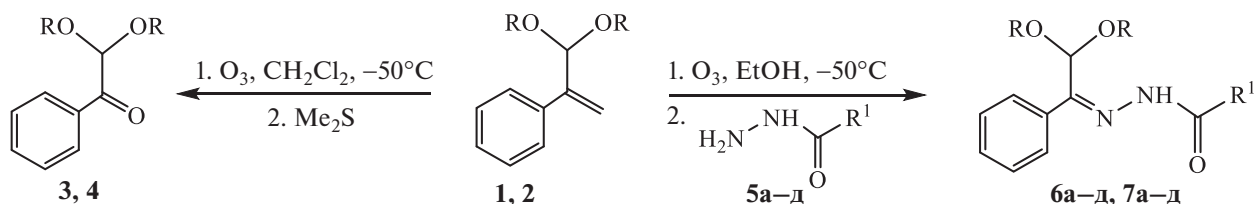
*E-mail: graskildina444@mail.ru

Озонирование реагентов **1**, **2** в среде этанола и разрушение промежуточных озонидов гидразидами **5a–d** приводят к образованию гидразонов **6a–d** и **7a–d**.

Строение исходных гидразидов **5a–d** существенно влияет на результаты реакции. При использовании алкил- и фенилгидразидов **5a, б** целевые гидразоны **6a–d** и **7a–d** образуются с высокими выходами (89–93%). Аналогичный результат получен в случае гидразида изоникотиновой кислоты **5d**, тогда как при использовании производных никотиновой кислоты **5г** и *para*-оксибензойной кислоты **5в** выход соответствующих гидразонов **6в, г** и **7в, г** не превышает 70%.

С целью прогнозирования свойств синтезируемых молекул применяют различные математические модели, количественно описывающие взаимосвязь структуры органических соединений с наличием биологической активности, а также с токсичностью. Нами использован метод анализа QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), одним из преимуществ которого является определение наряду с биологической активностью разных типов токсичности, в том числе острой (LD_{50}). Для проведения виртуального скрининга соединений мы применяли онлайн версию экспертной системы “ОСНЕМ”, поскольку методы машинного обучения, реализованные в ней, использовались для построения моделей с хорошей прогностической способностью [8–11].

Рассчитана вероятность респираторной сенсibilизации (Consensus Respiratory Sensitizers) и острой токсичности при пероральном введении



R = Et(1, 3, 6a–d), Bu (2, 4, 7a–d);

R¹ = C₉H₁₂(5a, 6a, 7a); C₆H₅(5b, 6b, 7b); *p*-HOC₆H₄ (5в, 6в, 7в); 3-C₃H₄N (5г, 6г, 7г); 4-C₃H₄N (5д, 6д, 7д)

Схема 1

мышам (LD₅₀ mouse oral ASNN) как для ацеталей фенилакролеина **1**, **2** и фенилглиоксаля **3**, **4**, так и для гидразонов **6a–d**, **7a–d** (табл. 1).

Расчеты показали, что ацетали фенилакролеина **1** и **2** могут обладать высокой (94–98%) гематоксичностью и респираторной сенсibilизацией. У ацеталей фенилглиоксаля **3**, **4** и их гидразонов **6a–d** и **7a–d** эти показатели находятся в интервале (65–92%). Бутилацеталь фенилглиоксаля **4** обладает наименьшей вероятной токсичностью LD₅₀ = 4390 мг кг⁻¹. В плане противовирусной активности лучшие расчетные результаты (1.2–1.3 мг кг⁻¹) получены для гидразонов никотиновых кислот **7г, д**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AM-300 с рабочей частотой 300.13 и 75.47 МГц соответственно, внутренний стандарт – Me₄Si. ИК-спектры записаны на приборе IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Finnigan MAT 95 XP при ионизирующем напряжении 70 эВ (температура ионизирующей камеры 250°C, температура прямого ввода 50–270°C, скорость нагрева 10 град мин⁻¹). Исследования методом ГЖХ проводили на приборе “Chrom-5” (длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм),

Таблица 1. Результаты расчетов методом QSAR активности и токсичности соединений **1–4**, **6a–d**, **7a–d**

Соединение	Вероятная гематоксичность, %	Вероятная респираторная сенсibilизация, %	Вероятная острая токсичность при пероральном введении мышам LD ₅₀ , мг кг ⁻¹	Вероятная противовирусная активность в отношении цитомегаловируса IC ₅₀ , мкМ
1	95	98	1390	31.12
2	94	97	2880	19.68
3	90	71	2340	44.57
4	92	73	4390	26.18
6a	77	72	2100	8.9
6b	87	72	1030	8.8
6в	75	72	880	8.9
6г	70	72	1330	6.9
6д	82	72	1080	8.1
7a	78	70	2020	8.1
7b	77	70	1180	4.7
7в	65	70	1260	4.8
7г	70	70	1130	4.9
7д	82	70	1530	5.4

рабочая температура 50–300°C), газ-носитель – гелий. Контроль за результатом ТСХ – на SiO₂ марки Sorbfil (Россия), элюент: гексан–метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), проявитель – сернокислый раствор анисового альдегида. Для колоночной хроматографии применяли SiO₂ (70–230 меш) марки “Lancaster” (Великобритания). Производительность озонатора – 40 ммоль O₃/ч. При проведении QSAR-анализа использовали онлайн версию экспертной системы “OCHEM” (<https://ochem.eu>) и модели Nematotoxicity-389812 (точность тренировочной выборки: 79 ± 1.0%; точность тестовой выборки: 83 ± 1.0%), Consensus Respiratory Sensitizers (точность тренировочной выборки: 82 ± 2.0%; точность тестовой выборки: 90 ± 2.0%), Consensus mouse oral ASNN (точность тренировочной выборки: 72 ± 2.0%; точность тестовой выборки: 74 ± 3.0%), M4_Consensus Cyto-MegaloVirus_IC50 – 419493 (точность тренировочной выборки: 75 ± 2.0%; точность тестовой выборки: 74 ± 6.0%).

Общая методика получения соединений 3 и 4. Через раствор 0.25 г субстрата **1** или **2** (1.21 ммоль или 0.95 ммоль соответственно) в 20 мл CH₂Cl₂ при –50°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 1.30 ммоль (в случае **1**) или 1 ммоль (в случае **2**) O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли 0.75 г (12.10 ммоль) или 0.5 г (9.5 ммоль) диметилсульфида при 0°C, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (контроль – йодкрахмальная проба), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Получено 0.20 г (выход 82%) 2,2-диэтоксиацетофенона **3** либо 0.20 г (выход 81%) 2,2-дибутоксид-1-фенилэтанола **4**.

2,2-Диэтоксиацетофенон 3. R_f 0.56, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1687 (C=O). ¹H ЯМР (δ, м. д.): 0.91–1.10 (м, 6H, 2CH₃), 3.67–3.75 (м, 4H, 2CH₂), 5.63 (с, 1H, CH(–O, –O)), 7.36–7.58 (м, 3H, 3C_{аром}H), 8.15–8.23 (м, 2H, 2C_{аром}H). ¹³C ЯМР (δ, м. д.): 14.35 (2CH₂), 62.95 (2CH₂–O), 101.91 (CH), 127.97 (2CH_{аром}), 129.74 (2CH_{аром}), 133.71 (CH_{аром}), 134.46 (C_{аром}), 194.31 (C=O). ESI-MS, m/z (I_{отн.}, %): [M + H]⁺ 209 (100). Найдено, %: C, 69.17; H, 7.65. Вычислено для C₁₂H₂₆O₃, %: C, 69.21; H, 7.74.

2,2-Дибутоксифенилэтанол 4. R_f 0.52, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1689 (C=O). ¹H ЯМР (δ, м. д.): 0.82–0.91 (м, 6H, 2CH₃), 1.31–1.39 (м, 4H, 2CH₂), 1.55–1.62 (м, 4H, 2CH₂), 3.52–3.59 (м, 4H, 2CH₂), 5.20 (с, 1H, CH(–O, –O)), 7.41–7.46 (м, 3H, 3C_{аром}H), 8.13–8.19 (м, 2H, 2C_{аром}H). ¹³C ЯМР (δ, м. д.): 13.74 (2CH₂), 19.19 (2CH₂), 31.67 (2CH₂), 67.72 (2CH₂–O), 102.94

(CH), 128.26 (2CH_{аром}), 129.75 (2CH_{аром}), 133.39 (CH_{аром}), 133.71 (C_{аром}), 191.14 (C=O). ESI-MS, m/z (I_{отн.}, %): [M + H]⁺ 265 (100). Найдено, %: C, 72.43; H, 9.26. Вычислено для C₁₆H₂₄O₃, %: C 72.69; H, 9.15.

Однореакторный синтез ацилгидразонов 6–7. Через раствор 0.25 г субстрата **1** или субстрата **2** (1.21 ммоль или 0.95 ммоль соответственно) в 20 мл EtOH_{абс.} при –50°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 1 ммоль O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли 1.81 ммоль соответствующего гидразида **6** или **7** при 0°C, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (24 ч, контроль – йодкрахмальная проба). Растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Перекристаллизацией из МТБЭ очищали от исходного гидразида; фильтрат, содержащий целевой гидразон, упаривали.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)деканогидразид 6a. 0.39 г (выход 89%), R_f 0.29, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1632 (C=N), 3223 (C(=O)NH). ¹H ЯМР (δ, м. д.): 0.93–0.99 (м, 3H, CH₃), 1.21–1.24 (м, 6H, 2CH₃), 1.47–1.59 (м, 14H, 7CH₂), 1.87–1.93 (м, 4H, 2CH₂), 3.46–3.57 (м, 4H, 2CH₂), 5.39 с (1H, CH(–O, –O)), 7.34–7.47 (м, 3H, 3C_{аром}H), 7.83–7.94 (м, 2H, 2C_{аром}H), 9.95 с (1H, NH). ¹³C ЯМР (δ, м. д.): 14.07 (2CH₃), 14.27 (CH₃), 22.65 (CH₂), 25.92 (CH₂), 26.00 (CH₂), 29.19 (CH₂), 29.32 (CH₂), 29.65 (CH₂), 31.69 (CH₂), 31.89 (CH₂), 62.38 (2CH₂), 100.67 (CH), 125.69 (2C_{аром}H), 126.88 (2C_{аром}H), 128.49 (C_{аром}H), 133.78 (C_{аром}), 154.67 (CH=N), 172.29 (C=O). ESI-MS, m/z (I_{отн.}, %): [M + H]⁺ 391 (100). Найдено, %: C, 70.65; N, 7.01; H, 9.93. Вычислено для C₂₃H₃₈N₂O₃, %: C, 70.73; N, 7.17; H, 9.81.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)бензогидразид 6b. 0.32 г (выход 93%), R_f 0.33, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1634 (C=N), 3197 (NH). ¹H ЯМР (δ, м. д.): 1.04–1.07 (м, 6H, 2CH₃), 3.31–3.62 (м, 4H, 2CH₂), 5.48 (с, 1H, CH), 7.35–7.72 (м, 5H, 5CH_{аром,аром}), 8.03–8.15 (м, 5H, 5CH_{аром,аром}), 9.41 (уш. с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (δ, м. д.): 14.92 (2CH₃), 68.13 (2CH₂), 97.89 (CH), 124.81 (2C_{аром}H), 126.77 (2C_{аром}H), 127.49 (2C_{аром}H), 127.52 (2C_{аром}H), 132.83 (C_{аром}H), 133.09 (C_{аром}), 133.86 (C_{аром}), 147.98 (CH=N), 166.65 (C=O). ESI-MS, m/z (I_{отн.}, %): [M + H]⁺ 327 (100). Найдено, %: C, 69.97; N, 8.53; H, 6.55. Вычислено для C₁₉H₂₂N₂O₃: C, 69.92; N, 8.58; H, 6.79.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)4-гидроксибензогидразид 6v. 0.27 г (выход 65%), R_f 0.31, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1674 (C=N),

3233 (NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 0.93–0.97 (м, 6H, 2CH_3), 3.52–3.66 (м, 4H, 2CH_2), 5.29 (с, 1H, CH), 7.21–7.32 (м, 2H, $2\text{CH}^{\text{аром}}\text{—OH}$), 7.42–7.59 (м, 3H, $3\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.12–8.25 (м, 4H, $4\text{CH}^{\text{аром}}$), 10.33 (уш. с, 2H, NH, OH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.55 (2CH_3), 65.79 (2CH_2), 100.02 (CH), 117.41 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{—OHH}$), 122.33 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{—OH}$), 123.02 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 127.22 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 128.63 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 131.23 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{—OHH}$), 133.56 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 147.47 (CH=N), 161.35 (C—OH), 165.96 (C=O). ESI-MS, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343 (100). Найдено, %: C, 66.47; N, 8.03; H, 6.29. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66.65; N, 8.18; H, 6.48.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)3-пиридин-карбогидразид **6г**. 0.25 г (выход 64%), R_f 0.31, гексан—MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1641 (C=N), 3215 (NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 1.22–1.26 (м, 6H, 2CH_3), 3.32–3.45 (м, 4H, 2CH_2), 5.41 (с, 1H, CH), 7.13–7.24 (м, 3H, $3\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.01–8.14 (м, 2H, $2\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.24–8.39 (м, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H}$), 8.81–8.95 (м, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—CH—N}$), 9.15–9.22 (м, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 12.25 (с, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 12.55 (уш. с 1H, NH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.68 (2CH_3), 65.62 (2CH_2), 100.32 (CH), 125.44 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 126.98 ($\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H}$), 128.28 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 129.71 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 132.72 ($\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H}$), 133.39 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 135.68 ($\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H}$), 147.72 ($\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 150.69 (CH=N), 152.69 ($\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 161.59 (C=O). ESI-MS, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 328 (100). Найдено, %: C, 66.78; N, 12.73; H, 6.78. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, %: C, 66.04; N, 12.84; H, 6.56.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)4-пиридин-карбогидразид **6д**. 0.35 г (выход 87%), R_f 0.32, гексан—MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1578 (C=N), 3198 (NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 0.98–1.01 (м, 6H, 2CH_3), 3.64–3.76 (м, 4H, 2CH_2), 5.42 (с, 1H, CH), 7.36–7.44 (м, 3H, $3\text{CH}^{\text{аром}}$), 7.91–7.97 (м, 2H, $2\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.03–8.09 (м, 2H, $2\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—CH—N}$), 8.85–8.90 (м, 2H, $2\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 12.00 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.35 (2CH_3), 69.01 (2CH_2), 102.72 (CH), 123.75 ($2\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—C}$), 125.38 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 127.31 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 129.05 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 132.81 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 141.03 ($\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H}$), 149.45 (CH=N), 152.88 ($2\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 162.88 (C=O). ESI-MS, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 328 (100). Найдено, %: C, 66.15; N, 12.74; H, 6.56. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, %: C, 66.04; N, 12.84; H, 6.47.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)деканогидразид **7а**. 0.37 г (выход 91%), R_f 0.31, гексан—MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1657 (C=N), 3198 (C=O)NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 0.81–0.86 (м, 6H, 2CH_3), 0.93–0.99 (м, 3H, CH_3), 1.38–1.43 (м, 4H, 2CH_2), 1.47–1.59 (м, 14H, 7CH_2), 1.63–1.71 (м, 4H, 2CH_2), 1.87–1.93 (м, 4H, 2CH_2), 3.46–3.63 (м, 4H,

2CH_2), 5.51 (с, 1H, CH(—O, —O)), 7.64–7.76 (м, 3H, $3\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 7.99–8.05 (м, 2H, $2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 10.77 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 13.75 (2CH_3), 14.10 (CH_3), 19.29 (2CH_2), 22.66 (CH_2), 24.68 (CH_2), 24.79 (CH_2), 31.66 (CH_2), 31.87 (2CH_2), 32.72 (CH_2), 67.18 (2CH_2), 100.73 (CH), 126.37 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 128.31 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 129.02 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 131.81 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 146.28 (CH=N), 175.44 (C=O). ESI-MS, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 433 (100). Найдено: C, 72.36; N, 6.33; H, 10.41. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 72.18; N, 6.48; H, 10.25.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)бензогидразид **7б**. 0.32 г (выход 89%), R_f 0.326, гексан—MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1647 (C=N), 3222 (NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 0.83–0.89 (м, 6H, 2CH_3), 1.31–1.39 (м, 4H, 2CH_2), 1.50–1.62 (м, 4H, 2CH_2), 3.51–3.62 (м, 4H, 2CH_2), 5.65 (с, 1H, CH), 7.46–7.63 (м, 6H, $6\text{CH}^{\text{аром,аром}}$), 8.01–8.09 (м, 4H, $4\text{CH}^{\text{аром,аром}}$), 12.10 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 13.75 (2CH_3), 19.30 (2CH_2), 31.70 (2CH_2), 67.30 (2CH_2), 101.55 (CH), 126.41 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 127.00 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 128.43 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 128.77 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 133.04 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 133.47 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 135.38 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 147.31 (CH=N), 163.35 (C=O). ESI-MS, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 383 (100). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 72.22; N, 7.32; H, 7.91. Найдено, %: C, 72.01; N, 7.23; H, 7.55.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)4-гидроксибензогидразид **7в**. 0.27 г (выход 71%), R_f 0.32, гексан—MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1598 (C=N), 3212 (NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 0.87–0.91 (м, 6H, 2CH_3), 1.33–1.42 (м, 4H, 2CH_2), 1.52–1.64 (м, 4H, 2CH_2), 3.52–3.66 (м, 4H, 2CH_2), 5.25 (с, 1H, CH), 7.35–7.42 (м, 2H, $2\text{CH}^{\text{аром}}\text{—OH}$), 7.56–7.67 (м, 3H, $3\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.01–8.13 (м, 4H, $4\text{CH}^{\text{аром}}$), 12.10 (уш. с, 2H, NH, OH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 13.69 (2CH_3), 19.22 (2CH_2), 31.69 (2CH_2), 67.46 (2CH_2), 101.50 (CH), 115.53 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{—OHH}$), 121.28 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{—OH}$), 122.92 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 126.73 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 128.52 ($\text{C}^{\text{аром}}\text{H}$), 131.59 ($2\text{C}^{\text{аром}}\text{—OHH}$), 133.59 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 147.53 (CH=N), 161.32 (C—OH), 166.96 (C=O). ESI-MS, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[\text{M} + \text{H}]^+$ 399 (100). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C, 69.32; N, 7.03; H, 7.59. Найдено, %: C, 69.35; N, 7.14; H, 7.47.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)3-пиридин-карбогидразид **7г**. 0.21 г (выход 57%), R_f 0.32, гексан—MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1654 (C=N), 3203 (NH). ^1H ЯМР (δ , м. д.): 0.85–0.87 (м, 6H, 2CH_3), 1.43–1.47 (м, 4H, 2CH_2), 1.53–1.59 (м, 4H, 2CH_2), 3.51–3.55 (м, 4H, 2CH_2), 5.63 (с, 1H, CH), 7.31–7.44 (м, 3H, $3\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.15–8.23 (м, 2H, $2\text{CH}^{\text{аром}}$), 8.36–8.41 (м, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H}$), 8.71–8.85 (м, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—CH—N}$), 9.01–9.07 (м, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 11.40 (с, 1H, $\text{C}^{\text{пиридин}}\text{H—N}$), 12.10 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 13.68 (2CH_3),

18.91 (2CH₂), 29.68 (2CH₂), 67.56 (2CH₂), 101.57 (CH), 126.44 (2C^{аром}H), 127.00 (C^{пиридин}H), 128.28 (2C^{аром}H), 129.72 (C^{аром}H), 132.71 (C^{пиридин}), 133.39 (C^{аром}), 135.68 (C^{пиридин}H), 147.72 (C^{пиридин}H–N), 150.69 (CH=N), 152.69 (C^{пиридин}H–N), 161.59 (C=O). ESI-MS, *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 384 (100). Найдено, %: С, 68.95; N, 10.53; H, 7.47. Вычислено для C₂₃H₃₀N₂O₃, %: С, 68.90; N, 10.96; H, 7.62.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)4-пиридин-карбогидразид **7д**. 0.31 г (выход 85%), *R*_f 0.33, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (КВГ, ν, см⁻¹): 1658 (C=N), 3198 (NH). ¹H ЯМР (δ, м. д.): 0.88–0.91 (м, 6H, 2CH₃), 1.38–1.42 (м, 4H, 2CH₂), 1.54–1.61 (м, 4H, 2CH₂), 3.64–3.76 (м, 4H, 2CH₂), 5.42 (с, 1H, CH), 7.36–7.44 (м, 3H, 3CH^{аром}), 7.91–7.97 (м, 2H, 2CH^{аром}), 8.03–8.09 (м, 2H, 2C^{пиридин}H–CH–N), 8.85–8.90 (м, 2H, 2C^{пиридин}H–N), 12.00 уш. с (1H, NH). ¹³C ЯМР (δ, м. д.): 13.73 (2CH₃), 19.05 (2CH₂), 31.94 (2CH₂), 69.01 (2CH₂), 100.45 (CH), 122.75 (2C^{пиридин}H–C), 125.38 (2C^{аром}H), 127.31 (2C^{аром}H), 129.05 (C^{аром}H), 132.81 (C^{аром}), 141.03 (C^{пиридин}), 150.45 (150.95) (CH=N), 152.88 (2C^{пиридин}H–N), 162.88 (163.89) (C=O). ESI-MS, *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 384 (100). Найдено: С, 68.75; N, 10.61; H, 7.56. Вычислено для C₂₃H₃₀N₂O₃, %: С, 68.90; N, 10.96; H, 7.62.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать низкотемпературный озонлиз ацеталей фенилакролеина как удобный метод синтеза соответствующих ацеталей фенилглиоксаля **3**, **4** и их гидразонов **6а–д**, **7а–д**. Расчет биологической активности изученных соединений методом QSAR указывает на потенциально высокую противовирусную активность некоторых гидразонов, что в сочетании с их низкой острой токсичностью обосновывает вероятную перспективность их применения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ РАБОТЫ С ЖИВОТНЫМИ

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

При выполнении работы использовалось оборудование Центра коллективного пользования “Химия”

Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке конкурса Лидерских проектов УГНТУ на 2022 год № 15-2-22 и программы РАН “Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов” (№ 1021062311392-9-1.4.1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // Журнал общей химии. 2020. Т. 90. № 9. С. 1456–1459. <https://doi.org/10.1134/S1070363220090248>
2. Crossland I. // Org. Synth., Coll. 1990. V. 7. P. 12. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.060.0006>
3. Раскильдина Г.З., Сахабутдинова Г.Н., Мусин А.И., Злотский С.С. // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 4. С. 510–516. <https://doi.org/10.31857/S0044460X2104003X>
4. Kagabu S., Mizoguchi S. // Synthesis. 1996. P. 372–376. <https://doi.org/10.1055/S-1996-4220>
5. Kapetanovic I.M., Torchin C.D., Strong J.M., Yonekawa W.D., Lu C., Li A.P., Dieckhaus C.M., Santos W.L., Macdonald T.L., Sofia R.D., Kupferberg H.J. // Chem. Biol. Interact. 2002. № 142. P. 119–134. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(02\)00058-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(02)00058-3)
6. Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Раскильдина Г.З., Злотский С.С., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 4. С. 643–648. <https://doi.org/10.31857/S0044460X21040211>
7. Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Ишмуратов Г.Ю., Злотский С.С. // Журнал органической химии. 2018. Т. 54. № 3. С. 373–377. <https://doi.org/10.1134/S1070428018030028>
8. Hua Y., Shi Y., Cui X., Li X. // Mol. Divers. 2021. V. 25. № 3. P. 1585–1596. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10255-x>
9. Cui X., Yang R., Li S., Liu J., Wu Q., Li X. // Mol. Divers. 2021. V. 25. № 2. P. 847–859. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10069-3>
10. Tinkov O.V., Grigorev V.Yu., Polishchuk P.G., Yarkov A.V., Raevsky O.A. // Biomeditsinskaya Khimiya. 2019. V. 65. № 20. P. 123–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20196502123>
11. Kovalishyn V., Zyabrev V., Kachaeva M., Ziabrev K., Keith K., Harden E., Hartline C., James S.H., Brovarets V. // J. Comput. Aided Mol. Des. 2021. V. 35. № 12. P. 1177–1187. <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00428-z>

NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF PHENYLGLYOXAL DERIVATIVES

**Yu. V. Myasoedova^a, G. N. Sakhabutdinova^b, E. R. Belyaeva^a, G. Z. Raskil'dina^{b,#},
G. Yu. Ishmuratov^a, and S. S. Zlotzky^b**

^a *Ufa Institute of Chemistry - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
450054 Ufa , Russian Federation*

^b *Ufa State Petroleum Technological University, 450064 Ufa, Russian Federation*

[#] *E-mail: graskildina444@mail.ru*

Presented by Academician of the RAS A.A. Berlin 08.04.2022

A one-pot ozonolytic synthesis of acylhydrazones from phenylacrolein acetals is proposed, which consists in ozonolytic cleavage of the substrate in methanol and treatment of the intermediately formed peroxides with an excess of hydrazides of capric, nicotinic, isonicotinic, benzoic, and *para*-hydroxybenzoic acids.

Keywords: phenylacrolein acetal, ozonolysis reduction, carboxylic acid hydrazides, acylhydrazones

УДК 547.794.3, 547.873

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ С 1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛАМИ^а

© 2022 г. А. П. Криночкин^{1,2}, Я. К. Штайц¹, Е. А. Кудряшова¹, Е. Д. Ладин¹, Д. С. Колпчук^{1,2,*}, Г. В. Зырянов^{1,2}, Ю. М. Шафран¹, Э. В. Носова^{1,2}, академик РАН О. Н. Чупахин^{1,2}

Поступило 18.05.2022 г.

После доработки 04.06.2022 г.

Принято к публикации 08.06.2022 г.

Исследована возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С5 остаток 2-амино-1,3,4-тиадиазолов, в реакции *inco*-аминирования 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов в отсутствие растворителя. Также установлено, что в ходе реакции в качестве минорных продуктов образуются соответствующие 5-амино-1,2,4-триазины.

Ключевые слова: 2-амино-1,3,4-тиадиазолы, 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилы, *inco*-аминирование, цианогруппа, реакции в отсутствие растворителя, 5-амино-1,2,4-триазины

DOI: 10.31857/S2686953522600192

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения представляют значительный интерес в областях науки и техники, в частности, в области медицины [1, 2]. Так, производные 1,3,4-тиадиазолов представляют интерес для применения в области медицинской, сельскохозяйственной химии, а также химии материалов [3–5]. В частности, описаны соединения этого класса с антибактериальной [6], противоэпилептической и обезболивающей активностями [7]. 2-Амино-1,3,4-тиадиазолы проявляют противомикробную [8], противоопухолевую [9], антипаразитарную [10] и другие виды активности. Таким образом, поиск эффективных синтетических подходов для получения новых производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов является весьма актуальной задачей.

Нами интенсивно развивается направление, посвященное поиску методов функционализации 1,2,4-триазиновых производных как перспективных фармакофорных фрагментов [11, 12], не требующих применения дорогостоящих/мало-

доступных реагентов/катализаторов и/или сложного оборудования. Однако, по данным базы данных *Reaxys*, к настоящему времени описано всего 123 соединения, включающих одновременно 1,2,4-триазиновый и 1,3,4-тиадиазольный циклы, причем значительная их часть представляет интерес с точки зрения проявления возможного проявления биологической активности [13, 14]. Что касается 1,2,4-триазинов, имеющих остаток 2-амино-1,3,4-тиадиазола, то описано лишь два примера синтеза таких структур, причем данный фрагмент находится в положении С3. Так, с этой целью может быть использовано *inco*-замещение сульфоновой группы в составе 1,2,4-триазина [15] или Pd-катализируемое аминирование 2-бром-1,3,4-тиадиазола под действием 3-амино-1,2,4-триазина [16].

В рамках данной работы предлагается метод синтеза гибридных соединений, одновременно включающих 1,2,4-триазиновый и 1,3,4-тиадиазольный циклы, основанный на использовании доступных исходных соединений и не требующий использования катализаторов, содержащих переходные металлы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках данной работы для получения целевых гибридных соединений нами была использована реакция *inco*-замещения цианогруппы в положении С5 1,2,4-триазинового цикла. Это превращение уже ранее зарекомендовало себя как перспективный метод получения замещенных 1,2,4-триазинов, основанный на использовании

^а Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹ Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Россия

² Институт органического синтеза, Уральское отделение Российской академии наук, 620219 Екатеринбург, Россия

*E-mail: dkorchuk@mail.ru

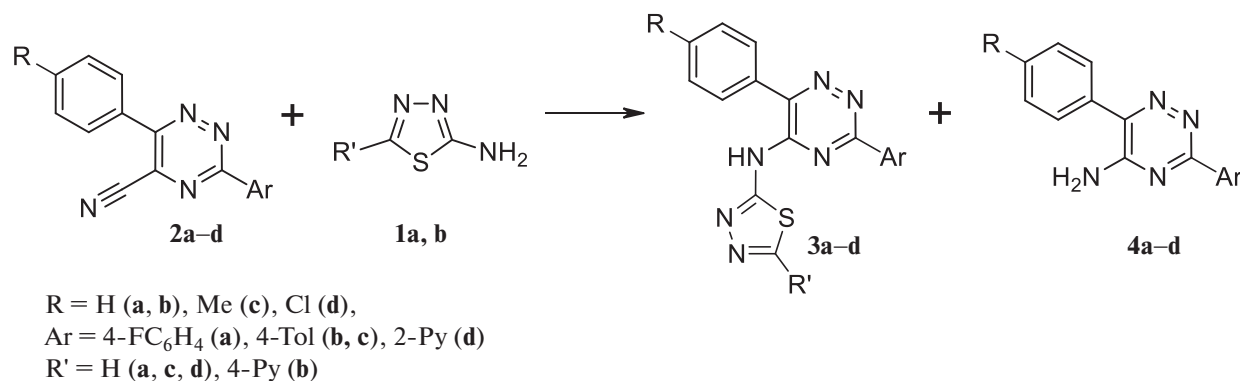


Схема 1. Взаимодействие 5-цианотриазинов с 2-амино-1,3,4-тиадиазолами

легкодоступных соединений. В частности, таким образом были получены триазины с остатками таких нуклеофилов, как спирты [17, 18], амины [19], C–H-активные соединения [20, 21] и т.д. Ароматические амины также могут быть использованы в таких реакциях, но только при условии отсутствия растворителя [22, 23]. Наряду с ароматическими аминами, их гетероциклические аналоги также могут применяться как субстраты в этих реакциях; в частности, были описаны примеры введения остатков 3-аминотиофена [24], 3-аминопиридина [25] и 3-амино-1,2,4-триазола [26]. Также следует упомянуть недавно обнаруженный конкурентный процесс, реализуемый вместо ожидаемого *unco*-замещения 5-цианогруппы в 1,2,4-триазилах при взаимодействии с 2-амино-4-арилксазолами, когда происходило образование продуктов *aza*-реакции Дильса–Альдера – производных 4-арилпиридин-3-олов [27].

В данной статье нами были изучены возможности функционализации положения C5 триазинового ядра с использованием производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов **1**. Их взаимодействие с 1,2,4-триазин-5-карбонитрилами **2** [18] было реализовано в условиях, описанных в [22–26] для введения в положение C5 1,2,4-триазина фрагментов других (гетеро)ароматических аминов, а именно: совместное нагревание реагентов при 150°C в отсутствие растворителя (схема 1). В результате в качестве основных были получены ожидаемые продукты этой реакции **3a–d** с выходом 60–66%. Структура продуктов **3a–d** была подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ¹H ЯМР сигналы протонов N–H фрагмента зарегистрированы в области 9.70–9.76 м. д. и видны в случае соединений **3a, b** (на спектрах **3c, d** они не проявляются из-за обменных процессов с молекулами воды). Кроме этого, в случае соединений **3a, c, d** можно отметить синглет протона 1,3,4-тиадиазольного цикла в обла-

сти 8.94–9.09 м. д., а для **3b** – сигналы протонов остатка 4-пиридила.

Кроме этого, в составе реакционной массы неожиданно были обнаружены еще и минорные продукты, а именно, 5-амино-1,2,4-триазины **4**, их содержание в реакционной смеси достигало 3%. В большинстве случаев эти продукты были идентифицированы по данным масс-спектрометрии (электроспрей). Ввиду малых количеств в составе реакционной массы их выделение в чистом виде затруднено. Однако в одном случае такой продукт нам выделить удалось. Его структура была подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектре ¹H ЯМР зарегистрирован уширенный синглет протонов аминогруппы в области 5.36 м. д.

Вероятно, образование 5-амино-1,2,4-триазинов происходит вследствие раскрытия 1,3,4-тиадиазольного цикла ввиду возможного присутствия следов воды в реакционной массе с последующим разрывом связи N–C под влиянием высокой температуры. В частности, анализ литературных данных показал, что 5-амино-1,2,4-триазины образуются с выходами 15–16% в результате кипячения 5-[(бутин-1)-4-ил]амино-1,2,4-триазинов в нитробензоле [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами предложен удобный синтетический подход к получению 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазинов, имеющих в положении C5 остаток 2-амино-1,3,4-тиадиазолов, в результате нуклеофильного *unco*-замещения цианогруппы в составе 1,2,4-триазина. Также в ходе взаимодействия зафиксировано образование побочных продуктов – соответствующих 5-амино-1,2,4-триазинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe_4 . Масс-спектры (тип ионизации – электро-спрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы “Bruker Daltonics” (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer (Уолтем, США). Исходные 5-цианотриазины **2a, b, d** были получены по методике [18], ранее предложенной для аналогичных соединений; соединение **2c** было описано ранее [26]. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

6-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил 2a. Кристаллы желтого цвета, выход 67%. $T_{\text{пл.}} = 214\text{--}216^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д.): 7.36–7.44 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.63–7.71 (м, 3H, Ph), 8.05–8.13 (м, 2H, Ph), 8.56–8.63 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 277.09 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 69.71; H, 3.39; N, 20.40. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FN}_4$, %: C, 69.56; H, 3.28; N, 20.28.

3-(*n*-Толлил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил 2b. Кристаллы желтого цвета, выход 64%. $T_{\text{пл.}} = 197\text{--}199^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.41–7.46 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.64–7.69 (м, 3H, Ph), 8.04–8.09 (м, 2H, Ph), 8.39–8.44 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 273.11 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 74.81; H, 4.31; N, 20.40. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4$, %: C, 74.98; H, 4.44; N, 20.58.

3-(2-Пиридил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил 2d. Кристаллы желтого цвета, выход 62%. $T_{\text{пл.}} = 126\text{--}128^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.57–7.62 (м, 1H, H-5(Py)), 7.65–7.69 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.03 (ддд, 1H, 3J 7.6, 7.6 Гц, 4J 1.6 Гц, H-4(Py)), 8.15–8.19 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.72–8.76 (м, 1H, H-3(Py)), 8.97–9.00 (м, 1H, H-6(Py)). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 294.05 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 61.49; H, 2.87; N, 23.71. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_5$, %: C, 61.34; H, 2.75; N, 23.84.

Общая методика получения 1,2,4-триазинов 3 и 4. Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **2** (0.55 ммоль) и соответствующего 3-амино-1,2,4-тиадиазола **1** (0.61 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь этилацетат–хлористый метилен (1 : 1 (об.)), этот же элюент использовался для ТСХ). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

N-[6-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3a. Кристаллы желтого цвета, выход 115 мг (0.33 ммоль, 60%). $T_{\text{пл.}} = 210\text{--}212^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.27–7.32 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.50–7.56 (м, 3H, Ph),

7.73–7.80 (м, 2H, Ph), 8.60–8.67 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.95 (с, 1H, тиадиазол), 9.73 (уш. с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): -107.76 (с, 1F). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 116.1 (д, J 21.5 Гц), 128.5, 130.0, 130.8 (д, J 3.3 Гц), 130.8, 130.9, 131.0, 131.7, 148.6, 157.7, 159.9, 165.4 (д, J 154.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 351.08 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 58.20; H, 3.27; N, 24.10. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{S}$, %: C, 58.28; H, 3.16; N, 23.99.

6-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-амин 4a. Кристаллы желтого цвета, выход 5 мг (0.02 ммоль, 3%). $T_{\text{пл.}} = 222\text{--}224^\circ\text{C}$. $R_f = 0.50$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 5.36 (с, 2H, NH_2), 7.13–7.20 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.49–7.60 (м, 3H, Ph), 7.73–7.79 (м, 2H, Ph), 8.44–8.52 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): -109.64 (с, 1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 267.10 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 67.78; H, 4.28; N, 21.18. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_4$, %: C, 67.66; H, 4.16; N, 21.04.

N-(3-*n*-Толлил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3b. Кристаллы желтого цвета, выход 148 мг (0.35 ммоль, 63%). $T_{\text{пл.}} = 203\text{--}205^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.39–7.43 (м, 2H, Tol), 7.47–7.52 (м, 3H, Ph), 7.71–7.74 (м, 2H, 4-Py), 7.75–7.79 (м, 2H, Ph), 8.50–8.54 (м, 2H, Tol), 8.71–8.74 (м, 2H, 4-Py), 9.73 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 424.13 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 65.11; H, 4.17; N, 23.29. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{S}$, %: C, 65.23; H, 4.05; N, 23.15.

3-*n*-Толлил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-амин 4b. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 263.13 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

N-(3,6-Ди-*n*-толил-1,2,4-триазин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3c. Кристаллы желтого цвета, выход 127 мг (0.35 ммоль, 64%). $T_{\text{пл.}} = 221\text{--}223^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.26–7.29 (м, 2H, Tol), 7.39–7.43 (м, 2H, Tol), 7.61–7.66 (м, 2H, Tol), 8.49–8.54 (м, 2H, Tol), 8.94 (с, 1H, тиадиазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 361.12 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 63.23; H, 4.34; N, 23.19. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}$, %: C, 63.31; H, 4.47; N, 23.32.

3,6-Ди-*n*-толил-1,2,4-триазин-5-амин 4c. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 277.15 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

N-[3-(Пиридин-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3d. Кристаллы желтого цвета, выход 133 мг (0.36 ммоль, 66%). $T_{\text{пл.}} = 195\text{--}197^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.43–7.51 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.59–7.68 (м, 1H, H-5(Py)), 8.01–8.11 (м, 1H, H-4(Py)), 8.27–8.40 (м, 1H, H-3(Py)), 8.62–8.68 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.74–8.82 (м, 1H, H-6(Py)), 9.07–9.12 (уш. с, 1H, тиадиазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 368.05 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 52.13; H, 2.88; N, 26.79. Вы-

числено для $C_{16}H_{10}ClN_7S$, %: C, 52.25; H, 2.74; N, 26.66.

3-(Пиридин-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-амин **4d**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 284.07 [$M + H$]⁺ (100).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3), а также в рамках тем государственного задания АААА-А19-119011790134-1 и АААА-А19-119011790132-7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oshchepkov M.S., Kalistratova A.V., Saveliya E.M., Romanov G.A., Bystrova N.A., Kochetkov K.A. // Russ. Chem. Rev. 2020. V. 89. P. 787–810. <https://doi.org/10.1070/RCR4921>
- Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. P. 1566–1623. <https://doi.org/10.1070/RCR5016>
- Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M., Yang Y.-H., Zhu H.-L. // Chem. Rev. 2014. V. 114. № 10. P. 5572–5610. <https://doi.org/10.1021/cr400131u>
- Anthwal T., Nain S. // Front. Chem. 2022. V. 9. Art. 671212. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.671212>
- Janowska S., Paneth A., Wujec M. // Molecules. 2020. V. 25. Art. 4309. <https://doi.org/10.3390/molecules25184309>
- Кошевенко А.С., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П., Яковлев И.П., Семакова Т.Л. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. Т. 2. С. 96–98.
- Скачилова С.Я., Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А., Садчикова Н.П., Желтухин Н.К., Коротконожкин А.В. N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противоэпилептической и обезболивающей активностями. Патент РФ № 2672887 С1. 2018.
- Serban G., Stanasel O., Serban E., Bota S. // Drug. Des. Devel. Ther. 2018. V. 12. P. 1545–1566. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S155958>
- Farooqi S.I., Arshad N., Channar P.A., Perveen F., Saeed A., Larik F.A., Javeed A. // J. Photochem. Photobiol., B Biol. 2018. V. 189. P. 104–118. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.10.006>
- Serban G. // Molecules. 2019. V. 24. P. 1557. <https://doi.org/10.3390/molecules24081557>
- Rao D.S., Kumar G.V.P., Pooja B., Harika G., Kumar Y.A., Rao G.S. // Der Chemica Sinica. 2016. V. 7. № 2. P. 101–130.
- Shchegol'kov E.V., Khudina O.G., Ivanova A.E., BURGART Ya.V., Sadchikova E.V., Kravchenko M.A., Saloutin V.I. // Pharm. Chem. J. 2014. V. 48. P. 383–386 [Хим.-фарм. журн. 2014. Т. 48. С. 29–32]. <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1115-6>
- Nissink J.W.M., Verschoyle Finlay M.R., Charles M.D. 1,3,4-Thiadiazole Compounds and Their Use in Treating Cancer. Patent US № 0152255 A1. 2017.
- Schiedel M., Rumpf T., Karaman B., Lehotzky A., Oldh J., Gerhardt S., Ovádi J., Sippl W., Einsle O., Jung M. // J. Med. Chem. 2016. V. 59. № 4. P. 1599–1612. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01517>
- Azev Yu.A., Vereshchagina N.N., Postovskii I.Ya., Pidemskii E.L., Goleneva A.F. // Pharm. Chem. J. 1981. V. 15. № 11. P. 789–791.
- Neidhart W., Bucher D. Functionalized aminotriazines. Patent WO № 083957. 2020.
- Huang J.J. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 2293–2298. <https://doi.org/10.1021/jo00213a019>
- Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. // Russ. J. Org. Chem. 2002. V. 38. P. 744–750. <https://doi.org/10.1023/A:1019631610505>
- Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. // J. Heterocycl. Chem. 1996. V. 33. P. 1567–1571. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330603>
- Ohba S., Konno S., Yamanaka H. // Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. P. 486–488. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.486>
- Kozhevnikov D.N., Kovalev I.S., Prokhorov A.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Bull. 2003. V. 52. P. 1588–1594. <https://doi.org/10.1023/A:1025601311393>
- Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Santra S., Rahman M., Giri K., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // RSC Adv. 2017. V. 7. № 16. P. 9610–9619. <https://doi.org/10.1039/c6ra26305d>
- Kopchuk D.S., Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Khasanov A.F., Kim G.A., Nosova E.V., Krinochkin A.P., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Res. Chem. Intermed. 2020. V. 46. P. 3929–3944. <https://doi.org/10.1007/s11164-020-04182-z>
- Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Starnovskaya E.S., Savchuk M.I., Rybakova S.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 4. P. 675–677. <https://doi.org/10.1134/S1070428021040278>
- Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Nosova E.V., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // AIP Conf. Proc. 2020. V. 2280. P. 040025-1–040025-3. <https://doi.org/10.1063/5.0018683>
- Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savateev K.V., Ulomsky E.N., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. № 2. P. 188–191. <https://doi.org/10.1134/S1070428022020051>
- Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Shtaitz Ya.K., Khalymbadza I.A., Kovalev I.S., Kim G.A., Ganebnykh I.N., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.L. // Mendeleev Commun. 2021. V. 31. № 4. P. 542–544. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.035>
- Taylor E.C., Pont J.L. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 19. P. 4287–4292. <https://doi.org/10.1021/jo00228a024>

**INTERACTION OF 2-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLES
WITH 1,2,4-TRIAZINE-5-CARBONITRILES**

**A. P. Krinochkin^{a,b}, Ya. K. Shtaitz^a, E. A. Kudryashova^a, E. D. Ladin^a, D. S. Kopchuk^{a,b,#},
G. V. Zyryanov^{a,b}, Yu. M. Shafran^a, E. V. Nosova^{a,b}, and Academician of the RAS O. N. Chupakhin^{a,b}**

^a Ural Federal University, 620002 Yekaterinburg, Russian Federation

^b I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
620219 Yekaterinburg, Russian Federation

*E-mail: dkopchuk@mail.ru

1,2,4-Triazine derivatives with 2-amino-1,3,4-thiadiazole moieties at C5 position were synthesized by solvent-free nucleophilic *ipso*-substitution of the cyano group in 3,6-di(hetero)aryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles. 5-Amino-1,2,4-triazines were obtained as minor products of the reaction.

Keywords: 2-amino-1,3,4-thiadiazoles, 3,6-di(hetero)aryl-1,2,4-triazine-carbonitriles, *ipso*-amination, cyano group, solvent-free reactions, 5-amino-1,2,4-triazines

УДК 547.462.3

НОВЫЙ СИНТЕЗ ЕНИНОВЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. С. А. Соков^{1,2}, С. С. Злотский², А. В. Вологжанина³, А. А. Голованов^{1,*}

Представлено академиком РАН М.С. Юнусовым 16.03.2022 г.

Поступило 23.03.2022 г.

После доработки 27.04.2022 г.

Принято к публикации 16.05.2022 г.

Конденсация арилпропаргильных альдегидов с малоновой кислотой в АсОН приводит к образованию 2-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)малоновых кислот с выходами 68–85%. Аналогичная реакция с 4-фторфенилпропаргильным альдегидом, проводимая в этаноле в присутствии 2-аминопиридина, сопровождается внутримолекулярной циклизацией и приводит к образованию не описанного ранее 5-(4-фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата. Строение данного соединения подробно исследовано методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: α-ацетиленовые альдегиды, внутримолекулярная циклизация, малоновая кислота, фуранон

DOI: 10.31857/S2686953522100053

Производные сопряженных енинов, содержащие электроноакцепторные группы, обладают высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным, электрофильным реагентам и 1,3-диполям, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных “строительных блоков” для целенаправленного органического синтеза ценных продуктов [1–11].

Вместе с тем сведения о ениновых дикарбонных кислотах $RC\equiv CCH=C(CO_2H)_2$ и их производных немногочисленны и противоречивы [12–15], что определяет важность и актуальность разработки методов их синтеза и модификации. Целью данного исследования была разработка эффективного метода синтеза таких кислот.

Для получения пропаргилиденмалоновых кислот нами выбраны α-ацетиленовые альдегиды **1a–г** (схема 1), легко доступные для синтеза на основе соответствующих терминальных алкинов [16, 17]. Из литературных данных известно, что конденсацию альдегидов типа **1** с малоновой кислотой обычно проводят в среде ледяной уксусной кислоты [12, 13]. Однако нам не удалось достиг-

нуть высоких выходов целевых соединений в этих условиях, поскольку исходные вещества **1** и **2** не взаимодействовали полностью ни при длительном контакте (более 2 нед.) при комнатной температуре, ни при нагревании в АсОН, согласно предварительным данным, полученным методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). С учетом результатов этих экспериментов мы подобрали условия наиболее полного и селективного взаимодействия альдегидов **1a–г** с кислотой **2**. Для этого конденсацию проводили в муравьиной, уксусной и трифторуксусной кислотах, а также в 1,4-диоксане с добавкой эфира трифторида бора (10 мол. %).

Во всех случаях в течение нескольких суток из реакционной смеси были выделены кристаллы целевых продуктов, но наибольшие выходы (74–86%) были достигнуты при проведении реакции в среде уксусной кислоты с добавкой ~5 мол. % концентрированной серной кислоты (табл. 1, 2).

Альдегиды **1в,г**, содержащие в фенильном ядре электроотрицательные атомы галогенов, были использованы в реакции с СН-кислотой **2** и аминопипридином **4**. Хлорпроизводное **1г** оказалось нереакционноспособным, тогда как конденсация фторсодержащего альдегида **1в** в этих условиях привела к образованию 5-(4-фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата **5** (в виде гидрата 2-аминопипидиниевой соли).

