

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE
UFR DE PHYSIQUE

N° d'ordre : 3533

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L' UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

Discipline : Sciences des matériaux

présentée et soutenue publiquement

par

Cyril PLATTEAU

Le 19 novembre 2004

**Détermination de la structure cristalline de matériaux d'intérêt
pharmaceutique à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre**

JURY

M. Marc DESCAMPS	Professeur à l'université de Lille 1, Président
M. Dominique GREBILLE	Professeur, ISMRA, Caen, Rapporteur
M. Jean-Louis HODEAU	Directeur de Recherche au CNRS, Rapporteur
M. Vincent FAVRE-NICOLIN	Maître de Conférence ESRF Grenoble, Membre
M. Olivier HERNANDEZ	Maître de Conférence à l'université de Rennes I, Membre
Mme Stéphanie HEMON	Maître de Conférence à l'université de Lille 1, Membre
M. Patrick DEROLLEZ	Maître de Conférence à l'université de Lille 1, Membre
M. Jacques LEFEBVRE	Professeur à l'université de Lille 1, Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Jacques Lefebvre, Professeur à l'Université Scientifique et Technologies de Lille, pour m'avoir proposé ce sujet, et pour avoir dirigé cette thèse. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir initié et accompagné tout au long de mon travail de recherche et pour la confiance qu'il m'a accordée durant ces quatre années passées sous sa responsabilité. Ses compétences, sa rigueur scientifique et sa disponibilité n'ont cessé de me motiver pour l'accomplissement de ce travail. Il a également été d'un précieux conseil pour répondre à mes diverses interrogations et pour la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais également témoigner ma gratitude à Stéphanie Hémon, Maître de Conférences de l'université de Lille 1, qui m'a éclairé sur de nombreux problèmes rencontrés durant ces années de recherche que ce soit sur mon sujet de thèse ou sur la recherche en général. Elle m'a consacré un temps précieux notamment dans la relecture de mon manuscrit. Je la remercie également pour avoir accepté de participer au jury.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires (LDSMM) (UMR 8024) de l'USTL, dirigé par Marc Descamps, Professeur à Lille 1, à qui j'exprime mes remerciements pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je le remercie également pour avoir accepté de participer au jury.

Je suis très sensible à l'intérêt que Messieurs Jean-Louis Hodeau, Directeur de Recherche au CNRS, et Dominique Grebille, Professeur à l'ISMRA de Caen, ont porté à mon travail en acceptant d'être rapporteurs de ce mémoire.

Je suis reconnaissant à Messieurs Vincent Favre-Nicolin, Maître de Conférence à l'ESRF de Grenoble, Olivier Hernandez, Maître de Conférence à l'université de Rennes I, et Patrick Derollez, Maître de Conférence à l'université de Lille 1 d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à manifester ma gratitude à Gérard Hodoux, Ingénieur de recherche, Florence Danède, Ingénieur d'étude, et Frédéric Capet, Ingénieur d'étude, du laboratoire pour m'avoir accordé du temps de faisceau pour passer mes échantillons de poudre et m'avoir aussi appris sur la partie expérimentale de la diffraction X.

Je voudrais également saluer les thésards du laboratoire Armelle Degusemme, Sylvain Desprez, et Vincent Caron qui ont partagé, plus ou moins longtemps, mon bureau et avec qui j'ai pu partager mes connaissances dans le domaine de la recherche. Merci en particulier à Rukiah Mwaffak qui m'a donné quelques ficelles pour certains logiciels de diffraction X, en particulier pour FOX et EXPO.

Et puis il y a ceux qui m'ont permis de mener à bien mes études en m'apportant un soutien sans faille durant ces nombreuses années : mes parents. Merci enfin à ceux qui m'ont accordé leur amitié et qui font que les études c'est bien mais qu'il n'y a pas que ça : Cédric, Ludo, Nico, et Moul'.

Sommaire

Remerciements.....	3
Sommaire.....	5
INTRODUCTION.....	9
<i>Références Bibliographiques</i>	14
PARTIE I : PARTIE THEORIQUE DE LA RESOLUTION DE STRUCTURES CRISTALLINES SUR POUDRE	15
CHAPITRE I : Théorie de la diffraction X sur poudre.....	17
Introduction.....	18
I - Généralités.....	19
I-1 Information fournie par la diffraction X.....	19
I-2 Echantillon de poudre.....	20
II - Composition d'un diagramme de poudre.....	24
II-1 Angles de diffraction.....	28
II-2 Intensité des raies de diffraction.....	33
II-3 Le profil.....	43
II-4 Le fond continu.....	52
Conclusion	55
<i>Références Bibliographiques</i>	56
CHAPITRE II : Aspects expérimentaux de la diffraction X sur poudre	59
Introduction.....	60
I – Présentation générale des montages de diffraction X	61
I-1 Historique de la diffraction X.....	61
I-2 Production des rayons X.....	63
I-3 Schéma du principe d'une expérience de diffraction X sur poudre.....	64
I-4 Présentation du dispositif expérimental	66
I-5 Qualité d'un diagramme de diffraction X.....	67
II – Présentation des diffractomètres de laboratoire et des sources synchrotrons	70
II-1 Diffractomètres de laboratoire à tube de rayons X.....	70
II-2 Synchrotrons.....	80
Conclusion	88
<i>Références bibliographiques</i>	90
CHAPITRE III : Traitement des diagrammes de poudre	93
Introduction.....	94
I - Les étapes de la résolution structurale à partir d'un diagramme de poudre.....	95
II - Facteurs d'accord.....	96
II-1 Facteurs de reliabilité (programmes d'affinement de diagrammes).....	96
II-2 Figures de mérite pour programmes d'indexation de diagrammes	99
III - Recherche d'informations sur le matériau à étudier.....	99
IV - Recherche des paramètres de maille	100
IV-1 Affinement de la position des raies : utilisation du logiciel WINPLOTR	100

IV-2 Indexation des diagrammes : logiciels TREOR, DICVOL, ITO	101
V - Affinement des paramètres de maille : FULLPROF en « profile matching »	104
VI - Recherche du modèle structural.....	107
VI-1 Recherche des informations structurales disponibles.....	108
VI-2 Méthodes directes et fonction de Patterson : logiciel EXPO.....	108
VI-3 Les méthodes de l'espace direct (recuit simulé et minimisation d'énergie).....	110
VII - Affinement structural méthode de Rietveld (logiciels DEBVIN et FULLPROF)	115
VII-1 Principe de la méthode de Rietveld	115
VII-2 Logiciel DEBVIN	117
VII-3 FULLPROF en affinement de Rietveld	117
VIII - Informations disponibles issues de la détermination structurale.....	120
VIII-1 Cartes de différence de densité électronique.....	120
VIII-2 Paramètres de maille	121
VIII-3 Structure cristalline	121
VIII-4 Profil	122
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>123</i>
PARTIE II : RESOLUTION DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DES PHASES I ET II DU PHENOBARBITAL	127
CHAPITRE I : Présentation générale du phénobarbital.....	129
I – Propriétés pharmaceutiques du phénobarbital	130
II – Propriétés chimiques du composé.....	130
III – Polymorphisme du phénobarbital.....	131
IV – Phases cristallines étudiées	132
<i>Références Bibliographiques</i>	<i>134</i>
CHAPITRE II : Structure de la phase II du phénobarbital.....	135
I - Introduction	136
II - Analyse des phases du phénobarbital présentes dans l'échantillon.....	137
III - Recherche d'une structure de départ pour l'affinement	138
IV Affinement de Rietveld de la structure par DEBVIN et FULLPROF	140
V - Description de la structure	146
<i>Références Bibliographiques</i>	<i>156</i>
CHAPITRE III : Structure de la phase I du phénobarbital.....	157
I - Enregistrement du diagramme de poudre	158
II - Vérification et affinement de la maille cristalline	159
III - Recherche d'une structure approchée.....	160
IV – Affinement de Rietveld.....	161
V – Description de la structure	164
<i>Références Bibliographiques</i>	<i>174</i>
CHAPITRE IV : Comparaison de la structure des phases du phénobarbital	175
I – Maille cristalline	176
II – Structure cristalline	177
II – 1 Distances des liaisons covalentes.....	177
II – 2 Angles de liaisons covalentes	178
II – 3 Position et orientation des molécules dans la maille.....	179
III – Réseaux de liaisons hydrogène.....	180

IV – Taille et déformation des cristallites.....	181
<i>Références Bibliographiques</i>	182
PARTIE III : RESOLUTION DE LA STRUCTURE DES PHASES CRISTALLINES DU LACTOSE α ANHYDRE STABLE ET ANHYDRE HYGROSCOPIQUE	183
CHAPITRE I : Le lactose - Introduction	185
I - Propriétés industrielles du lactose	186
II – Propriétés chimiques	187
III – Polymorphisme du lactose	188
III – 1 Le lactose α monohydrate	188
III – 2 Le lactose β	189
III – 3 Le lactose anhydre instable	190
III – 4 Le lactose anhydre stable	190
<i>Références Bibliographiques</i>	191
CHAPITRE II : Résolution de la structure de la phase anhydre stable du lactose α....	193
I – Introduction.....	194
II – Détermination de la maille cristalline	195
III – Détermination de la structure cristalline de la phase $L\alpha_S$	197
IV – Affinement de Rietveld.....	199
V – Description de la structure cristalline du lactose anhydre stable.....	201
<i>Références Bibliographiques</i>	208
CHAPITRE III : Résolution de la structure du lactose α hygroscopique.....	209
I – Introduction.....	210
II – Détermination de la maille cristalline	211
III – Détermination de la structure cristalline de la phase $L\alpha_H$	213
IV – Affinement de Rietveld.....	215
V – Description de la structure cristalline du lactose hygroscopique	219
<i>Références Bibliographiques</i>	227
CHAPITRE IV : Comparaison de la structure des différentes phases du lactose.....	229
I – Maille cristalline	230
II – Structure cristalline	231
III – Réseaux de liaisons hydrogènes	234
IV – Taille et déformation	235
<i>Références Bibliographiques</i>	237
CONCLUSIONS	239
<i>Références Bibliographiques</i>	246
Annexes	247
<i>Annexe A : Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de phénobarbital II de l'unité asymétrique</i>	248
<i>Annexe B : Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de phénobarbital I de l'unité asymétrique</i>	251
<i>Annexe C : Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de lactose α anhydre stable de l'unité asymétrique</i>	254

<i>Annexe D : Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de lactose α anhydre hygroscopique de l'unité asymétrique.....</i>	<i>256</i>
<i>Annexe E : Distances et angles de liaisons des molécules de phénobarbital II.....</i>	<i>258</i>
<i>Annexe F : Distances et angles de liaisons des molécules de phénobarbital I.....</i>	<i>260</i>
<i>Annexe G : Distances et angles de liaisons des molécules de lactose α anhydre stable....</i>	<i>262</i>
<i>Annexe H : Distances et angles de liaisons des molécules de lactose α anhydre hygroscopique</i>	<i>264</i>

INTRODUCTION

Pendant longtemps, la détermination de la structure cristalline des matériaux n'était accessible que par une étude de diffraction sur monocristal. Ces déterminations structurales étaient et sont toujours une des activités de recherche du Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires. Cette technique est aujourd'hui bien maîtrisée et permet la résolution de structures de taille conséquente (macromolécules).

Néanmoins, l'obtention de monocristaux pour une détermination structurale n'est pas toujours possible. En effet, il est courant de ne pouvoir obtenir un monocristal de la phase cristalline que l'on souhaite déterminer. Si l'obtention d'une phase cristalline nécessite une préparation spécifique (température particulière, utilisation d'un solvant,...), alors la croissance d'un monocristal risque fort de modifier la phase cristalline ainsi obtenue car la croissance d'un monocristal réclame également des conditions particulières (utilisation d'un solvant). Une autre limitation à l'étude sur monocristal est le fait que le matériau peut ne pas se prêter à une bonne croissance cristalline. On obtient alors des monocristaux de taille ou de qualité (présence de macles) insuffisantes pour la détermination structurale.

Or la connaissance de la structure cristalline des composés moléculaires intéresse au premier plan les industries agroalimentaires et pharmaceutiques : elle permet de contrôler et d'optimiser la production. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, des transitions de phases non souhaitées peuvent avoir lieu dans le matériau et rendre une molécule active inefficace. Comme seule la diffraction permet de voir les réarrangements structuraux en fonction des conditions expérimentales, ces industries ont pleinement contribué à l'essor de la diffraction X sur les poly-cristaux moléculaires.

L'étude de la structure des cristaux connaît, en effet, un nouvel essor avec la possibilité, lors de ces dernières années, de déterminer les structures cristallines par diffraction sur poudre lorsque l'étude sur monocristal n'est pas possible. Même si l'étude sur poudre est plus complexe, les progrès réalisés, tant au niveau des diffractomètres que des logiciels de traitement de données, permettent aujourd'hui la résolution *ab initio* de structures cristallines à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre.

La résolution de structures cristallines à partir de diagrammes de diffraction X a déjà prouvé son efficacité dans le cas des molécules inorganiques [1] et des molécules organiques de taille restreinte [2] (molécules composées de 8 à 12 atomes de carbone, oxygène ou azote).

Le premier objectif de cette étude était donc d'essayer de résoudre la structure de matériaux organiques dont les molécules sont de tailles sensiblement plus grandes que celles résolues jusqu'ici sur poudre. Nous nous sommes intéressés à deux molécules étudiées par ailleurs au laboratoire et dont la connaissance de la structure peut s'avérer particulièrement intéressante : il s'agit du phénobarbital ($C_{12}N_2O_3H_{12}$) et du lactose ($C_{12}O_{11}H_{22}$). L'étude de ces deux molécules est particulièrement intéressante car, aussi bien les acides barbituriques que les sucres, possèdent un polymorphisme riche dû à un nombre important de possibilités de liaisons hydrogènes.

Le deuxième objectif était de s'intéresser aux effets d'élargissement des raies dus à la taille des cristallites et à la déformation de la maille cristalline. En effet, depuis peu, il est devenu possible de retrouver la forme moyenne des cristallites de l'échantillon de poudre, ainsi que la déformation moyenne de la maille à partir de l'étude du profil des raies de diffraction. Il sera donc intéressant d'accéder à ces informations pour essayer de les relier à la structure cristalline.

La première étape de cette thèse a été de nous familiariser avec les logiciels utiles à la résolution structurale sur poudre : tout d'abord, les logiciels d'affinement (WINPLOTR, FULLPROF et DEBVIN) ; ensuite les logiciels d'exploitation des résultats (ORTEP pour la visualisation graphique des structures, WINGX pour le calcul des liaisons inter-moléculaires et les courbes Fourier Différence) ; enfin les différents logiciels de détermination de structure (ESPOIR, EXPO et FOX). Pour cela, nous nous sommes exercés sur des structures cristallines déjà résolues telles que l'indométhacine (phases γ et α), l'antipyrine, le mannitol, et les phases α et β du lactose afin de nous rendre compte des possibilités et des difficultés de chacun de ces programmes et d'être performant, par la suite, pour les études des phases cristallines inconnues.

Ce mémoire se compose de trois parties : la première partie est consacrée aux outils de la diffraction X sur poudre ; les deux suivantes étant réservées à la résolution *ab initio* des structures inconnues.

La première partie se compose de trois chapitres :

- Le premier est consacré à la théorie de la diffraction X sur poudre dans lequel nous verrons le principe et les difficultés de la diffraction X sur poudre. Nous décomposerons alors un diagramme de poudre pour en donner son origine physique, l'information qu'il contient, ainsi que le formalisme mathématique nécessaire pour rendre compte de ses différentes composantes que sont la position des raies de diffraction, leur intensité, leur profil, et le fond continu.
- Le second chapitre est dédié à la partie expérimentation de la diffraction X sur poudre. Nous présenterons d'abord les rayons X, puis nous donnerons le détail d'un montage de diffraction X en géométrie Debye-Scherrer. Enfin, nous présenterons les diffractomètres placés sur des sources classiques (INEL CPS 120 et Philips X-Pert) et sur le rayonnement synchrotron (ESRF de Grenoble et DESY de Hambourg) que nous avons utilisé pour enregistrer nos diagrammes de poudre.
- Le troisième chapitre de cette première partie présentera comment résoudre un diagramme de diffraction X de poudre. Nous donnerons d'abord le cheminement global à suivre pour espérer résoudre une structure par cette technique ; puis nous présenterons les facteurs d'accord des différents logiciels permettant de rendre compte de la qualité de nos déterminations ou affinement. Enfin, nous détaillerons chacune de ces étapes nécessaires en présentant également les logiciels utilisés.

La seconde partie est consacrée à la résolution *ab initio* de deux phases cristallines du phénobarbital : les phases II et I. Après un rappel de quelques propriétés du phénobarbital, les deux chapitres suivants concernent la résolution de la structure et l'analyse des phases II et I respectivement. Le quatrième chapitre est consacré à la comparaison des différentes phases du phénobarbital résolues (phases I, II, III, et XIII) ainsi qu'avec quelques structures de la famille des barbitals (complexe moléculaire théophylline-phénobarbital, phases I et II du barbital, et les phases α et γ du méthylamobarbital) pour souligner les points communs et les différences notables de ces différentes structures cristallines.

La dernière partie est réservée à la détermination de deux nouvelles phases du lactose : les phases α anhydre stable et α anhydre hygroscopique. Le premier chapitre donne quelques propriétés du lactose. Les chapitres deux et trois seront dédiés à la résolution de la structure ainsi qu'à l'analyse des phases α anhydre stable et hygroscopique respectivement. Le dernier chapitre permettra de comparer les structures de ces deux phases aux phases précédemment

résolues du lactose (phases α et β), mais aussi aux structures cristallines d'autres disaccharides (cellobiose ou le méthyle β cellobioside).

Références Bibliographiques

-
- [1] Tancret N. (1995) Thèse de doctorat de l'université Lille 1
[2] Rukiah M. (2002) Thèse de doctorat de l'université Lille 1

PARTIE I :

PARTIE THEORIQUE DE LA RESOLUTION DE STRUCTURES CRISTALLINES SUR POUDRE

CHAPITRE I :

Théorie de la diffraction X sur poudre

Introduction

La diffraction des rayons X sur poudre est une méthode d'analyse des structures cristallines puissante, efficace, facile d'emploi, peu chère et non destructive. Elle est complémentaire à d'autres méthodes d'analyse élémentaire telles que la fluorescence X ou la RMN. Grâce aux technologies modernes, elle peut permettre d'identifier rapidement les phases cristallisées présentes dans l'échantillon étudié [1], par comparaison avec les diagrammes de référence de très nombreux composés (aujourd'hui plus de 100 000 diagrammes de poudre sont recensés dans les diverses banques de données). Depuis peu, il est même devenu possible de résoudre des structures cristallines à partir de diagrammes de poudre [4]. Ainsi aujourd'hui, la diffraction X sur poudre permet de résoudre des structures cristallines de molécules organiques couramment utilisées dans l'industrie. Elle permet également de suivre l'évolution des phases cristallines dans le temps, c'est à dire observer leur présence ainsi qu'évaluer leur proportion dans l'échantillon [2] [3], en fonction des conditions expérimentales telles que la température, la pression,... On peut ainsi connaître le comportement du matériau en condition d'utilisation et donc optimiser sa composition pour obtenir les propriétés désirées (coût réduit, dissolution,...). Les domaines d'application de la diffraction X sur poudre sont très variés: cela va de l'industrie pharmaceutique, aux peintures, en passant par la métallurgie, les céramiques, la cimenterie...

Nous allons voir dans ce chapitre les bases de la diffraction X sur poudre. Nous commencerons avec une présentation de la technique expérimentale de diffraction puis nous justifierons l'usage de poudre plutôt que de monocristaux dans l'étude des composés. Le cœur du chapitre sera, quant à lui, consacré à l'étude d'un diagramme de poudre pour y discuter des informations qu'il renferme. Nous détaillerons alors chaque paramètre influant sur le diagramme en justifiant son origine physique, ainsi que le traitement mathématique adapté permettant de modéliser au mieux son effet.

I - Généralités

I-1 Information fournie par la diffraction X

Le principe de la diffraction X est l'envoi d'un rayonnement électromagnétique sur un échantillon. Si ce rayonnement est de longueur d'onde inférieure ou égale aux distances interatomiques de l'échantillon, alors les atomes réémettent une partie du faisceau incident dans des directions de l'espace qui sont caractéristiques de leur structure. Le domaine spectral correspondant à ces longueurs, de l'ordre de l'Angström, est le rayonnement X. L'information fournie par la diffraction X est quasi nulle pour les gaz (**Figure 1a**), limitée à la répartition des distances entre les objets diffractants pour les liquides et les amorphes (**Figure 1b**), par contre, pour les cristaux, on peut retrouver la position précise des atomes dans le cristal (**Figure 1c**).

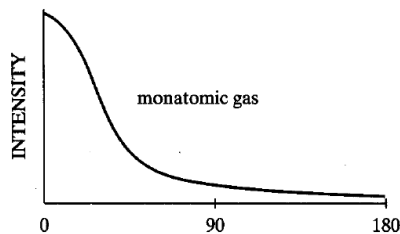


Figure 1a : Diagramme de diffusion X caractéristique d'un gaz monoatomique

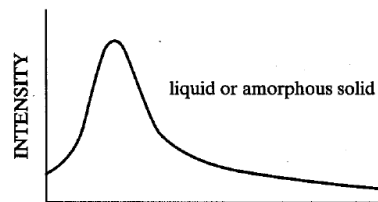


Figure 1b : Diagramme de diffusion X caractéristique d'un amorphe (ou un liquide)

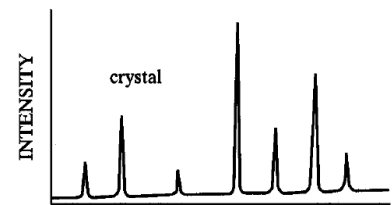


Figure 1c : Diagramme de diffusion X caractéristique d'un cristal

Un monocristal étant la répétition en trois dimensions d'un même ensemble d'atomes (**Figure 2a**), le rayonnement diffracté l'est essentiellement dans des directions discrètes de l'espace. En effet, les ondes électromagnétiques réémises par les atomes entrent en interférence d'un atome à l'autre (**Figure 2b**), si bien que lorsque le déphasage entre les familles de plans d'atomes est nul ou un multiple de 2π , il y a interférence constructive. Cette direction particulière de réémission en phase des rayons X voit une intensité diffractée qui peut être importante. En dehors de cette condition de diffraction, les intensités sont très faibles du fait de la destruction totale ou partielle de ces ondes.

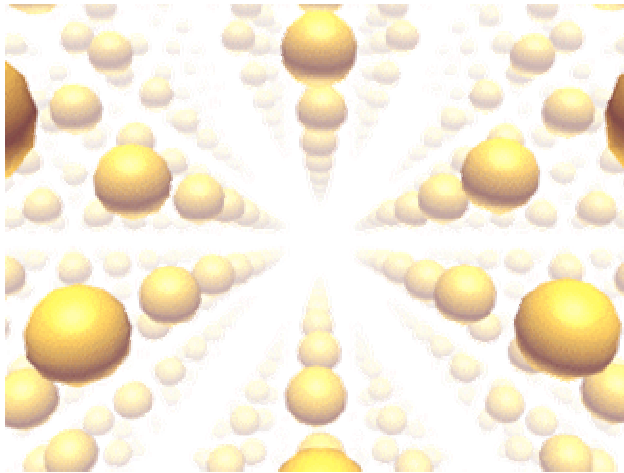


Figure 2a : Réseau 3D dans un cristal

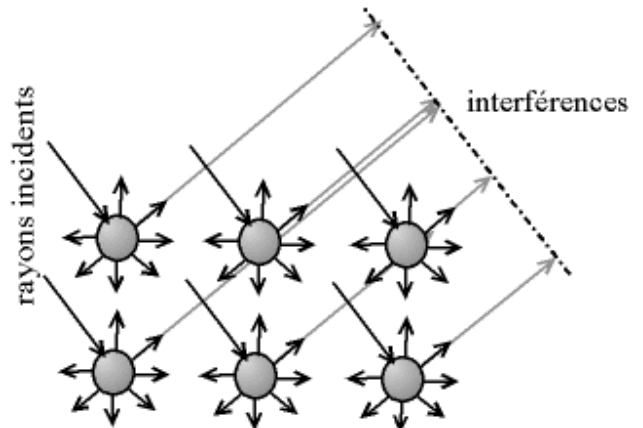


Figure 2b : Interférences entre les atomes du cristal

I-2 Echantillon de poudre

L'obtention d'un monocristal de qualité est souvent compliquée, parfois impossible [4]: bien souvent le domaine de cohérence (domaine du cristal où tous les atomes appartiennent à un même réseau) est limité en taille et on ne peut travailler en diffraction sur monocristal. Il faut alors se résoudre à travailler en diffraction sur poudre c'est à dire sur un échantillon constitué de très nombreux petits monocristaux. Il est parfois également plus intéressant de travailler sur poudre que sur monocristal, notamment lorsque l'échantillon requiert une préparation spécifique (cas des matériaux présentant un polymorphisme par exemple) : la préparation d'un monocristal, qui nécessite des conditions physiques ou chimiques spécifiques de croissance cristalline, annulerait cette première préparation. La poudre est aussi très pratique dans le cas simple d'étude de phases, c'est à dire quand la structure du cristal est connue. Par contre pour des déterminations de structure, le monocristal est à privilégier. En effet, l'information fournie par un diagramme de poudre est de moins bonne qualité que pour un monocristal.

