

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный
исследовательский центр «Курчатовский институт»

На правах рукописи



Лазаренко Владимир Александрович

**СТАНЦИЯ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА НА
КУРЧАТОВСКОМ ИСТОЧНИКЕ СИНХРОТРОННОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ: РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
МЕТОДИЧЕСКОЙ БАЗЫ И ПРИКЛАДНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

1.3.2. Приборы и методы экспериментальной физики

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

д.ф.-м.н. Зубавичус Ян Витаутасович

Москва, 2025

Оглавление

<i>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ</i>	5
<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	6
<i>Актуальность работы.....</i>	6
<i>Научная новизна</i>	6
<i>Постановка задачи.....</i>	7
• Демонстрация повышения экспериментальных возможностей универсальной станции «РСА» в сравнении со станцией «Белок»	7
• Тестирование на универсальной станции «РСА» методики решения фазовой проблемы за счет учета радиационного разрушения кристаллов белка в процессе сбора дифракционных данных для расширения экспериментальных возможностей.....	7
• Решение пространственных структур ряда новых соединений различной сложности, в том числе - структур функциональных органических соединений, металлоорганических координационных полимеров, пептидов и белковых молекул.	7
<i>Основные положения, выносимые на защиту.....</i>	8
<i>Личный вклад автора</i>	8
<i>Апробация работы</i>	9
<i>Публикации</i>	9
<i>Структура и объем диссертации.....</i>	9
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕНТГЕНОВСКОЙ МОНОКРИСТАЛЬНОЙ ДИФРАКЦИИ	10
ОБЩАЯ ТЕОРИЯ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ	10
<i>1.1 Эксперимент по монокристалльной дифракции и его возможности</i>	10
<i>1.2 Структура кристалла и обратное пространство.....</i>	16
<i>1.2 Рассеяние рентгеновского излучения атомами и молекулами</i>	19
<i>1.3 Рассеяние рентгеновского излучения бесконечным кристаллом</i>	23
<i>1.4 Температурный фактор</i>	25
<i>1.5 Построение Эвальда</i>	26
МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ФАЗОВОЙ ПРОБЛЕМЫ	28

1.6	Основная идея прямых методов	28
1.7	Первые попытки решения	29
1.8	Унитарные и нормированные структурные факторы	29
1.9	Структурные инварианты и семиварианты	31
1.10	Основные прямые методы	33
1.10.1	Функция Паттерсона	33
1.10.2	Уравнение Сайяра	35
1.10.3	Триpletное отношение и «формула тангенса»	36
1.10.4	Метод двойственного пространства	38
1.10.5	Intrinsic phasing	39
1.11	Другие методы решения фазовой проблемы	40
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАНЦИИ НА ИСТОЧНИКЕ СИНХРОТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КУРЧАТОВСКОГО ИНСТИТУТА		44
2.1	Станция «Белок»	44
2.2	Станция «РСА»	51
СТРАТЕГИИ ПРОВЕДЕНИЯ МОНОКРИСТАЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА		57
2.3	Теоретические аспекты выбора стратегии реального эксперимента	60
ОБРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОНОКРИСТАЛЬНЫХ ДАННЫХ		68
2.4	Поиск точек, индексирование, интегрирование, шкалирование	68
2.4.1	XDS	69
2.4.2	POINTLESS и XPREP	77
2.5	Учет поглощения	78
2.6	Решение структуры	81
2.7	Уточнение модели	82
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И РЕШЕННЫЕ СТРУКТУРЫ		86
3.1	Решение фазовой проблемы с помощью R.I.P.	86
3.2	Сравнение экспериментальных возможностей станции «Белок» и станции «РСА»	88
3.3	Пример улучшения получаемых данных с помощью оптимизации стратегии эксперимента	95
3.4	Эксперимент в наклонной геометрии	98
3.5	Йодид формамидиния	99

3.6 Структура (ThioH) ₂ [OsX ₆] (X = Cl, Br).....	103
3.7 Комплекс осмия [(NH ₂) ₂ CSSC(NH ₂) ₂] ₂ [Os ^{IV} Cl ₆]Cl ₂ ·3H ₂ O	106
3.8 Теноксикам.....	108
3.9 Fe (III) с салицилальдегид семикарбозоновым лигандом	111
3.10 Комплексов переходных металлов азометинов 2-N тозиламинобензальдегида.....	116
3.11 Fe (III) с салицилальдегид семикарбозоновым лигандом	124
3.12 Комплекс спиропирана с хлоридом цинка.....	126
3.13 Металлоорганические каркасы	128
3.13.1 MOF на основе додекануклеиновых Zn(II)-карбоксилатных колес	129
3.13.2 MOF на основе многоядерных катионов лантаноидов и кластерных анионов рения	133
3.13.3 Кристаллическая структура трис-(2,3,5,6-тетрафторбензоато)скандия.....	136
3.13.3 MOF на основе октафторбифенил-4,4'-дикарбоксилата и катионов Zn	138
3.14 Аналог соматостатина.....	141
3.15 Лакказа из базидиальных грибов	145
3.16 Новый кальциевый индикатор NCaMP7	147
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	149
БЛАГОДАРНОСТИ	150
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (ДИССЕРТАЦИИ)	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	156

Список используемых сокращений

CCD – charge-coupled device (прибор с зарядовой связью)

CCDC – Cambridge Crystallographic Data Centre (Кембриджский центр кристаллографических данных)

EF – электролюминесцентным

FA – формамидиний ($\text{NH}_2\text{-CH=NH}_2^+$)

MA – метиламмоний

MAD – multiwavelength anomalous diffraction (многоволновая аномальная дифракция)

MIR – multiple isomorphous replacement (множественное изоморфное замещение)

MOF – metal-organic frameworks (металл-органический каркас)

MR – molecular replacement

MX – macromolecular crystallography (белковая кристаллография)

SAD – Single-wavelength anomalous diffraction

SAXS – small-angle X-ray scattering (малоугловое рентгеновское рассеяние)

SIR – Single Isomorphous Replacement (однократное изоморфное замещение)

PDB – protein data bank (банк белковых структур)

PP – phase problem (фазовая проблема)

RIP – Radiation damage Induced Phasing (фазирование вызванное радиационными повреждениями)

МОКП – металлоорганический координационный полимер

УФ – ультрафиолет

КИСИ – Курчатовский Источник Синхротронного Излучения

РСА – рентгеноструктурный анализ

СИ – синхротронное излучение

Введение

Актуальность работы

На данный момент монокристалльная дифракция остается самым востребованным и распространенным методом для решения пространственных структур различной сложности для задач координационной, органической, структурной химии и биологии. Использование источника синхротронного излучения для проведения такого типа экспериментов позволяет достигать высокого разрешения и качества получаемых данных за наикротчайшее время.

Исследования в области структурной химии и биологии являются частью огромного количества научных исследований в современном мире. Несмотря на повседневное постоянное увеличение спроса на решение задач координационной химии и, соответственно, работу с малыми молекулами, количество синхротронных станций для исследования монокристалльной дифракции на малых молекулах в мире мало, что делает каждую из них уникальным научным прибором. Для расширения экспериментальных возможностей и исследуемых объектов, одна из установок Курчатовского источника синхротронного излучения была переориентирована для работы с кристаллическими образцами различных типов в режиме массовых потоковых измерений, что позволило ей стать прибором, не имеющим аналогов в России.

Научная новизна

Впервые в России запущена универсальная дифракционная станция (РСА) объединяющая в себе возможность работы с монокристалльными образцами низкомолекулярных соединений, макромолекул, а также с порошковыми образцами. Показаны возможности станции «РСА» для проведения дифракционных исследований кристаллических объектов после замены дифрактометра. Решено 28 новых кристаллических структур

различной степени сложности для широкого спектра химических и биологических соединений в рамках проведения данной работы.

Постановка задачи

Целью работы было создание и введение в эксплуатацию универсальной станции рентгеноструктурного анализа на базе Курчатовского источника синхротронного излучения для анализа кристаллических структур белков, малых молекул и порошковых материалов, которая существенно расширила экспериментальные возможности. Для достижения этой цели были решены следующие задачи:

- Выбор оптимальной оптической схемы станции рентгеноструктурного анализа на КИСИ. Проведение пуско-наладочных работ и ввод станции в эксплуатацию
- Оптимизация проведения дифракционного эксперимента и методик обработки экспериментальных данных для разных классов объектов.
- Демонстрация повышения экспериментальных возможностей универсальной станции «РСА» в сравнении со станцией «Белок»
- Тестирование на универсальной станции «РСА» методики решения фазовой проблемы за счет учета радиационного разрушения кристаллов белка в процессе сбора дифракционных данных для расширения экспериментальных возможностей.
- Решение пространственных структур ряда новых соединений различной сложности, в том числе - структур функциональных органических соединений, металлоорганических координационных полимеров, пептидов и белковых молекул.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Созданная и введенная в эксплуатацию на Курчатовском источнике синхротронного излучения (КИСИ) универсальная дифракционная станция обеспечивает возможность проведения экспериментов по решению кристаллических структур различной сложности с разрешением до $0.63 \text{ \AA}$ (при длине волны в $0.75 \text{ \AA}$) для кристаллов с минимальным размером 5 мкм , а также кристаллов с элементарной ячейкой объемом до $8 \times 10^6 \text{ \AA}^3$, что подтверждается результатами измерений (полная расшифровка и уточнение структуры) для 28 кристаллов разных классов соединений.
2. Разработанная и оптимизированная стратегия проведения дифракционного эксперимента, адаптируемая под класс сложности образца, за счет оптимизации углов съемки и наклона детектора, позволяет повысить разрешающую способность получаемых данных и сократить время эксперимента по сравнению со стандартными протоколами.
3. Метод решения фазовой проблемы для макромолекулярных кристаллов, основанный на анализе радиационно-индуцированного изменения интенсивностей (RIP-метод), позволяющий определять начальные фазы для белковых структур, расширяет экспериментальные возможности станции.

Личный вклад автора

В основу работы положены результаты научных исследований, выполненных автором за время учебы в заочной аспирантуре и работы в должности инженера-исследователя в НИЦ «Курчатовский институт». Автор непосредственно принимал участие во введении станции в эксплуатацию, всех проведенных измерениях с использованием синхротронного излучения, планировании экспериментов, обработки дифракционных данных, решения

пространственных структур, расчета прохождения пучком фотонов оптической схемы станции и написании статей.

Апробация работы

Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

- IX Национальная кристаллохимическая конференция, Суздаль, 2020
- Инновационные технологии в электронике и приборостроении, Москва 2020
- X Национальная кристаллохимическая конференция, Черноголовка 2021
- 25th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Прага 2021.
- I Международной конференция Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials, Институт Катализа СО РАН, Новосибирск 2022
- II Международная конференция Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials, Институт Катализа СО РАН, Новосибирск 2023
- Международной конференции “Конгресс пользователей ЦКП СКИФ: перспективные исследования с использованием синхротронного излучения”, Новосибирск 2025

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в 30 печатных работах, включая 15 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК и 15 тезисов докладов. Также зарегистрирован 1 результат интеллектуальной деятельности (программа для ЭВМ).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 главы, заключения и библиографии, общий объем диссертации 182 страницы, включая 55 рисунков и 19 таблиц. Библиография включает 204 источника.

Глава 1. Теоретические основы рентгеновской монокристалльной дифракции

Общая теория рентгеновской дифракции

1.1 Эксперимент по монокристалльной дифракции и его возможности

Интерес человечества к пониманию состава материи до мельчайших деталей можно проследить в глубокое прошлое до античных времен через философские трактаты. Однако экспериментальные данные, из которых можно было бы восстановить модель трехмерной атомной структуры вещества, не были доступны до открытия рентгеновского излучения 8 ноября 1895 г. [1] Вильгельмом К. Рентгеном. Его открытие новых, невидимых человеческому глазу лучей с уникальными физическими свойствами привело к новаторским экспериментам Макса фон Лауэ и его коллег [2], за которыми последовали эксперименты Уильяма Генри и Уильяма Лоуренса Брэгга [3], которые в корне изменили наше понимание жизни на Земле. Так появился метод рентгеновской кристаллографии, которая до сих пор является основной методикой решения кристаллических структур веществ от простейших солей до сложных макромолекулярных комплексов.

Вскоре после открытия рентгеновских лучей было проведено множество экспериментов для выяснения их истинной природы. Они включали в себя эксперименты с применением магнитных полей, являвшиеся попыткой доказать, что это частицы, и эксперименты, направленные на выявление волновых свойств путем исследования показателя преломления рентгеновских лучей с помощью щелевых экспериментов, но ни один из них не был успешным. В 1896 г. Стоукс и Вихерт выдвинули гипотезу, что потеря энергии, которую испытывает электрон при воздействии на катод, преобразуется в «импульсные» короткие волны, состоящие из электромагнитных импульсов, которые сферически распространяются вокруг

электрона со скоростью света [4]. Основываясь на этой гипотезе, в 1897 году Дорн попытался оценить количество энергии, выделяющейся при торможении электрона. Впоследствии, Вильгельм Вейн в процессе своих экспериментов по наблюдению фотоэлектронного эффекта определил приблизительную длину волны рентгеновского излучения как 7×10^{-9} см, что в тысячи раз меньше длины волны видимого света. Эта оценочное значение длины волны было одним из возможных объяснений всем неудачным экспериментам, касающимся попыток измерения показателя преломления рентгеновских лучей.

Следуя результатам Вейна, Макс фон Лауэ провел эксперимент по проверке волновой природы рентгеновских лучей, используя кристаллы в качестве решетки для наблюдения интерференционных эффектов, поскольку их межатомное расстояние оценивалось сопоставимым с длиной волны рентгеновских лучей. Эксперимент был проведен его коллегами Фридрихом и Книппингом в 1912 году [2] в Мюнхене. Они помещали сульфат меди ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$), и другие кристаллические образцы минералов под белый (полихроматичный) рентгеновский пучок и задетектировали рентгеновское излучение, прошедшее через кристалл на фотографической пленке (рисунок 1), такая картина сейчас называется Лауэ-граммой.

Хотя первоначальная интерпретация полученной дифракционной картины фон Лауэ оказалась неверной (он объяснил это интерференцией индуцированной флуоресценции атомов в кристалле), это открытие не только продемонстрировало волновую природу рентгеновских лучей, но заставило ученых осознать одну из самых важных возможностей рентгеновской кристаллографии. Как прямое следствие из полученной дифракционной картины, можно было получить межатомные расстояния внутри кристалла. Следовательно, впервые стало возможным получить атомную модель вещества. Этот эксперимент, вследствие его огромного влияния на научное сообщество, был удостоен Нобелевской премии по физике в 1914 году.

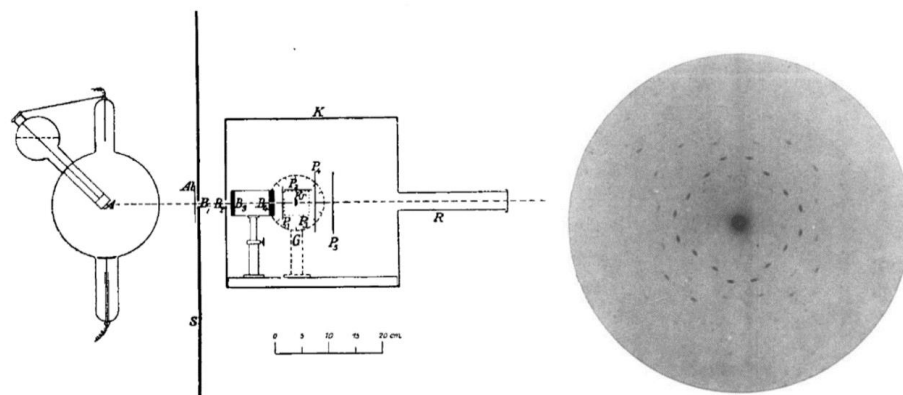


Рисунок 1 – Схема первых рентгеновских кристаллографических экспериментов Фридриха, Книппинга и фон Лауэ. Экспериментальная установка с рентгеновской трубкой и светочувствительной пленкой слева и первая дифракционная картина, полученная для CuSO_4 справа [2]

В последующие два года У.Л. Брэгг и его отец У.Х. Брэгг успешно интерпретировали результаты фон Лауэ, разработав аналогичную экспериментальную установку (заменив пленку ионизационной камерой, за раз последовательно наблюдая отдельные пики) и смогли определить решить первые кристаллические структуры: NaCl , KCl , KBr и KI [3]. Данная работа была удостоена Нобелевской премии по физике 1915 года.

В течении прошлого столетия наши знания о строении вещества и рентгеновских лучах значительно расширились, хотя базовая экспериментальная геометрия, предложенная фон Лауэ и Брэггами, не претерпела существенных изменений в современных кристаллографических экспериментах.

Рентгеновские лучи – это электромагнитные волны, по значению энергии расположенные между УФ и γ -лучами с энергиями фотонов в диапазоне от 100 эВ до 100 кэВ. Как и в случае с любым видом излучения, интенсивное воздействие рентгеновского излучения на вещество может привести к его повреждению. Вероятность взаимодействия между рентгеновскими лучами с энергией фотона E и атомом, точнее электронной оболочкой атомного ядра (т.к. сечение рассеяния на протонах атомного ядра

на порядки меньше сечения рассеяния на электронной оболочке), с атомным номером Z определяется как Z^3/E^3 . В результате жесткие рентгеновские лучи с $E > 5$ кэВ имеют уменьшенное сечение фотоэлектронного поглощения, что приводит к увеличению глубины проникновения. Это делает их идеально подходящими для структурной визуализации материалов, включая медицинскую радиографию, томографию, а также рентгеновскую кристаллографию. Последняя и является предметом данной диссертационной работы.

Взаимодействие между рентгеновскими лучами и электронами атомов в кристалле приводит к интерференции рентгеновских лучей вокруг центра рассеяния. Рентгеновские лучи, как и любое электромагнитное излучение, взаимодействуют с веществом посредством двух основных процессов: когерентного (упругого) и некогерентного (неупругого) рассеяния.

- Когерентное рассеяние (описываемое теорией Дж. Томсона) происходит без изменения энергии фотона, но со сдвигом его фазы на π . Падающая волна вызывает вынужденные колебания заряженных частиц, которые в свою очередь становятся источниками вторичного излучения той же частоты со сферическим волновым фронтом.
- Некогерентное рассеяние (эффект Комптона) сопровождается потерей энергии фотоном, в результате чего длина волны рассеянного излучения увеличивается.

Вклад в рассеяние вносят преимущественно электроны атома. Протоны, обладая значительно большей массой, практически не откликаются на высокочастотные колебания ($\sim 10^{18}$ Гц) рентгеновского поля. Следовательно, каждый электрон, а значит и каждый атом кристаллической решетки, выступает источником вторичных когерентных волн.

Дифракционная картина возникает вследствие интерференции этих волн, рассеянных упорядоченной структурой. Волны, рассеянные в определенном направлении, могут как усиливать, так и гасить друг друга,

формируя характерное распределение интенсивности, которое регистрируется детектором ионизирующего излучения.

Некогерентное рассеяние, как правило, не учитывается при описании эксперимента по рентгеноструктурному анализу и вносит вклад лишь в радиационное повреждение образца в процессе эксперимента.

Комбинируя информацию, полученную по дифракционной картине, включая углы, относительные положения и интенсивности этих дифракционных пиков (на данном этапе, не рассматривая фазовую проблему), можно рассчитать карту электронной плотности исследуемого объекта. Результирующая электронная плотность дает важную информацию об атомных положениях, их заселенности и разупорядоченности самого кристалла.

Структурные кристаллографические исследования могут быть проведены с помощью рентгеновских лучей, нейтронов или электронов. Дифракция рентгеновских лучей является наиболее широко используемым методом исследования атомной структуры в научном сообществе на данный момент. Электронная и нейтронная дифракция имеют свои уникальные возможности и особенности, но до сих пор не могут обогнать рентгеновскую, прежде всего, по объемам проводимых исследований.

Техника рентгеновской кристаллографии широко используется в области материаловедения, поскольку многие свойства материалов напрямую связаны с их атомной структурой и симметрией. С помощью рентгеновского излучения на данный момент решено наибольшее количество опубликованных в международных базах данных атомных структур веществ различной сложности.

С момента первых экспериментов с помощью рентгеновского излучения прошло более 100 лет. Технологическое развитие источников излучения, а также способов его детектирования и развитие ЭВМ сделало из

одного кропотливого и долгого эксперимента спектр экспресс-методик, способных покрыть практически все структурные задачи, необходимые для изучения вещества. А открытие синхротронного излучения и начало массового строительства в экономически развитых странах специализированных источников такого типа, обладающих интенсивностью излучения на порядки выше лабораторных, сделало возможным собирать дифракционные данные в кратчайшие сроки и при этом исследовать образцы размером в несколько микрон. И ранее обреченные на провал на лабораторном источнике эксперименты могут быть реализованы на синхротронных станциях с высокой точностью.

Несмотря на повседневное увеличение спроса, на решение задач координационной химии и соответственно работы с малыми молекулами [5]-[8], количество синхротронных станций для монокристалльной дифракции на малых молекулах мало. Во многом это объясняется тем, что для низкомолекулярных соединений часто технических не сложно вырастить кристаллы достаточного размера и хорошего качества, на которых можно провести эксперимент на рентгеновской трубке. Но для кристаллов размером до 100 мкм и меньше, синхротронные станции становятся основным решением. Среди недавно введенных в эксплуатацию станций, в основном или частично предназначенных для низкомолекулярной кристаллографии [9], можно назвать I19 на синхротроне DIAMOND [10][11], MX1 на австралийском синхротроне [12] и BL2D-SMC на источнике света Pohang [13], а как пример установки успешно работающей в данной области уже около 10 лет, можно назвать станции 11-3-1 [14] и 12-2-2 [15] на Advanced Light Source. Станций по белковой кристаллографии, наоборот много, они присутствуют практически на каждом синхротроне. В основном, это связано с особой важностью биологических задач в современном мире, а также особенностями кристаллов макромолекул, из-за которых сбор данных на лабораторном источнике становится практически невозможным.

Использование источника синхротронного излучения для экспериментов с кристаллами низкомолекулярных соединений позволяет проводить эксперименты на небольших (порядка микрона) и несовершенных кристаллах, уменьшает время эксперимента, а также существенно улучшает разрешение и позволяет собирать данные на больших углах 2θ .

1.2 Структура кристалла и обратное пространство

С физической точки зрения, кристалл представляет собой твердый гомогенный материал, который состоит из упорядоченного массива атомов или молекул и обладает трехмерной периодичностью. Его также можно определить как свертку преобразования Фурье функции решетки с содержанием элементарной ячейки (электронной плотности), к которой мы еще вернемся. Важным «справочником» по рентгеновской кристаллографии являются книги «Основы кристаллографии» Кармело Джаковаццо, «Определение структуры с помощью рентгеновской кристаллографии» Марка Ладда, а также «Кристаллография» Чупрунова [16]-[18].

Наименьшей повторяющейся единицей кристалла, обладающей всеми элементами симметрии точечной группы, является элементарная ячейка, оси которой определяются тремя некомпланарными векторами ***a***, ***b***, ***c***, или же их скалярами и углами, лежащими напротив каждого из них, α , β , γ соответственно.

Любой кристалл может быть описан с помощью 14 типов кристаллических решеток - решеток Браве. Их принято группировать в семь выделенных подсистем, или же сингоний: триклинную, моноклинную, ромбическую, тетрагональную, тригональную, гексагональную и кубическую (таблица 1).

Решетка Браве может быть примитивной (P), гранецентрированной (F), объемцентрированной (I), базоцентрированной (A, B или C) или ромбоэдрической (R). Операторы симметрии кристаллической решетки

включают в себя оси вращения (1 - 4го и 6-го порядка), винтовые оси, плоскости зеркального отражения, инверсии, и плоскости скольжения. Леонард Эйлер идентифицировал все возможные комбинации операций симметрии с учетом геометрических ограничений операторов симметрии в конечном объекте, которые называются точечными группами и включают только операторы симметрии, которые не содержат трансляционные элементы.

Комбинируя 32 возможные точечные группы с 14 решетками Браве вместе с винтовыми осями и плоскостями скольжения, можно получить в общей сложности 230 пространственных групп. Самый маленький «строительный блок», который может заполнить весь объем элементарной ячейки с помощью операторов симметрии, называется асимметричной ячейкой (или симметрично-независимой частью).

Обратная решетка представляет собой преобразование Фурье решетки реального пространства. Это математическая концепция, введенная Полом П. Эвальдом в 1921 году, которая описывает связь между решеткой реального пространства и симметрией дифракционной картины в обратном пространстве.

Вектора **a**, **b**, **c** были определены как единичные трансляции внутри кристалла в прямом пространстве, в то время как соответствующие трансляционные сдвиги в обратном пространстве обозначаются как **a***, **b***, **c***, они определяются как:

$$\mathbf{a}^* = \frac{\mathbf{b} \times \mathbf{c}}{\mathbf{a} \cdot (\mathbf{b} \times \mathbf{c})} \quad \mathbf{b}^* = \frac{\mathbf{c} \times \mathbf{a}}{\mathbf{b} \cdot (\mathbf{c} \times \mathbf{a})} \quad \mathbf{c}^* = \frac{\mathbf{a} \times \mathbf{b}}{\mathbf{c} \cdot (\mathbf{a} \times \mathbf{b})} \quad (1)$$

И, соответственно, удовлетворяют следующим условиям:

$$\mathbf{a}^* \cdot \mathbf{b} = \mathbf{a}^* \cdot \mathbf{c} = \mathbf{b}^* \cdot \mathbf{a} = \mathbf{b}^* \cdot \mathbf{c} = \mathbf{c}^* \cdot \mathbf{a} = \mathbf{c}^* \cdot \mathbf{b} = 0 \quad (2)$$

$$\mathbf{a}^* \cdot \mathbf{a} = \mathbf{b}^* \cdot \mathbf{b} = \mathbf{c}^* \cdot \mathbf{c} = 1$$

Решетка Браве	Параметры	P	I	C	F	Точечная группа	Лауэ класс
Триклинная	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma$					$1, \bar{1}$	$\bar{1}$
Моноклинная	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90$					$2, m, 2/m$	$2/m$
Орторомбическая	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$					$222, mm2, mmm$	
Тетрагональная	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$					$4, \bar{4}, 4/m$	$4/m$
						$422, \bar{4}2m, 42m, 4/mmm$	$4/mmm$
Ромбоэдрическая	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma < 120^\circ$					$3, \bar{3}$	$\bar{3}$
						$32, 3m, \bar{3}m$	$\bar{3}m$
Гексагональная	$a = b \neq c$ $\alpha = 120^\circ, \beta = \gamma = 90^\circ$					$3, \bar{3}, 321, 312, 31m, 3m1, \bar{3}m1, 6, \bar{6}, 6/m$	$6/m$
						$622, 6mm, 6m2, 6/mmm$	$6/mmm$
Кубическая	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$					$23, m\bar{3}$	$m\bar{3}$
						$432, \bar{4}3m, m\bar{3}m$	$m\bar{3}m$

Таблица 1 – Представление 14 решеток Браве и соответствующих им точечных групп и Лауэ классов

В результате этих обратных зависимостей, увеличение параметров решетки в прямом пространстве приведет к уменьшению параметров решетки обратного пространства, и, как следствие, к сближению дифракционных максимумов в плоскости детектора. Обратная решетка примитивной кубической кристаллической решетки с вектором $\mathbf{a}$, в обратном пространстве сохранит свою симметрию, и выйдет кубическая обратная решетка с длиной оси $1/a$. Точечная симметрия обратной решетки всегда идентична симметрии кристалла, в то время как центрирование двух решеток может отличаться, например, гранецентрированная кубическая решетка приводит к объемцентрированной кубической обратной решетке.

Симметрия точечной группы дифракционных кристаллографических данных скрыта, но всегда содержит зеркальную симметрию. Следовательно, результирующая симметрия дифракционной картины любой кристаллической системы будет представлена 11 группами Лауэ, а не 32 точечными группами. Окончательная симметрия кристалла, включая симметрию его пространственной группы, может быть определена только путем анализа интенсивностей дифракционных отражений. Наиболее важным является идентификация систематических погасаний, которая будет свидетельствовать о наличии трансляционных элементов симметрии в кристалле, это подробно описано в международных таблицах кристаллографии, том A: симметрия пространственных групп [19].

1.2 Рассеяние рентгеновского излучения атомами и молекулами

Эксперименты по рассеянию рентгеновских лучей представляют собой группу аналитических методов для анализа химического состава (рентгеновская спектроскопия) и структурной информации вещества от низкого (малоугловое рентгеновское рассеяние - SAXS) до атомного разрешения (рентгеновская кристаллография). Подробно теория взаимодействия излучения с веществом описана в [20]-[27]. Как говорилось ранее, эффект рассеяния происходит из-за взаимодействия электромагнитных

волн с электронами во внутренних атомных оболочках. После взаимодействия с фотонами, электроны начинают колебаться, что приводит к электромагнитному дипольному излучению (генерации вторичной волны). Это форма рассеяния, называемая упругим рассеянием (томсоновское рассеяние), характеризуется тем, что рассеянная волна имеет ту же длину волны и энергию, что и входящий фотон:

$$I_{Th} = I_0 \frac{e^4}{m^2 r^2 c^4} \sin^2 \theta, \quad (3)$$

где I_{Th} это интенсивность рассеянной волны, I_0 интенсивность падающего излучения, e , m и r это заряд, масса и классический радиус электрона соответственно. Зависимость от θ обусловлена изменяющейся длиной пути для разных углов, что приводит (вместе с другими эффектами, объясненными ниже) к ослаблению интенсивностей рассеянных лучей для больших углов рассеяния.

Неупругое, комптоновское рассеяние не вносит вклад в дифракционную картину, кроме фонового рассеяния. Другим эффектом взаимодействия фотонов с электронами является поглощение, при котором энергия фотона передается электрону, который может перейти в возбужденное состояние, что приводит к потере фотоном всей энергии и, наконец, к возникновению вторичных эффектов, таких как флуоресценция, Оже распад и т. д.

- **Рассеяние на атоме**

Рассеяние рентгеновских лучей на атомах зависит от взаимодействия электромагнитного поля падающего рентгеновского фотона с заряженной частицей (электроном). Из-за вероятностного распределения электронов, окружающих атом, рассеяние рентгеновских лучей может быть оценено и обычно упоминается как атомный коэффициент рассеяния или атомный форм-фактор:

$$f(\mathbf{q}) = \int_S \rho(\mathbf{r}) e^{2\pi i \mathbf{q} \mathbf{r}} d\mathbf{r}, \quad (4)$$

где S - область атома, где вероятность наблюдения электрона выше 0, $\rho(\mathbf{r})$ - электронная плотность, центросимметричная относительно начала координат ($\rho(\mathbf{r}) = \rho(-\mathbf{r})$), а $\mathbf{q}$ – вектор переданного импульса.

В терминах единичных векторов $\mathbf{k}_0$ и $\mathbf{k}$, представляющих направления падающего рентгеновского пучка и упруго рассеянной волны, соответственно, и длины волны λ , вектор $\mathbf{q}$ задается как:

$$\mathbf{q} = \frac{1}{\lambda} (\mathbf{k} - \mathbf{k}_0) \quad (5)$$

Соотношение между величиной вектора рассеяния и углом рассеяния θ определяется как:

$$q = \frac{2 \sin \theta}{\lambda} \quad (6)$$

Рассеянная волна от непрерывного рассеивающего центра представляется как:

$$F(\mathbf{q}) = \int_V \rho(\mathbf{r}) e^{2\pi i \mathbf{q} \mathbf{r}} d\mathbf{r} = FT^{-1}[\rho(\mathbf{r})], \quad (7)$$

где FT - оператор преобразования Фурье электронной плотности $\rho(\mathbf{r})$. Из-за свойств преобразований Фурье, будет справедливо и обратное:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int_V F(\mathbf{q}) e^{-2\pi i \mathbf{q} \mathbf{r}} d\mathbf{q} = FT[F(\mathbf{q})] \quad (8)$$

что приводит к тому, что, применяя преобразование Фурье, можно рассчитать электронную плотность $\rho(\mathbf{r})$.

• Фазовая проблема

Крайне важно знать, как амплитуды рассеянных волн, так и их фазы, чтобы полностью определить плотность электронов и наоборот. Но т.к. в процессе эксперимента мы можем зарегистрировать только интенсивности дифракционных пиков, то возникает так называемая - фазовая проблема. Регистрируемая интенсивность дифракционных пиков - это квадрат

амплитуды структурного фактора. Но для расчета электронной плотности необходимы и амплитуды, и фазы рассеянных волн.

Для низкомолекулярной кристаллографии, менее 500 атомов на элементарную ячейку, эта проблема обычно решается путем применения прямых методов, для реализации которых не нужно проводить дополнительных измерений и достаточно измеренных интенсивностей. Кроме того, используют карты Паттерсона, которые предоставляют информацию о межатомных расстояниях. Она дает картину межатомных векторов в элементарной ячейке, с весами, задающимися по количеству электронов в соответствующем атоме. Из-за сложности биомолекул, требуются более сложные подходы для получения фаз в макромолекулярной кристаллографии. Обычно эти методы называют не прямыми. Подробнее методы решения РР (фазовой проблемы) будут описаны в пункте 2.6.

- **Рассеяние молекулой или элементарной ячейкой**

Волна, рассеянная молекулой или элементарной ячейкой, может быть описана как сумма волн, рассеянных всеми электронами внутри молекулы или элементарной ячейки. Зависимость будет как от количества электронов, так и от их положения в электронном облаке атома или молекулы, которое называется электронной плотностью. Определяя $\rho(\mathbf{r}_j)$ как электронную плотность j -го атома молекулы M , в положении $\mathbf{r}_j$ с N атомами в молекуле (или элементарной ячейке):

$$\rho_M(\mathbf{r}) = \sum_{j=1}^N \rho_r(\mathbf{r} - \mathbf{r}_j) \quad (9)$$

с полной амплитудой рассеянной волны:

$$F_M(\mathbf{q}) = \sum_{j=1}^N f_j(\mathbf{q}) e^{2\pi i \mathbf{q} \cdot \mathbf{r}_j}, \quad (10)$$

где $f_j(\mathbf{q})$ - атомный коэффициент рассеяния j -го атома молекулы, а F_M - структурный фактор молекулы (или элементарной ячейки), который зависит от расположения атомов в молекуле (элементарной ячейке).

1.3 Рассеяние рентгеновского излучения бесконечным кристаллом

Одно из самых простых, но наиболее важных уравнений в кристаллографии было получено У.Л. Брэггом. Оно описывает взаимодействие между падающим монохроматичным и когерентным потоком волн с кристаллом, состоящим из набора параллельных плоскостей атомов с решеткой с межплоскостным расстоянием d . Если волны рассеиваются этими плоскостями, максимум интерференции задается условием разности пройденных путей (рисунок 2), равной

$$2d \cdot \sin\theta = n\lambda, \quad (11)$$

где 2θ - угол между падающей волной k_0 и дифрагированной волной k , d - расстояние между плоскостями решетки, а λ - длина волны. Только в случае, когда n является целочисленным, волны будут рассеиваться в фазе (конструктивная интерференция). Если закон Брэгга не будет соблюдаться, отраженные волны будут рассеиваться со сдвигом фазы (деструктивная интерференция).

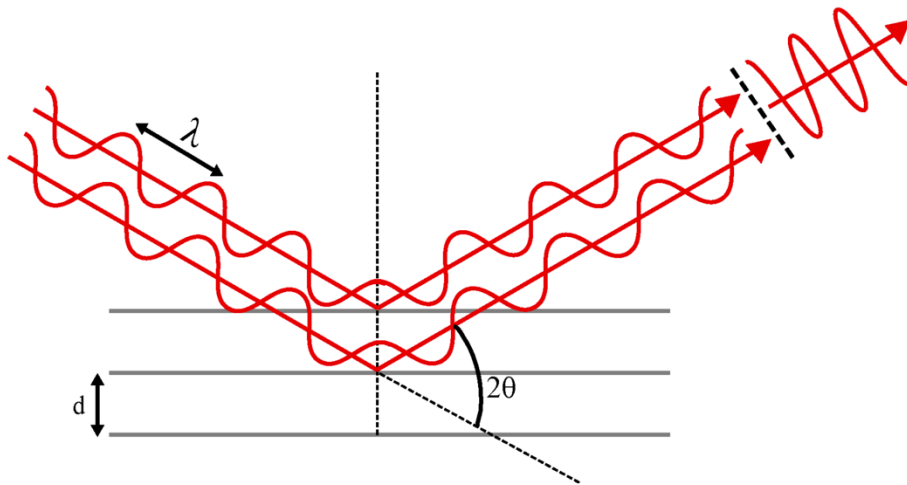


Рисунок 2 – Схема закона Брэгга с падающим и дифрагированным лучом (красного цвета), с длиной волны λ и углом рассеяния θ . Иллюстрация интерференции из-за рассеяния дифрагированных лучей в фазе

Положение любого узла идеального кристалла задается с помощью вектора:

$$R_n = n_1 \mathbf{a} + n_2 \mathbf{b} + n_3 \mathbf{c}, \quad (12)$$

где $\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}$ – это единичные вектора решетки, а n_i – это целые числа.

Полное рассеяние на кристалле является суммой рассеяния всеми элементарными ячейками относительно одного источника.

$$F(\mathbf{q}) = F_M(\mathbf{q}) \sum_{n_1, n_2, n_3=0}^{+\infty} e^{2\pi i \mathbf{q} R_n} \quad (13)$$

Поскольку n_1, n_2, n_3 стремятся к бесконечности, то сумма $\sum_{n_1=0}^{\infty} e^{2\pi i \mathbf{q} \mathbf{a}}$ и аналогичные суммы для $\mathbf{b}$ и $\mathbf{c}$ равны 0, за исключением случаев, когда $\mathbf{q} \cdot \mathbf{a}$, $\mathbf{q} \cdot \mathbf{b}$, $\mathbf{q} \cdot \mathbf{c}$ являются целыми числами h, k и l соответственно. Это условие известно, как условия Лауэ.

Как следствие условий Лауэ, амплитуда всех суммированных рассеянных волн кристаллом равна:

$$F_{\infty}(\mathbf{q}) = F_M(H) \sum_{h,k,l=-\infty}^{+\infty} \delta(\mathbf{g} - \mathbf{g}_{hkl}), \quad (14)$$

где δ это дельта-функция Дирака, а $\mathbf{g}_{hkl} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ общее представление вектора обратной решетки. Дифракция кристалла – это суммирование всех рассеянных волн всеми элементарными ячейками внутри кристалла относительно начала координат.

Основная цель дифракционного эксперимента - воспроизвести электронную плотность молекулы, чтобы получить усредненные положения ее атомов. Электронная плотность кристалла является обратным преобразованием Фурье его объединенного структурного фактора. Применяя FT^{-1} к формуле для $F(\mathbf{q})$, электронная плотность кристалла может быть записана как свертка:

$$\rho_{\infty}(\mathbf{r}) = \rho_M(\mathbf{r}) * L(\mathbf{r}), \quad (15)$$

где $L(\mathbf{r})$ это функция решетки кристалла, а $\rho_M(\mathbf{r})$ это электронная плотность элементарной ячейки. Уравнение структурного фактора $F_{\infty}(\mathbf{q})$ является преобразованием Фурье. Следовательно, можно восстановить электронную плотность молекулы путем вычисления обратного

преобразования Фурье экспериментально полученных структурных факторов F_H и фаз α_h , которые получают различными путями. В точке (x, y, z) , подставляя соотношение Эйлера, $F_{hkl} = F_{hkl} \cdot e^{i\pi h}$ в уравнение для электронной плотности кристалла, получим следующее:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_{h,k,l=-\infty}^{+\infty} F_{hkl} \cdot e^{2\pi i \alpha_{hkl}} * e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (16)$$

делим на объем V элементарной ячейки, чтобы восстановить плотность электронов с учетом ранее проделанных преобразований. Уравнение электронной плотности может быть непосредственно использовано для практического расчета электронной плотности в любой заданной точке элементарной ячейки. Посредством вычисления преобразования Фурье каждой точки обратной решетки для каждой точки элементарной ячейки плотность электронов может быть восстановлена до разрешения, ограниченного информацией, получаемой в дифракционных экспериментах.

1.4 Температурный фактор

Атомы в реальном кристалле взаимодействуют друг с другом посредством различных типов химических связей (Ван-дер-ваальсовы взаимодействия, ионные и т.д.), а располагаются, как правило, в энергетическом минимуме. Приобретая некоторое возмущение, атомы немедленно стремятся вернуться в положение с наименьшей возможной энергией, что приводит к тому, что они начинают колебаться вокруг этого локального минимума. Эти колебания изменяют электронную плотность, обычно расширяя объем, который был бы занят электронами при 0 К, в идеальных условиях. Из-за очень коротких временных масштабов колебаний атомов (сотни фемтосекунд), достаточно рассматривать усредненное положение электронов относительно равновесия.

Колебательные компоненты, перпендикулярные плоскости отражения, уменьшают интенсивность рассеяния, что особенно критично для проведения экспериментов с высоким разрешением. В простейшем приближении эти

вибрационные эффекты рассматриваются как изотропные, то есть идентичные во всех направлениях. Поправочный коэффициент T , также называемый фактором Дебая-Уоллера, для атомного коэффициента рассеяния:

$$T_{iso} = \exp \left[-B_{iso} \left(\frac{\sin \theta}{\lambda} \right)^2 \right], \quad (17)$$

где B ($\text{\AA}^2$) это атомный температурный фактор, связанный со среднеквадратичным смещением электронов из-за атомной вибрации по формуле:

$$B_{iso} = 8\pi^2 U, \quad (18)$$

где U ($\text{\AA}^2$) это среднеквадратичное смещения атома относительно центра равновесия.

Как следствие, атомный форм-фактор станет зависеть от длины волны и угла θ . Кроме того, атомные связи ограничивают эти изотропные движения, так что более точным приближением является анизотропный тепловой фактор, представленный эллипсоидом вокруг каждого энергетически минимального положения атома. Однако дифракционные данные не всегда имеют достаточное качество, чтобы иметь возможность описать положения атомов анизотропно.

1.5 Построение Эвальда

Прямым следствием уравнения Брэгга является сфера Эвальда с радиусом $1 / \lambda$ (рисунок 3). Условие возможного брэгговского отражения появляется всякий раз, когда точка обратной решетки лежит на сфере Эвальда.

Сфера Эвальда демонстрирует взаимосвязь между векторами падающей и дифрагированной волн, углом дифракции для данного отражения и обратной решеткой кристалла. Его можно использовать для расчета максимально возможного разрешения для данной длины волны, размера элементарной ячейки и расстояния до детектора. Из-за прямой

зависимости между симметрией кристалла в реальном и обратном пространстве, например, примитивная кубическая решетка, представленная в виде примитивной кубической решетки в обратном пространстве, можно предсказать условия (угол рассеяния) конструктивной интерференции дифрагированных волн от каждой элементарной ячейки.

Разница между падающим волновым вектором k_0 и дифрагированной волной k определяется как вектор рассеяния s в случае упругого рассеяния, что означает отсутствие потерь энергии во время рассеяния, k_0 и k имеют одинаковую длину.

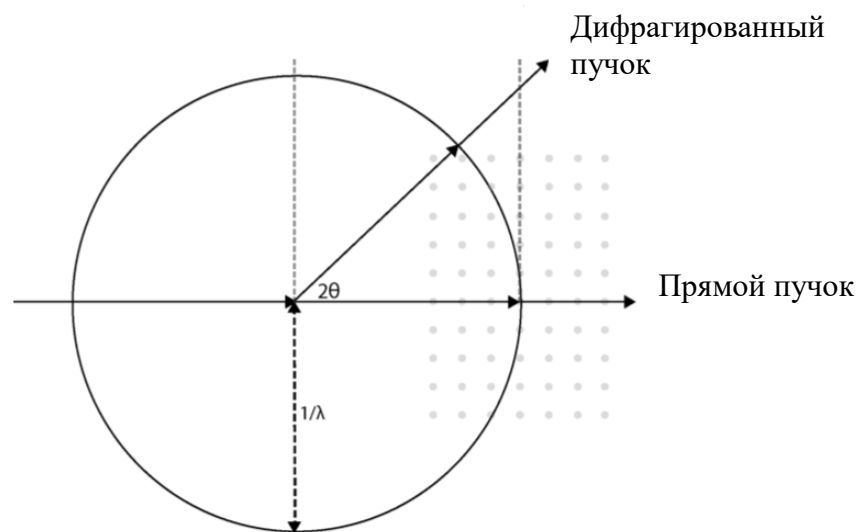


Рисунок 3 – Схематичное изображение сферы Эвальда

Чтобы исследовать все обратное пространство, необходимо вращать сферу Эвальда вокруг начала координат (вращать кристалл). Наконец, только отражения, которые имеют вектор рассеяния, меньший $2 / \lambda$ (диаметр сферы Эвальда), могут потенциально привести к брэгговским отражениям - эта конструкция называется ограничивающей сферой и может использоваться для прогнозирования того, какое брэгговское отражение можно наблюдать в данной ориентации кристалла.

