

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*

**Митрофанов Артем Александрович**

***In silico* дизайн лигандов для комплексообразования и  
разделения трехвалентных лантаноидов и минор-актиноидов**

02.00.14 Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории Дозиметрии и радиоактивности окружающей среды кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

**Научный руководитель**

**Калмыков Степан Николаевич** –  
доктор химических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты**

**Смирнов Игорь Валентинович** –  
доктор химических наук, АО «Радиевый  
институт имени В.Г. Хлопина»

**Стегайлов Владимир Владимирович** –  
доктор физико-математических наук,  
Объединенный институт высоких  
температур РАН, зав. отделом

**Olexandr Isayev** – PhD, assistant professor,  
Университет Северной Каролины, США

Защита диссертации состоится «27» ноября 2019 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета МГУ.02.11 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: Москва, Ленинские Горы 1-10, ауд. 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <http://istina.msu.ru/dissertations/241145087>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат химических наук

А.В. Северин

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность работы**

Базовым химическим процессом, лежащим как в основе технологий промышленного разделения и фракционирования компонентов отработавшего ядерного топлива (ОЯТ) является жидкостная экстракция, основанная на образовании устойчивых комплексных соединений в различных средах. Эти же процессы используются в радиофармацевтической химии для выделения целевых радионуклидов из мишеней, а также для связывания радионуклидов с молекулами-векторами через бифункциональные хелаторы. Лиганды, обеспечивающие одновременно селективное и эффективное связывание катионов металлов должны удовлетворять ряду технологических требований. Поэтому, поиск и исследование новых лигандов – одно из актуальных направлений современной радиохимии. При этом, теоретическое моделирование позволяет снизить затраты ресурсов и времени на разработку на первой ее стадии, и уменьшить количество экспериментальной работы, в том числе и с источниками ионизирующих излучений.

Тем не менее, несмотря на значительное количество экспериментальных и теоретических работ, посвященных разработке новых лигандов, до сих пор не существует моделей, позволяющих на количественном уровне предсказывать эффективность и селективность лигандов. Более того, теоретические работы согласуются с экспериментальными данными только в узкой области применимости и перестают работать, например, при переходе от одного класса лигандов к другому. Использование таких терминов как «аномальное ароматическое упрочнение» показывает, что и в понимании природы селективности или эффективности лигандов есть значительные пробелы. Вопросы же радиационной стойкости лигандов практически не исследовались на уровне их электронного строения.

**Целью** данной работы является построение универсальной модели комплексообразования трехвалентных f-элементов (лантаноидов, актиноидов, америция, кюрия), на основании которой можно было бы оценивать не только селективность и эффективность лигандов, но и их радиационную стойкость. **Задачами** работы являются, (1) построение количественной предсказательной модели комплексообразования трехвалентных лантаноидов и минор-актиноидов (амерция,

кюрия), (2) установление факторов, определяющих процесс образования комплексов трехвалентных лантаноидов и минор-актиноидов на атомарном и электронном уровнях и (3) моделирование поведения лигандов в условиях облучения гамма-квантами.

**Объект исследования** данной работы – органические лиганды-комплексообразователи различных классов, образующие комплексы с трехвалентными f-элементами.

**Новизна и значимость работы.** Численная модель структура-свойство, предложенная в данной работе, значительно превосходит существующие аналоги по точности предсказания констант устойчивости комплексов трёхвалентных лантаноидов и америция с органическими лигандами. Впервые использованный вариационный подход, позволил выявить количественный и аддитивный вклад фрагментов молекулы в значение полученных констант устойчивости комплексов. Предложенный подход универсален и может быть использован с любой моделью типа «структура-свойство».

Анализ природы химической связи металл-гетероатом в комплексах лигандов на основе диамидов фенантролиндикарбоновой кислоты показал наличие ковалентного вклада в случае Am(III), Cm(III) и La(III) и его отсутствие для Eu(III).

На примере двух различных классов лигандов, было показано, что эффект «аномального ароматического упрочнения», неоднократно упоминаемый, и до сих пор необъясненный, связан с конформационной предорганизацией лиганда. При этом, для оценки конформационной подвижности лигандов был разработан новый гибридный метод, позволяющий не только описать всю поверхность потенциальной энергии, но и сделать это за время, сравнимое с расчетом отдельного сечения поверхности, с использованием классических методов.

Была разработана новая методика предсказания продуктов гамма-радиолиза экстрагентов, основанная на квантово-химическом расчете их электронной структуры. Впервые было дано объяснение явлению увеличения радиационной стойкости лигандов в присутствии азотной кислоты.

Предложенные модели в совокупности позволяют оценить перспективность использования лиганда в технологическом процессе переработки ОЯТ на этапе разделения лантаноидов, америция и кюрия.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- Модель структура-свойство, позволяющая рассчитывать константы устойчивости комплексов лантаноидов и Am(III) с точностью, достигающей 1.4 [lgK]. Аддитивная расшифровка модели, позволяющая количественно и аддитивно определить вклады фрагментов молекулы в рассчитанное значение константы;
- Гибридный метод конформационного анализа органических лигандов;
- Методика моделирования радиационной деградации лигандов под воздействием внешнего гамма-излучения и численная модель оценки радиационной стойкости органических лигандов, позволяющая оценить значение константы устойчивости с точностью 0.28 [ln(d), Гр<sup>-1</sup>];
- Объяснение эффекта «аномального ароматического упрочнения» как доминирующего вклада энергии предорганизации для лигандов на основе фенантролина и пиридина;

#### **Степень достоверности**

Все теоретические модели, предложенные в данной работе, прошли апробацию на экспериментальных данных, взятых из литературных данных, или полученных при участии автора работы.

**Личный вклад** автора работы состоит в обзоре литературных данных и отборе экспериментальных сведений для построения моделей, разработке моделей структура-свойство, квантово-химическом моделировании лигандов и комплексов, разработке гибридного метода анализа конформационной жесткости, разработке методики моделирования радиационного разложения лигандов, написание программного кода.

Результаты работы представлены на конференциях: 16<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, Ментон, Франция, 18-23 июня 2018; 18<sup>th</sup> Radiochemical

Conference, Марианские Лазне, Чехия, 13-18 мая 2018; 255<sup>th</sup> ACS National Meeting & Exposition, Новый Орлеан, США, 18-22 марта 2018; VIII Всероссийская молодежная школа-конференция «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул», Иваново, Россия, 24-26 апреля 2017; X Международная конференция молодых учёных по химии «Менделеев-2017», Санкт-Петербург, Россия, 4-7 апреля 2017; ATALANTE 2016, Монпелье, Франция, 5-10 июня 2016; V Международная Конференция-Школа по Химической Технологии, Волгоградский государственный технический университет, Россия, 16-20 мая 2016; X Конференция молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН «ФИЗИКОХИМИЯ – 2015», ИФХЭ РАН, Москва, Россия, 1-3 декабря 2015; VIII Всероссийская конференция по радиохимии «Радиохимия-2015», г. Железногорск Красноярского края, Россия, 28 сентября - 2 октября 2015 и 15<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, Пекин, Китай, 8-13 июня 2015.

По теме диссертации опубликованы четыре статьи.

Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, расчетной части, результатов и их обсуждения, выводов и приложения, изложена на 101 странице, включает 53 иллюстрации и 9 таблиц. Список цитируемой литературы включает в себя 191 источник.

### **Основное содержание работы**

Во **введении** обоснована актуальность диссертационной работы, определены цели и задачи исследований, изложены научная новизна и практическая значимость работы.

**Обзор литературы** включает описание применяющихся в настоящее время экстракционных систем и технологий для группового выделения и разделения отдельных лантаноидов и минорных актиноидов. В тексте рассмотрены основные классы лигандов, использующиеся на различных этапах процесса разделения. Присутствует описание математических основ использованных в работе методов машинного обучения, приведены примеры их использования и сравнение различных подходов. Также проведен обзор квантово-химических методов, использующихся для моделирования различных этапов процесса разделения, рассмотрено их

применение по отношению к задачам комплексообразования и разделения f-элементов.

**Расчетная часть** описывает методы, использованные для моделирования процессов комплексообразования, поведения лиганда и катиона металла в растворе и радиационной стойкости лиганда. Описан метод «глубокого» машинного обучения, использованный в работе для построения модели комплексообразования «структура-свойство». Изложен вариационный анализ предложенной модели. Приведены критерии отбора и источники данных для построения моделей. Рассмотрены квантово-химические методы, использующиеся в работе для моделирования процесса образования комплекса и радиационного разложения лигандов под воздействием гамма-излучения.

**В первой главе** рассматривается построение модели «структура-свойство».

Принципиальная схема процесса подготовки данных и тренировки модели представлена на рис. 1. На первой (I) стадии осуществлялся сбор литературных данных об устойчивости комплексов различных органических лигандов с целевыми металлами (на этом этапе - Eu(III), Am (III) и Ce(III)). Все данные обрабатывались (II) для формирования наборов значений, пригодных по формату для моделирования. Молекула преобразовывалась в цифровой вектор (III), после чего на полученном наборе данных тренировалась сама нейронная сеть (IV). Проверка модели проводилась на экспериментальных данных, не участвовавших в тренировочном процессе (V).

Для оптимизации данной схемы были изучены различные способы векторизации молекулы и архитектуры нейронных сетей. На рис. 2 приведены значения коэффициента детерминации  $R^2$  (основанные на сравнении предсказанных значений с экспериментальными данными) для всех опробованных вариантов. Показано, что наилучшие результаты дает комбинация нескольких типов химических дескрипторов в одном векторе («F+A» дескрипторы, рис. 2, описанные в [1,2]). Также можно отметить, что число слоев нейросети, а также число узлов в каждом слое в значительно меньшей степени влияет на точность модели что также видно из рис. 2.

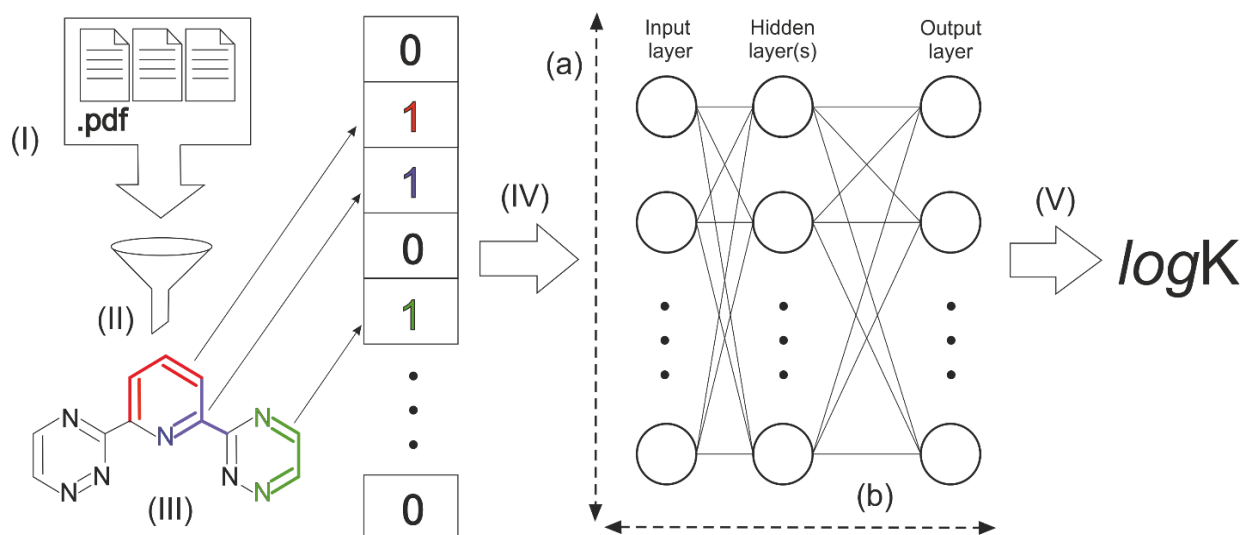


Рис. 1 Схема процесса тренировки нейросетевой модели.

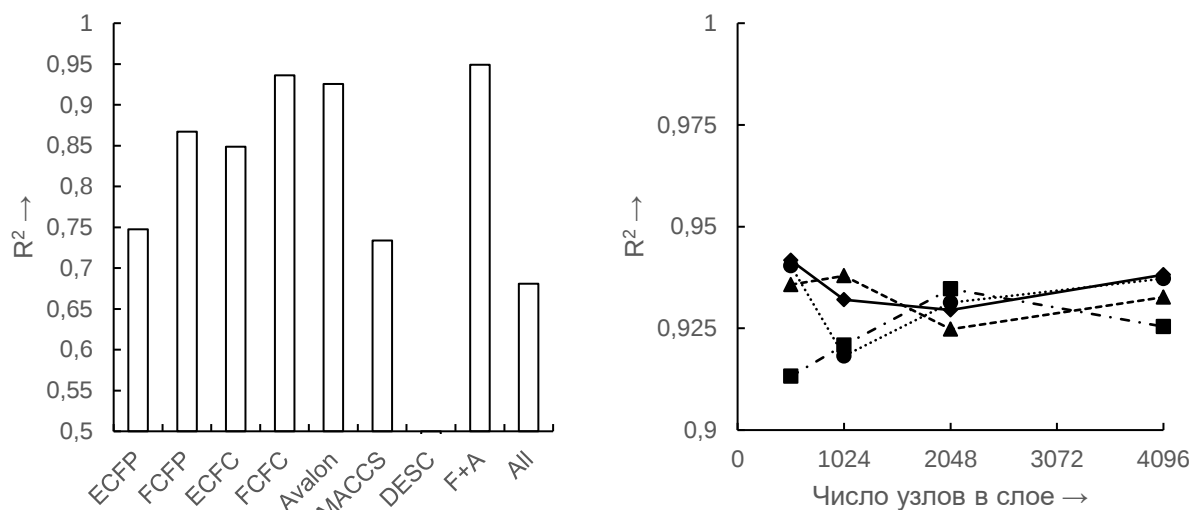


Рис. 2 Влияния способа векторизации (слева) и архитектуры нейронной сети (справа) на точность модели. Ромб – однослойная, квадрат – двухслойная, треугольник – трехслойная, круг – четырехслойная нейронная сеть.

