

N° d'ordre 349

50376
1976
64

50376
1976
64

THESE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES
ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

François BAERT

*

Etude des structures de mélanges d'antipodes optiques et de leurs relations avec leur miscibilité à l'état solide



Soutenue le 7 Mai 1976 *dévant la Commission d'examen*

Membres du Jury

M. BILLARD	Président
M. FOURET	Rapporteur
Mme HERPIN	Rapporteur
M. JACQUES	Rapporteur
M. GERMAIN	Examineur
M. MERIEL	Examineur

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, SAVART, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. J. LOMBARD.

PROFESSEURS TITULAIRES

M.	BACCHUS Pierre	Astronomie
M.	BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M.	BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BILLARD Jean	Physique du Solide
M.	BIAYS Pierre	Géographie
M.	BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M.	BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M.	BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M.	BOUGHON Pierre	Algèbre
M.	BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M.	CELET Paul	Géologie Générale
M.	CONSTANT Eugène	Electronique
M.	DECUYPER Marcel	Géométrie
M.	DELATTRE Charles	Géologie Générale
M.	DELHAYE Michel	Chimie Physique
M.	DERCOURT Michel	Géologie Générale
M.	DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M.	FAURE Robert	Mécanique
M.	FOURET René	Physique du Solide
M.	GABILLARD Robert	Electronique
M.	GLACET Charles	Chimie Organique
M.	GONTIER Gérard	Mécanique
M.	GRUSON Laurent	Algèbre
M.	GUILLAUME Jean	Microbiologie
M.	HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M.	LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M.	LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M.	LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M.	LEBRUN André	Electronique
M.	LEHMANN Daniel	Géométrie

Mme	LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M.	LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M.	LOMBARD Jacques	Sociologie
M.	LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M.	LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M.	MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M.	MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M.	MONTREUIL Jean	Biochimie
M.	PARREAU Michel	Analyse
M.	POUZET Pierre	Analyse Numérique
M.	PROUVOST Jean	Minéralogie
M.	SALMER Georges	Electronique
M.	SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme	SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M.	SEQUIER Guy	Electrotechnique
M.	TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M.	TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M.	VIDAL Pierre	Automatique
M.	VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M.	WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M.	ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.	BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BODARD Marcel	Biologie Végétale
M.	BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M.	BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M.	CAPURON Alfred	Biologie Animale
M.	CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M.	DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M.	DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	LACOSTE Louis	Biologie Végétale
Mme	LEHMANN Josiane	Analyse
M.	LENTACKER Firmin	Géographie
M.	LOUAGE Francis	Electronique
Mlle	MARQUET Simone	Probabilités
M.	MIGEON Michel	Chimie Physique
M.	MONTEL Marc	Physique du Solide
M.	PANET Marius	Electrotechnique
M.	RACZY Ladislas	Electronique
M.	ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M.	SLIWA Henri	Chimie Organique

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés d'Enseignement)

M.	ADAM Michel	Sciences Economiques
M.	ANTOINE Philippe	Analyse
M.	BART André	Biologie Animale
M.	BEGUIN Paul	Mécanique
M.	BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M.	BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M.	BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M.	BOSCQ Denis	Probabilités
M.	BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie

M. CARREZ Christian	Informatique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
M ^{lle} DACHARRY Monique	Géographie
M. DEBENEST Jean	Sciences Economiques
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M. DHAINAUT André	Biologie Animale
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M. DUBOIS Henri	Physique
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
M ^e EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. FONTAINE Jacques-Marie	Electronique
M. FOURNET Bernard	Biochimie
M. FROELICH Daniel	Chimie Physique
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GUILLAUME Henri	Sciences Economiques
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
M ^{lle} KOSMAN Yvette	Géométrie
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
M ^{lle} LEGRAND Denise	Algèbre
M ^{lle} LEGRAND Solange	Algèbre
M. LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M. LOUCHET Pierre	Sciences de l'Education
M. MACKE Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
M ^e N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MONTUELLE Bernard	Biologie Appliquée
M. NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PECQUE Marcel	Chimie Physique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. POVY Lucien	Automatique
M. RICHARD Alain	Biologie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SOMME Jean	Géographie
M ^{lle} SPIK Geneviève	Biochimie
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. STEEN Jean-Pierre	Informatique

M. THERY Pierre
M. TOULOTTE Jean-Marc
M. TREANTON Jean-René
M. VANDORPE Bernard
M. VILLETTE Michel
M. WALLART Francis
M. WERNIER Georges
M. WATERLOT Michel
Mme ZINN-JUSTIN Nicole

Electronique
Automatique
Sociologie
Chimie Minérale
Mécanique
Chimie
Informatique
Géologie Générale
Algèbre

A la mémoire de mes Parents.

J'adresse l'expression de ma sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur FOURET qui m'a accepté dans son laboratoire et a bien voulu accorder à cette étude un intérêt soutenu et bienveillant.

Que Madame HERPIN, qui m'a initié à la recherche, trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie Monsieur JACQUES, directeur de recherche au C. N. R. S., des nombreux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Que Monsieur le Professeur BILLARD soit chaleureusement remercié d'avoir consenti à présider le jury.

Je remercie Monsieur MERIEL d'avoir accepté d'être mon parrain.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur GERMAIN qui m'a fait l'honneur de se déplacer pour juger ce travail.

Je sais gré à tous les collègues du laboratoire et amis parisiens dont la collaboration, l'amitié et la disponibilité ont contribuées à franchir les étapes difficiles. Parmi eux, que Monsieur FOULON, Mesdames LECLERQ et GABARD plus particulièrement, trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

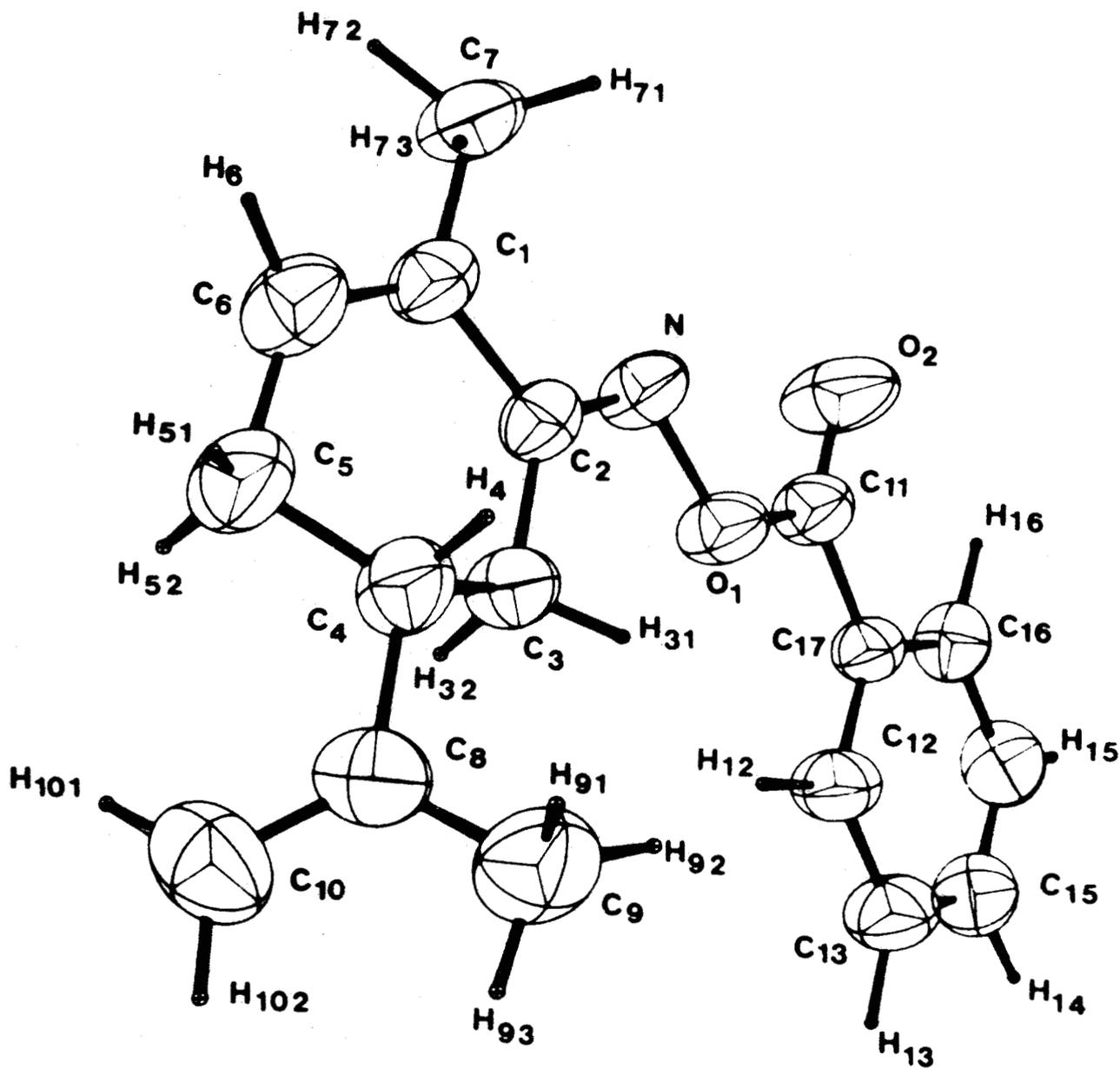
Je tiens à remercier Mademoiselle DHOLLANDE et Monsieur RAFFAUT qui se sont chargés avec compétence et gentillesse de la dactylographie et des croquis.

TABLE DES MATIERES

=====

INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE : LES MÉTHODES DE DÉTERMINATION DES PHASES.....	9
CHAPITRE I - GENERALITES SUR LES METHODES DIRECTES ET QUELQUES DEFINITIONS.....	10
I - 1 Position du problème.....	10
I - 2 Les invariants de structure.....	12
I - 3 Définition de l'origine et de l'énantiomorphe...	14
I - 4 Normalisation des facteurs de structure.....	17
I - 5 Conclusion.....	19
CHAPITRE II - L'ADDITION SYMBOLIQUE.....	20
II - 1 Introduction.....	20
II - 2 Formule Sigma 2.....	20
II - 3 Formule de la tangente.....	24
II - 4 Première application. Structure centrosymétrique	26
II - 5 Deuxième application. Structure non centro- symétrique.....	28
CHAPITRE III - LA METHODE DES INVARIANTS DE STRUCTURE.....	29
III - 1 Principe de la méthode.....	29
III - 2 Le triple produit modifié.....	32
III - 3 La relation MDKS.....	33
III - 4 Description du programme.....	34
III - 5 Application. Structure de la Benzoyl Carvoxime active.....	37

CHAPITRE VIII - LE SYSTEME BENZOYL CARVOXIME.....	167
VIII - 1 Introduction.....	167
VIII - 2 La Benzoyl carvoxime racémique.....	168
VIII - 3 La Benzoyl Carvoxime active.....	177
VIII - 4 Etude d'un mélange entre l'antipode droit et le composé racémique.....	186
VIII - 5 Conclusion.....	190
 TROISIÈME PARTIE.....	 192
 CHAPITRE IX - PERSPECTIVES D'ETUDES DES SOLUTIONS SOLIDES PAR LA THERMODYNAMIQUE ET LA MECANIQUE STATISTIQUE.....	 193
IX - 1 Introduction.....	193
IX - 2 Stabilité de la solution solide du Carvoxime.....	194
IX - 3 Energie d'interaction moléculaire pour le pseudo- racémate. Hypothèse de OONK.....	198
IX - 4 Energie interne de la Carvoxime racémique et active.....	202
IX - 5 Energie libre de la solution solide 25/75 (Approximation de Bragg Williams).....	204
 CONCLUSION.....	 214



Structure de la BENZOYL CARVOXIME



INTRODUCTION

L'analyse structurale de composés cristallins a connu depuis de récentes années un essor considérable. L'augmentation de la précision des résultats obtenus, grâce à l'utilisation de diffractomètres, permet actuellement de mettre en évidence dans les cristaux, des phénomènes demeurés autrefois inaperçus (désordre énantiomérique dans certaines structures organiques). La représentation d'un cristal comme un assemblage régulier de mailles identiques entre elles, chacune contenant un groupement d'atomes ou de molécules appelé motif, mène à s'interroger, sur les possibilités et les répercussions du remplacement mutuel à l'intérieur du cristal de motif peu différent entre eux, c'est-à-dire sur les mécanismes de solubilité des substances à l'état solide.

Dans les composés minéraux on observe fréquemment des substitutions entre ions de même taille, Ca^{++} par Sr^{++} , Na^+ par K^+ . Les aluminosilicates de la famille des zéolithes sont des exemples particulièrement étudiés de ce type de remplacement isomorphe. [1]

Dans ces cas précis, les ions étant considérés comme des sphères indiscernables et de ce fait interchangeables, l'explication du mécanisme de la substitution est immédiate. Dans les cristaux organiques, l'exemple de deux molécules distinctes par un seul atome mis à part, la situation est complètement différente et en général beaucoup plus complexe. Le cas des antipodes optiques et de la syncristallisation de deux molécules, image spéculaire l'une de l'autre, pose un problème spécial. On sait que les mélanges d'antipodes optiques à l'état cristallin, sur lesquels nous avons porté notre intérêt, peuvent se présenter sous différentes formes : racémates, conglomérats, solutions solides.

Les propriétés thermodynamiques de ces mélanges n'étant qu'un cas particulier des propriétés générales des mélanges, on peut caractériser les différents racémiques par le diagramme de phase des deux énantiomères qui le constituent.

Le type de racémique, de loin le plus fréquent, correspond à la formation d'un composé d'addition à partir des deux antipodes. Les cristaux du racémique contiennent alors les deux énantiomères en quantité égale, associés dans un réseau possédant des éléments de symétrie inverse. On a un racémique vrai ou racémate. Le diagramme de phase est représenté par la figure I-a.

Lorsque les deux antipodes cristallisent séparément, sans former de composé d'addition, le diagramme de phase à l'allure de la figure I-b. Ce type de racémique est connu sous le nom de conglomérat. L'existence des conglomérats est associée à la possibilité de dédoublements spontanés. Actuellement, environ 200 représentants sont connus.

La troisième possibilité de diagramme de phase entre antipodes définie par ROOZEBOOM, correspond à la complète miscibilité des énantiomères à l'état solide. Seulement quelques dizaines d'exemples de ce type ont été recensés jusqu'à nos jours. Soulignons qu'il est possible de tracer à priori la courbe du liquidus de ces divers mélanges d'antipodes à partir des chaleurs et des températures de fusion des énantiomères et des racémiques, en utilisant les formules classiques de SCHRODER Van LAAR et de PRIGOGINE DEFAY. L'étude que nous avons entreprise se limite essentiellement aux mélanges d'antipodes qui donnent des solutions solides continues, dont les diagrammes de fusion peuvent alors présenter les trois formes de la figure I-c. Ces trois types de diagrammes sont connus sous le nom de ROOZEBOOM I, II, III.

- Système de type I

Dans ce premier cas, les mélanges de corps droit et de gauche en quelque proportion que ce soit ont le même point de fusion. La plupart des substances dont les énantiomères présentent cette propriété sont des molécules approximativement

sphériques et qui à l'état solide subissent souvent des modifications polymorphiques. Un des représentants les plus typiques de cette série est le camphre qui entre - 28° et son point de fusion 175° se présente comme une masse cristalline plastique et malléable. Le diagramme de phase des camphroximes (d, l) réduit à une droite, appartient également à cette catégorie de solutions solides idéales. Une autre série de composés dont les mélanges d'antipodes révèlent l'existence de solutions solides idéales, est de découverte plus récente, il s'agit de substances pouvant présenter des phases mésomorphes. Les acides alcoxy diphényl carboxyliques de formule générale 1, et de l'arylidène p aminocinnamates d'alcoyle de formule 2 sont des exemples appartenant à ce type de solution solide.

- Système de type II

Cette catégorie de solutions solides semble être plus rare que la précédente. Le point de fusion de chaque antipode s'élève lorsqu'on les mélange entre eux. Le point de fusion maximum correspond à la composition équimoléculaire (composé racémique). Les systèmes les mieux connus sont représentés par les carvoximes (d, l) et les benzoyl carvoximes (d, l).

- Système de type III

Le point de fusion est abaissé lorsqu'on ajoute un antipode à l'autre. Le point de fusion minimum a lieu pour la composition équimoléculaire sans que le racémique soit un eutectique. Ce dernier type de quasi racémate est encore plus mal connu que les précédents, nous ne connaissons qu'un seul exemple, l'orthochlorophényl imino camphre (d, l).

La formation de solutions solides entre deux substances (qu'on appelle aussi syncrystallisation) peut se rapporter dans la plupart des cas à l'isomorphisme. On admet généralement que l'isomorphisme moléculaire peut être réalisé de trois façons différentes.

a) par substitution dans une molécule donnée, d'un atome par un atome se trouvant dans une même colonne du tableau périodique.

b) par substitution dans une molécule donnée, d'un radical par un élément ou un autre radical dit isostère.

c) une dernière forme généralement acceptée de condition d'isomorphisme est l'existence d'une homologie. Ce cas se présente par exemple dans les séries de dérivés aliphatiques du type R X avec $R = C_nH_{2n+1}$ ou dans les systèmes aromatiques plus ou moins condensés.

Comme on peut le voir la formation de cristaux mixtes entre antipodes ne peut être confondue avec aucun des cas précédents, et il est évident qu'au premier abord les concepts d'isomorphisme et d'énantiomorphisme sont contradictoires. Ce n'est donc que lorsqu'une molécule n'est pas trop différente de son image qu'une syncrystallisation entre énantiomère est possible. Cette condition peut être satisfaite lorsque les deux antipodes possèdent des structures si voisines qu'elles peuvent être interchangeables dans le cristal sans entraîner une trop grande déformation, ou encore lorsque les molécules jouissent dans le cristal d'une liberté d'orientation telle que les deux antipodes occupent un volume moyen identique, et de ce fait deviennent interchangeables. Le degré d'isomorphisme, c'est-à-dire la plus ou moins grande ressemblance des formes cristallines qui autorise ou non leur miscibilité peut être défini de façon assez précise. Si on superpose deux molécules de telle sorte que le volume de non recouvrement soit minimum et égal à Δ et qu'on désigne par Γ leur volume commun, le coefficient $\epsilon = 1 - \Delta/\Gamma$ mesure le degré d'isomorphisme entre deux molécules. Le coefficient d'isomorphisme ϵ tendra d'autant plus vers 1 que les molécules considérées seront plus semblables. D'une façon générale Timmermans a montré que pour les composés organiques, il n'y a pas de solution solide lorsque $\epsilon < 0.8$ et qu'une miscibilité totale implique $\epsilon_{lim} > 0.9$. C'est de ce type d'isomorphisme que relèvent certainement le cas de divers dérivés de l'alcool amylique actifs dont les antipodes présentent une miscibilité à l'état cristallin. Les benzoyl carboximes et les carboximes dépendent d'une situation peu différente, il est en effet apparent au simple examen des modèles que la conformation la plus probable d'une telle substance est celle où le groupement isopropylène est équatorial, la différence de conformation entre les deux antipodes étant alors la plus minime.

La seconde probabilité justifiant l'isomorphisme des énantiomères est illustrée par l'exemple des composés globulaires ou cristaux plastiques. Généralement ces molécules globulaires sont désordonnées par rapport à un réseau cristallin moyen. Cette mobilité crée un isomorphisme moyen entre les volumes de révolution des diverses molécules droites et gauches. Si on refroidit ces substances, les cristaux plastiques se transforment en systèmes moins symétriques. Cette transformation s'accompagne d'un durcissement du cristal et d'une diminution de sa volatilité. Lorsqu'ils ne sont plus plastiques les racémiques de ces types de composés peuvent cesser d'être des solutions solides. Nous verrons par exemple que le diagramme de solubilité de l'oxime du camphre à la température ordinaire montre qu'il s'agit d'un racémique vrai.

Si l'on se place d'un point de vue thermodynamique, nous pouvons rappeler que deux composés formeront des solutions solides, si l'enthalpie libre de mélange ΔG_m est inférieure à la somme des enthalpies libres des corps purs.

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m \quad (I)$$

Pour qu'il y ait mélange il faut que $\Delta G_m < 0$ avec $|\Delta G_m|$ maximum. Le second terme de (I) étant d'autant plus favorable à la formation de mélange homogène que T est élevée, les conditions de solubilité dépendent donc en dernière analyse de ΔH_m , qui doit être minimum, c'est-à-dire de la comparaison des forces d'interactions moléculaires dans les phases pures et dans la solution.

Dans le cadre du modèle de KITAIGORODSKI un cristal est constitué de molécules au contact les unes des autres de façon à réduire au maximum l'espace vide, une solution solide par substitution ne pourra avoir lieu que si le nombre de points de contact entre une molécule et ses voisines reste à peu près identique lorsqu'on remplace cette molécule par une molécule étrangère. Ces considérations rejoignent tout naturellement l'observation déjà mentionnée, à savoir la similitude entre les molécules interchangeableables, c'est-à-dire l'existence d'un haut degré d'homéomorphisme. Cependant cette condition nécessaire d'homéomorphisme entre les molécules n'est

pas suffisante et fréquemment des molécules homéomorphes forment des cristaux appartenant à des groupes de symétrie différents et à des mailles différentes. Dans ce cas les solutions solides continues n'existent pas.

Les diagrammes de phase, comme nous venons de le voir, permettent de particulariser les mélanges d'antipodes que nous voulons étudier. Cependant, l'étude calorimétrique de la fusion de mélanges de différentes compositions peut dans certains cas ne pas déceler l'existence de transitions polymorphiques, le diagramme établi est alors incomplet, et il devient impossible de prévoir et d'étudier la solution solide dans un domaine de température déterminée (voir diagramme de phase de la camphoroxime, chapitre VII).

Le diagramme de solubilité enregistré à divers température fournit parfois les renseignements complémentaires suffisants pour lever cette ambiguïté. L'existence d'un point singulier dans un diagramme ternaire présage de la formation d'un composé racémique défini et non d'une solution solide continue. (Voir diagramme de solubilité de la camphoroxime, chapitre VII).

Cependant, il est impossible à partir de ces seules données physico-chimiques d'affirmer que tel mélange d'antipodes donne des solutions dans toute la gamme des concentrations. Même lorsque le diagramme de solubilité est celui d'une solution solide continue, on ne peut présumer le comportement d'un mélange équimoléculaire des deux énantiomères (voir le système carvoxime, chapitre V).

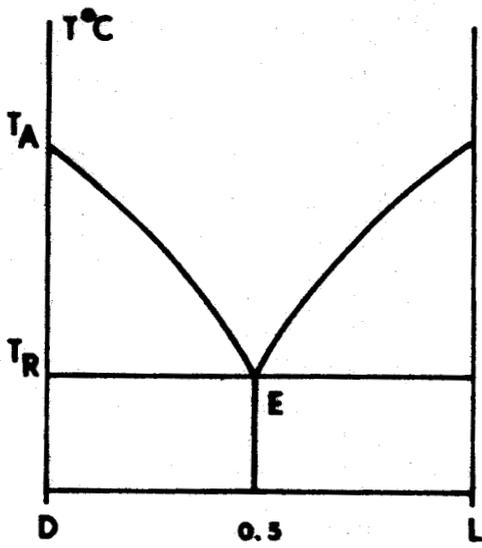
Peut-on s'attendre à un composé bien défini, appelé racémate, ou obtiendra-t-on un cristal mixte, c'est-à-dire un pseudoracémate ?... En outre, les solutions solides obéissent-elles à un seul et même type de substitution ?... S'il existe dans la maille deux sites cristallins indépendants, le diagramme de phase ne fournit aucune indication sur le mécanisme de la substitution, l'intrusion de la molécule "étrangère" s'effectue-t-elle sur les deux sites à la fois, ou sur un seul, y a-t-il

formation de microdomaines à l'intérieur du cristal, contenant chacun des molécules semblables, etc...

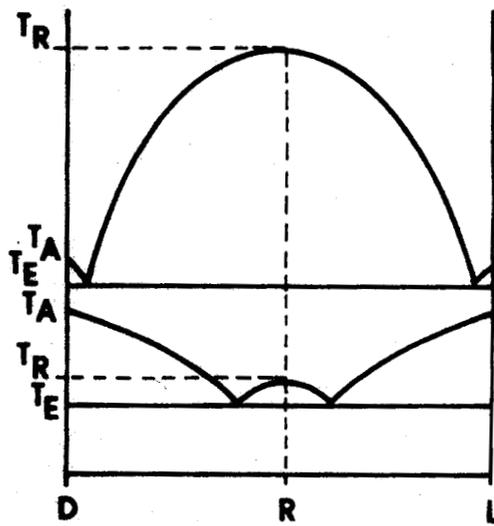
Si effectivement, nous obtenons à la température ambiante des solutions solides continues, dans quel groupe d'espace cristallisent elles et ces groupes appartiennent ils à des systèmes cristallographiques différents ? Toutes ces considérations nous ont incitées à entreprendre en collaboration avec J. Jacques une étude cristallographique de quelques exemples de solutions solides. Notre prétention n'est pas d'aborder une étude exhaustive de ces problèmes mais nous avons pensé que l'étude d'un exemple de chaque type nous permettrait de mieux saisir la signification des données physico chimiques qu'apportent les diagrammes de phase et de solubilité.

L'évocation de molécules interchangeable dans le cristal, la possibilité de remplacement au hasard d'un énantiomère par son inverse optique, annoncent le type de structure que nous allons rencontrer lors des études cristallographiques des mélanges entre antipodes et racémique. Si l'on se souvient que les Rayons X "voient" la molécule moyenne de quelques milliards de molécules, on imagine aisément que toutes les structures relatives aux mélanges en proportions quelconques des deux formes chirales doivent être désordonnées.

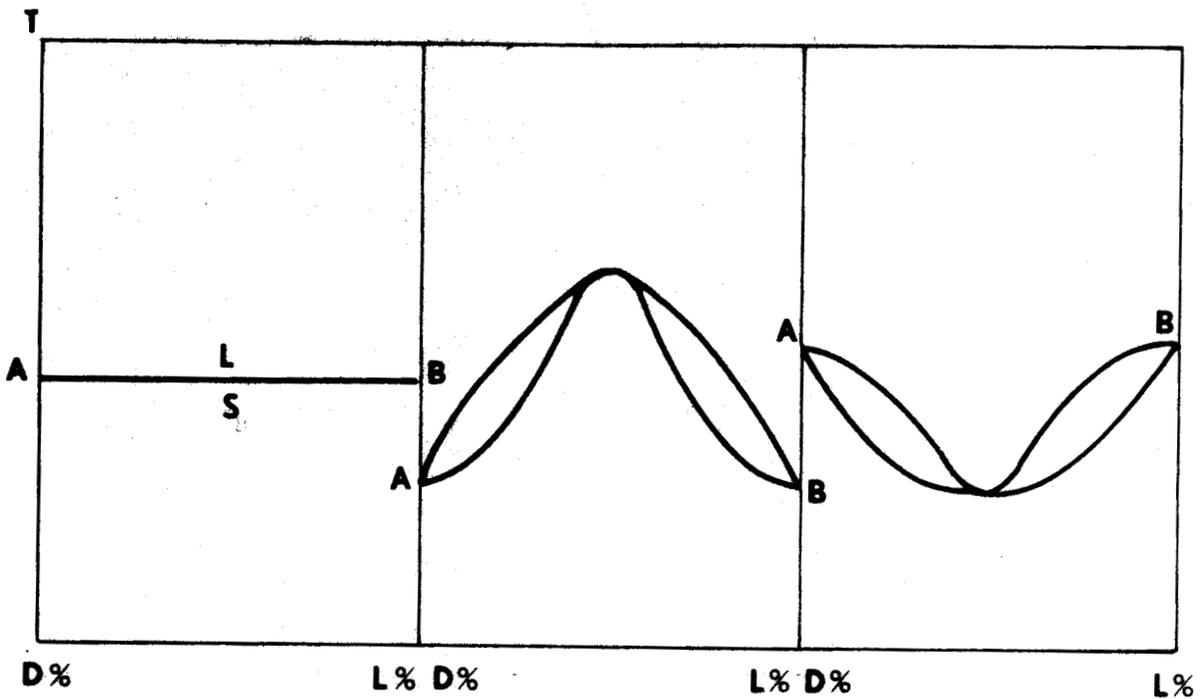
L'étude cristallographique de ces composés nous a conduit à utiliser diverses méthodes de détermination des phases, que nous décrirons au cours des quatre premiers chapitres de ce travail. Une stratégie particulière pour l'affinement des motifs trouvés par les méthodes précédemment mentionnées a dû être élaborée, en rapport avec le caractère désordonné des structures étudiées. La résolution et les résultats des investigations des différents systèmes, font l'objet des quatre chapitres suivants. Enfin, dans le dernier chapitre, nous avons tenté de décrire la distribution des molécules dans la solution solide binaire du système Carvoxime en utilisant un modèle de ISING.



I-b



I-a



I-c



Figure 1 : Différents types de diagrammes d'équilibre de mélanges d'antipodes optiques.

- I-a racémates
- I-b conglomerat
- I-c solutions solides

PREMIERE PARTIE

LES METHODES DE DETERMINATION

DES PHASES

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LES METHODES DIRECTES ET QUELQUES DEFINITIONS

I - 1. POSITION DU PROBLÈME

La diffraction par un cristal d'un faisceau de RX donne des réflexions dont l'amplitude est en relation avec la fonction de densité électronique par l'expression :

$$F_{\vec{h}} = \int_V \rho(\vec{r}) \exp(2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}) dV \quad (1, I)$$

\vec{h} désigne un vecteur de l'espace réciproque, \vec{r} un vecteur de l'espace direct, $F_{\vec{h}}$ est le facteur de structure, V représente le volume de la maille.

Si $\phi_{\vec{h}}$ est la phase du facteur de structure

$$F_{\vec{h}} = |F_{\vec{h}}| \exp(i\phi_{\vec{h}}) \quad (2, I)$$

et

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} |F_{\vec{h}}| \exp(i\phi_{\vec{h}} - 2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}) \quad (3, I)$$

L'expérience fournit seulement un nombre fini de facteurs de structure, les valeurs des phases ne peuvent être obtenues expérimentalement, par conséquent sous la forme de l'équation (3, I) la densité électronique $\rho(\vec{r})$ ne peut être calculée à partir de ces seules observations et le problème formulé en ces termes est en principe insoluble.

Cependant si la densité électronique $\rho(\vec{r})$ à l'intérieur du cristal est remplacée par N atomes ponctuels non agités dans la maille, alors le facteur de structure $F_{\vec{h}}$ devient le facteur de structure normalisé $E_{\vec{h}}$ et les relations (2,1) et (3,1) s'écrivent : [2, 3]

$$E_{\vec{h}} = |E_{\vec{h}}| \exp(i\phi_{\vec{h}}) \quad (4,1)$$

où

$$E_{\vec{h}} = \frac{1}{(\sigma_2)^{1/2}} \sum_{j=1}^N Z_j \exp(2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}_j) \quad (5,1)$$

$$\begin{aligned} \langle E_{\vec{h}} \exp - 2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r} \rangle_{\vec{h}} &= \frac{1}{(\sigma_2)^{1/2}} \langle \sum_{j=1}^N Z_j \exp 2\pi i \vec{h} \cdot (\vec{r}_j - \vec{r}) \rangle_{\vec{h}} \quad (6,1) \\ &= \frac{Z_j}{(\sigma_2)^{1/2}} \quad \text{si } \vec{r} = \vec{r}_j \\ &= 0 \quad \text{si } \vec{r} \neq \vec{r}_j \end{aligned}$$

Z_j est le numéro atomique de l'atome j ; r_j est le vecteur position de l'atome j.

$$\sigma_n = \sum_{j=1}^N Z_j^n$$

En pratique les modules $E_{\vec{h}}$ des facteurs de structure normalisés sont obtenus en divisant le facteur de structure $F_{\vec{h}}$ par

l'expression $(\sum_{j=1}^N f_j^2)^{1/2}$ où f_j est le facteur de diffusion atomique de l'atome j.

Le problème est de déterminer les 3 N coordonnées des N atomes, ce qui est maintenant possible d'après (5,1) ; en effet si on considère la partie réelle et imaginaire de cette équation on a un système de 2 n équations où n est le nombre d'amplitudes $E_{\vec{h}}$ connues, les inconnues étant les n phases + 3 N coordonnées.

Généralement pour une structure de 40 atomes, le

nombre de facteurs de structure est de l'ordre de 5000 d'où
 $2n = 10000$. $n + 3N = 5000 + 40 \times 3 = 5120$.

Nous sommes donc en présence d'un système surabondant et en principe le problème des phases peut être résolu.

L'équation (5,I) implique que les facteurs de structure normalisés $E_{\vec{h}}$ déterminent la structure cristalline, mais inversement (5,I) ne fixent pas les valeurs des facteurs de structure normalisés $E_{\vec{h}}$, puisque les vecteurs \vec{r}_j dépendent non seulement de la structure mais également du choix de l'origine.

I - 2. LES INVARIANTS DE STRUCTURE

Considérons momentanément le groupe d'espace $P1$, les composantes des vecteurs \vec{r}_j de l'équation (5,I) sont définies par rapport à une origine O .

Supposons l'origine déplacée en O' , les nouvelles positions des atomes deviennent :

$$\vec{r}'_j = \vec{r}_j - \vec{r}$$

(5,I) est remplacé par :

$$E'_{\vec{h}} = \frac{1}{\sigma_2^{1/2}} \sum_{j=1}^N z_j \exp(2\pi i \vec{h} \vec{r}'_j) \quad (7,I)$$

$$E'_{\vec{h}} = \frac{\exp(-2\pi i \vec{h} \vec{r})}{\sigma_2^{1/2}} \sum_{j=1}^N z_j \exp(2\pi i \vec{h} \vec{r}_j) \quad (8,I)$$

ou
$$E'_{\vec{h}} = E_{\vec{h}} \exp(-2\pi i \vec{h} \vec{r}) \quad (9,I)$$

soit
$$\phi'_{\vec{h}} = \phi_{\vec{h}} - 2\pi \vec{h} \vec{r}, \quad |E'_{\vec{h}}| = |E_{\vec{h}}| \quad (10,I)$$

$\phi'_{\vec{h}}$ est la phase de $E'_{\vec{h}}$ par rapport à la nouvelle origine. Considérons une combinaison linéaire de (10,I)

$$\sum_{\vec{h}} A_{\vec{h}} \phi'_{\vec{h}} = \sum_{\vec{h}} A_{\vec{h}} \phi_{\vec{h}} - 2\pi \left(\sum_{\vec{h}} A_{\vec{h}} \vec{h} \right) \vec{r}$$

Les $A_{\vec{h}}$ sont des coefficients entiers dépendant des vecteurs \vec{h}

$$\text{si } \sum_{\vec{h}} A_{\vec{h}} \vec{h} = 0 \text{ alors } \sum_{\vec{h}} A_{\vec{h}} \phi_{\vec{h}}^{\rightarrow} = \sum_{\vec{h}} A_{\vec{h}} \phi_{\vec{h}}^{\rightarrow}$$

Cette relation indépendante de \vec{r} constitue un invariant de structure pour n'importe quel groupe d'espace. (Un groupe d'espace quelconque pouvant toujours être considéré comme un triclinique non centré particulier).

$$\text{si } \vec{h}_1 + \vec{h}_2 + \vec{h}_3 = 0 \text{ alors } \phi_{\vec{h}_1}^{\rightarrow} + \phi_{\vec{h}_2}^{\rightarrow} + \phi_{\vec{h}_3}^{\rightarrow} = \delta \quad (11, I)$$

est un invariant de structure pour n'importe quel groupe d'espace. Cette combinaison linéaire de phases est habituellement désignée par l'expression d'"invariant de structure universel".

Par la suite nous ne désignerons plus sous le nom d'invariant que la somme :

$$\phi_{\vec{h}_1}^{\rightarrow} + \phi_{\vec{h}_2}^{\rightarrow} + \phi_{\vec{h}_3}^{\rightarrow}$$

et les cosinus et sinus invariants en seront les cosinus et sinus.

D'autres combinaisons linéaires de phases ont été formulées récemment (quartets, quintets), [3] mais on peut considérer que jusque maintenant "l'invariant de structure universel" joue le rôle essentiel dans les applications théoriques.

Dans les groupes d'espace de plus haute symétrie à la notion d'invariant s'ajoute celle de "seminvariant".

Dans les systèmes triclinique, monoclinique et orthorhombique "le panorama vu à partir d'une origine est le même quelque soit l'origine empruntée, comme point de vue". Toutes les origines sont donc équivalentes (8 origines équivalentes pour le groupe d'espace $P\bar{1}$) et la forme des équations des parties réelles et imaginaires des facteurs de structure est identique quelque soit l'origine choisie.

Dans les systèmes de plus haute symétrie par exemple

le groupe d'espace P4 (Fig. I, 1) il est facile de vérifier que n'importe quelle origine sur l'un quelconque des axes d'ordre 4, produit les mêmes points équivalents, donc les mêmes équations pour les parties réelles et imaginaires des facteurs de structure.

Si l'origine est déplacée sur un axe d'ordre 2, alors la forme fonctionnelle du facteur de structure est différente. Il y a donc 2 classes distinctes d'origines équivalentes donnant chacune naissance à une forme fonctionnelle du facteur de structure bien particulière. Selon H. HAUPTMAN [4, 5] les combinaisons linéaires de phases pour n'importe quel choix de l'origine satisfaisant une forme fonctionnelle du facteur de structure déterminée sont appelées 'SEMINVARIANTS'.

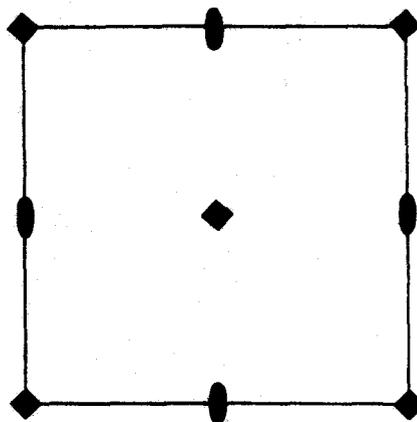


Figure I-1 : Eléments de symétrie du groupe d'espace P4.

I - 3. DÉFINITION DE L'ORIGINE ET DE L'ENANTIOMORPHE

L'équation du facteur de structure normalisé (5,I) montre que la valeur de la phase dépend de l'origine, un déplacement de celle-ci provoquant un changement de la valeur de la phase.

$$\Delta\phi = - 2\pi(hx + ky + lz)$$

Prenons l'exemple du groupe $P\bar{1}$, il est clair qu'une translation de l'origine du point de coordonnées (000) en un point de coordonnées $(1/2\ 00)$ amène un changement de phase de π pour les réflexions hkl avec $h = 2n + 1$ et laisse inchangé les phases des réflexions avec $h = 2n$.

La considération des 8 origines possibles dans ce groupe suggère l'idée de diviser les réflexions en 8 classes représentées sur la figure I-2.

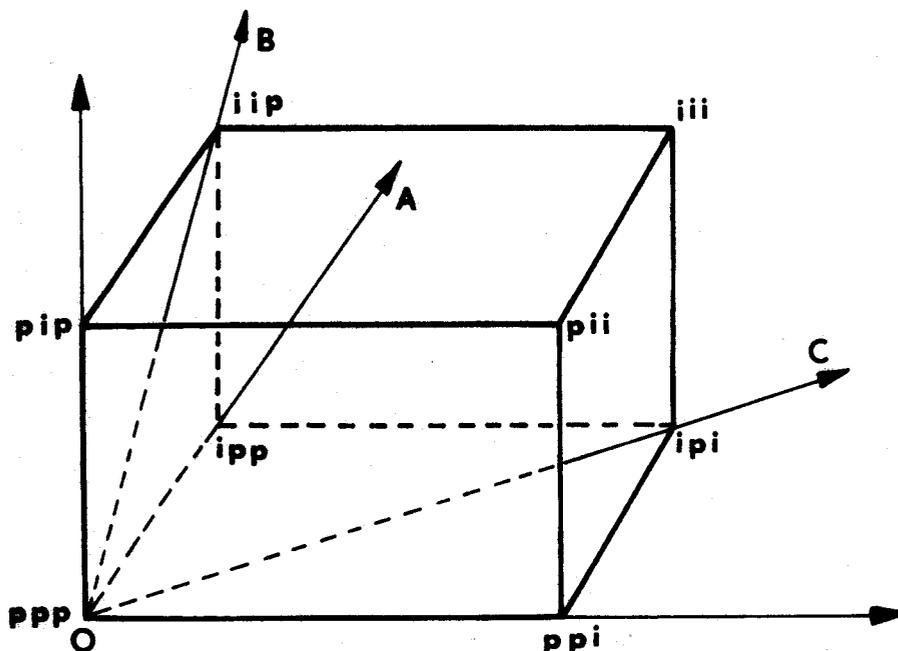


Figure I-2 : 3 vecteurs possibles OA, OB, OC qui définissent le trièdre de référence

Le choix des réflexions ipp et iip , par exemple, c'est-à-dire des vecteurs OA et OB pour la définition de l'origine restreint le nombre de classes disponibles pour achever complètement le trièdre de référence.

Supposons que la 3e réflexion choisie appartienne à la classe ipi , nous possédons alors un repère de 3 vecteurs

linéairement indépendants. En accordant une valeur arbitraire par exemple 360° comme phase à chacune des réflexions appartenant aux classes précédemment définies, on fixe l'origine d'une façon univoque.

La notion de parité qui intervient dans le choix des réflexions peut s'exprimer mathématiquement par l'opération mod(2). Sachant que $(2n + 1) \text{ mod}(2) = 1$ (nombre impair) et $2n \text{ mod}(2) = 0$ (nombre pair) le déterminant de l'exemple cité ci-dessus s'écrit :

$$\begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} = 1$$

La valeur du déterminant, égale à 1 pour le groupe d'espace $P1$, est une condition nécessaire pour que la maille soit primitive. Pour tous les autres groupes d'espace, cette valeur devra être égale à 1 après l'opération modulo 2 effectuée.

Notons que la phase d'une réflexion dont les indices sont tous pairs ne peut intervenir dans la fixation de l'origine, en effet cette phase est invariante pour les différentes origines conservant la symétrie du groupe ponctuel.

La définition de l'origine dans les groupes non centrés peut être menée de la même manière, cependant nous avons à considérer, en plus, la fixation de l'énantiomorphe. On sait que le fait de changer l'énantiomorphe revient à transformer toutes les phases

$$\phi_{hkl} \text{ en } -\phi_{hkl}$$

ce qui implique un changement de signe pour les invariants

$$\phi_h + \phi_k + \phi_l = \delta$$

Réciproquement, en spécifiant le signe de la phase d'un invariant déterminé différent de 0 ou Π on fixe l'énantiomorphe. Soulignons que la fixation de l'énantiomorphe n'implique pas une détermination de la configuration absolue de la molécule. Il s'agit simplement

d'un choix entre 2 solutions (d ou l) sans pouvoir présumer de quel énantiomère il est question.

I - 4. NORMALISATION DES FACTEURS DE STRUCTURE

Nous avons souligné au paragraphe I (équations 5,I 6,I) que le facteur de structure normalisé $E_{\vec{h}}$ détermine la structure cristalline et qu'en ces termes il est théoriquement possible de résoudre le problème des phases. En outre l'étude de la distribution des $|E|$ [6] permet d'apporter des précisions sur l'existence éventuelle d'un centre de symétrie dans le cristal et par conséquent de lever l'indétermination entre les structures centrées et non centrées. Le rôle important des $|E|$ soit dans le processus de la détermination des phases, soit dans la précision du groupe d'espace, fait qu'il est primordial de calculer leurs valeurs avec la plus grande précision.

Trois méthodes sont connues et couramment employées.

1°) METHODE DE LA COURBE K

Le facteur de structure normalisé est défini par :

$$|E_{\vec{h}}|^2 = \frac{I_{\vec{h}}}{\langle I \rangle} = \frac{\text{Intensités expérimentales}}{\text{Valeur moyenne de l'intensité}}$$

$$\text{soit la fonction } K(S) = \epsilon \frac{\sum f_i^2}{\langle I \rangle} \quad S = \frac{\sin \theta}{\lambda}$$

ϵ est un paramètre dépendant du groupe spatial. Il est aisé de tracer le graphe de cette fonction, d'où :

$$|E_{\vec{h}}|^2 = \frac{I_{\vec{h}}}{\langle I \rangle} = \frac{|F_{\vec{h}}|^2 K(S)}{\epsilon \sum f_i^2}$$

où la valeur de $K(S)$ se lit sur la courbe.

2°) METHODE DE WILSON

Un inconvénient majeur de la méthode précédente est l'extrapolation de la courbe pour les valeurs importantes de $\sin \theta$, ceci peut être évité en cherchant la valeur de $\log \langle I \rangle / \varepsilon \sum f_i^2$ en fonction de $\sin^2 \theta / \lambda^2$.

Les différents points obtenus sont approximativement sur une droite, donc facile à extrapoler.

$$\langle I \rangle = A \sum f_i^2 \exp \left(2B \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2} \right)$$

B est le facteur de température et A est un facteur d'échelle ajustant $\langle I \rangle$ aux intensités expérimentales. La valeur de A est l'ordonnée à l'origine et $- 2B$ est la pente de la droite.

3°) METHODE DE DEBYE

Un désavantage de la courbe de WILSON est que la droite des moindres carrés n'épousent pas les "bosses" que l'on observe dans la $\langle I \rangle$ en fonction de $\sin \theta$ "bosses" dues à la structure moléculaire du composé étudié. Ceci peut être corrigé en remplaçant $\sum f_i^2$ par $\sum g_j^2$ ou g est le facteur de diffusion moléculaire calculé à partir de la formule de Debye [7].

$$g^2 = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m f_i f_j \frac{\sin kr_{ij}}{kr_{ij}}$$

où $k = 4\pi \sin \theta / \lambda$

r_{ij} = distance entre les atomes i, j

m = nombre d'atomes dans la molécule.

Cette formule de DEBYE est équivalente à la TF de la moyenne sphérique d'un groupe d'atomes. Notons que si aucune distance interatomique n'est connue, la courbe de DEBYE coïncide avec celle de WILSON (TF = Transformée de FOURIER).

I - 5. CONCLUSION

S'il est possible d'évaluer approximativement l'invariant universel $\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{l}} = \delta$ ou d'estimer la probabilité de distribution de cette combinaison linéaire de phases, autour d'une valeur particulière, connaissant $\phi_{\vec{k}}$ et $\phi_{\vec{l}}$ il devient aisé de calculer $\phi_{\vec{h}}$.

Dans les trois méthodes que nous utiliserons (méthode d'addition symbolique, des invariants et la multirésolution) un certain nombre de phases de départ comprenant celles définissant l'origine et l'énantiomorphe seront les phases $\phi_{\vec{k}}$ et $\phi_{\vec{l}}$ connues.

Dans l'addition symbolique (chapitre II) et la multirésolution (chapitre IV) les invariants universels (relation Σ_2) sont supposés égaux à zéro et les premières phases déterminées sont associées aux E les plus forts.

Dans la méthode des invariants (chapitre III), la recherche des phases individuelles se fait comme précédemment à partir des phases de l'ensemble de départ, mais en tenant compte des valeurs calculées des cosinus invariants.

CHAPITRE II

L'ADDITION SYMBOLIQUE

II - 1. INTRODUCTION

Ce mode de recherche des phases déjà suggéré en 1952 par ZACHARIASEN, SAYRE, COCHRAN a été développé par J. KARLE et I. KARLE à partir de 1966.

L'addition symbolique permet l'évaluation des phases des facteurs de structure normalisés élevés, en partant d'un très petit nombre de phases supposées connues.

L'introduction de phases symboliques figurées le plus souvent par des lettres de l'alphabet a donné son nom à la méthode.

II - 2. FORMULE SIGMA 2

Le processus de détermination des phases repose sur une relation fondamentale connue sous le nom de formule Σ_2 et représentée sous deux formes différentes.

$$\phi_{\vec{h}} \approx \phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}} \quad (\text{COCHRAN, 1955})$$

$$\phi_{\vec{h}} \approx \langle \phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}} \rangle_{\vec{k}} \quad (\text{J. KARLE \& I. KARLE, 1966})$$

Nous allons dans ce qui va suivre donner quelques détails au sujet de ces relations. Notons que nous reconnaissons l'invariant de structure universel distribué autour de la valeur zéro. Rappelons également que ces relations de phases sont renforcées en divisant les coefficients de Fourier $F_{\vec{h}}$ par une fonction des facteurs de diffusion qui concentre le matériel diffusant sur la position atomique ; on est conduit à définir le facteur de structure unitaire $U_{\vec{h}}$ ou le facteur de structure normalisé $E_{\vec{h}}$.

$$|U_{\vec{h}}| = |F_{\vec{h}}| / (\sum f_j)$$

$$|E_{\vec{h}}|^2 = |F_{\vec{h}}|^2 / (\sum f_j^2)^{1/2}$$

d'où $|U_{\vec{h}}| = |E_{\vec{h}}| / \sqrt{N}$ (I, II)

N est le nombre d'atomes dans la maille.

$E_{\vec{h}}$ est calculé suivant les méthodes exposées au paragraphe (I-4) du chapitre précédent.

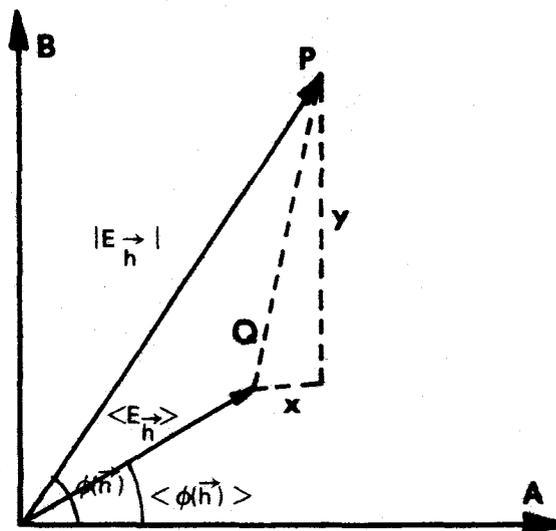


Figure II-1.

En 1955, COCHRAN [8] propose une loi de répartition pour le facteur de structure unitaire $U_{\vec{h}}$. La relation

$$U_{\vec{h}} = N \langle U_{\vec{k}} U_{\vec{h}-\vec{k}} \rangle_{\vec{k}}$$

se démontre aisément en considérant que tous les atomes de la maille sont de même poids. Un changement de notation en utilisant la relation (1,II) permet de retrouver respectivement les équations de SAYRE HUGUES, 1952-1953 et de KARLE et HAUPTMAN, 1956, équations formulées à partir de théories différentes.

$$E_{\vec{h}} = \sqrt{N} \langle E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}} \rangle_{\vec{k}} \quad \text{équation de SAYRE HUGUES} \quad (2, \text{II})$$

$$E_{\vec{h}} = \frac{\sigma_2^{3/2}}{\sigma_3} \langle E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}} \rangle_{\vec{k}} \quad \text{équation de KARLE \& HAUPTMAN}$$

Pour les atomes de poids différents \sqrt{N} est remplacé par $\frac{\sigma_2^{3/2}}{\sigma_3}$. Supposons que le produit $E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}$ soit défini seulement pour une valeur de \vec{k} , c'est-à-dire pour une seule interaction. En appliquant un raisonnement identique à celui décrit par WOOLFSON [9] pour les structures centrées, COCHRAN a pu établir l'équation suivante pour des valeurs complexes de $E_{\vec{h}}$.

$$\langle E_{\vec{h}} \rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \quad (3, \text{II})$$

et $\langle \phi(\vec{h}) \rangle = \phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h} - \vec{k})$ où $\langle \rangle$ signifie la valeur la plus probable.

Si l'on se réfère à la figure (II-1) les valeurs de $E_{\vec{h}}$ sont ainsi distribuées autour du point Q dans le plan complexe AB.

On peut alors écrire :

$$X = A(\vec{h}) - \langle A(\vec{h}) \rangle$$

$$Y = B(\vec{h}) - \langle B(\vec{h}) \rangle$$

la variance : $\sigma^2 = \overline{X^2} = \overline{Y^2} = \sqrt{N}/2$

$$\text{et } P(X, Y) dX dY = \frac{1}{\pi\sqrt{N}} \exp - \frac{(X^2 + Y^2)}{\sqrt{N}} dX dY \quad (4, \text{II})$$

est la probabilité que le point représentant $E_{\vec{h}}$ occupe l'élément $dX dY$. A partir de la figure (II-1) on peut voir que :

$$P[\phi(\vec{h})] \propto \exp - \frac{(X^2 + Y^2)}{\sqrt{N}} \quad (5, \text{II})$$

En introduisant dans (4,II) la valeur de $(X^2 + Y^2)$ en fonction de $E_{\vec{h}}$ COCHRAN a obtenu la loi de densité de probabilité de $\phi(\vec{h})$ pour $\phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h} - \vec{k})$ donné.

$$P[\phi(\vec{h})] = \frac{\exp[\kappa(\vec{h}, \vec{k}) \cos(\phi(\vec{h}) - \phi(\vec{k}) - \phi(\vec{h} - \vec{k}))]}{2\pi I_0(\kappa(\vec{h}, \vec{k}))} \quad (6,II)$$

$$\kappa(\vec{h}, \vec{k}) = \frac{2}{\sqrt{N}} E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}$$

$$\langle \phi(\vec{h}) \rangle = \phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h} - \vec{k})$$

I_0 est une fonction de Bessel modifiée de 1ère espèce.

On remarque que le maximum de (6,II) a lieu pour

$$\phi(\vec{h}) \approx \phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h} - \vec{k}) \quad (\text{relation } \Sigma_2)$$

ou
$$\phi(\vec{h}) - \phi(\vec{k}) - \phi(\vec{h} - \vec{k}) = 0$$

ce qui signifie que l'invariant universel est distribué autour de zéro, avec une probabilité d'autant plus élevée que $\kappa(\vec{h}, \vec{k})$ est grand.

si $\phi(\vec{h} - \vec{k}) = \phi(\vec{k})$ la relation Σ_2 devient

$$\phi(\vec{h}) \pm \phi(\vec{k}) \pm \phi(\vec{k}) + \delta \approx 0$$

où les phases ϕ sont exprimées sous la forme "standard", c'est-à-dire en fonction des réflexions de l'unité asymétrique.

δ désigne le déphasage dû aux éléments de symétrie de translation. Cette formule appelée Σ_1 permet de déterminer le signe de facteurs de structure normalisés $E(\vec{h})$ ou $\vec{h} = 2\vec{k}$ dont la phase est une valeur spéciale.

Sous la forme la plus générale en termes de E , Σ_1

s'écrit :

$$sE_{2\vec{k}} \approx s\{|E_{\vec{k}}|^2 - 1\} \quad s \text{ se lit signe de}$$

Notons que $E_{2\vec{k}}$ est un invariant de structure et que le signe de ce dernier peut être précisé directement à partir des modules des E . Nous verrons par la suite que la connaissance de ces quelques phases supplémentaires sont souvent à la base du dénouement favorable de la résolution d'une structure.

Pour les structures centro symétrique COCHRAN & WOOLFSON [10] ont montré que le facteur de structure normalisé $E_{\vec{h}-\vec{k}}$ pour \vec{h} et \vec{k} fixés est normalement distribué autour de la valeur moyenne $N^{-1/2} \times E_{\vec{h}} E_{\vec{k}}$ avec une variance égale à 1.

La probabilité que $E_{\vec{h}-\vec{k}}$ soit compris entre E et E + dE, E étant une valeur donnée à l'avance, s'exprime par la relation :

$$P(E) dE = \frac{1}{(2\pi)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{(E - N^{-1/2} E_{\vec{h}} E_{\vec{k}})^2}{2} \right\} dE$$

Si P_+ est la probabilité que $E_{\vec{h}-\vec{k}}$ soit de même signe que $E_{\vec{h}} E_{\vec{k}}$ alors on a :

$$P_+ = \frac{1}{(2\pi)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{(|E_{\vec{h}-\vec{k}}| - N^{-1/2} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}}|)^2}{2} \right\}$$

$$P_- = \frac{1}{(2\pi)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{(-|E_{\vec{h}-\vec{k}}| - N^{-1/2} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}}|)^2}{2} \right\}$$

est évidemment la probabilité que $E_{\vec{h}-\vec{k}}$ et $E_{\vec{h}} E_{\vec{k}}$ soient de signes différents. Sachant que $P_+ + P_- = 1$ il est facile de déduire à partir de ces trois expressions l'équation suivante :

$$P_+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \left\{ N^{-1/2} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \right\} \quad (7, II)$$

elle permet d'évaluer la probabilité P_+ que le produit des signes

$$s(\vec{h}) s(\vec{k}) s(\vec{h}-\vec{k}) \text{ soit positif.} \quad (8, II)$$

Le facteur $N^{-1/2}$ ou $\frac{\sigma_3}{\sigma_2^{3/2}}$ dans le cas de structure à atomes

très différents est une mesure de l'efficacité des relations de signes ou de phases. Pour $N = 5 \times 10^3$ (structure d'une protéine) par exemple on peut prévoir une très large distribution de $\phi(\vec{h})$ autour de $\langle \phi(\vec{h}) \rangle$

II - 3. FORMULE DE LA TANGENTE

Si l'on se donne plusieurs interactions de la forme $\phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h} - \vec{k})$ ou $s(\vec{k}) \times s(\vec{h} - \vec{k})$ on peut multiplier les probabilités

individuelles pour obtenir une forme approchée

$$P(\phi(\vec{h})) = \prod_{K_r} P(\phi(\vec{h})) \approx A \exp \sum_{K_r} \kappa(\vec{h}, \vec{k}) \times \cos[\phi(\vec{h}) - \phi(\vec{k}) - \phi(\vec{h}-\vec{k})] \quad (9, II)$$

ou A est une constante de normalisation, la sommation K_r s'effectuant sur les E les plus forts. Le maximum de cette fonction est obtenue par

$$\frac{dP(\phi(\vec{h}))}{d\phi(\vec{h})} \approx -A \exp \sum_{K_r} \kappa(\vec{h}, \vec{k}) \cos[\phi(\vec{h}) - \phi(\vec{k}) - \phi(\vec{h}-\vec{k})] \times$$

$$\sum_{K_r} \kappa(\vec{h}, \vec{k}) \sin[\phi(\vec{h}) - \phi(\vec{k}) - \phi(\vec{h}-\vec{k})] = 0$$

$$\text{donc} \quad \sum_{K_r} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\phi(\vec{h}) - \phi(\vec{k}) - \phi(\vec{h}-\vec{k})) = 0 \quad (10, II)$$

(10, II) est équivalent à

$$\sin \phi(\vec{h}) \sum_{K_r} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h}-\vec{k})) =$$

$$\cos(\phi(\vec{h})) \sum_{K_r} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h}-\vec{k}))$$

$$\text{ou} \quad \text{tg}(\phi(\vec{h})) = \frac{\sum_{K_r} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h}-\vec{k}))}{\sum_{K_r} |E_{\vec{h}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h}-\vec{k}))} \quad (11, II)$$

(11, II) est appelée formule de la tangente, due à KARLE & HAUPTMAN (1956) [11], elle est utilisée dans la plupart des méthodes de détermination des phases. Elle s'est révélée être un outil très puissant dans la recherche des structures cristallines, mais le fait qu'elle ne tienne compte que de la valeur moyenne nulle du sinus invariant en négligeant complètement la valeur moyenne du cosinus invariant, revient en quelque sorte à identifier les phases invariantes à zéro comme dans les relations Σ_2 .

Ce défaut aura pour résultat de favoriser l'apparition de centre de symétrie, une structure pseudo-centrée verra toutes ses phases après quelques cycles d'affinement par la formule de la tangente, converger vers 0 ou Π .

Notons au passage, et ceci est très important, que pour calculer une phase $\phi(\vec{h})$, la formule de la tangente suppose que l'on connaisse au préalable un certain nombre de phases $\phi(\vec{k})$ et $\phi(\vec{h} - \vec{k})$

Le contrôle de la séquence proposée à l'affinement est effectué en calculant le module théorique $|E|_{\text{calc}}$ à partir du numérateur et du dénominateur de $\text{tg}(\phi(\vec{h}))$

$$\text{la quantité } R = \frac{\Sigma |E_o(\vec{h})| - |E_c(\vec{h})|}{\Sigma |E_o(\vec{h})|} \quad (12, \text{II})$$

appelé facteur résiduel de KARLE permet une appréciation de la solution. Il doit être minimum.

II - 4. 1ÈRE APPLICATION - STRUCTURE CENTROSYMÉTRIQUE

Chronologiquement la première structure étudiée fut celle de la BENZOYL CARVOXIME, composé racémique de formule $C_{17} H_{19} NO_2$, le groupe d'espace étant $P\bar{1}$.

A cette époque, c'est-à-dire au début de l'année 1970, l'addition symbolique était l'unique méthode capable de résoudre un tel problème. Les facteurs de structure normalisés furent calculés par la méthode de la courbe $K(S)$, méthode décrite au paragraphe (I-4).