Методы решения фазовой проблемы

1.6 Основная идея прямых методов

Прямые методы позволяют решать кристаллические структуры, находя неизвестные фазы набора структурных факторов непосредственно из соответствующих интенсивностей дифракционных пиков. Основная идея заключается в том, что фазовая информация, то есть значение начальных фаз дифракционных волн из кристаллического образца, не теряется в обычном дифракционном эксперименте, а просто скрыта среди измеренных величин интенсивностей структурных факторов. Следовательно, значения фаз могут быть извлечены непосредственно из этих интенсивностей. Структурный фактор представляется как:

$$F(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^N f_j \cdot e^{2i\pi\mathbf{h}\cdot\mathbf{r}_j} \quad (19)$$

Расщепляя выражение комплексного структурного фактора на реальную и мнимую часть, получим:

$$|F(\mathbf{h})|\cos\alpha(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^N f_j \cdot \sin 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (20)$$

$$|F(\mathbf{h})|\sin\alpha(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^N f_j \cdot \sin 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (21)$$

Это означает, что, зная набор из n измеренных отражений, мы имеем n амплитуд структурного фактора, $|F(\mathbf{h})|$. Тогда мы можем написать $2n$ уравнений. Неизвестными являются n фаз, $\alpha(\mathbf{h})$, плюс 3 раза количество независимых атомов, то есть координаты атомов (x_j, y_j, z_j) . Поэтому, по крайней мере, теоретически, мы можем решить эти уравнения и получить фазы, а также положение атомов, при условии, что n равно или превышает число координат атомов. Хотя и кажется, почти невозможным решить вышеуказанные уравнения, есть несколько способов преодолеть эту проблему.

1.7 Первые попытки решения

Попытки прямого решения фазовой задачи алгебраическими методами предпринимались с конца 1920-х годов [27]-[30]. Однако работа Харкера и Каспера [31], посвященная основным неравенствам, обычно считается официальным историческим началом применения прямых методов. Белов и Руманова [32] в своей работе опубликовали данные об элегантном применении неравенств для решения сложной минеральной структуры. Подробные сведения о неравенствах Харкер-Каспера можно найти в книгах Вульфсона [33] и Вульфсона и Фана [34].

1.8 Унитарные и нормированные структурные факторы

С набором структурных факторов легче оперировать, если он не будет зависеть от содержимого элементарной ячейки, и не будет зависеть от угла рассеяния θ , т.к. значение структурного фактора быстро спадает при увеличении угла рассеяния. Кроме того, математическая обработка сильно упростится, если внести упрощение, говорящее, что рассматриваемые кристаллы состоят из точечных атомов. Таким образом, были введены унитарный структурный фактор и нормированный структурный фактор. Унитарный структурный фактор определяется как:

$$U(\mathbf{h}) = F(\mathbf{h}) / \sum_{j=1}^N f_j = \sum_{j=1}^N n_j \cdot e^{2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j}, \quad (22)$$

где $n_j = f_j / \sum_{j=1}^N f_j$ это унитарный фактор рассеяния, удовлетворяющий условию $\sum_{j=1}^N n_j = 1$. Поскольку $|F(\mathbf{h})| \leq \sum_{j=1}^N f_j$ тогда выполняется следующее условие:

$$|U(\mathbf{h})| = 1 \quad (23)$$

Далее, предполагая, что все атомы в элементарной ячейке имеют почти одинаковую форму, можно написать:

$$f_j \approx \hat{f} Z_j \quad (24)$$

Здесь $\hat{f}$ это средний унитарный форм-фактор, который не зависит от типов атомов. А Z_j – это атомный номер j -го атома. Следовательно, мы получаем, что $n_j \approx Z_j / \sum_{j=1}^N Z_j$, что приводит нас к:

$$U(\mathbf{h}) \approx \frac{1}{\sum_{j=1}^N Z_j} \sum_{j=1}^N n_j e^{2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j} \quad (24)$$

Но чаще используют понятие нормализованного структурного фактора, определяемого как:

$$E(\mathbf{h}) \approx F(\mathbf{h}) / (\varepsilon \sum_{j=1}^N f_j^2)^{1/2}, \quad (25)$$

Где $\sum_{j=1}^N f_j^2$ это среднее значения квадрата модуля структурного фактора $|F(\mathbf{h})|^2$ для угла рассеяния, соответствующего вектору $\mathbf{h}$.

Множитель ε представляет собой небольшое положительное число, его значение зависит от пространственной группы и типа отражения. Задача ε состоит в том, чтобы поддерживать среднее значение $|E(\mathbf{h})|^2$ равной единице для любого конкретного типа отражения. Для отражений общего типа ε будет равно 1. Полную таблицу для значений ε в зависимости от кристаллографического класса можно найти в [17]. Предполагая, что все атомы имеют одинаковую форму, так же как было продемонстрировано на унитарном структурном факторе, получим:

$$E(\mathbf{h}) \approx \frac{1}{\varepsilon (\sum_{j=1}^N Z_j^2)^{1/2}} \sum_{j=1}^N n_j e^{2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j} \quad (26)$$

Нормализованный структурного фактор так же используют как один из показателей при определении пространственной группы кристалла, т.к. его значения чувствительны к наличию центра симметрии в элементарной ячейке кристалла. В таблице №2 приведены некоторые теоретически рассчитанные и экспериментально получаемые значения для выражений с использованием E .

Таблица 2 – Некоторые теоретические и экспериментальные значения $|E|$. Буквой *A* обозначается отсутствие центра симметрии в пространственной группе, а буквой *C* его наличие

	Теоретические значения		Экспериментальные значения	
Усредненные значения	$P \bar{1} $ (C)	P1 (A)	Кристалл 1	Кристалл 2
$ E ^2$	1.00	1.00	0.99	0.98
$ \bar{E} $	0.8	0.89	0.85 A/C	0.84 A/C
$ E ^2 - 1 $	0.97	0.74	0.91 C	0.82 A
Распределение	%	%	%	%
$ E > 3.0$	0.30	0.01	0.20 C	0.05 A
$ E > 2.5$	1.24	0.19	0.90 C	0.98 C
$ E > 2.0$	4.60	1.80	2.70 A/C	2.84 A/C
$ E > 1.75$	8.00	4.71	7.14 C	6.21 A/C
$ E > 1.5$	13.4	10.5	12.9 C	10.5 A
$ E > 1.0$	32.0	36.8	33.7 C	37.1 A

1.9 Структурные инварианты и семиварианты

Структурные инварианты – это структурные единицы, которые не зависят от выбора начала координат в элементарной ячейке. Именно благодаря поиску инвариантов можно сократить число независимых переменных решаемой системы уравнений. Как правило, структурный фактор не является структурным инвариантом, поскольку он зависит от выбора начала координат. Структурный фактор можно представить, как:

$$F(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^N f_j \cdot e^{2i\pi\mathbf{h}\cdot\mathbf{r}_j} = |F(\mathbf{h})|e^{i\varphi(\mathbf{h})} \quad (27)$$

Теперь сместим начало координат на некоторый вектор $\mathbf{R}$ и получим:

$$F'(\mathbf{h}) = |F(\mathbf{h})|e^{i\varphi'(\mathbf{h})} =$$

$$= \sum_{j=1}^N f_j \cdot e^{2i\pi\mathbf{h} \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{R})} = F(\mathbf{h}) \cdot e^{-2i\pi\mathbf{h} \cdot \mathbf{R}} = |F(\mathbf{h})| \cdot e^{i\varphi(\mathbf{h})} \cdot e^{-2i\pi\mathbf{h} \cdot \mathbf{R}} \quad (28)$$

Отсюда видно, что при смещении начал координат на вектор $\mathbf{R}$, модуль структурного фактора остается неизменным:

$$F'(\mathbf{h}) = F(\mathbf{h}) \quad (29)$$

А фаза получает сдвиг на величину, зависящую от вектора $\mathbf{R}$:

$$\varphi'(\mathbf{h}) = \varphi(\mathbf{h}) - 2\pi\mathbf{h} \cdot \mathbf{R} \quad (30)$$

Это означает, что амплитуды структурных факторов являются структурными инвариантами, в то время как фазы таковыми не являются. Для того чтобы фазы были инвариантны необходимо и достаточно условие того, что $\mathbf{h} = 0$.

Теперь рассмотрим произведение структурных факторов:

$$F(\mathbf{h}_1) \cdot F(\mathbf{h}_2) \cdot F(\mathbf{h}_3) \dots F(\mathbf{h}_n) = \prod_{j=1}^n F_j \quad (31)$$

Сдвиг начала координат на вектор $\mathbf{R}$ приведет к следующему:

$$F(\mathbf{h}'_1) \cdot F(\mathbf{h}'_2) \cdot F(\mathbf{h}'_3) \dots F(\mathbf{h}'_n) = e^{-2i\pi(\sum_{j=1}^n \mathbf{h}_j) \cdot \mathbf{R}} \prod_{j=1}^n F_j \quad (32)$$

А как уже говорилось ранее, чтобы это произведение стало структурным инвариантом, нужно, чтобы $\sum_{j=1}^n \mathbf{h}_j = \mathbf{0}$

Некоторые структурные элементы хоть и не являются независимыми от произвольного выбора начала координат, будут являться независимыми для всех позиций начала координат, задаваемых пространственной группой кристалла. Такие инварианты называются семивариантными. Примерами являются структурные факторы с четными индексами h, k и l , т.е. $(h, k, l) \bmod (2, 2, 2) = (0, 0, 0)$ в пространственной группе $P\bar{1}$, и структурные факторы, удовлетворяющие $(h, 0, l) \bmod (2, 2, 2) = (0, 0, 0)$ в пространственной группе $P2_1$ с винтовой осью 2_1 , параллельной оси b .

Как видно из сказанного выше, не все факторы являются структурно инвариантными. Прежде чем начинать поиск фаз, мы должны зафиксировать начало координат в элементарной ячейке в одном из возможных положений, заданных пространственной группой. Это делается путем присвоения определенных фаз трем структурным факторам, которые не должны быть структурными полуинвариантами. Для примера рассмотрим пространственную группу $P2_1$. Направим винтовую ось 2_1 параллельно направлению вектора $\mathbf{b}$. Согласно симметрии пространственной группы, начало координат элементарной ячейки может произвольно смещаться вдоль оси b . Присвоение произвольной фазы удовлетворяющей условиям $(h, k, l) \bmod (2, 2, 2) = 0$ и $k \neq 0$ зафиксирует у составляющую начала координат. Далее мы получим 4 возможных варианта комбинации координат (x, z) - $(0, 0)$, $(\frac{1}{2}, 0)$, $(0, \frac{1}{2})$, $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$. Присвоим фазу равную 0 или π отражению, удовлетворяющему условиям $(h, 0, l) \bmod (2, 2, 2) = 0$ и $k = 2n+1$. Это соответственно установит начало координат на $x = 0$ или $\frac{1}{2}$. Точно так же поступив для координаты z , заменив лишь условие на h , условием на l , получим схожий результат. Теперь начало координат элементарной ячейки зафиксировано. Однако, для нецентросимметричной структуры фазы структурных факторов не могут быть однозначно определена без указания энантиоморфа. Потому что инвертирование всех фаз, т.е. смена знака мнимой составляющей всех структурных факторов эквивалентна переходу от одного энантиоморфа к другому. Чтобы зафиксировать энантиоморфа, нам нужно указать знак мнимой компоненты для одного подходящего рефлекса. В данном случае это должно быть отражение с $k \neq 0$, мнимая часть которого должна быть относительно большой. Эта тема подробно освещена в [35]-[38].

1.10 Основные прямые методы

1.10.1 Функция Паттерсона

Этот метод стоит отдельно от прямых методов и отличается от них, но его так же причисляют к «прямым» т.к. для его реализации нужны знания

только о модулях структурных факторов. Метод Паттерсона напрямую определяет положение нескольких атомов в элементарной ячейке. С позиции этих методов, в особенности, если это тяжелые элементы с большим количеством электронов, преобразование Фурье дает начальный, относительно разумный, набор фаз.

Функция Паттерсона является сверткой, которую всегда можно рассчитать по дифракционным данным т.к. она задается как Фурье преобразованию от квадрата структурного фактора. Соответственно записать ее можно как:

$$P(\mathbf{u}) = \int_V \rho(\mathbf{r}) \cdot \rho(\mathbf{r} + \mathbf{u}) d\mathbf{r} = TF[F^2(\mathbf{R})] \quad (33)$$

Значение электронной плотности ρ максимально, если положение, задаваемое $\mathbf{r}$ или $\mathbf{r} + \mathbf{u}$ является положением атома и соответственно вектор $\mathbf{u}$ является междуатомным. Соответственно функция Паттерсона будет максимальной, когда вектор $\mathbf{u}$ опять же является междуатомным. Поэтому функция Паттерсона представляет собой карту не индивидуальных положений атомов, а карту межатомных векторов. А т.к. она всегда является центросимметричной, то такую трактовку можно наглядно представить как свертку структуры и ее инвертированного образа (рисунок 4).

Рассчитанные значения являются произвольными. По этой причине значение пика $P(0,0,0)$ устанавливается равным 999. $P(0,0,0)$ является максимально возможным максимумом, поскольку каждый атом имеет расстояние 0 до самого себя. Поскольку интенсивность пиков Паттерсона пропорциональна числу электронов в двух рассматриваемых атомах, образующих межатомный вектор, мы можем рассчитать теоретическую интенсивность каждого пика, зная, что пик $P(0,0,0)$, в который вовлечены все атомы в элементарной ячейке, задан как 999.

Соответственно мы можем определить только положение тяжелых атомов, которые дадут намного больший вклад в функцию Паттерсона. А

точнее, когда в структуре имеется только несколько (1-2) тяжелых атомов, чтобы иметь возможность определить их на фоне других.

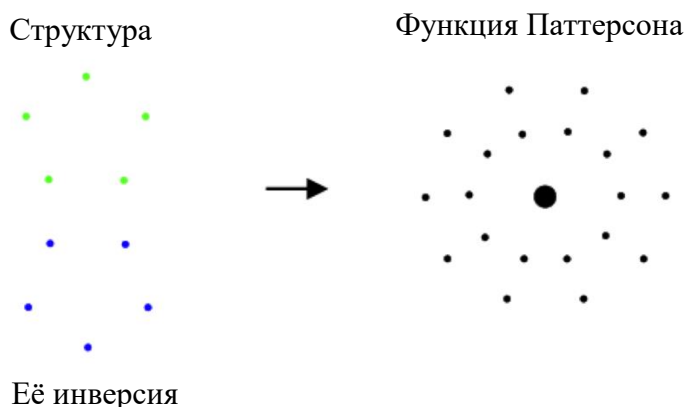


Рисунок 4 – Наглядное представление действия функции Паттерсона

Данный метод используется многими программами, в том числе, это одна из опций в работе SHELXS [44].

1.10.2 Уравнение Сайяра

Уравнение было получено в 1952 году, оно дает дополнительное условие на связь структурных факторов и основано на следующих трех условиях:

1. Электронная плотность должна быть больше нуля
2. Электронная плотность сосредоточена в определенных максимумах
3. Структура содержит атомы одного типа

Данные условия сильно ограничивают возможности применения данного метода, хотя могут соблюдаться с определенной погрешностью, и хотя с точки зрения математики, дальнейшие выкладки тогда будут неверными, но иногда решение может быть все равно найдено. Основной проблемой для данного метода будет наличие одновременно тяжелых и легких атомов в структуре.

Вместо того, чтобы задавать электронной плотностью структуру кристалла, можно задать «квадратичную структуру кристалла» квадратом электронной плотности:

$$\rho^2(\mathbf{h}) = \rho(\mathbf{h}) \cdot \rho(\mathbf{h}) \quad (34)$$

Взяв преобразование Фурье от этого выражения, получим:

$$F_h^{sq} = \frac{1}{V} \sum_{h'} F_{h'} \cdot F_{h-h'} \quad (35)$$

Теперь выразим все через обычный структурный фактор. Электронная плотность и её квадрат будут больше нуля, а также будут иметь пики, соответствующие положениям атомов на одинаковых позициях. Значит их отношение будет равно отношению атомных факторов рассеяния. Отсюда последнее выражение преобразуется как:

$$F_h = \frac{f}{f_{sq}V} \sum_{h'} F_{h'} \cdot F_{h-h'} \quad (36)$$

Таким образом, получим зависимость для структурных факторов, которая дает возможность выразить структурный фактор для каждого отражения как сумму произведений структуры факторов всех пар отражений. $E_{321} = E_{100} \times E_{221} + E_{110} \times E_{211} + E_{111} \times E_{210} + \dots$ Все слабые отражения можно игнорировать. Если единичные отражения являются сильными, то вероятность того, что фаза E_{hkl} будет определена, является достаточно высокой.

Подробнее с этим методом можно ознакомиться в следующей литературе [39][40]. А основной программой, использующей его, является SAYTAN [41], а так же его использует SHELX [44].

1.10.3 Триплетное отношение и «формула тангенса»

Карл и Хауптман разработали этот метод в 1953 году и получили за него Нобелевскую премию в 1985 году. Если известны два значения E для

двух отражений, мы можем определить третье значение E из соотношения этих трех, это называется триплетным соотношением. В центросимметричных структурах фазовая проблема сводится к «знаковой проблеме». Основным следствием уравнения Сайяра можно считать условие для знаков структурных факторов:

$$S_h \sim S_{h'} \cdot S_{h-h'} \quad , \quad (S_{321} = S_{221} \cdot S_{100}) \quad (37)$$

Если мы имеем три отражения с триплетным соотношением, то электронная плотность будет максимальной на пересечениях множеств плоскостей решетки.

В нецентросимметричных группах фаза может быть задана условием:

$$\varphi_h = \varphi_{h'} + \varphi_{h-h'} \quad (38)$$

На основании этих условий в 1956 году была получена «формула тангенса»

$$tg(\varphi_h) = \frac{\sum_{h'} |E_{h'} \cdot E_{h-h'}| \cdot \sin(\varphi_{h'} + \varphi_{h-h'})}{\sum_{h'} |E_{h'} \cdot E_{h-h'}| \cdot \cos(\varphi_{h'} + \varphi_{h-h'})} \quad (39)$$

Формула тангенса гораздо проще использовать для решения фазовой проблемы *ab initio*. Исторический прорыв в применении прямых методов, сделанных Karle и Karle (1964) [42], когда они решили нецентросимметричную кристаллическую структуру дигидрата L-аргинина с использованием формулы тангенса. Через несколько лет Вульфсоном и его коллегами была представлена программа MULTAN, пользующаяся именно этой формулой [43].

Далее, в 1973 году, Шенк написал так называемое «Negative quartets» [49] выражение, постулирующее следующее:

$$E_H \approx E_K \cdot E_L \cdot E_{H-K-L} \Leftrightarrow \varphi_H = \varphi_K + \varphi_L + \varphi_{-H-K-L} = \Phi_{HKL} \quad (40)$$

Это дало дополнительные ограничения и открыло новые возможности при попытках решить фазовую проблему.

1.10.4 Метод двойственного пространства

Все три вышеперечисленных метода стабильно работают, только если в асимметрической ячейке содержится не более 200 неводородных атомов.

В то время как метод Паттерсона можно считать преимущественно прямым пространственным методом, а остальные прямые методы работают главным образом в Фурье-пространстве, в классе методов двойного пространства ни одно из двух пространств не играет доминирующей роли. Работа алгоритмов двойственного пространства может быть описана с помощью введения специальных ограничений, проекций и итерационных схем. Ограничение – это свойство, соответствующее электронной плотности, которое обязательно должно выполняться. Двумя основными ограничениями в кристаллографии являются ограничение амплитуды и ограничение положительности. Коэффициенты Фурье электронной плотности имеют амплитуды, равные экспериментально определенным амплитудам. Ограничение положительности определяется в прямом пространстве – это требование обязывающее, чтобы электронная плотность была везде положительной (как вводилось ранее для уравнения Сайяра). Проекция – это операция, которая преобразует произвольную электронную плотность в плотность, которая удовлетворяет одному из ограничений. Проекция положительности состоит из простой операции: установить все точки с отрицательным значением плотности на ноль. Применение амплитудной проекции требует следующих шагов:

- 2 Рассчитать преобразование Фурье от начальной плотности электронов
- 3 Заменить амплитуды факторов на экспериментально определенные амплитуды
- 4 Рассчитать новую электронную плотность путем обратного преобразования Фурье модифицированных структурных факторов.

Эти проекции могут быть объединены в итерационные схемы различной сложности. Различные алгоритмы двойного пространства используют разные типы проекций и разные итерационные схемы.

Этими методами пользуются программы SHELXD [45] (используемая для работы с макромолекулами) и SIR[46]. Обычно рассматриваемый отдельно, но являющийся разновидностью методов двойного пространства, является метод «Charge flipping» (переворот заряда), используемый программой SnB[47].

1.10.5 Intrinsic phasing

На данный момент «Intrinsic phasing» (внутреннее фазирование) является самым продвинутым способом решения фазовой проблемы с помощью прямых методов, объединяя в себе все накопленные знания и позволяя получить решение за очень короткое время. На данный момент этот метод реализован лишь в программе SHELXT [50].

Хорошо известно, что большинство прямых методов часто работают лучше всего, если данные сначала расширяются до пространственной группы $P1$ [51]. Это предполагает следующий подход:

1. Предполагая, что группа Лауэ известна, эквивалентные интенсивности усредняются, а затем данные расширяются до $P1$.
2. Фазовая проблема решается в $P1$. В результате получается карта электронной плотности и соответствующие фазы.
3. Фазы используются для определения правильной пространственной группы и перевода, необходимого для соответствия карте электронной плотности ей.
4. Фазы усредняются в этой пространственной группе и используются для расчета улучшенной плотности.
5. Максимумы плотности описываются атомами.

Методы двойственного пространства начинают свою работу со случайных фаз, но в присутствии тяжелого атома в структуре можно достигнуть значительного ускорения работы методов путем начала с минимальной суперпозиции двух функций Паттерсона. Если две копии функции Паттерсона, перемещенных друг относительно друга на вектор, соответствующий сильному пику функции Паттерсона, накладываются друг на друга, то их посчитанная функция минимума должна соответствовать двойному изображению структуры со смещенным началом координат в пространственной группе $P1$. Поэтому, если мы все равно планируем сначала решить структуру в $P1$, это хорошая отправная точка, которая точно не будет хуже случайно выбранных фаз.

Далее с помощью полученных первоначально посчитанных фаз и экспериментальных интенсивностей мы можем рассчитать карту электронной плотности. После чего осуществляется поиск максимумов электронной плотности, выброс 30% из них и задание остальных с помощью функций Гаусса. Кроме того, все отрицательные значения электронной плотности приравниваются к нулю. Далее рассчитывается новая электронная плотность по формуле:

$$\rho'(r) = \rho(r) \cdot M(r) \quad (41)$$

Где $M(r)$ это нормализующая функция, приравнивающая отрицательные области к нулю и заменяющая максимумы нормальным распределением.

Далее из получившейся электронной плотности считаются новый начальный набор фаз, и процедура повторяется снова. Опционально на этапе расчета новых фаз можно использовать «формулу тангенса».

1.11 Другие методы решения фазовой проблемы

Из-за сложности биомолекул, в большинстве случаев, необходимы другие подходы для получения фаз в макромолекулярной кристаллографии [52]. Одним из таких методов является изоморфное замещение (SIR,

MIR)[53], где в дополнение выращиваются кристаллы с тяжелоатомными производными, которые дадут дифракционные данные с отличной интенсивностью от тех, которые получены из кристаллов нативного белка. Этот метод требует, чтобы решетка, а также сами молекулы белка, образующие кристалл, который в свою очередь определяет положение дифракционных отражений, были идентичны в пределах некоторой малой погрешности. Вычисляя изоморфную разность $|F_H| \cong |F_{PH}| - |F_P|$ (где F_H, F_{PH}, F_P это структурные факторы отдельно тяжелоатомных производных, белка с тяжелоатомными производными и нативного белка соответственно) между двумя наборами данных, можно определить положения тяжелых атомов в элементарной ячейке прямыми методами или с помощью функции Паттерсона. Эта процедура называется определением подструктуры, она обеспечивает начальную точку отсчета для вычисления недостающей информации о фазах, необходимых для вычисления карты электронной плотности всей элементарной ячейки.

В качестве альтернативного метода поиска подструктуры, различия в интенсивностях создаются путем использования того факта, что атомы порождают аномальный вклад (SAD, MAD) [54], если энергия падающих фотонов настраивается на значение энергии ионизации электронов оболочки ядра (например, "К-край") соответствующих тяжелых атомов, присутствующих в исследуемой структуре. Этот эффект приводит к тому, что закон Фриделя не будет выполняться, что снова позволяет определять подструктуру прямыми методами или с помощью функции Паттерсона.

При работе с белковыми кристаллами, возможна реализация метода, схожего с методами изоморфного замещения, основанного на радиационном разрушении образца. В процессе взаимодействия излучения с кристаллом белка, после накопления определенного уровня поглощенной дозы, наблюдается декарболизация аминокислотных остатков аспартата и глутамата, то есть отщепление карбоксильной группы. Благодаря этому, собрав несколько полных наборов данных от исследуемого кристалла, можно

использовать изоморфную разницу между дифракционными наборами данных в котором еще не произошла декарболизация и тем, где карбоксильная группа отщепилась. Этот метод интересен в основном тем, что дает возможность использовать «непрямой» подход без перестройки энергии, или же получения кристалла с замещенными/встроенными атомами. Данный метод получил название – R.I.P. (Radiation Induced Phasing) [55]. О реализации данного метода на Курчатовском источнике синхротронного излучения будет рассказано далее в главе 6.1.

Альтернативный подход, который на данный момент является наиболее часто используемым алгоритмом решения фазовой проблемы в макромолекулярной кристаллографии, называется molecular replacement (MR молекулярная замена) [56]. Данный подход заключается в подстановке фаз гомологичной структуры белка из банка белковых данных PDB [57] к экспериментально измеренным модулям структурных факторов. Методы, описанные выше, и прямые методы являются общеприменимым решением фазовой задачи в белковой кристаллографии, однако их практическая реализация часто бывает крайне трудоемкой и долгой. Метод MR был впервые предложен Майклом Г. Россманом [58], этот метод использует структурное сходство различных частей белков. Как правило, это сходство оценивается по идентичности первичной последовательности белка между моделью и искомым объектом, которая обычно должна составлять более 30%. Однако более сложным подходом является сравнение прогнозируемых вторичных структур, поскольку гомология первичных последовательностей не обязательно приводит к высокому сходству вторичных структур. В MR модель известной структуры вращается и транслируется внутри элементарной ячейке до тех пор, пока не будет получено решение с наилучшим соответствием между расчетными данными дифракции из модели и наблюдаемыми данными из неизвестной структуры. Этап вращения приводит к одинаковой пространственной ориентации известной и неизвестной молекулы, а этап трансляции накладывает (теоретически)

правильно ориентированную молекулу на целевую структуру. Существует два подхода для расчета шагов поворота и трансляции. Первый подход использует функцию Паттерсона, для количественного определения и оценки перекрытия между двумя структурами. Другой метод использует подходы максимального правдоподобия. Вращая рассчитанную функцию Паттерсона модели и вычисляя ее коэффициент корреляции с целевой структурой, можно подобрать все возможные решения, в зависимости от выборки, и, наконец, выбрать лучшее. После завершения этапа трансляции, вычисляются структурные факторы F_{calc} и сравниваются с наблюдаемым набором структурных факторов путем вычисления их R-фактора, с использованием масштабного фактора k , чтобы установить интенсивности на один и тот же уровень. Самый низкий R-фактор, скорее всего, будет представлять правильный вектор трансляции. В результате атомная модель известной структуры помещается в ячейку неизвестной структуры таким образом, чтобы наилучшим образом воспроизводить наблюдаемые структурные факторы. Начальные фазы просто вычисляются ("заимствованы") из известной модели в нужной ориентации и добавляются к измеренным амплитудам структурных факторам. За счет этого можно получить начальную карту электронной плотности модели, которая имеет приемлемое качество, в зависимости от структурного сходства двух объектов, разрешения, качества дифракционных данных и точность MR процедуры. Поскольку на данный момент в PDB доступно большое количество разных белковых структур (~100.000), вероятность найти достаточно хорошую стартовую модель для MR довольно высока. Даже частичные модели могут быть использованы для реализации этого метода, что делает его сильным инструментом в решении фазовой проблемы. Так же метод поиска по гомологичной молекуле применим и низкомолекулярным соединениям и специально для них написана программа PATSEE [59].

Глава 2. Экспериментальные станции на источнике синхротронного излучения Курчатовского института

2.1 Станция «Белок»

Экспериментальные данные, представленные в диссертации, были получены на Курчатовском источнике синхротронного излучения, (установкам второго поколения). Его комплекс включает в себя линейный ускоритель электронов (инжектор) и два накопительных кольца: «Сибирь-1» — малое накопительное кольцо (бустерное) с длиной орбиты 8.68 м, работающее на энергии электронов 450 МэВ. «Сибирь-2» — большое накопительное кольцо, служащее основной рабочей установкой, его длина орбиты составляет 124.13 м, энергия электронного пучка — 2.5 ГэВ, а средний ток — 100 мА.

Источниками синхротронного излучения в накопителе «Сибирь-2» являются 24 поворотных магнита. Радиус поворота электронного пучка в них равен 4.9054 м при величине магнитного поля 1.7 Тл. На рисунке 5 изображен спектр поворотного магнита курчатовского источника.

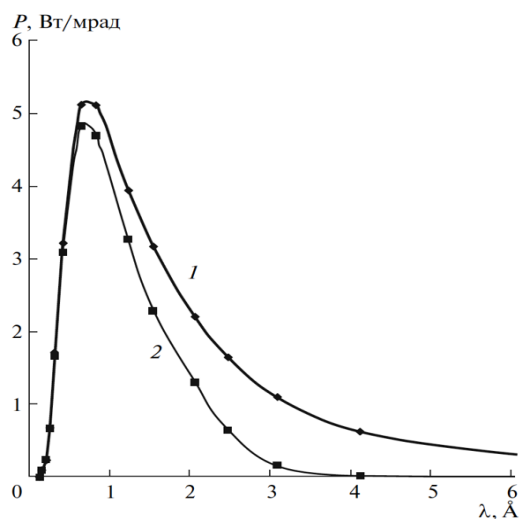


Рисунок 5 – Спектр синхротронного излучения из поворотного магнита накопителя «Сибирь-2». 1- исходный спектр, 2- после прохождения бериллиевых окон

Критическая длина волны излучения синхротрона (длина волны, делящая спектр на две интегрально равные половины) рассчитывается для поворотного магнита по формуле:

$$\lambda_c = 5.59 \cdot \frac{R}{E^3} = 1.75 \text{ \AA} \quad (42)$$

Где $R = 33.3 \frac{E}{B} = 4.9 \text{ м}$ это радиус траектории электронов в поворотном магните, а $E = 2.5 \text{ ГэВ}$ это энергия электронов в накопительном кольце.

Выведенная из эксплуатации станция «Белок» была построена одной из первых (в 2004 году) и является первой станцией, реализующей метод монокристалльной дифракции на источнике синхротронного излучения Курчатовского института. Изначально станция проектировалась исключительно под нужды макромолекулярной кристаллографии. Использование синхротронных станций позволяет, за счет увеличения потока фотонов на образце по сравнению с лабораторными источниками, на несколько порядков уменьшить необходимые времена экспозиции кристалла, что так же уменьшает получаемые кристаллом радиационные повреждения во время эксперимента, а кроме того увеличить качество получаемых данных с высоким угловым разрешением, а также применять методы аномальной дифракции, основанные на возможности менять длину волны излучения. Все это дает возможность достичь высокой точности определяемых параметров кристалла, выполнить полный цикл измерений на единичных кристаллах белка и успешно изучать объекты с большими параметрами элементарной ячейки.

Оптически схема станции представлена на рисунке 6 со следующими основными элементами:

- Кремниевый двухкристальный монохроматор в конфигурации (1,-1) обеспечивая фиксированное положение выходящего пучка. Второй

кристалл сагиттально изогнут для фокусировки фотонного пучка в горизонтальной плоскости с фокусным пятном, совпадающим с 2D позиционно-чувствительным детектором;

- Многосегментное зеркало полного отражения, обеспечивающее фокусировку в вертикальной плоскости и подавление высших гармоник;
- Дифрактометр фирмы «Marresearch».

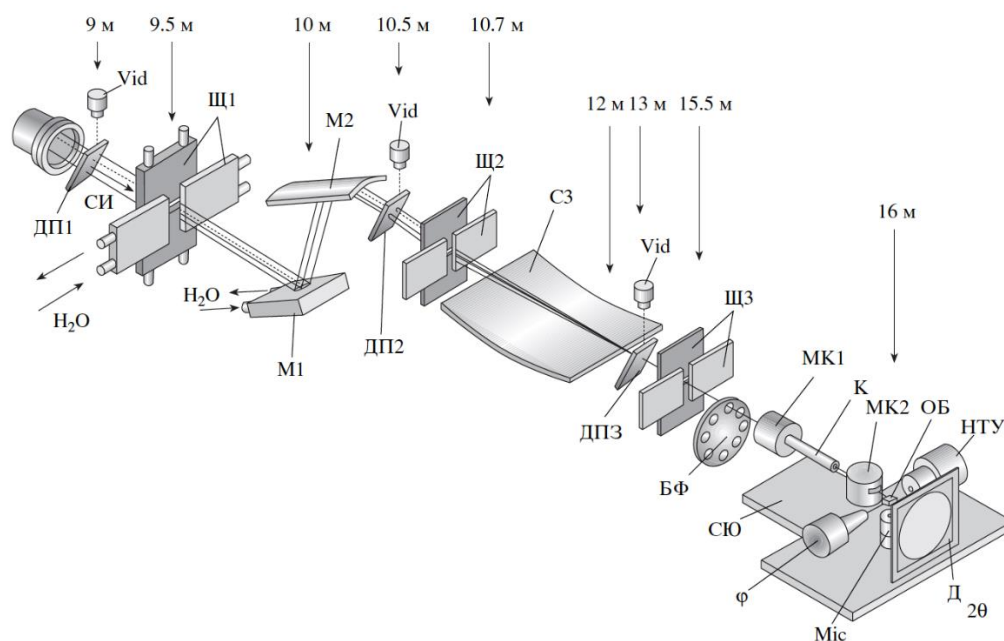


Рисунок 6 – Оптическая схема станции «Белок». Щ1, Щ2, Щ3 – системы щелей; М1, М2 – кристаллы монохроматора; ДП1, ДП2, ДП3 – датчики положения пучка; С3 – фокусирующее зеркало; БФ – блок фильтров; МК1, МК2 – ионизационные камеры; К – коллиматор; СЮ – столик юстировочный; НТУ – низкотемпературное устройство; ОБ – образец; Mic – микроскоп; Д – детектор

Дифрактометр, представленный на рисунке 7 состоит из следующих КОМПОНЕНТОВ:

- Позиционно-чувствительный CCD детектор Rayonix SX-165 (2048 × 2048 пикселей) с динамическим диапазоном 16 бит. Расстояние образец-детектор может автоматически изменяться от 43 до 380 мм, а плоскость детектора может поворачиваться до 29.5° для увеличения возможного угла рассеяния 2θ .
- MARdtb однокружный гониометр, который позволяет проводить высокоточное сканирование по φ -оси.
- Низкотемпературная приставка Oxford Cryosystem, обдувающая образец непрерывным потоком азота и дающая возможность работать в диапазоне от 95 до 500 К. Дополнительно установлена приставка для осушения воздуха, подающегося вокруг потока азота во избежание обмерзания образца.

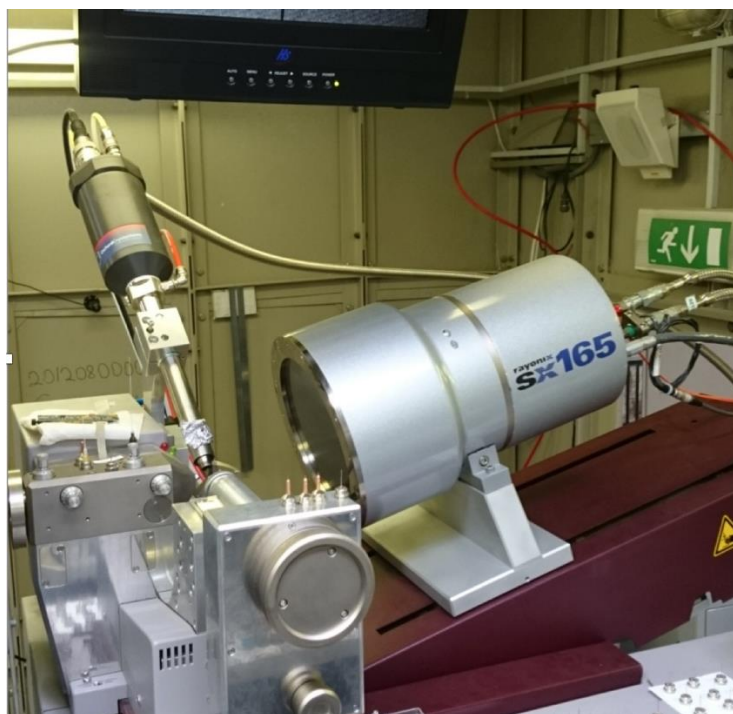


Рисунок 7 – Общий вид дифрактометра и его компонентов на станции «Белок»

Благодаря такому дифрактометру, на станции «Белок» было возможно проводить широкий класс различных экспериментов, начиная от порошковой

и монокристалльной дифракции высокого разрешения и заканчивая изучением фазовых переходов, происходящих в образце.

Количество квантов, образованное источником СИ (поток излучения на 1 мрад в плоскости орбиты, проинтегрированная в перпендикулярном к этой плоскости направлении) определяется по следующей формуле [60]:

$$N(\lambda) = 2.46 \cdot 10^{16} \cdot E \cdot I \cdot \eta\left(\lambda/\lambda_c\right) \cdot \Delta\lambda/\lambda \text{ (с} \cdot \text{мрад)}^{-1} \quad (43)$$

где $\eta\left(\lambda/\lambda_c\right)$ - универсальная спектральная функция, I – ток в накопительном кольце, а $\Delta\lambda/\lambda = 0.002$ это спектральный интервал для кристаллов монохроматора Si (111) (энергетическое разрешение для $\lambda = 1\text{\AA}$).

Основные расчетные параметры станции, взятые из [61]:

- Расходимость используемого пучка СИ в горизонтальной и вертикальной плоскостях составляет $\psi_H = 4$ мрад, а вертикальная $\psi_V = 0.43$ мрад для $\lambda = 1\text{\AA}$.
- Интенсивность высших гармоник составляет менее $3 \times 10^{-3} \cdot I(\lambda)$.
- При расстоянии образец-детектор в 200 мм, разрешение дифракционного эксперимента d_{min} составляет $2.4\text{\AA}$ при параметрах ячейки $225\text{\AA}$ (на длине волны излучения $\lambda = 1\text{\AA}$).
- Расчетный же поток фотонов с учетом расходимости пучка составляет $N(\lambda) = 5 \cdot 10^{12}$ фотонов/с.

В реальности же, при анализе эффективности фокусирующего канала [62] за счет поглощения на воздухе и в бериллиевых окнах, тепловых деформаций и эффективности отражения кристаллами монохроматора и фокусирующим зеркалом, поток фотонов уменьшается больше, чем вдвое.

Основным проектным недостатком станции «Белок» является её длина. Из-за того, что станция крайне короткая, на ней невозможно выполнить

условие $P_1/P_2 \leq 3/1$, необходимое для оптимальной реализации сагиттальной фокусировки (где P_1 и P_2 это расстояния источник СИ – монохроматор и монохроматор – образец соответственно). Из-за этого, в частности, происходило ослабление потока фотонов через монохроматор и фокусирующее зеркало, а в фокусе наблюдалась высокая расходимость рентгеновского пучка. Кроме того, перестройка монохроматора по энергии являлась крайне сложной процедурой, занимавшей около дня, что сильно затрудняло работы по аномальной дифракции. Поэтому длина волны была стационарно установлена на значение 0.9699 Å.

Станция первоначально была сконструирована для потребностей только макромолекулярной кристаллографии. Но в 2017 году из-за высокого спроса со стороны российского сообщества пользователей было принято решение, разделить доступное экспериментальное время между МХ, низкомолекулярной кристаллографией, дифракцией порошка и рассеянием полимеров. Тем не менее, на базе экспериментальных данных, полученных на станции «Белок» был решен и уточнен целый ряд белковых структур, включая: уридинфосфорилазу, лакказы, рибонуклеазу и др. [63]-[67].

В режиме порошковой дифракции основной акцент делается на исследования в реальном времени для фиксирования фазовых переходов в различных функциональных материалах [68],[69]. Для экспериментов по рентгеновскому рассеянию на частично кристаллических материалах мы пытаемся по двумерным дифрактограммам получить информацию об изменениях ориентации и кристалличности полимеров, жидких кристаллов и т. д. [70],[71].

В режиме низкомолекулярной кристаллографии типичный размер кристалла колеблется от 100 до 300 мкм, но также возможно проводить измерения и меньших кристаллов вплоть до 5 мкм, увеличивая время экспозиции одного кадра под пучком. Минимальное время экспозиции,

ограниченное мотором ϕ -оси, составляет 0.8 с на кадр. И хотя возможности станции не превышают возможности передовых станций на синхротронных источниках 3-го поколения, тем не менее, очевидные преимущества такого дифрактометра на основе синхротрона среднего уровня перед серийными лабораторными устройствами выглядят крайне привлекательно для многих научных групп, которые хотят быстро получить качественные дифракционные данные. Поэтому, с момента начала работы станции «Белок» не только в режиме МХ, количество пользователей, желающих провести эксперименты на своих образцах, многократно увеличилось.

Молекулярная структура исследуемого низкомолекулярного кристалла может быть получена через пару минут сбора данных (на основе 30-40 дифракционных кадров), что позволяет проводить высокопроизводительный скрининг многочисленных образцов, не проводя длительные съемки ненужных кристаллов и собирая полные наборы данных лишь от кристаллов целевых молекул. Средняя производительность станции «Белок» в низкомолекулярном монокристалльном режиме составляла около 25-30 новых структур в неделю и почти 500 структур в год. Примеры опубликованных сложных кристаллических структур, включая полиядерныеметаллсодержащие органосилоксанолаты [72]-[74], синтетические аналоги природных алкалоидов [75] и других биологически активных веществ [76] и др.

К сожалению, из-за особенностей конструкции станции «Белок» и нестабильного положения пучка в накопительном кольце, постоянно происходили потери потока фотонов и в конечном итоге, в 2017 году, поток для окна в 400×400 мкм составлял около $N(\lambda) \cong 1.7 \cdot 10^{11}$ фотонов/с.

2.2 Станция «РСА»

В 2017 году было принято решение установить дифрактометр станции «Белок» на станцию «РСА». Это было сделано для того, чтобы заменить сложный в эксплуатации дифрактометр станции «РСА» и тем самым повысить результативность и качество экспериментов по порошковой дифракции и в то же время улучшить качество монокристалльных экспериментов. Станция «РСА» более чем вдвое длиннее станции «Белок», ее длина составляет 38.670 м. За счет этого расходимость рентгеновских лучей в фокусе оптической схемы этой станции более чем в два раза меньше. Общая схема станции «РСА», такой, какой она должна была быть изначально, представлена на рисунке 8.

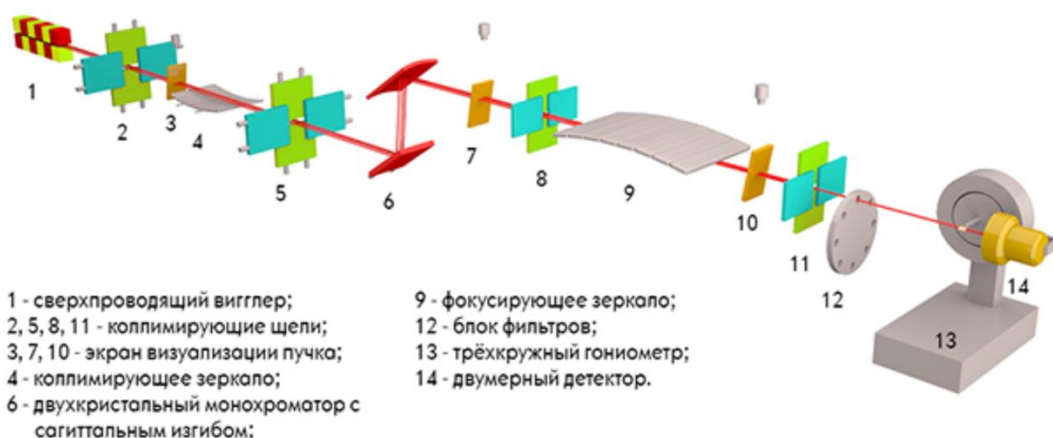


Рисунок 8 – Общая схема станции «РСА» и перечень все её оптических элементов

Изначально, при проектировании станции «РСА» планировалось её установка на вигглерный канал, поэтому на рисунке 8 изображено, что источником синхротронного излучения является сверхпроводящий вигглер. Также впоследствии отказались от использования коллимирующего зеркала, поэтому в результате станция приняла вид, представленный на рисунке 9.

Как можно видеть на рисунке 9 и рисунке 6, оптическая схема обеих станций идентична, за исключением расстояний, на которых расположены

элементы станции и, конечно же, отдельно используемых оптических элементов. В связи с отсутствием коллимирующего зеркала, фокусирующее зеркало также пока выведено из оптической оси станции и единственным фокусирующим элементом является саггитально изогнутый второй кристалл монохроматора (внешний вид монохроматора представлен на рисунке 10).