Результаты сравнения значений констант устойчивости комплексов ( $\lg K$ ), предсказываемых соответствующими моделями с экспериментальными значениями, взятыми из литературы, приведены на рис. 3. Среднее по трем металлам (Eu(III), Am(III) и Ce(III)) значение коэффициента детерминации при этом больше 0.9, а среднее среднеквадратическое отклонение  $\sim 1.5$  [ $\lg K$ ], что позволяет использовать полученные модели при дизайне новых комплексообразователей.

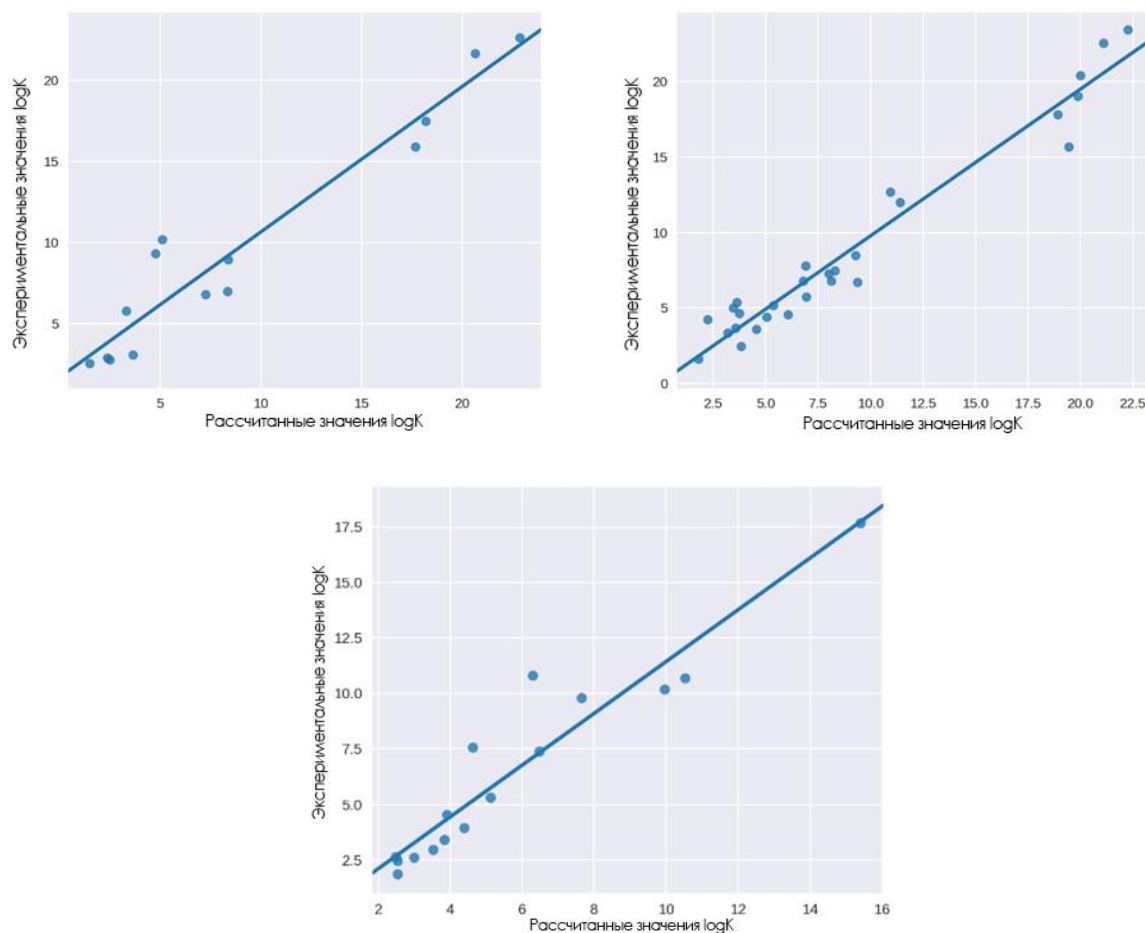


Рис. 3 Предсказанные значения констант комплексообразования для Am(III) (слева сверху, среднеквадратическое отклонение: 1.60), Eu(III) (справа сверху, среднеквадратическое отклонение: 1.36) и Ce(III) (внизу, среднеквадратическое отклонение: 1.61).

Однако, подобная модель зависит от большого числа параметров и представляет собой «черный ящик», не позволяющий анализировать причины высоких или низких значений констант устойчивости комплексов с различными лигандами.

Для анализа вкладов индивидуальных молекулярных фрагментов лиганда в устойчивость комплекса, мы построили упрощенные модели комплексообразования лантаноидов. Коэффициенты детерминации для полученных моделей приведены на рис. 4.

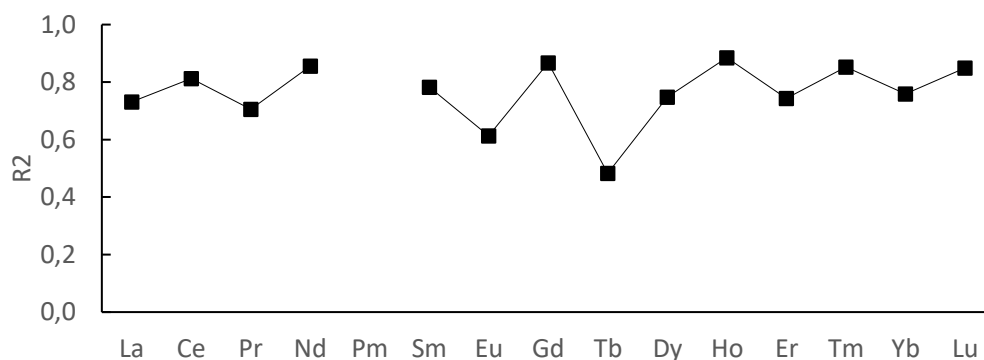


Рис. 4 Среднеквадратические отклонения (относительно экспериментальных данных) моделей, предсказывающих константы устойчивости лантаноидов.

Для анализа полученных моделей был использован вариационный метод (описание реализации в [3]). При этом были получены вклады фрагментов молекулы (зашифрованных в виде битов вектора) в предсказанные значение констант устойчивости. Пример результатов анализа модели комплексообразования Gd(III) приведен на рис. 5. Красным выделены фрагменты лигандов, дающие значимый вклад в устойчивость комплексов

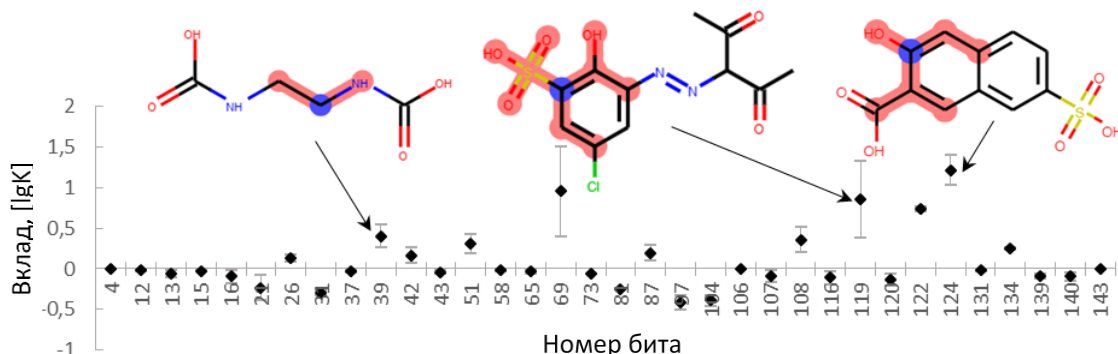


Рис. 5 Пример анализа вкладов индивидуальных фрагментов молекул, влияющих на комплексообразование Gd(III).