К сожалению, спектры ЯМР не позволили однозначно подтвердить строение, поэтому монокристаллы соединения **5** были подробно исследованы методом рентгеноструктурного анализа

¹ Тольяттинский государственный университет, 445020 Тольятти, Россия

² Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450064 Уфа, Россия

³ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

*E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

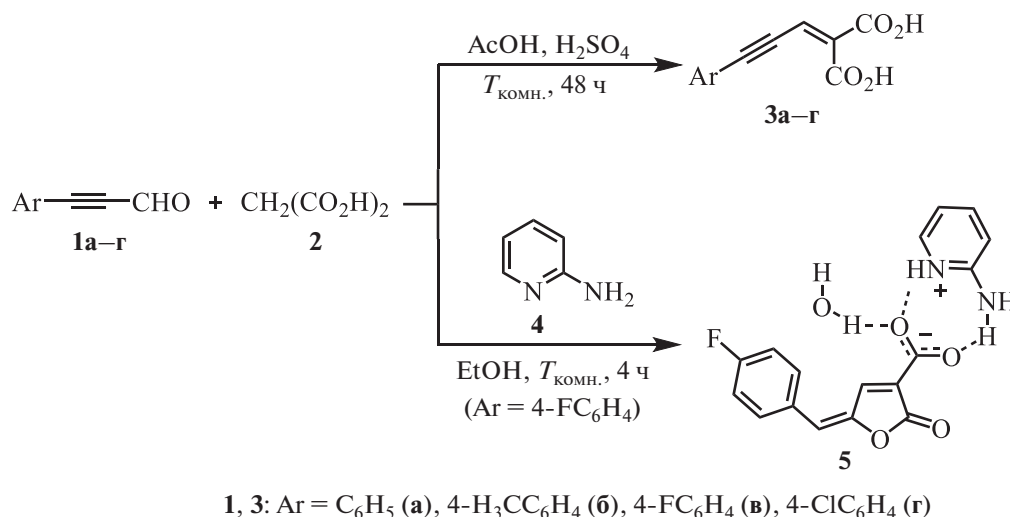


Схема 1

(рис. 1). Положения атомов водорода были определены из разностных синтезов электронной плотности и уточнены свободно, что позволило однозначно подтвердить депротонирование карбоксильной группы и образование 2-аминопиридиния.

Таким образом, состав соединения должен быть записан как [C₅H₇N₂][C₁₂H₆FO₄] · H₂O, где пара катион–анион образует 8-членный цикл за счет двух водородных связей N–H...O с участием аминогруппы и гетероцикла ($r(N...O) = 2.641(3)–2.879(4) \text{ \AA}$, $\angle NHO = 164(3)^\circ–176(3)^\circ$); второй протон аминогруппы образует бифуркатную водородную связь с атомами кислорода карбонильной и карбоксильной групп ($r(N...O) = 2.837(3)–3.095(3) \text{ \AA}$, $\angle NHO = 119(3)^\circ–148(3)^\circ$), а молекулы воды, мостиковые между двумя анионами, связывают за счет водородных связей ($r(O...O) = 2.749(3)–2.871(3) \text{ \AA}$, $\angle OHO = 168(3)^\circ–171(4)^\circ$) всю систему в бесконечные ленты, параллельные кристаллографической оси *b* (рис. 2). Длины одинарных и двойных связей между атомами углерода в анионе свидетельствуют о делокализации

электронной плотности во фрагменте C1=C2–C3=C4–C5: так, двойные связи C1=C2 и C3=C4 удлинены (1.348(4) и 1.349(4) Å соответственно), а связи C2–C3 и C4–C5 укорочены (1.426(4) и 1.458(4) Å соответственно) по сравнению со стандартными величинами.

4-Фторфенильный цикл, по-видимому, также участвует в образовании общей π-системы, поскольку связь C1–C6 укорочена (1.447(4) Å), а плоскости двух циклов компланарны (диэдральный угол между их плоскостями равен 2.7(1)°). Как из анализа длин связей, так и из карт деформационной электронной плотности следует, что наибольшая электронная плотность концентрируется на двойной связи C1=C2. На атоме кислорода O1 находится одна, а на атомах O2, O3 и O4 – по две неподеленные электронные пары.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР растворов кислот **3а–г** регистрировали на приборе Bruker AMX-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно;

Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **3, 5**

Соединение	Выход, %	$T_{пл.}^{a,b}, ^\circ\text{C}$	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
			С	Н		С	Н
3а	86	188–189	66.34	3.51	C ₁₂ H ₈ O ₄	66.67	3.73
3б	77	172–173	67.69	4.30	C ₁₃ H ₁₀ O ₄	67.82	4.38
3в	70	>210	61.53	3.12	C ₁₂ H ₇ FO ₄	61.55	3.01
3г	74	>210	57.34	3.01	C ₁₂ H ₇ ClO ₄	57.51	2.82
5	64	146–147	58.77	4.22	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₅	58.96	4.37

^a Кислоты **3** перекристаллизованы из AcOH, фуранон **5** – из смеси EtOH–H₂O. ^b Кислоты **3** плавятся с разложением; по этой причине, например, $T_{пл.}$ соединения **3а**, приведенные в литературе [12, 15], существенно различаются.

Таблица 2. Спектральные характеристики соединений 3, 5

Соединение	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.)	^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.)
3а	6.93 (с, 1H, =CH), 7.39–7.42 (м, 3H, H ^{Ar}), 7.44–7.47 (м, 2H, H ^{Ar})	84.3, 101.4 (C \equiv C), 117.9, 120.0, 128.4, 131.9, 138.2, 143.3 (C=C, C ^{Ar}), 164.3, 165.6 (CO ₂ H)
3б	2.34 (с, 3H, CH ₃), 6.94 (с, 1H, =CH), 7.27 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.22 Гц, H ^{Ar}), 7.37 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.22 Гц, H ^{Ar})	21.1 (CH ₃), 84.8, 102.6 (C \equiv C), 118.2, 121.3, 130.0, 131.7, 137.9, 140.2 (C=C, C ^{Ar}), 164.3, 165.7 (CO ₂ H)
3в	6.90 (с, 1H, =CH), 7.14–7.30 (м, 4H, H ^{Ar})	85.9, 101.3 (C \equiv C), 119.1 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 3.7 Гц), 121.1 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 22.0 Гц), 129.5, 132.8, 135.6 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 9.0 Гц), 141.3 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 255.1 Гц, C=C, C ^{Ar}), 164.1, 165.8 (CO ₂ H)
3г	6.94 (с, 1H, =CH), 7.30–7.66 (м, 4H, H ^{Ar}), 11.49 (уш. с, 1H, CO ₂ H)	86.1, 100.7 (C \equiv C), 120.1, 120.8, 129.9, 133.4, 134.9, 138.9 (C=C, C ^{Ar}), 164.3, 165.7 (CO ₂ H)
5	3.45 ^a (уш. с, H ₂ O), 6.78 (с, 1H), 7.39–7.41 (м, 3H), 7.51–7.63 (м, 2H), 7.73–7.80 (м, 2H), 8.15–8.35 (м, 2H)	126.1, 128.0 (д, J_{CF} 18.7 Гц), 128.1, 129.3, 129.4, 129.7, 130.1, 130.4, 131.3 (д, J_{CF} 16.4 Гц), 131.4, 131.5, 137.9, 148.69, 148.73, 167.9, 168.1

^a Без учета интегральной интенсивности сигнала.

спектры соединения **5** регистрировали на спектрометре Bruker AM-500 при рабочих частотах 500 и 125 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно (спектры всех соединений зарегистрированы для растворов в ДМСО- d_6). Ход реакций и чистоту получаемых соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе EtOAc–циклогексан. Альдегиды **1а–г** получены по методике, описанной в работе [17].

Рентгенодифракционный эксперимент проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker Apex II при

120.0(2) К. Кристаллы $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$ ($F_w = 346.31$) моноклинные (группа $P2_1/c$): $a = 13.578(5)$ Å, $b = 6.615(3)$ Å, $c = 18.113(7)$ Å, $\beta = 103.733(9)^\circ$, $V = 1580.2(11)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.456$ г см⁻³, $\mu = 0.116$ мм⁻¹. Структуры расшифрованы методом сопряженного пространства, реализованном в программе SHELXT [18] и уточнены методом No-SpherA2 [19] в базисном наборе def2-SVP/B3LYP с помощью программы Olex2-1.5 [20] по F^2 по всем данным. Все атомы, включая водород, были найдены в разностном синтезе электронной плотности и уточнены в анизотропном приближении.

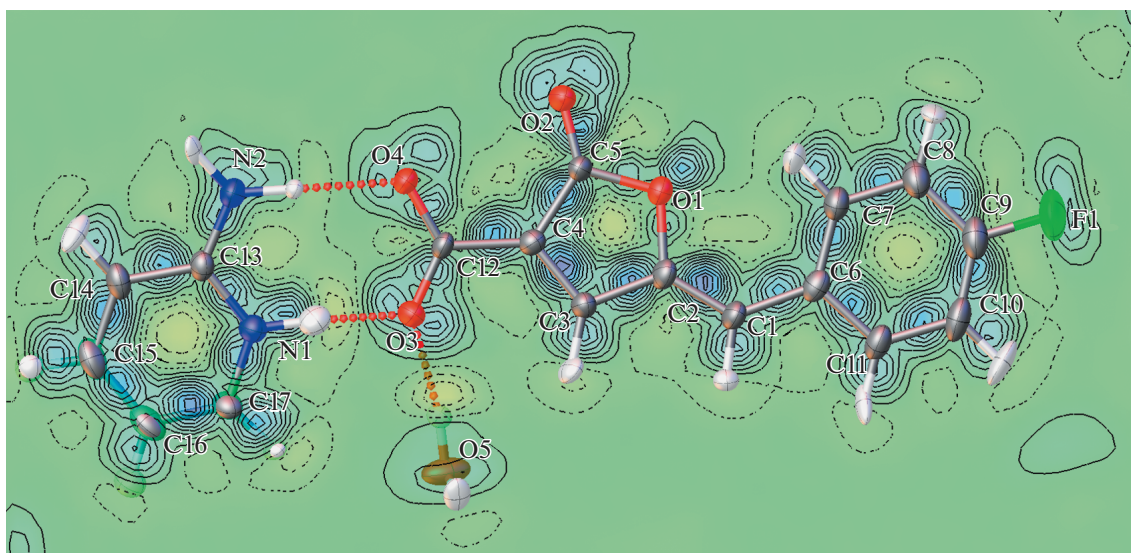


Рис. 1. Общий вид независимой части кристаллической ячейки соединения **5** (в тепловых эллипсоидах с вероятностью 50%), по данным РСА, с картой деформационной электронной плотности (положительные значения показаны сплошной линией, отрицательные – пунктиром через каждые $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$).

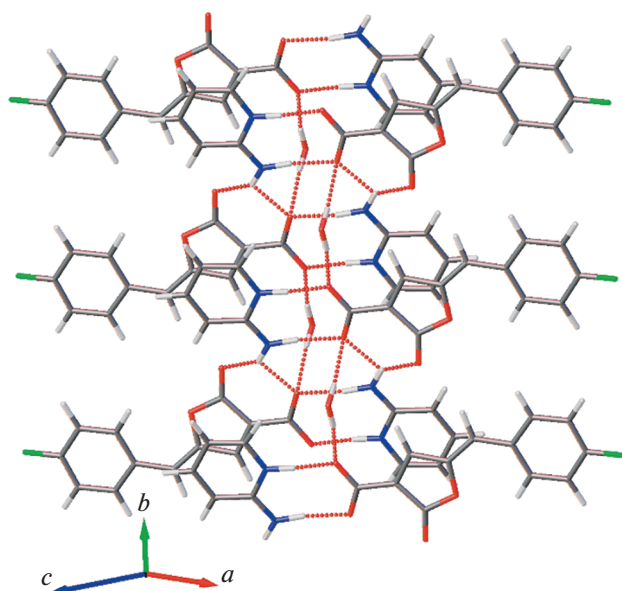


Рис. 2. Фрагмент водородно-связанных цепей (показаны пунктиром) в структуре соединения 5.

Факторы расходимости составили $R_1 = 0.0657$ (для 1931 наблюдаемых отражений), $wR_2 = 0.1330$, $GOF = 0.990$ (для 4847 независимых отражений, $R_{int} = 0.1491$). Координаты атомов и величины температурных параметров депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2156476.

Арилпропаргилиденмалоновые кислоты **3a–г**. К раствору 5 ммоль соответствующего альдегида **1** и 520 мг (5 ммоль) малоновой кислоты **2** в 3 мл $AcOH_{лед.}$ добавляли 25 мг (0.26 ммоль, 5 мол. %) концентрированной H_2SO_4 и выдерживали при комнатной температуре двое суток, после чего выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодного метанола и сушили на воздухе.

5-(4-Фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилат **5**. К раствору 148 мг (1 ммоль) 4-фторфенилпропаргилового альдегида **1в** и 104 мг (1 ммоль) малоновой кислоты **2** в 4 мл 96%-го этанола добавляли 94 мг (1 ммоль) 2-аминопиридина **4**. Выпавшие через 4 ч игольчатые кристаллы отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили. Выделено 221 мг продукта **5** (выход 64%).

ВЫВОДЫ

Таким образом, показано, что реакция конденсации α -ацетиленовых альдегидов с малоновой кислотой приводит к образованию соответствующих арилпропаргилиденмалоновых кислот. Взаимодействие 4-фторфенилпропаргилового

альдегида с малоновой кислотой в присутствии 2-аминопиридина в спиртовой среде сопровождается циклизацией и образованием производного фуранона. Полученные данные могут использоваться при разработке общих методов синтеза биологически активных производных фуранона или ениновых дикарбоновых кислот.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Рентгеноструктурный анализ выполнен при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sosnovskikh V.Ya. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. № 4. P. 511–527. <https://doi.org/10.1070/RCR5008>
2. Голованов А.А., Гусев Д.М., Один И.С., Злотский С.С. // ХГС. 2019. V. 55. P. 333–348. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02462-0>
3. Соков С.А., Один И.С., Злотский С.С., Голованов А.А. // ЖОрХ. 2020. V. 56. P. 1590–1597. <https://doi.org/10.31857/S0514749220100146>
4. Ignatiuk Ž.A., Janicki M.J., Góra R.W., Konieczny K., Kowalczyk R. // Adv. Synth. Catal. 2019. V. 361. P. 1108–1116. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801498>
5. Cohen D.T., Cardinal-David B., Scheidt K.A. // Angew. Chem., Int. Ed. 2011. V. 50. P. 1678–1682. <https://doi.org/10.1002/anie.201005908>
6. Pinto N., Neel M., Panossian A., Retailliau P., Frison G., Voituriez A., Marinetti A. // Chem. Eur. J. 2010. V. 16. P. 1033–1045. <https://doi.org/10.1002/chem.200901893>
7. Wei L., Ding S., Liu M., Yu Z., Xiao Y. // Org. Lett. 2021. V. 23. P. 7718–7723. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02646>
8. Golubev P., Karpova E.A., Pankova A.S., Sorokina M., Kuznetsov M.A. // J. Org. Chem. 2016. V. 81. P. 11268–11275. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02217>
9. Reddy C.R., Reddy M.D. // J. Org. Chem. 2014. V. 79. P. 106–116. <https://doi.org/10.1021/jo4023342>
10. Golovanov A.A., Odin I.S., Zlotskii S.S. // Russ. Chem. Rev. 2019. V. 88. P. 280–318. <https://doi.org/10.1070/RCR4808>
11. Pankova A.S. // ХГС. 2020. V. 56. P. 829–836. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02739-9>
12. Wiley R.H., Jarboe C.H., Hayes F.N. // J. Am. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 2602–2605. <https://doi.org/10.1021/ja01567a065>
13. Belil C., Pascual J., Serratosa F. // Tetrahedron. 1964. V. 20. P. 2701–2708. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90851-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90851-8)

14. *Nobuhara A.* // *Agr. Biol. Chem.* 1969. V. 33. P. 1264–1269.
<https://doi.org/10.1080/00021369.1969.10859456>
15. *Яковлева Е.А., Сурова И.В., Стадничук М.Д.* // *ЖОХ.* 1993. V. 63. P. 1096–1102.
16. *Journet M., Cai D., Di Michele L.M., Larsen R.D.* // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 6427–6428.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01352-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01352-5)
17. *Tschitschibabin A.* // *Chem. Ber.* 1904. V. 37. P. 186–188.
<https://doi.org/10.1002/cber.19040370133>
18. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr.* 2015. V. 71A. P. 3–8.
<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
19. *Kleemiss F., Dolomanov O.V., Bodensteiner M., Peyerimhoff N., Midgley M., Bourhis L.J., Genoni A., Malaspina L.A., Jayatilaka D., Spencer J.L., White F., Grundkoetter-Stock B., Steinhauer S., Lentz D., Puschmann H., Grabowsky S.* // *Chem. Sci.* 2021. V. 12. P. 1675–1692.
<https://doi.org/10.1039/D0SC05526C>
20. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Cryst.* 2009. V. 42. P. 339–341.
<https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

ORIGINAL SYNTHESIS OF ENYNE DICARBOXYLIC ACIDS

S. A. Sokov^{a,b}, S. S. Zlotsky^b, A. V. Vologzhanina^c, and A. A. Golovanov^{a,#}

^a *Togliatti State University, 445020 Togliatti, Russian Federation*

^b *Ufa State Petroleum Technological University, 450064 Ufa, Russian Federation*

^c *A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation*

[#] *E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru*

Presented by Academician of the RAS M.S. Yunusov 16.03.2022 г.

Condensation of arylpropargylic aldehydes with malonic acid in AcOH leads to formation of 2-(3-arylprop-2-in-1-iliden)malonic acids with up to 68–85% yields. The same reaction with 4-fluorophenylpropargylic aldehyde in ethanol in presence of 2-aminopyridine is accompanied by intramolecular cyclization, and leads to a previously undescribed 5-(4-fluorobenzylidene)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate. The resulting compound was studied in detail by X-ray diffraction analysis.

Keywords: α -acetylenic aldehydes, intramolecular cyclization, malonic acid, furanone

УДК 547.245

ПРОЦЕССЫ В СИСТЕМАХ “ $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ –РАСТВОРИТЕЛЬ”. ЧАСТЬ 1. СПИРТОВЫЕ РАСТВОРЫ

© 2022 г. Н. В. Климова^{1,*}, А. Г. Иванов¹, А. В. Лебедев¹, академик РАН П. А. Стороженко¹

Поступило 24.03.2022 г.

После доработки 02.06.2022 г.

Принято к публикации 09.06.2022 г.

Изучены процессы трансформации H_2PtCl_6 во времени под действием октанола-2 методами спектроскопии ЯМР и ИК, ГЖХ и ГХ-МС. Впервые обнаружено, что в растворе $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ –октанола-2 спирт гидрохлорируется с образованием 2-хлороктана. Обезвоженные хлориды платины катализируют реакцию элиминирования метильных групп в триметилхлорсилане и гексаметилдисилоксане, что приводит к образованию полидиметилсилоксанов. Предполагается, что образующийся π -комплекс H_2PtCl_4 с октенем-1 не стабилен в солянокислой среде и быстро разлагается с выделением хлоралкила.

Ключевые слова: хлориды платины, катализатор Спайера, π -комплекс, гидрохлорирование, спектры ЯМР, восстановление в спиртовых средах, 2-хлороктан

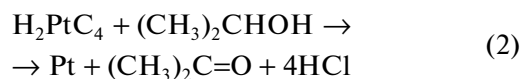
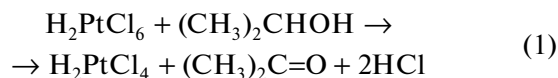
DOI: 10.31857/S2686953522100041

ВВЕДЕНИЕ

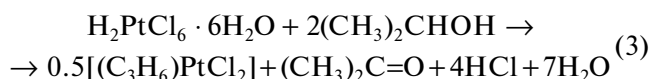
Спиртовые растворы гексагидрата платинохлористоводородной кислоты ($\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) являются одними из широко используемых катализаторов в производстве кремнийорганических мономеров и полимеров в реакциях присоединения олефинов и имеющих кратные связи олигомеров, соответственно, к группам $-\text{SiH}$. В результате изучения реакции гидросилилирования при достаточно низких температурах было обнаружено [1], что платинохлористоводородная кислота в изопропиловом спирте (катализатор Спайера, или КСп) проявляет чрезвычайную активность в данной реакции. Также высокоэффективно проявили себя платиновая чернь, платина на угле и хлорплатинит калия K_2PtCl_4 [1].

Обобщая многочисленные публикации, можно констатировать, что в КСп каталитические свойства проявляют соединения атомов платины с разной степенью окисления. В то же время появляется ощущение отсутствия ясного представления о механизме образования комплексных соединений Pt(II), в частности, из $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и спиртов, поскольку работы зачастую содержат

противоречивые и даже взаимоисключающие данные. Например, в работах [2–4] высказывалось предположение, что в составе КСп пропиленовый комплекс Pt(II) не образуется, а Pt(IV) последовательно восстанавливается до Pt(0) по реакциям (1) и (2):



С другой стороны, утверждалось [5–11], что Pt(II) координируется с олефинами, образуя в результате дегидратации спиртов (3):



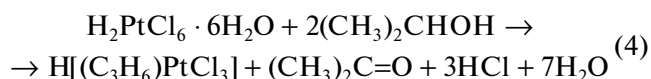
В ранних исследованиях использовались безводные PtCl_4 [12], соли хлористой платины с безводными спиртами [13, 14], а также безводный Na_2PtCl_6 , который затем растворяли в спирте [15]. По нашему мнению, обезвоживание приводило к созданию благоприятных условий для промежуточного образования олефинов дегидратацией спирта. Но в среде КСп платинохлористоводородная кислота уже содержит 6 моль воды, что может затруднять реакцию дегидратации спирта, поскольку известно [16], что она идет при достаточно жестких условиях в присутствии сильных

¹ Государственный научный центр РФ Акционерное Общество “Государственный ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений”, 105118 Москва, Россия

*E-mail: nk20160412@gmail.com

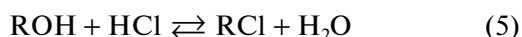
водоотнимающих агентов, таких как, например, концентрированная серная кислота.

Также приходится констатировать наличие существенных разногласий по устойчивости π -комплексов хлоридов платины с олефинами. Например, Benkeser и сотр. [5] утверждают, что хлорид-ион, высвобождаемый в результате химического превращения по уравнению (4):



стабилизирует анионный комплекс $\text{H}[(\text{C}_3\text{H}_6)\text{PtCl}_3]$, а Перевалова и сотр. [8] убеждены, что $[(\text{C}_3\text{H}_6)\text{PtCl}_3]^-$ распадается с выделением пропилена под действием хлорид-ионов при комнатной температуре.

В то же время есть исследования, которые показали, что Pt(II) образует комплексы со спиртами [17, 18], кетонами [19, 20] и водой [21]. При этом удивительным образом никто из исследователей не обратил внимания на то, что вода может образовываться в ходе широко используемой в производстве хлоралкилов реакции обмена между спиртом и хлористым водородом [22]:



В реакциях обмена (5) в качестве катализатора в основном применяются кислоты Льюиса — хлориды металлов (например, AlCl_3 , ZnCl_2 и др.). Вполне возможно, что в качестве катализатора в вышеуказанной системе могут выступать хлористые соединения платины.

Поскольку, как отмечалось выше, очевидна актуальность расширения знаний о составе и превращениях КСп во времени и при различных условиях, для уточнения приведенных выше характеристик КСп в настоящей работе изучено поведение $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в избытке октанола-2. Выбор октанола-2 обусловлен достаточно высокой температурой кипения октена-1, что позволяет легко идентифицировать его при образовании гидратацией спирта как в составе комплекса, так и в свободном состоянии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AM-360 (Германия) и AVANCE 600 (Германия) на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{29}Si . Все результаты представлены в м. д. относительно ТМС. В качестве растворителя использовали CDCl_3 .

Анализ методом ГЖХ осуществляли на хроматографе “Кристалл 2000” (Россия), колонка $1 \text{ м} \times 3 \text{ мм}$, заполненная неподвижной фазой 5% SE-30 на Chromaton N-AW HMDS, газ-носитель — гелий, детектор — катарометр.

Молекулярную массу и строение соединений определяли на трехкврупольном масс-спектро-

метре GX-MS Agilent 7890A (США) с блоком ионной ловушки 240 Agilent.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Spscord M-80 (Германия).

Взаимодействие гексагидрата платинохлористоводородной кислоты с октанолом-2. 1 г (0.0019 моль) $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 20 мл (0.1259 моль) октанола-2. Перемешивали 10 мин при комнатной температуре, затем перемешивали при 100°C до начала выпадения платины и полного осветления раствора. Пробы на анализ отбирали через 1, 3, 7, 10 и 13 ч. Массы выделенного продукта 16.9 г. Состав продукта: 0.11 г (0.00056 моль) (0.65%) коллоидной платины (0), 0.43 г (0.0013 моль) (2.55%) H_2PtCl_4 , 16.1 г (0.1238 моль) (95.44%) октанола-2, 0.23 г (0.0018 моль) (1.36%) октан-2-она и следовые количества 2-хлороктана.

Взаимодействие гексагидрата платинохлористоводородной кислоты с этанолом и октенем-1. 0.5 г (0.00097 моль) кристаллической $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ смешивали с 0.045 г (0.00097 моль) этанола и 0.11 г (0.00097 моль) октена-1 и перемешивали при 75°C в течение 6 ч. Конечный состав реакционной массы: 0.3 г H_2PtCl_4 (0.00089 моль), 0.08 г (0.00054 моль) 2-хлороктана, следовые количества октена-1.

Взаимодействие платинохлористоводородной кислоты с триметилхлорсиланом и октанолом-2. 0.62 г (0.0012 моль) $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ смешивали с 1.56 г (0.0144 моль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 0.31 г (0.0024 моль) октанола-2 и перемешивали при 100°C в течение 8 ч. В составе конечной реакционной массы идентифицированы продукты: $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}[(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_n\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, соединения платины (II) и платины (0), октанол-2, октан-2-он, 2-хлороктан.

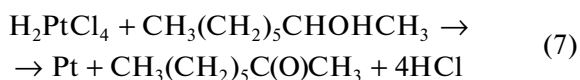
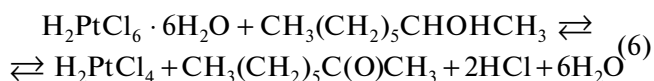
Взаимодействие платинохлористоводородной кислоты с триметилхлорсиланом, октенем-1 и октанолом-2. 2 г (0.0039 моль) $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ смешивали с 5.03 г (0.0463 моль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 8.5 мл (0.0542 моль) октена-1 и перемешивали при 75°C в течение 6.5 ч. Далее добавляли 0.61 мл (0.0039 моль) октанола-2 и продолжали перемешивать при 75°C в течение 9 ч до появления коллоидной платины (0), которую декантировали, промывали 3 раза ацетоном и прокаливали при 250°C в течение 1 ч. Выделено 0.22 г (0.0011 моль) сухой коллоидной платины (0) с выходом 28.9%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью ускорения химических процессов в выбранной системе H₂PtCl₆ · 6H₂O–октанол-2, смесь подвергали термическому воздействию. Исходный раствор анализировали методом спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H и сравнивали с протонным спектром стандартного октанола-2 [23]. Наряду с резонансными сигналами протонов октанола-2 зарегистрирован новый сигнал при δ = 2.72 м. д., соответствующий протонам гидратированной воды платинохлористоводородной кислоты.

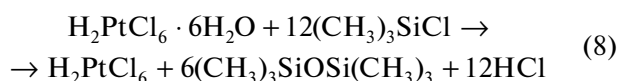
После перемешивания при 100°C в течение 1 ч изменений в спектре ¹H ЯМР реакционной смеси не наблюдалось, а в ИК-спектре появилась полоса с частотой поглощения 1712 см⁻¹, что соответствует валентным колебаниям связи C=O (ν_{C=O}) в октан-2-оне. Возрастание интенсивности полосы ν_{C=O} на ИК-спектре при анализе проб, взятых через 3 и 7 ч, свидетельствует о том, что идет рост содержания октан-2-она. Результаты анализа раствора методом ГЖХ по истечении 13 ч, когда некоторая часть платины выпала в виде мелкодисперсной платиновой черни, показали, что содержание октан-2-она увеличилось до 2 мас. %, при этом содержание октанола-2 уменьшилось на 6%. Образование октан-2-она также подтверждено данными спектроскопии ЯМР: на спектре ¹³C ЯМР зарегистрирован сигнал при δ = 208.9 м. д., характерный для связи C=O; на спектре ¹H ЯМР – сигналы резонансов протонов CH₃ и CH₂ при карбонильной группе (δ = 2.37 и 2.08 м. д. соответственно). ПМР-спектр продукта содержит также резонансный сигнал от СНCl-группы алкилхлорида в виде секстета при 3.97 м. д., что подтверждает образование 2-хлороктана. Присутствие октан-2-она и 2-хлороктана в продуктах реакции установлено методом ГХ-МС.

Из результатов исследований следует, что образование октана-1 и октана-2 реакцией дегидратации октанола-2 под действием H₂PtCl₆ · 6H₂O не наблюдается, продуктами являются октан-2-он (реакции (6), (7)) и 2-хлороктан по реакции обмена (5) октанола-2 с хлористым водородом.



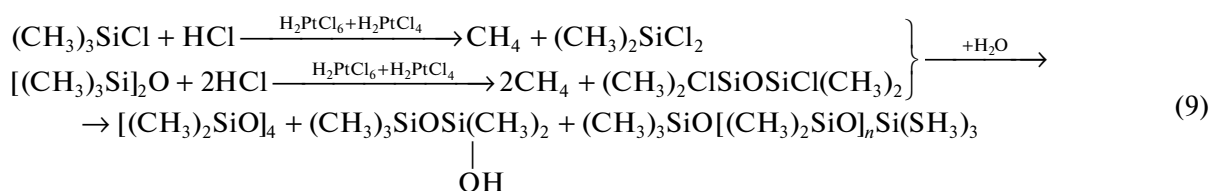
С использованием данных ГЖХ было определено количество образовавшегося октан-2-она и далее вычислено, что Pt(IV) на 100% восстановилась до Pt(II), и около 30% восстановилось далее до Pt(0). Такой же результат получен при исследовании осажденной коллоидной Pt(0) гравиметрическим методом.

В следующем эксперименте по реакции (8) H₂PtCl₆ · 6H₂O обрабатывали триметилхлорсиланом (ТМХС) для ее обезвоживания. Чтобы точно исключить наличие воды в системе, брали небольшой избыток ТМХС, который не оказывает влияния на исследуемые процессы.



Полученную смесь H₂PtCl₆ и гексаметилдисулфоксана перемешивали в октаноле-2 при температуре 100°C в течение 8 ч. Получали октан-2-он аналогично уравнению (6), что подтверждено спектром ¹³C ЯМР, на котором присутствует резонансный сигнал от карбонильной группы при 211.89 м. д., в то же время резонансных сигналов от групп C=C в области 114–139 м. д. не обнаружено. Следовательно, в обезвоженной системе H₂PtCl₆–октанол-2 реакция дегидратации спирта с образованием октенов не протекает.

Когда обработанную триметилхлорсиланом H₂PtCl₆ смешивали с октаном-1 при 75°C в течение 6.5 ч, то в спектре ¹H ЯМР реакционной массы наблюдали сигнал при δ = 4.03 м. д., принадлежащий соответствующей группе –СНCl, и идентифицированы следы октана-1 (резонансный сигнал при δ = 4.99 и 5.86 м. д.). После перемешивания этой смеси с добавлением октанола-2 при 75°C в течение 9 ч определили, что в смеси находятся следовые количества октана-1 и 2-хлороктан (сигнал группы –ССН при δ = 58.0 м. д. на спектре ¹³C ЯМР). При этом в спектре ²⁹Si ЯМР зарегистрированы сигналы при –19.5, –21.2, –21.8 и –22.5 м. д., принадлежащие диметилсилоксизвеньям –Si(CH₃)₂O–. Эти звенья могли образоваться только в результате элиминирования одного из метильных заместителей гексаметилдисулфоксана, формирующегося в ходе реакции (8), или ТМХС, который был взят в избытке. Из этого следует, что в данной системе протекали следующие превращения (9):



В эксперименте по получению π -комплекса Pt(II) с октенон-1 смешивали $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с этанолом и октенон-1 в мольном соотношении 1 : 1 : 1. Соотношение компонентов было взято с таким расчетом, чтобы количество этанола не превышало необходимое для восстановления Pt(IV) до Pt(II) по аналогии с реакцией (1), а Pt(II) в свою очередь образовывала π -комплекс с октенон-1. В ходе реакции выделения Pt(0) не наблюдали. Исследование продуктов реакции методом спектроскопии ^{13}C ЯМР показало, что связь $\text{C}=\text{C}$ практически полностью гидрохлорируется с образованием связи $\text{C}-\text{Cl}$, что подтверждается наличием в спектре нового резонансного сигнала при $\delta = 63.35$ м. д. В спектре ^1H ЯМР отсутствует резонансный сигнал группы $-\text{CH}_2-\text{OH}$ при 3.7 м. д., из чего следует, что этиловый спирт полностью израсходовался на восстановление Pt(IV) до Pt(II) по аналогии с реакцией (1) лишь с той разницей, что вместо ацетона образуется ацетальдегид.

ВЫВОДЫ

1. На основе анализа литературных данных, описывающих поведение хлоридов платины в спиртовых средах, можно констатировать, что каталитической активностью в них обладают соединения платины в разных степенях окисления.

2. Определено, что Pt(IV) в $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ под действием избытка октанола-2 при 100°C полностью восстанавливается до Pt(II), которая далее в течение 13 ч восстанавливается на 30% до Pt(0) вследствие окисления спирта до октан-2-она.

3. Впервые показано, что в системе $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ —октанол-2 образуется 2-хлороктан в результате реакции обмена между октанолом-2 и хлористым водородом.

4. Доказано, что и гидратированные, и обезвоженные H_2PtCl_6 и H_2PtCl_4 не вызывают образования октена-1 и октена-2 дегидратацией октанола-2.

5. Установлено, что даже обезвоженная триметилхлорсиланом H_2PtCl_6 катализирует образование 2-хлороктана гидрохлорированием октена-1.

6. Обнаружено, что обезвоженная смесь H_2PtCl_6 и H_2PtCl_4 катализирует реакцию элиминирования метильных групп в триметилхлорсилане и гексаметилдисилоксане с образованием полидиметилсилоксанов.

7. Предположено, что образующийся π -комплекс H_2PtCl_4 с октенон-1 не стабилен в солянокислой среде и быстро разлагается с выделением хлоралкила.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность старшему научному сотруднику ГНЦ РФ АО "ГНИИХТЭОС" Кузнецовой Марианне Геннадиевне за проведение исследований методом спектроскопии ЯМР и консультации при оформлении данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Speier J.L., Webster J.A., Barnes G.H. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 974–979. <https://doi.org/10.1021/ja01561a054>
2. Воронков М.Г., Пухнаревич В.Б., Сушинская С.П., Копылова Л.И., Трофимов Б.А. // ЖОХ. 1971. Т. 41. № 9. С. 2102.
3. Пухнаревич В.Б., Трофимов Б.А., Копылова Л.И., Воронков М.Г. // ЖОХ. 1973. Т. 43. № 11. С. 2691–2694.
4. Перевалова В.И., Шитова Н.Б., Альт Л.Я., Дулякин В.К. // ЖОХ. 1988. Т. 58. № 8. С. 1715–1718.
5. Benkeser R.A., Kang J. // J. Organomet. Chem. 1980. V. 185. P. 9–12. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)94412-7](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)94412-7)
6. Cook C.D., Wan K.Y., Gelius U., Hamrin K., Johansson G., Olsson E., Siegbahn H., Nordling C., Siegbahn K. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 1904–1909. <https://doi.org/10.1021/ja00737a012>
7. Clark D.T., Adams D.B., Briggs D. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971. P. 602–604. <https://doi.org/10.1039/C29710000602>
8. Перевалова В.И., Шитова Н.Б., Альт Л.Я., Дулякин В.К. // ЖОХ. 1988. Т. 58. № 8. С. 1694–1697.
9. Denning R.G., Hartley F.R., Venanzi L.M. // J. Chem. Soc. A. 1967. P. 328–330. <https://doi.org/10.1039/J19670000328>
10. Denning R.G., Venanzi L.M. // J. Chem. Soc. A. 1967. P. 336–337. <https://doi.org/10.1039/J19670000336>
11. Драго Р. Физические методы в химии. Т. 1. М.: Мир. 1981. 424 с.
12. Zeise W.C. // Ann. Phys. Chem. 1831. V. 97. P. 497–541. <https://doi.org/10.1002/andp.18310970402>
13. Anderson J.S. // J. Chem. Soc. 1934. P. 971–974. <https://doi.org/10.1039/jr9340000971>
14. Pappatheodorou S., Sickels J.P. // J. Organometall. Chem. 1968. V. 15. P. 269–272. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)86354-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)86354-8)
15. Alexander R.A., Baenziger N.C., Carpenter C., Doyle J. // J. Am. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 3. P. 535–538. <https://doi.org/10.1021/ja01488a010>
16. Химическая энциклопедия. Т. 2. (Гл. ред. И.Л. Кнунянц) М.: Большая рос. энцикл., 1988. С. 11.
17. Lokken S.J., Martin D.S. Jr. // Inorg. Chem. 1963. V. 2. P. 562–568. <https://doi.org/10.1021/ic50007a034>
18. Hartley F.R., Venanzi L.M. // J. Chem. Soc. A. 1967. P. 330–332. <https://doi.org/10.1039/j19670000330>

19. Belluco U., Nicolini M., Martin D.S., McMane D.G. // *Inorg. Chem.* 1969. V. 8. P. 2809–2810. <https://doi.org/10.1021/ic50082a056>
20. Chatt I., Gamlen G.A., Orgel L.E. // *J. Chem. Soc.* 1958. P. 486–496. <https://doi.org/10.1039/JR9580000486>
21. Пищевецкий Б.И. Кинетика реакций замещения лигандов. Новосибирск: Наука, 1974. 688 с.
22. Токунов В.И., Саушин А.З. Технологические жидкости и составы для повышения продуктивности нефтяных и газовых скважин. М.: ООО “Недра-Бизнесцентр”, 2004. С. 342.
23. Спектральная база данных органических соединений SDBS // <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb> (ссылка активна на 23.03.2022)

PROCESSES IN “H₂PtCl₆ · 6H₂O – SOLVENT” SYSTEMS. PART 1. ALCOHOL SOLUTIONS

N. V. Klimova^{a,#}, A. G. Ivanov^a, A. V. Lebedev^a, and Academician of the RAS P. A. Storozhenko^a

^a *The State Scientific Center of the Russian Federation “State Research Institute for Chemistry and Technology of Organoelement Compounds”, 105118 Moscow, Russian Federation*

[#] *E-mail: nk20160412@gmail.com*

The processes of transformation of H₂PtCl₆ over time using octanol-2 as an alcohol by the methods of NMR and IR spectroscopy, GLC and GC-MS has been studied. It was found for the first time that in a solution of H₂PtCl₆ · 6H₂O – octanol-2 alcohol is hydrochlorinated with the formation of 2-chlorooctane. Dehydrated platinum chlorides catalyze the elimination of methyl groups in trimethylchlorosilane and hexamethyldisiloxane, which leads to the production of polydimethylsiloxanes. It is assumed that the resulting π-complex of H₂PtCl₄ with octene-1 is not stable in hydrochloric acid medium and rapidly decomposes with the release of chloroalkyl.

Keywords: platinum chlorides, Spier’s catalyst, π-complex, hydrochlorination, NMR spectra, reduction in alcohol systems, 2-chlorooctane

УДК 547.792/544.47

Ni-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ N-АРИЛИРОВАНИЕ C-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ АРИЛБОРНЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2022 г. А. Ю. Черненко¹, В. А. Байдикова¹, А. В. Астахов¹,
М. Е. Миняев², В. М. Чернышев^{1,*}

Представлено академиком РАН В.П. Ананиковым 26.04.2022 г.

Поступило 26.04.2022 г.

После доработки 25.05.2022 г.

Принято к публикации 30.06.2022 г.

Впервые исследовано Ni-катализируемое N-ариллирование C-амино-1,2,4-триазолов арилборными кислотами. Разработана эффективная каталитическая система на основе хлорида никеля и фенантролина и предложен новый метод получения 1-замещенных 3(5)-ариламино-1,2,4-триазолов.

Ключевые слова: амино-1,2,4-триазолы, N-ариллирование, арилборные кислоты, никель, катализ

DOI: 10.31857/S2686953522600118

3(5)-Ариламино-1,2,4-триазолы представляют интерес в качестве противовирусных [1], противовоспалительных [2] и противораковых [3–6] препаратов, а также лигандов в координационной химии и катализе [7–9]. Одним из наиболее широко применяемых подходов к синтезу арил-амино-1,2,4-триазолов является ариллирование 3(5)-амино-1,2,4-триазолов арилгалогенидами или арилборными кислотами [3, 10–14]. Однако методы некаталитического ариллирования ограничены преимущественно арилгалогенидами, содержащими сильные электрооакцепторные активирующие группы, как, например, нитроарилхлориды [10]. Палладий-катализируемое C–N-кросс-сочетание аминотриазолов с арилгалогенидами реализуется в присутствии дорогостоящих и токсичных фосфиновых лигандов [11, 12] и зачастую протекает с низкими выходами. По всей видимости, это связано с низкой нуклеофильностью аминогруппы в C-амино-1,2,4-триазолах и способностью этих молекул к альтернативным направлениям координации с палладием с участием атомов азота триазольного цикла, что приводит к частичному ингибированию катализатора [15]. Более универсальным методом представляется ариллирование C-амино-1,2,4-триазолов арилборными кислотами в присутствии солей меди (реак-

ция Чана–Лама) [3, 13, 14]. Однако необходимость использования значительных количеств меди (1.5 мол. экв.) и большого избытка (до 6 мол. экв.) арилборных кислот, продукты разложения которых затрудняют выделение и очистку целевых продуктов, являются недостатками предложенных ранее методик [3, 13].

В последние годы все большее распространение получает никелевый катализ реакции Чана–Лама [16]. Никелевые катализаторы позволяют проводить ариллирование в более мягких условиях при меньших загрузках металла с использованием менее токсичных N-донорных лигандов пиридинового ряда или комплексов никеля с N-гетероциклическими карбенами (NHC). Однако реакция Чана–Лама с участием C-амино-1,2,4-триазолов в условиях никелевого катализа ранее не исследовалась. В настоящей работе нами предложен эффективный метод ариллирования 3(5)-амино-1,2,4-триазолов с помощью никель-катализируемой реакции Чана–Лама.

Для оптимизации условий синтеза нами исследована модельная реакция ариллирования 3-амино-1-*трет*-бутил-1,2,4-триазола (**1a**) фенилборной кислотой (**2a**) с использованием в качестве компонентов каталитической системы хлорида никеля, ацетилацетоната никеля, комплексов никеля с NHC-лигандами, либо смеси хлорида или ацетилацетоната никеля с N-донорными лигандами или азольевыми солями $\text{IMes} \cdot \text{NiCl}$ и $\text{IPr} \cdot \text{NiCl}$ (рис. 1), которые, предположительно, могут служить предшественниками NHC и приводить к образованию комплексов Ni/NHC в процессе каталитической реакции (табл. 1). Реакции проводили на воздухе, поскольку для реали-

¹ Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) имени М.И. Платова, 346428 Новочеркасск, Россия

² Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

*E-mail: chern13@yandex.ru

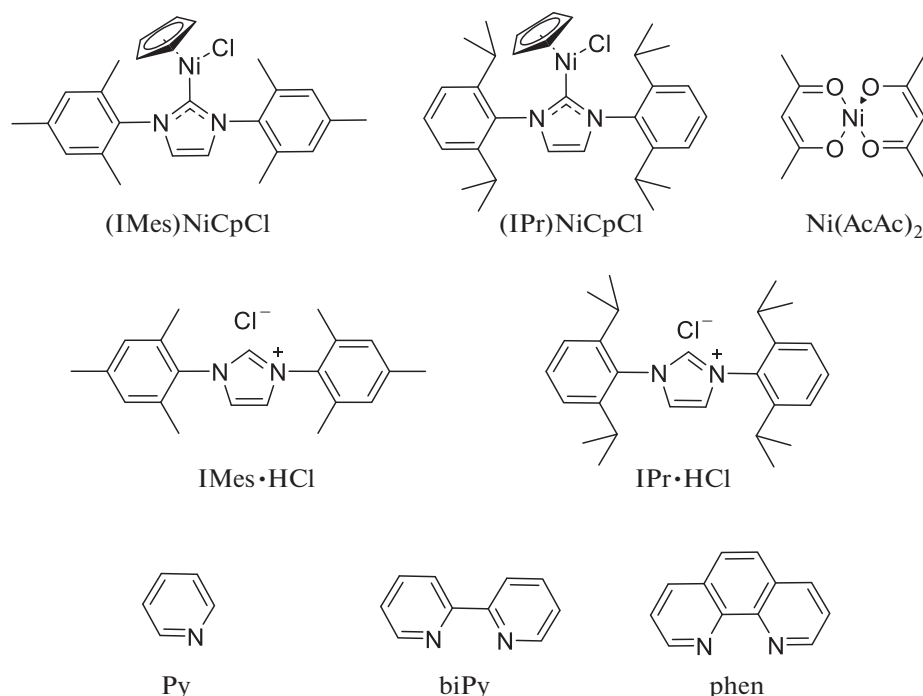


Рис. 1. Структуры комплексов никеля, азолиевых солей и лигандов, исследованных при оптимизации каталитической системы.

зации каталитического цикла необходим окислитель [16], в присутствии различных оснований в различных растворителях при интенсивном перемешивании (табл. 1). Наиболее высокий выход целевого продукта **3a** достигался в системе NiCl₂ · 6H₂O/phen (phen – фенантролин, рис. 1) в присутствии Et₃N в качестве основания в ацетонитриле (табл. 1, опыт 10). Повышение температуры реакции до 50°C приводило к снижению выхода (опыт 11) также, как и уменьшение загрузок никеля и лиганда (опыт 12). В присутствии других оснований (опыты 14–16) либо при замене растворителя (опыты 17–21) выход **3a** снижался. Хотя недавно сообщалось о довольно высокой активности комплексов Ni/NHC в реакции Чана–Лама с участием алифатических и ароматических аминов [17], в исследованных нами условиях системы Ni/NHC оказались малоактивны.

Условия опыта 10 были приняты в качестве оптимальных. В этих условиях арилированием 1-замещенных 3-амино-1,2,4-триазолов **1a–e** и 5-амино-1,2,4-триазолов **1e–i** арилборными кислотами **2a,b** с достаточно высокими выходами получены соединения **3a–j** (схема 1). Примечательно, что, несмотря на пониженную нуклеофильность аминогруппы при атоме С5 триазольного цикла [15, 18], соединения **1f–i** гладко арилируются в найденных условиях. Десятикратное масштабирование синтеза на примере арилпроизводных **3a,i** не приводило к снижению выходов при условии

аэрирования реакционных смесей путем барботирования воздуха.