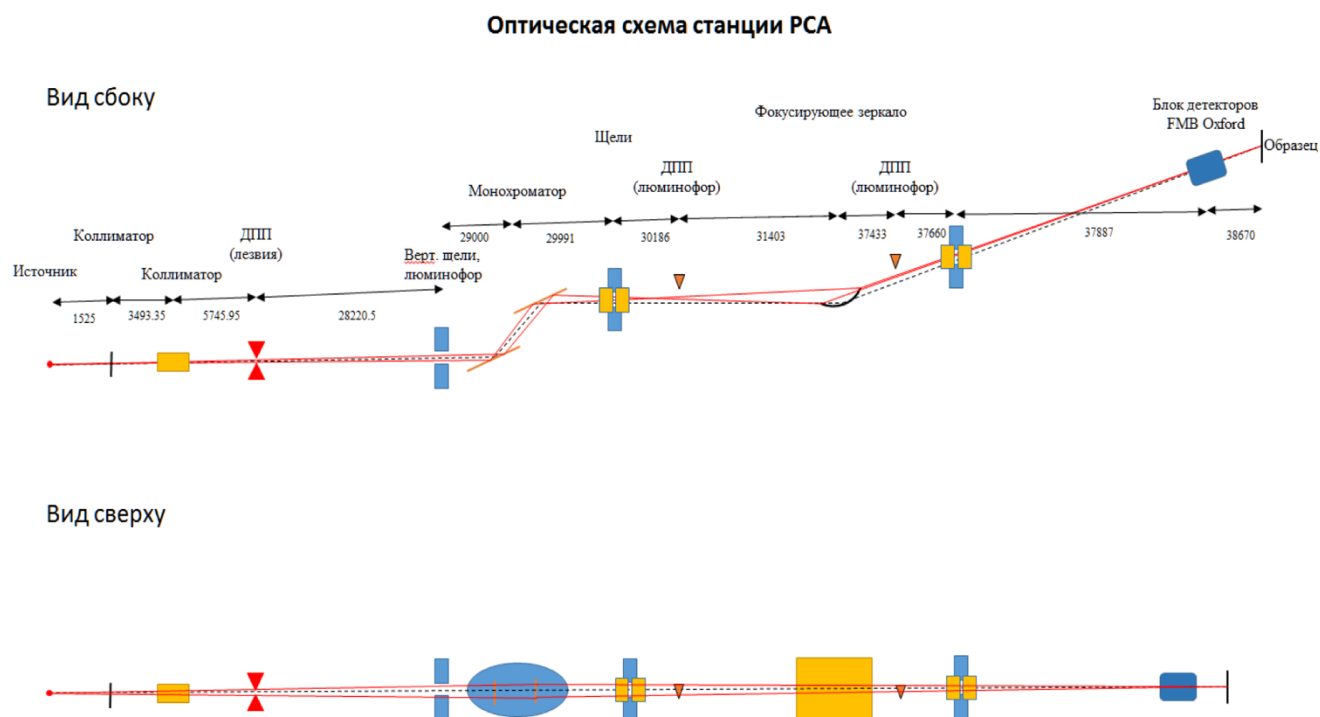


Рисунок 9 – Финальная оптическая схема станции «РСА» с указанием расстояний от источника излучения



Рисунок 10 – Внешний вид вакуумной камеры двухкристального монохроматора станции «РСА». После монохроматора установлен затвор, отделяющий его от камеры с зеркалом, и монитор положения пучка

На данной станции используется кремниевый двухкристальный монохроматор фирмы FMB Oxford с водяным охлаждением. В зависимости от желаемого диапазона энергий можно использовать либо пару кристаллов, в конфигурации (111), либо в конфигурации (220). Второй кристалл сагиттально изогнут для фокусировки фотонного пучка в горизонтальной плоскости с фокусным пятном, совпадающим с плоскостью детектора. Но в отличие от станции «Белок», второй кристалл не разделен на сегменты, приклеенные на подложку (это требовалось для реализации экстремально малых радиусов кривизны кристалла из-за недостаточной длины станции). В камере монохроматора, с помощью комбинированной работы турбомолекулярного и ионных насосов, поддерживается вакуум на уровне $\sim 10^{-9}$ бар.

Дифрактометр и его окружение полностью перенесены с одной станции на другую, поэтому о них можно прочитать в пункте 3.1. Колебровка положения детектора производилось с помощью съемки эталонного образца методом порошковой дифракции.

При сравнении данных, получаемых с ионизационных камер, расположенных на дифрактометре, можно сделать вывод о том, что поток фотонов на новом канале вырос приблизительно в $\sim 3-4$ раза для значения тока в накопителе 100 мА. Для более точного измерения потока на станции в разных её точках, с учетом фокусирующего элемента и поглощения в бериллиевых окнах, было произведено построение станции и расчет потока фотонов в разных ее местах с помощью программы Shadow [77]. Расчеты проводились для энергии электронов и тока в накопителе Сибирь-2 равным 2.5 ГэВ и 100 мА соответственно, магнитному полю в поворотном магните в 1.7 Тл и с монохроматором, ориентированным под угол Брэгга, необходимый для вырезания длины волны фотонов в $1 \text{ \AA}$. Размеры кристаллов монохроматора составляют 60 на 120 мм. Радиус кривизны сагиттально изогнутого второго кристалла монохроматора, при фокусировке на плоскости детектора, составляет 1.92 м. На рисунках 11, 12 и 13 показаны результаты моделирования профиля пучка фотонов и его потока для положения в метре от поворотного магнита, сразу после первого кристалла монохроматора, и на образце. По результатам моделирования значение параметра $\Delta\lambda/\lambda \approx 10^{-3}$. А поток фотонов на образце для окна в $400 \times 400 \text{ мкм}$, в подтверждение получаемых значений с ионизационных камер, увеличился в $\sim 3-4$ раза и составил $N(\lambda) = \sim 6 \cdot 10^{11} \text{ фотонов/с}$.

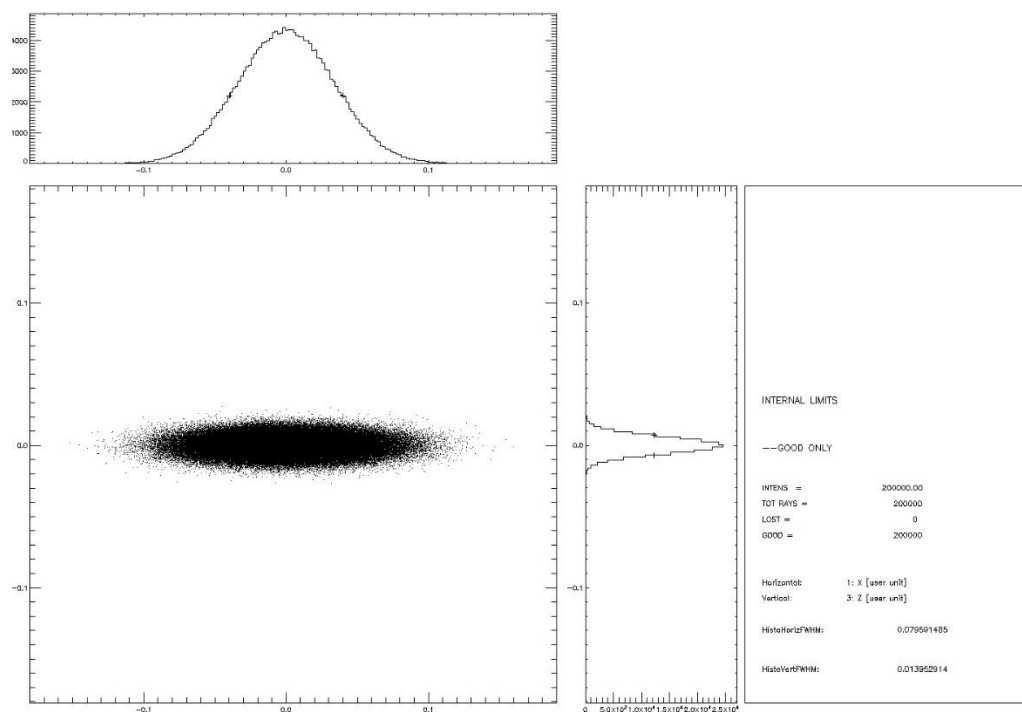


Рисунок 11 – Диаграммы расчетов пучка фотонов, полученных в программе *Shadow*, для пучка фотонов на расстоянии 1 м от поворотного магнита ускорителя

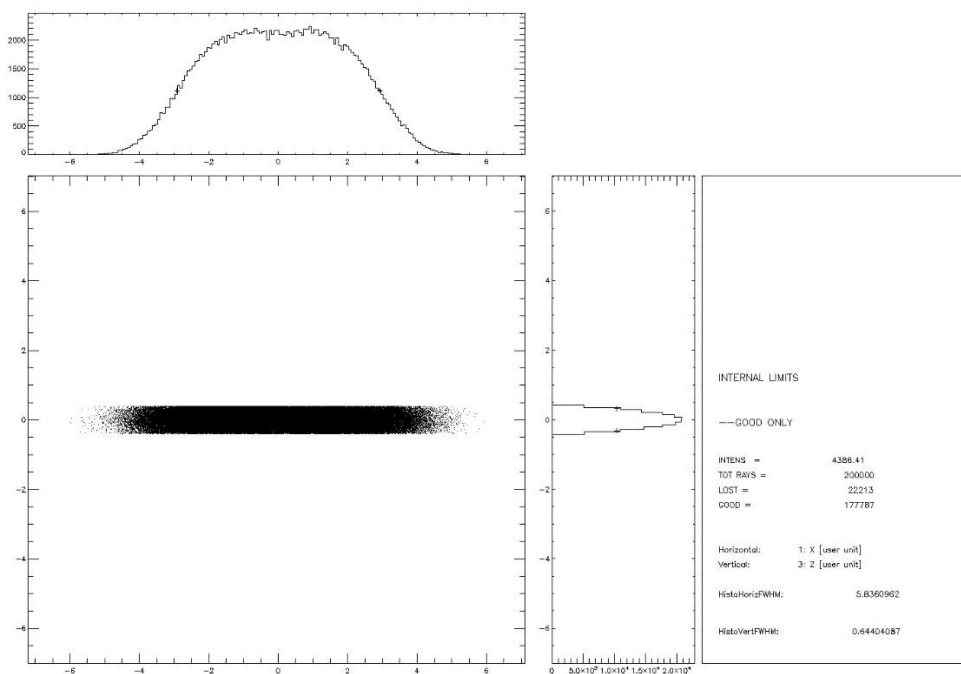


Рисунок 12 – Диаграммы расчетов пучка фотонов, полученных в программе *Shadow*, для пучка фотонов сразу после рассеяния на первом кристалле монохроматора

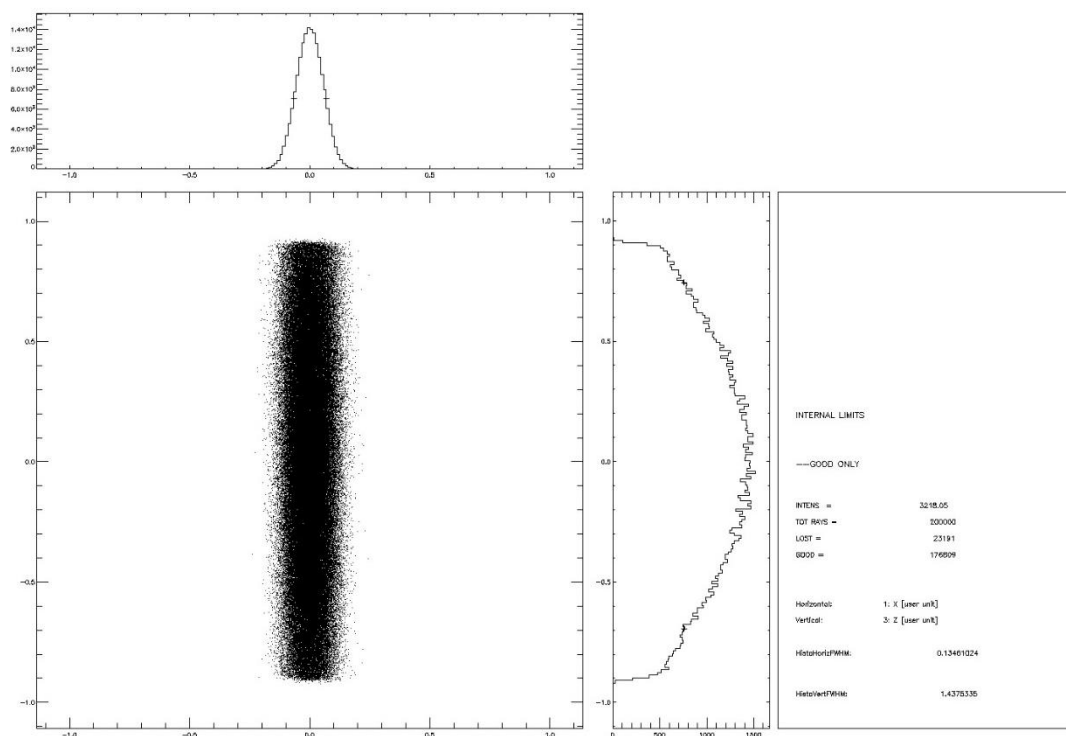


Рисунок 13 – Диаграммы расчетов пучка фотонов, полученных в программе Shadow, для пучка фотонов на образце

На станции «РСА» большую часть времени производятся работы при одном и том же положении монохроматора в связи с некоторыми временными проблемами шаговых двигателей, и только лишь с помощью измерения эталонного порошкового образца LaB_6 производится корректировка значения длины волны, используемой на станции. Корректировка длины волны необходима из-за появляющихся изменений в положении электронного пучка.

Примеры улучшения экспериментальных данных, получаемых на станции «РСА» в сравнении с данными, полученными на станции «Белок», будут приведены в главе 6.2.

Стратегии проведения монокристалльного эксперимента

Последние достижения в области новых рентгеновских источников, обладающих высоким бриллиансом, детекторов с высокой частотой съемки дифракционных данных и новых способов доставки образца под пучок позволяют расширить возможный список методик сбора дифракционных данных и дополнить стандартный метод съемки последовательных картин при осцилляции кристалла новыми методами, дающими возможность работать с объектами, на которых раньше поставить эксперимент было бы практически невозможно.

Для получения универсальной станции по монокристалльной дифракции СИ необходимо реализовать несколько экспериментальных методик для работы с объектами различной сложности. Благодаря этому, такие станции смогут работать с кристаллами разных размеров и выдавать максимальное количество структурной информации об изучаемом объекте в кратчайшие сроки. Общая схема реализуемых методик, разбитых по идеям и экспериментальному процессу представлен на рисунке 14, они позволят использовать все возможные варианты решения фазовой проблемы.



Рисунок 14 – Схематическое изображение методов, которые будут реализованы на строящихся станциях. Цветными цифрами показано соответствие способу проведения эксперимента и методом решения PP

На данный момент основным методом для сбора дифракционных данных от монокристаллов является «осцилляционный метод». В отличие от

«метода Вайсенберга» и «прецессионного метода», данный метод с самого начала широко и удачно применялся для работы с кристаллами, имеющими маленькие асимметричные ячейки в обратном пространстве (кристаллы белков и других макромолекул).

Первоначально широко и успешно использовались методы съемки кристаллов с большим углом поворота. Однако это приводило к увеличению времени сбора данных при работе с белковыми кристаллами. Таким образом, они были заменены методами, использующими малые углы поворота, позволяя одновременно собирать данные от нескольких частей различных обратных плоскостей. Сбор дифрактограмм данным способом в разных начальных положениях кристалла дает возможность для получения достаточного количества дифракционных данных за разумное время. Схематическое изображение процедуры сбора данных представлено на рисунке 15.

Обычно монохроматизированный пучок фотонов попадает на кристалл, после чего с помощью двумерного детектора собираются данные о положении дифракционных пиков. Далее, поворачивая кристалл на угол осцилляции мы получим следующий «срез» обратного пространства. Объединив все картины, мы сможем получить решетку кристалла в обратном пространстве.

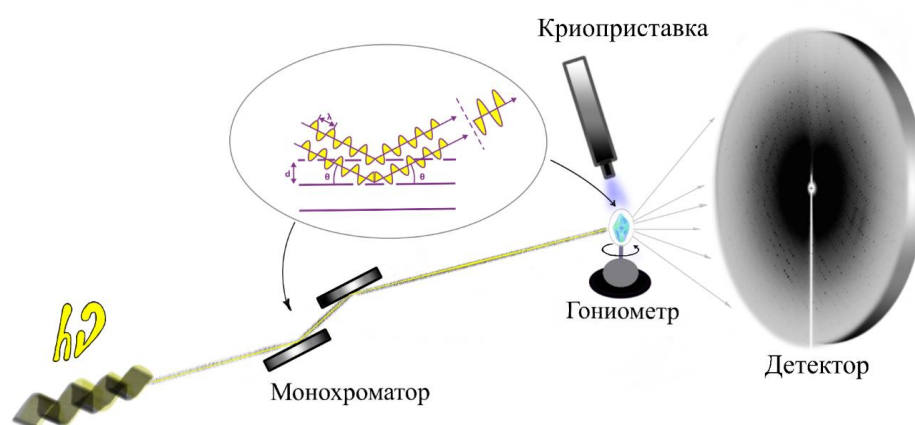


Рисунок 15 – Схематическая иллюстрация осцилляционного метода съемки

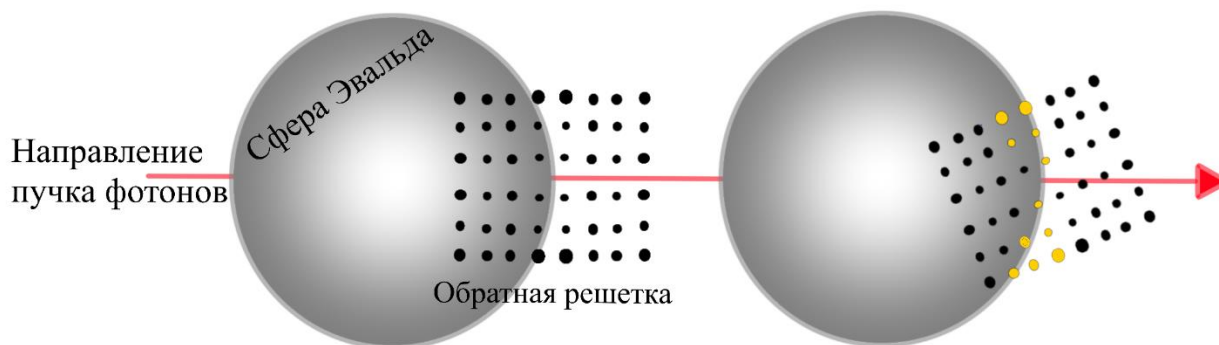


Рисунок 16 – Схематическое изложение геометрических условий дифракции в «осцилляционном методе»

На рисунке 16 схематически изображены условия дифракции при «осцилляционном методе». Кристалл и, следовательно, его обратная решетка колеблются под небольшим углом вокруг оси (перпендикулярной плоскости рисунка), которая проходит через центр. На правой части рисунка часть обратного пространства, для которого в процессе осцилляции были выполнены условия дифракции, то есть она прошла через сферу Эвальда (с радиусом, вычисляемым по закону Брэгга), обозначена желтым цветом. Максимальное разрешение, которое может быть получено в ходе такого эксперимента вычисляется по формуле $\lambda/2\sin\theta_{max}$.

Когда обратная решетка колеблется под небольшим углом вокруг оси вращения, небольшие области разных плоскостей обратной решетки будут пересекать поверхность сферы Эвальда, достигая условий дифракции (рисунок 17).

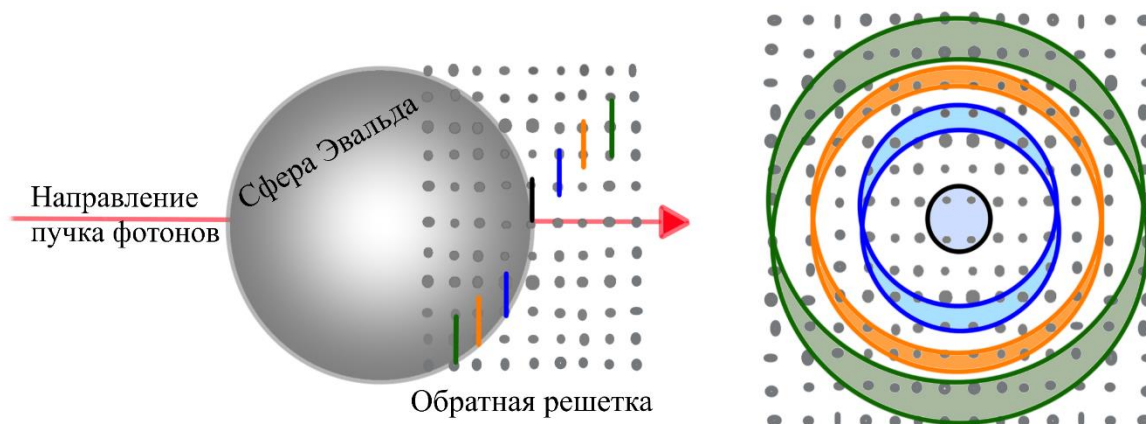


Рисунок 17 – Иллюстрация возникновения зон дифракции за счет осцилляции и пересечения нескольких плоскостей обратного пространства

Таким образом, на экране детектора будут отображаться дифракционные пятна от разных обратных плоскостей, образующих на диаграмме небольшие «зоны» (правая часть рисунка 17). "Зона" – это плоская фигура, ограниченная двумя круговыми дугами неравных радиусов, то есть полумесяцем (поэтому в англоязычной литературе данные «зоны» называются термином «luna»).

2.3 Теоретические аспекты выбора стратегии реального эксперимента

Для проведения хорошего монокристалльного эксперимента следует оценить качество исследуемого кристалла, т.к. в природе идеальных кристаллов не бывает, так же как не бывает и идеальных параллельных пучков фотонов, используемых в теории дифракции. На тему оптимизации эксперимента по дифракции на монокристаллах написано много статей [78]-[87].

На практике падающее излучение не направлено точно вдоль одной линии, и все части кристалла не имеют одинаковой ориентации.

Рентгеновский луч может быть сфокусирован и сколлимирован, чтобы быть параллельным в пределах небольшого угла, около 0.2° или 0.4° на источнике с вращающимся анодом с зеркальной оптикой или без нее, соответственно, и до несколько меньших значений на синхротронных экспериментальных станциях, где расхождение горизонтального и вертикального пучков может различаться. Кристаллы состоят из небольших мозаичных блоков, слегка дезориентированных относительно друг друга, что добавляет некоторую дивергенцию к общей кривой качания, то есть к величине вращения, во время которого фиксируется дифракционная картина на определенном угле. Это схематично иллюстрируется на рисунке 18.

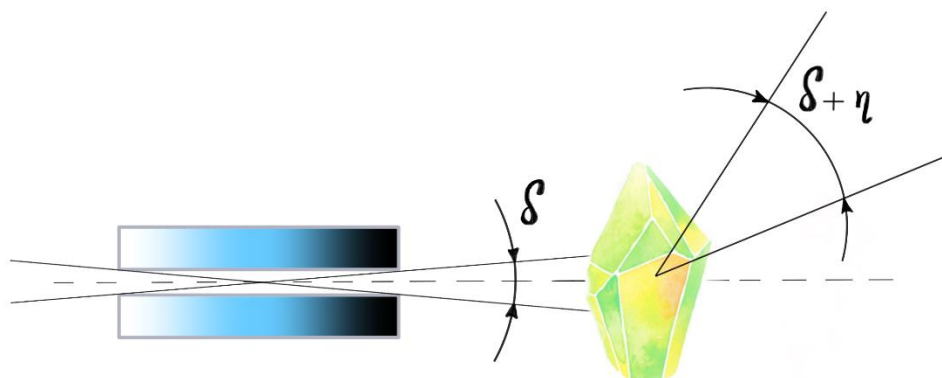


Рисунок 18 – Схематическая иллюстрация того, как расхождение исходного пучка и мозаичность кристалла влияют на кривую качания дифрагированных лучей

Кроме того, любое приходящее на образец рентгеновское излучение, даже прошедшее через монохроматор не является полностью монохроматичным, что характеризуется относительным разбросом длин волн $\Delta\lambda/\lambda$ порядка 0.0002 ± 0.001 на синхротронных станциях; это значение значительно больше при работе с лабораторными источниками. Сфера Эвальда имеет две ограничивающие ориентации, что приводит к уменьшению активной ширины, и точки обратной решетки могут быть представлены дисками, вытянутыми под углом; Мозаичность не расширяет их радиально, так как угол дифракции θ остается постоянным (рисунок 19).

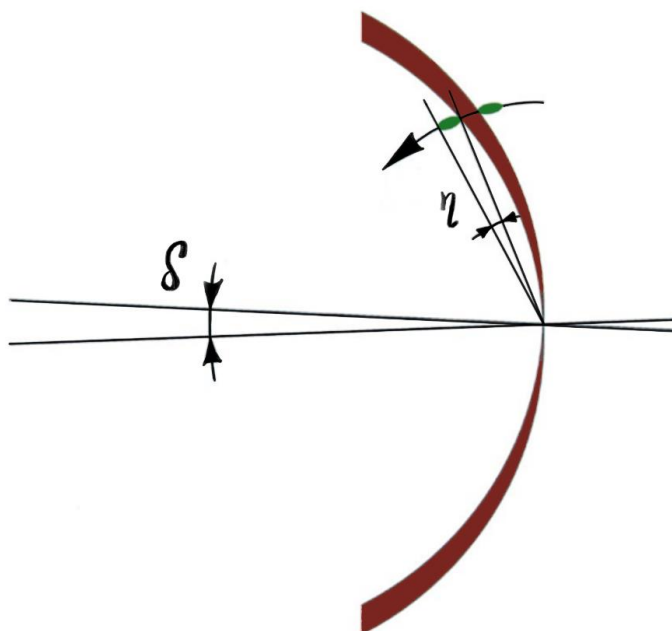


Рисунок 19 – Схематичное представление эффекта уширения пиков в обратном пространстве из-за эффектов расхождения пучка и мозаичности кристалла

Полоса длин волн эффективно расширяет сферу Эвальда. Эти эффекты приводят к тому, что дифракция с помощью определенной повторной ориентации распространяется на диапазон вращения кристалла и, следовательно, на период времени.

Суммарный эффект расходимости пучка и мозаичности кристалла будет влиять на дифракционную картину. Используя метод вращения кристалла, мы получаем «срез» обратного пространства для каждого из экспонируемых углов. Некоторые отражения могут попасть в дифракционную позицию во время нескольких последовательных картин. Следовательно, часть их интенсивности будет записана на одном изображении, а другая часть - на следующем. Если шаг осцилляции между изображениями невелик по сравнению с η , отдельные отражения могут быть распределены на несколько изображений. Такие отражения называют частичными, в отличие от полных, которые попали лишь на одну картину и, соответственно, вся их интенсивность приходится на один кадр. На рисунке

20 схематически представлена зона дифракционных пиков для двух последовательных фреймов, иллюстрирующая присутствие частичных дифракционных пиков на краях.

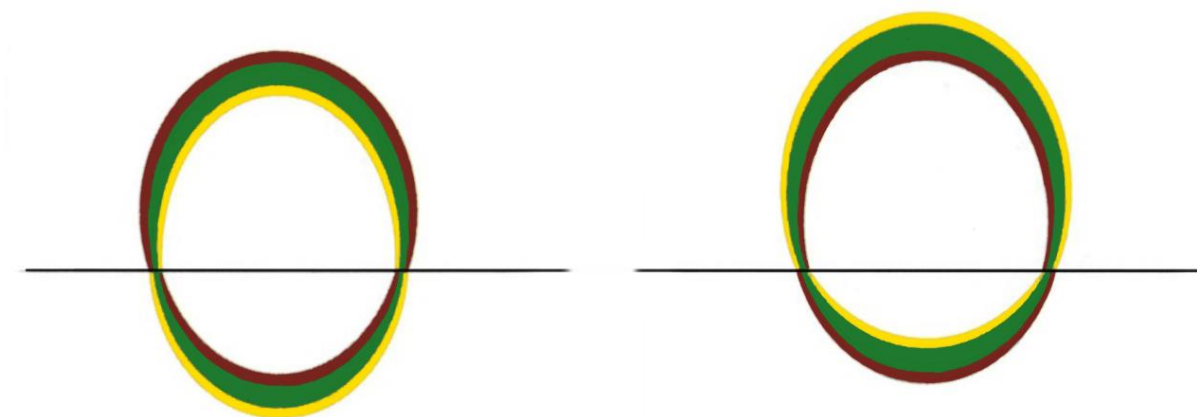


Рисунок 20 – Схематическое изображение зоны дифракционных пятен на двух последовательных фреймах. Первое изображение (слева) содержит остаточную интенсивность частично записанных отражений от предыдущего фрейма (желтый), полностью записанных отражений (зеленый) и долю интенсивности отражений, большая часть интенсивности которых будет записана на следующем фрейме (коричневый). На следующем фрейме (справа), присутствует оставшаяся интенсивность от предыдущей картины отражений (коричневая), а также дальнейшие полностью и частично зарегистрированные отражения

Нижний край каждой зоны содержит остаточную интенсивность тех пиков, которые уже присутствовали на предыдущем изображении, а верхний край содержит те пики, которые будут иметь остальную часть своей интенсивности на следующей картине. Таким образом, сравнение двух последовательных экспозиций показывает, что некоторые пятна являются общими для обоих изображений. Рисунок 21 иллюстрирует влияние мозаичности на дифракционную картину. Если мозаичность увеличивается, зоны частичных рефлексов становятся шире. Когда η достигает значения угла осцилляции, полных отражения не остается.

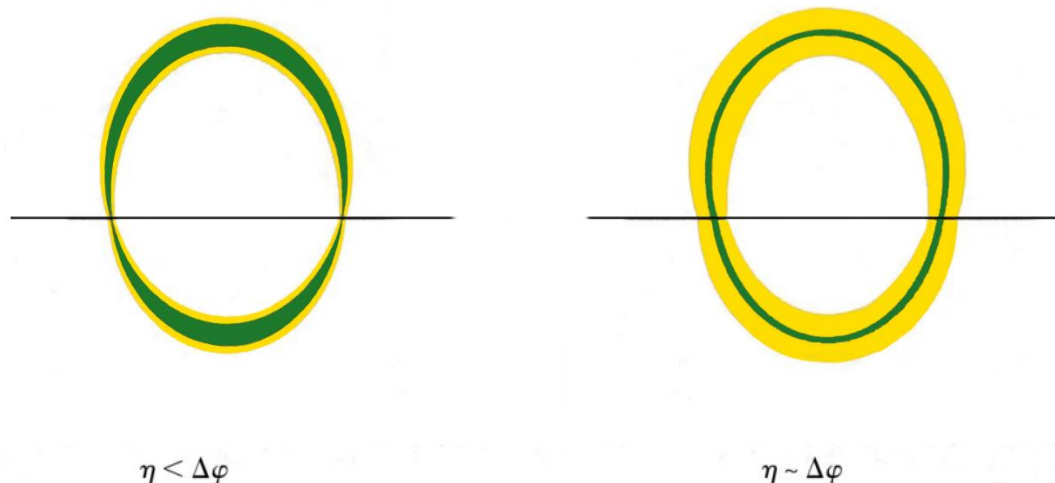


Рисунок 21 – Разница между аналогичными зонами для низкой (слева) и высокой мозаичности (справа)

Соответственно при съемке первых нескольких дифракционных картин довольно легко «на глаз» оценить уровень мозаичности кристалла и принять решение о протоколе дальнейшей съемке. При одинаковой интенсивности большинства рефлексов и явственной границе зоны с дифракционными пятнами, которая сама по себе узка – мозаичность кристалла низкая, и наоборот.

Эффект мозаичности не следует путать с эффектом расщепления кристалла. Этот эффект, который иногда неправильно называют «двойникованием», создает дифракционные картины с перекрывающимися множественными решетками. В зависимости от степени расщепления могут быть идентифицированы несколько отдельных решеток, или будут наблюдаться удлинённые или размытые профили отражений. Степень влияния на дифракционную картину зависит от ориентации кристалла. В простейшем случае кристалл состоит из двух частей, слегка повернутых друг относительно друга вокруг определенной оси. Когда такая ось вращения лежит вдоль пучка рентгеновских лучей, профили отражения будут вытянуты или удвоены в плоскости детектора, а когда она будет параллельна плоскости детектора, зоны дифракционных точек будут расширены.

Последний эффект аналогичен эффекту высокой мозаичности, но сами профили отражения не будут значительно затронуты. Перед началом эксперимента следует провести оценку качества кристаллов по результатам проверки двух тестовый кадров, разделенных поворотом на 90° .

Для улучшения качества собираемых данных и качества дальнейшего интегрирования пиков следует уменьшить угол осцилляции и разделить рефлексы на несколько частей, тем самым получив возможность, объединив их реконструировать трехмерные дифракционные пики, а не двумерные. Но данный алгоритм сбора данных может сильно увеличить время эксперимента. Основным критерий – подобрать такой шаг осцилляции, чтобы соседние зоны дифракции на одном фрейме не перекрывались.

При работе с кристаллами, у которых один из параметров элементарной ячейки в несколько раз больше остальных могут возникнуть проблемы с невозможностью подобрать необходимый шаг осцилляции и расстояние от образца до детектора, чтобы фиксировать необходимую для набора полноты данных часть рефлексов. В таком случае нужно постараться ориентировать кристалл длинной осью перпендикулярно направлению пучка.

Так же, варьируя длину волны излучения, можно увеличить получаемое разрешение, но при этом нельзя забывать о том, что интенсивность дифракционных пиков также зависит от длины волны используемого излучения.

В процессе съемки, рядом с осью всегда будет «слепая область», точки с которой никогда не попадут на сферу Эвальда, что может привести к недостаточной полноте данных. Для малого разрешения эта область мала, а для высокого наоборот велика (рисунок 22).

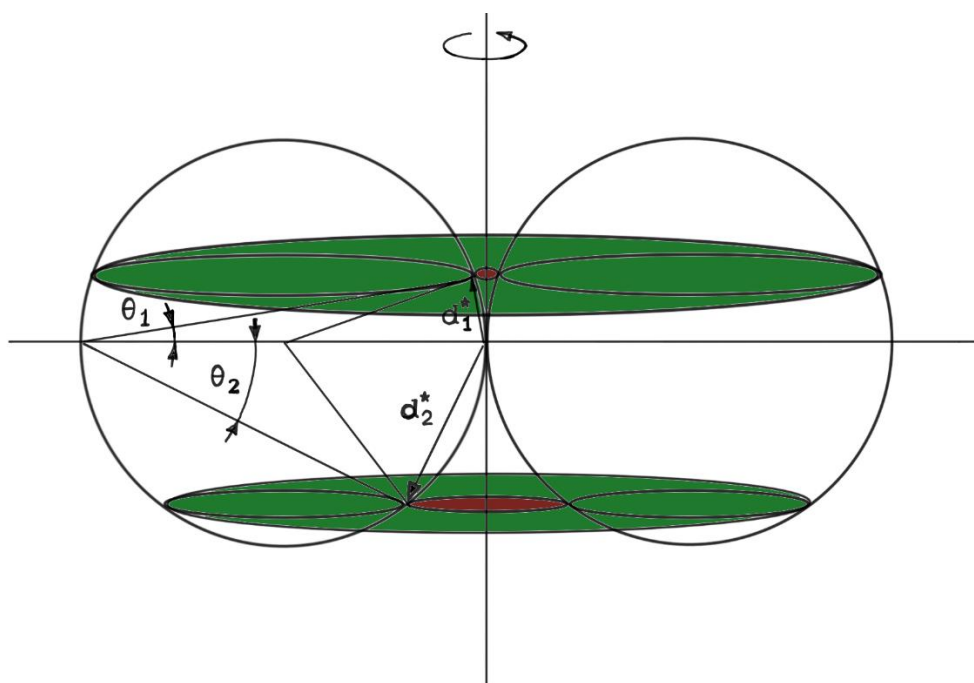


Рисунок 22 – Полное вращение кристалла на 360° здесь представляется как эквивалентное вращение сферы Эвальда с неподвижным кристаллом. Отражения в слепой области, близкой к оси вращения, никогда не пересекут поверхность сферы

Когда кристалл имеет оси симметрии, можно регистрировать отражения, которые симметрично эквивалентны отражениям в слепой области, если сама эта ось не лежит в ней. Наклон оси симметрии, по крайней мере, на максимальное для эксперимента значение угла θ от оси вращения гарантирует, что потери полноты не будет совсем. Моноклинные кристаллы должны быть отклонены от плоскости ac , а также от оси b . Если кристалл является триклинным, то нет способа избежать потери полноты, возникающей из слепой области за одну крутку. Чтобы собрать недостающие отражения, кристалл должен быть переориентирован как минимум на $2\theta_{max}$ от предыдущего направления оси вращения, например, используя возможности гониометра. Таким образом, пагубное влияние слепой области на полноту данных имеет значение только в том случае, если кристалл выровнен вдоль оси вращения своей осью симметрии, или же если его структура относится к пространственной группе $P1$. В таблице 3 показан

приблизительный угловой диапазон для набора необходимой полноты экспериментальных данных в случае различных Лауэ классов. При низком разрешении данным эффектом можно полностью пренебречь.

Таблица 3 – Диапазон вращения, необходимый для сбора полного набора данных для разных Лауэ классов.

<i>Точечная группа</i>	<i>Количество °</i>
1	180 (любая ориентация)
2	180 (b), 90 (ac)
222	90 (ab, ac, bc)
4	90 (c, ab)
422	45(c), 90 (ab)
3	60 (c), 90(ab)
32	30(c), 90(ab)
6	60(c), 90(ab)
622	30(c), 90(ab)
23	~60
432	~35

Пример улучшения дифракционных получаемых на станции «РСА» дифракционных данных, а также данных, получаемых в наклонной геометрии детектора, приведен в главе 6.3.

Обработка экспериментальных монокристалльных данных

2.4 Поиск точек, индексирование, интегрирование, шкалирование

Много разных пакетов программ было разработано для анализа данных монокристаллической дифракции, записанных на двумерном детекторе методом вращения с использованием монохроматического рентгеновского излучения [88]-[93]. Некоторые из перечисленных пакетов программ на данный момент являются устаревшими, или наоборот, только созданными и проходящими процедуру отладки, а другие находятся не в открытом доступе или поставляются только вместе с лабораторными дифрактометрами. Поэтому для обработки монокристалльных данных в настоящей работе в основном использовались две программы - iMOSFLM [94] (из пакета программ CCP4[95]) и программа XDS [96],[97]. На данный момент предпочтение отдается программе XDS, т.к. по накопившему опыту работы, в этой программе получается работать со всем спектром параметров элементарных ячеек кристаллов, исследуемых на Курчатовском источнике синхротронного излучения.

Пакет программ XDS делится на три отдельных блока – XDS, XSCALE и XDSCONV.

XDS принимает последовательность смежных неперекрывающихся поворотных изображений, полученных с помощью различных детекторов, определяет симметрию и параметры элементарной ячейки кристалла и выдает список скорректированных интегральных интенсивностей рефлексов. Программа работает, исходя из предположения, что каждое изображение соответствует одной и той же положительной величине вращения кристалла вдоль одной и той же оси, а также, что эта ось вращения, падающий луч и кристалл пересекаются в одной точке, но в остальном не накладывает никаких ограничений на положение детектора, выбор оси вращения,

направление падающего луча и диапазон колебаний, охватываемых каждым изображением.

XSCALE объединяет один или несколько файлов, полученных в результате обработки данных с помощью XDS, в общий итоговый файл и сообщает о полноте и качестве наборов данных. Предлагается выбор – либо объединения эквивалентных по симметрии в один уникальный рефлекс, либо сохранения их по-отдельности. Определяются поправочные коэффициенты, которые частично компенсируют эффекты поглощения, изменения чувствительности в плоскости детектора и радиационные повреждения. А также может корректировать рефлексы индивидуально для учета радиационного повреждения.

XDSCONV преобразует файлы данных рефлексов, полученные из XDS или XSCALE, в различные форматы, необходимые последующим программным пакетам для определения кристаллической структуры.

2.4.1 XDS

В свою очередь, работа программы XDS делится на восемь этапов, каждый из которых выполняет свою работы, а результирующие файлы используются следующими частями программы, что позволяет при необходимости перезапускать лишь выбранные этапы, а не весь процесс целиком. Все создаваемые файлы имеют фиксированное имя, определенное XDS, что делает обязательным обрабатывать каждый набор данных во вновь созданном каталоге, чтобы избежать конфликта имен. Изначально пользователем создается файл инструкций, в котором прописываются, какие этапы XDS предполагается запускать, основные параметры установки, эксперимента, предполагаемые данные о структуре кристалла и параметры, которые будут влиять на процедуру обработки экспериментальных данных.

XYCORR

Этот программный этап вычисляет таблицу поиска пространственных поправок для каждого пикселя детектора, который хранится в файлах X-CORRECTIONS.cbf, Y-CORRECTIONS.cbf. Зачастую изображения данных уже были скорректированы, и в этом случае XYCORR создает таблицы нулей.

Для детекторов со считывающей пластиной со спиральным считыванием вычисляются небольшие поправки, возникающие из-за радиальной (ROFF =) и тангенциальной (TOFF =) погрешностей сканера.

Для некоторых детекторов, которые выдают геометрически искаженные изображения, поправки выводятся из калибровочного изображения (BRASS_PLATE_IMAGE = имя файла).

INIT

Этап INIT выполняет калибровку детектора и первичный анализ фона, генерируя три вспомогательных файла в формате CBF: BLANK.cbf, GAIN.cbf и BKGINIT.cbf. Эти файлы критически важны для последующего разделения пикселей на фоновые и принадлежащие дифракционным рефлексам («сигнальные» пиксели).

BLANK.cbf представляет собой карту собственного шума детектора (темнового тока). Данные для неё получают либо из отдельного кадра, снятого при закрытом затворе (параметр DARK_CURRENT_IMAGE), либо вычисляют как постоянное усреднённое значение по серии изображений.

GAIN.cbf содержит таблицу параметра, моделирующего дисперсию сигнала в фоновых областях. Согласно алгоритму, дисперсия значения пикселя рассчитывается как произведение этого параметра (GAIN) на разность между измеренной интенсивностью и шумом детектора: $\sigma^2 = \text{GAIN} \cdot (I - \text{BLANK})$. Значение GAIN для каждого пикселя оценивается через локальную статистику — анализируется разброс интенсивностей в

скользящем окне размером $(2 \cdot \text{NBX} + 1) \times (2 \cdot \text{NBY} + 1)$, где NBX и NBY задаются пользователем.

BKGINIT.cbf является начальной оценкой фоновой интенсивности для каждого пикселя детектора. Этот файл создаётся путём усреднения сигнала по серии начальных кадров вращения и служит первой аппроксимацией того, как выглядит «пустой» фон до появления дифракционных пятен. На последующих этапах (например, BACKGROUND) эта модель фона будет многократно уточняться.

Совместное использование этих трёх файлов (BKGINIT.cbf как модели фона, GAIN.cbf как меры его статистической изменчивости и BLANK.cbf как поправки на шум) позволяет алгоритму установить надёжный порог для автоматического выделения «сигнальных» пикселей, принадлежащих дифракционным пятнам.

COLSPOT

Следующий этап, COLSPOT, выполняет задачу автоматического поиска и первичной валидации дифракционных пятен на основе калибровочных данных, полученных на этапе выполнения INIT. Его цель — идентифицировать трёхмерные кластеры «сигнальных» пикселей, соответствующие отдельным отражениям, и записать их координаты в файл SPOT.XDS для последующей индексации.

Алгоритм поиска пятен реализует следующий порядок:

Классификация пикселей: каждый пиксель последовательности изображений сравнивается с локальной фоновой моделью (BKGINIT.cbf) и её дисперсией (GAIN.cbf). Пиксель классифицируется как «сильный» (сигнальный), если его интенсивность превышает фон на величину, заданную параметром SIGNAL_PIXEL (в единицах стандартного отклонения фона), и одновременно является статистически значимым выбросом относительно фона, что контролируется параметром BACKGROUND_PIXEL.

Трёхмерная кластеризация: «Сильные» пиксели, смежные в пространстве трёх координат (X, Y и номер кадра), объединяются в кандидаты на дифракционные пятна.

Фильтрация и валидация кластеров:

Если общее количество найденных «сильных» пикселей превышает лимит MAXIMUM_NUMBER_OF_STRONG_PIXELS, наименее интенсивные из них отбрасываются для оптимизации вычислительных ресурсов.

Кластер принимается в качестве валидного пятна, если содержит не менее MINIMUM_NUMBER_OF_PIXELS_IN_A_SPOT пикселей и положение его центра тяжести (центроида) не отклоняется слишком далеко от позиции пикселя с максимальной интенсивностью внутри кластера (параметр SPOT_MAXIMUM_CENTROID).

Потенциальные источники ошибок на этом этапе связаны с неидеальностью фоновой модели. Ложные «сигнальные» пиксели могут возникать из-за резких перепадов интенсивности в области тени от ловушки прямого пучка, дифракционных колец от кристаллов льда на криостате или иных оптических артефактов на пути луча. Однако заданные пороговые критерии и проверка на трёхмерную связность эффективно минимизируют включение таких артефактов в итоговый список пятен.

IDXREF

Этап IDXREF решает фундаментальную задачу определения кристаллической решетки. Используя начальные геометрические параметры эксперимента (из XDS.INP) и координаты дифракционных пятен (из SPOT.XDS), программа находит ориентацию кристалла, метрические параметры элементарной ячейки и анализирует возможную симметрию.

Алгоритм индексации реализует следующие шаги:

1. *Определение базиса решетки*: методами, описанными в основополагающей литературе [97], программа ищет такую трёхмерную обратную решетку, которая наилучшим образом объясняет все наблюдаемые положения пятен.

1. *Проверка типа решетки (сингонный анализ)*: уточненные параметры триклинной (асимметричной) ячейки используются для последовательной проверки совместимости с каждым из 44 возможных типов центрированных решеток (сингоний). Для каждого типа вычисляется статистическая вероятность его правильности.
2. *Оценка точечной симметрии*: на основе пространственного распределения индексированных отражений программа предлагает возможные точечные группы симметрии. Важно отметить, что на этом этапе XDS не делает окончательного автоматического выбора пространственной группы. Если симметрия не может быть однозначно определена, обработка продолжается в предположении триклинной сингонии, а финальное определение группы переносится на этап CORRECT, где для этого используются уже интегральные интенсивности.