Согласно результатам анализа, определяющим структурным фактором, влияющим на эффективность и селективность образования комплексов, является взаимное расположение центров связывания.

Во **второй** главе рассмотрены вопросы учета релятивизма в квантово-химических расчетах.

Для выбора метода учета релятивизма в работе была использована модель кластера  $[\text{LnNO}_3]^{2+} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , существующего, согласно литературным данным для всех лантаноидов. Его структура рассчитывалась различными методами, включающими или не включающими релятивистские поправки. Сравнение полученных результатов показало, что относительный вклад релятивистских поправок не превышает 1% (рис. 6), что заметно меньше значений, предсказанных ранее в работе [4]. При этом, время расчета с использованием релятивистских методов в некоторых случаях оказалось даже меньше, чем аналогичные расчеты без использования релятивизма. Разница между двумя скалярно-релятивистскими методами оказалась незначительной и несистематичной. Таким образом, для дальнейших расчетов был выбран гамильтониан Дугласа-Кролла-Гесса [5,6].

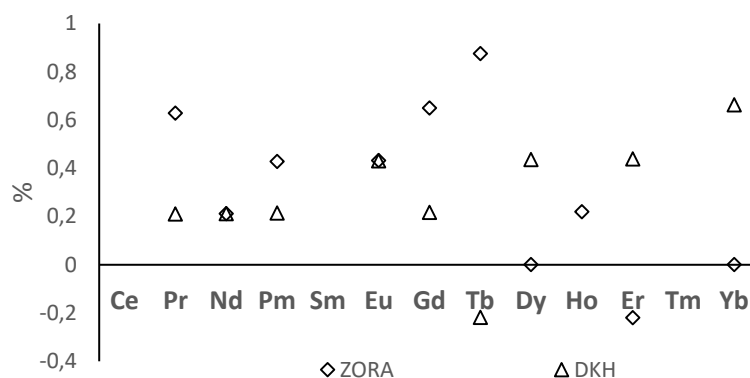


Рис. 6 Относительный вклад релятивистских поправок ZORA (ромб) и DKH (треугольник) в длину связи Ln-O.

В третьей главе рассматривается моделирование поведения катионов металлов в воде.

Квантово-химическими методами были рассчитаны равновесные геометрии и соответствующие энергии для различных вариантов окружения катиона  $\text{Eu(III)}$  молекулами воды. Было показано, что в воде  $\text{Eu(III)}$  находится в виде кластера с 10-8 молекулами воды (9 для  $\text{Eu(III)}$  на рис. 7) в высокоспиновом состоянии (энергии также приведены на рис. 7).

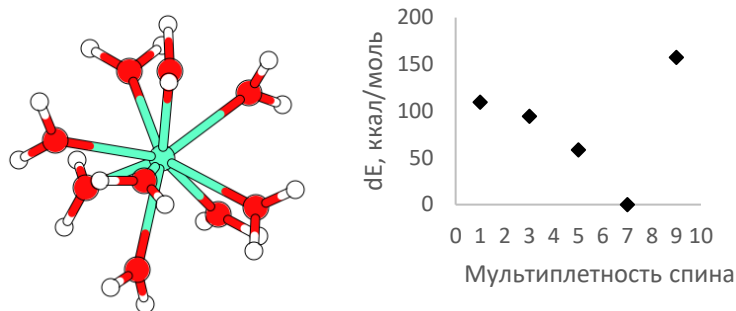


Рис. 7 Eu (III) в равновесном окружении в воде и возможные для него спиновые состояния.

В присутствии в воде нитрат-анионов один из них может заместить две молекулы воды в первой координационной сфере.

В **четвертой главе** представлено квантово-химическое исследование природы химической связи в комплексах.

Был проведен анализ полученных при расчете матриц распределения электронной плотности вокруг катиона металла в комплексе для поиска и расчета параметров критических точек связей Me-O и Me-N (точек типа (3,-1), согласно классификации Бейдера [7]). Подобный анализ позволяет определить природу образуемой связи, то есть наличие или отсутствие ковалентного вклада.

Из полученных результатов видно, что координация иона металла в комплексе практически одинакова для всех исследованных элементов (на примере Am, рис. 8). При этом механизм формирования связей заметно отличается. Был проведен QTAИМ анализ связей Me(III)-O и Me(III)-N, образующихся при связывании металла. В то время как связь с Eu(III) образована за счет нековалентных взаимодействий ( $\rho < 0.1$ ,  $\Delta\rho > 0$ ,  $dH > 0$ ), Am(III) и La(III) в некоторых случаях проявляют частично-ковалентный характер ( $dH < 0$ ). Кроме того, связи Me-N играют значительную роль в формировании комплекса с америцием. При этом, изменение процента хартри-фоковского обмена в функционале не изменяет общей картины. Однако, данный подход не дает возможности проведения каких-либо количественных оценок термодинамических параметров.