Pour chaque $E_{\vec{h}}$ nous avons établi les listes $|E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}|$ et effectué le produit $\frac{\sigma_3}{\sigma_2^{3/2}} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}|$ ou σ_n est la quantité déjà définie $\sum_{j=1}^N Z_j^n$. Rappelons que $\kappa(\vec{h}, \vec{k}) = \frac{\sigma_3}{\sigma_2^{3/2}} E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}$

Les listes d'interactions sont restreintes aux réflexions possédant un module élevé (généralement 1.5) et serviront dans l'application de la formule Σ_2 .

$$s E(\vec{h}) \approx s \sum_{K \in \tau} E(\vec{k}) E(\vec{h} - \vec{k}) \quad [12]$$

relation identique à (8,II).

s doit se lire : signe de, Kr : somme restreinte aux $|E|$ les plus forts. A chaque signe déterminé par la relation Σ_2 est associé la fonction de probabilité (7,II).

Outre le choix de trois réflexions appropriées pour fixer l'origine, nous avons assigné à quatre réflexions ayant des $|E|$ forts et de nombreuses interactions, respectivement les symboles a, b, d, f. L'ensemble de départ peut s'écrire :

Réflexions d'indice hkl	$ E $	Phase en degré	Type de réflexions
$\bar{2}20$	5,7	360	} Σ_1 O R I G I N E
$\bar{2}10$	3,9	360	
$\bar{4}13$	3,6	360	
123	3,7	360	
$\bar{1}51$	2,5	a	} Réflexions symboliques de départ
$\bar{5}64$	5,1	b	
463	4,3	d	
$20\bar{6}$	4,0	f	

A partir des phases de l'ensemble précédent, en utilisant la relation Σ_2 , nous avons déterminé manuellement environ 100 signes. Au cours du processus itératif une relation apparut fréquemment $d = +$.

L'extension des signes a été pratiquée pour les huit séquences possibles, d'une manière automatique, un nouveau signe n'étant affecté que lorsque $P_+(\vec{h})$ était supérieur à 0.97 et ceci quelque soit le nombre de contributions dans la formule Σ_2 . Pour $P < 0.05$ le signe affecté était négatif.

Sur l'une des huit cartes de Fourier calculées à partir

des |E| il nous a été permis de reconnaître la quasi totalité de la molécule. L'affinement, les résultats et la description de cette structure seront présentées dans la deuxième partie de ce travail.

II - 5. 2EME APPLICATION - STRUCTURE NON CENTROSYMÉTRIQUE

Nous avons, suite à notre premier succès, tenté de résoudre la structure de la BENZOYL CARVOXIME active en employant la même technique appliquée aux structures non centrées. Un travail manuel a d'abord été réalisé en utilisant la formule Σ_2 de KARLE & HAUPTMAN.

$$\phi(\vec{h}) \approx \langle \phi(\vec{k}) + \phi(\vec{h} - \vec{k}) \rangle_{\vec{k}}$$

Dès lors qu'une centaine de phases étaient numériquement connues en tenant compte des relations entre symboles, une extension automatique par la formule de la tangente pouvait être entreprise.

Nous avons plusieurs fois reprit l'ensemble du processus de détermination sans jamais obtenir un résultat positif.

Devant une procédure aussi laborieuse que décevante, nous nous sommes tournés vers une méthode nouvelle "la méthode des invariants de HAUPTMAN" qui venait de remporter quelques succès dans la détermination des structures non centrées. [13].

CHAPITRE III

LA METHODE DES INVARIANTS DE STRUCTURE

III - 1. PRINCIPE DE LA METHODE

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, si trois réflexions sont telles que la somme de leurs vecteurs est égale à zéro, le cosinus de la somme des trois phases associées à ces réflexions est uniquement déterminé par les modules des E observés.

$$\text{Si } \vec{h}_1 + \vec{h}_2 + \vec{h}_3 = 0$$

$$\phi_{\vec{h}_1} + \phi_{\vec{h}_2} + \phi_{\vec{h}_3} = \delta$$

est un invariant de structure pour n'importe quel groupe d'espace (relation Σ_2) et cette somme a une grande probabilité d'être égale à zéro si les modules des $E_{\vec{h}}$ sont élevés.

Ces conditions ont été largement exploitées dans l'addition symbolique et dans l'extension des phases par la méthode de la tangente. Les formules que nous allons décrire dans ce paragraphe, dues à H. HAUPTMAN visent à calculer la valeur de l'invariant de structure universel, (cosinus invariant) à partir des $|E_{\vec{h}}|$.

Si, à priori, cette méthode semble mieux adaptée, puisqu'elle permet d'accéder directement à la valeur du cosinus

invariant, nous verrons que les différentes approximations faites, diminuent souvent l'efficacité de cette dernière.

Nous n'allons pas reprendre ici les démonstrations longues et laborieuses de ces formules, on peut cependant en donner une idée intuitive en prenant d'abord l'exemple du groupe \bar{P}_1 .

Considérons [14] le quadruple de structure invariants suivant appelé quadrupole.

$$\phi_{\vec{h}_1}^{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}_2}^{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}_3}^{\vec{k}} \quad (1, III)$$

$$\phi_{-\vec{k}}^{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}_1}^{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}_1+\vec{k}}^{\vec{k}} \quad (2, III)$$

$$\phi_{\vec{k}}^{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}_3}^{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}_3-\vec{k}}^{\vec{k}} \quad (3, III)$$

$$\phi_{-\vec{h}_2}^{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}_1-\vec{k}}^{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}_3+\vec{k}}^{\vec{k}} \quad (4, III)$$

la somme de tous ces vecteurs est le vecteur nul.

Supposons $\vec{h}_1, \vec{h}_2, \vec{h}_3$ fixes et \vec{k} variable tel que

$$|E_{\vec{h}_1}^{\vec{k}}| \quad |E_{\vec{h}_2}^{\vec{k}}| \quad |E_{\vec{h}_3}^{\vec{k}}| \quad |E_{\vec{h}_1+\vec{k}}^{\vec{k}}| \quad |E_{\vec{k}}^{\vec{k}}| \text{ soient grands.}$$

Supposons également que $E_{-\vec{h}_3+\vec{k}}^{\vec{k}}$ se trouve être fréquemment élevé quand \vec{k} varie. On peut alors affirmer que les quatre invariants sont certainement égaux à 0 puisque leur somme est identiquement nulle. Cependant il peut arriver que malgré des E élevés, deux cosinus invariants soient égaux à -1 (b).

Plusieurs cas peuvent se présenter :

- a) Les quatres invariants sont nuls (le cas le plus probable)
- b) Deux d'entre eux = Π et les deux autres = 0
- c) Les quatres sont égaux à Π .

Si on considère la relation (1,III) elle peut être égale à 0 ou Π de huit manières différentes. Dans le cas ou (1,III) = Π un autre invariant du quadrupole ou les trois autres

simultanément doivent être égaux à Π , ce qui paraît peu vraisemblable vu les conditions posées au départ (les modules des E associés sont élevés). Cependant si occasionnellement $(1, III) = \Pi$, on pourra supposer que ceci se produit quand $|E_{-\vec{h}_3 + \vec{k}}|$ est petit, par conséquent l'une des deux relations (3, III) ou (4, III) sera égale à Π ce qui paraît alors plus vraisemblable.

On peut résumer ces considérations en écrivant que $(1, III) = 0$ ou Π suivant que la moyenne conditionnelle

$$\langle (|E_{-\vec{h}_3 + \vec{k}}|^2 - 1) | |E_{\vec{k}}| > t, | |E_{\vec{h}_1 + \vec{k}}| > t \rangle_{\vec{k}}$$

de $|E_{-\vec{h}_3 + \vec{k}}|^2 - 1$ sur tous les vecteurs \vec{k} tel que

$|E_{\vec{k}}| > t$ et $|E_{\vec{h}_1 + \vec{k}}| > t$ est relativement grande ou faible.

$t =$ nombre arbitraire plus grand que 1.

Un argument similaire peut être avancé pour le groupe d'espace $P1$, il est alors possible d'évaluer le cosinus invariant par une relation algébrique de la forme [15].

$$|E_{\vec{h}_1} + E_{\vec{h}_2} + E_{\vec{h}_3}| \cos(\phi_1 + \phi_2 + \phi_3) = \frac{N^{3/2}}{2} \langle (|E_{\vec{k}}|^2 - 1) \times$$

$$\langle (|E_{\vec{k} + \vec{h}_1}|^2 - 1) \times (|E_{\vec{h}_1 + \vec{h}_2 + \vec{k}}|^2 - 1) \rangle_{\vec{k}}$$

$$\frac{1}{\sqrt{N}} (|E_{\vec{h}_1}|^2 + |E_{\vec{h}_2}|^2 + |E_{\vec{h}_3}|^2 - 2) \tag{5, III}$$

Si tous les atomes ne sont pas de même poids, $\frac{1}{\sqrt{N}}$ se trouve remplacé par $\sigma_3/\sigma_2^{3/2}$.

Par la suite H. HAUPTMAN [14] a montré que les mêmes résultats pouvaient être obtenus en utilisant une formulation probabiliste.

III - 2. LE TRIPLE PRODUIT MODIFIE

L'équation (5,III) est fortement influencée par le type de structure. Cette relation n'est applicable que si les seules interactions existantes entre les atomes du motif moléculaire sont de la forme

$$r_{\mu\nu} + r_{\rho\sigma} + r_{\varepsilon\eta} = 0 \quad (6,III)$$

où $r_{\mu\nu} = r_{\mu} - r_{\nu}$ désigne un vecteur interatomique. L'interaction (6,III) correspond géométriquement aux trois côtés d'un triangle dont les sommets seraient occupés par un atome. [16, 17]

Assurément dans une structure organique comprenant souvent des cycles, ces interactions ne sont pas les seules, d'autres appelées par H. HAUPTMAN "induites" et "fortuites" viennent perturber l'uniformité de la distribution des $|E|$ et augmentent les valeurs moyennes de

$$(|E_{\vec{k}}|^2 - 1)^2 \quad \text{et} \quad (|E_{\vec{h}}|^2 - 1)^3$$

entraînant sur la fonction de PATTERSON le renforcement de certains pics. Outre cela, ces interactions ne sont généralement qu'approximatives, en particulier lorsque les vecteurs de diffusion \vec{h} sont grands.

Ces considérations ont amené H. HAUPTMAN à proposer l'équation ci-dessous que nous avons exploitée lors de nos études expérimentales. [13]

$$|E_{\vec{h}_1} E_{\vec{h}_2} E_{\vec{h}_3}| \cos(\phi_{\vec{h}_1} + \phi_{\vec{h}_2} + \phi_{\vec{h}_3}) \approx K \langle (|E_{\vec{k}}|^{1/2} - |\bar{E}|^{1/2}) \times$$

$$(|E_{\vec{h}_1+\vec{k}}|^{1/2} - |\bar{E}|^{1/2}) \times (|E_{-\vec{h}_3+\vec{k}}|^{1/2} - |\bar{E}|^{1/2}) \rangle_{\vec{k}} + R_3$$

$$\text{où } R_3 = \frac{\sigma_3}{4\sigma_2^{3/2}} \left[\frac{3}{2} (|E_{\vec{h}_1} E_{\vec{h}_2}|^2 - |E_{\vec{h}_2} E_{\vec{h}_3}|^2 + |E_{\vec{h}_3} E_{\vec{h}_1}|^2) + \right.$$

$$\left. |E_{\vec{h}_1}|^2 + |E_{\vec{h}_2}|^2 + |E_{\vec{h}_3}|^2 - \frac{7}{2} \right] \quad (7,III)$$

$$\text{ou } |\bar{E}|^{1/2} = \langle |E_{\vec{k}}|^{1/2} \rangle_{\vec{k}}$$

Le facteur K est adaptable et permet d'ajuster la distribution expérimentale des cosinus invariants à la distribution théorique. La fonction de distribution de $X = \cos(\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}-\vec{k}})$ [13] pour $|E_{\vec{k}}|$ $|E_{\vec{h}+\vec{k}}|$ fixés s'écrit :

$$P(x \mid |E_{\vec{k}}|, |E_{\vec{h}+\vec{k}}|) \approx \frac{\exp Ax}{\pi I_0(A) \sqrt{1-x^2}} \quad (8, \text{III})$$

$$\text{ou } A = \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}+\vec{k}}|$$

I_0 est une fonction de BESSEL modifiée de première espèce. N est le nombre d'atomes supposés identiques dans la maille. La formule (7, III) est connue sous le nom de triple produit modifié.

III - 3. LA RELATION MDKS [14]

HAUPTMAN a proposé une autre méthode de calcul des invariants lorsque la structure est "infestée" de recouvrement dans l'espace de PATTERSON, cette relation appelée par l'auteur MDKS s'écrit :

$$\cos(\phi_{\vec{h}_1} + \phi_{\vec{h}_2} + \phi_{\vec{h}_3}) \approx M(D - KS)$$

$$\text{où } D = \langle (|E_{-\vec{h}_3+\vec{k}}|^2 - 1) \mid |E_{\vec{k}}| > t, |E_{\vec{h}_1+\vec{k}}| > t \rangle_{\vec{k}}$$

$$S = \langle (|E_{-\vec{h}_3+\vec{k}}|^2 - 1) \mid |E_{\vec{k}}| > t \rangle_{\vec{k}} +$$

$$\langle (|E_{-\vec{h}_3+\vec{k}}|^2 - 1) \mid |E_{\vec{h}_1+\vec{k}}| > t \rangle_{\vec{k}} \quad (9, \text{III})$$

t est choisi de façon que le nombre de contributions à D soit de plusieurs centaines, une valeur voisine de 1.3 est généralement satisfaisante.

Les facteurs K et M sont déterminés pour rendre la distribution expérimentale des cosinus invariants aussi proche que possible de la distribution théorique, en tenant compte plus

particulièrement du nombre moyen d'invariants négatifs attendus en fonction de $\langle A \rangle$ (la moyenne de A étant effectuée sur une centaine d'invariants).

$$\text{le nombre moyen d'invariants négatifs} = \frac{\text{nombre d'invariants par groupe}}{[1 + \exp(\langle A \rangle)]}$$

III - 4. DESCRIPTION DU PROGRAMME

Les programmes relatifs aux calculs des cosinus invariants ont été écrit par l'équipe du Professeur HAUPTMAN (BUFFALO U. S. A.) sur CDC 6400. Nous les avons successivement adaptés sur IBM 370/168 et CII 10070.

Ces programmes sont assemblés de manière à constituer une chaîne capable de traiter l'information à la sortie du diffractomètre jusqu'à l'obtention des cartes de FOURIER.

Les $|E_{\vec{h}}|$ sont calculés par le programme NORMAL (appartenant à la chaîne du MULTAN). L'organigramme figure III-1 résume les différentes étapes.

A partir des réflexions définissant l'origine et de quelques autres soit symboliques, soit obtenues par la formule Σ_1 on construit l'invariant de structure $\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}-\vec{k}}$ auquel est associé le produit $E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}+\vec{k}}$

Pour chaque vecteur \vec{h} ainsi défini la somme $\Sigma_{\vec{k}} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}+\vec{k}}|$ est effectuée, le processus se déroulant par cycle seuls les vecteurs avec les $\Sigma_{\vec{k}} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}+\vec{k}}|$ les plus élevées sont retenus.

La valeur ou les valeurs $\cos(\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}-\vec{k}})$ pourront être déterminées au moins approximativement pour chaque vecteur \vec{h} satisfaisant la relation Σ_2 , par les formules (7,III) ou (9,III).

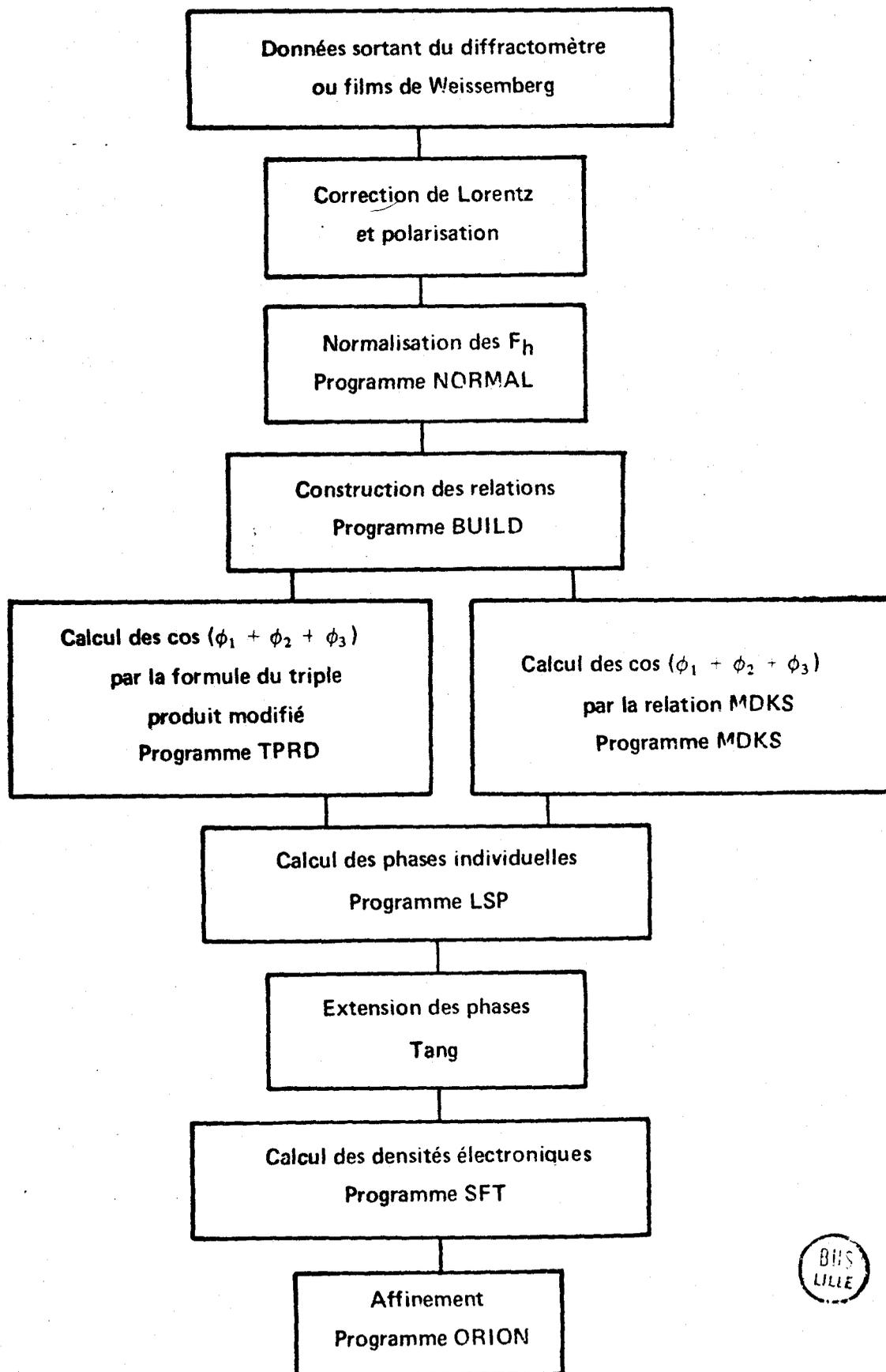


Figure III-1 : Organigramme des différentes étapes de la détermination d'une structure par la méthode des Invariants.

$\phi_{\vec{k}}$ et $\phi_{-\vec{h}-\vec{k}}$ étant connues il est possible de trouver $\phi_{\vec{h}}$, cette nouvelle phase et celles des réflexions équivalentes associées formeront avec l'ensemble de départ, une nouvelle base pour la génération des relations invariantes. Il est possible d'engendrer de cette manière un nombre important d'invariants (1200 pour un temps de calcul de 20' sur 10070).

Les cosinus invariants sont calculés habituellement par le programme TPRD. Le temps de calcul est fonction du paramètre t , pour $t \geq 1.5$ le nombre de contributions est largement abaissé, il en résulte un gain de temps important, sans pour autant modifier profondément la validité de la formule.

La constante K définie précédemment sera choisie généralement dans nos études expérimentales comme une fonction linéaire de A

$$K = a + b A$$

A ce stade pour chaque vecteur fixe, \vec{h} dont la phase est à déterminer, nous connaissons un ou plusieurs invariants

$$\cos(\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}-\vec{k}}) = c_{\vec{k}}$$

chacun étant affecté d'un poids

$$\omega_{\vec{k}} = |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}+\vec{k}}| / \sqrt{N}$$

ou n est le nombre de contributions.

Les valeurs des phases $\phi_{\vec{k}}$, $\phi_{-\vec{h}-\vec{k}}$ étant connues, la phase $\phi_{\vec{h}}$ sera déterminée en minimisant l'expression

$$\phi = \frac{\sum_{\vec{k}} \omega_{\vec{k}} [\cos(\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{-\vec{h}-\vec{k}}) - c_{\vec{k}}]^2}{\sum_{\vec{k}} \omega_{\vec{k}}}$$

Le premier cosinus invariant dont la valeur sera différente de -1 ou de 1 permettra de fixer l'énantiomorphe. Comme pour la formule de la tangente, le contrôle de l'exactitude

des phases de la séquence développée est accompli en estimant l'expression :

$$R_{\text{cycle}} = \left[\frac{\sum_h R_h \left(\sum_k A_k \right)}{\sum_h \left(\sum_k A_k \right)} \right]^{1/2}$$

ou $R_h = \phi^{1/2}$ minimum

R cycle doit être minimum pour la solution la plus probable.

III - 5. APPLICATION STRUCTURE DE LA BENZOYL CARVOXIME

Plusieurs tentatives ont été effectuées à partir de différentes bases de départ.

L'ensemble des réflexions ci-dessous reportées, proviennent du programme CONVERGE (voir chapitre IV) et ont permis de générer 1255 invariants.

Le seuil des E a été abaissé progressivement au cours des différents cycles, jusqu'à la valeur de 1.0.

N°	h	k	l	E	Phase
1	3	$\bar{1}$	$\bar{7}$	2.86	360°
2	2	$\bar{1}$	0	3.09	360°
3	2	$\bar{1}$	1	2.75	360°
4	4	$\bar{3}$	0	3.97	45°

Les invariants de structure ont été calculés pour chaque triplet en utilisant la formule du triple produit modifié et la MDKS. Le coefficient K déterminé par moindres carrés, est fonction de A où $A = 2\sigma^3 / \sigma_2^{3/2} |E_{h_1}^* E_{h_2}^* E_{h_3}^*|$ et a pour valeur $112.75 + 13.98 \times A$.

Le tableau (III - 1) présente une liste d'invariants calculés par les formules (7,III) et (9,III) et rangés par ordre décroissant de valeur de A.

Dans la dernière colonne nous avons ajouté les valeurs réelles des invariants obtenues à partir de la structure résolue. On peut remarquer que pour les valeurs élevées de A ($A > 5.0$) les cosinus invariants sont proches de 1.0 et les écarts entre valeurs calculées et valeurs réelles sont faibles. Il en va tout autrement lorsque les valeurs de A sont inférieures à 4.0.

Soulignons également que les invariants négatifs (*) sont mieux décelés par la formule MDKS que par le triple produit modifié, cependant l'observation du tableau (III - 1) montre que certains résultats (+) sont complètement erronés.

A partir de la valeur des invariants calculés par le triple produit modifié, nous avons déterminé 100 phases par le programme LSP (voir figure III - 1), lesquelles ont permis une extension des phases aux 500 E les plus forts, en utilisant la formule de la tangente. Les sections de densité électronique correspondant aux solutions ayant un R_{KARLE} faible ont révélé une partie de la molécule, toutefois les différents recyclages effectués par la formule de la tangente n'ont pas amélioré le motif.

N°	\vec{h}_1	\vec{h}_2	\vec{h}_3	A	Nb. CTR	TPRD	MDKS	VRAI
1255	$\overline{316}$	$\overline{116}$	$\overline{220}$	12.8	1277	0.92	1.06	1.00
1254	$\overline{430}$	$\overline{220}$	$\overline{210}$	12.2	1736	1.16	1.17	1.00
1253	$\overline{746}$	$\overline{316}$	$\overline{430}$	11.8	892	0.95	1.16	0.99
1252	$\overline{440}$	$\overline{220}$	$\overline{220}$	11.2	1641	1.12	0.96	1.00
1251	$\overline{746}$	$\overline{520}$	$\overline{220}$	10.4	927	0.98	1.08	1.00
1250	$\overline{536}$	$\overline{316}$	$\overline{220}$	10.5	1092	0.91	0.94	1.00
1249	$\overline{526}$	$\overline{116}$	$\overline{430}$	9.5	1063	0.91	1.20	1.00
1248	$\overline{220}$	$\overline{680}$	$\overline{400}$	8.3	873	0.94	0.96	0.96
1247	$\overline{526}$	$\overline{316}$	$\overline{210}$	8.3	1154	0.90	1.08	1.00
1246	$\overline{429}$	$\overline{249}$	$\overline{220}$	8.2	865	0.71	0.63	0.87
1245	$\overline{447}$	$\overline{267}$	$\overline{220}$	7.8	1017	0.86	0.75	1.00
1244	$\overline{650}$	$\overline{430}$	$\overline{220}$	7.7	1277	1.35	1.18	0.98
1243	$\overline{537}$	$\overline{317}$	$\overline{220}$	7.6	1016	0.89	0.87	0.90
1242	$\overline{220}$	$\overline{520}$	$\overline{340}$	7.5	1507	1.00	1.00	0.99
1241	$\overline{447}$	$\overline{316}$	$\overline{151}$	7.2	1025	0.83	1.05	1.00
1240	$\overline{220}$	$\overline{860}$	$\overline{680}$	6.7	888	0.96	0.84	0.97

1239	<u>170</u>	<u>430</u>	340	6.7	1288	1.04	1.12	1.00	
1238	<u>430</u>	<u>680</u>	<u>210</u>	6.6	761	0.99	1.08	0.95	
1237	<u>746</u>	<u>536</u>	<u>210</u>	6.6	917	0.86	0.95	1.00	
1236	<u>274</u>	<u>094</u>	<u>220</u>	6.4	1075	0.82	0.67	1.00	
1235	<u>464</u>	<u>094</u>	<u>430</u>	6.4	980	0.86	0.86	0.92	
1232	<u>637</u>	<u>267</u>	<u>430</u>	5.9	893	0.86	0.94	0.96	
1231	<u>220</u>	<u>923</u>	<u>743</u>	5.9	840	1.09	0.93	0.99	
1229	<u>220</u>	<u>327</u>	<u>107</u>	5.9	1033	0.76	0.72	0.99	
1227	<u>637</u>	<u>447</u>	<u>210</u>	5.7	1053	0.85	0.98	0.98	
1224	<u>430</u>	<u>923</u>	<u>553</u>	5.5	803	1.19	1.13	1.00	
1222	<u>536</u>	<u>116</u>	<u>440</u>	5.5	1002	0.77	0.88	1.00	
1215	<u>267</u>	<u>116</u>	<u>151</u>	5.1	1027	0.74	0.80	0.97	
1205	<u>220</u>	<u>733</u>	<u>553</u>	5.0	1029	1.22	1.02	0.99	
1184	<u>337</u>	<u>430</u>	<u>107</u>	4.5	953	0.71	0.54	0.93	+
1146	<u>647</u>	<u>467</u>	<u>220</u>	3.8	977	0.50	-0.35	0.99	+
1106	<u>429</u>	<u>116</u>	<u>313</u>	3.4	921	0.63	0.52	0.94	+
1105	<u>316</u>	<u>826</u>	<u>530</u>	3.4	894	0.75	0.79	1.00	
1059	<u>505</u>	<u>325</u>	<u>220</u>	3.0	1312	0.53	-0.22	0.98	+
1045	<u>107</u>	<u>637</u>	<u>530</u>	2.9	932	0.67	1.00	0.99	
1039	<u>117</u>	<u>210</u>	<u>107</u>	2.9	1160	0.69	0.33	0.97	+
1017	<u>119</u>	<u>249</u>	<u>150</u>	2.8	789	0.54	0.31	-0.68	*
999	<u>337</u>	<u>127</u>	<u>210</u>	2.6	1101	0.60	0.17	0.96	
972	<u>317</u>	<u>410</u>	<u>107</u>	2.5	1048	0.67	0.69	0.87	
933	<u>266</u>	<u>736</u>	<u>530</u>	2.3	780	0.58	0.77	0.95	
927	<u>103</u>	<u>220</u>	<u>183</u>	2.3	922	1.48	0.97	0.99	
872	<u>505</u>	<u>135</u>	<u>430</u>	2.1	1196	0.44	-0.43	0.77	+
871	<u>267</u>	<u>540</u>	<u>327</u>	2.1	838	0.49	0.54	0.97	
842	<u>536</u>	<u>736</u>	<u>200</u>	2.0	960	0.37	0.14	-0.95	*
803	<u>127</u>	<u>824</u>	<u>743</u>	1.9	729	0.57	0.62	0.91	
777	<u>117</u>	<u>536</u>	<u>421</u>	1.9	973	0.33	-0.59	-0.98	*
767	<u>107</u>	<u>464</u>	<u>363</u>	1.9	944	0.22	-0.56	-0.99	*
688	<u>106</u>	<u>421</u>	<u>327</u>	1.7	1018	0.20	-0.13	-0.89	*
631	<u>429</u>	<u>521</u>	<u>108</u>	1.6	780	0.35	-0.68	-0.45	*
629	<u>647</u>	<u>736</u>	<u>171</u>	1.6	775	0.21	-0.46	-0.86	*
541	<u>429</u>	<u>128</u>	<u>341</u>	1.4	815	0.27	-0.31	-0.97	*

TABLEAU (III-1) : Liste d'invariants calculés pour différentes valeurs de A.

N° : Numéro de l'invariant dans la liste écrite par valeur croissante de A.

Nb. CTR : Nombre de contributions à la formule (7, III).

La structure ayant été résolue quelque temps plus tard par le programme MULTAN (chapitre IV) nous n'avons pas poursuivi nos investigations par la méthode des invariants. Si les invariants à trois dimensions sont très approximativement calculés, ceux à deux dimensions (pour le groupe d'espace $P2_12_12_1$ par exemple) peuvent être déterminés avec une meilleure véracité, puisque le cosinus de la somme des trois phases, vaut en toute

rigueur 1 ou -1. HAUPTMAN et ses collaborateurs [18] ont pu résoudre à partir des invariants à deux dimensions, les structures de l'Estradiol urée et de la 6 α Fluorocortisol, appartenant toutes les deux au groupe d'espace $P2_12_12_1$, évidemment nous n'avons pas pu employé la même technique, le groupe d'espace étant $P1$.

Bien que cette méthode soit plus lente, moins automatique et plus coûteuse que la multiresolution pour les structures de l'ordre de 40 atomes, nous pensons que l'évaluation d'expressions analogues au triple produit ou à la formule MDKS, peuvent apporter des renseignements précieux dans la recherche de structures plus complexes. La méthode des invariants peut être envisagée comme une méthode complémentaire à la multiresolution, particulièrement dans le cas où le nombre d'atomes dans l'unité asymétrique devient supérieur à 60, enfin elle peut servir à analyser les causes d'échecs de la multiresolution, que nous allons présenter dans le chapitre qui va suivre.

CHAPITRE IV

LA MULTISOLUTION

IV - 1. INTRODUCTION

Les échecs successifs rencontrés lors de la détermination de la structure de la BENZOYL CARVOXIME ACTIVE (groupe d'espace P1), nous ont conduits à nous interroger sur les causes éventuelles de ces revers.

La méthode de l'addition symbolique telle que nous l'avons employée, néglige l'ambiguïté de 2π sur la recherche des phases. Quand une réflexion reçoit deux déterminations symboliques de la forme $\varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}}$, les phases étant représentées par a et b, il est impossible de décider si la phase moyenne est

$$\frac{a + b}{2} \quad \text{ou} \quad \frac{a + b}{2} + \pi$$

Si cette ambiguïté se rencontre dès les premières phases calculées par la formule Σ_2 , celles-ci pourront s'écarter fortement de leurs valeurs réelles et conduire à une fausse solution.

Dans la méthode des invariants de H. HAUPTMAN les causes de nos insuccès sont d'origines différentes. La première est inhérente à la structure et particulièrement au groupe d'espace. Dans un groupe d'espace P1 toutes les phases sont comprises entre 0 et 2π ce qui

implique qu'aucune ne peut être déterminée en toute rigueur. C'est en outre le seul groupe où aucune information ne peut être déduite par la formule Σ_1 , ce qui limite l'ensemble de départ aux réflexions définissant l'origine et l'énantiomorphe.

Une base de départ aussi pauvre, une formule qui conduit parfois à des évaluations erronées du cosinus invariant, justifient en partie les échecs répétés que nous avons essuyés lors de cette étude.

Les inconvénients de la méthode d'addition symbolique exposés précédemment disparaissent si on utilise dès le départ non pas des symboles, mais directement la valeur des phases, celles-ci combinées entre elles par la formule de la tangente développeront un nombre suffisant de phases pour permettre de résoudre la structure.

L'introduction de phases dans l'ensemble de départ, différentes de 0 ou Π pour les structures non centrées, apporte un élément supplémentaire, en permettant la génération pour chaque solution d'un grand nombre de phases quelconques, lesquelles dans la méthode des invariants doivent être déduites à partir des invariants calculés. On comprend mieux par conséquent, le rôle de la précision dans l'évaluation des cosinus invariants et l'origine des revers dans le cas où toutes les phases varient entre 0 et 2Π .

Cette idée de la "multiple tangent formula method" due à G. GERMAIN et M. WOOLFSON [19] et G. GERMAIN, P. MAIN et M. WOOLFSON [20] s'est concrétisée par l'élaboration d'une méthode connue sous le nom de la Multisolution et du programme MULTAN que nous allons décrire succinctement dans ce qui va suivre.

Soulignons cependant immédiatement les avantages de ce système. A l'efficacité et à la rapidité de ce dernier, s'ajoute une extrême simplicité d'utilisation, sans omettre que le prix de revient des calculs effectués est relativement modeste.

IV - 2. LES BASES DE LA MÉTHODE

Les bases théoriques de la méthode sont celles de l'addition symbolique, le changement fondamental étant l'introduction des phases explicites dans la base de départ. De nouveaux prolongements à partir des formules de KARLE [12] et de COCHRAN [8] permettent une estimation du paramètre $\alpha(\vec{h})$ que nous allons définir ci-après, lequel sera utilisé comme critère de sélection automatique des réflexions qui serviront à constituer l'ensemble de départ. La fonction de distribution (9,II) peut être employée pour calculer la variance de $\phi_{\vec{h}}$ pour $(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}})$ et κ donnés.

(9,II) peut s'écrire :

$$P[\phi(\vec{h})] = \frac{1}{2\pi I_0(\alpha)_{\vec{h}}} \exp\{\alpha_{\vec{h}}[\cos(\phi_{\vec{h}} - \beta)]\} \quad (1,IV)$$

où

$$\alpha_{\vec{h}} = \left\{ \left[\sum_{\vec{k}} \kappa(\vec{h}, \vec{k}) \cos(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}}) \right]^2 + \left[\sum_{\vec{k}} \kappa(\vec{h}, \vec{k}) \sin(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}}) \right]^2 \right\}^{1/2} \quad (2,IV)$$

$$\text{où } \kappa(\vec{h}, \vec{k}) = \frac{\sigma_3}{(\sigma_2)^{3/2}} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}|$$

$$\text{et } \beta = \tan^{-1} \frac{\sum_{\vec{k}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}})}{\sum_{\vec{k}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}})} \quad (3,IV)$$

la variance $v = \langle \phi_{\vec{h}}^2 \rangle - \langle \phi_{\vec{h}} \rangle^2$ introduite par KARLE I. et KARLE J. (12) peut être déduite à partir de (1,IV) et l'on obtient :

$$v = \frac{\pi^2}{3} + (I_0(\alpha))^{-1} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{I_{2n}(\alpha)}{n^2} + 4 [I_0(\alpha)]^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{I_{2n+1}}{(2n+1)^2} \quad (4,IV)$$

(4, IV) donne la variance de $\phi_{\vec{h}}$ pour $\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}}$ et κ donnés.

Notons que pour $\alpha(\vec{h}) = 70$ $\sigma(\vec{h})$ vaut 22,6 et la valeur 45° représente $2\sigma(\vec{h})$, ce qui signifie qu'il y a une probabilité de 0.95, que la nouvelle phase soit déterminée à 45° près de la valeur réelle.

En l'absence d'information sur la valeur des phases, $\alpha(\vec{h})$ peut être évalué par l'équation [20]

$$\langle \alpha(\vec{h})^2 \rangle = \sum_{\vec{k}} \kappa^2(\vec{h}, \vec{k}) + \sum_{\substack{\vec{k} \\ \vec{k}' \\ \vec{k} \neq \vec{k}'}} \kappa(\vec{h}, \vec{k}) \kappa(\vec{h}, \vec{k}') \times$$

$$\frac{I_1[\kappa(\vec{h}, \vec{k})]}{I_0[\kappa(\vec{h}, \vec{k})]} \times \frac{I_1[\kappa(\vec{h}, \vec{k}')] }{I_0[\kappa(\vec{h}, \vec{k}')] } \quad (5, IV)$$

La valeur de cette relation est aisée à calculer sur ordinateur, $\frac{I_1(\kappa)}{I_0(\kappa)}$ étant assimilé à un polynome du 3e degré en κ .

Les auteurs de MULTAN ont en plus trouvé avantageux d'utiliser une formule de la tangente, dans laquelle est incorporée un schéma de pondération ; à chaque phase $\phi_{\vec{h}}$ déduite, est associée un poids $\omega_{\vec{h}}$, la formule de KARLE & HAUPTMAN devient :

$$\tan \phi_{\vec{h}} = \frac{\sum_{\vec{k}} \omega_{\vec{k}} \omega_{\vec{h}-\vec{k}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}})}{\sum_{\vec{k}} \omega_{\vec{k}} \omega_{\vec{h}-\vec{k}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}})} = \frac{T_{\vec{h}}}{B_{\vec{h}}} \quad (6, IV)$$

$$\text{avec } \omega_{\vec{h}} = \tanh \left[\frac{1}{2} \alpha(\vec{h}) \right] \quad (7, IV)$$

$$\text{et } \alpha(\vec{h}) = E_{\vec{h}} \left| T_{\vec{h}}^2 + B_{\vec{h}}^2 \right|^{1/2} \quad (8, IV)$$

Il a été prouvé que cette modification dans certaines circonstances pouvait faire converger vers la solution correcte, alors que la tangente non pondérée échouait.

Enfin les affinements de phases par cette méthode se sont révélés être quatre fois plus rapides que lorsqu'on utilisait la formule habituelle.

IV - 3. DESCRIPTION DU PROGRAMME

Nous détaillerons dans ce paragraphe les étapes suivies pour la détermination des phases par le programme MULTAN (figure IV - 1)

MULTAN comporte trois parties assez distinctes que leurs auteurs ont appelées SIGMA 2, CONVERGE et FASTAN.

1°) SIGMA 2

Dans cette partie du programme sont générées pour chaque réflexion les relations Σ_2 de la forme $\phi_{\vec{h}} + \phi_{\vec{k}} + \phi_{\vec{h}-\vec{k}} = \delta$ lesquelles sont utilisées dans les autres parties du programme et plus particulièrement dans FASTAN. Simultanément un poids κ_{hk} défini par

$$\kappa(\vec{h}, \vec{k}) = \frac{2\sigma_3}{\sigma_2^{3/2}} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}|$$

est associé à chacune de ces interactions, seulement les plus fortes sont retenues et utilisées par la formule de la tangente. Pour une structure de 40 atomes, il est recommandé d'utiliser

$$40 \times 10 = 400 \text{ réflexions environ}$$

et $400 \times 6 = 2400 \text{ relations } \Sigma_2$

Enfin, une cinquantaine de réflexions faibles sont conservées par le programme Sigma 2 et serviront pour le test Psi zéro, calculé dans FASTAN.

2°) CONVERGE

Le programme CONVERGE détermine à la fois le type des réflexions qui définissent l'origine et l'énantiomorphe, la formule Σ_1 propre au groupe d'espace étudié et les restrictions sur les phases des réflexions spéciales (0 ou Π ou $\pm \frac{\Pi}{2}$).

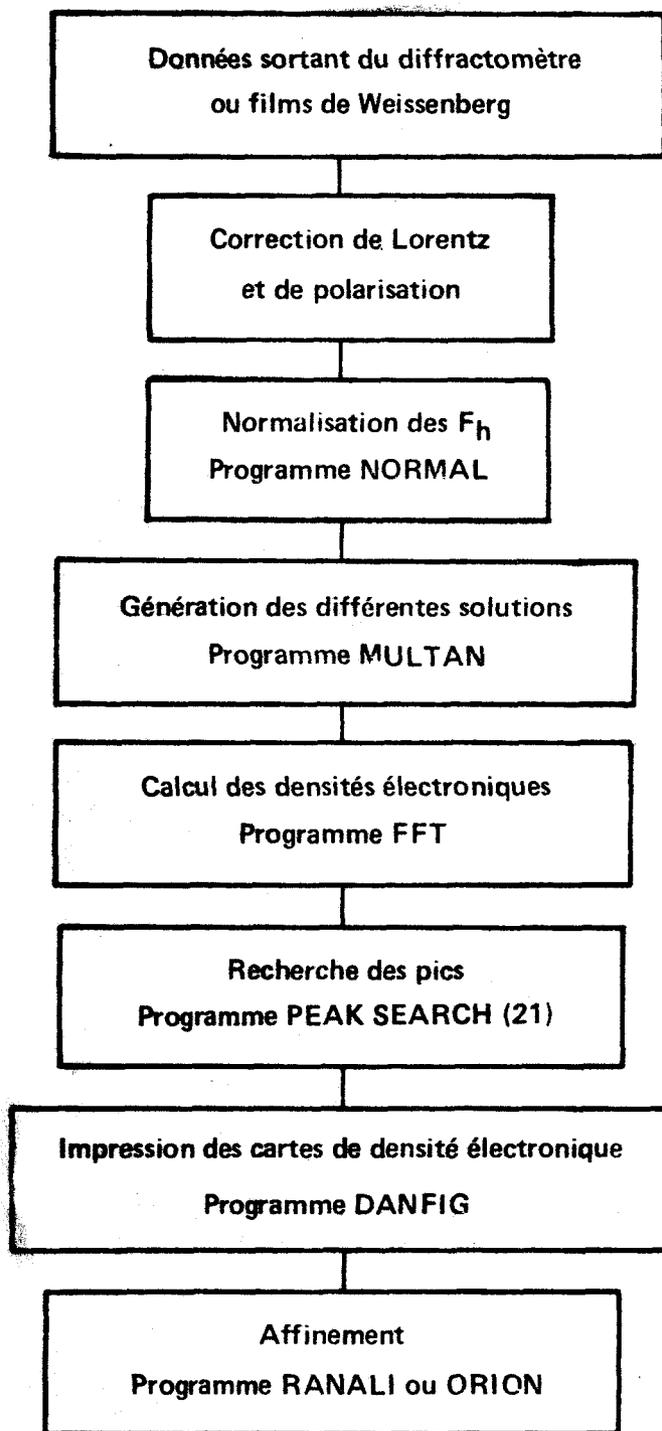


Figure IV-1 : Organigramme des différentes étapes de la détermination d'une structure par le système de G. Germain, P. Main et M. Woolson.



CONVERGE calcule les probabilités du type (7,II) pour chacune des réflexions semi invariantes intervenant dans la formule Σ_1 , et dont les phases sont limitées à des valeurs spéciales. Les réflexions ayant une probabilité inférieure à un seuil fixé par l'utilisateur sont éliminées, par exemple 0.95. Notons qu'une réflexion ayant une probabilité calculée inférieure à 0.05 est également conservée mais affectée d'un signe -.

Enfin, cette partie du programme recherche les meilleures réflexions qui fixent l'origine et l'énantiomorphe et les quelques unes supplémentaires nécessaires au démarrage de la génération des relations Σ_2 . Un bon ensemble de départ est choisi, tel que chaque nouvelle phase provienne de nombreuses relations Σ_2 dans lesquelles sont impliqués des facteurs de structure normalisés de module élevé.

Une base de départ vérifiant ces exigences est trouvée en utilisant l'algorithme suivant :

La quantité $\alpha(\vec{h})$ (5,IV) est évaluée pour chaque réflexion et tabulée. La réflexion possédant le $\alpha(\vec{h})$ minimum est éliminée du tableau et les relations de phases où elle était impliquée sont retirées de la liste, les $\alpha(\vec{h})$ des réflexions interagissant avec celle éliminée sont recalculées, ensuite un $\alpha(\vec{h})$ minimum est de nouveau sélectionné et le processus se poursuit.

Finalement la convergence se fait sur un groupe de réflexions fortement liées entre elles, celles-ci formeront l'ensemble de départ.

Au cours du cheminement de l'algorithme, les réflexions restantes sont testées pour vérifier que la définition de l'origine est toujours possible.

Les réflexions de l'ensemble de départ hormis celles fixant l'origine et l'énantiomorphe se verront attribuées les phases $(\pm \frac{\pi}{4}$ et $\pm \frac{3\pi}{4})$ si elles sont du type général et $(0$ ou $\pi \pm \frac{\pi}{2})$ si elles sont du type spécial.

Le nombre de solutions est alors donnée par la formule :

$$N = 4^{NG} \times 2^{NS}$$

ou NG = nombre de réflexions du type général

et NS = nombre de réflexions du type spécial

3°) FASTAN

Pour chaque solution, les phases sont étendues par la formule de la tangente pondérée, à un nombre de E fixé à l'avance, les poids sont estimés suivant (7,IV) et ceux des réflexions dont les phases ont été déterminées par la formule Σ_1 sont initialisés à $2(P - \frac{1}{2})$ où P est la probabilité calculée lors de la détermination.

Quatre figures de mérite par solution permettent de choisir celles qui ont, à priori, les plus grandes chances d'aboutir aux résultats corrects.

4°) LES FIGURES DE MERITE

ABS FOM

"absolute figure of merit" est défini par

$$\text{ABS FOM} = \frac{\sum_{\vec{h}} \alpha(\vec{h}) - \sum_{\vec{h}} \alpha_r}{\sum_{\vec{h}} \alpha_e - \sum_{\vec{h}} \alpha_r}$$

où $\sum_{\vec{h}} \alpha_e$ est la somme des α estimés par la formule (5,IV)

$\sum_{\vec{h}} \alpha_r$ est la somme des $\alpha(\vec{h})$ pour une distribution des phases au hasard, soit d'après (5,IV)

$$\sum_{\vec{h}} \alpha_r = \sum_{\vec{h}} \left| \sum_{\vec{k}} \kappa^2(\vec{h}, \vec{k}) \right|^{1/2}$$

et $\sum_{\vec{h}} \alpha(\vec{h})$ est donné par la formule (8,IV)

Pour un ensemble de phases non compatibles entre elles la valeur de ABS FOM $\rightarrow 0$, si $\sum_{\vec{h}} \alpha(\vec{h}) \rightarrow \sum_{\vec{h}} \alpha_e$ alors ABS FOM $\rightarrow 1$.

En fait, généralement, la solution correcte a une valeur entre 1 et 1,2.

PSI ZERO

Pour un nombre de tâches d'intensité peu élevée (≈ 0.2), on calcule l'expression suivante :

$$\psi_0 = \sum_{\vec{h}} \left| \sum_{\vec{k}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}} \right|$$

où la sommation interne se fait sur les réflexions ayant des phases disponibles et la sommation sur les \vec{h} s'effectuent sur des réflexions dont les valeurs sont proches de zéro.

ψ_0 doit être minimum pour un ensemble correct de phases et peut être comparé au R de Karle pour des réflexions faibles.

RESID

Cette troisième figure de mérite est connue également sous le nom de R_{karle} . Pour chaque $E_{\vec{h}}$ on calcule :

$$E_{\vec{h}}^{\text{calc}} = K \sum_{\vec{h}'} E_{\vec{h}'}, E_{\vec{h}-\vec{h}'},$$

ou K est une constante telle que $\sum_{\vec{h}} |E_{\vec{h}}^{\text{obs}}|^2 = \sum_{\vec{h}} |E_{\vec{h}}^{\text{calc}}|^2$

R est défini par :

$$R = \frac{\sum_{\vec{h}} (|E_{\vec{h}}^{\text{obs}}| - |E_{\vec{h}}^{\text{calc}}|)}{\sum_{\vec{h}} |E_{\vec{h}}^{\text{obs}}|}$$

Resid doit être minimum pour un ensemble correct de phases.

COMBINED FOM

Si l'on attribue un poids égal à 1 pour ABS FOM maxima, PSI ZERO minima et RESID minima, on peut définir COMBINED FOM par :

$$\text{COMBINED FOM}(n) = \frac{\text{ABS FOM}(n) - \text{ABS FOM}(\text{min})}{\text{ABS FOM}(\text{max}) - \text{ABS FOM}(\text{min})} +$$

$$\frac{\psi_o(\text{max}) - \psi_o(n)}{\psi_o(\text{max}) - \psi_o(\text{min})} + \frac{\text{RESID}(\text{max}) - \text{RESID}(n)}{\text{RESID}(\text{max}) - \text{RESID}(\text{min})}$$

La valeur maximale de COMBINED FOM correspond généralement à la meilleure solution, les critères ABS FOM pour les structures centrées et PSI ZERO pour les structures non centrées sont les plus sélectifs.

IV - 4. APPLICATION - STRUCTURE DE LA BENZOYL CARVOXIME ACTIVE

Les avantages déjà soulignés de la méthode de la multiresolution, les succès remportés par le programme MULTAN et enfin nos échecs successifs, nous ont amenés à utiliser cette nouvelle méthode, pour tenter de résoudre la structure compliquée de ce composé.

A cette époque, nous avons profité de la session organisée par le C. E. C. A. M. (1972) sur les méthodes directes à laquelle assistaient les auteurs du MULTAN pour nous initier à cette nouvelle technique de la cristallographie.

Comme nous l'avons signalé, les difficultés dans l'exploitation des méthodes directes sont plus importantes dans le cas des structures non centrées (problème des phases) et croissent en fonction du nombre N d'atomes dans l'unité asymétrique. Dans le cas étudié, le groupe d'espace est P1 et le nombre d'atomes dans la maille s'élève à 40.

Les facteurs de structure normalisés furent évalués par la méthode de Debye, les facteurs de diffusion moléculaire étant calculés à partir de la molécule complète provenant de la structure du composé racémique. Il est à noter (figure IV - 2)

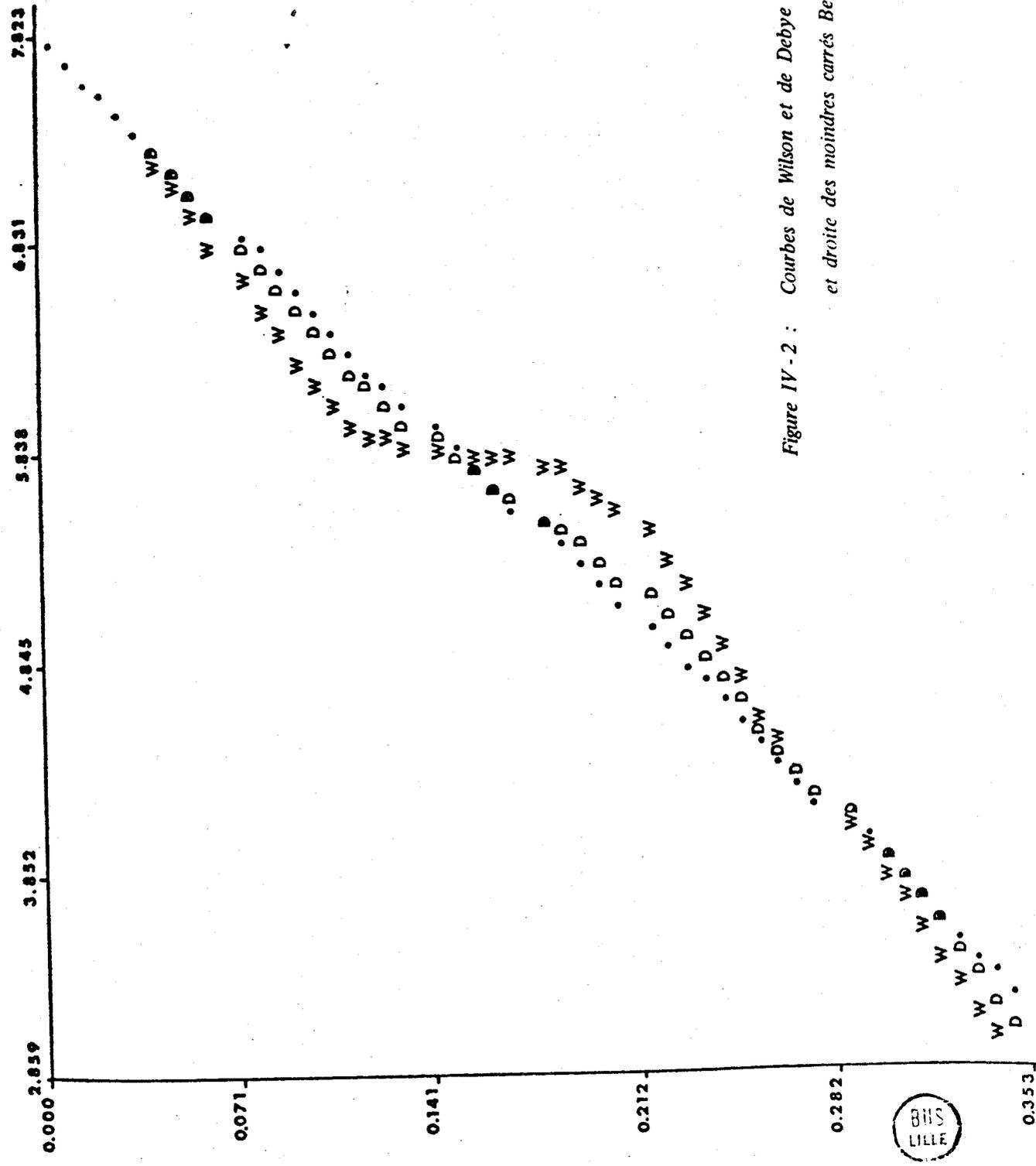


Figure IV - 2 : Courbes de Wilson et de Debye
et droite des moindres carrés Benzoyl Carboxime Pl.

que les "bosses" de la courbe de Wilson dues à la transformée de Fourier de vecteurs interatomiques équivalents, sont estompées dans la courbe de Debye et que cette dernière coïncide tout à fait avec la droite des moindres carrés.

Nous reportons les moyennes statistiques et la distribution des facteurs de structure normalisés dans le tableau (IV - 1).

	Expérience	THEORIE		
		Non centré	Centré	
$\langle E^2 \rangle$	0,9997	1,000	1,000	
$\langle E^2 - 1 \rangle$	1,0309	0,7360	0,9680	
$\langle E \rangle$	0,7868	0,8860	0,798	
Pourcentage de E supérieurs à	3,0	1,1 %	0,01 %	0,3 %
	2,0	4,7 %	1,8 %	5 %
	1,0	25,5 %	37 %	32 %

Tableau (IV - 1)

Valeurs moyennes des $|E|^2$ par groupe de partie

hkl	ppp	ipp	pip	iip	ppi	ipi	pii	iii	ensemble des hkl
$\langle E ^2 \rangle$	0.91	0.98	0.87	0.89	1.06	1.04	0.94	0.98	0.96

Tableau (IV - 2)

Le tableau (IV - 3) montre les principaux résultats tirés de "Sigma 2" et "Converge".

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Réflexions d'indices	E	Phase en degrés	Type de cette réflexion
30	$3\bar{1}\bar{7}$	3,08	360	} ORIGINALE
32	$2\bar{1}0$	3,01	360	
59	$2\bar{1}1$	2,56	360	
8	$4\bar{3}0$	4,08	$(\frac{\pi}{4}, \frac{3\pi}{4})$	} ENANTIOMORPHE
1	$5\bar{6}\bar{4}$	5,24	$(\pm 45, \pm 135)$	
4	$01\bar{7}$	3,74	$(\pm 45, \pm 135)$	} réflexions formant l'ensemble de départ
23	$41\bar{3}$	3,38	$(\pm 45, \pm 135)$	

Tableau (IV-3)

MAXIMA ET MINIMA DES FIGURES DE MERITE CALCULEES PAR FASTAN

	ABS FOM	PSI ZERO	RESID	COMBINED FOM
Maxima	1.0450	0.557×10^4	43.17	2.2625
Minima	1.0016	0.460×10^4	41.73	1.0033

Tableau (IV-4)

Notons que le ABS FOM dans ce cas n'est pas très sélectif. Parmi les 128 solutions, celle ayant les figures de mérites suivantes :

$$\text{ABS FOM} = 1.0016$$

$$\text{PSI ZERO} = 0.465 \times 10^4$$

$$\text{RESID} = 43.17$$

$$\text{COMBINED FOM} = 0.9422$$

a permis de localiser les parties importantes des deux molécules.

Sur la figure IV - 3 nous reportons, respectivement, les résultats concernant une molécule à la sortie des sections de densité électronique et après un affinement par la méthode de la tangente (procédure REFINE).

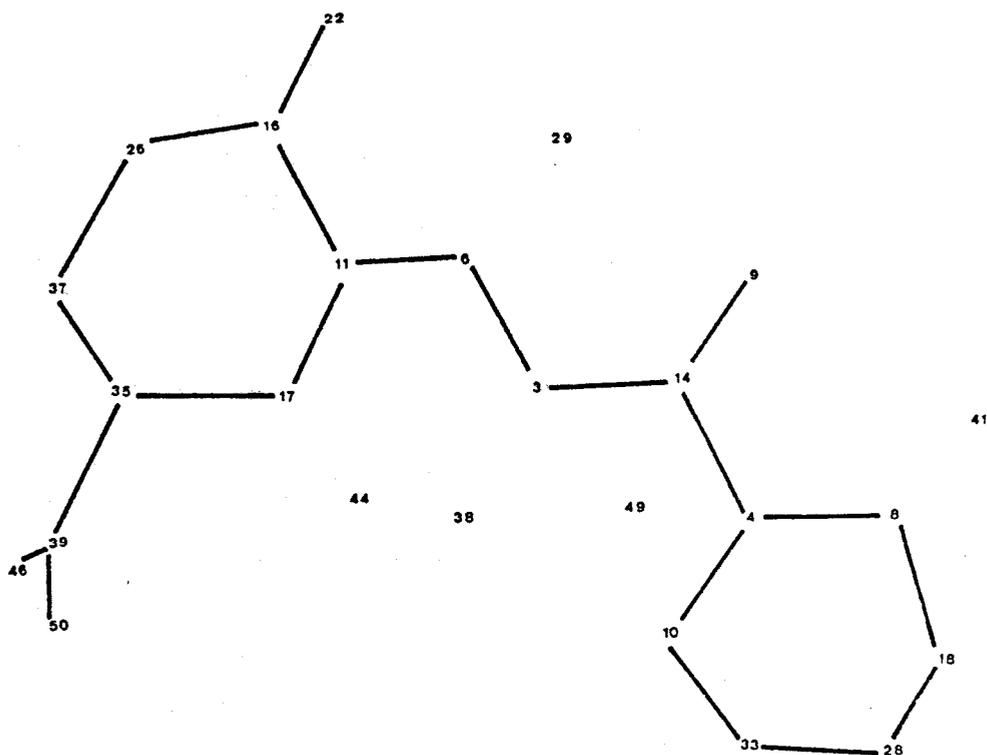
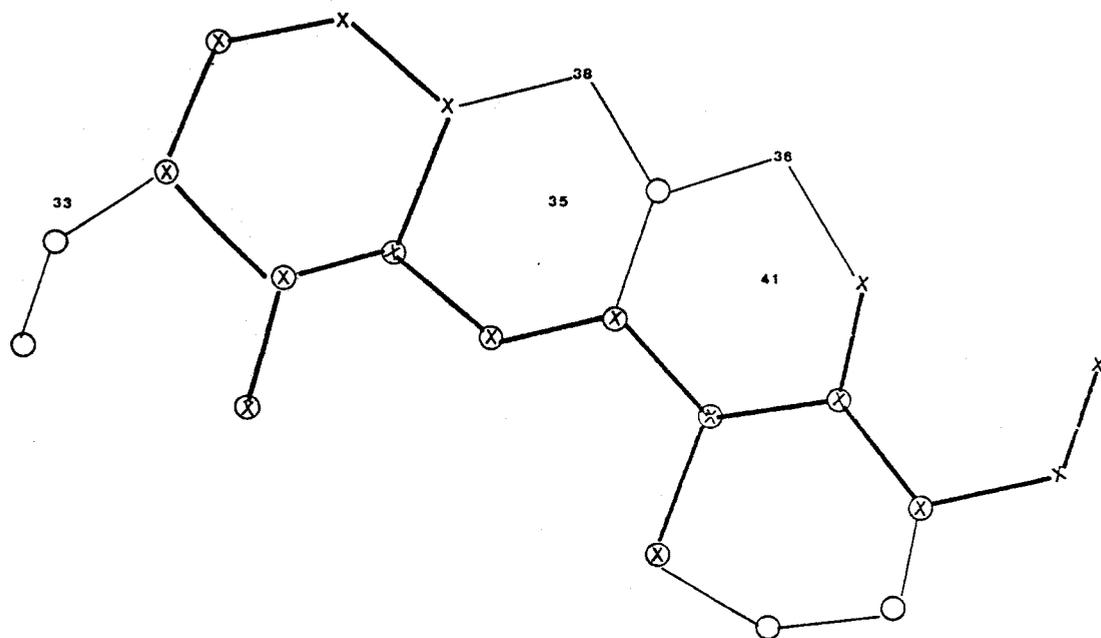


Figure IV-3

Partie supérieure : Molécule I obtenue à partir des sections de densité électronique.