Структуры полученных соединений доказаны на основании данных ¹H, ¹³C и NOESY ЯМР-спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения, а также рентгеноструктурным анализом соединения **3c** (рис. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H, ¹³C и NOESY ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance Neo (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя δ 7.26 м. д. (CDCl₃) и 2.50 м. д. (ДМСО-*d*₆) для спектров ¹H ЯМР, δ 77.2 м. д. (CDCl₃) и 39.5 м. д. (DMSO-*d*₆) для спектров ¹³C ЯМР. Масс-спектры высокого разрешения получены на спектрометре “Bruker maXis Q-TOF” с ионизацией методом электрораспыления (ESI). Температуры плавления веществ определены в запаянных капиллярах на приборе ПТП. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (Merck).

Исходные С-амино-1,2,4-триазолы **1** синтезировали по методикам, описанным в литературе [19–22]. Комплексы (IMes)NiCpCl и (IPr)NiCpCl синтезировали по известным методикам [23, 24]. Остальные соединения коммерчески доступны.

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза соединения **3a**^a

№ опыта	Каталитическая система (мол. %) ^b	Основание	Растворитель	Выход 3a , % ^c
1	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10)	Et ₃ N	CH ₃ CN	12
2	(IMes)NiCpCl (10)	Et ₃ N	CH ₃ CN	21
3	(IPr)NiCpCl (10)	Et ₃ N	CH ₃ CN	11
4	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + IMes · HCl (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	14
5	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + IPr · HCl (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	8
6	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + Py (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	10
7	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + biPy (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	79
8	Ni(OAc) ₂ (10) + biPy (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	43
9	Ni(AcAc) ₂ (10) + biPy (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	7
10	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	86
11	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	72 ^c
12	NiCl ₂ · 6H ₂ O (5) + phen (10)	Et ₃ N	CH ₃ CN	53
13	phen (20)	Et ₃ N	CH ₃ CN	0
14	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	DBU	CH ₃ CN	28
15	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	2
16	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	0
17	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	ДМФА	1
18	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	ДМСО	1
19	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	Толуол	0
20	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	1,4-Диоксан	0
21	NiCl ₂ · 6H ₂ O (10) + phen (20)	Et ₃ N	MeOH	1

^a Условия реакции: 14 мг (0.1 ммоль) соединения **1a**, 18 мг (0.15 ммоль) фенолборной кислоты (**2a**), 0.2 ммоль соответствующего основания и 1 мл растворителя, каталитическая система, перемешивание на воздухе при 20°C в течение 16 ч. ^b По отношению к соединению **1a**. ^c Выход определяли методом ГХ–МС, внутренний стандарт – гексадекан. ^c Синтез при 50°C в течение 16 ч.

Общая методика синтеза соединений 3a–j. Реакцию проводили на воздухе. Смесь соответствующего триазола **1a–i** (0.1 ммоль), арилборной кислоты **2a,b** (0.15 ммоль), Et₃N (20 мг, 0.2 ммоль), NiCl₂ · 6H₂O (2.4 мг, 0.01 ммоль) и фенантролина (3.6 мг, 0.02 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) переме-

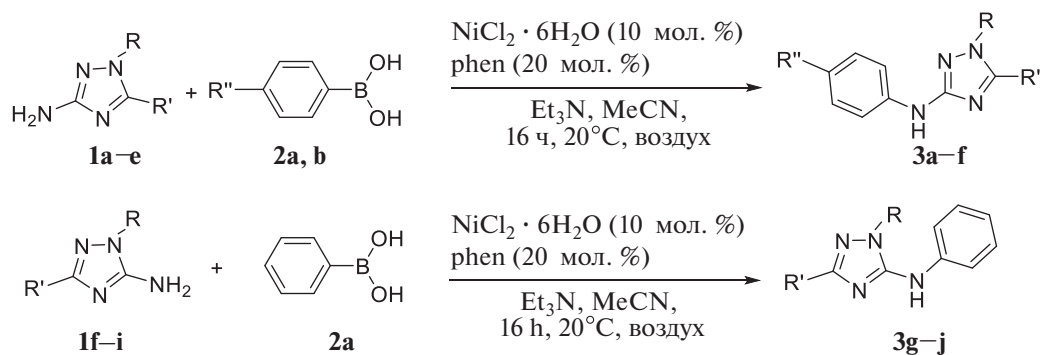
**Схема 1.** Синтез 3(5)-ариламино-1,2,4-триазолов **3a–j**

Таблица 2. Выходы соединений **3a–j**^a

Соединение 1	Соединение 2	R	R'	R''	Выход 3 , ^b %
1a	2a	Bu'	H	H	3a , 79
1a	2b	Bu'	H	MeO	3b , 67
1b	2a	Bn	H	H	3c , 61
1c	2a	Ph	Pr' ^c	H	3d ^e , 61
1d	2a	Ph	Ph	H	3e , 64
1e	2a	Ph	Me	H	3f , 68
1f	2a	Bn	циклогексил	—	3g ^e , 73
1g	2a	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂	циклогексил	—	3h ^e , 65
1h	2a	Bn	Ph	—	3i , 76
1i	2a	Bn	тиофен-2-ил	—	3j ^e , 62

^a Условия реакции: 0.1 ммоль соединения **1a–i**, 0.15 ммоль фенилборной кислоты **2a,b**, 0.2 ммоль триэтиламина, 0.01 ммоль (10 мол. %) NiCl₂ · 6H₂O, 0.02 ммоль (20 мол. %) фенантролина (phen) и 1 мл CH₃CN, перемешивание на воздухе при 20°C в течение 16 ч. ^b Выход выделенного продукта. ^c Вещество выделено в форме гидроборфторида. ^e Вещество выделено в форме гидрохлорида.

шивали на воздухе в стеклянной пробирке объемом 7 мл, снабженной магнитной мешалкой, в течение 16 ч при 20°C. Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и выделяли арилированные продукты **3a–j** по-

средством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CH₂Cl₂). В связи с низкой температурой плавления для облегчения очистки соединения **3d,g,h,j** после хроматографирования выделяли в форме солей и дополнительно очища-

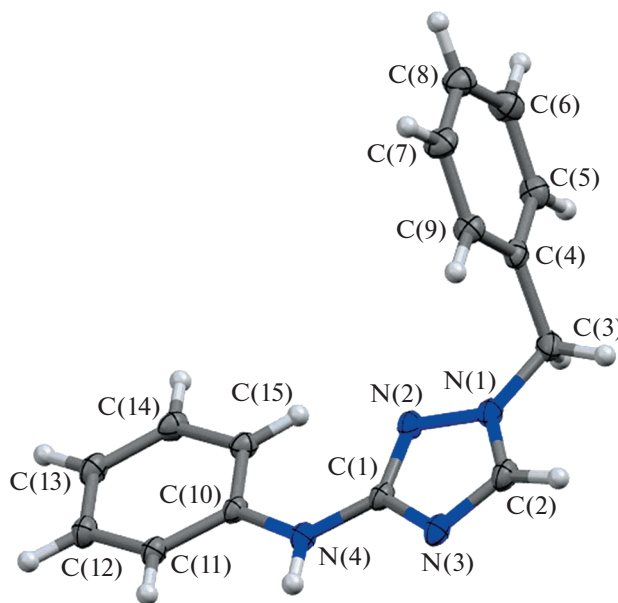


Рис. 2. Структура соединения **3c** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды приведены с 50%-й вероятностью.

ли перекристаллизацией из ацетонитрила. Соединение **3d** получено в форме борфторида $\mathbf{3d} \cdot \text{HBF}_4$ при действии 50%-го раствора HBF_4 (28 мг, 0.16 ммоль). Соединения **3g, h, j** выделены в форме гидрохлоридов действием 30%-го раствора HCl (20 мг, 0.16 ммоль).

1-трет-Бутил-N-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-амин 3a. Выделено 17.1 мг (выход 79%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 145\text{--}147^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.60 (с, 9H, 3CH_3), 6.75 (с, 1H, NH), 6.87–6.93 (м, 1H, Ph), 7.26–7.33 (м, 2H, Ph), 7.45–7.49 (м, 2H, Ph), 7.86 (с, 1H, CH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 29.5, 58.0, 116.1, 120.4, 129.3, 138.1, 141.4, 160.3. ESI-MS (m/z): 217.1453 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4^+$: 217.1448. Спектральные и физические свойства вещества идентичны описанным в литературе [25].

1-трет-Бутил-N-(4-метоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин 3b. Выделено 16.5 мг (выход 67%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 112\text{--}115^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.58 (с, 9H, 3CH_3), 3.79 (с, 3H, CH_3), 6.58 (с, 1H, NH), 6.87 (д, 2H, Ar, $J = 9.0$ Гц), 7.40 (д, 2H, Ar, $J = 9.0$ Гц), 7.81 (с, 1H, CH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 29.4, 55.9, 57.9, 114.5, 117.6, 135.2, 138.2, 153.9, 160.8. ESI-MS (m/z): 247.1558 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}^+$: 247.1553.

1-Бензил-N-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-амин 3c. Выделено 15.3 мг (выход 61%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 122\text{--}124^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 5.26 (с, 2H, CH_2), 6.77 (с, 1H, NH), 6.90–6.94 (м, 1H, Ar), 7.30–7.48 (м, 9H, Ar), 7.73 (с, 1H, CH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 53.7, 116.5, 120.7, 128.1, 128.7, 129.1, 129.2, 135.1, 141.0, 141.7, 161.0. ESI-MS (m/z): 251.1294 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4^+$: 251.1291.

Гидроборфторид 5-(пропан-2-ил)-1-фенил-3-(фениламино)-1H-1,2,4-триазола 3d · HBF₄. Выделено 22.3 мг (выход 61%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 149\text{--}151^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.45 (д, 6H, 2CH_3 , $J = 7.0$ Гц), 3.29 (гепт., 1H, CH, $J = 7.0$ Гц), 7.02–7.07 (м, 1H, Ar), 7.25–7.30 (м, 2H, Ar), 7.44–7.47 (м, 2H, Ar), 7.53–7.55 (м, 2H, Ar), 7.62–7.66 (м, 3H, Ar), 8.41 (с, 1H, NH) (один сигнал NH уширяется и сливается с фоном). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 20.3, 25.8, 118.1, 123.4, 125.7, 129.3, 130.4, 131.5, 134.8, 137.6, 150.9, 155.4. ESI-MS (m/z): 279.1617 $[\text{M}-\text{BF}_4]^-$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$: 279.1604.

N,1,5-Трифенил-1H-1,2,4-триазол-3-амин 3e. Выделено 20 мг (выход 64%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 201\text{--}203^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 6.89–6.94 (м, 1H, Ar), 7.18 (с, 1H, NH), 7.23–7.41 (м, 11H, Ar), 7.49–7.53 (м, 4H, Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР

(CDCl_3 , δ , м. д.): 116.5, 120.8, 125.4, 128.1, 128.5, 128.7, 129.0, 129.2, 129.4, 130.2, 138.5, 140.9, 152.4, 160.1. ESI-MS (m/z): 313.1458 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4^+$: 313.1448.

5-Метил-N,1-дифенил-1H-1,2,4-триазол-3-амин 3f. Выделено 17.0 мг (выход 68%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 143\text{--}145^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.48 (с, 3H, CH_3), 6.82 (с, 1H, NH), 6.92–6.94 (м, 1H, Ar), 7.28–7.32 (м, 2H, Ar), 7.38–7.44 (м, 1H, Ar), 7.49–7.52 (м, 6H, Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 13.5, 116.5, 120.8, 124.4, 128.2, 129.1, 129.5, 137.8, 141.0, 150.9, 159.6. ESI-MS (m/z): 251.1292 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4^+$: 251.1291.

Гидрохлорид 1-бензил-5-фениламино-3-циклогексил-1H-1,2,4-триазола 3g · HCl. Выделено 26.9 мг (выход 73%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 168\text{--}171^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д.): 1.16–1.50 (м, 5H, циклогексил), 1.64–1.75 (м, 3H, циклогексил), 1.89–1.94 (м, 2H, циклогексил), 2.57–2.67 (м, 1H, циклогексил), 5.50 (с, 2H, CH_2), 7.08–7.13 (м, 1H, Ar), 7.29–7.40 (м, 7H, Ar), 7.51–7.54 (м, 2H, Ar), 10.46 (с, 1H, NH) (один сигнал NH уширяется и сливается с фоном). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д.): 25.1, 25.4, 30.5, 35.8, 50.1, 120.0, 123.5, 127.5, 127.8, 128.7, 129.2, 135.8, 138.8, 149.2, 159.1. ESI-MS (m/z): 333.2081 $[\text{M}-\text{Cl}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4^+$: 333.2074.

Гидрохлорид 1-(4-метилбензил)-5-(фениламино)-3-циклогексил-1H-1,2,4-триазола 3h · HCl. Выделено 24.9 мг (выход 65%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 155\text{--}157^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.22–1.52 (м, 5H, циклогексил), 1.67–1.70 (м, 1H, циклогексил), 1.77–1.81 (м, 2H, циклогексил), 1.99–2.02 (м, 2H, циклогексил), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.63–2.68 (м, 1H, циклогексил), 5.31 (с, 2H, CH_2), 7.01–7.23 (м, 9H, Ar), 10.54 (с, 1H, NH) (один сигнал NH уширяется и сливается с фоном). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 21.3, 25.5, 25.6, 30.4, 35.3, 52.5, 121.2, 125.5, 128.4, 129.5, 130.4, 136.2, 138.7, 146.7, 155.8. ESI-MS (m/z): 347.2240 $[\text{M}-\text{Cl}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4^+$: 347.2230.

1-Бензил-N,3-дифенил-1H-1,2,4-триазол-5-амин 3i. Выделено 24.8 мг (выход 76%), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 149\text{--}151^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 5.33 (с, 2H, CH_2), 5.83 (с, 1H, NH), 6.95–7.03 (м, 1H, Ar), 7.26–7.45 (м, 12H, Ar), 8.13–8.14 (м, 2H, Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 51.5, 117.7, 122.3, 126.4, 127.5, 128.5, 128.8, 129.2, 129.4, 129.6, 131.3, 134.8, 139.9, 151.8, 159.1. ESI-MS (m/z): 327.1602 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$: 327.1604.

Гидрохлорид 1-бензил-3-(тиофен-2-ил)-5-(фениламино)-1H-1,2,4-тиазола 3j · HCl. Выделено

Таблица 3. Рентгеноструктурные данные и параметры уточнения для структуры соединения **3c**

Брутто-формула	$C_{15}H_{14}N_4$
Молекулярный вес	250.31
Сингония	моноклинная
Пространственная группа	$C2/c$
a , Å	19.6593(5)
b , Å	5.77610(10)
c , Å	22.9337(5)
β , град.	102.6950(10)
V , Å ³	2540.55(10)
Z	8
d_c , г см ⁻³	1.309
$F(000)$	1056
μ , мм ⁻¹	0.082
R_{int}	0.0361
$\theta_{min}/\theta_{max}$, град.	1.820/34.342
Количество измеренных отражений	47063
Количество независимых отражений	5325
Количество отражений с $I > 2\sigma(I)$	4389
Количество уточняемых параметров	228
R_1/wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0468/0.1181
R_1/wR_2 (все данные)	0.0590/0.1297
S	1.019
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$, $e \cdot \text{Å}^{-3}$	0.415/−0.314

20.6 мг (выход 62%), бесцветные кристаллы, $T_{пл.} = 173-175^\circ\text{C}$. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 5.29 (с, 2H, CH₂), 6.07 (с, 1H, NH), 7.02–7.10 (м, 3H, Ar), 7.25–7.34 (м, 9H, Ar), 7.69–7.71 (м, 1H, Ar) (один сигнал NH уширяется и сливается с фоном). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 52.2, 118.4, 122.8, 126.4, 126.5, 127.5, 127.8, 128.8, 129.5, 133.9, 134.6, 139.4, 151.4, 154.9 (сигналы двух атомов C перекрываются). ESI-MS (m/z): 333.1168[M–Cl]⁺. Вычислено для C₁₉H₁₇N₄S⁺: 333.1168.

Методика синтеза соединений 3a,i с повышенной загрузкой реагентов. В круглодонной колбе объемом 50 мл, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, перемешивали при барботировании воздухом (~0.2 л мин⁻¹) смесь соответствующего триазола **1a,h** (1 ммоль), фенилборной кислоты **2a** (183 мг, 1.5 ммоль), Et₃N (202 мг, 2 ммоль), NiCl₂ · 6H₂O (24 мг, 0.1 ммоль) и фенантролина (36 мг, 0.2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), периодически добавляя испаряющийся ацетонитрил, при 20°C в течение 16 ч. Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и выделяли соединения **3a,i** посредством колоночной хроматографии на си-

ликагеле (элюент CH₂Cl₂). Выход соединения **3a** составил 173 мг (80%), выход соединения **3i** составил 258 мг (79%).

Рентгеноструктурное исследование. Монокристаллы соединения **3c** получены из раствора в хлористом метиле при медленном испарении в атмосфере паров гексана. Параметры отражений собраны при 100К на дифрактометре Bruker Quest D8, оборудованном 2D-детектором Photon-III (ϕ - и ω -сканирования), с использованием монохроматизированного MoK α -излучения (табл. 3). Интенсивности отражений получены интегрированием данных в программе SAINT и полуэмпирически скорректированы в программе SADABS для учета поглощения излучения кристаллом. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXT и уточнена в полноматричном приближении методом МНК по F^2 с помощью SHELXL-2018. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в относительном изотропном приближении ($U_{iso}(H) = 1.2U_{iso}(C)$).

Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров соединения **3c** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных под номером CCDC 2168900 и доступны онлайн <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый метод получения 1-замещенных 3(5)-ариламино-1,2,4-триазолов N-арилированием соответствующих амино-1,2,4-триазолов арилборными кислотами при катализе системой NiCl₂ · 6H₂O/фенантролин. В отличие от каталитических систем на основе солей меди, система на основе никеля позволяет существенно снизить загрузки металла-катализатора и арилборных кислот, упростить выделение и очистку целевых продуктов.

СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ РАБОТЫ С ЖИВОТНЫМИ

Настоящая статья не содержит описания исследований с использованием в качестве объектов животных и людей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность академику Российской академии наук В. П. Ананикову за плодотворное обсуждение результатов работы и ценные замечания. Также авторы благодарят ЦКП “Нанотехнологии” ЮРГПУ(НПИ) и ЦКП ИОХ РАН за проведение аналитических экспериментов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-10100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neamati N., Mazumder A., Sunder S., Owen J.M., Schultz R.J., Pommier Y. // *Antiviral Chem. Chemother.* 1997. V. 8. № 6. P. 485–495. <https://doi.org/10.1177/095632029700800602>
2. Mehta N., Kaur M., Singh M., Chand S., Vyas B., Silakari P., Bahia M.S., Silakari O. // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22. № 1. P. 54–88. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.10.054>
3. Liu Y., Xia Y., Fan Y., Maggiani A., Rocchi P., Qu F., Jovanna J.L., Peng L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. № 8. P. 2503–2507. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.104>
4. Grytsai O., Valiashko O., Penco-Campillo M., Dufies M., Hagege A., Demange L., Martial S., Pagès G., Ronco C., Benhida R. // *Bioorg. Chem.* 2020. V. 104. P. 104271. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271>
5. Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Burilov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Y.Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Y.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Y., Zakharova L.Y., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalinina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Kononov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Z., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Chvalun S.N., Tsvadze A.Y., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. V. 90. № 8. P. 895–1107. <https://doi.org/10.1070/rcr5011>
6. Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. V. 90. № 12. P. 1566–1623. <https://doi.org/10.1070/rcr5016>
7. Chernenko A.Y., Astakhov A.V., Kutyrev V.V., Gordeev E.G., Burykina J.V., Minyaev M.E., Khrustalev V.N., Chernyshev V.M., Ananikov V.P. // *Inorg. Chem. Front.* 2021. V. 8. № 13. P. 3382–3401. <https://doi.org/10.1039/d1qi00453k>
8. Pasyukov D.V., Chernenko A.Y., Shepelenko K.E., Kutyrev V.V., Khrustalev V.N., Chernyshev V.M. // *Mendeleev Commun.* 2021. V. 31. № 2. P. 176–178. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.03.010>
9. Shepelenko K.E., Nikolaeva K.A., Shevchenko M.A., Tkachenko Y.N., Minyaev M.E., Chernyshev V.M. // *Mendeleev Commun.* 2022. V. 32. № 2. P. 205–207. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.03.017>
10. Chioato Z.L., Klapötke T.M., Mieskes F., Stierstorfer J., Weyrauther M. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2016. V. 2016. № 7. P. 956–962. <https://doi.org/10.1002/ejic.201501435>
11. Moss T.A., Addie M.S., Nowak T., Waring M.J. // *Synlett.* 2012. V. 2012. № 2. P. 285–289. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290069>
12. Shen J., Zhang H. // *Tetrahedron.* 2015. V. 71. № 36. P. 6164–6169. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.06.094>
13. Li W., Fan Y., Xia Y., Rocchi P., Zhu R., Qu F., Neyts J., Jovanna J.L., Peng L. // *Helv. Chim. Acta.* 2009. V. 92. № 8. P. 1503–1513. <https://doi.org/10.1002/hlca.200900033>
14. Lasalle M., Hoguet V., Hennuyer N., Leroux F., Priveteau C., Belloy L., Lestavel S., Vallez E., Dorchie E., Duplan I., Sevin E., Culot M., Gosselet F., Boulahjar R., Herledan A., Staels B., Deprez B., Tailleux A., Charton J. // *J. Med. Chem.* 2017. V. 60. № 10. P. 4185–4211. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01873>
15. Chernyshev V.M., Vlasova A.G., Astakhov A.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // *J. Org. Chem.* 2015. V. 80. № 1. P. 375–385. <https://doi.org/10.1021/jo502405q>
16. Sarmah D., Saikia R., Bora U. // *Tetrahedron.* 2022. V. 104. P. 132567. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132567>
17. Ando S., Hirota Y., Matsunaga H., Ishizuka T. // *Tetrahedron Lett.* 2019. V. 60. № 18. P. 1277–1280. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.04.004>
18. Chernyshev V.M., Rakitov V.A., Astakhov A.V., Sokolov A.N., Zemlyakov N.D., Taranushich V.A. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2006. V. 79. № 4. P. 624–630. <https://doi.org/10.1134/S1070427206040239>
19. Boyd G.V., Dando S.R. // *J. Chem. Soc. C.* 1971. P. 3873–3875. <https://doi.org/10.1039/J39710003873>
20. Voitekhovich S.V., Lyakhov A.S., Ivashkevich L.S., Matulis V.E., Grigoriev Y.V., Gaponik P.N., Ivashkevich O.A. // *Tetrahedron.* 2012. V. 68. № 25. P. 4962–4966. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.04.063>
21. Er-Rhaimini A., Mornet R. // *J. Heterocycl. Chem.* 1992. V. 29. № 6. P. 1561–1566. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570290632>
22. Чернышев В.М., Тарасова Е.В., Чернышева А.В. // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Технические науки.* 2013. № 3 (172). P. 66–70.
23. Abernethy C.D., Alan H., Cowley, Jones R.A. // *J. Organomet. Chem.* 2000. V. 596. № 1. P. 3–5. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(99\)00557-4](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(99)00557-4)
24. Kelly R.A., Scott N.M., Díez-González S., Stevens E.D., Nolan S.P. // *Organometallics.* 2005. V. 24. № 14. P. 3442–3447. <https://doi.org/10.1021/om0501879>
25. Noël R., Song X., Jiang R., Chalmers M.J., Griffin P.R., Kamenecka T.M. // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. № 19. P. 7595–7597. <https://doi.org/10.1021/jo9016502>

**Ni-CATALYZED N-ARYLATION OF C-AMINO-1,2,4-TRIAZOLES
WITH ARYLBORONIC ACIDS****A. Yu. Chernenko^a, V. A. Baydikova^a, A. V. Astakhov^a, M. E. Minyaev^b, and V. M. Chernyshev^{b,#}**^a *Platov South-Russian State Polytechnic University (NPI), 346428 Novocherkassk, Russian Federation*^b *N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation*[#] *E-mail: chern13@yandex.ru*

Presented by Academician of the RAS V.P. Ananikov 26.04.2022

Nickel-catalyzed N-arylation of C-amino-1,2,4-triazoles with arylboronic acids was studied for the first time. An efficient catalytic system based on nickel chloride and phenanthroline has been developed, and a new method for the preparation of 1-substituted 3(5)-arylamino-1,2,4-triazoles has been proposed.

Keywords: amino-1,2,4-triazoles, N-arylation, arylboronic acids, nickel, catalysis

УДК 547.279; 547.565.2; 547.7; 577.334; 678.048

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРОКАТЕХИН-ТИОЭФИРОВ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ФРАГМЕНТАМИ В РЕАКЦИЯХ С РАДИКАЛЬНЫМИ ПРОМОТОРАМИ^a

© 2022 г. И. В. Смолянинов¹, Д. А. Бурмистрова^{1,*}, Н. П. Поморцева¹,
А. И. Поддельский², Н. Т. Берберова¹

Поступило 17.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принято к публикации 14.06.2022 г.

В работе синтезированы новые тиоэфиры с азот-, кислородсодержащими гетероциклическими фрагментами и редокс-активной пирокатехиновой группой. Для полученных соединений исследована антирадикальная и антиоксидантная активность в реакциях с синтетическими радикалами, а также в процессе окислительного повреждения молекул ДНК. При взаимодействии с дифенилпикрилгидразилом или генерированным катион-радикалом 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) пирокатехины с азотсодержащими гетероциклическими заместителями или фурановым циклом проявили выраженную антирадикальную активность. В случае окислительного повреждения молекул ДНК было обнаружено двойственное анти/прооксидантное действие. Наибольшую активность во всех реакциях проявили пирокатехины с метоксибензоксазольным и фурановым циклами.

Ключевые слова: пирокатехины, тиоэфиры, гетероциклы, антиоксидантная и антирадикальная активность, ДНК

DOI: 10.31857/S2686953522600209

Варьирование биологической активности фенольных соединений, в том числе пирокатехинов, путем введения атомов халькогенов является одним из перспективных подходов для построения новых веществ, обладающих широким спектром биологической активности. Антиоксиданты с пирокатехиновой группой могут играть роль потенциальных терапевтических агентов при воспалительных процессах, развитии нейродегенеративных болезней в качестве нейропротекторов, ингиби-

торов катехол *O*-метилтрансферазы [1–3]. Серосодержащие антиоксиданты привлекают особое внимание [4, 5]. Модифицированная аскорбиновая кислота, синтетические аналоги токоферолов, замещенные фенолы, содержащие тиоэфирные группы, относят к полифункциональным соединениям, которые характеризуются не только выраженной антиоксидантной активностью, но и другими полезными свойствами [6–8]. Наличие атома серы значительно сказывается на реакционной способности, биодоступности, фармакологическом профиле подобного типа соединений.

Для незамещенных гидрохинонов/пирокатехинов, функционализированных фрагментами биологически активных тиолов – глутатиона, ацетилцистеина – наблюдались снижение токсичности по сравнению с исходными молекулами и более выраженная антиоксидантная активность [9, 10]. Наряду с проявлением биологической активности серосодержащие пирокатехины и их окисленные формы – *o*-бензохиноны – привлекают внимание исследователей в качестве лигандов в синтезе комплексов металлов, координаци-

^a Работа представлена в тематический выпуск “Свободные радикалы в фундаментальной и прикладной химии”.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Астраханский государственный технический университет”, 414056 Астрахань, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, 603137 Нижний Новгород, Россия

*E-mail: burmistrova.da@gmail.com

онных полимеров, что связано с возможностью формирования устойчивых парамагнитных форм в ходе редокс-превращений [11–13]. Вследствие этого существует потребность как в разработке оригинальных методов синтеза подобного типа соединений, так и в изучении их свойств.

Ранее нами была получена серия тиоэфиров с фрагментом пространственно-затрудненного пирокатехина и различными (мало)полярными заместителями при атоме серы, изучены электрохимические свойства, обнаружена антиоксидантная и криопротекторная активность данных соединений [14–16]. Цель настоящей работы заключалась в получении новых тиолированных производных пирокатехина, содержащих различные фармакологически активные гетероциклические фрагменты, определении антирадикальной активности в реакции с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильным (ДФПГ) радикалом, катион-радикалом 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (АБТС), оценке антиоксидантных свойств в процессе промотированного окислительного повреждения молекул ДНК.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H , ^{13}C ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AVANCE DPX-200, Bruker Avance HD 400 с частотами 200 МГц (^1H) или 400 МГц (^1H) и 50 МГц (^{13}C) или 100 МГц (^{13}C) в CDCl_3 ($\text{DMSO}-d_6$), внутренний стандарт – тетраметилсилан. ИК-спектры регистрировали на Фурье-ИК спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr. Элементный анализ выполняли на приборах Euro EA 3000 (C, H, N) и Analytik Jena multi EA 5000 (C, S, N, Cl). Масс-спектры высокого разрешения (*High Resolution Mass-Spectrometry*, HRMS) для соединений **2**, **3**, **5** и **6** регистрировали на спектрометре Bruker UHR-TOF MaxisTM (ESI). Спектры электронного поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра СФ-103 (диапазон 220–1100 нм) при комнатной температуре. Коммерчески доступные реактивы 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинон и тиолы (Aldrich, 97–99%), 2-дифенил-1-пикрилгидразильный (ДФПГ) радикал (Aldrich), 2,2'-азобис(2-амидинопропан)дигидрохлорид (ААПГ) (Aldrich, 97%), 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота) ($\geq 98\%$, TCI), тиобарбитуровая кислота ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), 6-гидроксиди-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота (Тролокс) (97%, Aldrich), натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из молок лососевых рыб (Sigma) использовались без дополнительной очистки. Синтез тиоэфиров **1–6** проводили в этаноле по ранее описанной методике [15].

4,6-Ди-*трет*-бутил-3-(пиридин-4-илтио)бензол-1,2-диол **1** получен из 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бен-

зохинона (0.66 г, 3 ммоль) и пиридин-4-тиола (0.50 г, 4.5 ммоль) с выходом 0.23 г (23%). Порошок белого цвета, $T_{\text{пл}} = 214\text{--}216^\circ\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3510, 3407, 3050, 2998, 2957, 2910, 2869, 1584, 1558, 1542, 1483, 1443, 1411, 1398, 1361, 1292, 1266, 1241, 1213, 1167. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц, δ , м. д.): 1.39 (с, 9H, *t*-Bu), 1.45 (с, 9H, *t*-Bu), 6.19 (ш.с, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 6.80 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{\text{аром}}$), 6.81 (ш.с, 1H, OH), 7.07 (с, 1H, OH), 8.31 (ш.с, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц, δ , м. д.): 29.26, 31.20, 35.38, 36.74, 108.54, 117.12, 120.06, 138.29, 141.38, 144.08, 145.63, 148.47, 149.35. Найдено, %: C, 68.79; H, 7.74; N, 4.21; S, 9.77. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$, %: C, 68.85; H, 7.60; N, 4.23; S, 9.67.

4,6-Ди-*трет*-бутил-3-(5-метоксibenzo[d]оксазол-2-илтио)бензол-1,2-диол **2** получен из 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и 2-меркапто-5-метоксibenzo[d]оксазола (0.43 г, 2.4 ммоль) с выходом 0.24 г (30%). Порошок белого цвета, $T_{\text{пл}} = 179\text{--}181^\circ\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3428, 3100, 3008, 2987, 2970, 2876, 1630, 1611, 1590, 1499, 1456, 1432, 1390, 1352, 1306, 1268, 1227, 1188. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц, δ , м. д.): 1.24 (с, 9H, *t*-Bu), 1.37 (с, 9H, *t*-Bu), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 6.48 (д, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 2.6 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{\text{заром}}$), 6.59 (д.д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 8.6 Гц, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 2.6 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{\text{заром}}$), 6.82 (д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 8.6 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{\text{заром}}$), 7.00 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{\text{аром}}$), 8.74 (с, 1H, OH), 9.74 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц, δ , м. д.): 29.21, 29.35, 34.50, 34.93, 55.37, 107.22, 110.30, 116.57, 117.02, 118.89, 133.50, 135.61, 135.91, 138.47, 140.25, 141.94, 152.58, 159.88. Масс-спектр, m/z : 400.1592 [$\text{M} + \text{H}$]⁺. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$, m/z : 400.1588.

4,6-Ди-*трет*-бутил-3-(хинолин-8-илтио)бензол-1,2-диол гидрохлорид **3** получен из 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и 8-меркаптохинолина гидрохлорида (0.48 г, 2.4 ммоль) с выходом 0.29 г (35%). Порошок желтого цвета, $T_{\text{пл}} = 172\text{--}174^\circ\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3270, 3080, 2957, 2910, 2866, 2650, 1619, 1593, 1547, 1472, 1441, 1360, 1285, 1226, 1143. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц, δ , м. д.): 1.38 (с, 1H, *t*-Bu), 1.41 (с, 1H, *t*-Bu), 5.78 (ш.с, 3H, OH, NH), 6.59 (д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 7.4 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 6.98 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.40 (д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 7.8 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 7.61–7.72 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 8.41 (д.д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 8.2 Гц, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 1.3 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 8.98 (д.д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 4.0 Гц, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 1.3 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц, δ , м. д.): 29.33, 31.08, 34.92, 36.48, 112.82, 113.11, 115.76, 117.56, 122.05, 123.73, 125.89, 126.89, 136.82, 136.99, 138.47, 142.75, 142.95, 148.35, 149.10. Масс-спектр, m/z (-HCl): 380.1694 [$\text{M} + \text{H}$]⁺. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$, m/z : 380.1690.

4,6-Ди-*трет*-бутил-3-[(фуран-2-илметил)тио]бензол-1,2-диол **4** получен из 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-

бензохинона (0.66 г, 3 ммоль) и 2-фурфурилтиола (0.45 мл, 4.5 ммоль) с выходом 0.73 г (73%). Порошок белого цвета, $T_{пл} = 91-93^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , см^{-1}): 3506, 3289, 3154, 3137, 2998, 2957, 2907, 2869, 1560, 1503, 1486, 1394, 1357, 1289, 1239, 1200, 1162, 1150. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. д.): 1.41 и 1.50 (оба с, каждый 9 H, *t*-Bu), 3.86 (с, 2H, CH_2), 5.99 (уш. с, 1H, OH), 6.12 (д, $^3J(\text{H,H})$ 3.2 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_{аром.}$), 6.31 (дд, $^3J(\text{H,H})$ 3.2 Гц, $^4J(\text{H,H})$ 1.8 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_{аром.}$), 6.93 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1аром.}$), 7.19 (с, 1H, OH), 7.40 (д, $^3J(\text{H,H})$ 1.8 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_{аром.}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц, δ , м. д.): 29.24, 31.48, 34.35, 35.12, 36.81, 108.46, 110.73, 114.71, 115.95, 136.29, 140.72, 142.61, 143.35, 145.47, 150.07. Найдено, %: C, 68.26; H, 7.91; S, 9.70. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$, %: C, 68.23; H, 7.84; S, 9.59.

4,6-Ди-трет-бутил-3-[[2-(пирозин-2-ил)этил]-тио]бензол-1,2-диол **5** получен из 3,5-ди-трет-бутил-о-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и 2-(пирозин-2-ил)этантиола (0.29 мл, 2.4 ммоль) с выходом 0.43 г (60%). Порошок белого цвета, $T_{пл} = 171-173^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , см^{-1}): 3203, 3000, 2961, 2907, 2868, 1600, 1560, 1528, 1480, 1445, 1430, 1396, 1363, 1294, 1262, 1236, 1205. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. д.): 1.41 (с, 9H, *t*-Bu), 1.49 (с, 9H, *t*-Bu), 3.10–3.25 (м, 4H, CH_2CH_2), 6.28 (ш.с, 2H, OH), 6.90 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1аром.}$), 8.52 (д, $^3J(\text{H,H})$ 2.4 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_{3аром.}$), 8.55 (с, 1H, $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_{3аром.}$), 8.60 (д.д, $^3J(\text{H,H})$ 2.4 Гц, $^4J(\text{H,H})$ 1.2 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_{3аром.}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц, δ , м. д.): 29.27, 31.51, 32.84, 34.27, 35.04, 36.86, 114.75, 115.75, 135.61, 141.11, 142.74, 143.09, 143.36, 145.17, 146.39, 154.54. Масс-спектр, m/z : 383.1749 [M + Na]⁺. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$, m/z : 383.1764.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензилтио)- β -глюкопиранозы-3,4,5-триацетат **6** получен из 3,5-ди-трет-бутил-о-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и тетраацетата 1-тио- β -D-глюкозы (0.87 г, 2.4 ммоль) с выходом 0.32 г (27%) в виде рацемической смеси изомеров. Порошок белого цвета, $T_{пл} = 209-211^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , см^{-1}): 3333, 2957, 2910, 2870, 1753, 1634, 1485, 1435, 1398, 1368, 1290, 1225, 1176. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц, δ , м. д.): 1.33 (с, 9H, *t*-Bu), 1.41 (с, 9H, *t*-Bu), 1.96 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.98 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.02 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.08 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.95 (м, 1H, CH), 4.14 (м, 2H, CH_2), 4.99 (т, $^3J(\text{H,H})$ 9.0 Гц, 1H, CH), 5.02 (д, $^3J(\text{H,H})$ 9.5 Гц, 1H, CH), 5.13 (д, $^3J(\text{H,H})$ 10.0 Гц, 1H, CH), 5.31 (т, $^3J(\text{H,H})$ 9.5 Гц, 1H, CH), 6.84 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1аром.}$), 7.93 (с, 1H, OH), 8.30 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц, м. д.): 20.29, 20.40, 20.45, 29.11, 31.38, 34.79, 36.42, 62.16, 67.88, 69.87, 72.62, 74.26, 86.71, 113.97, 115.61, 136.43, 141.99, 142.74, 147.93, 169.09, 169.32, 169.54, 170.19. Найде-

но, m/z : 583.2206 [M + H]⁺. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{S}$, m/z : 583.2219.

Оценку антирадикальной активности соединений в реакции с ДФПГ-радикалом, катион-радикалом АБТС проводили по известным методикам [17, 18]. Число молекул превращенного ДФПГ-радикала рассчитывали по формуле $n_{\text{ДФПГ}} = C_0(\text{ДФПГ})/2\text{ЕС}_{50}$, где C_0 – начальная концентрация радикала ($C = 50$ мкмоль л^{-1}); ЕС_{50} – концентрация антиокислителя, необходимая для снижения количества ДФПГ-радикала на 50% от исходного значения. Эффективность антирадикального действия (АЕ) рассчитывали по формуле $\text{АЕ} = 1 / (\text{ЕС}_{50} \times \text{ТЕС}_{50})$, где ТЕС_{50} – время достижения равновесной концентрации ЕС_{50} . В тесте с АБТС⁺ для исследуемых соединений и Тролокса определяли графики зависимости поглощения от концентрации. Значения антиоксидантной емкости в эквивалентах Тролокса (*Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*, ТЕАС) измеряли путем сравнения угла наклона графиков, полученных для каждого соединения, по сравнению с данными для Тролокса. Величину IC_{50} рассчитывали, как минимальную концентрацию пирокатехинов, необходимую для снижения содержания АБТС⁺ на 50% от исходного показателя. Окислительное повреждение молекул ДНК в присутствии ААПГ и исследуемых соединений (50 мкмоль л^{-1}) проводили по ранее описанному методу [16].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-о-бензохинона с соответствующими тиолами в этаноле при комнатной температуре приводит к образованию тиоэфиров **1–6** с выходом от 23 до 73% (схема 1).

Строение соединений подтверждено данными ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Для оценки влияния гетероциклических заместителей при атоме серы на антирадикальную активность варьировали размер цикла и его пространственную удаленность от пирокатехинового кольца. Исследование антирадикальной активности соединений **1–6** проводили в реакции с ДФПГ-радикалом, катион-радикалом АБТС⁺, генерированным в присутствии $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (табл. 1).

Исходя из показателя ЕС_{50} , наибольшую активность в реакции с ДФПГ-радикалом проявляют пирокатехины **1**, **2** и **4**. В ряду рассмотренных веществ минимальное время достижения равновесного состояния (ТЕС_{50}) наблюдалось для соединений **1** и **4**, отражающееся на значительном увеличении эффективности их антирадикального действия (АЕ). Данный параметр превосходит величину, определенную для известного антиоксиданта – Тролокса. Для пи-

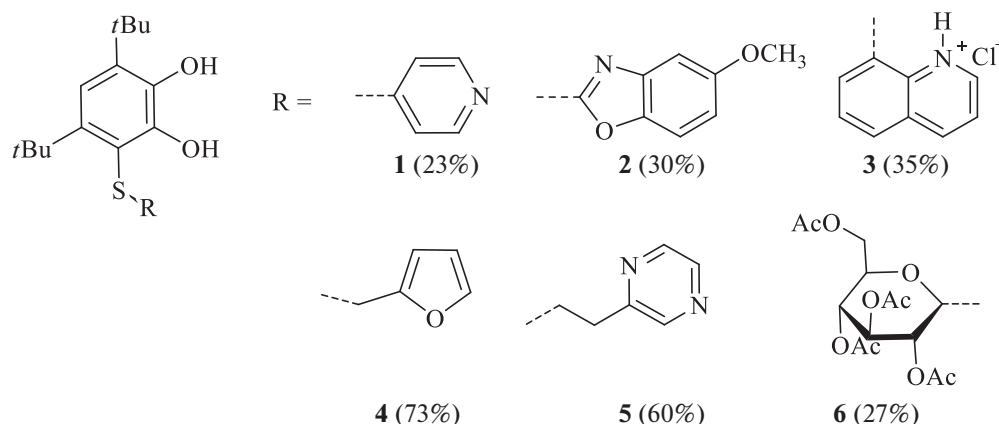


Схема 1. Синтезированные пирокатехин-тиоэфиры 1–6

рокатехинов **3**, **5** и **6** фиксируется значительное снижение нейтрализующей активности ($AE = 1.2$), что также подтверждают рассчитанные числа превращенных молекул радикала (1.05–1.38). В случае соединений **1**, **2** и **4** данная величина достигает значения 1.73. На основании предложенной ранее классификации по значению AE соединения **3**, **5** и **6** обладают умеренной антирадикальной активностью в реакции с ДФПГ-радикалом [19].

Использование $ABTC^{*+}$ для оценки антиоксидантной емкости соединений является одним из широко применяемых методов и основано на переносе электрона от исследуемой молекулы к акцептору [20]. За исключением пирокатехина **1**, большинство соединений характеризуются большей электронной емкостью, чем Тролокс, что следует из сравнения с показателем числа эквивалентов Тролокса. Соединениям **2**, **3** и **5** свойственна высокая антиоксидантная активность, выраженная в значительном снижении величины IC_{50} . Пирокатехин **2**,

содержащий бензоксазольный фрагмент и донорную метокси-группу, эффективно нейтрализует оба типа парамагнитных частиц при взаимодействии с ДФПГ-радикалом или $ABTC^{*+}$.

Исследование антиоксидантных свойств тиоэфиров было продолжено на примере модельной реакции окислительного повреждения молекул ДНК в присутствии ААПГ. В результате разложения инициатора при 37°C генерируются пероксильные радикалы, которые промотируют нарушения структуры ДНК. Образующиеся в ходе реакции карбонильные соединения взаимодействуют с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), формируя окрашенные ТБК-активные продукты (ТБК-АП) (535 нм). Пирокатехины легко отдают атомы водорода пероксильным радикалам, нейтрализуя их и образуя относительно устойчивые 2-гидроксифеноксильные радикалы, что может способствовать ингибированию процессов повреждения структуры молекул ДНК. Реакцию проводили в присутствии доба-

Таблица 1. Показатели антирадикальной активности соединений **1–6** и Тролокса в реакции с ДФПГ-радикалом ($MeCN$, 298 K) и при взаимодействии с $ABTC^{*+}$, выраженные в величине IC_{50} и в эквивалентах Тролокса (ТЕАС)

Соединение	ДФПГ			$ABTC^{*+}$	
	EC_{50} , мкмоль л ⁻¹	TEC_{50} , мин	$AE \times 10^3$	IC_{50} , мкмоль л ⁻¹	ТЕАС
1	16.0 ± 0.8	2.0	31.2	23.0 ± 1.0	0.99 ± 0.09
2	15.7 ± 0.4	30.0	2.1	10.6 ± 0.6	1.76 ± 0.11
3	24.1 ± 0.8	35.0	1.2	14.0 ± 0.8	1.63 ± 0.09
4	14.4 ± 1.1	5.0	13.9	18.0 ± 0.7	1.16 ± 0.07
5	19.0 ± 1.5	45.0	1.2	12.0 ± 0.4	1.35 ± 0.15
6	18.1 ± 0.5	45.0	1.2	20.7 ± 1.1	1.11 ± 0.04
Тролокс	12.0 ± 0.5	10.3	5.1	16.0 ± 1.0	1.00 ± 0.03

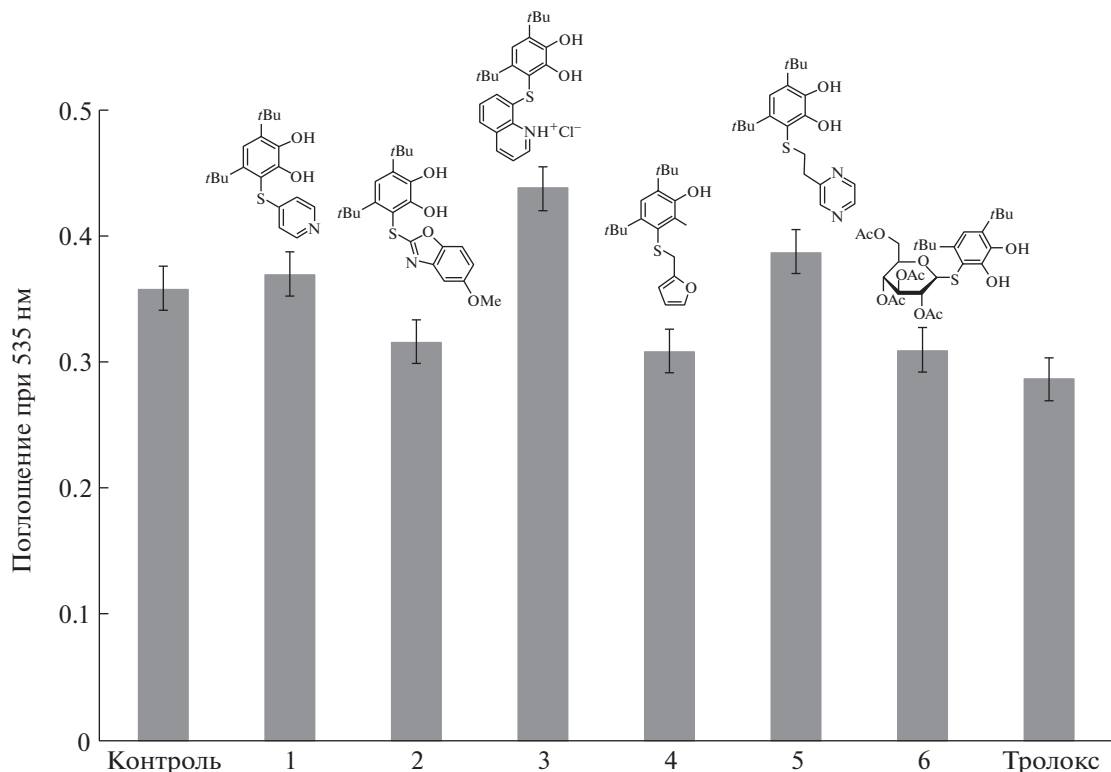


Рис. 1. Изменение поглощения ТБК-АП, образующихся в результате окислительного повреждения молекул ДНК (2.0 мг мл^{-1}) при введении промотора ААПГ (40 ммоль л^{-1}), в присутствии соединений **1–6**, Тролокса (Контроль – без добавок соединений).