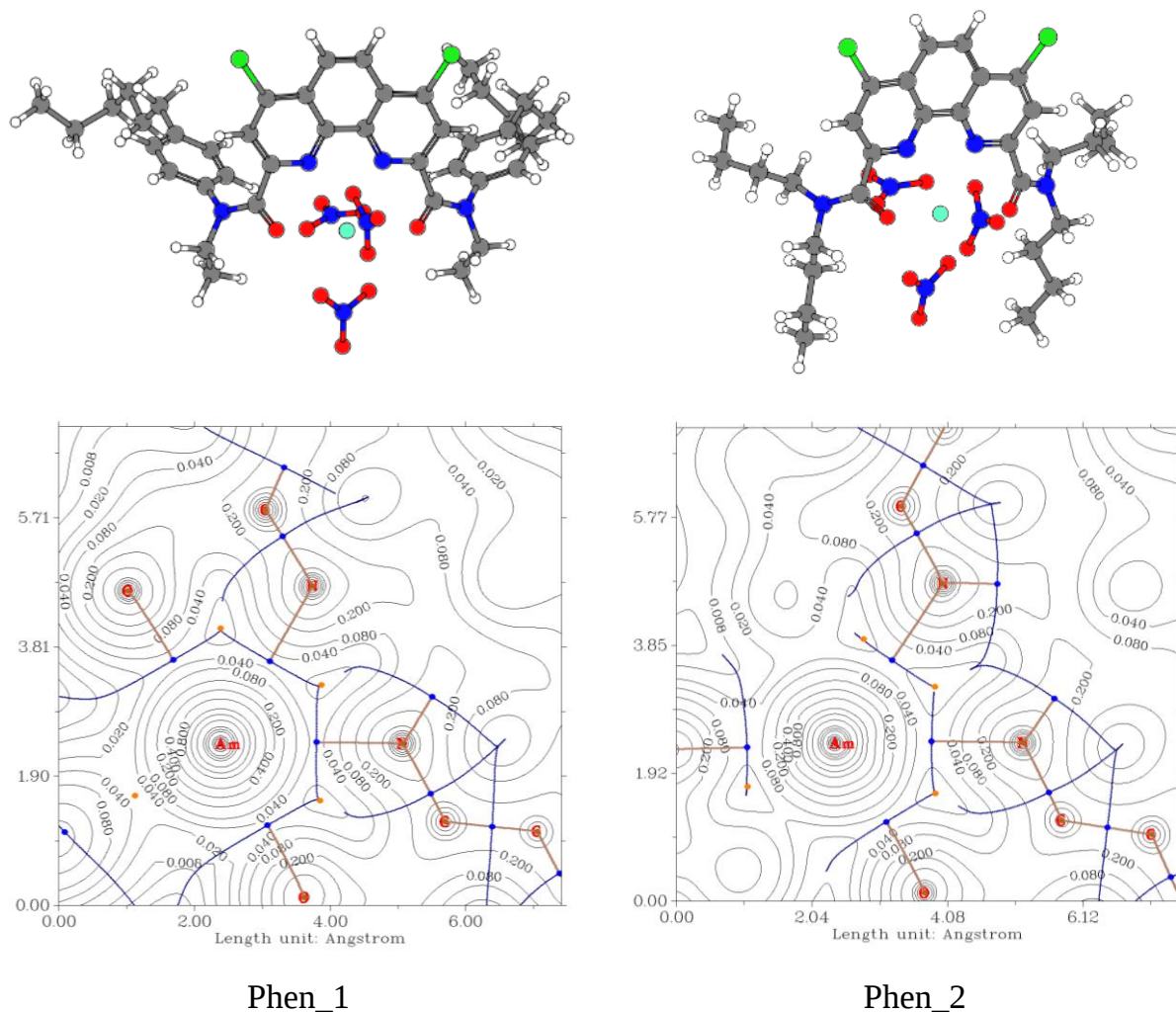


Рис. 8 Равновесная геометрия комплексов Am(III) с лигандами на основе фенантролиндикарбоновой кислоты и распределение электронной плотности в плоскости N-Am(III)-N.

Анализ структуры также позволяет выявить различные углы выхода иона металла из плоскости фенантролинового фрагмента. При этом, катион металла в любом комплексе связан в первую очередь с атомами кислорода, что видно из QTAИМ анализа. На графике, приведенном на рис. 9 показано изменение внутренней энергии лиганда при вращении связи C-C (изменении угла выхода кислорода из плоскости сопряженной ароматической системы). Рядом приведены соответствующие энергии предорганизации, определенные нами как разность энергии лиганда в конформациях, в которых он находится в свободном и связанном состоянии. Видно, что эти энергии (Табл. 1) заметно меньше в случае лиганда с

ароматическим заместителем, что говорит о большей эффективности экстракции в этом случае.

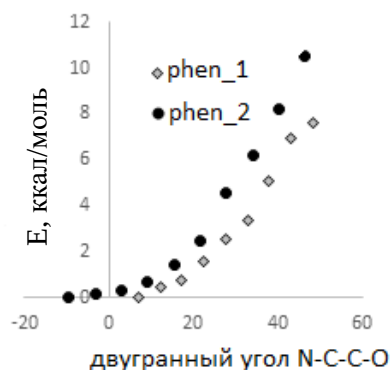


Рис. 9 Зависимость внутренней энергии лиганда от двугранного угла между карбонильным кислородом и фенантролиновым фрагментом.

Таблица 1. Энергии предорганизации лигандов при образовании комплексов с различными металлами

| Me\Лиганд | Phen_1 | Phen_2 |
|-----------|--------|--------|
| Am        | 4,9    | 4,1    |
| La        | 3,2    | 6,0    |
| Eu        | 4,0    | 5,6    |

Такой подход сам по себе предсказывает значения коэффициентов разделения, которые заметно больше экспериментально наблюдаемых [8]. Однако, в совокупности с анализом природы образуемой химической связи, приведенным выше (и его параметризацией), корректно воспроизводит экспериментально наблюдаемые тренды в 5 случаях из 6 (рис. 10).

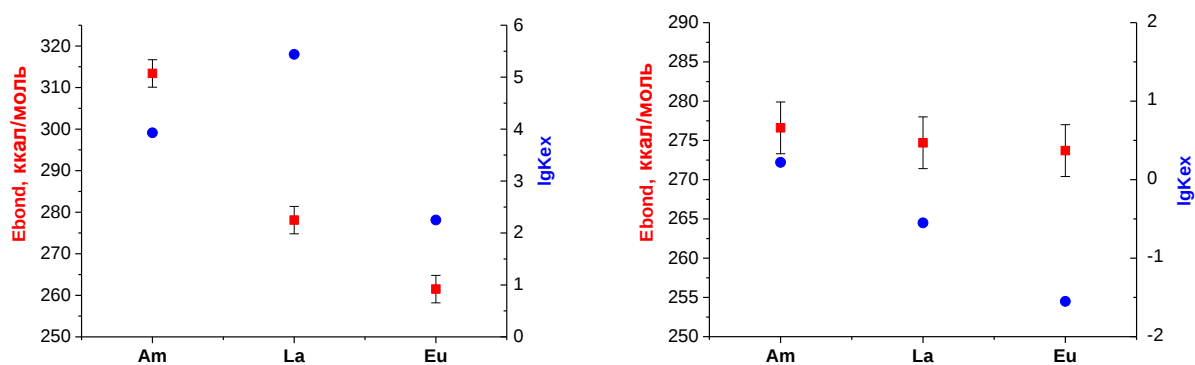


Рис. 10 Сравнение рассчитанных значений энергии связывания за вычетом энергии предорганизации с константами устойчивости комплексов на основе экстракционных данных для лигандов Phen\_1 (слева) и Phen\_2 (справа).

Таким образом, можно заключить, что неоднократно упоминавшийся в литературе эффект «аномального ароматического упрочнения» связан в первую очередь с предорганизацией лиганда в случае лиганлов на основе фенантролина.

### Конформационный анализ лигандов

Энергию предорганизации можно определить как разность внутренних энергий конформаций лиганда, соответствующих «свободному» лиганду в органической фазе и лиганду, связанному с катионом металла. Расчет энергии может проходить квантово-химически, при этом производится расчет внутренней энергии при фиксированном изменении значений двугранных углов, ответственных за необходимые для перехода конформационные преобразования молекулы. Результаты таких расчетов коррелируют с экспериментальными данными [9] по эффективности экстракции Eu(III) и Am(III) (рис. 11). Однако, процесс расчета подразумевает, что при изменении угла, на каждом этапе производится оптимизация геометрии, что может привести систему в состоянии храповика, когда вращение в обратную сторону (например, переход от положительных к отрицательным значениям двугранного угла) или дальнейший переход будет заметно менее выгодным.