Une poudre, ou polycristal, est composé d'une multitude de petits grains, eux même pouvant avoir en leur sein plusieurs domaines de cohérences différents nommé cristallites. Ce sont ces cristallites qui diffractent le faisceau incident de façon cohérente. Chacune d'entre elles

diffraite le rayonnement en un angle de Bragg qui est fonction de son orientation par rapport au faisceau incident, ainsi que par rapport à sa structure cristalline (**Figure 3**).

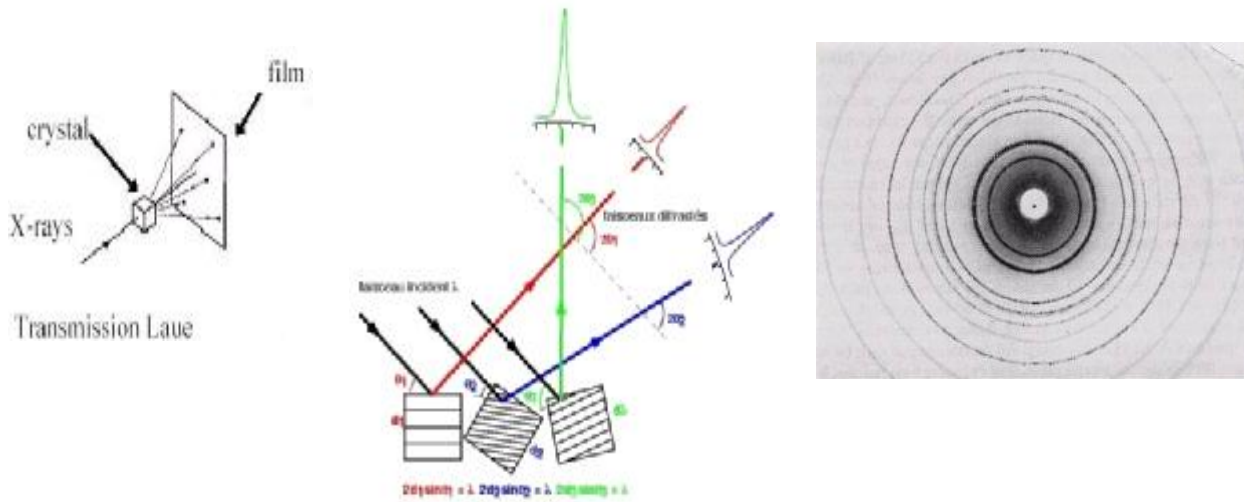


Figure 3a : Figure de diffraction d'un monocristal

Figure 3b : Figure de diffraction de trois cristallites différentes en position de diffraction

Figure 3c : Figure de diffraction de très nombreuses cristallites (chaque famille de plan diffractante formant un anneau)

Il est nécessaire d'avoir de nombreuses cristallites orientées aléatoirement afin d'avoir une répartition homogène dans toutes les directions de diffraction et ainsi minimiser l'effet des orientations préférentielles (**Figure 4**).

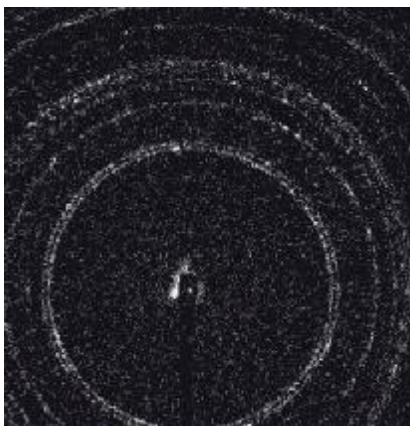


Figure 4a : Diagramme de poudre avec trop peu de cristallites (les anneaux ne sont pas uniformes)

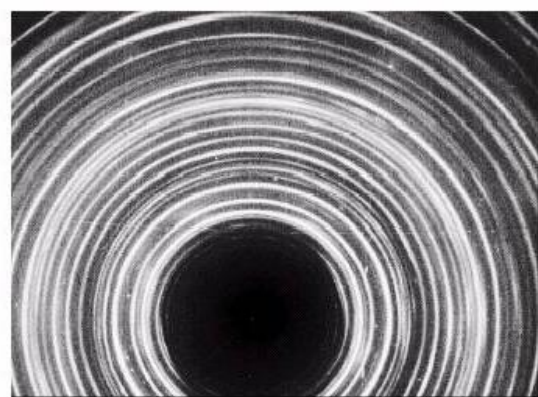


Figure 4b : Diagramme de poudre d'un nombre de cristallites suffisant (les anneaux sont uniformes)

Un échantillon polycristallin se caractérise par une poudre dont les cristallites sont de taille, ni trop grandes, ni trop petites. La diffraction cohérente étant assurée par ces cristallites, seules leurs propriétés peuvent influencer sur la bonne mesure en diffraction X et non celles des grains qui ne sont que des amas de cristallites. Des cristallites trop petites (de l'ordre de quelques mailles cristallines) ont des domaines de cohérence trop petits pour que le cristal puisse être considéré comme de taille infinie. Il en résulte un élargissement important des raies de diffraction (la formule de Scherrer [5] nous enseigne que l'élargissement des pics est proportionnel à l'inverse de la taille des cristallites). A l'inverse, il ne faut pas que les cristallites soient trop grandes, car cela limiterait leur nombre dans l'échantillon ce qui pourrait entraîner une mauvaise statistique au niveau de l'orientation des cristallites et rendrait donc notre mesure dépendante de l'axe choisi pour enregistrer le diagramme de diffraction. Le phénomène d'extinction primaire et secondaire, survenant lors de multiples réflexions dans le cristal, diminue les intensités des raies, et son effet peut être minimisé avec l'emploi de petites cristallites. Tous ces paramètres conduisent à un domaine de taille de cristallites conseillée de l'ordre de 10 à 50 micromètres [6], c'est à dire suffisamment grandes pour que l'élargissement dû à la taille des cristallites n'intervienne pas trop dans le profil. Pour obtenir ces conditions optimales, il est parfois nécessaire de réduire la taille des grains après une préparation, par broyage par exemple (les tailles des grains dans les poudres commerciales étant adaptées à ces études). Cependant, le broyage ne doit en aucun cas modifier les propriétés physiques du matériau (contraintes dans le réseau cristallin, amorphisation, décomposition du produit, changement de phase cristalline). Quand cela a été nécessaire, nous avons utilisé un mortier manuel d'agate qui permet d'avoir un broyage léger mais suffisant pour réduire sensiblement la taille des grains tout en contrôlant de visu la finesse de la poudre.

L'inconvénient majeur d'une poudre par rapport à un monocristal est la perte d'information dû au passage d'une figure de diffraction en trois dimensions à une seule dimension (**Figure 5**). Cela entraîne un recouvrement des pics parfois très importants notamment dans le cas des mailles à faible symétrie (monocliniques ou tricliniques).

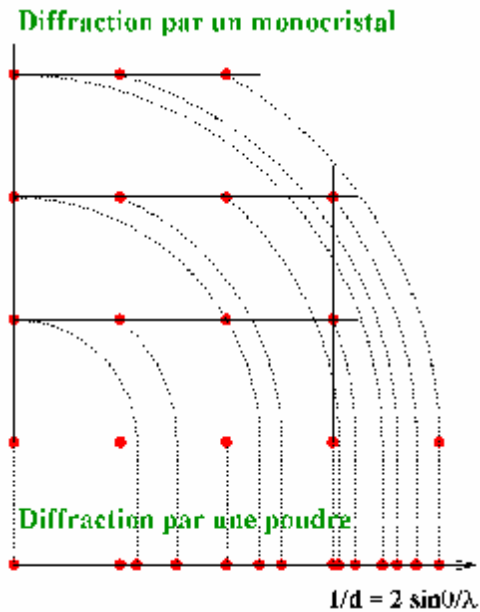


Figure 5 : Phénomène de recouvrement lors du passage de trois à une dimension

Ce recouvrement, limité aux faibles angles, devient très présents rapidement dans le diagramme (**Figure 6b**) pour finir à ne plus avoir de raies isolées : on parle alors d'un continuum des raies. C'est pour cette raison que pendant longtemps, la détermination de structure était impossible sur poudre, sauf pour les matériaux de symétrie élevée (souvent des mailles cubiques) et pour des petits paramètres de maille (pics espacés), c'est à dire les cas où le recouvrement est quasiment inexistant (**figure 6a**). Mais les progrès gigantesques réalisés pour la diffraction X, tant au niveau des diffractomètres que dans les logiciels permettant le traitement des données, ont permis à la diffraction sur poudre de passer de la simple étude de phases, à la résolution de structure *ab initio* [7] et, aujourd'hui, elle permet l'étude de la structure de composés de plus en plus complexes.

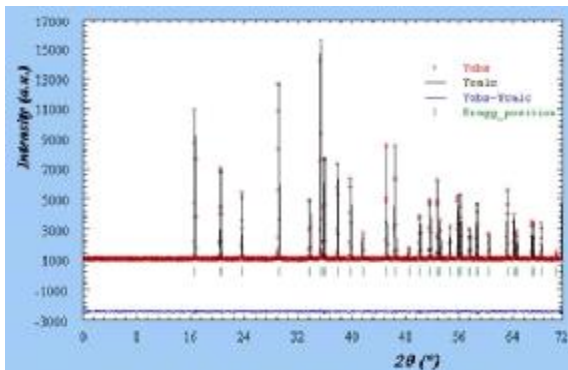


Figure 6a : Diagramme de diffraction X par un cristal cubique ($Fd\bar{3}c$; $a = 15 \text{ \AA}$)

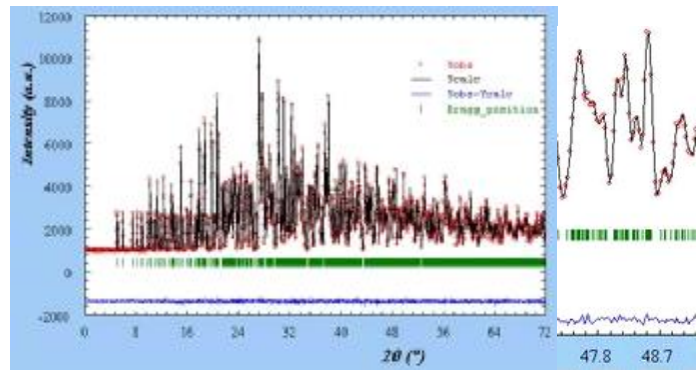


Figure 6b : Diagramme de diffraction X par un cristal triclinique ($P-1$; $a = 10 \text{ \AA}$, $b = 15 \text{ \AA}$, $c = 20 \text{ \AA}$, $\alpha = 80^\circ$, $\beta = 120^\circ$, $\gamma = 100^\circ$)

Pour la résolution d'une structure cristalline, il faut donc en priorité essayer d'obtenir un monocristal qui donne, si sa cristallisation est de qualité, des données de diffraction beaucoup plus simples à analyser qu'en poudre (parfois la résolution peut se faire automatiquement). Quand son obtention n'est pas possible, alors on peut essayer de passer par les poudres.

II - Composition d'un diagramme de poudre

Pour résoudre une structure cristalline par la méthode de diffraction X sur poudre, la première étape est l'enregistrement du diagramme (le détail de cette étape sera traité dans la partie suivante sur les diffractomètres). Une fois l'enregistrement effectué, nous obtenons comme données brutes un diagramme en deux dimensions donnant le nombre de coups de photons X reçus par le détecteur en fonction de sa position sur le cercle de diffraction (**Figure 7**).

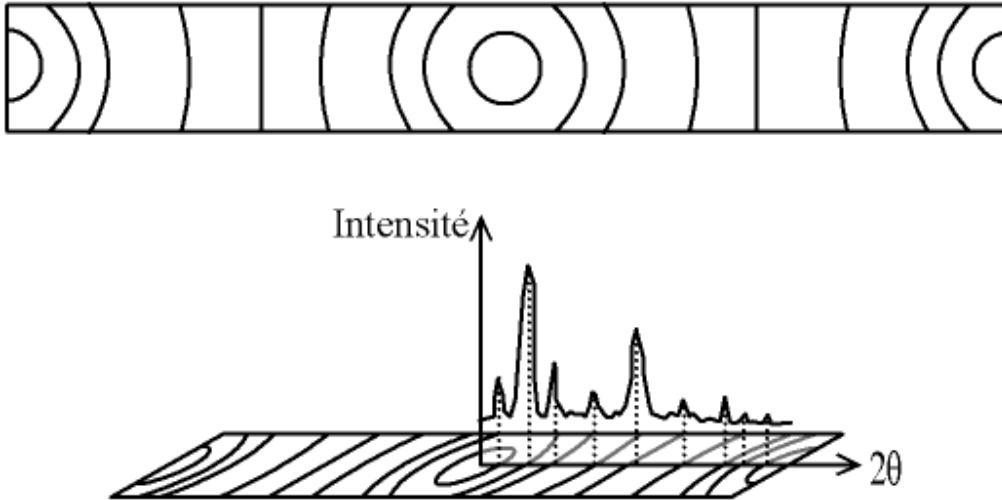


Figure 7: Diagramme de poudre $I=f(\theta)$

La détermination de la structure d'un cristal se résume à résoudre ces deux problèmes (Figure 8):

- trouver les dimensions de la maille élémentaire et ses éléments de symétrie (groupe d'espace),
- trouver la position, l'orientation, et la conformation de la (des) molécule(s) à l'intérieur de cette maille élémentaire.

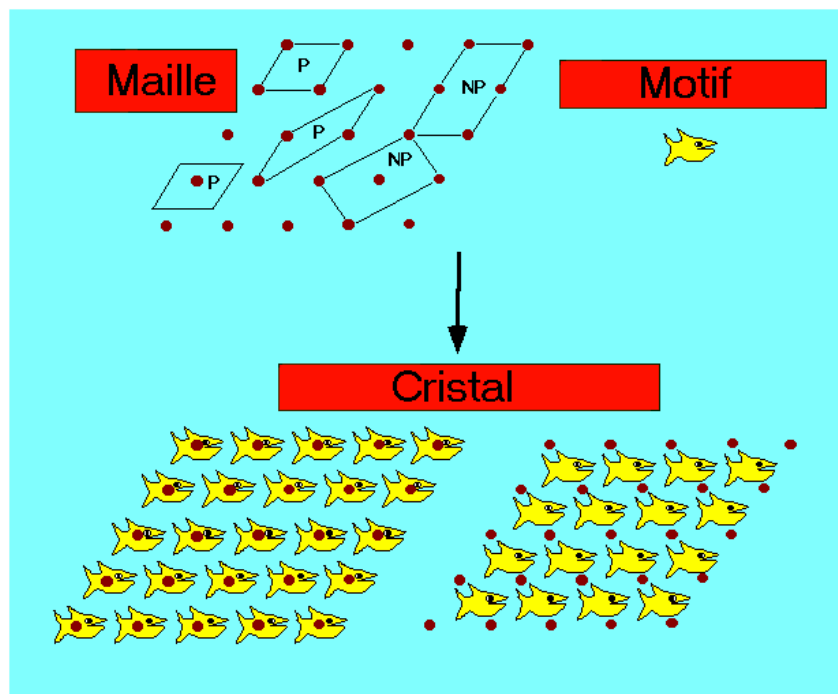


Figure 8: Cristal = Motif + Réseau

Un diagramme de poudre est la somme de quatre contributions différentes (chacune de ces contributions sera détaillée dans la suite du chapitre):

- ∅ la position des raies de diffraction, liée à la maille élémentaire du cristal (**Figure 9**);

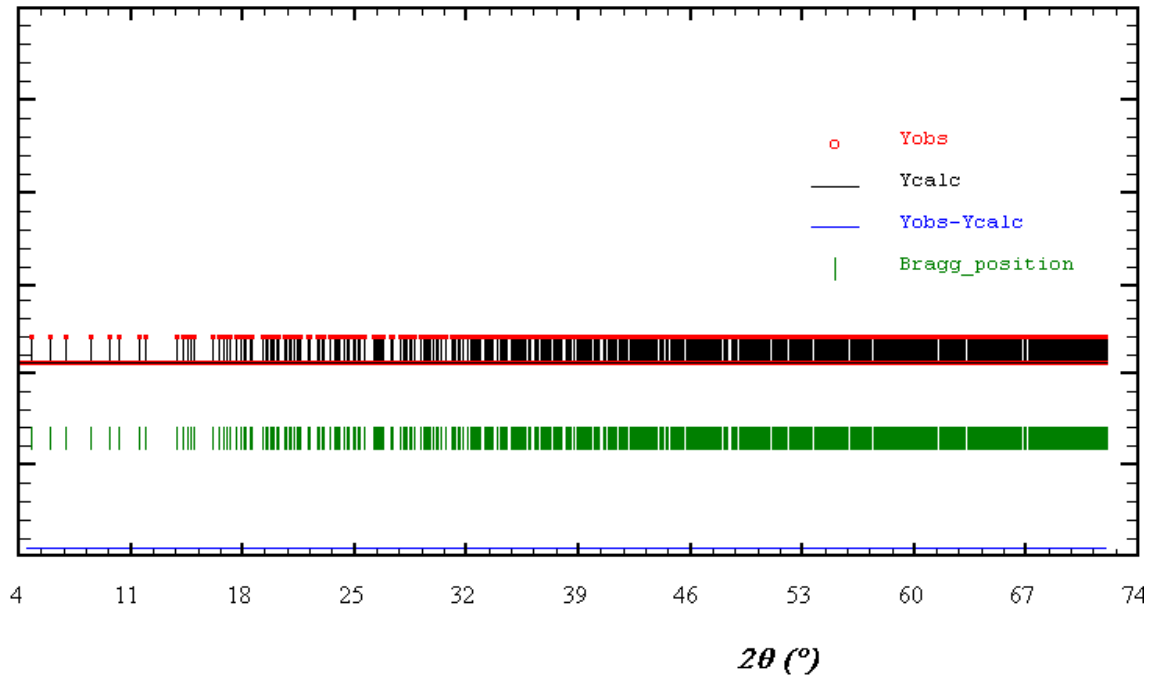


Figure 9 : Diagramme de diffraction avec comme seule information la position des raies

- ∅ l'intensité de ces raies de diffraction, qui sont significatives de la structure à l'intérieur de la maille (**Figure 10**);

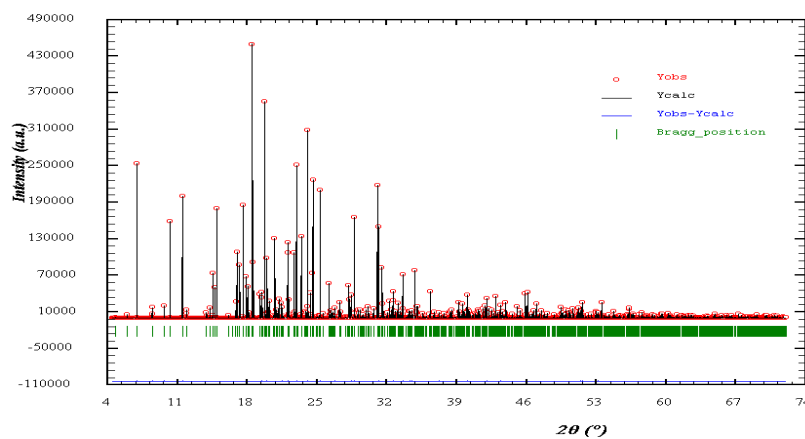


Figure 10 : Diagramme de diffraction ne comportant que la position et l'intensité des raies de diffraction

- Ø le profil des raies, qui dépend de la résolution expérimentale du diffractomètre et des caractéristiques de la poudre à étudier (**Figure 11**);

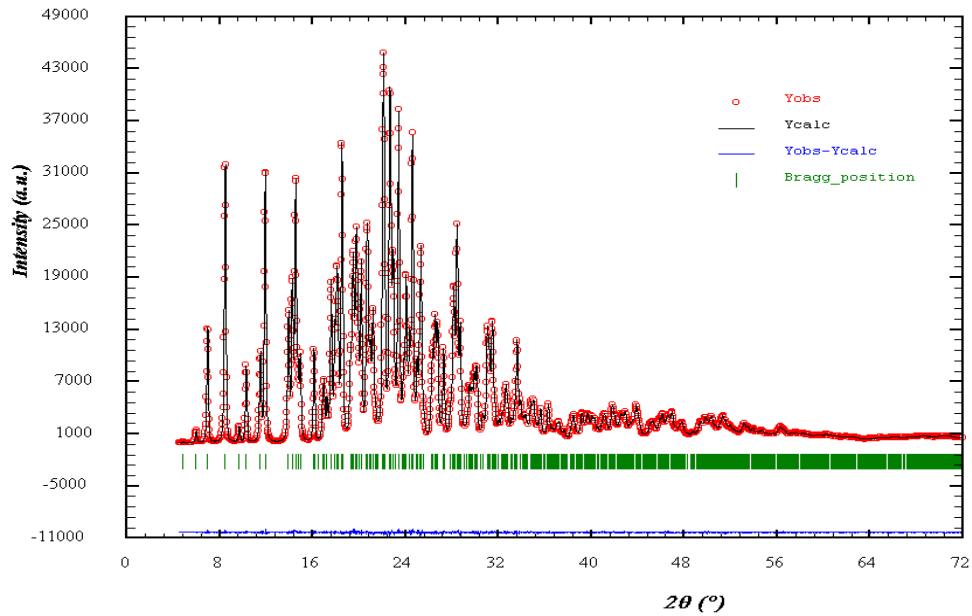


Figure 11 : Diagramme de poudre avec la position, l'intensité et le profil des raies de diffraction

- Ø et enfin le fond continu, qui peut donner une information sur la présence d'une composante due à la présence d'un matériau amorphe (**Figure 12**) :

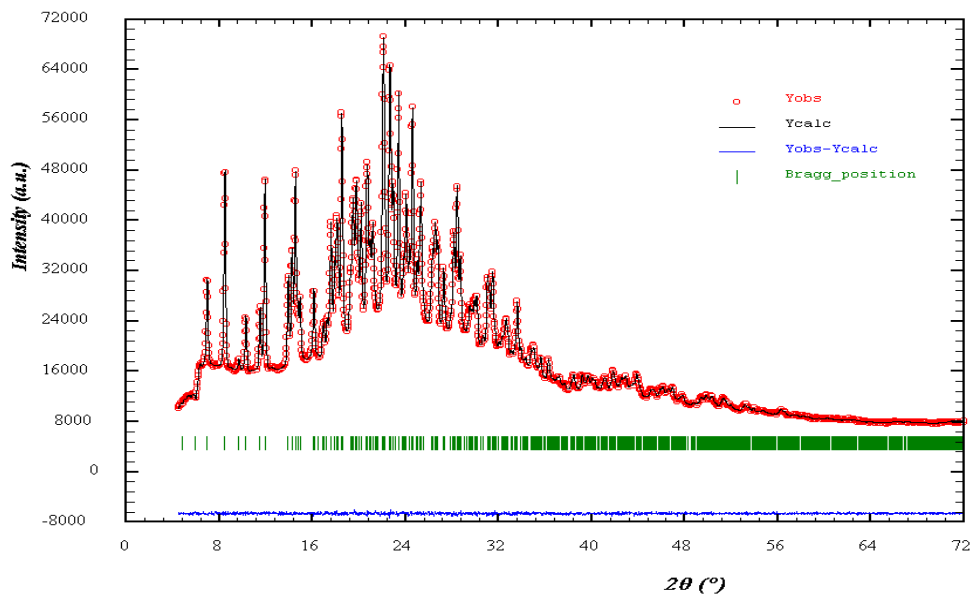


Figure 12 : Diagramme de diffraction complet (avec la position, l'intensité et le profil des raies de diffraction et le fond continu)

La résolution structurale nécessite une parfaite maîtrise des positions des raies de diffraction, et une bonne information sur les intensités des raies. Pour cette dernière, il faut bien avoir simulé le profil des raies et le fond continu, pour permettre au logiciel de détermination de structure de se focaliser uniquement à bien simuler les intensités des raies (et donc ne chercher que la position des atomes dans la maille). De plus, un bon profil de raie et un bon fond continu permettront de se rendre compte de la pertinence de nos résultats, c'est à dire de l'importance de l'écart entre le diagramme de diffraction X enregistré et le diagramme généré par notre modèle structural. Même si la connaissance de la position des raies et de leur intensité sont les seules informations indispensables à la résolution de la structure cristalline du matériau étudié, le profil de raie et le fond continu recèlent également des informations qui peuvent s'avérer intéressantes notamment au niveau des imperfections du cristal (présence d'amorphe, taille et déformation des cristallites) comme nous le verrons par la suite.