○ atomes appartenant à la molécule

X atomes retenus pour le calcul des F_{hkl}

Partie inférieure : Molécule I après la procédure REFINE.



On remarque sur la figure (IV - 3) que le motif retenu pour le calcul des facteurs n'était pas judicieux et cependant la solution exacte a pu être trouvée après un seul passage de la procédure REFINE. (Spécifions que l'autre molécule de l'unité asymétrique était correctement placée).

Par la suite, nous avons noté que l'inverse pouvait se produire. Dans l'étude des Camphoroximes que nous décrirons au chapitre (VII), la structure du composé racémique a été trouvée aisément par la même technique.

En introduisant la totalité de la molécule dans un affinement par la procédure REFINE, à notre grand étonnement, nous avons constaté que le motif moléculaire avait complètement disparu.

L'affinement, les résultats et la description de la structure seront présentés dans la deuxième partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

RESOLUTION DES STRUCTURES

ET RESULTATS CHIMIQUES

CHAPITRE V

LE SYSTEME CARVOXIME

V - 1. INTRODUCTION

Les premières études sur le système CARVOXIME remonte au siècle dernier. En 1900, ADRIANI [1] réalise l'expérience suivantes : "une solution de quantité inégale de D et L CARVOXIME dans le méthanol produit des cristaux de deux types uniquement, les uns fondant à 92°, les autres à 72° centigrades, c'est-à-dire aux températures de fusion respectives du mélange équimoléculaire racémique et de l'antipode".

Un tel comportement (ROOZEBOOM, 1899) est caractéristique d'une solution d'antipodes optiques produisant un vrai racémate [2]. H. A. J. OONK en 1965 renouvelle cette expérience et obtient des résultats différents de ceux d'ADRIANI. A l'aide d'un polarimètre très précis il repère des cristaux dont la composition en antipode varie de 0,73 à 0,82 % et pour lesquels les températures de fusion s'étendent entre 72° et 92°.

Ces propriétés indiquent que des cristaux mixtes se forment dans la solution, résultats qui vérifient et confirment l'allure du diagramme binaire de ce système.

En 1972, lors d'une étude des mélanges d'antipodes optiques, J. JACQUES et J. GABARD [3] ont redéterminé par calorimétrie différentielle le diagramme binaire du système CARVOXIME (Fig. V - 1) et calculé les chaleurs de fusion de l'antipode et du composé racémique. Les valeurs trouvées

$$\Delta H_{\text{actif}}^F = 3,9 \text{ kcal/mole} \quad \text{et} \quad \Delta H_{\text{racémate}}^F = 5,3 \text{ kcal/mole}$$

différent de celles de TAMMAN (3.9 et 4.06 kcal/mole respectivement pour l'antipode et composé inactif). Il en résulte que contrairement à ce que Onk [4] avait admis dans une discussion sur les conditions d'isomorphisme, que les entropies de fusion sont nettement différentes pour les deux espèces : 11.2 et 14.6 cal mole⁻¹ degré k⁻¹ respectivement. Ces auteurs ont également établi à la même époque le diagramme ternaire de ce système en présence d'hexane à 25°.

La composition du solide à l'équilibre avec les diverses solutions a été analysée par la méthode des restes. Les déterminations (Fig. V - 2) montrent que les droites de conjugaison ne convergent pas vers des compositions de stoechiométrie définie ce qui dénote que le mélange de carvoxime D et L constitue une solution solide.

Pour le système carvoxime, trois structures ont été résolues pour des concentrations d'antipodes et de racémiques données.

V - 2. LA CARVOXIME RACEMIQUE C₁₀ H₁₅ NO [5]

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Elle est obtenue à partir d'une solution saturée contenant des proportions égales de chaque antipode. Les cristaux sont essorés et recristallisés dans l'hexane, on obtient des parallélépipèdes transparents allongés suivant l'axe \vec{c} .

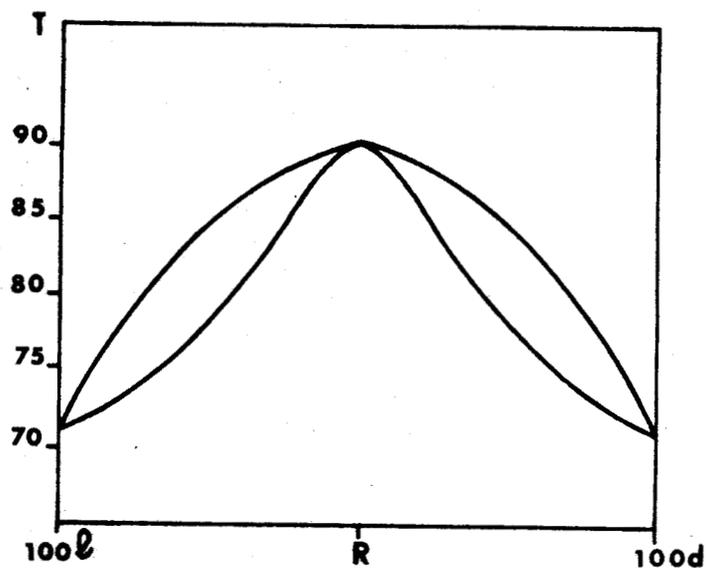


Figure V-1 : Diagramme de fusion des énantiomères de la Carvoxime.

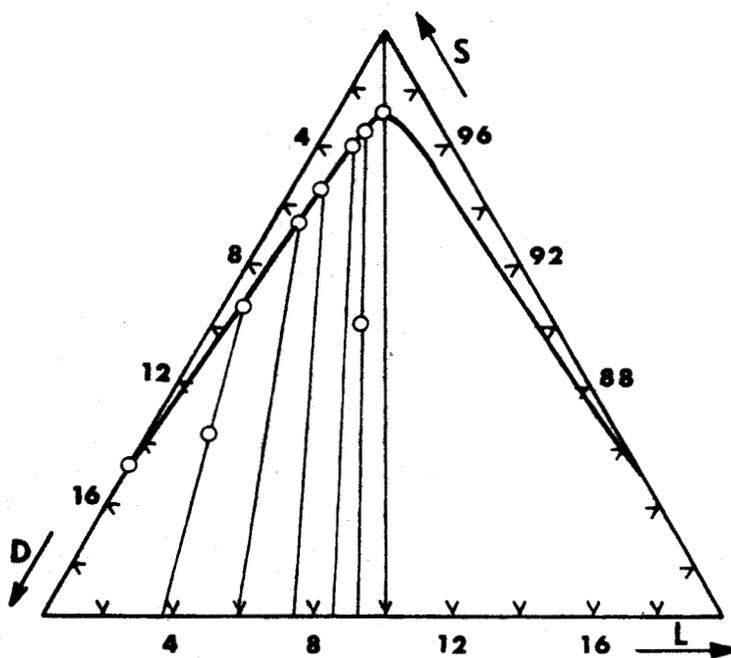


Figure V-2 : Diagramme de solubilité dans l'hexane des Carvoximes droite et gauche.

Quantités exprimées en grammes : S = hexane

D et L = antipodes purs.



Les paramètres de la maille élémentaire déterminés à partir des clichés de Weissenberg et de cristal tournant ont été affinés par moindres carrés en utilisant les angles 2θ mesurés sur un diagramme de poudre enregistré sur une chambre SEEMANN BOHLIN.

Le spectre de diffraction a été enregistré à une température de $20^\circ (\pm 2)$

$$a = 9,905 \text{ \AA} \quad b = 11,840 \text{ \AA} \quad c = 8,521 \text{ \AA}$$

$$\beta = 100^\circ 40 \quad V = 982,88 \text{ \AA}^3$$

$$D_{\text{mes}} = 1,12 \text{ g/cm}^3 \quad D_{\text{cal}} = 1,115 \text{ g/cm}^3$$

$$Z = 4 \quad k \text{ coefficient de compacité} = 0,726 \quad \epsilon = 0,78$$

Le groupe d'espace est $P2_1/c$.

Mille quatre cent quatre-vingt-deux réflexions indépendantes ont été mesurées par la méthode de Weissenberg en équi-inclinaison en utilisant la technique des films multiples. Pour chaque strate, les valeurs des intensités lues sur les cinq films ont été remises à l'échelle et corrigées du facteur de LORENTZ et polarisation.

$$(L \times P)^{-1} = \frac{4 \sin \theta \times (\cos^2 \theta - \sin^2 \theta)^{1/2}}{(1 + \cos^2 2\theta)}$$

La structure fut résolue par la méthode de la multi-solution (voir chapitre IV). Les facteurs de structure F_h ont été corrigés de l'agitation thermique et placés à l'échelle absolue par la méthode de Wilson (voir chapitre I - 4) en utilisant le programme NORMAL.

Les moyennes statistiques et la distribution des facteurs de structure normalisés sont données dans les tableaux (V - 1).

	Expérience	THEORIE	
		Non centré	Centré
$\langle E ^2 \rangle$	0,999	1,0	1,0
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	1,172	0,736	0,968
$\langle E \rangle$	0,662	0,886	0,798
Pourcentage de E supérieurs à	3,0	0,7 %	0,01 %
	2,0	6,2 %	1,8 %
	1,0	28 %	37 %
			0,3 %
			5 %
			32 %

Tableau (V-1)

Valeurs moyennes des $|E|^2$ par groupe de parité

hkl	ppp	ipp	pip	iip	ppi	ipi	pii	iii	Ensemble de hkl
$\langle E^2 \rangle$	0.89	0.99	0.96	1.02	1.26	0.90	0.81	0.95	0.97

Tableau (V-2)

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Réflexions d'indices			E	Phases en degré	Type de cette réflexion
1	10	4	3	5,68	360	ORIGINE
2	9	8	2	4,42	360	
34	4	1	1	2,49	360	
5	6	3	4	3,71	(0, π)	Réflexions formant l'ensemble de départ
8	10	2	4	3,23	(0, π)	
11	5	2	4	3,06	(0, π)	
48	1	6	0	2,32	(0, π)	

Tableau (V-3)



Maxima et minima des figures de mérite
calculées par FASTAN

	ABS FOM	PSI ZERO	RESID
Maxima	0,7341	$0,7132 \times 10^3$	83,06
Minima	0,3535	$0,2612 \times 10^3$	67,64

Tableau (V-4)

Soulignons les faibles valeurs de ABS FOM, d'ordinaire la séquence qui engendre la solution a un ABS FOM > 1 . Parmi les seize solutions, celle ayant un ABS FOM = 0.53 a permis de localiser toute la molécule.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

La quantité à minimiser est

$$\sum_{\vec{h}} \omega(\vec{h}) (|F_o(\vec{h})| - |F_c(\vec{h})|)^2$$

où $\omega(\vec{h})$ est un paramètre de pondération = $1/\sigma^2$
 σ étant l'écart type attaché à chaque intensité mesurée.

La solution précédemment retenue fut affinée par moindres carrés en utilisant le programme RANALI, version modifié de ORFLS écrit par BUSING, MARTIN, LEVY [6].

Les facteurs de diffusion des différents atomes sont ceux publiés par HANSON, HERMAN, LEA, SKILLMAN [7].

On définit un coefficient de Reliabilité ou de Véracité

$$R = \frac{\sum | |F_o| - |F_c| |}{\sum |F_o|}$$

Atome	x/a (σ)	y/b (σ)	z/c (σ)	B(\AA^2)
O	0.83705(46)	0.02674(40)	0.45344(61)	
N	0.93051(57)	0.10959(51)	0.52785(68)	
C ₁	0.96881(70)	0.29647(66)	0.60904(87)	
C ₂	0.88035(67)	0.20906(61)	0.52675(77)	
C ₃	0.73554(61)	0.23695(55)	0.45252(96)	
C ₄	0.72151(64)	0.35623(62)	0.39984(87)	
C ₅	0.78050(71)	0.43988(64)	0.53118(88)	
C ₆	0.92331(71)	0.40091(66)	0.61200(84)	
C ₇	1.10914(75)	0.26427(70)	0.69609(95)	
C ₈	0.57691(73)	0.39025(65)	0.32229(96)	
C ₉	0.56613(99)	0.50014(100)	0.23136(119)	
C ₁₀	0.46773(84)	0.33337(84)	0.34192(165)	
H ₃₁	0.697	0.162	0.375	4.1
H ₃₂	0.654	0.225	0.500	4.1
H ₄	0.790	0.366	0.328	3.9
H ₅₁	0.765	0.529	0.500	4.3
H ₅₂	0.709	0.437	0.625	4.3
H ₆	0.975	0.462	0.687	4.1
*H ₇₁	1.159	0.337	0.755	4.8
*H ₇₂	1.169	0.232	0.613	4.8
*H ₇₃	1.101	0.201	0.783	4.8
*H ₉₁	0.583	0.569	0.314	7.6
*H ₉₂	0.642	0.502	0.156	7.6
*H ₉₃	0.466	0.507	0.160	7.6
H ₁₀₁	0.370	0.370	0.312	7.4
H ₁₀₂	0.481	0.251	0.375	7.4
H	0.858	-0.070	0.437	2.5

Tableau (V-5) : Coordonnées des atomes écarts-type correspondants et facteurs d'agitation des atomes d'hydrogène.

* Atomes dont les coordonnées ont été réajustées.



R est une mesure des différences relatives entre les F_{hkl} calculés à partir du modèle et les F expérimentaux. Une valeur faible de $R \approx 0.15$ indique généralement une structure correcte pour un cristal moléculaire.

Après quelques cycles d'affinement par matrice complète, le coefficient de reliabilité est descendu à 0.16, les facteurs de température des atomes étant isotropes. L'affinement des coefficients de température anisotropes conduit à un $R = 0.11$. A ce stade une série différence, c'est-à-dire un calcul de densité électronique en remplaçant dans l'équation (3,1) les F_h par $F_{o_h} - F_{c_h}$ où les F_{c_h} sont calculés à partir des positions des atomes C, N, O révèle tous les hydrogènes. Un dernier affinement des paramètres des atomes les plus lourds en tenant compte de la contribution des H, donne un $R = 0.095$ pour les 835 réflexions supérieures à $3\sigma(I)$.

Les coordonnées des atomes et les coefficients de température sont reportés dans les tableaux (V - 5, V - 6).

Sur la série différence (Figure V - 3) les courbes d'égale densité sont tracées tous les $0.2 e/\text{\AA}^3$ à partir de $0.2 e/\text{\AA}^3$.

Atome	$B_{11}(\sigma)$	$B_{22}(\sigma)$	$B_{33}(\sigma)$	$B_{12}(\sigma)$	$B_{13}(\sigma)$	$B_{23}(\sigma)$
O	1231(58)	643(53)	2607(107)	46(42)	- 9(62)	17(57)
N	1273(72)	607(70)	1862(109)	89(54)	46(70)	98(65)
C ₁	1157(87)	654(90)	1581(131)	152(65)	82(84)	- 26(81)
C ₂	1067(80)	329(82)	1525(117)	141(59)	- 82(77)	102(72)
C ₃	844(72)	100(75)	2684(165)	117(48)	- 60(86)	- 17(77)
C ₄	950(79)	575(85)	2092(139)	185(58)	87(83)	-258(81)
C ₅	1198(92)	699(87)	1897(138)	198(64)	-122(90)	-164(79)
C ₆	1202(89)	819(91)	1623(127)	98(68)	-264(85)	-198(78)
C ₇	1275(100)	1067(100)	2058(156)	181(71)	-493(100)	48(87)
C ₈	1184(92)	634(94)	2246(164)	288(68)	-249(97)	-283(89)
C ₉	1813(139)	2236(158)	2704(203)	1043(114)	- 34(134)	697(136)
C ₁₀	887(95)	925(116)	7194(399)	232(77)	-664(152)	-205(159)

Tableau (V - 6) : Coefficients d'agitation thermique anisotropes et écarts-type correspondants.

Les valeurs sont multipliées par 10^5 .

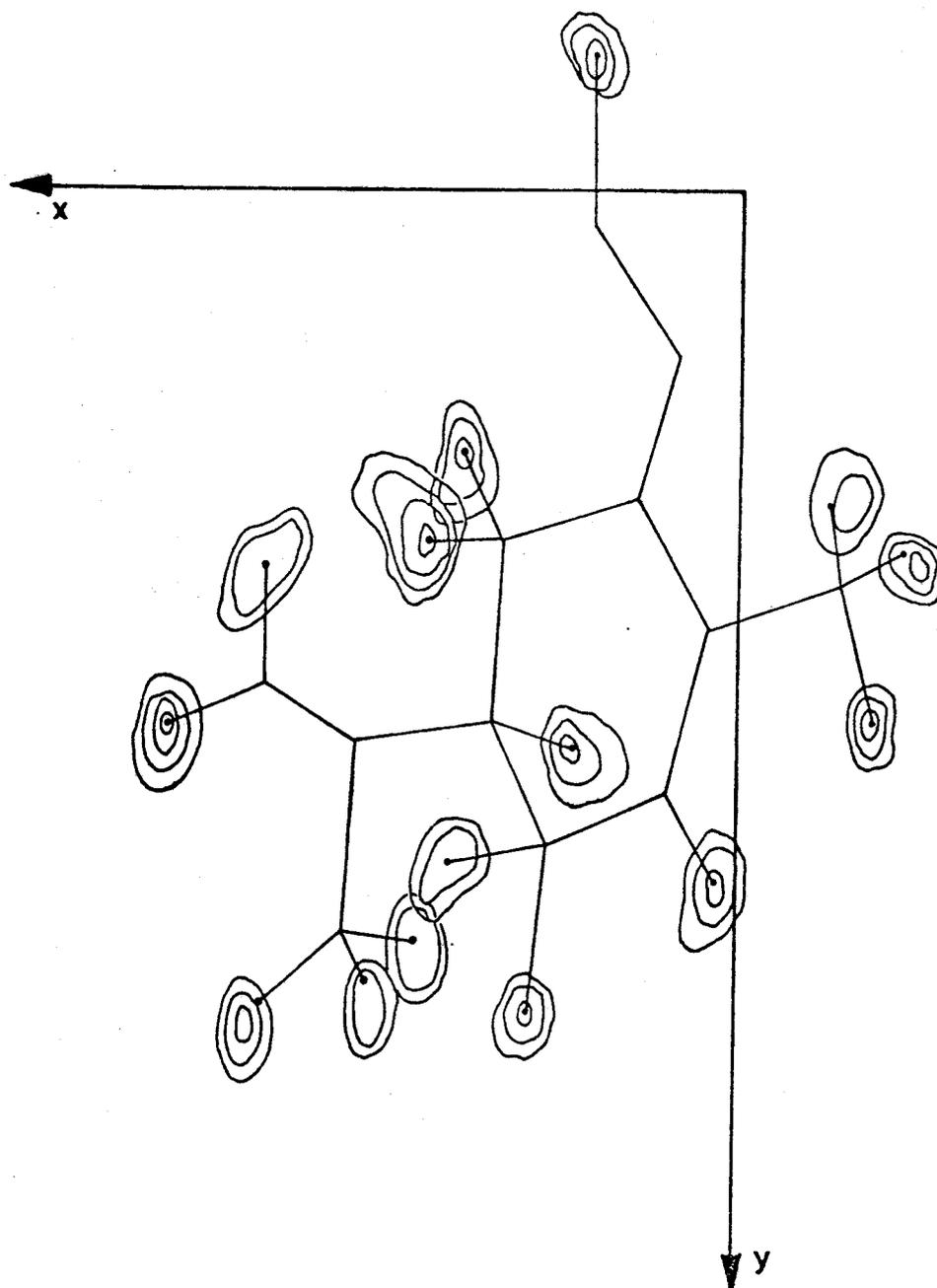


Figure V - 3 : Structure de la Carvoxime racémique : densité électronique au niveau des atomes d'hydrogène (série différence).

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Les distances intramoléculaires et les angles de liaison pour les atomes C N O sont reportés sur la figure (V - 4). La vue en perspective (figure V - 5) montre la stéréochimie de la molécule. [8]. Les coefficients de Debye-Waller sont représentés graphiquement

BIS
LILLE

par des ellipsoïdes de déplacements thermiques contenant 50 % de la densité de probabilité.

Les longueurs des liaisons carbone hydrogène varient entre 1.0 et 1.15 Å sauf pour C₃-H₃₂ et O-H où on a respectivement 0.97 et 1.17 Å. Les angles et les distances des hydrogènes des méthyles ont été réajustés. Les valeurs des angles autour des carbones sp³ et sp² sont respectivement proches de 109° et 120°.

La distance C₁ - C₂ = 1.452 Å s'interprète par une délocalisation des électrons des deux doubles liaisons adjacentes, ce qui provoque un rapprochement des atomes centraux du système conjugué ainsi formé. Cette valeur est très proche de celle de DASHEVSKY C-C = 1.476 Å obtenu à partir de calcul d'énergie de conformation moléculaire, [11] sur un nombre important de molécules courantes.

La configuration du cyclohexène est comparable à celle déjà observée dans les structures du 1-cyclohexenyl-1-cyclobutenedione [9] et de la 15,15'-dehydrocanthaxanthim [10].

Si on regarde le cyclohexène face à la double liaison [12] les carbones C₄ et C₃ sont de part et d'autre du plan moyen dans la forme demi chaise et les liaisons C-H sur C₂ C₃ C₄ C₅ sont en positions décalées, ce qui favorise la stabilité de la molécule.

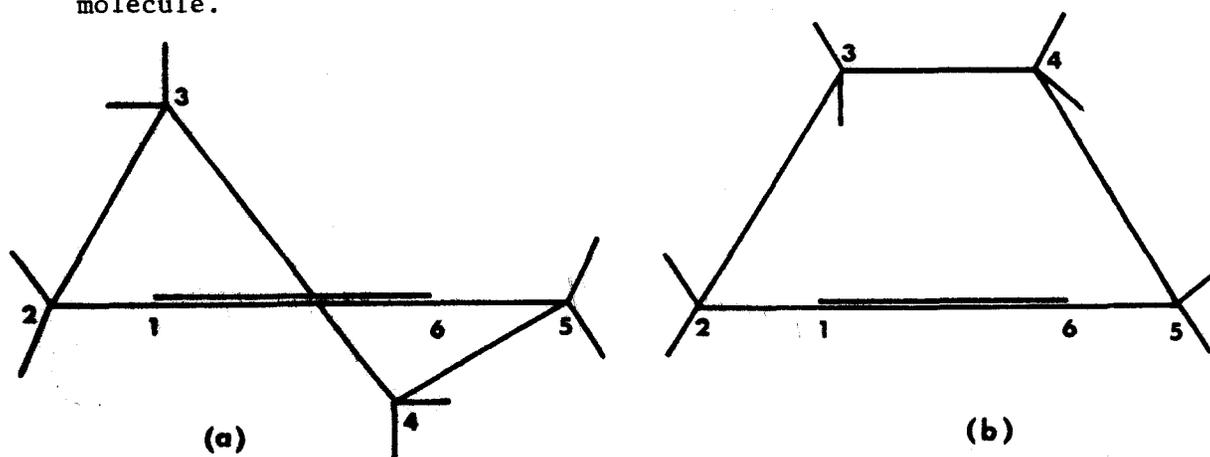


Figure V-6 : Configuration du cyclohexène

a) Demi chaise

b) Demi bateau

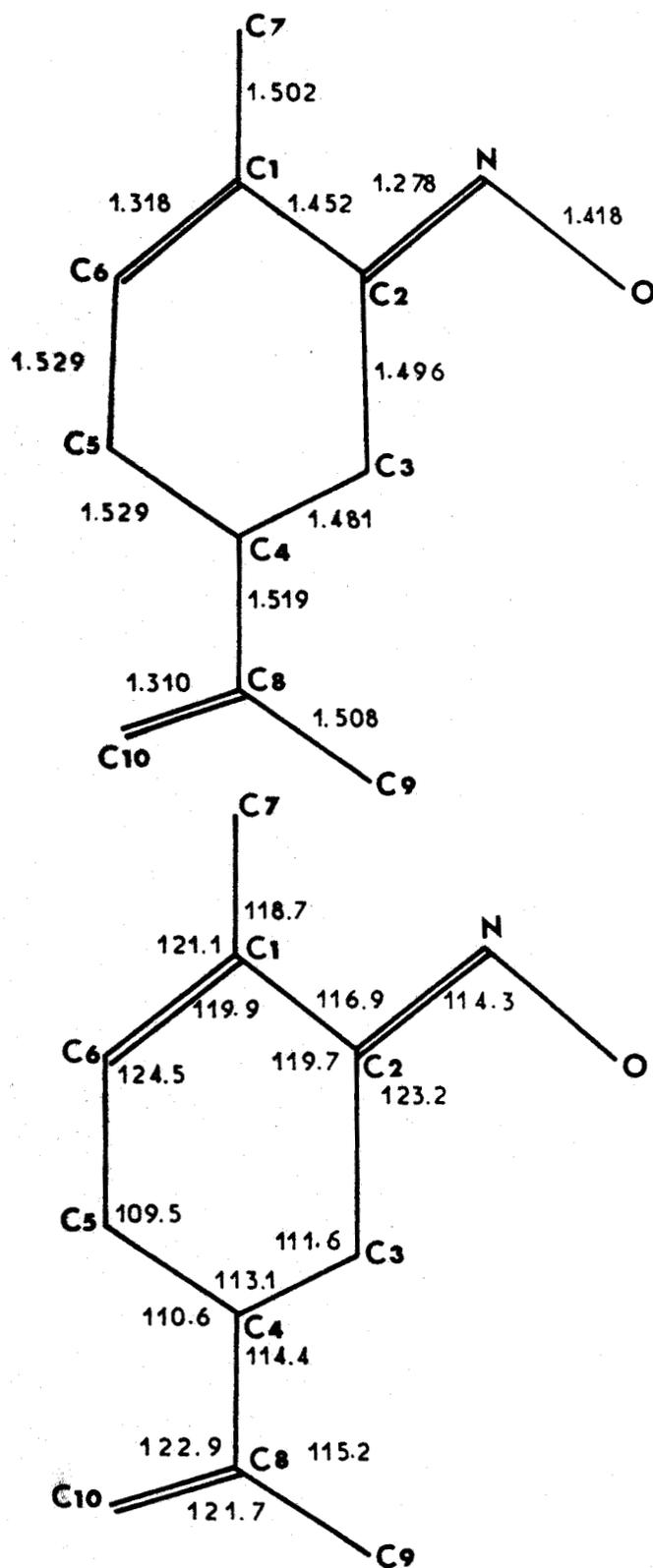


Figure V-4 : Distance interatomique et angles de valence de la molécule de Carvoxime (Cristal racémique).



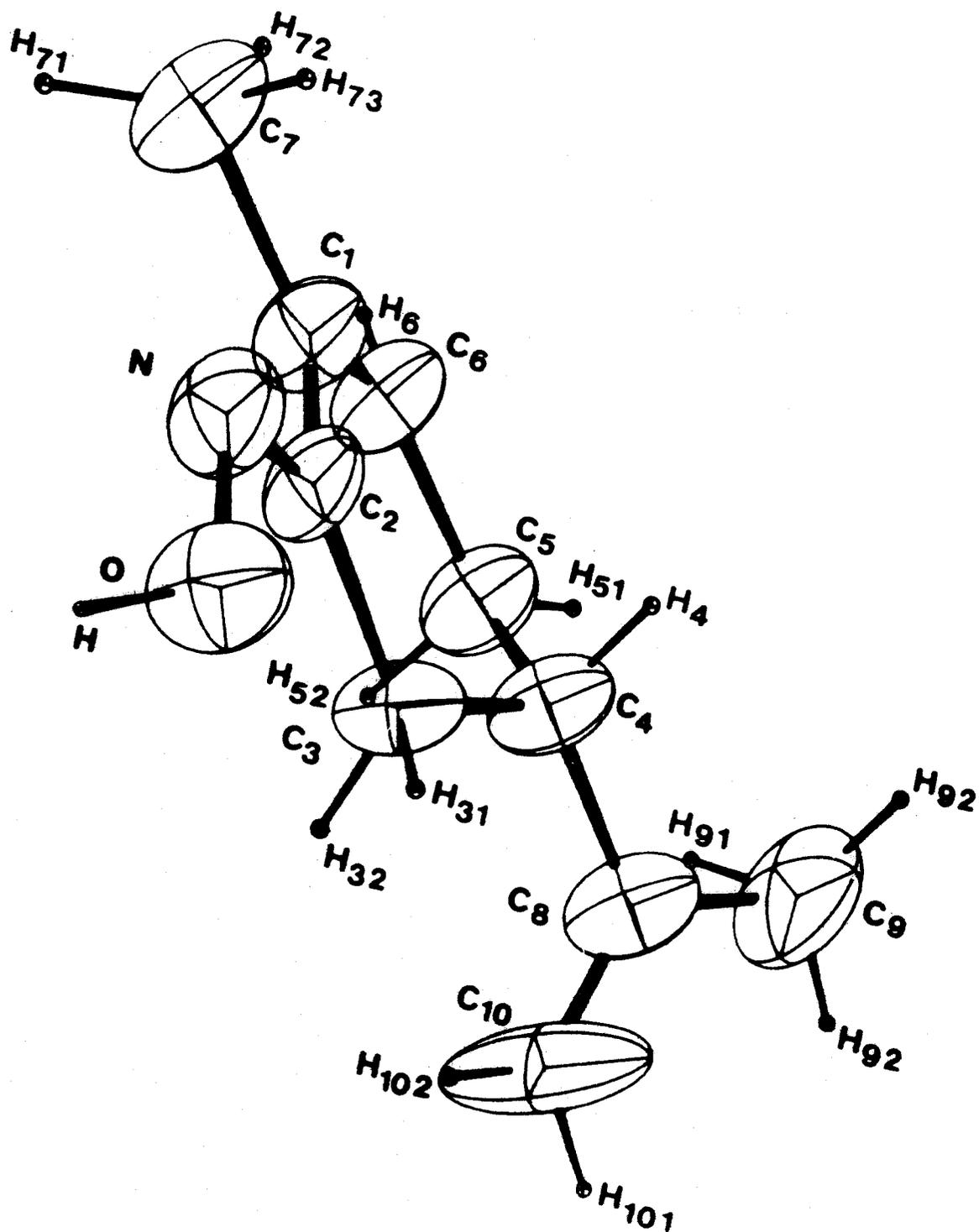


Figure V-5 : Représentation de la molécule de Carvoxime ellipsoïdes thermiques.
(cristal racémique).

EQUATIONS DES PLANS MOYENS DE LA CARVOXIME RACEMIQUE

Le plan est défini par rapport à un repère cartésien dans lequel l'axe Z coïncide avec l'axe \vec{c} de la maille et l'axe Y est dans le plan (\vec{b}, \vec{c}) . Les différents plans sont notés de $P_1 \dots$ à P_n .

Plan P_1 ($C_2 C_1 C_7 C_6 C_5$)

$$0.361 X - 0.199 Y + 0.910 Z + 0.950 = 0$$

Plan P_2 ($O N C_2 C_1 C_3$)

$$-0.316 X - 0.194 Y + 0.928 Z + 0.466 = 0$$

Plan P_3 ($C_4 C_8 C_9 C_{10}$)

$$0.070 X - 0.516 Y - 0.853 Z + 3.481 = 0$$

ANGLES DIEDRES ENTRE LES PLANS DEFINIS CI-DESSUS

$$P_1 (C_2 C_1 C_7 C_6 C_5) \angle P_2 (O N C_2 C_1 C_3) = 2^\circ 83$$

$$P_2 (C_2 C_1 C_6 C_7 C_5) \angle P_3 (C_4 C_8 C_9 C_{10}) = 45^\circ 63$$

$$P_2 (O N C_2 C_1 C_3) \angle P_3 (C_4 C_8 C_9 C_{10}) = 44^\circ 42$$

\angle doit se lire angle entre

Tableau (V-7)

Dans la conformation demi-bateau les C-H sont en positions éclipsees. Dans le cristal nous retrouvons la forme la plus stable du point de vue thermodynamique (forme demi-chaise). Si l'on considère non plus le cyclohexène mais la molécule dans son ensemble, l'oxygène peut occuper deux positions par rapport à l'azote (position syn et anti), la forme anti que nous retrouvons dans les différentes structures (Carvoxime, Benzoyl-carvoxime) confirme les observations de J. JACQUES.

L'hydrogène relié à l'oxygène est dans le plan P₂ [Tableau (V - 8)] et l'angle dièdre entre P₁ et P₂ est de 2°83, ce qui indique une légère rotation des plans P₁ et P₂ autour de la liaison C₂ C₁.

Les atomes H₁₀₁ et H₁₀₂ occupent des positions hors du plan P₃, ce qui implique une légère torsion autour de la double liaison C₈-C₁₀. L'explication peut être attribuée à des considérations d'encombrement stériques, en effet le positionnement du radical isopropylène (plan P₃) à 45° du plan P₂ amène l'hydrogène H₃₂ à une distance inférieure à 1,90 Å de H₁₀₂, cette mini torsion augmente la distance intramoléculaire en plaçant H₁₀₂ en position décalée par rapport aux hydrogènes du carbone C₃.

Atomes	Plan P ₁	Plan P ₂	Plan P ₃
O	0,090	0,02 *	
N	- 0,009	- 0,02 *	
C ₁	- 0,018 *	0,00 *	
C ₂	0,005 *	- 0,02 *	
C ₃	0,110	0,01 *	
C ₄	- 0,507		- 0,00 *
C ₅	0,009 *		
C ₆	- 0,007 *		
C ₇	0,010 *		
C ₈			0,02 *
C ₉			- 0,00 *
C ₁₀			- 0,00 *
H	0,083	0,01	
H ₁₀₁			- 0,23
H ₁₀₂			0,28

Tableau (V-8) : Distance des atomes au plan.

* Atomes appartenant au plan.

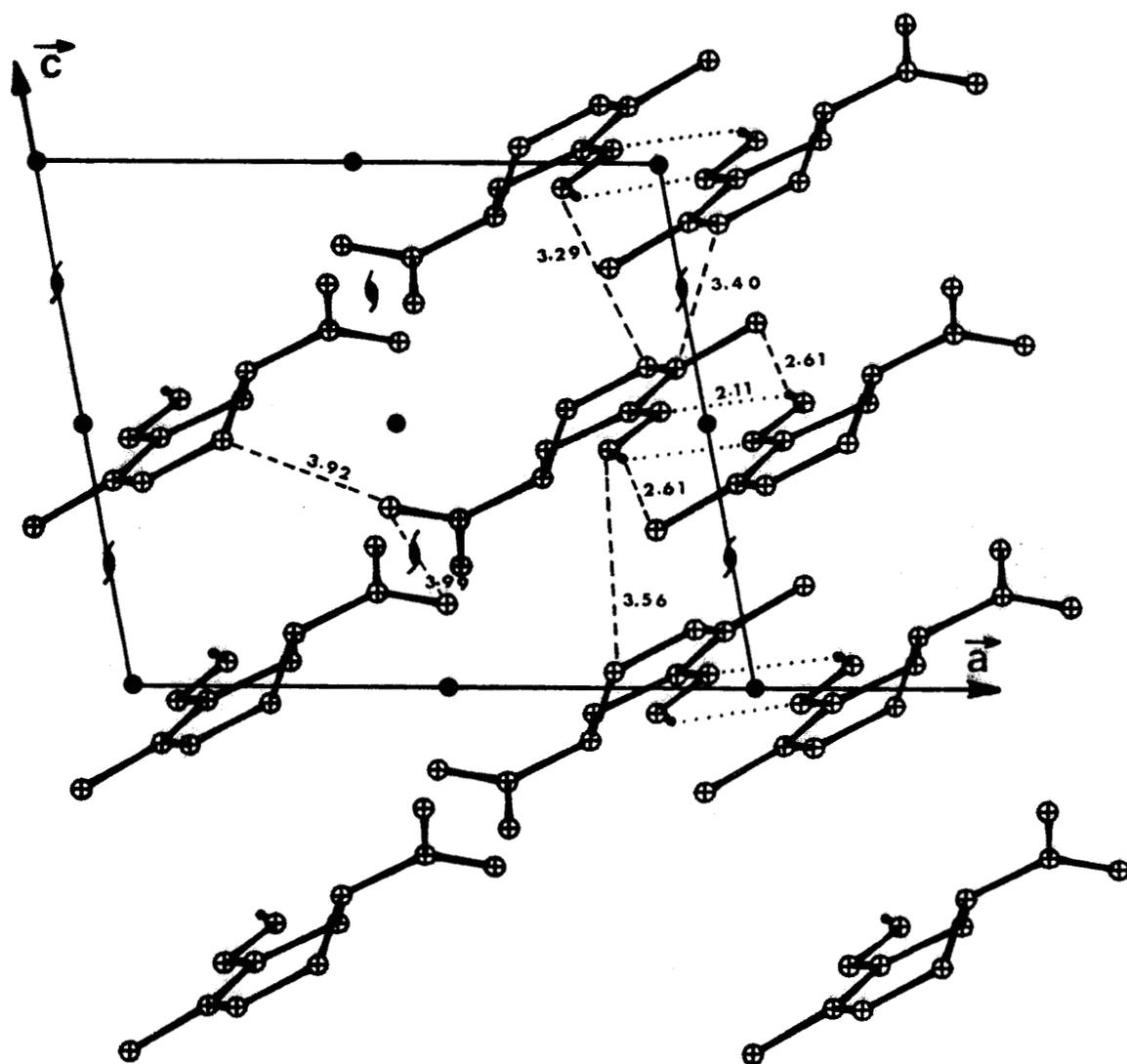


Figure V-7 : Projection suivant \vec{b} Carvoxime racémique disposition des molécules dans la maille distances en Å.



b) Empilement

Toutes les distances intermoléculaires sont supérieures à la somme des rayons de Van der Waals, sauf H-H₇₂ qui vaut 1,97 Å ($R_{H-H} = 2.40 \text{ Å}$).

Parmi toutes les distances entre les atomes les plus lourds, une seule est inférieure à 3 Å, celle entre l'atome O(x, y, z) et l'atome N(-x+1, -y+1, -z+1). Les valeurs des distances et des angles entre les positions des atomes O(x, y, z) H(x, y, z) et N(-x+1, -y+1, -z+1) sont compatibles avec celles d'une liaison hydrogène.

H	H ₇₂	$\bar{1}/201$	1.97 Å	H ₃₁	H ₉₃	2/100	2.42 Å
H	H ₇₃	$\bar{1}/201$	2.52 Å	H ₃₁	H ₅₂	$\bar{2}/000$	2.45 Å
H ₁₀₁	H ₅₁	$\bar{1}/111$	2.56 Å	H ₅₁	H ₇₁	$\bar{1}/211$	2.89 Å
H ₁₀₁	H ₇₂	$\bar{2}/10\bar{1}$	2.66 Å	H ₅₂	H ₁₀₁	$\bar{1}/111$	2.50 Å
H ₁₀₂	H ₉₁	2/1 $\bar{1}0$	2.69 Å	H ₅₂	H ₉₃	$\bar{1}/111$	2.81 Å
H ₇₁	H ₉₂	$\bar{1}/211$	2.74 Å	H ₉₂	H ₉₃	$\bar{1}/110$	2.71 Å
H ₇₃	H ₁₀₁	$\bar{2}/100$	2.76 Å				

TABLEAU (V-9) : Liste des distances intermoléculaires H-H les plus courtes.

Nomenclature des positions équivalentes : 1 = x, y, z. 2 = -x, 1/2 + y, 1/2 - z.

H - H₇₂ $\bar{1}/201$ signifie que l'atome H₇₂ se trouve à la position équivalente $\bar{1}$, déplacée de $2\vec{a}$, $0\vec{b}$ et $1\vec{c}$.

	Cos a	Cos b	Cos c
axe 1	- 0,564	- 0,069	0,822
axe 2	0,383	0,860	0,335
axe 3	0,731	- 0,504	0,458

Tableau (V-10) : Cosinus directeurs des axes principaux d'inertie de la molécule.

La figure [V - 7] montre l'empilement des molécules dans la maille. Les distances les plus courtes entre les atomes C N O, reliant les différentes molécules sont reportées.

Les distances H--H inférieures à 2.76 Å, sont reportées dans le tableau [V - 9]. Les molécules reliées par les centres de symétrie situés sur l'axe \vec{c} , constituent des "dimères" dont la cohésion est assurée par deux liaisons hydrogènes du type O-H... N.

Les "dimères" sont répartis le long de l'axe \vec{c} et c'est suivant cette direction que l'on observe les contacts intermoléculaires les plus nombreux. Les chaînes de "dimères" se correspondent par les axes 2_1 positionnés en (1/2, 0, 1/4) et (1/2, 0, 3/4) et la stabilité de l'édifice cristallin est assurée par des liaisons du type Van der Waals.

Le contact très court entre H(x, y, z) et H₇₂($\bar{1}/201$) se justifie par le rapprochement des 2 molécules se déduisant par le centre de symétrie, rapprochement dû aux deux fortes liaisons hydrogènes. La deuxième plus courte distance H--H (2.42Å) c'est-à-dire l'équivalent de 2 R_{H-H} relie l'hydrogène H₃₁ (x, y, z) du cyclohexène au H₉₃ (2/100) du radical isopropylène.

Les cosinus directeurs des axes principaux d'inertie de la molécule indiquent que le plan moyen du cyclohexène est sensiblement perpendiculaire à l'axe \vec{c} . [Tableau V - 10].

Chaque molécule (figure V - 7) possède un nombre important de points de contact avec les molécules environnantes (14 dans ce cas) ce qui caractérise une structure à forte compacité et justifie par là même la valeur élevée du coefficient k de Kitaigorodski.

V - 3. LA CARVOXIME ACTIVE C₁₀ H₁₅ N O

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Elle a été synthétisée au laboratoire de J. JACQUES (Collège de France), [3] à partir de 20 g de CARVONE
[α]_D²² = + 60 g de chlorhydrate d'hydroxylamine où l'on ajoute

80 cm³ de méthanol et 30 cm d'eau. Le mélange est dissous à chaud et on laisse reposer 24 heures. On recristallise dans l'hexane, la température de fusion = 71°, $[\alpha]_D^{22} = 42^\circ 1$.

La même opération est faite pour la CARVONE (-) que l'on recristallise dans l'héxane, F = 71°, $[\alpha]_D^{22} = - 40^\circ 3$.

Les premiers cristaux fournis n'étaient pas monocristallins, nous avons préparé de nouveaux échantillons par évaporation d'une solution saturée de Carvoxime dans l'héxane à une température maintenue constante et égale à 20° centigrade.

Après trois jours d'évaporation lente, nous obtenons des cristaux transparents dont l'habitus parfaitement défini, contraste avec celui du composé racémique.

Le spectre a été enregistré sur diffractomètre NONIUS à la température ambiante. Les paramètres de la maille élémentaire sont :

$$a = 10.247 \text{ \AA} \quad b = 11.677 \text{ \AA} \quad c = 8.561 \text{ \AA}$$

$$\text{Béta} : 103^\circ 07$$

$$V = 998.25 \text{ \AA}^3$$

$$D_{\text{mes}} = 1.109 \text{ g/cm}^3$$

$$D_{\text{cal}} = 1.098 \text{ g/cm}^3$$

$$Z = 4$$

$$k = 0.713$$

Le groupe d'espace est P2₁. Pour chaque intensité nous avons effectué une correction de LORENTZ et polarisation ; nous pouvons exprimer la correction de polarisation sous la forme générale [13]

$$I = KI' \frac{(\cos^2 2\theta_1 \cos^2 \rho + \sin^2 \rho) \cos^2 2\theta_2 + \cos^2 2\theta_1 \sin^2 \rho + \cos^2 \rho}{1 + \cos^2 2\theta_1}$$

ou ρ représente l'angle entre les plans réflecteurs du monochromateur et du cristal.

θ_2 l'angle de BRAGG, pour la réflexion considérée,
 θ_1 l'angle de réflexion du monochromateur

Le montage du monochromateur sur les diffractomètres NONIUS et PHILIPS est tel que $\rho = 90^\circ$. La relation devient :

$$I = KI' \frac{(\cos^2 2\theta_2 + \cos^2 2\theta_1)}{1 + \cos^2 2\theta_1}$$

La correction globale de LORENTZ et de polarisation s'écrit :

$$LP^{-1} = \frac{\sin 2\theta_2 (1 + \cos^2 2\theta_1)}{\cos^2 2\theta_2 + \cos^2 2\theta_1}$$

La structure a été résolue en utilisant le programme MULTAN. Nous donnons dans ce qui suit les traits caractéristiques de la structure au cours de la détermination.

Les moyennes statistiques et la distribution des facteurs de structure normalisés sont données dans les tableaux (V - 11).

	Expérience	THEORIE	
		Non centré	Centré
$\langle E ^2 \rangle$	0,9997	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0,8991	0,736	0,968
$\langle E \rangle$	0,8355	0,886	0,798
Pourcentage de E supérieurs à	3.0	0,4 %	0,01 %
	2.0	4,3 %	1,8 %
	1.0	29,6 %	37 %
			0,3 %
			5 %
			32 %

Tableau (V-11)

Valeurs moyennes des $|E|^2$ par groupe de parité

hkl	ppp	ipp	pip	iip	ppi	ipi	pii	iii	Ensemble des hkl
$\langle E^2 \rangle$	1,01	1,09	1,16	1,21	0,96	1,07	1,07	0,96	1,07

Tableau (V-12)

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Réflexions d'indices	E	Phases en degrés	Type de réflexion
9	4 0 0		180	} Σ_1
15	8 0 4		360	
41	2 0 4		180	
75	6 0 0		180	
302	6 0 8		360	
330	8 0 0		180	
2	3 0 4		360	} Origine et énantiomorphe
3	9 6 3		360	
4	2 1 2		45	
1	1 1 2		($\pm 45, \pm 135$)	} Réflexions formant l'ensemble de départ
5	1 0 2		(0, Π)	
33	4 2 2		($\pm 45, \pm 135$)	

Tableau (V-13)

Maxima et minima des figures de mérite calculées par FASTAN



	ABS FOM	PSI ZERO	RESID	COMBINED FOM
Maxima	1,071	$0,1535 \times 10^4$	60,44	2.391
Minima	0,584	$0,4565 \times 10^3$	49,21	0.999

Tableau (V-14)

Parmi les trente-deux solutions, celle ayant les figures de mérite ci-après : ABS FOM = 0,943, PSI ZERO = 0.545×10^3 a permis de localiser les atomes de chaque molécule sauf ceux des radicaux isopropylènes. Nous verrons ultérieurement que la structure est désordonnée et que les perturbations les plus sensibles sont justement au niveau des radicaux isopropylènes, ce qui justifie l'absence de ces atomes dans la carte de Fourier. Les atomes manquants ont été trouvés par des sections de série différence.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

a) Affinement atomique

Le modèle obtenu a été affiné par moindres carrés avec le programme RANALI. Pour les huit cents réflexions les plus intenses le coefficient de reliabilité R atteint la valeur 0.17. A ce stade nous observons des anomalies dans les distances de liaison et quelques tenseurs de Debye Waller ont un déterminant négatif.

De telles anomalies sont généralement le reflet, soit de mauvaises données expérimentales, soit d'une structure désordonnée. Dans le cas d'un désordre statique ou dynamique, le facteur de structure n'est que la valeur moyenne des facteurs de structure des différentes mailles du cristal désordonné, c'est-à-dire de mailles peuplées d'entités différentes ou de molécules à orientations variables. En pareilles circonstances, un affinement par groupe tient compte du fait que la molécule elle-même n'est pas affectée par le désordre, alors que l'affinement atomique, comme nous l'avons vu, n'a pas de sens.

Dans ce qui va suivre, nous donnerons quelques détails sur la théorie de l'affinement par groupe [14] et sur le programme ORION [15] écrit sur UNIVAC par ANDRE & FOURME, que nous avons modifié et adapté sur le 10070 de l'université.

b) Considérations sur l'affinement par groupe rigide

Dans les structures organiques des groupes d'atomes tels un noyau benzénique, un groupement méthyle se comportent comme une unité rigide, à l'intérieur de ce groupement les vibrations interatomiques sont de fréquence très élevées et peuvent être négligées.

Les avantages d'un tel affinement ont été soulignés par SCHERINGER [14] ; nous citerons les plus importants. Tout d'abord le nombre de paramètres à affiner est grandement abaissé, il en résulte un gain de temps appréciable dans le calcul, l'expérience montre en outre que le domaine de convergence est plus large que dans la méthode des moindres carrés, appliquée aux atomes indépendants. Enfin, dans le cas de données médiocres ou d'un très petit nombre de réflexions (cristaux plastiques) l'affinement par groupe peut être tenté, alors qu'il est impossible dans le cas où tous les atomes sont considérés comme indépendants.

c) Description du programme Orion

A chaque groupement moléculaire est associé un système d'axes orthonormés S_3 , repéré par rapport au système S_2 lui-même orthonormé et dont les axes X_1, X_2, X_3 sont respectivement orientés suivants a, b, aAb^* .

$\theta_1, \theta_2, \theta_3$ sont les angles de rotation de S_3 autour de chacun des axes de S_2 et u_1, u_2, u_3 les composantes du vecteur \vec{u} précisant la position de l'origine de S_3 par rapport à celle de S_2 . S_1 est le repère cristallin.

Soit O la matrice au passage de S_1 à S_2

$$O = \begin{pmatrix} 1 & b \cos \gamma / a & c \cos \beta / a \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & -b \sin \gamma \cos \alpha^* / c \sin \beta & 1 \end{pmatrix}$$

Considérons un vecteur \vec{Z} dans S_3 de composantes Z_i .

$$Y_i(S_2) = u + v Z_i(S_3)$$

v est la matrice orthogonale de rotation

$$v = \begin{pmatrix} \cos \theta_3 & -\sin \theta_3 & 0 \\ \sin \theta_3 & \cos \theta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \theta_2 & 0 & \sin \theta_2 \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta_2 & 0 & \cos \theta_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta_1 & -\sin \theta_1 \\ 0 & \sin \theta_1 & \cos \theta_1 \end{pmatrix}$$

Enfin, les composantes dans S_1 sont :

$$X_i(S_1) = O^{-1} Y_i(S_2) = O^{-1}(u + v Z_i(S_3))$$

La fonction la plus souvent minimisée est :

$$R = \sum_{\vec{h}} \omega(\vec{h}) (|F_o(\vec{h})| - |F_c(\vec{h})|)^2 = \sum_{\vec{h}} \omega_{\vec{h}} \Delta_{\vec{h}}^2 \quad (1, V)$$

ou la sommation est étendue à l'ensemble des plans cristallographiques indépendants. $F_o(\vec{h})$ et $F_c(\vec{h})$ sont respectivement les facteurs de structure observés et calculés.

$$\omega(\vec{h}) \text{ est un poids accordé à chaque } F_o(\vec{h}), \omega(\vec{h}) = \frac{1}{\sigma^2(\vec{h})}$$

ou σ est l'écart quadratique moyen pour chaque réflexion.

Si $p_1, p_2 \dots p_n$ sont les n paramètres variables intervenant dans le calcul du $F_c(\vec{h})$ alors les $n \times n$ équations normales, s'écrivent :

$$\sum_i C_{ij} \cdot \epsilon_i = d_j \quad (2, V)$$

$$\text{ou } C_{ij} = \sum_{\vec{h}} \omega(\vec{h}) \frac{\partial F_c(\vec{h})}{\partial p_i} \times \frac{\partial F_c(\vec{h})}{\partial p_j}$$

$$\text{et } d_j = \sum_{\vec{h}} \omega(\vec{h}) \Delta_{\vec{h}} \frac{\partial F_c(\vec{h})}{\partial p_j}$$

$$\Delta_{\vec{h}} = |F_o(\vec{h}) - F_c(\vec{h})|$$

sous forme matricielle (2, V) devient :

$$M \epsilon = D \quad \text{ou} \quad \epsilon = DM^{-1} \quad (3, V)$$

ϵ étant la correction à apporter à chaque paramètre.

$$|F_C(\vec{h})| = (A_C^2(\vec{h}) + B_C^2(\vec{h}))^{1/2}$$

$$\text{où } A_C(\vec{h}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^s f_i(\vec{h}) e^{-\omega_{ij}(\vec{h})} x \cos \varphi_{ij}(\vec{h})$$

la sommation portant sur les N atomes de l'unité asymétrique et les s opérations du groupe d'espace. De même :

$$B_C(\vec{h}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^s f_i(\vec{h}) \exp(-\omega_{ij}(\vec{h})) x \sin \varphi_{ij}(\vec{h})$$

$$\varphi_{ij}(\vec{h}) = 2\pi \vec{h}(t_j + r_j X_i)$$

ou t_j et r_j sont respectivement le vecteur de translation et la matrice de rotation de l'opération de symétrie j.

$$\text{On pose } T_j = 2\pi t_j$$

$$R_j = 2\pi r_j O^{-1}$$

$$\begin{aligned} \varphi_{ij}(\vec{h}) &= \vec{h}(T_j + R_j Y_i) \\ &= \vec{h}[T_j + R_j(u + V Z_i)] \end{aligned}$$

L'établissement des équations normales nécessitent le calcul des coefficients c_{ij} de (2, V), c'est-à-dire le calcul des dérivées premières de $F_C(h)$ par rapport aux paramètres variables p_j . Notons au passage que dans les affinements, le calcul des dérivées prend beaucoup plus de temps que l'inversion de la matrice des coefficients des équations normales.

Les paramètres p_j peuvent représenter une coordonnée, un coefficient de température, un coefficient d'échelle et dans le cas d'affinement par groupe, un angle de rotation ou un vecteur de translation.

Les dérivées de la partie réelle et imaginaire de F_C par rapport à θ_k ($k = 1, 2, 3$) s'écriront :

$$\frac{\partial A_C(\vec{h})}{\partial \theta_k} = - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^s f_i(\vec{h}) e^{-w_{ij}(\vec{h})} \sin \varphi_{ij}(\vec{h}) \left[\vec{h}(R_j) \frac{\partial V}{\partial \theta_k} Z_i \right]$$

$$\frac{\partial B_C(\vec{h})}{\partial \theta_k} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^s f_i(\vec{h}) e^{-w_{ij}(\vec{h})} \cos \varphi_{ij}(\vec{h}) \left[\vec{h}(R_j) \frac{\partial V}{\partial \theta_k} Z_i \right]$$

$\frac{\partial V}{\partial \theta_k}$ est la matière dérivée de V par rapport à θ_k , V étant le produit des trois matrices de rotation autour des trois axes de S_2 . Rappelons que ces matrices de rotation définissent S_3 , (auquel est associé le groupement rigide), par rapport à S_2 .

On obtiendrait des équations analogues pour p_j représentant une autre variable.

La résolution des n^2 équations normales, c'est-à-dire l'inversion de la matrice (2, V) permet d'atteindre les ϵ_i cherchés, d'où les nouvelles valeurs des paramètres après le premier cycle terminé.

d) Affinement par blocs rigides

Nous allons dans ce paragraphe décrire la méthode employée pour affiner des structures présentant du désordre.

Les molécules obtenues par l'affinement atomique précédent ($R = 0.17$) sont ajustées sur celle du même type trouvée dans la résolution de la structure racémique. Nous faisons l'hypothèse qu'une molécule garde la même conformation quel que soit le cristal où elle est engagée (cristal actif ou racémique). Le programme AJSTMT écrit par M. VALLINO [16] effectue ce travail si on lui précise la forme de la molécule par un ensemble de coordonnées orthogonales, définissant ce que nous appellerons la molécule théorique.

AJSTMT calcule le déplacement qui amène au mieux cette molécule théorique sur la molécule expérimentale dont les coordonnées ont été fournies préalablement.

Dans le cas de la molécule de Carvoxime, la libre rotation autour de la liaison $sp^3 - sp^2$ (atomes $C_4 - C_8$) nous oblige à un ajustement en deux temps. Dans un premier stade, il est nécessaire de reconstituer la molécule sans considérer les atomes $C_9 - C_{10}$ qui évidemment peuvent occuper une orientation différente de celle de la structure racémique.

Lors d'une deuxième étape, les atomes $C_9 - C_{10}$ sont placés géométriquement à partir du modèle de la molécule racémique en tenant compte de leur position donnée, soit par l'affinement précédent, soit par les sections de densité électronique.

Les nouvelles coordonnées des atomes des molécules ainsi rebâties sont suffisamment proches des anciennes pour permettre la poursuite de la convergence de l'affinement.

A partir de cette étape, les molécules ou les groupements d'atomes seront constamment maintenues rigides et indéformables, ORION ne permettant que des déplacements et des réorientations de celles-ci, les unes par rapport aux autres.

Des rotations autour d'un point fixe seront effectuées au cours des cycles d'affinement pour mieux localiser les radicaux isopropylènes, la rotation se fera autour de l'atome C_8 , la distance $C_4 - C_8$ étant maintenue constante. L'idéal dans cet exemple serait d'effectuer des subrotations autour de la liaison $C_4 - C_8$ pour éviter les déformations des angles de valence de la liaison sp^2 .

Tous les affinements décrits ci-après comportent le même nombre de plans (les 697 réflexions les plus fortes).

Plusieurs cycles d'affinement par groupe rigide avec

les molécules reformées donnent un R de 0.23 chaque atome étant affecté d'un coefficient de température isotrope.

On remarque que les coefficients de température des atomes des radicaux isopropylènes de chaque molécule sont très élevés $\approx 8 \text{ \AA}^2$.

Une série différence révèle un certain nombre de pics dont la densité est comprise entre 1,2 et 1,5 e/ \AA^3 . Les pics les mieux résolus sont ceux correspondants aux atomes du radical isopropylène.

A partir de ces pics, deux nouvelles molécules sont reconstituées en utilisant la technique précédente, et sont introduites avec un facteur de multiplicité déduit approximativement de l'intensité des pics (0.20). Un affinement par groupe donne un R = 0.17, soit la même valeur que celle calculée lors du premier affinement atomique, mais cette fois les distances de liaison ont une signification physique. Un affinement des facteurs d'occupation sur les atomes les plus lourds et les plus éloignés (0.8 \AA) montre que ceux-ci évoluent respectivement vers les valeurs 0.25 pour les atomes appartenant aux molécules "désordonnées" et 0.75 pour les molécules droites.

L'introduction des nouveaux poids, suivie d'un affinement sur les groupes et les coefficients de température anisotropes abaisse le coefficient de véracité à une valeur de 0.14. Une série différence à ce niveau permet de repérer une partie des hydrogènes et au moins un de chaque groupement méthyle. Quelques cycles d'affinement supplémentaires après introduction de tous les hydrogènes donnent un facteur R égal à 10,5 %.

Un dernier calcul en utilisant tous les plans dont les valeurs sont $> 3\sigma(I)$ c'est-à-dire environ 1100 réflexions donne un R de 13,4 % les atomes étant maintenus en blocs rigides, si on libère alors les atomes le coefficient de véracité prend la valeur de 12.3.

Les valeurs 12,5 de G et 87,5 de D des facteurs d'occupation signifient que la Carvoxime droite n'est pas un composé pur, mais qu'elle renferme 12,5 % de molécule gauche. Les coordonnées des atomes et les coefficients de température sont reportés dans les tableaux (V - 15, V - 16).