Результаты и критерии успеха:

- Полный набор уточненных параметров эксперимента и решетки сохраняется в файле XPARM.XDS.
- Исходный файл SPOT.XDS заменяется новой версией, где каждому успешно индексированному пятну присвоены индексы Миллера (h, k, l). Пятнам, не принадлежащим решетке (артефакты, помехи), присваивается индекс (0,0,0).
- Индексация считается успешной, если не менее 50% пятен могут быть объяснены найденной решеткой с заданной пользователем точностью (параметр MAXIMUM_ERROR_OF_SPOT_POSITION). В противном случае программа завершается с ошибкой, требуя проверки экспериментальных условий.

Неиндексируемые пятна часто свидетельствуют о проблемах с качеством кристалла, таких как двойникование, высокая мозаичность, же они возникают из-за артефактов попавших в пучок.

DEFPIX

DEFPIX распознает области в исходной фоновой таблице (файл BKGINIT.cbf), закрытые аппаратными средствами, и помечает затененные пиксели как ненадежные. Кроме того, пиксели, которые находятся за пределами определенного пользователем диапазона разрешения (INCLUDE_RESOLUTION_RANGE), помечаются и удаляются из доверительной области. Полученная таким образом фоновая таблица сохраняется в файле BKGPIX.cbf, который будет использоваться в последующих шагах программы. Таким образом, вырезается тень от ловушки прямого пучка, возможное гало от *сопла* криоприспособки и другие возможные тени, а также явно ошибочные области.

INTEGRATE

Ключевой этап INTEGRATE отвечает за измерение интенсивности каждого дифракционного отражения с последующим сохранением результатов в файле INTEGRATE.HKL. В качестве отправной точки используются уточнённые параметры эксперимента и кристаллической решетки из файла XPARM.XDS, полученного на предыдущем этапе.

Динамическое уточнение геометрии: Программа предоставляет гибкий механизм рефинирования: исходные параметры, необходимые для предсказания положения рефлекса, могут быть зафиксированы или подвергнуты периодическому уточнению в процессе сканирования. Пользователь задаёт стратегию рефинирования через параметр REFINE (INTEGRATE), указывая, какие именно параметры (например, ориентация кристалла, параметры ячейки) должны корректироваться. Для уточнения используются только «сильные» отражения, которые одновременно удовлетворяют двум критериям: их интенсивность значительно превышает фон (параметры SIGNAL_PIXEL, BACKGROUND_PIXEL), а отклонение наблюдаемого центроида от предсказанного положения не превышает заданного порога (MAXIMUM_ERROR_OF_SPOT_POSITION).

Модель профиля дифракционного пятна: Для точного интегрирования необходимо задать модель формы пятна. В XDS она аппроксимируется двумерной гауссовой функцией, характеризуемой двумя ключевыми параметрами:

- σ_M (REFLECTING_RANGE_E.S.D.) — стандартное отклонение, описывающее мозаичность кристалла.
- σ_D (BEAM_DIVERGENCE_E.S.D.) — стандартное отклонение, описывающее расходимость первичного пучка.

Область интегрирования вокруг расчетного положения рефлекса задаётся величинами δM и δD (обычно в 6–10 раз превышающими σ_M и σ_D соответственно). XDS способен автоматически подбирать оптимальные значения этих параметров, хотя пользователь сохраняет возможность ручной корректировки.

Двухэтапный алгоритм интегрирования:

1. Генерация шаблонов профилей (Profile Fitting): на первом проходе анализируются сильные отражения, распределённые по всему объёму обратного пространства. Их индивидуальные профили трансформируются и усредняются с учётом геометрии рассеяния (сопоставление со сферой Эвальда) для создания серии эталонных шаблонов. Для учёта возможной анизотропии или изменения формы пятна шаблоны строятся отдельно для отражений, находящихся в близких угловых интервалах (параметр DELPHI; для кристаллов с малой ячейкой значение DELPHI целесообразно увеличивать). В итоговый маскирующий шаблон включаются только пиксели, интенсивность в которых превышает заданный минимальный процент от максимума (параметр CUT).
2. Интегрирование интенсивностей: на втором, финальном этапе, измерение интенсивности каждого рефлекса проводится путём аппроксимации наблюдаемого распределения пикселей соответствующим шаблоном профиля, построенным на первом этапе. Рефлексы, которые оказались

частично замаскированы или имеют интегральную интенсивность ниже установленного порога (параметр MINPK), отбрасываются как ненадёжные.

CORRECT

Финальный этап CORRECT выполняет комплексную коррекцию интегральных интенсивностей, определяет пространственную группу кристалла (если она не задана) и формирует окончательный набор данных, оценивая его полноту и качество. Результатом является файл XDS_ASCII.HKL, содержащий скорректированные интенсивности и стандартные отклонения для последующего фазового анализа.

Применение физических поправок к интенсивностям.

Интенсивности из файла INTEGRATE.HKL последовательно корректируются для учёта нескольких экспериментальных эффектов:

- Поляризация первичного пучка (параметры FRACTION_OF_POLARIZATION, POLARIZATION_PLANE_NORMAL).
RMAL).
- Поглощение излучения в среде (воздух, кремниевый датчик) на пути дифрагированного луча (параметры AIR, SILICON, SENSOR_THICKNESS).

Определение пространственной группы и уточнение ячейки.

Если пространственная группа не была определена ранее, CORRECT анализирует симметрию распределения интенсивностей:

- Программа проверяет энантиоморфные пространственные группы, не содержащие винтовых осей, на совместимость с наблюдаемой дифракционной картиной.
- Для проверки используется подмножество отражений в заданном диапазоне разрешения (TEST_RESOLUTION_RANGE). Группа принимается, если для неё достигается приемлемое значение внутренней R-фактора сходимости (R_{int}), вычисляемого по формуле (44), с использованием минимального числа уникальных отражений.

$$R_{int} = \frac{\sum_{hkl} \sum_j |I_{hklj} - \langle I_{hkl} \rangle|}{\sum_{hkl} \sum_j I_{hklj}} \quad (44)$$

- Пользователь может навязать определённую группу и параметры ячейки через XDS.INP и перезапустить этап.

Расширенные коррекции и оценка ошибок.

Дополнительные факторы учитываются через параметр CORRECTIONS:

- DECAY, MODULATION, ABSORPTION: компенсация радиационного повреждения, изменения во времени и поглощения в образце.
- Корректирующие множители рассчитываются путём сравнения интенсивностей симметрично-эквивалентных отражений. Учёт или игнорирование пар Фриделя в этом расчёте регулируется параметрами STRICT_ABSORPTION_CORRECTION и FRIEDEL'S_LAW.
- Остаточный разброс интенсивностей эквивалентных отражений служит основой для эмпирической оценки их стандартных отклонений (σ). Отражения, отклоняющиеся более чем на WFAC1 стандартных отклонений, помечаются как выбросы. Надёжность определения пространственной группы напрямую зависит от полноты и качества данных; неполные наборы могут привести к ошибочным выводам.

2.4.2 POINTLESS и XPREP

Для более точного определения пространственной группы на этапе поиска, индексирования и интегрирования дифракционных отражений, можно использовать программу POINTLESS, входящую в пакет программ CCP4 [95] а также программу XPREP. POINTLESS производит перебор всех точечных групп, и выбор нужной путем сопоставления эквивалентных отражений потенциальной симметрии. Затем он проверяет наборы систематических погасаний, чтобы предложить возможную пространственную группу.

XPREP является более универсальной и мощной программой, предоставляющей различные возможности анализа списка отражений. Программа XPREP предоставляет обширные средства, чтобы помочь

пользователю в определении правильной группы и подготовить входные файлы для программы SHELX [98]. Изначально он был написан специально для SHELXTL [99] и не имеет аналогов в открытом доступе. XPREP предназначен для обработки данных лабораторных дифрактометров разных компаний, но в принципе может использоваться с дифракционными данными из других источников при условии, что они находятся в одном из поддерживаемых форматов.

Так же XPREP может даже использоваться без списка отражений для проверки элементарной ячейки, чтобы увидеть, может ли она быть переведена в более высокую симметрию. XPREP предназначен для выполнения таких операций как – 1) поиск пространственной группы по систематическим погасаниям; 2) графическое представление обратной решетки; 3) введение коррекций для учета поглощения; 4) анализ статистики по интенсивностям набора отражений; 5) объединение нескольких наборов данных; 6) поиск различий, внесенных аномальным сигналом.

2.5 Учет поглощения

Количественное описание потерь интенсивности рентгеновского излучения в кристалле (поглощение) представляет собой классическую задачу рентгеновской физики. Её основа была заложена Ч. Дарвином в 1922 году [101] который сформулировал систему связанных дифференциальных уравнений, учитывающих взаимное превращение падающего и дифрагированного пучков. Позднее, в 1957 году, У. Гамильтон адаптировал этот формализм для учёта вклада небрэгговских процессов рассеяния [102] Уравнения Гамильтона-Дарвина имеют следующий вид:

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = \tau I_i + \sigma I_d \quad (45)$$

$$\frac{\partial I_d}{\partial y} = \tau I_d + \sigma I_i \quad (46)$$

I_i и I_d — интенсивности падающего и дифрагированного пучков соответственно, τ и σ — коэффициенты, характеризующие истинное поглощение и преобразование одного пучка в другой.

Данная система в общем виде не имеет аналитического решения, что на протяжении долгого времени стимулировало поиск её приближённых решений для конкретных экспериментальных геометрий [102],[103]. Наиболее известным и практически значимым частным случаем является решение для **геометрии пропускания (лауэграммы)**, когда образец представляет собой плоскопараллельную пластину. В этом приближении система сводится к дифференциальной форме классического закона Бугера — Ламберта — Бэра. Его интегрирование приводит к простым экспоненциальным зависимостям для каждого из пучков:

$$I_i = I_i^0 e^{-\mu d} \quad (47)$$

$$I_d = I_d^0 e^{-\mu \frac{d}{\cos 2\theta}} \quad (48)$$

Здесь d — толщина образца, 2θ — угол рассеяния для данного отражения, а μ — линейный коэффициент поглощения.

Уравнение (48) отражает тот факт, что эффективный путь дифрагированного луча в образце ($d / \cos 2\theta$) зависит от угла рассеяния.

В случае проведения монокристалльного эксперимента, наличие атома, имеющего край поглощения на длине волны используемого излучения, приводит к несоблюдению закона Фриделя. Это может быть использовано в случае попыток решить фазовую проблему методами SAD и MAD. Но в случае работы с прямыми методами это вносит ошибки при поиске эквивалентов.

Существует всего три основных типа учета поглощения для дифракционных данных:

1. Численные методы (аналитический, гауссова квадратура).

Эти методы обеспечивают математически точную коррекцию поглощения при условии, конечно, что входные данные верны. Предположительно, наилучшие поправки поглощения обеспечиваются аналитическими [104] или гауссовскими квадратурными [105] методами. Эти два метода требуют, чтобы грани кристалла были четко определены и могли быть точно индексированы и измерены. В реальности эти условия крайне

редко выполняются, т.к. крайне сложно точно проиндексировать интересующие грани, а также найти точное расстояние между ними. По этим причинам численные методы используются намного реже, чем те, которые проще реализовать экспериментально. Однако, в случаях сильного поглощения только они и являются действительно эффективными.

2. Полуэмпирические (или просто "эмпирические") методы.

Эти методы обеспечивают приближенную коррекцию, основанную на экспериментально определенной поверхности поглощения. Полуэмпирические методы основаны на дополнительных измерениях интенсивности. Метод мультисканирования [106] наиболее полезен при наличии большой избыточности в наборе данных. Эквивалентные интенсивности анализируются в терминах многополюсного сферического гармонического расширения, данный метод реализуется в программах PLATON [107], SORTAV [108], SADABS [109], Scala [110] и XSCALE. Этот метод требует, чтобы набор данных содержал обширный набор эквивалентов, и в первую очередь представляет интерес для данных, собранных с помощью двумерных детекторов. Он моделирует поверхность поглощения, используя сферический гармонический ряд, основанный на различиях между эквивалентными отражениями, и является не очень эффективным для триклинных и моноклинных кристаллических систем (поскольку они имеют меньше эквивалентов).

3. Коррекция при уточнении структуры.

Эти методы являются наименее верными, поскольку они требуют уже уточненной модели структуры (следовательно, структура должна быть решена, и изотропные параметры смещения должны быть известны) и обеспечивают коррекцию данных на основе предположения о том, что любые последовательные различия между рассчитанными и наблюдаемыми структурными факторами обусловлены поглощением. Различные программы отличаются математическими функциями, используемыми для моделирования этих различий, но все они страдают от одной и той же

проблемы, поскольку данные модифицируются в соответствии с моделью. При обработке монокристалльных дифракционных изображений, получаемых на Курчатовском источнике СИ, используются разные программы для учета поглощения. Это программы XSCALE, XPREP, SADABS, Scala, а также внутренняя коррекция при уточнении структуры в программе Olex2 [111]. В случае разных соединений имеет смысл использовать все корректировки для поглощения, или же в случае, когда в образце присутствуют элементы не выше третьего периода, не учитывать поглощение совсем (кроме прямого поглощения в случае использования излучения с энергией возбуждения того или иного края поглощения элемента, присутствующего в образце).

2.6 Решение структуры

Получив набор рефлексов и соответствующих им интенсивностей, можно перейти к решению фазовой проблемы. Более подробно об этом написано в главе «Методы решения фазовой проблемы».

При работе с данными, получаемыми на синхротронных станциях, большинство низкомолекулярных структур были решены автором диссертации в программе SHELXT с помощью метода Intrinsic phasing, но в некоторых случаях, в основном при решении структуры неорганических соединений и соединений с малыми параметрами решетки (менее 5 Å), используется SHELXS и решение производится с помощью функции Паттерсона или других прямых методов.

Макромолекулярные соединения решаются с помощью молекулярной замены с использованием программы MOLREP [113], если известна гомологичная структура со степенью совпадения первичной последовательности выше, чем 35%, либо же используется программа MORDA [114] для поиска совпадающих доменов в международной базе данных.

В зависимости от размера элементарной ячейки, ее содержимого и возможностей ЭВМ, процесс решения низкомолекулярного соединения с

помощью прямых методов может занимать от секунды до нескольких часов или дней. В некоторых случаях предложенное программой решение может быть неверным по ряду различных причин, таких как – неправильно определенные параметры ячейки и пространственная группа симметрии, двойникование кристалла, низкое качество данных или внесенная ошибка на этапе первичной обработки дифракционных картин.

В случае нехватки полноты дифракционных данных на максимальном возможном разрешении, ограниченном параметрами установки (длина волны и расстояние образец-детектор) или же рассеивающей способностью кристалла, если уже были собраны дополнительные наборы данных в другой ориентации кристалла, не давшие необходимого процента полноты, имеет смысл сократить экспериментальные данные до более низкого разрешения.

В случае завершения работы SHELXT без найденного возможного решения в стандартном режиме может помочь использование специальных ключей, увеличивающих количество итераций операций двойственного пространства, изменяющих рассматриваемый интервал разрешения, ограничивающее допустимые ошибки в определяемых длинах химических связей и углов, определяющие критическое значение R_1 при котором поиск других возможных решений прекращается, а также многие другие.

2.7 Уточнение модели

Полученное решение далее может быть визуализировано с помощью различных графических интерфейсов, таких как Olex2 [111] или Shelxle [115]. В них же можно производить изменения модели, исследовать упаковку кристалла и анализировать карты электронной плотности.

Основным методом уточнения структуры является метод наименьших квадратов (в SHELXL – функция L.S.). Малые молекулы обычно уточняются полноматричными методами, которые дают лучшую сходимость за цикл и позволяют оценивать стандартные отклонения. Время, затрачиваемое центральным процессором на цикл полноматричного уточнения,

приблизительно пропорционально числу отражений, умноженному на квадрат числа параметров. В случае макромолекул оно может весьма велико, что потребует использования более мощных вычислительных систем для использования этого метода. Кроме того, при наличии большого числа параметров, ошибки, появляющиеся в результате округления, будут накапливаться при работе с матрицами, и вносить все более серьезные изменения.

Отличной альтернативой для макромолекул является решение нормальных уравнений с сопряженным градиентом, использующее для расчетов только те недиагональные элементы, которые заданы с нежесткими ограничениями. Этот метод был впервые использован Коннертом и Хендриксом в 1980 в программе PROLSQ [116]. Тот же алгоритм, за исключением математических модификаций для ускорения его сходимости, используется программой SHELXL (функция CGLS).

Кроме того, процедуру CGLS бывает очень полезно использовать на ранних стадиях уточнения средних и больших по количеству не водородных атомов "малых молекул" (>100 в асимметричной ячейке). Она требует больше циклов для достижения сходимости, но при этом работает намного быстрее.

Для обоих из этих функций можно задать уточнение таким образом, чтобы каждый цикл уточнялся новый набор параметров, блокируя уточнение предыдущих. Таким образом, можно получить список ожидаемых стандартных отклонений для всех геометрических параметров, запустив сначала уточнение с помощью CGLS, а затем с помощью L.S., но установить блокировку, на уточненные в предыдущем цикле параметры.

Для оценки качества уточнения используются несколько различных параметров, в основном на основе F^2 . Одним из основных недостатков уточнения по отношению к F^2 является то, что R-факторы, рассчитанные относительно F^2 , больше (более чем в два раза) R-факторов, рассчитанных на

основе F . Поэтому для оценки уточнения используется и R_1 , рассчитывающийся для F больших, чем $4\sigma(F_o)$, а так же wR_2 и $Goof$ (качество совпадения модели и эксперимента), получаемые на основе F^2 .

$$R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad (49)$$

$$wR_2 = \left\{ \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right\}^{1/2} \quad (50)$$

$$Goof = \left\{ \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{n-p} \right\}^{1/2} \quad (51)$$

Где n – число отражений, а p – общее число уточненных параметров. Значения весовых коэффициентов могут сильно варьироваться в зависимости от задачи, но на практике рекомендуется оставить веса по умолчанию ($w = 0.1$) до тех пор, пока уточнение практически не будет завершено, а затем использовать схему, рекомендованную используемой программой. Эти параметры должны приближать значение $Goof$ как можно ближе к единице. Для макромолекул может быть целесообразным оставить веса на установленных по умолчанию значениях, а то, что $Goof$ может стать больше, чем единица, будет указанием на наличие недостатков в построенной модели.

Когда не более чем два весовых параметра определяются, то весовая схема сводится к следующему:

$$w = \frac{1}{[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]} \quad (52)$$

где

$$P = \frac{[2F_c^2 + \text{Max}(F_o^2, 0)]}{3} \quad (53)$$

Использование комбинации F_o^2 и F_c^2 уменьшает статистическую погрешность, что было показано Вилсоном в 1976 [116]. Однако, бывают случаи, когда полезно сильно изменить весовую схему, например, увеличить

вклад рефлексов соответствующих большим углам отражений, чтобы уменьшить искажения, вносимые электронной плотностью связей [117]. Более подробно о современных аспектах уточнения структур и особенности интерпретации электронной плотности можно прочитать, например, в следующем обзоре - [119]

Глава 3. Экспериментальные результаты и решенные структуры

В этой главе представлены экспериментальные результаты, полученные при работе с различными классами кристаллических объектов – от простых соединений с малым параметром решетки до пептидов и белков – для демонстрации возможностей станции «РСА», позволяющей работать на Курчатовском источнике синхротронного излучения с широким диапазоном кристаллических металлоорганических веществ.

На всех последующих рисунках, при анизотропном уточнении модели соединения, эллипсоиды тепловых смещений показаны для 50% вероятности.

3.1 Решение фазовой проблемы с помощью R.I.P.

Из-за текущих проблем с движениями некоторых осей двухкристального монохроматора станции «РСА», на данный момент невозможна реализация не прямых методов решения фазовой проблемы, предполагающих съемку при разных длинах волн (SAD, MAD), а методы изоморфного замещения крайне сложны на стадии роста кристаллов.

При работе с белковыми кристаллами, возможна реализация метода, схожего с методами изоморфного замещения, основанного на радиационном разрушении образца и процесса декарболизации аминокислотных остатков аспартата и глутамата, а также разрыва или удлинения дисульфидных связей – метода R.I.P. (radiation damage induced phasing). Собрав несколько полных наборов данных от исследуемого кристалла, можно использовать изоморфную разницу между ними - если два состояния достаточно различны и если различия можно легко идентифицировать и смоделировать, то наборы данных «до» и «после» можно использовать для изоморфной замены (SIR) для определения фазы. Метод R.I.P., для реализации которого достаточно накопить необходимую дозу излучения, является альтернативным методом решения фазовой проблемы. Для демонстрации данного метода, были выращены кристаллы куриного лизоцима.

Лизоцим (с чистотой ~96%) был разбавлен буфером 0.02 М тригидратом ацетата натрия с рН 4.6. Кристаллы выращивались методом висячей капли в стандартном кристаллизационном планшете.

Для эксперимента был выбран кристалл размером в 300 микрон. Для того, чтобы набрать необходимую дозу ионизирующего излучения, было собрано последовательно 8 наборов данных, по 200 кадров каждый (разрешение 1.62 Å и 1.7 Å для первого и последнего набора соответственно). Угол осцилляции был выбран в 0.5 градуса, съемка проводилась при температуре в 100К. Каждый из полученных наборов был первично обработан в программе XDS. Кристалл, как и должен, был, по имеющейся в кристаллографических базах данных информации, имел пространственную группу $P4_32_12$. Для реализации метода были взяты первый и последний набор данных. Для первого и последнего набора R_{merge} составил 11.4 % и 12.2 % соответственно. Структура была решена с использованием протокола RIP программы AUTO-RICKSHAW. Значения $|F_{\text{after}} - F_{\text{before}}|$ были рассчитаны с помощью программы SHELXC. На основе анализа данных максимальное разрешение для определения подструктуры и расчета начальных фаз было установлено на уровне 1,95 Å. С помощью программы SHELXD были найдены 14 участков структуры получивших радиационные повреждения. В полученную электронную плотность был автоматически вписана модель с помощью программы ARP/wARP [120]. Далее текущая модель была уточнена с помощью Refmac5 [121] до $R_{\text{work}}=19\%$.

Так как данная процедура несла лишь тестовый характер демонстрации потенциальной возможности использования R.I.P. на станции «РСА», то до финального варианта, необходимого для публикации структуры в PDB, структура не была уточнена.

Для того, чтобы в дальнейшем точно знать какое количество дозы излучения должен получить кристалл, для того чтобы в нем произошло декарбоксилирование, все восемь наборов были обработаны и по каждому

получена и уточнена модель. На рисунке 23 продемонстрировано изменение карты электронной плотности $F_{obs}-F_{calc}$ для остатка глутамата (Glu7).

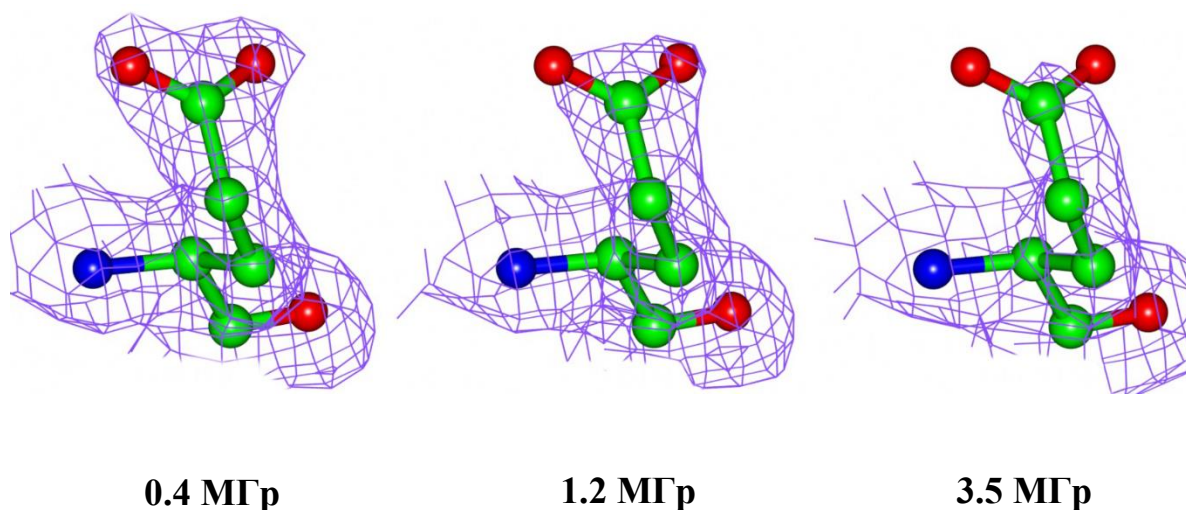


Рисунок 23 – Изменение электронной плотности $F_{obs}-F_{calc}$ остатка Glu7 при увеличении дозы рентгеновского излучения

Для того чтобы иметь возможность использовать метод R.I.P. необходимо накопить дозу в 3.5 МГр и больше. На станции «РСА» для накопления такой дозу требуется около 22 часов экспериментального времени, что, конечно же, ограничивает его применимость при высокой загруженности станции.

3.2 Сравнение экспериментальных возможностей станции «Белок» и станции «РСА»

Из-за того, что на станции «Белок» больше нет возможности провести эксперимент по сбору дифракционных данных, то для относительного сравнения возможностей двух станций было выбрано 2 образца, которые уже были сняты на старом канале, но из-за нехватки интенсивности, для эксперимента были выбраны большие, и как следствие – менее идеальные кристаллы. Кроме того, из-за установленной длины волны на старом канале (0.9699 Å), которая была существенно больше, для того чтобы иметь возможность детектировать отражения на больших углах при минимальном

расстоянии образец-детектор, съемка проводилась в наклонной геометрии (угол $\theta=15^\circ$). На станции «РСА» была проведена съемка меньших кристаллов в прямой геометрии с таким же временем экспозиции. Все измерения проводились при 100К. На всех рисунках исследованных структур эллипсоиды атомных смещений показаны с 50% вероятностью.

Структура 1

Исследованное соединение **1** является мооядерным комплексом пиразолона, синтезированным в НИИ Физической и органической химии Южного Федерального Университета (ЮФУ, г. Ростов-на-Дону). Модель структуры **1** приведена на рисунке 24.

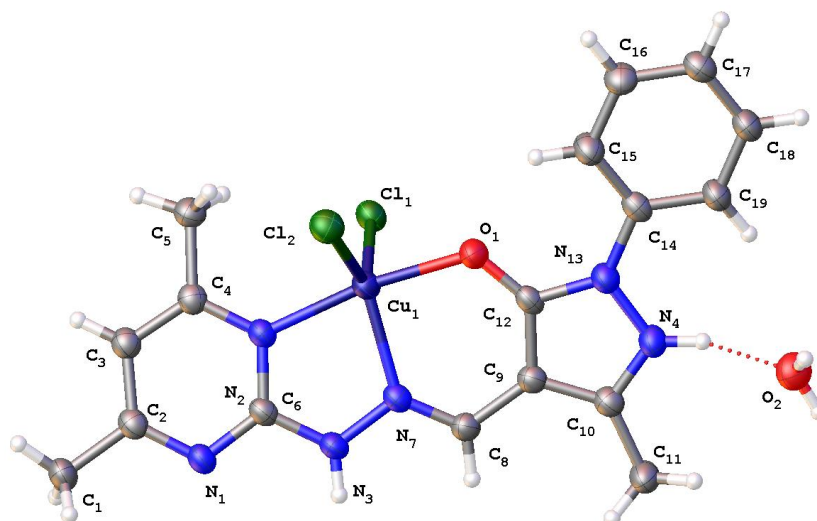


*Рисунок 24 – Полученная структура **1** мооядерного комплекса гетарилгидразона с хлоридом меди. Серым, синим, красным, зеленым и темно-синим цветами отмечены атомы углерода, азота, кислорода, хлора и меди соответственно. Кристаллы **1** предоставлены Л.Д. Поповым (ЮФУ)*

Пиразолоны представляют собой важный класс органических соединений, которые вызывают постоянный интерес у исследователей, прежде всего благодаря их высокой биологической активности. Известно, что производные пиразолона обладают антивирусными, бактерицидными и психотропными свойствами [122]-[125]. Ацилгидразоны, содержащие

пиразолоновый фрагмент, и комплексы на их основе также могут быть использованы в качестве потенциальных средств для борьбы с раком [126]. Кроме того, производные пиразолона нашли применение в качестве азокрасителей [127], фотохромных агентов [128], а также для получения супрамолекулярных металлокомплексов [129]. Широкий набор донорных атомов и наличие подвижных протонов в гидразонах на основе 1-фенил-3-метил-4-формил-5-гидроксипиразола делают их перспективными лигандными системами, которые используются для синтеза комплексных соединений с различными структурными особенностями и свойствами.

В обоих экспериментах, получаемая структура совпадает с ожидаемой синтетиками. Но качество получаемых данных сильно отличается, хотя сами дифракционные картины схожи. Сравнение основных кристаллографических данных приведено в таблице 4. Уточнение проводилось полноматричным методом наименьших квадратов, основанным на F^2 с анизотропными параметрами для всех неводородных атомов. Атомы водорода гидроксильных групп локализованы с помощью остаточных пиков разностной карты электронной плотности и включены в уточняемую модель с фиксированными параметрами смещения [$U_{iso}(H) = 1.5 U_{eq}(O)$]. Остальные атомы водорода были помещены в расчетные положения с длиной связи C-H = 0.95-0.98 Å и уточнены в модели наездника с фиксированными параметрами изотропного смещения [$U_{iso}(H) = 1.5 U_{eq}(C)$ для CH_3 -групп и $1.2 U_{eq}(C)$ для других групп]. В дальнейшем будем называть данную процедуру уточнения стандартной для низкомолекулярных соединений, и отмечать только нюансы, идущие вразрез с данной процедурой. Наличие остаточных пиков электронной плотности, которые описываются атомами водорода, свидетельствует о качестве получаемых данных. Как мы можем видеть на рисунке 25, в случае эксперимента на станции «РСА» проявляются все пики для позиций водорода в отличие от эксперимента на станции «Белок». Остальные атомы водорода были помещены в расчетные положения

с длиной связи C-H = 0.95-0.98 Å и уточнены в модели наездника с фиксированными параметрами изотропного смещения [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH₃-групп и $1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ для других групп].

Таблица 4 – Основные кристаллографические параметры монокристалльных экспериментов на комплексе гетарилгидразона с хлоридом меди (соединение 1)

Эмпирическая формула	Данные со станции «Белок»	Данные со станции «РСА»
	C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ CuN ₆ O ₂	C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ CuN ₆ O ₂
$F(000)$	3898	3888
M_r	474.83	474.83
Группа	$Fdd2$	$Fdd2$
Z	16	16
μ , mm ⁻¹	3.274	1.994
a , Å	17.587(4)	17.434(4)
b , Å	41.103(8)	40.760(8)
c , Å	10.669(2)	10.569(2)
$V = \text{Å}^3$	7712(3)	7510(3)
T , К	100	100
λ , Å	0.9699	0.7927
Размер кристалла, μm	150×150×30	30×30×10
$2\theta_{\text{max}}$, °	6.826	5.156
$2\theta_{\text{min}}$, °	67.996	61.916
Диапазон значений индексов Миллера	$-22 \leq h \leq 22$	$-22 \leq h \leq 22$
	$-52 \leq k \leq 52$	$-52 \leq k \leq 52$
	$-13 \leq l \leq 13$	$-13 \leq l \leq 13$
Общее число отражений	12180	18022
Независимых отражений	3013	4249
R_{int}	0.1270	0.0326
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0736	0.0361
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.1804	0.0914
Goof	1.144	1.039

Как можно видеть из данных в таблице 4, экспериментальные данные, полученные на станции «РСА», значительно лучше по всем показателям, кроме минимального и максимального значения угла 2θ , что является следствием проведения первого и второго эксперимента в наклонной и прямой геометрии соответственно. Кроме того, для первого эксперимента, несколько из анизотропно уточняемых атомов имеют отрицательные

параметры смещения, что свидетельствует о сильном разупорядочении или, как в данном случае, некачественном наборе данных. Так же, при обработке первого массива данных было выявлено, что кристалл является рацемическим двойником с матрицей двойникования $[(-100)(0-10)(00-1)]$. Двойникованная часть составляет 0.47. Поскольку закон двойникования совпадает с элементом симметрии – инверсией, изначально предполагалось, что произошла ошибка при определении пространственной группы симметрии, но данные более высокого качества полностью опровергли данное предположение.

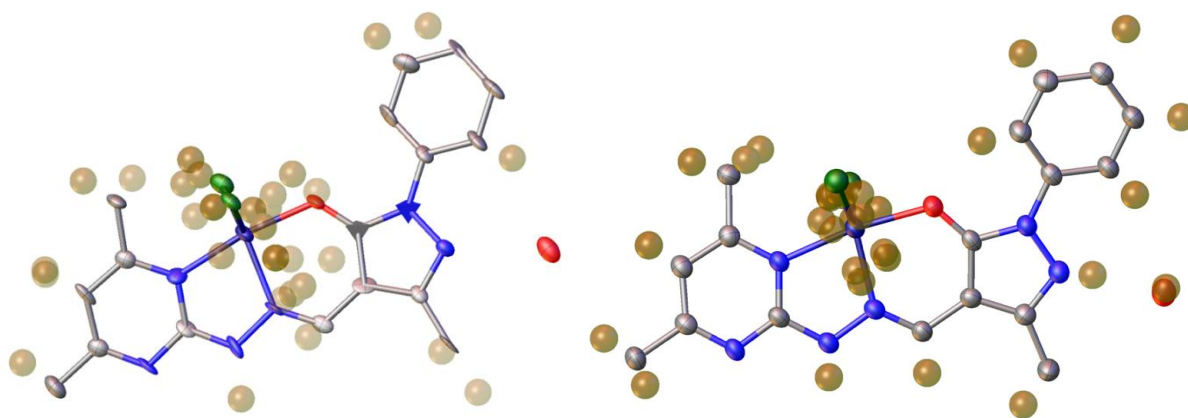


*Рисунок 25 – Изображение моделей структуры **1** комплекса гетарилгидразона с хлоридом меди, полученный по результатам эксперимента на станции «Белок» (слева) и станции «РСА» (справа), а также изображения остаточных пиков электронной плотности.*

Структура 2

Соединение **2** также было получено в научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (Ростов-на-Дону) и также является мооядерным комплексом, но в данном случае меди. Данная структура является новым соединением комплекса $Zn(II)$ с основанием Шиффа и продуктами конденсации

2-тозиламинобензальдегида с аминспиртом. Структура 2 показана на рисунке 26.

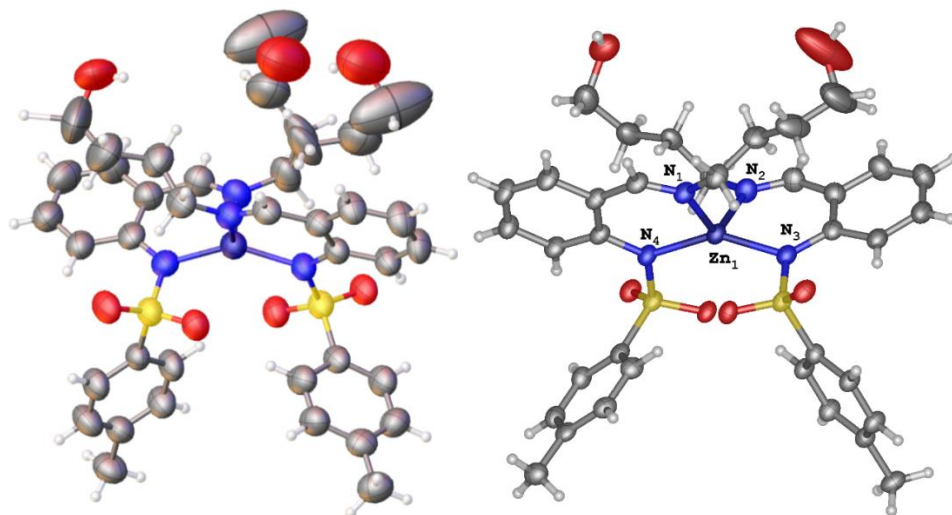


Рисунок 26 – Структура 2 комплекса цинка с основанием Шиффа и продуктами конденсации 2- тозиламинобензальдегида с аминспиртом. Слева показана модель, полученная по данным со станции «Белок», а справа с данным со станции «РСА». Кристаллы 2 предоставлены В.Г. Власенко (ЮФУ).

Соединения такого типа полезны тем, что являются металлосодержащими люминофорами. Благодаря своим фото- и электролюминесцентным свойствам, синтетической доступности, высокой термостойкости, возможности вакуумной сублимации для получения однородных пленок при производстве слоев OLED, комплексы цинка с азометиновыми лигандами являются предметом многочисленных исследований в качестве перспективных материалов для эмиссионных или проводящих слоев в технологии OLED. Поэтому синтез новых комплексов цинка с азометиновыми лигандами, обладающих координационным узлом ZnN_4 и проявляющих EL свойства и биоактивность, рационален и является важной и актуальной проблемой современной координационной химии. Более того изучено [21], что максимумы фотолюминесцентной активности наблюдаются в диапазоне 400-475 нанометров при комнатной температуре,

что еще больше увеличивает потенциал их использования, поскольку люминесцентные материалы, излучающие в синем участке оптического спектра, являются основным компонентом при формировании белого излучения комбинацией синего и оранжевого цветов. Тогда как разнообразие соединений, излучающих в синей области спектра, намного меньше, чем красных и зеленых люминофоров [22].

Таблица 5 – Основные параметры монокристалльных экспериментов для нового соединением комплекса Zn(II) с основанием Шиффа (соединения 2).

Эмпирическая формула	Данные со станции «Белок» C ₃₆ H ₄₄ N ₄ O ₆ S ₂ Zn	Данные со станции «РСА» C ₃₆ H ₄₄ N ₄ O ₆ S ₂ Zn
<i>F</i> (000)	1156	1156
<i>M_r</i>	474,83	474,83
<i>Пр. Группа</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>Z</i>	2	2
<i>μ</i> , mm ⁻¹	3.274	1.994
<i>a</i> , Å	17.587(4)	17.434(4)
<i>b</i> , Å	41.103(8)	40.760(8)
<i>c</i> , Å	10.669(2)	10.569(2)
<i>α;β;γ</i> , °	83.94(3); 79.19(3); 74.98(3)	83.85(3); 79.16(3); 74.93(3)
<i>V</i> = Å ³	7712(3)	7510(3)
<i>T</i> , К	100	100
<i>λ</i> , Å	0.9699	0.7927
<i>Размер кристалла</i> , μ m	150×150×30	30×30×10
2 <i>θ</i> _{min} , °	6.826	5.156
2 <i>θ</i> _{max} , °	67.996	61.916
<i>Диапазон значений</i>	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 22	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 22
<i>индексов Миллера</i>	-52 ≤ <i>k</i> ≤ 52	-52 ≤ <i>k</i> ≤ 52
	-13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-13 ≤ <i>l</i> ≤ 13
<i>Общее число отражений</i>	12180	18022
<i>Независимых отражений</i>	3013	4249
<i>R_{int}</i>	0.1270	0.0326
<i>R_I</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0736	0.0361
<i>wR₂</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1804	0.0914
<i>Goof</i>	1.144	1.039

Как и в рассмотренном случае с соединением **1**, модели, полученные после стандартного уточнения решенных структур, совпадают с предполагаемой синтетиками, а по сравнению кристаллографических данных

представленных в таблице 5 можно видеть заметное улучшение данных, полученных на станции «РСА».

3.3 Пример улучшения получаемых данных с помощью оптимизации стратегии эксперимента

Для демонстрации результата оптимизации протоколов сбора экспериментальных данных, был выбран образец металлоорганического каркаса на основе ионов скандия, связанных между собой перфторированным бифенил-4,4'-дикарбоксилатом. Подробное описание значимости исследования металлоорганических каркасов и их свойств описано ниже в главе № 6.8.

Асимметричная часть полученной структуры (далее структура 3), а также ее элементарная ячейка вдоль направления [001] изображена на рисунке 27.

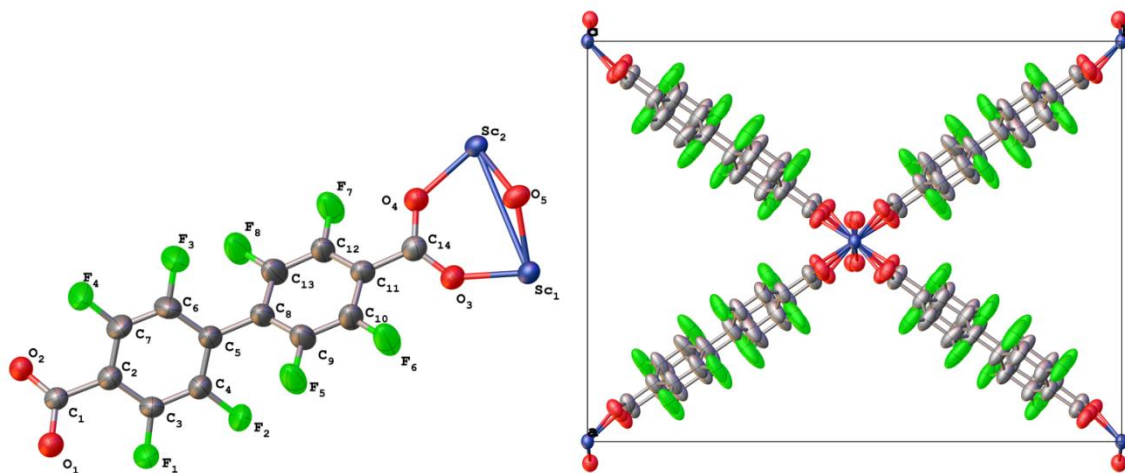


Рисунок 27 – Изображение модели асимметричной части структуры 3 металлоорганического каркаса скандия с перфторированным бифенил-4,4'-дикарбоксилатом (слева) и изображение упаковки элементарной ячейки вдоль направления [001] (перпендикулярно плоскости изображения)

Изначально данный образец был снят на станции «Белок» (всего собрано 720 фреймов в двух ориентациях кристалла), но собранные наборы дифракционных данных не имели достаточного качества. Поэтому было принято решение провести еще один эксперимент на станции «РСА». Была

проведена проверка качества и ориентации кристалла с помощью тестовых измерений под несколькими разными начальными углами (вдобавок к стандартному измерению под углом φ и $\varphi + 90^\circ$). Сбор данных проводился с шагом осцилляции по оси φ в 0.5° и в 1° для демонстрации целесообразности использования меньшего шага сканирования при высокой мозаичности кристалла. Всего собрано два набора данных - 360 и 180 фреймов в одной ориентации кристалла. Полученные данные являются двойникованными (также как и данные со станции «Белок») с законом двойникования $[(101)(0-10)(00-1)]$ и двойникованной частью составляющей 0.129 (в случае эксперимента на станции «Белок» - 0.32). В процессе обработки использовались все описанные в Главе 4 процедуры учета поглощения. Для демонстрации целесообразности сканирования с шагом осцилляции по оси φ в 0.5° , отдельно была проведена обработка того же массива фреймов, но рассматривались только нечетные картины, для имитации сканирования с шагом осцилляции в 1° . Основные кристаллографические параметры для эксперимента на станции «Белок» с шагом осцилляции в 1° , для эксперимента на станции «РСА» с шагом осцилляции в 0.5° , а так же для эксперимента на станции «РСА» с шагом осцилляции в 1° представлены в таблице №6. Массив данных, полученный на станции «Белок», является комбинацией двух отдельных массивов, полученный с разной ориентацией кристалла.

Из-за того, что для сбора данных были использованы два различных кристалла, не являющихся полностью идентичными, наборы отличаются друг от друга качеством. Однако уменьшение угла осцилляции дало возможность улучшить собираемые данные с менее качественного кристалла, и в итоге, параметры набора стали лучше, чем были в эксперименте с большим углом, а также в эксперименте с большим углом осцилляции.

Таблица 6 – Основные кристаллографические параметры экспериментов металлоорганического каркаса скандия с перфторированным бифенил-4,4'-дикарбоксилатом (соединение 3). Кристаллы 3 предоставлены А.М. Чеплаковой из института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

Параметр	Данные со станции «Белок»	Данные со станции «РСА» $\Delta\varphi = 1^\circ$	Данные со станции «РСА» $\Delta\varphi = 0.5^\circ$
<i>Эмпирическая формула</i>	$C_{14}F_8O_5Sc$	$C_{14}F_8O_5Sc$	$C_{14}F_8O_5Sc$
<i>F(000)</i>	1800	1736	1736
<i>M_r</i>	461.23	461.23	461.23
<i>Группа</i>	<i>C2/c</i>	<i>C2/c</i>	<i>C2/c</i>
<i>Z</i>	8	8	8
μ, mm^{-1}	0.895	0.389	0.389
<i>a, Å</i>	18.993(4)	19.637(4)	19.618(4)
<i>b, Å</i>	25.148(5)	24.263(5)	24.281(5)
<i>c, Å</i>	14.614(3)	14.474(3)	14.474(3)
$\beta, ^\circ$	112.84(3)	111.84(3)	111.83(3)
$V = \text{Å}^3$	6432(3)	6401(3)	6400(3)
<i>T, K</i>	100	100	100
$\lambda, \text{Å}$	0.9699	0.7927	0.7927
<i>Размер кристалла, μm</i>	150×150×30	100×100×100	100×100×100
$2\theta_{max}, ^\circ$	76.84	62.024	62.184
$2\theta_{min}, ^\circ$	4.096	3.38	3.38
<i>Диапазон значений индексов Миллера</i>	$-22 \leq h \leq 22$ $-52 \leq k \leq 52$ $-13 \leq l \leq 13$	$-25 \leq h \leq 16$ $-22 \leq k \leq 31$ $-18 \leq l \leq 18$	$-25 \leq h \leq 16$ $-22 \leq k \leq 31$ $-18 \leq l \leq 18$
<i>Общее число отражений</i>	36621	14704	14684
<i>Независимых отражений</i>	6932	6978	6978
R_{int}	0.1831	0.3627	0.1294
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.1342	0.1789	0.1053
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.3068	0.3427	0.2561
<i>GooF</i>	1.030	1.107	0.998

Использование метода уменьшения угла осцилляции увеличивает конечное время, выделяемое под эксперимент на одном образце, поэтому применять его имеет необходимо в том случае, когда требуется улучшить экспериментальные данные, в случаях сложности определения пространственной группы кристалла, а также при перекрытии соседних зон дифракции на одном фрейме.