II-1 Angles de diffraction

La position des raies est la première information disponible sur un diagramme de poudre, quelle que soit l'étude que l'on veut faire avec le diagramme de diffraction. Que ce soit pour l'identification des phases présentes dans un échantillon, et dans ce cas, on ne s'intéresse qu'à cette information, ou à la détermination complète de la structure cristalline, et la connaissance de la position des raies est indispensable pour la suite de la recherche de structure, la détermination de la position des pics de diffraction est une étape indispensable.

Lorsque l'on travaille avec une longueur d'onde du faisceau incidente bien définie, les familles de plans du cristal (hkl) diffractent en des angles $2\theta_{hkl}$ (**Figure 13**).

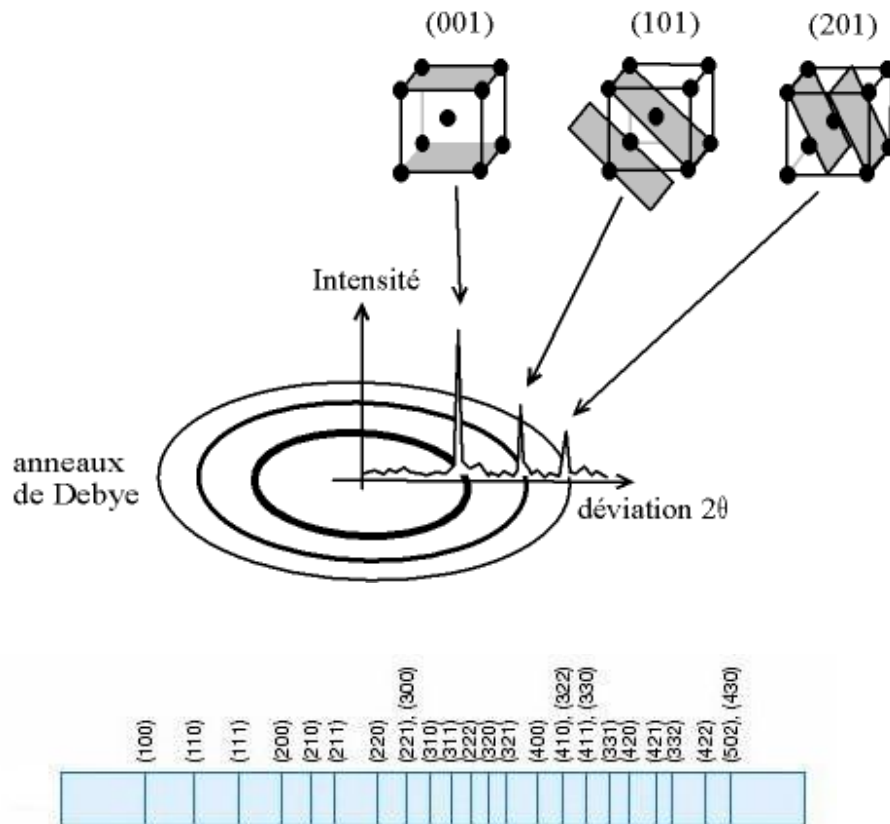


Figure 13 : Diffraction des familles de plans (hkl) en position de diffraction à des angles $2\theta_{hkl}$

II-1 a) Paramètres de maille

La position des raies de diffraction est avant tout dépendante des paramètres de maille des phases cristallines présentes. La relation de Bragg (1) permet de relier l'angle de diffraction 2θ d'une famille de plan (hkl) à la distance entre deux plans successifs de cette même famille d_{hkl} (Figure 14) [8].

$$2d_{hkl} \sin(\theta_{hkl}) = \lambda \quad (1)$$

où λ est la longueur d'onde du faisceau utilisé pour l'expérience de diffraction; d_{hkl} la distance réticulaire des plans hkl; et $2\theta_{hkl}$ l'angles de diffraction de la raie hkl.

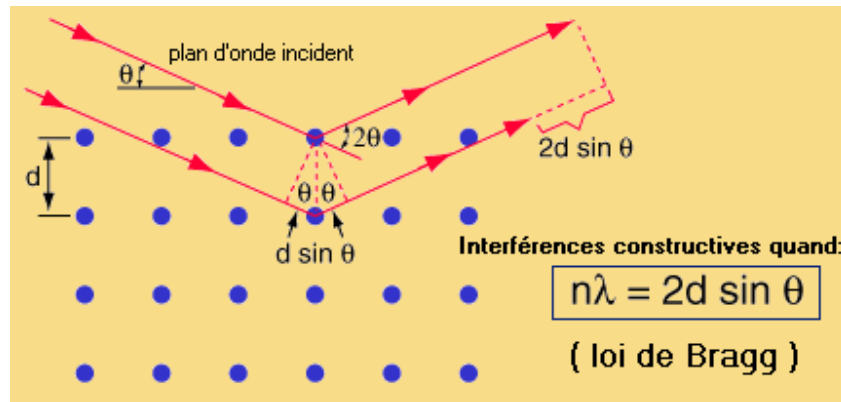


Figure 14 : Schéma de la loi de Bragg

Par traitement mathématique, on pourra, à partir des positions des pics retrouver les paramètres de mailles a , b , c , α , β , γ et inversement générer les raies connaissant ces paramètres.

Une bonne précision sur la mesure de la position des raies de diffraction permettra d'obtenir une grande précision sur les paramètres de maille. Lorsque le diffractomètre est bien réglé (alignement des différents éléments de l'appareillage), l'affinement des paramètres de maille en fonction des positions des raies peut conduire à une précision sur les paramètres de maille inférieure au millième d'Angström, ce qui fait de la diffraction sur poudre l'outil le plus efficace pour la recherche précise des paramètres de maille.

II-1 b) Groupe d'espace

En fonction de l'arrangement particulier des atomes au sein de la maille cristalline (relations permettant à partir d'un atome, de retrouver un ou plusieurs autre(s) atome(s)), on attribue alors à cette structure son groupe d'espace [9]. Ces positions entraînent des extinctions systématiques pour certaines familles de plans (hkl) (ces conditions portant sur les valeurs des termes hkl). Donc pour certains groupes d'espace, il existe des familles de raies d'intensité nulle. Ainsi, par exemple, la condition de réflexion $h+k+l=2p+1$ d'intensité nulle, implique que l'on a une maille centrée (Figure 15).

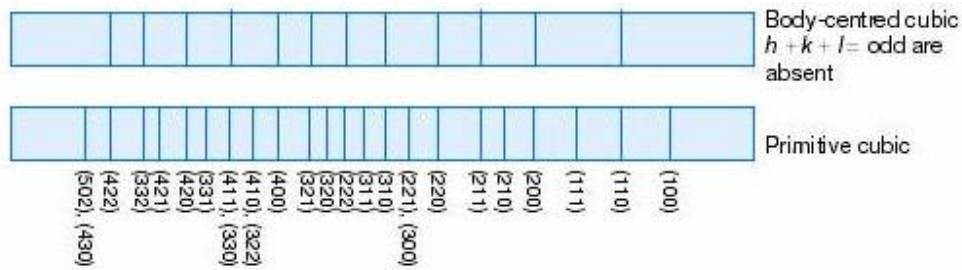


Figure 15: Extinctions systématiques dans le diagramme d'un cristal cubique centré par rapport au cubique simple

Un examen attentif des extinctions systématiques permet de limiter le nombre de groupe d'espace possible lors de la recherche de la structure.

II-1 c) Le zéro

Lors de l'enregistrement du diagramme de poudre, la trace du faisceau direct sur le détecteur définit l'origine des angles 2θ . Le « zéro » des graduations liées au détecteur ne coïncide pas exactement avec l'origine des angles 2θ donné par le faisceau direct. On introduit alors un paramètre qui prend en compte ce décalage du zéro. Si le montage expérimental est correct, ce zéro doit être inférieur au pas de mesure du détecteur.

II-1 d) Les *shifts* de centrage

Les "*shifts*" sont des décalages en angle de la position de certaines familles de raies hkl (Figure 16). Ce phénomène est la manifestation d'un défaut de la maille du cristal (faute d'empilement,...) : ce défaut entraîne des modifications locales des paramètres de maille. Ces modifications décalent plus ou moins les angles de diffraction des familles de plan selon leur affectation par le défaut. La correction de ce phénomène pourra se faire au moyen de différentes fonctions permettant l'ajustement de la position du pic de diffraction $2\theta_{hkl}$.

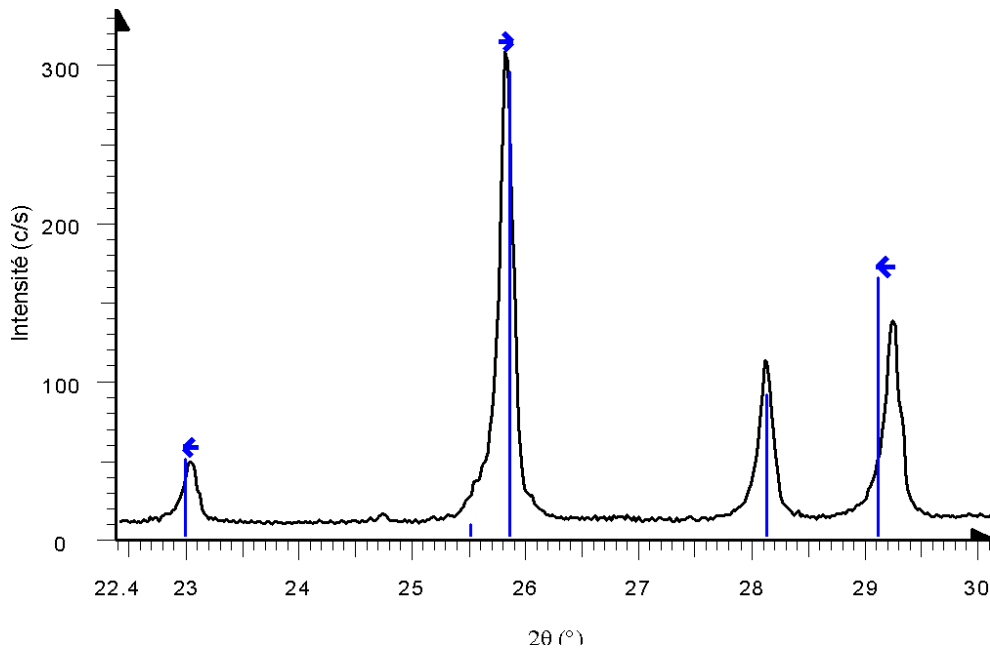


Figure 16 : Illustration du phénomène de shift (le diagramme expérimental est décalé par rapport aux positions théoriques des angles de diffraction représentées par les traits verticaux)

Le premier type de correction se fera par rapport à un axe de référence hkl introduit par l'utilisateur : $2q_{hkl} = 2q_0 + Shift \times \cos f$ ou encore $2q_{hkl} = 2q_0 + Shift \times \sin f$ ($2\theta_{hkl}$ est l'angle de diffraction de la famille de plan (hkl) corrigé de l'effet de Shift ; $2\theta_0$ est ce même angle avant de tenir compte du Shift ; « Shift » est le terme que l'on pourra faire varier pour affiner la position réelle de la raie ; Φ est l'angle entre le vecteur définissant l'axe de déplacement non affiné et la normale des plans (hkl) des familles subissant l'effet de Shift).

On pourra également utilisée une correction quadratique des effets de Shift de la forme suivante :

$$2q_{hkl} = 2q_0 + 2.10^{-2} S_{hkl} d^2 \tan q$$

avec $S_{hkl} = \sum_{H+K+L=2} D2_{HKL} h^H k^K l^L + \sum_{H+K+L=4} D4_{HKL} h^H k^K l^L$ où les termes $D2_{HKL}$ et $D4_{HKL}$

sont des paramètres ajustables (les opérations de symétrie des systèmes cristallins permettent d'en réduire le nombre).

II-2 Intensité des raies de diffraction

L'intensité d'une réflexion (h, k, l) s'exprime par la relation établie selon la théorie cinématique de la diffraction X pour des cristaux ayant des imperfections de réseau :

$$I_{hkl} = \left(\frac{I_0 I^3 l_S}{64 \mu R} \right) \cdot \frac{1}{m} \cdot \left(\frac{e^2}{4 \pi \epsilon_0 m c^2} \right)^2 \cdot \frac{j_{hkl}}{V_C} \cdot [L] \cdot [P] \cdot |F_{hkl}|^2$$

avec :

- I_0 est l'intensité du faisceau incident ;
- λ sa longueur d'onde ;
- l_S est la hauteur de la fente du détecteur (perpendiculaire au plan d'incidence ou équatorial), c'est-à-dire la longueur du cône de diffraction mesuré par le détecteur ;
- R est la distance échantillon-détecteur (l_S et R apparaissent car l'intensité n'est intégrée que dans un angle solide réduit) ;
- μ est le coefficient linéaire d'absorption ;
- $\frac{e^2}{4 \pi \epsilon_0 m c^2} = R_0$ est le rayon classique de l'électron où e est la charge et m la masse de l'électron, c la vitesse de la lumière, et ϵ_0 est la permittivité du vide ;
- j_{hkl} est la multiplicité de la réflexion (hkl) où h, k, l sont ses indices de Miller ;
- V_C est le volume de la maille ;
- $[L]$ est le facteur de Lorentz $\left(L = \frac{1}{\sin q_{hkl} \sin 2q_{hkl}} \right)$;
- $[P]$ est le facteur de polarisation, $P = \frac{1 + \cos^2 2q_M \cos^2 2q_{hkl}}{1 + \cos^2 2q_M}$ dans le cas d'utilisation d'un monochromateur sur une source de rayons X classique [10] (θ_M est l'angle de réflexion de Bragg du monochromateur) ;
- F_{hkl} est le facteur de structure de la réflexion (hkl)

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^{maille} f_j \cdot \exp \left[-\frac{B_j \sin^2 q_{hkl}}{I^2} \right] \cdot \exp \left[2 \pi i (h \cdot x_j + k \cdot y_j + l \cdot z_j) \right]$$

x_j, y_j, z_j étant les coordonnées réduites de l'atome j dans la maille, f_j est le facteur de diffusion atomique de l'atome j ($f_j = f_{0j} + \Delta f_j' + \Delta f_j''$, $\Delta f_j'$ et $\Delta f_j''$ traduisant l'effet de diffusion (dispersion) anormale) ;

$\exp\left[-B_j \frac{\sin^2 \theta_{hkl}}{\lambda^2}\right]$ est le facteur de Debye-Waller où $B_j = 8\pi^2 \overline{u_j^2}$, $\overline{u_j^2}$ étant le déplacement quadratique moyen de l'atome j à la température considérée. Le facteur de structure est en fait la transformée de Fourier de la densité électronique.

L'intensité des réflexions contient donc l'information permettant d'accéder à l'arrangement structural (position des atomes dans la maille) par le fait que ces positions sont directement fonction du facteur de structure F_{hkl} .

Les termes constants à toutes les réflexions du diagramme peuvent être regroupés pour donner une expression plus simple de l'intensité [11]:

$$I_{hkl} = S \cdot j_{hkl} \cdot [L] \cdot [P] \cdot |F_{hkl}|^2$$

(S étant le facteur d'échelle qui est commun à toutes les réflexions d'une même phase cristalline).

Lors de l'affinement du diagramme de diffraction, les termes à faire varier seront: le facteur d'échelle S , le(s) facteur(s) d'agitation thermique B_j , les coordonnées fractionnelles des atomes dans la maille x_j, y_j, z_j . Le facteur de Lorentz-Polarisation a une valeur qui dépend du monochromateur utilisé et de l'angle de Bragg θ .

A cette expression donnant l'intensité des raies, doivent s'ajouter des contributions influant également l'intensité: la statistique de comptage, l'orientation préférentielle des cristallites, l'absorption de l'échantillon, ou encore l'extinction.

II-2 a) Position des atomes dans la maille

Par la mesure des intensités diffractées, seul le module du facteur de structure est connu (l'intensité est proportionnelle au carré du module du facteur de structure). La phase n'étant pas connue, il n'est pas possible, à partir d'un ensemble de facteurs de structure, d'obtenir la position des atomes dans la maille à l'aide d'une transformée de Fourier. Le travail du cristallographe revient donc essentiellement à résoudre ce problème de la phase inconnue. Nous verrons par la suite au chapitre III dans la partie sur la résolution structurale comment réussir à obtenir la structure malgré ce manque d'information sur la phase.

Les opérations de symétrie du groupe d'espace permettent de générer, à partir de certains atomes, tous les atomes contenus dans la maille cristalline. On appelle « unité asymétrique » l'ensemble des atomes nécessaires pour générer tous les atomes de la maille cristalline. Les intensités des raies dépendent donc du groupe d'espace et il convient donc d'avoir le bon groupe d'espace pour réaliser les affinements des diagrammes de diffraction X sur poudre.

Les intensités des raies sont également tributaires indirectement du groupe d'espace. En effet, tous les atomes de la maille ne sont pas indépendants du fait des opérations de symétrie. Les programmes informatiques génèrent tous les atomes de la maille à partir de ceux de l'unité asymétrique. Il convient alors d'avoir le bon groupe d'espace sans quoi les intensités relatives des raies ne seront pas respectées.

Le facteur de structure peut alors s'exprimer de la façon suivante :

$$F_{\mathbf{h}}^{\mathbf{r}} = \sum_{j=1}^n O_j f_j(\mathbf{h}) \exp\left[-\frac{B_j |\mathbf{h}|^2}{4}\right] \sum_{s=1}^m \exp\left[2i\mathbf{p} \left(\mathbf{h}^T S_s \vec{r}_j + \mathbf{h}^T \vec{t}_s\right)\right]$$

n est le nombre d'atomes dans l'unité asymétrique ; m est le nombre d'opérations de symétrie du groupe d'espace (caractérisé par une rotation S_s et une translation \vec{t}_s). O_j est le facteur

d'occupation ; $f_j(\mathbf{h})$ est le facteur de diffusion atomique ; \vec{r}_j est le vecteur position de l'atome

j ; \mathbf{h} est le vecteur de diffusion. L'opération de symétrie $\left\{ S_s \mid \vec{t}_s \right\} = \left\{ S \mid \vec{t} \right\}_s$ est appliquée

sur le vecteur de diffusion \vec{h} au lieu de \vec{r}_j . On utilisera, dans l'affinement de nos structures cristallines de molécules organiques, le paramètre de déplacement atomique isotrope B_j .

II-2 b) La statistique de comptage

La production des rayons X étant un phénomène aléatoire, la détection des photons émis suit les lois de la statistique [12]. La détection de N photons émis a une erreur de comptage associée [13]:

$$s(N) = \sqrt{N}$$

Elle est fonction du nombre de coups reçus et donc du temps de comptage. Ainsi si le temps de mesure augmente, pour un point de mesure $2\theta_i$, l'erreur relative nette $\sigma_{i \text{ nette}}$ déterminée par:

$$s_{i \text{ nette}} = \frac{100 \sqrt{N_{ip} + N_{ib}}}{\sqrt{N_{ip} - N_{ib}}} \text{ diminue (où } N_{ip} \text{ est le nombre total de coups mesurés en } 2\theta_i \text{ et } N_{ib} \text{ le}$$

nombre total des coups du bruit de fond). Il sera donc plus facile de distinguer un signal de faible intensité du fond continu avec des temps de comptage important.

La statistique de comptage peut être médiocre si le nombre de cristallites en position de diffraction est trop faible pour assurer une bonne moyenne. La statistique de comptage est donc liée à la taille des particules. En effet, des cristallites de petite taille font que l'orientation aléatoire augmente et donc les fragments en position de diffraction augmentent. Cette statistique de comptage est très importante dans la quantité d'information accessible d'un diagramme de poudre car lorsque l'angle de diffraction 2θ augmente, les intensités des pics diminuent et deviennent de plus en plus difficiles à distinguer du fond continu. Améliorer la statistique de comptage permet donc, d'améliorer la fiabilité des intensités des raies, et d'augmenter le nombre de raies pouvant être extraites du diagramme de diffraction.

II-2 c) Facteur de Lorentz Polarisation

Le facteur de Lorentz-Polarisation tient compte du fait que le faisceau de rayons X se polarise lors de sa diffraction sur le monochromateur puis sur l'échantillon. De façon générale, la correction de cette polarisation du monochromateur se fait au moyen de l'expression suivante:

$$L_p = L \times P = \frac{1 - K + K \cos^2 2q_M \cos^2 2q}{2 \sin^2 q \cos q}$$

Où L est le facteur de Lorentz, et P est le facteur de polarisation.

avec θ l'angle de mesure de l'intensité; θ_M l'angle du monochromateur par rapport au faisceau de rayons X. Dans le cas d'un monochromateur graphite, $\cos^2(2\theta_M) = 0,8351$ pour la raie du cuivre $K\beta$ et $0,7998$ pour la $K\alpha$. Le terme K tient compte de la possibilité de polarisation du faisceau incident. Pour un rayonnement X classique, $K = 0,5$; pour un rayonnement synchrotron, $K \approx 0,1$; et dans le cas des neutrons, $K = 0$ (les neutrons ne sont pas polarisés).

II-2 d) Facteur d'agitation thermique

Du fait de la température, les atomes ne sont pas totalement figés, mais se déplacent autour de leur position d'équilibre. Ce déplacement thermique est fonction de la température et agit sur les intensités des raies diffractées [14][15].

En 1913, Peter Debye proposa une relation décrivant l'effet du mouvement thermique des atomes sur les intensités [16] [17] [18]. Cette relation fut par la suite modifiée [19] [20] pour aboutir à la forme Gaussienne suivante de l'équation de Debye-Waller:

$$f = f_0 e^{-\frac{B \sin^2(q_{hkl})}{l^2}}$$

où f est le facteur de diffusion corrigé pour un type d'atomes donné; f_0 est le facteur de diffusion pour un type d'atomes donné ; $B = 8\pi^2 \bar{u}^2$ et \bar{u}^2 est le déplacement quadratique moyen des atomes.

Le facteur de Debye-Waller $\exp\left[-B_j \frac{\sin^2 q_{hkl}}{l^2}\right]$ exprime l'atténuation de l'intensité diffusée par les vibrations atomiques.

Ce facteur de déplacement était utilisé à l'origine pour corriger les intensités calculées pour le mouvement thermique des atomes. Cependant, ce facteur prend également en compte une variété d'autres facteurs tels que le désordre statique, l'absorption [21][22], avec quelle force un atome est lié dans la structure,...