Atome	x/a	y/b	z/c	B(Å ²)
O.	0.644	-0.084	0.805	-
N.	0.564	-0.001	0.706	-
C ₂ .	0.614	0.099	0.719	-
C ₃ .	0.746	0.128	0.828	-
C ₇ .	0.395	0.159	0.532	-
C ₁ .	0.533	0.189	0.628	-
C ₆ .	0.579	0.294	0.635	-
C ₅ .	0.715	0.332	0.734	-
C ₄ .	0.809	0.228	0.768	-
C ₈ .	0.942	0.262	0.871	-
C ₉ .	0.938	0.341	1.008	-
C ₁₀	1.055	0.223	0.849	-
H.	0.590	-0.164	0.778	5.0
H ₃₁ .	0.808	0.051	0.836	5.0
H ₃₂ .	0.726	0.137	0.949	5.0
H ₆ .	0.514	0.358	0.566	5.0
H ₅₁ .	0.702	0.361	0.851	5.0
H ₅₂ .	0.757	0.395	0.678	5.0
H ₄ .	0.838	0.242	0.687	5.0
★ H ₁₀₁ .	1.098	0.146	0.907	5.0
★ H ₁₀₂ .	1.108	0.268	0.771	5.0
★ H ₉₁ .	1.038	0.367	1.062	5.0
★ H ₉₂ .	0.896	0.297	1.095	5.0
★ H ₉₃ .	0.878	0.414	0.966	5.0
★ H ₇₁ .	0.388	0.182	0.410	5.0
★ H ₇₂ .	0.322	0.206	0.578	5.0
★ H ₇₃ .	0.378	0.070	0.541	5.0
O	0.324	-0.133	0.696	-
N	0.418	-0.216	0.772	-
C ₂	0.371	-0.317	0.768	-
C ₃	0.229	-0.347	0.690	-
C ₇	0.598	-0.371	0.942	-
C ₁	0.461	-0.405	0.852	-
C ₆	0.419	-0.512	0.852	-
C ₅	0.279	-0.553	0.767	-
C ₄	0.217	-0.468	0.636	-
C ₈	0.076	-0.504	0.555	-
C ₉	-0.035	-0.436	0.597	-
C ₁₀	0.051	-0.585	0.449	-
H	0.395	-0.101	0.696	5.0
H ₃₁	0.203	-0.289	0.587	5.0
H ₃₂	0.171	-0.323	0.773	5.0
H ₆	0.486	-0.571	0.914	5.0

	H51	0.212	-0.554	0.844	5.0
	H52	0.283	-0.634	0.714	5.0
	H4	0.316	0.500	0.559	5.0
*	H101	-0.021	-0.650	0.456	5.0
*	H102	0.102	-0.589	0.353	5.0
*	H91	-0.123	-0.489	0.580	5.0
*	H92	-0.056	-0.362	0.522	5.0
*	H93	0.007	-0.410	0.720	5.0
*	H71	0.600	-0.367	1.068	5.0
*	H72	0.624	-0.290	0.902	5.0
*	H73	0.670	-0.433	0.922	5.0
	D0.	0.663	-0.086	0.720	4.4
	DN.	0.566	0.001	0.680	4.3
	DC2.	0.614	0.102	0.708	3.0
	DC1.	0.521	0.197	0.661	5.8
	DC7.	0.379	0.171	0.578	5.8
	DC6.	0.563	0.303	0.687	3.0
	DC5.	0.707	0.337	0.766	4.4
	DC3.	0.759	0.126	0.777	5.6
	DC4.	0.778	0.237	0.865	2.0
	DC8.	0.923	0.266	0.939	4.4
	DC9.	0.950	0.393	0.956	5.4
	DC10.	1.012	0.198	0.899	6.6
*	DH.	0.611	-0.178	0.744	5.0
**	DH71.	0.336	0.114	0.563	5.0
**	DH72.	0.376	0.130	0.466	5.0
**	DH73.	0.322	0.248	0.558	5.0
**	DH101.	1.108	0.249	0.883	5.0
**	DH102.	1.023	0.115	0.917	5.0
**	DH91.	1.060	0.403	0.959	5.0
**	DH92.	0.937	0.421	1.071	5.0
**	DH93.	0.895	0.438	0.863	5.0
*	DH4.	0.704	0.251	0.956	5.0
*	DH51.	0.706	0.409	0.842	5.0
*	DH52.	0.760	0.359	0.675	5.0
*	DH31.	0.807	0.128	0.678	5.0
*	DH32.	0.797	0.056	0.854	5.0
*	DH6.	0.490	0.368	0.648	5.0
	D0	0.341	-0.143	0.645	4.6
	DN	0.427	-0.224	0.741	4.4
	DC2	0.369	-0.317	0.765	5.2
	DC1	0.450	-0.400	0.869	5.7
	DC7	0.592	-0.370	0.949	6.2
	DC6	0.397	-0.499	0.898	3.0
	DC5	0.252	-0.534	0.826	4.5
	DC3	0.224	-0.340	0.696	1.2
	DC4	0.197	-0.465	0.675	3.5
	DC8	0.052	-0.495	0.605	4.9
	DC9	-0.055	-0.432	0.666	5.4
	DC10	0.024	-0.539	0.461	5.8
*	DH	0.408	-0.121	0.613	5.0
**	DH71	0.601	-0.366	1.076	5.0
**	DH72	0.619	-0.291	0.906	5.0
**	DH73	0.659	-0.435	0.923	5.0
**	DH101	-0.054	-0.611	0.444	5.0



★★	DH ₁₀₂	0.044	-0.504	0.362	5.0
★★	DH ₉₁	-0.138	-0.480	0.656	5.0
★★	DH ₉₂	-0.072	-0.350	0.604	5.0
★★	DH ₉₃	-0.011	-0.410	0.793	5.0
*	DH ₄	0.276	-0.517	0.612	5.0
*	DH ₅₁	0.193	-0.519	0.911	5.0
*	DH ₅₂	0.249	-0.623	0.798	5.0
*	DH ₃₁	0.198	-0.296	0.584	5.0
*	DH ₃₂	0.170	-0.304	0.778	5.0
*	DH ₆	0.463	-0.555	0.979	5.0

Tableau (V-15) : Coordonnées des atomes et facteurs d'agitation thermique des atomes d'hydrogène et des atomes appartenant aux molécules «désordonnées».

* Atomes dont les coordonnées ont été réajustées.

★★ Atomes positionnés par calcul d'empilement compact.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
O.	1535	1016	1946	461	- 652	- 165
N.	721	1383	5327	- 327	- 46	1098
C ₂ .	1512	454	4074	554	- 401	- 221
C ₃ .	1316	671	2041	448	404	539
C ₇ .	1851	1133	1211	348	46	208
C ₁ .	461	653	2952	- 250	85	- 30
C ₆ .	2446	1299	7193	- 346	- 653	1764
C ₅ .	4328	1454	9469	2441	1530	709
C ₄ .	0675	1549	676	350	- 386	746
C ₈ .	1576	890	1319	390	- 625	69
C ₉ .	5324	870	3380	922	1789	799
C ₁₀ .	1128	7058	2115	595	-1180	436
O	1277	711	3217	124	- 853	666
N	2273	753	795	457	- 947	- 355
C ₂	1710	1114	675	474	- 364	- 213
C ₃	1243	1474	1014	188	- 606	- 307
C ₇	807	1281	3663	- 162	- 321	350
C ₁	1433	1702	983	- 046	11	542
C ₆	1198	589	1947	- 178	- 314	- 536
C ₅	1228	1142	1379	- 550	- 72	- 289
C ₄	1485	1233	2232	783	- 612	- 419
C ₈	962	1255	1905	241	- 251	222
C ₉	875	2690	3721	1030	508	7
C ₁₀	1755	1833	1849	1002	- 846	- 761



Tableau (V-16) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope.

Les valeurs sont multipliées par 10⁵.

Ce taux important de molécules gauches s'explique par le fait que nous avons redissous la substance dans l'hexane à 20° pour obtenir des cristaux de meilleure qualité, or si on examine le diagramme de solubilité, (voir figure V - 2) l'orientation des droites de conjugaison fait que le produit d'une recristallisation évolue vers le composé racémique. Il est difficile de chiffrer le taux d'antipode gauche demeurant dans une solution formée de molécules droites, mais on peut supposer qu'il est de l'ordre de 5 %.

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) La structure désordonnée

Par soucis de clarté, nous appellerons molécule désordonnée celle ayant le poids le plus faible, l'autre étant naturellement la molécule ordonnée. La figure (V - 8) représentent respectivement les projections des molécules ordonnées et désordonnées dans la maille. Nous n'avons pas reporté sur le même dessin les deux projections, ceci pour éviter de rendre confus les résultats graphiques, cependant le lecteur intéressé aura toute facilité de calquer la maille désordonnée par exemple et de la porter sur celle ordonnée pour mieux se rendre compte des perturbations occasionnées par l'intrusion de molécules étrangères dans le cristal.

Le fait le plus remarquable, lorsque l'on observe la projection de la maille contenant les molécules désordonnées est la différence entre les deux molécules trouvées. La molécule désordonnée sur le site A semble se déduire par une simple translation de la molécule ordonnée du même site, par contre, la molécule désordonnée du site B est sensiblement l'image dans un miroir qui coïnciderait avec le plan moyen du cyclohexène de la molécule ordonnée occupant le même site.

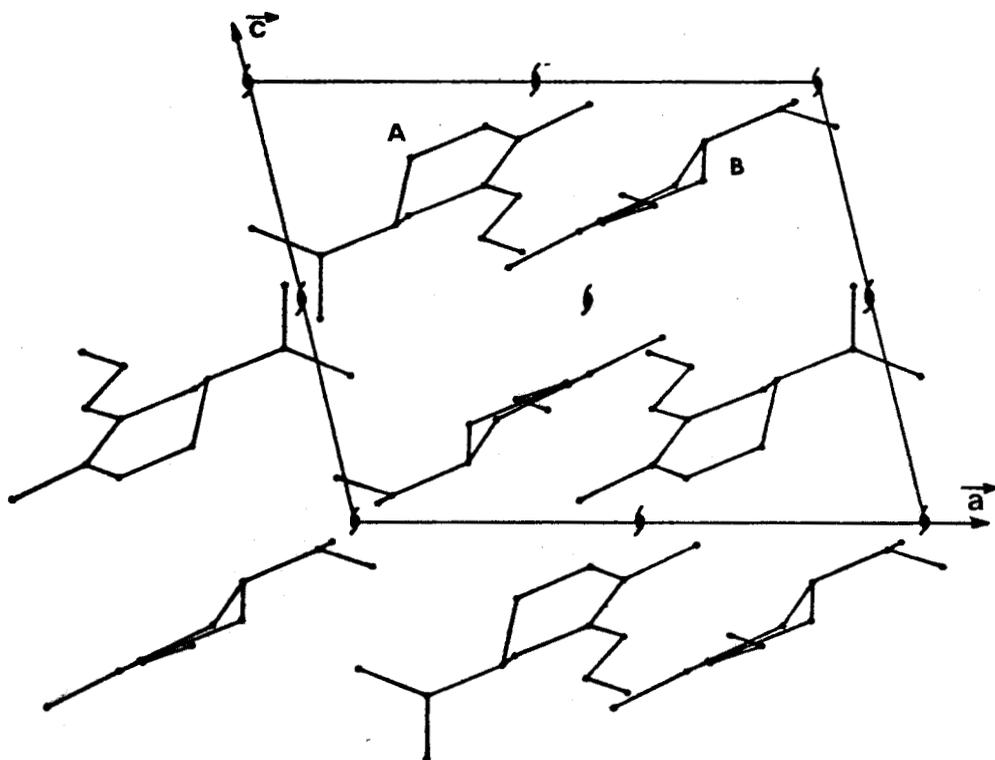
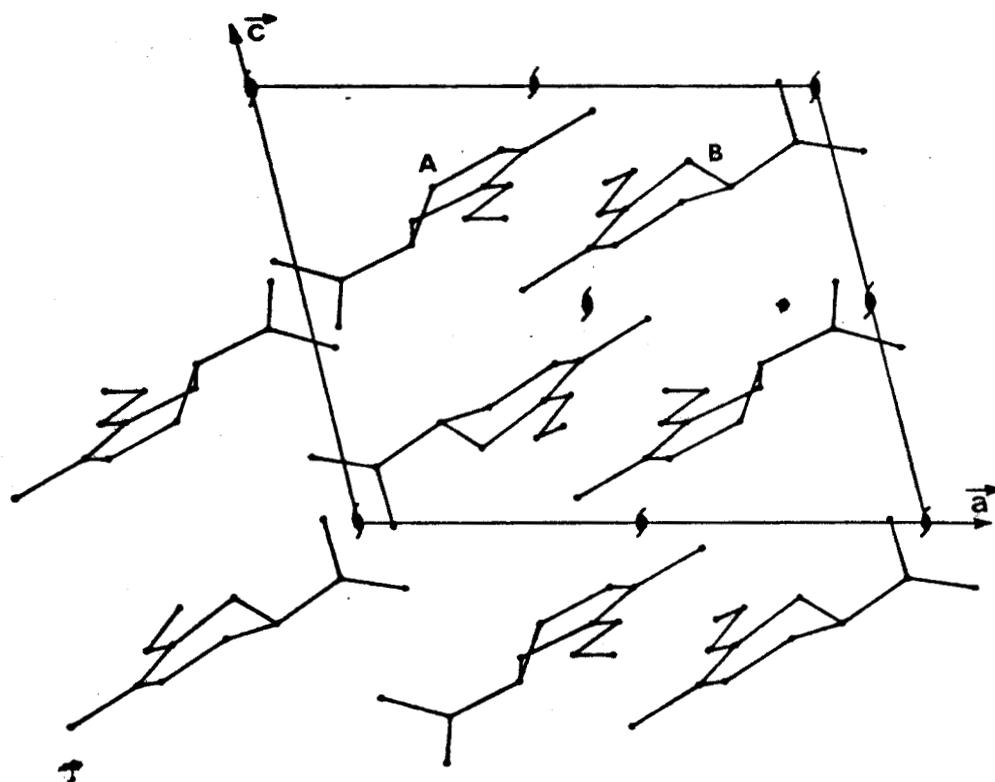


Figure V-8 : Carboxime active.

Partie supérieure : projection suivant \vec{b} des molécules de poids 0.75.

Partie inférieure : projection suivant \vec{b} des molécules de poids 0.25.

A et B désignent le site A et le site B.

Ces deux dernières molécules (sur le site B) sont donc inverses optiques l'une par rapport à l'autre. On peut donc décrire le contenu de la maille comme la superposition sur les positions indépendantes d'une structure du composé racémique et d'une structure du composé droit. Le cristal représentant la solution 25 % de R pour 75 % de droit, serait constitué de mailles racémiques et de mailles droites intercalées au hasard, chacune gardant leurs caractéristiques propres.

Si on garde à l'esprit que les RX "voient" la molécule moyenne, les résultats que nous obtenons représentent un arrangement de molécules moyennes, sur toutes les mailles du cristal, soit une structure moyenne définie dans une maille moyenne.

On peut, à la manière de KIPPING & POPE [17], représenter un composé racémique vrai comme une substance cristalline de structure homogène contenant en égale proportion les deux isomères optiques. Inversement "une structure cristalline non homogène formée en égale proportion d'antipodes droits et gauches intercalés est appelée par KIPPING pseudoracémate".

A la lumière de la structure droite désordonnée décrite dans ce paragraphe, on imagine aisément ce que serait la structure d'un pseudoracémate du système Carvoxime. L'enchevêtrement au hasard de mailles contenant des molécules droites et de mailles remplies de molécules gauches, aurait pour effet d'engendrer un centre de symétrie statistique, et sur les deux sites A et B, nous observerions deux molécules dédoublées, les facteurs d'occupation étant dans ce cas voisin de 0.5.

Dans un tel système, les solutions solides seraient alors continues entre le droit et le composé gauche et les structures seraient désordonnées dans tous les cas de figure même pour le mélange équimoléculaire, dans l'exemple étudié le composé racémique est un racémate, les solutions solides sont continues entre l'énantiomère droit ou le gauche et le composé racémique.

Si l'on se réfère aux règles générales énoncées par KITAIGORODSKI [18] sur les solutions solides, une description équivalente des résultats, plus proche des conditions de formation du cristal peut être avancée.

Pour KITAIGORODSKI un couple de cristaux A et B peuvent former des cristaux mixtes si la molécule A peut être substituée par la molécule B dans le cristal A et réciproquement. Cette condition implique une similitude dans la taille et la forme des molécules concernées.

L'isomorphisme entre les molécules de la matrice (solvant) et les molécules étrangères (solutés) assure la stabilité de la solution solide en préservant le nombre de points de contact entre celles-ci. Dans notre cas particulier, des cristaux énantiomères, l'isomorphisme cristallin est certain, le degré d'homéomorphisme moléculaire défini par $\epsilon = 1 - \Delta/\Gamma$ devient le facteur prépondérant. Δ = Volume de non recouvrement, Γ = Volume de recouvrement. Le volume de la molécule est estimé à partir des positions réelles dans la structure, en ne tenant compte que des atomes liés par covalence. Le volume Γ entre deux groupements moléculaires est évalué en sommant toutes les intersections entre ces deux ensembles. Pour la Carvoixime $\epsilon = 0.78$, cette valeur expérimentale est faible par rapport aux valeurs théoriques données par KITAIGORODSKI ($\epsilon > 0.9$ pour une miscibilité en toutes proportions), cependant le volume disponible sur le site B est suffisant pour permettre la permutation.

Les deux positions indépendantes A et B (voir figure V-8) sont occupées à la fois pour A, par deux molécules droites et pour B, par une molécule droite et une molécule gauche. Il apparaît que la solution solide se produit bien par substitution d'une molécule antipode par son inverse optique mais que celle-ci a lieu uniquement sur un site.

Cette notion de site préférentiel surprenante à priori, s'explique sans ambiguïté si l'on se souvient que la structure du composé racémique est ordonnée. Que l'on mène le

raisonnement soit en partant du racémate, soit de l'antipode droit, on aboutit fort heureusement aux mêmes résultats.

Une solution solide de carboxime active droite et de racémate peut être décrite par substitution d'une molécule gauche par une molécule droite (raisonnement à partir du racémate) ou par remplacement d'une molécule droite par une gauche (raisonnement à partir de l'antipode droit).

Dans le premier type de description la substitution a lieu sur les sites occupés par des molécules gauches, par contre dans l'autre type, le remplacement se fait sur les sites B, c'est-à-dire les sites non occupés par des molécules droites dans le racémate.

KITAIGORODSKI lors d'une étude du système tolane diphenyl mercurique avait mis en évidence, cette notion de site privilégié par des calculs d'énergie d'interactions du type potentiel de Buckingham et Lennard Jones.

Nous avons par des calculs semblables, que nous développerons dans un chapitre ultérieur, montré que dans ce cas les deux sites étaient énergétiquement équivalents.

b) Géométrie de la molécule

Du fait de la technique particulière de l'affinement, nous donnerons peu de détails sur la géométrie de la molécule. Notons simplement que les radicaux isopropylènes sont orientés différemment dans chaque molécule. Les équations de plans et la valeur des angles dièdres (tableau V - 17) donnent une estimation de ces changements d'orientation.

Plan P1 (C₁. C₂. C₇. C₆. C₅) 0,380 X - 0,196 Y - 0,903 Z + 2,11 = 0
Plan P2 (C₄. C₈. C₉. C₁₀) 0,040 X - 0,775 Y - 0,629 Z + 0,448 = 0
Plan P3 (C₁ C₂ C₇ C₆ C₅) 0,320 X - 0,170 Y - 0,931 Z + 3,46 = 0
Plan P4 (C₄ C₈ C₉ C₁₀) - 0,009 X + 0,655 Y - 0,754 Z + 7,26 = 0

P1 (C ₁ C ₂ C ₇ C ₆ C ₅)	∠	P2 (C ₄ C ₈ C ₉ C ₁₀)	=	64° 43
P3 (C ₁ C ₂ C ₇ C ₆ C ₅)	∠	P4 (C ₄ C ₈ C ₉ C ₁₀)	=	53° 94
P1 (C ₁ C ₂ C ₇ C ₆ C ₅)	∠	P3 (C ₁ C ₂ C ₇ C ₆ C ₅)	=	4° 10
P2 (C ₄ C ₈ C ₉ C ₁₀)	∠	P4 (C ₄ C ₈ C ₉ C ₁₀)	=	10° 35

Tableau V-17.

∠ doit se lire angle entre

Les plans moyens des deux molécules font un angle de 4°,10 entre eux, les deux parties planes des molécules sont donc approximativement dans le même plan. Les plans contenant les radicaux isopropylènes font 64°,43 et 53°,94 avec le plan moyen de leur molécule respective, cette rotation de 10° environ autour de la liaison sp³ - sp²(C₄ - C₈) amène un léger changement dans la conformation d'une molécule par rapport à l'autre et peut être relié à des considérations d'empêchement stérique dans le cristal.

Dans le cas de structure désordonnée de ce type, les résultats doivent être analysés avec précautions et réserves. Nous avons omis volontairement les écarts type des coordonnées des atomes et des facteurs de Debye Waller anisotropes qui n'ont pas de sens dans un problème de ce genre.

Il nous a paru qu'une étude comparée des distances intramoléculaires en début et en fin d'affinement, permettrait de juger objectivement de la validité du modèle de structure présenté.

Le tableau (V - 18) résume ces distances. Si les valeurs en fin d'affinement sont plus proches de celles trouvées dans la structure racémique, il n'en reste pas moins que l'accord n'est pas parfait. L'impossibilité de maîtriser la corrélation entre les coefficients d'occupation et les facteurs de température à laquelle s'ajoute des difficultés de résolution quand les atomes de la molécule désordonnée sont trop proches de ceux de la molécule de poids élevé, sont des causes importantes de ces différences.

A ces difficultés inhérentes aux méthodes de résolution vient se superposer une incertitude sur l'homogénéité des cristaux étudiés. Ces derniers ont toujours été sélectionnés dès le début de la cristallisation, afin d'éviter tout changement de concentration dans la solution. Cependant, il est impossible d'affirmer que les cristaux que nous avons utilisés étaient parfaitement homogènes.

Atomes	I	II	III
O - N	1.43	1.46	1.42
N - C ₂	1.21	1.25	1.27
C ₂ - C ₁	1.33	1.52	1.45
C ₁ - C ₇	1.63	1.54	1.50
C ₁ - C ₆	1.39	1.25	1.31
C ₆ - C ₅	1.41	1.50	1.53
C ₅ - C ₄	1.33	1.45	1.53
C ₃ - C ₄	1.72	1.53	1.48
C ₂ - C ₃	1.58	1.53	1.50
C ₄ - C ₈	1.73	1.54	1.52
C ₈ - C ₉	1.19	1.44	1.51
C ₈ - C ₁₀	1.43	1.30	1.31
O. - N.	1.41	1.42	1.42
N. - C ₂ .	1.30	1.28	1.27
C ₂ . - C ₁ .	1.44	1.45	1.45
C ₁ . - C ₇ .	1.52	1.48	1.50
C ₁ . - C ₆ .	1.36	1.36	1.31
C ₆ . - C ₅ .	1.60	1.59	1.53
C ₅ . - C ₄ .	1.47	1.46	1.53
C ₃ . - C ₄ .	1.63	1.59	1.48
C ₂ . - C ₃ .	1.69	1.48	1.50
C ₄ . - C ₈ .	1.49	1.50	1.52
C ₈ . - C ₉ .	1.19	1.53	1.51
C ₈ . - C ₁₀ .	1.33	1.32	1.31

Tableau (V-18)

Colonne I - Distances intramoléculaires sans tenir compte du désordre
R = 0.17 697 plans.

Colonne II - Distances intramoléculaires après introduction des molécules désordonnées
R = 12.3 1094 plans.

Colonne III - Distances intramoléculaires, molécule du composé racémique.

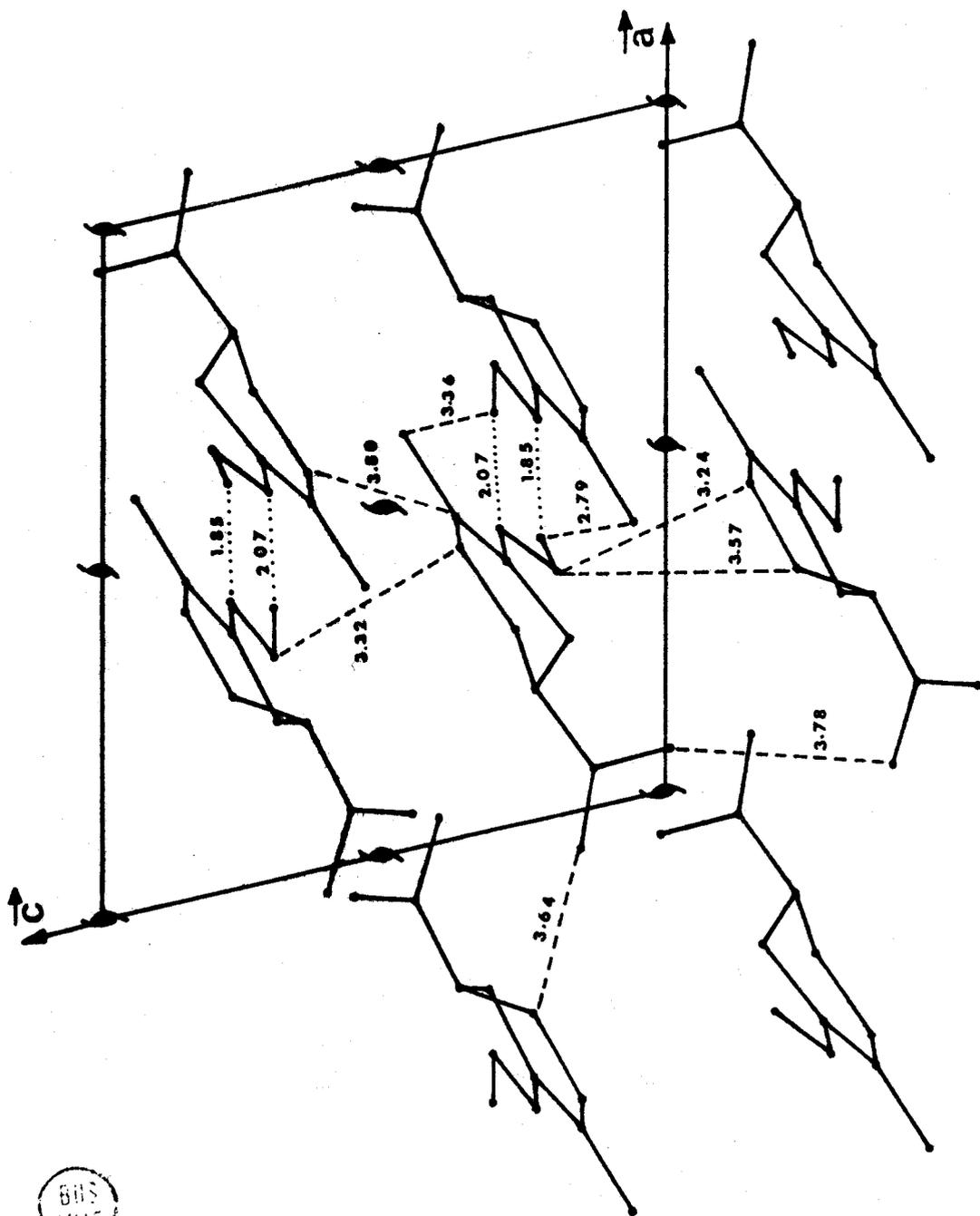


Figure V-9 : Projection suivant \vec{b} Caroxime active disposition des molécules dans la maille distances en Å.

c) Empilement

Nous reportons successivement les paramètres de la maille du cristal racémique et de la structure du composé actif.

$$\begin{array}{llllll} a = 9,905 & b = 11,840 & c = 8.521 & \beta = 100,40 & V = 987,8 \text{ \AA}^3 \\ a = 10,247 & b = 11,670 & c = 8.560 & \beta = 103,07 & V = 998,2 \text{ \AA}^3 \end{array}$$

L'examen de ces résultats montre que la solution solide (composé actif optiquement impur) a une maille très proche de celle du composé racémique (composé parfaitement défini).

Les variations les plus sensibles sont suivant les directions des vecteurs \vec{a} et \vec{b} , le fait qu'elles agissent dans des directions opposées, justifie la faible augmentation de volume pour la solution solide 25/75. Les distances H---H les plus courtes pour différentes combinaisons entre les molécules désordonnées et les molécules ordonnées sont reportées dans le tableau (V - 19).

Si on compare les résultats des colonnes II et III du tableau (V - 19), on note que les distances s'allongent entre la molécule droite du site A et la molécule gauche du site B.

Les écarts deviennent plus importants lorsqu'on examine les distances H - H reliant les molécules désordonnées.

Les résultats des colonnes II et V (tableau V - 19) montrent nettement que les molécules de poids 0.75 constituant les "dimères" dans la solution solide sont plus étroitement liées que dans le cristal racémique.

Tout se passe comme si l'intrusion d'une molécule gauche dans le cristal A provoquait au niveau des "dimères" un rapprochement des molécules de même activité optique.

Cette "contraction" locale des distances intermoléculaires va à l'encontre de la faible augmentation du volume de la maille,

mais à la lumière des données résumées dans le tableau (V - 19, colonne III et IV) l'allongement des distances intermoléculaires entre les molécules de poids différents et de poids 0.25 doit largement compenser cette légère contraction jusqu'à justifier la faible dilatation de la maille.

I positions des atomes			II	III	IV	V
H.	H ₇₁ .	2/ $\bar{1}\bar{1}\bar{1}$	2.44	* 3.00	* 3.00	2.52
H ₃₁ .	H ₁₀₂	2/101	2.61	* 2.73	* 2.24	>3.6
H ₃₁ .	H ₉₁ .	2/212	2.67	*>3.6	*>3.6	3.14
H ₃₂ .	H ₃₂	2/102	2.41	3.42	3.48	>3.6
H ₆ .	H	2/101	2.66	3.43	2.50	2.90
H ₅₁ .	H ₆	1/010	2.52	2.47	3.01	3.26
H ₅₂ .	H ₉₁	1/110	2.11	2.38	2.16	3.03
H ₁₀₂	H ₅₂	1/110	2.26	>3.6	>3.6	>3.6
H ₁₀₂	H ₅₁	1/110	2.35	>3.6	>3.6	>3.6
H ₉₂ .	H ₃₂	2/102	2.02	3.44	3.23	3.20
H ₇₂ .	H ₅₂	1/010	2.27	>3.6	>3.6	3.09
H ₄ .	H ₃₁	2/101	2.32	>3.6	>3.6	>3.6
H ₁₀₂ .	H ₅₁	1/110	2.35	>3.6	>3.6	>3.6
H	H ₇₂	1/000	1.80	* 2.02	* 2.05	1.97
H.	H	1/000	2.10	2.25	2.35	3.27

Tableau (V-19) : * Atomes positionnés par calcul d'empilement compact.

II- Distances H-H entre molécules de poids 0.75.

III- Distances H-H entre molécules de poids 0.75 (site A) et de poids 0.25 (site B).

IV- Distances H-H entre molécules de poids 0.25

V- Distances H-H pour la structure racémique

$1 = x, y, z$ $2 = -x, 1/2 + y, -z$ H-H₇₁, 2/ $\bar{1}\bar{1}\bar{1}$ signifie que l'atome H₇₁ se trouve à la position équivalente 2 déplacée de $1 \times \vec{a}, \bar{1} \times \vec{b}, 1 \times \vec{c}$

Notons que les écarts les plus importants pour les distances H-H inférieures à 2.40 Å (somme des rayons de Van der Waals) sont peu nombreux et n'excèdent pas 25 % de la distance de référence.

Pour tenter de relier les variations du paramètre a (changement le plus important) à l'empilement nous avons calculé

les distances entre les atomes, intervenant dans les liaisons hydrogènes et appartenant aux molécules de différents poids. Rappelons que la direction moyenne entre les atomes pris en compte épouse sensiblement celle du vecteur de translation \vec{a} .

On remarque (Figure V - 10, D) un allongement sensible des liaisons hydrogènes entre les molécules droites du site A et les molécules gauches du site B. Figure (V - 10, B) ces liaisons hydrogènes deviennent plus courtes pour les molécules de poids 0.75.

On peut penser que les distances interatomiques, entre les molécules de poids différents et de poids faibles, jouent un rôle prépondérant puisque effectivement on assiste à un allongement du paramètre \vec{a} .

Les liaisons hydrogènes qui étaient identiques dans le composé racémique se particularisent dès qu'une molécule droite se substitue à une molécule gauche du composé racémique et deviennent franchement différentes (1.85 Å et 2.07 pour les distances N---H).

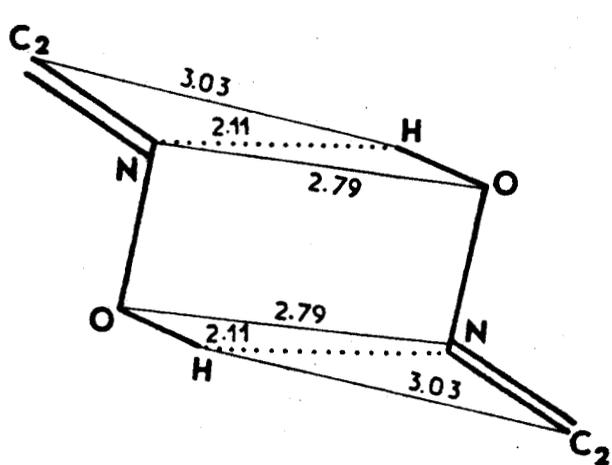
On peut imaginer que cette dissymétrie dans les liaisons hydrogènes est une cause d'instabilité et qu'elle provoque un déséquilibre dans la cohésion de l'édifice cristallin, ce qui permettrait d'expliquer l'abaissement du point de fusion du composé actif par rapport au composé inactif.

La figure (V - 9) montre la disposition des molécules de poids 0.75 dans la maille projetée suivant \vec{b} avec les distances intermoléculaires les plus courtes.

V - 4. ETUDE D'UN MÉLANGE ENTRE L'ANTIPODE DROIT ET LE COMPOSÉ RACÉMIQUE

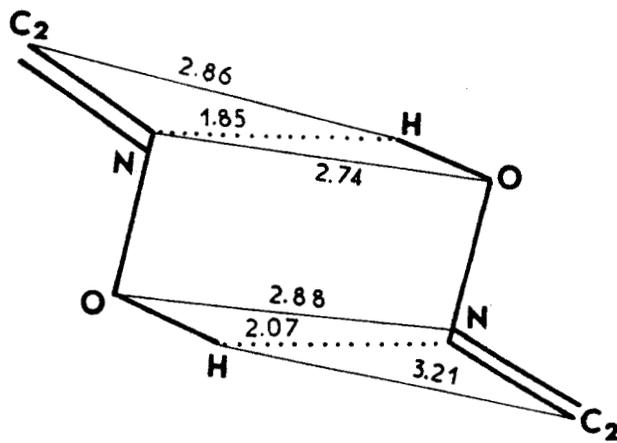
1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Dans l'héxane, nous avons dissous à 20°, deux quantités égales de carboxime droite et de carboxime racémique. Nous obtenons



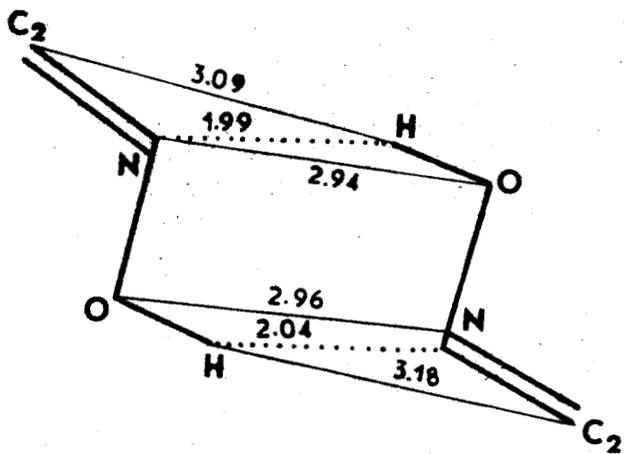
A

Composé racémique



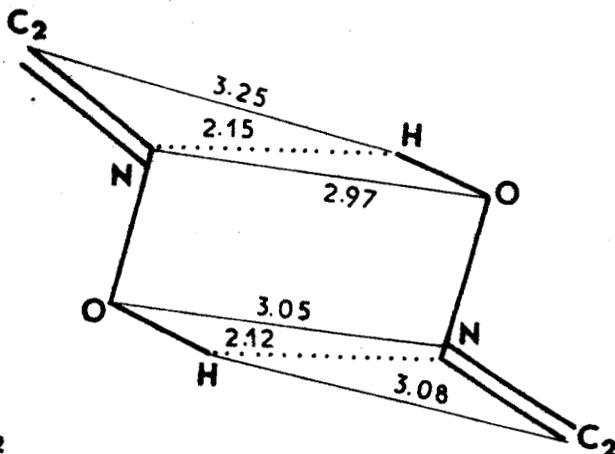
B

Molécules de poids 0.75.



C

Molécules de poids 0.25.



D

Molécules de poids 0.75 (site A) et 0.25 (site B).



Figure V-10 : Schémas représentant les distances entre les atomes intervenant dans les liaisons hydrogènes.

des cristaux dont l'habitus est proche du cristal racémique.

Le spectre a été enregistré sur diffractomètre Philips à Gif/Yvette, au laboratoire de C. Pascard. Les mesures ont été effectuées à la température de 19° (± 1). Les paramètres de la maille élémentaire sont :

$$a = 9.87 \quad b = 11.84 \quad c = 8.48$$

$$\text{Béta} = 99^{\circ}, 13$$

$$V = 978,42 \text{ \AA}^3$$

$$\text{Densité calculée} = 1.12$$

Le groupe d'espace est $P2_1$.

$$k = 0,728.$$

Pour chaque intensité, nous avons effectué une correction de LORENTZ et de polarisation comme précédemment. On peut remarquer que les paramètres de la maille élémentaire sont très voisins de ceux de la structure du composé racémique, une comparaison des clichés de Weissenberg des équateurs $h\ 0\ l$ et $0\ k\ l$ montre également une ressemblance troublante, seule quelques intensités de diffraction subissent des variations d'une structure à l'autre, en particulier les réflexions éteintes pour $l = 2n + 1$ dans le groupe d'espace $P2_1/c$ apparaissent avec des amplitudes non négligeables.



H. A. OONK lors de son étude thermodynamique sur le système carvoxime avait déjà fait la même remarque.

2°) AFFINEMENT

Ces considérations nous ont incitées à affiner cette structure immédiatement à partir des résultats de la carvoxime racémique.

L'affinement a été mené comme pour la carvoxime droite, en utilisant le programme ORION. La même méthode a été employée pour la reconstitution des molécules à partir des pics trouvés dans

les séries différences. Le coefficient de véracité $R = 0.20$ au premier cycle d'affinement est nettement meilleur que pour la structure précédente.

En fin d'affinement pour 1225 plans dont les intensités sont $> 3\sigma(I)$ nous obtenons un coefficient de reliabilité $R = 12.6$, chaque molécule étant assimilée à un bloc rigide. Les facteurs d'occupation des atomes de chaque couple de molécules convergent respectivement vers 0.85 et 0.15, ce qui montre que le mélange 25 % de gauche pour 75 % de droit a évolué vers 57.5 de droit pour 42.5 de gauche.

Comme précédemment ce glissement vers le racémique s'explique par l'allure du diagramme ternaire.

Les coordonnées des atomes et les facteurs de température sont reportés dans les tableaux (V - 20, V - 21). Les hydrogènes des molécules désordonnées ont été omis.

Atome	x/a	y/b	z/c	B(Å ²)
O	0.334	0.027	0.209	
N	0.428	0.110	0.284	
C ₂	0.377	0.210	0.282	
C ₃	0.230	0.238	0.216	
C ₅	0.277	0.441	0.285	
C ₆	0.420	0.402	0.367	
C ₁	0.466	0.297	0.364	
C ₇	0.606	0.265	0.452	
C ₄	0.216	0.356	0.159	
C ₈	0.073	0.386	0.077	
C ₉	0.047	0.489	-0.027	
C ₁₀	-0.027	0.324	0.109	
H ₆	0.471	0.463	0.442	5.0
H ₃₁	0.197	0.161	0.138	5.0
H ₃₂	0.146	0.225	0.257	5.0
H ₅₁	0.262	0.530	0.253	5.0
H ₅₂	0.206	0.438	0.378	5.0
H ₄	0.289	0.377	0.103	5.0
★ H ₇₁	0.669	0.337	0.463	5.0
★ H ₇₂	0.594	0.234	0.568	5.0
★ H ₇₃	0.647	0.200	0.387	5.0
★ H ₉₁	0.134	0.505	-0.081	5.0
★ H ₉₂	-0.040	0.475	-0.115	5.0

★ H ₉₃	0.028	0.559	0.045	5.0
H ₁₀₁	-0.046	0.242	0.055	5.0
H ₁₀₂	-0.093	0.353	0.189	5.0
H	0.361	-0.063	0.167	5.0
O.	-0.337	0.971	0.313	
N.	-0.429	0.889	0.236	
C ₂ .	-0.378	0.789	0.234	
C ₃ .	-0.235	0.760	0.316	
C ₅ .	-0.277	0.560	0.223	
C ₆ .	-0.420	0.599	0.142	
C ₁ .	-0.466	0.703	0.147	
C ₇ .	-0.606	0.736	0.060	
C ₄ .	-0.223	0.639	0.364	
C ₈ .	-0.078	0.603	0.434	
C ₉ .	-0.085	0.489	0.511	
C ₁₀ .	0.037	0.657	0.441	
H ₆	0.481	0.544	0.103	5.0
H ₃₁ .	-0.195	0.832	0.396	5.0
H ₃₂ .	-0.154	0.771	0.268	5.0
H ₅₁ .	-0.262	0.469	0.252	5.0
H ₅₂ .	-0.205	0.564	0.131	5.0
H ₄ .	-0.290	0.633	0.430	5.0
H ₇₁ .	-0.657	0.784	0.137	5.0
★ H ₇₂ .	-0.594	0.783	-0.043	5.0
★ H ₇₃ .	-0.663	0.661	0.025	5.0
★ H ₉₁ .	-0.179	0.481	0.554	5.0
★ H ₉₂ .	-0.077	0.424	0.426	5.0
★ H ₉₃ .	-0.001	0.481	0.607	5.0
H ₁₀₁ .	1.102	0.629	0.459	5.0
H ₁₀₂ .	1.054	0.701	0.258	5.0
H.	-0.356	1.068	0.324	5.0
DO	0.349	0.015	0.252	5.8
DN	0.442	0.103	0.306	5.0
DC ₂	0.392	0.202	0.280	2.8
DC ₃	0.248	0.223	0.201	2.9
DC ₅	0.291	0.431	0.232	3.1
DC ₆	0.438	0.400	0.302	6.2
DC ₁	0.484	0.296	0.326	5.1
DC ₇	0.632	0.272	0.390	3.2
DC ₄	0.196	0.332	0.251	5.4
DC ₈	0.051	0.360	0.177	5.6
DO.	0.654	0.971	0.254	3.5
DN.	0.561	0.889	0.180	4.5
DC ₂ .	0.609	0.790	0.185	7.5
DC ₃ .	0.752	0.760	0.263	7.4
DC ₅ .	0.705	0.558	0.189	2.4
DC ₆ .	0.565	0.598	0.104	4.8
DC ₁ .	0.522	0.703	0.103	5.0
DC ₇ .	0.385	0.736	0.011	4.0
DC ₄ .	0.761	0.642	0.319	0.8
DC ₈ .	0.891	0.610	0.428	4.8
DC ₉ .	0.891	0.529	0.564	7.5
DC ₁₀ .	1.003	0.661	0.406	8.0
DC ₉	-0.200	0.465	0.221	8.6
DC ₁₀	-0.014	0.286	0.081	7.3



Tableau (V-20) : Coordonnées des atomes et facteurs d'agitation thermique des atomes d'hydrogène et des atomes appartenant aux molécules « désordonnées ».

★ Atomes dont les coordonnées ont été réajustées.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
O	860	1099	1866	301	- 87	243
N	2410	1205	944	74	- 702	299
C ₁	490	1466	1090	- 33	- 354	- 76
C ₂	918	1085	947	453	750	630
C ₃	1280	943	993	76	- 167	- 306
C ₄	1553	504	2815	119	156	54
C ₅	3156	843	1376	265	312	- 422
C ₆	1712	835	2398	284	1217	- 58
C ₇	1987	1760	4398	580	-1689	- 267
C ₈	1107	1308	929	754	- 726	- 320
C ₉	938	2265	762	356	- 97	987
C ₁₀	387	1613	4551	353	- 319	- 564
O.	2692	888	1775	-340	490	- 282
N.	734	890	1702	71	569	- 84
C ₁ .	1756	777	1332	335	765	60
C ₂ .	1628	614	1713	72	- 360	- 381
C ₃ .	446	874	2611	248	- 65	312
C ₄ .	611	1317	584	216	- 352	- 82
C ₅ .	504	1118	2283	268	- 477	- 221
C ₆ .	869	1348	978	- 63	- 855	- 216
C ₇ .	714	1274	587	- 20	299	- 30
C ₈ .	1072	836	3355	-170	791	- 701
C ₉ .	726	1439	2295	410	- 226	314
C ₁₀ .	3921	1053	5318	938	-2770	-1201

Tableau (V-21) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope.
Les valeurs sont multipliées par 10⁵.

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Structure désordonnée

La figure (V - 11) représentent respectivement projections des molécules ordonnées et désordonnées dans la maille.

Dans cet exemple, les molécules ordonnées de poids 0.85 sont inverses optiques l'une par rapport à l'autre et constituent à elles seules un cristal racémique. Les molécules "désordonnées" par contre forment ensemble, indépendamment une maille appartenant à un cristal actif.

Nous obtenons par conséquent exactement les résultats inverses de l'exemple précédent. Cette étude apporte une confirmation à notre démonstration antérieure, en effet si la substitution

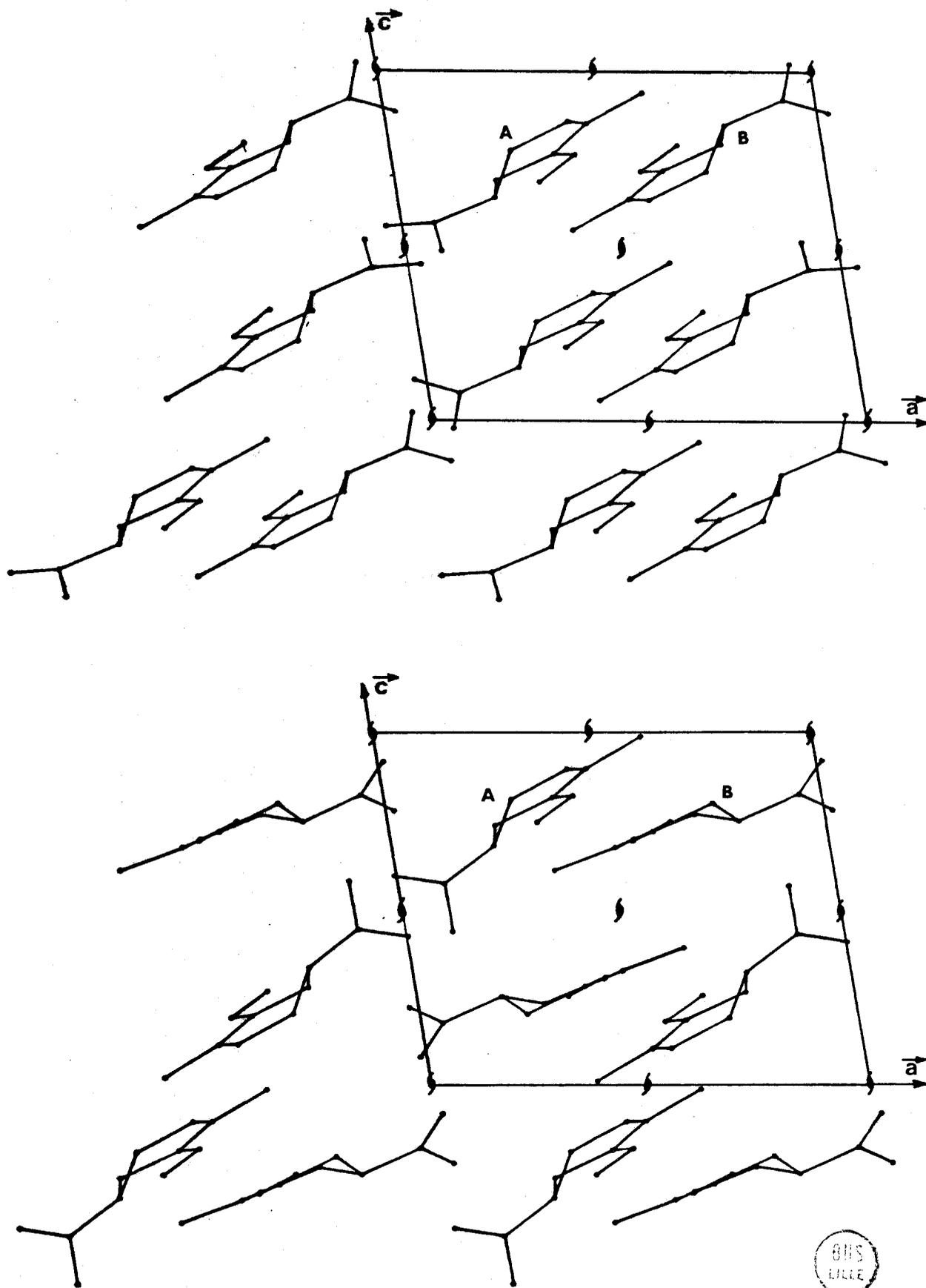


Figure V-11 : Solution solide Carvoxime.

Partie supérieure : projection suivant \vec{b} , molécule de poids 0.85.

Partie inférieure : projection suivant \vec{b} , molécule de poids 0.15.



s'effectue à partir d'un énantiomère droit ou de composition proche, celle-ci a lieu sur le site B, c'est-à-dire sur celui occupé par des molécules gauches dans le racémate, ainsi une molécule gauche remplace une molécule droite sur le site B.

Si maintenant nous partons du racémate (exemple ci-dessus) la structure racémique prédomine et la permutation se fait toujours sur le site B où une molécule droite supplante une molécule gauche. C'est ce que l'on peut observer en comparant les projections de la figure (V - 11).

b) Géométrie de la molécule

Toujours en rapport avec la technique particulière de l'affinement, nous donnerons peu de détails sur la géométrie de la molécule.

Au cours de l'affinement, les seules contraintes annihilées seront celles affectant les radicaux isopropylènes. Ceux-ci pourront tourner respectivement autour des atomes C₈ et C₉. Les équations des plans et les valeurs des angles dièdres donnent une évaluation des changements dans la conformation de la molécule lorsque celle-ci est engagée dans un cristal mixte proche du composé racémique.

$$\text{Plan P1 (C}_1 \text{ C}_2 \text{ C}_7 \text{ C}_6 \text{ C}_5) \quad -0.382 x - 0.196 y + 0.902 z + 0.279 = 0$$

$$\text{Plan P2 (C}_4 \text{ C}_8 \text{ C}_9 \text{ C}_{10}) \quad 0.107 x - 0.571 y - 0.813 z + 3.005 = 0$$

$$\text{Plan P3 (C}_1 \text{ C}_2 \text{ C}_7 \text{ C}_6 \text{ C}_5) \quad 0.386 x + 0.219 y - 0.895 z + 1.689 = 0$$

$$\text{Plan P4 (C}_4 \text{ C}_8 \text{ C}_9 \text{ C}_{10}) \quad 0.121 x - 0.430 y - 0.894 z + 6.59 = 0$$

ANGLES DIEDRES ENTRE LES PLANS DEFINIS CI-DESSUS

$$\text{P1 (C}_1 \text{ C}_2 \text{ C}_7 \text{ C}_6 \text{ C}_5) \quad \angle \quad \text{P2 (C}_4 \text{ C}_8 \text{ C}_9 \text{ C}_{10}) \quad = 48^\circ, 4$$

$$\text{P3 (C}_1 \text{ C}_2 \text{ C}_7 \text{ C}_6 \text{ C}_5) \quad \angle \quad \text{P4 (C}_4 \text{ C}_8 \text{ C}_9 \text{ C}_{10}) \quad = 41^\circ, 0$$

$$\text{P1 (C}_1 \text{ C}_2 \text{ C}_7 \text{ C}_6 \text{ C}_5) \quad \angle \quad \text{P3 (C}_1 \text{ C}_2 \text{ C}_7 \text{ C}_6 \text{ C}_5) \quad = 1^\circ, 41$$

$$\text{P2 (C}_4 \text{ C}_8 \text{ C}_9 \text{ C}_{10}) \quad \angle \quad \text{P4 (C}_4 \text{ C}_8 \text{ C}_9 \text{ C}_{10}) \quad = 9^\circ, 37$$

Ces résultats comparés à ceux des structures du composé racémique et de la solution solide 25/75 montrent que l'orientation des radicaux isopropylènes par rapport au plan moyen de la molécule, varie d'un cristal à l'autre. On peut expliquer ces différences en imaginant que les variations d'énergie intramoléculaire pour ces diverses configurations, sont du même ordre de grandeur que l'énergie d'interaction entre les molécules.

c) Empilement

La figure (V - 12) montre la disposition des molécules de poids 0.85 dans la maille.

Nous avons reporté sur cette projection, les distances interatomiques les plus courtes entre les atomes C, N, O et celles entre les atomes engagés dans les liaisons hydrogènes.

Etant donné l'imprécision sur le positionnement des atomes d'hydrogènes, nous mentionnerons simplement que les changements dans les distances interatomiques sont faibles par rapport aux valeurs correspondantes du racémate et de l'énantiomère droit et que ces légères variations restent compatibles avec la formation de solutions solides continues.

En dépit d'une augmentation des longueurs N-H par rapport à celles du composé inactif, (2,33 Å, pour 2.11) on peut souligner que les liaisons hydrogènes deviennent plus symétriques, ce qui se justifie puisque le cristal mixte est proche du mélange équimoléculaire.

V - 5. CONCLUSION

Parmi les résultats de cette étude, le fait le plus important est sans nul doute la mise en évidence de l'existence des solutions solides dans ce système à la température ambiante.

Les résultats de l'étude cristallographique du système carvoxime, montre que la substitution d'une molécule antipode par son inverse optique, se fait sans que le réseau de liaisons hydrogènes soit perturbé (voir figure V - 10).

En ce qui concerne les systèmes carvoxime et benzoyl carvoxime (voir chapitre VIII) l'étude cristallographique vient compléter les données physico chimiques, en ce sens qu'elle précise l'existence d'un racémate pour le mélange équimoléculaire, ce qui n'était pas décelable à partir des diagrammes binaire et ternaire.

Cette exemple montre que la théorie avancée par KITAIGORODSKI sur la miscibilité de deux molécules organiques quelconques est parfaitement applicable au cas où les molécules sont des énantiomères optiques.

Comme le prévoit la théorie, nos résultats font ressortir de légères modifications dans les paramètres de la maille pour les différents mélanges, lesquelles sont directement liées aux variations des distances interatomiques entre les molécules intrusives et celles du cristal.

Notre étude apporte aux considérations théoriques de KITAIGORODSKI [16] les exemples réels qui faisaient défaut jusqu'alors et permet de justifier les idées émises par l'auteur sur les conditions de formation des solutions de ce type.

Ainsi, dès qu'une molécule droite se substitue à une molécule gauche dans le cristal racémique, les extinctions liées au plan de glissement c disparaissent et ces réflexions deviennent de plus en plus intenses à mesure que les proportions en molécules droites augmentent. Simultanément le cristal perd son centre de symétrie et le nombre de molécules dans l'unité asymétrique, se trouve multiplié par 2.

La formation d'une solution entre un antipode A et une substance racémique B, s'accompagne par conséquent d'une réduction du degré de symétrie si la substitution s'effectue dans B. Par contre, une solution solide de B dans A n'altère pas la symétrie du cristal A.

CHAPITRE VI

LE SYSTEME ORTHO CHLORO PHENYL IMINO CAMPHRE

VI - 1. INTRODUCTION

Les premières études faites sur le système Ortho Chloro Phényl Imino Camphre remonte à 1956 par SINGH et SETH [19]. Ces auteurs ont déterminé les premiers le diagramme de fusion de ce composé, en utilisant la méthode de Roozeboom qui consiste à établir le point de fusion pour différentes compositions de composé actif droit et de racémique. Si l'on se réfère aux études théoriques de Roozeboom sur les solutions solides (1899) les cristaux mixtes ou solutions solides doivent montrer une courbe continue entre les températures de fusion des énantiomères droit et gauche en passant par la forme racémique, étant donné que dans cet exemple la variance V est égale à 2 ; il n'y a donc pas de point invariant.

Le diagramme binaire de O-chloro phényl imino camphre vérifie ces considérations théoriques (figure VI -1). Il présente un minimum mais il n'existe pas de point singulier sur cette courbe qui est continue. SINGH & SETH concluent que par conséquent, la forme racémique est une solution solide.

Récemment J. JACQUES & M. LECLERC [20] au Collège de France ont montré que le diagramme déterminé par SINGH & SETH, doit être considéré comme erroné, ils ont proposé la courbe de la figure (VI - 2)

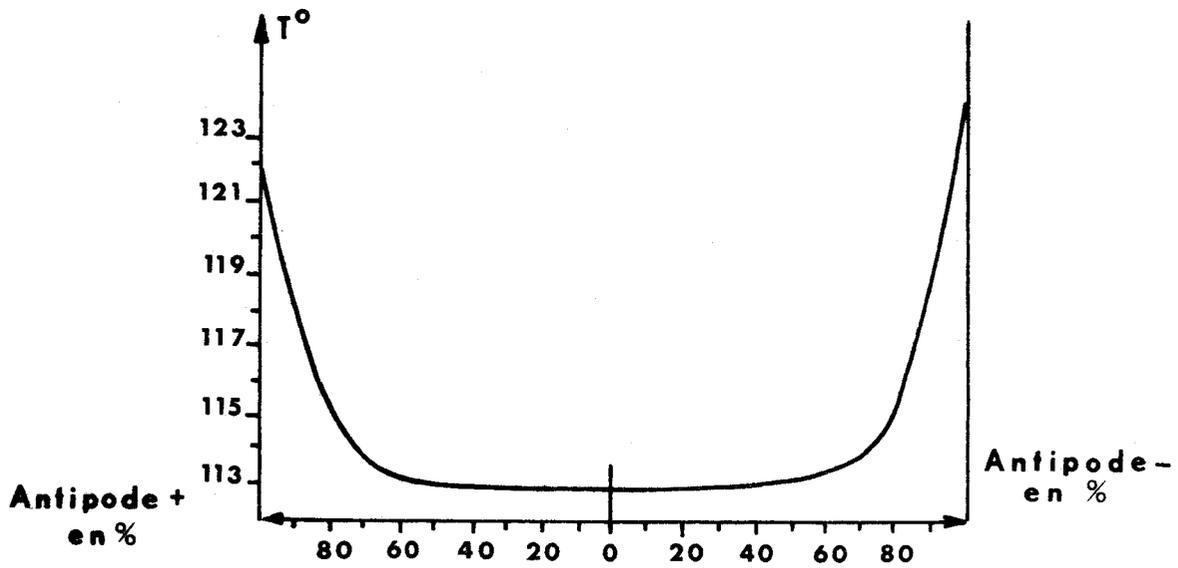


Figure VI-1 : Diagramme de fusion (SINGH & SETH).

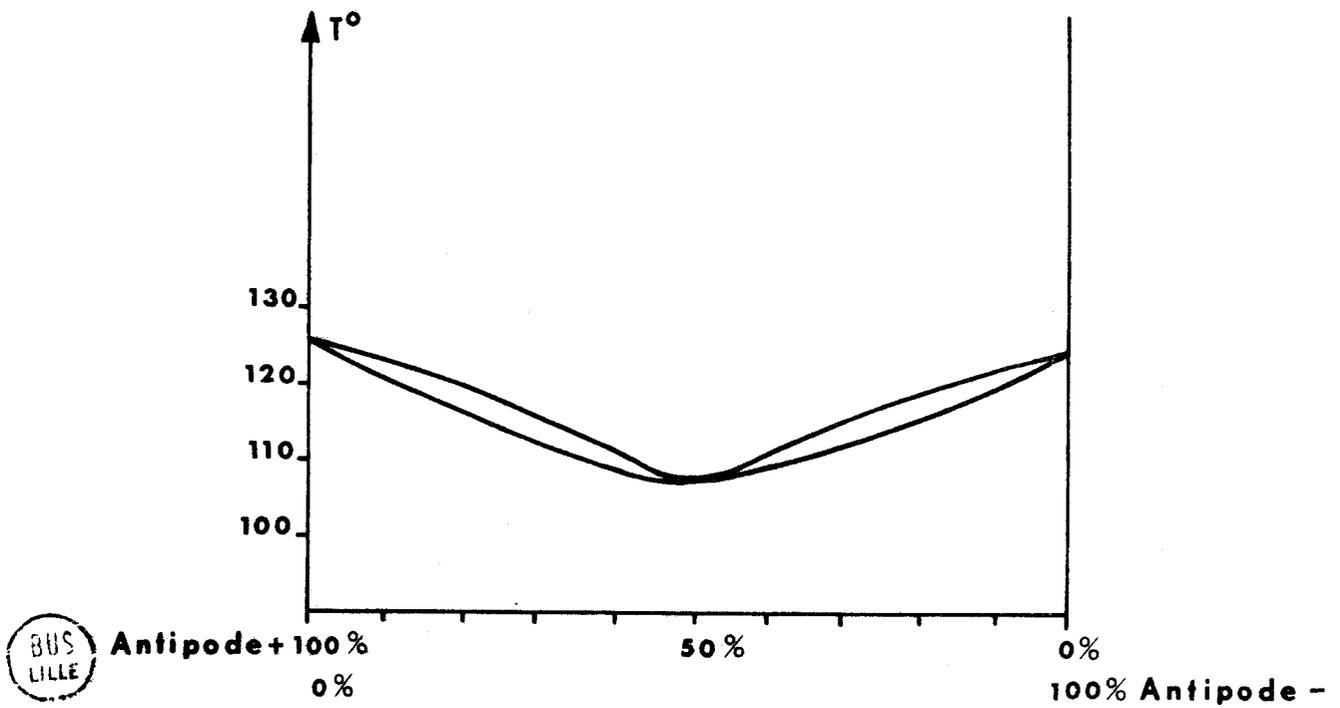


Figure VI-2 : Diagramme de fusion (JACQUES & GABARD).

BUS
LILLE

Cependant, tous ces auteurs concluent à l'appartenance au type III de Roozeboom, du composé étudié.

Comme nous l'avons déjà souligné à propos de l'étude du système Carvoxime, le diagramme binaire démontre qu'à la température d'équilibre des deux phases solide et liquide, les solutions solides existent et sont continues sauf peut être pour le composé racémique.

Malgré une inconnue importante, le diagramme de solubilité des deux antipodes en présence d'un solvant, à la température de nos expériences n'ayant pas été fait, nous avons décidé d'entreprendre l'étude cristallographique de ce système, le seul disponible d'ailleurs dans le Roozeboom de type III.

Nous voudrions signaler au passage, que dans certaines circonstances, les études cristallographiques peuvent supplanter avantageusement une étude chimique, parfois longue, souvent imprécise et nécessitant des quantités importantes de substances. Dans les exemples qui nous concernent, nous verrons par la suite que les résultats cristallographiques sont indiscutables alors que ceux dérivant des données physico-chimiques sont souvent incomplets et ambigus.