3.4 Эксперимент в наклонной геометрии

В некоторых случаях, для получения детальной информации о структуре исследуемого кристалла необходимо получить еще больший срез обратного пространства для более точной интерпретации определенных положений атомов и возможности описания одной позиции несколькими разными типами атомов. Обычно, дополнение эксперимента в прямой геометрии данными, получаемыми при съемке в наклонной геометрии характерно при исследовании порошковых образцов, так как эксперимент по монокристалльной дифракции дает огромное количество данных, достаточных даже для решения фазовой проблемы прямыми методами. Кроме того, возможность проведения такого рода эксперимента сильно зависит от рассеивающей способности кристалла, поэтому смысл таких исследований зачастую важен лишь для неорганических кристаллов с небольшими параметрами ячейки.

При проведении экспериментов с расстоянием образец-детектор равным 43 мм на станции «РСА», максимальный возможный угол наклона детектора составляет 26.5° . Для длины волны в $0.75\text{\AA}$, данный угол наклона позволяет повысить разрешение до $0.63\text{\AA}$.

Эксперимент в наклонной геометрии для монокристаллов проходит в два этапа: сначала происходит съемка двух полных наборов дифракционных данных для прямой и наклонной геометрии соответственно, а далее, после нахождения матрицы ориентации кристалла для обоих случаев и

индексировании полученных рефлексов происходит сшивку двух наборов. Таким образом, повышая максимальное разрешение.

Кристаллы нового варианта кризелита (Ge-аналог топаза) с химической формулой $\text{Al}_2[(\text{Ge}_{0.75}\text{Si}_{0.25})_4(\text{F}_{1.63}\text{OH}_{0.37})]$ были предоставлены институтом проблем физической химии РАН. Кристаллы были синтезированы термоградиентным гидротермальным методом при температуре 600/650 °С. и давление 100 МПа. Полученные параметры элементарной ячейки: $a = 8.9732(8) \text{ \AA}$, $b = 8.4823(7) \text{ \AA}$, $c = 4.7379(5) \text{ \AA}$, $V = 360.62(6) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $R\bar{3}m$. Полученная структура изображена на рисунке 28.

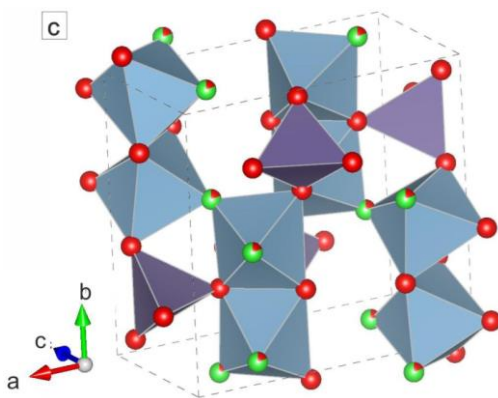


Рисунок 28 – Структура 4. Фрагмент кристаллической структуры кризелита. Красный - O; зеленый с красным - (F,OH); серый - Al; фиолетовый - (Ge, Si)

3.5 Йодид формаидиния

Соединения с общей формулой ABX_3 [где A обозначает органический катион, например, метиламмоний (MA , CH_3NH_3^+) или формаидиний [$\text{FA} = \text{CH}(\text{NH}_2)_2^+$]; $\text{B} = \text{Pb}$, Sn ; $\text{X} = \text{I}$, Br , Cl] относятся к классу гибридных органо-неорганических перовскитов и обладают чрезвычайно высоким показателем поглощения света. Эти соединения дали начало новой области фотовольтаики – солнечным элементам на основе перовскитов – когда Кодзима и соавторы впервые использовали $(\text{MA}) \text{PbI}_3$ в качестве сенситизатора света в солнечных элементах и показали эффективность

3.8%. [130]. С тех пор в этой области произошел революционный прорыв, и теперь максимальная эффективность достигла 22.1%. В 2014 году катион формамидиния был предложен для замены метиламмония, и дальнейшие исследования (FA) PbI_3 раскрыли его превосходство над (MA) PbI_3 [131]. В частности, было обнаружено, что (FA) PbI_3 проявляет более высокую термостойкость и влагостойкость, а также имеет более узкую запрещенную зону, чем (MA) PbI_3 , что дает более высокую способность к поглощению солнечного света. Недавно было показано, что свойства соединений могут быть дополнительно оптимизированы путем настройки отношения MA/FA, и для смешанного соединения была достигнута эффективность в 20.5% [132]. Основными предшественниками для синтеза (FA) PbI_3 являются PbI_2 и йодид формамидиния (FA)I. Также существуют несколько методов синтеза, в которых его можно получить непосредственно из кристаллической структуры (FA)I [133]. Таким образом, понимание кристаллической структуры (FA)I дает ценную информацию для понимания кристаллизации перовскитов на основе галогенида свинца с формамидинием. Знание кристаллической структуры (FA)I также может представлять особый интерес для компьютерного моделирования процессов, связанных с кристаллизацией этих перовскитов. Удивительно, но, несмотря на сотни публикаций, опубликованных за последние несколько лет, в которых упоминается (FA)I в качестве основного предшественника гибридных перовскитов галогенида свинца, его кристаллическая структура до сих пор оставалась неизвестной.

Дифференциальная сканирующая калориметрия, проведенная в Московском Государственном Университете им. М.В. Ломоносова, выявила три узких эндотермических пика при 346, 387 и 525 К и один широкий эндотермический пик при 605 К. Первый и второй пики относятся к твердофазным переходам, тогда как третий и четвертый пики относятся к плавлению и разложению $\text{CH}_5\text{N}^{2+}\text{I}^-$ (далее, структура 5). Энтальпии фазовых переходов при 346 и 387 К оцениваются в 2.60 и 2.75 кДж/моль соответственно. Данные рентгеновской порошковой дифракции, собранные

при различных температурах, указывают на существование струкы 5 в моноклинной (100–346 К, именно эта структура решена с помощью монокристалльного эксперимента), ромбической (346–387 К, $a = 7.3915(8) \text{ \AA}$, $b = 6.3358(8) \text{ \AA}$, $c = 5.2391(9) \text{ \AA}$) и кубической (387–525 К, $a = 5.0571(5) \text{ \AA}$) полиморфных модификаций, что можно видеть из дифрактограмм на рисунке 29.

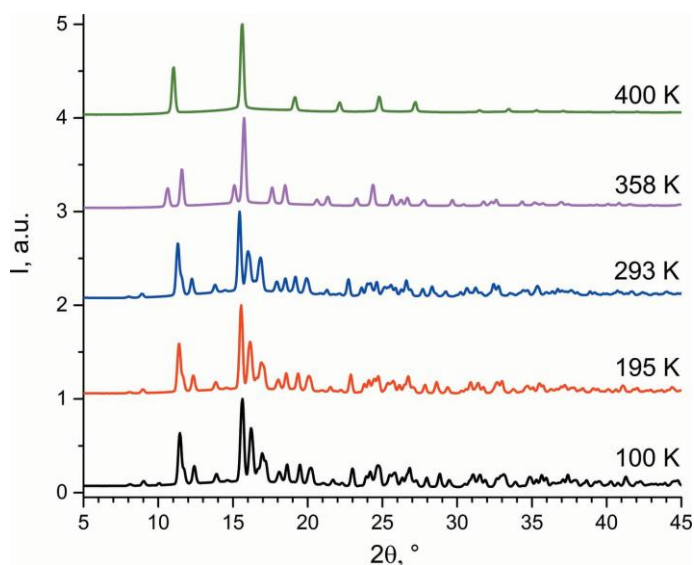


Рисунок 29 – Порошковая дифракция соединения 5 при различных температурах

С помощью монокристалльной дифракции было установлена пространственная структура соединения 5 в моноклинной фазе. К сожалению, в двух других фазах, из-за сильного увеличения мозаичности кристалла, определить пространственную структуру не удалось. Полученная модель пространственной структуры моноклинной фазы изображена на рисунке 30, а ее пространственная упаковка на рисунке 31.

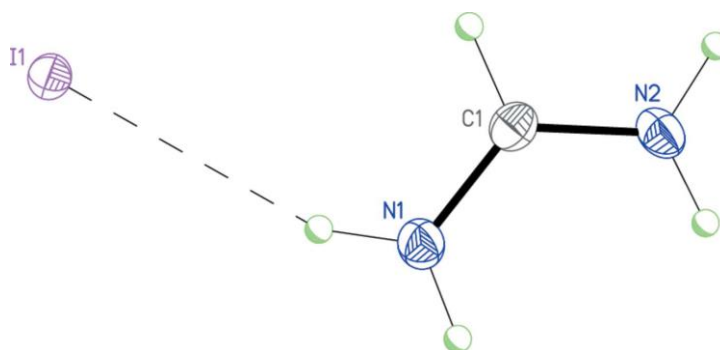


Рисунок 30 – Модель структуры соединения 5 в моноклинной фазе

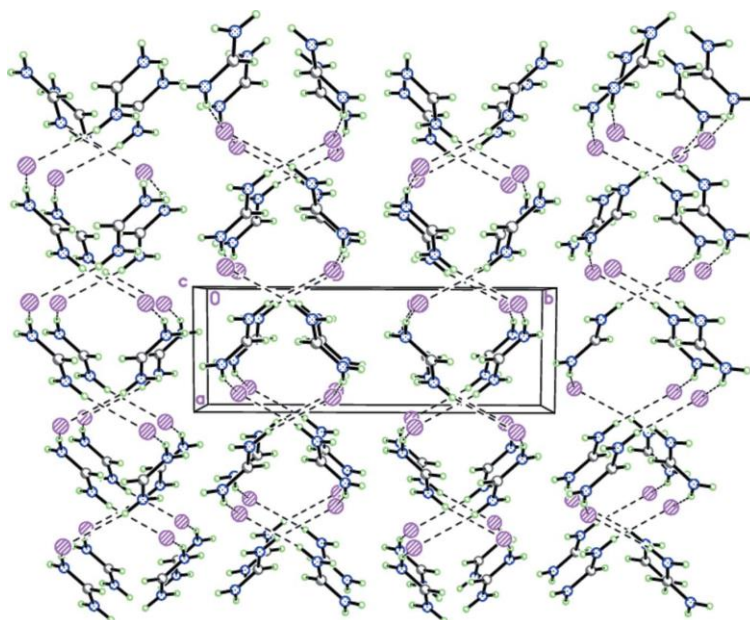


Рисунок 31 – Модель кристаллической упаковки соединения 5, показывающая зигзагообразную модель структуры кристалла, образованную водородными связями N — H ... I

В кристалле, ионные пары образующие зигзагообразные цепочки, связанные водородными связями, распространяющиеся в направлении $[20-1]$ через прочные водородные связи N—H...I. Связанные водородом цепочки далее упакованы в стеки перпендикулярно направлению $[100]$. Таблица 7 содержит основные кристаллографические параметры.\

Таблица 7 – Основные кристаллографические параметры соединения 5, предоставленного А.А. Петровым из МГУ им. М.В. Ломоносова

Идентификационный номер	5
Эмпирическая формула	$\text{CH}_5\text{N}^{2+}\text{I}^-$
М, г/мол	171.97
T, К	100(2)
λ , Å	0.96990
Пространственная группа	Cc
a / Å	4.8211 (6)
b / Å	13.776 (3)
c / Å	7.0113 (10)
β / °	98.06 (3)

$V / \text{\AA}^3$	461.06 (14)
Z	4
μ , mm^{-1}	15.38
$F(000)$	312
Размер кристалла, мкм	$60 \times 50 \times 30$
$2\theta_{\min}$, °	8
$2\theta_{\max}$, °	77
Диапазон индексов Миллера	$-6 \leq h \leq 6;$ $-17 \leq k \leq 17;$ $-8 \leq l \leq 7$
Общее число отражений	5111
Независимых отражений	949
R_{int}	0.0564
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.039
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.093
GooF	1.06

3.6 Структура (ThioH)₂[OsX₆] (X = Cl, Br)

Тиомочевина (Thio, также известный как тиокарбамид) является распространенным лигандом, широко используемым в координационной и аналитической химии металлов платиновой группы. Соединения платиновых металлов легко реагируют с тиомочевинной с образованием стабильных комплексов [134]. Тиомочевина содержит атомы серы и азота, которые могут участвовать в донорно-акцепторных связях, но в подавляющем большинстве случаев именно сера играет роль донорного атома в образующихся комплексах. Тиомочевина действует как основание, принимающее протон в кислых средах (с константой протонирования 0.071), приводящее к образованию катиона $(\text{NH}_2)_2\text{CSH}^+$ с протонированным атомом серы [135]. В других условиях, атом азота может быть протонирован для получения ThioH_2^{2+} .

Известно лишь несколько координационных соединений, содержащих фрагмент ThioH^+ в качестве противокатиона, например, $(\text{ThioH})[\text{AsF}_6]$, $(\text{ThioH})_2[\text{SnCl}_6]$ [136],[137]. Но насколько известно, о таких комплексах

платиновых металлов пока не сообщалось. До настоящего времени сообщалось о ряде гексагалидоосматов(IV), содержащих протонированные основания в качестве противокатионов, включая N-содержащие гетероциклы, производные фосфония и арсония. В частности, кристаллические структуры с $[\text{OsCl}_6]_2$ [138], и $[\text{OsBr}_6]_2$ [139].

Нашими коллегами из Российского Университета Дружбы Народов были получены два кристалла новых соединений такого типа - $(\text{ThioH})_2[\text{OsX}_6]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), структуры которых были впоследствии решены (структуры **6** и **7**). Из-за сильного поглощения рентгеновских лучей осмием, для обработки данных была использована опция учета прямого поглощения в программе XDS и XSCALE. Модели структур представлены на рисунке 32, а основные кристаллографические данные в таблице 8.

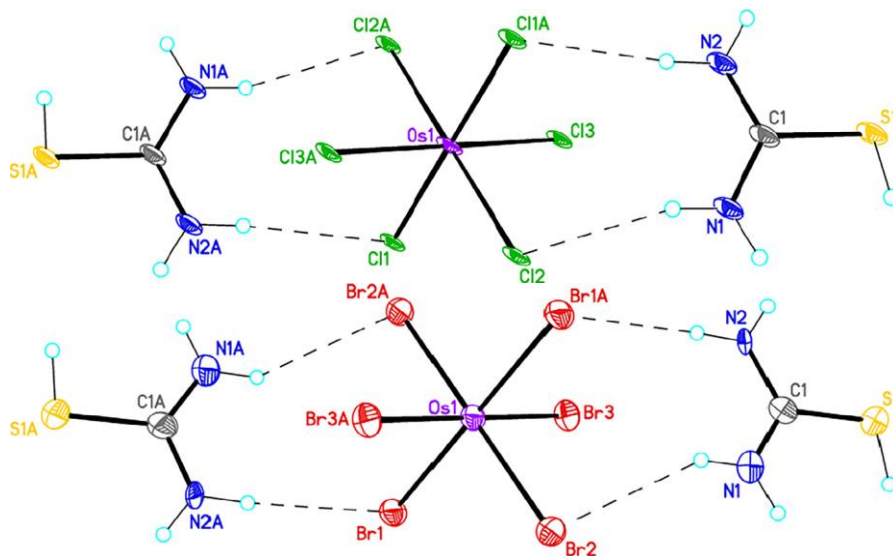


Рисунок 32 – Модели структур $(\text{ThioH})_2[\text{OsX}_6]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) (структур **6** и **7**)

Таблица 8 – Основные кристаллографические параметры для соединений **6** и **7**. Кристаллы предоставлены О.В. Рудницкой из РУДН

Идентификационный номер	6	7
Эмпирическая формула	C ₂ H ₁₀ Cl ₆ N ₄ OsS ₂	C ₂ H ₁₀ Br ₆ N ₄ OsS ₂
М, г/мол	557.16	823.92
Т, К	100(2)	100(2)
λ, Å	0.96990	0.96990
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> / Å	7.1800(14)	7.3169(15)
<i>b</i> / Å	7.2700(15)	7.5504(15)
<i>c</i> / Å	7.7800(16)	8.2065(16)
α / °	78.89(3)	80.00(3)
β / °	87.83(3)	88.55(3)
γ / °	65.11(3)	63.37(3)
<i>V</i> / Å ³	361.08(15)	398.39(17)
<i>Z</i>	1	1
μ, мм ⁻¹	20.180	20.698
<i>F</i> (000)	260	368
Размер кристалла, мкм	50 × 50 × 30	50 × 50 × 20
2θ _{min} , °	6.432	6.427
2θ _{max} , °	76.9	76.9
Диапазон индексов Миллера	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 13; -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14; -26 ≤ <i>l</i> ≤ 26	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13; -15 ≤ <i>k</i> ≤ 15; -24 ≤ <i>l</i> ≤ 26
Общее число отражений	72220	62471
Независимых отражений	12242	12222
<i>R</i> _{int}	0.0564	0.0568
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.073	0.063
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.158	0.149
GooF	1.039	1.057

Два полученных комплекса, как видно из рисунка 32, изоструктурны и могут быть представлены в виде упаковки катионов ThioH⁺ и октаэдрических анионов [OsX₆]²⁻. Катионы и анионы в кристалле собираются в двухуровневые слои, параллельные кристаллографической плоскости (110), с

помощью водородных связей N-H...X и S-H...X, а так же не валентных контактов S...X.

3.7 Комплекс осмия $[(\text{NH}_2)_2\text{CSSC}(\text{NH}_2)_2]_2[\text{Os}^{\text{IV}}\text{Cl}_6]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Координационные соединения осмия находятся в центре внимания современных исследований благодаря их перспективному применению в качестве катализаторов [140] и фотокатализаторов [141]-[142], противоопухолевых агентов [143] и т.д.. Среди потенциальных лигандов для таких комплексов тиомочевина занимает особое место в координационной химии осмия. Это обусловлено способностью образовывать удивительно устойчивые комплексы определенного состава независимо от природы осмиевого предшественника. Этот факт широко используется в аналитической химии и технологической обработке осмия [144].

Тетраоксид осмия и гексахлоросматы (IV) являются наиболее доступными осмиевыми реагентами, которые, как известно, реагируют с тиомочевинной в кислых средах с образованием интенсивно красных растворов, содержащих катионные соединения $[\text{Os}^{\text{III}}(\text{тиомочевина})_6]^{3+}$, как это было впервые установлено проф. Львом Чугаевым в 1918 году [9].

В Российском Университете Дружбы Народов было синтезировано два новых координационных соединения осмия - $[(\text{NH}_2)_2\text{CSSC}(\text{NH}_2)_2]_2[\text{Os}^{\text{IV}}\text{X}_6]\text{X}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, где X = Cl для соединения **8** и X = Br для соединения **9**.

На рисунке 33 представлена модель соединения **8**, полученная с помощью монокристалльной дифракции. Соединение **9** имеет такую же геометрию. Общие кристаллографические параметры для обоих соединений представлены в таблице 9.

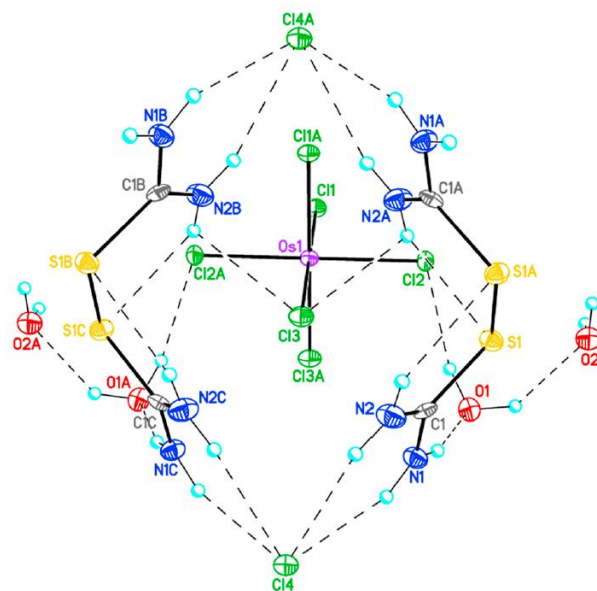


Рисунок 33 – Модель соединения **8**.

Таблица 9. Основные кристаллографические параметры для соединений **8** и **9**. Кристаллы предоставлены О.В. Рудницкой из РУДН

Идентификационный номер	8	9
Эмпирическая формула	C ₄ H ₂₂ Cl ₈ N ₈ O ₃ OsS ₄	C ₄ H ₂₂ Br ₈ N ₈ O ₃ OsS ₄
М, г/мол	832.37	1188.01
Т, К	100(2)	100(2)
λ, Å	0.96990	0.96990
Пространственная группа	<i>Cmcm</i>	<i>Cmcm</i>
<i>a</i> / Å	11.279(2)	11.695(2)
<i>b</i> / Å	13.611(3)	14.005(3)
<i>c</i> / Å	16.731(3)	17.015(3)
<i>V</i> / Å ³	2568.5(9)	2786.9(10)
<i>Z</i>	1	1
μ, мм ⁻¹	12.332	13.203
<i>F</i> (000)	1608	2184
Размер кристалла, мкм	250 × 250 × 200	50 × 50 × 20
2θ _{min} , °	6.402	7.004
2θ _{max} , °	76.966	74.916.
Диапазон индексов Миллера	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12; -17 ≤ <i>k</i> ≤ 17; -21 ≤ <i>l</i> ≤ 21	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13; -15 ≤ <i>k</i> ≤ 15; -24 ≤ <i>l</i> ≤ 26
Общее число отражений	11018	24444
Независимых отражений	1449	1407

R_{int}	0.077	0.085
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.073	0.063
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.158	0.149
Goof	1.096	1.061

3.8 Теноксикам

Оксикам и его производные принадлежат к семейству нестероидных противовоспалительных препаратов, которые широко используются при лечении остеопороза [145]. В последнее десятилетие оксикамы привлекли большое внимание благодаря их применению для лечения рака [146]. Однако все оксикамы плохо растворимы в воде и органических растворителях, что затрудняет их пероральное введение. На самом деле, лучший способ улучшить их растворимость – это совместная кристаллизация с различными вспомогательными соединениями, например, с органическими дикарбоновыми кислотами, хотя молекулярные структуры оксикама характеризуются несколькими протропными группами с возможностью образовывать различные кето-енольные формы. При этом способе 1,1-диоксид 4-гидрокси-2-метил-N-2-пиридил-2Н-тиено (2,3-е) -1,2-тиазин-3-карбоксамид, теноксикам (ТХМ) показывает особенность по отношению к другим оксикамам. ТХМ был обнаружен в цвиттер-ионной (ZWC) форме [147] (в чистых сокристаллах с карбоновыми кислотами и сольватными структурами), катионной форме [148] (в солях с сильными органическими и неорганическими кислотами) и анионной (с пиперазином). сокристалл), тогда как другие оксикамы обычно наблюдаются в β -кетоенольной форме (ВКЕ) [149] (то есть в чистых и сокристаллических структурах). Причины отсутствия ТХМ в форме ВКЕ в кристаллических структурах неизвестны, поэтому вопрос остается открытым последнее десятилетие. Для дальнейшего исследования данного вопроса продолжаются исследования новых кристаллических соединений теноксикама с различными растворителями.

С помощью квантовохимических расчетов было предсказано возможность образование двух различных кристаллических структур ТХМ,

растворенного в хлороформе. На лабораторном источнике в НГУ (Новосибирск) удалось получить одну из предсказанных структур, в то время как кристаллы второй структуры образовывались при понижении температуры до $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Из-за отсутствия криоприставки и низкой интенсивности излучения лабораторного прибора, по собранным данным с кристаллов второй структуры удалось определить лишь параметры элементарной ячейки.

Для проведения съемки второй структуры, порошок ТХМ был передан в Курчатовский институт, где был растворен в хлороформе и закристаллизован при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. В результате кристаллизации было получено три типа кристаллов, первый из которых являлся уже решенным в НГУ сольватоморфом, второй по параметрам ячейки совпадал с нерешенной структурой (соединение **10**), а третий оказался новой кристаллической формой, показав неточность математических расчетов (соединение **11**). Сложность проведения эксперимента состояла в необходимости отобрать кристалл хорошего качества и поместить его поток криоприставки до процесса десольватации за счет быстрого испарения хлороформа. Модели полученных соединений представлены на рисунке 33 и 34, а основные кристаллографические данные в таблице 10.

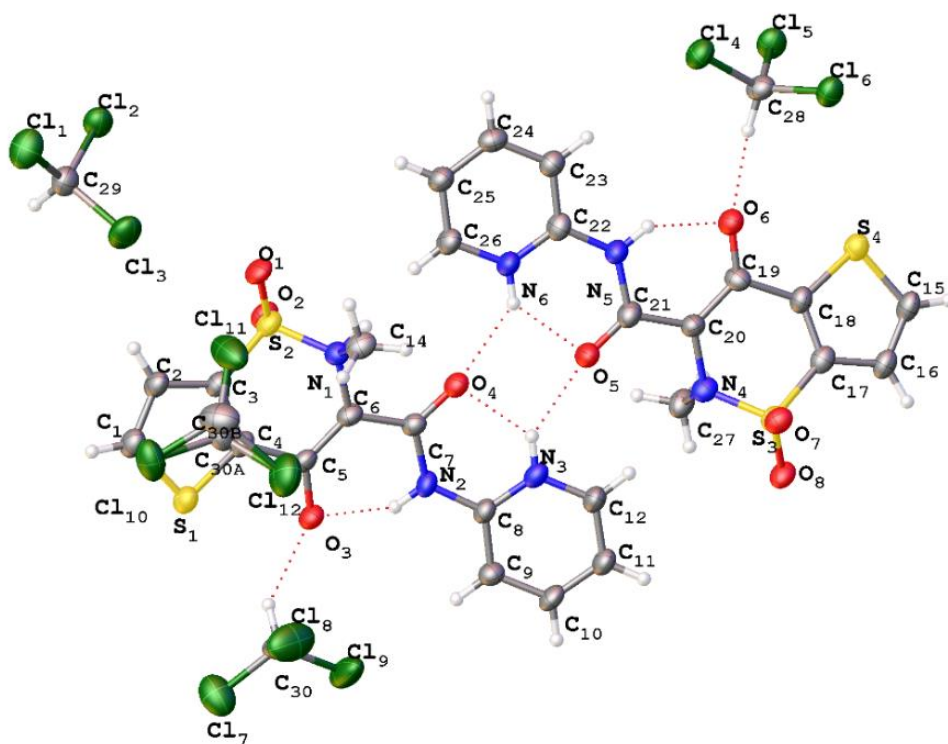


Рисунок 34 – Моноклинный сольватоморф TXM в ZWC форме (соединение 10). Атомы серы и хлора показаны желтым и зеленым соответственно

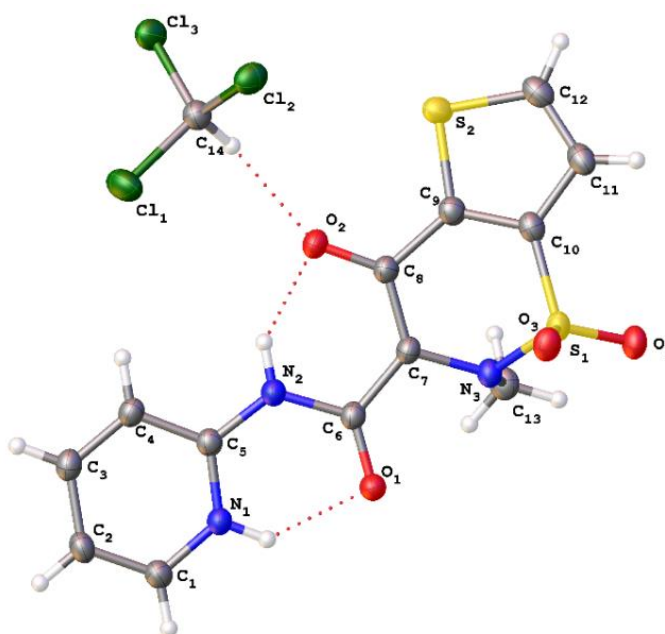


Рисунок 35 – Ромбический сольватоморф (не предсказанная структура) TXM в ZWC форме (соединение 11)

Таблица 10 – Основные кристаллографические параметры сольватоморф ТХМ (соединений **10** и **11**). Кристаллы предоставлены Архиповым А.В. из института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

Идентификационный номер	10	11
<i>Соединение</i>	$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2 \cdot 2(CHCl_3)$	$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2 \cdot CHCl_3$
$F(000)$	3898	3888
M_r	576.10	474,83
<i>Группа</i>	$P2_12_12_1$	$P2_1/c$
Z	8	4
μ, mm^{-1}	1.33	1.04
$a, \text{\AA}$	9.5960 (19)	13.579 (3)
$b, \text{\AA}$	16.740 (3)	10.135 (2)
$c, \text{\AA}$	28.301 (6)	14.880 (3)
$\beta, ^\circ$		116.58 (3)
$V = \text{\AA}^3$	4546.2 (16)	1831.3 (8)
T, K	100	100
$\lambda, \text{\AA}$	0.7937	0.7937
<i>Размер кристалла, μm</i>	$100 \times 30 \times 30$	$100 \times 100 \times 80$
$2\theta_{max}, ^\circ$	3.156	3.746
$2\theta_{min}, ^\circ$	62.03	62.018
<i>Диапазон значений индексов Миллера</i>	$-11 \leq h \leq 11$ $-21 \leq k \leq 21$ $-36 \leq l \leq 36$	$-17 \leq h \leq 17$ $-12 \leq k \leq 13$ $-18 \leq l \leq 18$
<i>Общее число отражений</i>	38347	17905
<i>Независимых отражений</i>	10006	4021
R_{int}	0.064	0.037
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.064	0.0361
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.178	0.112
$Goof$	1.032	1.06

3.9 Fe (III) с салицилальдегид семикарбозоновым лигандом

Явление спин-кроссовера (SCO), обычно наблюдаются в соединениях на основе ионов переходных металлов d^4 - d^7 , причем комплексы железа (II / III) являются наиболее распространенными [150]. В случае комплексов железа (III) (d^5) с определенными лигандами возможен термически

индуцированный обратимый эффект спин-кроссовера производящий переключение между низкоспиновым ($S = 1/2$) и высокоспиновым ($S = 5/2$) состояниями иона железа (III) при изменении температуры. Примечательно, что железосодержащие комплексы, демонстрирующие явление SCO, характеризуются как более устойчивые с широким выбором возможных лигандов. Способность управлять переключением между двумя спиновыми состояниями с помощью внешних условий делает эти соединения привлекательными для применений в дисплеях, датчиках, молекулярных переключателях и устройствах хранения информации [151]. Среди систем, демонстрирующих явление SCO, наибольший интерес представляют комплексы железа (III), содержащие два тридентатных O, N, S-координирующих тиосемикарбазонатных лиганда [152]. В зависимости от pH среды, эти лиганды могут образовывать нейтральные (I) или анионные (II) координационные комплексы с железом(III), которые демонстрируют уникальные свойства: многошаговые термически индуцированные спиновые переходы (от 2 до 8 стадий), эффект светоиндуцированного возбуждения спинового состояния, аномальная температурная зависимость реальной части диэлектрической проницаемости.

Кроме того, тиосемикарбазоновые и некоторые семикарбазоновые комплексы с ионами переходных металлов демонстрируют широкую химиотерапевтическую и биологическую активность [153]. В отличие от комплексов Fe (III) с тиосемикарбазоном, структура и магнитные свойства Fe (III) с салицилальдегид семикарбазоновым лигандом (соединение **12**) еще практически не изучены.

Несколько попыток получить монокристаллы комплексов Fe (III) с данным лигандом, пригодные для рентгеноструктурного анализа, оказались безуспешными. Нам же удалось провести эксперимент на монокристалле, найденном в порошке данного соединения, полученном в институте проблем химической физики, модель решенной структуры изображена на рисунке 36.

Общие кристаллографические параметры указаны в таблице 11. Кроме того, было проведено измерение порошковой дифракции (рисунок 37).

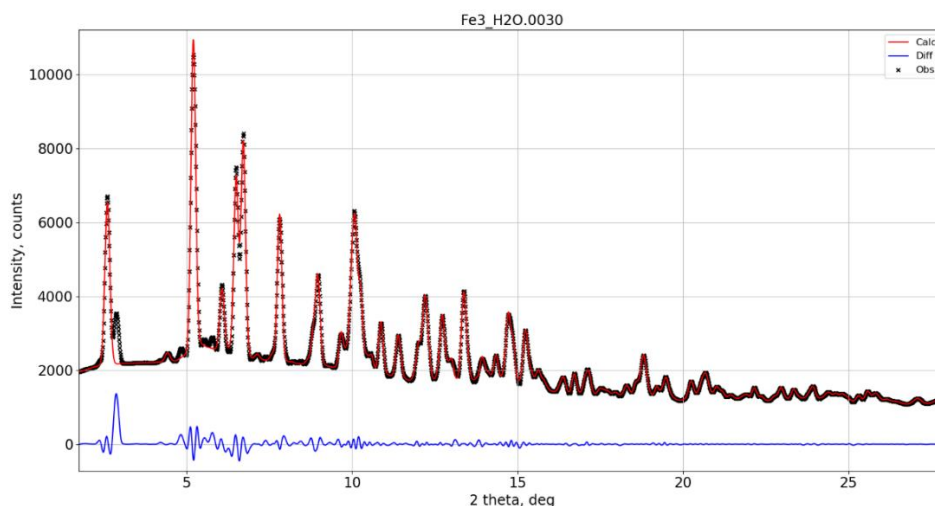


*Рисунок 36 – Дифрактограмма от порошка соединения **12**. Черным показана экспериментальная кривая, красным расчетная, а синим их разница*

Порошкограмма снималась в прямой геометрии на станции «РСА» при расстоянии образец-детектор в 120 мм. Интегрирование полученных данных производилось в программе Fit2D, а соответствие модели элементарной ячейки и поиск пространственной группы был произведен с помощью метода Ритвельда в программе Jana2006. Как мы можем видеть из порошковой дифрактограммы, в образце присутствует еще одна фаза, дающая вклад лишь на малых углах. По относительному соотношению интенсивностей можно предположить, что вторая фаза составляет около 10%.

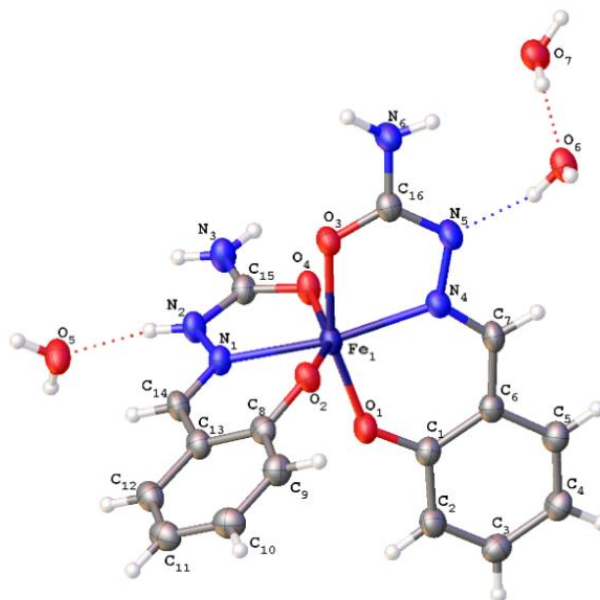


Рисунок 37 – Модель структуры соединения 12. Пунктиром показаны водородные связи

Анализ длин связей в модели структуры показывает, что соединение **12** при 100 К находится в высокоспиновом состоянии. Средние длины связей Fe-N, Fe-O фенолата и Fe-O карбонила составляют 2.123, 1.912 и 2.070 Å соответственно. Ранее был опубликован только один кристаллографически охарактеризованный фенольный семикарбазоновый комплекс Fe (III) [154].

Этот трехвалентный адамантил семикарбазоновый комплекс находится в высокоспиновом состоянии и полностью протонирован в гидразиновом растворе. Средняя длина связей Fe-N (2.109(3) Å) и Fe-O (фенолят 1.902 (2) Å и карбонил 2.090(4) Å) очень похожи на соответствующие значения в соединении **12**.

Молекулы **12** упакованы в кристалле в 2D-слои, параллельные плоскости bc таким образом, что между двумя соседними слоями расположены либо -NH₂, либо фенильные концы хелатных агентов.

*Таблица 1 –1 Основные кристаллографические параметры соединения 12.
Кристаллы предоставлены Н.Г. Спициной из института проблем
химической физики*

Идентификационный номер	12
Эмпирическая формула	C ₁₆ H ₂₁ FeN ₆ O ₇
M, г/мол	465.24
T, К	100(2)
λ, Å	0.80246
Пространственная группа	P2 ₁ /c
a / Å	17.587(4)
b / Å	12.556(3)
c / Å	9.0534(18)
β / °	93.77(3)°
V / Å ³	1994.8(7)
Z	4
μ, мм ⁻¹	1.128
F(000)	312
Размер кристалла, мкм	15 × 5 × 5
2θ _{min} , °	4.504
2θ _{max} , °	61.706
Диапазон индексов Миллера	-6 ≤ h ≤ 6; -17 ≤ k ≤ 17; -8 ≤ l ≤ 7
Общее число отражений	21114
Независимых отражений	4319
R _{int}	0.0668
R ₁ [I > 2σ(I)]	0.0603
wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.1515
Goof	1.034

Соседние молекулы в слое взаимодействуют посредством π-стэкингвого взаимодействия лигандов. Существует два независимых π-стека образованных салициловым альдегид семикарбазоном (рисунок 38). Стеки немного отличаются друг от друга. Межплоскостной угол составляет 12.22(7)° и 40.02(6)° в стеке 1 (рисунок 38b) и 2 (рисунок 38c) соответственно.

Среднее расстояние между плоскостями составляет 3.04 Å в 1ом и 3.51 Å во 2ом стеке.

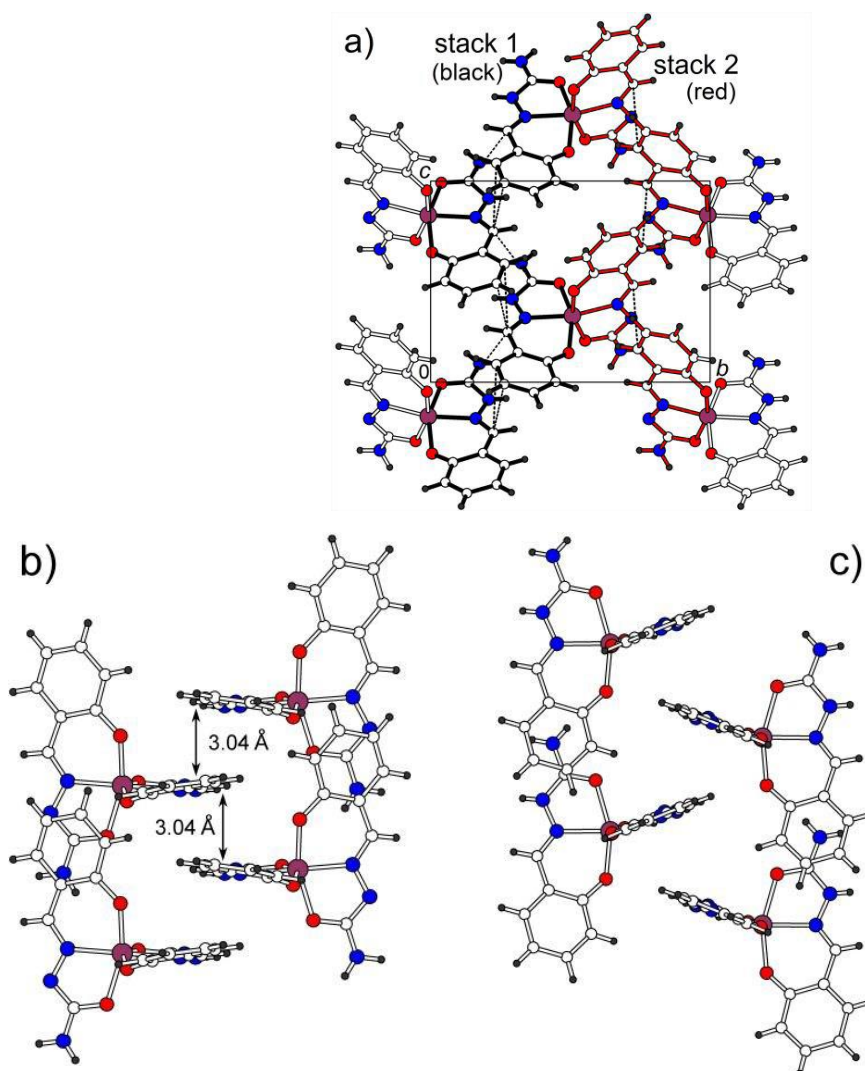


Рисунок 38 – Слой соединения **12** параллельный плоскости *bc* (a), стек 1 (b) и стек 2 (c). Внутрисктековые контакты C...C < 3.6 Å показаны пунктирными линиями

3.10 Комплексов переходных металлов азометинов 2-N тозиламинобензальдегида

Комплексы переходных металлов с координационными центрами ML₄, ML₅ и ML₆ (где L-лиганд N/O/S) имеют фундаментальное значение для структурной биологии как синтетические модели металлопротеинов.

Структурная информация о модельных комплексах может быть использована для интерпретации, верификации и ограниченной подгонки

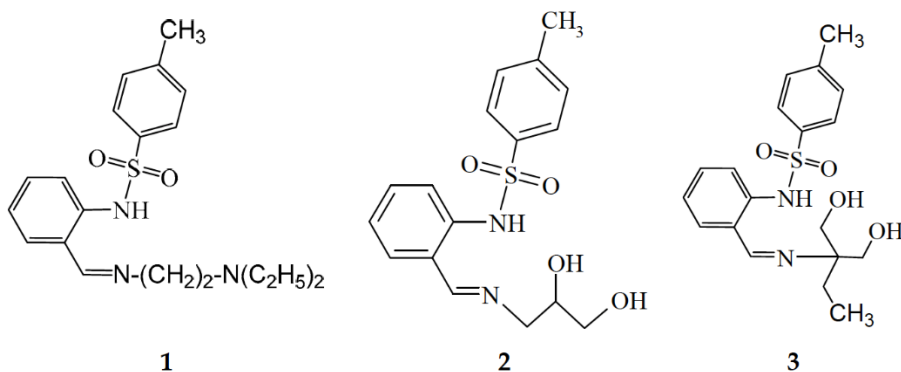
экспериментальных карт электронной плотности реальных металлопротеинов, полученных на основе экспериментальных дифракционных данных низкого разрешения [155].

Органические лиганды, несущие один или несколько сульфонамидных фрагментов, очень часто проявляют биологическую активность в своих производных [156]. Для ряда комплексов на основе железа был зарегистрирован SCO эффект [157]. Многоядерные комплексы переходных металлов с азометинами также перспективны в качестве одномолекулярных магнитов, а также в качестве синтетически доступных моделей для изучения обменных взаимодействий между парамагнитными участками и проверки современных теоретических подходов к прогнозированию магнитных свойств [158].

Введение спиртовых групп в периферическую часть азометиновых лигандов является удобным путем для получения полиядерных комплексов, поскольку гидроксигруппа является универсальным кислородным донором, склонным к образованию многоцентровых мостиковых связей. Тем не менее, современные знания о закономерностях, лежащих в основе структурообразования комплексов переходных металлов с полидентатными хелатными лигандами, все еще недостаточны для того, чтобы можно было целенаправленно спроектировать полиядерные комплексы требуемой стехиометрии и пространственной геометрии.

В научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (Ростов-на-Дону) синтезированы новые соединения и получены монокристаллы ряда новых комплексов переходных металлов азометинов 2-N-тосиламинобензальдегида, несущих алифатические амино и спиртовые группы (рисунок 39). Исследуемые комплексы 1-Fe (соединение **13**), 2-Zn (соединение **14**), 3-Cu (соединение **15**) и 3-Ni (соединение **16**) синтезировали из соответствующих лигандов и солей металлов, которые исследовали методом монокристаллической рентгеновской дифракции. Несмотря на наличие общего для всех трех

лигандов координационно активного ядра, идентичных степеней окисления +2 и сходных ионных радиусов 3d-металлов, полученные комплексы имеют разное количество металлических ядер (1-Fe и 2-Zn мооядерны, 3-Cu биядерный и 4-Ni представляет собой ансамбль из тетраядерных кластеры).



Риунок 39 – Химические диаграммы азометиновых лигандов с аминными и спиртовыми заместителями, используемых для синтеза комплексов 1-Fe (**13**), 2-Zn (**14**), 3-Cu (**15**) и 3-Ni (**16**)

В комплексе 1-Fe атомы железа имеют искаженную двухшапочную тетраэдрическую «4+2» координацию, образованную четырьмя атомами азота тосиламино в иминовых группах в двух более слабых взаимодействиях с атомами кислорода сульфогрупп. Углы связей ядра FeN_4 находятся в диапазоне от $86.41(8)$ до $156.79(12)^\circ$. Интрахелатные углы характеризуются минимальными значениями среди углов $\text{N}-\text{F}-\text{N}$, тогда как наибольший угол образован атомами сульфонамида N, т.е. $\text{N1}-\text{Fe1}-\text{N1A}$. Такой угол, значительно увеличенный относительно идеального тетраэдрического значения 109.5° , получается, из-за довольно коротких внутримолекулярных вторичных взаимодействий $\text{Fe}\cdots\text{O}$, которые существенно короче, чем те, которые наблюдаются в схожих комплексах переходных металлов. Молекулярная геометрия, наблюдающаяся в комплексе **13**, основывается на четырех внутримолекулярных водородных связях. Модель комплекса **13** представлена на рисунке 40.