вок пирокатехинов **1–6**, Тролокса (50 мкмоль л^{-1}) в течение 150 мин. Величину анти/прооксидантного эффекта веществ оценивали по интенсивности поглощения растворов, обусловленной образованием ТБК-АП, по сравнению с контрольным экспериментом (рис. 1).

На основании полученных данных исследуемые пирокатехины можно разделить на две группы: первая включает пирокатехины **1, 3, 5**, а вторая – **2, 4, 6**. В присутствии соединений с азотсодержащими гетероциклическими фрагментами **3** и **5** наблюдается увеличение концентрации ТБК-АП, превышающее данные для контрольного эксперимента на 8 и 22% соответственно, что указывает на интенсификацию процесса окислительного повреждения молекул ДНК и промотирующий характер действия веществ. Для тиоэфира **1** с пиридильным заместителем величина оптической плотности сопоставима с контрольным опытом и свидетельствует об отсутствии выраженного влияния в данной реакции. Для второй группы соединений свойственно ингибирующее действие (12–14%), незначительно уступающее по эффективности Тролоксу.

Результаты по антиоксидантной активности в тесте с ДНК, полученные для пирокатехинов **2** и **4** с метоксибензоксазольным или фурановым

циклом, хорошо согласуются с показателями их антирадикального действия в реакциях с ДФПГ, АБТС^{•+}. Тиоэфиры **4** и **5**, содержащие метиленовый или этиленовый линкер между редокс-активной пирокатехиновой группой и гетероциклическим фрагментом, обладают различной активностью. Соединение **4** с фурановым циклом выступает ингибитором промотированного повреждения молекул ДНК и является более эффективным в ДФПГ-тесте ($AE = 13.9$) по сравнению с пирокатехином **5** ($AE = 1.2$), который в то же время промотирует процессы деградации молекул ДНК. Соединение **6** с остатком ацилированной глюкозы также проявляет невысокую антирадикальную, антиоксидантную активность в исследованных реакциях.

ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезированы новые пространственно-затрудненные пирокатехин-тиоэфиры с азот-, кислородсодержащими гетероциклами при атоме серы. Исследована антирадикальная, антиоксидантная активность соединений в реакциях с ДФПГ-радикалом, АБТС^{•+} и в процессе промотированного окисления молекул ДНК. В ДФПГ-тесте по величине EC_{50} наибольшую эффек-

тивность антирадикального действия проявили соединения **1**, **2** и **4**, содержащие пиридиновый, метоксибензоксазольный и этилпиразинильный фрагменты соответственно. Тиоэфиры **2**, **3** и **5** оказались более активными в реакции с АБТС^{•+}, по сравнению с Тролоксом, значительно снижая показатель IC₅₀. При окислительном повреждении ДНК, обусловленном присутствием пероксидных радикалов, соединения **3** и **5** выступили в роли промоторов. Пирокатехин-тиоэфиры **2** и **4** в данном тесте, наоборот, обладали выраженной антиоксидантной активностью. Стоит отметить, что тиоэфиры с азотсодержащими гетероциклическими заместителями при атоме серы характеризуются двойственной анти/прооксидантной активностью в рассмотренных методах оценки антиоксидантного действия. В свою очередь, соединения с метоксибензоксазольным или фурановым фрагментами во всех экспериментах проявили себя в качестве эффективных ловушек радикальных частиц.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-13-00084).

ЯМР-спектроскопические исследования выполнены с использованием оборудования центра коллективного пользования “Аналитический центр ИМХ РАН” при поддержке гранта “Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием” (уникальный идентификатор RF-2296.61321X0017, Соглашение № 075-15-2021-670).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C.F., Araújo O.R.P., Goulart M.O.F. // *Redox Biology*. 2015. V. 6. P. 617–639. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.10.006>
2. Akhtara M.J., Yarb M.S., Grovera G., Natha R. // *Bioorg. Chem.* 2020. V. 94. P. 103418. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103418>
3. Balaha M., De Filippis B., Cataldi A., di Giacomo V. // *Biomolecules*. 2021. V. 11 № 2. P. 176. <https://doi.org/10.3390/biom11020176>
4. Menichetti S., Amorati R., Meoni V., Tofani L., Caminati G., Viglianisi C. // *Org. Lett.* 2016. V. 18. № 21. P. 5464–5467. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02557>
5. Viglianisi C., Menichetti S. // *Antioxidants*. 2019. V. 8. № 10. P. 487. <https://doi.org/10.3390/antiox8100487>
6. Finichiu P.G., Larsen D.S., Evans C., Larsen L., Bright T.B., Robb E.L., Trnka J., Prime T.A., James A.M., Smith R.A.J., Murphy M.P. // *Free Rad. Biol. Med.* 2015. V. 89. P. 668–678. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.160>
7. Ягунов С.Е., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 6. С. 1395–1400.
8. Колесникова О.П., Краснов Е.А., Клепикова С.Ю., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. // *Хим.-фарм. журн.* 2010. Т. 44. № 8. С. 16–18.
9. Xu R., Huang X., Kramer K.J., Hawley M.D. // *Bioorg. Chem.* 1996. V. 24. № 1. P. 110–126. <https://doi.org/10.1006/bioo.1996.0011>
10. Picklo M.J., Amarnath V., Graham D.G., Montine T.J. // *Free. Radic. Biol. Med.* 1999. V. 27. № 3–4. P. 271–277. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00043-x)
11. Tesema Y.T., Pham D.M., Franz K.J. // *Inorg. Chem.* 2006. V. 45. № 16. P. 6102–6104. <https://doi.org/10.1021/ic060262n>
12. Smolyaninov I.V., Fukin G.K., Berberova N.T., Poddel'sky A.I. // *Molecules*. 2021. V. 26. № 8. P. 2171. <https://doi.org/10.3390/molecules26082171>
13. Smolyaninov I.V., Poddel'sky A.I., Smolyaninova S.A., Arsenyev M.V., Fukin G.K., Berberova N.T. // *Molecules*. 2020. V. 25. № 8. P. 1770. <https://doi.org/10.3390/molecules25081770>
14. Смолянинов И.В., Путикова О.В., Поддельский А.И., Берберова Н.Т. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. № 10. С. 1857–1867.
15. Smolyaninov I., Pitikova O., Korchagina E., Berberova N., Poddel'sky A., Luzhnova S. // *Monatsh. Chem.* 2018. V. 149. № 10. P. 1813–1826. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2264-1>
16. Smolyaninov I.V., Pitikova O.V., Korchagina E.O., Poddel'sky A.I., Fukin G.K., Luzhnova S.A., Tichkomirow A.M., Ponomareva E.N., Berberova N.T. // *Bioorg. Chem.* 2019. V. 89. P. 103003. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103003>
17. Bondet V., Brand-Williams W., Berset C. // *Food. Sci. Technol.* 1997. V. 30. № 6. P. 609–615. <https://doi.org/10.1006/food.1997.0240>
18. Re R., Pellergrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. // *Free Rad. Biol. Med.* 1999. V. 26. № 9/10. P. 1231–1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
19. Villaño D., Fernández-Pachón M.S., Moyá M.L., Troncoso A.M., García-Parrilla M.C. // *Talanta*. 2007. V. 71. № 1. P. 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.03.050>
20. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Terekhov R.P. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 3. P. 1131. <https://doi.org/10.3390/ijms21031131>

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF CATECHOL-THIOETHERS WITH HETEROCYCLIC FRAGMENTS IN REACTIONS WITH RADICAL PROMOTERS

**I. V. Smolyaninov^a, D. A. Burmistrova^{a,#}, N. P. Pomortseva^a,
A. I. Poddel'sky^b, and N. T. Berberova^a**

^a *Department of Chemistry, Astrakhan State Technical University,
414056 Astrakhan, Russian Federation*

^b *G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
603137 Nizhny Novgorod, Russian Federation*

[#] *E-mail: burmistrova.da@gmail.com*

Novel thioethers with nitrogen- and oxygen-containing heterocyclic fragments and a redox-active catechol group have been synthesized. The antiradical and antioxidant activities of the obtained compounds were studied in reactions with synthetic radicals and in the process of oxidative DNA damage. Catechols with nitrogen-containing heterocyclic substituents or a furan ring showed pronounced antiradical activity in reactions with diphenylpicrylhydrazyl or the generated radical cation 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid). In the case of oxidative DNA damage, a dual anti/pro-oxidant effect was found. Catechol thioethers with methoxybenzoxazole or furan rings exhibited the highest activity in all studied biological assays.

Keywords: catechols, thioethers, heterocycles, antioxidant and antiradical activity, DNA

УДК 123.45.678

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОПРОФИЛЕЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОБЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОЦЕССА С–С-СОЧЕТАНИЯ

© 2022 г. К. С. Егорова^{1,*}, А. С. Галушко¹, Л. У. Джемилева¹, В. А. Дьяконов¹,
академик РАН В. П. Анаников^{1,**}

Поступило 20.04.2022 г.

После доработки 25.05.2022 г.

Принято к публикации 31.05.2022 г.

В данной работе с использованием недавно предложенной концепции биопрофилей и биофакторов исследован вклад растворителя в “общую цитотоксичность” реакций на примере синтеза 1,1'-бифенила из арилгалогенида и фенилбороновой кислоты. В качестве растворителей проанализированы этанол и *N*-метилпирролидон, а также четыре ионные жидкости: бис(трифторметилсульфонил)имид 1-этил-3-метилимидазолия, тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия, бис(трифторметилсульфонил)имид 1-бутил-3-метилимидазолия и бис(трифторметилсульфонил)имид холина.

Ключевые слова: С–С-сочетание, растворитель, биопрофиль, токсичность, ионная жидкость

DOI: 10.31857/S2686953522600106

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия особый интерес для научного сообщества представляют концепции “зеленой химии” и “устойчивого развития” [1–4]. Для оценки возможного влияния химических процессов на окружающую среду было разработано множество метрик, среди которых можно упомянуть *E*-фактор, атом-экономичность, эффективность реакционной массы, стехиометрический фактор и др. [5–7]. Однако следует отметить, что в большинстве своем эти метрики основаны на соотношениях, характеризующих количества веществ, участвующих и образующихся в реакциях, и не учитывают токсичность этих веществ для различных организмов и экосистем, с которыми они могут вступать в контакт.

Недавно мы разработали концепцию профилей токсичности (токс-профилей) и факторов токсичности (токс-факторов) для качественной и количественной оценки возможного воздействия химического процесса на окружающую среду с учетом токсичности компонентов, используемых и образующихся в ходе данного процесса. Эта концепция предполагает использование различных показателей токсичности (например, полу-

летальных доз, LD₅₀) химических веществ, участвующих либо формирующихся в ходе протекания некоего процесса, для построения диаграмм (токс-профилей), которые показывают относительный вклад этих веществ в “общую токсичность” реакции. На основании этих данных также проводится расчет токс-факторов, отражающих изменение “общей токсичности” в результате протекания процесса [8].

Выбор показателя токсичности вещества для построения токс-профиля имеет существенное значение. Полулетальные дозы, полученные для крыс или других млекопитающих, позволяют с наибольшей достоверностью оценить опасность какого-либо процесса для человека, однако для подавляющего большинства веществ LD₅₀ неизвестны, а их определение связано с существенными трудностями. С другой стороны, считается, что полумаксимальные цитотоксические концентрации (CC₅₀), измеренные на клеточных линиях различного происхождения, адекватно отражают летальные концентрации вещества в крови, и их получение не требует трудоемких экспериментов [9, 10]. Токс-профили, построенные на основании значений CC₅₀, мы назвали биопрофилями реакций [11]. С помощью биопрофилей ранее был проведен анализ распространенных каталитических реакций (реакция Сузуки, окислительное кросс-сочетание, реакция Фриделя–Крафтса, реакция Хека) и продемонстрировано, что наиболее существенный вклад в

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

*E-mail: egorova-ks@ioc.ac.ru

**E-mail: val@ioc.ac.ru

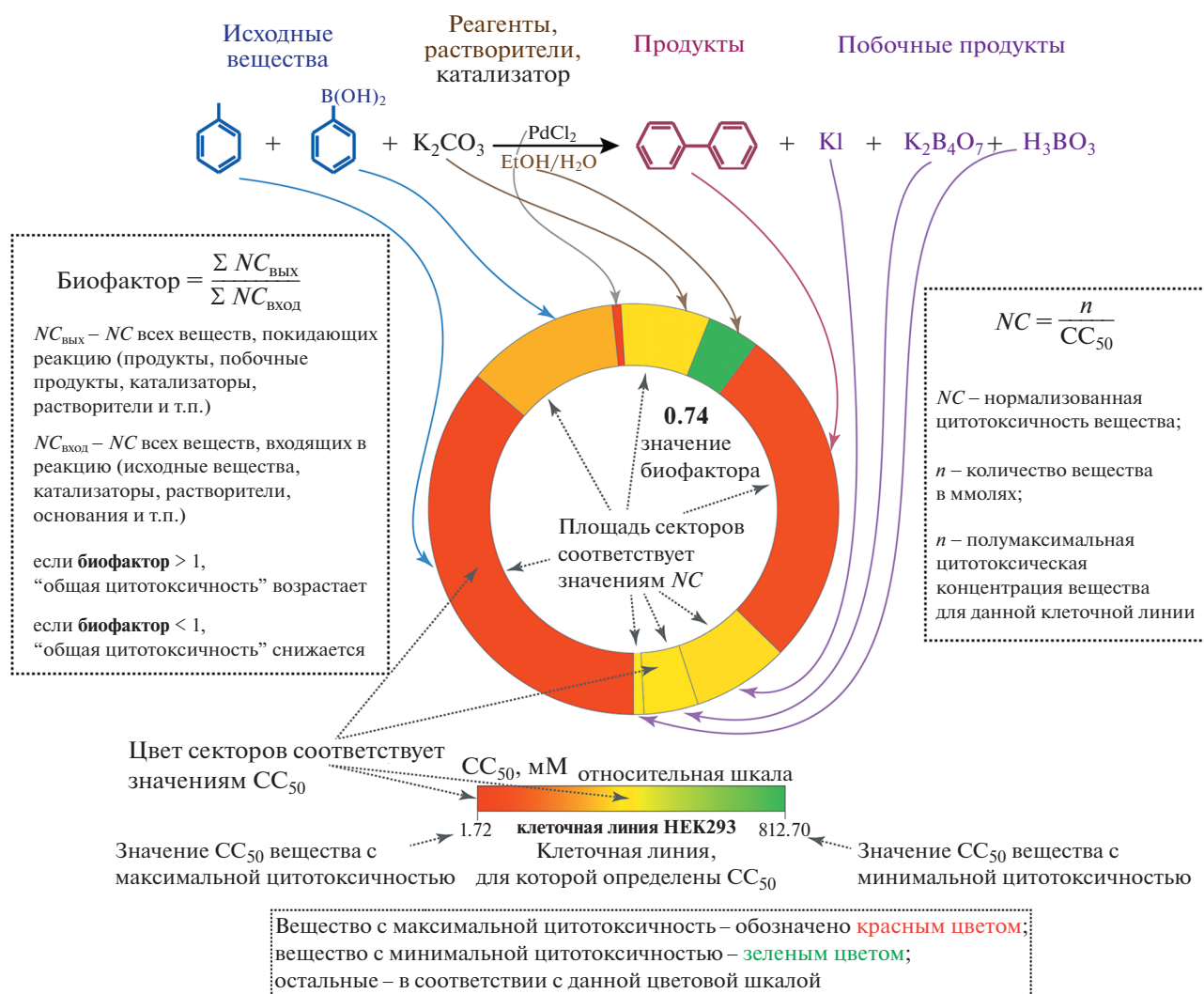


Рис. 1. Биофильм одного из изученных способов синтеза 1,1'-бифенила. Полная реакция, включающая все вещества, участвующие или образующиеся в процессе, приведена сверху. Площадь секторов соответствует нормализованной цитотоксичности веществ. Цвета секторов соответствуют значениям CC_{50} веществ для данной клеточной линии (в данном случае – НЕК293; см. шкалу относительной цитотоксичности под диаграммой).

“общую цитотоксичность” процесса вносит выбор исходных веществ, в то время как выбор катализатора не оказывает заметного влияния на биофакторы реакций [11].

Еще одним значимым компонентом, применяемым при проведении многих химических реакций, является растворитель, который обычно требуется в больших количествах. Выбор растворителя может оказать существенное влияние на протекание и селективность процесса. В последнее время большое внимание уделяют использованию в качестве растворителей ионных жидкостей. Ионные жидкости (ИЖ) представляют собой органические соли, жидкие при температурах ниже 100°C. Сейчас они находят применение не только в органическом синтезе, но также в электрохимии, биотехнологии и даже медицине [12–16].

Считается, что своими уникальными растворяющими свойствами ИЖ обязаны нано- и микроструктурированию, которое наблюдается в их средах [17]. В частности, показано, что реакции кросс-сочетания эффективно протекают в среде ИЖ [18–21].

Тем не менее вопрос опасности ИЖ для различных живых организмов остается открытым. Изначально считалось, что, будучи нелетучими и негорючими веществами, ИЖ станут низкотоксичной альтернативой традиционным органическим растворителям [22, 23]. Однако многочисленные исследования показали, что в действительности представители класса ИЖ сильно различаются по своей биологической активности и могут проявлять как очень низкую, так и чрезвычайно высокую токсичность, причем это зави-

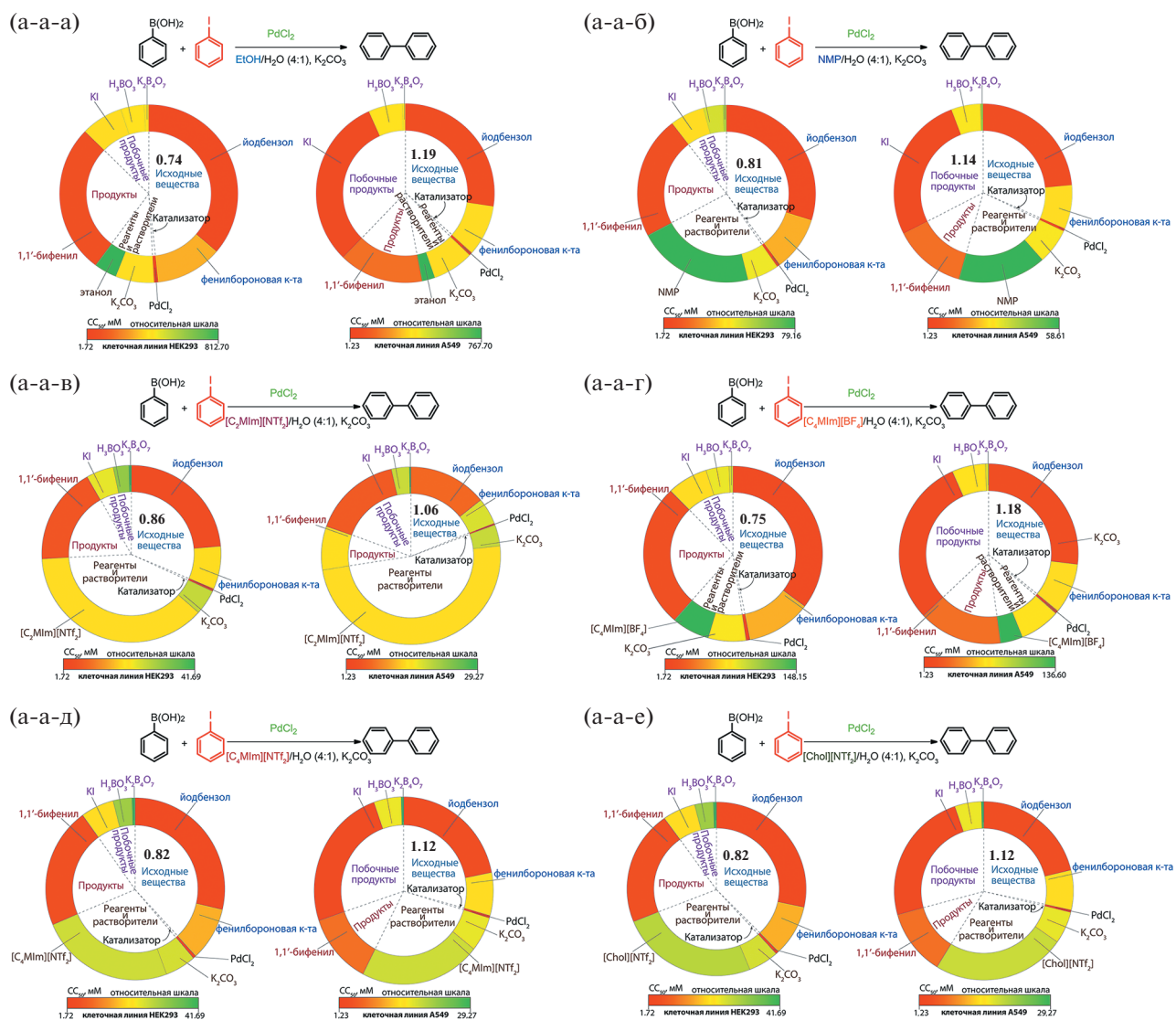


Рис. 2. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество йодбензол (а), вторая – катализатор PdCl₂ (а), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

сит не только от структуры самих ИЖ, но также от биологического объекта [13, 24, 25]. Таким образом, оценка вклада ИЖ как реакционной среды в “общую токсичность” процесса представляет собой важную задачу.

В данной работе с использованием биопрофилей и биофакторов реакций мы изучили влияние типа растворителя на “общую цитотоксичность” процесса на примере известной реакции синтеза 1,1'-бифенила из арилгалогенида и фенилбороновой кислоты. В качестве реакционной среды были проанализированы стандартные растворители этанол и *N*-метилпирролидон (NMP), а также четыре ИЖ: бис(трифторметилсульфонил)имид 1-этил-3-метилимидазолия ([C₂Mim][NTf₂]), тетрафторбо-

рат 1-бутил-3-метилимидазолия ([C₄Mim][BF₄]), бис(трифторметилсульфонил)имид 1-бутил-3-метилимидазолия ([C₄Mim][NTf₂]) и бис(трифторметилсульфонил)имид холина ([Chol][NTf₂]). Всего было изучено 54 реакции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Все химические вещества, изученные в данной работе, приобретены у компаний Acros, ABCR, Alfa Aesar и Sigma-Aldrich и использованы без предварительной очистки.

Исследование цитотоксичности. Для построения биопрофилей и расчета биофакторов использовали данные по цитотоксичности компонентов

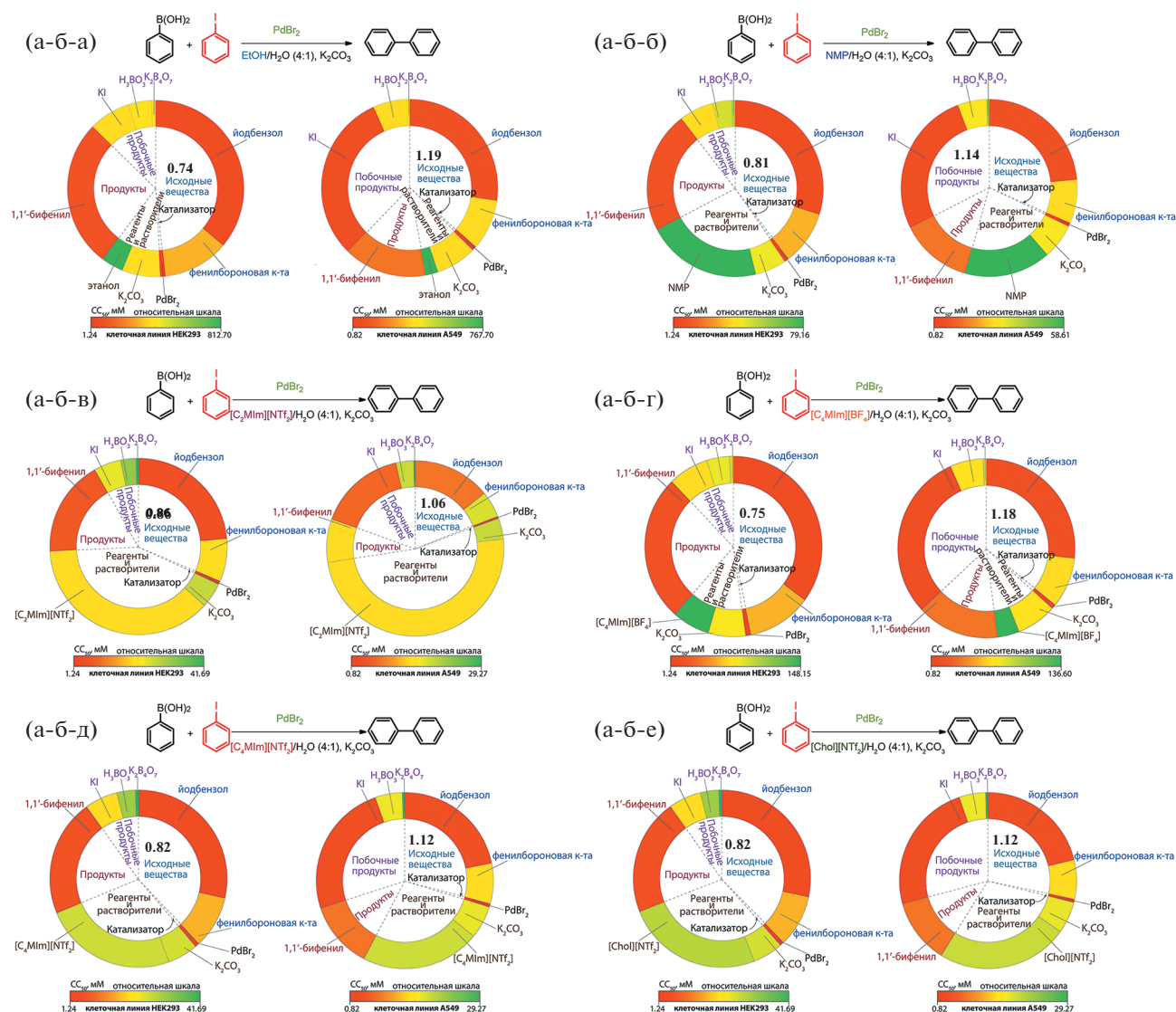


Рис. 3. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество йодбензол (а), вторая – катализатор PdBr₂ (б), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

реакций (24-ч CC₅₀, полумаксимальная цитотоксическая концентрация при контакте с веществом в течение 24 ч), полученные ранее [11, 26, 27].

Построение биопрофилей и расчет биофакторов. Биопрофили и биофакторы строили и рассчитывали в соответствии с ранее описанной методологией [11]. Исходные диаграммы на основании экспериментальных и расчетных данных (24-ч CC₅₀, нормализованная цитотоксичность NC, количества веществ в реакции) построены в программном пакете Microsoft Excel 2010 (Microsoft). Сектора диаграмм раскрашены с использованием инструмента условного форматирования (трехцветная шкала, самому низкому значению

CC₅₀ соответствует красный цвет, самому высокому – зеленый цвет; средняя точка соответствует 50-му перцентилю и окрашена в желтый цвет). Биофакторы реакций также рассчитывали в программном пакете Microsoft Excel 2010. Окончательную обработку диаграмм, включая добавление относительных шкал цитотоксичности, проводили в программном пакете Adobe Illustrator CS6 (Adobe Systems Incorporated). Схемы реакций нарисованы в программном пакете ChemDraw Professional 15.1 (PerkinElmer Informatics, Inc.). Рисунок 1 получен с применением подхода, использованного в [26]; в качестве примера взята другая реакция.



Рис. 4. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество йодбензол (а), вторая – катализатор PdI₂ (в), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование влияния выбора растворителя на “общую цитотоксичность” химической реакции проводили на хорошо изученной реакции синтеза 1,1'-бифенила из арилгалогенида и фенилбороновой кислоты при варьировании исходных веществ (йодбензол, бромбензол, хлорбензол) и катализаторов (PdCl₂, PdBr₂, PdI₂). В качестве растворителей были выбраны смеси этанола, *N*-метилпирролидона, бис(трифторметилсульфон)имида 1-этил-3-метилимидазолия, тетрафторбората 1-бутил-3-метилимидазолия, бис(трифторметилсульфон)имида 1-бутил-3-метилимидазолия или бис(трифторметилсульфон)имида холина с водой.

Для оценки “общей цитотоксичности” был использован разработанный ранее подход, основанный на построении биопрофилей реакций [8, 11, 26]. Биопрофиль химической реакции представляет собой диаграмму, на которой с учетом цитотоксичности представлены все соединения, участвующие в процессе или образующиеся в его ходе: исходные вещества, катализаторы, растворители, вспомогательные компоненты, продукты и побочные продукты (рис. 1). На данной диаграмме площадь секторов соответствует так называемой нормализованной цитотоксичности веществ, т.е. отношению количества вещества *n* (ммоль) данного соединения (*A*) в реакции к его полумаксимальной цитотоксической концентра-



Рис. 5. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество бромбензол (б), вторая – катализатор PdCl₂ (а), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂]₂ (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

ции, определенной для некой клеточной линии (CC₅₀, ммоль л⁻¹):

$$NC = \frac{n(A)}{CC_{50}(A)} \quad (1)$$

Таким образом, веществам, вносящим больший вклад в “общую цитотоксичность” реакции, соответствуют сектора большей площади. Цвет секторов соответствует значениям CC₅₀ веществ, полученных для определенной клеточной линии: вещество с максимальной цитотоксичностью (минимальным значением CC₅₀) обозначено красным цветом, с минимальной цитотоксичностью (максимальным значением CC₅₀) – зеле-

ным; остальные вещества обозначены промежуточными оттенками красного, оранжевого и желтого. В дополнение к биопрофилям реакций также рассчитываются их биофакторы:

$$\text{биофактор} = \frac{\sum NC_{\text{ВЫХ}}}{\sum NC_{\text{ВХОД}}} = \frac{\sum \frac{n}{CC_{50}}(\text{ВЫХ.})}{\sum \frac{n}{CC_{50}}(\text{ВХОД})}, \quad (2)$$

где n – количества веществ (ммоль), используемых при проведении реакции (исходные вещества, катализаторы, растворители, вспомогательные реагенты) или получающихся и остающихся в результате (продукты, побочные продукты, ка-



Рис. 6. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество бромбензол (б), вторая – катализатор PdBr₂ (б), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

тализаторы, растворители), CC_{50} (ммоль л⁻¹) – полумаксимальная цитотоксическая концентрация данного вещества для некой клеточной линии, а NC – его нормализованная цитотоксичность для данной клеточной линии (см. формулу 1). Биофакторы позволяют дать количественную оценку изменения “общей цитотоксичности” в ходе реакции: считается, что “общая цитотоксичность” возрастает, если биофактор > 1, и снижается, если биофактор < 1.

На рис. 1 приведен биопрофиль для синтеза 1,1'-бифенила с использованием йодбензола и фенолбороновой кислоты в качестве исходных веществ и PdCl₂ в качестве катализатора, растворитель – система этанол/вода (4/1). Значения,

использованные для построения биопрофиля и расчета биофактора, приведены в Дополнительных материалах (табл. Д1).

Биопрофиль наглядно отражает цитотоксичность компонентов реакции. Так, наибольшую цитотоксичность на данной клеточной линии проявляют йодбензол, PdCl₂ и 1,1'-бифенил, в то время как растворитель (этанол) демонстрирует относительно низкую цитотоксичность. В ходе реакции “общая цитотоксичность” снижается, о чем свидетельствует значение биофактора (0.74). Ранее было показано, что катализатор вносит незначительный вклад в “общую цитотоксичность” данного процесса [11, 26].



Рис. 7. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество бромбензол (б), вторая – катализатор PdI₂ (в), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂MIm][NTf₂] (в), [C₄MIm][BF₄] (г), [C₄MIm][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

Для детальной оценки вклада растворителя в “общую цитотоксичность” реакции были выбраны следующие системы (соотношение объемов растворитель/вода = 1/4): (а) этанол/вода, (б) NMP/вода, (в) [C₂MIm][NTf₂]/вода, (г) [C₄MIm][BF₄]/вода, (д) [C₄MIm][NTf₂]/вода и (е) [Chol][NTf₂]/вода. Всего было проанализировано 54 реакции при варьировании исходных веществ (йодбензол, бромбензол, хлорбензол), катализаторов (PdCl₂, PdBr₂, PdI₂) и растворителей. Цитотоксичность компонентов реакций была изучена на двух клеточных линиях: HEK293 (клетки почки эмбриона человека, условно нормальные клетки) и A549 (карцинома легкого человека, опухолевые клетки), которые различаются по своей реакции на химиче-

ские вещества. Поскольку измерить значение CC₅₀ для воды не представляется возможным, она была исключена из рассмотрения при построении биопрофилей реакций.

Построенные биопрофили приведены на рис. 2–10. Первая, вторая и третья буквы в наименовании реакций соответствуют последовательно: типу исходного вещества – йодбензол (а), бромбензол (б), хлорбензол (в); катализатора – PdCl₂ (а), PdBr₂ (б), PdI₂ (в); и растворителя – этанол (а), NMP (б), [C₂MIm][NTf₂] (в), [C₄MIm][BF₄] (г), [C₄MIm][NTf₂] (д), [Chol][NTf₂] (е). Точные значения 24-ч CC₅₀, количества веществ в реакциях, рассчитанные значения нормализованной цито-

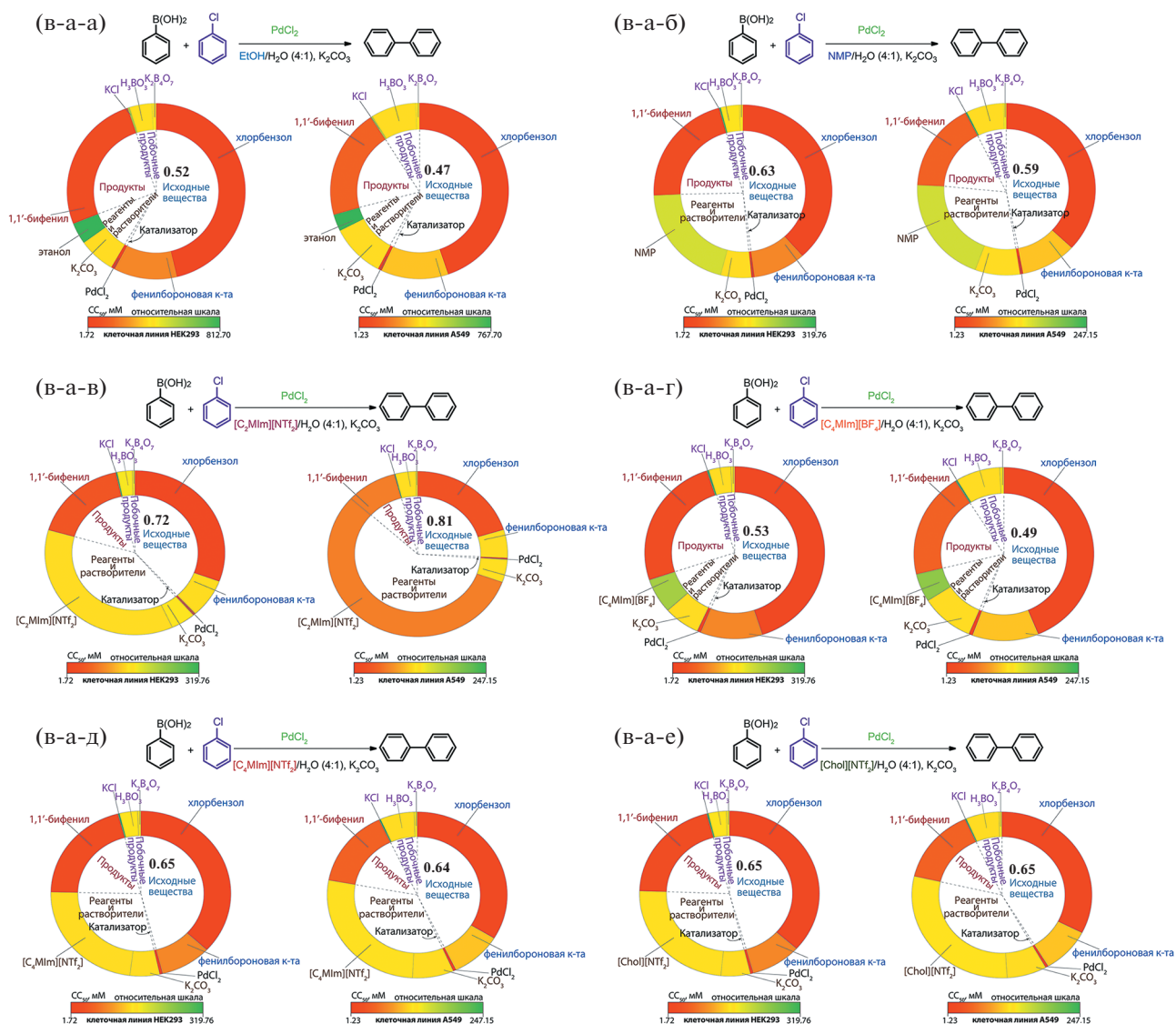


Рис. 8. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество хлорбензол (в), вторая – катализатор PdCl₂ (а), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

токсичности (NC) и биофакторов приведены в Дополнительных материалах (табл. Д1).

Если сравнить влияние различных типов компонентов на “общую цитотоксичность” реакции, можно сделать вывод, что наибольшее значение имеет выбор исходного вещества [11]. Так, в случае йодбензола биофактор реакции лежит в диапазоне 0.74–0.86 (на клеточной линии HEK293) и 1.06–1.19 (на клеточной линии A549) (см. рис. 2–4), в случае бромбензола – в диапазоне 0.62–0.80 (HEK293) и 0.52–0.83 (A549) (рис. 5–7), в случае хлорбензола – 0.52–0.72 (HEK293) и 0.47–0.81 (A549) (рис. 8–10). Таким образом, по данным, полученным на клеточной линии A549, наибольшую опасность представляет йодбензол, в част-

ности, по причине образования побочного продукта йодида калия, который проявляет высокую цитотоксичность для этой клеточной линии.

С другой стороны, тип катализатора не имел существенного значения для “общей цитотоксичности” [11, 26]; изменения биофакторов при замене катализатора минимальны. Например, для реакций а–а (рис. 2), а–б–а (рис. 3) и а–в–а (рис. 4) биофакторы одинаковы (0.74 и 1.19 на клеточных линиях HEK293 и A549 соответственно). То же самое наблюдается и в случае других проанализированных реакций. Несмотря на высокую цитотоксичность изученных в данной работе PdCl₂, PdBr₂ и PdI₂, эти вещества используются в незначительных количествах в сравнении

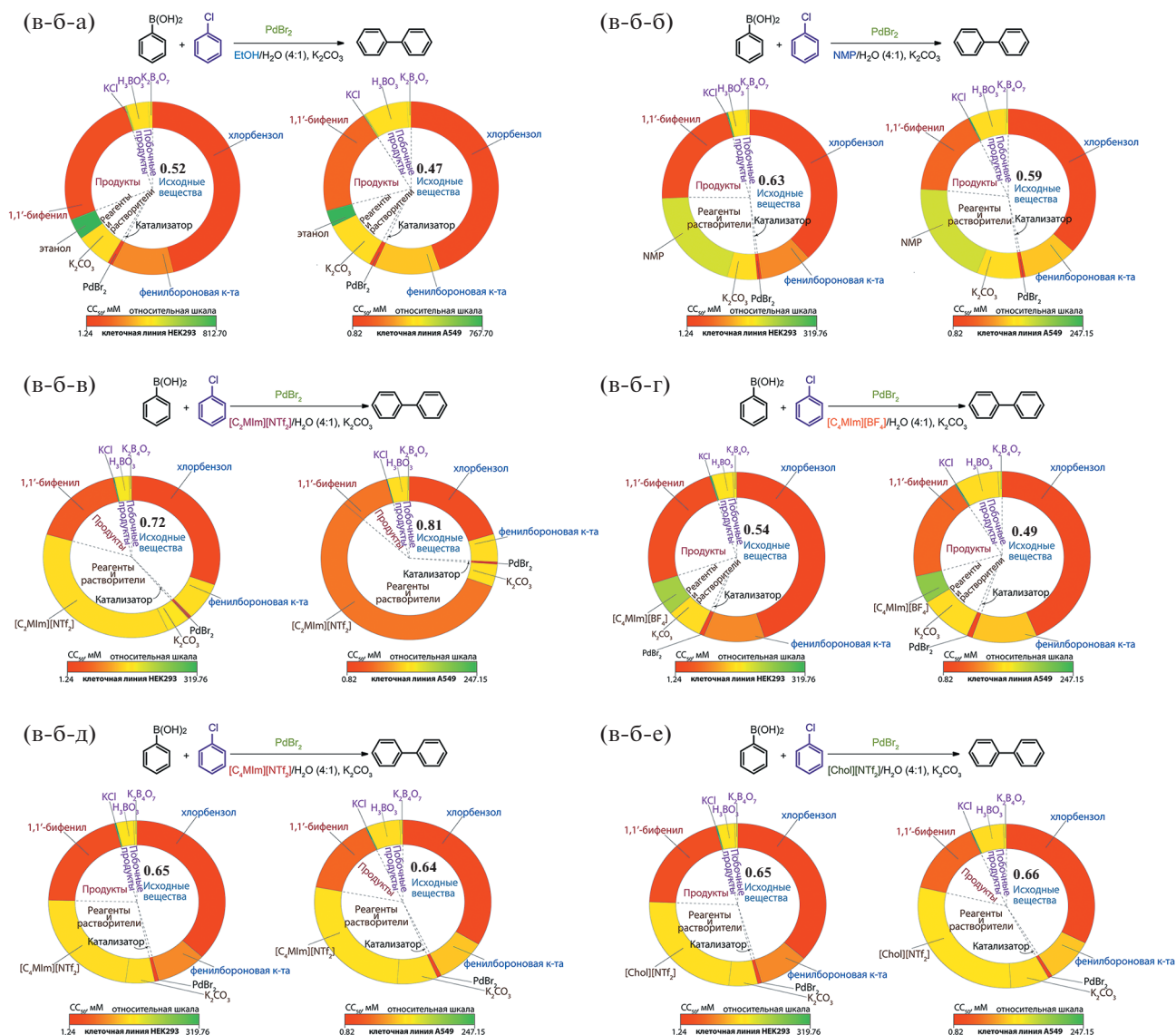


Рис. 9. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество хлорбензол (в), вторая – катализатор PdBr₂ (б), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂MIm][NTf₂] (в), [C₄MIm][BF₄] (г), [C₄MIm][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

с другими компонентами, а потому их вклад в “общую цитотоксичность” также незначителен.

Что касается выбора растворителя, здесь ситуация не столь однозначна. На первый взгляд для изученных реакций влияние растворителя на “общую цитотоксичность” процесса заметно меньше, чем влияние исходных веществ, что отражается в сравнительно небольших изменениях значений биофактора. Но в то же время замена растворителя на ионные жидкости, содержащие в качестве аниона бис(трифторметилсульфонил)имид, ведет к резкому росту площади сектора растворителя в биопрофиле, что свидетельствует о большем их вкладе в “общую цитотоксичность” реакции. Так, в случае реакций а–а–а – а–а–е

(синтез 1,1'-бифенила с использованием йодбензола в качестве исходного вещества и PdCl₂ в качестве катализатора), а–б–а – а–б–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием йодбензола в качестве исходного вещества и PdBr₂ в качестве катализатора) и а–в–а – а–в–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием йодбензола в качестве исходного вещества и PdI₂ в качестве катализатора) значение биофактора колеблется от 0.74 для этанола до 0.86 для [C₂MIm][NTf₂] (HEK293) и от 1.06 для [C₂MIm][NTf₂] до 1.19 для этанола (A549) (рис. 2–4). Во втором случае ИЖ [C₂MIm][NTf₂] выглядит менее токсичной, чем этанол, однако причина этого заключается в том, что ее вклад в биопрофиль заметно превышает вклад этанола, и



Рис. 10. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций: первая буква обозначает исходное вещество хлорбензол (в), вторая – катализатор PdI₂ (в), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂MIm][NTf₂] (в), [C₄MIm][BF₄] (г), [C₄MIm][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

при расчете биофактора она, будучи растворителем, учитывается как в числителе, так и в знаменателе (формула 2), тем самым снижая значение биофактора. Но если посмотреть на значения 24-ч CC₅₀ для всех шести растворителей, станет ясно, что, в то время как этанол действительно проявляет низкую цитотоксичность (24-ч CC₅₀ равна 812.70 и 767.70 ммоль л⁻¹ для клеточных линий HEK293 и A549 соответственно), ИЖ с бис(трифторметилсульфонил)имидным анионом обладают достаточно высокой цитотоксичностью ([C₂MIm][NTf₂] – 13.19 и 4.30 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соответственно; [C₄MIm][NTf₂] – 21.70 и 13.10 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соот-

ветственно; [Chol][NTf₂] – 24.33 и 13.40 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соответственно). NMP и [C₄MIm][BF₄] продемонстрировали промежуточные значения 24-ч CC₅₀ (79.16 и 58.61 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 и 148.15 и 136.60 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соответственно) (см. также Дополнительные материалы, табл. Д1).

В случае остальных вариантов синтеза 1,1'-бифенила для биопрофилей и биофакторов, полученных на основании цитотоксичности на клеточной линии HEK293, наблюдается аналогичная картина. В случае реакций б–а–а – б–а–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием бромбензола в качестве исходного вещества и PdCl₂ в качестве

катализатора), б–б–а – б–б–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием бромбензола в качестве исходного вещества и PdBr_2 в качестве катализатора) и б–в–а – б–в–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием бромбензола в качестве исходного вещества и PdI_2 в качестве катализатора) значения биофактора колеблются от 0.62 для этанола до 0.80 для $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (рис. 5–7).

В случае реакций в–а–а – в–а–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием хлорбензола в качестве исходного вещества и PdCl_2 в качестве катализатора), в–б–а – в–б–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием хлорбензола в качестве исходного вещества и PdBr_2 в качестве катализатора) и в–в–а – в–в–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием хлорбензола в качестве исходного вещества и PdI_2 в качестве катализатора) значения биофактора колеблются от 0.52 для этанола до 0.72 для $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (рис. 8–10). Что касается данных, полученных на клеточной линии A549, здесь также наименьшее значение биофактора демонстрирует этанол (0.52 и 0.47 для реакций с бромбензолом и хлорбензолом соответственно), а наибольшее – $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (0.83 и 0.81 для реакций с бромбензолом и хлорбензолом соответственно), поскольку при использовании в качестве исходных веществ бромбензола и хлорбензола не образуется высокотоксичного для соответствующей клеточной линии побочного продукта KI.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного анализа биопрофилей различных вариантов синтеза 1,1'-бифенила можно сделать вывод о том, что, на первый взгляд, выбор растворителя из числа изученных не вносит существенного вклада в “общую цитотоксичность” процесса. Однако, поскольку растворитель представляет собой компонент реакции, использующийся в значительных количествах, необходимо учитывать абсолютные показатели токсичности веществ, в данном случае – полумаксимальные цитотоксические концентрации. С точки зрения последних предпочтение следует отдавать этанолу или $[\text{C}_4\text{MIm}][\text{BF}_4]$, но не ионным жидкостям с бис(трифторметилсульфонил)имидным анионом, которые часто используют в качестве растворителей в различных химических процессах.

СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ РАБОТЫ С ЖИВОТНЫМИ

В настоящей работе не проводились исследования, в которых в качестве объектов использовались животные.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-13-00049).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Anastas P.T., Kirchhoff M.M.* // Acc. Chem. Res. 2002. V. 35. № 9. P. 686–694. <https://doi.org/10.1021/ar010065m>
2. *Li C.-J., Trost B.M.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008. V. 105. № 36. P. 13197–13202. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804348105>
3. *Erythropel H.C., Zimmerman J.B., de Winter T.M., Petitjean L., Melnikov F., Lam C.H., Lounsbury A.W., Mellor K.E., Janković N.Z., Tu Q., Pincus L.N., Falinski M.M., Shi W., Coish P., Plata D.L., Anastas P.T.* // Green Chem. 2018. V. 20. № 9. P. 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/c8gc00482j>
4. *Zimmerman J.B., Anastas P.T., Erythropel H.C., Leitner W.* // Science 2020. V. 367. № 6476. P. 397–400. <https://doi.org/10.1126/science.aay3060>
5. *Trost B.M.* // Angew. Chem., Int. Ed. 1995. V. 34. № 3. P. 259–281. <https://doi.org/10.1002/anie.199502591>
6. *Andraos J.* // Org. Process Res. Dev. 2005. V. 9. № 2. P. 149–163. <https://doi.org/10.1021/op049803n>
7. *Sheldon R.A.* // Green Chem. 2017. V. 19. № 1. P. 18–43. <https://doi.org/10.1039/c6gc02157c>
8. *Egorova K.S., Galushko A.S., Ananikov V.P.* // Angew. Chem., Int. Ed. 2020. V. 59. № 50. P. 22296–22305. <https://doi.org/10.1002/anie.202003082>
9. *Egorova K.S., Ananikov V.P.* // Organometallics. 2017. V. 36. № 21. P. 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>
10. *Hittinger M., Schneider-Daum N., Lehr C.-M.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2017. V. 118. P. 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.019>
11. *Egorova K.S., Galushko A.S., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ananikov V.P.* // Green Chem. 2021. V. 23. № 17. P. 6373–6391. <https://doi.org/10.1039/d1gc00207d>
12. *Dai C., Zhang J., Huang C., Lei Z.* // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 6929–6983. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00030>
13. *Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P.* // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 7132–7189. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00562>
14. *Watanabe M., Thomas M.L., Zhang S., Ueno K., Yasuda T., Dokko K.* // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 7190–7239. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00504>
15. *Clarke C.J., Tu W.-C., Levers O., Bröhl A., Hallett J.P.* // Chem. Rev. 2018. V. 118. № 2. P. 747–800. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00571>
16. *Dubal D.P., Chodankar N.R., Kim D.H., Gomez-Romero P.* // Chem. Soc. Rev. 2018. V. 47. № 6. P. 2065–2129. <https://doi.org/10.1039/c7cs00505a>

17. Hayes R., Warr G.G., Atkin R. // Chem. Rev. 2015. V. 115. № 13. P. 6357–6426. <https://doi.org/10.1021/cr500411q>
18. Mathews C.J., Smith P.J., Welton T. // J. Mol. Catal. A: Chem. 2004. V. 214. № 1. P. 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2003.11.030>
19. Song H.B., Yan N., Fei Z.F., Kilpin K.J., Scopelliti R., Li X.H., Dyson P.J. // Catal. Today 2012. V. 183. № 1. P. 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.12.008>
20. Boruah P.R., Koiri M.J., Bora U., Sarma D. // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55. № 15. P. 2423–2425. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.02.126>
21. Kaur A., Singh V. // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56. № 9. P. 1128–1131. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.055>
22. Ranke J., Stolte S., Störmann R., Arning J., Jastorff B. // Chem. Rev. 2007. V. 107. № 6. P. 2183–2206. <https://doi.org/10.1021/cr050942s>
23. Armand M., Endres F., MacFarlane D.R., Ohno H., Scrosati B. // Nat. Mater. 2009. V. 8. № 8. P. 621–629. <https://doi.org/10.1038/NMAT2448>
24. Egorova K.S., Ananikov V.P. // ChemSusChem 2014. V. 7. № 2. P. 336–360. <https://doi.org/10.1002/cssc.201300459>
25. Wei P., Pan X., Chen C.-Y., Li H.-Y., Yan X., Li C., Chu Y.-H., Yan B. // Chem. Soc. Rev. 2021. V. 50. № 24. P. 13609–13627. <https://doi.org/10.1039/d1cs00946j>
26. Pentsak E.O., Dzhemileva L.U., D'Yakonov V.A., Shaydullin R.R., Galushko A.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. // J. Organomet. Chem. 2022. V. 965–966. P. 122319. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2022.122319>
27. Dzhemileva L.U., D'Yakonov V.A., Seitkalieva M.M., Kulikovskaya N.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. // Green Chem. 2021. V. 23. № 17. P. 6414–6430. <https://doi.org/10.1039/d1gc01520f>

APPLICATION OF BIO-PROFILES OF CHEMICAL REACTIONS FOR ANALYSIS OF SOLVENT IMPACT ON OVERALL TOXICITY OF C–C CROSS-COUPLING PROCESS

K. S. Egorova^{a,#}, A. S. Galushko^a, L. U. Dzhemileva^a, V. A. D'yakonov^a,
and Academician of the RAS V. P. Ananikov^{a,##}

^a N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation

[#] E-mail: egorova-ks@ioc.ac.ru,

^{##} E-mail: val@ioc.ac.ru

In this work, we used a recently proposed concept of bio-Profiles and bio-Factors for studying the solvent contribution into the “overall cytotoxicity” of chemical reactions by the example of synthesis of 1,1'-biphenyl from aryl halide and phenylboronic acid. Two standard solvents (ethanol and *N*-methylpyrrolidone) and four ionic liquids (1-ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, 1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, and cholinium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide) were analyzed.

Keywords: C–C cross-coupling, solvent, bio-Profile, toxicity, ionic liquid

УДК 66.046.582

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ГИДРОКСИЛА И ДИФфуЗИОННОГО ВОДОРОДА В АЛЮМОФТОРИСТЫХ ШЛАКАХ СВАРОЧНЫХ ПОРОШКОВЫХ ПРОВОЛОК

© 2022 г. Академик РАН А. И. Рудской^{1,*}, С. Г. Паршин¹

Поступило 20.04.2022 г.

После доработки 14.06.2022 г.

Принято к публикации 15.06.2022 г.

В работе изложены научные и технологические принципы электрохимического удаления диффузионного водорода за счет реакций гидроксила и водорода в расплавленном алюмофтористом шлаке и в газовой фазе. Представлена модель электрохимических процессов в сварочной ванне с образованием алюмофторидных полимерных кластеров в шлаке $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$ для уменьшения содержания диффузионного водорода, объема шлаковых включений и улучшения механических свойств сварных соединений бейнитной стали.

Ключевые слова: расплавленный шлак, диффузионный водород, порошковая проволока, сварочная ванна

DOI: 10.31857/S2686953522700042

ВВЕДЕНИЕ

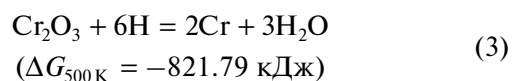
Развитие Арктики и исследования в области альтернативной водородной энергетики являются стратегическими направлениями для повышения энергоэффективности и улучшения экологической ситуации. Концепция развития водородной энергетики РФ от 5 августа 2021 г. предусматривает получение 200 тыс. тонн водорода к 2024 г. Для реализации Концепции необходимо решить ряд фундаментальных задач в области материаловедения, металлургии, а также разработки энергетических систем синтеза, хранения, транспортировки и потребления водорода. Решение этих задач позволит РФ осуществить технологический и научно-технический прорывы в области альтернативной и зеленой энергетики, перейти на новый уровень развития промышленности и технологий [1–3].

Сдерживающими факторами развития водородной энергетики являются проблемы материаловедения конструкционных сталей и сплавов, необходимость повышения надежности, работоспособности и долговечности энергетических систем транспортировки, хранения и потребления водорода [4]. Для создания систем водородной энергетики и арктических конструкций необхо-

димо использовать передовые высокопрочные хладостойкие и криогенные стали и сплавы с прочностью до 1600 МПа при обеспечении высокого уровня ударной вязкости.

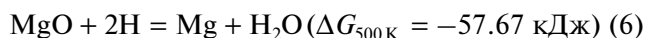
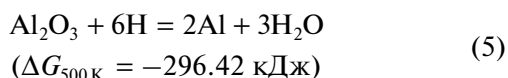
Однако применение передовых сталей и сплавов для водородной энергетики и арктических конструкций затрудняется из-за их водородной хрупкости, охрупчивания при низких температурах и образования холодных трещин под влиянием диффузионного водорода. Механизм водородной хрупкости приводит к хрупкому межзеренному и транскристаллитному разрушению, особенно в сварных швах и в зоне термического влияния.

Водородная хрупкость хладостойких и криогенных сплавов связана с известным явлением “водородной болезни”, которая основана на реакциях раскисления диффузионным водородом оксидов матрицы и легирующих элементов с образованием молекулы воды по границам зерен. Расчеты показывают, что такие реакции могут интенсивно осуществляться в твердой фазе между атомарным водородом и растворимыми и нерастворимыми оксидами:

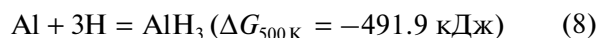
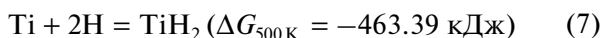


¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: a.rudskoy@spbstu.ru



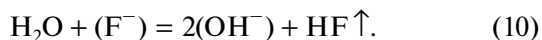
Второй механизм водородного охрупчивания может быть обоснован гидридной теорией при прямых реакциях диффузионного водорода с матрицей сплава в твердой фазе, например:



Актуальными задачами металловедения и металлургии сварки являются управление микроструктурой, изучение механизма водородной хрупкости, повышение вязкопластических свойств сварных соединений, разработка газшлаковых систем для низководородистых порошковых проволок [5].

Повышение эффективности удаления диффузионного водорода возможно за счет увеличения растворимости водяного пара и гидроксильных групп OH в жидком шлаке высокой основности на основе CaF₂ и криолита Na₃AlF₆ [6, 7]. Указанные компоненты способны улучшить сварочно-технологические характеристики шлаковой фазы [8] и снизить концентрацию свободных атомов и протонов водорода (H⁰) и (H⁺) в шлаке за счет взаимодействия с фтором и комплексами алюмофторидных ионов [9–11].

Обогащение шлака анионами фтора F⁻ способствует ионной реакции по связыванию водорода с образованием анионов (OH⁻) и газообразных соединений HF↑:



Ранее для порошковых проволок для подводной сварки использовали рутил-кислую шлаковую систему TiO₂–Fe₂O₃ без фторидов, которая является пассивной по отношению к связыванию и растворению водорода и гидроксила. Разработка принципа металлургического удаления и связывания водорода и гидроксила фторидами позволила создать активную газшлаковую систему и современную порошковую проволоку для сварки высокопрочной стали, что является научной новизной работы.

Целью исследований являлась разработка электрохимического принципа уменьшения содержания диффузионного водорода и улучшения механических характеристик сварного шва путем разработки активной газшлаковой системы порошковой проволоки.

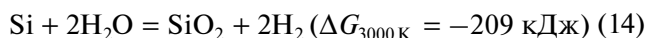
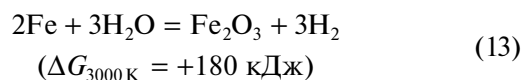
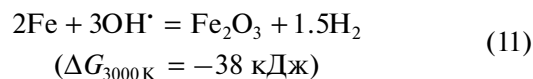
МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Для испытаний использовали трубную сталь X70 толщиной 21.3 мм с химическим составом, мас. %: 0.1 C, 0.3 Si, 1.7 Mn, 0.01 Ni. Сварку производили на воздухе и под водой при помощи аппарата Нептун-4 с порошковыми проволоками ППС-АН1 (Украина) шлаковая система TiO₂–Fe₂O₃, состав, мас. %: 0.08 C, 0.08 Mn, 1.2 Ni; ППС-АПЛ2 (Россия) шлаковая система TiO₂–CaF₂–Na₃AlF₆, состав, мас. %: 0.09 C, 0.01 Si, 0.4 Mn, 1.0 Ni. Для механических испытаний по ГОСТ 6996-66 применяли разрывную машину Super L60, маятниковый копр РН450, химический состав определяли оптико-эмиссионным спектрометром Bruker Q4 TASMAN. Содержание диффузионного водорода определяли вакуумным методом согласно ГОСТ 34061-2017 (ISO 3690:2012) при давлении 1.5 Па в течение 72 ч при наплавке образцов 100 × 25 × 8 мм в воде и на воздухе. Термодинамические расчеты производили с помощью программ “FactSage” (Канада) и “Ивтантермо” (Объединенный институт высоких температур РАН, Россия) на основе баз данных по термодинамическим свойствам индивидуальных веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При сварке с порошковой проволокой над сварочной ванной образуется парогазовая фаза из смеси водорода, водяного пара и кислорода, которая имеет высокий окислительный потенциал. На поверхности сварочной ванны образуется слой расплавленного шлака с ионным переходным слоем, в котором осуществляются ионные электрохимические процессы, приводящие к окислению, наводороживанию сварочной ванны (металлической фазы) и, соответственно, к появлению дефектов в виде шлаковых включений и газовых пор (рис. 1).

При нагреве и испарении вещества над поверхностью сварочной ванны образуется газовая фаза с высоким окислительным потенциалом, состоящая из смеси гидроксила OH[•] и водяного пара, которые вступают в прямое взаимодействие с расплавленным металлом и легирующими элементами по реакциям, например:



Газовая фаза	Адсорбционный слой	Шлаковая фаза	Ионный переходный слой	Металлическая фаза
Ионные реакции и процессы				
$H_2 = H + H^+ + e^-$	$H_2O + (O^{2-}) = 2(OH^-)$ $H_2O + (F^-) = (OH^-) + HF\uparrow$	$(H) = (H^+) + e^-$ $(H^+) + (O^{2-}) = (OH^-)$ $(H^+) + (F^-) = HF\uparrow$ $(CaF_2) = (Ca^{2+}) + 2(F^-)$ $(Na_3AlF_6) = (3Na^+) + 2(AlF_6^{3-})$ $(AlF_6^{3-}) = (AlF_4^-) + 2(F^-)$ $(TiO_2) = (Ti^{4+}) + 2(O^{2-})$ $(FeO) = (Fe^{2+}) + 2(O^{2-})$ $(SiO_2) = (Si^{4+}) + 2(O^{2-})$ $(MnO) = (Mn^{2+}) + (O^{2-})$	$(H^+) + e^-$ $(Ti^{4+}) + 2(O^{2-})$ $(Fe^{2+}) + (O^{2-})$ $(Si^{4+}) + 2(O^{2-})$ $(Mn^{2+}) + (O^{2-})$	$[H] + [H] = [H_2]$ $[Ti] + 2[O] = [TiO_2]$ $[Fe] + [O] = [FeO]$ $[Si] + 2[O] = [SiO_2]$ $[Mn] + [O] = [MnO]$

Рис. 1. Схема ионных электрохимических реакций и процессов в газовой и конденсированных средах при сварке сталей порошковой проволокой с фтористо-оксидной шлаковой системой.

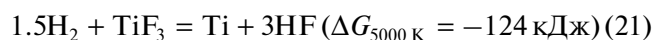
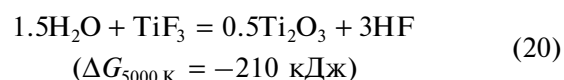
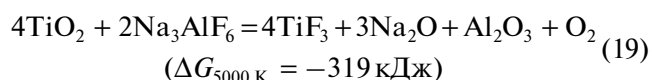
В реакциях окисления гидроксидом особую активность проявляет Fe при образовании Fe_3O_4 ($\Delta G_{500K} = -1070$ кДж) и Fe_2O_3 ($\Delta G_{500K} = -782$ кДж).

Прямое окисление металла сварочной ванны гидроксидом и водяным паром приводит к образованию хрупких шлаковых включений острой формы FeO, SiO₂, MnO, которые снижают ударную вязкость шва, в отличие от глобулярных включений TiO₂. Дополнительным механизмом формирования включений являются ионные реакции в шлаке, которые сопровождаются переходом катионов металлов Ti⁴⁺, Fe²⁺, Si⁴⁺, Mn²⁺ через фазовую границу шлак–ванна в результате диффузионного легирования сварочной ванны. Необходимым условием перехода катионов металлов из шлака в сварочную ванну является нейтральность электрического потенциала на границе перехода шлак–ванна за счет сопровождающих анионов кислорода O²⁻:



Таким образом, снижение парциального давления гидроксидов и водяного пара, а также уменьшение концентрации катионов Fe²⁺, Si⁴⁺, Mn²⁺ способны уменьшить объем шлаковых включений острой формы и повысить ударную вязкость шва.

Введение рутила TiO₂ вызывает взаимодействие между фторидами NaF, AlF₃, AlF₂, AlF с образованием газообразного фторида TiF₃, который также связывает H₂O и H₂ по реакциям:



Моделирование показало, что введение в газовую систему 20% паров CaF₂ при 3000 K снижает парциальное давление H₂, OH, O соответственно на 9.1, 8.7, 3.2%, а при введении 20% Na₃AlF₆ – на 15.8, 9.8, 3.16%, что препятствует окислению и наводороживанию сварочной ванны.

Более сложным процессом является наводороживание расплавленного шлака и сварочной ванны, который состоит из 6 последовательных фаз: адсорбция H₂O, H₂ и H⁰ на поверхности шлака; диссоциация H₂O с образованием гидроксидов OH⁻ и диссоциация H₂; растворение OH⁻ и H⁰ в шлаке; ионный переход катионов H⁺ и атомов H⁰ из шлака в сварочную ванну; диффузия [H] в сварочной ванне; образование водородных пор. Для связывания гидроксидов и водорода в шлаке необходимо формирование полимерных анионов фторидов и свободного фтора, которые обеспечивает шлаковая система TiO₂–CaF₂–Na₃AlF₆. В расплавленном шлаке происходит электрохимическое взаимодействие между гидроксидом OH⁻ и анионами

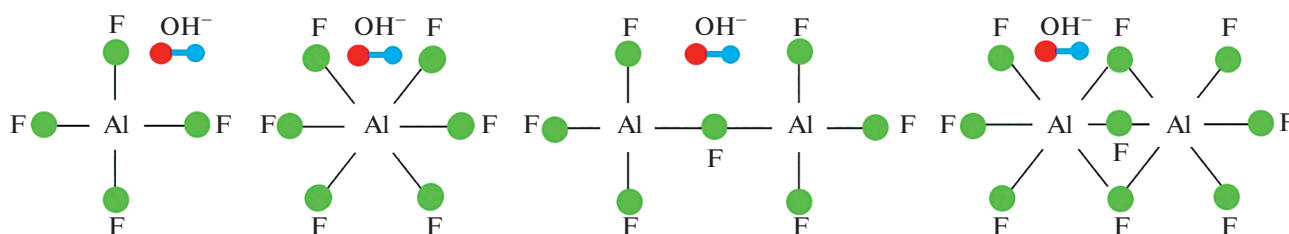
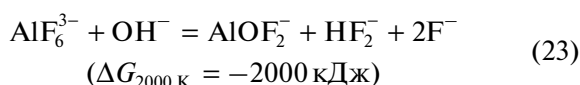
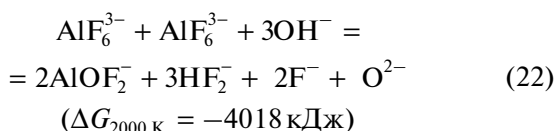


Рис. 2. Структура полимерных алюмофторидных анионов AlF_4^- , AlF_6^{3-} , Al_2F_7^- , $\text{Al}_2\text{F}_9^{3-}$ в присутствии гидроксила OH^- .

AlF_4^- , AlF_6^{3-} , Al_2F_7^- , $\text{Al}_2\text{F}_9^{3-}$ с образованием связей –F–H–F– и –Al–O–Al– (рис. 2).

Кроме эффекта связывания гидроксила в полимерных кластерах, происходит интенсивное взаимодействие алюмофторидных анионов с гидроксидом OH^- с образованием соединений HF_2^- :



Металлография сварных швов с применением порошковых проволок систем $\text{TiO}_2\text{--Fe}_2\text{O}_3$ и $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$ показала, что наличие гематита Fe_2O_3 увеличивает объем шлаковых включений, снижает содержание марганца и углерода. Применение системы $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$ позволило снизить объем шлаковых включений в 3–4 раза и увеличить коэффициент легирования шва марганцем и углеродом в 2.4–5 раз. Использование системы $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$, по сравнению с системой $\text{TiO}_2\text{--Fe}_2\text{O}_3$, увеличило средний предел прочности на 8%, ударную вязкость на 22%, содержание диффузионного водорода [H] при сварке под водой уменьшилось с 37.2 мл/100 г до 23.1 мл/100 г, т.е. на 38%, на воздухе – с 16.6 мл/100 г до 8.3 мл/100 г, т.е. на 50%.

ВЫВОДЫ

В результате исследований разработан электрохимический принцип уменьшения содержания диффузионного водорода и объема шлаковых включений в сварных швах на основе модели ионных процессов в жидком шлаке и в газовой фазе. Разработана высокоосновная шлаковая система $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$ для удаления водорода и связывания гидроксила OH^- при взаимодействии с анионами AlF_4^- , AlF_6^{3-} , Al_2F_7^- , $\text{Al}_2\text{F}_9^{3-}$ с формированием сетевых полимерных кластеров.

Шлаковая система $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$ для порошковой проволоки позволила увеличить коэффициент перехода легирующих элементов, механические характеристики шва и снизить содержание диффузионного водорода на 38–50% при сварке высокопрочной бейнитной стали на воздухе и под водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковальчук М.В. // Федеральный справочник. Топливо-энергетический комплекс России. 2011. № 10. С. 369.
2. Бузник В.М., Каблов Е.Н. // Вестник Российской Академии наук. 2017. Т. 87. № 9. С. 827–839. <https://doi.org/10.7868/S0869587317090122>
3. Горынин И.В. // Арктика: экология и экономика. 2015. № 3 (19). С. 82–87.
4. Литвиненко В.С., Цветков П.С., Двойников М.В., Буслаев Г.В. // Записки Горного института. 2020. Т. 244. С. 428–438. <https://doi.org/10.31897/PMI.2020.4.5>
5. Rudskoi A.I., Parshin S.G. // Metals. 2021. V. 11. P. 1891. <https://doi.org/10.3390/met11121891>
6. Parshin S.G., Levchenko A.M., Maystro A.S. // Metals. 2020. V. 10. P. 1498. <https://doi.org/10.3390/met10111498>
7. Takeda O., Hoshino Y., Anbo Y., Yanagase K., Aono M., Sato Y. // Int. J. Thermophys. 2015. V. 36. P. 648–657. <https://doi.org/10.1007/s10765-014-1828-5>
8. Dong Y., Jiang Z., Liang L., Li Z. // J. Cent. S. Univ. Technol. 2011. V. 18. P. 1063–1067. <https://doi.org/10.1007/s11771-011-0804-5>
9. Chung S.H., Sohn I. // Metall. Mater. Trans. B. 2019. V. 50B. P. 991–999. <https://doi.org/10.1007/s11663-018-1495-1>
10. Sajid M., Bai C., Aamir M., You Z., Yan Z. Lv X. // ISIJ Int. 2019. V. 59. P. 1153–1166. <https://doi.org/10.2355/isijinternational.ISIJINT-2018-453>
11. Budau J.H., Paulus B., Steenbergen K.G. // Chem. Phys. 2017. V. 491. P. 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2017.05.004>

ELECTROCHEMICAL REMOVAL OF HYDROXYL AND DIFFUSIBLE HYDROGEN IN ALUMINIUM FLUORIDE SLAGS OF WELDING FLUX-CORED WIRES

Academician of the RAS A. I. Rudskoi^{a,#} and S. G. Parshin^a

^a *Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, 195251 Saint Petersburg, Russian Federation*

[#] *E-mail: a.rudskoy@spbstu.ru*

The scientific and technological principles of electrochemical removal of diffusible hydrogen due to the reactions of hydroxyl and hydrogen in molten aluminum fluoride slag and in the gas phase are presented. A model of electrochemical processes in a weld pool with the formation of aluminum fluoride polymer clusters in $\text{TiO}_2\text{--CaF}_2\text{--Na}_3\text{AlF}_6$ slag is developed to reduce the content of diffusible hydrogen, the volume of slag inclusions and improve the mechanical properties of bainite steel welded joints.

Keywords: molten slag, diffusible hydrogen, flux-cored wire, weld pool

УДК 666.192.3

СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КВАРЦЕВЫХ СТЕКОЛ, НАПЛАВЛЕННЫХ ПО ВАКУУМ-КОМПРЕССИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СЫРЬЯ

© 2022 г. А. С. Лебедев¹, член-корреспондент РАН В. Н. Анфилогов¹,
В. Г. Кузьмин², В. М. Рыжков^{1,*}

Поступило 17.03.2022 г.

После доработки 28.04.2022 г.

Принято к публикации 17.05.2022 г.

В работе представлены результаты исследования образцов стекол, полученных из природного кварца глубокой очистки, синтетического диоксида кремния и крупки из синтетических кристаллов кварца, выплавленных по технологии, включающей элементы технологии КС-4В. Установлено, что спектры пропускания, полученные для стекол, наплавленных из различных материалов, имеют отличия в ультрафиолетовой и инфракрасной областях.

Ключевые слова: кварцевое стекло, сырье, наплав

DOI: 10.31857/S2686953522700054

ВВЕДЕНИЕ

Кварцевое стекло является важным материалом для многих отраслей промышленности. Возможность его использования в той или иной области определяется содержанием примесных элементов, а также присутствием включений, пузырей и свилей. Высокочистое кварцевое стекло отличается от других видов стекол предельно низким содержанием примесей и высокой степенью светопропускания в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях. Для получения таких стекол необходимо решить две проблемы: проблему чистоты исходных кварцевых порошков и проблему получения необходимых характеристик в процессе наплава стекла.

При глубоком обогащении природных кварцевых концентратов редко удается достичь чистоты с суммарным содержанием примесей не более 0.0001 мас. %, что в конечном итоге сказывается на оптических характеристиках выплавленных

стекел. В связи с этим использование высокочистого синтетического диоксида кремния (СДК) является наилучшим вариантом для достижения требуемых оптических характеристик.

Высококачественное стекло из СДК можно получать двумя основными способами: высокотемпературным гидролизом SiCl_4 в кислородно-водородном пламени [1] с послойным наплавом или гидролизом тетраэтоксисилана (ТЭОС) с последующей кристобалитизацией и плавлением полученного материала [2]. При этом в процессе синтеза стекла методом гидролиза SiCl_4 возможно получать высокочистое кварцевое стекло с высокими спектральными характеристиками, однако в области 2600–2800 нм наблюдается пик поглощения, соответствующий присутствию в стекле ОН-групп [3].

Сложность получения SiO_2 из ТЭОС заключается в контроле размера образующихся частиц аморфного СДК и необходимости последующей термообработки для получения кристобалита. Критичными являются чистота применяемых реагентов и вероятность аппаратного загрязнения. Технология выплавки стекла КС-4В из синтезированного СДК [4] была разработана в Институте химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН. Наплав стекла по технологии КС-4В производился в кварцевой ампуле. В процессе нагрева перед расплавлением материал обрабатывался активными газами: He, Cl_2 , H_2 , O_2 . После расплавления расплав подвергался компримированию в среде аргона при давлении 25 атм.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Южно-Уральский федеральный научный центр минералогии и геоэкологии Уральского отделения Российской академии наук, 456317 Миасс Челябинской обл., Россия

² Общество с ограниченной ответственностью научно-производственная компания "Кыштым-Ранова-Инжиниринг", 456870 Кыштым Челябинской обл., Россия

*E-mail: ryzhkov_v_m@mail.ru

Таблица 1. Содержание элементов примесей в шихте для наплава кварцевых стекол, м. д.

	Al	B	Ca	Cr	Cu	Fe	K	Li	Mg	Mn	Na	Ni	Ti	Zn
RQ-1К	3.85	< п.о.	0.22	0.04	0.002	0.52	0.05	0.18	0.19	0.00	0.07	0.02	2.02	< п.о.
СДК	0.43	0.20	0.19	0.01	0.01	0.11	0.02	0.03	0.06	0.01	0.02	0.01	0.01	0.06
ИКК	3.58	< п.о.	0.21	0.01	0.005	1.99	0.10	0.56	0.15	0.01	0.07	0.02	0.47	0.03
п.о. ^a	0.0067	0.51	0.0047	0.0038	0.0020	0.0031	0.029	0.0021	0.0007	0.0003	0.0242	0.0103	0.0003	0.0037

^a Порог обнаружения.

Полученное при наплаве стекло имело низкое содержание примесей по 13 элементам, металлы (Al, Fe, V, Ca, Mg, Mn, Cu, Ni, Pb, Ti, Cr, Mo, Co) – менее 0.1 м. д., содержание щелочных элементов (Na, K, Li) – менее 0.5 м. д., содержание остаточных гидроксильных ОН-групп – менее 0.1 м. д., содержание хлора (Cl) – менее 20.0 м. д. Благодаря этому оно имело высокое пропускание в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях спектра, а также высокую добротность и радиационную стойкость.

В работе представлены результаты наплава и исследование стекол, выплавленных из наиболее чистых и доступных материалов: природного глубоко обогащенного кварца, искусственных кристаллов кварца (ИКК) и синтетического диоксида кремния по технологии, включающей элементы технологии наплава КС-4В, перечисленные выше, за исключением обработки Cl₂.

ЭКСПЕРИМЕНТ

В качестве исходных материалов для наплава стекол использовались природный кварц глубокого обогащения марки RQ-1К (АО “Русский кварц”), синтетический диоксид кремния (СДК), полученный методом гидролиза из тетраэтоксисилана [4] и глубоко обогащенная кварцевая крупка, полученная из искусственных кристаллов кварца (ИКК) (ООО “Кварцевые технологии”). Химический состав исходных материалов определяли методом масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой (табл. 1).

Для наплава стекла по технологии КС-4В необходимо проведение предварительной кристобалитизации аморфного СДК. В процессе кристобалитизации происходит дополнительная очистка

Таблица 2. Содержание кристаллических фаз в образцах для наплава, %

Кристаллическая фаза	RQ-1К	СДК	ИКК
Кварц	99.61	–	99.76
Тридимит	0.39	–	0.24
Кристобалит	–	92.86	–
Рентгено-аморфная фаза	–	7.14	–

кварцевого материала в процессе перестройки кристаллической решетки. Результаты расчета кристаллических фаз, рассчитанные на основе спектров рентгеноструктурного анализа, выполнены в программе Profex v4.0.1 [5] и приведены в табл. 2. Для порошков RQ-1К и ИКК предварительная кристобалитизация не проводилась.

Наплав по технологии КС-4В проводили в модернизированной установке “Гранат-2М” [6] в кварцевой ампуле с продувкой активными газами (He, H₂, O₂) согласно регламенту наплава по ТУ-5933-030-12617929-98 [7]. После этого выплавленный блок подвергался компрессионному переделу в среде аргона при давлении 25 атм [8].

Согласно ТУ-5933-030-12617929-98, в регламенте наплава присутствует операция по высокотемпературной обработке хлором переплавляемого материала. Данная операция позволяет существенно снизить содержание металлических примесей в стекле, что позволяет стеклу марки КС-4В иметь высокое светопропускание в УФ-области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из выплавленных блоков стекла были изготовлены плоскопараллельные полированные пластины толщиной 10 мм для проведения исследований согласно ГОСТ-15130-86 [9]. В качестве эталона для сравнения использовали кварцевое стекло марки КС-4В, выплавленное из СДК (АО “ММЗ”) по техническим условиям ТУ-5933-030-12617929-98.

Спектры пропускания в УФ-, видимой и ИК-областях для стекол представлены на рис. 1–3. Для сравнения приведен спектр стекла КС-4В.

Из приведенных спектров видно, что стекло, наплавленное из глубоко обогащенного природного материала, имеет низкое светопропускание в УФ-области при длине волн 190–220 нм, а также небольшой пик поглощения при длине волны 2600–2800 нм, соответствующий колебаниям ОН-групп. При этом данный образец обладает самым высоким светопропусканием в видимой части спектра.

Стекло из ИКК имеет светопропускание, сопоставимое со светопропусканием кварцевого стекла марки КС-4В в инфракрасной и видимой

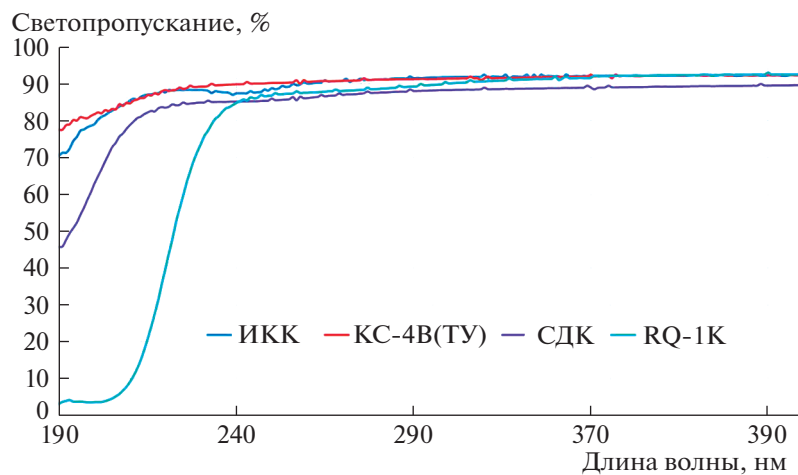


Рис. 1. Спектры пропускания образцов стекла в диапазоне 190–400 нм.

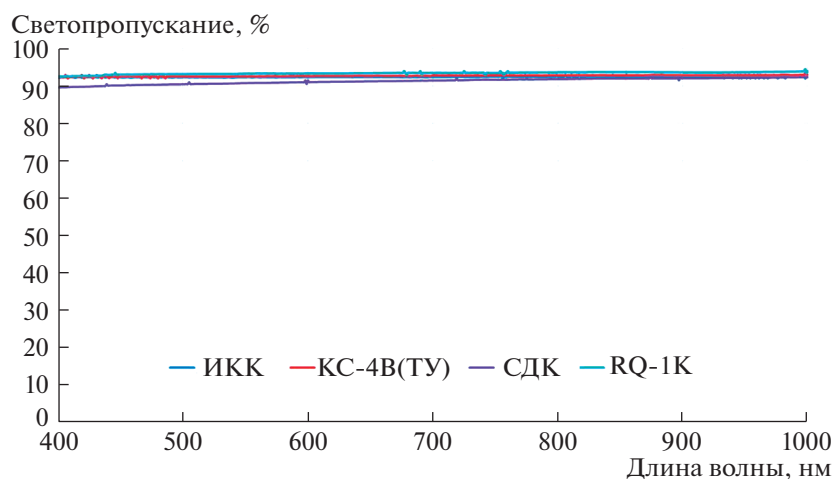


Рис. 2. Спектры пропускания образцов стекла в диапазоне 400–1000 нм.

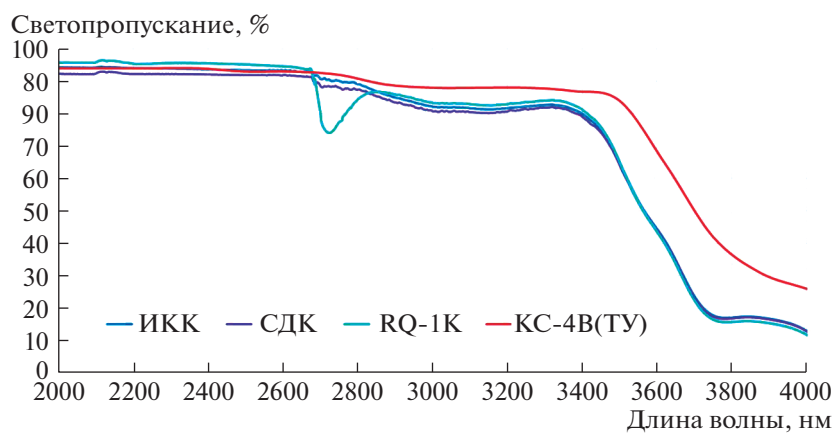


Рис. 3. Спектры пропускания образцов стекла в диапазоне 2000–4000 нм.

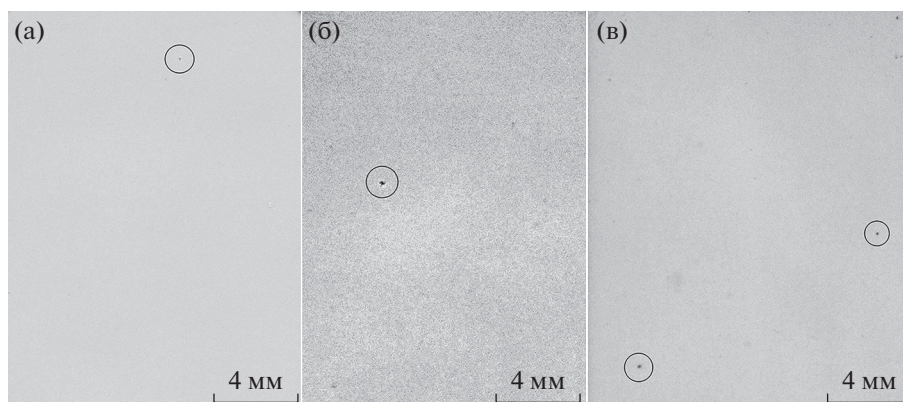


Рис. 4. Теневые фотографии стекол из СДК (а), ИКК (б) и RQ-1К (в).

областях спектра. При этом в спектре присутствует незначительный пик поглощения на длине волны 230–250 нм, соответствующий поглощению атомами Fe и Al, входящими в структуру кварцевого стекла [3].

Стекло из СДК, полученного методом гидролиза тетраэтоксисилана с последующей кристаллизацией, имеет степень пропускания в УФ-области порядка 45% на длине волны 190 нм без ярко выраженных полос поглощения в видимой и ИК-областях.

Анализ полученных блоков показал присутствие в них пузырьков диаметром до 100 нм (рис. 4). Наличие темных включений или неоднородностей (свилей) в блоках не обнаружено. На основании этого полученные блоки можно отнести к I категории, “а” классу стекла по количеству пузырей по ГОСТ-15130-86.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные работы по наплаву и анализу полученных стекол показали эффективность технологии КС-4В для получения стекол с высоким светопропусканием в УФ-, видимой и ИК-областях спектра из природного кварца, искусственных кристаллов кварца и синтетического диоксида кремния. Процесс наплава, включающий обработку активными газами, позволяет исключить загрязнение стекла в процессе наплава. Без продувки хлором высокого светопропускания в ультрафиолетовой области можно добиться, имея изначально чистое плавочное сырье.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследование выполнено на приборной базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Южно-Уральский федеральный научный центр минералогии и геоэкологии Уральского отделения Российской академии наук.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы № 122040800014-4 “Физико-химические проблемы синтеза, исследования, обработки и применения многокомпонентных стекло-содержащих функциональных материалов”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang Y., Lu Z., Zheng L. // *Combust. Sci. Technol.* 2018. V. 190. № 10. P. 1861–1885. <https://doi.org/10.1080/00102202.2018.1476349>
2. Айлер Р. Химия кремнезема. В 2-х частях. М.: Мир, 1982. (Ralph K. Iler. The chemistry of silica. Solubility, polymerization, colloid and surface properties, and biochemistry. New York–Chichester–Brisbane–Toronto: John Wiley & Sons, 1979. XXIV, 866 p. <https://doi.org/10.1002/ACTP.1980.010310623>)
3. Лeko В.К., Мазурин О.В. Свойства кварцевого стекла. М.: Наука, 1985. 168 с.
4. Боганов А.Г., Вильцен Е.Г., Черемисин И.И., Руденко В.С., Елисеев Н.П. Способ получения порошкообразного синтетического диоксида кремния. Авторское свидетельство № SU 1376488 А1. 1994.
5. Döbelin N., Kleeberg R. // *J. Appl. Crystallogr.* 2015. V. 48. P. 1573–1580. <https://doi.org/10.1107/S1600576715014685>
6. Попов С.А., Насыров Р.Ш., Лебедев А.С. // *Стекло и керамика.* 2011. № 9. С. 38–39.
7. ОАО “ММЗ”. Стекло кварцевое оптическое. Технические условия ТУ 5933-030-12617929-98. 1998.
8. Попов С.А., Насыров Р.Ш., Лебедев А.С. Высокотемпературная компрессионная печь // *Минералы: строение, свойства, методы исследования. Материалы II Всероссийской молодежной научной конференции.* 23–26 марта 2010 г. Екатеринбург. 2010. № 2. С. 299–301.
9. ГОСТ 15130-86. Стекло кварцевое оптическое. Общие технические условия. М.: Изд-во стандартов, 1988. 31 с.

SPECTRAL CHARACTERISTICS OF QUARTZ GLASS WELDED BY VACUUM COMPRESSION TECHNOLOGY FROM DIFFERENT TYPES OF RAW MATERIALS

**A. S. Lebedev, Corresponding Member of the RAS V. N. Anfilogov^a,
V. G. Kuzmin^b, and V. M. Ryzhkov^{a,#}**

^a *Federal State Budgetary Institution of Science South Urals Research Center of Mineralogy and Geoecology of the Urals Branch
of the Russian Academy of Sciences, 456317 Miass Chelyabinsk Region, Russian Federation*

^b *Limited Liability Company Scientific and Production Company "Kyshtym-Ranova-Engineering", 456870 Kyshtym
Chelyabinsk Region, Russian Federation*

[#] *E-mail: ryzhkov_v_m@mail.ru*

The paper presents the results of a study of glass samples obtained from deep-cleaned natural quartz, synthetic silicon dioxide and grains from synthetic quartz crystals, melted using a technology that includes elements of the KS-4V technology. It has been established that the transmission spectra obtained for glasses deposited from various materials have differences in the ultraviolet and infrared regions.

Keywords: quartz glass, raw material, surfacing

УДК 544.22

НЕЙРОСЕТЕВОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕЖАТОМНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В МУЛЬТИЭЛЕМЕНТНЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ВЫСОКОЭНТРОПИЙНЫХ СПЛАВАХ. ОБЗОР

© 2022 г. А. А. Мирзоев¹, Б. Р. Гельчинский², академик РАН А. А. Ремпель^{2,*}

Поступило 23.03.2022 г.

После доработки 23.05.2022 г.

Принято к публикации 01.06.2022 г.

Одним из самых захватывающих инструментов, вошедших в последние годы в арсенал современной науки и техники, является машинное обучение, способное эффективно решать задачи аппроксимации многомерных функций. Наблюдается бурный рост работ по разработке и применению машинного обучения в физике и химии. Настоящий обзор посвящен возможностям прогнозирования межатомных взаимодействий в мультиэлементных веществах и высокоэнтропийных сплавах с помощью искусственного интеллекта на основе нейронных сетей и их активного машинного обучения, в котором предоставлены исчерпывающий обзор и анализ последних исследований по этой теме. Актуальность этого направления связана с тем, что предсказания структуры и свойств материалов с помощью квантово-механического атомистического моделирования с использованием теории функционала плотности (DFT) во многих случаях затруднены из-за быстрого роста вычислительных затрат при увеличении размеров в соответствии с размером объекта. Методы машинного обучения позволяют воссоздавать реальные потенциалы межчастичного взаимодействия исследуемой системы на основе имеющихся в литературе DFT-расчетов, а затем на их основе моделировать требуемые свойства методом молекулярной динамики в многократно увеличенном пространственно-временном масштабе. В качестве отправной точки мы знакомим с принципами машинного обучения, алгоритмами, дескрипторами и базами данных в материаловедении. Описано конструирование поверхности потенциальной энергии и потенциалов межатомного взаимодействия в твердых растворах, высокоэнтропийных сплавах, высокоэнтропийных соединениях металлов с углеродом, азотом и кислородом, а также в объемноаморфных материалах.

Ключевые слова: машинное обучение, моделирование материалов, теория функционала плотности, потенциалы межатомных взаимодействий, молекулярная динамика, искусственные нейронные сети, регрессионный анализ, дескрипторы, функции симметрии

DOI: 10.31857/S2686953522700066

I. ВВЕДЕНИЕ	73	V. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЫСОКОЭНТРОПИЙНЫХ СПЛАВОВ (HEAS) С ПОМОЩЬЮ МЕЖАТОМНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (MLIP).	93
II. МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ	75	VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
III. МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ МЕЖАТОМНОЙ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ (ППЭ)	84	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97
IV. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕЖАТОМНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (MLIP) ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ МУЛЬТИ- ЭЛЕМЕНТНЫХ ВЕЩЕСТВ	87	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	

¹ Южно-Уральский государственный университет,
454080 Челябинск, Россия

² Институт металлургии
Уральского отделения Российской академии наук,
620016 Екатеринбург, Россия

*E-mail: rempel.imet@mail.ru

ANN – искусственные нейронные сети (*artificial neural networks*)CE – метод кластерного разложения (*cluster-expansion approach*)DFT – теория функционала плотности (*density functional theory*)DNN – глубокие нейронные сети (*deep neural nets*)

EAD – дескриптор погруженной атомной плотности (*embedded atomic density*)

EAM – потенциал погруженного атома (*embedded atom model*)

GAP – потенциалы гауссовой аппроксимации (*Gaussian approximation potentials*)

HEA – высокоэнтропийный сплав (*high entropy alloy*)

MLIP – межатомные потенциалы машинного обучения (*machine learning interatomic potential*)

MTP – потенциалы на тензора моментов атомных окружений (*moment tensor potentials*)

SNAP – потенциал на основе спектрального анализа окружения (*spectral neighbor analysis potential*)

SQS – специальные квазислучайные структуры (*special quasi-random structures*)

SRO – ближний порядок (*short range order*)

QM – квантово-механический (*quantum mechanics*)

МД – молекулярная динамика (*molecular dynamics*)

МК – Монте-Карло (*Monte Carlo*)

ППЭ – поверхность потенциальной энергии (*potential energy surface, PES*)

ЭДУ – энергия дефекта упаковки (*packing defect energy*)

ВЭС – высокоэнтропийные системы (*high entropy systems*)

I. ВВЕДЕНИЕ

Компьютерное моделирование играет важную роль в ускорении разработки состава сплава и прогнозировании явлений, определяющих эволюцию его микроструктуры в процессе его термобработки и эксплуатации. При этом моделирование охватывает широкий диапазон пространственных объемов и временных масштабов, поэтому, как правило, требуется многомасштабный подход. *Ab initio* расчеты, основанные на теории функционала плотности (DFT) [1–3], используются для описания электронной структуры, колебательных мод и энергетических параметров ячеек кристалла с идеальной структурой, что соответствует случаю бездефектного материала при нулевой температуре. *Ab initio* молекулярная динамика (AIMD) [4, 5] имеет точность, обеспечиваемую теорией функционала плотности, но ее огромные вычислительные затраты ограничивают типичные приложения сотнями атомов и временными масштабами порядка 100 пс. Атомистическое моделирование методами Монте-Карло (МК) и молекулярной динамики (МД) [6–9] открывает путь к большим масштабам, с объемными размерами и временами (порядка 1 мкм³ и 1 мкс

соответственно). Такое мезомасштабное моделирование уже позволяет оценить влияние температуры и деформаций на эволюцию дефектной микроструктуры, определяющей реальный уровень прочности вещества [10, 11]. Однако для МД и МК-моделирования требуется модель межатомного взаимодействия, которая предсказывала бы силы, действующие на атомы, в зависимости от расположения окружающих их соседей. Для этого необходимо знание поверхности потенциальной энергии (ППЭ) изучаемой системы в каждый из моментов времени, на котором изучается ее эволюция. Для построения ППЭ возможно использование нескольких подходов. Наиболее точным является подход, основанный на расчете потенциальной энергии в рамках квантовой теории DFT [1], который может обеспечить ППЭ для произвольной системы, но, как мы уже отмечали, очень требователен в вычислительном отношении и не подходит для мезомасштабного моделирования. Второй подход – это эмпирические и полуэмпирические модели ППЭ. В отличие от квантово-механических моделей (QM), такие модели позволяют проводить быстрые вычисления больших атомистических систем (до миллионов атомов) в течение длительного времени (до микросекунд), но их точность часто недостаточна для количественного анализа.