Quand le paramètre de déplacement, pour un atome donné, est exprimé comme un terme unique B , il correspond à un modèle isotrope du mouvement. Les atomes vibrant de façon différente en fonction de la direction peuvent être représentés par un modèle anisotrope [23]. Les modèles anisotropes nécessitent 6 variables de déplacement pour chaque atome. Mais dans le cas des cristaux moléculaires, le mouvement thermique des atomes individuels est souvent restreint par la raideur des liaisons intramoléculaires ce qui permet d'utiliser les modèles de mouvement thermique "*rigid body*" segmentés dans lesquels les molécules ou sections moléculaires sont rigides en leur sein.

II-2 e) Orientation préférentielle

Le phénomène d'orientation préférentielle agit sur les intensités relatives des pics de diffraction. Cela vient du fait que les cristallites n'ont pas une répartition aléatoire de leur orientation dans l'espace. Certaines familles de plans hkl sont donc sur-représentées par rapport à d'autres, ce qui favorise certaines directions de diffraction. Les intensités sont donc modifiées par rapport au diagramme qu'on obtiendrait avec une orientation totalement aléatoire des cristallites (**Figure 17**). Ce phénomène est particulièrement important dans le cas des morphologies plates ou en aiguilles: les grains de la poudre auront alors une très forte tendance à s'orienter de façon cohérente entre eux lors de la préparation de l'échantillon.

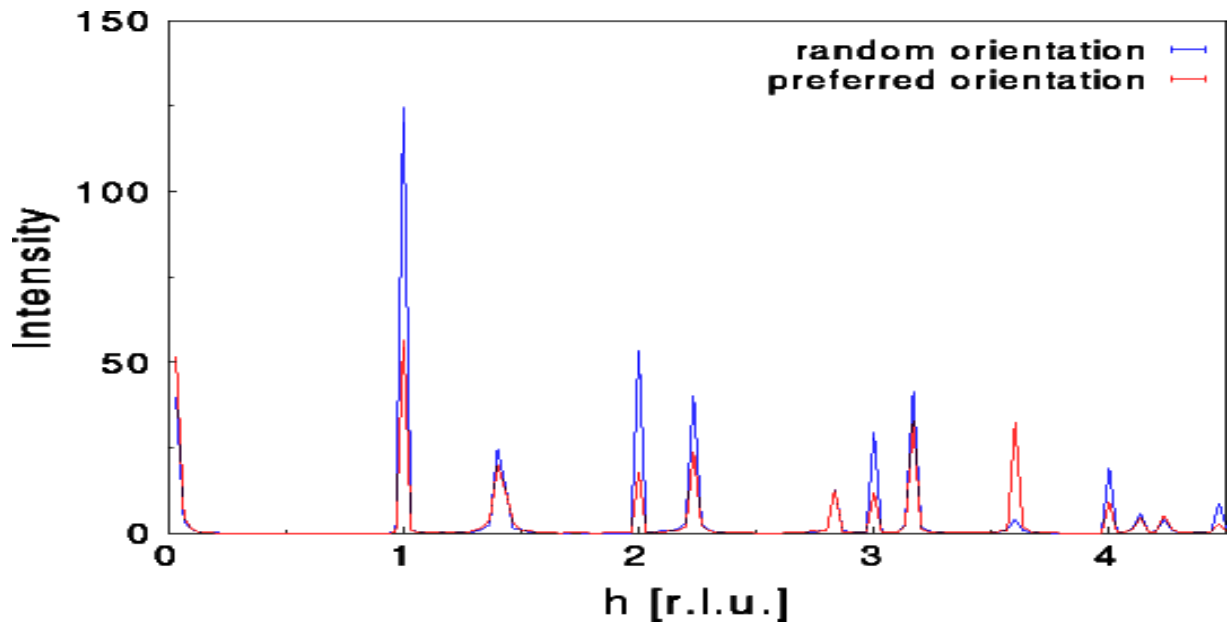


Figure 17 : Illustration du phénomène d'orientation préférentielle

Néanmoins, en comparant les intensités relatives avec un diagramme de poudre aléatoire, le degré d'orientation préférentielle peut être évalué (dans le cas de cristallites de même taille). Il faut pour cela connaître la structure cristalline du matériau étudié. On pourra alors utiliser différentes fonctions empiriques lors de l'affinement Rietveld pour tenir compte de l'orientation préférentielle:

§ la fonction Rietveld usuelle [24]: $P_{hkl} = G_2 + (1 - G_2) \exp(G_1 a^2_{hkl})$ où α_{hkl} est l'angle entre le vecteur de diffusion et la normale aux cristallites pour les échantillons en forme de plaquette; G_1 et G_2 sont les paramètres ajustables.

§ et la fonction de March: $P_{hkl} = G_2 + (1 - G_2) \left[(G_1 \cos \alpha_{hkl})^2 + \frac{\sin^2 \alpha_{hkl}}{G_1} \right]^{-3/2}$

qui est adaptée à la fois aux formes de plaquettes et d'aiguilles,

$G_1 > 1$: forme plate (α_{hkl} est l'angle entre le vecteur de diffusion et la normale à la cristallite)

$G_1 = 1$: pas d'orientation préférentielle

$G_1 < 1$: forme en aiguille (α_{hkl} est l'angle entre le vecteur de diffusion et la direction de l'axe des aiguilles)

(ces valeurs de G_1 sont celles du cas de la géométrie Debye-Scherrer ; elles seront à inverser dans le cas de la géométrie Bragg-Brentano)

G_2 représente la fraction de l'échantillon qui n'est pas texturée (sa valeur est comprise entre 0 et 1).

Il est à noter que l'angle de l'orientation préférentielle n'est pas ajustable, il faut donc essayer différentes orientations préférentielles pour voir laquelle donne les facteurs d'accord les plus faibles. De plus cet angle n'est pas caractéristique d'un matériau et change d'une préparation d'échantillon à l'autre.

L'orientation préférentielle peut poser de vrais problèmes dans l'étape de la résolution structurale. En effet, pour déterminer la position des atomes dans la maille, nous avons besoin des intensités relatives des raies, intensités modifiées par ce phénomène. Diverses méthodes peuvent être utilisées pour minimiser l'orientation préférentielle dans la préparation de l'échantillon de poudre [25] [26] [27] [28]. C'est d'ailleurs la principale raison qui nous pousse à utiliser les tubes capillaires pour placer nos échantillons plutôt que des plaquettes, car ainsi le phénomène d'orientation préférentielle est nettement moins important [29]. Des capillaires faits en "lithium beryllium borate" (verre de Lindemann), "borosilicate" (verre pyrex) ou silice fondue sont disponibles commercialement avec différents diamètres internes.

II-2 f) Absorption

L'absorption a pour principale origine l'ionisation ou effet photoélectrique (**Figure 18**) [30]. Un photon incident ionisant un atome perd toute son énergie, ces photons ne seront pas présents dans le diagramme de diffraction.

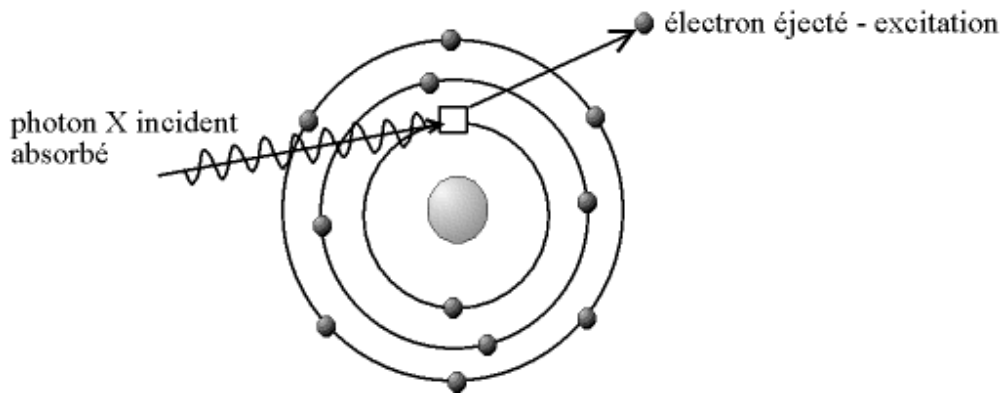


Figure 18 : Illustration du phénomène d'ionisation par effet photoélectrique

Pour une traversée d'échantillon sur une distance x , la correction mathématique de ce phénomène se fait par la relation suivante:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

où I est l'intensité du faisceau transmis

I_0 l'intensité arrivant sur l'échantillon

μ le coefficient d'absorption linéaire

$1/\mu$ détermine la profondeur de pénétration du rayonnement et donc la quantité de matière diffractante.

L'intensité transmise décroît donc du fait de l'absorption (**Figure 19**) [31]. Le coefficient d'absorption linéaire croît avec le numéro atomique Z . Dans le cas des matériaux organiques, Z est faible [généralement il s'agit d'atomes de carbone ($Z=6$), d'oxygène ($Z=8$), d'azote ($Z=7$) et d'hydrogène ($Z=1$)] et donc l'absorption n'intervient pas de façon importante dans nos expériences de diffraction X.

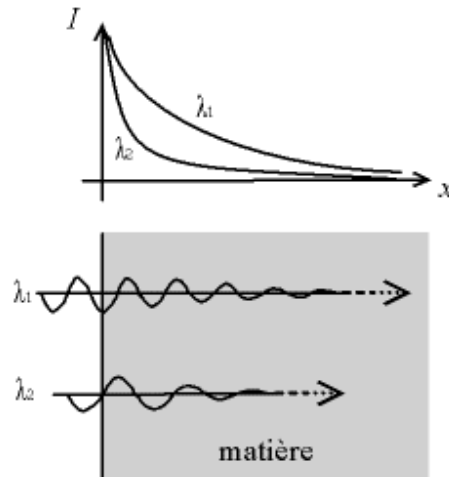


Figure 19 : L'absorption entraîne la décroissance de l'intensité du faisceau

Pour des capillaires cylindriques de rayon R , les intensités seront corrigées de l'absorption en géométrie Debye-Scherrer en appliquant le facteur de transmission suivant:

$$Th = \exp \left[- \left(1.7133 - 0.0368 \times \sin^2 q \right) \times mR + \left(0.0927 + 0.375 \times \sin^2 q \right) \times (mR)^2 \right]$$

avec μ le coefficient d'absorption linéaire calculé à partir des données des Tables Internationales de Cristallographie.

II-2 g) Extinctions [32]

Dans certains cas, les phénomènes d'extinctions primaire et secondaire [33] conduisent à une intensité inférieure à celle prévue par la théorie (formule de l'intensité).

Le faisceau incident, lors de la diffraction par l'échantillon subit un déphasage de $\pi/2$. Ce faisceau diffracté peut à son tour être déphasé de $\pi/2$ s'il est diffracté une deuxième fois. Ce faisceau deux fois diffracté sur un même jeu de plans du réseau est de même direction que le faisceau incident mais déphasé de π (**Figure 20**). Ces deux faisceaux entre donc en interférences destructives et cela réduit donc l'intensité du faisceau dans la direction incidente. Cette réduction de l'intensité due à l'extinction primaire survient surtout dans le cas des cristallites de grande taille.

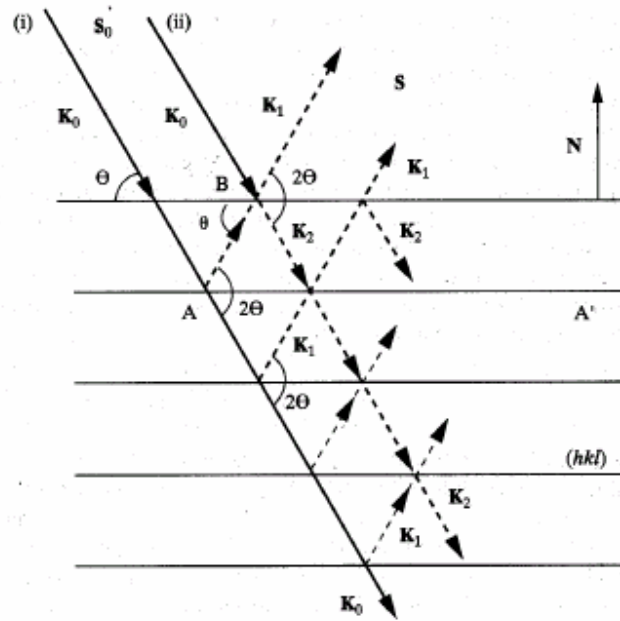


Figure 20 : Illustration du phénomène d'extinction primaire (K_0 entre en interférences destructrice avec K_2)

Le fait que les faisceaux diffractés peuvent à nouveau participer à la diffraction fait que l'intensité atteignant une cristallite peut dépendre de la quantité de faisceau incident ayant déjà été diffracté par les autres sous-grains dans le faisceau direct. Cette extinction secondaire n'est importante que pour les réflexions intenses, pour lesquelles l'énergie incidente diminue rapidement et devient plus faible lorsque les cristaux deviennent moins parfaits. Une poudre composée de fines cristallites permet de minimiser ces effets d'extinction secondaire.

II-3 Le profil

Le profil des raies est la distribution d'intensité autour de la position de diffraction. Il a différentes origines tant au niveau de l'échantillon, que du diffractomètre. La dépendance angulaire du profil ($\Omega(2\theta)$) résulte donc de la convolution d'effets dus à l'instrumentation ($g(2\theta)$) et au matériau étudié ($f(2\theta)$) [4]:

$$\Omega(2q) = g(2q) \otimes f(2q)$$

Parmi les facteurs pouvant entraîner un élargissement instrumental, on peut notamment citer un mauvais alignement du diffractomètre, la distribution en longueur d'onde du faisceau diffractant, la divergence axiale du faisceau, la transparence de l'échantillon, les fentes de réception,...

L'élargissement des raies dû à l'échantillon provient à la fois de la distribution de taille des cristallites [34] et des distorsions du réseau cristallin. En diffraction X, du fait de la haute résolution, la contribution de l'échantillon à l'élargissement est importante (contrairement aux neutrons où l'élargissement dû à l'échantillon est généralement plus faible que la résolution expérimentale). Si on connaît l'élargissement dû au diffractomètre, alors on peut retrouver lors de l'affinement la contribution de l'échantillon à l'élargissement qui est fonction des effets de taille et de déformation. Il a donc été développé des fonctions de profil tenant compte de la distribution instrumentale afin de mesurer les tailles moyennes des cristallites et la distribution des microdéformations locales. Pour notre part, pour mesurer la résolution expérimentale, nous utiliserons un cristal de NAC que nous considérons comme parfait, nous enregistrons son diagramme dans les mêmes conditions de mesure que l'échantillon et affinons son profil. Les valeurs trouvées des paramètres de profil seront donc attribuées à l'élargissement instrumental: on pourra ainsi remonter à la taille et à la déformation de l'échantillon.

Les effets de taille proviennent du fait que les domaines cohérents de diffraction à l'intérieur des grains ont une dimension finie. Les raies de diffraction ne sont donc plus des pics de Dirac mais présentent une dispersion uniforme d'intensité, dépendant de la taille moyenne des cristallites, autour des positions de diffraction $2\theta_{hkl}$. Cette dispersion est donnée par la formule de Scherrer :

$$\Delta 2q = \frac{K l}{T \cos(q)} \quad [1]$$

Où T est la dimension moyenne du domaine de diffraction cohérente, K est appelée constante de Scherrer ($K \approx 1$). L'élargissement des raies est donc inversement proportionnel à la taille des cristallites.

Les effets de micro-contraintes proviennent des défauts de réseau, de l'inhomogénéité de composition dans les solutions solides et des contraintes extérieures qui produisent des

déformations cristallines non uniformes. Il en résulte des variations de la moyenne des distances réticulaires d_{hkl}

$$\Delta(2q) = -2\varepsilon \tan(q) \quad [2]$$

où ε est la déformation relative ($\Delta d/d$) de la maille cristalline.

Ces deux phénomènes d'élargissement pourront par la suite être distingués l'un par rapport à l'autre du fait que les effets de taille et de déformation n'ont pas la même dépendance angulaire. Cela permettra de remonter jusqu'à la taille et la déformation moyenne des cristallites. Il existe des modèles qui prennent en compte des effets de taille et de déformation anisotropes : ils seront développés par la suite.

La connaissance du profil des raies dépend des trois facteurs suivants :

- la forme de raie à laquelle on attribue la fonction mathématique la mieux adaptée pour modéliser la répartition d'intensité autour de la position de diffraction. Parmi les fonctions les plus utilisées, on peut citer la fonction Gaussienne, la pseudo-Voigt, la Pearson VII,...
- la largeur de la raie qui peut être soit la largeur intégrée b , soit la largeur à mi hauteur FWHM ;
- l'asymétrie du pic par rapport à sa position de diffraction.

Ces différentes contributions sont toutes dépendantes de l'angle de la réflexion hkl et peuvent être ajustées par rapport au diagramme expérimental par l'affinement des paramètres de profil.

II-3 a) Modélisation de la forme de raies

Nous allons ici présenter les fonctions de forme de raie les plus utilisées pour affiner un diagramme de poudre [35]. Chacune de ces fonctions comporte un ou plusieurs termes permettant d'ajuster la forme des raies aux pics de diffraction enregistrés. Les programmes informatiques utilisent pour cela des relations de forme de profil en fonction de l'angle de diffraction 2θ .

L'origine de la forme des raies est la convolution de la distribution en longueur d'onde du faisceau primaire, des caractéristiques intrinsèques de l'appareillage, et enfin de la contribution de

l'échantillon. En diffraction des rayons X, l'élargissement dû à l'échantillon a un effet très important sur le diagramme contrairement au cas de la diffraction neutronique où elle est négligeable. Le profil de raie est donc plus difficile à modéliser.

La première des fonctions utilisées pour simuler le profil des raies est la fonction Gaussienne (**Figure 21**), qui a pour expression

$$G(2q) = \frac{2}{H_G} \left[\frac{\ln(2)}{p} \right]^{\frac{1}{2}} \exp \left[-\frac{4 \ln(2)}{H_G^2} (2q - 2q_{hkl})^2 \right]$$

H_G est la largeur à mi-hauteur de la raie gaussienne, θ_{hkl} l'angle de diffraction de la raie hkl, $G(2\theta)$ la distribution d'intensité du profil au point 2θ de la fonction Gaussienne.

La fonction Gaussienne est principalement utilisée pour l'affinement des profils en diffraction neutronique car elle représente bien le profil dû à l'instrumentation dans le cas d'une source continue.

La fonction Lorentzienne (**figure 21**) peut également être utilisée :

$$L(2q) = \frac{2}{p H_L} \left[1 + \frac{4(\sqrt{2}-1)}{H_L^2} (2q - 2q_{hkl})^2 \right]^{-1}$$

avec H_L la largeur à mi-hauteur de la raie Lorentzienne, θ_{hkl} l'angle de diffraction de la raie hkl, $L(2\theta)$ la distribution d'intensité du profil au point 2θ de la fonction Lorentzienne.

Mais ces deux fonctions ne sont généralement pas adaptées pour un affinement efficace d'un diagramme de diffraction X [36]. On leur préfère une forme plus générale, la fonction Voigt [37], qui est la convolution d'une fonction Gaussienne et d'une Lorentzienne:

$$V(2q) = G(2q) \otimes L(2q)$$

Pour réduire le temps de calcul, dû essentiellement à la convolution, on prendra plus volontiers son approximation: la pseudo-Voigt [38], qui est la simple addition entre une contribution

Lorentzienne $L(2\theta)$ et une contribution Gaussienne $G(2\theta)$. Une première possibilité est de prendre une pseudo-Voigt sous la forme :

$$pV(2q) = hL(2q) + (1-h)G(2q)$$

η représentant donc la proportion de Lorentzienne dans le profil total.

On pose généralement : $\eta = \eta_0 + (2\theta)X$ où η_0 et X seront deux paramètres à affiner.

La valeur de η est donc comprise entre 0 (profil purement Gaussien) et 1 (pour un profil Lorentzien). Cette fonction permet un calcul rapide, par contre, les paramètres η_0 et X n'ont aucun sens physique.

Une autre fonction pseudo-Voigt a été utilisée, nommée fonction pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings [39]. Elle n'introduit plus de terme de proportion η , mais assigne à la Gaussienne et à la Lorentzienne deux largeurs différentes permettant ainsi de modifier leur présence dans le profil total du pic. Les effets de taille et de déformation [40] sont estimés par des termes jouant sur les largeurs des fonctions Gaussiennes (H_G) et Lorentziennes (H_L). Une étude détaillée de cette fonction est faite au paragraphe suivant.

Une autre fonction couramment utilisée est la Pearson VII [41] (**figure 21**) :

$$PVII(2q) = \frac{2\sqrt{m}(2^{1/m}-1)^{1/2}}{\sqrt{m-0,5}\sqrt{p}H} \left[1 + 4(2^{1/m}-1)\frac{(2q-2q_{hkl})^2}{H^2} \right]^{-m}$$

La variation du paramètre m en fonction de l'angle de diffraction est donnée par la relation

suivante : $m = m_0 + 100\frac{X}{2q} + 10000\frac{Y}{(2q)^2}$. Dont les termes affinales seront m_0 , X et Y .

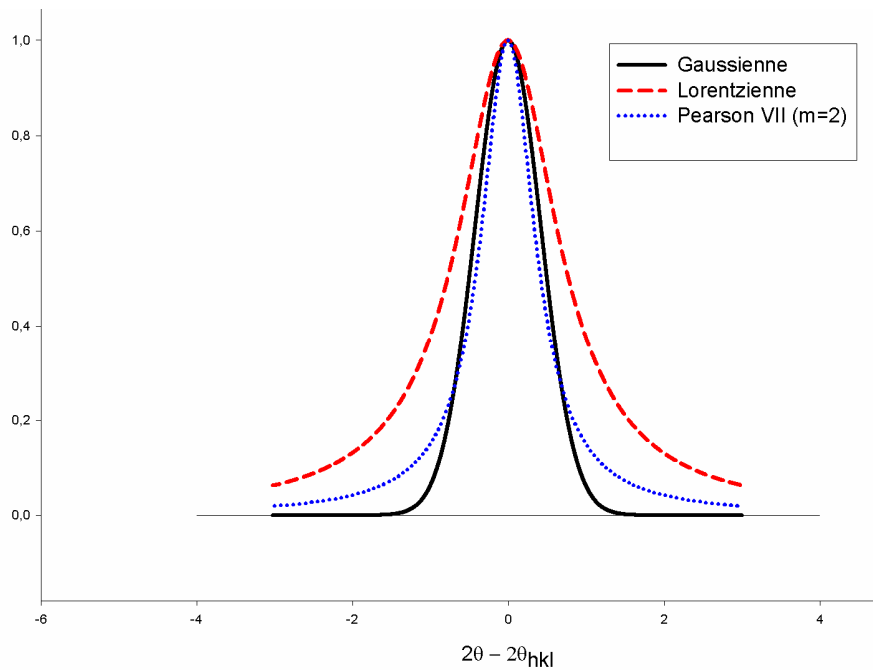


Figure 21 : Comparatif entre les différentes fonctions de profil

Dans nos études, nous avons essentiellement travaillé avec les fonctions pseudo-Voigt et pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings qui se sont avérées être les mieux adaptées à nos diagrammes expérimentaux.