Pour le système O-chloro phényl imino camphre, deux structures ont pu être résolues.

VI - 2. L'O-CHLORO PHÉNYL IMINO CAMPHRE ACTIF C₁₆H₁₈ClNO.

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

SINGH & SETH en 1956 donnent deux méthodes de préparation de la forme d et l de ce composé.

a) A partir de la d-Camphoquinone et de l'ochloroaniline,

en proportion équimoléculaire. Le mélange réactionnel est chauffé au bain marie pendant 48 à 55 heures en présence de sulfate de sodium anhydre. Le produit de la réaction est refroidi et extrait avec l'alcool. Le composé est précipité en dilution dans l'eau.

b) A partir de la d Camphoquinone et du chlorure d'Ortho chloro aniline en proportion équimoléculaire maintenu à 80°, 90° C, en présence d'excès d'acétate de sodium anhydre pendant 6 à 7 heures. Le produit extrait de la même façon que précédemment est très soluble dans le chloroforme, le benzène, la pyridine et dans l'acétate, et un peu dans l'alcool éthylique et méthylique.

Le pouvoir rotatoire de ce composé mesuré par J. JACQUES et coll. est :

$$[\alpha]_{578}^{22} = 164^\circ \text{ (CH Cl}_3\text{, C = 1.0)}$$

Les cristaux très stables sont des parallélépipèdes allongés de couleur jaune et s'obtiennent facilement par évaporation d'une solution saturée dans l'alcool méthylique.

Les paramètres de la maille élémentaire ont été déterminés par des clichés de Weissenberg et confirmés au diffractomètre automatique, lors de la collection des données.

$$\begin{array}{lll} a = 16,47 \text{ \AA} & b = 12,32 \text{ \AA} & c = 7,39 \text{ \AA} \\ \alpha = 90^\circ & \beta = 90^\circ & \gamma = 90^\circ \\ v = 1500 \text{ \AA}^3 \\ d_{\text{cal}} = 1,218 & d_{\text{mes}} = 1,23 \text{ g/cm}^3 & \epsilon = 0.87 \\ k = 0.709 \end{array}$$

Le groupe d'espace est $P2_12_12_1$, le nombre de molécules dans la maille est égale à 4.

1233 réflexions indépendantes ont été enregistrées sur un diffractomètre Nonius à trois cercles, au laboratoire de Minéralogie cristallographie (Université de P. & M. CURIE, Paris VI).

Les mesures ont été effectuées à la température de $20^{\circ}(\pm 2)$.
 Les intensités ont été corrigées du facteur de Lorentz et de polarisation. La structure a été résolue en utilisant le programme Multan de G. Germain, P. Main et M. Woolfson

Le tableau ci-dessous résume la statistique et la répartition des E de cette structure. Les valeurs expérimentales prouvent bien le caractère non centrosymétrique de la structure.

	Expérience	THEORIE	
		Non centré	Centré
$\langle E ^2 \rangle$	1.000	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.785	0.736	0.968
$\langle E \rangle$	0.870	0.886	0.798
Pourcentage de E supérieurs à	3,0	0,07 %	0,01 %
	2,0	2,3 %	1,8 %
	1,0	34,8 %	37 %

Tableau (VI-1)

Valeurs moyennes des $|E|^2$ par groupe de parité

hkl	ppp	ipp	pip	iip	ppi	ipi	pii	iii	Ensemble de hkl
$\langle E^2 \rangle$	1.08	0.83	1.11	0.86	1.05	0.83	1.12	0.91	0.97

Tableau (VI-2)

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Réflexions d'indice hkl	E	Phases en degré	Type de réflexion
78	0 10 2	1.76	360	Σ_1
2	0 9 3	2.87	90	} ORIGINÉ
40	3 3 3	1.94	45 Enantiomorphe	
56	10 0 5	1.86	90	
1	13 0 3	3.08	0, Π	
3	4 11 3	2.50	$\pm 45, \pm 135$	} Réflexions de l'ensemble de départ
13	4 2 0	2.17	180, 360	
35	1 1 5	1.98	$\pm 45, \pm 135$	

Tableau (VI-3)

Maxima et minima des figures de mérite
calculées par FASTAN

	ABS FOM	PSI ZERO	RESID	COMBINED FOM
Maxima	1,169	0,2046 x 10 ⁴	67,59	2.3546
Minima	0,4979	0,0883 x 10 ⁴	44,34	0.8886

Tableau (VI-4)

Deux des 64 solutions ont permis de reconnaître toute la molécule. Les figures de mérite de ces deux solutions sont presque identiques et ont pour valeurs :

ABS FOM	1.16	1.16
PSI ZERO	0.162 x 10 ⁴	0.162 x 10 ⁴
RESID	44.57	44.52
COMBINED FOM	2.3502	2.3546

Soulignons que dans l'étude de cette structure, les tests sont suffisamment sélectifs et que 3 sur 4 d'entre eux (PSI ZERO mis à part) conduisent par la valeur de leur facteur de mérite, au choix de la meilleure solution.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE [21]

Une des solutions précédentes a été affinées en utilisant une version modifiée du programme de BUSING, MARTIN et LEVY [6]. Les facteurs de diffusion atomiques sont ceux de HANSON HERMAN LEA et SKILLMAN [7].

Les coordonnées atomiques, les facteurs de température isotropes des dix-neuf atomes de la molécule et le facteur d'échelle ont été engagés dans une première série de cycles d'affinement. Lorsque la convergence a été atteinte ($R = 0.15$) pour les 1160 réflexions les plus intenses nous avons affiné les coefficients anisotropes des atomes. Le facteur de véracité R atteint alors la valeur de 0.098.

Atome		X/A	Y/B	X/C	A^2
C1	1	0.02118	0.47670	0.01247	
O	2	0.13926	0.83427	-0.21643	
N	3	0.08041	0.70145	0.08692	
C ₁₁	4	0.02603	0.53649	0.22325	
C ₁₂	5	-0.00583	0.48225	0.37299	
C ₁₃	6	-0.00216	0.53112	0.54287	
C ₁₄	7	0.03370	0.63388	0.56323	
C ₁₅	8	0.06219	0.68668	0.41472	
C ₁₆	9	0.05859	0.64149	0.24437	
C ₃	10	0.15327	0.71258	0.04523	
C ₂	11	0.18078	0.78337	-0.11784	
C ₁	12	0.27470	0.76903	-0.11905	
C ₆	13	0.28737	0.64743	-0.18286	
C ₅	14	0.26076	0.57765	-0.01623	
C ₄	15	0.23198	0.66447	0.12504	
C ₈	16	0.31974	0.85645	-0.23260	
C ₇	17	0.29118	0.76258	0.09177	
C ₁₀	18	0.26789	0.86634	0.19522	
C ₉	19	0.38154	0.73229	0.13822	
H ₁₂	20	-0.03307	0.40000	0.35560	5.0

H ₁₃	21	-0.02609	0.48641	0.65936	5.5
H ₁₄	22	0.03653	0.71070	0.64163	4.6
H ₁₅	23	0.08890	0.76780	0.43190	3.9
H ₆₁	24	0.24945	0.63142	-0.30403	5.7
H ₆₂	25	0.34988	0.63345	-0.22293	5.7
H ₅₁	26	0.31098	0.52893	0.02977	5.2
H ₅₂	27	0.21135	0.52300	-0.05521	5.2
H ₄	28	0.22021	0.64578	0.26926	3.7
★ H ₈₁	29	0.31790	0.92250	-0.15630	5.5
★ H ₈₂	30	0.29010	0.86160	-0.35940	5.5
★ H ₈₃	31	0.37350	0.82660	-0.26560	5.5
★ H ₁₀₁	32	0.30320	0.93480	0.14710	5.6
★ H ₁₀₂	33	0.20390	0.88400	0.17510	5.6
★ H ₁₀₃	34	0.27890	0.85600	0.33890	5.6
★ H ₉₁	35	0.4043	0.65870	0.04690	5.2
★ H ₉₂	36	0.36730	0.72880	0.26560	5.2
★ H ₉₃	37	0.41670	0.78970	0.10940	5.2

Tableau (VI-5) : Coordonnées des atomes et facteurs de température des atomes d'hydrogène.

★ Atomes dont les coordonnées ont été réajustées.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
CL	801	929	1925	-175	-119	- 53
O	394	988	3004	2	-218	658
N	285	766	2351	42	- 1	157
C ₁₁	320	888	1731	90	- 76	-141
C ₁₂	340	757	2389	- 4	- 78	235
C ₁₃	351	1213	1560	132	40	239
C ₁₄	333	850	2447	14	138	-226
C ₁₅	323	742	2284	3	104	-109
C ₁₆	203	633	2234	52	24	238
C ₃	318	507	1606	55	- 60	53
C ₂	325	578	2299	- 65	75	- 81
C ₁	300	607	2268	- 23	9	151
C ₆	518	779	3061	76	346	-458
C ₅	525	525	3697	89	157	52
C ₄	279	694	2220	64	17	317
C ₈	465	1234	3626	-169	225	568
C ₇	264	768	2448	0	- 70	184
C ₁₀	597	1020	3532	- 83	-226	-731
C ₉	236	1488	3744	30	2	494

Tableau (VI-6) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope

Les valeurs sont multipliées par 10⁵.



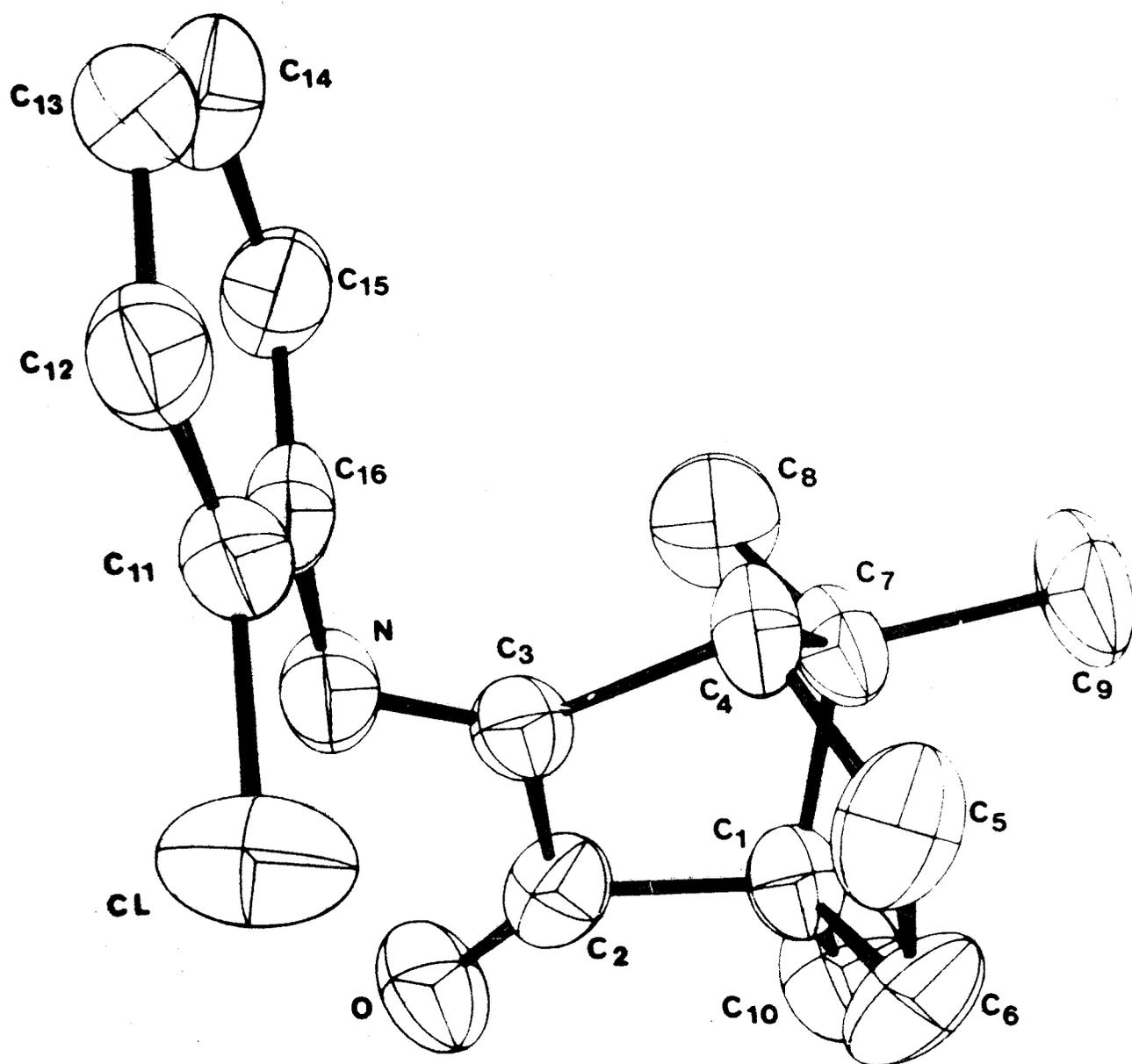


Figure VI-4 : Structure de l'Ortho chloro phényl Imino Camphre, ellipsoïdes thermiques.

Sept hydrogènes sur les dix-huit recherchés ont pu être localisés sur une série différence, les autres ont été placés géométriquement. Un dernier cycle d'affinement fait descendre la valeur du R à 0.075 et les variations des coordonnées des atomes restent inférieures à 0.1σ .

Les coordonnées finales et les paramètres thermiques sont reportés dans les tableaux (VI - 5 et VI - 6).

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Les distances intramoléculaires et les angles de liaison pour les atomes C O N Cl sont indiqués sur la figure VI - 3. La vue en perspective (figure VI - 4) montre la stéréochimie de la molécule. Les coefficients de Debye Waller sont représentés graphiquement par des ellipsoïdes de déplacement thermique contenant 50 % de la densité de probabilité.

Les longueurs des liaisons entre les atomes de C et H varient entre 0.97 et 1.19 Å.

Nous reportons ci-dessous (tableau VI - 7) les équations des plans principaux de la molécule.

Plan P₁ (C₃ C₅ C₆ C₂)

$$-0.623 x - 0.503 y - 0.588 z + 6.22 = 0$$

Plan P₂ (C₈ C₁ C₇ C₄)

$$0.750 x - 0.640 y - 0.162 z + 2.52 = 0$$

Plan P₃ (C₁₀ C₇ C₉)

$$-0.316 x - 0.555 y + 0.769 z + 6.21 = 0$$

Plan P₄ (C₁ C₁₁ C₁₂ C₁₃ C₁₄ C₁₅ C₁₆)

$$-0.896 x - 0.415 y + 0.154 z + 2.11 = 0$$

$$\begin{array}{ll}
 P_1 (C_3 C_5 C_6 C_2) \angle P_2 (C_8 C_1 C_7 C_4) = 86^\circ 75 \\
 P_1 (C_3 C_5 C_6 C_2) \angle P_3 (C_{10} C_7 C_9) = 88^\circ 49 \\
 P_1 (C_3 C_5 C_6 C_2) \angle P_4 (C_1 C_{11} C_{12} C_{13} C_{14} C_{15} C_{16}) = 63^\circ 3 \\
 P_2 (C_8 C_1 C_7 C_4) \angle P_3 (C_{10} C_7 C_9) = 89^\circ 58 \\
 P_2 (C_8 C_1 C_7 C_4) \angle P_4 (C_1 C_{11} C_{12} C_{13} C_{14} C_{15} C_{16}) = 24^\circ 00 \\
 P_3 (C_{10} C_7 C_9) \angle P_4 (C_1 C_{11} C_{12} C_{13} C_{14} C_{15} C_{16}) = 86^\circ 23
 \end{array}$$

\angle doit se lire angle entre

Tableau (VI-7) : Equations des plans moyens et angles dièdres entre ces plans.

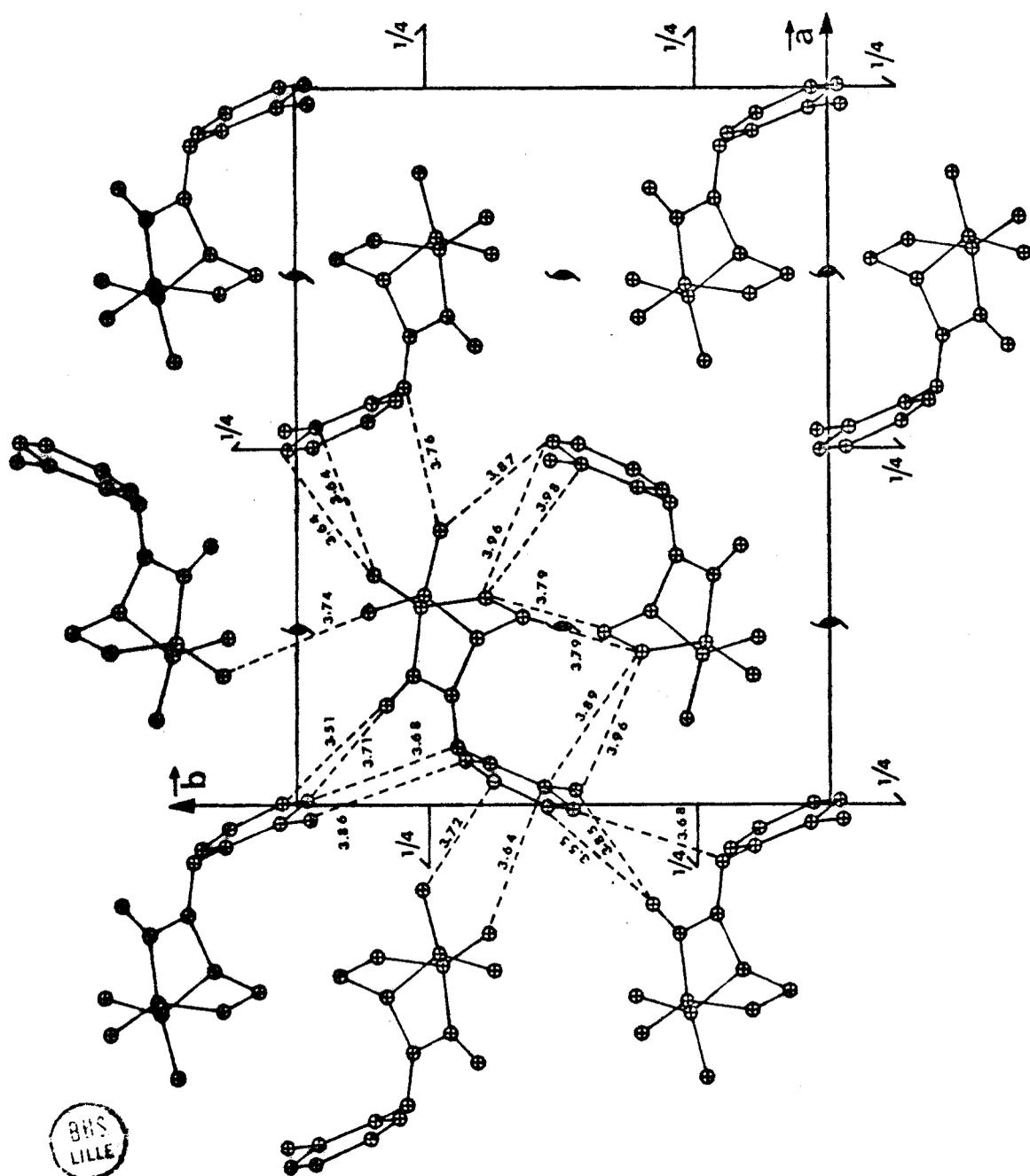
Les valeurs des angles dièdres entre les plans moyens P1 P2 P3 mettent en évidence la conformation de la molécule du camphre, liée à un chloro benzène ; elles facilitent une comparaison avec les valeurs correspondantes de cette molécule trouvée lors de l'étude de la camphoroxime décrite au chapitre suivant.

2°) EMPILEMENT

La structure a été projetée sur le plan a b (figure VI-5) ou nous avons reporté les distances les plus courtes entre les atomes les plus lourds Cl N O C. On peut noter que la molécule de référence se trouve liée de façon identique avec les six molécules voisines. Les plus courtes distances entre les atomes d'hydrogène sont résumées dans le tableau (VI-8). Elles donnent une idée de la compacité de la structure et seront un critère de comparaison de l'empilement, des structures du composé actif et racémique.

La valeur indiquée par un * est inférieure à $2 R_{H-H} = 2.40 \text{ \AA}$, mais elle demeure supérieure à l'extrême limite qui est égale à 1.9 \AA .

H ₁₂	H ₉₁	2/010	2.65 Å
H ₁₄	H ₉₃	3/011	2.69 Å
H ₆₁	H ₅₁	2/011	2.53 Å
H ₆₁	H ₅₂	2/011	2.73 Å
H ₅₂	H ₄	2/011	2.69 Å
H ₈₁	H ₁₀₂	2/021	2.71 Å



BHS
LILLE

Figure VI-5 : Disposition des molécules dans la maille.
Les distances sont en Å.

Les paramètres de la maille élémentaire ont été déterminés par des clichés de Weissenberg et confirmés lors de la collection des données sur diffractomètre automatique Philips. (Laboratoire de Minéralogie Cristallographie - Université P. & M. CURIE - Paris VI).

L'enregistrement du spectre a été effectué à la température de 20° (± 2) 2696 réflexions indépendantes ont pu être mesurées, les paramètres de la maille sont :

$$\begin{aligned}
 a &= 13.795 \text{ \AA} & b &= 10.442 \text{ \AA} & c &= 10.464 \text{ \AA} \\
 \alpha &= 90^\circ & \beta &= 105^\circ 8' & \gamma &= 90^\circ \\
 V &= 1456 \text{ \AA}^3 \\
 d_{\text{mes}} &= 1,23 \text{ g/cm}^3 & d_{\text{cal}} &= 1,254 \\
 k &= 0.730 & \text{le groupe d'espace est } & P2_1/a
 \end{aligned}$$

Les corrections de Lorentz et de polarisation habituelles ont été effectuées sur l'ensemble des plans mesurés. La structure a été résolue en utilisant le MULTAN de G. Germain, P. Main et M. Woolfson. Le tableau ci-dessous résume la statistique et la répartition des E.

	Expérience	THEORIE	
		Non centré	Centré
$\langle E ^2 \rangle$	0.9997	1.000	1.000
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.9959	0.736	0.968
$\langle E \rangle$	0.7758	0.886	0.798
Pourcentage de E Supérieurs à	3.0	0.34 %	0.01 %
	2.0	4.2 %	1.8 %
	1.0	31.7 %	37 %
			32 %

Tableau (VI-9)

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Réflexions d'indices hkl			E	Phase en degré	Type de réflexions
13	12	0	$\bar{4}$	2.91	360	Σ_1
450	0	12	0	1.37	360	Σ_1
2	9	11	$\bar{1}$	3.50	360	} O R I G I N E
3	4	8	1	3.48	360	
7	5	10	$\bar{4}$	3.16	360	
1	6	8	2	4.55	(180, 360)	} Réflexions de l'ensemble de départ
5	7	3	$\bar{4}$	3.26	(180, 360)	
11	2	1	$\bar{3}$	2.92	(180, 360)	
95	10	0	1	2.07	(180, 360)	

Tableau (VI-10)

Maxima et minima des figures de mérite
calculées par FASTAN

	ABS FOM	PSI ZERO	RESID	COMBINED FOM
Maxima	1.136	0.4416 x 10	48.81	2.995
Minima	0.9261	0.3517 x 10	36.55	0.295

Tableau (VI-11)

Huit solutions sont indépendantes sur les seize obtenues,
par conséquent, l'entrée de trois réflexions dans l'ensemble de
départ au lieu de quatre, aurait été suffisant dans cet exemple.

Parmi ces huit solutions indépendantes, celle ayant
les figures de mérite suivantes :

ABS FOM = 1.136

PSI ZERO = 0.3510 x 10

RESID = 36.60

COMBINED FOM = 2.995

a permis de localiser
la molécule indépendante.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

a) Affinement atomique

Cette solution a été affinée en employant le programme Ranali (version modifiée du programme de Busing, Martin, Levy) [6]. Les facteurs de diffusion atomiques sont ceux des auteurs cités précédemment.

Les coordonnées atomiques, les facteurs de température isotropes des 19 atomes de la molécule et le coefficient d'échelle ont été engagés dans une première série de cycles d'affinements. La convergence semble s'effectuer normalement, le facteur de reliabilité atteint la valeur de 0.16 et les coefficients de température évoluent entre 1,1 et 5.0 Å².

Cependant, un calcul de distances intramoléculaires met en évidence des longueurs de liaison anormalement grandes entre les atomes C₁-C₆ et C₄-C₅. Les valeurs sont respectivement 1.85 et 1.81 Å. Notons que nous retrouverons le même phénomène dans l'étude de la Camphoroxime racémique. Ces distances non conformes aux valeurs standards avaient déjà été observées par H. A. Oonk [4] dans l'étude de la camphoroxime hydrobromide, mais les valeurs trouvées étaient nettement inférieures (1.57 et 1.67 Å respectivement) et pouvaient par exemple être dues à des données de médiocre qualité.

Dans notre cas, la qualité des données ne peut être mis en cause, nous avons en effet observé les mêmes anomalies quelle que soit l'origine des données (chambre de Weissenberg ou diffractomètre), de plus une série différence en fin d'affinement (R = 13 %) fait apparaître des pics dont la hauteur voisine 1.2 e/Å³ ; ces résidus de densité électronique ne correspondent pas à des atomes d'hydrogène mal placés et sont ininterprétables.

b) Affinement par blocs rigides

L'expérience acquise dans le traitement des structures désordonnées précédentes, avait fait ressortir que les atomes

"désordonnés" sont mieux résolus lorsque la série différence provient d'un affinement où les molécules ont été maintenues rigides. Cette procédure appliquée à cet exemple, a permis de révéler neuf pics qui, associés à certains atomes déterminés de la molécule originale, constituent une entité qui se présente comme l'inverse optique de cette dernière.

Pour les détails sur l'affinement et la reconstitution des molécules, nous renvoyons le lecteur au chapitre V.

En fin d'affinement, après introduction de la molécule désordonnée à laquelle nous avons assigné un poids de 0.28, la valeur du R se stabilise à 0.061 pour 1381 plans dont les intensités sont supérieures à $4\sigma(I)$. Les coordonnées des atomes et les coefficients d'agitation thermique sont reportés dans les tableaux (VI - 12 et VI - 13). La figure (VI-6) représente les projections parallèles à \vec{b} des molécules de poids 0.72 et 0.28.

On remarque aisément que le chlorobenzène occupe la même position, le groupement camphre ayant tourné autour de la liaison $C_{16}-N$ (axe en pointillé x, y) d'un angle de 106° .

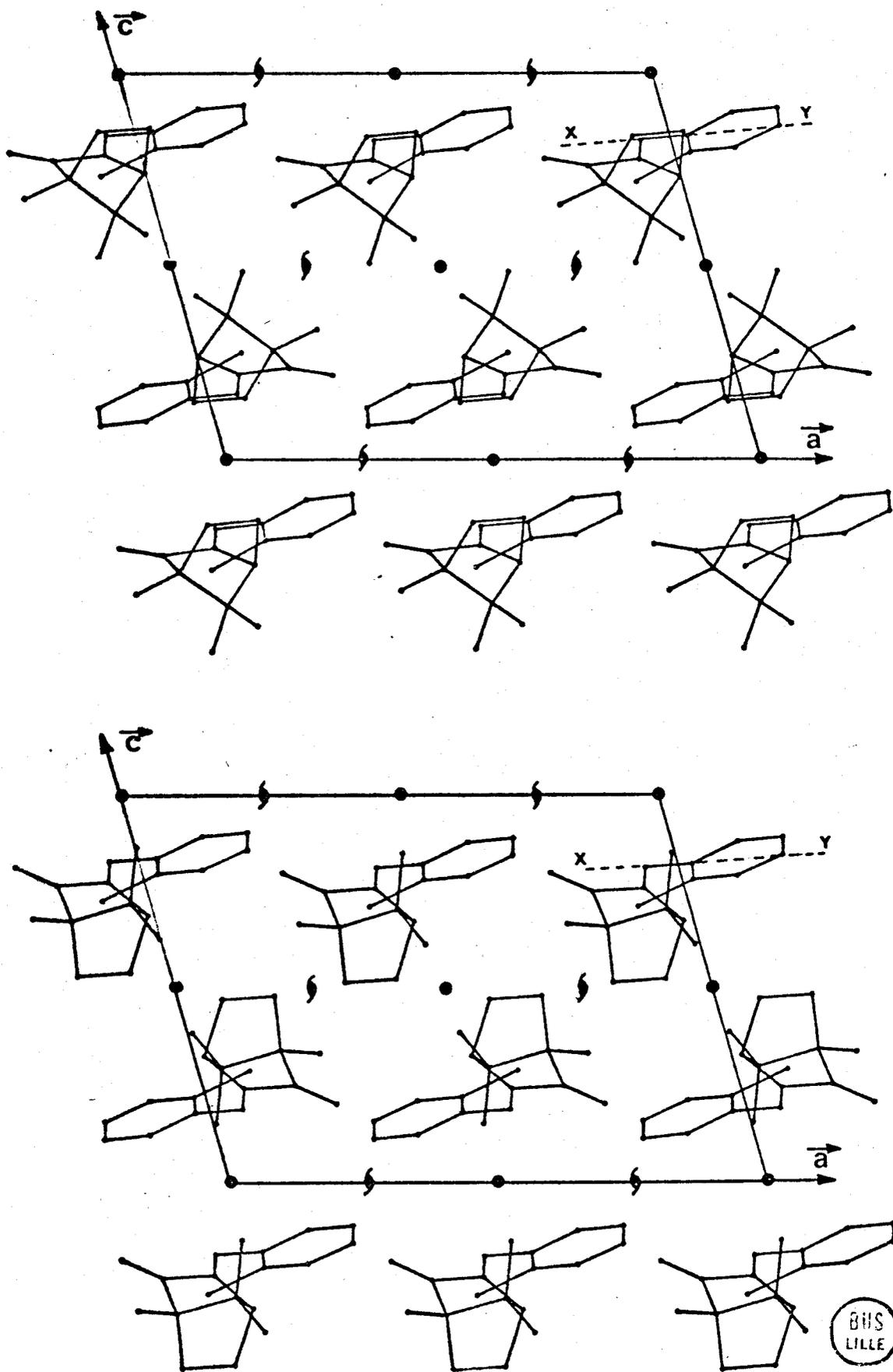


Figure VI-6 : Projections parallèlement à \vec{b}

Partie supérieure : molécule de poids 0.72.

Partie inférieure : molécule de poids 0.28.

Atome		X/A	Y/B	Z/C	Å
C1	1	0.41470	0.18116	0.72179	
C11	2	0.53185	0.24708	0.79587	
C12	3	0.61620	0.17390	0.80713	
C13	4	0.70911	0.22840	0.86362	
C14	5	0.71594	0.35177	0.91065	
C15	6	0.62875	0.42554	0.89852	
C16	7	0.53492	0.37464	0.83898	
N	8	0.44421	0.44095	0.82802	
O	9	0.25676	0.58713	0.78055	
C3	10	0.43152	0.55308	0.77812	
C2	11	0.33283	0.62569	0.76144	
C1	12	0.35388	0.75699	0.71615	
C6	13	0.43122	0.81909	0.83788	
C5	14	0.52866	0.74715	0.84927	
C4	15	0.49824	0.64649	0.73342	
C8	16	0.26164	0.83563	0.66188	
C7	17	0.42411	0.72215	0.62885	
C10	18	0.37077	0.63398	0.51183	
C9	19	0.47017	0.83886	0.57509	
H12	20	0.61192	0.07625	0.77299	3.8
H13	21	0.77735	0.17202	0.87354	4.4
H14	22	0.78911	0.39253	0.95679	3.9
H15	23	0.63444	0.52325	0.93454	3.3
H61	24	0.40409	0.80484	0.90585	5.3
H62	25	0.43874	0.92042	0.82308	5.3
H51	26	0.55324	0.70191	0.94660	5.9
H52	27	0.58598	0.81434	0.83886	5.9
H4	28	0.56431	0.59579	0.72115	5.5
H81	29	0.24060	0.86455	0.74024	5.5
H82	30	0.21194	0.77658	0.59386	5.5
H83	31	0.28357	0.90288	0.61203	5.5
H101	32	0.42638	0.59332	0.46560	3.9
H102	33	0.33143	0.55555	0.54476	3.9
H103	34	0.31810	0.68988	0.43981	3.9
H91	35	0.52016	0.89875	0.66580	4.8
H92	36	0.40933	0.85960	0.52599	4.8
H93	37	0.51649	0.81290	0.52843	4.8
C1D	1	0.40374	0.17379	0.71099	2.5
C11D	2	0.52151	0.23802	0.78053	3.5
C12D	3	0.60537	0.16267	0.79053	3.5
C13D	4	0.69938	0.21576	0.84336	3.5
C14D	5	0.70858	0.33996	0.88808	3.5
C15D	6	0.62269	0.41596	0.87725	3.5
C16D	7	0.52775	0.36642	0.82132	3.5
H12D	8	0.59926	0.06434	0.75820	4.0
H13D	9	0.76664	0.15765	0.85223	4.0
H14D	10	0.78263	0.37966	0.93138	4.0
H15D	11	0.63024	0.51429	0.91144	4.0
ND	12	0.43792	0.43467	0.81271	4.9
OD	13	0.26099	0.58170	0.79872	4.3
C3D	14	0.42454	0.53992	0.75902	3.8
C2D	15	0.32748	0.61790	0.75111	3.9



C ₁ D	16	0.33647	0.73194	0.65977	3.1
C ₆ D	17	0.31873	0.66866	0.51740	5.3
C ₅ D	18	0.41781	0.59165	0.52596	5.9
C ₄ D	19	0.48118	0.61273	0.67356	4.0
C ₈ D	20	0.26571	0.84639	0.66706	5.5
C ₇ D	21	0.45475	0.75345	0.70390	3.2
C ₁₀ D	22	0.49483	0.79274	0.84979	3.9
C ₉ D	23	0.49103	0.85409	0.61424	4.8
H ₆₁ D	24	0.25353	0.60683	0.49905	5.0
H ₆₂ D	25	0.30675	0.74258	0.44372	5.0
H ₅₁ D	26	0.39968	0.49168	0.50493	5.0
H ₅₂ D	27	0.45427	0.62890	0.45445	5.0
H ₄ D	28	0.55618	0.57426	0.69081	5.0
H ₈₁ D	29	0.20430	0.80040	0.62009	5.0
H ₈₂ D	30	0.27431	0.86615	0.76964	5.0
H ₈₃ D	31	0.27828	0.92647	0.62743	5.0
H ₁₀₁ D	32	0.57148	0.80681	0.84346	5.0
H ₁₀₂ D	33	0.49540	0.73648	0.93701	5.0
H ₁₀₃ D	34	0.46149	0.88528	0.85983	5.0
H ₉₁ D	35	0.42901	0.77705	0.56664	5.0
H ₉₂ D	36	0.48420	0.93868	0.60965	5.0
H ₉₃ D	37	0.54984	0.82259	0.59616	5.0

Tableau (VI-12)

Coordonnées des atomes et facteur de température des atomes d'hydrogène

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
CL	605	896	2305	-126	361	-402
C ₁₁	525	736	583	62	270	168
C ₁₂	725	736	937	200	338	-12
C ₁₃	597	1082	720	318	131	114
C ₁₄	468	1203	692	134	38	-34
C ₁₅	486	807	796	84	106	-70
C ₁₆	438	699	410	140	193	142
N	701	1137	1861	61	291	-0
O	330	1018	1904	-55	415	200
C ₃	305	405	932	41	204	-21
C ₂	339	611	862	24	157	7
C ₁	441	764	872	66	132	282
C ₆	754	680	1022	-45	117	-62
C ₅	522	933	669	-200	269	-278
C ₄	462	885	940	92	418	336
C ₈	612	705	2163	299	295	248
C ₇	576	847	745	150	436	294
C ₁₀	1111	1384	458	-495	47	-482
C ₉	689	648	1198	-106	383	60

Tableau (VI-13) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope

Les valeurs sont multipliées par 10⁵.



3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Du fait de l'affinement particulier, la géométrie de la molécule est identique pour les distances intramoléculaires et les angles de valence à celle de l'O-chloro phenyl imino camphre trouvée lors de l'étude du composé actif.

La conformation des molécules trouvées dans le cristal racémique (molécule de poids 0.72 et de poids 0.28) sont différentes entre elles et de celle du composé actif. Nous sommes en présence d'une seule et même molécule (molécule active droite par exemple) dont la conformation évolue suivant qu'elle est engagée dans un cristal actif ou racémique. Ce changement de conformation s'effectue par rotation du groupement camphre autour de la simple liaison C₁₆-N (figure VI-6), le chloro benzène étant fixe.

Au cours de l'étude de la carboxime nous avons déjà signalé des différences de conformation de ce type, mais il s'agissait d'une rotation du radical isopropylène (3 atomes de Carbone) autour de la simple liaison C₄-C₈(sp³-sp²) ce qui était logiquement concevable.

Les changements de conformation de la molécule d'Ortho chloro phenyl imino camphre comme il a été montré par M. FOULON font intervenir des rotations de plus de 100° [22] pour un ensemble d'atomes important (la molécule du camphre).

Deux cas peuvent se présenter, ou la molécule à plusieurs conformations possibles et c'est au moment de la cristallisation qu'une conformation particulière est favorisée, ou la rotation autour de la liaison C₁₆-N peut s'effectuer librement et par conséquent ce sont les forces intermoléculaires qui jouent le rôle décisif dans la détermination de la configuration optimale de la molécule.

Pour tenter de lever cette ambiguïté nous avons décidé d'évaluer l'énergie de conformation de la molécule de l'O-chloro phényl imino camphre par des calculs semi empiriques du type potentiel atome atome.

L'énergie de conformation peut s'écrire : [23] [11]

$$U_{\text{conf}} = U_{\text{ang}} + U_{\text{tors}} + U_{\text{conj}} + U_{\text{atomes non liés}}$$

où U_{ang} = énergie liée à la déformation angulaire

U_{tors} = énergie de torsion qui peut s'écrire à l'aide d'un potentiel de PITZER [24].

$$U_{\text{tors}} = \frac{U_0}{2} (1 + \cos n \phi)$$

n dépend de la symétrie de la rotation, ϕ est l'angle de rotation autour de la liaison $C_{16}-N$.

La valeur 7.8 kcal/mole est celle utilisée par YAN [25] dans l'étude du p-nitro benzyl-asparate.

U_{conj} = énergie de conjugaison

$$U_{\text{conj}} = E_c^0 \cos^2 \psi \text{ avec } E_c^0 \approx -9 \text{ kcal/mole}$$

ψ est l'angle de rotation autour de la liaison $C_{16}-N$.

$$U_{\text{atomes non liés}} = \sum_{i > j} \sum f(\vec{r}_{ij}) \text{ où } \vec{r}_{ij} = \vec{r}_j - \vec{r}_i$$

\vec{r}_j est le vecteur position de l'atome j .

L'énergie d'interactions d'atomes non liés est égale à la somme des interactions de tous les couples d'atomes non reliés à la même liaison. On admet dans ce cas des molécules organiques, le principe de l'additivité des interactions atome atome et on suppose que les atomes de même nature chimique agissent entre eux de la même façon, indépendamment de la molécule qu'ils constituent.

Un atome peut alors être considéré comme la superposition d'un "atome non lié" et d'une charge électrique x_e liée aux électrons des éléments engagés dans la liaison. Le caractère spécifique d'un atome dans une molécule déterminée sera fonction de cette charge résiduelle.

A. I. Kitaigorodski [26] a montré que les termes électrostatiques pouvaient être négligés sans inconvénients. Les interactions atome atome se réduisent donc aux seules interactions de Van der Waals, qui peuvent être décomposées en deux termes, un terme d'attraction et un terme de répulsion.

$$f(\vec{r}_{ij}) = - \frac{a_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{b_{ij} e^{-c_{ij} r_{ij}}}{r_{ij}^{d_{ij}}}$$

est un potentiel de Buckingham modifié avec $d_{ij} = 0, 6, 12$.

Les paramètres a_{ij} , b_{ij} , c_{ij} sont déterminés expérimentalement. Nous avons utilisé ceux de GIGLIO [27].

L'énergie est exprimée en Kcal par paire d'atomes si les longueurs sont en Angström.

Nous reportons ci-après les valeurs des potentiels utilisés.

	a_{ij}	b_{ij}	c_{ij}	d
C-C	327.0	301200.0	0.0	12
O-O	358.5	259000.0	0.0	12
N-N	354.0	387000.0	0.0	12
H-H	49.2	6600.0	4.08	0

Pour les interactions mixtes on utilise comme paramètres a , b , c les moyennes géométriques des termes respectifs des fonctions homonucléaires.

Dans la molécule de l'Ortho chloro phényl imino camphre,

on pourrait s'attendre à un phénomène de conjugaison entre les électrons Π du cycle benzénique et ceux de la double liaison C_3-N . On sait que la conjugaison est maximale si l'ensemble de la molécule est plane.

Du fait de l'empêchement stérique, le chloro benzène fait un angle de 63° avec le plan P_1 ($C_5 C_3 C_6 C_2$), ce qui a pour effet de diminuer très fortement la conjugaison, on note d'ailleurs que la liaison $C_{16}-N$ (1.43 \AA) n'a nullement le caractère d'une double liaison (1.35 \AA).

Ces considérations nous ont amené à négliger dans le calcul de l'énergie intramoléculaire le terme U_{conj} . La molécule étant indéformable nous avons également omis le terme U_{ang} .

A partir de la conformation de la molécule de poids 0.72 trouvé dans le cristal racémique, nous avons fait tourner la molécule du camphre autour de la liaison $C_{16}-N$. La figure (VI-7) représente les courbes U_{conf} en fonction de l'angle de rotation ϕ autour de la simple liaison $C_{16}-N$.

La courbe en trait plein est associée à l'énergie d'interaction entre atomes non liés. Comme le suggèrent certains auteurs, R. A. SCOTT & A. SCHERAGA [28] nous avons par la suite calculé U_{conf} en tenant compte du potentiel de PITZER qui exprime l'énergie d'échange des électrons de certaines liaisons. La courbe en pointillé représente l'énergie entre atomes non liés à laquelle nous avons ajouté l'énergie d'échange précédente.

Ce potentiel de Pitzer contribue à ajuster la hauteur de la barrière de potentiel entre deux configurations possibles, dans le cas des petites molécules (l'éthane).

La figure (VI-7) montre deux puits I et II, séparés par une zone interdite ou l'atome de Cl s'approche de H4 jusqu'à une distance de 0.35 \AA . La forme des puits à fonds plat, très large, présage de la possibilité pour la molécule de prendre des

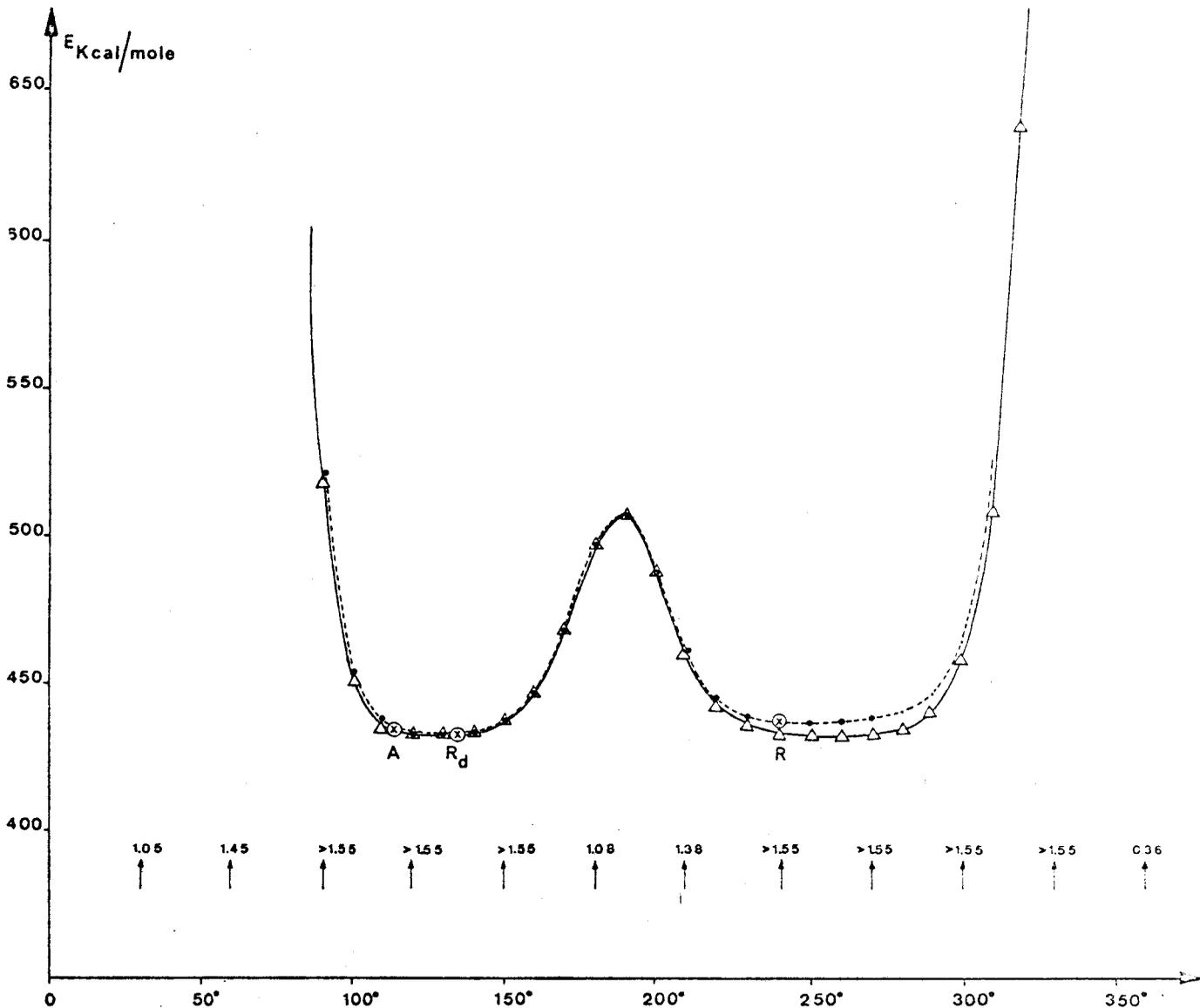


Figure VI-7 : Energie intramoléculaire en fonction de la rotation autour de $C_{16}-N$

A énergie de conformation de la molécule engagée dans le cristal actif.

R molécule du composé racémique, poids 0.72.

R_d molécule du composé racémique, poids 0.28.

La distance la plus courte entre 2 atomes pour chaque rotation est reportée.



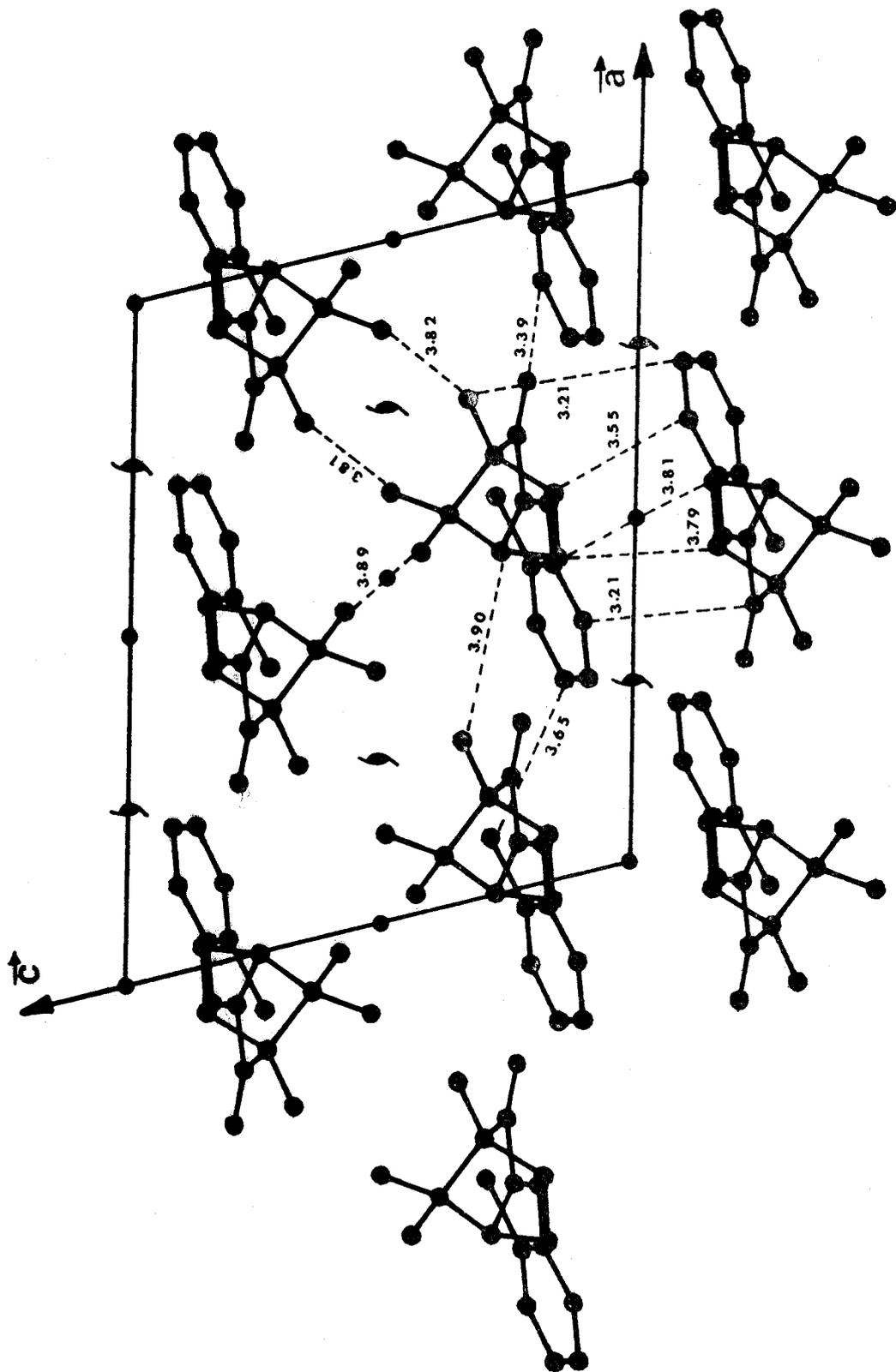


Figure VI-8 : Disposition des molécules dans la maille. Distances en Å.



configurations voisines, suivant l'encombrement des molécules dans le cristal. Dans le puits II nous avons deux configurations, l'une est celle de la molécule du cristal actif, l'autre représente la forme de la molécule désordonnée découverte dans la structure racémique.

Les angles de rotation pour passer d'une configuration moléculaire à l'autre correspondent aux valeurs trouvées lors de l'étude structurale de ces composés.

D'un bord à l'autre de chaque puits, la variation d'énergie reste inférieure à 1 Kcal/mole, c'est-à-dire de l'ordre de grandeur des variations de l'énergie de réseau, il en résulte que dans ce domaine la configuration définitive est fixée par l'environnement moléculaire. La barrière de potentiel séparant les deux puits à une hauteur de l'ordre de 60 Kcal/mole, deux atomes s'approchant à 1.07 Å l'un de l'autre, ce qui montre l'impossibilité pour la molécule de passer d'une configuration à l'autre à la température ordinaire.

b) Empilement

La structure a été projetée parallèlement à b, seule cette projection est favorable à une comparaison avec celle du composé actif, précédemment étudiée.

Sur la figure (VI-8) nous reportons les distances les plus courtes entre les atomes Cl N O C. L'ordre de grandeur de ces distances est comparable à celles trouvées pour l'énantiomère droit. La liste des plus courtes distances entre atomes d'hydrogène (tableau VI - 14) permet d'apprécier la compacité de la structure. Soulignons que les distances H-H sont en général plus courtes que dans le composé actif, ce qui est en accord avec la diminution du volume de la maille du composé inactif.

Dans cette structure il n'y a pas de liaisons hydrogènes, cependant les molécules paraissent plus fortement liées lorsqu'elles sont reliées par un centre de symétrie (figure VI-8).

H ₁₂	H ₅₂	1/010	2.86 Å
H ₁₂	H ₉₁	1/010	2.35 Å
H ₁₅	H ₁₃	2/102	2.58 Å
H ₁₃	H ₅₁	2/112	2.61 Å
H ₁₄	H ₅₂	2/112	2.50 Å
H ₄	H ₁₀₁	1/111	2.80 Å
H ₄	H ₈₁	2/010	2.42 Å
H ₈₂	H ₉₃	2/110	2.76 Å
H ₈₃	H ₁₀₂	2/001	2.53 Å
H ₁₀₁	H ₁₀₁	1/111	2.77 Å

Tableau (VI-14) : Nomenclature des positions équivalentes.

H_{12} H_{52} 1/010 signifie que l'atome H_{52} se trouve à la position équivalente 1, déplacée de $0 \times \vec{a}$, $1 \times \vec{b}$, $0 \times \vec{c}$

$$1 = x, y, z$$

$$2 = 1/2 - x, 1/2 + y, z$$

On peut décrire la structure comme étant constitué de deux chaînes parallèles à la direction [100], les groupements camphre d'une chaîne faisant face au chloro benzène de l'autre chaîne. Cet empilement particulier a été observé lors de l'étude du composé inactif, cependant ces ressemblances dans la disposition des molécules n'ont pas permis jusqu'à ce jour de dévoiler le mécanisme de formation des solutions solides à haute température.

VI - 4. CONCLUSION

L'étude structurale du système Ortho chloro phényl imino camphre établit sans ambiguïté, que les solutions solides n'existent pas à température ordinaire.

Si l'on se réfère au critère énoncé par A. I. Kitaigorodski, à savoir la similitude de la forme des molécules, un empilement du même type, des groupes d'espace identiques et un même nombre de molécules par maille, on constate que la seule condition non respectée est l'identité des groupes d'espace.

Lors d'une étude au microscope polarisant à platine chauffante, nous avons décelé une transition de phase vers 120°

pour le composé actif, donc très proche du point de fusion.

On peut imaginer à la lumière de ces résultats, une évolution des structures en fonction de la température, vers des groupes d'espace appartenant à un même système par exemple, hypothèses nécessaires pour expliquer l'existence des solutions solides à haute température. Nous espérons trouver suffisamment d'informations dans la résolution des structures à basse température, pour déceler cette évolution, mais jusqu'à ce jour le problème reste posé.

La structure désordonnée du cristal racémique témoigne cependant de la genèse mouvementée de ces cristaux, en rapport sans nul doute avec l'existence de solutions solides à haute température. La quasi impossibilité d'obtenir des cristaux mixtes vers 120° n'est pas pour faciliter le dénouement du problème.

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre en évidence trois configurations distinctes de la molécule, chacune d'entre elles représentant une molécule engagée dans un cristal.

CHAPITRE VII

LE SYSTEME CAMPHOROXIME

VII - 1. INTRODUCTION

Les Camphoroximes droite et gauche ont été examinées pour la première fois par MUTHMANN en 1889.

En 1897, FORSTER [29] reprenant les études de KIPPING et POPE fit une intéressante communication sur les dérivés du Camphre et en particulier sur la Camphoroxime.

"La différence dans la forme des habitus entre antipode et composé inactif, écrit-il, nous amène à penser que le composé racémique est un racémate vrai et non un pseudoracémate, c'est-à-dire une solution solide pour le mélange équimoléculaire.

En 1900, ADRIANI reprend soigneusement l'étude du système Camphoroxime, le diagramme d'équilibre redéterminé est celui d'une solution solide idéale où les températures de fusion des composés actifs et inactifs sont identiques.

Les observations faites au microscope polarisant sont riches d'enseignement, l'auteur remarque que les composés actifs et inactifs subissent des transformations lorsque la température s'abaisse du point de fusion à la température ordinaire (Fig. VII-1)

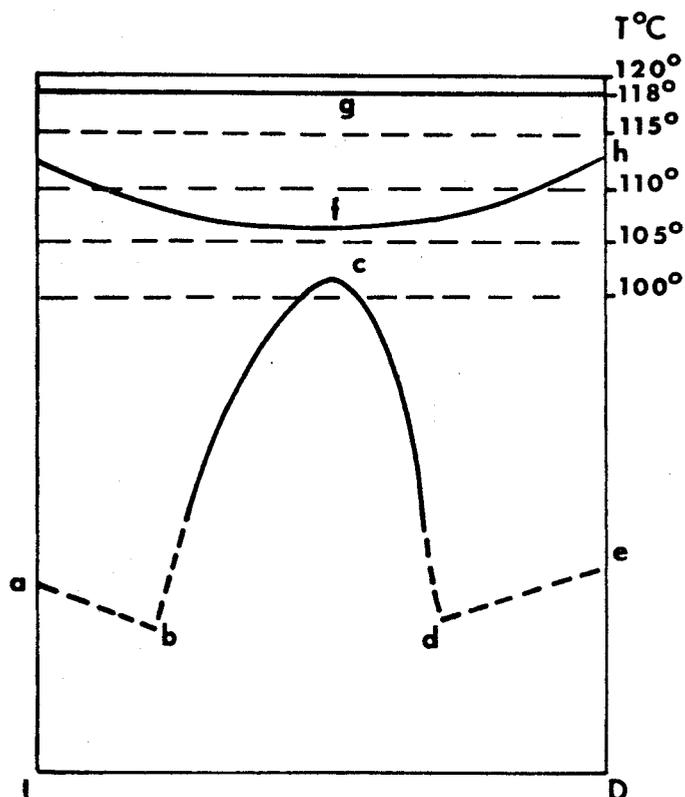


Figure VII-1 : Diagramme de phase des énantiomères de la camphoroxime.

Ces expériences révèlent que le composé actif est dimorphique alors que le composé inactif subit deux transitions. La dernière transition du composé inactif est interprétée par ADRIANI comme le passage à une forme racémique vraie et stable à basse température. Le retard à la transition de l'ordre d'une heure pour le mélange équimoléculaire passe à un jour puis une semaine pour des mélanges de 40/60 et 30/70 d'énantiomères droit et gauche.

Un mélange de composition 25/75 ne subit aucune transformation même après une attente de plusieurs semaines.

Récemment J. JACQUES et J. GABARD [3] ont établi le diagramme de solubilité des Camphoroximes D et L dans l'acétone à 25° (Figure VII - 2).

si les solutions solides n'existent pas à la température ordinaire, comment les transitions successives, lors du refroidissement vont-elles transformer un cristal désordonné (pseudoracémate pour le mélange racémique) en cristal ordonné ?

Ce cristal est-il complètement ordonné, ou a-t-il gardé quelques anomalies en rapport avec son état à la solidification ?

Ces réflexions intrigantes et la perspective de pouvoir déterminer la conformation d'une molécule comme le Camphre nous ont amenés à entreprendre ce travail.

Pour le système Camphoroxime, deux structures ont pu être résolues.

VII - 2. LA CAMPHOROXIME ACTIVE $C_{10}H_{17}NO$

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

La (-) Camphoroxime a été préparée entre autres par E. BECKMANN à partir du + Camphre [30]. La température de fusion $F = 115^{\circ}$. Le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{20} = -42^{\circ}40$ (éthanol absolu, $c = 20$). Les cristaux sont des parallélépipèdes très voisins du cube, ils sont transparents et s'obtiennent très facilement en évaporant une solution saturée de Camphoroxime dans le méthanol aqueux à 20° . Les cristaux sont conservés dans des tubes de Lindemann scellés. Les paramètres de la maille élémentaire déterminés à partir des clichés de Weissenberg et de cristal tournant ont été affinés en utilisant les angles 2θ mesurés sur des clichés de poudre enregistrés sur une chambre Seemann Bohlin.

$$\begin{array}{lll} a = 11,99 \text{ \AA} & b = 12,08 \text{ \AA} & c = 7,17 \text{ \AA} \\ 13 = 96^{\circ}98 & & \\ V = 1030 \text{ \AA}^3 & D_{\text{mes}} = 1,03 \text{ g/cm}^3 & D_{\text{cal}} = 1,07 \text{ g/cm}^3 \\ Z = 4 & k = 0.675 & \epsilon = 0.72 \end{array}$$

Le groupe d'espace est $P2_1$. 1971 réflexions indépendantes ont été mesurées à la température de $20^\circ (\pm 2)$ par la méthode de Weissenberg en équi inclinaison en utilisant la technique des films multiples. Pour chaque strate les valeurs des intensités lues sur les cinq films ont été remises à l'échelle et corrigées du facteur de Lorentz polarisation.

La structure a été résolue en employant la chaîne de programmes associée au Multan. Nous reportons ci-après quelques résultats caractéristiques de l'étude structurale par la méthode de la multirésolution. Les moyennes statistiques et la distribution des facteurs de structure normalisés sont données par le tableau (VII-1).

	Expérience	THEORIE	
		Non centré	Centré
$\langle E ^2 \rangle$	0.9997	1.0	1.0
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	0.8077	0.736	0.968
$\langle E \rangle$	0.8478	0.886	0.798
Pourcentage de E supérieurs à	3.0	0,3 %	0,01 %
	2.0	2,0 %	1,8 %
	1.0	34,5 %	37 %
			0,3 %
			5 %
			32 %

Tableau (VII-1)

Les résultats expérimentaux semblent en faveur d'une structure non centrée.