В кристалле молекулы **13** укладываются в стеки вдоль кристаллографического направления [001].

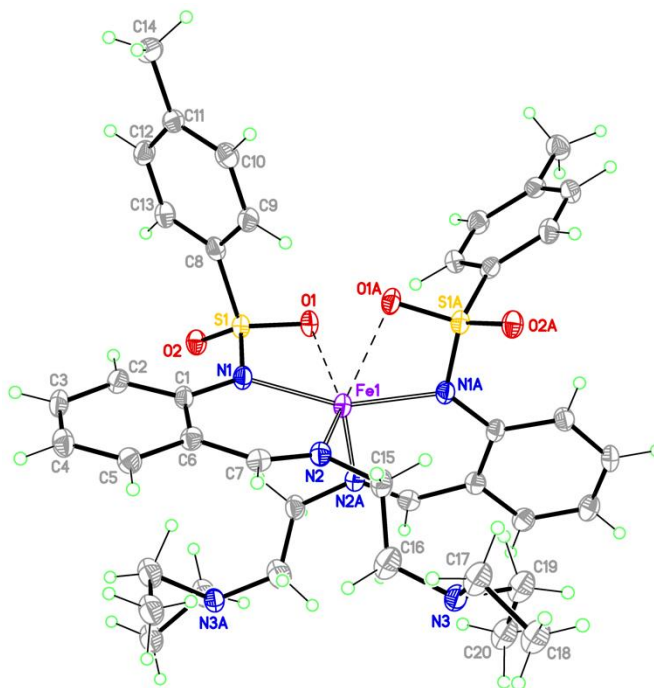


*Рисунок 40 – Модель комплекса **13**. Разупорядочение 2,3-дигидроксипропильного заместителя, а также молекулы сольвата диметилформамида не показана для ясности. Атомы с индексом А принадлежат к симметрично эквивалентным атомам, полученным поворотной осью 2го порядка*

В структуре **14**, несмотря на введение двух гидроксильных групп вместо менее координационно активных аминных, мономерные структуры аналогичны тем, что были в **13**. Однако, в мономере 2-Zn, модель которого представлена на рисунке 41, все атомы симметрично независимы из-за более низкой симметрии.

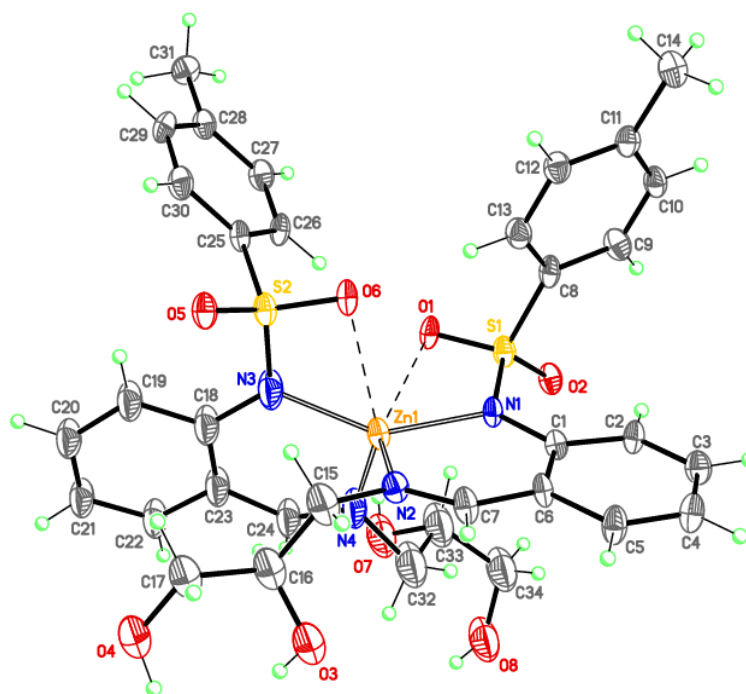


Рисунок 41 – Модель соединения **14**

Zn в комплексе **14** также, как и Fe в случае с комплексом **13** имеет искаженную двухшапочную тетраэдрическую «4+2» координацию. Углы связи в ядре ZnN_4 варьируются от $91.9(3)$ до $146.4(3)^\circ$, с двугранным углом между уплощенными шестичленными хелатирующими кольцами в $78.3(2)^\circ$. Интересно отметить, что внутримолекулярные вторичные взаимодействия $\text{Zn}\dots\text{O}$ в **14** существенно короче и, следовательно, степень искажения тетраэдра ZnN_4 больше, чем у родственных комплексов цинка [159]. Этот факт можно объяснить специфическими эффектами упаковки за счет межмолекулярных водородных связей. Молекулярная геометрия, наблюдаемая в комплексе **14**, частично оформляется четырьмя внутримолекулярными водородными связями. Молекулы **14** стабилизируются водородными связями и укладываются в кристалле в стеки вдоль направления [100].

Структура модели комплекса **15** представлена на рисунке 42.

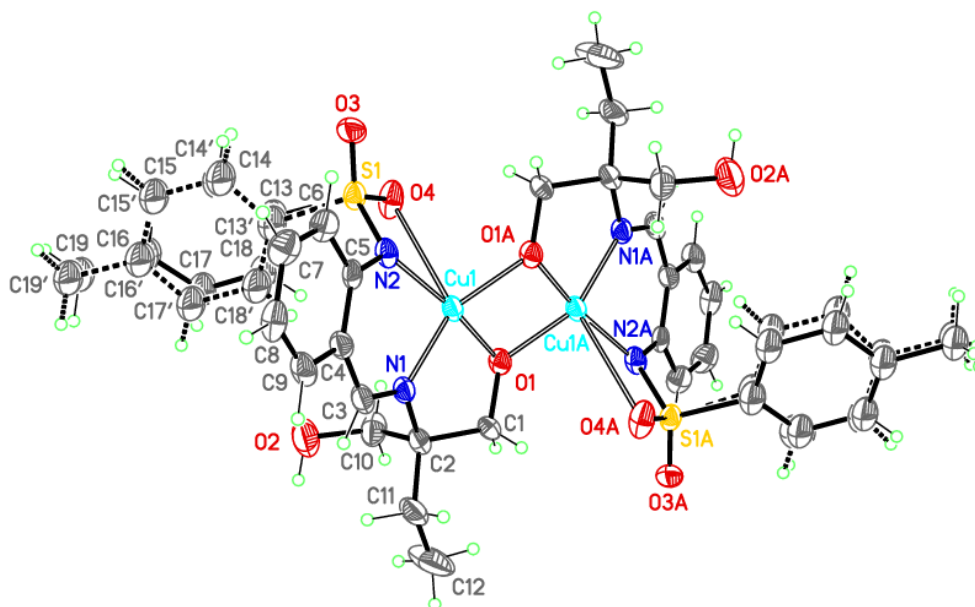


Рисунок 42 – Модель комплекса соединения **15**. Пунктиром показаны вторые конформации

Лиганд **3**, использованный для получения структуры **15**, отличается от **14** конфигурацией алифатической диольной части. Две ОН-группы в нем расположены на большем расстоянии друг от друга, чем в **15**, что повышает конформационную гибкость лиганда, позволяя ему образовывать энергетически более выгодные координационные связи. В результате образуется димерный комплекс с номинальной стехиометрией Cu_2L_2 (L обозначает лиганд **3**) с одним из двух атомов гидроксильного кислорода внутри каждого лиганда депротонированного и участвующего в образовании мостиковой связи между двумя атомами меди. Координационный полиэдр атомов меди можно описать как сильно искаженную квадратную пирамиду "4+1". Его основание образовано двумя атомами азота и двумя оксидными атомами кислорода.

Димерные структуры также довольно часто встречаются среди комплексов переходных металлов с родственными азометиновыми лигандами [160]-[161]. Близкое расположение двух или более атомов металла определяет величину обменных взаимодействий между парамагнитными участками и дальнейшие видимые магнитные свойства. В соединении 3-Cu

разделение Cu...Cu равно 2,9484(10) Å, что несколько больше, чем в других известных комплексах меди [160]. В кристалле молекулы **15** образуют слои перпендекулярно направлению [10-1].

Структура модели комплекса **16** представлена на рисунке 43

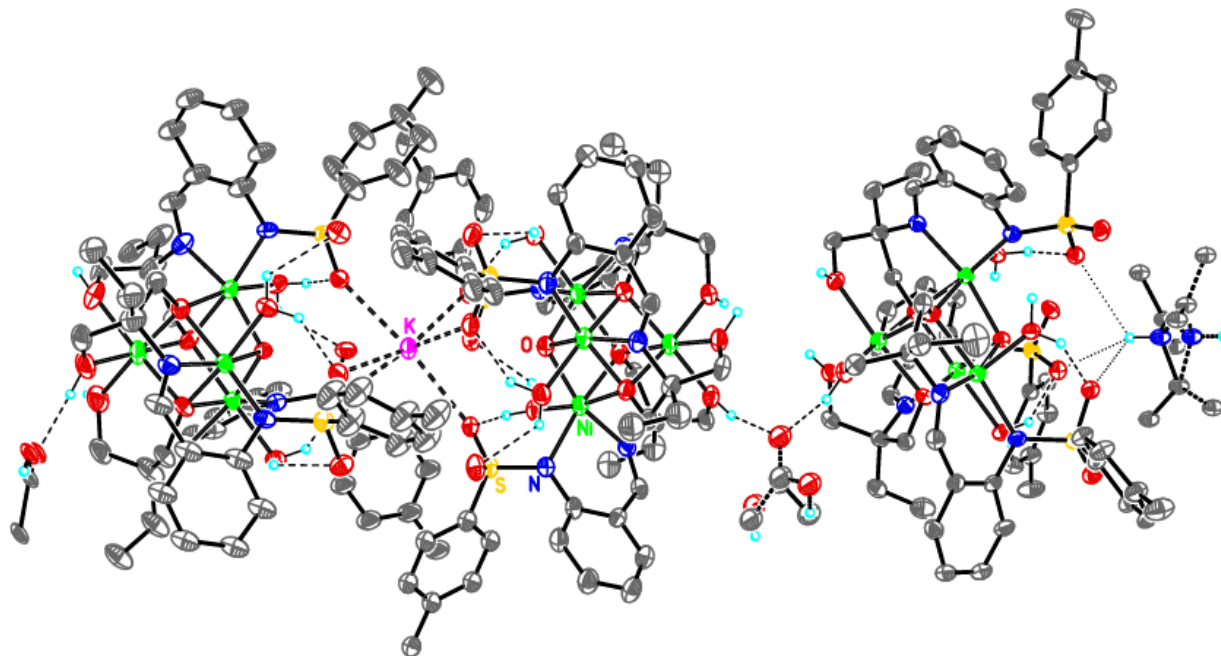


*Рисунок 43 – Модель комплекса **16***

Хотя синтез 3-Ni совпадает с процедурой синтеза **16** и отличался лишь значением pH, полученный комплекс обладает совершенно другой пространственной упаковкой. Комплекс кристаллизуется в ромбоэдрическом пространстве группы R-3c. В качестве основных строительных блоков структуры выступают тетраядерные кластеры. Формально они электронейтральны. Все атомы никеля имеют слегка искаженную октаэдрическую координацию NiN₂O₄. Близкое расположение двух или более атомов металла определяет величину обменных взаимодействий между парамагнитными участками и, соответственно, наблюдаемые магнитные свойства.

Основные кристаллографические параметры для всех трех комплексов представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Основные кристаллографические параметры для 13-16.
Кристаллы предоставлены В.Г. Власенко (ЮФУ)

Идентификационный номер	13	14	15	16
Эмпирическая формула	C ₄₀ H ₅₂ FeN ₆ O ₄ S ₂	C _{35.5} H _{41.5} N _{4.5} O _{8.5} S ₂ Zn	C ₃₈ H ₄₄ Cu ₂ N ₄ O ₈ S ₂	C ₇₁₈ H ₉₃₁ K ₄ N ₇₃ Ni ₄₈ O ₂₂₀ S ₃₆
M, г/мол	800.84	796.72	875.97	18232.06
T, К	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Размер кристалла	0.20×0.15×0.02	0.20×0.15×0.05	0.20×0.15×0.10	0.12×0.10×0.02
Пространственная группа	C2/c	P-1	P2 ₁ /n	R-3c
a, Å	17.231(3)	8.4379(17)	9.1000(18)	23.754(3)
b, Å	23.699(5)	11.489(2)	13.647(3)	23.754(3)
c, Å	11.442(2)	20.085(4)	15.877(3)	139.71(3)
α, °	90	78.68(3)	90	90
β, °	118.93(3)	86.99(3)	103.10(3)	90
γ, °	90	75.58(3)	90	120
V, Å ³	4089.7(17)	1849.1(7)	1920.3(7)	68270(26)
Z	4	2	2	3
F(0 0 0)	1696	832	908	28518
μ (mm ⁻¹)	1.200	1.920	2.945	2.651
2θ _{мин} , °	6.342	7.044	6.865	6.803
2θ _{макс} , °	74.8	76.88	76.8	77.2
Диапазон индексов Миллера	-20 < h < 20 -28 < k < 28 -14 < l < 4	-10 < h < 8 -12 < k < 14 -25 < l < 25	-9 < h < 10 -17 < k < 11 -19 < l < 19	-25 < h < 30 -29 < k < 25 -176 < l < 176
Количество отражений	24323	17994	12853	223428
Количество уникальных (R _{int})	4333 (0.077)	7593 (0.117)	3777 (0.080)	16597 (0.104)
R _{int}	0.077	0.117	0.080	0.140
R ₁ ; wR ₂ (I > 2σ(I))	0.0568; 0.1433	0.1175; 0.2425	0.0768; 0.1762	0.0983; 0.1870
R ₁ ; wR ₂ (all data)	0.0764; 0.1568	0.1655; 0.2822	0.1124; 0.1980	0.1662; 0.1967
GooF	1.171	1.046	1.057	1.084

3.11 Fe (III) с салицилальдегид семикарбозоновым лигандом

Использование трис (8-гидроксихинолинато) алюминия Alq3 [162] для изготовления первых OLED-устройств с зеленой фотолюминесценцией (ФЛ) и квантовым выходом около 32%, работающих при низком напряжении (<20 В), дало толчок к изучению хелатных комплексов металлов и, в частности, комплексов цинка в составе электролюминесцентных пленок. Интерес к таким комплексам Zn обусловлен их высокими фото- (ФЛ) и электролюминесцентными (ЭЛ) характеристиками и электронно-транспортными свойствами, термостабильностью при высокой температуре стеклования, изменчивостью структур, относительной простотой синтеза.

Особенно популярны электролюминесцентные материалы, излучающие в диапазоне 400–450 нм, (синие излучатели), поскольку они являются не только основным компонентом полноцветных OLED-дисплеев красного, зеленого и синего цветов, но и ключевыми компонентами в формировании комбинации белого света, синего и оранжевого [163].

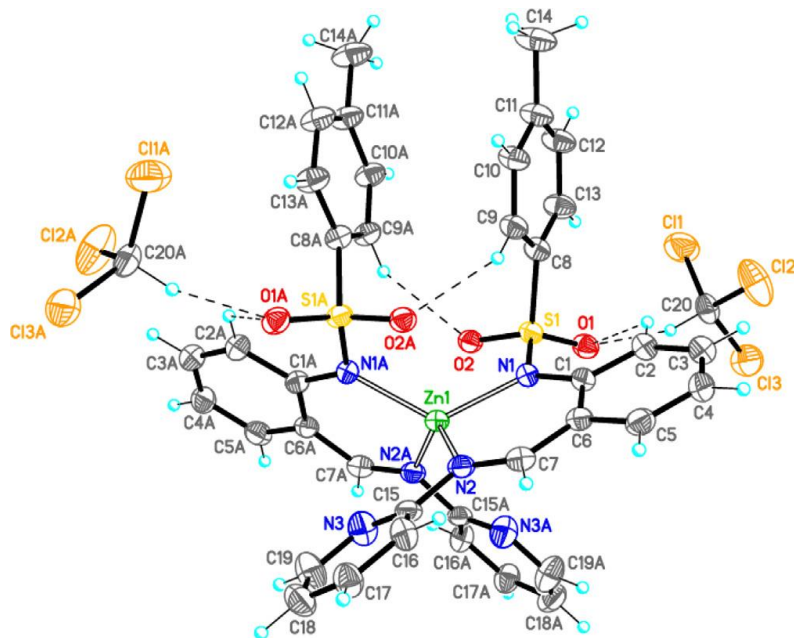


Рисунок 44 – Модель комплекса 17

В поисках новых комплексов цинка, обладающих флуоресцентными свойствами и высокой термостабильностью, коллеги из НИИ физической и органической химии ЮФУ получили новое азометиновое соединение 4-

метил-N- [2 - [(E) -пиридинилметил] фенил] бензосульфимид (I) и его комплекс с цинком (II) (соединение **17**). Модель соединения **17**, полученная путем монокристалльной дифракции на источнике синхротронного излучения представлена на рисунке 44, а общие кристаллографические данные в таблице 13.

*Таблица 13 – Основные кристаллографические параметры для соединения **17**. Кристаллы предоставлены А.С.Бурловым из ЮФУ*

Идентификационный номер	17
Эмпирическая формула	C ₄₀ H ₃₄ N ₆ O ₄ S ₂ Cl ₆ Zn
М, г/мол	1004.94
T, К	100(2)
λ, Å	0.80246
Пространственная группа	C2/c
a / Å	15.793(3)
b / Å	16.783(3)
c / Å	16.237(3)
β / °	92.08(3)
V / Å ³	4300.9(14)
Z	4
μ, мм ⁻¹	2.552
F(000)	2048
Размер кристалла, мкм	200 × 200 × 20
2θ _{min} , °	4.78
2θ _{max} , °	76.92
Диапазон индексов Миллера	-19 ≤ h ≤ 19; -21 ≤ k ≤ 21; -19 ≤ l ≤ 20
Общее число отражений	27108
Независимых отражений	4572
R _{int}	0.0851
R ₁ [I > 2σ(I)]	0.0760;
wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.1057
Goof	1.034

3.12 Комплекс спиропирана с хлоридом цинка

Создание функционализированных молекулярных систем с управляемыми фотопереключаемыми свойствами представляет значительный интерес для современной химии и материаловедения. Среди различных классов фотохромных соединений особое место занимают спиропираны. Их привлекательность обусловлена, во-первых, синтетической доступностью и широкими возможностями направленной модификации молекулярной структуры, а во-вторых, уникальной способностью обратимо менять свои оптические характеристики под действием множества внешних стимулов, включая свет, температуру и присутствие ионов металлов [164]. Ключевой особенностью спиропиранов, отличающей их от традиционных ионохромных сенсоров, является возможность фотомодулирования процесса комплексообразования. Световое облучение может индуцировать переход молекулы в координационно-активную форму (мерицианин), готовую к связыванию с ионом металла, или, наоборот, вызывать распад уже существующего комплекса. Эта двойная управляемость (свет + химический стимул) открывает путь к созданию принципиально новых типов "умных" материалов. Способность спиропиранов к фотопереключаемому связыванию ионов металлов служит основой для разработки многофункциональных материалов нового поколения. К их числу относятся: молекулярные сенсоры и переключатели с оптическим откликом [165], фоторегулируемые магнитные системы (магнетики) [166], а также "умные" адсорбенты, чья сорбционная емкость может управляться светом [167].

В институте физической и органической химии Южного федерального университета синтезирован новый комплекс спиропирана с хлоридом цинка (соединение **18**). Исследованный объект является результатом присоединения иона металла к открытой структуре спиропирана, образующейся при воздействии ультрафиолета на закрытую форму. Получающийся комплекс медленно переходит в закрытую форму

спиропирана, излучая свет с максимумом спектра в области 605-633 нм. Полученная модель соединения представлена на рисунке 45, общие кристаллографические данные представлены в таблице 14.

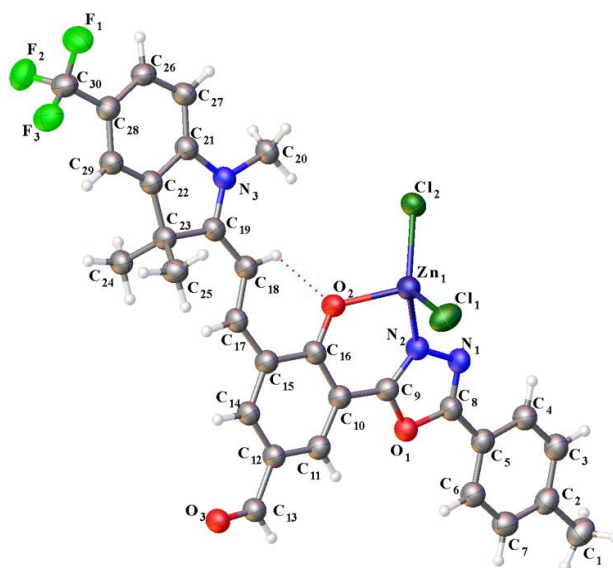


Рисунок 45 – Модель структуры **18**. Внутримолекулярные водородные связи показаны пунктирной линией

Таблица 14 – Основные кристаллографические параметры для соединения **18**. Кристаллы предоставлены В.Г. Власенко (ЮФУ)

Идентификационный номер	18
Эмпирическая формула	$C_{30}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3Zn$
M, г/мол	667.79
T, K	100
Размер кристалла, мкм	200×100×30
Пространственная группа	P-1
a, Å	11.695(2)
b, Å	11.825(2)
c, Å	11.879(2)
α , °	96.34(3)
β , °	106.33(3)
γ , °	109.92(3)
V, Å ³	1442.8(6)
Z	2
F(0 0 0)	680.0

μ (mm ⁻¹)	1.128
Диапазон 2Θ	4.144 - 62.25
Диапазон индексов Миллера	$-15 \leq h \leq 15$
	$-15 \leq k \leq 15$
	$-15 \leq l \leq 15$
Количество отражений	28502
Количество независимых отражений	6287
R_{int}	0.0467
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0533
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0726
GooF	1.056

3.13 Металлоорганические каркасы

Металлоорганические каркасы (MOF) представляют собой новый класс микропористых твердых тел, которые интенсивно изучаются в течение последних двух десятилетий в связи с их структурным и функциональным разнообразием [168],[169], что позволяет потенциально применять их в качестве газовых адсорбентов[170], люминесцентных датчиков [171], каталитических, оптически активных и магнитных материалов [172]-[174]. Высокоэффективное поглощение углекислого газа является, из-за постоянно растущих проблем защиты окружающей среды, одной из самых распространенных тем исследований в последнее время. Пористые MOF, благодаря их большой площади поверхности [175], перестраиваемым структурам пор и свойствам [176], общепризнанно являются очень многообещающими кандидатами для селективного связывания CO₂. Кроме того, есть другие сложные промышленные и энергетические проблемы, для решения которых можно использовать MOF. Очистка циклогексана от бензола относится к числу таких сложных задач. Физические свойства этих органических растворителей очень похожи, что делает обычную перегонку неэффективной. В этом отношении, разделение, основанное на пористых адсорбентах или мембранах MOF, представляется вероятным решением, особенно когда сродство пористого материала к конкретному субстрату

может быть отрегулировано. Поэтому разработка новых MOF с перестраиваемыми свойствами, способными к эффективному молекулярному разделению, является крайне востребованной.

В тесном сотрудничестве с институтом неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск было исследовано более 200 потенциальных кристаллов MOF с различными металлами и органическими линкерными лигандами, многие из которых оказались целевыми соединениями с потенциально важными функциональными свойствами за счет наличия разных по объему пор.

3.13.1 MOF на основе додекануклеиновых Zn(II)-карбоксилатных колес

Макроциклические соединения занимают центральное место в супрамолекулярной химии, выступая в роли универсальных платформ для селективного молекулярного распознавания. Их эффективность основана на синергии множества слабых, но комплементарных нековалентных взаимодействий (водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы, π - π -стекинг и др.), кооперативно действующих внутри замкнутой полости. К числу наиболее изученных и применяемых макроциклических кавитандов (соединений с внутренней полостью) относятся краун-эфиры, криптанды, каликсарены, циклодекстрины и кукурбитурилы [177],[178]. Ключевое преимущество этих систем заключается в высокой степени **модулируемости**: варьируя диаметр цикла и функционализируя химическое окружение полости, исследователь может целенаправленно «настраивать» силу и селективность связывания с определённой гостевой молекулой или ионом. Именно эта возможность прецизионного дизайна делает макроциклы незаменимым инструментом для создания функциональных супрамолекулярных систем с заданными свойствами. Пористые MOF и макроциклические молекулы имеют одинаковые фундаментальные свойства с точки зрения химии хозяин-гость, однако системы на основе макромолекул

гораздо более продвинуты с точки зрения селективности по отношению к ионам [179] и сил супрамолекулярных взаимодействий [180]. Следовательно, улучшение абсорбционной селективности MOF посредством введения макроциклических структурных особенностей в структуры MOF представляется перспективным подходом для создания новых функциональных материалов.

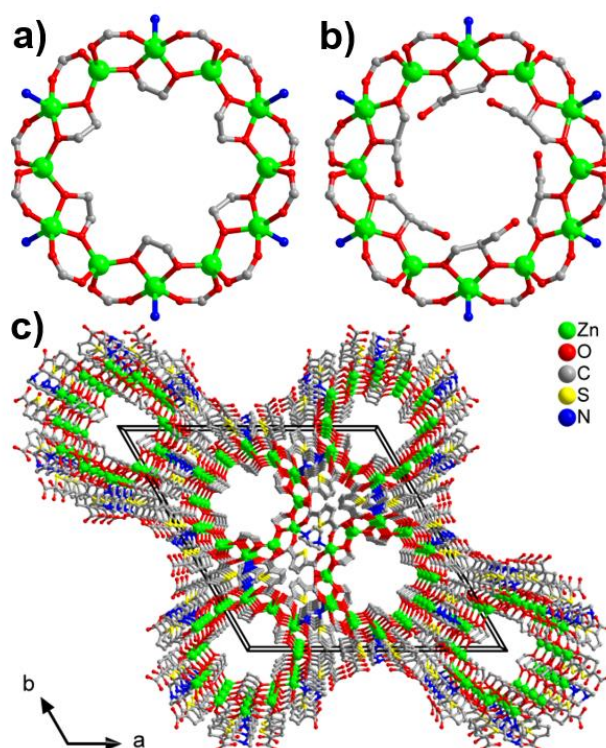


Рисунок 46 – а) Zn₁₂ карбоксилатное колесо в кристалле **19**, б) в кристалле **19**; в) структура каркаса из **19**. Атомы Zn показаны зеленым, N синим, O красным, S желтым. Показана только одна из возможных ориентаций неупорядоченных молекул dabco и многоатомных остатков

В институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск были получены бесцветные кристаллы 5 различных соединений металлоорганических каркасов из смеси Zn (NO₃)₂ · 6H₂O, тиофен-2,5-дикарбоновой кислоты (H₂tdc) и 1,4-диазо [2.2.2] бициклооктан (dabco) в комплексном растворителе, состоящем из N,N-диметилформамида (ДМФА) и многоатомного спирта (этиленгликоль, EtO₂H₂, для **1** соединения; 1,2-пропандиола, PrO₂H₂, для **2** соединения; 1, 2-бутандиол, BuO₂H₂, для **3**

соединения; 1,2-пентандиол, PentO_2H_2 , для **4** соединения или глицерин, PrO_3H_3 , для **5** соединения). Так же для соединения **2** были получены кристаллы с бензолом в качестве гостевой молекулы. Структуру соединений под номерами **1**, **3**, **4** удалось решить по данным с лабораторного дифрактометра в институте неорганической химии, структуры остальных соединений удалось получить на станции «РСА». На рисунке 46 показаны структуры соединения **2** и **5** (в нумерации работы соединения **19** и **20** соответственно), а также на рисунке 47 показана структура каркаса соединения **19**, с бензолом в качестве молекулы-гостя – структура **21**, а в таблице 15 основные кристаллографические параметры.

*Таблица 15 – Основные кристаллографические данные для соединений **19**, **20** и **21**. Кристаллы предоставлены А.А. Лысовой из института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск*

Идентификационный номер	19	20
Эмпирическая формула	$\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{19}\text{S}_2\text{Zn}_4$	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Zn}_4$
M , г/моль	1039.24	912.14
Пространственная группа	$R\bar{3}m$	$R\bar{3}m$
a , Å	32.0133(5)	31.514(4)
c , Å	11.7265(3)	11.918(2)
V , Å ³	10407.8(4)	10250(3)
Z	9	9
D , г/см ³	1.492	1.330
μ , мм ⁻¹	5.031	2.981
$F(000)$	4770	4140
Размер кристалла, мм	$0.10 \times 0.05 \times 0.05$	$0.10 \times 0.05 \times 0.03$
Диапазон углов θ° .	3.47–36.25	4.16–28.52
Диапазон индексов Миллера	$-34 \leq h \leq 39$, $-39 \leq k \leq 39$, $-14 \leq l \leq 13$	$-35 \leq h \leq 37$, $-37 \leq k \leq 37$, $-14 \leq l \leq 14$
Общее число отражений / независимых	28847 / 2333	40062 / 2189

R_{int}	0.0748	0.0384
Рефлексов с $I > 2\sigma(I)$	1613	2040
Goodness-of-fit on F^2	1.120	1.051
R факторы [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0604$, $wR_2 = 0.1876$	$R_1 = 0.0730$, $wR_2 = 0.2183$
R факторы (все рефлексы)	$R_1 = 0.0819$, $wR_2 = 0.2050$	$R_1 = 0.0754$, $wR_2 = 0.2204$

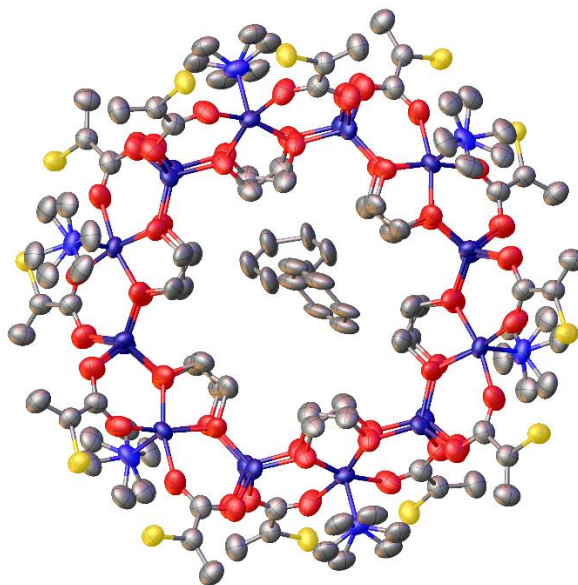


*Рисунок 47 – Zn12 карбоксилатное колесо с бензолом в качестве молекулы-гостя (соединение **21**). Атомы Zn показаны темно-синим цветом. Показано два положения молекулы бензола из 4 возможных*

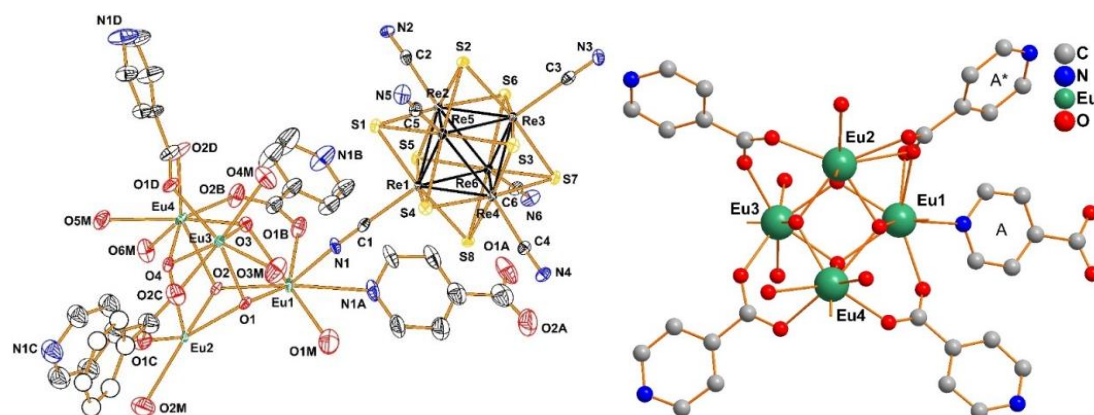
Получение структуры соединения **20** с бензолом в качестве молекулы-гостя важно для изучения возможности разделения с использованием данного MOF смеси циклогексана и бензола. Циклогексан является важным промежуточным звеном в производстве полимеров. Его получают гидрированием бензола, поэтому необходимо разделять эти соединения, что является непростой задачей, поскольку физические свойства C_6H_{12} и C_6H_6 очень похожи. Благодаря структуре **19** удалось, в дополнение к химическим исследованиям, показать высокую способность данного MOF к разделению циклогексана и бензола.

3.13.2 MOF на основе многоядерных катионов лантаноидов и кластерных анионов рения

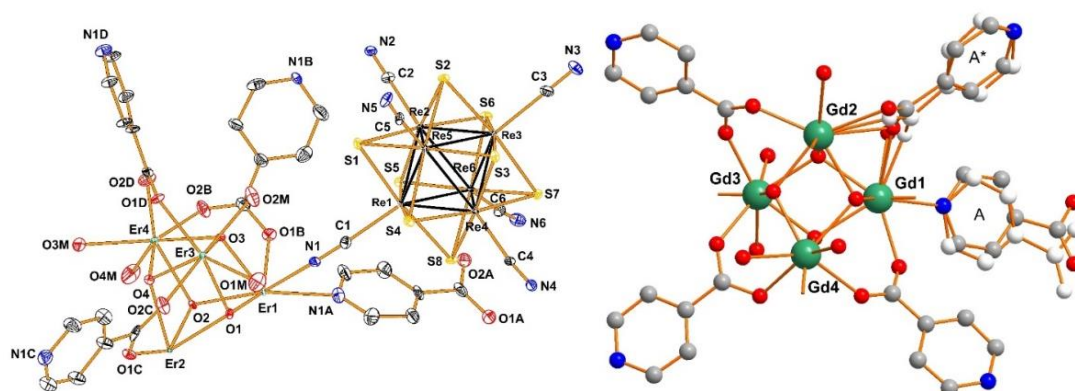
Полиядерные кластеры, формируемые связанными кислородными мостиками ионами лантаноидов, являются одними из самых интригующих соединений редкоземельных элементов из-за их разнообразных структурных мотивов и, как следствие, потенциальных прикладных свойств, включая молекулярный магнетизм [181], магнитное охлаждение [182], люминесценцию [183] и биологическую визуализацию [184]. Химия этих соединений интенсивно изучается, и уже опубликованы работы, в которых рассказано о многих типах таких кластерных узлов из атомов лантаноидов с ядерностью в диапазоне от 3 до 104. Большинство из этих кластеров стабильны только в узком диапазоне pH, и их ограниченная химическая стойкость и недостаточная жесткость конструкции ограничивает круг возможных приложений. Использование таких кластеров лантаноидов в качестве вторичных строительных блоков при строительстве металлоорганических каркасов является одним из наиболее перспективных подходов к использованию функциональных свойств кластеров лантаноидов в качестве компонентов стабильной кристаллической матрицы. Гибкая координационная сфера ионов лантаноидов и различные геометрии их комплексов позволяют синтезировать ряд металлоорганических каркасов на основе кластеров лантаноидов (LnCMOFs), адаптированных для конкретной практической задачи. В последние годы прилагаются большие усилия для обеспечения более целенаправленного синтеза таких соединений. В частности, было показано, что рационализация синтеза и эмиссионных свойств LnCMOFs может быть достигнута за счет использования предварительно синтезированных органических линкеров, содержащих α -аминогруппы [185].

Общая формула изученных в этой серии соединений $[\{Ln_4(\mu_3-OH)_4(ina)_4(H_2O)_n\}\{Re_6S_8(CN)_6\}]\cdot mH_2O$ ($Ln^{3+} = Eu^{3+}$ (22), Gd^{3+} (23), Er^{3+} (24)).

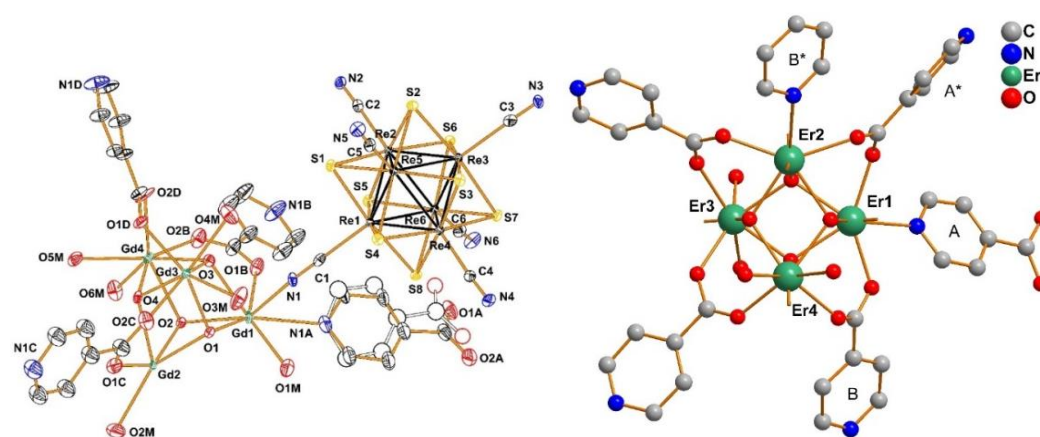
Структуры полученных соединений представлены на рисунках 48, а общие кристаллографические данные приведены в таблице 16.



a



б



в

Рисунок 48 – Независимая часть структур 22(а), 23(б) и 24(в), альтернативные конформации показаны бесцветными шарами (слева). Изображение строительной единицы MOF 22(а), 23(б), 24(в) (справа)

Для представления связи отдельных строительных единиц, на рисунке 49 представлены полимерные цепи исследованных соединений.

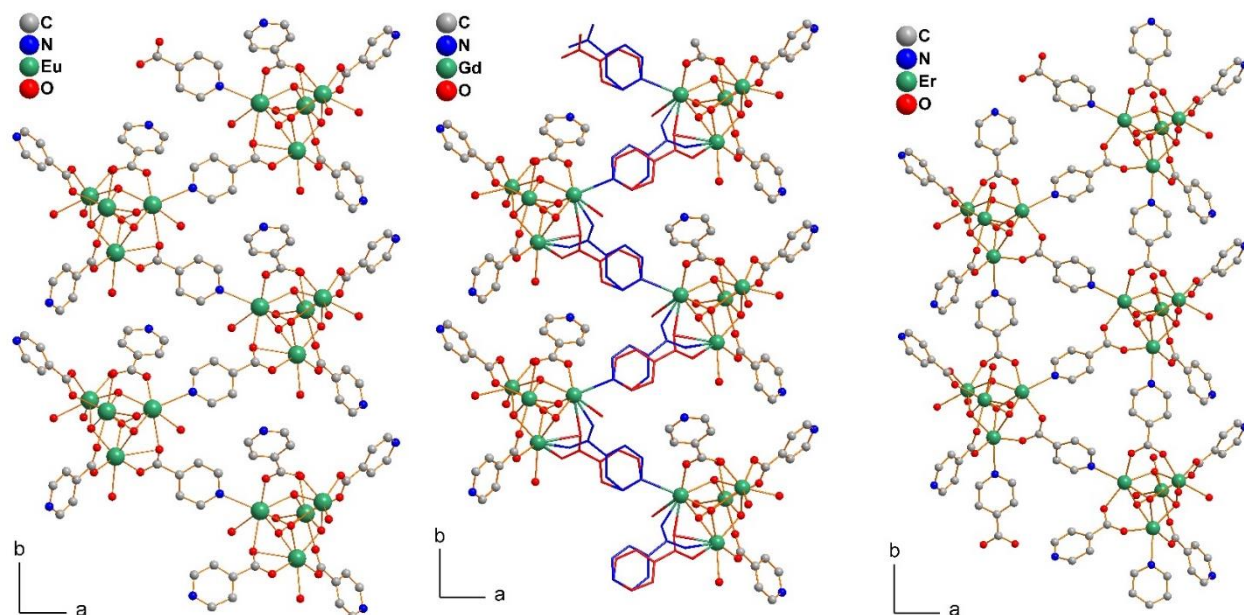


Рисунок 49 – Структура полимерных цепей соединений **22-24**. Синими и красными линиями показаны различные конформации

Таблица 16 – Основные кристаллографические данные для соединений **22, 23** и **24**. Кристаллы предоставлены Ю.М. Литвиновой из института неорганической химии им. А.В. Николаева

Идентификационный номер	22	23	24
Эмпирическая формула	$C_{30}H_{42}Eu_4N_{10}O_{23}Re_6S_8$	$C_{30}H_{42}Gd_4N_{10}O_{23}Re_6S_8$	$C_{30}H_{42}Er_4N_{10}O_{23}Re_6S_8$
М, г/мол	2892.25	2913.41	2953.45
T, К	100(2)	100(2)	100(2)
λ , Å	0.96990	0.96990	0.96990
Пространственная группа	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
a / Å	22.6868(15)	22.6751(9)	22.459(4)
b / Å	12.4553(11)	12.4275(6)	12.321(2)
c / Å	23.6524(17)	23.6074(10)	23.420(3)
β / °	110.984(3)	110.903(3)	110.270(8)
V / Å ³	6240.2(8)	6214.6(5)	6079.4(17)

Z	4	4	4
μ , мм ⁻¹	21.733	22.162	24.228
$F(000)$	5224	5240	5304
Размер кристалла, мкм	250 × 120 × 80	200 × 50 × 50	100 × 50 × 50
$2\theta_{\min}$, °	6.496	5.846	6.263
$2\theta_{\max}$, °	60.082	60.032	60.084
Диапазон индексов Миллера	$-28 \leq h \leq 28;$ $-15 \leq k \leq 15;$ $-29 \leq l \leq 29$	$-27 \leq h \leq 26;$ $-15 \leq k \leq 15;$ $-29 \leq l \leq 28$	$-27 \leq h \leq 27;$ $-13 \leq k \leq 15;$ $-27 \leq l \leq 28$
Общее число отражений	72220	62471	39521
Независимых отражений	12242	12222	11944
R_{int}	0.0564	0.0568	0.0779
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0363	0.0382	0.0413
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0932	0.0986	0.1076
GooF	1.089	1.013	1.054

3.13.3 Кристаллическая структура трис-(2,3,5,6-тетрафторбензоато)скандия.

В литературе описывается использование различных двухзарядных катионов различных металлов и многозарядных катионов лантаноидов для получения MOF с использованием анионов тетрафтортерефталевой кислоты в качестве линкерной органической молекулы [186]-[188]. Использование высокозаряженных катионов, например, Sc^{3+} и Zr^{4+} , приводит к повышению гидролитической стабильности координационных полимеров. Литературных данных по координационным полимерам Sc(III) с анионами тетрафтортерефталевой кислоты нет, именно поэтому в неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск были получены кристаллы этого соединения, а затем на Курчатовском источнике синхротронного излучения получены дифракционные данные и решена структура данного соединения. На рисунке 50 представлена структура полимерной трис-(2,3,5,6-тетрафлюобензонато)скандия (соединение **25**) и пространственная упаковка в

направлении [010]. Общие кристаллографические данные структура полимерной трис-(2,3,5,6-тетрафлюобензонато)скандия представлены в таблице 17.