II-3 b) Largeur d'une réflexion

La largeur peut être affinée en prenant deux définitions différentes de la largeur d'un pic. On peut considérer la largeur intégrale, qui est la largeur du rectangle de même aire et de même hauteur que la raie considérée (**Figure 22**):

$$\Gamma_i = \frac{1}{I_{\max}} \int y(2q) d(2q)$$

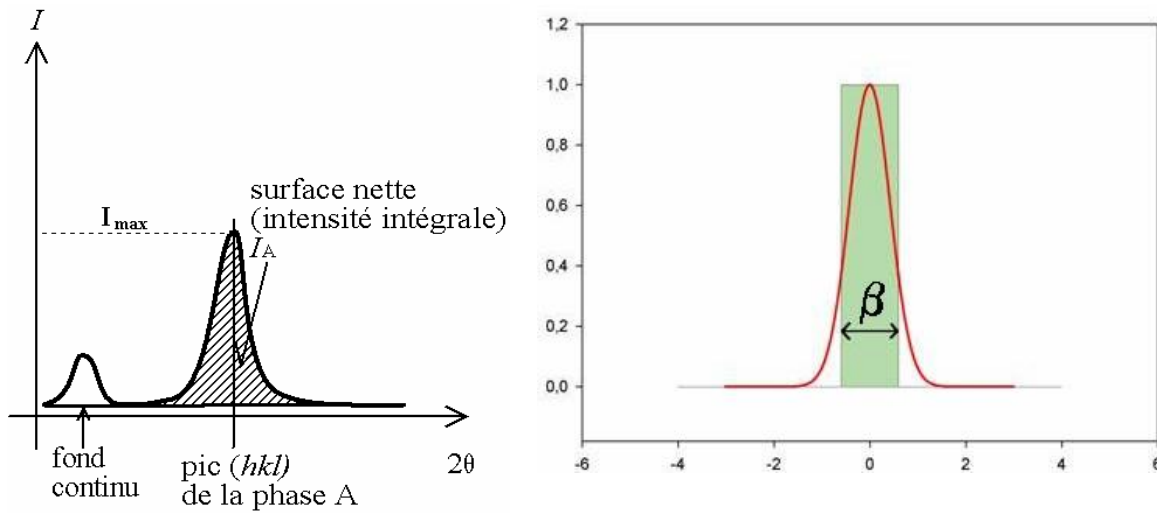


Figure 22 : Largeur intégrale β

Mais généralement, on utilise la largeur à mi hauteur FWHM (Figure 23) (*Full Width at Half Maximum*)

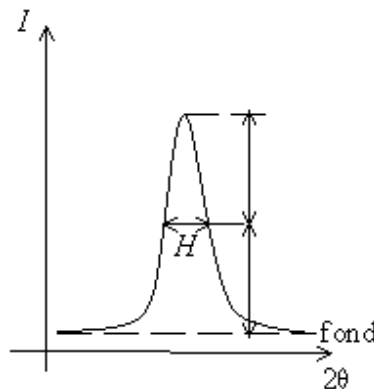


Figure 23 : Largeur à mi hauteur FWHM

L'expression la plus commune de la largeur du pic en fonction de l'angle de diffraction est la fonction de Cagliotti [42] :

$$H = \left[U \cdot \tan^2 q + V \cdot \tan q + W \right]^{1/2}$$

U, V, W étant des termes ajustables. Cette relation est celle utilisée lors de nos affinements pour toutes les fonctions de profil utilisées (notamment la pseudo-Voigt) excepté la fonction pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings ayant une largeur Gaussienne (H_G) et une Lorentzienne (H_L)

[43] [44]. Dans ce cas, la dépendance angulaire des largeurs à mi-hauteur de ces deux composantes sont respectivement :

$$\Gamma_H^2 = \left[U_{inst} + U_{st} + (1-x)^2 \Gamma_{st}^2(a_{st}) \right] \cdot \tan^2 q + V_{inst} \cdot \tan q + W_{inst} + \frac{I_{sz}}{\cos^2 q}$$

$$\Gamma_L = \left(X_{inst} + X_{st} + x \cdot \Gamma_{st}^2(a_{st}) \right) \cdot \tan q + \frac{Y_{inst} + Y_{sz} + F_{sz}(S_{sz})}{\cos q}$$

Les paramètres U_{inst} , V_{inst} , W_{inst} , X_{inst} et Y_{inst} définissent la résolution expérimentale. Ils sont déterminés à partir d'un diagramme du composé étalon (NAC). ξ est un paramètre qui permet d'ajuster la distribution des déformations entre le profil Gaussien ($\xi=0$) et un profil Lorentzien ($\xi=1$).

Les paramètres avec comme indice «sz» concernent les effets de taille et ceux avec l'indice «st», les effets de déformation. I_{sz} et Y_{sz} prennent en compte les effets de taille isotropes ; $F_{sz}(S_{sz})$ est utilisé pour des effets de taille anisotropes et il consiste en un développement en harmoniques sphériques [45] :

$$F_{sz}(S_{sz}) = \frac{180 I_{sz} (q_\theta, j_\theta)}{p}$$

$$\text{avec : } S_{sz}(q_\theta, j_\theta) = \sum_{l,m} C_{l,m} Y_{l,m}(q_\theta, j_\theta)$$

où θ et φ sont les coordonnées sphériques d'un point dans l'espace de la maille,

$Y_{l,m}$ sont les fonctions harmoniques sphériques [46],

$C_{l,m}$ les coefficients ajustables attribués à chacune des $Y_{l,m}$,

S_{sz} représente le diamètre moyen des cristallites dans la direction (θ, φ) .

La fonction $F_{sz}(S_{sz})$ doit avoir la symétrie du groupe de Laue du cristal étudié. En particulier, l'existence d'un centre d'inversion dans le groupe de Laue fait que les coefficients $C_{l,m}$ avec l impair sont nuls. Pour une symétrie monoclinique et en développant l'expression précédente jusqu'à $l=4$, il y a 9 coefficients $C_{l,m}$ non nuls.

U_{st} et X_{st} correspondent aux effets de déformation isotrope de la maille cristalline. $\Gamma_{st}(a_{st})$ prend en compte les effets de déformation anisotropes. Il a pour expression :

$$\Gamma_{st}^2(a_{st}) = \langle d(h,k,l) \rangle^4 \sum_{H,K,L} S_{HKL} h^H k^K l^L \quad (\text{avec } H + K + L = 4)$$

$\langle d(h,k,l) \rangle$ étant la distance réticulaire moyenne de la réflexion (h,k,l),

$\Gamma_{st}(a_{st})$ doit respecter la symétrie du groupe de Laue du cristal étudié.

Dans le cas où $\xi = 0$, la distribution de distances réticulaires, $P(d_x)$, autour de la valeur moyenne $\langle d \rangle$ est donnée par:

$$P(d_x) = \frac{\sqrt{2p}}{s(d)} \exp \left[-\frac{(d_x - \langle d \rangle)^2}{2s^2(d)} \right]$$

avec $\sigma(d)$ étant la variance de la microdéformation

$$s(d) = s(h,k,l) = \sqrt{\sum_{H,K,L} S_{HKL} h^H k^K l^L}$$

Le calcul du profil de raie a été fait à l'aide d'une pseudo-Voigt alors que, strictement, il faudrait faire la convolution de la largeur expérimentale avec l'élargissement dû aux effets de taille et de déformation, ce qui donne lieu à une fonction de Voigt. En faisant le rapport entre la largeur à mi-hauteur et la largeur intégrale (FWHM/ β), on définit des coefficients multiplicatifs (β_H et β_L) qui permettent de passer des largeurs H_G et H_L calculés pour une pseudo-Voigt aux largeurs correspondant à une fonction de Voigt [47]. Ce sont alors des coefficients $C_{1,m}$ et S_{HKL} qui permettent d'obtenir les largeurs des fonctions de Voigt qui sont à utiliser dans les relations précédentes.

II-3 c) Asymétrie

L'asymétrie des raies est observée aux faibles angles et elle se manifeste par une montée en intensité du pic de diffraction plus lente du côté des petits angles (**Figure 24**).

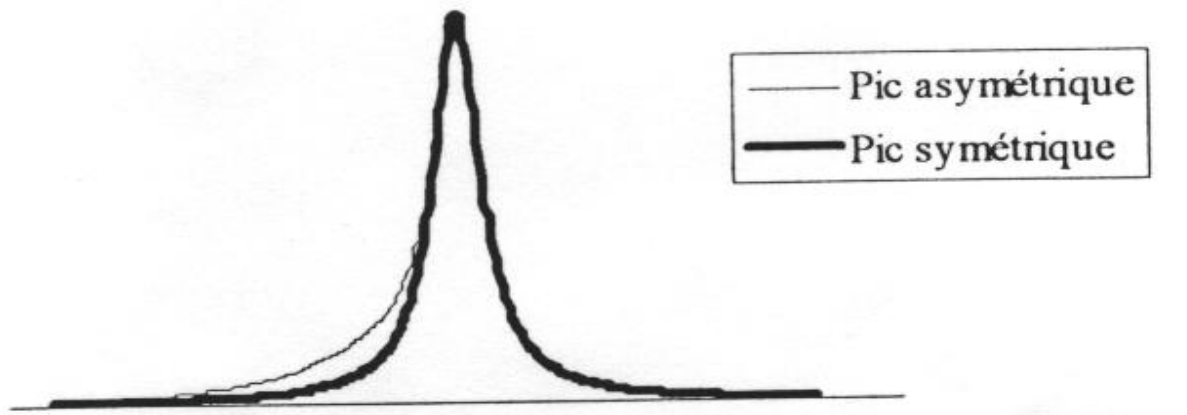


Figure 24 : Illustration du phénomène d'asymétrie aux faibles angles

Son origine est instrumentale, due principalement aux aberrations géométriques, telle la divergence axiale, inhérentes à la focalisation imparfaite des éléments des montages expérimentaux [48].

Les effets d'asymétrie sont pris en compte par une relation semi-empirique [49]:

$$A_{hkl} = 1 + \frac{P_1 F_a(z) + P_2 F_b(z)}{\tan(q_{hkl})} + \frac{P_3 F_a(z) + P_4 F_b(z)}{\tan(2q_{hkl})}$$

$$\text{où } z = \frac{2q - 2q_{hkl} - \text{Shift}}{FWHM}, \quad F_a(z) = 2z \exp(-z^2), \text{ et } F_b(z) = 2(2z^2 - 3)F_a(z)$$

Le terme « Shift » comprend le zéro et les termes de shift sur les familles de raies hkl. Les paramètres P_i sont ajustables.

II-4 Le fond continu

Le fond continu a des composantes provenant de l'échantillon mais également de l'instrumentation. Les principaux effets responsables de la contribution de l'échantillon au fond continu sont dus à l'interaction entre le faisceau incident et l'échantillon tels la diffusion Compton, la fluorescence X ou encore aux particularités structurales du solide (ordre local).

Le fond continu est très souvent ignoré dans la plupart des analyses de diffraction X, car il ne renferme que très peu d'information. En effet, l'analyse du fond continu dans un diagramme de diffraction X ne peut donner comme information que la qualité de la cristallisation de l'échantillon.

Il est néanmoins indispensable de bien le simuler pour déceler un fond continu non linéaire (présence éventuelle d'amorphe) ou, en regardant la courbe différence entre diagramme calculé et expérimental, des problèmes dans la cristallisation (présence de raies non indexées). On peut ainsi y voir la présence d'une impureté dans notre échantillon, qui se caractérise par de faibles raies émergent du fond continu (**Figure 25**).

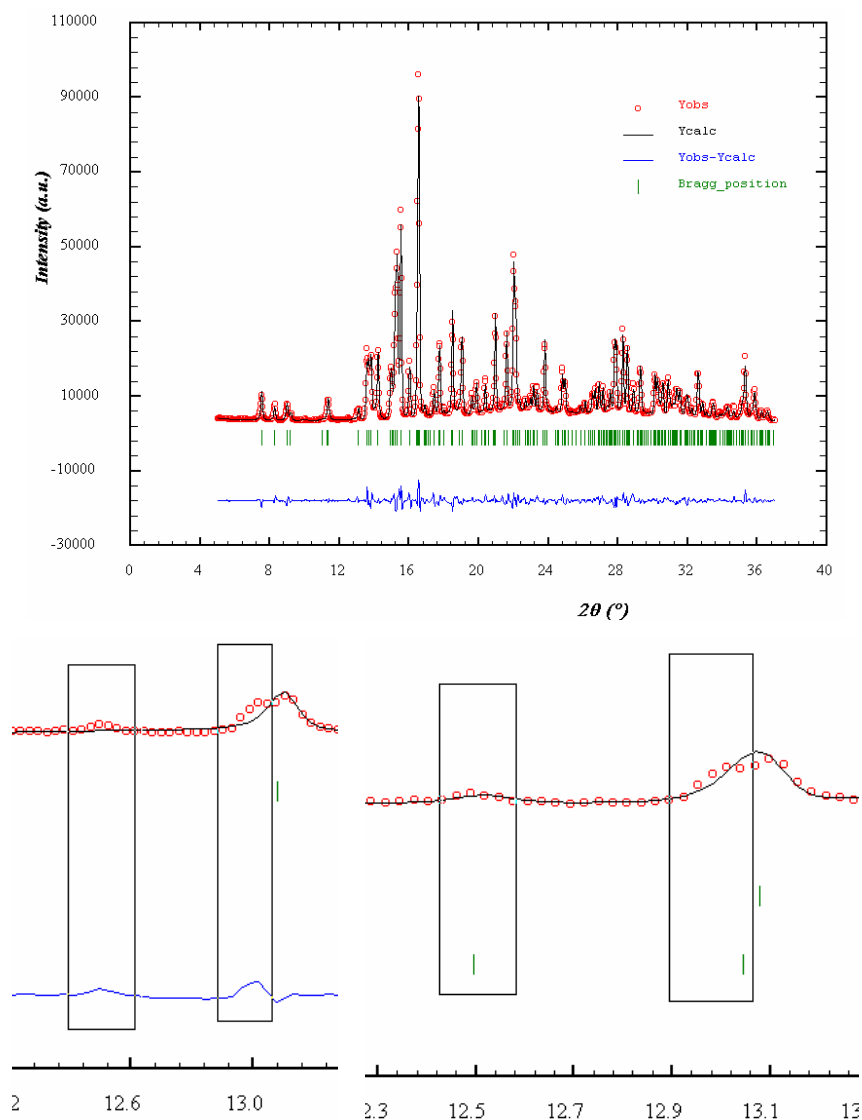


Figure 25 : Une seule phase cristalline semble être présente mais quand on regarde attentivement on peut y déceler des raies non indexées.

Un fond continu bombé (**Figure 26**) est souvent révélateur de la présence dans notre composé d'un matériau amorphe.

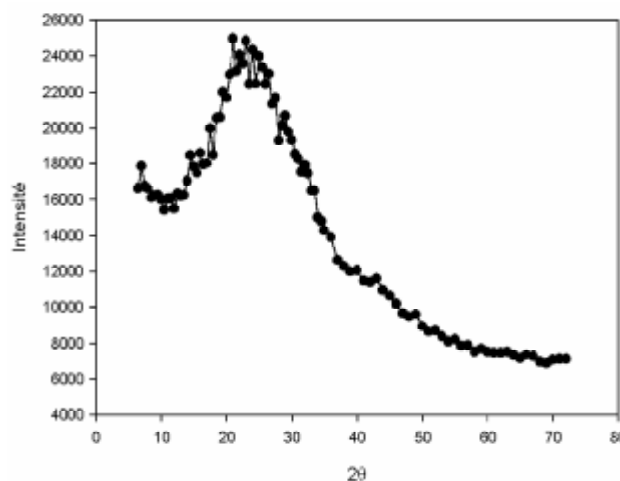
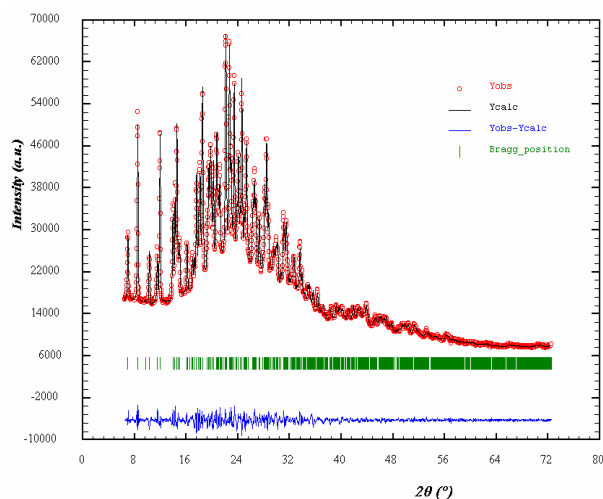


Figure 26a : Diagramme de diffraction avec un fond continu bombé

Figure 26b : Fond continu extrait du diagramme 26a

Un traitement mathématique adapté du diagramme peut même nous dire quelle est la proportion de matériau cristallisé par rapport à l'amorphe dans le cas où la structure cristalline est connue.

Généralement, dans nos déterminations de structure sur poudre tout est fait pour le minimiser afin d'avoir des données sur les phases cristallines de meilleure qualité [50]. Tout sera donc fait pour n'avoir dans notre poudre qu'une seule phase cristalline présente et pas ou peu d'amorphe, afin de résoudre le plus facilement possible la structure cristalline du matériau étudié. Cela permet aussi d'améliorer le rapport signal sur bruit car nous avons dès lors 100% de l'échantillon qui diffracte et qui correspond à la phase étudiée (et nous n'avons plus la diffusion due à l'amorphe). Le traitement des phases cristallines présentes est également simplifié car le diagramme est ainsi débarrassé d'impuretés qui peuvent générer des raies pouvant compliquer l'analyse du diagramme de diffraction notamment dans l'étape de la détermination de la maille.

Pour améliorer l'affinement dans les différents programmes utilisés, on pourra affiner le fond continu. Le fond continu peut être généré par n points répartis sur le domaine 2θ de l'affinement, et dont l'intensité peut être ajustés au diagramme expérimental. L'intensité du fond continu entre ces points peut être pris linéaire ou utilisant une fonction « *cubic spline* » [51]. Il peut également être modélisé par une fonction analytique polynomiale ou par une fonction « *Debye-like* » [19]. Le programme cherche donc les coefficients ajustables de degrés n de la fonction polynomiale les mieux adaptés pour simuler le fond continu. Les coefficients des degrés du polynôme sont ajustables.

Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons principalement présenté les diagrammes de diffraction X sur poudre susceptibles d'être obtenus lors d'études de phases cristallines. Nous avons décrit en détail l'information sur la structure cristalline disponible dans chacune des composantes du diagramme que ce soit sur la maille cristalline avec la position des raies, sur leur contenu avec leurs intensités, sur les caractéristiques des cristallites accessibles par l'étude de l'élargissement des raies, ou sur la cristallinité de l'échantillon en s'intéressant au fond continu. Nous avons également décrit les facteurs influençant sur ces quatre composantes et dont il est nécessaire d'avoir bien décrit leur comportement afin de pouvoir accéder à l'information sur la structure.

Nous avons également présenté brièvement le principe de la diffraction X sur poudre afin de justifier la forme des diagrammes de poudre. Dans le chapitre suivant, nous présenterons plus en détail ce principe puis nous décrirons les montages expérimentaux que nous avons utilisés lors de ce travail de thèse.

Références Bibliographiques

-
- [1] Hanawalt J.D., Rinn H.W. & Frevel L.K. (1938) *Indust. Chem. Anal. Ed.*, 10; 457-512
- [2] Klug H.P. & Alexander L.E. (1974) *X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials*, 2nd ed (New York: Wiley)
- [3] Hill R.J. & Howard C.J. (1987) *J. Appl. Cryst.*, 20; 467-674
- [4] G.F. Reynolds in *Physics and Chemistry of the organic Solid State*, Vol I, D. Fox et al., Eds., pp 223-286
- [5] Scherrer P. (1918) *Nachl. Ges. Wiss. Gottingen* September ; 98-100
- [6] Tancret N. (1995) Thèse de Doctorat
- [7] McCusker L. (1988) *J. Appl. Cryst.*, 21; 305-310
- [8] Bragg W.L. (1913) *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 17; 43
- [9] M.J. Buerger, *Elementary Crystallography*, Wiley, New York, 1963, pp 235-273
- [10] Kahn R., Fourme R., Gadet A., Janin J., Dumas C. & André D. (1982) *J. Appl. Cryst.*, 15 ; 320
- [11] Langford J.I. & Louër D. (1996) *Rep. Prog. Phys.*, 59; 131-234
- [12] Hamilton W.C. (1964) *Statistics in Physical Science*, Ronald, New York
- [13] Wilson E.B. Jr. (1952) *An Introduction of Scientific Research*, McGraw-Hill, New York
- [14] Wilson A.J.C. (1942) *Nature*, 150 ; 152
- [15] Willis B.T.M. & Pryor A.W. (1975) *Thermal Vibrations in Crystallography* ; Cambridge University Press, Cambridge
- [16] Debye P. (1913) *Verhand. Deutschen Physik. Gesell.*, 15; 678-689
- [17] Debye P. (1913) *Verhand. Deutschen Physik. Gesell.*, 15; 738-752
- [18] Debye P. (1913) *Verhand. Deutschen Physik. Gesell.*, 17; 857-875
- [19] Waller I. (1923) *Z. Physik*, 17; 398-408
- [20] Waller I. (1927) *Annalen der Physik*, 83; 153-183
- [21] Srivastava R.C. & Lingafelter E.C. (1966) *Acta Cryst.*, 20; 918
- [22] Werner P. (1964) *Acta Chem. Scand.*, 18; 1851
- [23] Lonsdale K. & Milledge J. (1961) *Acta Cryst.*, 14 ; 69
- [24] Rietveld H.M. (1969) *J. Appl. Cryst.*, 2; 65-71
- [25] Calvert L.D., Sirianni A.F., Gainsford G.J. & Hubbard C.R. (1983) *Adv. X-ray Anal.*, 26; 105-110
- [26] Smith D.K. & Barrett C.S. (1979) *Adv. X-ray Anal.*, 22; 1-12
- [27] Jenkins R., Fawcett T.G., Smith D.K., Visser J.W., Morris M.C. & Frevel L.K. (1986) *Powder diff.*, 1; 51-63
- [28] Bish D.L. & Reynolds R.C. (1989) *Sample preparation for X-ray diffraction. In modern powder diffraction*, chap. 4. Washington: Mineralogical Society of America
- [29] McMurdie H.F., Morris M.C., Evans E.H., Paretzkin B. & Wong-Ng W. (1986) *Powder diff.*, 1; 40-43

-
- [30] Maslen E.N. (1995) International tables for crystallography (Vol. C); pp 520-529. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [31] Buerger M.J. (1960) Crystal Structure Analysis, Wiley, New York ; pp 204-231
- [32] Sabine T.M. (1985) Austr. J. Phys., 38; 507-518
- [33] Darwin C.G. (1922) Phil. Mag., 43; 800
- [34] Bertaut E.F. (1949) C.R. Acad. Sci. Paris, 228; 187-189 et 492-494
- [35] Young R.A. & Wiles D.B. (1982) J. Appl. Cryst., 15; 430-438
- [36] Louër D. & Langford J.I. (1988) J. Appl. Cryst., 21; 430-437
- [37] Langford J.I. (1978) J. Appl. Cryst., 11 ; 10-14
- [38] Wertheim G.K., Butler M.A., West K.W. & Buchanan D.N.E. (1974) Rev. Sci. Instrum., 11; 1369-1371
- [39] Thompson P., Cox D.E., Hastings J.B. (1987) J. Appl. Cryst., 20, 79-83
- [40] Microstructure Analysis from Diffraction, edited by R.L. Snyder, H.J. Bunge & J. Fiala, International Union of Crystallography, 1999
- [41] Hall M.M., Veeraraghavan V.G., Rubin H. & Winchell P.G. (1977) J. Appl. Cryst., 10; 66-68
- [42] Caglioti G., Paoletti A. & Ricci F.P. (1958) Nucl. Instrum. Methods, 3; 223-226
- [43] Stephens P.W. (1999) J. Appl. Cryst., 32; 281-289
- [44] Popa C. (1998) J. Appl. Cryst., 31; 176-180
- [45] Kara M., Kurki-Suonio K. (1981) Acta Cryst., 37, 201-210
- [46] Maslen E.N., Fox A.G. & O'Keefe M.A. (1995) International tables for crystallography (Vol. C) ; pp 476-511. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [47] De Keijser T.H., Landford J.I., Mittemeijer E.J. & Vogels A.B.P. (1982) J. Appl. Cryst., 15; 308-314
- [48] Parrish W. (1995) International tables for crystallography (Vol. C) ; pp 42-79. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [49] Berar J.F. & Baldinozzi G. (1993) J. Appl. Cryst., 26; 128
- [50] Wilson A.J.C. (1980) Acta Cryst., A36 ; 929
- [51] Rukiah M. (2002) Thèse de doctorat

CHAPITRE II :

Aspects expérimentaux de la diffraction X sur poudre

Introduction

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, un diagramme de diffraction X sur poudre contient l'information nécessaire pour retrouver la structure cristalline d'un composé. Nous avons également souligné l'importance de la qualité des mesures que ce soit au niveau :

- de la position des raies (nécessité d'avoir une bonne résolution instrumentale, pour limiter l'effet de recouvrement, et un faible zéro),
- de leur intensité (bonne statistique de comptage et faible orientation préférentielle),
- du profil des raies (profil facilement simulable par les fonctions de profil et d'asymétrie usuelles, élargissement instrumental des raies le plus faible possible pour limiter leur chevauchement),
- ou du fond continu (la contribution instrumentale à cet effet doit être minimisé).