Valeurs moyennes des $|E|^2$ par groupe de parité

hkl	ppp	ipp	pip	iip	ppi	ipi	pii	pii	Ensemble des hkl
$\langle E ^2 \rangle$	1.07	0.99	0.97	1.09	0.88	1.03	1.02	0.95	0.99

Tableau (VII-2)

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Reflexions d'indices hkl			E	Phases en degré	Type de réflexion
1	10	0	0	3.80	180	Σ_1
2	11	2	0	3.65	45	énantiomorphe } ORIGINE
4	13	0	1	3.36	360	
69	9	5	3	1.89	360	
9	1	4	3	2.83	($\pm 45, \pm 135$)	} Réflexions de l'ensemble de départ
10	2	4	2	2.80	($\pm 45, \pm 135$)	
54	4	0	5	1.96	(0, Π)	

Tableau (VII-3)

Maxima et minima des figures de mérites calculées par FASTAN

	ABS FOM	PSI ZERO	RESID	COMBINED FOM
Maxima	1.138	0.870×10^3	43.47	2.061
Minima	1.041	0.3374×10^3	39.72	0.644

Tableau (VII-4)

Parmi les 32 solutions, celle ayant les figures de mérite suivantes :

ABS FOM = 1.041 RESID = 42.12
 PSI ZERO = 42.12 COMBINED FOM = 1.359

a permis de localiser tous les atomes des deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique.

Notons, nous l'avons signalé lors de l'étude de la structure de la Benzoyl carboxime active, que le test PSI ZERO est particulièrement sélectif dans le cas de structure non centrée.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

La solution précédente a été affinée par moindres carrés en utilisant le programme ORION.

Les facteurs de diffusion atomique des carbone, oxygène, azote et hydrogène sont ceux de HANSON, HERMAN, LEA, SKILLMAN [7].

Les coordonnées atomiques, les facteurs de température isotropes des 24 atomes et les 5 facteurs d'échelle ont été introduits dans une première série de cycles d'affinement. Lorsque la convergence a été atteinte, c'est-à-dire pour un

$$R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} = 0,15$$

nous avons affiné les facteurs de température anisotropes et après plusieurs cycles, le coefficient de véracité est passé à 10.5 pour les 1171 plans les plus intenses.

Les atomes d'hydrogène ont été localisés en partie sur une série différence et pour certains par le calcul. Nous avons attribué à chaque atome d'hydrogène un coefficient de température isotrope égal au B du carbone ou de l'oxygène porteur.

Quelques cycles d'affinement supplémentaires sur les atomes les plus lourds font descendre le R à la valeur de 0.077. Nous n'avons pas employé de schéma de pondération au cours de l'affinement. Les coordonnées finales et les paramètres thermiques sont reportés dans les tableaux (VII - 5, VII - 6).

Atome	X/A (σ)	Y/B (σ)	Z/C (σ)	B(\AA^2)
O	0.25932 (42)	0.09227 (00)	0.43006 (83)	
N	0.35047 (52)	0.11837 (73)	0.33387 (98)	
C ₂	0.43626 (56)	0.06030 (70)	0.39815 (100)	
C ₁	0.54712 (60)	0.07202 (77)	0.32706 (110)	
C ₆	0.62661 (76)	0.13061 (91)	0.48275 (142)	
C ₅	0.64948 (93)	0.03553 (119)	0.64162 (166)	
C ₄	0.57706 (68)	-0.06110 (89)	0.54907 (122)	
C ₃	0.45386 (71)	-0.02493 (85)	0.55887 (138)	
C ₈	0.53628 (81)	0.12924 (110)	0.13557 (162)	
C ₇	0.58938 (61)	-0.05233 (82)	0.34987 (108)	
C ₉	0.51483 (94)	-0.13457 (89)	0.21610 (160)	
C ₁₀	0.70980 (75)	-0.06917 (101)	0.30911 (143)	
O.	-0.22832 (42)	0.77692 (64)	0.91276 (80)	
N.	-0.14281 (50)	0.76426 (74)	0.80130 (91)	
C ₂ .	-0.06271 (59)	0.83807 (77)	0.84450 (100)	
C ₁ .	0.03766 (61)	0.84401 (80)	0.75361 (106)	
C ₆ .	0.02094 (71)	0.95155 (100)	0.62840 (117)	
C ₅ .	0.03047 (94)	1.04751 (93)	0.76862 (181)	
C ₄ .	0.05265 (79)	0.98971 (90)	0.96475 (135)	
C ₃ .	-0.05621 (69)	0.93121 (95)	0.99237 (122)	
C ₈ .	0.06249 (87)	0.73775 (117)	0.65271 (196)	
C ₇ .	0.12682 (64)	0.88645 (85)	0.91921 (109)	
C ₁₀ .	0.24053 (68)	0.91926 (99)	0.86490 (136)	
C ₉ .	0.15174 (96)	0.80043 (129)	1.08286 (183)	
H	0.19700	0.12500	0.34300	3.3
★ H ₈₁	0.61000	0.11500	0.06700	4.6
★ H ₈₂	0.46500	0.08900	0.03900	4.6
★ H ₈₃	0.51700	0.21400	0.14100	4.6
H ₆₁	0.70300	0.14800	0.43700	3.5
H ₆₂	0.58600	0.19600	0.53100	3.5
H ₅₁	0.72800	0.00700	0.71800	4.6
H ₅₂	0.62300	0.08800	0.71800	4.6
H ₄	0.60400	-0.14400	0.62500	2.6
H ₃₁	0.40700	-0.08100	0.53100	2.9
H ₃₂	0.43800	0.01400	0.65600	2.9
★ H ₉₁	0.47900	-0.19400	0.29900	5.1
★ H ₉₂	0.44900	-0.08500	0.13400	5.1
★ H ₉₃	0.56500	-0.17200	0.12100	5.1
★ H ₁₀₁	0.71400	-0.06800	0.15800	4.4
★ H ₁₀₂	0.74400	-0.14600	0.36600	4.4
★ H ₁₀₃	0.76100	0.00001	0.37200	4.4
H.	-0.30250	0.73700	0.84300	3.4
★ H ₈₁ .	-0.01500	0.69500	0.59800	6.4
★ H ₈₂ .	0.11200	0.75100	0.54300	6.4
★ H ₈₃ .	0.10900	0.67800	0.75500	6.4
H ₆₁ .	0.08000	0.95500	0.53100	3.4
H ₆₂ .	-0.04900	0.94800	0.53100	3.4
H ₅₁ .	0.08000	1.10000	0.71800	5.3
H ₅₂ .	-0.03000	1.10000	0.81200	5.3
H ₄ .	0.09800	1.04000	1.05900	3.2
H ₃₁ .	-0.06100	0.87000	1.09300	2.6



H ₃₂ .	-0.12900	0.98500	0.93700	2.6
★ H ₉₁ .	0.07600	0.78000	1.13700	6.1
★ H ₉₂ .	0.21400	0.83300	1.18700	6.1
★ H ₉₃ .	0.18500	0.72500	1.02200	6.1
★ H ₁₀₁ .	0.28100	0.84400	0.81500	3.7
★ H ₁₀₂ .	0.23200	0.97900	0.75300	3.7
★ H ₁₀₃ .	0.29400	0.95100	0.98400	3.7

Tableau (VII - 5)

Coordonnées des atomes et facteurs de température isotrope des atomes d'hydrogène.

★ Atomes dont les coordonnées ont été réajustées.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
O	385 (43)	916 (54)	1876(182)	150 (42)	381 (74)	439 (85)
N	366 (52)	600 (55)	1288(184)	92 (46)	57 (81)	- 69 (86)
C ₂	299 (53)	352 (53)	244(183)	20 (43)	40 (80)	- 48 (81)
C ₁	357 (58)	558 (62)	478(192)	22 (51)	120 (87)	82 (93)
C ₆	583 (81)	782 (81)	1942(295)	-132 (71)	20(128)	- 487(135)
C ₅	644 (99)	1559(131)	2159(344)	125 (94)	- 454(159)	- 850(177)
C ₄	484 (69)	833 (80)	1014(239)	240 (66)	- 110(106)	681(118)
C ₃	480 (73)	766 (79)	1801(266)	119 (60)	233(113)	677(119)
C ₈	645 (84)	1417(143)	2535(355)	26 (93)	676(144)	1173(190)
C ₇	353 (58)	628 (64)	547(220)	90 (54)	- 93 (92)	- 141(101)
C ₉	977(116)	587 (86)	2788(345)	34 (83)	- 24(162)	- 811(145)
C ₁₀	499 (75)	1125(112)	2134(333)	170 (80)	174(134)	- 145(168)
O.	410 (41)	1052 (53)	1531(157)	-227 (42)	326 (67)	- 503 (79)
N.	397 (47)	645 (53)	980(170)	- 88 (44)	- 20 (75)	- 191 (80)
C ₂ .	397 (55)	495 (55)	141(169)	- 37 (47)	- 46 (78)	- 91 (83)
C ₁ .	356 (55)	705 (62)	241(180)	- 60 (51)	104 (81)	- 293 (92)
C ₆ .	547 (73)	1097 (91)	601(216)	-120 (72)	- 238(105)	329(128)
C ₅ .	802 (97)	699 (80)	3376(375)	26 (72)	318(160)	421(140)
C ₄ .	719 (82)	743 (80)	1388(267)	-292 (67)	200(120)	- 522(121)
C ₃ .	511 (70)	923 (80)	1245(247)	-226 (64)	221(106)	- 540(121)
C ₈ .	694 (95)	1379(146)	4489(542)	- 75 (98)	1025(193)	-1262(239)
C ₇ .	394 (59)	829 (69)	377(189)	- 93 (54)	- 113 (88)	508 (96)
C ₁₀ .	282 (60)	1332(105)	1805(289)	-209 (65)	- 134(109)	680(140)
C ₉ .	706 (95)	1992(184)	3896(415)	- 19(108)	- 220(165)	2406(241)

Tableau (VII - 6) : Coefficients d'agitation thermique anisotropes et écarts-type correspondants.
Les valeurs sont $\times 10^5$.



3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Les distances intramoléculaires et les angles de valence pour les atomes C N O sont reportés sur la figure VII - 4.

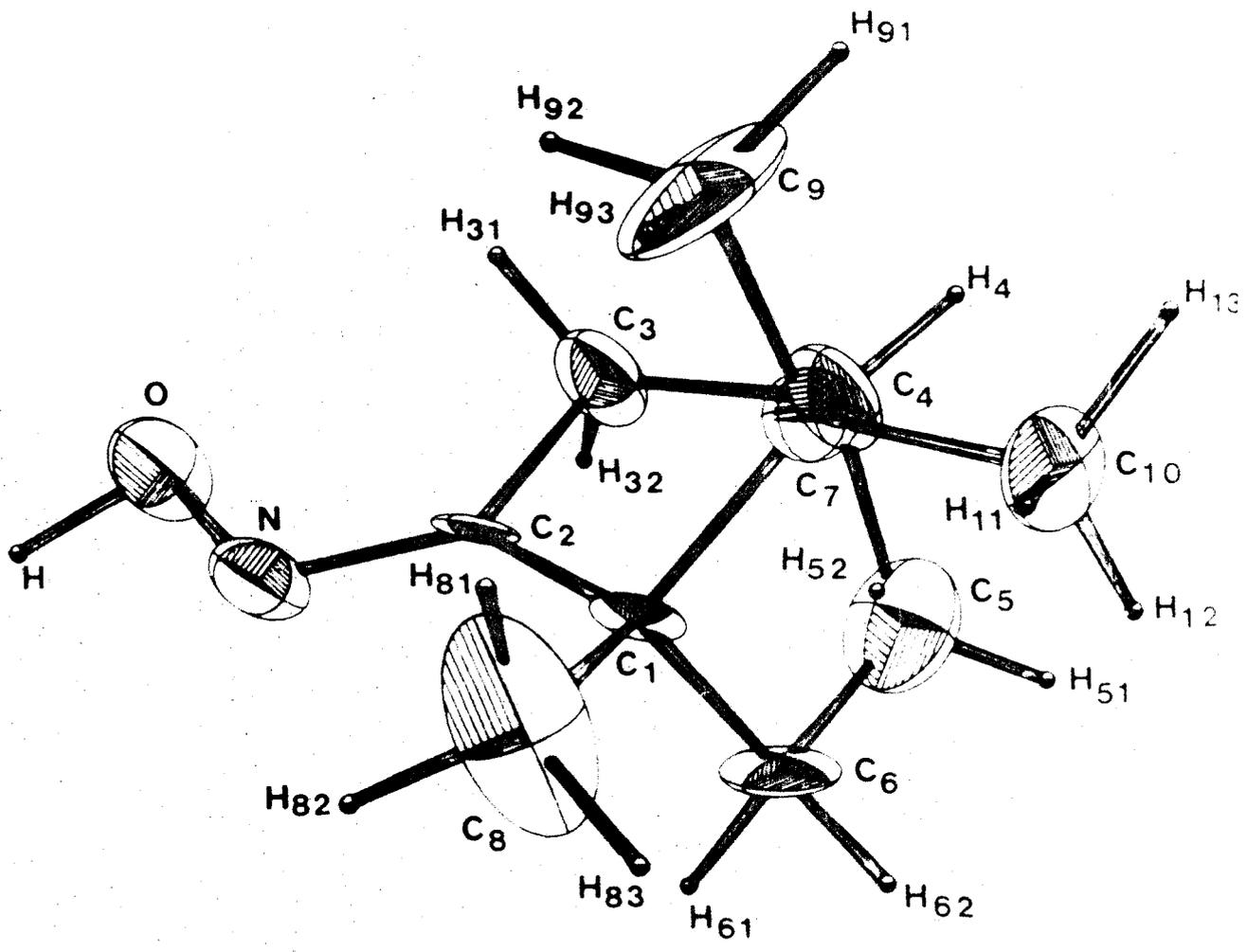


Figure VII - 3 : Structure de la Camphoroxime (cristal actif)
Ellipsoïdes thermiques.



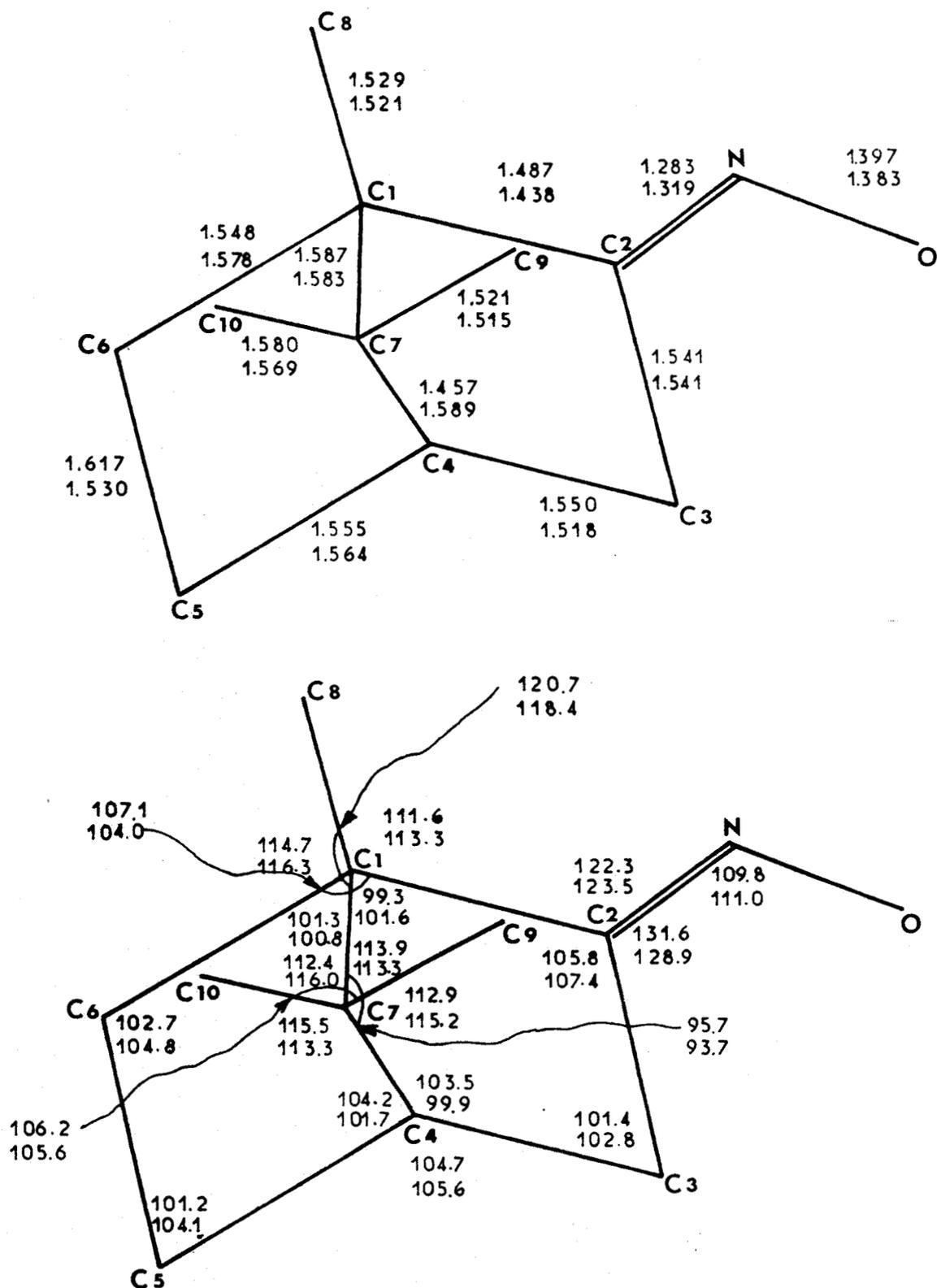


Figure VII - 4 : Distances intramoléculaires et angles de valence.

Les valeurs supérieures ont rapport à la molécule 1 et les valeurs inférieures à la molécule 2.

Les écarts type varient entre 0.008 - 0.016 Å pour les distances et 0°6 - 0°8 pour les angles.



La vue en perspective figure VII - 3 montre la stérochimie de la molécule. Les coefficients de Debye Waller sont représentés graphiquement par les ellipsoïdes de déplacements thermiques contenant 50 % de la densité de probabilité. La longueur des liaisons C-H varient entre 0.88 et 1.16 Å. Les angles et les distances des hydrogènes des méthyles ont été réajustés.

Les conformations des deux molécules de l'unité asymétrique sont légèrement différentes. Sur la figure VII - 4, on peut noter deux écarts importants sur les distances entre les atomes C₆-C₅ et C₄-C₇.

La conformation de la molécule II (O. N. etc...) semble la plus probable et peut être comparée à celle observée dans le cristal actif de l'orthochlorophényl imino camphre (voir chapitre VI).

Nous reportons les équations des plans moyens caractéristiques des deux molécules trouvées dans l'unité asymétrique (tableau VII - 7).

Plan P₁ (C₂ C₆ C₅ C₃)

$$0.308 x - 0.640 y - 0.703 z + 0.473 = 0$$

Plan P₂ (C₇ C₉ C₁₀)

$$-0.126 x + 0.707 y - 0.694 z + 2.480 = 0$$

Plan P₃ (C₁ C₇ C₄ C₈)

$$-0.938 x - 0.330 y - 0.105 z + 6.537 = 0$$

Plan P₁. (C₂.C₆.C₅.C₃.)

$$0.905 x - 0.322 y + 0.276 z + 2.245 = 0$$

Plan P₂. (C₇.C₉.C₁₀.)

$$-0.055 x - 0.774 y - 0.665 z + 12.3 = 0$$

Plan P₃. (C₁.C₇.C₄.C₈.)

$$-0.437 x - 0.546 y + 0.714 z + 1.930 = 0$$

$P_1 (C_2 C_6 C_5 C_3)$	$\angle P_2 (C_7 C_9 C_{10})$	= $89^\circ 82$
$P_1 (C_2 C_6 C_5 C_3)$	$\angle P_3 (C_1 C_7 C_4 C_8)$	= <u>$89^\circ 76$</u>
$P_2 (C_7 C_9 C_{10})$	$\angle P_3 (C_1 C_7 C_4 C_8)$	= $87^\circ 58$
$P_1 (C_2 C_6 C_5 C_3)$	$\angle P_2 (C_7 C_9 C_{10})$	= $89^\circ 64$
$P_1 (C_2 C_6 C_5 C_3)$	$\angle P_3 (C_1 C_7 C_4 C_8)$	= <u>$88^\circ 73$</u>
$P_2 (C_7 C_9 C_{10})$	$\angle P_3 (C_1 C_7 C_4 C_8)$	= $87^\circ 43$

\angle doit se lire angle entre

Tableau (VII-7) : Equations des plans moyens et angles dièdres entre ces plans.

La comparaison des résultats du tableau VII - 7 confirme la légère différence de conformation entre les deux molécules.

Nous avancerons une explication de cette anomalie au cours de la description de la structure racémique.

b) Empilement

Toutes les distances intermoléculaires entre atomes C N O sont supérieures à la somme des rayons de Van der Waals exception faite de celles entre les atomes impliqués dans les liaisons hydrogènes. Nous reportons sur la figure VII - 5 les plus courtes distances entre les atomes les plus lourds. Une liste des plus courtes distances entre atomes d'hydrogène (tableau VII - 8) permet de se rendre compte de l'empilement des molécules dans le cristal. Les valeurs marquées d'une * sont inférieures à $2 R_{H-H}$, mais elles demeurent au-dessus de l'extrême limite qui est égale à 1.9 \AA [31] .

Le contenu de la maille peut être décrit par des chaînes de molécules sensiblement parallèles à la direction [101]. Les chaînes sont constituées de dimères reliés les uns aux autres par un axe hélicoïdal 2_1 . La cohésion des dimères résulte des deux fortes liaisons hydrogènes O-H ... N, et la stabilité de l'édifice

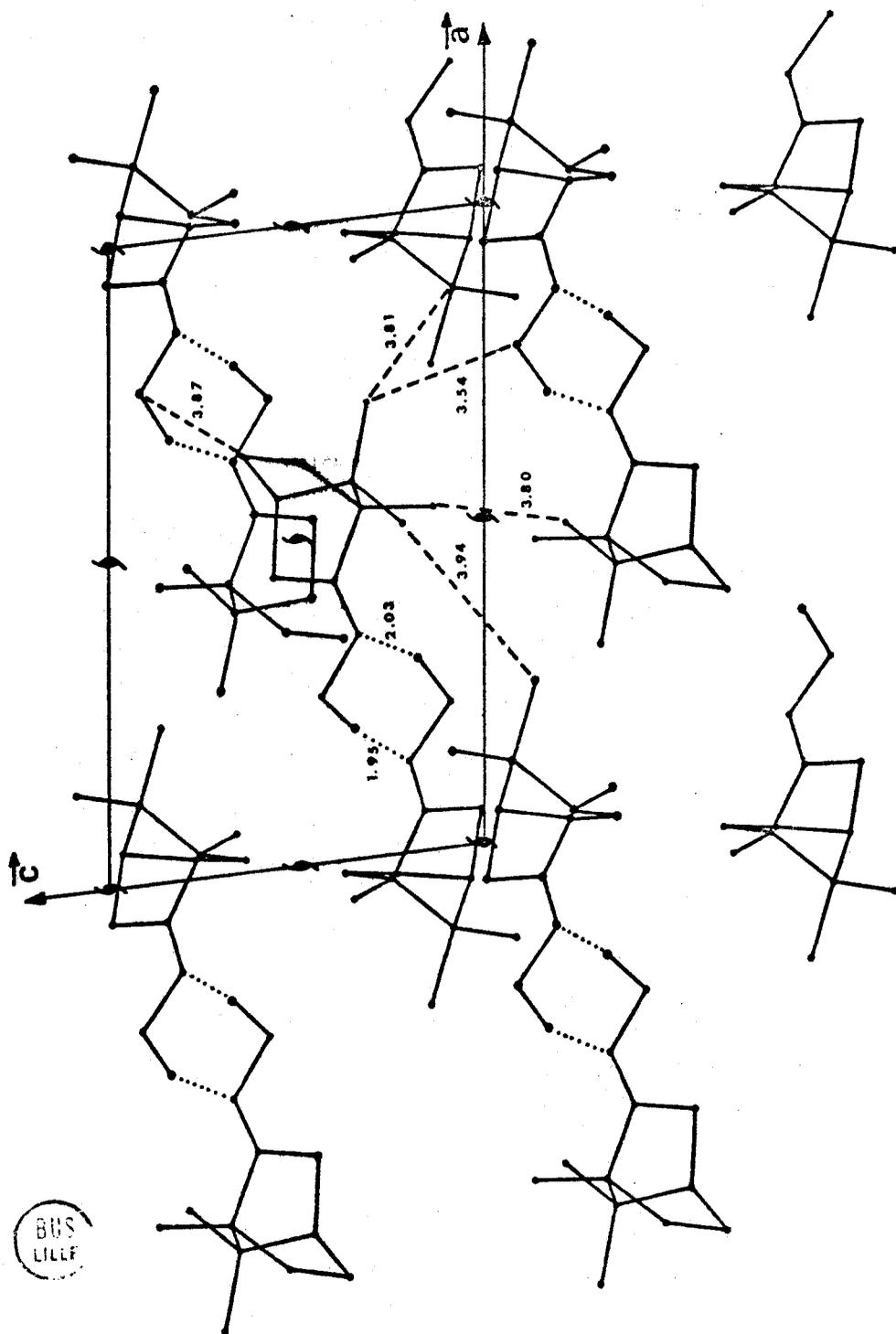


Figure VII - 5 : Disposition des molécules dans la maille. Distances en Å.

crystallin est assurée par des liaisons du type Van der Waals très fortes, en effet la distance C₃-H₉₁ entre les deux molécules reliées par l'axe 2₁ (1/2, 1/2, 1/2) est égale à 3.0 Å, c'est-à-dire l'équivalent de R_{C-C} + R_{H-H}.

H-H ₄	1/00 $\bar{1}$	2.45 Å
H-H.	2/001	2.36 Å
H-H ₈₁ .	2/00 $\bar{1}$	2.42 Å
H ₈₁ -H ₅₂	1/00 $\bar{1}$	2.54 Å
H ₈₂ -H ₁₀₃	1/00 $\bar{1}$	2.63 Å
H ₈₂ -H ₉₃	2/100	2.43 Å
H ₃₁ -H ₈₂ .	2/101	2.52 Å
H ₆₁ -H ₈₃ .	2/101	2.53 Å
H ₈₃ -H.	2/001	2.61 Å
H ₆₂ -H ₉₁	2/10 $\bar{1}$	2.02 *
H ₅₁ -H ₃₂ .	1/1 $\bar{1}$ 0	2.19 *
H ₄ -H.	1/1 $\bar{1}$ 0	2.31
H ₉₂ -H ₁₀₃ .	1/0 $\bar{1}$ $\bar{1}$	2.07 *
H ₁₀₁ -H ₃₂ .	1/1 $\bar{1}$ $\bar{1}$	2.66
H ₁₀₃ -H ₆₂ .	1/1 $\bar{1}$ 0	2.50
H ₈₁ .-H ₅₁ .	2/001	2.57
H ₅₂ .-H ₉₁ .	2/002	2.28
H ₁₀₂ .-H ₃₂	1/010	2.68

Tableau (VII-8) : Nomenclature des positions équivalentes.

H-H₄. 1/00 $\bar{1}$ signifie que l'atome H₄ se trouve à la position équivalente 1 déplacée de $0 \times \vec{a}$, $0 \times \vec{b}$, $\bar{1}\vec{c}$.

1 = x, y, z.

2 = -x, 1/2 + y, -z.

VII - 3. LA CAMPHOROXIME RACEMIQUE C₁₀ H₁₇ N O

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Elle a été fabriquée par J. JACQUES à partir de 3 grammes de camphre racémique auxquels on ajoute 2 grammes de chlorhydrate d'hydroxylamine, 2,3 cm³ de soude 10 N, 7,5 cm³ d'eau et 8 cm³ d'alcool. Ce mélange est chauffé pendant 20 heures à reflux. On recristallise dans du méthanol aqueux. Les cristaux se présentent comme des parallélépipèdes transparents très aplatis suivant une face et différent fortement des échantillons bien développés du composé actif.

Les monocristaux difficiles à former se sublime à l'air libre en moins de trois jours et doivent être conservés dans un tube de Lindemann durant la durée de l'enregistrement.

1986 réflexions indépendantes ont été enregistrées sur diffractomètre Philips au laboratoire de C. PASCARD à Gif-sur-Yvette.

La collection des données a été faite à la température de 20° (± 1). Les paramètres de la maille sont :

$$a = 11.104 \text{ \AA} \quad b = 10.907 \text{ \AA} \quad c = 8.394 \text{ \AA}$$

$$B = 94.20 \text{ degrés} \quad V = 1013 \text{ \AA}^3$$

$$D_{mes} = 1.03 \text{ g/cm}^3$$

$$D_{cal} = 1.09 \text{ g/cm}^3 \quad Z = 4 \quad k = 0,687$$

Le groupe d'espace est $P2_1$.

Les intensités diffractées ont été corrigées du facteur de Lorentz et de polarisation, la structure a été résolue en utilisant comme pour le composé actif la chaîne de programme associés au MULTAN. Le tableau ci-dessous résume les résultats caractéristiques de l'étude de cette structure par la méthode de la multirésolution.

	Expérience	THEORIE	
		Non centré	Centré
$\langle E ^2 \rangle$	0.999	1.0	1.0
$\langle E ^2 - 1 \rangle$	1.139	0.736	0.968
$\langle E \rangle$	0.685	0.886	0.798
Pourcentage de E supérieurs à	3.0	1 %	0,01 %
	2.0	6 %	1,8 %
	1.0	28,8 %	37 %

Tableau (VII-9)

La statistique de la répartition des E semble en faveur d'une structure à caractère centrosymétrique, or comme nous l'avons annoncé, le groupe d'espace est $P2_1$.

Les pourcentages de E supérieurs à 2.0 et 3.0 concordent assez bien avec les valeurs théoriques des structures centrées.

Nous avons observé après la résolution de la structure que la position des molécules dans la maille pouvait être décrite dans un groupe proche de $P2_1/n$. Les écarts les plus importants étant de l'ordre de 0.6 Å sur la coordonnée Y des atomes.

Ces considérations justifient par conséquent les résultats statistiques obtenus ci-dessus. Cependant un essai de résolution de cette structure dans le groupe $P2_1/n$ n'a pas abouti.

Valeurs moyennes des $|E|^2$ par groupe de parité

hkl	ppp	ipp	pip	iip	ppi	ipi	pii	iii	Ensemble des hkl
$\langle E ^2 \rangle$	0.83	1.01	1.05	1.05	0.93	1.14	0.92	0.97	0.99

Tableau (VII-10)

RESULTATS DE SIGMA 2 ET CONVERGE

Code	Réflexions d'indices hkl			E	Phases en degré	Type de réflexion
8	2	0	6	3.37	180	} Σ_1
144	10	0	2	1.89	360	
5	8	4	3	3.62	45	} $O_{RIGLINE}$
7	10	1	0	3.55	360	
24	5	0	1	2.97	360	
3	4	0	8	3.73	(0, Π)	} Réflexions de l'ensemble de départ
4	4	5	5	3.63	($\pm 45, \pm 135$)	
117	5	4	4	2.03	($\pm 45, \pm 135$)	

Tableau (VII-11)

Maxima et minima des figures de mérites
calculées par FASTAN

	ABS FOM	PSI ZERO	RESID	COMBINED FOM
Maxima	1.052	0.498×10^3	30.77	2.964
Minima	0.790	0.325×10^3	18.71	0.162

Tableau (VII-12)

Parmi les 32 solutions, celle ayant les figures de mérite ci-dessous :

ABS FOM = 1.052

PSI ZERO = 0.325×10^3

RESID = 19.13

COMBINED FOM = 2.96

a permis de localiser tous les atomes des deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique.

Notons au passage que dans cet exemple, les résultats des différents tests sont concordants quant au choix de la meilleure solution.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

a) Affinement atomique

Les deux molécules indépendantes correspondant à la meilleure solution ont été affinées en utilisant le programme ORION. Les facteurs de diffusion atomiques sont ceux définis lors de la description de l'affinement du composé actif.

Les coordonnées atomiques, les facteurs de température isotropes des 24 atomes et le facteur d'échelle ont été introduits dans une première série de cycles d'affinement. La valeur du coefficient de reliabilité R atteint 17,8 % pour les 1110 réflexions les plus intenses. A ce stade tous les coefficients de température

isotropes sont positifs et varient entre 3 et 4 Å², sauf pour les atomes C₆, C₅, C₈ où les facteurs d'agitation thermique atteignent des valeurs voisines de 6 Å². Un calcul de distances intramoléculaires révèle des anomalies dans les distances de liaison entre les atomes fortement agités.

Les valeurs des liaisons du type sp³ sp³ entre les carbones C₁-C₆ et C₄-C₅ sont respectivement 1,83 et 1,82 Å.

L'observation d'anomalies identiques dans l'étude structurale de l'orthochlorophenyl imino camphre, a orienté nos recherches vers la mise en évidence d'une molécule désordonnée qui occuperait le même site que la molécule perturbée.

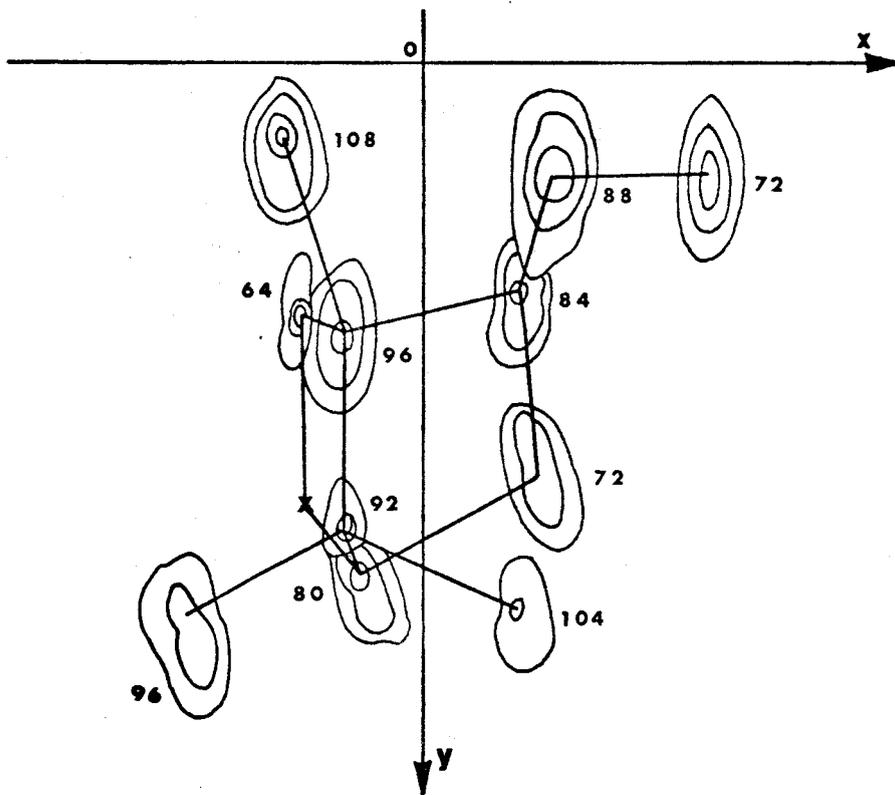
b) Affinement par blocs rigides

Nous utilisons toujours la même stratégie, à savoir que dans un premier temps les deux molécules trouvées dans l'unité asymétrique sont ajustées sur la molécule du même type découverte dans la structure active.

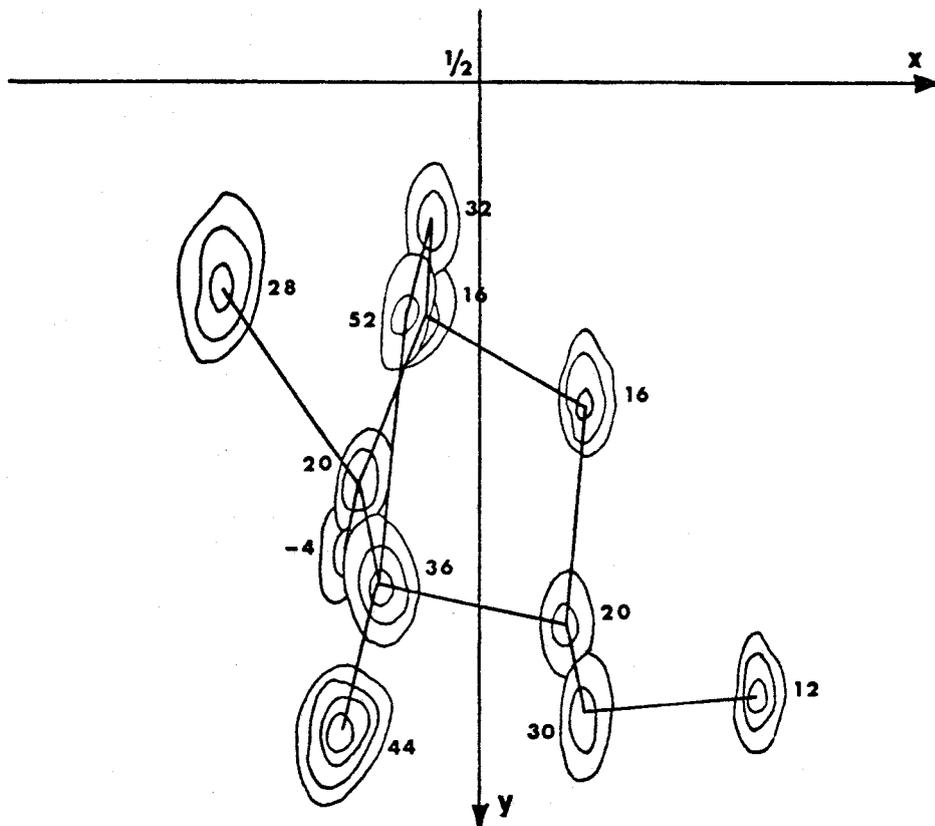
Nous faisons toujours l'hypothèse qu'une molécule garde la même conformation quelque soit le cristal où elle est engagée (cristal actif ou racémique).

Dans ce cas particulier, la structure étant racémique dans un groupe P2₁, l'unité asymétrique contient les deux inverses optiques, ce qui nécessite au cours du réajustement d'introduire par exemple la molécule gauche, en prenant les coordonnées symétriques par rapport à l'origine de la maille, de la molécule droite.

Dans la molécule de la Camphoroxime aucune partie sauf les radicaux méthyles ne peut tourner librement autour d'une simple liaison, ce qui facilite grandement l'ajustement. A partir de cette étape les molécules rigides pourront seulement tourner ou se déplacer les unes par rapport aux autres.



- a : inverse optique



- b : molécule identique

Figure VII - 6 : Densité électronique au niveau des atomes appartenant aux molécules «désordonnées» (série différence).



Une série d'affinements où les coefficients de température anisotropes sont introduits, fait descendre le R jusqu'à 13 % pour les 993 plans les plus forts. Tous les atomes d'hydrogène ont été positionnés même ceux des radicaux méthyles en reconstituant toutefois le tétraèdre C-CH₃.

La série différence réalisée pour la valeur R = 0.13 exhibe un nombre de pics (Figure VII - 6a) localisés sur le même site que la molécule fortement agitée, pics dont les distances sont compatibles avec celles d'une molécule que l'on peut identifier comme étant l'inverse optique de la molécule originale. L'introduction des coordonnées de cette molécule après ajustement de cette dernière, avec un poids de 0.15 pour chaque atome, fait passer le coefficient de véracité à 11.6 %. Une nouvelle série différence à ce stade montre des pics de densité électronique au niveau du site occupé par la molécule II de l'unité asymétrique, (voir figure VII - 6b) l'ensemble de ces pics dessinant une molécule du même type mais légèrement décalée. Plusieurs cycles d'affinement ont été effectués pour différents facteurs d'occupation (0.10, 0.20) la valeur du R et l'aspect de la série différence pour chaque essai semblent indiquer que le coefficient d'occupation varie entre 0.15 et 0.20.

La valeur finale 0.18 introduite, permet d'atteindre un facteur égal à 10.5 % pour toutes les réflexions supérieures à $4\sigma(I)$.

Les réflexions très fortes $10\bar{1}$ et $11\bar{1}$ ont été retirées, l'écart entre les facteurs de structure calculés et observés étant trop important. Ce désaccord peut être attribué au phénomène d'extinction secondaire. Les coordonnées des atomes et les coefficients d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux (VII-13, VII-14).

Atome		X/A	Y/B	Z/C
O	1	0.25564	0.07019	0.63323
N	2	0.15727	0.06197	0.72402
C ₂	3	0.07915	0.15081	0.68907
C ₁	4	-0.03268	0.16567	0.76010
C ₆	5	-0.01039	0.28260	0.86968
C ₅	6	-0.00738	0.38904	0.75701
C ₄	7	-0.02636	0.32840	0.58738
C ₃	8	0.08708	0.25652	0.56634
C ₈	9	-0.07435	0.04647	0.83984
C ₇	10	-0.11688	0.22069	0.62028
C ₁₀	11	-0.24041	0.26614	0.66600
C ₉	12	-0.14527	0.12913	0.47724
O.	13	0.75062	0.35814	0.11717
N.	14	0.64925	0.37550	0.20026
C ₂ .	15	0.57360	0.28257	0.17952
C ₁ .	16	0.45976	0.27455	0.24693
C ₆ .	17	0.48100	0.17175	0.37900
C ₅ .	18	0.48934	0.05364	0.28904
C ₄ .	19	0.47424	0.09393	0.10908
C ₃ .	20	0.58714	0.16414	0.07975
C ₈ .	21	0.41350	0.40086	0.30010
C ₇ .	22	0.38356	0.20288	0.11595
C ₁₀ .	23	0.25625	0.16153	0.16394
C ₉ .	24	0.35466	0.27660	-0.04429
H ₃₁	25	-0.07954	0.29069	0.95305
H ₃₂	26	0.05905	0.27207	0.95341
H ₄₁	27	-0.05809	0.45178	0.79961
H ₄₂	28	0.06494	0.44387	0.72302
H ₅	29	-0.06609	0.39011	0.50809
H ₆₁	30	0.09188	0.18905	0.47886
H ₆₂	31	0.16774	0.30955	0.61723
H ₃₁ .	32	0.40900	0.17222	0.45918
H ₃₂ .	33	0.54729	0.19290	0.46608
H ₄₁ .	34	0.43788	-0.00445	0.34048
H ₄₂ .	35	0.56434	-0.00340	0.27021
H ₅ .	36	0.43728	0.02306	0.04098
H ₆₁ .	37	0.59399	0.22031	-0.01995
H ₆₂ .	38	0.66757	0.11912	0.14413
H	39	0.31000	0.00150	0.65875
H ₁₀₁	40	-0.13294	0.03513	0.52094
H ₁₀₂	41	-0.08364	0.14693	0.38388
H ₁₀₃	42	-0.23905	0.14236	0.42865
H.	43	0.80432	0.44531	0.15213
H ₁₀₁	44	0.26820	0.10411	0.27195
H ₁₀₂	45	0.21077	0.10837	0.06644
H ₁₀₃	46	0.20173	0.24248	0.18770
H ₉₁	47	-0.15175	0.03581	0.52454
H ₉₂	48	-0.07204	0.13371	0.39516
H ₉₃	49	-0.23072	0.15514	0.41227
H ₇₁	50	-0.13940	0.00038	0.75617
H ₇₂	51	-0.11658	0.07093	0.94899
H ₇₃	52	0.00401	-0.01136	0.86701
H ₉₁ .	53	0.32863	0.21250	-0.14112



H ₉₂ .	54	0.43658	0.32651	-0.07230
H ₉₃ .	55	0.28076	0.34188	-0.03069
H ₇₁ .	56	0.35454	0.43970	0.20207
H ₇₂ .	57	0.49101	0.46124	0.32711
H ₇₃ .	58	0.36298	0.38764	0.40676
DO	59	0.26315	0.10015	0.61439
DN ₁	60	0.15669	0.07654	0.68614
DC ₂	61	0.06866	0.14978	0.62972
DC ₁	62	-0.04969	0.14967	0.68182
DC ₆	63	-0.12744	0.09269	0.53580
DC ₅	64	-0.13216	0.18990	0.40770
DC ₄	65	-0.05542	0.29742	0.48585
DC ₃	66	0.07249	0.25092	0.50039
DC ₈	67	-0.05611	0.08820	0.84712
DC ₇	68	-0.08654	0.28820	0.66667
DC ₁₀	69	-0.21968	0.31559	0.69042
DC ₉	70	-0.01238	0.37458	0.78670
DO.	71	0.77890	0.33664	0.12432
DN.	72	0.68651	0.34602	0.22414
DC ₂ .	73	0.59919	0.26724	0.18323
DC ₁ .	74	0.48982	0.25648	0.26243
DC ₆ .	75	0.50568	0.12977	0.35254
DC ₅ .	76	0.49339	0.03358	0.22496
DC ₄ .	77	0.47361	0.10825	0.06660
DC ₃ .	78	0.59150	0.17242	0.04536
DC ₈ .	79	0.46357	0.37080	0.36197
DC ₇ .	80	0.39518	0.22065	0.12232
DC ₉ .	81	0.27033	0.18222	0.17227
DC ₁₀	82	0.37013	0.32456	-0.00378

Tableau (VII-13) : Coordonnées des atomes et facteurs de température isotropes des atomes d'hydrogène.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
O	713	136	230	382	241	587
N	392	1223	1864	93	307	- 55
C ₂	345	458	1288	67	345	- 292
C ₁	579	760	343	570	76	106
C ₆	773	1252	1811	526	- 246	- 63
C ₅	1378	1173	1039	449	215	610
C ₄	535	727	1347	405	- 69	- 417
C ₃	583	812	991	565	292	991
C ₈	422	1073	1883	26	754	507
C ₇	414	701	1064	527	- 145	- 125
C ₁₀	455	980	2211	188	1	- 514
C ₉	1246	1205	1315	1046	- 911	65
O.	1300	1943	2193	- 439	612	- 632
N.	694	1297	736	1314	40	- 200
C ₂ .	928	1458	1015	- 494	163	- 509
C ₃ .	510	1361	2336	40	- 123	- 301
C ₆ .	1035	1773	1472	- 175	423	- 437
C ₅ .	1336	1220	2815	- 148	- 93	1215



C ₄ .	1083	1645	2778	- 718	292	-1271
C ₃ .	1869	1418	2387	126	- 144	1056
C ₈ .	567	2821	4786	418	-1117	-2626
C ₇ .	1238	1374	2308	- 327	- 395	- 390
C ₁₀ .	864	2305	2754	-1106	164	- 591
C ₉ .	1131	1012	2266	545	140	75

Tableau (VII-14) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope.
Les valeurs sont $\times 10^5$.

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Structure désordonnée

Les molécules étant maintenues rigides au cours de l'affinement, en rapport avec les phénomènes de désordre, leurs conformations restent identiques à celles du composé actif.

Sur les deux sites correspondants aux deux positions de l'unité asymétrique nous avons réussi à mettre en évidence deux molécules que nous appellerons "désordonnées".

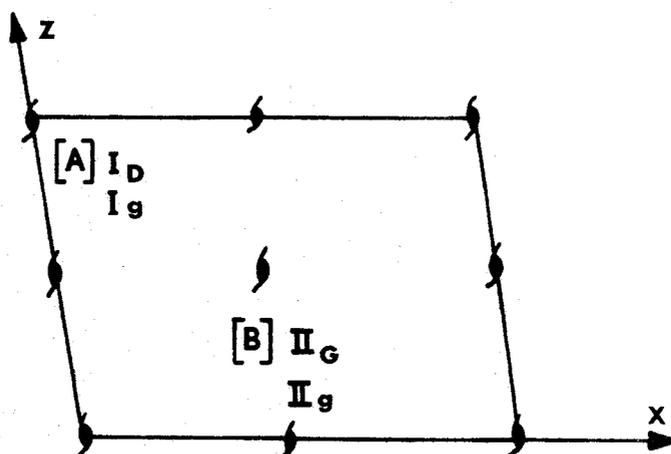


Figure VII - 7

Le site A (voir figure VII - 7) est occupé à la fois par une molécule droite et son inverse optique, par contre sur le site B les deux molécules sont du même type.

L'apparition sur le site A de l'antipode inverse pose le problème de l'équiportion entre les molécules droites et

gauches, à l'intérieur du cristal racémique. En effet si l'on se réfère à la figure (VII - 7) la proportion de molécules gauches est plus élevée, il en résulte que le cristal devrait présenter une activité optique, on aurait en quelque sorte une solution limitée au voisinage du composé racémique.

Une comparaison des projections respectives, de l'antipode droit et du racémate fait ressortir que la molécule I du corps actif (la plus perturbée) occupe un site équivalent au site A du racémate, site où la molécule substituante est justement inverse optique de la molécule existante.

Cette remarque apporte évidemment une explication aux anomalies observées dans l'étude comparée des conformations des deux molécules du cristal actif. Ces différences sont bien entendu le reflet d'un faible désordre énantiomérique, plus sensible sur le site A et n'ont aucune relation avec la qualité des données. Nous rappelons cependant que la structure de la camphoroxime a été résolue à partir de clichés de Weissenberg.

Enfin, les projections (figure VII - 8) montrent que les positions des molécules désordonnées évoluent vers l'empilement moléculaire de la structure active.

b) Empilement

Les camphoroximes d et dl comme nous venons de le voir, appartiennent à des groupes d'espace identiques, les paramètres de leur maille diffèrent, mais les valeurs demeurent dans des domaines où les comparaisons gardent un sens. Les deux structures ont été projetées suivant \vec{b} dans le but de rendre plus aisée une étude confrontée de la disposition des molécules dans les mailles respectives de chaque structure.

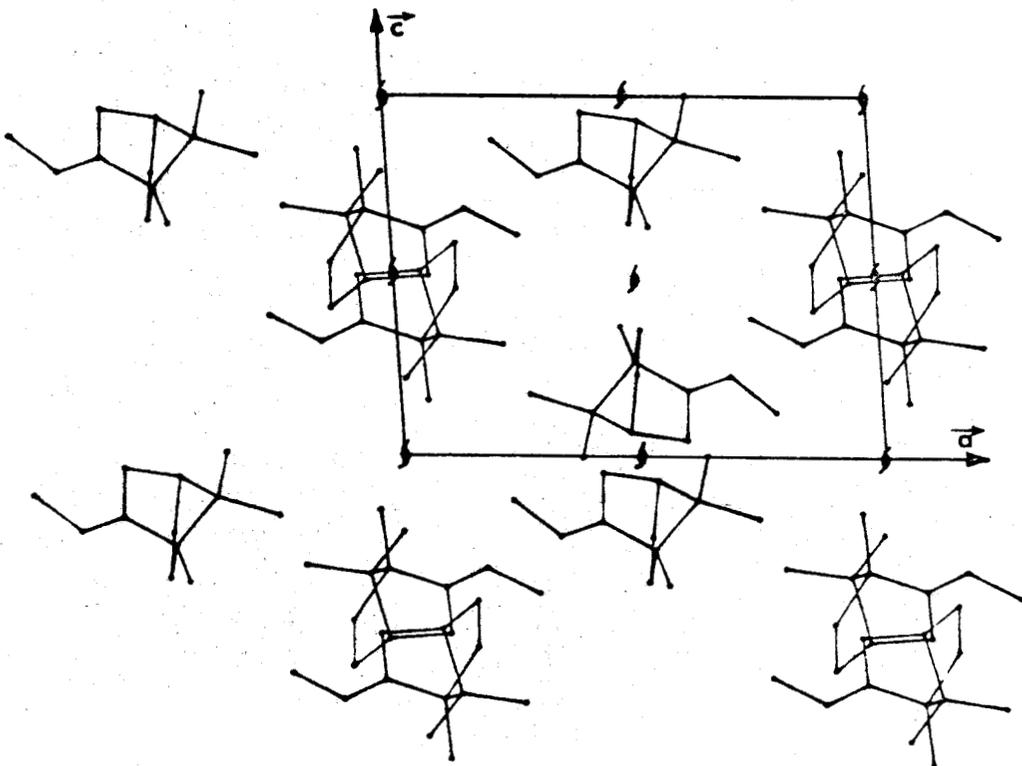
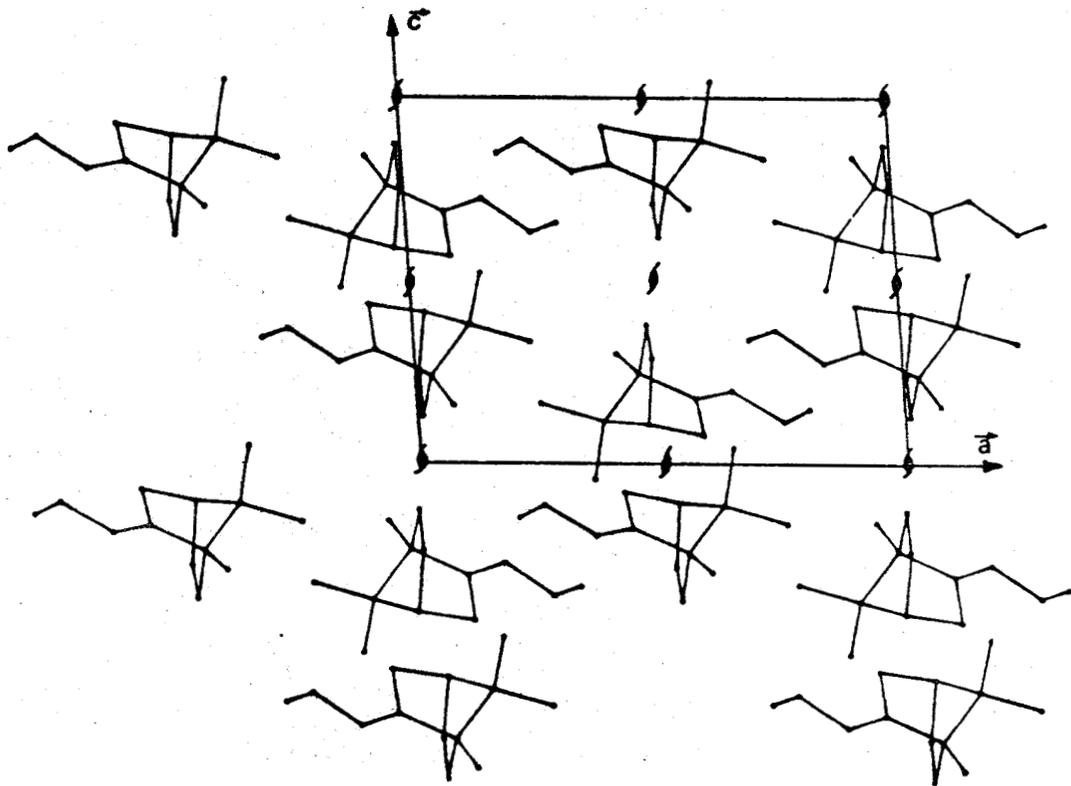


Figure VII-8 : Projection parallèlement à \vec{b} .
Partie supérieure : molécule de poids 0.82
Partie inférieure : molécule de poids 0.12.

H ₃₂	H ₉₃ .	1/00 $\bar{1}$	2.57
H ₃₂	H ₁₀₂ .	1/001	2.57
H ₃₂	H ₁₀₃ .	1/001	2.45
H ₄₂	H ₁₀₁	2/000	2.45
H ₄₂	H ₁₀₂	2/000	2.41
H ₄₂	H ₉₂	2/000	2.31
H ₃₂ .	H ₁₀₃	1/100	2.47
H ₃₂ .	H ₉₃	1/100	2.56
H ₄₂ .	H ₉₂ .	2/1 $\bar{1}$ 0	2.46
H ₅ .	H ₉₂ .	2/1 $\bar{1}$ 0	2.57
H ₆₂ .	H ₁₀₃	1/100	2.57
H ₆₂ .	H ₉₃	1/100	2.50
H	H.	2/101	2.21 *
H	H ₇₂ .	2/1 $\bar{1}$ 1	2.22 *
H	H ₇₃	2/101	2.18 *
H.	H ₁₀₂	2/100	2.56
H ₉₁	H ₄₂	2/0 $\bar{1}$ 1	2.56
H ₇₁	H ₇₁ .	2/0 $\bar{1}$ 1	2.54

Tableau (VII-15) : Nomenclature des positions équivalentes.

H₃₂-H₉₃ signifie que l'atome H₉₃ se trouve à la position équivalente 1 déplacée de $0 \times \vec{a}$, $0 \times \vec{b}$, $1 \times \vec{c}$.

$$1 = x, y, z.$$

$$2 = -x, 1/2 + y, z.$$

Sur la figure (VII - 9) nous reportons les distances les plus courtes entre les atomes C N O, elles sont du même ordre de grandeur que celles trouvées pour l'énantiomère droit. De même, les distances les plus courtes H-H (tableau VII - 15) corroborent l'idée de deux structures très proches l'une de l'autre du point de vue de l'empilement moléculaire.

Nous retrouvons le même type de liaisons hydrogènes avec formation de dimères. Comme pour l'antipode droit, le contenu de la maille peut être décrit par des chaînes de molécules sensiblement parallèles à la direction [101] .

La cohésion des dimères et des liaisons de Van der Waals assurent la stabilité de l'édifice cristallin.

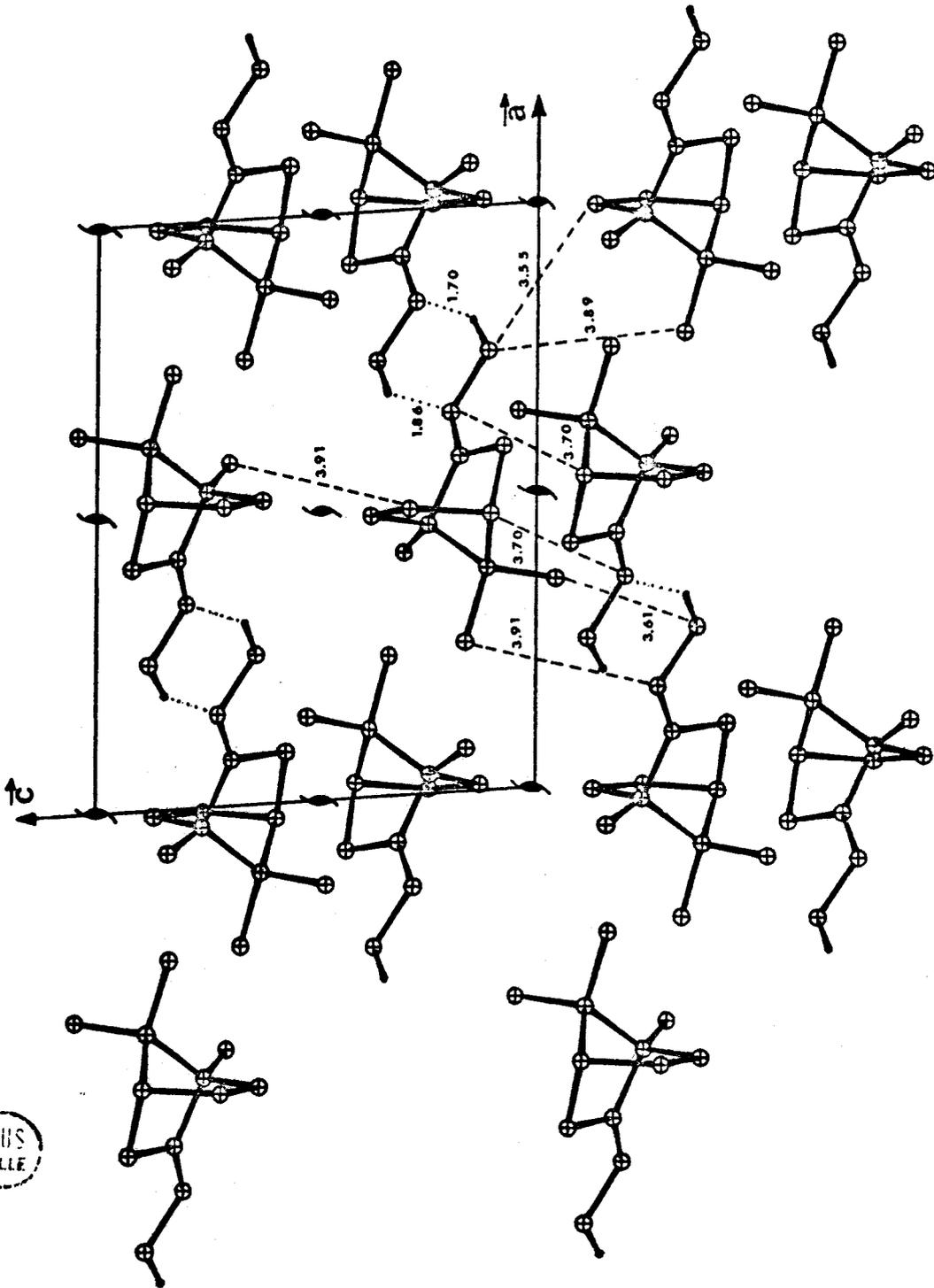


Figure VII-9 : Projection parallèlement à b . Distances en Å.