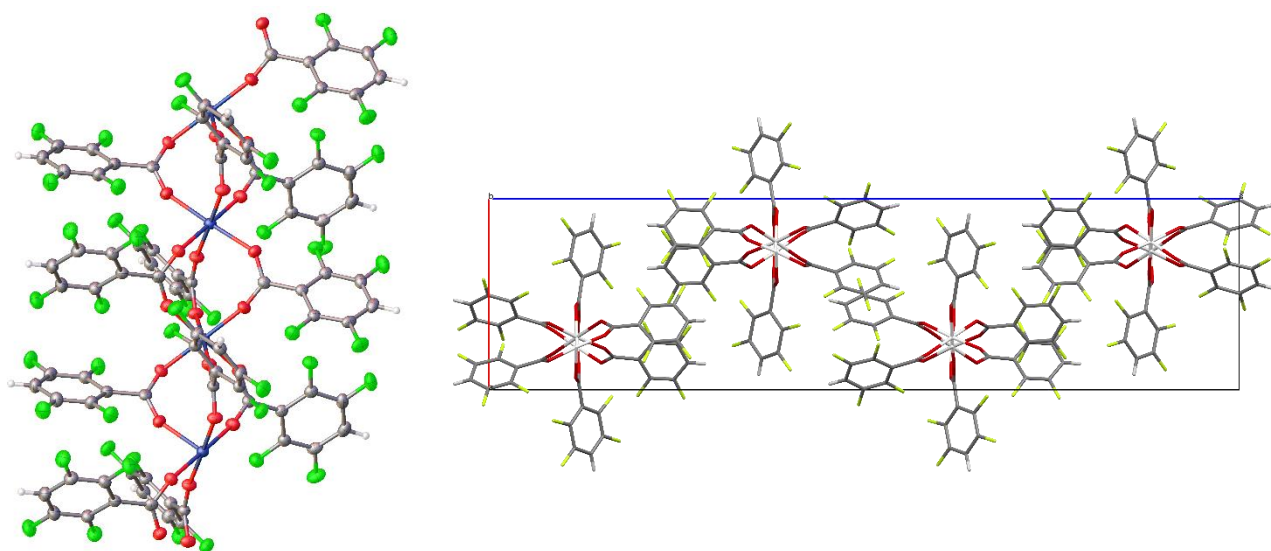


Рисунок 50 – Структура соединения **25** (слева) и пространственная упаковка в направлении [010] (справа). Атомы скандия показаны синим (слева) и белым (справа)

Таблица 17 – Основные кристаллографические данные для соединения **25**. Кристаллы предоставлены А.М. Чеплаковой (института неорганической химии им. А.В. Николаева)

Идентификационный номер	24
Эмпирическая формула	C ₂₁ H ₃ F ₁₂ O ₆ Sc
М, г/мол	624.19
Т, К	100(2)
λ, Å	0.96990
Пространственная группа	Pbca
a / Å	11.000(2)
b / Å	8.9202(18)
c / Å	43.414(9)
V / Å ³	4259.9(15)
Z	8
μ, мм ⁻¹	1.151
F(000)	2448

Размер кристалла, мкм	250 × 120 × 80
$2\theta_{\min}$, °	7.198
$2\theta_{\max}$, °	77.016
Диапазон индексов Миллера	$-28 \leq h \leq 28$; $-15 \leq k \leq 15$; $-29 \leq l \leq 29$
Общее число отражений	29402
Независимых отражений	4510
R_{int}	0.0564
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0773
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.2016
GooF	1.014

3.13.3 MOF на основе октафторбифенил-4,4'-дикарбоксилата и катионов Zn

Использование перфторированных органических лигандов является перспективным подходом для получения новых MOF с интересными поверхностными свойствами. Известно большое количество координационных полимеров на основе тетрафтортерефталата и катионов различных металлов. Причиной этого является разработка методов синтеза [189] и, следовательно, коммерческая доступность тетрафтортерефталевой кислоты. Однако большинство содержащих ее полимеров являются непористыми, хотя полимеры лантаноидных комплексов являются перспективными из-за их наличия фотолюминесцентных свойств [190],[191]. Ближайший структурный аналог тетрафтортерефталевой кислоты, перфторированная бифенил-4,4'-дикарбоновая кислота (H₂oFBPDC), коммерчески недоступен. На данный момент количество решенных структур координационных полимеров крайне мало и ограничено двумя пористыми MOF с площадью поверхности в 580 и 444 м²/г. Кроме того, активированные образцы демонстрируют гидрофобное поведение с углами смачиваемости в 108–151°. Эти результаты побуждают к синтезу новых координационных полимеров на основе тетрафтортерефталевой кислоты и на исследовании

адсорбционных и гидрофобных свойств пористых координационных полимеров.

Всего было изучено 9 соединений, образующих одномерный, двумерные и трехмерные каркасы. Структура одного из них была получена на Курчатовском источнике синхротронного излучения и является трехмерным MOF ($[\text{Zn}(\text{CH}_3\text{OH})_3(\text{уротропин})(\text{тетрафтортерефталевая кислота})]$ (соединение 26). Было показано, что это соединение является пористыми с площадью поверхности в $470 \text{ м}^2/\text{г}$. Так же, это соединение показало высокую селективность в разделении смесей CO_2/N_2 , CO_2/CH_4 и бензол/циклогексан. Угол смачивания для пресованного порошка с каплей воды на поверхности составил 136° (рисунок 51), что указывает на принадлежность этого соединения к классу высокогидрофобных твердых веществ.

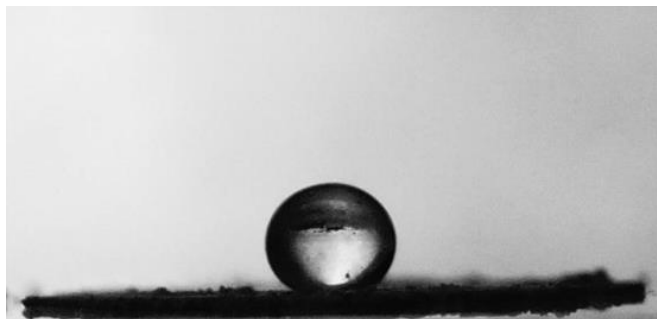


Рисунок 51 – Капля воды, расположенная на пресованном порошке $[\text{Zn}(\text{CH}_3\text{OH})_3(\text{уротропин})(\text{тетрафтортерефталевая кислота})]$

По данным рентгеновской кристаллографии металлорганический координационный полимер имеет каркасную структуру (рисунок 52, растворитель убран, для получения более наглядного рисунка). Данный каркас имеет потенциально интересные каналы вдоль кристаллографических направлений $[100][10-1]$, которые заполнены 1,4-диазабигидро [2.2.2] октаном. Общие кристаллографические данные данного соединения в таблице 18.

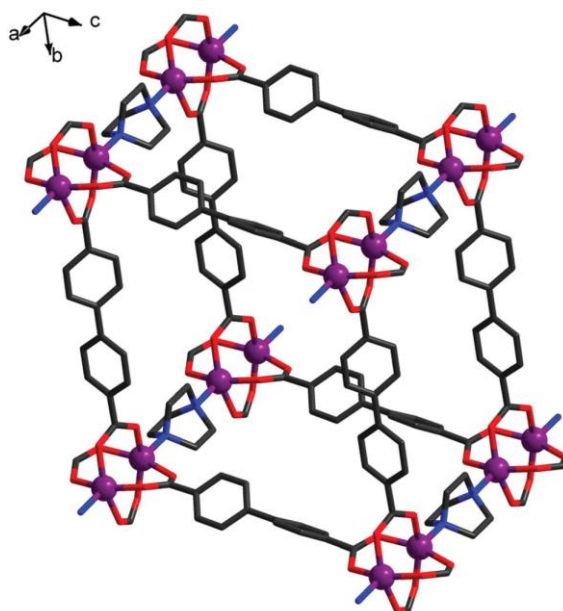


Рисунок 52 – Каркас соединения 26. Атомы Zn показаны фиолетовым

Таблица 18 – Основные кристаллографические данные для соединения 26. Кристаллы предоставлены А.М. Чеплаковой из института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

Идентификационный номер	25
Эмпирическая формула	$C_{38.5}H_{30}F_{16}N_2O_{12.5}Zn_2$
М, г/мол	1155.38
T, К	100(2)
λ , Å	0.96990
Пространственная группа	Cc
a / Å	11.000(2)
b / Å	8.9202(18)
c / Å	43.414(9)
β / °	1155.38
V / Å ³	2226.6(8)
Z	2
μ , мм ⁻¹	2.762
F(000)	1158
Размер кристалла, мкм	150 × 10 × 10
$2\theta_{\min}$, °	7.80
$2\theta_{\max}$, °	76.52
Диапазон индексов Миллера	$-11 \leq h \leq 10;$ $-19 \leq k \leq 18;$

	$-19 \leq I \leq 19$
Общее число отражений	26 688
Независимых отражений	8577
R_{int}	0.0564
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.1031
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.2457
GooF	1.029

3.14 Аналог соматостатина

Впервые соматостатин был идентифицирован в гипоталамусе как тетрадекапептид, который ингибировал высвобождение гормона роста. Впоследствии это открытие оказалось лишь первым проблеском множества функций и возможностей этого пептида, которые постепенно открывались в последующие годы [192]. Оказалось, что соматостатин вырабатывается не только в гипоталамусе, но и во всей центральной нервной системе, а также в большинстве основных периферических органов. Соматостатин-подобная иммунореактивность обнаружена у всех позвоночных, а также у некоторых видов беспозвоночных и растений. Наряду с широким анатомическим распределением, соматостатин воздействует на несколько мишеней через семью из пяти рецепторов, создавая широкий спектр биологических эффектов. Было идентифицировано несколько генов, кодирующих соматостатин-подобные пептиды. В настоящее время соматостатин лучше всего рассматривать как филогенетически древнее мультигенное семейство пептидов с двумя важными биологически активными продуктами, соматостатин-14, форма, первоначально идентифицированную в гипоталамусе, и соматостатин-28, сопутствующий соматостатин-14, расширенный на N-конец, который был открыт впоследствии. Два пептида продуцируются в различных пропорциях различными клетками и действуют как нейротрансмиттер или паракринный / аутокринный регулятор или, более широко, посредством циркуляции, чтобы регулировать такие разнообразные физиологические процессы, как секреция, нейромодуляция клеток,

сократительная способность гладких мышц, всасывание питательных веществ и рост клеток [193]. Физиологическая роль гипоталамического соматостатина в секреции гормона роста и тиреотропного гормона хорошо установлена. Пептид также, по-видимому, является физиологическим регулятором островковых клеток, функций желудочно-кишечных клеток и функций иммунных клеток и, возможно, имеет большое значение в патофизиологии заболеваний, например, неоплазии, воспаления, сахарного диабета, эпилепсии, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона и синдрома иммунодефицита человека [194]-[196].

Несмотря на широкий спектр физиологических функций, прямое терапевтическое применение природного соматостатина ограничено его крайне низкой метаболической стабильностью — период полувыведения в плазме крови составляет менее 3 минут. Это послужило стимулом для масштабных исследований по созданию синтетических аналогов пептида, обладающих повышенной селективностью и пролонгированным действием.

Наиболее значимым результатом этих усилий стал октреотид — пептидный аналог с последовательностью D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol, у которого период полувыведения увеличен до 72–98 минут. Благодаря своей стабильности октреотид нашёл широкое клиническое применение для лечения акромегалии, острого панкреатита, а также для профилактики послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе.

Исследования показали, что даже более короткие пептидные фрагменты, производные от структуры октреотида, могут сохранять биологическую активность, сопоставимую с исходным соединением. Это открывает перспективы для целенаправленного дизайна новых аналогов соматостатина.

В связи с этим синтезирование различных аналогов соматостатина является довольно перспективной задачей. Одним из изучаемых в институте химических реактивов и особо чистых химических веществ (ИРЭА) аналогов является тетрапептид Phe-D-Trp-Lys(ε-Boc)-Thr.

В современном мире широко развивается метод радионуклидной и нейтронозахватной терапии. В этих методах важно таргетно доставить радионуклид к патологическому очагу, и минимизировать побочные эффекты. Использование эпитопов соматостатина является перспективным вариантом для создания комплексов с радионуклидами и дальнейшего их применения как радиофармпрепаратов.

Именно поэтому в ИРЭА, в лаборатории природных соединений, был синтезирован пептид-аналог соматостатина и начато изучение его ингибирующих свойств. Для полного понимания работы соединения в НИЦ Курчатовский институт были выращены кристаллы пептида-аналога и с помощью монокристаллической дифракции решена его пространственная структура. На рисунке 53 изображена модель пространственной структуры исследуемого пептида-аналога (соединение 27). В таблице 19 указаны основные кристаллографические данные.

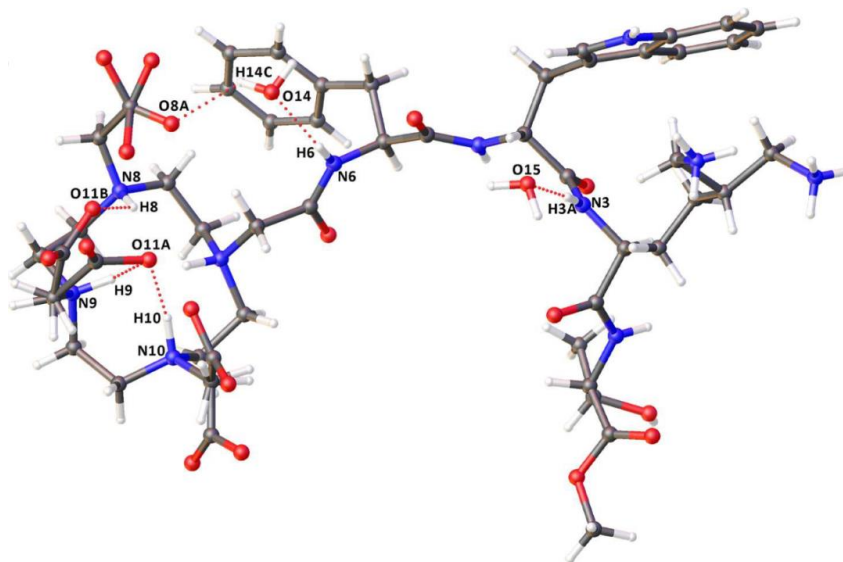


Рисунок 53 – Модель структуры пептида-аналога связанного с DOTA.

Вторые конформации остатков не показаны

Для защиты полученного пептида от биodeградации к его N-концу была пришта 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (DOTA). По собранным дифракционным данным долгое время не удавалось

получить пространственную структуру исследуемого пептида (и прямыми методами и с помощью метода молекулярного замещения) из-за неверного определения пространственной группы. С помощью прямых методов удалось решить структуру в более низкой группе $P4_3$, хотя анализ систематических погасаний в программе PLATON указывает на группу $P4_32_12$.

Таблица 19 – Основные кристаллографические данные для соединения 26.

Кристаллы предоставлены Д. С. Хачатряном (ИРЭА)

Идентификационный номер	26
Эмпирическая формула	$C_{44}H_{66}N_8O_{12}$
M, г/мол	899.04
T, К	100
Размер кристалла, мкм	200×100×30
Пространственная группа	$P4_3$
a, Å	20.335(3)
c, Å	27.105(5)
V, Å ³	11208(4)
Z	8
F(0 0 0)	3856.0
μ (mm ⁻¹)	0.104
$2\Theta_{\max}$ °	4.144
$2\Theta_{\min}$ °	62.25
Диапазон индексов Миллера	$-26 \leq h \leq 25$
	$-26 \leq k \leq 25$
	$-34 \leq l \leq 34$
Количество отражений	163326
Количество уникальных отражений	24602
R_{int}	0.1528
$R_1 ; wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.1898; 0.4585
GooF	1.056

3.15 Лакказа из базидиальных грибов

Лакказы это медьсодержащие белки класса оксидоредуктаз, катализирующие ряд реакций окисления ароматических и неароматических соединений. Голубые лакказы базидиомицетов представляют собой высокоактивные ферменты с исключительно широкой субстратной специфичностью, способные окислять разнообразные органические и неорганические соединения [197], [198]. Эта универсальность, дополненная возможностью работы в комплексе с медиаторными системами (где сами медиаторы выступают первичными субстратами), открывает пути для их масштабного промышленного использования [199]-[201].

Перспективные направления применения охватывают множество отраслей:

- Целлюлозно-бумажная и деревообрабатывающая промышленность: делигнификация бумажной пульпы, производство экологичных древесноволокнистых плит (в качестве биосвязующего).
- Текстильная и химическая промышленность: экологичное отбеливание тканей, производство моющих средств (отбеливающий компонент), синтез электропроводящих полимеров и других органических соединений.
- Пищевая промышленность и экология: удаление кислорода для увеличения срока хранения продуктов, биodeградация ксенобиотиков и отравляющих веществ, анализ фенольных соединений в сточных водах.
- Энергетика и биомедицина: создание кислородных электродов для биотопливных элементов, синтез лекарственных препаратов (например, антибиотиков).
- Аналитическая химия и диагностика: использование в биосенсорах (определение антиоксидантного статуса), а также в качестве фермента-маркера в иммуноферментном анализе (ИФА).

В институте биохимии им. Баха выделены две лакказы базидиального гриба *Steccherinum ochraceum*, а далее на Белковой фабрике Курчатовского

института были выращены кристаллы этих белков. Впоследствии на станции «РСА» были собраны полные наборы дифракционных данных.

Съемка проводилась с расстоянием образец-детектор в 120 мм. По собранным наборам данных с помощью метода молекулярной замены были решены структуры лакказ. Модель структуры **26** представлена на рисунке 54. Вторая модель не представлена из-за того, что она отличается лишь на несколько процентов по первичной структуре от первой лакказы, что не отражается на общем виде трехмерной структуры.

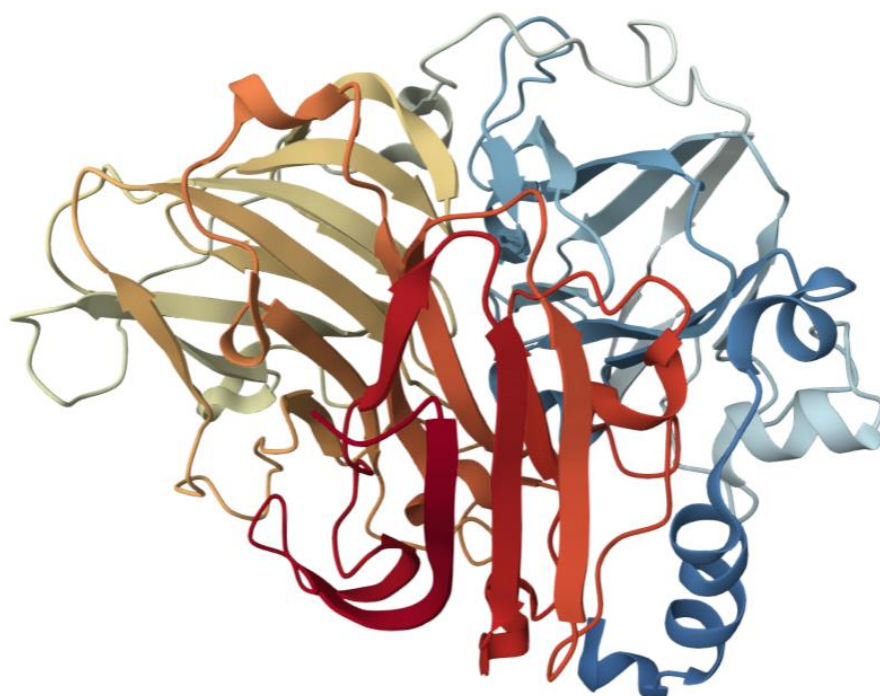


Рисунок 54 – Структура соединения 27. Серые шары – атомы меди

Данные для соединения **27** были сняты до разрешения в 1.6 Å (что соответствует $2\Theta_{\max} = 28.11^\circ$ при длине волны в 0.8024 Å). Общая масса молекулы 55.3 кДа. Общее число неводородных атомов – 3919. Число идентифицированных остатков аминокислот – 498. Пространственная группа P2₁2₁2₁. Было зарегистрировано 452615 отражений, из которых 194382 независимых. Среднее значение $I/\sigma = 10.72$, $R_{\text{int}} = 0.061$. Структура уточнялась в изотропном приближении с помощью программы Refmac5,

входящей в состав пакета программ CCP4 до $R_1=0.175$ и $R_{int} = 0.207$. Средний В-фактор структуры после уточнения составил 17.134.

3.16 Новый кальциевый индикатор NCaMP7

Генетически кодируемые кальциевые индикаторы представляют собой химерные белки, созданные путём слияния флуоресцентного белка и кальций-связывающего сенсорного модуля [202]. После экспрессии в клетках трансгенных организмов такие конструкции позволяют в режиме реального времени визуализировать динамику внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , что открывает возможности для изучения фундаментальных процессов, например, передачи нервных импульсов [203]. Многие ранние индикаторы зелёного спектра, такие как широко распространённые GCaMP, используют в качестве флуоресцентной основы белок eGFP (производный от GFP медузы *Aequorea victoria*), чья яркость задаёт естественный предел для чувствительности всего сенсора. В отличие от них, индикатор NCaMP7 был создан на основе альтернативного флуоресцентного белка — mNeonGreen. Этот белок, выделенный из ланцетника (*Branchiostoma lanceolatum*), является одним из самых ярких в зелёном спектральном диапазоне [204]. Благодаря использованию mNeonGreen, индикатор NCaMP7, разработанный в лаборатории Белковой Фабрики, демонстрирует более чем полуторократное превосходство в яркости по сравнению со своим аналогом GCaMP6, что делает его одним из наиболее эффективных инструментов в своём классе. Для углублённого понимания механизма работы была определена пространственная структура белка методом монокристалльной дифракции на станции «РСА» (Рисунок 55). Полученные данные предоставляют основу для анализа структурных изменений, лежащих в основе флуоресценции при связывании кальция, и для направленного мутагенеза с целью улучшения характеристик индикатора.

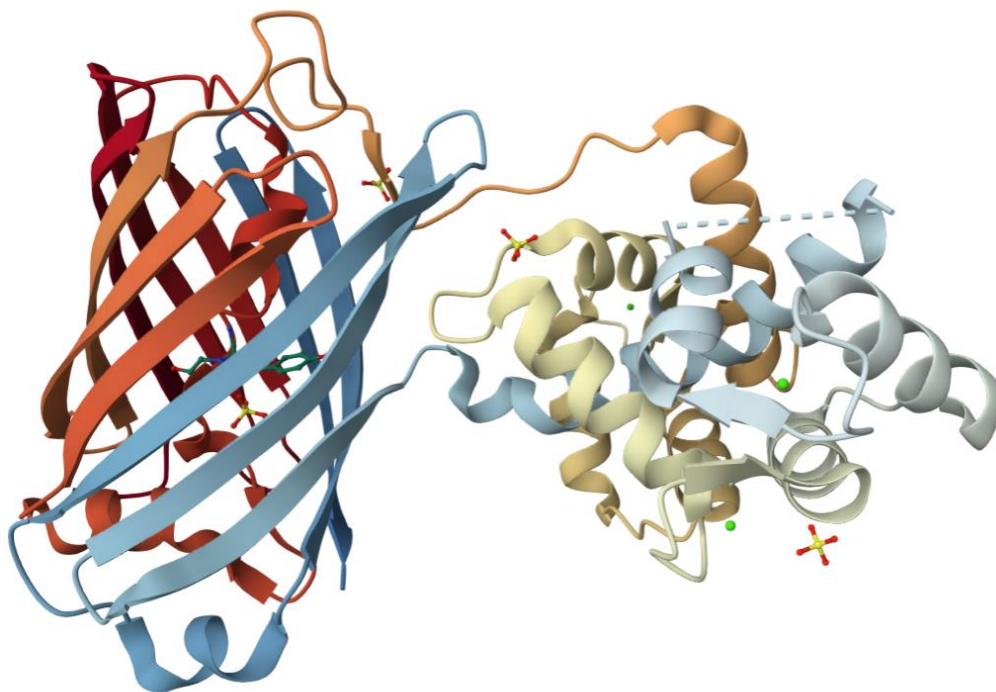


*Рисунок 55 – Структура соединения **28**. Зеленые сферы представляют собой атомы Ca.*

Данные для соединения **28** были сняты до разрешения в 1.75 Å (что соответствует $2\Theta_{\max} = 26.16^\circ$ при длине волны в 0.7927 Å). Общая масса молекулы 54.04 кДа. Общее число неводородных атомов – 3878. Число идентифицированных остатков аминокислот – 498. Пространственная группа P2₁2₁2₁. Было зарегистрировано 38947 отражений, из которых 14356 независимых. Среднее значение $I/\sigma = 12.35$. $R_{\text{int}}=0.093$. Структура уточнялась в изотропном приближении с помощью программы Refmac5, входящей в состав пакета программ CCP4 до $R_1=0.165$ и $R_{\text{int}} = 0.193$. Средний В-фактор структуры после уточнения составил 15.023.

Основные результаты и выводы

- Введена в эксплуатацию новая универсальная экспериментальная станция рентгеноструктурного анализа на Курчатовском источнике синхротронного излучения.
- Проведена адаптация методики потоковой съемки монокристалльных образцов на Курчатовском источнике синхротронного излучения, которая позволила решать до 500 новых пространственных структур материалов различной сложности в год
- В сравнении со станцией Белок продемонстрированы расширенные возможности на примере мооядерного комплекса гетарилгидразона с хлоридом меди, а также комплекса цинка с азометиновым лигандом
- На кристаллах лизоцима продемонстрирована возможность использования непрямого метода решения фазовой проблемы основанного на специфических радиационных повреждениях в качестве альтернативного непрямого метода решения фазовой проблемы
- С помощью прямых методов, а также метода молекулярного замещения решено 28 новых пространственных структур относящихся к широкому спектру различных функциональных соединений, значимых в таких областях, как катализ, люминесценция, магнетизм, хранение и транспортировка газов, хранение энергии, проектирование молекулярных переключателей, фотовольтаика, фармакология и многих других. Проведено последовательное полное уточнение каждой из решенной структур.

Благодарности

Своему научному руководителю, доктору физико-математических наук, Зубавичусу Яну Витаутасовичу за постановку задач, полезные советы, поддержку и помощь. Константину Михайловичу Полякову за полезные советы, помощь в структурировании текста и отзывчивость.

Всем сотрудникам отдела Синхротронных экспериментальных станций, в особенности Велигжанину А.А., Дороватовскому П.В., Светогорову Р.Д., Тригубу А.Л. и Храмову Е.В. за полезные рекомендации, дружескую атмосферу в коллективе и готовность помочь.

Всему коллективу коллег из разных научных институтов, предоставивших образцы для измерений, поделившихся своим огромным опытом в структурной химии и биологии, а также коллегам и друзьям, которые поддерживали меня в процессе написания диссертации.

Список публикаций по теме научно-квалификационной работы (диссертации)

Статьи в рецензируемых журналах :

1. **Lazarenko, V.A.**, Dorovatovskii, P.V., Zubavichus, Y.V., Burlov, A.S., Koshchienko, Y.V., Vlasenko, V.G., Khrustalev, V.N. High-throughput small-molecule crystallography at the 'Belok' beamline of the Kurchatov synchrotron radiation source: Transition metal complexes with azomethine ligands as a case study // Crystals. – 2017. – Т. 7, № 11. – Art. no. 325.
2. Rudnitskaya, O.V., Kultyshkina, E.K., Dobrokhotova, E.V., Podvoyskaya, V.S., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Zubavichus, Y.V., Khrustalev, V.N. The synthesis, characterization, and structure of (ThioH)₂[OsX₆] (X = Cl, Br) // Polyhedron. – 2017. – Т. 134. – С. 114–119.
3. Burlov, A.S., Mal'tsev, E.I., Vlasenko, V.G., Garnovskii, D.A., Dmitriev, A.V., Lypenko, D.A., Vannikov, A.V., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Zubavichus, Y.V., Khrustalev, V.N. Synthesis, structure, photo- and electroluminescent properties of bis{(4-methyl-N-[2-[(E)-2-pyridyliminomethyl]phenyl)]benzenesulfonamide}zinc(II) // Polyhedron. – 2017. – Т. 133. – С. 231–237.
4. Petrov, A.A., Goodilin, E.A., Tarasov, A.B., **Lazarenko, V.A.**, Dorovatovskii, P.V., Khrustalev, V.N. Formamidinium iodide: Crystal structure and phase transitions // Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications. – 2017. – Т. 73. – С. 569–572.
5. Zubkov, F.I., Kvyatkovskaya, E.A., Nikitina, E.V., Amoyaw, P.N.-A., Kouznetsov, V.V., **Lazarenko, V.A.**, Khrustalev, V.N. Comment on "an unexpected formation of the novel 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene skeleton during the reaction of furfurylamine with maleimides and their bioprospection using a zebrafish embryo model" by C. E. Puerto Galvis and V. V. Kouznetsov;: Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 407 // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2017. – Т. 15, № 30. – С. 6447–6450.

6. Cheplakova, A.M., Fedoseev, I.S., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Zubavichus, Y.V., Khrustalev, V.N., Fedin, V.P. Crystal Structure of Tris-(2,3,5,6-Tetrafluorobenzoato)Scandium [Sc(C₆F₄HCO₂)₃] // Journal of Structural Chemistry. – 2018. – T. 59, № 2. – C. 494–496.
7. Cheplakova, A.M., Kovalenko, K.A., Samsonenko, D.G., **Lazarenko, V.A.**, Khrustalev, V.N., Vinogradov, A.S., Karpov, V.M., Platonov, V.E., Fedin, V.P. Metal-organic frameworks based on octafluorobiphenyl-4,4'-dicarboxylate: Synthesis, crystal structure, and surface functionality // Dalton Transactions. – 2018. – T. 47, № 10. – C. 3283–3297.
8. Spitsyna, N. G., Blagov, M. A., **Lazarenko, V. A.**, Zorina, L. V., Vasiliev, A. N., Krapivin, V. B., ... & Yagubskii, E. B.: Spin-crossover behavior of neutral iron (III) complexes with salicylaldehyde thio-, seleno- and semicarbazone ligands: experiment and theoretical analysis // Dalton Transactions. – 2019.
9. Rudnitskaya, O. V., Dobrokhotova, E. V., Kultyshkina, E. K., Dorovatovskii, P. V., **Lazarenko, V. A.**, & Khrustalev, V. N.: A balance of redox and ligand-exchange processes in the reaction of H₂[OsCl₆] with thiourea: Isolation and characterization of a novel osmium complex [(NH₂)₂CSSC(NH₂)₂]₂[OsIVCl₆]Cl₂·3H₂O // Inorganica Chimica Acta. – 2019. – T. 484. – C. 352–356.
10. Litvinova Y. M., Gayfulin Y. M., Van Leusen J., Samsonenko D. G., **Lazarenko V. A.**, Zubavichus Y. V., Mironov Y. V. et al. Metal–organic frameworks based on polynuclear lanthanide complexes and octahedral rhenium clusters // Inorganic Chemistry Frontiers. – 2019. – Vol. 6, no. 6. – P. 1518–1526.
11. Chernyshev A.V., Voloshin N.A., Solov'eva E.V., Gaeva E.B., Zubavichus Ya.V. 2 , **Lazarenko V.A.**, Vlasenko V.G., Khrustalev V.N. 5 , Metelitsa A.V.: Ion-depended photochromism of oxadiazole containing spiropyrans // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2019. – T. 378. – C. 201–210.

12. Kokorin, A.I., Gromov, O.I., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Khrustalev, V.N., Hideg, K., Kálai, T. The Structure and Internal Dynamics of R6-p-C6H4-R6 Biradical: EPR, X-ray Crystallography and DFT Calculations // Applied Magnetic Resonance. – 2019. – T. 50, № 1–3. – С. 425–439.
13. Svetogorov, R.D., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.** Belok/XSA diffraction beamline for studying crystalline samples at Kurchatov Synchrotron Radiation Source // Crystal Research and Technology. – 2020. – T. 55, № 5. – Art. no. 1900184.
14. Subach, O. M., Sotskov, V. P., Plusnin, V. V., Gruzdeva, A. M., Barykina, N. V., Ivashkina, O. I., **Lazarenko V.A.**, Dorovatovskii P.V., Nikolaeva A.N.,... & Subach, F. V. et al. Novel genetically encoded bright positive calcium indicator NCaMP7 based on the mNeonGreen fluorescent protein // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – T. 21, № 5. – Art. no. 1644.
15. Diusenova, S., Arkhipov, S., Avdeev, D., Dorovatovskii, P., Khachatryan, D., **Lazarenko, V.**, ... & Zubavichus, Y.: The crystal structure elucidation of a tetrapeptide analog of somatostatin dota-phe-d-trp-lys-thr-ome // Crystals. – 2021. – T. 12, № 1. – Art. no. 12.

Доклады на конференциях:

16. **Лазаренко В. А.**, Зубавичус Я. В., Дороватовский П. В. Investigations of the structures of molecular crystals of coordination compounds, including coordination polymers using X-ray diffraction analysis methods at the source of synchrotron radiation // iNEXT: X-ray and neutron crystallography: from data collection to structures: тез. конф. – Оулу, 2017
17. Бурлов А. С., Власенко В. Г., Кошченко Ю. В., Зубавичус Я. В., Хрусталеv В. Н., **Лазаренко В. А.**, Дороватовский П. В. Synthesis and crystal structure of a polynuclear complexes of Cu(II), Ni(II) and Cd(II) with N-[2-[2,2-bis(hydroxymethyl)butyliminomethyl]phenyl]-4-methylbenzenesulfonamide //

The Russian cluster of conferences on inorganic chemistry "InorgChem 2018": тез. докл. – М., 2018. – С. 55.

18. **Лазаренко В. А.**, Зубавичус Я. В., Дороватовский П. В. Исследования структур молекулярных кристаллов координационных соединений, включая координационные полимеры с помощью методов рентгеноструктурного анализа на источнике синхротронного излучения // IX Национальная кристаллохимическая конференция: тез. конф. – Суздаль, 2018.
19. **Лазаренко В. А.**, Светогоров Р. Д., Дороватовский П. В. Рентгеноструктурный анализ кристаллических материалов на станции РСА/Белок источника синхротронного излучения Курчатовского института // Рос. науч.-техн. конф. с междунар. участием «Инновационные технологии в электронике и приборостроении»: сб. докл., Москва, 16–17 апр. 2020 г. – М., 2020. – Т. 2. – С. 534–536.
20. **Лазаренко В. А.**, Зубавичус Я. В., Дороватовский П. В. Рентгеноструктурный анализ кристаллических материалов на станции РСА Курчатовского источника синхротронного излучения // Рос. науч.-техн. конф. ФТИ: сб. тез. – М., 2020.
21. Светогоров Р. Д., Дороватовский П. В., **Лазаренко В. А.** Порошковая дифракция высокого разрешения на станции «РСА» Курчатовского источника синхротронного излучения // Рос. науч.-техн. конф. с междунар. участием «Инновационные технологии в электронике и приборостроении»: сб. докл., Москва, 16–17 апр. 2020 г. – М., 2020. – Т. 2. – С. 598–602.
22. **Лазаренко В. А.**, Зубавичус Я. В., Дороватовский П. В. Рентгеноструктурный анализ кристаллических материалов на станции РСА Курчатовского источника синхротронного излучения // Методы

исследования состава и структуры функциональных материалов (МИССФМ-3): сб. тез. – Новосибирск, 2020. – С. 236.

- 23.Светогоров Р. Д., Дороватовский П. В., **Лазаренко В. А.** High-resolution synchrotron powder diffraction with the use of scanning 2D detector // International Union of Crystallography Commission on Mathematical and Theoretical Crystallography: тез. конф., Prague, 2021. – Опубликовано в: Acta Crystallographica Section A: Foundation and Advances. – 2021. – Vol. 77. – C1186. (WoS)
- 24.**Лазаренко В. А.**, Зубавичус Я. В., Дороватовский П. В., Светогоров Р. Д. X-ray structural analysis of crystalline materials at the XSA/Belok beamline at synchrotron radiation source of the Kurchatov Institute // International Union of Crystallography Commission on Mathematical and Theoretical Crystallography: тез. конф., Prague, 2021. – Опубликовано в: Acta Crystallographica Section A: Foundation and Advances. – 2021. – Vol. 77. – C807.
- 25.Архипов С. Г., Шерин П. С., Кирятин А. С., **Лазаренко В. А.**, Тантариди Ч. The role of s-bond in tenoxicam keto–enolic tautomerization // International Union of Crystallography Commission on Mathematical and Theoretical Crystallography 2021: тез. конф. – Опубликовано в: Acta Crystallographica Section A: Foundation and Advances. – 2021. – Vol. 77. – MS-99-3.
- 26.Светогоров Р. Д., **Лазаренко В. А.**, Дороватовский П. В. Использование сканирующего 2D детектора для съемки дифрактограмм на станции «РСА» КИСИ // X Национальная кристаллохимическая конференция: сб. тез., Приэльбрусье, 5–9 июля 2021 г. – 2021. – С. 321–322.
- 27.**Лазаренко В. А.**, Дороватовский П. В., Светогоров Р. Д. Evolution of the experimental capabilities of the «XSA» and «Belok» beamlines of the Kurchatov synchrotron radiation source for single crystals X-ray diffraction

analysis of molecules with various complexity // Synchrotron radiation techniques for catalysts and functional materials: сб. тез., Новосибирск, 31 окт. – 3 нояб. 2022 г. – 2022. – С. 28.

28. **Лазаренко В. А.**, Дороватовский П. В., Светогоров Р. Д. Current Experimental Capabilities of the «XSA/Belok» Beamline of the Kurchatov Synchrotron Radiation Source for Single Crystals X-Ray Diffraction Analysis and 2022/2023 Highlight Results // II International Conference «Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials»: сб. тез., Новосибирск, 23–27 окт. 2023 г. – 2023. – С. 36.

29. **Лазаренко В. А.**, Дороватовский П. В., Светогоров Р. Д. Текущие экспериментальные возможности экспериментальной станции «Белок/РСА» Курчатовского источника синхротронного излучения и обзор ярких результатов, полученные в 2024/2025 годах // Междунар. конгр. пользователей Центра коллективного пользования «Сибирский кольцевой источник фотонов» 2025: сб. тез., Новосибирск, 2025. – С. 53.

30. Гайдамака А. А., Колыбалов Д. С., **Лазаренко В. А.**, Наумов А. А. Определение кристаллической структуры трис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана с использованием синхротронного излучения // Междунар. конгр. пользователей Центра коллективного пользования «Сибирский кольцевой источник фотонов» 2025: сб. тез., Новосибирск, 2025. – С. 253.

Список литературы

- [1] Röntgen, W. C. Ueber eine neue Art von Strahlen // Annalen der Physik. – 1898. – V. 300. – P. 1–11. DOI: 10.1002/andp.18983000102.
- [2] Friedrich, W.; Knipping, P.; Laue, M. Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen // Annalen der Physik. – 1913. – V. 346. – P. 971–988. DOI: 10.1002/andp.19133461004

- [3] Bragg, W. H.; Bragg, W. L. The Reflection of X-rays by Crystals // Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character. – 1913. – V. 88. – P. 428–438. DOI: 10.1098/rspa.1913.
- [4] Norman, H. F.; Lonsdale, K. International Tables for X-ray Crystallography // Kynoch Press.
- [5] Clegg, W. Synchrotron Chemical Crystallography // Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions. – 2000. – V. 19. – P. 3223–3232. DOI: 10.1039/b004136j
- [6] Helliwell, M. Anomalous Scattering for Small-Molecule Crystallography // Journal of Synchrotron Radiation. – 2000. – V. 7. – P. 139–147. DOI: 10.1107/S090904950000296X
- [7] Harding, M. M. Synchrotron Radiation - New Opportunities for Chemical Crystallography // Acta Crystallographica Section B. – 1995. – V. 51. – P. 432–446. DOI: 10.1107/S0108768194013947
- [8] Coppens, P.; Cox, D.; Vlieg, E.; Robinson, I. K.; Paufler, P. Synchrotron Radiation Crystallography // Academic Press: London, UK. – 1992. – 316 p. ISBN 0-12-188080-X.
- [9] Clegg, W. The Development and Exploitation of Synchrotron Single-Crystal Diffraction for Chemistry and Materials // Philosophical Transactions of the Royal Society A. – 2019. – V. 377. – No. 2147. – P. 20180239. DOI: 10.1098/rsta.2018.
- [10] Nowell, H.; Barnett, S. A.; Christensen, K. E.; Teat, S. J.; Allan, D. R. I19, the Small-Molecule Single-Crystal Diffraction Beamline at Diamond Light Source // Journal of Synchrotron Radiation. – 2012. – V. 19. – P. 435–441. DOI: 10.1107/S0909049512008801
- [11] Allan, D. R.; Collins, S. P.; Evans, G.; Hall, D.; McAuley, K.; Owen, R. L.; Sorensen, T.; Tang, C. C.; von Delft, F.; Wagner, A.; Wilhelm, H. Status of the Crystallography Beamlines at Diamond Light Source // European Physical

- Journal Plus. – 2015. – V. 130. – P. 56. DOI: 10.1140/epjp/i2015-15056-x
- [12] Cowieson, N. P.; Aragao, D.; Clift, M.; Ericsson, D. J.; Gee, C.; Harrop, S. J.; Mudie, N.; Panjikar, S.; Price, J. R.; Riboldi-Tunncliffe, A. MX1: A Bending-Magnet Crystallography Beamline Serving Both Chemical and Macromolecular Crystallography Communities at the Australian Synchrotron // Journal of Synchrotron Radiation. – 2015. – V. 22. – P. 187–190. DOI: 10.1107/S1600577514021717
- [13] Shin, J. W.; Eom, K.; Moon, D. BL2D-SMC, the Supramolecular Crystallography Beamline at the Pohang Light Source II, Korea // Journal of Synchrotron Radiation. – 2016. – V. 23. – P. 369–373. DOI: 10.1107/S1600577515021633
- [14] Teat, S. J.; McCormick, L. J. Beamline 11.3.1. Small-Molecule Crystallography // Available online: <https://als.lbl.gov/beamlines/11-3-1> (accessed on 10 October 2017).
- [15] Kunz, M.; Beavers, C. Beamline 12.2.2. Diffraction Under Non-Ambient Conditions // Available online: <https://als.lbl.gov/beamlines/12-2-2> (accessed on 10 October 2017).
- [16] Giacovazzo, C.; Monaco, H.; Viterbo, D.; Scordari, F.; Gilli, G.; Zanotti, G.; Catti, M. Fundamentals of Crystallography // IUCr-Oxford University Press. – 1992.
- [17] Ladd, M. F. C.; Palmer, R. A. Structure Determination by X-ray Crystallography // New York: Plenum Press. – 1985. – P. 71.
- [18] Чупрунов Е. В., Хохлов А. Ф., Фаддеев М. А. Основы кристаллографии. - 2004.
- [19] Hahn, T.; Paufler, P. International Tables for Crystallography, Vol. A. Space-Group Symmetry // Dordrecht, Holland/Boston, USA. – 1983. ISBN 90-277-1445-2; Wiley Online Library. – 1984. – V. 19.
- [20] Ч. Кителъ, Введение в физику твердого тела, Наука, Москва. – 1978. – С. 792.

- [21] Н. Ашкрофт, Н. Мермин, Физика твердого тела, Мир, Москва. – 1979. – С. 399.
- [22] Hammond, C. The Basics of Crystallography and Diffraction // Oxford University Press. – 1998. – P. 320.
- [23] Suryanarayana, C.; Norton, G. X-ray Diffraction: A Practical Approach // Springer. – 1998. – P. 273.
- [24] Als-Nielsen, J.; McMorrow, D. Elements of Modern X-ray Physics // John Wiley & Sons. – 2011. – P. 432. DOI: 10.1002/9781119998365.
- [25] Warren, B. E. X-ray Diffraction // Courier Dover Publications. – 1969. – P. 381.
- [26] Zachariasen, W. H. Theory of X-ray Diffraction in Crystals // Courier Dover Publications. – 2004. – P. 255.
- [27] Guinier, A. X-ray Diffraction: In Crystals, Imperfect Crystals, and Amorphous Bodies // Courier Dover Publications. – 2013. – P. 378.
- [28] Avrami, M. Direct Determination of Crystal Structure from X-ray Data // Physical Review. – 1938. – V. 54. – P. 300–303. DOI: 10.1103/PhysRev.54.300.
- [29] Banerjee, K. Determination of the Signs of the Fourier Terms in Complete Crystal Structure Analysis // Proceedings of the Royal Society A. – 1933. – V. 141. – P. 188–193. DOI: 10.1098/rspa.1933.0111
- [30] Ott, H. Structure Analysis // Zeitschrift für Kristallographie. – 1927. – V. 66. – P. 136–153.
- [31] Yu, S. H. // Sci. Records Acad. Sin. – 1942. – V. 1. – P. 361–363.
- [32] Harker, D.; Kasper, J. S. Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data // Acta Crystallographica. – 1948. – V. 1. – P. 70–75. DOI: 10.1107/S0365110X4800020X.
- [33] Belov, N. V.; Rumanova, I. M. Crystal structure of epidote // Proceedings of the Institute of Crystallography, USSR Academy of Sciences. – 1954. – V. 9. – P. 103–164. (In Russian)

- [34] Woolfson, M. M. An Introduction to X-ray Crystallography // Cambridge: Cambridge University Press, 1997. – P. 274–282.
- [35] Woolfson, M. M.; Fan, H. F. Physical and Non-physical Methods of Solving Crystal Structures // Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – P. 208–233; 235–238.
- [36] Giacovazzo, C. Direct Methods in Crystallography // London: Academic Press, 1980.
- [37] Hauptman, H.; Karle, J. Solution of the Phase Problem. I. The Centrosymmetric Crystal // Washington: A.C.A. Monograph No. 3, The Letter Shop, 1953.
- [38] Hauptman, H.; Karle, J. Structure invariants and seminvariants for noncentrosymmetric space groups // *Acta Crystallographica*. – 1956. – V. 9. – P. 45–55. DOI: 10.1107/S0365110X56000097.
- [39] Cochran, W. Relations between the phases of structure factors // *Acta Crystallographica*. – 1955. – V. 8. – P. 473–478. DOI: 0.1107/S0365110X55001485.
- [40] Cochran, W.; Woolfson, M. M. The theory of sign relations between structure factors // *Acta Crystallographica*. – 1955. – V. 8. – P. 1–12. DOI: 10.1107/S0365110X55000017.
- [41] Debaerdemaeker, T.; Tate, C.; Woolfson, M. M. On the application of phase relationships to complex structures. XXVI. Developments of the Sayre-equation tangent formula // *Acta Crystallographica Section A*. – 1988. – V. 44. – P. 353–357. DOI: 10.1107/S0108767388000017.
- [42] Karle, I. L.; Karle, J. An application of the symbolic addition method to the structure of l-arginine dihydrate // *Acta Crystallographica*. – 1964. – V. 17. – P. 835–841. DOI: 10.1107/S0365110X64002250.
- [43] Germain, G.; Woolfson, M. M. On the application of phase relationships to complex structures // *Acta Crystallographica Section B*. – 1968. – V. 24. – P. 91–96. DOI: 10.1107/S0567740868001743.