Dans ce chapitre, nous présenterons donc en détail la mesure de la répartition angulaire d'intensité d'un échantillon polycristallin soumis à un faisceau de rayons X. Nous commencerons donc par justifier le choix des rayons X pour nos expériences de diffraction, et décrirons leur mode de production. Nous présenterons ensuite les différents éléments d'un montage Debye-Scherrer classique, c'est-à-dire source de rayons X, monochromateur, système de fentes, porte échantillon, et détecteur. Puis nous donnerons des solutions à apporter pour obtenir un diagramme de qualité. Dans la dernière partie du chapitre, nous présenterons plus particulièrement le mode de fonctionnement, ainsi que le détail des montages, des diffractomètres que nous avons utilisé pour nos expériences de diffraction X (diffractomètres conventionnels de laboratoire avec un tube à rayons X ou placés sur une source synchrotron).

I – Présentation générale des montages de diffraction X

Les expériences de diffraction permettent de retrouver la structure des cristaux en leur envoyant un faisceau de longueur d'onde comparable aux distances inter-atomiques (de l'ordre de l'Angström). La diffraction peut se faire avec une onde électromagnétique (cas des rayons X) ou en diffractant un faisceau de particules (soit des neutrons, soit des électrons). Nous travaillerons, pour notre étude, uniquement à partir de diagrammes de diffraction X.

En effet, les électrons ont pour principaux défauts le fait que:

- ils portent une charge et donc la diffraction doit se faire sous vide;
- la longueur d'onde des électrons varie d'une expérience à l'autre;
- des échantillons très fins (environ 1000 Angströms) sont nécessaires;
- les échantillons peuvent subir des transformations (recristallisation, fusion) lors de l'interaction entre les électrons
- les angles de Bragg sont très limités pour les électrons, ce qui réduit l'information disponible.

Quant aux neutrons,

- leur longueur d'onde varie également d'une expérience à l'autre;
- ils sont difficiles à produire, donc rares et chers;
- la résolution expérimentale n'est pas très bonne.

Même si en contrepartie les neutrons ont de grandes qualités, notamment la possibilité de voir plus facilement les atomes légers et de différencier facilement deux atomes ayant un nombre de protons proches, il est bien plus judicieux dans notre cas de travailler avec les photons X. Les rayons X sont faciles à produire (équipement accessible pour un laboratoire), leurs faisceaux sont intenses et la résolution expérimentale est bonne ce qui permet d'obtenir des diagrammes de diffraction de qualité pour la détermination de structures.

I-1 Historique de la diffraction X

En 1895, Wilhelm Conrad Röntgen découvrit de mystérieux rayons capables de passer au travers du corps humain [1]. Du fait de leur nature inconnue, il les appela rayons X. Les rayons X sont, en fait, des ondes électromagnétiques situées au delà du bleu dans le spectre de la lumière. Ils sont situés entre les ultraviolets et les rayons gamma, c'est à dire de longueur d'onde comprise entre quelques dixièmes d'Angströms et quelques Angströms soit typiquement de l'ordre de grandeur des liaisons inter-atomiques.

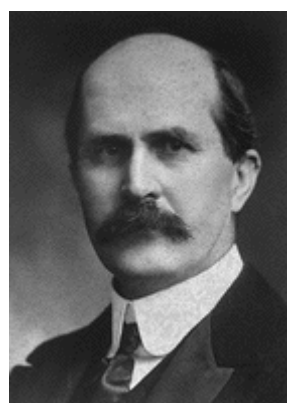


*Wilhelm Conrad
Röntgen*



Max von Laue

Laue suggéra que les cristaux étaient des structures périodiques, et qu'il serait possible en utilisant les rayons X d'obtenir une figure de diffraction sur une plaque photographique. Ceci fut vérifié expérimentalement en 1912 par deux de ses étudiants, P. Knipping et W. Friedrich, qui obtinrent le premier diagramme de diffraction d'un cristal, en utilisant les rayons X sur du sulfate de cuivre [2]. Cette expérience permit de montrer que les rayons X sont une onde électromagnétique au même titre que la lumière et révéla la nature périodique des cristaux.



*Sir William Henry
Bragg*

L'étape majeure suivante fut l'œuvre de Sir William Henry Bragg qui dessina et construisit le spectromètre d'ionisation de Bragg, ancêtre des diffractomètres modernes au milieu des années 1890. A la suite de l'expérience de Laue de diffraction des rayons X sur un cristal, son fils Sir William Lawrence Bragg comprit la dualité onde-corpuscule des rayons X. Cette vision lui permit de déterminer en 1912 la loi de Bragg [3] qui permet de déterminer la structure moléculaire des cristaux par diffraction X.



*Sir William Lawrence
Bragg*

L'association du père, développant la méthode de bombardement de monocristaux avec des rayons X par des tubes sous vide construits spécialement, et du fils, capable d'établir des relations mathématiques fondamentales entre la structure cristalline atomique et son spectre de diffraction, leur permit de résoudre les premières structures cristallines dont celles du sel (NaCl), du KCl, et du diamant. Les rayons X purent alors être utilisés comme un instrument pour la caractérisation systématique de la structure des cristaux et ont ainsi fondé une nouvelle branche de grande importance de la science.

La méthode de diffraction X a été ensuite développée indépendamment par Debye & Scherrer (1916) [4] et par Hull (1917,1919) [5] [6] et donc souvent appelée la méthode Debye-Scherrer-Hull. Leurs articles classiques ont donné les bases de la méthode d'exploitation des diagrammes de diffraction sur poudre.



Peter Debye



Paul Scherrer



Albert Wallace Hull

I-2 Production des rayons X

Les rayons X sont produits par la décélération rapide d'une particule chargée électriquement. Il existe 4 types de sources de rayons X utilisés en cristallographie [7] [8]:

- le bombardement d'une cible par des électrons qui donne un spectre de rayons X continu accompagné de raies spectrales fines, caractéristiques du matériau cible du bombardement;
- les rayons X produits par les éléments radioactifs;
- la radiation synchrotron produite par des électrons relativistes en mouvement orbital;
- les rayons X produits par le bombardement d'un plasma par un laser (production de pulses de quelques nanosecondes très intenses).

Nous avons pour notre part utilisé des sources classiques de diffraction X (diffractomètres de laboratoire fondés sur le bombardement d'une cible par les électrons) ainsi que des sources synchrotrons quand il nous était indispensable d'obtenir des diagrammes de très haute qualité (les deux autres types de diffraction étant particulièrement peu utilisés). Nous développerons, par la suite, plus en détail le fonctionnement ainsi que les propriétés des deux types de sources avec lesquelles nous avons enregistré des diagrammes de diffraction X.

I-3 Schéma du principe d'une expérience de diffraction X sur poudre

Le dispositif classique de diffraction que nous avons utilisé (**Figure 1**) comprend la source de rayons X, un monochromateur permettant de sélectionner la longueur d'onde et élimine le fond continu, l'échantillon, des fentes permettant de diriger le faisceau de rayons X, et enfin le détecteur.



Figure 1 : Photo d'un dispositif complet pour la diffraction X

Les méthodes les plus courantes pour préparer des échantillons de matériau polycristallin sont de les enfermer soit dans un porte échantillon plat pour travailler en réflexion (géométrie Bragg-Brentano (**Figure 2a**)) soit dans un fin tube capillaire pour travailler en transmission (géométrie Debye-Scherrer (**Figure 2b**)).

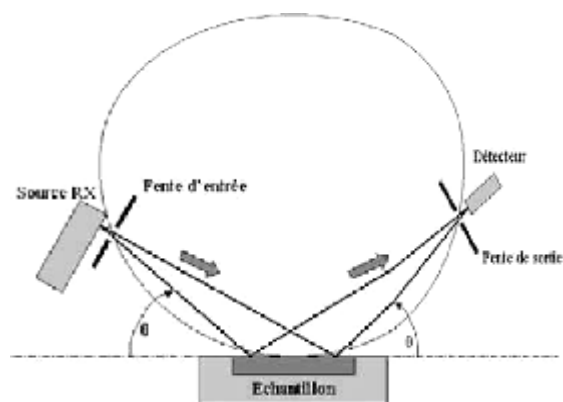


Figure 2a : Schéma de la géométrie
Bragg-Brentano

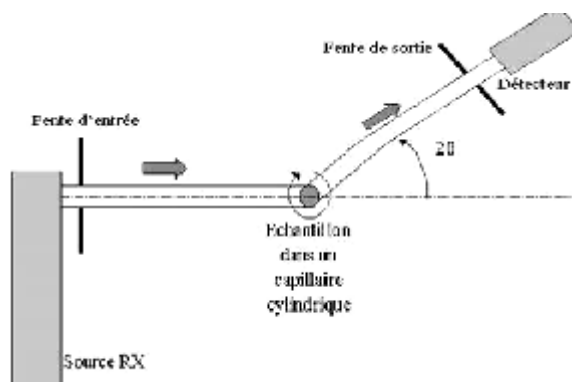


Figure 2b : Schéma de la géométrie
Debye-Scherrer

L'utilisation d'un capillaire permet de limiter l'orientation préférentielle des cristallites par rapport aux plaquettes, ce qui est très appréciable dans le cas de détermination de structure. Le capillaire doit être fait d'un matériau amorphe afin de ne pas ajouter des raies au diagramme et diffuser le moins possible et de façon la plus homogène possible pour avoir un fond continu plutôt linéaire et de faible intensité par rapport aux raies de diffraction. Pour cela, nous avons utilisé des capillaires en verre de Lindemann couramment utilisés pour leur faible diffusion. Le fait de faire tourner le capillaire autour de son axe à une vitesse de rotation constante permet d'améliorer la statistique de comptage en proposant plus de cristallites à la diffraction. La largeur du capillaire est également importante et son choix est délicat : un capillaire plus fin permet d'avoir sur le diagramme une meilleure largeur des raies de diffraction mais réduit également la quantité de matière diffractante ce qui peut induire une mauvaise statistique d'orientation des cristallites ou réduire les intensités des raies de diffraction.

La focalisation parfaite du rayonnement n'est jamais satisfaite en diffraction sur poudre. Les fentes de diffraction permettent de réduire la divergence du faisceau et améliorent ainsi la précision sur les angles de diffraction. Ces collimateurs sont des assemblages de lames parallèles en matériau absorbant, de sorte que tout photon faisant avec la trajectoire moyenne un angle supérieur à l'angle d'ouverture du collimateur soit absorbé. La focalisation n'est pas parfaite et la sélection pratique de la taille des fentes est un compromis entre intensité et résolution. En effet, une fente plus large permet un passage de plus de photons d'où une intensité du faisceau plus grande, au détriment de la finesse et donc de la précision du

faisceau. Il faut donc sélectionner au mieux les fentes en fonction de nos conditions expérimentales ainsi qu'à nos priorités pour le spectre de diffraction.

Les sources de rayons X à tubes conventionnels et les radiations d'une source synchrotron émettent dans un large domaine de longueurs d'onde. Pour la plupart des applications, c'est un inconvénient. L'utilisation d'un monochromateur est le moyen le plus courant pour réduire considérablement l'étalement en longueur d'onde des rayons X, à tel point que l'on peut alors parler de rayonnement monochromatique. Les monochromateurs en diffraction X sont des monocristaux placés en position de diffraction pour un plan précis et qui ne réfléchissent donc que la longueur d'onde correspondant à la condition de diffraction de Bragg. Même si une radiation strictement monochromatique est impossible, la radiation réfléchie par le cristal a un bien plus faible étalement de longueur d'onde, et est donc bien souvent indispensable pour un diagramme de poudre de qualité. De plus l'utilisation d'un monochromateur permet également de réduire la fluorescence qui "pollue" le diagramme mais, par contre, il y aura une diminution d'intensité. Dans le cas de la géométrie Debye-Scherrer, le monochromateur peut également être utilisé pour faire converger le faisceau de rayons X [9] [10]. Le cristal utilisé comme monochromateur doit être chimiquement stable et ne doit pas se détériorer à l'exposition des rayons X. Les matériaux des monochromateurs les plus courants sont le silicium, le cuivre, le germanium, le quartz, le lithium et le graphite pyrolytique. Parmi ceux là, nous avons utilisé la réflexion (0 0 2) du graphite pyrolytique, qui est extrêmement réfléchive (25 à 50%) pour les raies $K\alpha$ du cuivre [11], ainsi que la réflexion (0 0 2) du quartz.

I-4 Présentation du dispositif expérimental

Pour la résolution de structures, nous travaillerons en géométrie Debye-Scherrer (**Figure 3**) c'est à dire que la source et la longueur d'onde des rayons X utilisés sont fixes, l'échantillon est placé dans un tube capillaire. L'intensité est mesurée soit par un détecteur courbe qui enregistre simultanément la diffraction sur un angle 2θ de 120° , soit par un ou plusieurs détecteurs qui se déplacent autour de l'échantillon. Dans les deux cas, le détecteur est sur le cercle de focalisation des rayons X.

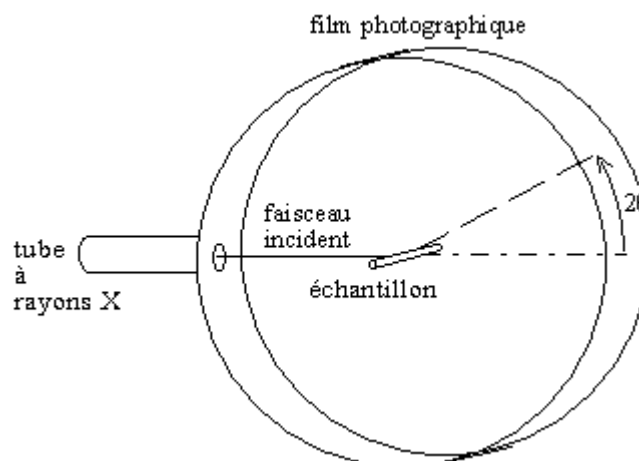


Figure 3 : Montage expérimental en géométrie Debye-Scherrer

I-5 Qualité d'un diagramme de diffraction X

L'enregistrement d'un diagramme sur poudre de diffraction X permet d'obtenir, à partir de l'interaction entre les rayons X et la distribution de densité électronique, le nombre d'impacts reçus en fonction de l'angle de diffraction 2θ (Figure 4).

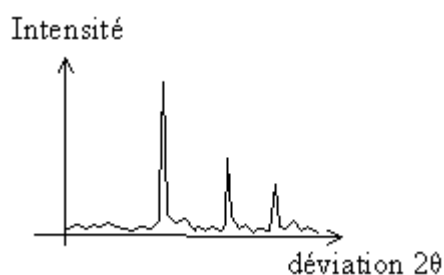


Figure 4 : Spectre exprimant l'intensité diffractée en fonction de l'angle de diffraction 2θ

Pour remonter jusqu'à la structure du matériau à étudier, il est indispensable d'avoir un diagramme de haute qualité, bien plus que pour une simple identification de phases, et pour cela, il est nécessaire de tout mettre en oeuvre pour optimiser le diagramme.

Sur un diagramme de diffraction, on peut voir que les intensités des raies de diffraction sont élevées aux petits angles et par la suite elles diminuent rapidement jusqu'à l'impossibilité d'extraire la moindre raie du fond continu (Figure 5).

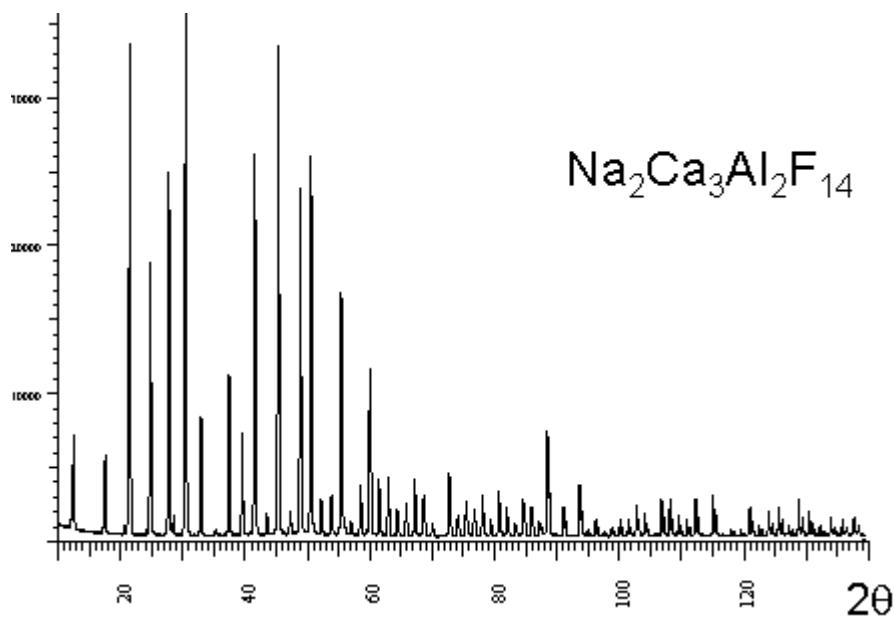


Figure 5 : Diagramme du $\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$ illustrant la diminution d'intensité avec l'augmentation en angle 2θ

Cela provient du fait que le facteur de diffusion atomique décroît rapidement au delà d'un certain angle de diffraction (Figure 6).

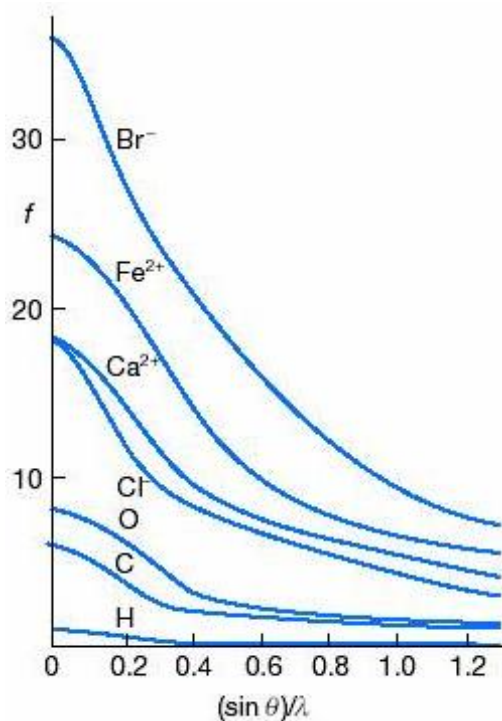


Figure 6 : Evolution du facteur de diffusion atomique avec l'angle 2θ pour différents atomes (pour les rayons X)

Les pics aux petits angles contiennent une meilleure information par rapport aux autres car ils sont plus fiables de part la meilleure statistique de comptage mais aussi du fait du moindre recouvrement à ces faibles angles.

En plus de l'importance d'adapter le domaine angulaire à explorer par l'expérience en fonction du composé à étudier, la qualité d'un diagramme de poudre dépend de la résolution du diffractomètre, de la qualité de l'échantillon ainsi que du nombre de coups recueillis par le détecteur.

Pour un bon diagramme, il est préférable d'avoir un pas de mesure (écart en angle entre deux points de mesure consécutifs) le plus petit possible afin d'avoir un maximum de points de mesure et donc pouvoir mieux apprécier le recouvrement des pics. Néanmoins la réduction du pas de mesure est limitée aux dimensions des cellules de réception du faisceau diffracté. Il est également intéressant d'avoir un temps de mesure en chaque point le plus long possible afin d'améliorer la statistique (les photons X arrivant sur le détecteur au hasard), et de maximaliser le nombre de raies émergentes du fond continu. Cependant, réduire le pas de mesure et augmenter le temps de mesure coûtent cher en temps total de mesure, temps rarement disponible tant les expériences de diffraction sont utiles à chacun. Les lois de la statistique nous indiquent également qu'il n'est pas nécessaire de faire des mesures trop longues: le problème général d'un maximum de précision en un minimum de temps est décrit dans certains ouvrages de mathématiques statistiques [12]. Il est donc nécessaire de faire un compromis entre le temps total d'acquisition du diagramme et la précision recherchée [13][14][15].

Un bon échantillon pour une expérience de diffraction X se caractérise par une poudre avec de nombreuses cristallites, homogènes, de tailles sensiblement égales, orientées aléatoirement afin d'avoir la meilleure statistique de comptage possible et des effets de taille et d'orientation préférentielle minimum. La taille des cristallites est également très importante: trop petites (inférieure à 1000Å), il y a des effets d'élargissement des raies de diffraction du fait du trop faible nombre de mailles dans la cristallite (on a plus un réseau quasi infini) [16][17], et trop grandes, il n'y a plus suffisamment de cristallites en position de diffraction pour avoir une bonne statistique [18][19][20]. Dans la mesure du possible, il faut que la poudre ne contienne que la phase que l'on désire étudier, car la présence d'autres phases,

même en faible quantité complique le diagramme (pics supplémentaires, chevauchement plus rapide des pics,...).

Au niveau de l'instrumentation, une grande attention doit être apportée à la qualité, au bon alignement [21][22] et au bon positionnement des différents éléments placés sur le parcours du faisceau de rayons X [23]. Cela évitera les erreurs sur les positions angulaires des intensités diffractées et donnera un bien meilleur profil avec notamment moins d'élargissement des raies et moins d'asymétrie [24] [25].

II – Présentation des diffractomètres de laboratoire et des sources synchrotrons

Les structures que nous avons résolues ont toutes été déterminées en exploitant soit des diagrammes obtenus à partir des diffractomètres du laboratoire (l'INEL CPS 120 et le Philips X-Pert), soit des spectres réalisés grâce aux grands instruments que sont les synchrotrons ESRF à Grenoble et DESY à Hambourg.

II-1 Diffractomètres de laboratoire à tube de rayons X [26]

Pour les premiers tubes à rayons X mis au point par W.D. Coolidge en 1913 (**Figure 7**), la lumière était émise dans toutes les directions sans possibilité de focalisation ou de faire des faisceaux parallèles. Cette lumière était seulement intense pour des longueurs d'onde particulières ce qui restreignait son utilisation, particulièrement dans le domaine de la spectroscopie.



Figure 7 : Tube à rayons X de Coolidge

Depuis, la maîtrise technologique et les améliorations constantes font des tubes à rayons X des instruments efficaces dans l'analyse de la structure de la matière. Ainsi aujourd'hui, de nombreux laboratoires travaillant sur les matériaux cristallisés possèdent des diffractomètres X. De part ses possibilités d'analyse des cristaux et son coût "relativement" raisonnable, les diffractomètres X sont des outils de haute résolution (moins, bien évidemment, que les synchrotrons) indispensables à une connaissance de la composition cristalline.

Les tubes actuels produisent des rayons X sous vide poussé, principalement par bombardement électronique d'un matériau cible au moyen d'un canon à électrons (**Figure 8**).