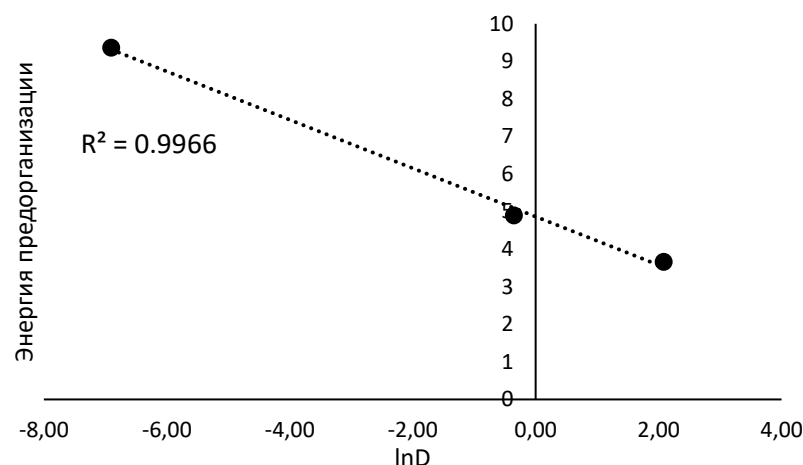


Рис. 11 Связь энергии предорганизации и коэффициента распределения Am(III).

Для устранения перечисленных недостатков, в работе предложен альтернативный гибридный подход, объединяющий стохастическую генерацию конформаций, молекулярно-динамический поиск локальных минимумов, и квантово-химический расчет внутренней энергии.

На первом этапе случайным образом генерировались конформации молекулы. Далее сгенерированные конформации оптимизировались методом молекулярной динамики с использованием силового поля UFF [10] для перехода от случайных конформаций к физически-разрешенным. После чего, энергия конформаций рассчитывалась с использованием DFT. Рассчитанные для 5 лигандов энергии приведены на рис. 12 как распределение относительно расстояний между двумя атомами кислорода в составе лиганда. Для всех исследованных лигандов, согласно предварительным квантово-химическим расчетам, свободная и связанная конформация определяются максимальным и минимальным значением расстояния O-O, соответственно.

Алгоритм в 11 случаях из 14 смог найти наиболее выгодную с точки зрения градиентного спуска конформацию, то есть, конформацию, соответствующую геометрии, оптимизированной в квантово-химическом пакете.

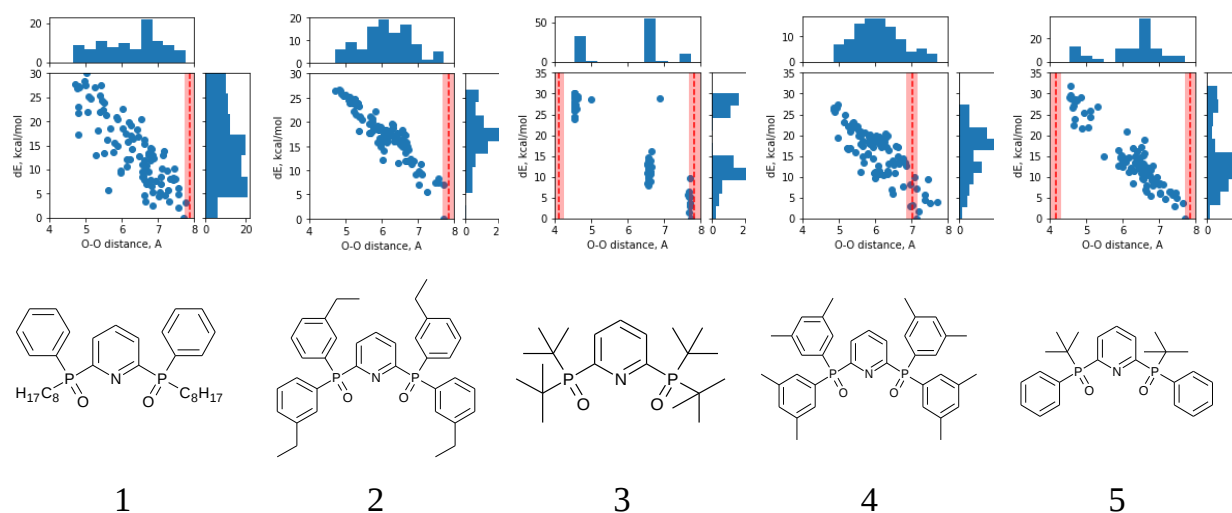


Рис. 12 Зависимость внутренней энергии различных лигандов от расстояния между атомами кислорода, рассчитанная с использованием предложенного в работе алгоритма.

Лиганды 3 и 5 отличаются отсутствием возможных конформаций, расположенных между «свободной» и «связанной». Можно предположить, что данные лиганды являются конформационно жесткими и переход в нужную конформацию для них невозможен, а процент лиганда, находящегося в ней, будет определяться условиями синтеза. То есть, исходя из наших предположений, они должны слабо связывать катионы металлы.

Для лигандов 1, 2 и 4 распределение конформаций относительно расстояния О-О ближе всего к нормальному. Можно сделать вывод, что они являются наиболее конформационно подвижными и будут показывать наилучшую эффективность экстракции среди исследованных.

Во всех вышеописанных случаях результаты предсказаний совпадают с экспериментальными данными. Таким образом, была показана важность вклада процесса предорганизации в комплексообразование и представлен новый гибридный подход к конформационному анализу, который может быть использован при дизайне лигандов. Кроме того, мы подтвердили и расширили на еще один класс лигандов вывод, сделанный нами в предыдущем разделе: эффект «аномального ароматического упрочнения» является следствием предорганизации лиганда.

### **Оценка вклада электростатического взаимодействия в селективность конформационно-жестких лигандов.**

Одним из выводов, сделанных ранее в данной работе, был электростатический характер взаимодействия N-/O- донорных лигандов с катионами лантаноидов и вклад такого взаимодействия в комплексообразование актиноидов.

Было рассчитано изменение частичного заряда на атоме кислорода при выходе его из плоскости ароматической системы для лигандов из класса пиридинкарбоновых кислот. На основании этого и исходя из известной формулы энергии взаимодействия точечных зарядов была сделана оценка вклада электростатического взаимодействия в образование связи металл-лиганд для ряда лантаноидов (рис. 13)

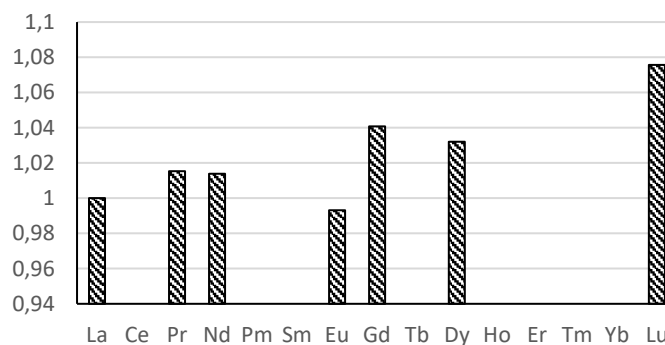


Рис. 13 Относительный (нормировка по La(III)) вклад в энергию кулоновского взаимодействия катиона металла с атомами кислорода фенилэтилдиамида пиридиндикарбоновой кислоты.