- [44] Sheldrick, G. M. Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures // *Acta Crystallographica Section A*. – 1990. – V. 46. – P. 467–473. DOI: 10.1107/S0108767390000277.
- [45] Schneider, T. R.; Sheldrick, G. M. Substructure solution with SHELXD // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2002. – V. 58. – No. 10. – P. 1772–1779. DOI: 10.1107/S0907444902011678.
- [46] Busetta, B.; Giacovazzo, C.; Burla, M. C.; Nunzi, A.; Polidori, G.; Viterbo, D. The SIR program. I. Use of negative quartets // *Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography*. – 1980. – V. 36. – No. 1. – P. 68–74. DOI: 10.1107/S0567739480000125.
- [47] Miller, R.; DeTitta, G. T.; Jones, R.; Langs, D. A.; Weeks, C. M.; Hauptman, H. A. On the application of the minimal principle to solve unknown structures // *Science*. – 1993. – V. 259. – No. 5100. – P. 1430–1433. DOI: 10.1126/science.8451639.
- [48] Palatinus, L. The charge-flipping algorithm in crystallography // *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. – 2013. – V. 69. – No. 1. – P. 1–16. DOI: 10.1107/S2052519212051366.
- [49] Schenk, H. The use of phase relationships between quartets of reflexions // *Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography*. – 1973. – V. 29. – No. 1. – P. 77–82. DOI: 10.1107/S0567739473000173.
- [50] Sheldrick, G. M. SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. – 2015. – V. 71. – No. 1. – P. 3–8. DOI: 10.1107/S2053273314026370.
- [51] Sheldrick, G. M., & Gould, R. O. Structure solution by iterative peaklist optimization and tangent expansion in space group P1 // *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*. – 1995. – V. 51. – No. 4. – P. 423–431. DOI: 10.1107/S0108768195003661.

- [52] Taylor, G. L. Introduction to phasing // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2010. – V. 66. – No. 4. – P. 325–338. DOI: 10.1107/S0907444910006694.
- [53] Ke, H. Overview of isomorphous replacement phasing // *Methods in Enzymology*. – Academic Press, 1997. – V. 276. – P. 448–461. DOI: 10.1016/S0076-6879(97)76071-3.
- [54] Burla M. C. et al. SAD or MAD phasing: location of the anomalous scatterers // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2003. – T. 59. – №. 4. – C. 662–669.
- [55] Zwart, P. H., Banumathi, S., Dauter, M., & Dauter, Z. Radiation-damage-induced phasing with anomalous scattering: substructure solution and phasing // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2004. – V. 60. – No. 11. – P. 1958–1963. DOI: 10.1107/S0907444904021730.
- [56] Abergel, C. Molecular replacement: tricks and treats // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2013. – V. 69. – No. 11. – P. 2167–2173. DOI: 10.1107/S0907444913015291.
- [57] Sussman, J. L., Lin, D., Jiang, J., Manning, N. O., Prilusky, J., Ritter, O., & Abola, E. E. Protein Data Bank (PDB): database of three-dimensional structural information of biological macromolecules // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 1998. – V. 54. – No. 6. – P. 1078–1084. DOI: 10.1107/S0907444998009378
- [58] Rossmann, M. G. The molecular replacement method // *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*. – 1990. – V. 46. – No. 2. – P. 73–82. DOI: 10.1107/S0108767389009815.
- [59] Egert, E., & Sheldrick, G. M. Patsee. Search for a fragment of known geometry by integrated Patterson and direct methods // *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*. – 1985. – V. 41. – P. 262–268. DOI: 10.1107/S0108767385000551.

- [60] Molodensky, D. S., Dorovatovskii, P. V., Zabrodsky, V. V., & Heiker, D. M. Efficiency of the focusing channel of the "Belok" station at the "Siberia-2" storage ring // *Crystallography*. – 2010. – V. 55. – No. 5. – P. 949–953.
- [61] Хейкер Д.М., Ковальчук М.В., Шилин Ю.Н., Шишков В.А., Сульянов С.Н., Дороватовский П.В., Русаков А.А. Станция белковой кристаллографии на пучке СИ из поворотного магнита накопителя "Сибирь-2". // *Кристаллография*. 2007. – Т.52. – № 2. – С.374-380.
- [62] Молоденский, Д. С., Дороватовский, П. В., Забродский, В. В., Хейкер Д. М. Эффективность Фокусирующего Канала Станции «Белок» На Накопителе «Сибирь-2» // *Кристаллография*. — 2010. — Т. 55, вып. 5. — ISSN 0023-4761.
- [63] Safonova, T. N., Mordkovich, N. N., Veiko, V. P., Okorokova, N. A., Manuvera, V. A., Dorovatovskii, P. V., Popov, V. O., & Polyakov, K. M. Concerted action of two subunits of the functional dimer of *Shewanella oneidensis* MR-1 uridine phosphorylase derived from a comparison of the C212S mutant and the wild-type enzyme // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2016. – V. 72. – P. 203–210. DOI: 10.1107/S2059798315024353.
- [64] Osipov, E. M., Polyakov, K. M., Tikhonova, T. V., Kittl, R., Dorovatovskii, P. V., Shleev, S. V., Popov, V. O., & Ludwig, R. Incorporation of copper ions into crystals of T2 copper-depleted laccase from *Botrytis aclada* // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2015. – V. 71. – P. 1465–1469. DOI: 10.1107/S2053230X1502052X
- [65] Glazunova, O. A., Polyakov, K. M., Fedorova, T. V., Dorovatovskii, P. V., & Koroleva, O. V. Elucidation of the crystal structure of *Coriolopsis caperata* laccase: Restoration of the structure and activity of the native enzyme from the T2-depleted form by copper ions // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2015. – V. 71. – P. 854–861. DOI: 10.1107/S1399004715001595.

- [66] Osipov, E., Polyakov, K., Kittl, R., Shleev, S., Dorovatovsky, P., Tikhonova, T., Hann, S., Ludwig, R., & Popov, V. Effect of the L499M mutation of the ascomycetous *Botrytis aclada* laccase on redox potential and catalytic properties // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2014. – V. 70. – P. 2913–2923. DOI: 10.1107/S1399004714020380.
- [67] Mitkevich, V. A., Schulga, A. A., Trofimov, A. A., Dorovatovskii, P. V., Goncharuk, D. A., Tkach, E. N., Makarov, A. A., & Polyakov, K. M. Structure and functional studies of the ribonuclease binase Glu43Ala/Phe81Ala mutant // *Crystallography*. – 2013. – V. 69. – P. 991–996. DOI: 10.1107/S0907444913004046.
- [68] Tursina, A. I., Nesterenko, S. N., Chernyshev, V. V., Sulyanov, S. N., Dorovatovskii, P. V., Britz, D., & Strydom, A. M. Synthesis, structure and physical characterization of the structural transitions in CePd₃Sn and LaPd₃Sn polymorphs // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2016. – V. 688. – P. 1162–1171. DOI: 10.1016/j.jallcom.2016.07.069.
- [69] Petrov, A. A., Sokolova, I. P., Belich, N. A., Peters, G. S., Dorovatovskii, P. V., Zubavichus, Y. V., Khrustalev, V. N., Petrov, A. V., Grätzel, M., Goodilin, E. A. Crystal structure of DMF-intermediate phases uncovers the link between CH₃NH₃PbI₃ morphology and precursor's stoichiometry // *Journal of Physical Chemistry C*. – 2017. – V. 121. – P. 20739–20743. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b08468.
- [70] Pozhidaev, E. P., Torgova, S. I., Barbashov, V. A., Minchenko, M. V., Sulyanov, S. N., Dorovatovskii, P. V., Ostrovskii, B. I., & Strigazzi, A. Ferroelectric C* phase induced in a nematic liquid crystal matrix by a chiral non-mesogenic dopant // *Applied Physics Letters*. – 2015. – V. 106. – P. 062904. DOI: 10.1063/1.4908152.
- [71] Trofimchuk, E. S., Efimov, A. V., Grokhovskaya, T. E., Nikonorova, N. I., Moskvina, M. A., Sedush, N. G., Dorovatovskii, P. V., Ivanova, O. A., Rukhlya, E. G., Volynskii, A. L. Cold crystallization of glassy polylactide

- during solvent crazing // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2017. – V. 9. – P. 34325–34336. DOI: 10.1021/acsami.7b09666.
- [72] Bilyachenko, A. N., Kulakova, A. N., Levitsky, M. M., Petrov, A. A., Korlyukov, A. A., Shul'pina, L. S., Khrustalev, V. N., Dorovatovskii, P. V., Vologzhanina, A. V., Tsareva, U. S. Unusual tri-, hexa-, and nonanuclear Cu(II) cage methylsilsesquioxanes: Synthesis, structures, and catalytic activity in oxidations with peroxides // *Inorganic Chemistry*. – 2017. – V. 56. – P. 4093–4103. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b00061.
- [73] Yalymov, A. I., Bilyachenko, A. N., Levitsky, M. M., Korlyukov, A. A., Khrustalev, V. N., Shul'pina, L. S., Dorovatovskii, P. V., Es'kova, M. A., Lamaty, F., Bantreil, X. High catalytic activity of heterometallic (Fe₆Na₇ and Fe₆Na₆) cage silsesquioxanes in oxidations with peroxides // *Catalysts*. – 2017. – V. 7. – P. 101. DOI: 10.3390/catal7040101
- [74] Bilyachenko, A. N., Korlyukov, A. A., Vologzhanina, A. V., Khrustalev, V. N., Kulakova, A. N., Long, J., Larionova, J., Guari, Y., Dronova, M., Tsareva, U. Tuning linkage isomerism and magnetic properties of bi- and tri-metallic cage silsesquioxanes by cation and solvent effects // *Dalton Transactions*. – 2017. – V. 46. – P. 12935–12949. DOI: 10.1039/c7dt02017a.
- [75] Krasnov, K. A., Dorovatovskii, P. V., Zubavichus, Y. V., Timofeeva, T. V., & Khrustalev, V. N. Hydride transfer reactions of 5-(2-alkoxybenzylidene) barbituric acids: Synthesis of 2,4,6-trioxoperhydropyrimidine-5-spiro-3'-chromanes // *Tetrahedron*. – 2017. – V. 73. – P. 542–549. DOI: 10.1016/j.tet.2016.12.045.
- [76] Zubkov, F. I., Kvyatkovskaya, E. A., Nikitina, E. V., Amoyaw, P., Kouznetsov, V., Lazarenko, V., & Khrustalev, V. N. Comment on "An unexpected formation of the novel 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene skeleton during the reaction of furfurylamine with maleimides and their bioprospection using a zebrafish embryo model" by C. E. Puerto Galvis and V. V. Kouznetsov, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 407 // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – V. 15. – P. 6447–6450. DOI: 10.1039/C7OB01207A.

- [77] Lai, B., & Cerrina, F. SHADOW: A synchrotron radiation ray tracing program // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. – 1986. – V. 246. – No. 1–3. – P. 337–341
- [78] Arndt, U. W. The optimum strategy in measuring structure factors // Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography. – 1968. – V. 24. – P. 1355–1357. DOI: 10.1107/S0567740868004292.
- [79] Arndt, U. W., & Wonacott, A. J. (Eds.). The Rotation Method in Crystallography // Amsterdam: North Holland, 1977. ISBN: 978-0444850118.
- [80] Dauter, Z. Data collection strategy // Methods in Enzymology. – 1997. – V. 276. – P. 326–344. DOI: 10.1016/S0076-6879(97)76068-5.
- [81] Giacovazzo, C. (Ed.). Fundamentals of Crystallography // IUCr/Oxford Science Publications, 1992. ISBN: 978-0198555780.
- [82] Helliwell, J. R. Macromolecular Crystallography with Synchrotron Radiation // Cambridge University Press, 1992. International Tables for X-ray Crystallography. – 1992. – V. C, edited by A. J. C. Wilson. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. DOI: 10.1017/CBO9780511524264.
- [83] Klinger, A. L., & Kretsinger, R. H. LATTICEPATCH – an interactive graphics program to design data measurement strategies for area detectors // Journal of Applied Crystallography. – 1989. – V. 22. – P. 287–293. DOI: 10.1107/S0021889888014888.
- [84] Leslie, A. G. W. CCP4 Newslett. Protein Crystallogr. – 1996. – V. 32. – P. 7–8.
- [85] Ravelli, R. B. G., Sweet, R. M., Skinner, J. M., Duisenberg, A. J. M., & Kroon, J. STRATEGY: a program to optimize the starting spindle angle and scan range for X-ray data collection // Journal of Applied Crystallography. – 1997. – V. 30. – P. 551–554. DOI: 10.1107/S0021889897003543.
- [86] Vickovic, I., Kalk, K. H., Drenth, J., & Dijkstra, B. W. An optimal strategy for X-ray data collection on macromolecular crystals with position-sensitive

- detectors // *Journal of Applied Crystallography*. – 1994. – V. 27. – P. 791–793. DOI: 10.1107/S0021889894004681.
- [87] Dauter, Z. Data-collection strategies // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 1999. – V. 55. – P. 1703–1717. DOI: 10.1107/S0907444999008367
- [88] Otwinowski, Z., Minor, W., Charles, W. Denzo and scalepack // *International Tables for Crystallography*. – 2006. – P. 282–295. DOI: 10.1107/97809553602060000677.
- [89] Gewirth, D. The HKL manual // Yale University, New Haven, CT. – 1995. – V. 6511.
- [90] Otwinowski, Z., & Minor, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode // *Macromolecular Crystallography, Part A*. – 1997. – V. 276. – P. 307–326. DOI: 10.1016/S0076-6879(97)76066-X.
- [91] Farrugia, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography // *Journal of Applied Crystallography*. – 1999. – V. 32. – No. 4. – P. 837–838. DOI: 10.1107/S0021889899006020.
- [92] Waterman, D. G., Winter, G., Parkhurst, J. M. The DIALS framework for integration software // *CCP4 Newsletter on Protein Crystallography*. – 2013. – V. 49. – P. 13–15.
- [93] Francart, T., Van Wieringen, A., & Wouters, J. APEX 3: a multi-purpose test platform for auditory psychophysical experiments // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2008. – V. 172. – No. 2. – P. 283–293. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.020.
- [94] Powell, H., Leslie, A., & Battye, G. Mosflm 7.0.1 and its new interface-iMosflm 0.5.3 // *CCP4 Newsletter on Protein Crystallography*. – 2007. – No. 46.
- [95] Winn, M. D., Ballard, C. C., Cowtan, K. D. Overview of the CCP4 suite and current developments // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2011. – V. 67. – No. 4. – P. 235–242. DOI: 10.1107/S0907444910045749.

- [96] Kabsch, W. Automatic processing of rotation diffraction data from crystals of initially unknown symmetry and cell constants // *Journal of Applied Crystallography*. – 1993. – V. 26. – No. 6. – P. 795–800. DOI: 10.1107/S0021889893005588.
- [97] Kabsch, W. Xds // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2010. – V. 66. – No. 2. – P. 125–132. DOI: 10.1107/S0907444909047337.
- [98] Diederichs, K., McSweeney, S., & Ravelli, R. B. G. Zero-dose extrapolation as part of macromolecular synchrotron data reduction // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2003. – V. 59. – No. 5. – P. 903–909. DOI: 10.1107/S0907444903006516.
- [99] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*. – 2008. – V. 64. – P. 112–122. DOI: 10.1107/S0108767307043930
- [100] Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. – 2015. – V. 71. – No. 1. – P. 3–8. DOI: 10.1107/S2053229614024218
- [101] Darwin, C. G. The reflexion of X-rays from imperfect crystals // *Philosophical Magazine*. – 1922. – V. 43. – No. 257. – P. 800–829. DOI: 10.1080/14786442208633940.
- [102] Hamilton, W. C. The effect of crystal shape and setting on secondary extinction // *Acta Crystallographica*. – 1957. – V. 10. – P. 629–634. DOI: 10.1107/S0365110X57002212.
- [103] Werner, S. A., Berliner, R. R., & Arif, M. Mathematical methods in the solution of the Hamilton-Darwin and the Takagi-Taupin equations // *Physica B+C*. – 1986. – V. 137. – P. 245–255. DOI: 10.1016/0378-4363(86)90329-3.
- [104] Pitschke, W., Collazo, J. A. L., Hermann, H., & Hildenbrand, V. D. Absorption Corrections of Powder Diffraction Intensities Recorded in Transmission Geometry // *Journal of Applied Crystallography*. – 1996. – V. 29. – P. 561–567. DOI: 10.1107/S002188989600595X.

- [105] de Meulenaer, J., & Tompa, H. The absorption correction in crystal structure analysis // *Acta Crystallographica*. – 1965. – V. 19. – P. 1014–1018. DOI: 10.1107/S0365110X65004802.
- [106] Coppens, P. *Crystallographic Computing* // Copenhagen: Munksgaard. – 1970. – P. 255–270.
- [107] Blessing, R. H. An empirical correction for absorption anisotropy // *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*. – 1995. – V. 51. – P. 33–38. DOI: 10.1107/S0108767394005726.
- [108] Spek, A. L. *PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool* // Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. – 1998.
- [109] Blessing, R. H. Data reduction and error analysis for accurate single crystal diffraction intensities // *Crystallography Reviews*. – 1987. – V. 1. – P. 3–58. DOI: 10.1080/08893118708081678.
- [110] SADABS: Area-Detector Absorption Correction // Siemens Industrial Automation, Inc.: Madison, WI. – 1996.
- [111] Evans, P. Scaling and assessment of data quality // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2006. – V. 62. – P. 72–82. DOI: 10.1107/S0907444905036693.
- [112] Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K., & Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – V. 42. – P. 339–341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.
- [113] Vagin, A., & Teplyakov, A. Molecular replacement with MOLREP // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2010. – V. 66. – No. 1. – P. 22–25. DOI: 10.1107/S0907444909042589.
- [114] Vagin, A., & Lebedev, A. MoRDa, an automatic molecular replacement pipeline // *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. – 2015. – V. 71. – No. a1. – P. s19. DOI: 10.1107/S2053273315099672

- [115] Hübschle, C. B., Sheldrick, G. M., & Dittrich, B. ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL // *Journal of Applied Crystallography*. – 2011. – V. 44. – P. 1281–1284. DOI: 10.1107/S0021889811043202.
- [116] Hendrickson, W. A., & Konnert, J. H. *Computing in Crystallography* // Bangalore: I.U.Cr. and Indian Acad. Sci. – 1980. – P. 13.01–13.25.
- [117] Wilson, A. J. C. Statistical bias in least-squares refinement // *Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography*. – 1976. – V. 32. – P. 994–996. DOI: 10.1107/S0567739476002039.
- [118] Dunitz, J. D., & Seiler, P. Least-squares refinement and the weighted difference synthesis // *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. – 1973. – V. 29. – P. 589–595. DOI: 10.1107/S0567740873002967.
- [119] Thompson, A. L. Chemical Crystallography: when are 'bad data' 'good data'? // *Crystallography Reviews*. – 2019. – V. 25. – No. 1. – P. 3–53. DOI: 10.1080/0889311X.2019.1569643.
- [120] Perrakis, A., Harkiolaki, M., Wilson, K. S., & Lamzin, V. S. ARP/wARP and molecular replacement // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2001. – V. 57. – No. 10. – P. 1445–1450. DOI: 10.1107/S0907444901014007
- [121] Murshudov, G. N., Skubák, P., Lebedev, A. A., Pannu, N. S., Steiner, R. A., Nicholls, R. A., Winn, M. D., Long, F., & Vagin, A. A. REFMAC5 for the refinement of macromolecular crystal structures // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2011. – V. 67. – No. 4. – P. 355–367. DOI: 10.1107/S0907444911001314
- [122] Marković, V., Erić, S., Juranić, Z. D., Stanojković, T., Joksović, L., Ranković, B., Kosanić, M., & Joksović, M. D. Synthesis, antitumor activity and QSAR studies of some 4-aminomethylidene derivatives of edaravone // *Bioorganic Chemistry*. – 2011. – V. 39. – No. 1. – P. 18–27. DOI: 10.1016/j.bioorg.2010.10.003

- [123] Kimata, A., Nakagawa, H., Ohyama, R., Fukuuchi, T., Ohta, S., Suzuki, T., & Miyata, N. New Series of Antiprion Compounds: Pyrazolone Derivatives Have the Potent Activity of Inhibiting Protease-Resistant Prion Protein Accumulation // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 50. – No. 2. – P. 5053–5056. DOI: 10.1021/jm070688r
- [124] Costa, D., Marques, A. P., Reis, R. L., Lima, J. L., & Fernandes, E. Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006. – V. 40. – No. 2. – P. 632–640. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.017
- [125] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2018. 1216.
- [126] Zhang, Y., Zhang, L., Liu, L., Guo, J., Wu, D., Xu, G., Wang, X., & Jia, D. Anticancer activity, structure, and theoretical calculation of N-(1-phenyl-3-methyl-4-propyl-pyrazolone-5)-salicylidene hydrazone and its copper(II) complex // *Inorganica Chimica Acta*. – 2010. – V. 363. – No. 2. – P. 289–296. DOI: 10.1016/j.ica.2009.08.017
- [127] Christie, R. M., & Howie, B. D. Potential alternatives for 3,3'-dichlorobenzidine as tetrazo components for diarylide yellow and orange pigments, Part 1: p-Phenylenediamine and its derivatives // *Dyes and Pigments*. – 2009. – V. 80. – No. 2. – P. 245–253. DOI: 10.1016/j.dyepig.2008.07.006
- [128] Tang, X., Jia, D., Liang, K., Zhang, X., Xia, X., & Zhou, Z. Synthesis, structure and properties of a novel kind of photochromic compound containing a pyrazolone-ring // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2000. – V. 134. – No. 1. – P. 23–29. DOI: 10.1016/S1010-6030(00)00242-2
- [129] Hu, X., Zhang, L., Liu, L., Liu, G., Jia, D., & Xu, G. Synthesis and structural characterization of three hydrogen-bonding connected supramolecular complexes of nickel, zinc and copper with 1,3-diphenyl-4-(salicylidene hydrazide)-acetyl-pyrazolone-5 and 2,2'-bipyridine // *Inorganica Chimica Acta*. – 2006. – V. 359. – No. 1. – P. 633–641. DOI: 10.1016/j.ica.2005.10.013

- [130] Kojima, A., Teshima, K., Shirai, Y., & Miyasaka, T. Organometal halide perovskites as visible-light sensitizers for photovoltaic cells // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – V. 131. – P. 6050–6051. DOI: 10.1021/ja809598r.
- [131] Koh, T. M., Fu, K., Fang, Y. Formamidinium-containing metal-halide: an alternative material for near-IR absorption perovskite solar cells // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2014. – V. 118. – P. 16458–16462. DOI: 10.1021/jp411112k.
- [132] Li, X., Bi, D., Yi, C. A vacuum flash-assisted solution process for high-efficiency large-area perovskite solar cells // *Science*. – 2016. – V. 353. – P. 58–62. DOI: 10.1126/science.aaf8060.
- [133] Zhou, Y., Yang, M., Vasiliev, A. L., Garces, H. F., Zhao, Y., Wang, D., Pang, S., Zhu, K., & Padture, N. P. Growth control of compact $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ thin films *via* enhanced solid-state precursor reaction for efficient planar perovskite solar cells // *Journal of Materials Chemistry A*. – 2015. – V. 3. – P. 9249–9256. DOI: 10.1039/C4TA07036D.
- [134] Воробьев-Десятовский Н. В., Кукушкин Ю. Н., Сибирская В. В. Соединения тиомочевины и ее комплексов с солями металлов. Координационная химия. – 1985. – V. 11. – P. 1299–1328.
- [135] Feil, W. S., & Loong. The crystal structure of thiourea nitrate // *Acta Crystallographica*. – 1968. – V. 24. – P. 1334–1339. DOI: 10.1107/S0567740868004255.
- [136] Olah, G. A., Burrichter, A., Rasul, G., Christe, K. O., & Prakash, G. K. S. Preparation, NMR, Raman, and DFT/IGLO/GIAO-MP2 Study of Mono- and Diprotonated Thiourea and Theoretical Investigation of Triprotonated Thiourea¹ // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – V. 119. – P. 4345–4352. DOI: 10.1021/ja970221d.
- [137] Kutzelnigg, R., & Mecke. Spektroskopische untersuchungen an organischen ionen—III: Das infrarot-spektrum und die struktur des thiohamstoff-kations (thiouromum-ions), des s-methylthiouromum-ions, des thioacetamid-kations

- und des thioacetamid-kupfer(I)chlorid-komplexes // *Spectrochimica Acta*. – 1961. – V. 17. – P. 530–531. DOI: 10.1016/0371-1951(61)80107-0.
- [138] Robinson, P. D., Hinckley, C. C., Matusz, M., & Kibala, P. A. . Structures of bis(triphenylphosphonium) hexabromoosmate(IV) and bis(triphenylphosphonium) hexachloroosmate(IV) // *Acta Crystallographica*. – 1988. – V. 44. – P. 619–620. DOI: 10.1107/S0108270187011995.
- [139] Rudnitskaya, O. V., Kultyshkina, E. K., Stash, A. I., Glukhova, A. A., & Venskovskii, N. U. Synthesis and structure of $[(\text{NH}_2)_2\text{CSSC}(\text{NH}_2)_2]_2[\text{OsBr}_6]\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ // *Crystallography Reports*. – 2008. – V. 53. – P. 608–612. DOI: 10.1134/S1063774508040093.
- [140] Shul'pin, G. B., Vinogradov, M. M., & Shul'pina, L. S. Oxidative functionalization of C–H compounds induced by the extremely efficient osmium catalysts (a review) // *Catalysis Science & Technology*. – 2018. – V. 8. – P. 4287–4313. DOI: 10.1039/c8cy00659h.
- [141] Glebov, E. M., Pozdnyakov, I. P., Matveeva, S. G., Melnikov, A. A., Chekalin, S. V., Rogozina, M. V., Yudanov, V. V., Grivin, V. P., & Plyusnin, V. F. Primary Photophysical and Photochemical Processes for OsCl_6^{2-} Complex in Aqueous Solutions // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2017. – V. 16. – P. 220–227. DOI: 10.1039/C6PP00382F.
- [142] Meier-Menches, S.M., Gerner, Ch., Berger W., Hartinger, C.G., Keppler, B.K. Structure–activity relationships for ruthenium and osmium anticancer agents – towards clinical development // *Chem. Soc. Rev.* – 2018. – V. 47. – P. 909–928. DOI: 10.1039/C7CS00332C.
- [143] Воробьев-Десятовский Н. В., Кукушкин Ю. Н., Сибирская В. В. Соединения тиомочевины и ее комплексов с солями металлов. Координационная химия. – 1985. – V. 11. – P. 1299–1328.
- [144] Tschugaeff, L. A. Sur un nouveau complexe du nickel avec l'ammoniaque et l'hydroxylamine // *Comptes Rendus*. – 1918. – V. 167. – P. 235–237.

- [145] Olkkola, K. T., Bruneto, A. V., & Mattila, M. J. Pharmacokinetics of Oxicam Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1994. – V. 26. – P. 107–120. DOI: 10.2165/00003088-199426020-00004.
- [146] Tamasi, G., Casolaro, M., Magnani, A., Sega, A., Chiasserini, L., Messori, L., Gabbiani, C., Valiahdi, S. M., Jakupec, M. A., Keppler, B. K., Hursthouse, M. B., & Cini, R. New platinum–oxicam complexes as anti-cancer drugs. Synthesis, characterization, release studies from smart hydrogels, evaluation of reactivity with selected proteins and cytotoxic activity *in vitro* // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2010. – V. 104. – P. 799–814. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2010.03.010
- [147] Fernandes, R. P., do Nascimento, A. L. C. S., Carvalho, A. C. S., Teixeira, J. A., Ionashiro, M., & Caires, F. J. Mechanochemical synthesis, characterization, and thermal behavior of meloxicam cocrystals with salicylic acid, fumaric acid, and malic acid // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2019. – V. 138. – P. 765–777. DOI: 10.1007/s10973-019-08118-7.
- [148] Nabulsi, L., Owais, L., Arafat, T. A., Al-Kaysi, H., Salem, M., Sheikh, M., & Badwan, A. A. Pharmaceutical technology and its applications // *Congr. Int. Technol. Pharm.* 6th. – 1992. – V. 1. – P. 203–212. d) A. Yu. Fedorov, T. N. Drebuschak, C. Tantardini, *Comp. Theo. Chem.*, 2019, 1157(1), 47–53.
- [149] Fabiola, G. F., Pattabhi, V., Manjuhatha, S. G., Rao, G. V., & Nagarajan, K. -hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide // *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. – 1998. – V. 54. – P. 2001–2003. DOI: 10.1107/S0108270198008452.
- [150] Takahashi, K. Spin-Crossover Complexes // *Inorganics*. – 2018. – V. 6. – P. 32. DOI: 10.3390/inorganics6010032
- [151] Kumar, K. S., & Ruben, M. Emerging trends in spin crossover (SCO) based functional materials // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2017. – V. 346. – P. 176–205. DOI: 10.1016/j.ccr.2017.03.024.

- [152] Laverick, R. J., Carter, A. B., Klein, H. A., Fitzpatrick, A. J., Keene, T. D., Morgan, G. G., & Kitchen, J. A. Synthesis and characterisation of Fe(III) and Co(III) complexes of thiazole-containing thiosemicarbazone ligands // *Inorganica Chimica Acta*. – 2017. – V. 463. – P. 126–134. DOI: 10.1016/j.ica.2017.04.008.
- [153] Palanimuthu, Z., Wu, P. J., Jansson, P. J., Braidy, N., Bernhardt, P. V., Richardson, D. R., & Kalinowski, D. S. Novel chelators based on adamantane-derived semicarbazones and hydrazones that target multiple hallmarks of Alzheimer's disease // *Dalton Transactions*. – 2018. – V. 47. – P. 7190–7201. DOI: 10.1039/C8DT01099D.
- [154] Halcrow, M. A. The spin-states and spin-transitions of mononuclear iron(II) complexes of nitrogen-donor ligands // *Polyhedron*. – 2007. – V. 26. – P. 3523–3576. DOI: 10.1016/j.poly.2007.03.033.
- [155] Harding, M. M. The geometry of metal-ligand interactions relevant to proteins. II. Angles at the metal atom, additional weak metal-donor interactions // *Acta Crystallographica*. – 2000. – V. 56. – P. 857–867. DOI: 10.1107/S0907444900005849.
- [156] Pestov, A. V., Slepukhin, P. A., & Charushin, V. N. Copper and nickel chelate complexes with polydentate N,O-ligands: structure and magnetic properties of polynuclear complexes // *Russ. Chem. Rev.* – 2015. – V. 84. – P. 310–333. DOI: 10.1070/RCR4461.
- [157] Kogan, V. A., Zelentsov, V. V., Osipov, O. A., & Burlov, A. S. Dinuclear and Polynuclear Complexes with Azomethine Ligands and Their Magnetic Properties // *Russ. Chem. Rev.* – 1979. – V. 48. – P. 645–656. DOI: 10.1070/RC1979v048n07ABEH002389.
- [158] Burlov, A. S., Nikolaevskii, S. A., Vasilchenko, I. S., Koshchienko, Y. V., Uraev, A. I., Sennikova, E. V., Borodkin, G. S., Garnovskii, A. D., Minkin, V. I., Bogomyakov, A. S., Vlasenko, V. G., & Garnovskii, D. A. New magnetically active metal complexes of tridentate Schiff bases of

- phenylazosalicylaldehyde // *Russ. J. Coord. Chem.* – 2009. – V. 35. – P. 486–491. DOI: 10.1134/S1070328409070045.
- [159] Martin, D., Rouffet, M., & Cohen, S. M. Illuminating Metal-Ion Sensors: Benzimidazolesulfonamide Metal Complexes // *Inorganic Chemistry*. – 2010. – V. 49. – P. 10226–10228. <https://doi.org/10.1021/ic101700t>.
- [160] Uraev, A. I., Vasilchenko, I. S., Ikorskii, V. N., Shestakova, T. A., Burlov, A. S., Lyssenko, K. A., Vlasenko, V. G., Kuz'menko, T. A., Divaeva, L. N., Pirog, I. V., Borodkin, G. S., Uflyand, I. E., Antipin, M. Yu., Ovcharenko, V. I., Garnovskii, A. D., & Minkin, V. I. Copper(II) dimers with ferromagnetic intra- and intermolecular exchange interactions // *Mendeleev Commun.* – 2005. – V. 15(4). – P. 133–135. DOI: 10.1070/MC2005v015n04ABEH002144.
- [161] Sanmartin J., Novio F., Garcia-Deibe A.M., Fondo M., Ocampo N., Bermejo M.R. Dimeric complexes of a tridentate Schiff base ligand – crystal structure of a Cu(II) complex with uncommon μ_2 -N-sulfonamido bridges and ferromagnetic behaviour // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2008. – Vol. 2008, № 12. – P. 1719–1726. – DOI: 10.1002/ejic.200701293.
- [162] Tang, C. W., & VanSlyke, S. A. Organic electroluminescent diodes // *Applied Physics Letters*. – 1987. – V. 51. – P. 913–915. DOI: 10.1063/1.98799.
- [163] Pushkarev, A. P., & Bochkarev, M. N. Organic electroluminescent materials and devices emitting in UV and NIR regions // *Russ. Chem. Rev.* – 2016. – V. 85. – P. 1338–1356. DOI: 10.1070/RCR4665.
- [164] Byrne, R., Ventura, C., Lopez, F. B., Walther, A., Heise, A., & Diamond, D. Characterization and analytical potential of a photo-responsive polymeric material based on spiropyran // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2010. – V. 26. – P. 1392–1398. DOI: 10.1016/j.bios.2010.07.059.
- [165] Feringa, B. L., & Browne, W. R. (Eds.). *Molecular Switches* (second ed.). Weinheim: Wiley, 2011. DOI: 10.1002/9783527634408.
- [166] Guglielmetti, R. In: Dürr, H., & Bouas-Laurent, H. (Eds.). *Photochromism: Molecules and Systems*. Amsterdam: Elsevier, 1990.

- [167] Paramonov, S. V., Lokshin, V., & Fedorova, O. A. Spiropyran, chromene or spirooxazine ligands: insights into mutual relations between complexing and photochromic properties // *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. – 2011. – V. 12. – P. 209–236. DOI: 10.1016/j.jphotochemrev.2011.09.001.
- [168] Makal, T. A., Yakovenko, A. A., & Zhou, H.-C. Isomerism in Metal-Organic Frameworks: "Framework Isomers" // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2011. – V. 2(14). – P. 1682–1689. DOI: 10.1021/jz200424h.
- [169] Leong, W. L., & Vittal, J. J. One-Dimensional Coordination Polymers: Complexity and Diversity in Structures, Properties, and Applications // *Chemical Reviews*. – 2011. – V. 111(2). – P. 688–764. DOI: 10.1021/cr100160e.
- [170] Sumida, K., Rogow, D. L., Mason, J. A., McDonald, T. M., Bloch, E. D., Herm, Z. R., Bae, T.-H., & Long, J. A. Carbon Dioxide Capture in Metal-Organic Frameworks // *Chemical Reviews*. – 2012. – V. 112(2). – P. 724–781. DOI: 10.1021/cr2003272
- [171] Zhang, Y., Yuan, S., Day, G., Wang, X., Yang, X., & Zhou, H.-C. Luminescent sensors based on metal-organic frameworks // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2018. – V. 354. – P. 28–45. DOI: 10.1016/j.ccr.2017.06.007.
- [172] Yoon, M., Srirambalaji, R., & Kim, K. Homochiral Metal-Organic Frameworks for Asymmetric Heterogeneous Catalysis // *Chemical Reviews*. – 2012. – V. 112(2). – P. 1196–1231. DOI: 10.1021/cr2003147.
- [173] Wang, C., Zhang, T., & Lin, W. Rational Synthesis of Noncentrosymmetric Metal-Organic Frameworks for Second-Order Nonlinear Optics // *Chemical Reviews*. – 2012. – V. 112(2). – P. 1084–1104. DOI: 10.1021/cr200252n.
- [174] Minguez Espallargas, G., & Coronado, E. Magnetic functionalities in MOFs: from the framework to the pore // *Chemical Society Reviews*. – 2018. – V. 47. – P. 533–557. DOI: 10.1039/C7CS00653E.

- [175] Farha, O. K., Eryazici, I., Jeong, N. C., Hauser, B. G., Wilmer, C. E., Sarjeant, A. A., Snurr, R. Q., Nguyen, S. T., Yazaydin, A. O., & Hupp, J. T. Metal–Organic Framework Materials with Ultrahigh Surface Areas: Is the Sky the Limit? // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – V. 134(36). – P. 15016–15021. DOI: 10.1021/ja3055639.
- [176] Deng, H., Doonan, C. J., Furukawa, H., Ferreira, R. B., Towne, J., Knobler, C. B., Wang, B., & Yaghi, O. M. Multiple Functional Groups of Varying Ratios in Metal-Organic Frameworks // *Science*. – 2010. – V. 327. – P. 846–850. DOI: 10.1126/science.1181761.
- [177] Schneider, H.-J., & Yatsimirsky, A. K. Selectivity in Supramolecular Host–Guest Complexes // *Chemical Society Reviews*. – 2008. – V. 37. – P. 263–277. DOI: 10.1039/B612543N.
- [178] Zheng, B., Wang, F., Dong, S., & Huang, F. Supramolecular Polymers Constructed by Crown Ether-Based Molecular Recognition // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – V. 41. – P. 1621–1636. DOI: 10.1039/C1CS15220C.
- [179] Li, J., Yim, D., Jang, W.-D., & Yoon, J. Recent Progress in the Design and Applications of Fluorescence Probes Containing Crown Ethers // *Chemical Society Reviews*. – 2017. – V. 46. – P. 2437–2458. DOI: 10.1039/C6CS00619A.
- [180] Rekharsky, M. V., Mori, T., Yang, C., Ko, Y. H., Selvapalam, N., Kim, H., Sobransingh, D., Kaifer, A. E., Liu, S., Isaacs, L., Chen, W., Moghaddam, S., Gilson, M. K., Kim, K., & Inoue, Y. A Synthetic Host-Guest System Achieves Avidin-Biotin Affinity by Overcoming Enthalpy–Entropy Compensation // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – V. 104(52). – P. 20737–20742. DOI: 10.1073/pnas.0706407105.
- [181] Han, T., Ding, Y.-S., & Zheng, Y.-Z. Lanthanide Clusters Toward Single-Molecule Magnets In: *Recent Development in Clusters of Rare Earths and Actinides: Chemistry and Materials*, ed. Z. Zheng. Berlin, Heidelberg: Springer, 2017. – P. 209–314. DOI: 10.1007/430_2016_9.

- [182] Zheng, X.-Y., Kong, X.-J., Zheng, Z., Long, L.-S., & Zheng, L.-S. High-Nuclearity Lanthanide-Containing Clusters as Potential Molecular Magnetic Coolers // *Accounts of Chemical Research*. – 2018. – V. 51. – P. 517–525. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00579
- [183] Thielemann, D. T., Wagner, A. T., Rösch, E., Kölmel, D. K., Heck, J. G., Rudat, B., Neumaier, M., Feldmann, C., Schepers, U., Bräse, S., & Roesky, P. W. Luminescent Cell-Penetrating Pentadecanuclear Lanthanide Clusters // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – V. 135. – P. 7454–7457. DOI: 10.1021/ja403539t.
- [184] Wahsner, J., Gale, E. M., Rodríguez-Rodríguez, A., & Caravan, P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers // *Chemical Reviews*. – 2019. – V. 119. – P. 957–1057. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00363.
- [185] Luo, T.-Y., Liu, C., Eliseeva, S. V., Muldoon, P. F., Petoud, S., & Rosi, N. L. Rare Earth pcu Metal–Organic Framework Platform Based on $\text{RE}_4(\mu_3\text{-OH})_4(\text{COO})_6^{2+}$ Clusters: Rational Design, Directed Synthesis, and Deliberate Tuning of Excitation Wavelengths // *Journal of the American Chemical Society*. – 2017. – V. 139. – P. 9333–9340. DOI: 10.1021/jacs.7b04532.
- [186] Blair, L. H., Colakel, A., Vrcelj, R. M., Sinclair, I., & Coles, S. J. Metal–organic fireworks: MOFs as integrated structural scaffolds for pyrotechnic materials // *Chemical Communications*. – 2015. – V. 51. – P. 12185–12188. DOI: 10.1039/C5CC04174K.
- [187] Larionov, S. V., Myachina, L. I., Glinskaya, L. A., Korol'kov, I. V., Uskov, E. M., Antonova, O. V., Karpov, V. M., Platonov, V. E., & Fadeeva, V. P. Syntheses and structures of $\text{p-HOOC-C}_6\text{F}_4\text{-COOH}$ center dot H_2O (H_2L center dot H_2O) and luminescent coordination polymers $[\text{Tb-2}(\text{H}_2\text{O})(4)(\text{L})(3)$ center dot $2\text{H}(2)\text{O}]$ (n) and $\text{Tb-2}(\text{Phen})(2)(\text{L})(3)$ center dot $2\text{H}(2)\text{O}$ // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2012. – V. 38. – P. 717–723. DOI: 10.1134/S1070328412110036.

- [188] Seidel, C., Lorbeer, C., Cybińska, J., Mudring, A.-V., & Ruschewitz, U. Lanthanide Coordination Polymers with Tetrafluoroterephthalate as a Bridging Ligand: Thermal and Optical Properties // *Inorganic Chemistry*. – 2012. – V. 51. – P. 4679–4688. DOI: 10.1021/ic202655d.
- [189] Orthaber, C., Seidel, F., Belaj, J. H., Albering, R., Pietschnig, R., & Ruschewitz, U. Optimized Synthesis of Tetrafluoroterephthalic Acid: A Versatile Linking Ligand for the Construction of New Coordination Polymers and Metal-Organic Frameworks // *Inorganic Chemistry*. – 2010. – V. 49. – P. 9350–9357. DOI: 10.1021/ic1009829.
- [190] Chen, Y., Yang, Y., Zapata, F., Qian, G., Luo, Y., Zhang, J., & Lobkovsky, E. B. Luminescent Lanthanide–Organic Frameworks with Helical Structures // *Inorganic Chemistry*. – 2006. – V. 45. – P. 8882–8886. DOI: 10.1021/ic060568u.
- [191] Han, Y., Yan, P., Sun, J., An, G., Yao, X., Li, Y., & Li, G. Lanthanide-Based Metal–Organic Frameworks for Luminescent Sensing and Magnetic Properties // *Dalton Transactions*. – 2017. – V. 46. – P. 4642–4653. DOI: 10.1039/c7dt00215g.
- [192] Brazeau, P., Vale, W. W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., & Guillemin, R. Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science*. – 1973. – V. 179. – P. 77–79. DOI: 10.1126/science.179.4068.77
- [193] Patel, Y. C. General aspects of the biology and function of somatostatin // In: Weil, C., Muller, E. E., Thorner, M. O.; Eds. *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience*. – Berlin: Springer-Verlag, 1992. – V. 4. – P. 1–16. DOI: 10.1007/978-3-642-76948-1_1
- [194] Epelbaum, J., Dournaud, P., Fodor, M., & Viollet, C. The neurobiology of somatostatin // *Critical Reviews in Neurobiology*. – 1994. – V. 8. – P. 25–44
- [195] Patel, Y. C., Jun-li Liu, Galanopoulou A. S. and Papachristou D. N. Production, Action, and Degradation of Somatostatin // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – P. 267–302. DOI:10.1002/CPHY.CP070209.

- [196] Patel, Y. C., & Srikant, C. B. Somatostatin receptors // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 1997. – V. 8. – P. 398–405. DOI: 10.1016/S1043-2760(97)00168-9
- [197] Glazunova, O. A., Polyakov, K. M., Fedorova, T. V., & Koroleva, O. V. Structure-function study of two new middle-redox potential laccases from basidiomycetes *Antrodia faginea* and *Steccherinum murashkinskyi* // International Journal of Biological Macromolecules. – 2018. – V. 118. – P. 406–418. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.038.
- [198] Polyakov, K. M., Fedorova, T. V., Stepanova, E. V., Cherkashin, E. A., Kurzeev, S. A., Strokopytov, B. V., Lamzin, V. S., & Koroleva, O. V. Structure of native laccase from *Trametes hirsuta* at 1.8 Å resolution // Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography. – 2009. – V. 65. – No. 6. – P. 611–617. DOI: 10.1107/S0907444909011950.
- [199] Wang, Y., Shao, Y., Zou, X., Yang, M., & Guo, L. Synergistic action between extracellular products from white-rot fungus and cellulase significantly improves enzymatic hydrolysis // Bioengineered. – 2018. – V. 9. – No. 1. – P. 178–185. DOI: 10.1080/21655979.2017.1308991.
- [200] Lin, J., Zhang, X., Li, Z., & Lei, L. Laccase–methacryloyl functionalized magnetic particles: Highly immobilized, reusable, and effective for methyl red decolourization // International Journal of Biological Macromolecules. – 2017. – V. 102. – P. 144–152. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.169.
- [201] Ihssen, J., Reiss, R., Luchsinger, R., Thöny-Meyer, L., & Richter, M. Biochemical properties and yields of diverse bacterial laccase-like multicopper oxidases expressed in *Escherichia coli* // Scientific Reports. – 2015. – V. 5. – P. 10465. DOI: 10.1038/srep10465.
- [202] Rodriguez E.A., Campbell R.E., Lin J.Y., Lin M.Z., Miyawaki A., Palmer A.E., Shu X., Zhang J., Tsien R.Y. The Growing and Glowing Toolbox of Fluorescent and Photoactive Proteins // Trends in Biochemical Sciences. – 2017. – Vol. 42. – P. 111–129. – DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.010.

- [203] Piatkevich K.D., Murdock M.H., Subach F.V. Advances in Engineering and Application of Optogenetic Indicators for Neuroscience // Applied Sciences. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 562. – DOI: 10.3390/app9030562.
- [204] Shaner N.C., Lambert G.G., Chamma A., Ni Y., Cranfill P.J., Baird M.A., Sell B.R., Allen J.R., Day R.N., Israelsson M. et al. A Bright Monomeric Green Fluorescent Protein Derived from Branchiostoma lanceolatum // Nature Methods. – 2013. – Vol. 10. – P. 407–409. – DOI: 10.1038/nmeth.2413.