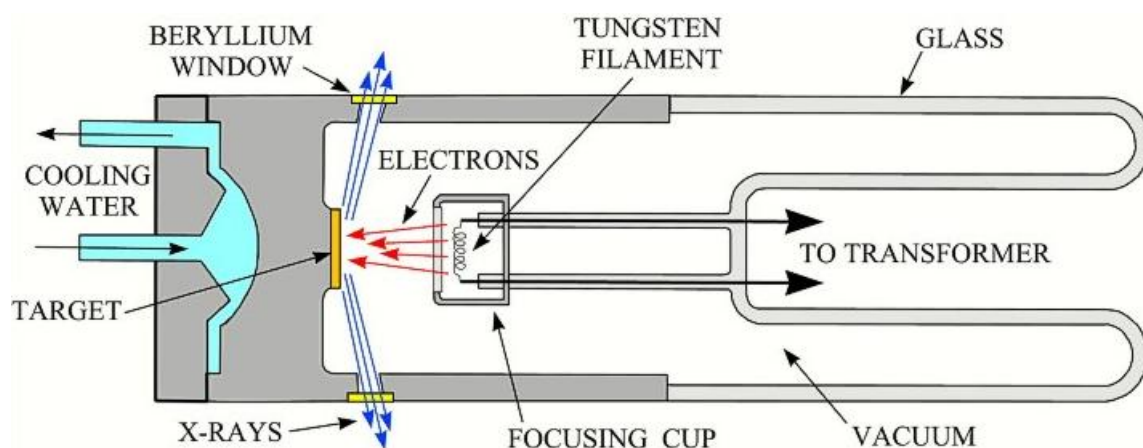


Figure 8 : Schéma d'un tube à rayons X

Ce canon à électrons incorpore une cathode qui va produire un faisceau d'électrons qui sera accéléré jusqu'à l'anticathode où se trouve le matériau cible. Il en résulte une émission de lignes spectrales caractéristiques du matériau bombardé en plus de l'émission continue de rayons X "blanc" (**Figure 9**).

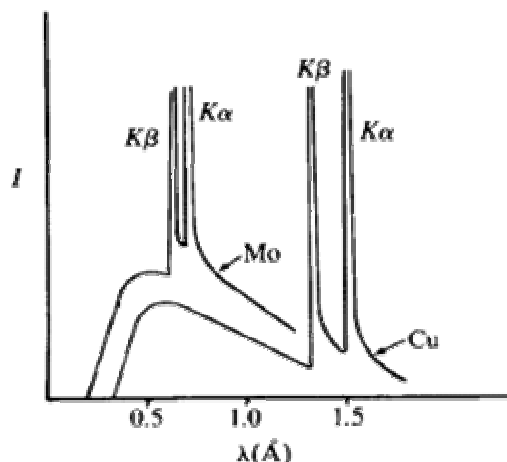


Figure 9 : Spectre d'émission des matériaux cibles cuivre et molybdène

Par la suite, un monochromateur permettra de réduire considérablement ce domaine spectral au point d'avoir un rayonnement quasi monochromatique (largeur spectrale de l'ordre de 10^{-6} Å [27]). Les raies les plus utilisées en pratique sont les raies $K\alpha_1$ du cuivre (Cu K-L3=1.54056 Å) et du Molybdène (Mo K-L3=0.709300 Å).

II-1 a) Diffractomètre à détecteur courbe INEL CPS 120

Présentation générale

Le diffractomètre à rayons X équipé d'un détecteur courbe INEL CPS 120 (**Figure 10**) est un instrument d'une grande utilité dans les laboratoires s'intéressant à la structure des matériaux. En effet, il permet des enregistrements rapides de diagrammes de diffraction X, que ce soit pour une simple étude de phases ou bien la résolution structurale. La principale qualité du CPS 120 est indiscutablement le fait qu'il enregistre le diagramme de poudre sur un domaine angulaire en 2θ de 120° . Cela permet donc d'avoir un enregistrement simultané de tous les points du diagramme et donc des temps de mesure en chaque point qui peuvent être très importants.

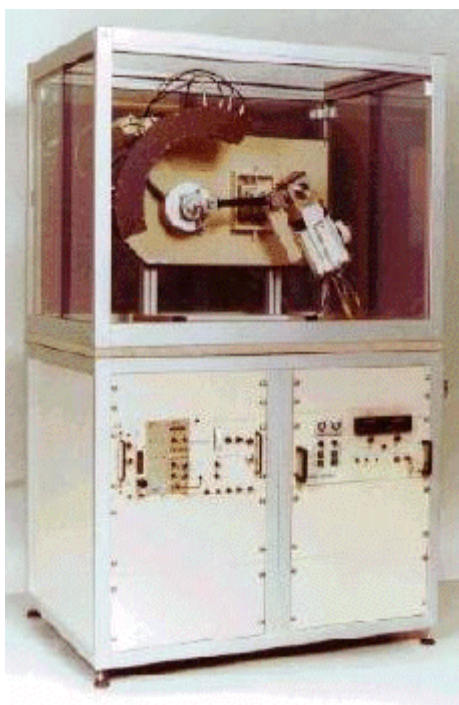


Figure 10 : Photo du diffractomètre INEL CPS 120

Le détecteur courbe INEL CPS 120 enregistre tout le spectre sur 4096 canaux répartis sur 120° soit un angle entre chaque point de mesure de 0.029° (intervalle bien évidemment non modifiable). Il faut également étalonner le diffractomètre pour associer chaque canal à un angle de diffraction, ce qui engendre également une légère imprécision, contrairement aux diffractomètres enregistrant directement les intensités en fonction de l'angle de diffraction. Un étalonnage précis est donc indispensable et nécessite le suivi d'un protocole assez élaboré, décrit par Evain et al. [28]. Cet étalonnage est réalisé à l'aide de composés étalons tels le $\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$ [29] (appelé NAC) et le bécénate d'argent $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCOOAg}$ [30]. Ces deux matériaux se caractérisent par des positions de raies parfaitement connues et réparties régulièrement sur tout l'intervalle étudié (**Figure 11**), ce qui permettra d'associer les canaux où ces positions de raies hkl ont lieu, aux angles de diffraction 2θ du détecteur.

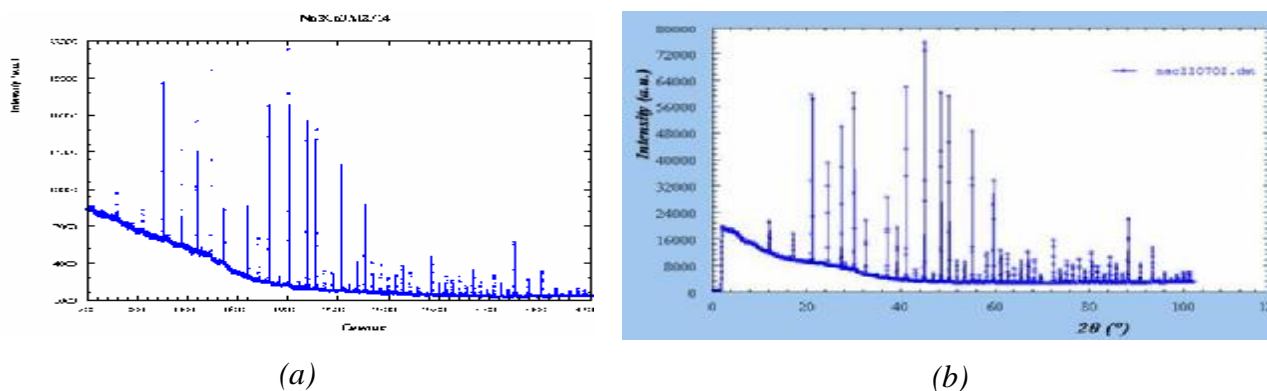


Figure 11 : Spectre du NAC en fonction du canal (a) et de l'angle (b)

Il est à noter que le NAC a sa première raie de diffraction à $12,2^\circ$, ce qui le rend peu précis dans l'intervalle angulaire entre 0 et 12° car il n'y a que deux points de référence : le faisceau direct et la première raie de diffraction à $12,2^\circ$. Or ce domaine est bien utile dans le cas des matériaux moléculaires, les mailles sont souvent grandes, ce qui implique des angles de diffraction des premières raies faibles. Le bécénate d'argent est, quant à lui, mieux adapté pour étalonner les détecteurs pour un domaine angulaire inférieur à 12° .

La position 0° du détecteur est repérée à l'aide du faisceau direct. Pour faire cette mesure, une plaque d'aluminium absorbe une grande partie du faisceau direct afin d'obtenir un taux de comptage de l'ordre de grandeur de celui des raies de diffraction.

Description technique

Pour réaliser les diffractogrammes de nos échantillons, nous travaillons avec une configuration de type Debye-Scherrer en transmission.

Dans sa conformation de base (**Figure 12**), il est composé: de l'enceinte de protection, de la gaine et de son tube à rayons X à anticathode de cuivre, alimenté par un générateur dont la puissance est fixée 1600 W (la tension et l'intensité sont de 40keV et 40mA respectivement), d'un monochromateur de type graphite plan ou d'un cristal de quartz courbé, d'un système de fentes, d'un porte-échantillon pour capillaires (tête goniométrique), du détecteur courbe CPS120 et son électronique [31].

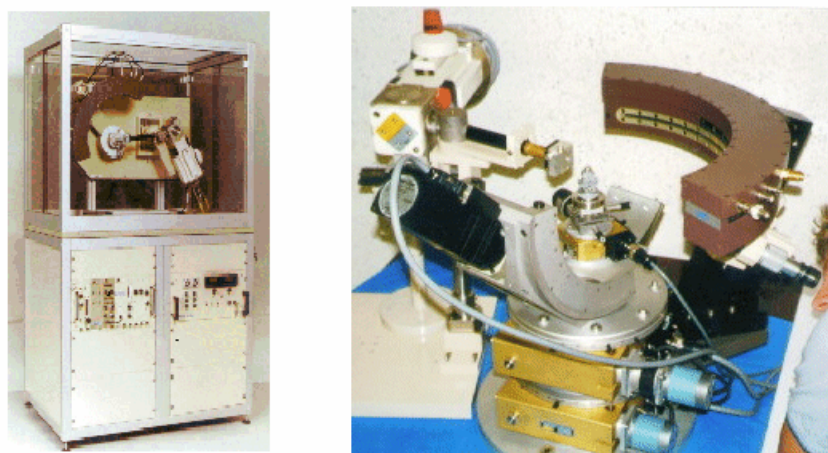


Figure 12 : Photographie du diffractomètre courbe INEL CPS 120

Le détecteur courbe CPS120 est constitué d'une cathode placée dans une chambre fermée balayée par un mélange gazeux d'argon et d'éthane. Il enregistre simultanément les rayons X diffractés sur un domaine angulaire de 120 degrés en 2θ , et peut supporter le faisceau direct. Son rayon de courbure est de 250 mm. Grâce à sa courbure, les rayons X diffractés arrivent perpendiculairement à l'anode du détecteur (**Figure 13**).

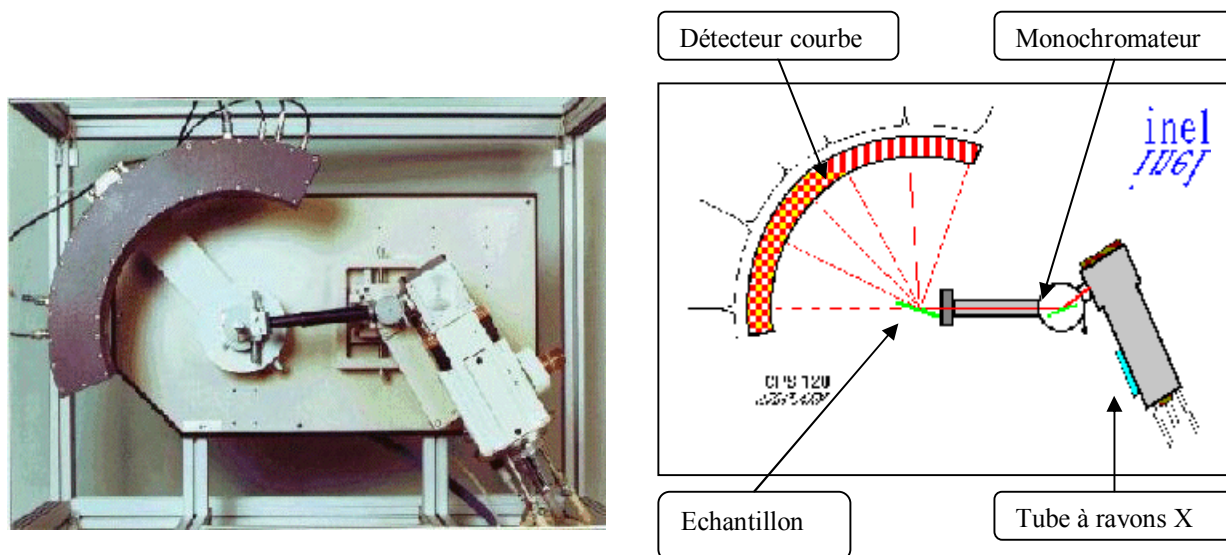


Figure 13 : Photo et schéma du détecteur courbe

Le principe du détecteur courbe est similaire à celui des détecteurs linéaires (**Figure 14a**). Un champ magnétique intense est appliqué au voisinage de l'anode constituée d'une très fine lame de quelques dixièmes de microns, qui a le rayon de courbure du détecteur courbe. Au voisinage de l'anode, un champ magnétique intense est appliqué. Les photons X ionisent le gaz dans le détecteur. Les électrons sont alors accélérés par le champ magnétique, et ont suffisamment d'énergie pour ioniser d'autres atomes d'argon. Un phénomène très rapide de multiplication des ions apparaît alors : il s'agit du phénomène d' « avalanche ». La charge induite arrive alors sur la cathode, perpendiculairement au point d'impact de l'avalanche. La position de cette charge est déterminée par la méthode de la ligne retard (**Figure 14b**). La charge se déplace de part et d'autre de la ligne à retard jusqu'aux extrémités. Un système électronique associé au détecteur permet de transformer ces charges en impulsion de tension, d'amplifier les signaux en minimisant le bruit et de contrôler la pression du gaz. La différence de temps à l'arrivée des signaux est proportionnelle à la position de l'avalanche sur l'anode [32].

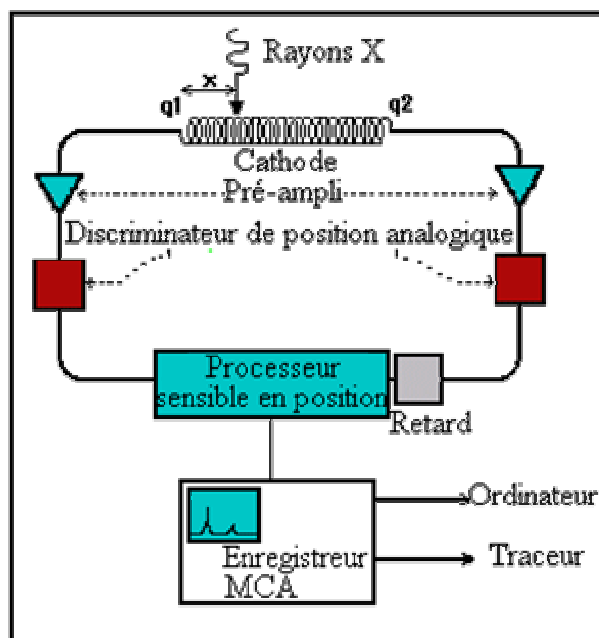
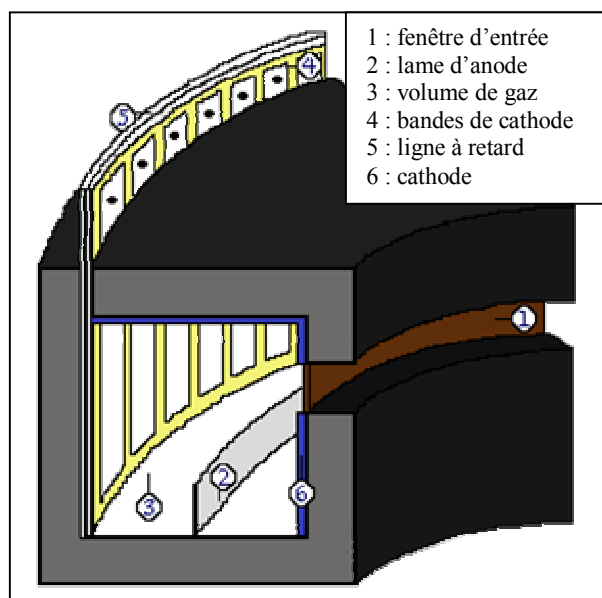


Figure 14a : Schéma en coupe du détecteur

Figure 14b : Principe de la ligne retard

De plus, la précision de la mesure dépend uniquement de la résolution spatiale du détecteur, c'est-à-dire de l'espacement entre deux cellules de mesure. Aucune translation du détecteur n'est nécessaire pour balayer le cercle de focalisation. Les détecteurs courbes n'étant dotés d'aucune pièce mécanique en mouvement, la maintenance en est grandement facilitée.

Le porte-échantillon est utilisé pour des mesures en transmission. La poudre est introduite dans un capillaire fin en verre de Lindemann de diamètre \varnothing (0,5, 0,7 ou 1,0 mm) afin de minimiser le phénomène d'absorption des rayons X. L'échantillon est positionné sur la tête goniométrique. L'alignement du capillaire est effectué à l'aide d'une lunette. Durant la mesure, un moteur permet de faire tourner le capillaire suivant son axe (1 tour par minute), afin d'améliorer la statistique de comptage et diminuer l'effet des directions préférentielles. La lunette peut être disposée soit directement sur la platine du diffractomètre soit sur un marbre indépendant. Le monochromateur permet d'éliminer les raies $K\alpha_2$ et $K\beta$ et de garder le rayonnement monochromatique de longueur d'onde $\lambda(K\alpha_1)=1.54056\text{\AA}$. La divergence du faisceau incident est réduite par un collimateur de diamètre 0.8 mm.

Parmi les deux configurations possibles, symétrique ou asymétrique, seule la dernière a été utilisée. Dans cette configuration, il faut placer le détecteur de telle façon que le faisceau

direct passe à son extrémité, au voisinage du canal zéro pour enregistrer des raies à des angles 2θ supérieurs à 60° .

II-1 b) Le Philips X-Pert

Le diffractomètre X'Pert (Figure 15) est le tout dernier-né des diffractomètres Philips. Il se caractérise par son système PreFix qui permet un changement rapide des optiques tout en évitant de devoir réaligner les instruments grâce aux optiques associées pré-alignés et interchangeables. Ceci permet un gain de temps et une fiabilité non négligeable d'autant plus qu'il est équipé d'un détecteur aux propriétés intéressantes. Le X'Celerator (Figure 16) est un détecteur ultra rapide par rapport aux détecteurs conventionnels grâce à sa technologie RTMS (*Real Time Multiple Strip*) qui met à disposition plus d'une centaine de détecteurs travaillant simultanément sur le diffractomètre. De plus, contrairement aux détecteurs basés sur une technologie qui dépend du délai d'ionisation du gaz, la technologie RTMS permet une détection directe des rayons X diffractés et donc on peut traiter des taux de comptage élevés, sans détérioration de la résolution.



Figure 15 : Photo et dessin du diffractomètre Philips X-Pert



Figure 16 : Détecteur X'Celerator

Le X'Pert possède également un tube de rayons X (**Figure 17**) en céramique avec filament et cible de cuivre. Contrairement aux tubes traditionnels en verre, la céramique permet une protection aux radiations X ce qui permet de réduire l'isolation aux rayons X du tube, sa taille est donc plus petite (en plus d'un gain de solidité de la céramique). Le tube apporte également plus de résolution, grâce à la position et l'orientation de la cathode plus précises, ainsi qu'au meilleur contrôle de la haute tension appliquée au tube.

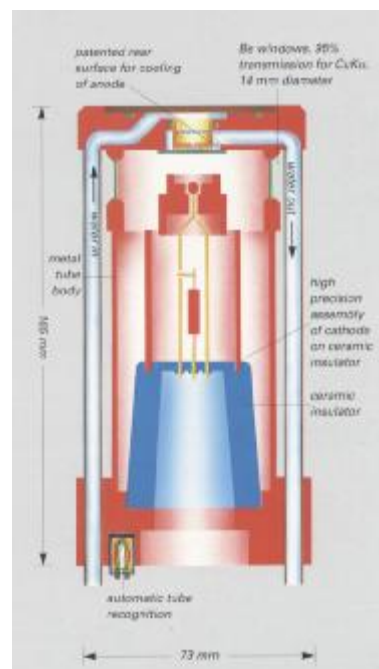


Figure 17 : Photo et schéma du tube à rayons X en céramique

Le laboratoire possède également un monochromateur hybride PreFix (**Figure 18**), monochromateur de faisceau incident, qui comprend un miroir de rayons X et un cristal de germanium. Le miroir à rayons X focalise le faisceau divergent issu du tube pour le rendre parallèle et le cristal de germanium sélectionne la longueur d'onde de la raie $K\alpha_1$ du cuivre.

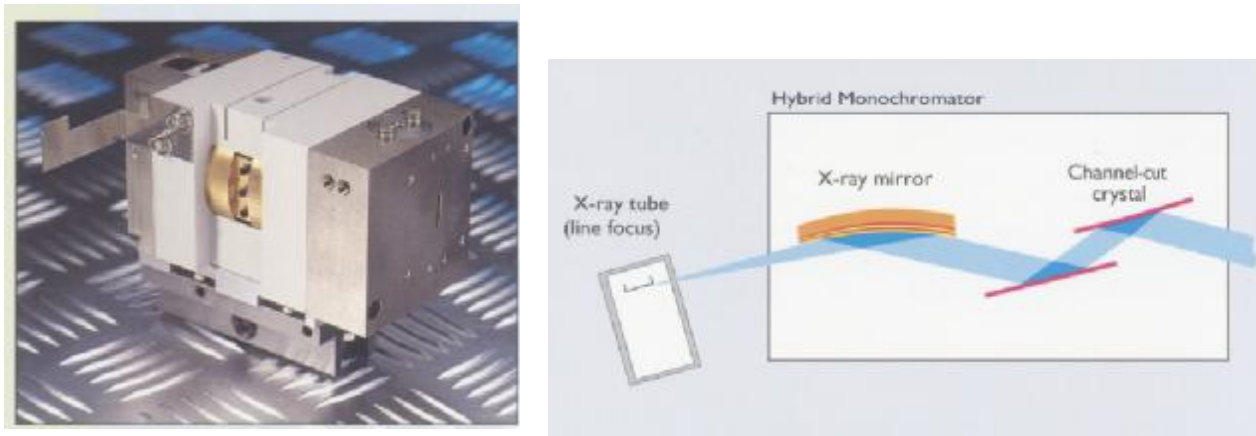


Figure 18 : Photo et schéma du monochromateur hybride PreFix

Nous disposons également de fentes de Soller adaptées au système PreFix qui permettent de contrôler la divergence axiale du faisceau de rayons X. Ce système optique est entièrement automatisé et informatisé et la largeur des fentes s'étale entre 1.15 et 4.58° , selon qu'on préfère favoriser la qualité du profil, ou les fortes intensités.

Pour veiller à la sécurité de l'utilisateur, tous ces instruments sont disposés dans l'enceinte de protection aux rayons X qui possède un boîtier de commande extérieur permettant de limiter au maximum les risques. Cette enceinte répond aux règles de sécurité les plus strictes en matière de protection contre les rayons X (**Figure 19**).



Figure 19 : Photo de l'X-Pert dans son enceinte et avec son boîtier de contrôle

II-2 Synchrotrons [33]

Lorsque la résolution des diagrammes de laboratoire s'avère insuffisante, il est alors intéressant de faire appel aux grands instruments de mesure que sont les sources de rayonnement synchrotron (**Figure 20**).



Figure 20 : Photo extérieure et intérieure d'un synchrotron (ESRF)

Le mode de fonctionnement des synchrotrons est le suivant (**Figure 21**): une particule chargée (souvent électron ou positron) est placée sur une orbite circulaire à vitesse constante par l'application d'un champ magnétique. Cette particule émet alors des rayons X qui pourront être dirigés vers les instruments de mesure. L'énergie perdue sous forme de radiation électromagnétique doit être constamment remplacée: l'orbite est donc maintenue par un champ magnétique généré par les aimants placés le long de l'anneau. Les particules, une fois produites, passent par divers accélérateurs (linéaire puis circulaires) pour leur donner la très grande énergie (plusieurs GeV) qui permettra au synchrotron d'être particulièrement rayonnant. A différents points de l'anneau sont disposés de nombreux postes d'exploitation qui sélectionnent la longueur d'onde qui sera utilisée pour cette ligne. Ces longueurs d'onde différentes se révèlent plus ou moins adaptées à tel ou tel type d'expérience, ce qui entraîne une véritable spécialisation de chaque ligne du synchrotron avec des appareils parfaitement adaptés pour la pleine efficacité de la ligne.