BUS
LILLE

VI - 4. CONCLUSION

L'étude d'un mélange 25/75 n'a pas été possible, les cristaux obtenus ayant la composition du racémique. Il en résulte que les solutions solides ne sont pas continues, à la température ambiante, cependant l'étude précédente fournit suffisamment d'information pour présumer le mécanisme de formation des solutions solides à haute température.

La substitution sur les deux sites par des molécules de type différent augure d'un mécanisme identique à celui des carvoximes et des benzoyl carvoximes, et élimine l'existence d'un pseudoracémate pour le mélange équimoléculaire, ce qui vérifie les conceptions de Forster et confirme l'allure du diagramme a b c d e (figure VII - 1).

Du point de vue théorique, comme pour les alliages et les solutions solides minérales, on peut montrer qu'il existe une température de transition T_c où le pseudoracémate se transforme en un racémate plus ordonné, cependant, jusqu'à présent nous ne connaissons pas d'exemple où l'expérience ait pu confirmer la théorie.

Il est difficile d'imaginer le phénomène inverse, c'est-à-dire le passage du racémate à un pseudoracémate, cette transformation entraînerait une rupture complète de la configuration tétraédrique de la molécule nécessitant une énergie de conformation énorme. Ces considérations nous amènent à conclure que le composé racémique même après les transitions successives doit garder son identité de racémate, ce qui paraît inattendu à priori, étant donné l'allure du diagramme de phase qui est celui d'une solution solide idéale. (courbe f, Figure VII - 1).

CHAPITRE VIII

LE SYSTEME BENZOYL CARVOXIME

VIII - 1. INTRODUCTION

La bibliographie relative à ce système est peu importante et généralement très ancienne. La Benzoyl carvoxime a été effectivement très peu étudiée jusqu'alors et il faut remonter au siècle dernier pour recueillir les premières considérations au sujet de ce composé. En 1899, ADRIANI note que la Benzoyl carvoxime présente un diagramme de phase analogue à celui de la carvoxime.

Nous avons redéterminé le diagramme d'équilibre (figure VIII - 1) en utilisant l'enthalpimètre différentiel du laboratoire de J. Jacques.

Les chaleurs de fusion ont été calculées pour le racémique et l'antipode droit, les valeurs sont respectivement 8.1 Kcal/mole et 6.2 Kcal/mole.

Les entropies de fusion 21.4 et 16.7 cal/mole se trouvent être différentes comme pour la carvoxime, l'entropie du composé inactif étant plus élevée. Le diagramme ternaire n'a pas été établi, mais on peut supposer qu'il est du même type que celui du système carvoxime.

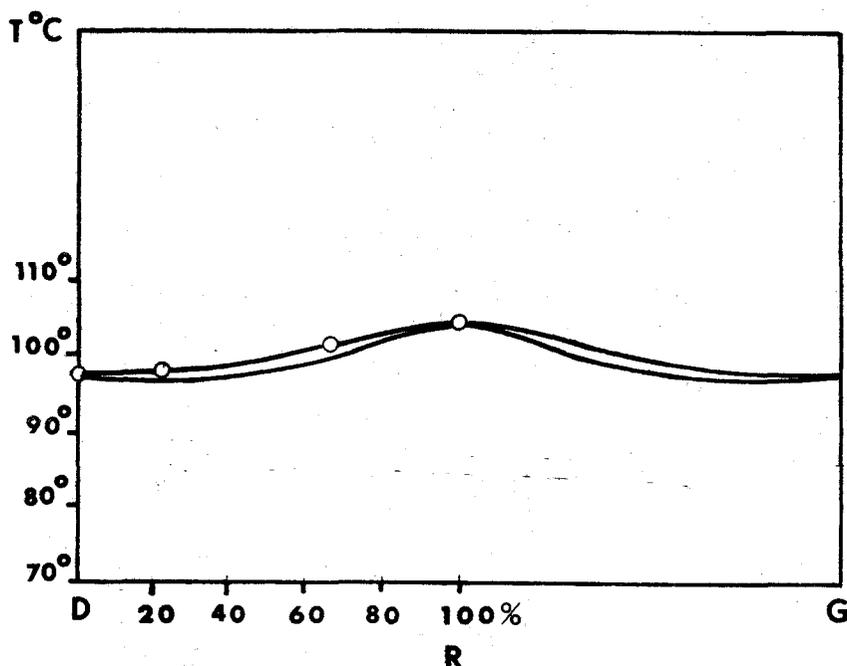


Figure VIII-1 : Diagramme de phase du système benzoyl carvoxime.

Les (+) et (-) benzoyl carvoximes ont été préparées pour la première fois par O. WALLACH [32] qui donne les constantes suivantes :

$$(+) F = 96^{\circ} [\alpha]_{\text{D}}^{17} = + 26.47 \text{ (CH Cl}_3, c = 5,76)$$

$$(-) F = 96^{\circ} [\alpha]_{\text{D}}^{21} = - 26.97 \text{ (CH Cl}_3, c = 5,71)$$

H. RUPE [33] donne $F = 97^{\circ} - 98^{\circ} [\alpha]_{\text{D}}^{20} = 11,56$ benzène, $c = 9,2$).

Le corps racémique a été décrit par DENSEN et HAHN, $F = 105^{\circ}$. Ces mêmes auteurs signalent une benzoyl oxime isomère appelée benzoate d β carvoxime $F = 77^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}} = + 75$ (benzène)

VIII - 2. LA BENZOYL CARVOXIME RACÉMIQUE

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Elle est obtenue à partir d'un mélange équimoléculaire de benzoyl carvoxime (-) et (+). La forme racémique cristallise

dans l'alcool en fines aiguilles blanchâtres. Dans l'hexane on obtient des parallélépipèdes à faces très brillantes, mais de petite taille (0.25 mm). Les paramètres de la maille élémentaire triclinique ont été déterminés par clichés de Weissenberg et de cristal tournant. L'enregistrement du spectre a été réalisé, tout d'abord par méthode photographique à la température ambiante, plus tard dans le but d'améliorer nos résultats, un enregistrement par comptage a été effectué sur diffractomètre Philips au laboratoire de minéralogie cristallographie (Université P. & M. CURIE - Paris VI).

Les valeurs des paramètres de la maille sont :

$$\begin{array}{lll}
 a = 9,521 \text{ \AA} & b = 9,761 \text{ \AA} & c = 8,083 \text{ \AA} \\
 \alpha = 91^{\circ}37 & \beta = 98^{\circ}02 & \gamma = 87^{\circ}38 \\
 V = 743 \text{ \AA}^3 & & \\
 d_{\text{mes}} = 1.16 & d_{\text{calc}} = 1,19 & Z = 2 \quad \epsilon = 0.89 \\
 k = 0,729 & &
 \end{array}$$

Le groupe d'espace est $P \bar{1}$ (composé racémique). Le test de Rogers et Howells confirme l'existence du centre de symétrie. Lors des mesures au microdensitomètre nous avons observé une rapide décroissance des intensités en fonction de l'angle 2θ . La résolution de la structure a été décrite au chapitre II - 4.

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

Le motif trouvé a été affiné tout d'abord avec l'approximation de groupes moléculaires rigides [16] jusqu'à un facteur R de 0.18. L'affinement des coordonnées des atomes considérés comme indépendants (programme Ranali) en tenant compte des coefficients de température isotropes, abaisse le facteur de véracité à 0.14.

Nous avons repris plus tard l'affinement à partir des données obtenues sur diffractomètre, en introduisant les coefficients anisotropes des atomes, le facteur R atteint la valeur 0.08. A ce stade une série différence révèle tous les hydrogènes. Le coefficient de reliabilité R final est égal à 0.051 pour tous les plans supérieurs à $2,5 \sigma(I)$.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
C ₁₁	1273(35)	1139(30)	1472(45)	-328(26)	317(30)	-122(29)
C ₂	1053(32)	953(28)	1471(23)	- 34(23)	296(30)	135(27)
C ₁	1322(35)	1113(31)	1554(46)	- 80(26)	433(31)	200(29)
C ₆	1933(44)	1519(37)	1953(58)	-399(32)	666(40)	298(36)
C ₅	1897(45)	1625(44)	2256(58)	-597(36)	567(41)	1(39)
C ₃	1314(37)	1054(30)	1473(45)	-251(26)	309(31)	3(28)
C ₇	1752(47)	1735(40)	1606(48)	-241(34)	737(37)	7(34)
N	1443(29)	1273(26)	1444(49)	-209(36)	519(22)	90(23)
O ₁	1536(24)	1195(20)	1422(28)	-433(17)	435(20)	- 15(18)
O ₂	2976(38)	2123(30)	1521(34)	-1407(27)	618(28)	-418(25)
C ₁₂	1594(39)	1391(35)	1300(46)	-407(29)	247(32)	47(31)
C ₁₃	1808(44)	1682(40)	1360(51)	-310(33)	285(36)	173(34)
C ₁₄	1677(40)	1521(37)	1817(54)	-137(31)	460(36)	514(35)
C ₁₅	1625(40)	1240(35)	2158(58)	-353(29)	279(38)	430(35)
C ₁₆	1326(35)	1022(29)	1678(50)	-169(25)	248(32)	112(29)
C ₁₇	1064(30)	977(28)	1276(40)	-139(23)	233(26)	68(25)
C ₄	1537(40)	1420(36)	1958(52)	-583(31)	442(36)	- 86(34)
C ₈	1761(47)	1179(33)	1870(53)	-519(32)	203(39)	- 5(31)
C ₉	2288(51)	1767(43)	2464(65)	-327(37)	473(46)	-443(41)
C ₁₀	2026(51)	2009(45)	2348(69)	-567(39)	27(48)	-281(43)

Tableau (VIII - 2) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope et écarts-type correspondants.
Les valeurs sont $\times 10^5$.

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Les distances intramoléculaires et les angles de liaison pour les atomes les plus lourds C N O sont rassemblés sur la figure (VIII - 2). La vue en perspective (voir 1ère page) montre la stéréochimie [8] de la molécule. Les coefficients de Debye Waller sont représentés graphiquement par des ellipsoïdes de déplacement thermiques contenant 50 % de la densité de probabilité. Les longueurs de liaison carbone hydrogène varient entre 0.95 et 1.16 Å.

En général dans les structures déterminées par RX les longueurs de liaison C-H sont plus courtes que celles trouvées par la diffraction des neutrons. Ce phénomène est expliqué par le déplacement du nuage électronique de l'atome d'hydrogène vers le carbone porteur.

Dans cette structure les valeurs moyennes pour les longueurs de liaison C-H sont :

C - H phényle 1.04 Å pour 1.08 Å (Sutton, 1965) [35]
C - H cyclohexène 1.03 Å

La liaison C-C dans le noyau benzénique (valeur moyenne 1.384) est plus courte que la valeur admise. (1.395 Å). [35].

La conformation demi chaise du cyclohexène est comparable à celle déjà observée dans la carvoxime racémique. Les angles de valence et les distances interatomiques sont semblables mis à part les longueurs de liaison entre les atomes C₅-C₄ et C₄-C₃ du cyclohexène. L'écart de 0.02 Å résulte du mauvais placement de l'atome C₄, dans la structure de la carvoxime racémique et peut être attribué à la qualité des données (enregistrement photographique).

Comme pour la molécule de la carvoxime les angles de la liaison Sp² du groupement isopropylène C₄ C₈ C₁₀ diffèrent nettement des valeurs habituelles. Cette déformation est due au contact court existant entre l'hydrogène H₁₀₂ porté par le C₁₀ et l'hydrogène H₅₂ du carbone C₅. Les distances entre ces atomes sont 1.9 Å et 2.13 Å pour la carvoxime et la benzoyl carvoxime, la forte répulsion entre les hydrogènes a pour conséquence une augmentation de la valeur angulaire C₄ C₈ C₁₀. (122°9).

Le calcul de l'énergie de conformation de la molécule en autorisant la rotation du groupement C₉ C₈ C₁₀ autour de la liaison C₄-C₈ met parfaitement en évidence ce type d'empêchement stérique.

Les équations des plans moyens principaux et les angles dièdres entre ces différents plans apportent des détails complémentaires à la description de la molécule et facilitent la comparaison des conformations moléculaires de la molécule de carvoxime trouvées dans ces différentes structures.

(Tableau VIII - 3, VIII - 4).

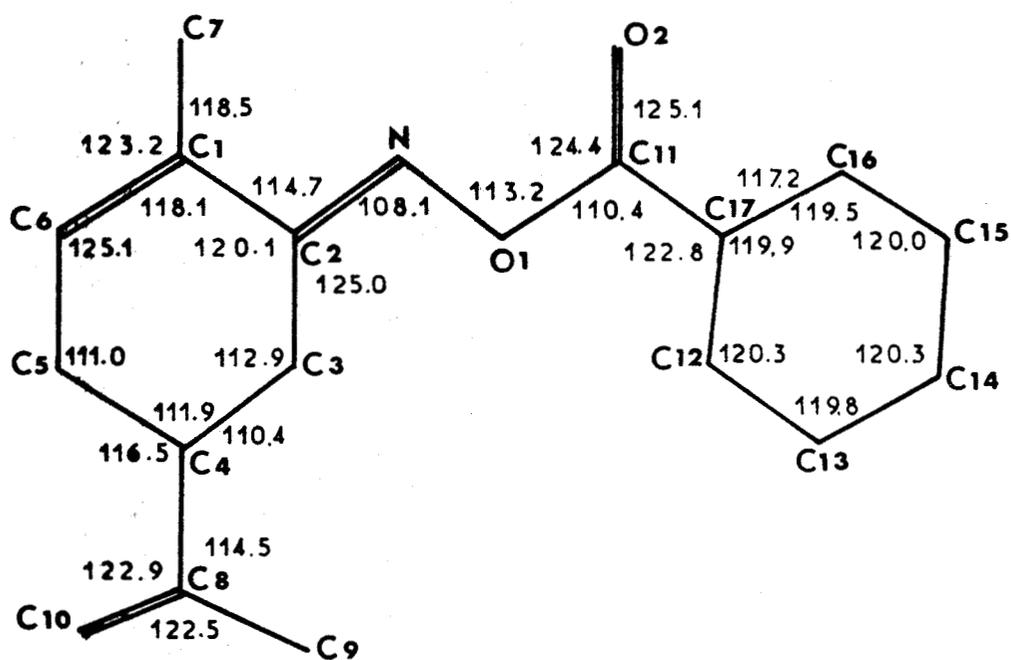
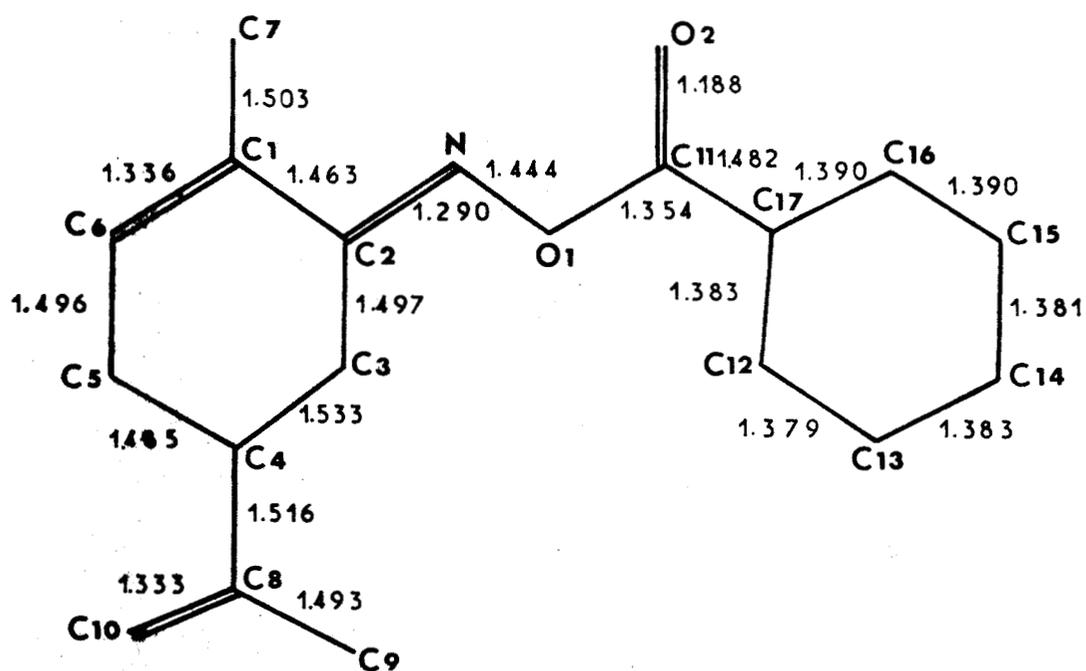


Figure VIII - 2 : Distances intramoléculaires et angles de Valence.

Les écarts type varient entre 0.003 - 0.005 Å pour les distances et 0°15 - 0°35 pour les angles.



Plan P₁ (C₂ C₁ C₆ C₅ C₇)

$$0.699 x - 0.707 y + 0.091 z + 1.193 = 0$$

Plan P₂ (O₁ N C₂ C₁ C₇)

$$0.765 x - 0.639 y + 0.759 z + 0.916 = 0$$

Plan P₃ (C₄ C₈ C₉ C₁₀)

$$-0.135 x - 0.905 y + 0.402 z + 0.606 = 0$$

Plan P₄ (C₁₂ C₁₃ C₁₄ C₁₅ C₁₆ C₁₇)

$$0.845 x - 0.533 y - 0.004 z + 0.348 = 0$$

$$P_1 (C_2 C_1 C_6 C_5 C_7) \angle P_2 (O_1 N C_2 C_1 C_7) = 5^\circ 54$$

$$P_1 (C_2 C_1 C_6 C_5 C_7) \angle P_3 (C_4 C_8 C_9 C_{10}) = 54^\circ 30$$

$$P_1 (C_2 C_1 C_6 C_5 C_7) \angle P_4 (C_{12} C_{13} C_{14} C_{15} C_{16} C_{17}) = 14^\circ 15$$

$$P_2 (O_1 N C_2 C_1 C_7) \angle P_3 (C_4 C_8 C_9 C_{10}) = 59^\circ 63$$

$$P_2 (O_1 N C_2 C_1 C_7) \angle P_4 (C_{12} C_{13} C_{14} C_{15} C_{16} C_{17}) = 8^\circ 82$$

$$P_3 (C_4 C_8 C_9 C_{10}) \angle P_4 (C_{12} C_{13} C_{14} C_{15} C_{16} C_{17}) = 68^\circ 42$$

L doit se lire angle entre

Tableau (VIII-3) : Equations des plans moyens et angles dièdres correspondants.

Atomes	Plan P ₁	Plan P ₂	Plan P ₃	Plan P ₄
C ₂	- 0.005 *	0.047 *		
C ₃	0.018 *	- 0.023 *		
C ₄	- 0.008 *			
C ₅	0.001 *			
C ₇	- 0.005 *	- 0.001 *		
C ₆	0.081			
C ₁	- 0.543	- 0.164		
N		- 0.001 *		
O ₁		- 0.016 *		- 0.020
O ₂				0.017
C ₁₂				0.002 *
C ₁₃				0.001 *
C ₁₄				- 0.003 *

C ₁₅			0.003 *
C ₁₆			- 0.001 *
C ₁₇			0.001 *
C ₈	0.646		0.001 *
C ₉			- 0.003 *
C ₁₁			0.001 *
C ₁₀			0.001 *
H ₁₀₁			- 0.050 *
H ₁₀₂			0.065 *

Tableau (VIII - 4) : Distances des atomes au plan.

★ Atomes appartenant au plan.

H ₁₁₁	H ₁₄	$\bar{1}/110$	2.61 Å
H ₁₁₁	H ₁₆	$\bar{1}/111$	2.70 Å
H ₁₁₂	H ₅₂	$\bar{1}/001$	2.67 Å
H ₁₁₃	H ₁₀₁	$\bar{1}/000$	2.39 Å
H ₁₀₁	H ₄₁	$\bar{1}/001$	2.56 Å
H ₆₁	H ₁₆	$\bar{1}/111$	2.77 Å
H ₈₁	H ₁₆	$\bar{1}/111$	2.59 Å
H ₇₁	H ₇₂	$\bar{1}/012$	2.47 Å
H ₇₃	H ₁₂	$\bar{1}/001$	2.62 Å
H ₅₂	H ₅₂	$\bar{1}/001$	2.53 Å
H ₁₄	H ₁₅	$\bar{1}/120$	2.53 Å
H ₁₆	H ₁₆	$\bar{1}/121$	2.60 Å

Tableau (VIII - 5) : Liste des distances intermoléculaire H-H les plus courtes.

Nomenclature des positions équivalentes $l = x, y, z$

$H_{111} - H_{14}$ $\bar{1}/110$ signifie que l'atome H_{14} se trouve à la position équivalente $\bar{1}$ déplacée de $1 \times \vec{a}$, $1 \times \vec{b}$, $0 \times \vec{c}$.

b) Empilement

Toutes les distances intermoléculaires sont supérieures à la somme des rayons de Van der Waals. Les distances les plus courtes entre les atomes C N O sont rassemblées sur la figure VIII-3, aucune liaison hydrogène ne vient particulariser l'empilement moléculaire. Les distances H-H les plus courtes sont reportées dans le tableau (VIII - 5). La projection de la figure VIII-3 présente la disposition des molécules dans la maille. Le grand axe de la molécule est sensiblement parallèle à la direction [101] et la structure peut être décomposée en feuillets perpendiculaires à la direction [010]

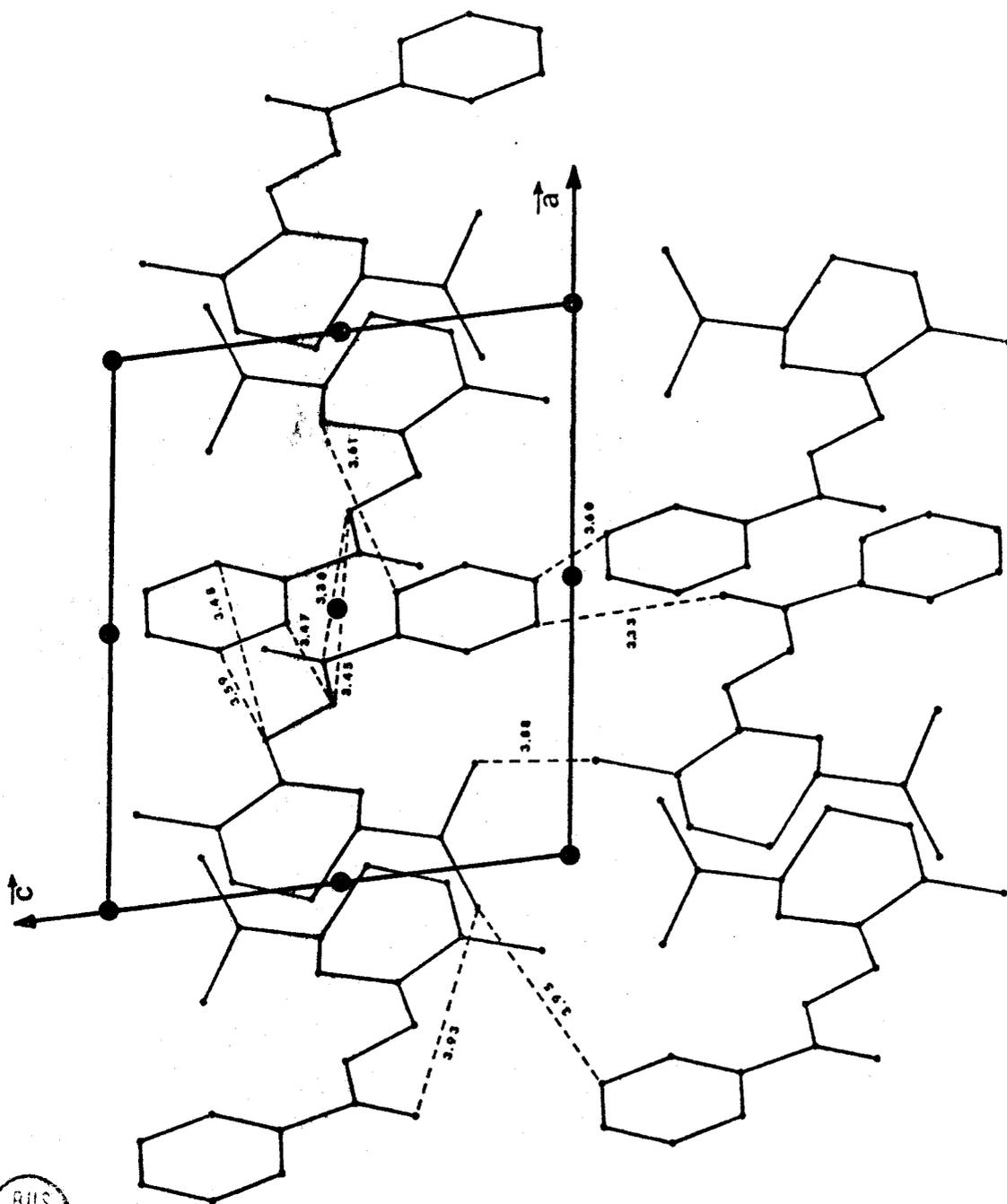


Figure VIII-3 : Disposition des molécules dans la maille. Distances en Å.



En dépit des apparences l'empilement est relativement compact, le coefficient K de Kitaigorodski étant égal à 0.729.

VIII - 3, LA BENZOYL CARVOXIME ACTIVE

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Dans une ampoule à décanter contenant environ 5 cm³ d'eau, 5 cm³ d'éther et 330 mg de (-) carvoxime ($[\alpha]_D = -40^{\circ}3$), on ajoute 0.25 cm de chlorure de Benzoyle et peu à peu de la soude à 10 % jusqu'à alcalinité à la phénolphthaléine et disparition de l'odeur de chlorure d'acide. On lave à l'eau la couche organique puis on sèche. Le précipité obtenu 530 mg est recristallisé dans l'éthanol, $[\alpha]_D^{20} = -25^{\circ}5$, (CH Cl₃, c = 1), F = 76°77.

La benzoyl carvoxime (+) est obtenue de la même manière en partant de la carvoxime (+) $[\alpha]_D = +38^{\circ}$, on récupère le dérivé benzoylé $[\alpha]_D^{20} = +26^{\circ}7$, (CH Cl₃, c = 1.0).

Les cristaux fournis par J. Jacques sont blanchâtres, bien formés, allongés suivant l'axe c. Les clichés de Weissenberg et de cristal tournant révèlent que le groupe d'espace est P1. Les dimensions de la maille sont :

$$\begin{array}{lll} a = 9.24 \text{ \AA} & b = 10.20 \text{ \AA} & c = 8.12 \text{ \AA} \\ \alpha = 90^{\circ}91 & \beta = 99^{\circ}11 & \gamma = 89^{\circ}94 \\ v = 755 \text{ \AA}^3 & z = 2 & \\ d_{\text{cal}} = 1.18 & & \\ k = 0.717 & & \end{array}$$

Il y a donc deux molécules dans l'unité asymétrique, c'est-à-dire 40 atomes aux espèces chimiques C N O.

Comme précédemment nous avons commencé par un enregistrement photographique. Les réflexions des strates HOL à H7L et la strate OKL, pour la radiation CuK α ont été enregistrées sur une chambre de Weissenberg, en utilisant la technique des films multiples.

Les intensités intégrées ont été évaluées au microdensitomètre manuel. Devant les difficultés rencontrées, pour tenter d'améliorer les données et par conséquent d'augmenter nos chances de réussite, un second enregistrement a été réalisé sur diffractomètre Siemens à la température de $20^{\circ} (\pm 1)$.

Nous avons constaté avec satisfaction une assez bonne concordance entre les valeurs des deux enregistrements. La résolution de la structure a été décrite au paragraphe (IV - 4.).

2°) AFFINEMENT DE LA STRUCTURE

Les premières tentatives d'affinement ont été effectuées à partir des coordonnées des atomes du composé racémique, en utilisant le programme Ranali (version modifiée du programme de Busing, Martin, Lévy) [6].

Au départ, la convergence est bonne et le coefficient R atteint la valeur 0.15 mais d'importants désaccords apparaissent au niveau de la conformation des noyaux benzéniques et des groupements isopropylènes. On note que certains coefficients de température sont négatifs, en outre quelques distances de liaison sont franchement incorrectes.

Nous avons pensé à cette époque, que les différences de conformation possibles entre les molécules du composé racémique et de l'antipode (particulièrement le changement d'orientation du radical isopropylène) étaient les causes du déroulement anormal de l'affinement.

La résolution de la structure par le Multan, avec la localisation des radicaux isopropylènes (figure IV - 3) ne devait pas apporter l'amélioration attendue. En effet, sur les 1100 réflexions les plus intenses, un affinement en introduisant les coefficients de température anisotropes fait descendre le coefficient R à 11 %, mais les deux molécules que l'on obtient conservent leurs irrégularités.

Atome	X/A	Y/B	Z/C	B(Å ²)
O ₁ .	0.68783	0.33427	0.46704	
O ₂ .	0.57284	0.17256	0.31094	
C ₁₁ .	0.60476	0.22652	0.44237	
C ₁₇ .	0.55606	0.18629	0.59863	
C ₁₂ .	0.59914	0.25312	0.74918	
C ₁₃ .	0.55097	0.21021	0.89523	
C ₁₄ .	0.46001	0.09986	0.88574	
C ₁₅ .	0.41831	0.03372	0.73479	
C ₁₆ .	0.46512	0.07622	0.58966	
C ₇ .	0.81832	0.48371	0.03804	
C ₁ .	0.84322	0.55469	0.20393	
C ₆ .	0.90044	0.67641	0.22328	
C ₅ .	0.92355	0.75366	0.38906	
C ₃ .	0.82670	0.55652	0.51960	
C ₂ .	0.79920	0.49173	0.35068	
N.	0.72819	0.38415	0.31719	
C ₄ .	0.94991	0.66027	0.53015	
C ₈ .	0.96671	0.72699	0.70197	
C ₉ .	0.82345	0.77244	0.75017	
C ₁₀ .	1.09746	0.73898	0.80577	
H ₃₁ .	0.86350	0.49211	0.60264	4.0
H ₃₂ .	0.73213	0.60809	0.54324	4.0
H ₄ .	1.05408	0.60927	0.51353	4.0
H ₆₁ .	0.94238	0.69597	0.13044	4.0
H ₅₁ .	0.82964	0.80873	0.40530	4.0
H ₅₂ .	1.02895	0.78220	0.39252	4.0
H ₁₂ .	0.66800	0.34000	0.75700	4.0
H ₁₃ .	0.58200	0.26200	1.01200	4.0
H ₁₄ .	0.42200	0.06500	0.99800	4.0
H ₁₅ .	0.34800	-0.05200	0.72900	4.0
H ₁₆ .	0.43400	0.02600	0.47300	4.0
H ₁₀₁ .	1.11002	0.69929	0.93259	4.0
H ₁₀₂ .	1.19028	0.78914	0.76259	4.0
H ₉₁ .	0.84406	0.85324	0.83835	4.0
H ₉₂ .	0.77325	0.69248	0.80594	4.0
H ₉₃ .	0.75054	0.80383	0.64027	4.0
H ₇₁ .	0.85373	0.38285	0.05464	4.0
H ₇₂ .	0.87999	0.53127	-0.04702	4.0
H ₇₃ .	0.70246	0.48633	-0.01271	4.0
O ₁	0.31387	0.47228	0.48128	
O ₂	0.43005	0.63552	0.63307	
C ₁₁	0.39319	0.58229	0.50200	
C ₁₇	0.42514	0.62950	0.34075	
C ₁₂	0.32015	0.56131	0.19155	
C ₁₃	0.41453	0.60955	0.04101	
C ₁₄	0.49444	0.72628	0.04483	
C ₁₅	0.53922	0.79320	0.19456	
C ₁₆	0.50485	0.74602	0.34389	
C ₇	0.15523	0.33909	0.90252	
C ₁	0.11227	0.27976	0.73084	
C ₆	0.00929	0.18560	0.69747	
C ₅	-0.04065	0.12529	0.52340	



C ₃	0.14595	0.26941	0.42006	
C ₂	0.18110	0.32872	0.59170	
N	0.26300	0.42964	0.62916	
C ₄	0.08291	0.12943	0.42565	
C ₈	0.04249	0.07041	0.25109	
C ₉	0.16962	0.00620	0.18516	
C ₁₀	-0.09843	0.06465	0.16916	
H ₆₁	-0.00826	0.15155	0.79710	4.0
H ₅₁	-0.12761	0.17875	0.45603	4.0
H ₅₂	-0.03318	0.02866	0.55128	4.0
H ₃₁	0.23653	0.25811	0.37398	4.0
H ₃₂	0.06387	0.32488	0.34550	4.0
H ₇₁	0.26641	0.30986	0.95295	4.0
H ₇₂	0.08128	0.30531	0.98348	4.0
H ₇₃	0.14984	0.44506	0.89551	4.0
H ₄₁	0.16962	0.06572	0.49669	4.0
H ₁₂	0.31600	0.47200	0.18800	4.0
H ₁₃	0.37900	0.55900	-0.07500	4.0
H ₁₄	0.52200	0.76500	-0.07100	4.0
H ₁₅	0.60200	0.88400	0.19600	4.0
H ₁₆	0.53900	0.79700	0.46000	4.0
H ₁₀₁	-0.11661	0.02080	0.05196	4.0
H ₁₀₂	-0.18331	0.10155	0.21540	4.0
H ₉₁	0.20375	-0.07974	0.25751	4.0
H ₉₂	0.26030	0.07406	0.19548	4.0
H ₉₃	0.13628	-0.02181	0.05534	4.0
O _{1D}	0.34080	0.45891	0.46848	5.4
O _{2D}	0.45985	0.61627	0.62891	4.4
C _{11D}	0.41799	0.56997	0.49473	4.0
C _{17D}	0.44076	0.62787	0.33540	4.0
C _{12D}	0.39042	0.56744	0.18210	4.0
C _{13D}	0.41553	0.62723	0.03500	4.0
C _{14D}	0.49282	0.74460	0.04349	4.0
C _{15D}	0.54315	0.80363	0.19719	4.0
C _{16D}	0.51730	0.74637	0.34465	4.0
C _{7D}	0.22317	0.29821	0.89820	4.0
C _{1D}	0.15720	0.25420	0.72477	4.0
C _{6D}	0.04673	0.16664	0.69542	4.0
C _{5D}	-0.02638	0.12221	0.52058	4.0
C _{3D}	0.15264	0.26734	0.40545	4.0
C _{2D}	0.21112	0.31164	0.58014	4.0
ND	0.30206	0.40635	0.61786	4.3
C _{4D}	0.08216	0.12982	0.40321	4.0
C _{8D}	0.02130	0.09311	0.22280	4.0
C _{9D}	0.13734	0.04563	0.12440	4.0
C _{10D}	-0.12458	0.09680	0.15837	4.0
O _{1D.}	0.64474	0.37157	0.45192	4.7
O _{2D.}	0.52894	0.21133	0.29408	4.1
C _{11D.}	0.57222	0.25804	0.42760	4.0
C _{17D.}	0.55668	0.19808	0.58803	4.0
C _{12D.}	0.60841	0.25913	0.74061	4.0
C _{13D.}	0.58980	0.19855	0.89038	4.0
C _{14D.}	0.51842	0.07714	0.88248	4.0
C _{15D.}	0.46662	0.01759	0.72941	4.0
C _{16D.}	0.48561	0.07687	0.58083	4.0



C ₇ D.	0.79154	0.51940	0.03153	4.0
C ₁ D.	0.83812	0.57380	0.20518	4.0
C ₆ D.	0.94310	0.66608	0.24058	4.0
C ₅ D.	0.99689	0.72128	0.41645	4.0
C ₃ D.	0.81005	0.57609	0.51775	4.0
C ₂ D.	0.77112	0.52171	0.34395	4.0
ND.	0.68703	0.42251	0.30360	3.6
C ₄ D.	0.87528	0.71559	0.51699	4.0
C ₈ D.	0.91646	0.76278	0.69744	4.0
C ₉ D.	0.78684	0.81091	0.77357	4.0
C ₁₀ D.	1.05729	0.76709	0.77992	4.0

Tableau (VIII-6) : Coordonnées des atomes et facteurs de température isotropes
des atomes d'hydrogène et des atomes des molécules désordonnées.

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
O ₁	1814	947	1294	177	605	134
O ₂	2209	2545	999	- 770	274	16
C ₁₁	1543	981	2412	- 85	144	734
C ₁₇	2386	1530	1799	- 619	781	539
C ₁₂	2559	4141	1618	- 777	782	291
C ₁₃	4003	3629	1952	- 476	1985	212
C ₁₄	1562	4020	3027	- 386	386	1304
C ₁₅	1796	1358	3967	60	883	1527
C ₁₆	1597	2590	1785	- 229	- 425	- 269
C ₇	4909	1909	2660	-1449	3412	-1017
C ₁	1794	1354	1775	932	1311	699
C ₆	526	1372	1950	153	365	794
C ₅	1267	1119	2495	- 376	734	313
C ₃	2076	1975	944	348	937	230
C ₂	4003	1045	5296	2	4105	- 286
N	2402	1070	2934	- 3	1817	1010
C ₄	3453	809	3510	- 516	2185	- 38
C ₈	2486	1479	3737	-1221	136	853
C ₉	2866	1204	4059	- 547	1110	-1173
C ₁₀	3706	1456	3782	392	- 257	- 260
O ₁ .	4554	1647	2561	-1663	1618	- 620
O ₂ .	4927	3518	3355	-3110	2021	-1037
C ₁₁ .	1367	3075	1861	584	1460	102
C ₁₇ .	933	1167	2371	- 82	13	- 405
C ₁₂ .	1618	1051	2199	- 138	214	286
C ₁₃ .	1501	1955	1201	- 585	- 383	445
C ₁₄ .	1267	3366	2928	408	- 612	2432
C ₁₅ .	2212	2545	3883	- 894	403	847
C ₁₆ .	2883	705	3482	- 551	1836	176
C ₇ .	1260	861	2846	809	953	324
C ₁ .	925	1395	2686	- 10	- 202	410
C ₆ .	992	2680	3242	407	1145	920
C ₅ .	1672	1840	3249	- 615	- 144	1464
C ₃ .	1540	661	4272	- 410	1406	- 826

C ₂ .	575	1225	1052	705	144	781
N.	2872	1441	1122	- 26	502	- 295
C ₄ .	1175	2318	2331	- 661	427	- 278
C ₈ .	2691	1385	1985	- 575	1010	- 238
C ₉ .	3337	1894	3019	700	687	111
C ₁₀ .	1616	3253	2449	-1247	- 320	875

Tableau (VIII - 7) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope

Les valeurs sont multipliées par 10^5 .

On remarque entre autre que les cycles benzéniques prennent une conformation à mi-chemin entre celle d'un cyclohexane et celle d'un cyclohexène. Ces anomalies nous ferons hésiter pendant longtemps entre un désordre énantiomérique simple et un désordre avec retournement de la molécule. L'ambiguïté sera levée avec la résolution des structures appartenant au système carvoxime. L'affinement a été mené finalement comme pour les carvoximes actives mais l'importance des molécules a compliqué énormément le problème et exigé des temps de calculs considérables. En fin d'affinement avec les molécules désordonnées, le nombre d'atomes s'élève à 118, sans introduire les hydrogènes appartenant à la molécule de poids faible. Le facteur de véracité final est de 11.5 % pour les 1096 réflexions dont l'intensité est supérieure à $4\sigma(I)$. Les coefficients d'occupation sont respectivement 0.15 et 0.85 pour les molécules désordonnées et ordonnées. Les réflexions $2\bar{1}0$ et $2\bar{2}0$ très intenses ont été enlevées, l'écart trop important entre le F_{obs} et le F_{cal} étant probablement dû aux phénomènes d'extinction secondaire.

Les coordonnées des atomes et les facteurs de température sont reportés dans les tableaux (VIII - 6, VIII - 7). Les hydrogènes de la molécule ordonnée ont été placés, par série différence ou par calcul.

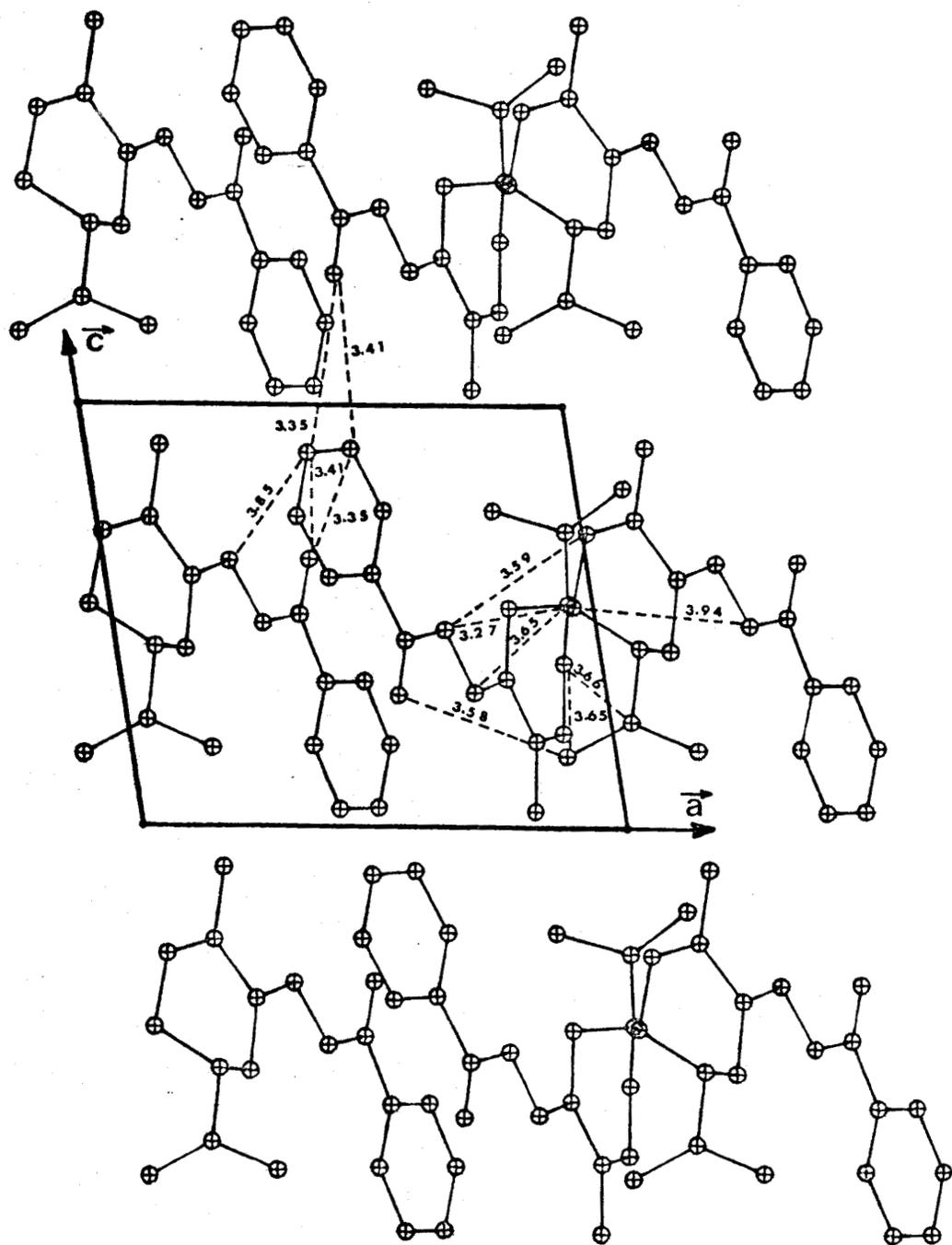


Figure VIII - 4 : Disposition des molécules dans la maille. Distances en Å.



3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Les angles de valence et les longueurs de liaison sont identiques aux valeurs correspondantes de la molécule du composé racémique. Les équations des plans moyens et particulièrement les angles dièdres des plans principaux de la molécule, montrent un changement de conformation du même type que celui observé lors de l'étude des carvoximes.

b) Empilement

Sur la figure VIII - 4 nous avons résumé les plus courtes distances entre les atomes lourds de la structure. Les distances entre les molécules de poids 0.85 sont semblables à celles rencontrées dans le racémate. Les plus courtes distances H-H rassemblées dans le tableau (VIII - 8) sont toutes supérieures à $2R_{H-H} = 2.40 \text{ \AA}$.

Enfin, la figure VIII - 5 représente la disposition des molécules ordonnées et désordonnées dans la maille.

H ₁₁₁	H ₁₄	$\bar{1}/110$	2.61 Å
H ₁₁₁	H ₁₆	$\bar{1}/111$	2.70 Å
H ₁₁₂	H ₅₂	$\bar{1}/001$	2.67 Å
H ₁₁₃	H ₁₀₁	$\bar{1}/000$	2.40 Å
H ₁₀₁	H ₄₁	$\bar{1}/001$	2.56 Å
H ₆₁	H ₁₆	$\bar{1}/111$	2.77 Å
H ₈₁	H ₁₆	$\bar{1}/111$	2.59 Å
H ₇₁	H ₇₂	$\bar{1}/012$	2.47 Å
H ₇₃	H ₁₂	$\bar{1}/001$	2.62 Å
H ₅₂	H ₅₂	$\bar{1}/001$	2.58 Å
H ₁₄	H ₁₅	$\bar{1}/120$	2.53 Å
H ₁₆	H ₁₆	$\bar{1}/121$	2.60 Å

Tableau (VIII - 8) : Liste des distances intermoléculaires H-H les plus courtes.

Nomenclature des positions équivalentes $l = x, y, z$.

$H_{111} - H_{14}$ $\bar{1}/110$ signifie que l'atome H_{14} se trouve à la position équivalente $\bar{1}$ déplacée de $1 \times \vec{a}$, $1 \times \vec{b}$, $0 \times \vec{c}$.

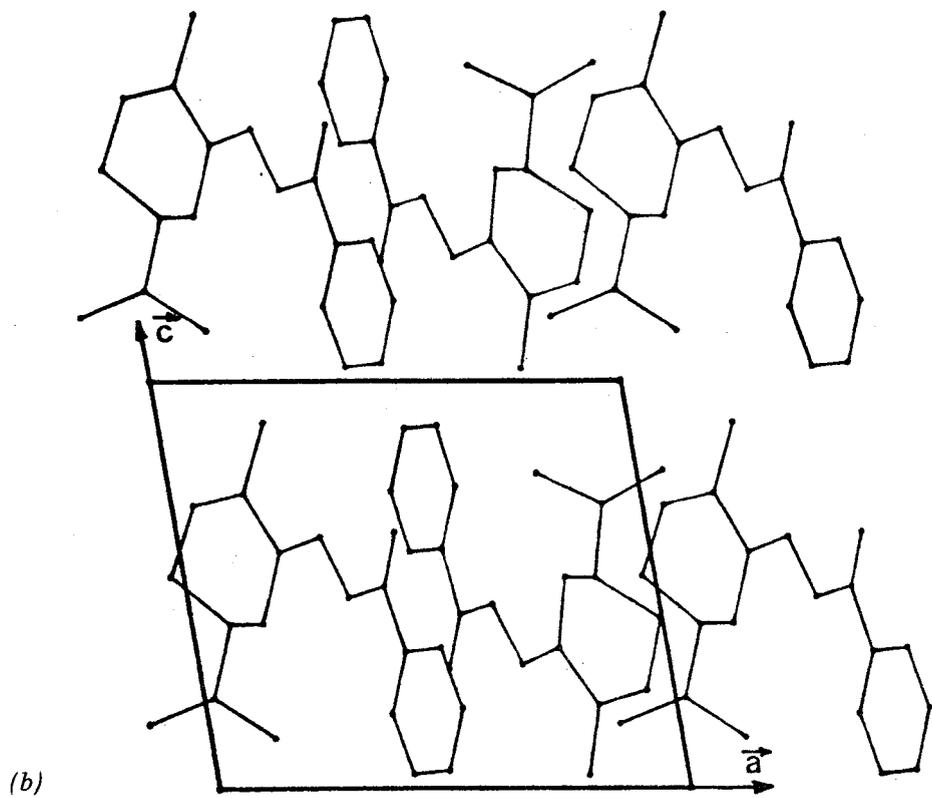
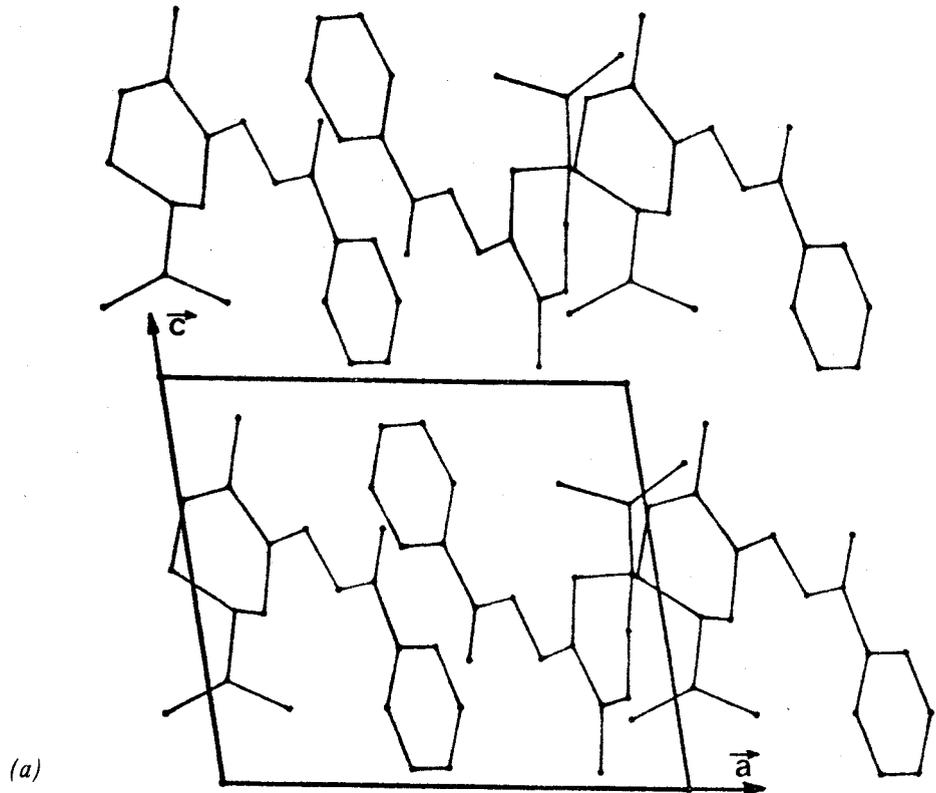


Figure VIII - 5 : Projection parallèlement à \vec{b}
a) molécule de poids 0.85.
b) molécule de poids 0.15.

VIII - 4. ÉTUDE D'UN MÉLANGE ENTRE L'ANTIPODE DROIT ET LE COMPOSÉ RACÉMIQUE

1°) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Comme pour le cas des carboximes, nous avons tenté de résoudre la structure d'un mélange en proportion égale d'antipode et de racémate, l'idée directrice étant de vérifier que la substitution a toujours lieu sur un seul site.

Des quantités égales des deux composés ont été dissoutes dans l'éthanol à une température de 25°. Pour éviter les variations de concentration de la solution, nous avons très rapidement isolé les premiers cristaux apparus. Généralement, les échantillons cristallins sont bien formés, leur couleur est blanchâtre.

L'enregistrement des données a été effectué sur diffractomètre Philips à Eindhoven, la température durant la collection des intensités étant de 20° (± 2).

Les paramètres de la maille sont :

$$\begin{array}{lll} a = 9.47 & b = 9.89 & c = 8.11 \\ \alpha = 91^{\circ}44 & \beta = 98^{\circ}21 & \gamma = 87^{\circ}89 \\ v = 749 \text{ \AA}^3 & z = 2 & \\ d_{\text{cal}} = 1.19 & & \\ k = 0.723 & & \end{array}$$

On remarque que les valeurs des paramètres sont très proches de ceux de la structure racémique.

2°) AFFINEMENT

a) Affinement atomique

L'affinement atomique à partir des coordonnées des atomes trouvés dans la structure racémique, produit toujours

le même type d'anomalies, particulièrement dans la région du carbone asymétrique C₄. Les distances entre les atomes C₅-C₄ et C₃-C₄ sont respectivement 1.62 Å et 1.26 Å en fin d'affinement pour un coefficient de véracité de 9 %, calculé sur les 1400 plans les plus intenses.

Un calcul de plan moyen, à ce stade, montre que la déformation de la molécule est plus importante sur le site où s'effectue la substitution par l'énantiomère de signe inverse.

Atome	X/A	Y/B	Z/C	B(Å ²)
C17	0.43070	0.64700	0.34898	
C12	0.39402	0.57307	0.20108	
C13	0.43075	0.61990	0.05089	
C14	0.50479	0.74109	0.05359	
C15	0.54145	0.81377	0.20208	
C16	0.50445	0.76798	0.35109	
C11	0.39232	0.60121	0.50967	
O2	0.42577	0.65951	0.64034	
O1	0.32276	0.48693	0.49025	
N	0.27781	0.43950	0.63780	
C2	0.19442	0.34081	0.60345	
C1	0.12480	0.29797	0.74420	
C7	0.16807	0.35960	0.91474	
C6	0.02108	0.20745	0.71329	
C5	-0.02911	0.14522	0.54045	
C3	0.15874	0.27865	0.43285	
C4	0.09200	0.13903	0.44102	
C8	0.05442	0.08408	0.26346	
C9	0.18171	0.02337	0.19150	
C10	-0.08151	0.08371	0.18005	
H12	0.33700	0.48000	0.20200	4.0
H13	0.40200	0.56200	-0.06300	4.0
H14	0.53100	0.77500	-0.06500	4.0
H15	0.59600	0.90600	0.19800	4.0
H16	0.53200	0.82300	0.46300	4.0
H6	0.00100	0.16600	0.83300	4.0
H51	-0.11500	0.20600	0.47100	4.0
H52	-0.02500	0.03800	0.57200	4.0
H31	0.25700	0.25700	0.38000	4.0
H32	0.07900	0.34200	0.35700	4.0
H4	0.17100	0.07100	0.51000	4.0
H71	0.28100	0.34100	0.95300	4.0
H72	0.10900	0.31500	1.00300	4.0
H73	0.14500	0.46800	0.91100	4.0
H91	0.23200	-0.05600	0.27200	4.0
H92	0.28800	0.10100	0.18300	4.0

H ₉₃	0.14700	-0.01900	0.01900	4.0
H ₁₀₁	-0.17200	0.09700	0.24900	4.0
H ₁₀₂	-0.09900	0.07000	0.04500	4.0
C ₁₇	0.55659	0.20951	0.59761	
C ₁₂	0.60911	0.27069	0.74995	
C ₁₃	0.57786	0.21697	0.89921	
C ₁₄	0.49409	0.10167	0.89124	
C ₁₅	0.44280	0.04114	0.73835	
C ₁₆	0.47290	0.09443	0.59012	
C ₁₁	0.58627	0.26434	0.43723	
O ₂	0.54710	0.21234	0.30436	
O ₁	0.66528	0.37271	0.46187	
N.	0.71956	0.41461	0.30767	
C ₂	0.80931	0.51166	0.65531	
C ₁	0.87100	0.56582	0.21440	
C ₇	0.82744	0.50856	0.04160	
C ₆	0.96813	0.66250	0.24683	
C ₅	1.01850	0.72062	0.42171	
C ₃	0.84547	0.56886	0.52845	
C ₄	0.90125	0.71370	0.52569	
C ₈	0.93988	0.76343	0.70541	
C ₉	1.07700	0.76995	0.78440	
C ₁₀	0.81175	0.81181	0.78507	
H ₁₂	0.67400	0.36000	0.75300	4.0
H ₁₃	0.61900	0.26600	1.01700	4.0
H ₁₄	0.47100	0.06300	1.01000	4.0
H ₁₅	0.37900	-0.04500	0.73900	4.0
H ₁₆	0.43300	0.04900	0.47500	4.0
H ₆	0.98200	0.70000	0.14800	4.0
H ₅₁	1.10900	0.66300	0.48500	4.0
H ₅₂	1.00700	0.82900	0.39600	4.0
H ₃₁	0.74800	0.58100	0.58500	4.0
H ₃₂	0.93100	0.50900	0.59800	4.0
H ₄	0.81600	0.77900	0.46300	4.0
H ₇₁	0.71200	0.51600	0.01100	4.0
H ₇₂	0.86300	0.40300	0.03700	4.0
H ₇₃	0.87600	0.56500	-0.04700	4.0
H ₉₁	1.10700	0.67700	0.85000	4.0
H ₉₂	1.08500	0.85400	0.87300	4.0
H ₉₃	1.14800	0.78400	0.69300	4.0
H ₁₀₁	0.71000	0.76400	0.75100	4.0
H ₁₀₂	0.82100	0.89500	0.87600	4.0

Tableau (VIII-8) : Coordonnées des atomes et facteurs de température isotropes des atomes d'hydrogène.



Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
C ₁₇	1252	1356	973	- 296	423	14
C ₁₂	1225	1282	1296	- 112	237	174
C ₁₃	1496	2261	1370	- 371	- 133	569
C ₁₄	1627	1000	1390	- 20	431	246

C ₁₅	1513	1094	2036	- 325	384	809
C ₁₆	995	769	1431	- 38	176	1
C ₁₁	1414	914	1134	- 754	460	- 290
O ₂	4000	1877	2022	-1574	1066	- 312
O ₁	1809	1526	993	- 635	416	- 232
N	1763	1509	1113	- 299	649	135
C ₂	992	744	1050	- 137	- 191	256
C ₁	1278	1040	965	- 237	569	- 109
C ₇	1545	2147	747	- 404	658	- 2
C ₆	1926	1640	1164	- 515	501	318
C ₅	2263	1404	1928	- 806	960	- 360
C ₃	1235	523	848	- 155	- 47	258
C ₄	1359	1623	2021	- 796	390	- 457
C ₈	2652	1714	1450	-1553	192	268
C ₉	1902	1777	2024	159	352	- 8
C ₁₀	3302	1460	1166	- 395	- 372	- 99
C ₁₇	1199	612	1477	- 37	128	117
C ₁₂	2420	1699	954	- 637	- 136	- 14
C ₁₃	2015	1430	1137	- 523	554	- 258
C ₁₄	1140	2277	2205	- 63	- 84	1063
C ₁₅	1822	1731	2423	- 80	- 253	- 210
C ₁₆	1386	1686	1683	- 381	167	465
C ₁₁	1616	1560	1692	323	499	- 98
O ₂	2308	2084	1105	-1302	390	- 520
O ₁	1682	1024	1536	- 508	284	73
N	1266	1306	1576	- 306	322	102
C ₂	1302	1354	1399	97	406	219
C ₁	2029	1529	2490	- 253	269	550
C ₇	3082	1393	2526	- 784	249	- 349
C ₆	3381	1309	3119	- 739	1279	- 354
C ₅	5436	3910	2133	- 3359	1193	- 878
C ₃	2745	1235	2067	-1070	353	- 219
C ₄	2353	2367	1543	-1251	742	- 248
C ₈	1987	1154	1660	- 35	- 270	16
C ₉	2003	1588	2977	- 805	340	- 78
C ₁₀	2863	1747	2205	- 570	813	- 822

Tableau (VIII - 9) : Coefficients d'agitation thermique anisotrope
Les valeurs sont multipliées par 10⁵.

b) Affinement par blocs rigides

La stratégie habituelle permet de mettre en relief un certain nombre de pics en rapport avec le désordre attendu, toutefois la résolution reste faible et ambiguë. Devant l'importance des calculs nécessaires, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'affinement de cette structure, le résultat principal étant d'ores et déjà acquis, à savoir que la substitution se fait toujours sur le même site.

Le glissement de la solution solide vers le racémate s'effectue comme pour la carvoxime, mais semble plus accentué dans cet exemple. Parti d'un mélange 50/50, c'est-à-dire 25 % de molécules gauches pour 75 % de molécules droites, nous retrouvons un mélange très proche du racémate. Les coefficients d'occupations des différents essais que nous avons tentés avaient des valeurs voisines de 0.10 (antipode droit) pour 0.90 (racémate).

Nous reportons les coordonnées et les coefficients de température des atomes des deux molécules maintenues rigides. (Tableau VIII - 8, VIII - 9). Le facteur de reliabilité vaut 0.10 pour les 1400 plans supérieurs à $2.5 \sigma(I)$.

3°) DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

a) Géométrie de la molécule

Elle est tout à fait identique à celle du composé racémique.

b) Empilement

On observe un léger décalage par rapport à la projection semblable du cristal inactif, décalage dû aux molécules antipodiales intrusives, venues perturber le réseau. Les distances intermoléculaires sont bien entendu, peu différentes.

VIII - CONCLUSION

L'étude du système benzoyl carvoxime confirme les résultats obtenus avec le système carvoxime, ces deux systèmes appartenant au type II de Roozeboom.

Les solutions existent et sont continues dans toute la gamme de concentration, mis à part le mélange équimoléculaire, où le composé racémique se comporte comme un racémate vrai,

bien défini et stable à la température ambiante.

Le composé actif pur est difficilement isolable, et en réalité, nous sommes toujours en présence d'une solution solide qui devient très diluée pour le composé actif.

Les conformations des cyclohexènes dans les deux structures sont identiques, la conformation demi chaise et la forme anti étant favorisées dans les deux cas.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE IX

PERSPECTIVES D'ETUDES DES SOLUTIONS SOLIDES

PAR LA

THERMODYNAMIQUE ET LA MECANIQUE STATISTIQUE

IX - 1. INTRODUCTION.