### **Моделирование радиационной стойкости**

Моделирование эффекта гамма-радиолиза лигандов проводилось путем расчета индексов Фукуи [11,12], описывающих реакционную способность атомов молекулы относительно возможных радикальных реакций и оценке порядка связей в каркасе лиганда.

На рис. 14 приведены предсказанные реакционные центры и наиболее слабые связи для диамида фенантролиндикарбоновой кислоты. Согласно приведенным данным, атомы C2 и C4 (как и симметричные им C2' и C4') являются наиболее реакционноспособными в фенантролиновом фрагменте молекулы.

Экспериментально, методом масс-спектрометрии с ионизацией в электроспрее, было отмечено замещение радикалов хлора при атоме С4 на гидрокси- (с облучением или без облучения) или алкокси- (только при облучении) группы. Также были найдены и ди-замещенные продукты, но в заметно меньших количествах.

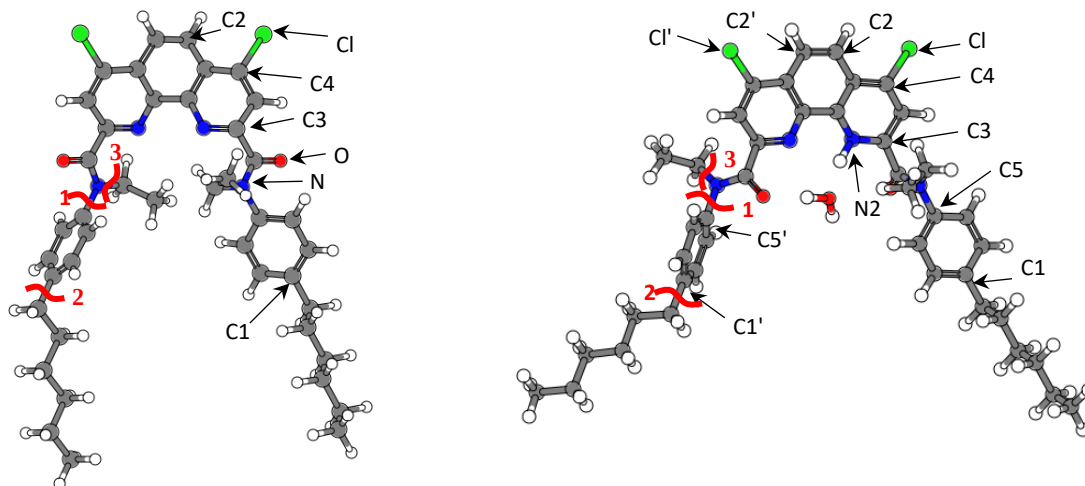


Рис. 14 Атомы с наибольшим значением «радикальных» индексов Фукуи (черные стрелки) и связи с наименьшим порядком (МВО, красные линии) для (1) (слева) и (1)<sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup></sub> (справа).

Причем протонирование лиганда (образование комплекса с ионом гидроксония) приводит к перераспределению электронной плотности. Так, величина радикального индекса Фукуи при атоме С4 возрастает от 0,026 до 0,076, в то время как при атоме С2 наблюдается уменьшение от 0,046 до 0,022. Так как протонирование в данном случае проходит несимметрично, активируется только атом С4, в то время как симметричный ему С4' продолжает оставаться неактивным. Это коррелирует с экспериментальными данными о замещении хлора: оно проходит более интенсивно и приводит, в основном, к образованию монозамещенных продуктов.

Если же перейти к количественной оценке устойчивости, но необходимо ввести нормировку на имеющиеся экспериментальные данные, приведенные в работе [13]. Для этого, были введены дополнительные поправки, учитывающие изменения реакционной способности и доступности атомов в процессе конформационных преобразований. На рис. 15 приведено сравнение теоретической

оценки радиационной стойкости с экспериментально полученными кинетическими константами радиационного разложения.

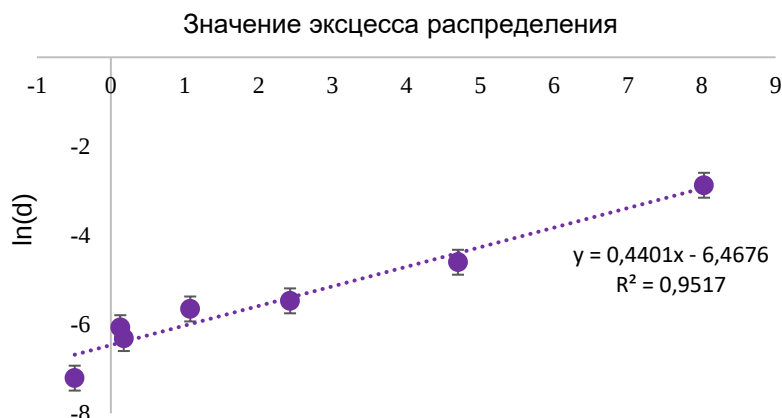


Рис. 15 Зависимость логарифма констант скорости реакции радиолитического разложения [КГр<sup>-1</sup>] ЭДТА, ДОТА, ФО-1, Д2ЭГФК, ТБФ, ДБ-18-краун-6 и ТОФО от теоретически рассчитанной активности.

Ошибка предсказания логарифма константы разложения (среднеквадратическое отклонение), полученное предложенным способом, составила 0,28.

## Выводы

1. Построена численная модель типа «структура-свойство», значительно превосходящая существующие аналоги и позволяющая предсказывать константы устойчивости комплексов трёхвалентных лантаноидов и америция с органическими лигандами. Проверка на экспериментальных данных показала, что модель позволяет предсказывать значения констант устойчивости комплексов с точностью, достигающей (в зависимости от целевого металла) 1.4 [lgK].

2. Для анализа модели, впервые был применен вариационный подход, который позволил выявить количественный и аддитивный вклад фрагментов молекулы в значение полученной константы. Было показано, что наибольшую роль играет взаимное расположение центров связывания в лиганде.

3. Анализ природы химической связи металл-гетероатом в комплексах лигандов на основе диамидов фенантролиндикарбоновой кислоты показал наличие ковалентного вклада в случае Am(III), Cm(III) и La(III) и его отсутствие для Eu(III).

4. Показано, что эффект «аномального ароматического упрочнения», неоднократно упоминавшийся в литературе, связан с конформационной предорганизацией лиганда. Сочетание анализа химической связи с оценкой энергии предорганизации позволило правильно предсказать тренды в разделении Ln(III), Eu(III) и Am(III). Для оценки конформационной подвижности лигандов был разработан новый гибридный метод, значительно ускоряющий процесс анализа.