Потенциальную энергию, описывающую взаимодействие системы из N атомов, в общем случае можно разделить на одно-, двух-, трехчастичные и т.д., вплоть до N -атомных вкладов, следующим образом [12]

$$E_{\text{total}}(r_1, r_2 \dots r_N) = \sum_{i=1}^N \phi_1(r_i) + \sum_{\substack{i,j=1 \\ i < j}}^N \phi_2(r_i, r_j) + \sum_{\substack{i,j,k=1 \\ i < j < k}}^N \phi_3(r_i, r_j, r_k) + \dots, \quad (1)$$

где r_i – координаты атомов, входящих в систему.

Чтобы это представление было полезным для описания ППЭ при компьютерном моделировании материалов, слагаемые этого ряда n -частичных вкладов быстро сходились к нулю при увеличении n . Заметим, что одночастичный потенциал $\phi_1(r_i)$ описывает внешние силы, действующие на частицы вещества. Если они отсутствуют, то разложение (1), в принципе, начинается с членов парного взаимодействия $\phi_2(r_i, r_j)$.

Исходя из разложения (1), межатомные потенциалы можно условно разделить на два типа: парные потенциалы, в которых присутствуют только двухатомные члены, и многочастичные потенциалы, в которых включены трехатомные и более высокие члены. К простейшим классическим парным потенциалам относятся потенциал твердых сфер, потенциал Леннард-Джонса (2), потенциал Морзе и потенциал Борна–Майера, особенности

которых можно найти в обзорах [13, 14]. Атомы рассматриваются как материальные точки, которые имеют центральное взаимодействие со своими ближайшими соседями. Взаимодействие любой пары атомов зависит только от их взаимного расстояния. Это означает, что такие потенциалы радиально симметричны и не зависят от углового положения других атомов поблизости. Подбор констант, определяющих вид потенциалов, производится путем подбора для воспроизведения требуемых свойств вещества, доступных в экспериментах.

$$U(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right], \quad (2)$$

где r – расстояние между центрами частиц, ϵ – глубина потенциальной ямы, σ – расстояние, на котором энергия взаимодействия становится равна нулю. Параметры ϵ и σ являются характеристиками данного вещества.

В первых работах по молекулярной динамике в 1950–1970 гг. для описания взаимодействий атомов ограничивались использованием парных потенциалов [15, 16]. По физическому смыслу используемых эмпирических функций (отталкивание Паули, диполь-дипольное притяжение) парные потенциалы представляют собой хорошую характеристику одноатомных газов с закрытой оболочкой, таких как аргон или гелий.

Хотя парные потенциалы позволяют быстро осуществлять атомистическое моделирование, они имеют некоторые существенные недостатки [17, 18]. Поэтому в 70–80-х годах продолжались попытки улучшить описание межатомных потенциалов путем учета многоатомных (коллективных) эффектов.

Один из подходов состоит в явном включении трехатомных членов в разложение потенциальной энергии, и этот подход часто используется при построении эмпирических потенциалов для полупроводников, например, Si, Ga, As, Ge и C. Первым успехом такого подхода стал потенциал Стиллинджера–Вебера [19] для полупроводникового кремния, в котором потенциальная энергия представлена в виде

$$E_{\text{total}}(r_1, r_2 \dots r_N) = U + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \phi_2(r_{ij}) + \sum_{\substack{i,j,k=1 \\ i < j < k}}^N g(r_{ij})g(r_{ik}) \left(\cos \theta_{ijk} + \frac{1}{3} \right)^2, \quad (3)$$

где $r_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ – расстояние между атомами i и j , θ_{ijk} – угол, образованный химическими связями между парами атомов ij и ik ; $g(r_{ik})$ – убывающая функция обрезания взаимодействия на уровне между первой и второй атомными координационными сферами. Хотя потенциал Стиллинджера–Вебера дает довольно реалистичное описание

равновесной структуры кристаллического кремния, встроенная в него предпочтительность тетраэдрического ближнего порядка создает проблемы при моделировании свойств материалов с другим типом структуры. Сложности с использованием потенциала в условиях, отличных от тех, для которых он был разработан, получили название проблемы нетрансферабельности или “плохой переносимости”. Тем не менее ряд потенциалов, основанных на похожей концепции, до сих пор используются при моделировании органических веществ, где их обычно называют *force fields*-потенциалами [20].

Другой аналитический потенциал, учитывающий влияние ближнего порядка, был основан на концепции химической связи, возникающей в результате перекрывания валентных орбиталей ближайших атомов. Величина химической связи и, соответственно, потенциала определяется порядком связи для групп (кластеров) s -валентных атомов, который позволяет напрямую определять влияние локального атомного окружения на прочность связи. По этой причине данные потенциалы получили названия потенциалов порядка связи (*bond-order potentials*) [21].

Потенциальная энергия группы (кластера) s -валентных атомов может быть записана в виде

$$E_{\text{total}}(r_1, r_2 \dots r_N) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \Phi(r_{ij}) + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N h(r_{ij}) \Theta_{ij}, \quad (4)$$

где $\Phi(r_{ij})$ – энергия отталкивающего взаимодействия, а $h(r_{ij})\Theta_{ij}$ – энергия притягивающей ковалентной связи между атомами i и j , h – интеграл перескока для $ss\sigma$ -связи, а Θ_{ij} – порядок связи, который определяется как разница между числом электронов в связывающем $\left(\frac{1}{\sqrt{2}} \right) |\phi_i + \phi_j\rangle$ и анти-связывающем $\left(\frac{1}{\sqrt{2}} \right) |\phi_i - \phi_j\rangle$ состояниях [21]. Потенциал Терсоффа [22], который часто используется при моделировании углеводородов, является одним из типичных примеров потенциалов порядка связи.

Для металлических систем достаточно реалистичным подходом к включению многоатомных эффектов является так называемый парно-функциональный потенциал, в котором коллективные эффекты неявно включены через зависимость взаимодействия пары атомов от окружающей среды. Влияние окружающей среды происходит посредством учета локальной электронной плотности в том месте, где находится атом, поскольку вклад в электронную плотность в этом узле обусловлен соседними атомами. В основе подхода лежит предположение, что энергия когезии атома в металле в значительной степени определяется локальной электронной плотностью в том месте,

в которое этот атом помещен [23]. Несмотря на то что названия потенциалов, связанные с этим подходом, различны: метод погруженного атома (ЕАМ), теория эффективной среды, потенциал Финниса–Синклера (подробности и сравнение в обзорах [24, 25]), все они дают очень похожие выражения для полной энергии металла, содержащего N атомов:

$$E_{\text{total}}(r_1, r_2 \dots r_N) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \varphi(r_{ij}) + \sum_{i=1}^N F_i(\rho_i) \quad (5)$$

$$\rho_i = \sum_{j \neq i} \psi_{ij},$$

где $\varphi(r_{ij})$ – двухатомный потенциал, а $F_i(\rho_i)$ – многоатомный член, представляющий энергию атома i как функцию обобщенной координаты ρ_i – меры локальной электронной плотности, построенной как суперпозиция вкладов от соседних атомов ψ_{ij} . Молекулярная динамика и моделирование методом Монте-Карло с использованием парно-функциональных потенциалов успешно применяются для решения многих проблем физического металловедения [26, 27]. Тем не менее многие процессы, такие как фазовые переходы или движение дислокаций, требуют высокой скорости вычислений, характерной для эмпирических моделей, и в то же время точности, характерной для QM-потенциалов. К этому числу относятся также процессы на поверхности металлов и металлических пленок, которые играют важную роль во многих разделах науки, таких как гетерогенный катализ, коррозия и электрохимия. Особенность поверхностных систем состоит в том, что природа химических связей внутри слоя и между слоями может сильно варьироваться от ковалентной и металлической до слабой ван-дер-ваальсовой. Поэтому обычные парные и даже парно-функциональные потенциалы оказываются неэффективными.

Таким образом, для атомистического моделирования указанных проблем ни квантовые, ни эмпирические потенциалы не подходят. Именно это стимулировало появление нового класса моделей межатомного взаимодействия – межатомных потенциалов машинного обучения (MLIP) [28]. Если рассмотренные выше парные или парно-функциональные потенциалы используют для представления энергетической поверхности функции определенного вида, заточенные на описание определенного типа химической связи, то при разработке MLIP-потенциалов, напротив, используют очень общие функциональные формы (например, сплайны или гауссианы), по которым происходит разложение ППЭ. Количество подгоночных параметров при этом резко возрастает, поэтому для построения надежных потенциалов требуется тщательный процесс подгонки, а также необходимы подробные проверки полученного

ППЭ, чтобы убедиться, что он имеет правильную форму. Однако, если поверхность потенциальной энергии воспроизведена достаточно точно, то сконструированные потенциалы могут быть численно очень точными, и у них есть то преимущество, что они “не смещены”, т.е. они одинаково хорошо описывают любой тип взаимодействия, например, металлическую, ковалентную или ионную связь.

II. МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Машинным обучением называется разработка программных методов, которые позволяют компьютерам обучаться без изменения машинного кода. Преимущество эффективного алгоритма машинного обучения очевидно. Вместо трудоемкого создания множества программ для решения разнообразных проблем, единый алгоритм машинного обучения позволит обрабатывать каждую новую проблему с помощью процессов, называемых обучением. Поскольку мозг – лучшая из известных в настоящее время «машин» для обучения и решения проблем, то вполне естественно стремление разработчиков использовать, точнее имитировать, принципы функционирования мозга в той мере, насколько мы понимаем его устройство. Нейронные сети – одно из основных направлений исследований в проблеме машинного обучения.

В настоящее время считается, что нервная система мозга состоит из узкоспециализированных клеток – нейронов (рис. 1). Нейрон имеет разветвленную структуру ввода информации (дендриты), ядро и разветвляющийся выход (аксон). Аксоны клетки соединяются с дендритами других клеток с помощью синапсов. При активации нейрон посылает электрохимический сигнал по своему аксону. Через синапсы этот сигнал достигает других нейронов, которые могут в свою очередь активироваться. Нейрон активируется тогда, когда суммарный уровень сигналов, пришедших в его ядро из дендритов, превысит определенный уровень (порог активации). Возможность активации нейрона сильно зависит от активности синапсов. Канадский физиолог и нейропсихолог Д. Хебб сформулировал постулат о том, что обучение заключается в первую очередь в изменениях “силы” синаптических связей под действием коррелирующих во времени событий [29]. Например, в классическом опыте Павлова, когда непосредственно перед кормлением собаки звонил колокольчик, синаптические связи между участками коры головного мозга собаки, ответственными за слух, и слюнными железами усиливались, и при возбуждении коры звуком колокольчика у собаки начиналось слюноотделение. Таким образом, будучи построен из очень боль-

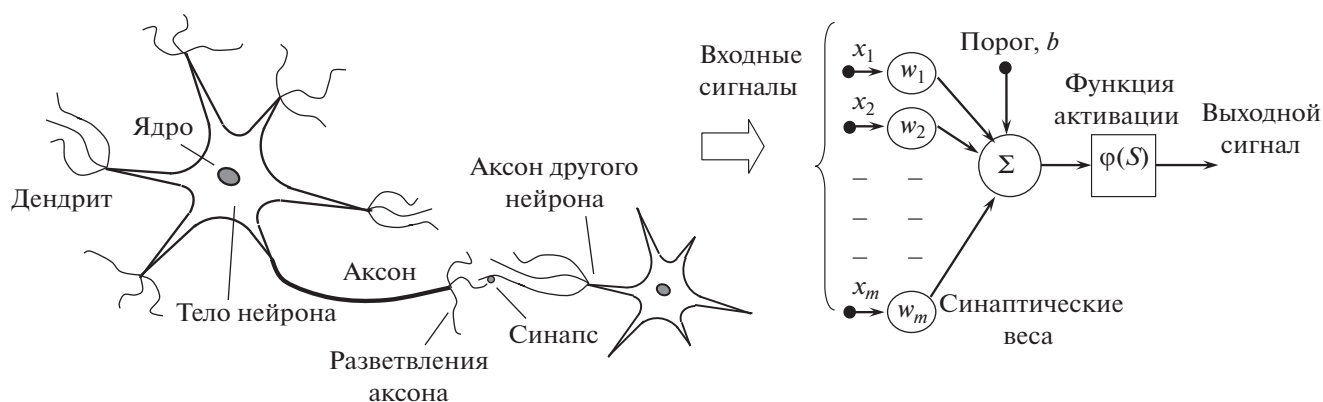


Рис. 1. Схема строения нейронной клетки (слева) и модель искусственного нейрона (справа).

шого числа простых элементов, мозг способен решать чрезвычайно сложные задачи.

Искусственный нейрон. Если сконцентрировать внимание только на переработке сигналов рецепторов, т.е. отбросить детали строения и жизнеобеспечения нейрона, то модель, которая описывает прием сигнала, переработку и передачу его другим нейронам, называют искусственным нейроном. В этой модели можно выделить три основных элемента (рис. 1, справа):

1. Набор синапсов или связей, через которые нейрон получает входные сигналы X_j . Каждая связь характеризуется своим весом (w_j) или силой, на который умножается входной сигнал X_j . В отличие от синапсов мозга, синаптический вес искусственного нейрона может иметь как положительные, так и отрицательные значения.

2. С каждым нейроном связано определенное значение порога возбуждения (*bias*), который обозначен символом b . Сумматор Σ складывает взвешенную сумму входных сигналов $w_i X_i$ и вычитает из нее пороговое значение. Полученный результат определяет постсинаптический потенциал или величину активации k нейрона S . Эту операцию можно описать как линейную комбинацию

$$S_k = \sum_i w_{ki} X_j - b_k, \quad (6)$$

3. Функция активации, или передающая функция, ограничивает амплитуду выходного сигнала нейрона. Эта функция также называется функцией сжатия. Обычно нормализованный диапазон амплитуд выхода нейрона лежит в интервалах $[0, 1]$ или $[-1, 1]$. Чаще всего используется сигмоидальная функция вида

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{x}{\rho}\right)}, \quad (7)$$

где параметр ρ контролирует крутизну σ -функции.

Изменяемые значения весов связей, наличие порога возбуждения b и масштабирующей функции активации делают каждый искусственный нейрон существенно нелинейным элементом.

Архитектура нейронных сетей. Теперь, естественно, возникает вопрос о способах соединения нейронов между собой, т.е. об архитектуре нейронных сетей (НС). Существует множество типов искусственных нейронных сетей для решения различных типов проблем, таких как моделирование памяти, распознавание образов и управление динамическими системами при неполной информации. Обзор архитектуры НС дан в работе [31].

Можно выделить три основных сетевых типа архитектуры: сети прямого распространения, рекуррентные сети и сети трансформеры [32]. Наиболее простым является первый тип архитектуры. Более сложные типы имеют свои преимущества, например, позволяют распараллеливать программы, однако делают задачу определения весов связей при машинном обучении намного более сложной и неоднозначной. В связи с этим для задачи аппроксимации поверхности потенциальной энергии в настоящее время применяется только архитектура сетей прямого распространения, в которой сигнал передается от одного слоя нейронов к другому. Метод машинного обучения, использующий сети прямого распространения, детально описан в книгах [32, 33].

Схематическое изображение вычислительной нейронной сети прямого распространения показано на рис. 2. Нейроны во входном слое получают некоторые значения и передают их нейронам средних слоев сети, которые часто называют "скрытыми слоями", поскольку они не "видны" из внешнего мира. Взвешенные суммы из одного или нескольких скрытых слоев в конечном итоге передаются на выходной уровень, который представляет окончательные результаты для пользо-

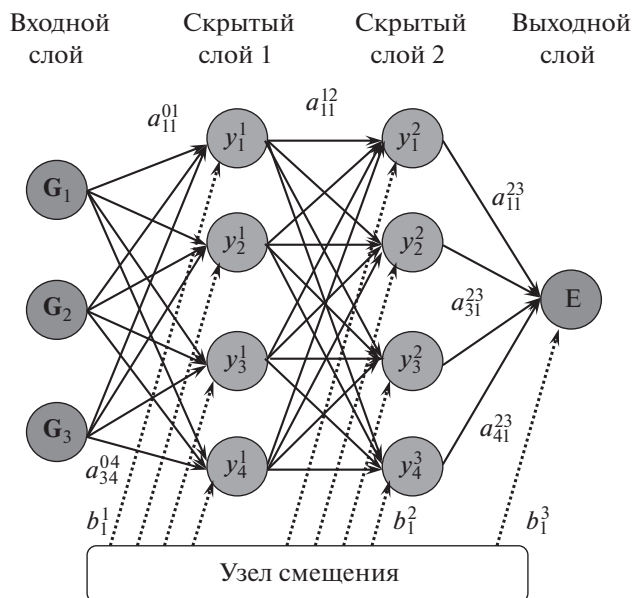


Рис. 2. Схема архитектуры нейронной сети прямого распространения.

вателя. Каждая связь между элементами i слоя n и j слоя $m = (n + 1)$ умножает входной сигнал на свой весовой параметр a_{ij}^{nm} , прежде чем передать его новому узлу. Каждый узел i слоя n суммирует свои входные данные и, после смещения их на величину порогового значения b_i^n , применяет к полученному значению функцию активации. Выходной слой собирает информацию из скрытого слоя и снова ее преобразует. Название – сеть прямого распространения – связано со структурой сети, в которой каждый узел подключен к каждому узлу последующего слоя, тогда как узлы одного слоя не связаны, и информация передается только в одном направлении. Весовые параметры a_{ij}^{nm} и пороговые смещения b_i^n являются параметрами сети, которые настраиваются в процессе обучения для каждой решаемой задачи. Нейронные сети, имеющие более одного скрытого слоя, принято называть “глубокими” (*deep neural nets*, DNN), чтобы отличать от сетей с одним скрытым слоем, за которыми исторически закрепился термин “перцептрон”, введенный в классической работе Ф. Розенблатта [29], где впервые была предложена схема устройства, моделирующего процесс человеческого восприятия (перцепции). В настоящее время типичное количество сетевых уровней, используемых в глубоком обучении, колеблется от пяти до нескольких тысяч. Чем больше количество скрытых слоев входит в состав НС, тем более сложные корреляции в поведении анализируемого вещества способна она изучать.

Использование нейронных сетей для моделирования ППЭ основано на доказанной в 1989 г. теореме Г. Цыбенко [34]. В терминах теории нейросетей эта теорема формулируется так: любую непрерывную на компакте функцию нескольких переменных можно с произвольной точностью реализовать с помощью обычной трехслойной нейронной сети прямого распространения с достаточным количеством нейронов в скрытом слое.

Метод обучения нейронных сетей. В процессе обучения ошибки сети при прогнозировании ожидаемых значений обучающих данных используются для изменения весов. Наиболее часто используется метод обратного распространения ошибок [35]. Рассмотрим принцип его работы на примере сети с одним скрытым слоем – перцептрона, – слой которого содержит n нейронов. Каждый скрытый и выходной нейроны получают несколько входов. Активация нейрона k , обозначенная S_k , затем определяется как сумма произведений входных данных X_j от нейрона j на соответствующий вес связи w_{kj} между входом j и нейроном k за вычетом порога активации нейрона k :

$$s_k = \sum_j w_{kj} X_j - b_k. \tag{8}$$

Пусть $X = (x_1, x_2, \dots, x_m)$ – вектор входных сигналов скрытого слоя k для одного из обучающих примеров, а $E = (e_1, e_2, \dots, e_n)$ – вектор сигналов, которые должны быть получены от перцептрона в этом случае. Входные сигналы, поступив на входы k -слоя, были взвешены и просуммированы, в результате чего получен вектор $Y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ выходных значений:

$$y_k = \sigma(s_k) = \sigma\left(\sum_j w_{kj} X_j - b_k\right). \tag{9}$$

Здесь сигмоидальная функция σ действует как нелинейная передаточная функция, определяя, как выход нейрона зависит от его активации.

Тогда можно определить вектор ошибок (дельта) $D = (d_1, d_2, \dots, d_n)$, размерность которого совпадает с размерностью вектора выходных сигналов:

$$d_k = e_k - y_k, \tag{10}$$

где компоненты векторы ошибок определяются как разность между ожидаемыми (в соответствии с обучающим примером) и фактическими значениями на выходных нейронах.

В таких обозначениях формулу для корректировки веса связи входа j с нейроном k можно записать следующим образом (“правило дельты”):

$$\Delta w_{jk}(t) = w_{jk}(t) - w_{jk}(t - 1) = \eta x_j d_k, \tag{11}$$

где коэффициент η , на который умножается величина ошибки, называют скоростью (шагом) обучения, а величина t – номер текущего шага обуче-

ния. Таким образом, вес входного сигнала нейрона изменяется в сторону уменьшения ошибки пропорционально величине суммарной ошибки нейрона.

Для случая более сложных сетей, содержащих несколько скрытых слоев, вводится функция ошибки $E(d_1, d_2, \dots, d_n)$, которая, например, в методе наименьших квадратов, имеет вид:

$$E(d_1, d_2, \dots, d_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i^2. \quad (12)$$

Заметим, что решаемая при обучении сети задача относится к классу задач регрессии. Действительно, по сути дела мы пытаемся восстановить непрерывную поверхность потенциальной энергии (ППЭ) по ряду известных точек обучающего набора. Хорошо известно, что такая задача относится к классу некорректно поставленных задач и для своего решения требует использования методов регуляризации [36]. Удачный выбор функции ошибки — один из важнейших приемов такой регуляризации.

Функция E рассматривается как сложная функция весов всех связей сети w_{ij} , и коррекция весов производится методом случайного градиентного спуска в этом многомерном пространстве [37]. В этом случае изменение весов принимают пропорционально градиенту

$$\Delta w_{jk} = -\eta \frac{\partial E}{\partial w_{jk}}. \quad (13)$$

Несмотря на многочисленные успешные применения метода обратного распространения, он имеет ряд недостатков. Больше всего неприятностей приносит довольно долгий процесс обучения, занимающий дни или даже недели. Это может быть связано с несколькими причинами:

1. В процессе обучения значения весов большинства связей могут в результате коррекции стать очень большими величинами. Это приведет к тому, что указанные нейроны будут функционировать в области, где производная сжимающей функции очень мала. Так как посылаемая обратно в процессе обучения ошибка пропорциональна этой производной, то процесс обучения может практически замереть (т.н. “паралич сети”).

2. Неверный выбор параметра шага обучения. Если размер шага фиксирован и очень мал, то сходимость слишком медленная, если же он фиксирован и слишком велик, то может возникнуть паралич или постоянная неустойчивость. Эффективно увеличивать шаг до тех пор, пока не прекратится улучшение оценки и уменьшать, если такого улучшения не происходит.

3. Если число параметров (веса связей и величины порогов) модели окажется меньше, чем число обучающих примеров, то сеть не только

“запомнит” все комбинации вход–выход в примерах обучающего множества, но начнет “подстраиваться” под особенности отдельных примеров. В итоге сеть начнет проверять новые предъявляемые ей наблюдения не на соответствие зависимости, а на соответствие отдельным примерам обучающего множества. В результате эффективность распознавания резко падает. Такую сеть называют “переобученной”.

Чтобы избежать данной ошибки, обычно разделяют имеющийся набор обучающих данных на обучающую и тестовую выборки. Обучающую выборку используют для определения параметров модели, а тестовую — для оценки ее качества. При этом мы, во-первых, снижаем опасность переобучения сети, а во-вторых, оцениваем способность модели работать на новых для нее данных.

Мы остановились на использовании искусственных нейронных сетей для решения проблемы машинного обучения, поскольку в идейном отношении данный подход наиболее понятен. Однако существует большое количество и других методов машинного обучения. При моделировании поверхности потенциальной энергии для различных типов материалов приходится делать выбор в пользу одного из них. Необходимость такого выбора заставляет посмотреть на проблему машинного обучения с более общей точки зрения, позволяющей сравнить указанные методики, выявить их достоинства и недостатки. Этому вопросу посвящена следующая глава.

III. МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ МЕЖАТОМНОЙ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ (ППЭ)

III.1. Межатомные потенциалы машинного обучения

Межатомные потенциалы машинного обучения (*machine learning interatomic potentials*, MLIP) за последнее десятилетие достигли определенной зрелости и стали достойной альтернативой обычным межатомным потенциалам. Этому успеху во многом способствовала американская Инициатива по геному материалов [38], а также поддержка Европейским советом по моделированию материалов [39], в рамках которых основаны, например, открытая и бесплатная интернет-платформа NanoHUB, база квантовых данных о свойствах материалов (OQMD) [40], автоматическая система поиска материалов (AFLOW) [41, 42] и многие другие.

По сравнению с традиционным подходом, процесс проектирования межатомных потенциалов методами машинного обучения имеет несколько особенностей. Во-первых, конструирование MLIP требует использования обширной

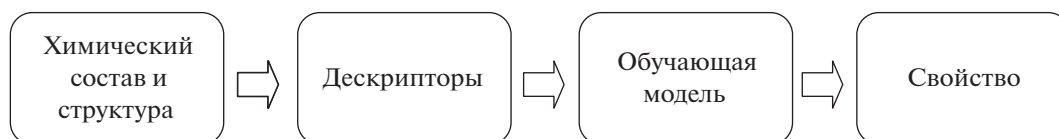


Рис. 3. Структура типичного процесса машинного обучения для предсказания свойств сложных веществ. Химический состав и структура преобразуются в числовые характеристики, называемые дескрипторами. Дескрипторы используются в качестве входных данных для модели машинного обучения, которая в результате тренировки на обучающем наборе данных позволяет прогнозировать требуемое свойство для вещества произвольного состава и структуры.

обучающей базы данных, поскольку ее содержание и полнота оказывают сильное влияние на точность и переносимость потенциала. Во-вторых, перед выполнением подгонки все конфигурации базы данных с различным числом атомов отображаются в уникальное пространство, называемое пространством дескрипторов (термин, заимствованный из хемоинформатики [43]). Дескрипторы – это выраженный в числовой форме набор результатов логической или математической обработки информации, полностью описывающий моделируемую систему. В пространстве дескрипторов выполняется алгоритм подгонки, а процедура машинного обучения определяет характеристики и ограничения потенциала (или иного интересующего свойства системы). Двумя основными частями конструирования являются числовое представление входных данных (дескрипторов) и алгоритм обучения (рис. 3). Ниже представлено описание каждого из этих пунктов, которые определяют эффективность потенциала машинного обучения.

Отметим, что к настоящему моменту развито уже впечатляющее количество методов машинного обучения потенциалов для атомистического моделирования и этот процесс продолжается. Причины такого состоят в том, что существует определенное противоречие в двух основных пунктах схемы на рис. 3. Если во главу угла ставить быстроедействие и качество обучающей модели, то это обычно требует максимального расширения пространства дескрипторов. Такой подход можно условно назвать “математическим”. Противоположный подход, “физический”, стремится выбрать пространство дескрипторов максимально приближенным к физике процессов межчастичного взаимодействия. При этом пространство дескрипторов сужается, что накладывает ограничения на методику обучения. Найти оптимальное соотношение “математического” и “физического” подходов для различных типов материалов довольно сложно. По этой причине нам представляется важным ознакомить читателя не с описанием более чем десятка существующих методик построения MLP, а объяснить основные принципы их работы.

Как уже отмечалось, аппроксимация вида (прогнозирование) ППЭ на основе данных пер-

вопринципных расчетов, относится к методам машинного обучения с учителем (так называемое контролируемое обучение). Все такие методы удобно рассматривать на основе формального статистического подхода [44, 45]. Пусть у нас есть обучающий набор D из n результатов первопринципного моделирования, $D = \{x_i, y_i\} i = 1, \dots, n$, где x – входной вектор параметров исследуемого материала размерности D , а y – скалярный результат расчета потенциальной энергии. Обозначим через X матрицу размером $D \times n$, в которой собраны все входные данные обучающей выборки, а через y – вектор выходных данных тестовой выборки. Общий результат прогнозирования можно математически сформулировать как построение некоторой функции f , которая отображает набор обучающих данных x (серые точки на рис. 4) на прогнозируемый результат y . Наша цель – использовать такие обучающие данные, а также любые другие предшествующие знания, чтобы идентифицировать функцию, которая способна точно предсказать выходное значение для любых значений x из набора входных данных, не совпадающих с обучающим. Если допустимые выходные значения y образуют непрерывный диапазон, тогда процесс поиска функции f называется регрессией. Назовем пространством гипотез все возможные функции, которые нам может выдать процесс обучения. Пространство гипотез содержит все гипотезы (т.е. функции), которые могут быть возвращены алгоритмом обучения. Однако в этом пространстве будет много функций, которые точно воспроизводят данные обучения (рис. 4), и необходимо каким-то образом ограничить (отфильтровать) это пространство гипотез, приписывая функциям некоторые веса так, чтобы одни функции были более предпочтительными, чем другие. Например, очень часто пространство гипотез ограничивают так, чтобы оставались лишь функции, выражающие линейную зависимость (линейная регрессия) между входными и выходными значениями (сплошная линия на рис. 4). Заметим, что в пространстве гипотез может не оказаться функции, которая производит наблюдаемые выходные значения для всех возможных наборов входных значений. Это может произойти по нескольким причинам:

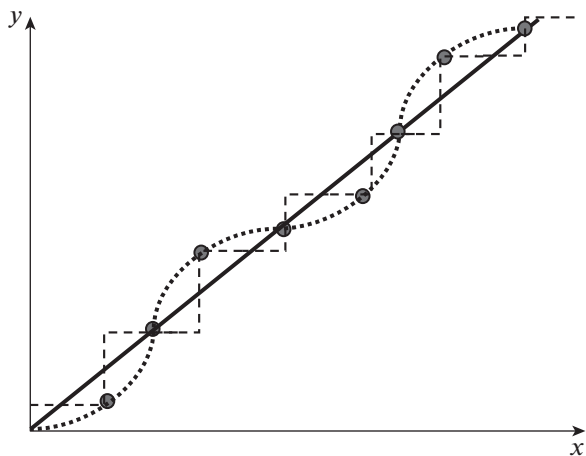


Рис. 4. Три различные функции, подогнанные под один и тот же тестовый набор (серые точки): точечная и пунктирная линии полностью воспроизводят данные набора, сплошная линия – нет.

1) пространство гипотез было ограничено способом, исключающим функцию, которая идеально отображает входные значения в выходные значения. Например, пространство гипотез может быть ограничено включением только линейных функций, тогда как нелинейная функция входных переменных может воспроизводить наблюдаемые выходные значения (пунктирная и точечная линии на рис. 4);

2) наблюдаемые выходные значения являются результатом процесса, который по своей природе случаен (например, в качестве обучающего набора использованы данные эксперимента);

3) некоторые входные данные, имеющие особую важность для вычисления правильных выходных значений, отсутствуют (например, точка вблизи $x = 0$, значение которой ($y(0)$) могло бы полностью отвергнуть гипотезу о линейности регрессии).

В этих ситуациях любая функция в пространстве гипотез приведет к некоторой ошибке в предсказанных значениях. Чтобы учесть эту ошибку, выходные значения могут быть записаны в виде:

$$y = f(x) + \varepsilon, \quad (14)$$

где f – функция, содержащаяся в пространстве гипотез, ε – случайная ошибка. Пусть g представляет собой распределение вероятностей величины ε . Другими словами, $g(\varepsilon)$ – это плотность вероятности того, что $y - f(x) = \varepsilon$. Распределение g может зависеть от входных данных, но для простоты мы обычно предполагаем, что это не так. Как правило, функция f и распределение вероятностей g неизвестны.

III.2.1. Формальная вероятностная основа контролируемого обучения

Для заданного распределения вероятностей g мы можем оценить плотность вероятности того, что функция f удовлетворяет уравнению (15). Эта плотность вероятности выражается как $P(f|\mathbf{D}, g)$, где \mathbf{D} – вектор наблюдаемых данных обучения, и может быть вычислена с помощью формулы Байеса (18).

Правило Байеса – это фундаментальная статистическая теорема, которая может быть выведена из того факта, что вероятность двух событий A и B возникает как вероятность того, что B произойдет, умноженная на условную вероятность того, что A произойдет, при условии, что B уже реализовалось.

Математически это записывается как:

$$P(A, B) = P(B) P(A | B) \quad (15)$$

Аналогично,

$$P(A, B) = P(A) P(B | A). \quad (16)$$

Комбинируя уравнения (16) и (17) приходим к формуле Байеса:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)}{P(B)} P(A). \quad (17)$$

В контексте обучения с учителем правило Байеса дает

$$P(f|\mathbf{D}, g) = \frac{P(\mathbf{D}|f, g)}{P(\mathbf{D}|g)} P(f|g). \quad (18)$$

Распределение вероятностей $P(f|g)$ дает плотность вероятности того, что функция f удовлетворяет уравнению (14) до получения информации, содержащейся в обучающем наборе данных. По этой причине оно известно как априорное распределение вероятностей. Распределение вероятностей $P(f|\mathbf{D}, g)$ представляет собой вероятность того же события после учета обучающих данных. Это известно как апостериорное распределение вероятностей. Распределение $P(\mathbf{D}|f, g)$, широко известное как функция правдоподобия, представляет собой вероятность наблюдения обучающих данных \mathbf{D} при заданных f и g . Остающийся член $P(\mathbf{D}|g)$ в формуле (18) не зависит от f и может эффективно рассматриваться как нормировочная константа.

Правило Байеса обеспечивает естественную и интуитивно понятную основу для описания обучения. Первоначально пространство гипотез ограничено (или взвешено с определенными весами) посредством априорного распределения вероятностей. Всем функциям, которые исключены из пространства гипотез, назначается вероятность, равная нулю, а функциям, которые не исключены, назначаются ненулевые априорные вероят-

ности. Эти вероятности представляют собой предварительное суждение о том, какие функции удовлетворяют уравнению (14). По мере наблюдения за данными обучения эти вероятности обновляются с учетом новых знаний, что приводит к апостериорному распределению вероятностей, — это этап обучения.

Алгоритмы обучения возвращают единственную функцию f_{\max} , которая максимизирует апостериорную плотность вероятности:

$$f_{\max} = \max P(f|\mathbf{D}, g). \quad (19)$$

Подставляя (19) в (20), приходим к формуле:

$$f_{\max} = \max [P(\mathbf{D}|f, g) \cdot P(f|g)]. \quad (20)$$

Учитывая, что логарифмическая функция является монотонно возрастающей, это соотношение можно представить в виде:

$$f_{\max} = \min [-\ln P(\mathbf{D}|f, g) - \ln P(f|g)]. \quad (21)$$

Член в квадратных скобках в правой части уравнения (21) называется целевой функцией, которую нужно минимизировать. Функция, которая с максимальной апостериорной вероятностью удовлетворяет уравнению (15), приводит целевую функцию к минимуму. Идея поиска функции $P(\mathbf{D}|f, g)$, которая минимизирует целевую функцию, является общей для методов машинного обучения.

Первый член $-\ln P(\mathbf{D}|f, g)$ в уравнении (21) представляет эмпирический риск — меру того, насколько хорошо данная функция воспроизводит обучающие данные. Предполагая, что все наблюдения в обучающих данных независимы, из уравнения (14) и определения g можно написать:

$$P(\mathbf{D}|f, g) = \prod_i g[y_i - f(\mathbf{x}_i)], \quad (22)$$

где x_i — это i -е входное значение в обучающем наборе, y_i — это i -е выходное значение, а произведение берется по всем элементам обучающего набора. Тогда эмпирический риск приобретает вид

$$-\ln P(\mathbf{D}|f, g) = -\sum_i \ln g[y_i - f(\mathbf{x}_i)] \quad (23)$$

В более общем виде эмпирический риск записывают как:

$$-\ln P(\mathbf{D}|f, g) = -\sum_i L[y_i, f(\mathbf{x}_i)] \quad (24)$$

где L — так называемая штрафная функция (или функция потерь), которая вычисляет штраф за большие различия между y_i и $f(\mathbf{x}_i)$.

III.2.2. Алгоритмы контролируемого обучения

Рассмотрим лишь несколько наиболее распространенных методов.

а) *Метод линейной регрессии с гауссовым шумом (метод наименьших квадратов)* является одним из наиболее широко используемых методов подгонки линейных функций по обучающей выборке. В этом методе делается предположение, что распределение $g(\epsilon)$ является гауссовским:

$$g[y_i - f(\mathbf{x}_i)] = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{[y_i - f(\mathbf{x}_i)]^2}{2\sigma^2}}. \quad (25)$$

Тогда эмпирический риск принимает вид:

$$-\ln P(\mathbf{D}|f, g) = \frac{1}{2\sigma^2} \sum_i \left\{ [y_i - f(\mathbf{x}_i)]^2 - \ln \left(\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \right) \right\}. \quad (26)$$

Этот подход приводит к аппроксимации методом наименьших квадратов, где сумма берется по всем элементам обучающей выборки. Видим, что функция потерь зависит от квадрата разницы между наблюдаемыми и прогнозируемыми выходными значениями, а минимизация эмпирического риска дает

$$f_{\max} = \min \sum_i [y_i - f(\mathbf{x}_i)]^2. \quad (27)$$

Уравнение (27) описывает аппроксимацию методом наименьших квадратов, в котором выбранная функция минимизирует сумму квадратов ошибок по всем элементам обучающего набора. Штрафная функция в уравнении (27), известная как квадратичный штраф ошибки, обычно и используется в алгоритмах машинного обучения.

В случае линейной регрессии пространство гипотез ограничено только линейными функциями входных значений:

$$y = \mathbf{x}^T \mathbf{w}, \quad (28)$$

где \mathbf{w} — вектор параметров линейной модели.

Выходным значением метода в этом случае является оптимальный набор \mathbf{w} , определяемых в силу соотношения (27), как:

$$\mathbf{w}_{\max} = (\mathbf{X}\mathbf{X}^T)^{-1} \mathbf{X}\mathbf{y}. \quad (29)$$

Уникальное решение уравнения (29) существует, только если матрица $\mathbf{X}\mathbf{X}^T$ невырожденная. Часто можно улучшить аппроксимацию методом наименьших квадратов, используя набор коэффициентов, определяемых выражением

$$\mathbf{w}_{\max} = (\mathbf{X}\mathbf{X}^T + \Lambda)^{-1} \mathbf{X}\mathbf{y}. \quad (30)$$

Уравнение (30) представляет собой тип аппроксимации методом наименьших квадратов, известный как регуляризация Тихонова [36]. Когда нормальная аппроксимация методом наименьших квадратов некорректна (например, когда величина $\mathbf{X}\mathbf{X}^T$ сингулярна), регуляризация Тихонова может сделать задачу корректной.

б) *Метод воспроизводящих ядер (kernel trick)*. Линейные методы наименьших квадратов очень

популярны из-за высокой скорости и простоты, которые связаны с основным предположением, что выходные значения должны быть линейной функцией входных переменных. Во многих случаях это предположение нереально. Однако можно преобразовать исходное одномерное входное значение (x_i) в пространство признаков, обладающее большей размерностью (например, $(x_i, x_i^2, x_i^3, \dots, x_i^n)$), в котором уже возможна линейная регрессия [45, 46]. Их можно использовать в алгоритмах машинного обучения, просто подставив преобразованные входные переменные $\varphi(x)$ вместо исходных входных переменных x . Однако многие алгоритмы, включая линейный метод наименьших квадратов, могут быть выражены способом, который зависит от входных переменных только через внутренние (скалярные) произведения, такие как $(\mathbf{x}_1 \cdot \mathbf{x}_2)$. В таких случаях достаточно найти функцию $k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$, называемую ядром, которая позволяет определить скалярное произведение между $\varphi(\mathbf{x}_i)$ и $\varphi(\mathbf{x}_j)$:

$$k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \varphi(\mathbf{x}_i) \cdot \varphi(\mathbf{x}_j). \quad (31)$$

Чтобы использовать алгоритм обучения в заданном пространстве функций, все, что нужно сделать, это использовать ядро интегрального преобразования $k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ вместо скалярного произведения $(\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j)$ на протяжении всего алгоритма обучения. Такой способ в англоязычной литературе получил название как трюк с ядром (*kernel trick*) [46].

в) *Гребневая регрессия с помощью ядер*. Для воспроизводящего ядра $k(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$ рассмотрим пространство функций f , которые задаются формулой

$$f(\mathbf{x}) = \sum_j \alpha_j k(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}), \quad (32)$$

где α_j – скалярные коэффициенты, а сумма может содержать любое количество членов. Скалярное произведение $\langle \cdot \rangle_{\mathbf{H}}$ на этом пространстве определяется таким образом, что

$$\langle k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}), k(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}) \rangle_{\mathbf{H}} = k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j). \quad (33)$$

Это функциональное пространство известно как гильбертово пространство воспроизводящего ядра [46].

В гильбертовом пространстве определяется норма $\|f\|_{\mathbf{H}}$:

$$\|f\|_{\mathbf{H}} \equiv \sqrt{\langle f, f \rangle_{\mathbf{H}}}, \quad (34)$$

откуда следует, что норма Гильбертова пространства зависит от выбранного ядра.

Воспроизводящие ядерные гильбертовы пространства обладают особыми свойствами, которые делают их особенно полезными для машинного обучения с учителем. Рассмотрим ситуацию,

в которой пространство гипотез является гильбертовым пространством некоторого ядра. Если, например, используется гауссовское ядро, пространство гипотез будет состоять из линейных комбинаций гауссовых функций. Пусть член регуляризации задается как $r(\|f\|_{\mathbf{H}})$, где r – монотонно возрастающая функция. Пусть эмпирический риск принимает общий вид $\sum_i L(y_i, f(\mathbf{x}_i))$, где сумма берется по всем точкам данных в обучающей выборке. Следовательно, целевая функция имеет вид:

$$\sum_i L(y_i, f(\mathbf{x}_i)) + r(\|\Delta f\|_{\mathbf{H}}). \quad (35)$$

Тогда теорема о представителе [47] утверждает, что функция, которая минимизирует эту целевую функцию, должна иметь вид:

$$f_{\max} = \sum_i c_i k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}), \quad (36)$$

где сумма ведется по всем элементам обучающей выборки. Таким образом, проблема нахождения f_{\max} сводится к задаче нахождения коэффициентов c_i , которые минимизируют целевую функцию.

Если используется квадратичная функция потерь и $r(\|\Delta f\|_{\mathbf{H}}) = \lambda \|\Delta f\|_{\mathbf{H}}$ для некоторой положительной величины λ , то несложно показать, что целевая функция может быть записана как

$$\sum_i L(y_i, f(\mathbf{x}_i)) + r(\|\Delta f\|_{\mathbf{H}}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{y} - \mathbf{K}\mathbf{c}\|^2 + \lambda \mathbf{c}^T \mathbf{K}\mathbf{c}, \quad (37)$$

где \mathbf{K} – матрица, в которой $K_{ij} = k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ для \mathbf{x}_i и \mathbf{x}_j в обучающих данных, а \mathbf{c} – вектор-столбец, в котором i -й элемент – c_i . Единственное решение этой задачи имеет вид:

$$\mathbf{c} = \mathbf{y}^T (\mathbf{K} + 2\lambda \mathbf{I})^{-1}. \quad (38)$$

Этот подход известен как *нелинейная гребневая регрессия с помощью ядер* [48]. Он похож на регуляризованный линейный метод наименьших квадратов (уравнения (27)–(29)) с двумя основными отличиями. Во-первых, больше нет необходимости работать в пространстве гипотез линейных функций. Во-вторых, количество строк и столбцов в матрице, которые нужно инвертировать, теперь равно количеству элементов в обучающем наборе, а не количеству входных переменных. Таким образом, хотя вычисления могут занимать больше времени в ситуациях, в которых имеется много обучающих данных, этот подход можно использовать для гораздо более широкого разнообразия пространств гипотез. Гибкость и простота гребневой регрессии сделали ее популярным инструментом в компьютерном материаловедении.

г) *Регрессия на основе гауссовского процесса* (РГП) основана на несколько другом подходе в

рамках байесовского описания [49]. Если в методах линейной и гребневой регрессии пытаются выразить выходную функцию $f(x)$ через модельные функции путем подбора параметров разложения, то гауссовский процесс представляет $f(x)$ косвенным, более тонким образом.

Гауссовским процессом называется случайный процесс $\xi(x, t)$, все конечномерные распределения которого для любого момента времени t нормальные, с ковариационной функцией $C(x, x')$. В случае машинного обучения гауссовский процесс – это набор случайных величин, любое конечное число которых имеет совместное гауссово распределение с заданным средним значением m и ковариационной функцией.

$$P[\xi(x_1), \xi(x_2) \dots \xi(x_n)] = N(m, C). \quad (39)$$

Рассмотрим задачу восстановления регрессии по обучающей выборке $y_i = f(x_i)$, где величины y_i есть значения реализации случайного процесса (поля) при входных значениях x_i для i -го обучающего примера. Возникает задача прогноза значения поля y в новой точке x при условии, что в точках обучающей выборки поле наблюдались значения y_i :

$$P(\xi(x) | \xi(x_1) = y_1, \xi(x_2) = y_2 \dots \xi(x_n) = y_n). \quad (40)$$

Заметим, что по определению (40) для гауссовского случайного процесса с нулевым средним ($m = 0$)

$$P(\xi(x_1), \xi(x_2) \dots \xi(x_n), \xi(x)) = N(0, \tilde{C}),$$

где

$$\tilde{C} = \begin{pmatrix} C & \mathbf{k} \\ \mathbf{k}^T & C(x, x) \end{pmatrix}, \quad (41)$$

$C = (C(x_i, x_j))$ – матрица $n \times n$, $\mathbf{k} = (C(x_1, x) \dots C(x_n, x))^T$ – n -мерный вектор-столбец.

Учитывая, что по определению условной вероятности

$$P(\xi(x) | \xi(x_1) \dots \xi(x_n)) = \frac{P(\xi(x_1) \dots \xi(x_n), \xi(x))}{P(\xi(x_1) \dots \xi(x_n))}$$

нетрудно показать, что для стационарного и изотропного гауссового процесса интересующая нас апостериорная вероятность также будет распределена по гауссовому закону $N(m, \sigma^2)$ с параметрами:

$$m = \mathbf{k}^T C^{-1} \mathbf{y}, \quad \sigma^2 = C(x, x) - \mathbf{k}^T C^{-1} \mathbf{k}. \quad (42)$$

Метод РГП широко применяется в машинном обучении благодаря своему основному достоинству – отсутствию необходимости предугадывать вид функций, входящих в пространство гипотез. Вместо того чтобы утверждать, что $f(x)$ относится к некоторым конкретным моделям (например,

$f(x) = mx + c$), гауссовский процесс описывает эту функцию косвенным образом (непараметрическим), позволяя при этом обучающим данным четко “говорить” самим за себя. Однако, поскольку мы отказываемся определять выходную функцию $f(x)$ относительно небольшим набором параметров, входящих в разложение по модельным функциям, то на каждом шагу регрессии приходится проводить вычисления по соотношению (42), куда входит весь набор обучающих данных. Это приводит к резкому росту вычислительных затрат при большом наборе тестовых примеров (кубический рост).