Dans la deuxième partie, nous avons mis en évidence l'existence de cristaux mixtes entre antipodes optiques.

Les projections que nous avons présentées montrent que le cristal n'est plus parfaitement périodique, puisque des translations du réseau peuvent amener une molécule sur une autre de nature différente. C'est ce défaut de périodicité que nous appelons désordre de substitution pure.

On sait que le défaut de périodicité dans un cristal se manifeste par une diffusion des rayons X en dehors des directions de diffraction de Bragg. Si le désordre est très irrégulier, la diffusion est répartie d'une façon plus ou moins homogène dans tout l'espace réciproque. Elle se trouve modulée dans la maille suivant le degré d'ordre de la solution solide.

Cette notion d'ordre à courte portée signifie qu'une molécule influence sur les molécules des sites voisins, une corrélation s'établit entre les orientations des molécules des diverses mailles du cristal.

Pour tenter d'apporter des renseignements supplémentaires sur la distribution des molécules chirales A et B sur les sites I et II du réseau cristallin, nous avons effectué des diagrammes de Laüe en rayonnement blanc et monochromatique (CuK α) du composé racémique et de la solution solide 25/75.

Les clichés (page 195) révèlent que les zones de diffusion sont identiques dans les deux cas et qu'elles sont le plus souvent très proches des taches de diffraction, il semble par conséquent que ces trainées de diffusion soient d'origine thermique et que la distribution statistique des molécules substituées se fassent complètement au hasard. Cette affirmation d'un désordre sans corrélation nécessiterait une étude plus précise en faisant un calcul de la diffusion dans l'espace réciproque.

IX - 2. STABILITE DE LA SOLUTION SOLIDE DE CARVOXIME.

La stabilité des solutions solides est définie par l'énergie de mélange (la différence entre l'énergie libre de la solution solide et celle d'un mélange mécanique des constituants purs). [1]

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{mix}}(x_A, x_B, T) &= G_{\text{ss}}(x_A, x_B) - x_A G_A - x_B G_B \\ &= \Delta H_{\text{mix}} - T \Delta S_{\text{mix}}\end{aligned}$$

où x_A et x_B sont les fractions molaires des composants, et ΔH_{mix} et ΔS_{mix} l'enthalpie de mélange et l'entropie de mélange respectivement.

La figure (IX-1) montre quelques relations entre les fonctions thermodynamiques du mélange et le diagramme de phase correspondant.

Dans ce cas, $\Delta H_{\text{mix}} > 0$ avec $\Delta H_{\text{mix}} < T \Delta S_{\text{mix}}$.
 ΔG_{mix} est < 0 dans toute la gamme des concentrations, on a une

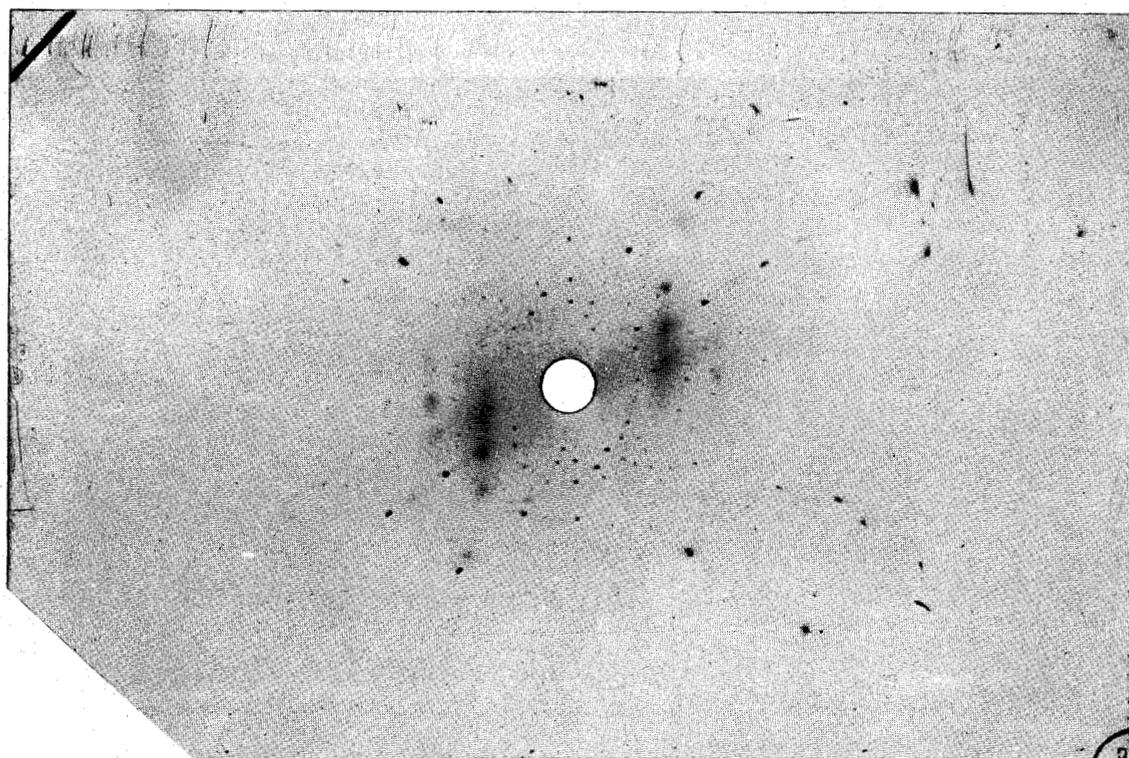
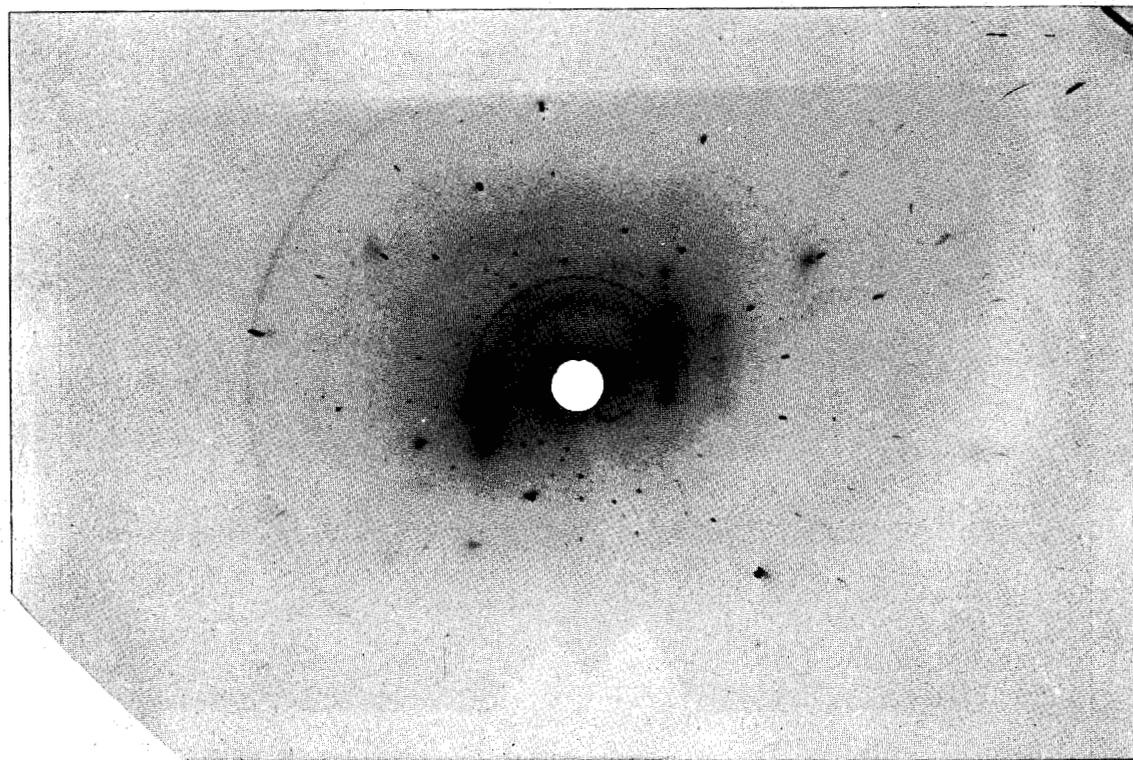


DIAGRAMME DE DIFFUSION DES CARVOXIMES SUIVANT L'AXE D'ORDRE (2).

cuK α distance film échantillon = 3 cm

- *Partie supérieure : solution solide 25/75*
- *Partie inférieure : carvoxime racémique.*

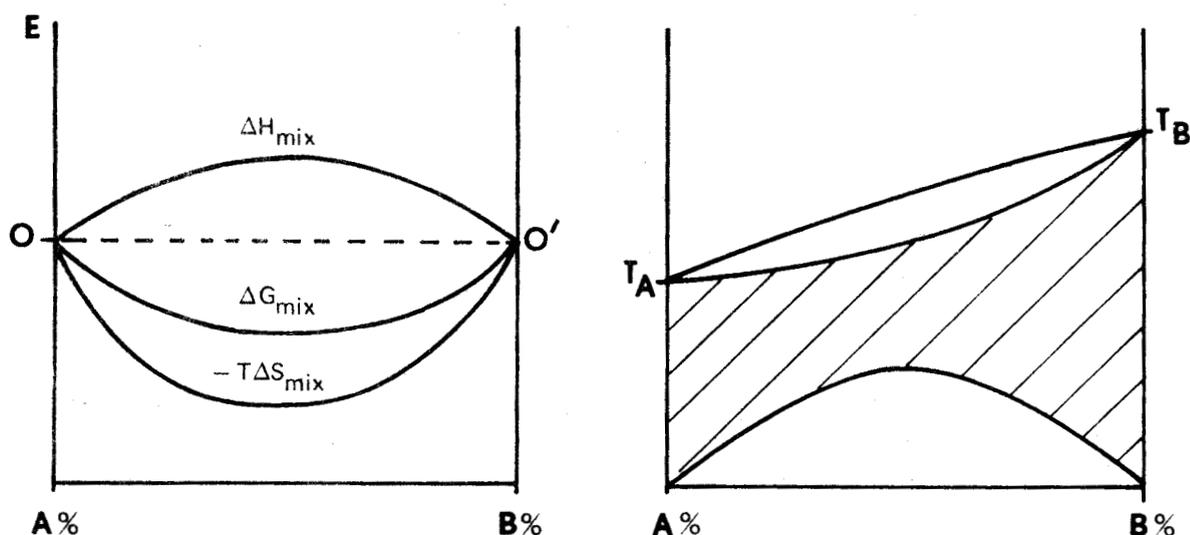


Figure IX-1

solution solide continue à température élevée et une lacune de miscibilité à basse température.

Si $\Delta H_{\text{mix}} < 0$, la solution solide est continue, stable même à basse température. Considérons tout d'abord les liens entre les fonctions thermodynamiques des mélanges et le modèle chimique d'un cristal mixte. Nous supposons dans ce paragraphe que les deux sortes de molécules sont presque semblables, l'entropie de mélange est alors représentée par la formule de Boltzmann :

$$\Delta S_{\text{mix}} = k \text{ Log } W \quad (1, IX)$$

W étant le nombre de complexions probables. Si la distribution des substituants se fait au hasard :

$$\Delta S_{\text{mix}} = \Delta S_{\text{idéal}} = -R x_A \text{ Log } x_A + (1 - x_A) \text{ Log}(1 - x_A) \quad (2, IX)$$

R = 1,987 cal/degré.

Le but principal de la théorie est d'évaluer l'enthalpie de mélange, laquelle peut être déterminée (à pression = 1 atm)

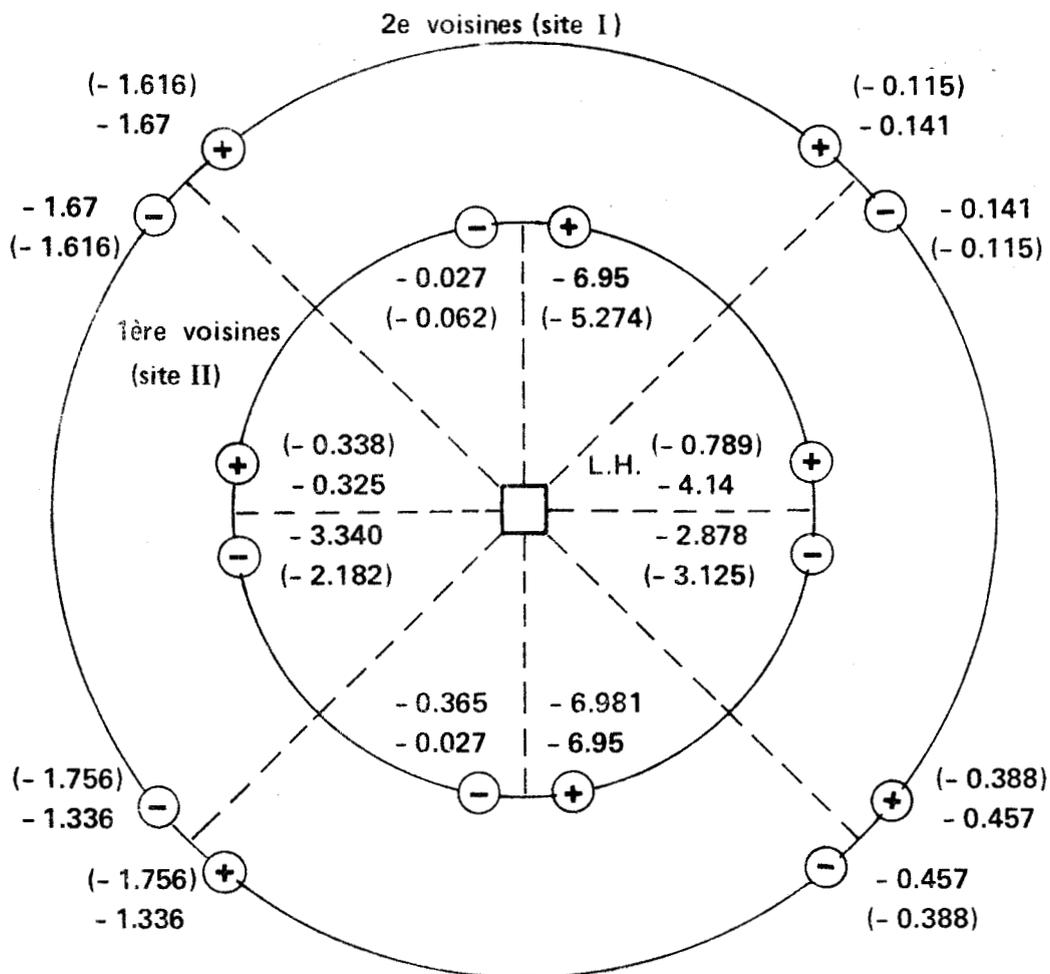


Figure IX-2 : Valeur de l'énergie pour chaque contribution moléculaire.

Energie Carboxime racémique sans parenthèse

Energie Carboxime active entre parenthèses

\ominus , \oplus représentent la côte de la molécule par rapport à la molécule de référence.



de différentes façons. Pour ce type de solution solide, les variations de volume lors du mélange à pression constante sont prises égales à zéro d'où U et H sont interchangeable.

$$\Delta H_{\text{mix}} = U_{\text{ss}} - x_A U_A - x_B U_B \quad (3, IX)$$

$$= \Delta H_{\text{f(ss)}} - x_A \Delta H_{\text{f(A)}} - x_B \Delta H_{\text{f(B)}} \quad (4, IX)$$

U est l'énergie de réseau, c'est-à-dire l'énergie de formation d'un cristal à partir de molécules situées à l'infini, ΔH_{f} est la chaleur de formation d'un cristal à partir de ces molécules et cette quantité ne peut être évaluée qu'à partir de l'expérience.

La théorie énergétique courante repose sur l'équation 3, IX qui exprime ΔH_{mix} comme la différence entre l'énergie de la solution solide et celle du mélange mécanique des composants.

IX - 3. ENERGIE D'INTERACTION MOLÉCULAIRE POUR LE PSEUDO-

RACÉMATE - HYPOTHÈSE DE OONK [2]

Lors de son étude thermodynamique du système carvoxime, OONK a proposé un modèle simple de description, les résultats cristallographiques n'étant pas connus à cette date.

L'auteur suppose que les solutions solides binaires d'antipodes sont régulières et qu'elles existent dans tout le domaine des concentrations même pour le mélange équimoléculaire.

On sait que dans un cristal l'énergie de réseau dépend pour une partie importante des interactions entre une molécule et les molécules voisines. Pour les cristaux d'antipodes optiques purs, l'énergie d'interaction est représentée par U_A ou H_A puisque nous ignorons la variation du volume de mélange à pression constante. Si on considère une solution solide de carvoxime, la différence entre une molécule gauche et une molécule droite est peu im-

portante, il en résulte que l'énergie de réseau H_{SS} dépend de deux sortes de contacts :

- a) des contacts indépendants du type de molécules environnantes.
- b) des contacts qui font intervenir les parties caractéristiques de A ou de B, c'est-à-dire pour l'exemple de la carboxime, le radical isopropylène.

Soit A-B ou B-A ces interactions particulières.

Les interactions A-A et B-B sont identiques et forment un terme constant dans l'énergie de réseau H_{SS} . OONK défini par $f(X)$ la proportion des interactions particulières A-B et B-A dans le cristal. La probabilité qu'un site du réseau soit occupé par une molécule A est proportionnelle à la fraction molaire X_A des molécules A dans le cristal. Il en va de même pour B où $X_B = 1 - X_A$.



On a, dans un cristal, les différentes combinaisons possibles avec leur probabilité :

1	A-A	$X_A X_A$
2	A-B	$X_A (1 - X_A)$
3	B-B	$(1 - X_A) (1 - X_A)$
4	B-A	$(1 - X_A) X_A$

Comme la molécule droite est l'image dans un miroir de la molécule gauche, les interactions 1-3 et 2-4 sont respectivement équivalentes, d'où $f(X_A)$, la fraction d'interactions entre deux molécules différentes pour une concentration X_A peut s'écrire :

$$f(x_A) = 2X_A(1 - X_A) \quad (5, IX)$$

- pour l'antipode pur $X_A = 1$ ou 0 $f(X_A) = 0$, il n'y a pas de contacts A-B ou B-A.
- pour le pseudoracémate $X_A = 0,5$ $f(X_A) = 0,5$, la solution est

est totalement désordonnée.

$$H_{ss} = \text{Constante} + f(X_A) \times \Omega$$

où Ω a la dimension d'une énergie.

Cette équation est à rapprocher de celle établie par RICE et RUSHBROOKE [3,4].

Soit N_A le nombre de molécules A

Soit N_B le nombre de molécules B

Si la substitution est indépendante du site (hypothèse du pseudoracémate de OONK), on a :

$$\gamma N_A = 2N_{AA} + N_{AB}$$

$$\gamma N_B = 2N_{BB} + N_{AB}$$

N_{AA} étant le nombre de contacts AA

N_{BB} " " " " " BB

N_{AB} " " " " " AB

γ est le nombre moyen de molécules proches voisines.

Pour les constituants purs, l'enthalpie est donnée par :

$$H_A = \frac{\gamma N_A}{2} U_{AA}$$

$$H_B = \frac{\gamma N_B}{2} U_{BB}$$

U_{AA} U_{BB} étant l'énergie d'interaction entre deux molécules AA ou BB.

On négligera ici l'énergie de vibration thermique, qui doit varier très peu au cours du mélange.

Soit H_{ss} l'énergie de la solution solide.

$$H_{ss} = N_{AA} U_{AA} + N_{BB} U_{BB} + N_{AB} U_{AB}$$

et $\Delta H_{mix} = H_{ss} - H_A - H_B$

$$= N_{AA} U_{AA} + N_{BB} U_{BB} + N_{AB} U_{AB} - \frac{\gamma N_A}{2} U_{AA} - \frac{\gamma N_B}{2} U_{BB}$$

$$= N_{AB} \left[U_{AB} - \frac{U_{AA} + U_{BB}}{2} \right] \quad (6, IX)$$

Dans le cas d'une solution régulière, on peut supposer que le mélange se fait complètement au hasard, il est possible de calculer une valeur moyenne de N_{AB} .

Sur les γ molécules entourant une molécule A, on a N_B/N molécules de type B en moyenne, d'où $\frac{\gamma N_A N_B}{N}$ contacts de type A-B.

$$\Delta H_{mix} = \frac{\gamma N_A N_B}{N} \times W$$

$$= \gamma N x_A x_B W$$

$$\text{où } W = U_{AB} - \frac{U_{AA} + U_{BB}}{2}$$

Si $W < 0$, l'attraction entre molécules de type différent est plus forte qu'entre molécules semblables.

Si $W > 0$, l'attraction entre molécules identiques est plus forte et il y aura une tendance pour la séparation des phases.

Si $W = 0$, la solution est idéale.

W est l'équivalent du terme Ω introduit par OONK, et peut être évalué à partir des données cristallographiques, mais les considérations théoriques ci-dessus reposent sur l'hypothèse d'une solution solide continue même pour le mélange racémique, or comme nous l'avons vu (chap. V), la structure du composé

racémique n'est pas désordonnée, chaque site est occupé par une seule et même molécule, et de ce fait, il devient impossible d'évaluer le terme W. Un autre modèle doit être envisagé pour décrire ce type de solution solide. Un modèle légèrement modifié sera présenté au cours du paragraphe IX-5.

IX - 4. ENERGIE INTERNE DE LA CARVOXIME RACEMIQUE ET ACTIVE.

Nous avons utilisé les positions des molécules de poids 0.75 de la solution solide qui sont proches de celles du composé actif pur, dont la structure a été déterminée très récemment [5].

Le calcul de l'énergie interne a été effectué en considérant les interactions entre une molécule et celles situées dans un rayon de 15 Å. La fonction potentielle $f(r_{ij})$ est celle déjà utilisée dans le calcul des énergies intramoléculaires (chap. VI), les coefficients étant ceux de GIGLIO [6].

L'énergie d'interaction dû aux liaisons hydrogènes O-H...N a été estimée selon la méthode exposée par C. DOSI, E. GIGLIA, V. PAVEL et C. QUAGLIATA [7].

Le potentiel proposé par STOCKMAYER (1941) pour décrire l'interaction entre deux molécules gazeuses polaires a été employé avec succès par les auteurs précédemment cités pour évaluer l'énergie d'une liaison hydrogène entre les groupes O-H et N=C².

Cette fonction s'écrit :

$$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] - \mu_a \mu_b r^{-3} (2 \cos \theta_a \cos \theta_b - \sin \theta_a \sin \theta_b \cos \varphi)$$

(7, IX)

Le terme de LENNARD-JONES donne l'énergie attractive de dispersion et l'énergie répulsive entre les atomes H et N non liés.

Les termes suivants représentent l'énergie électrostatique entre deux dipôles ponctuels d'amplitude μ_a , μ_b centrés sur les atomes H et N séparés par une distance r .

θ_a et θ_b sont les angles formés par les liaisons O-H et N=C². avec N...H, et φ est l'angle dièdre entre les plans passant par OHN et HNC². (voir figure IX-3).

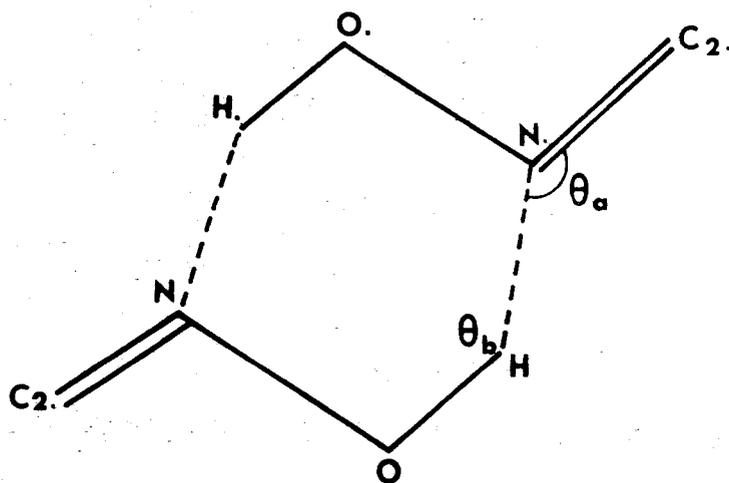


Figure IX-3

La valeur $\sigma = 2.94$ a été déterminée en prenant les meilleures estimations des potentiels H-H et N-N (GIGLIO 1969) [6].

Les paramètres ϵ , μ_a , μ_b sont déduits en imposant $V(r) = -5$ Kcal et en faisant :

$\frac{\partial V(r)}{\partial r} = 0$, pour $r = 1.85 \text{ \AA}$, les atomes OHNC étant alignés.

$\epsilon = 0.0016$ Kcal et $\mu_a \mu_b = 20.88$ Kcal $\times \text{\AA}^3$ par couple atomique.

Le calcul de l'énergie interne donne, pour le racémate -31.6 Kcal/mole et -26.8 pour le cristal actif (voir figure IX-2).

Le cristal racémique est énergiquement plus stable que le cristal actif, ce qui justifie l'écart entre les températures de fusion du racémate et de l'antipode (T_f racémate = 92° , T_f antipode = 72°).

Le calcul de l'énergie de réseau d'un cristal nécessite l'évaluation de termes correctifs supplémentaires tel que l'énergie de vibration thermique et l'énergie de déformation moléculaire. On peut alors comparer les résultats à l'énergie de sublimation du cristal mesurée expérimentalement. Si, pour l'avenir nous envisageons de tels développements, au stade actuel notre ambition se limite à une simple comparaison des valeurs relatives des énergies d'interactions moléculaires entre les cristaux actif et racémique.

IX - 5. ENERGIE LIBRE DE LA SOLUTION SOLIDE 25/75.

(APPROXIMATION DE BRAGG WILLIAMS).

L'hypothèse de la solution régulière et du pseudo-racémate désordonné peut être affinée étant donné que les résultats cristallographiques montrent que la substitution se fait sur un seul site.

La distribution des molécules dans une solution solide binaire peut alors être décrite par un modèle de Ising modifié, ou le remplacement d'une molécule par une autre, légèrement différente, se fait sur un seul site.

Le modèle de Ising ayant une solution exacte seulement pour les réseaux à 1 ou 2 dimensions, nous utiliserons pour l'exemple tridimensionnel que nous étudions, l'approximation de Bragg Williams.

Nous partons de la structure du composé racémique représenté schématiquement par la figure IX-4.

C'est un composé défini. Les molécules A sont sur les sites 1 qui forment un sous-réseau de N sites.

Les molécules B sont sur les sites 2 qui forment un second sous-réseau de N sites également.

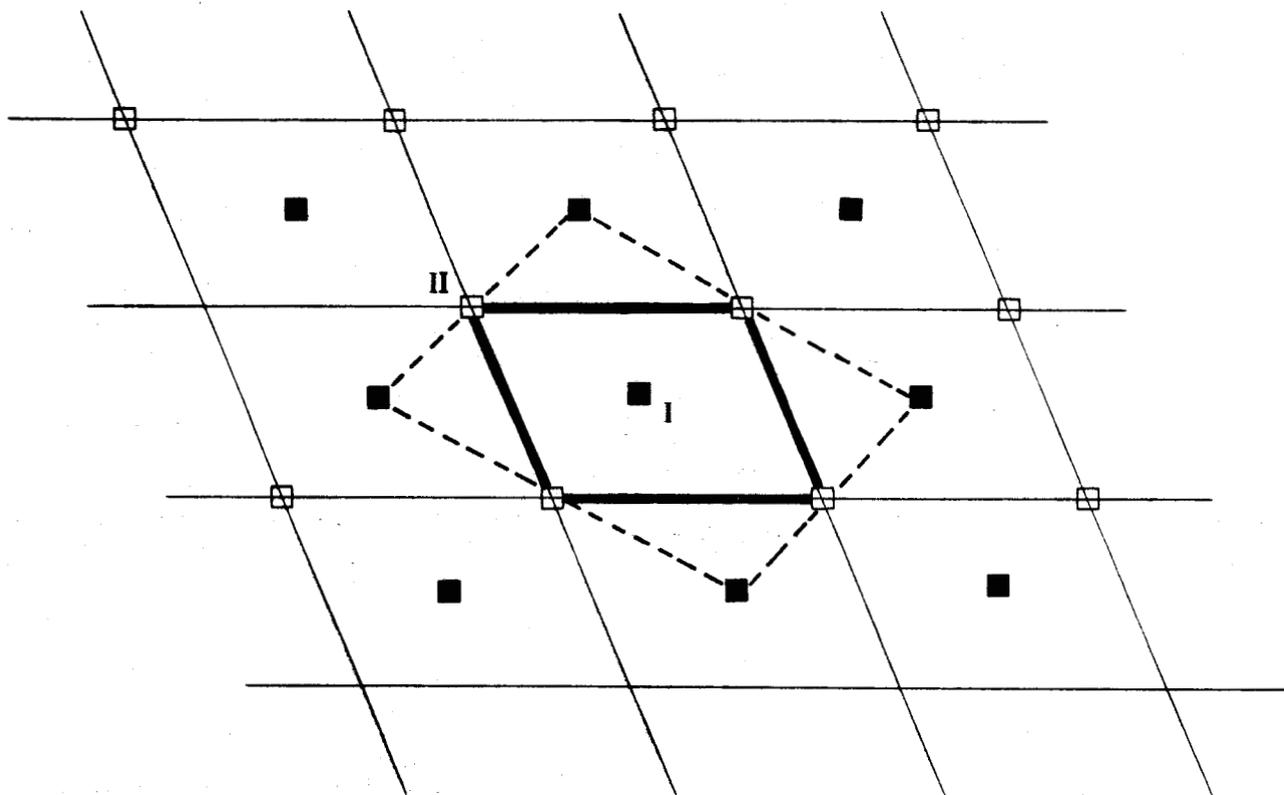


Figure IX-4

Nous allons admettre, bien que ce soit en fait plus complexe, que les sites 1 sont entourés aux premiers voisins par γ sites 2, et aux seconds voisins par γ' sites 1.

La solution solide se forme par remplacement sur les sites 1 des molécules A par des molécules B de façon aléatoire.

Les molécules B sur les sites 2 ne sont pas substituées par des molécules A (différence avec l'hypothèse précédente d'un pseudoracémate). La substitution ne s'effectue que sur les sites 1.

Lors du remplacement sur un site 1 d'une molécule A par une molécule B, il y a déformation du réseau et déplacement des molécules B. Nous n'en tiendrons pas compte.

Nous allons supposer que sur les sites 1, il y a

N_A molécules A et N_B molécules B. La concentration de la solution solide peut être définie par :

$$c = \frac{N_B}{N_A + N_B} = \frac{N_B}{N}$$

C'est une quantité qui nous est donnée.

Déterminons l'énergie d'une configuration donnée.

- Calcul de W_1 énergie entre une molécule et ses premières voisines.

Si E_{AB} et E_{BB} représentent l'énergie d'interaction entre une molécule A sur un site 1 et une molécule B sur un site 2, et l'énergie entre une molécule B sur un site 1 et une molécule B sur un site 2, on a :

$$\begin{aligned} W_1 &= \gamma N_B E_{BB} + \gamma N_A E_{AB} \\ &= \gamma N E_{AB} + \gamma N_B (E_{BB} - E_{AB}) \\ &= W_{1R} + \gamma N_B (E_{BB} - E_{AB}) \\ &= W_{1R} + \gamma N c (E_{BB} - E_{AB}) \end{aligned}$$

W_{1R} représente l'énergie du racémique limitée aux premières voisines, le deuxième terme est l'énergie de mélange dû aux contacts B-B.

- Calcul de l'énergie W_2 en tenant compte des secondes voisines.

Les molécules sur les sites 1 sont de façon aléatoire des A ou des B.

Soient ϵ_{AA} , ϵ_{BB} , ϵ_{AB} l'énergie d'une paire de secondes voisines A-A, B-B, A-B, et soient N_{AA} , N_{BB} et N_{AB} le nombre de paires correspondantes.

$$W_2 = N_{AA} \epsilon_{AA} + N_{AB} \epsilon_{AB} + N_{BB} \epsilon_{BB} \quad (8, IX)$$

Entre N_A , N_B , N_{AA} , N_{BB} , N_{AB} on a les relations suivantes :

$$\gamma' N_A = 2N_{AA} + N_{AB} \quad (9, IX)$$

$$\gamma' N_B = 2N_{BB} + N_{AB} \quad (10, IX)$$

L'élimination de N_{AA} et N_{AB} entraîne que :

$$W_2 = \frac{1}{2} N \gamma' \epsilon_{AA} - \gamma' N_B \epsilon_{AA} + N_{BB} \epsilon_{AA} + \gamma' N_B \epsilon_{AB} \\ - 2 \epsilon_{AB} N_{BB} + N_{BB} \epsilon_{BB}$$

ou

$$W_2 = \frac{1}{2} N \gamma' \epsilon_{AA} - \gamma' N_B (\epsilon_{AA} - \epsilon_{AB}) + (\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB} - 2 \epsilon_{AB}) N_{BB}$$

Le premier terme correspond au terme d'énergie aux secondes voisines pour le racémique W_{2R} .

$$W_2 = W_{2R} - \gamma' N_c (\epsilon_{AA} - \epsilon_{AB}) + (\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB} - 2 \epsilon_{AB}) N_{AB}$$

L'énergie d'une configuration en tenant compte des premières et secondes voisines est donc :

$$W = W_R + N_c \left[\gamma (E_{BB} - E_{AB}) + \gamma' (\epsilon_{AB} - \epsilon_{AA}) \right] \\ + (\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB} - 2 \epsilon_{AB}) N_{BB}$$

Nous poserons :

$$\gamma (E_{BB} - E_{AB}) + \gamma' (\epsilon_{AB} - \epsilon_{AA}) = E \quad (11, IX)$$

$$(\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB} - 2 \epsilon_{AB}) = \epsilon \quad (12, IX)$$

d'où

$$W = W_R + EN_c + \epsilon N_{BB}$$

Le nombre de configurations qui, pour une valeur de c donnée c'est-à-dire pour N_B molécules B sur les sites 1 ont N_{BB} paires B-B, est appelé $g(N_B, N_{BB})$.

La fonction de partition pour la solution solide de concentration c sera :

$$Z = \sum_{N_{BB}} g(N_B, N_{BB}) e^{-\frac{W}{kT}}$$

Le problème est dans la détermination de $g(N_B, N_{BB})$. Utilisons l'approximation de Bragg Williams qui consiste à admettre qu'il n'y a comme ordre à courte portée que celui imposé par l'ordre à longue portée.

L'ordre à longue portée dans la solution c'est la concentration soit $c = \frac{N_B}{N}$.

L'ordre à courte portée dans la solution solide peut être caractérisé par $\frac{N_{BB}}{N}$.

Considérons deux sites l proches voisins α et α' , la probabilité d'avoir une molécule B sur α est $\frac{N_B}{N}$ de même la probabilité d'avoir une molécule B sur α' est $\frac{N_B}{N}$. Comme on n'admet aucune corrélation, la probabilité d'avoir simultanément B sur α et α' est $(\frac{N_B}{N})^2$. Dans la solution solide, il y a $\frac{1}{2} \gamma' N$ paires $l-l$, d'où :

$$N_{BB} = \frac{1}{2} \gamma' \frac{N_B^2}{N} = \frac{1}{2} \gamma' N c^2$$

Dans cette approximation à une valeur de N_B correspond une seule valeur de N_{BB} , d'où :

$$g(N_B, N_{BB}) = g(N_B) = \frac{N!}{N_B! (N - N_B)!}$$

et, dans la fonction de partition, la somme sur N_{BB} ne comporte qu'un seul terme.

$$Z = \frac{N!}{N_B! (N - N_B)!} e^{-\frac{1}{kT} [W_R + ENc + \frac{1}{2} \epsilon \gamma' N c^2]}$$

L'énergie libre est alors :

$$\begin{aligned}
 F &= -kT \text{ Log } Z \\
 &= -kT \left[\text{Log } N! - \text{Log}(Nc)! - \text{Log}\{N(1-c)\}! \right] \\
 &\quad + W_R + ENC + \frac{1}{2} \gamma' N \epsilon c^2
 \end{aligned}$$

En employant la formule de Stirling $\text{Log } N! = N \text{ Log } N - N$, on obtient :

$$\begin{aligned}
 F &= N kT [c \text{ Log } c + (1-c) \text{ Log } (1-c)] \\
 &\quad + W_R + NEC + \frac{1}{2} \gamma' N \epsilon c^2 \quad (13, IX)
 \end{aligned}$$

Pour la solution solide de concentration c , l'énergie libre est

minimum, donc $\left(\frac{\partial F}{\partial c} \right)_{c=0.25}$

soit :

$$N kT \text{ Log } \frac{c}{1-c} + NE(c) + \gamma' N \epsilon(c) \times c = 0 \quad (14, IX)$$

Nous avons tenté de vérifier l'équation 14-IX pour une concentration en molécule B égale à 0.25.

Les valeurs des interactions E_{AA} E_{AB} ϵ_{AA} ϵ_{AB} ont été évaluées précédemment et sont résumées sur le diagramme de la figure IX-5. Notons que nous avons employé un potentiel global CH_3 également proposé par GIGLIO [6] pour éviter les erreurs grossières dues à l'imprécision des atomes d'hydrogène.

Pour tester la validité de ce potentiel, un premier calcul a été effectué en introduisant les coordonnées des atomes de poids 0.75 de la solution solide. Nous résumons sur le diagramme de la figure IX-6, les différentes valeurs obtenues.

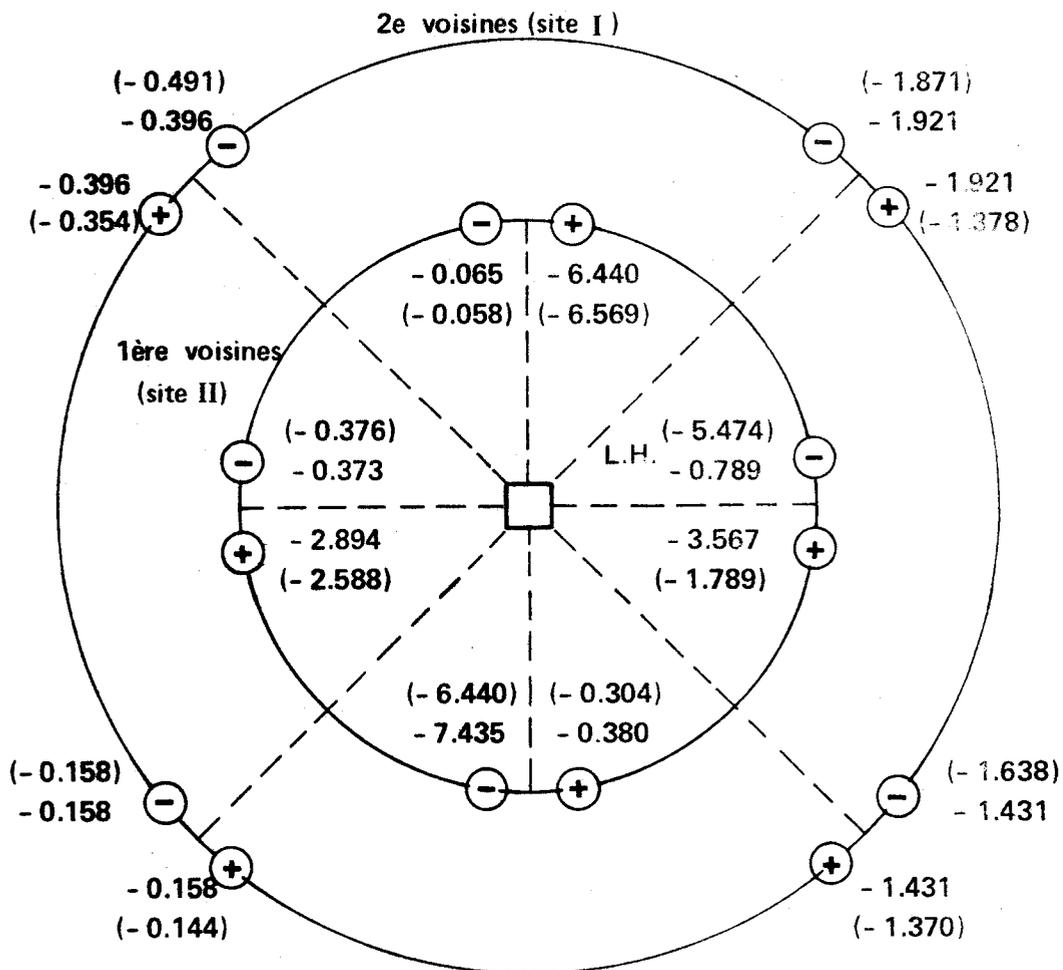


Figure IX - 5 : Solution solide 25/75

Sans parenthèse : $E_{AA} = - 21,94$ Kcal/mole

" $\epsilon_{AA} = - 7,81$ "

Entre parenthèses : $\epsilon_{AB} = - 7,40$ Kcal/mole

" $E_{AB} = - 22,99$ "

\ominus , \oplus représentent la côte de la molécule par rapport à la molécule de référence.



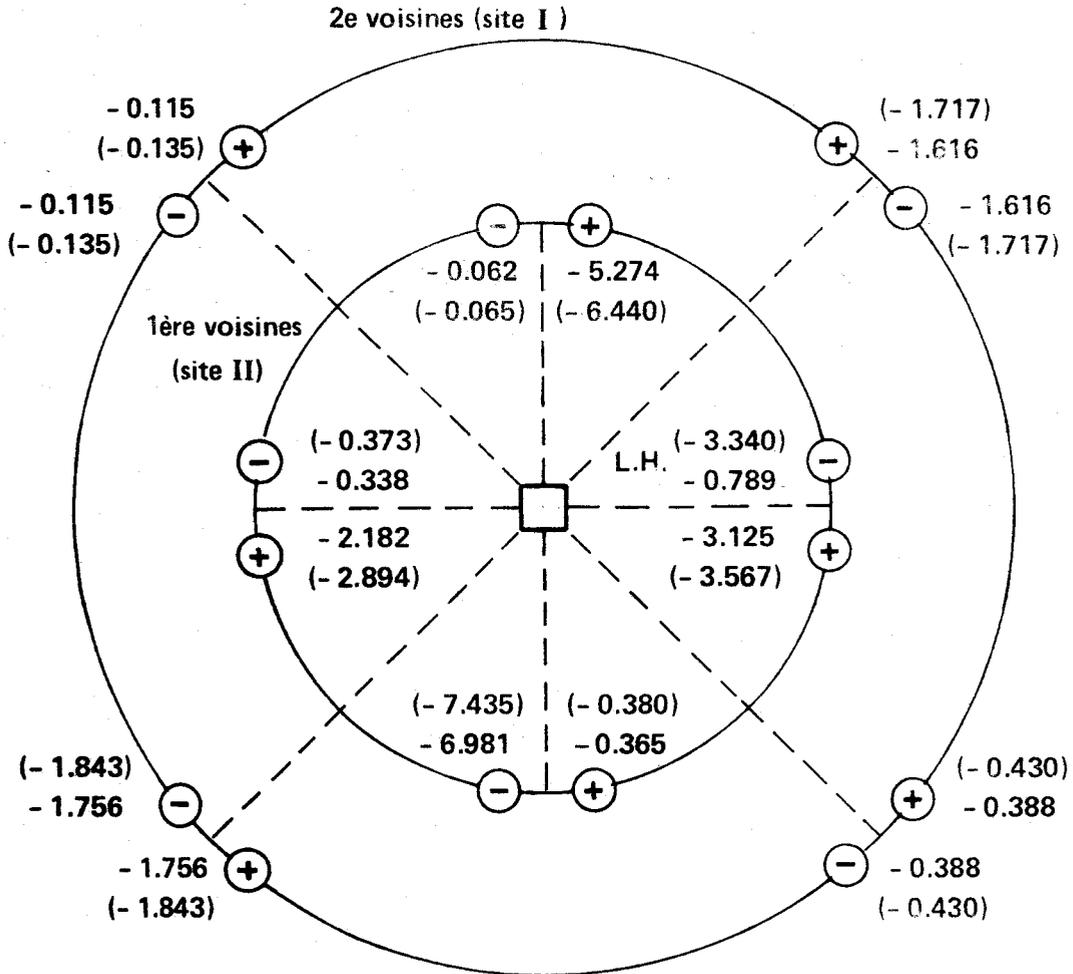


Figure IX-6 : Solution solide 25/75

Sans parenthèse : Calcul en tenant compte des H
 Entre parenthèses : Calcul avec le potentiel global CH_3

⊖ ⊕ représentent la côte de la molécule par rapport à la molécule de référence.



L'accord entre les valeurs calculées en tenant compte des hydrogènes des radicaux méthyles et celles obtenues à partir du potentiel global CH_3 est satisfaisant, sauf pour l'interaction entre les deux molécules reliées par le pont hydrogène. Cette différence trouve une explication dans l'existence d'un contact court entre les hydrogènes H_{72} et H . des deux molécules constituant le dimère (Fig. V-7).

Rappelons que :

$$E = \gamma(E_{\text{BB}} - E_{\text{AB}}) + \gamma'(\epsilon_{\text{AB}} - \epsilon_{\text{AA}}) \text{ et}$$

$$\epsilon = (\epsilon_{\text{AA}} + \epsilon_{\text{BB}}) - 2 \epsilon_{\text{AB}}$$

$$E = (-21,943 + 22,990) + (-7,404 + 7,812) = 1,455 \text{ Kcal/mole}$$

$$\epsilon = -(2 \times 7,812) + (2 \times 7,404) = -0,816 \text{ Kcal/mole}$$

En reportant ces valeurs dans l'équation 14-IX, on obtient :

$$1,987 \times 293 \times 10^{-3} \times (-1,19) + 1,455 + 6 \times (-0,816) \times 0,25 \\ 0,564 \quad \quad \quad + 1,455 \quad \quad \quad - 1,224 \quad \quad \quad = -0,333 \text{ Kcal/mole}$$

donc $\left(\frac{\partial F}{\partial c}\right)_{c=0.25}$ n'est pas égal à zéro, cependant compte tenu

des approximations qui ont été faites, de l'imprécision sur les positions des atomes d'hydrogène, de la dépendance de E et ϵ par rapport à c etc, on peut affirmer que les résultats sont encourageants.

Soulignons que nous n'avons pas tenu compte des déplacements de la molécule substituée sur le site A, or l'augmentation des distances n'est pas négligeable, un calcul avec pondération des différentes contributions devrait améliorer les résultats.

La condition 14-IX d'existence de la solution solide est particulièrement restrictive. Nous avons vu (fig. IX-1) que l'énergie libre d'un mélange varie linéairement entre 0 et 0', la

solution de composition c sera plus stable si la courbe est située entièrement sous la droite $00'$, ce qui peut s'écrire :

$$\frac{\partial^2 F}{\partial c^2} > 0, \quad \text{soit :}$$

$$\frac{\partial^2 F}{\partial c^2} = N kT \frac{1}{(1-c)} + \gamma' N \epsilon > 0$$

$$= 0,582 \times \frac{1}{0.25(1-0.25)} - 1,224 > 0$$

Les solutions solides existent en toutes proportions si $\frac{\partial^2 F}{\partial c^2} > 0$ dans le domaine $0 < c < 1$.

IX - 6. CONCLUSION.

Cette étude préliminaire montre qu'il est possible de décrire la distribution des molécules dans le cristal mixte de carvoxime, en employant un modèle de Ising modifié, comme celui que nous venons de présenter.

Nous envisageons pour l'avenir de continuer ce type de calcul, mais si possible sur des solutions solides moins complexes, (à molécules rigides par exemple) ce qui permettrait d'améliorer les résultats et d'affiner le modèle.

CONCLUSION

Notre souci majeur au cours de ce travail a été de tenter de mieux comprendre la miscibilité en toutes proportions de substances à l'état solide.

Nous reportons ci-après un tableau résumant les principaux résultats pour chaque système étudié, de manière à dégager plus aisément ce que nous avons voulu et pu montrer.

Les différents composés que nous avons étudiés étant tous constitués d'atomes légers et sensiblement de même poids, (CNO) il n'a pas été possible de déterminer les structures par la méthode classique de l'atome lourd.

Nous avons de ce fait employé de nouvelles méthodes dites directes qui permettent de trouver directement la phase du facteur de structure.

Tour à tour, nous nous sommes initiés à l'addition symbolique, aux invariants d'Hauptman et à la méthode de la multirésolution pour résoudre les différentes structures proposées. Notons que la plus grande partie des structures décrites dans ce travail a été déterminée par la méthode de la multirésolution.

Au cours de l'affinement à partir des positions trouvées approximativement par ces différentes méthodes, nous nous sommes heurtés à des problèmes de désordre statique inhérents à ce genre d'étude. Dans le cas de structures désordonnées, un affinement atomique n'ayant pas de sens, nous avons dû utiliser un programme d'affinement par groupe rigide mis au point sur le calculateur

de l'université. Les substances disponibles que nous avons étudiées se répartissent en trois catégories appelées par Roozeboom I, II, III, chacune étant caractérisée par un diagramme de phase bien spécifique.

L'étude du système camphoroxime (solution idéale, Roozeboom de type I) prouve que les solutions solides n'existent pas à la température ambiante. Parmi les données du tableau (C-I), on observe que les structures appartiennent au même groupe d'espace, que les coefficients de compacité K sont très voisins, autant d'arguments favorables à la formation de solutions solides, cependant on note que le coefficient ϵ entre les deux énantiomères est peu élevé, étant donné les valeurs théoriques proposées par Timmermans ≈ 0.8 . Cette faible valeur du coefficient ϵ provoquerait, lors de la permutation d'une molécule par son inverse, une variation importante des distances intermoléculaires, lesquelles se répercutent sur les longueurs des paramètres de la maille.

L'empilement des molécules (projection parallèlement à \vec{b}) révèle entre les deux structures des analogies évidentes, mais la différence entre les deux mailles est telle qu'il semble nécessaire d'élever la température pour améliorer l'isomorphisme entre les deux composés.

A plus haute température, les transformations polymorphiques successives, entraînent certainement une mobilité des molécules, qui perdent leur individualité, chacune pouvant se réorienter à l'intérieur d'un certain volume de révolution, ces nouvelles conditions rendent alors favorable la formation de solutions solides en toutes proportions. A cette température, les cristaux sont devenus plastiques et déformables.

Soulignons que, dans le cristal racémique, les molécules désordonnées subissent des déplacements vers des positions plus proches de celles du cristal actif, ce qui constitue une preuve supplémentaire d'une augmentation de la similitude entre les deux structures.

La substitution d'une seule molécule par son inverse optique, pose le problème de l'existence du racémique, nous pensons que le cristal étudié représente plutôt une solution solide limitée au voisinage du mélange équimoléculaire. Cette substitution sur un seul site confirme par ailleurs l'allure de la courbe a-b-c-d-e (Fig. VII-1) qui présente un point de Gibbs maximum comme pour les carvoximes et les benzoyl carvoximes.

Enfin, cet exemple nous a permis de constater l'importance du diagramme de solubilité, qui prévoyait la non existence de solution solide à la température ambiante.

L'étude des systèmes carvoxime et benzoyl carvoxime, appartenant au type II de Roozeboom, révèle que les mélanges d'antipodes donnent des solutions solides dans toute la gamme des concentrations. Les différentes structures déterminées cristallisent dans des groupes d'espace très proches ($P2_1$, $P2_1/C$) pour les carvoximes, ($P1$ et $P\bar{1}$) pour les benzoyl carvoximes).

Les paramètres des différentes mailles sont très voisins et les variations obéissent à la loi de Végard. Les coefficients ϵ d'homéomorphisme sont plus élevés que celui de la camphoroxime, les valeurs de k sont compatibles avec des structures de compacité courante, on note que le coefficient d'empilement moléculaire est toujours plus élevé pour les composés racémiques, même lorsque le groupe d'espace n'est pas un groupe centré (camphoroxime racémique, groupe $P2_1$). L'ensemble de ces résultats concorde avec l'existence de solutions solides continues pour ces deux systèmes et l'étude cristallographique corrobore les données physico-chimiques apportées par les diagrammes de phase et de solubilité. Cependant, les déterminations structurales montrent que le mélange équimoléculaire n'est pas un pseudoracémate, comme nous l'avions imaginé avant cette étude, mais un racémate vrai, c'est-à-dire un cristal à éléments de symétrie inverses, plus stable que le composé actif.

Les calculs d'énergie entre deux molécules A-A et deux

molécules A-B à partir de la solution 25/75 montre qu'il existe une différence énergétique de l'ordre de 0.8 Kcal/mole, on peut donc considérer que l'énergie de permutation entre les deux énantiomères est faible, ce qui est une condition nécessaire pour que le remplacement isomorphe puisse se produire. Lors des substitutions et à l'intérieur des cristaux racémique et actif, la molécule ne garde pas la même conformation, le radical isopropylène pour les carvoximes et les benzoyl carvoximes prenant des orientations différentes autour de la liaison sp^3 sp^2 .

Finalement, nous avons employé un modèle de Ising modifié, généralement employé dans l'étude des alliages et des solutions solides minérales, pour tenter de décrire la distribution des molécules dans la solution solide.

Les résultats obtenus sont encourageants.

L'étude de ces deux systèmes étend aux mélanges d'énantiomères les idées émises par KITAIGORODSKI sur les solutions solides générales, et a l'avantage de s'appuyer sur des schémas proches de la réalité.

Dans le cas du système O-chloro phényl imino camphre (type III de Roozeboom), la détermination des groupes d'espace suffisait pour prévoir l'absence de solution à la température ambiante. La résolution des structures met en évidence trois conformations de la molécule que nous avons vérifiées par un calcul d'énergie intramoléculaire. La rotation du groupe camphre suggère comme pour la camphoroxime l'idée qu'à plus haute température les molécules devenues mobiles occupent des volumes de même taille, l'isomorphisme entre les composés racémique et actif est alors suffisant pour permettre une miscibilité en toutes proportions. Ce n'est là qu'une hypothèse qui, malheureusement, n'a pas pu être vérifiée.

Pour l'avenir, nous envisageons une poursuite de ce type d'investigations, si possible sur des composés plus simples,

à molécules rigides par exemple. A ce sujet des contacts entre le Docteur OONK (Utrecht) et nous mêmes ont été établis, dans le but de continuer des recherches sur les relations entre les propriétés thermodynamiques et la structure des cristaux mixtes des antipodes optiques.

B I B L I O G R A P H I E

=====

(1ère Partie)

- [1] BARRER, R. M. (1974), *Bull. Soc. fr. Minéral. Cristallogr.* 97, 89.
- [2] HAUPTMAN, H. (1969), dans *Crystallographic Computing*, MUNKSGAARD, Copenhagen.
- [3] HAUPTMAN, H. (1974), dans *Direct Methods in Crystallography, international school*, ERICE, SICILY.
- [4] HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1953), *Solution of the phase problem I. the centrosymmetric Crystal*. ACA Monograph n° 3.
- [5] HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1956), *Acta Cryst.* 9, 45.
- [6] WILSON, J. C. (1949), *Acta Cryst.* 2, 318.
- [7] DEBYE, P. (1915), *Ann. Phys. Lpz.* 46, 809.
- [8] COCHRAN, (1955), *Acta Cryst.* 8, 473.
- [9] WOOLFSON, M. (1954), *Acta Cryst.* 7, 61.
- [10] COCHRAN et WOOLFSON, M. (1955), *Acta Cryst.* 8, 1.
- [11] KARLE, J. et HAUPTMAN, H. (1956), *Acta Cryst.* 9, 635.
- [12] KARLE, I. et KARLE, J. (1966), *Acta Cryst.* 21, 849.
- [13] HAUPTMAN, H. FISHER, M. HANCOCK, H. NORTON, D. (1969), *Acta Cryst.* B25, 811.
- [14] HAUPTMAN, H. (1972), *Crystal Structure Determination*, PLENUM PRESS.
- [15] HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1957), *Acta Cryst.* 10, 515.
- [16] HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1962), *Acta Cryst.* 15, 547.
- [17] HAUPTMAN, H. (1964), *Acta Cryst.* 17, 1421.
- [18] DUAX, W. L. WEEKS, C. M. HAUPTMAN, H. (1971), *Acta Cryst.* B28, 1857.
- [19] GERMAIN, G. et WOOLFSON, M. (1968), *Acta Cryst.* B24, 91.
- [20] GERMAIN, G. MAIN, P. WOOLFSON, M. (1970), *Acta Cryst.* B26, 274.
- [21] DECLERQ, J. P. GERMAIN, G. MAIN, P. WOOLFSON, M. (1973), *Acta Cryst.* A 29. 231.

BIBLIOGRAPHIE

=====

(2e Partie)

- [1] ADRIANI, J. H. (1900), *Z. physik. Chem.* 33, 453.
- [2] BAKHUIS ROOZEBOOM, H. W. (1899), *Z. physik. Chem.* 28, 494.
- [3] JACQUES J. et GABARD J. (1972), *Bull. Soc. chem.* p. 342.
- [4] GONK, H. A. (1965), *A thermodynamic description of carboxime like system*, Thèse UTRECHT.
- [5] BAERT, F. FOURET, R. (1975) *Cryst. Struct. Comm.* 4, 307.
- [6] BUSING, W. R. MARTIN, K. O. et LEVY, H. A. (1962), ORFIS. Publication ORNL-TM 305 of the Oak Ridge National Laboratory.
- [7] HANSON, M. P. HERMAN, F. LEA, J. D. SKILLMAN, S. (1964), *Acta Cryst.* 17, 1040.
- [8] JOHNSON, C. K. (1965), Oak Ridge National Laboratory ORTEP-ORNL, 3794.
- [9] BRAUN, P. B. HORNSTRA, J. et LEENHOUTS, J. I. (1971), *Beta Cryst.* B27, 90.
- [10] BART, J. C. et MACGILLAVRY, C. H. (1968), *Acta Cryst.* B24, 1569.
- [11] KITAIGORODSKI, A. I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*, ACADEMIC PRESS.
- [12] HANACK, M. (1965), *Conformation Theory*, ACADEMIC PRESS.
- [13] AZAROFF, L. V. (1955), *Acta Cryst.* 8, 701.
- [14] SCHERIWGER, C. (1962), *Acta Cryst.* 16, 546.
- [15] ANDRE, D. FOURME, R. RENAUD, M. (1971), *Acta Cryst.* B27, 2371.
- [16] VALLINO, M. (1972), Thèse, C. N. R. S. AO 7281.
- [17] KIPPING, F. S. et POPE, W. J. (1897), *J. Chem. Soc.* LX x 1, 989
- [18] KITAIGORODSKI, A. I. (1961), *Organic Chemical Crystallography*, Consultants Bur. New York.
- [19] SINGH, BK. et SETH, SK. (1956), *Jour. Indian. Chem. Soc.* 33, 491.

- [20] JACQUES, J. et LECLERC, M. (1972), *communication privée*.
- [21] BAERT, F. FOULON, M. FOURET, R. (1975), *Cryst. Struct. Comm.* 4, 61.
- [22] FOULON, M. (1975), *Thèse de doctorat de 3e cycle*.
- [23] Busetta, (1973), *Thèse de doctorat d'Etat*.
- [24] PITZER, K. S. (1951), *Discuss. Faraday Soc.* 10, 66.
- [25] YAN, J. VANDERKOOI, G. et SCHERAGA, A. (1968), *J. Chem. Phys.* (cf. BU).
- [26] KITAIGORODSKI, A. I. (1965), *Acta Cryst.* 18, 585.
- [27] GIGLIO, E. (1969), *NATURE*, 222, 339.
- [28] SCOTT, R. A. SCHERAGA, A. (1965), *J. Chem. Phys.* 42, 2209.
- [29] FORSTER, M. O. (1897), *J. Chem. Soc.* LX x 1, 1030.
- [30] BECKMANN, E. (1888), *Ann.* 250, 355.
- [31] RAMACHANDRAN, G. N. et SASISEKHARAN, V. (1968), *Advan. Protein Chem.* 23, 283.
- [32] WALLACH, O. (1889), *Ann.* 252, 149.
- [33] RUPE, H. (1913), *Ann.* 395, 138.
- [34] BAERT, F. MORNON, HERPIN, P. *Comptes rendus Ac. Sci.*
- [35] SUTTON, L. E. dans *Tables of interatomic distances and configuration in molécules and ions*, London, the Chemical Society, Burlington House, 1965.

BIBLIOGRAPHIE

=====

(3e Partie)

- [1] KITAIGORODSKI, A. I. (1973), *Molecular Crystals and molecules*
ACADEMIC PRESS.
- [2] OONK, H. A. (1965), *A Thermodynamic description of Carvoxime.
Like system, These UTRECH.*
- [3] RICE, K. O. (1966), *Statistical Mechanics Thermodynamics and
Kinetics*, P. 2.70
- [4] RUSHBROOKE, G. S. (1962), *Introduction to statistical MECHANICS*
P. 287.
- [5] KROON, J. VAN GURP, P. R. E. OONK, H. A. J. BAERT, F.
FOURET, R. *Acta Cryst.* A paraître.
- [6] GIGLIO, E. (1969), *NATURE*, Vol 222, P. 339
- [7] DOSI, C. GIGLIO, E. PAVEL, V. et QUAGLIATA, C. (1973),
Acta Cryst., A 29, 644.