5. Была разработана методика предсказания продуктов гамма-радиолиза экстрагентов, основанная на квантовохимическом расчете их электронной структуры. Разработанная методика была также проверена на экспериментальных данных. Погрешность теоретически рассчитанных значений радиационной устойчивости составила 0.28 [ln d, Гр<sup>-1</sup>]

### Литература

1. Gedeck P., Rohde B., Bartels C. QSAR - How Good Is It in Practice ? Comparison of Descriptor Sets on an Unbiased Cross Section of Corporate Data Sets // J. Chem. Inf. Model. 2006. Vol. 46, № 5. P. 1924–1936.
2. Rogers D., Hahn M. Extended-connectivity fingerprints // J. Chem. Inf. Model. 2010. Vol. 50, № 5. P. 742–754.
3. Lundberg S.M., Lee S.-I. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions // Advances in Neural Information Processing Systems 30 / ed. Guyon I. et al. Curran Associates, Inc., 2017. P. 4765–4774.
4. Pyykko P. Relativistic effects in structural chemistry // Chem. Rev. 1988. Vol. 88. P. 563–594.
5. Douglas M., Kroll N.M. Quantum electrodynamical corrections to the fine structure of helium // Ann. Phys. (N. Y). 1974. Vol. 82, № 1. P. 89–155.
6. Hess B.A. Applicability of the no-pair equation with free-particle projection operators to atomic and molecular structure calculations // Phys. Rev. A. American Physical Society, 1985. Vol. 32, № 2. P. 756–763.
7. Bader R.F.W. Atoms in Molecules: A Quantum Theory: Oxford Univ. Press. Oxford, 1990.
8. Матвеев П.И. Экстракционные системы на основе диамидов 4,7- замещённых фенантролиндикарбоновых кислот для выделения и разделения америция(III) и кюрия(III). МГУ, 2019.
9. Андреади Н.Г. Жидкостная экстракция An(III) и Ln(III) N-гетероциклическими

- фосфиноксидами и ароматическими фосфорсодержащими кислотами. МГУ, 2018.
10. Rappé A.K.K. et al. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations // J. Am. Chem. Soc. 1992. Vol. 114, № 25. P. 10024–10035.
  11. Gazquez J.L., Mendez F. The Hard and Soft Acids and Bases Principle: An Atoms in Molecules Viewpoint // J. Phys. Chem. 1994. Vol. 98, № 17. P. 4591–4593.
  12. Mendez F., Gazquez J.L. Chemical reactivity of enolate ions: the local hard and soft acids and bases principle viewpoint // J. Am. Chem. Soc. ACS Publications, 1994. Vol. 116, № 20. P. 9298–9301.
  13. Смирнова А.А. Теоретическое и экспериментальное исследование радиационной стойкости диамидов и фосфиноксидов N-гетероциклических соединений. МГУ, 2019.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus.**

1. Benzoazacrown compound: a highly effective chelator for therapeutic bismuth radioisotopes / Matazova Ekaterina V., Egorova Bayirta V., Konopkina Ekaterina A., Aleshin Gleb Yu, Zubenko Anastasia D., Mitrofanov Artem A., Karpov Kirill V., Fedorova Olga A., Fedorov Yuri V., Kalmykov Stepan N. // MedChemComm., 2019,10, 1641-1645 2019. (IF 2.394)
2. Novel pyridine-containing azacrown-ethers for the chelation of therapeutic bismuth radioisotopes: complexation study, radiolabeling, serum stability and biodistribution / Egorova B.V., Matazova E.V., Mitrofanov A.A., Aleshin G.Yu, Trigub A.L., Zubenko A.D., Fedorova O.A., Fedorov Yu V., Kalmykov S.N. // Nuclear Medicine and Biology., 2018, 60, 1–10. (IF 2.292)
3. Testing a simple approach for theoretical evaluation of radiolysis products in extraction systems. a case of N,O-donor ligands for Am/Eu separation / Matveev P.I., Mitrofanov A.A., Petrov V.G., Zhokhov S.S., Smirnova A.A., Ustynyuka Yu A., Kalmykov S.N. // RSC advances., 2017, 7, 55441–55449. (IF 3.049)
4. Pyridinedicarbocyclic acid diamides as selective ligands for extraction and separation of trivalent lanthanides and actinides: DFT study / Ustynyuk Yuri A., Gloriov Igor P., Kalmykov Stepan N., Mitrofanov Artyom A., Babain Vassily A., Alyapyshev Mikhail Yu, Ustynyuk Nickolay A. // Solvent Extraction and Ion Exchange., 2014, 32, 508–528. (IF 2.034)

**Иные публикации**

5. De novo design of ligands for selective trivalent f-elements complexation / Artem Mitrofanov, Boris Sattarov, Stepan Kalmykov, Valery Tkachenko // 258th ACS National Meeting & Exposition, Сан-Диего, США, 24 августа - 29 сентября 2019
6. Жидкостная экстракция An(III) и Ln(III) N-гетероциклическими фосфиноксидами / Андреади Н.Г., Матвеев П.И., Митрофанов А.А., Борисова Н.Е., Закирова Г.Г., Петров В.Г., Белова Е.В., Калмыков С.Н., Мясоедов Б.Ф. // IX Российская конференция с международным участием «Радиохимия 2018», 17–21 сентября 2018г., Санкт-Петербург, г. Санкт-Петербург, Россия, 17-21 сентября 2018
7. Экспериментальное и теоретическое исследование гамма-радиолиза диамидов N-гетероциклических кислот / Смирнова А.А., Матвеев П.И., Митрофанов

- А.А., Жохов С.С., Петров В.Г., Устынюк Ю.А., Калмыков С.Н. // IX Российская конференция с международным участием «РАДИОХИМИЯ-2018», Санкт-Петербург, Россия, 17-21 сентября 2018
8. Am/Eu complexes with N-/O-donor ligands. Extractant design / Petr Matveev, Nikolay Andreadi, Anna Volkova, Vladimir Petrov, Stepan Kalmykov, Artem Mitrofanov // 16th International Congress of Quantum Chemistry, Ментон, Франция, 18-23 июня 2018
  9. Deep learning approach for An/Ln separation problem / Artem Mitrofanov, Petr Matveev, Stepan Kalmykov, Vladimir Petrov, Valery Tkachenko, Alexandru Korotcov // 18th Radiochemical Conference, Mariánské Lázně, Чехия, 13-18 мая 2018
  10. Applications of convolutional neural networks for computational chemistry / Artem Mitrofanov, Valery Tkachenko, Rick Zakharov, Alexandru Korotcov, Boris Sattarov // 255th ACS National Meeting & Exposition, Новый Орлеан, США, 18-22 марта 2018
  11. Deep learning approach to computational chemistry of lanthanides / Artem Mitrofanov, Valery Tkachenko, Peter Matveev, Alexandru Korotcov, Rick Zakharov // 255th ACS National Meeting & Exposition, Новый Орлеан, США, 18-22 марта 2018
  12. Theoretical investigation of organic ligands radiation stability / Mitrofanov A., Smirnova A., Matveev P., Petrov V., Kalmykov S. // WATOC 2017 - 11th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, Мюнхен, Германия, 27 августа - 1 сентября 2017
  13. Theoretical modelling of An(III)/Ln(III) separation / Artem Mitrofanov, Anzhelika Yakusheva, Stepan Kalmykov // ATALANTE 2016, Монпелье, Франция, 5-10 июня 2016
  14. Theoretical modeling of lanthanides extraction separation process / Artem Mitrofanov, Stepan Kalmykov // The 15th International Congress of Quantum Chemistry, Пекин, Китай, 8-13 июня 2015