д) *Искусственные нейронные сети прямого распространения.* Использование нейронных сетей прямого распространения – это один из наиболее эффективных методов машинного обучения, активно развивающийся в последние годы [50]. Идея метода состоит в имитации работы биологического мозга посредством искусственных нейронных сетей (ИНС), о которых подробно сообщалось в предыдущем разделе. Пространство гипотез в нейронной сети определяется топологией соединений между узлами и параметризованными функциями активации, используемыми узлами. Оптимизация весов многослойной нейронной сети эффективно выполняется с помощью алгоритма обратного распространения, который эффективно минимизирует квадрат потерь с помощью градиентного спуска. Преимущества заключаются в высокой точности, высокой способности к обучению и высокой отказоустойчивости для зашумленных данных. Так же как и РГП, ИНС является непараметрическим методом, в котором заранее не делается предположений о виде функций $f(x)$, в силу чего требуется относительно длительный процесс обучения. Это обстоятельство затрудняет использование метода “*on the fly*”, т.е. встраивание его в программы Монте-Карло или МД-моделирования.

III.3. Дескрипторы

Ключевым фактором, определяющим быстрое действие методов потенциалов машинного обучения, является представление данных о химических, структурных и основных термодинамических характеристиках моделируемых систем. Наборы числовых значений, поставленные в соответствие указанным данным представления соединений, называются “признаками” или “дескрипторами”. Для выбора хороших дескрипторов используются предварительные знания или оценка экспертов о корреляции между ПЭС и свойствами системы. Однако набор дескрипторов во многих случаях исследуется методом проб и ошибок, потому что эффективность прогнозирования (т.е. ошибка прогнозирования и эффективность модели) сильно зависит от их качества и

числа. В идеале число дескрипторов должно быть минимальным, но в то же время они должны содержать всю информацию, необходимую для различения всевозможных атомных или кристаллических сред. Концепция дескрипторов очень напоминает идею введения обобщенных координат в лагранжевой механике. Действительно, переход к обобщенным координатам резко снижает их количество, хотя описание механической системы по-прежнему остается однозначным.

В ряде работ, вдохновленных примером вычислительной фармхимии, где полуэмпирическое конструирование на основе количественной связи структуры и активности молекул (QSAR) успешно использовалось для открытия новых лекарств, использовались комбинации различных дескрипторов с подходами машинного обучения. В качестве дескрипторов могут использоваться энтальпии смещения легирующих элементов, разности атомных радиусов, разность электроотрицательностей и концентраций валентных электронов [51, 52]. Однако такой подход довольно ограничен, поскольку отсутствие точного учета изменения электронной структуры, ближнего порядка и магнитных взаимодействий делает его применимым только в сплавы определенного и довольно узкого класса.

Более широкую область применения и точность имеет метод кластерного разложения (*cluster expansion*, CE), который широко используется в различных приложениях для поиска материалов с требуемыми свойствами [53, 54]. Этот метод используется для расчета энергии конфигурации (но не сил, действующих на атомы) в структурах с кристаллической решеткой определенного типа. Поэтому часто потенциалы взаимодействия, построенные в модели CE, называют “потенциалами на решетке”. Кластерные разложения быстры и вполне успешны, когда стабильные структуры являются производными от определенной структуры (ГЦК, ОЦК и т.д.), но значительно менее полезны в более сложных случаях, когда атомные радиусы компонентов сильно отличаются и важными становятся эффекты релаксации структуры [55]. Мы не будем останавливаться на работах, использующих указанные подходы, поскольку они полно представлены в недавнем обзоре [56].

Далее сконцентрируемся на методах машинного обучения для регрессии потенциальной энергии как функции координат всех атомов системы, необходимых для проведения атомистического моделирования сложных соединений. В работах по моделированию конденсированных сред термин “дескриптор” употребляется реже, заменяя полный набор дескрипторов термином “структурное представление”. В данной работе мы не будем проводить различия между этими терминами, считая их эквивалентными. Мы знаем, что за-

ряды ядер и положения атомов являются достаточными характеристиками для описания электронной плотности и полной энергии любой конденсированной системы [2], поскольку гамильтониан системы обычно полностью определяется этими величинами. В первых работах по конструированию MLIP для молекулярных систем [57] на вход нейронной сети подавались все декартовы координаты атомов системы. Вскоре были выявлены два основных недостатка такого подхода. Во-первых, большинство моделей машинного обучения требуют на входе фиксированного количества функций, поэтому переход от системы с одним количеством атомов в суперъячейке к другой приводит к серьезным проблемам. Во-вторых, декартовы координаты плохо подходят в качестве дескрипторов, поскольку они не инвариантны относительно преобразований симметрии (вращения, трансляции, перестановки одинаковых атомов) суперъячейки сложного соединения, поэтому их число чрезвычайно избыточно. Действительно, суперъячейку одноэлементного кристалла можно задать всего тремя векторами трансляций.

В 2007 г. Бехлер и Парринелло [58] представили новый подход к решению вышеуказанных проблем (рис. 5). В их методе полная энергия E представлена в виде суммы вкладов от отдельных атомов E_i :

$$E = \sum_i E_i. \quad (43)$$

Таким образом, энергия каждого атома получается в рамках процесса обучения нейронной сети, на вход которой подается информация об окружении соответствующего атома с индексом i , тем самым облегчая решение первой проблемы. При изменении числа атомов в системе необходимо просто добавить несколько новых входов на рис. 5, которые будут описываться теми же самыми весовыми коэффициентами, что и все другие строки. Вторая проблема была решена путем преобразования декартовых координат в дескриптор локального атомарного окружения каждого атома, называемого функцией симметрии, который и подается на вход нейронной сети.

Термин “симметрия” относится не к точечной группе или пространственной группе системы, а к основному требованию, что любой обмен атомами одного и того же элемента не должен влиять на вектор значений функции симметрии. Важным компонентом функции симметрии является функция отсечки f_c , определяющая радиус R_c атомного окружения каждого атома (обычно несколько конфигурационных сфер):

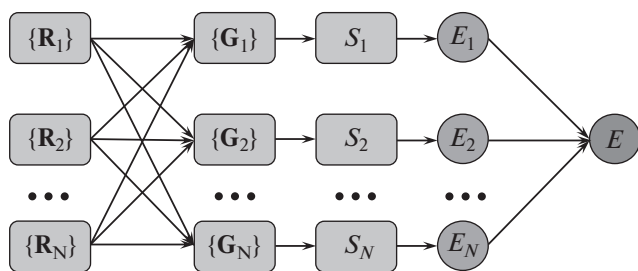


Рис. 5. Структура нейросети, использованная в работе [58]. Декартовы координаты атома i обозначены радиус-вектором \mathbf{R}_i . Координаты затем преобразуются в набор значений функций симметрии G_i , описывающих локальную геометрию окружения атома i , зависящую от расположения всех атомов в системе (descriptor атомарного окружения). Значения дескриптора G_i подаются на вход нейронных подсетей S_i , на выходе которых формируется парциальный вклад E_i в полную энергию, связанный с i -м атомом.

$$f_c(R_{ij}) = \begin{cases} 0.5 \cdot \left[\cos\left(\frac{\pi R_{ij}}{R_c}\right) + 1 \right] & \text{для } R_{ij} \leq R_c \\ 0 & \text{для } R_{ij} > R_c \end{cases} \quad (44)$$

При расстояниях, больших R_c , значение функции отсечки и ее производной обращается в ноль. Введение функции f_c фактически означает разбиение атомной структуры на области пространства с центром в i -м атоме, каждой из которых приписывается энергия E_i . Функция симметрии состоит из двух слагаемых, первое из которых имеет вид радиально-усредненной структуры окружения:

$$G_i^1 = \sum_{j \neq i} e^{-\eta(R_{ij}-R_c)^2} f_c(R_{ij}), \quad (45)$$

а второе, G_i^2 , содержит аналогичное усреднение троек атомов с учетом угловой зависимости $\Theta_{ijk} = \frac{\mathbf{R}_{ij} \cdot \mathbf{R}_{ik}}{R_{ij}R_{ik}}$:

$$G_i^2 = 2^{1-\zeta} \sum_{j,k \neq i} (1 + \lambda \cos \theta_{ijk})^\zeta \times e^{-\eta(R_{ij}^2 + R_{ik}^2 + R_{jk}^2)} f_c(R_{ij}) f_c(R_{ik}) f_c(R_{jk}). \quad (46)$$

Параметры ζ , η , λ и R_c являются подгоночными и определяются в процессе обучения нейронной сети.

Две указанные идеи, введенные впервые Бехлером и Паринелло [58], оказались настолько глубокими, что стали важным компонентом всех современных методов конструирования MLIP [59–65].

Действительно, представление энергии в виде суммы вкладов от отдельных узлов (43) очень близко по духу к идее потенциалов погруженного атома (EAM) о погружении нейтрального атома в

“море” электронной плотности, создаваемой его ближайшим окружением [25]. При достаточно удачном выборе дескрипторов локального окружения можно добиться, что узельные энергии E_i , будут достаточно просто связаны с ними (по линейному, или близкому к нему закону). Тогда полная энергия E будет почти линейно зависеть от входных значений G_i , и мы приходим к простому случаю линейной регрессии.

Таким образом, любой метод конструирования MLIP по сути дела состоит из двух основных частей: 1) выбора дескриптора для описания локального окружения выбранного атома, 2) выбора эффективного алгоритма машинного обучения (регрессор), – реализующих регрессионную задачу в пространстве выбранных дескрипторов.

Нейронные сети были первой и самой популярной формой регрессора при использовании дескрипторов типа (45) и (46) для задачи конструирования MLIP [58–62]. В работах [63, 64] дескрипторы Бехлера и Паринелло уже использовались совместно с алгоритмом гребневой регрессии ядра.

Другой формой регрессора, предложенной в 2010 г., были гауссовские процессы, используемые в потенциалах гауссовой аппроксимации (GAP) [65]. При использовании с ядром гладкого перекрытия атомных позиций (SOAP) [66] они могут доказуемо аппроксимировать произвольное локальное многочастичное взаимодействие атомов, в отличие от потенциалов нейронной сети, используемых поверх двух- и трехчастичных дескрипторов [67]. Вероятно, третий по величине класс межатомных потенциалов основан на линейной регрессии с различными наборами дескрипторов локального окружения. Он включает в себя дескрипторы на основе разложения атомного кластера (*Atomic cluster expansion*) [68], и на основе спектрального анализа соседей (SNAP) [69, 70], включая недавнее расширение для многокомпонентных систем [71]. Одним из интенсивно развивающихся подходов к машинно-обучаемым межатомным потенциалам, появившимся в последние годы, является использование “потенциалов тензора моментов” (MTP), разработанных Шапеевым [72]. Расширение MTP на многокомпонентные системы [73] выходит за рамки линейной регрессии, однако существует альтернативная формулировка многокомпонентной MTP, которая остается линейной [74].

Существование столь большого числа дескрипторов локального окружения вызвало появление исследований [68, 75, 76], в которых проводится их сопоставление. В работе [77] было показано, что дескрипторы, которые изначально выглядят совершенно иначе, являются частными случаями общего подхода, в котором конечный набор базисных функций с возрастающими угло-

выми волновыми числами используется для разложения функции плотности в окрестности выбранный атома. В [68] было показано, что все перечисленные выше дескрипторы могут быть получены в рамках метода разложения атомного кластера, а в [75] была дана общая формулировка проблемы представления атомных структур в терминах (гладкой) плотности атомов.

Из вышеизложенного следует, что в настоящее время существуют 4 различных схемы машинного обучения межатомных потенциалов (MLIP), которые можно считать многообещающими. Это дескрипторы Бехлера и Паринелло (BP) в методе нейронных сетей, дескрипторы с ядром гладкого перекрытия атомных позиций (SOAP) вместе с регрессором, использующим гауссовские процессы с потенциалами гауссовой аппроксимации (GAP), метод на основе спектрального анализа соседей (SNAP) и метод “потенциалов тензора моментов” (MTP). Все 4 схемы показали очень хорошую точность, и в настоящее время не ясно, что лучше. Хотя схема BP кажется наиболее гибкой, GAP и MTP имеют лучшую производительность. В статье [72] было представлено сравнение между GAP и MTP и показано, что MTP быстрее и более точен для вольфрама. В недавней работе [78] было проведено всестороннее сравнение производительности GAP, MTP, BP и SNAP. С этой целью были использованы стандартизированные наборы DFT-данных для шести элементов (Li, Mo, Cu, Ni, Si и Ge), охватывающих различные кристаллические структуры (ГЦК, ОЦК и структура алмаза), химический состав и тип связи (металлические и ковалентные). Четыре MLIP оценивались с точки зрения их точности в воспроизведении энергий и сил DFT, а также свойств материала, таких как уравнения состояния, параметр решетки и упругие постоянные. Была предпринята попытка оценить требования к обучающему набору и относительные вычислительные затраты. В результате сравнения обнаружилось, что у всех использованных схем ключевые показатели (точность, объем обучающих данных и вычислительная стоимость) взаимосвязаны. Увеличение сложности схемы (т.е. количество степеней свободы), связанное с увеличением вычислительных затрат и увеличением обучающего набора, обычно приводит к более высокой точности. Для всех четырех схем построения MLIP существует “оптимальная” конфигурация, при которой дальнейшее увеличение количества степеней свободы дает лишь небольшое улучшение точности с увеличением вычислительных затрат. Было показано, что все схемы способны достигать точности, близкой к DFT, при прогнозировании энергии, сил и свойств материала, существенно превосходя традиционные IAP. Модели GAP и MTP демонстрируют наименьшие среднеквадратичные значения энергии и сил даже при

весьма умеренном объеме обучающих данных. Однако модель GAP является одной из самых затратных с точки зрения объема вычислений для данной точности и продемонстрировала плохую экстраполяцию для полиморфных фаз в системах со структурой алмаза. Нейронносетевой подход BP показал худшую сходимость по энергии при небольших размерах обучающих данных, которая заметно улучшается при увеличении объема данных. Необходимо отметить несколько ограничений этой важной работы, которые являются возможными направлениями будущих исследований. Во-первых, сравнение проводилось для чистых элементов, не было предпринято никаких попыток включить в это исследование бинарные и, тем более, тройные системы. Во-вторых, остался открытым вопрос о том, что сильнее влияет на ключевые показатели — дескриптор или регрессор, поскольку не делалось попыток комбинировать различные дескрипторы локальной среды с различными структурами машинного обучения.

Обратим внимание читателей на новый дескриптор погруженной атомной плотности (EAD) в подходе нейросетевого машинного обучения [78], идея которого позаимствована из метода погруженного атома (EAM) [25]. В EAD электронная плотность заменяется квадратом линейной комбинации атомных орбитальных компонентов:

$$\rho_i = \sum_{l_x, l_y, l_z}^{l_x+l_y+l_z=L_{\max}} \frac{L_{\max}!}{l_x!l_y!l_z!} \left[\sum_{j \neq i}^N Z_j \Phi(R_{ij}) \right]^2, \quad (47)$$

где Z_j представляет собой атомный номер соседнего атома j , т.е. число его электронов; L_{\max} — квантованный угловой момент, а l_x, l_y, l_z — проекции углового момента. Например, $L_{\max} = 2$ соответствует d -орбитали. Наконец, Φ имеет вид

$$\Phi(R_{ij}) = \frac{x_{ij}^{l_x} \cdot y_{ij}^{l_y} \cdot z_{ij}^{l_z}}{R_c^{l_x+l_y+l_z}} \cdot e^{-\eta(R_{ij}-R_c)^2} \cdot f_c(R_{ij}), \quad (48)$$

где R_c и f_c — радиус и функция отсечки. Согласно квантовой механике, ρ следует аналогичной процедуре при определении плотности вероятности состояний. Данный подход может оказаться интересен по следующим соображениям. Будучи чисто математическими конструкциями, лишены особого физического смысла, MLIP-потенциалы могут точно интерполировать энергию для обучающих конфигураций, но, как правило, не способны должным образом экстраполировать энергию на неизвестные атомные структуры. По этой причине эффективность потенциалов машинного обучения вне области обучения может быть очень низкой. Это отличает их от традиционных потенциалов, которые, хотя и менее точны, предназначены для гораздо более широкого диапазона применений и разнообразных свойств. Метод EAD, возможно, сможет улучшить перенос

симось потенциалов, поскольку включает в себя основную физику и химию атомных взаимодействий, усиленных необычайной адаптивностью и обучаемостью нейронных сетей. Возможно, он станет неким компромиссом между двумя крайностями, представленными традиционными, управляемыми физической межатомными потенциалами и интерполяционными потенциалами MLP.

В заключение укажем на еще один недавно появившийся способ решения проблемы различной размерности входных данных при помощи графовых нейронных сетей [79].

IV. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕЖАТОМНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (MLP) ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ МУЛЬТИЭЛЕМЕНТНЫХ ВЕЩЕСТВ

IV.1. Высокоэнтропийные и мультиэлементные вещества

Исторически сложился следующий подход к разработке различных материалов: выбирается основной компонент, максимально отвечающий поставленной цели, который затем видоизменяется за счет введения небольшого количества добавок (легирование) для придания недостающих вторичных свойств. Такая стратегия привела к значительному объему знаний о материалах на основе одного компонента, а с другой — к отсутствию информации о материалах, расположенных в центре гипермерной многокомпонентной фазовой диаграммы.

Ситуация резко изменилась после выхода в 2004 г. двух важных статей научных групп из Великобритании и Гонконга [80, 81], в которых предложили для разработки перспективных материалов изучать способы получения и свойства сплавов, состоящих из нескольких основных компонентов в равных или почти равных пропорциях. Мотивация статьи [80] состояла в необходимости изучить “неисследованную центральную область фазового пространства многокомпонентных концентрированных сплавов” (*multiple principal elements alloys*, МРЕА). В работе [81] выдвигалась идея о том, что использование концентрированных смесей многих элементов в качестве основы нового сплава, приводящее к резкому увеличению конфигурационной энтропии, будет способствовать росту области однофазности системы при высоких температурах, блокируя выделения интерметаллидных фаз. В данном подходе сплавы с 5 или более основными элементами, концентрация которых составляет от 5 до 35 ат. %, получили название высокоэнтропийных сплавов, или материалов (*high entropy alloys*, HEA). Обе статьи сначала были встречены без особого внимания. Тем не менее к настоящему времени исследования в этой области увеличились до тысяч статей, по-

скольку во всем мире увидели огромный потенциал для поиска и разработки новых материалов с интересными и ценными новыми свойствами. Соответствующие ведомства США, Европейского Союза и Китая причислили HEA к ключевым направлениям развития на ближайшее будущее. HEA превосходят традиционные сплавы по механическим свойствам, коррозионной стойкости, стойкости к окислению и т.д., а часто и по стоимости, позволяя избегать использования дорогостоящих легирующих элементов. Продолжающийся поиск новых высокоэнтропийных систем (ВЭС) недавно расширился за пределы металлов и включил керамику со стабилизированной энтропией, такую как высокоэнтропийные оксиды [82], карбиды [83] и бориды [84].

В первые годы изучения HEA-материалов акцент в первую очередь делался на достижение высокой энтропии и, соответственно, на достижение максимального числа основных компонентов, что легче всего достичь в области металлических сплавов. Однако после подведения первых итогов масштабных исследований стало ясно, что исходная идея высокоэнтропийного сплава требует определенной корректировки [85]. В первых работах энтропия сплава оценивалась в приближении идеальных растворов, так что каждая из i компонент с концентрацией x_i создает вклад

$$\Delta S_i^{\text{идеал}} = -R \cdot x_i \ln x_i. \quad (49)$$

Вопреки этому предположению термодинамический анализ большого числа HEA показал, что идеальные растворы встречаются редко, поэтому простое увеличение числа основных компонентов не всегда приводит к существенному росту энтропии [86, 87]. Во-вторых, выяснилось, что рост числа основных элементов также существенно изменяет энтальпию. Причем из-за резкого увеличения количества различных пар соседствующих элементов возрастает вероятность того, что по крайней мере один тип таких пар приведет к изменению энтальпии, превосходящему рост энтропии.

Был сделан вывод, что формальное требование причислять к HEA лишь металлические системы, состоящие из 5 и более основных компонент, является слишком широким. Чтобы устранить этот барьер, был введен новый термин — комплексные концентрированные сплавы (ССА). Этот более всеобъемлющий термин сохраняет акцент на сложных по составу концентрированных сплавах, но включает в себя как HEA-сплавы, так и концентрированные тройные и четвертичные сплавы, допускающая не только однофазные, но и многофазные растворы [88], включая высокоэнтропийные карбиды, нитриды и оксиды, а также объемно-аморфные материалы [89]. С учетом указанных различий в настоящем обзоре мы будем использовать тер-

мины «высокоэнтропийный материал» и «комплексный концентрированный материал» как синонимы.

IV.2. Прогнозирование стабильности высокоэнтропийных сплавов

Как уже отмечалось, основная идея НЕА состоит в том, чтобы за счет увеличения числа компонентов N максимизировать конфигурационную энтропию, чтобы добиться стабильности неупорядоченной фазы твердого раствора, подавляя таким образом образование интерметаллических фаз. Стабильность НЕА-материала определяется термодинамическими правилами, вытекающими из основных принципов статистической физики Гиббса. Эти правила лежат в основе методологии CALPHAD [90], которая на протяжении многих десятилетий применяется для расчета фазовых диаграмм. Центральной величиной является экстенсивная энергия Гиббса всей системы $G(P, T, \{n_i\})$, являющаяся функцией давления P , температуры T и числа молей n_i для каждого элемента $i = 1, \dots, N$ (N – количество элементов, для комплексных концентрированных систем $N > 4$). В силу экстенсивности свободная энергия может быть разложена на сумму существующих в системе фаз:

$$G(P, T, \{n_i\}) = \sum_{\alpha} G_{\alpha}(P, T, \{n_i^{\alpha}\}), \quad (50)$$

где α пробегает различные фазы, которые могут существовать в рассматриваемой системе, а G_{α} – энергия Гиббса фазы α для n_i^{α} молей. Количество фаз, которые могут образоваться для системы с заданным составом $\{n_i\}$, определяется химическими потенциалами $\mu_i^{\alpha} = (\partial G_{\alpha} / \partial n_i^{\alpha})$. Фазы могут сосуществовать в равновесии только в случае, когда химические потенциалы каждого элемента во всех фазах равны. Если ни один из химических потенциалов не совпадает ни с одним другим, будет присутствовать только одна фаза (случай устойчивого твердого раствора). Именно такой раствор представляют собой высокоэнтропийные сплавы.

При проведении атомистического моделирования более удобно использовать молярные величины $\bar{G} = G/n$ и $\bar{G}_{\alpha} = G_{\alpha}/n_{\alpha}$, где $n = \sum_i n_i$, $n^{\alpha} = \sum_i n_i^{\alpha}$, и молярные доли $x_i = n_i/n$ и $x_i^{\alpha} = n_i^{\alpha}/n^{\alpha}$. Тогда

$$G(P, T, \{n_i\}) = \sum_{\alpha} f_{\alpha} G_{\alpha}(P, T, \{x_i^{\alpha}\}), \quad (51)$$

где $f_{\alpha} = n_{\alpha}/n$ – доля фазы α . Данное уравнение также можно интерпретировать как многомерную задачу минимизации, в которой при задан-

ных P и T фазовые доли f_{α} и фазовые концентрации $\{x_i^{\alpha}\}$ оптимизируются таким образом, чтобы получить минимальную молярную энергию Гиббса $G(P, T, \{n_i\})$ при условии $\sum_{\alpha} f_{\alpha} = 1$. Если из-

вестны зависимости $G_{\alpha}(P, T, \{x_i^{\alpha}\})$, то решение данной задачи позволяет определить доли всех фаз, находящихся в равновесном состоянии системы.

Основная проблема феноменологических теорий – получить выражение для зависимости $G_{\alpha}(P, T, \{x_i^{\alpha}\})$. CALPHAD использует для этой цели базы данных термодинамической информации, основанные на экспериментальных измерениях (если таковые имеются), дополненные схемами численной интерполяции для заполнения тех областей фазовой диаграммы, где экспериментальная информация отсутствует.

Использование CALPHAD для изучения высокоэнтропийных систем сталкивается с двумя основными проблемами. Первая проблема чисто комбинаторная. Пусть проводится исследование системы из $N = 6$ компонент. Тогда только число 4-компонентных фазовых подобластей полного фазового пространства составит $\frac{N!}{(N-n)!n!} = 15$,

что наглядно показывает объем требуемых экспериментальных данных. Вторая и основная проблема связана с доступностью и надежностью термодинамических баз данных [91]. Дело в том, что базы данных CALPHAD были разработаны для традиционных сплавов, поэтому полная термодинамическая оценка энергий Гиббса обычно дается только для составов, обогащенных одним основным элементом. Напротив, НЕА и ССА лежат в центральных областях композиционного пространства, вдали от изученных границ, ограниченных бинарными и тройными подсистемами. Следовательно, вычисления в этих обширных пространствах композиций опираются на значительные экстраполяции, точность которых критически зависит от качества диаграмм систем более низкого порядка. Таким образом, надежность и точность прогнозов могут стать сомнительными, если они получены из неполных термодинамических описаний. Сенков и соавт. [92] определили критерии достоверности для расчетов CALPHAD, основанные на доле полностью термодинамически оцененных бинарных систем (F_{AB}) и доле полностью оцененных тройных систем (F_{AT}), включенных в базу данных. Они показали, что приемлемая точность прогноза достигается лишь в случае полной информации о всех бинарных системах и значительной доле тройных. Хотя база данных на основе Ni успешно предсказала равновесные фазы и фазовые доли в сплавах Al–Co–Cr–Cu–Fe–Ni [93], такие достижения остаются единичными.

Действительно, даже специализированные базы данных для НЕА, такие как TCNEA3 от Thermo-Calc, содержат почти все описания бинарных систем для 26 элементов, но только 5% описаний тройных систем полностью оценены.

Отсюда следует, что предсказательные возможности метода CALPHAD существенно ограничены недостатком экспериментальных данных. Указанные проблемы вызвали появление полуэмпирических методов для предсказания того, какие многокомпонентные сплавы образуют твердый раствор. В них в качестве инструментов прогнозирования используются дескрипторы [94, 95], параметры которых соответствуют доступным, но ограниченным экспериментальным данным.

Таким образом, надежное термодинамическое предсказание способности многокомпонентных сплавов к образованию твердого раствора остается серьезной проблемой, препятствующей открытию новых НЕА.

Совершенно ясно, что огромное композиционное пространство, охватываемое НЕА и ССА, не может быть исследовано только экспериментальными усилиями. Необходимо подключить все возможности компьютерного моделирования. Особенно важным вычислительным инструментом являются вычисления, основанные на первых принципах (*ab initio*). Такие расчеты проводятся в рамках теории функционала плотности (DFT), основаны только на квантово-механических законах и физических константах и, таким образом, позволяют предсказывать и исследовать свойства материалов без эмпирических данных. Далее мы позволим себе использовать термины *ab initio* и DFT как взаимозаменяемые.

Одним из магистральных путей такого моделирования является объединение методов CALPHAD с *ab initio* расчетами полной энергии вещества, чтобы использовать относительные преимущества каждого из них. Первопринципные расчеты превосходно подходят для предсказания низкотемпературных значений энтальпий, которые часто просто недоступны экспериментально, а также параметров структуры и магнитных моментов. CALPHAD отлично подходит для моделирования температур переходов и топологии фазовой диаграммы. Теория функционала плотности [1, 2], на которой основано *ab initio* моделирование, в своей первоначальной формулировке является теорией основного состояния, т.е. строго позволяет рассчитать только энергию данной конфигурации атомов в суперъячейке при 0 К. Однако энтропийный эффект, присущий высокоэнтропийным материалам, проявляется только при высоких температурах, где важную роль играют энергии возбуждений над основным состоянием — фононов, магнонов и т.д. Поэтому необходимо комбиниро-

вать DFT-вычисления с термодинамическими концепциями и статистическим усреднением.

Такая комбинация позволяет рассчитать свободную энергию Гельмгольца $F_\alpha(V, T, \{n_i\})$ при конечных температурах без использования данных эксперимента [96]. После этого величину G_α получают с помощью стандартного соотношения:

$$G_\alpha(P, T, \{x_i^\alpha\}) = F_\alpha(V, T, \{n_i\}) + PV, \quad (52)$$

где V — молярный объем системы. При расчете энергии Гельмгольца используется тот факт, что электронные, магнитные и колебательные возбуждения на несколько порядков быстрее, чем обмен атом—вакансия, определяющий атомные перегруппировки на кристаллической решетке. Это позволяет использовать так называемое крупнозернистое статистическое распределение сплава [97], в котором конфигурационные степени свободы выделяются первоначальным усреднением по быстрым степеням свободы

$$F_{\alpha,\mu}(V, T, \{x_i^{\alpha,\mu}\}) = -k_B T \cdot \ln \left[\sum_{c \in \alpha,\mu} \exp \left(\frac{E_c^{\text{el,magn,vib}}(V, T, \{x_i^{\alpha,\mu}\})}{k_B T} \right) \right], \quad (53)$$

где k_B — постоянная Больцмана, α пробегает различные типы решеток, возможные для фазы α , а μ описывает конфигурацию атомов на этой решетке; суммирование по c проводится по всем возможным электронным, магнитным и колебательным возбуждениям, при которых энергия вещества равна $E_c^{\text{el,magn,vib}}$.

Выражение (53) показывает, что свободная энергия зависит не только от типа решетки фазы α , но и от типа ближнего порядка в ней. Учет ближнего порядка при проведении DFT-расчетов достаточно сложен, поэтому мы не будем его рассматривать, отправляя читателей к обзорам [96, 98].

В большинстве работ при моделировании используют упорядоченные или абсолютно неупорядоченные фазы, для которых конфигурационная энтропия может быть выражена аналитически, и которые могут достаточно хорошо быть представлены одной или небольшим количеством (в случае неупорядоченной фазы) конфигураций. В этом случае обычно применяется допущение о независимости электронных, магнитных и колебательных степеней свободы, связанное с использованием адиабатического приближения, оправданного различными временными масштабами указанных возбуждений. В результате свободная энергия может быть записана в виде

$$F_{\alpha}(V, T, \{x_i^{\alpha}\}) = E_{\alpha}(V, \{x_i^{\alpha}\}) - TS_{\alpha}^{\text{conf}}(\{x_i^{\alpha}\}) + F_{\alpha}^{\text{el}}(V, T, \{x_i^{\alpha}\}) + F_{\alpha}^{\text{mag}}(V, T, \{x_i^{\alpha}\}) + F_{\alpha}^{\text{vib}}(V, T, \{x_i^{\alpha}\}).$$

Здесь $E_{\alpha}(V, \{x_i^{\alpha}\})$ – полная электронная энергия атомной структуры α -фазы, параметр решетки которой и положение всех атомов отрелаксированы с помощью DFT для достижения минимума при $T = 0$ К; $S_{\alpha}^{\text{conf}}(\{x_i^{\alpha}\})$ – конфигурационная энтропия, $F_{\alpha}^{\text{el}}(V, T, \{x_i^{\alpha}\})$ – свободная энергия, обусловленная электронными возбуждениями, $F_{\alpha}^{\text{mag}}(V, T, \{x_i^{\alpha}\})$ – свободная магнитная энергия, а $F_{\alpha}^{\text{vib}}(V, T, \{x_i^{\alpha}\})$ – свободная энергия, обусловленная колебаниями атомов.

Все указанные вклады вполне поддаются DFT-расчету [96]. Неупорядоченная химическая конфигурация моделируется на основе большой, но конечной суперъчейки с использованием периодических граничных условий. Большая суперъчейка приводит к значительным вычислительным затратам, поэтому на практике расчеты для HEA-материалов выполняются с использованием базиса плоских волн и метода проекции присоединенной волны (PAW), реализованного в пакете моделирования VASP [99, 100]. В принципе, любая атомная конфигурация, полученная путем однородного случайного распределения, может быть использована для моделирования химического беспорядка внутри суперъчейки. Однако, чтобы достаточно хорошо представить идеальную химическую хаотичность, соответствующие суперъчейки потребуют нескольких сотен атомов. Поэтому более удобным является подход SQS [101], в котором частицы в суперъчейке умеренного размера (несколько десятков узлов) распределяются таким образом, чтобы минимизировать функции корреляции пар атомов. Набор полученных таким образом результатов вполне достаточен, чтобы дальнейшее уточнение ближнего порядка в системе проводить методами решеточного Монте-Карло [102].

Заметим, что моделирование HEA-материалов из первых принципов сильно осложняется большим количеством компонент, что влечет за собой комбинаторно высокие вычислительные затраты. Дополнительное усложнение в ряде случаев привносит необходимость учета беспорядка в сложной химической и магнитной структуре [94, 96]. Поэтому характерная особенность *ab initio* моделирования HEA-материалов состоит в обязательном использовании при вычислении обменно-корреляционного функционала электронной плотности приближения обобщенного градиента (GGA). Это связано с тем, что большинство интересных HEA-систем являются магнитными и,

следовательно, требуют использования спин-поляризованной версии DFT [103]. Как известно, основным успехом GGA было правильное предсказание ферромагнитного ОЦК-состояния как основного для железа [104]. По этой причине для точного определения фазовой стабильности систем, содержащих магнитоактивные компоненты Fe, Cr, Ni, использование приближения GGA является необходимым. К настоящему времени проведены DFT-расчеты более 2000 HEA-материалов, информация о которых приведена в недавних обзорах [96, 105, 106].

IV.3. Методика атомистического моделирования HEA с применением MLIP

Первоначальное изучение фазовых равновесий в комплексных концентрированных соединениях проводилось методами вычислительной термодинамики (CALPHAD), которые позволяют экстраполировать фазовые диаграммы высокого порядка из термодинамических описаний систем низшего порядка (т.е. от унарных к двойным, от двойных к тройным и т.д., вплоть до n -го порядка). Рассмотренные в предыдущей главе ограничения существенно снижают потенциальную точность прогнозов CALPHAD применительно к высокоэнтропийным системам. С другой стороны, методы *ab initio* моделирования, о которых говорилось выше, имеют принципиальные ограничения по пространственно-временному масштабу моделирования [96]. Поэтому возможность получать с помощью методов машинного обучения потенциалов межатомных взаимодействий с точностью, близкой к точности DFT-расчетов, в случае высокоэнтропийных систем является прорывной идеей. Действительно, использование таких потенциалов в методах Монте-Карло и молекулярной динамики практически снимает все ограничения на моделирование механических, диффузионных и электронных характеристик.

Раннее атомистическое моделирование HEA проводилось либо с полуэмпирическими EAM-потенциалами, либо базировалось на совместном использовании DFT-расчетов в приближении когерентного потенциала (CPA) [107]. Данный подход в сочетании с моделированием Монте-Карло (MC) широко применялся в последние несколько лет для решения проблемы фазовой стабильности и ближнего порядка многокомпонентных сплавов [108–110] из-за высокой вычислительной эффективности. Однако использование метода среднего поля, характерное для когерентного потенциала, не в состоянии учитывать локальные релаксационные эффекты, которые могут быть важны для рассмотрения фазовой стабильности [110]. Более точным является моделирование методом Монте-Карло на основе DFT с использованием суперъчейки [111]. Эти вычисления, одна-

ко, чрезвычайно требовательны в вычислительном отношении и могут применяться лишь для сплавов с числом компонент не более четырех. Поэтому чаще всего данные о полной энергии ограниченного набора структур, полученных с помощью DFT, отображают на эффективных моделях, таких как метод кластерного разложения [112]. Однако последние данные показывают (см., например, обзор [113]), что использование кластерного разложения, равно как AIMD, является вычислительно неэффективным для многокомпонентных сплавов. Подробные обзоры атомистического моделирования HEA такого рода представлены в обзорах [96, 114].

Альтернативой этим подходам являются недавно разработанные потенциалы машинного обучения, которые позволяют чрезвычайно эффективно параметризовать поверхность потенциальной энергии, в том числе и для многокомпонентных сплавов [108, 113]. Поэтому в данном обзоре мы сосредоточимся на том прогрессе, который был достигнут в атомистическом моделировании HEA за счет использования потенциалов машинного обучения.

Нейронные сети были первым методом машинного обучения при построении поверхностей потенциальной энергии. Одним из наиболее успешных приложений машинного обучения для создания надежного представления поверхности потенциальной энергии является подход Белера и Парринело [58], в котором впервые было предложено представлять полную энергию системы как сумму атомных энергий:

$$E = \sum_i E_i(d_i), \quad (54)$$

где d_i является вектором признаков (также называемым дескриптором) атома i , учитывающим химическое окружение атома i , которое зависит от положений и химической идентичности его соседних атомов вплоть до заданного радиуса отсечения R_i , E_i представляет энергию атома i как функцию дескрипторов. Приближение локальности атомных взаимодействий в уравнении (54) ограничивают точность результирующего MLP, поскольку дальнедействующие взаимодействия, такие как электростатические взаимодействия, за пределами радиуса отсечки не рассматриваются. Тем не менее он имеет важное преимущество — независимый расчет атомных энергий, что позволяет использовать потенциал для систем с различным числом атомов.

С момента публикации в 2007 г. в подход Белера и Парринело (NNP) было внесено несколько улучшений. В статье [115] был предложен метод учета дальнедействующих кулоновских взаимодействий для ионных систем путем уравнивания зарядов через нейронные сети, что позволило воспроизвести несколько объемных свойств

CaF₂. Затем в статье [116] разработана стратегия обучения иерархических многокомпонентных систем, последовательно переходя от элементов к бинарным, а затем к тройным и т.д. системам. Тем не менее метод NNP оказался не слишком удобен для многокомпонентных систем с числом компонент $N > 3$. Это связано с использованием в качестве дескриптора атомно-центрированных функций симметрии. Для многокомпонентных систем функции симметрии должны быть определены отдельно для разных пар (радиальная часть) и троек атомов (угловая зависимость). В результате сложность метода экспоненциально возрастает с ростом N [117, 118]. Хотя существуют примеры использования NNP для четырехэлементных [119] и пятиэлементных [78] систем, их точность, как указано в [117], значительно ниже, чем у NNP, построенных для систем с одним-тремя элементами.

Более перспективными для многокомпонентных систем оказались методы гауссовских процессов с потенциалами гауссовской аппроксимации (GAP) [65] при использовании с ядром гладкого перекрытия атомных позиций (SOAP) [66]. Во-первых, они позволяют аппроксимировать произвольное локальное многочастичное взаимодействие атомов, в отличие от потенциалов нейронной сети, использующих лишь двух- и трехчастичные дескрипторы. Во-вторых, в методе GAP для многокомпонентных систем можно использовать весовые коэффициенты для каждого типа атомов при построении плотности соседей, поэтому вычислительные затраты растут значительно медленнее, чем у NNP [120]. Метод SNAP [69, 70] также был обобщен на многокомпонентные системы [71] и с успехом использовался для моделирования системы Be–W [121].

Вполне пригодным оказался и разработанный Шапеевым подход потенциалов тензора моментов (MTP). Метод легко различает вклад различных пар частиц в радиальные функции [73], поэтому количество параметров модели растет с увеличением числа компонент менее чем квадратично. В недавней работе [122] было проведено объективное сравнение подходов GAP-SOAP и MTP при моделировании с помощью MLIP-энергий конфигураций сплава Ag–Pd в широком диапазоне составов. Оба типа потенциалов обеспечивают превосходную точность описания фонных спектров, близкую к точности DFT, а также точек плавления и фазовых переходов. При этом метод MTP показал очень хороший баланс между точностью и вычислительной эффективностью.

В работе [89] Драутц недавно развил идею кластерного разложения применительно к построению дескрипторов и получил новый класс MLP, названный “разложением по атомным кластерам”.

Основываясь на этой идее, Шапеев разработал малоранговый потенциал межатомного взаимодействия на решетке (LRP) [123]. Как и другие потенциалы межатомного взаимодействия, LRP использует соотношение (10), т.е. полная энергия системы представляется в виде суммы вкладов отдельных атомных окружений E_i . Далее предполагается, что атомы исследуемой системы не сильно смещены относительно узлов идеальной решетки, так что координационное число N_c ближайших соседей в пределах радиуса обрезания R_c не изменяется. Тогда вклад i -го атома в энергию системы однозначно определяется типом атома i и набором типов атомов (Fe, Ti, Mn и т.д.), входящих в его ближайшее окружение. Следовательно, $E_i = V(\sigma_1, \dots, \sigma_n)$, где $V(\sigma_1, \dots, \sigma_n)$ – потенциал межатомного взаимодействия, $\sigma_1, \dots, \sigma_n$ – набор, характеризующий тип атома i и типы его ближайших соседей ($n = N_c + 1$). Потенциал $V(\sigma_1, \dots, \sigma_n)$ с достаточной точностью представим в виде произведения малоранговых тензоров:

$$V(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_n) = A^{(1)}(\sigma_1) \cdot A^{(2)}(\sigma_2) \dots A^{(n)}(\sigma_n),$$

где каждый тензор $A^{(i)} = A^{(i)}(\sigma_i)$ представляет собой зависящую от σ_i матрицу размером $(r_{i-1} \times r_i)$. Матрицы учитывают двух-, трех-, четырехчастичные и т.д. взаимодействия между атомами окружения систематическим образом за счет увеличения ранга тензоров. Число различных матриц равно числу типов атомов в системе m . Если максимальный ранг матрицы \bar{r} , то число свободных параметров равно $m n \bar{r}^2$, в отличие от комбинаторного значения m^n . Это позволяет рассматривать довольно много взаимодействий, пока длина дескрипторов не станет слишком большой. Таким образом, метод LRP, также как и метод разложения по атомным кластерам Драутца, линеен как по числу атомов в пределах радиуса обрезания, так и по числу компонентов в системе. Таким образом, он хорошо подходит для работы с большим количеством компонентов и требует меньшего количества входных структур для достижения той же точности, что и метод кластерного разложения [122]. Это позволяет рассматривать его как весьма удачный метод конструирования MLIP для комплексных концентрированных систем [124]. Возможности этого подхода для эффективного и точного исследования огромных конфигурационных пространств были продемонстрированы в работе [125], где при изучении фазовой стабильности ОЦК-сплавов NbMoTaW при конечных температурах было обнаружено ранее неизвестное химическое упорядочение.

IV.4. Активное обучение

Известно, что MLIP дают плохое описание (большие ошибки подгонки) для областей PES, где обучающих точек недостаточно, как показано на рис. 6. Из-за огромного числа локальных минимумов на PES невозможно построить обучающий набор, охватывающий все локальные области, поэтому никогда нет гарантии, что MLIP предоставляет разумные описания для всех низкоэнергетических потенциальных ям. В наиболее серьезных случаях, когда MLIP дает плохое описание областей PES, связанных с глобальным минимумом, поиск структуры завершится ошибкой. Одним из решений для преодоления этой проблемы являются схемы активного обучения, использующие идею обучения на лету (*on the fly*) [126, 127]. Суть идеи – доверить уточнение обучающей выборки при проведении итераций компьютеру. Компьютерная программа определяет, находится ли возникшая при итерации структура за пределами эталонного набора данных. Если это так, то для нее проводится разовый DFT-расчет и полученные данные добавляются к обучающему набору. Таким образом, MLIP обновляется итеративно во время поиска структуры путем постоянного включения экстраполяционных конфигураций в обучающий набор.

Таким образом, в настоящее время для моделирования комплексных концентрированных соединений на основе MLIP-потенциалов используется итерационный многомасштабный подход (рис. 7), который включает несколько основных этапов. На первом этапе выбирается решетка моделируемого вещества, узлы которой случайным образом заполняются компонентами (от 10 до 90 ат. % для каждого компонента) и таким образом генерируются начальные приближения для нескольких сотен репрезентативных структур. На втором этапе производится DFT-моделирование указанных репрезентативных структур, в результате которого определяются равновесные значения параметра решетки и полной энергии системы. Полученные результаты объединяются в базу данных. На следующем шаге на основе базы квантово-механических расчетов производится параметризация MLIP-потенциала на основе одного из методов, рассмотренных нами выше в разделе II. Далее полученный потенциал используется для моделирования эволюции атомной структуры методами Монте-Карло или молекулярной динамики (МД). По результатам моделирования отбираются наиболее репрезентативные конфигурации ВЭС. Затем для них определяется ошибка представления полной энергии по отношению к результатам DFT-расчетов. Если ошибка превосходит 5 мэВ/атом, то цикл самосоглашения, изображенный на рис. 7, переходит на следующий виток. А именно, база данных допол-

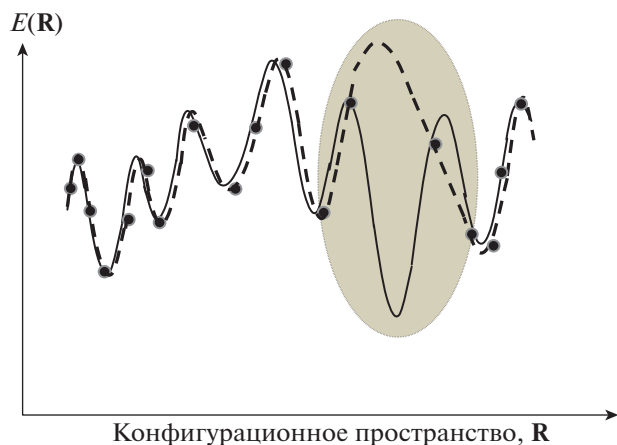


Рис. 6. Схематическая иллюстрация поверхности потенциальной энергии соединения в многомерном пространстве конфигураций, а также связь между референсными данными DFT-расчетов и MLIP. Сплошная линия обозначает реальный ход PES, а пунктирная линия обозначает подогнанный PES с помощью MLP. Серым фоном выделена область с недостаточным числом точек тренировочного набора. Как правило, MLP отлично подходят для регионов, плотно охваченных контрольными тренировочными точками (черные точки), и наоборот.

няется новым набором репрезентативных конфигураций, на обновленной базе происходит обучение потенциала и т.д.

Такая схема обеспечивает сокращение числа трудоемких DFT-вычислений и ускорение поиска, а также существенно повышает точность прогнозирования.

Алгоритм активного обучения на лету был адаптирован для оптимизации системы потенциалов нейронной сети (NNP) Артитом и Белером [128] и включен в пакет АЕНЕТ [129], реализующий метод Белера–Паринелло. В последние годы схема итеративного построения MLIP была предложена Дерингером для метода гауссовской аппроксимации GAP [130] и Шапеевым и соавт. для потенциалов тензора моментов МТР [131]. Все эти приложения показали, что обучение и производственный цикл можно ускорить на несколько порядков.

V. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЫСОКОЭНТРОПИЙНЫХ СПЛАВОВ (HEAS) С ПОМОЩЬЮ МЕЖАТОМНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (MLIP)

V.1. Фазовые диаграммы

Область, в которой использование потенциалов машинного обучения принесло значительный прогресс, — это расчет термодинамических свойств, таких как фазовая стабильность и фазо-

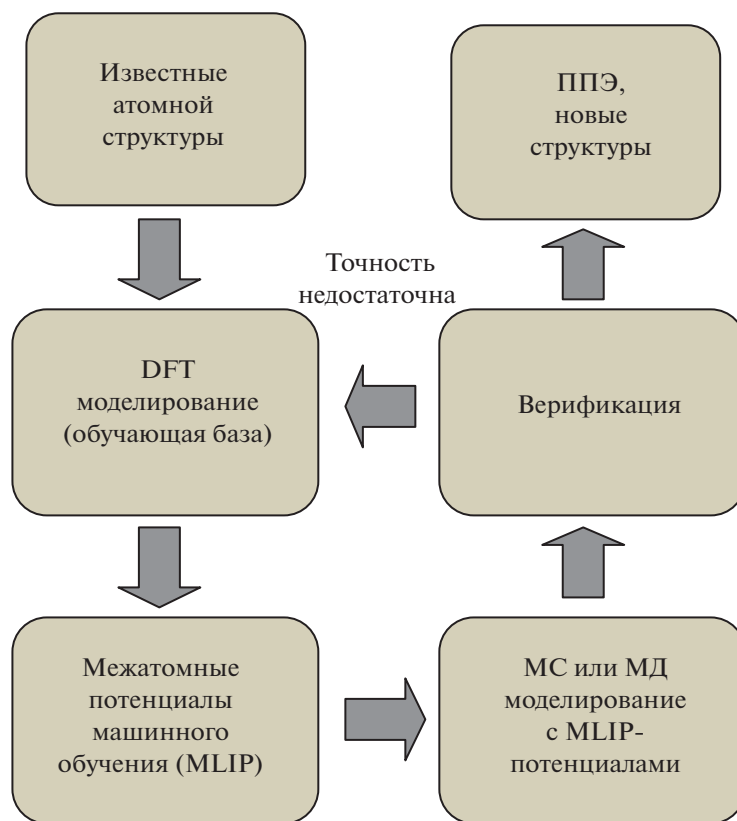


Рис. 7. Схема активного обучения при использовании MLIP-потенциалов для моделирования сложных веществ.

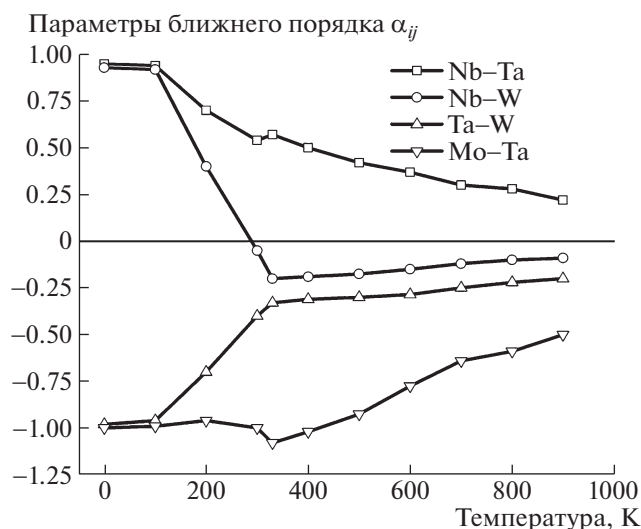


Рис. 8. Зависимость параметров ближнего порядка Уоррена–Каули от температуры в MoNbTaW для четырех различных пар атомов по данным Костюченко [125].

вые диаграммы, а также другие величины, зависящие от температуры. Основная причина успеха MLIP для термодинамических предсказаний HEA — это локализация взаимодействий в системе при высоких температурах: дальнедействующие при 0 К межатомные взаимодействия, имеющие электронную природу, существенно ослабляются, когда возникают атомные колебания и нарушается симметрия кристалла [132]. В этом случае вычисление свободной энергии при высокой температуре представляет задачу, которая идеально подходит для потенциалов, характеризующихся ограниченным радиусом действия. Превосходная точность методов машинного обучения потенциалов для HEA была продемонстрирована в недавней работе [133], где МТР-метод Шапеева был использован для вычисления свободной энергии теплостойких ОЦК-сплавов системы NbMoTaW при 3000 К с точностью, близкой к DFT-результатам. Численно точные колебательные свободные энергии были получены двухэтапным термодинамическим интегрированием с использованием метода динамики Ланжевена [134].

Ряд других примеров также подтверждает успешные возможности машинного обучения для анализа высокотемпературных свойств HEA: метод потенциалов низкого ранга (*low range potentials*, LRP) [122] совместно с Монте-Карло-моделированием был применен для исследования фазовых диаграмм ОЦК MoNbTaW и ГЦК CrFeCoNi [124, 135], причем в обоих случаях были обнаружены ранее неизвестные структуры. В работе [136] потенциал нейронной сети был использован

для исследования структуры тугоплавкого высокоэнтропийного расплава.

Возможности MLIP-потенциалов позволяют рассчитывать полную свободную энергию системы при различных температурах и объемах, включая точные ангармонические составляющие. Исходя из этого могут быть точно рассчитаны такие свойства материала, как объемный модуль, теплоемкость и тепловое расширение. Хорошим примером может служить работа [137], в которой рассмотрена среднеэнтропийная тройная ГЦК-система FeCoNi и были рассчитаны локальные искажения решетки и упругие постоянные для ряда температур.

2.2. Моделирование влияния ближнего порядка на свойства HEA

В первых работах по атомистическому моделированию HEA обычно предполагалось, что эти сплавы образуют случайные твердые растворы и использовались идеально неупорядоченные конфигурации. Это приближение реалистично при высокой температуре, когда конфигурационная энтропия доминирует над всеми другими вкладками в свободную энергию. Однако при более низкой температуре распределение атомов отклоняется от случайного, и элементы располагаются в энергетически более предпочтительных упорядоченных конфигурациях. Тип конфигураций определяется пространственными корреляциями между различными элементами, вызванными их взаимным притяжением или отталкиванием. Если эти пространственные корреляции дальнедействующие, то они могут привести к кластеризации и разделению фаз, если же они короткодействующие, то являются причиной возникновения ближнего порядка (БП) в сплаве.

Ближний порядок обычно количественно описывается параметрами Уоррена–Каули [138], которые определяются парными корреляциями корреляций между элементами i и j :

$$\alpha_{ij}^m = 1 - \frac{p_{ij}^m}{c_i c_j}, \quad (55)$$

где p_{ij}^m — вероятность обнаружить атом j в m -й координационной сфере атома i , а c_i и c_j — концентрации компонентов типа i и j .

БП является локальной структурной характеристикой, которую трудно зафиксировать экспериментально. Чтобы компенсировать этот недостаток, для ее расчета в HEA были успешно применены различные атомистические методы. Наиболее популярные подходы включают моделирование методом Монте-Карло с использованием потенциалов машинного обучения [124]. В качестве примера на рис. 8 показана температурная

зависимость параметров Уоррена–Каули для первой оболочки четырех различных пар в четырехэлементном НЕА сплаве MoNbTaW [125].

Видно, что для этого сплава две фазы В2 (Mo, Ta) и В32 (Nb, W) разделяются при низкой температуре, в то время как фаза В2 (Mo, W; Nb, Ta) с дальним порядком стабильна примерно до 600 К. Следует отметить также, что параметры Уоррена–Каули не равны нулю даже при относительно высокой температуре, что свидетельствует о наличии БП даже для неупорядоченного твердого раствора.

Ближний порядок определяется не только особенностями химического взаимодействия компонентов. Для сплавов, содержащих *3d*-элементы, БП во многом определяется их магнитным взаимодействием. Так, зависимость между БП и магнетизмом имеет решающее значение для сплавов семейства CrMnFeCoNi. Это семейство представляет очень своеобразную магнитную ситуацию, в которой ферромагнитные металлы (Fe, Co и Ni) и антиферромагнитные металлы (Cr и Mn) перемешаны случайным образом. Благодаря этому конкурирующие магнитные обменные взаимодействия между атомными спинами с разной ориентацией могут приводить к эффектам магнитной фрустрации, когда, например, атомы хрома вынуждены отталкиваться друг от друга, поскольку они имеют параллельные спины из-за ферромагнитного окружения. Приведенное соображение стало основой для нескольких исследований БП в тройных и четверных сплавах CrCoNi и CrCoFeNi соответственно [139, 140]. И экспериментальное, и теоретическое исследования показали, что параметры Уоррена–Каули существенно отличаются от случайного твердого раствора: среднее количество пар ближайших соседей Cr–Cr было уменьшено примерно на 40%, тогда как количество пар Ni–Cr было увеличено. Необходимая энергетическая движущая сила для БП в этом сплаве обеспечивается магнитными обменными взаимодействиями.

Следовательно, в сплавах CrCoFeNi магнитные моменты Fe, Co и Ni в основном ориентируются параллельно, в то время как атомы Cr предпочитают антиферромагнитное упорядочение по отношению к ним.

Таким образом, можно ожидать, что при наличии нескольких магнитных элементов в НЕА перекрестные эффекты химического и магнитного взаимодействий могут приводить к возникновению сложных сценариев, для предсказания которых как нельзя лучше подходит моделирование на основе MLIP-потенциалов.

В.3. Ближний порядок и механические свойства ВЭС

Несмотря на свой локальный характер, ближний порядок может существенно влиять на макроскопические свойства ВЭС. В последние годы эксперименты позволили установить, что БП глубоко влияет также на механические свойства ВЭС. Так, в работе [141] было проведено *ab initio* моделирование высокоэнтропийных сплавов систем TiZrHfTa и TiZrNbHf. Данные ОЦК-сплавы демонстрируют превосходные свойства, такие как высокая прочность и высокая температура плавления, и, таким образом, являются потенциальной альтернативой суперсплавам на основе никеля. Уникальной механической прочностью данных ВЭС, связанной с локальными искажениями структуры, однако, сопутствует низкая пластичность, что характерно для сплавов с ОЦК-решеткой. Как показал эксперимент, можно подобрать состав системы, чтобы достичь высокой пластичности, индуцированной трансформацией (TRIP), при фазовом переходе между ОЦК- и ω -фазами. Исследование показало, что ближний порядок и связанные с ним локальные искажения решетки в значительной степени влияют на фазовую стабильность изученных ВЭС. При правильном учете релаксационных эффектов предсказанные составы вблизи энергетического равновесия ОЦК–ГПУ оказались близкими к экспериментальным составам, для которых наблюдаются хорошая прочность и пластичность за счет TRIP-эффекта.

Ближний порядок может кардинально изменить механические свойства ГЦК-НЕА. Было обнаружено, что различные локальные химические структуры влияют на энергию дефекта упаковки (ЭДУ) в тройных, четверных и пятикомпонентных сплавах семейства CrMnFeCoNi [142, 143] до такой степени, что ЭДУ даже качественно изменяется от отрицательного к положительному значению. Более высокие степени БП обычно увеличивают ЭДУ, потому что для создания дефекта упаковки необходимо локально нарушить порядок в системе, хотя бывают и исключения. Увеличение ЭДУ в ГЦК-ВЭС может изменить доминирующее деформационное поведение от мартенситного превращения к образованию двойников или простому скольжению дислокаций.

В.4. Новые типы дефектов в ВЭС: дефекты внедрения и поверхности

Раннее атомистическое моделирование дефектов в ВЭС использовалось для анализа либо вакансии и примеси замещения, либо дефекта упаковки и двойниковой границы. Однако совсем недавно были рассмотрены два новых типа дефектов: примесь внедрения и граница раздела.

Влияние легирования углеродом в ВЭС семейства материалов с элементами Cr, Mn, Fe, Co и Ni изучалось в экспериментальной работе [144], где было показано, что добавление этого элемента увеличивало текучесть и предел прочности, а также влияло на пластичность сплава. В дальнейшем эта же система исследовалась с помощью *ab initio* моделирования [145]. Анализировалось влияние межузельных атомов углерода на CrMnFeCoNi в ГЦК- и ГПУ-фазах. Было обнаружено, что добавление углерода энергетически стабилизирует ГЦК-фазу по отношению к ГПУ-фазе и, таким образом, увеличивает ЭДУ в ГЦК-фазе системы CrMnFeCoNi, что согласуется с экспериментальным наблюдением [146]. Еще одно применение межузельного легирования в ВЭС относится к хранению водорода. Ни и соавт. [147] исследовали TiZrNbMoHf с помощью расчетов из первых принципов и обнаружили фазовый переход ОЦК–ГЦК при высоком содержании атомов водорода, что согласуется с экспериментальными данными [148]. Они также обсудили связь между растворимостью водорода и искажениями решетки и сообщили, что искажения решетки в ВЭС может повысить растворимость водорода. На данном этапе атомистическое моделирование ВЭС как потенциальных кандидатов для хранения водорода находится на начальном этапе, однако можно надеяться на интересные результаты.

И.5. Поверхность вещества

Поверхность – это еще один тип дефектов в ВЭС, который совсем недавно привлек внимание научного сообщества. Она определяет реакционную способность и реакцию металлов на химические вещества, а в контексте ВЭС их свойства представляют интерес для коррозии и гетерогенного катализа.

Понимание коррозии в ВЭС имеет решающее значение для двух технологических аспектов. Во-первых, желательно, чтобы ВЭС с высокими механическими характеристиками, выдерживающими суровые условия окружающей среды, расширила потенциальные области применения. Во-вторых, состав ВЭС может быть адаптирован для получения покрытий с высокой энтропией, которые максимизируют адгезию и коррозионную стойкость для защиты стандартных металлов или других ВЭС.

Состав и структура поверхности ВЭС очень важны также для гетерогенного катализа. Сильно неупорядоченные конфигурации на поверхности предлагают широкий спектр участков поглощения с различной энергией связи для реагентов и промежуточных продуктов реакции, а более высокая химическая сложность, мультиэлементность увеличивают вероятность появления высокоактивных центров. Все это делает ВЭС превосходящими

любые катализаторы на основе простых металлов.

Комбинация расчетов из первых принципов и машинного обучения для пятикомпонентных HEA IrPdPtRhRu, CoCuGaNiZn и AgAuCuPdPt [149, 150] была использована для поиска новых катализаторов для реакций восстановления O₂, CO₂ и CO: для этих сплавов база данных энергий поглощения для различных перестановок элементов, окружающих поглощенную молекулу, была приспособлена с использованием в качестве дескрипторов химических признаков атомов в первых трех соседних оболочках вокруг абсорбента. Полученная модель затем использовалась для определения наилучшего состава путем максимального увеличения количества участков с заранее определенной оптимальной энергией поглощения, что привело к значительному увеличению расчетной каталитической активности. По мнению авторов ВЭС-катализаторы выглядят весьма перспективным направлением исследований.

И.6. Высокоэнтропийная керамика

После открытия в 2015 г. высокоэнтропийных оксидов, в которых однозначно был продемонстрирован энтропийный переход к однофазной системе [81], круг высокоэнтропийных материалов стал быстро расширяться. К ним стали причислять бориды [83], карбиды, нитриды, сульфиды и силициды высокоэнтропийных сплавов, которые обладают повышенными свойствами, ведущими к их практическому применению в теплоизоляции и защите от коррозии, термоэлектричестве, расщеплении воды, катализе и накоплении энергии [105]. Сложные механизмы, лежащие в основе этих свойств, которые часто трудно установить, становятся перспективными возможностями для вычислительного моделирования. Важным шагом в этом отношении явилась работа [151], в которой стандартный DFT-подход был существенно видоизменен для расчета энергии образования многокомпонентных систем с различными типами химической связи, что существенно облегчило количественный анализ. Так, в работе [152] с помощью теории функционала плотности в сочетании со специальными квазислучайными структурами (SQS) были изучены структурные, механические и электронные свойства высокоэнтропийного карбида (TaNbHfTiZr)C в диапазоне давлений 0–50 ГПа. Было показано, что пластичность (TaNbHfTiZr)C значительно улучшается с увеличением давления, а переход от хрупкого характера разрушения к пластичному происходит примерно при 20 ГПа.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье дан обзор применения потенциалов машинного обучения для моделирования высокоэнтروпийных систем (ВЭС). ВЭС быстро превратились в одну из важнейших областей исследований в области материаловедения, поскольку данные системы обещают практически неограниченное количество новых семейств сплавов и керамик с самыми неожиданными свойствами. В настоящее время уже получены весьма перспективные семейства ВЭС: коррозионно-стойкие сплавы (FeCrMoNi), тугоплавкие сплавы (MoNbTaW), легкие и прочные сплавы для аэрокосмической отрасли (AlMoNbTaTiZr), стабилизированные энтропией оксиды, нитриды, бориды перспективны для создания высокотемпературных конструкций и режущих инструментов [153–155]. Найден ряд составов с уникальными сверхпроводящими, термоэлектрическими и магнитоэлектрическими свойствами. Атомистические модели этих сплавов, которые сначала исследовались в основном экспериментально, теперь тоже вступили в золотой век. Развитие методов компьютерного моделирования дает широкие возможности для исследования многоатомных высокоэнтропийных систем. Введение потенциалов машинного обучения (MLIP) значительно расширило возможности моделирования как во временном, так и в пространственном масштабе, обеспечив при этом достаточную точность при вычислении термодинамических свойств. В данной работе подробно рассмотрены основные методы получения MLIP как с помощью искусственных нейронных сетей, так и методами регрессионного анализа. Проанализированы также результаты использования MLIP для моделирования структуры и свойств ВЭС, полученные в последнее время. Хотя применение MLIP еще только начинается, тем не менее уже получен ряд важных результатов: анализ ближнего порядка в НЕА и его связь с механическими свойствами, изучение примесей внедрения (углерод и водород) и гетерогенного катализа. В перспективе ожидается применение MLIP для изучения высокоэнтропийной керамики.

Все это позволяет уверенно прогнозировать расцвет этой области в ближайшем будущем. Нет сомнений, что данное направление исследований будет одним из самых перспективных в области компьютерного материаловедения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ № 21-43-00015).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kohn W., Sham L.J.* // Phys. Rev. 1965. V. 140. № 4A. P. 1133–1138.
<https://doi.org/10.1103/physrev.140.a1133>
2. *Martin R.M.* Electronic Structure: basic theory and practical methods. Cambridge University Press, Cambridge, England, 2004. 650 p.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511805769>
3. *Hafner J., Wolverton C., Ceder G.* // MRS Bulletin. 2006. V. 31. № 9. P. 659–668.
<https://doi.org/10.1557/mrs2006.174>
4. *Car R., Parrinello M.* // Phys. Rev. Lett. 1985. V. 55. № 22. P. 2471–2474.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2471>
5. *Marx D., Hutter J.* Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods. In: Grotendorst J. (Ed.) Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry. Cambridge University Press, Cambridge, England, 2009. V. 1. P. 301–449.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511609633>
6. *Allen M.P., Tildesley D.J.* Computer Simulation of Liquids. Clarendon Press, Oxford, 1989. 385 p.
<https://doi.org/10.1093/oso/9780198803195.001.0001>
7. *Vitek V., Srolovitz D.J.* Atomistic Simulation of Materials: Beyond Pair Potentials. Plenum Press, New York, 1989. 480 p.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5703-2>
8. *Raabe D.* Computational Materials Science // Wiley-VCH Verlag, 1998. P. 1–400.
<https://doi.org/10.1002/3527601945>
9. *Frenkel D., Smit B.* Understanding molecular simulation: from algorithms to applications. Elsevier, 2002. 638 p.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-267351-1.X5000-7>
10. *Valiev R.* // Nat. Mater. 2004. V. 3. № 8. P. 511–516.
<https://doi.org/10.1038/nmat1180>
11. *McDowell D.L.* // Int. J. Plast. 2010. V. 26. № 9. P. 1280–1309.
<https://doi.org/10.1016/j.ijplas.2010.02.008>
12. *Heine V., Robertson L.J., Payne M.C., Murrell J.N., Phillips J.C., Weaire D.* // Philos. Trans. R. Soc. Lond. A. 1991. V. 334. № 1635. P. 393–405.
<https://doi.org/10.1098/rsta.1991.0021>
13. *Voter A.F.* // MRS Bull. 1996. V. 21. № 2. P. 17–19.
<https://doi.org/10.1557/S0883769400046248>
14. *Vitek V.* // MRS Bull. 1996. V. 21. № 2. P. 20–23.
<https://doi.org/10.1557/S088376940004625X>
15. *Lennard-Jones J.E.* // Proc. R. Soc. London, Ser. A. 1925. V. 109. № 752. P. 584–597.
<https://doi.org/10.1098/rspa.1925.0147>
16. *Rahman A.* // Phys. Rev. 1964. V. 136. № 2A. P. A405–A411.
<https://doi.org/10.1103/physrev.136.a405>
17. *Finnis M.W., Sinclair J.E.* // Philos. Mag. A. 1984. V. 50. № 1. P. 45–55.
<https://doi.org/10.1080/01418618408244210>

18. *Johnson R.A.* // Phys. Rev. B. 1972. V. 6. № 6. P. 2094–2100.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.6.2094>
19. *Stillinger F.H., Weber T.A.* // Phys. Rev. B. 1985. V. 31. № 8. P. 5262–5271.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.31.5262>
20. *Harrison J.A., Schall J.D., Maskey S., Mikulski P.T., Knippenberg M.T., Morrow B.H.* // Appl. Phys. Rev. 2018. V. 5. Art. 031104.
<https://doi.org/10.1063/1.5020808>
21. *Pettifor D.G.* // Phys. Rev. Lett. 1989. V. 63. № 22. P. 2480–2483.
<https://doi.org/10.1103/physrevlett.63.2480>
22. *Brenner D.W.* // MRS Bull. 1996. V. 21. № 2. P. 36–41.
<https://doi.org/10.1557/S0883769400046285>
23. *Friedel J.* // London, Edinburgh, and Dublin Philos. Mag. & J. Sci. 1952. V. 43. № 337. P. 153–189.
<https://doi.org/10.1080/14786440208561086>
24. *Foiles S.M.* // MRS Bull. 1996. V. 31. № 2. P. 24–28.
<https://doi.org/10.1557/S0883769400046261>
25. *Jacobse K.W., Stoltze P., Nørskov J.K.* // Surf. Sci. 1996. V. 366. № 2. P. 394–402.
[https://doi.org/10.1016/0039-6028\(96\)00816-3](https://doi.org/10.1016/0039-6028(96)00816-3)
26. *Foiles S.M.* // Phys. Rev. B. 1985. V. 32. № 6. P. 3409–3415.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.32.3409>
27. *Asta M., Foiles S.M.* // Phys. Rev. B. 1996. V. 53. № 5. P. 2389–2404.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.53.2389>
28. *Rupp M.* // Int. J. Quantum Chem. 2015. V. 115. № 16. P. 1058–1073.
<https://doi.org/10.1002/qua.24954>
29. *Rosenblatt F.* // Psychol. Rev. 1958. V. 65. № 6. P. 386–408.
<https://doi.org/10.1037/h0042519>
30. *Bishop C.M.* Neural Networks for Pattern Recognition. Clarendon Press, Oxford, 1995. 482 p. ISBN 0198538642
31. *Gurney K.* An introduction to neural networks. Taylor & Francis Group, London, 2004. 317 p. ISBN 0-203-45151-1
32. *Vaswani A., Shazeer N., Parmar N., Uszkoreit J., Jones L., Gomez A.N., Kaiser L., Polosukhin I.* Attention is all you need // Adv. Neural Information Proc. Systems. 2017. V. 30. P. 5998–6008.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.1706.03762>
33. *Haykin S.* Neural networks and learning machines. 3rd Int. ed.; Prentice Hall: New York, 2009. 936 p. ISBN-10: 0131471392
34. *Cybenko G.* // Math. Control. Signals, Syst. 1989. V. 2. P. 303–314.
<https://doi.org/10.1007/BF02551274>
35. *Rumelhart D.E., Hinton G.E., Williams R.J.* Learning internal representations by error propagation. In: Rumelhart D.E., McClelland J.L. (Eds.) Parallel distributed processing. V. 1. MIT press, Cambridge, MA. 1986. P. 318–362.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-1446-7.50035-2>
36. *Тихонов А.Н., Арсенин В.Я.* Методы решения некорректных задач. Москва: Наука, 1986. С. 1–286.
37. *Qian N.* // Neural Networks. 1999. V. 12. № 1. P. 145–151.
[https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(98\)00116-6](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(98)00116-6)
38. *Jain A., Ong S.P., Hautier G., Chen W., Richards W.D., Dacek S., Cholia S., Gunter D., Skinner D., Ceder G., Persson K.A.* // APL Mater. 2013. V. 1. № 011002. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1063/1.4812323>
39. *Saal J.E., Kirklin S., Aykol M., Meredig B., Wolverton C.* // JOM. 2013. V. 65. № 11. P. 1501–1509.
<https://doi.org/10.1007/s11837-013-0755-4>
40. *Kirklin S., Saal J.E., Meredig B., Thompson A., Doak J.W., Aykol M., Rühl S., Wolverton C.I.* // NPJ Comput. Mater. 2015. V. 1. № 1. Art. 15010.
<https://doi.org/10.1038/npjcompumats.2015.10>
41. *Puchala B., Tarcea G., Marquis E.A., Hedstrom M., Jagadish H.V., Allison J.E.* // JOM. 2016. V. 68. № 8. P. 2035–2044.
<https://doi.org/10.1007/s11837-016-1998-7>
42. *Draxl C., Scheffler M.* // MRS Bull. 2018. V. 43. № 9. P. 676–682.
<https://doi.org/10.1557/mrs.2018.208>
43. *Todeschini R., Consonni V.* Molecular Descriptors for Chemoinformatics. Wiley-VCH, Weinheim, 2009. 1257 p.
<https://doi.org/10.1002/9783527628766>
44. *Rupp M.* // Int. J. Quantum Chem. 2015. V. 115. № 16. P. 1058–1073.
<https://doi.org/10.1002/qua.24954>
45. *Mueller T., Kusne A.G., Ramprasad R.* // Comp. Chem. Rev. 2016. V. 29. P. 186–273.
<https://doi.org/10.1002/978119148739.ch4>
46. *Hofmann T., Schölkopf B., Smola A.J.* // Ann. Stat. 2008. V. 36. № 3. P. 1171–1220.
<https://doi.org/10.1214/009053607000000677>
47. *Schölkopf B., Herbrich R., Smola A.J.* A Generalized Representer Theorem / In: Helmbold D., Williamson B. (Eds.) Computational Learning Theory. COLT 2001. Lecture Notes in Computer Science. V. 2111. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001. P. 416–426.
https://doi.org/10.1007/3-540-44581-1_27
48. *Вьюгин В.В.* Математические основы машинного обучения и прогнозирования. М.: МЦНМО, 2014. 304 с.
49. *Rasmussen C.E.* Gaussian Processes in Machine Learning. In: Bousquet O., von Luxburg U., Rätsch G. (eds.) Advanced Lectures on Machine Learning. Lecture Notes in Computer Science. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003. V. 3176. P. 63–71.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-28650-9_4
50. *Specht D.F.* // IEEE Trans. Neural Netw. 1991. V. 2. № 6. P. 568–576.
<https://doi.org/10.1109/72.97934>
51. *Zhou Z., Zhou Y., He Q., Ding Z., Li F., Yang Y.* // Comput. Mater. 2019. V. 5. № 128. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1038/s41524-019-0265-1>

52. *Isayev O., Oses C., Toher C., Gossett E., Curtarolo S., Tropsha A.* // Nat. Commun. 2017. V. 8. Art. 15679. <https://doi.org/10.1038/ncomms15679>
53. *Troparevsky M.C., Morris J.R., Daene M., Wang Y., Lupini A.R., Stocks G.M.* // JOM. 2015. V. 67. № 10. P. 2350–2363. <https://doi.org/10.1007/s11837-015-1594-2>
54. *Turchi P.E.A., Gonis A., Drchal V., Kudrnovský J.* // Phys. Rev. B. 2001. V. 64. Art. 085112. <https://doi.org/10.1103/physrevb.64.085112>
55. *Nguyen A.H., Rosenbrock C.W., Reese C.S., Hart G.L.W.* // Phys. Rev. B. 2017. V. 96. Art. 014107. <https://doi.org/10.1103/physrevb.96.014107>
56. *Widom M.* // J. Mater. Res. 2018. V. 33. P. 2881–2898. <https://doi.org/10.1557/jmr.2018.222>
57. *Lorenz S., Groß A., Scheffler M.* // Chem. Phys. Lett. 2004. V. 395. № 4–6. P. 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.07.076>
58. *Behler J., Parrinello M.* // Phys. Rev. Lett. 2007. V. 98. Art. 146401. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.146401>
59. *Artrith N., Behler J.* // Phys. Rev. B. 2012. V. 85. Art. 045439. <https://doi.org/10.1103/physrevb.85.045439>
60. *Behler J.* // Phys. Chem. Chem. Phys. V. 13. № 40. P. 17930–17955. <https://doi.org/10.1039/C1CP21668F>
61. *Behler J.* // J. Chem. Phys. 2016. V. 145. Art. 170901. <https://doi.org/10.1063/1.4966192>
62. *Behler J.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. V. 56. № 42. P. 12828–12840. <https://doi.org/10.1002/anie.201703114>
63. *Botu V., Ramprasad R.* // Int. J. Quantum. Chem. 2014. V. 115. № 16. P. 1074–1083. <https://doi.org/10.1002/qua.24836>
64. *Botu V., Ramprasad R.* // Phys. Rev. B. 2015. V. 92. № 9. Art. 094306. <https://doi.org/10.1103/physrevb.92.094306>
65. *Bartók A.P., Payne M.C., Kondor R.* // Phys. Rev. Lett. 2010. V. 104. Art. 136403. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.104.136403>
66. *Deringer V.L., Csányi G.* // Phys. Rev. B. 2017. V. 95. № 9. Art. 094203. <https://doi.org/10.1103/physrevb.95.094203>
67. *Dolgirev P.E., Kruglov I.A., Oganov A.R.* // AIP Advances. 2016. V. 6. № 8. Art. 085318. <https://doi.org/10.1063/1.4961886>
68. *Drutz R.* // Phys. Rev. B. 2019. V. 99. № 1. Art. 014104. <https://doi.org/10.1103/physrevb.99.014104>
69. *Thompson A.P., Swiler L.P., Trott C.R., Foiles S.M., Tucker G.J.* // J. Comput. Phys. 2015. V. 285. P. 316–330. <https://doi.org/10.1016/j.jcp.2014.12.018>
70. *Wood M.A., Thompson A.P.* // J. Chem. Phys. 2018. V. 148. № 24. Art. 241721. <https://doi.org/10.1063/1.5017641>
71. *Wood M.A., Cusentino M.A., Wirth B.D., Thompson A.P.* // Phys. Rev. B. 2019. V. 99. Art. 184305. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.99.184305>
72. *Shapeev A.V.* // Multiscale Model. Simul. 2016. V. 14. P. 1153–1173. <https://doi.org/10.1137/15m1054183>
73. *Gubaev K., Podryabinkin E.V., Hart G.L.W., Shapeev A.V.* // Comput. Mater. Sci. 2019. V. 156. P. 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2018.09.031>
74. *Gubaev K., Podryabinkin E.V., Shapeev A.V.* // J. Chem. Phys. 2018. V. 148. № 24. Art. 241727. <https://doi.org/10.1063/1.5005095>
75. *Csányi G., Willatt M.J., Ceriotti M.* Machine-Learning of Atomic-Scale Properties Based on Physical Principles. In: Schütt K., Chmiela S., von Lilienfeld O., Tkatchenko A., Tsuda K., Müller K.R. (eds.) Machine Learning Meets Quantum Physics. Lecture Notes in Physics. Springer, Cham., 2020. V. 968. P. 99–127. https://doi.org/10.1007/978-3-030-40245-7_6
76. *Zuo Y., Chen C., Li X.-G., Deng Z., Chen Y., Behler J., Csanyi G., Shapeev A.V., Thompson A.P., Wood M.A., Ong S.P.A.* // J. Phys. Chem. A. 2020. V. 124. № 4. P. 731–745. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b08723>
77. *Bartók A.P., Kondor R., Csányi G.* // Phys. Rev. B. 2013. V. 87. № 18. Art. 184115. <https://doi.org/10.1103/physrevb.87.184115>
78. *Zhang Y., Hu C., Jiang B.* // J. Phys. Chem. Lett. 2019. V. 10. P. 4962–4967. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.9b02037>
79. *Chen C., Ye W., Zuo Y., Zheng C., Ong S.P.* // Chem. Mater. 2019. V. 31. P. 3564–3572. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b01294>
80. *Cantor B., Chang I.T.H., Knight P., Vincent A.J.B.* // Mater. Sci. Eng.: A. 2004. V. 375–377. P. 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2003.10.257>
81. *Yeh J.-W., Chen S.-K., Lin S.-J., Gan J.-Y., Chin T.-S., Shun T.-T., Tsau C.-H., Chang, S.-Y.* // Adv. Eng. Mater. 2004. V. 6. P. 299–303. <https://doi.org/10.1002/adem.200300567>
82. *Rost C., Sachet E., Borman T., Moballeghe A., Dickey E.C., Hou D., Jones J.L., Curtarolo S., Maria J.-P.* // Nat. Commun. 2015. V. 6. Art. 8485. <https://doi.org/10.1038/ncomms9485>
83. *Castle E., Csanádi T., Grasso S., Dusza J., Reece M.* // Sci. Rep. 2018. V. 8. Art. 8609. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26827-1>
84. *Gild J., Zhang Y., Harrington T., Jiang S., Hu T., Quinn M.C., Mellor W.M., Zhou N., Vecchio R., Luo L.S.* // Sci. Rep. 2016. V. 6. Art. 37946. <https://doi.org/10.1038/srep37946>
85. *Gorsse S., Couzinié J.P., Miracle D.B.* // C. R. Physique. 2018. V. 19. P. 721–736. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2018.09.004>
86. *Miracle D.B., Senkov O.N.* // Acta Mater. 2017. V. 122. № 1. P. 448–511. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2016.08.081>

87. Mukherjee S. // *Metals*. 2020. V. 10. № 9. Art. 1253. <https://doi.org/10.3390/met10091253>
88. von Barth U., Hedin L. // *J. Phys. C*. 1972. V. 5. P. 1629–1642. <https://doi.org/10.1088/0022-3719/5/13/012>
89. Wang C.S., Klein B.M., Krakauer H. // *Phys. Rev. Lett.* 1985. V. 54. № 16. P. 1852–1855. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.54.1852>
90. Saunders N., Miodownik A.P. *Calphad (Calculation of Phase Diagrams): A Comprehensive Guide*. Pergamon, Oxford, New York. 1998. 478 p. eBook ISBN:9780080528434
91. Zhang F., Zhang C., Chen S.L., Zhu J., Cao W.S., Kattner U.R. // *Calphad*. 2014. V. 45. № 6. P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.calphad.2013.10.006>
92. Senkov O., Miller J., Miracle D.B., Woodward C. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. Art. 6529. <https://doi.org/10.1038/ncomms7529>
93. Ng C., Guo S., Luan J., Shi S., Liu C.T. // *Intermetallics*. 2012. V. 31. P. 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.intermet.2012.07.001>
94. Guo S., Ng C., Wang Z., Liu S.T. // *J. Alloys Compd.* 2014. V. 583. P. 410–413. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2013.08.213>
95. Troparevsky M.C., Morris J.R., Kent P.R.C., Lupini A.R., Stocks G.M. // *Phys. Rev. X*. 2015. V. 5. № 1. Art. 011041. <https://doi.org/10.1103/physrevx.5.011041>
96. Ikeda Y., Grabowski B., Körmann F. // *Mater. Charact.* 2018. V. 147. № 1. P. 464–511. <https://doi.org/10.1016/j.matchar.2018.06.019>
97. Van de Walle A., Ceder G. // *Rev. Mod. Phys.* 2002. V. 74. № 1. P. 11–45. <https://doi.org/10.1103/revmodphys.74.11>
98. Ruban A.V., Abrikosov I.A. // *Rep. Prog. Phys.* 2008. V. 71. № 4. Art. 046501. <https://doi.org/10.1088/0034-4885/71/4/046501>
99. Blöchl P.E. // *Phys. Rev. B*. 1994. V. 50. P. 17953–17979. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.50.17953>
100. Kresse G., Furthmüller J. // *Comp. Mater. Sci.* 1996. V. 6. P. 15–50. [https://doi.org/10.1016/0927-0256\(96\)00008-0](https://doi.org/10.1016/0927-0256(96)00008-0)
101. Zunger A., Wei S.-H., Ferreira L.G., Bernard J.E. // *Phys. Rev. Lett.* 1990. V. 65. P. 353–356. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.65.353>
102. Tamm A., Aabloo A., Klintonberg M., Stocks M., Caro A. // *Acta Mater.* 2015. V. 99. P. 307–312. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2015.08.015>
103. von Barth U., Hedin L. // *J. Phys. C*. 1972. V. 5. P. 1629–1642. <https://doi.org/10.1088/0022-3719/5/13/012>
104. Wang C.S., Klein B.M., Krakauer H. // *Phys. Rev. Lett.* 1985. V. 54. № 16. P. 1852–1855. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.54.1852>
105. Lederer Y., Toher C., Vecchio K.S., Curtarolo S. // *Acta Mater.* 2018. V. 159. P. 364–383. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2018.07.042>
106. Oses C., Toher C., Curtarolo S. // *Nat. Rev. Mater.* 2020. V. 5. P. 295–309. <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0170-8>
107. Soven P. // *Phys. Rev.* 1967. V. 156. № 3. P. 809–811. <https://doi.org/10.1103/physrev.156.809>
108. Singh P., Smirnov A.V., Johnson D.D. // *Phys. Rev. Mater.* 2018. V. 2. № 5. Art. 055004. <https://doi.org/10.1103/physrevmaterials.2.05>
109. Körmann F., Ruban A.V., Sluiter M.H.F. // *Mater. Res. Lett.* 2016. V. 5. № 1. P. 35–40. <https://doi.org/10.1080/21663831.2016.1198837>
110. Tian F., Varga L.K., Chen N., Delczeg L., Vitos L. // *Phys. Rev. B*. 2013. V. 87. № 7. Art. 075144. <https://doi.org/10.1103/physrevb.87.075144>
111. Zhao S., Stocks G.M., Zhang Y. // *Acta Mater.* 2017. V. 134. P. 334–345. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2017.05.001>
112. Sanchez J.M. // *Phys. Rev. B*. 2010. V. 81. Art. 224202. <https://doi.org/10.1103/physrevb.81.224202>
113. Shapeev A. // *Comput. Mater. Sci.* 2017. V. 139. P. 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2017.07.0>
114. Aitken Z.H., Sorkin V., Zhang Y.-W. // *J. Mater. Res.* 2019. V. 34. P. 1509–1532. <https://doi.org/10.1557/jmr.2019.50>
115. Ghasemi S.A., Hofstetter A., Saha S., Goedecker S. // *Phys. Rev. B* 2015. V. 92. Art. 045131. <https://doi.org/10.1103/physrevb.92.045131>
116. Hajinazar S., Shao J., Kolmogorov A.N. // *Phys. Rev. B*. 2017. V. 95. № 1. Art. 014114. <https://doi.org/10.1103/physrevb.95.014114>
117. Watanabe S., Li W., Jeong W., Lee D., Shimizu K., Mimanitani E., Ando Y. Han S. // *J. Phys. Energy*. 2021. V. 3. Art. 012003. <https://doi.org/10.1088/2515-7655/abc7f3>
118. Von Lilienfeld O.A., Müller K.-R., Tkatchenko A. // *Nat. Rev. Chem.* 2020. V. 4. P. 347–358. <https://doi.org/10.1038/s41570-020-0189-9>
119. Eckhoff M., Behler J. // *J. Chem. Theory Comput.* 2019. V. 15. № 6. P. 3793–3809. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01288>
120. Bartók A.P., Csányi G. // *Int. J. Quantum Chem.* 2015. V. 115. P. 1051–1057. <https://doi.org/10.1002/qua.24927>
121. Wood M.A., Cusentino M.A., Wirth B.D., Thompson A.P. // *Phys. Rev. B*. 2019. V. 99. № 18. Art. 184305. <https://doi.org/10.1103/physrevb.99.184305>
122. Rosenbrock C.W., Gubaev K., Shapeev A.V., Pártay L.B., Bernstein N., Csányi G., Hart G.L.W. // *npj Comput. Mater.* 2021. V. 7. Art. 24. <https://doi.org/10.1038/s41524-020-00477-2>
123. Shapeev A. // *Comput. Mater. Sci.* 2017. V. 139. P. 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2017.07.010>
124. Meshkov E.A., Novoselov I.I., Yanilkin A.V., Rogozhkin S.V., Nikitin A.A., Khomich A.A., Shutov A.S., Tarasov B.A., Danilov S.E., Arbutov V.L. // *Phys. Solid*

- State. 2020. V. 62. P. 389–400.
<https://doi.org/10.1134/S1063783420030130>
125. *Костюченко Т.С.* Исследование многокомпонентных сплавов при помощи машиннообучаемых потенциалов. Дисс. на соискание степени кандидата физ.-мат. наук. Москва, МФТИ, 2021.
126. *DeVita A., Car R.* // MRS Online Proceedings Library. 1997. P. 473–480.
<https://doi.org/10.1557/PROC-491-73>
127. *Csányi G., Albaret T., Payne M.C., De Vita A.* // Phys. Rev. Lett. 2004. V. 93. № 17. Art. 175503.
<https://doi.org/10.1103/physrevlett.93.175503>
128. *Artrith N., Behler J.* // Phys. Rev. B. 2012. V. 85. № 4. Art. 045439.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.85.045439>
129. *Artrith N., Urban A.* // Comput. Mater. Sci. 2016. V. 114. P. 135–150.
<https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2015.11.047>
130. *Deringer V.L., Proserpio D.M., Csányi G., Pickard C.J.* // Faraday Discuss. 2018. V. 211. P. 45–59.
<https://doi.org/10.1039/c8fd00034d>
131. *Podryabinkin E.V., Shapeev A.V.* // Comput. Mater. Sci. 2017. V. 140. P. 171–180.
<https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2017.08.031>
132. *Zhang X., Grabowski B., Körmann F., Ruban A.V., Gong Y., Reed R.C., Hickel T., Neugebauer J.* // Phys. Rev. B. 2018. V. 98. № 22. Art. 224106.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.98.224106>
133. *Grabowski B., Ikeda Y., Srinivasan P., Körmann F., Freysoldt C., Duff A.I., Shapeev A., Neugebauer J.* // Comput. Mater. 2019. V. 5. Art. 80.
<https://doi.org/10.1038/s41524-019-0218-8>
134. *Duff A.I., Davey T., Korbmacher D., Glensk A., Grabowski B., Neugebauer J., Finnis M.W.* // Phys. Rev. B. 2015. V. 91. № 21. Art. 214311.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.91.214311>
135. *Meshkov E., Novoselov I., Shapeev A.V., Yanilkin A.V.* // Intermetallics. 2019. V. 112. Art. 106542.
<https://doi.org/10.1016/j.intermet.2019.106542>
136. *Balyakin A., Yuryev A., Gelchinski B., Rempel A.* // J. Phys. Condens. Matter. 2020. V. 32. Art. 214006.
<https://doi.org/10.1088/1361-648X/ab6f87>
137. *Jafary-Zadeh M., Khoo K.H., Laskowski R., Branicio P.S., Shapeev A.* // J. Alloys Compd. 2019. V. 803. P. 1054–1062.
<https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.06.318>
138. *Cowley J.M.* // Phys. Rev. 1950. V. 77. № 5. P. 669–675.
<https://doi.org/10.1103/physrev.77.669>
139. *Niu C., LaRosa C.R., Mills M.J., Ghazisaeidi M.* // Nat. Commun. 2018. V. 9. Art. 1363.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03846-0>
140. *Zhang R., Zhao S., Ding J., Chong Y., Jia T., Ophus C., Asta M., Ritchie R.O., Minor A.* // Nature. 2020. V. 581. P. 283–287.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2275-z>
141. *Ikeda Y., Gubaev K., Neugebauer J., Grabowski B., Körmann F.* // Comput. Mater. 2021. V. 7. Art. 34.
<https://doi.org/10.1038/s41524-021-00502-y>
142. *Zhang Y.H., Zhuang Y., Hu A., Kai J.J., Liu C.T.* // Scripta Mater. 2017. V. 130. № 3. P. 96–99.
<https://doi.org/10.1016/j.scriptamat>
143. *Ikeda Y., Körmann F., Tanaka I., Neugebauer J.* // Entropy. 2018. V. 20. № 9. Art. 655.
<https://doi.org/10.3390/e20090655>
144. *Wu Z., Parish C., Bei H.* // J. Alloys Compd. 2015. V. 647. P. 815–822.
<https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.05.224>
145. *Ikeda Y., Tanaka I., Neugebauer J., Körmann F.* // Phys. Rev. Mater. 2019. V. 3. № 11. Art. 113603.
<https://doi.org/10.1103/physrevmaterials.3.11.113603>
146. *Li Z.* // Acta Mater. 2019. V. 164. P. 400–412.
<https://doi.org/10.1016/j.actamat.2018.10.050>
147. *Hu J., Shen H., Jiang M., Gong H., Xiao H., Liu Z., Sun G., Zu X.* // Nanomaterials. 2019. V. 9. № 3. Art. 461.
<https://doi.org/10.3390/nano9030461>
148. *Hu J., Zhang J., Xiao H., Hu J., Zhang J., Xiao H., Xie L., Shen H., Li P., Zu X.* // Inorg. Chem. 2020. V. 59. № 14. P. 9774–9782.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00989>
149. *Batchelor T.A., Pedersen J.K., Winther S.H., Castelli I.E., Jacobsen K.W., Rossmeisl J.* // J. Phys.: Condens. Matter. 2019. V. 31. № 3. P. 834–845.
<https://doi.org/10.1016/j.joule.2018.12.015>
150. *Pedersen J.K., Batchelor T.A., Bagger A., Rossmeisl J.* // ACS Catal. 2020. V. 10. P. 2169–2176.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04343>
151. *Stevanović V., Lany S., Zhang X., Zunger A.* // Phys. Rev. B. 2012. V. 85. № 11. Art. 115104.
<https://doi.org/10.1103/physrevb.85.115104>
152. *Yang Y., Wang W., Gan G.-Y., Shi X.-F., Tang B.-Y.* // Physica B: Condens. Matter. 2018. V. 550. P. 163–170.
<https://doi.org/10.1016/j.physb.2018.09.014>
153. *Miracle D.B., Senkov O.N.* // Acta Mater. 2017. V. 122. P. 448–511.
<https://doi.org/10.1016/j.actamat.2016.08.081>
154. *Lewin E.* // J. Appl. Phys. 2020. V. 127. № 16. Art. 160901.
<https://doi.org/10.1063/1.5144154>
155. *Gelchinski B.R., Balyakin I.A., Yuriev A.A., Rempel A.A.* // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. Art. RCR5023.
<https://doi.org/10.1070/RCR5023>

NEURAL NETWORK PREDICTION OF INTERATOMIC INTERACTION IN MULTI-ELEMENT SUBSTANCES AND HIGH-ENTROPY ALLOYS. A REVIEW

A. A. Mirzoev^a, B. R. Gelchinski^b, and Academician of the RAS A. A. Rempel^{b,#}

^a *South Ural State University, 454080 Chelyabinsk, Russian Federation*

^b *Institute of Metallurgy of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620016 Yekaterinburg, Russian Federation*

[#]*E-mail: rempel.imet@mail.ru*

One of the most exciting tools that have entered the arsenal of modern science and technology in recent years is machine learning, which can effectively solve problems of approximation of multidimensional functions. There is a rapid growth in the development and application of machine learning in physics and chemistry. This review is devoted to the possibilities of predicting interatomic interactions in multielement substances and high-entropy alloys using artificial intelligence based on neural networks and their active machine learning, which provides an exhaustive review and analysis of recent research on this topic. The relevance of this direction is due to the fact that the prediction of the structure and properties of materials using quantum mechanical atomistic modeling using density functional theory (DFT) is difficult in many cases due to the rapid increase in computational costs with increasing size in accordance with the size of the object. Machine learning methods make it possible to recreate the real potentials of the interparticle interaction of the system under study on the basis of the DFT calculations available in the literature, and then, on their basis, to model the required properties by the molecular dynamics method on a multiply increased spatio-temporal scale. As a starting point, we introduce machine learning principles, algorithms, descriptors and databases in materials science. The design of the potential energy surface and interatomic interaction potentials in solid solutions, high-entropy alloys, high-entropy compounds of metals with carbon, nitrogen, and oxygen, as well as in bulk amorphous materials, is described.

Keywords: machine learning, material modeling, density functional theory, interatomic interaction potentials, molecular dynamics, artificial neural networks, regression analysis, descriptors, symmetry functions