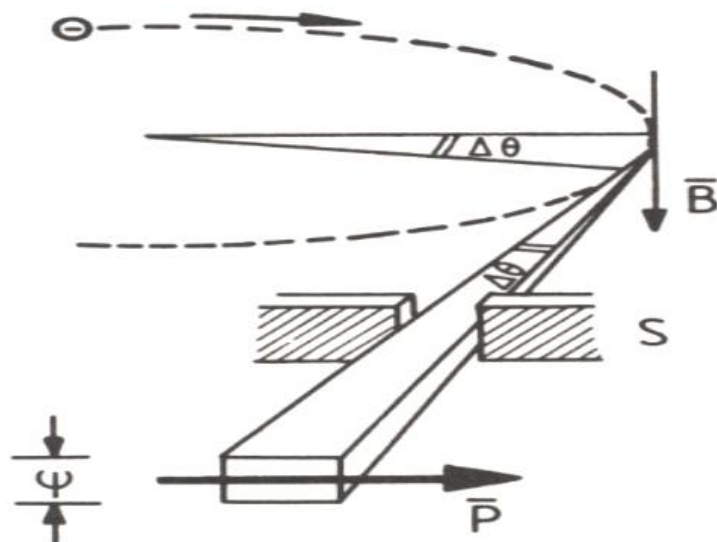


Figure 21 : Radiation synchrotron émise par un électron relativiste sur une orbite courbée

La radiation synchrotron est donc produite sous forme de pulses à fréquence élevée (flux spectral élevé) et très précise ce qui permet d'avoir un flux de particules particulièrement régulier, et qui rend la statistique de comptage excellente.

Les diagrammes obtenus à partir du rayonnement synchrotron sont d'excellente qualité car le rayonnement X est très intense (rapport signal sur bruit très élevé) et la résolution est importante (collimation angulaire étroite, source de petite taille, pas de mesure petit) [34] [35] [36] [37].

Même si la diffractométrie avec le rayonnement synchrotron est capable d'une bien meilleure précision et exactitude, il faut néanmoins faire d'abord l'expérience avec les sources conventionnelles car l'accès aux sources synchrotron est fort prisé et elles sont rares (50 synchrotrons seulement au monde utilisés par toujours plus de scientifiques) et onéreuses pour un budget de laboratoire. Il en résulte une forte sélection des demandes de travaux sur synchrotron, ainsi qu'une longue période d'attente avant d'accéder à une ligne.

II-2 a) L'ESRF

L'ESRF (*European Synchrotron Radiation Facility*) (**Figure 22**) situé à Grenoble est le fruit d'une coopération Européenne entre 17 nations, d'un budget de fonctionnement de plusieurs dizaines de millions d'Euros par an, ce qui permet à l'ESRF d'être la source synchrotron la plus puissante d'Europe.



Figure 22 : Photos de l'ESRF de Grenoble

La qualité du faisceau de rayons X, des instruments de mesure, ainsi que la compétence du personnel encadrant les scientifiques extérieurs rendent particulièrement intéressantes les expériences à l'ESRF et cela dans de très nombreux domaines de recherche: parmi les utilisateurs réguliers, on trouve des physiciens, des chimistes, des biologistes, des docteurs en médecine, des géophysiciens, des archéologues,... Environ 3500 chercheurs viennent chaque année à l'ESRF pour réaliser des expériences encadrés par environ 560 personnes travaillant à l'ESRF.

L'extrême brillance et intensité du faisceau de rayons X, aussi fin qu'un cheveu (un millier de milliards de fois plus brillant qu'un faisceau produit par une machine de rayons X hospitalière), rend possible cette diversité d'études de matériaux qui va des biomolécules aux nano-aimants.

Fonctionnement de l'ESRF (Figure 23):

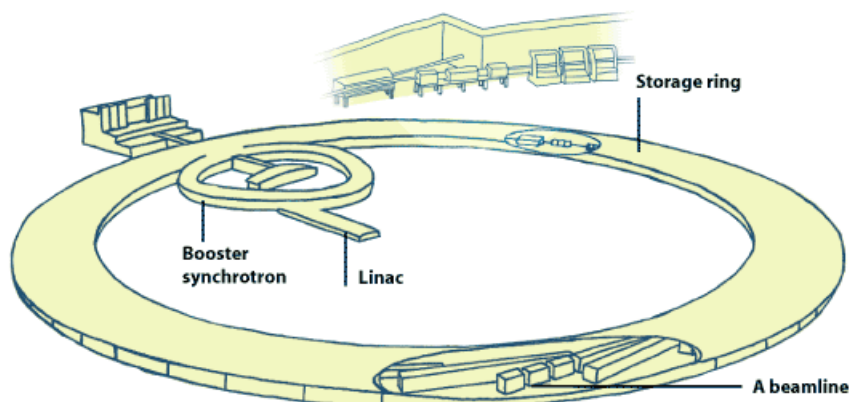


Figure 23 : Schéma de l'ESRF avec ses différents accélérateurs

Les électrons émis par un canon à électrons sont d'abord accélérés dans un accélérateur linéaire (Linac) et alors transmis à l'accélérateur circulaire (booster synchrotron) où ils atteignent un niveau d'énergie de 6 GeV. Ces électrons de haute énergie sont ensuite injectés dans un grand anneau de stockage de 844 mètres de circonférence, où ils circulent dans un environnement vide, à une énergie constante pendant plusieurs heures.

L'anneau de stockage inclut à la fois des sections linéaires et des sections courbes. Quand ils parcourent l'anneau, les électrons passent à travers différents types d'aimants (Figure 24).

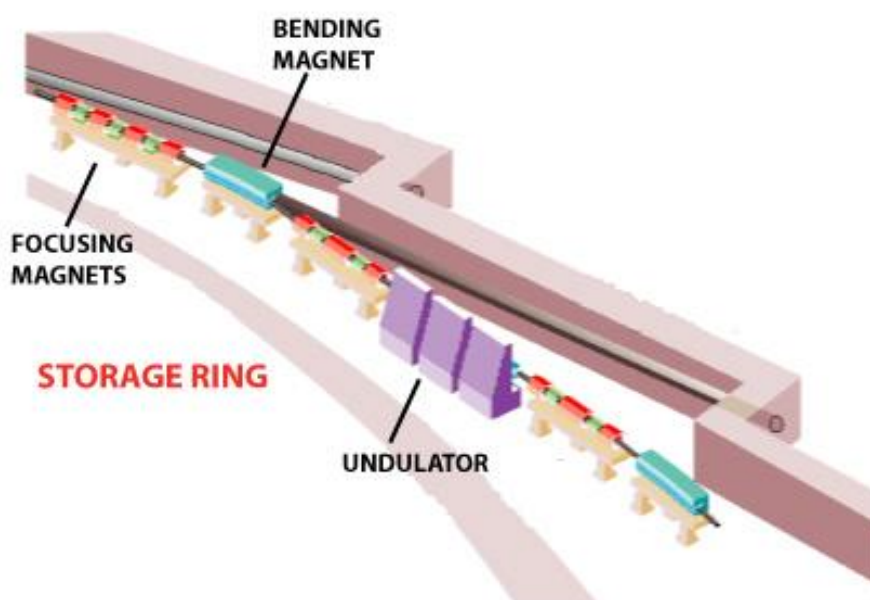


Figure 24 : Schéma des aimants permettant la courbure du faisceau d'électrons

Cela inclut:

► les aimants de courbure (**Figure 25**): quand les électrons passent à travers ces aimants, ils sont déviés de leur parcours linéaire de plusieurs degrés. Ce changement de direction fait qu'ils émettent la radiation synchrotron.

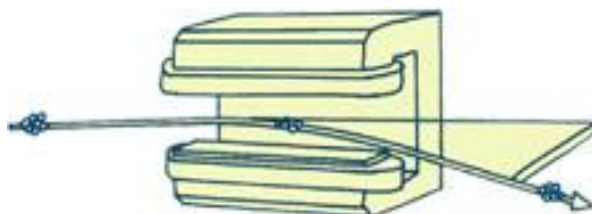


Figure 25 : Schéma d'un aimant de courbure

► les onduleurs (**Figure 26**): ces structures magnétiques, faites d'une suite complexe de petits aimants, obligent les électrons à suivre une trajectoire ondulée. Le faisceau de radiations émis par les différents recouvrements de courbure génère un faisceau bien plus intense que celui généré par la courbure des aimants.

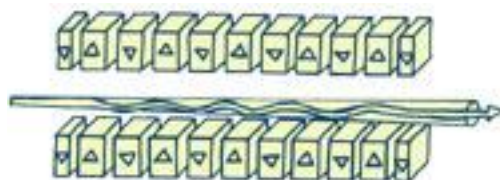


Figure 26 : Schéma d'un onduleur

► les aimants focalisants: ces aimants, placés dans les sections droites de l'anneau de stockage, sont utilisés pour focaliser le faisceau d'électrons pour le garder petit et bien défini. Un faisceau d'électrons petit et bien focalisé produira le faisceau très brillant de RX nécessaire aux expériences.

Lignes d'expérimentations:

Les faisceaux synchrotron émis par les électrons sont dirigés vers les différentes lignes qui entourent l'anneau de stockage dans le hall d'expérience (il y en a 40 au total). Chaque ligne est désignée pour une utilité avec une technique spéciale ou pour un type spécifique de recherches. Les expériences tournent entièrement le jour et la nuit.

Chaque ligne comprend (**Figure 27**):

- Une cabine optique, logeant les systèmes optiques utilisés pour que le faisceau de RX, ait les caractéristiques expérimentales désirées;
- Une cabine d'expérience, qui contient les mécanismes de support et l'environnement de l'échantillon pour son étude. Un ou plusieurs détecteurs enregistrent l'information produite comme un résultat de l'interaction entre le faisceau de RX et l'échantillon;
- Une cabine de contrôle, qui permet aux chercheurs de surveiller leur expérience et de collecter les données.

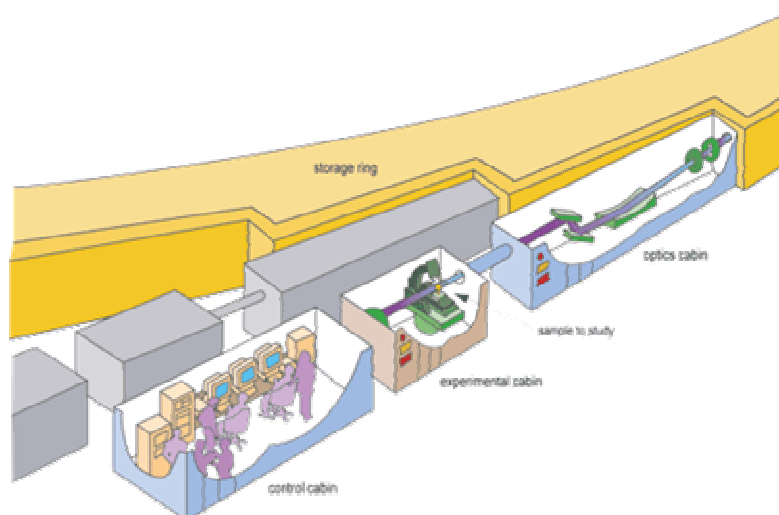


Figure 27 : Schéma d'une ligne du synchrotron avec ses trois cabines

Station de travail BM1 B

Pour notre étude, nous avons travaillé sur la ligne Suisso-Norvégienne BM1 B dédiée, entre autres, à la diffraction sur poudre. Ses caractéristiques sont:

- une distance à la source de 34.3 m
- une taille de faisceau non focalisé sur l'échantillon de $35 \times 3 \text{ mm}^2$
- une étendue spectrale de 5 à 41 keV.

La ligne de faisceau est installée sur une source d'aimants courbés (dipôle BM1). Le faisceau arrivant est divisé en deux faisceaux distincts (BM1 A et BM1 B) (Figure 28). Pour sélectionner la longueur d'onde, un monochromateur de silicium Si (1 1 1) refroidi par eau est utilisé. Après la chambre à vide du monochromateur, un arrêt de faisceau fixé et refroidi empêche le faisceau polychromatique d'entrer dans la cabine d'expérimentation. Un jeu

additionnel de fentes horizontales et verticales permet de définir la section efficace du faisceau qui atteindra l'échantillon.

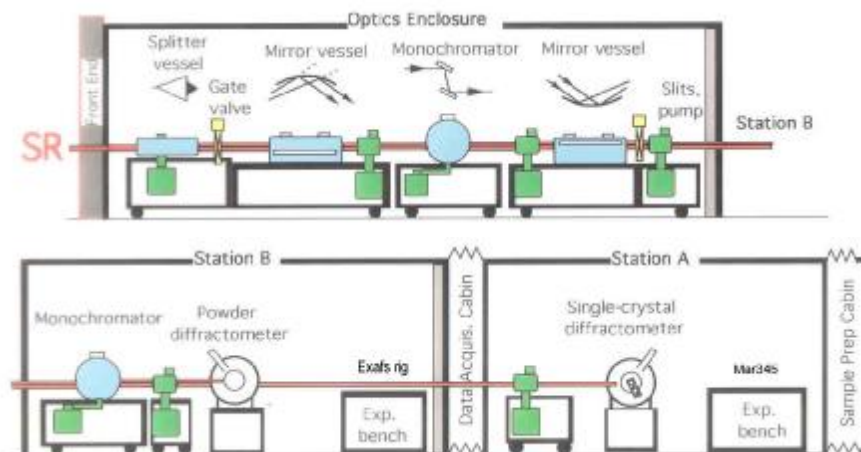


Figure 28 : Schéma de la ligne BM1 permettant deux exploitations différentes du rayonnement pour des études sur monocristal (BM1A) et sur poudre (BM1B)

Les appareils de détection disponibles dans la station BM1 B sont:

- un diffractomètre à poudre
- un spectromètre EXAFS, pour des études de fluorescence
- une camera *topography*, pour travailler en lumière blanche

Le diffractomètre à poudre dont nous nous sommes servis est un diffractomètre 2 cercles robuste, permettant des mesures haute résolution. Chaque cercle a un codeur haute précision monté directement sur l'axe de rotation. Le diffractomètre est équipé de 6 détecteurs décalés de 1° , ce qui permet la mesure simultanée de 6 diagrammes. Le domaine des longueurs d'onde disponibles est de 0.4 à 1.2 \AA . La résolution intrinsèque (FWHM) est d'environ 0.01° pour une longueur d'onde d'1 \AA . Les mesures par transmission (capillaire) peuvent être faites dans le domaine de température entre 5 et 1273 K et dans des atmosphères oxygénées ou inertes.

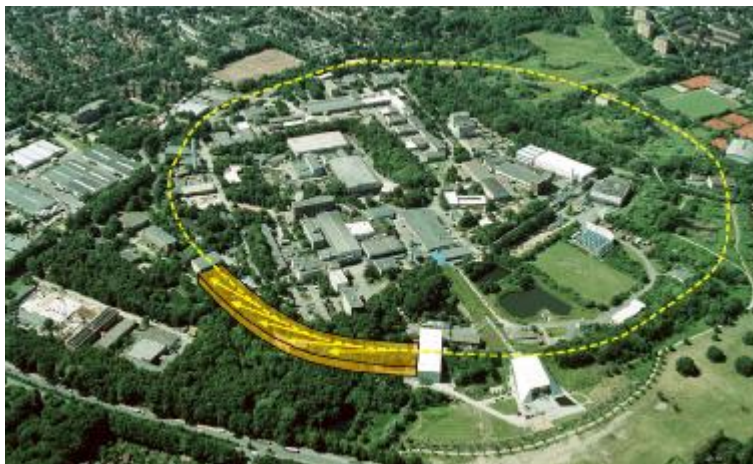
II-2 b) DESY

Le complexe d'accélérateurs DESY (*Deutsches Elektronen SYNchrotron*) (**Figure 29**) situé à Hambourg (Allemagne) comprend des accélérateurs linéaires (LINAC) et plusieurs synchrotrons et anneaux de stockage dont le plus important, HERA (*Hadron Electron Ring*

Accelerator), est le premier collisionneur électrons-protons du monde (les électrons ont une énergie de 30 GeV et les protons de 920 GeV). L'anneau HERA permet de sonder la structure des nucléons, et pour notre étude de structure cristalline, nous avons utilisé l'anneau de stockage DORIS.



HERA



DORIS

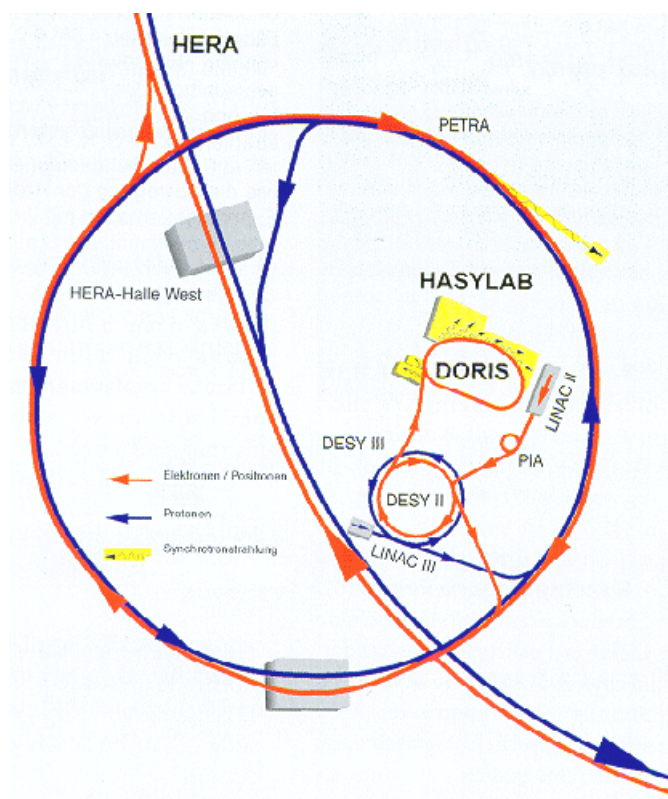


Figure 29 : Photos et figure de HERA et DORIS

La combinaison, à la fois d'une radiation synchrotron très intense de l'anneau de stockage DORIS (Figure 30), de techniques et d'instruments sophistiqués, et

d'expérimentateurs aguerris, est intéressante pour un large domaine d'applications industrielles, ou pour conduire des recherches fondamentales.

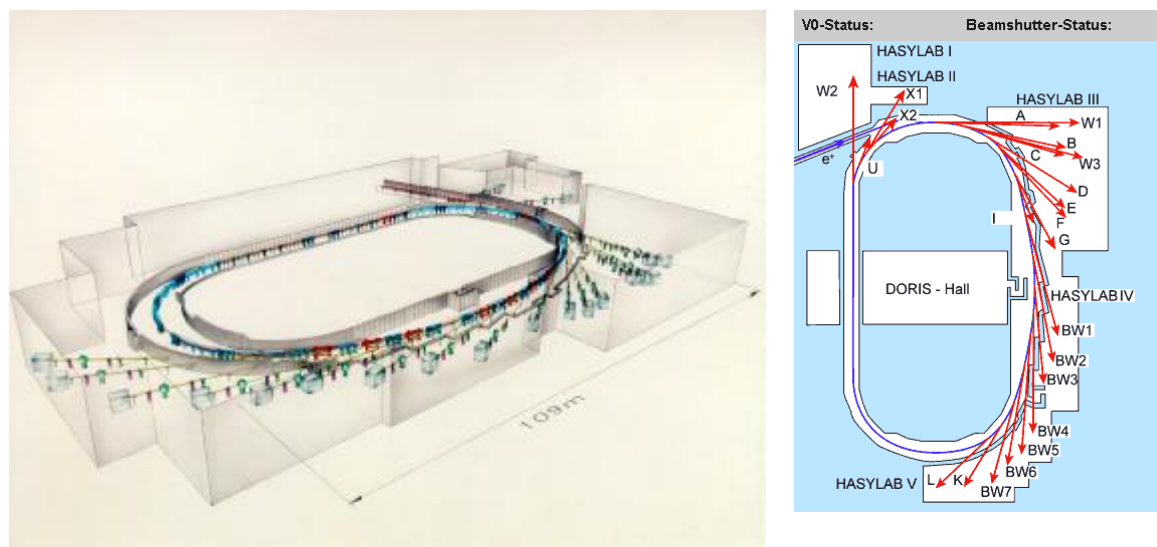


Figure 30 : Schéma de l'anneau de stockage DORIS

Les études structurales, spécialement celles utilisant la spectroscopie X, représentent le principal domaine de recherche du laboratoire HASYLAB. HASYLAB accueille environ 2000 scientifiques (chercheurs des universités, de l'industrie et des laboratoires nationaux) du monde entier pour faire des expériences nécessitant le rayonnement synchrotron des anneaux de stockage DORIS et PETRA. Le HASYLAB possède 42 stations d'expérience permettant une grande diversité d'études, chaque station ayant une spécificité avec des instruments optimisés pour un type d'expérience déterminé. Le rayonnement synchrotron est couramment utilisé dans les différents domaines que sont la physique, la biologie, la chimie et cristallographie, la science des matériaux, la géologie, la médecine,... Pour notre part, nous avons travaillé sur la ligne B2 qui est dédiée à la résolution de structure cristalline sur poudre.

Conclusion

Même si les rayons X, produits par décélération d'électrons, sont particulièrement bien adaptés à l'étude de structures cristallines, il n'en demeure pas moins que la qualité des montages expérimentaux doit être irréprochable, sans quoi la détermination de la structure

risque de ne pas être possible. L'utilisation d'un monochromateur (pour réduire l'élargissement spectral des rayons X), de fentes (pour diriger le faisceau de rayons X), d'un tube capillaire (qui améliore la statistique de comptage) de qualité (pour limiter la diffusion diffuse) permet d'avoir un diagramme débarrassé des différents effets indésirables pour la résolution des structures cristallines.

L'obtention de ces données de qualité ne sont malgré tout que la première étape de la résolution cristalline. L'exploitation des données reste délicate et nécessite un savoir faire d'exploitation de la part du cristallographe.

Références bibliographiques

-
- [1] Röntgen W.C.(1896) Nature, 53; 274
- [2] Friedrich W., Knipping P. & von Laüe M. (1912) Proc. Bavarian Acad. Sci.; 303
- [3] Bragg W.L. (1913) Proc. Camb. Phil. Soc., 17; 43-57
- [4] Debye P. & Scherrer P. (1916) Phys. Z., 17; 277-283
- [5] Hull A.W. (1917) Phys. Rev., 10; 661-696
- [6] Hull A.W. (1919) J. Am. Chem. Soc., 41; 1168-1175
- [7] Compton A.H. & Allison S.K. (1935) X-ray in theory and experiment. New York: Van Nostrand
- [8] Dyson N.A. (1973) X-rays in atomic and nuclear physics. London: Longman
- [9] De Wolff P.M. (1968) Norelco Rep., 15; 44-49
- [10] Parrish W. (1958) Advances in X-ray diffractometry of clay minerals. Seventh Natl Conf. Clay Minerals; pp. 230-259, New York: Pergamon
- [11] Renninger M. (1956) Z. Kristallogr., 107; 464-470
- [12] Wilson A.J.C. (1980) Acta. Cryst., A36; 929-936
- [13] Parrish W. & Huang T.C. (1980) Accuracy in Powder Diffraction, ed S. Block & C.R. Hubbard; NBS Spec. Pub. No. 457 (Gaithersburg MA: US Dept of Commerce) pp95-110
- [14] Jenkins R. (1989) Methods & Practices in X-ray Powder Diffraction (Newtown Square PA : ICDD)
- [15] Hill R.J. & Madsen I.C. (1987) Powder Diffr., 2; 146-162
- [16] Sabine T.M. (1985) Austr. J. Phys., 38; 507-518
- [17] Sabine T.M. (1988) Acta Cryst., A44 ; 368-373
- [18] Parrish W. & Huang T.C. (1983) Adv. X-ray Anal., 26; 35-44
- [19] Cline J.P. & Snyder R.L. (1983) Adv. X-ray Anal., 26; 111-117
- [20] Jenkins R., Fawcett T.G., Smith D.K., Visser J.W., Morris M.C. & Frevel L.K. (1986) Powder Diffr., 1; 51-63
- [21] Wolfe C.W. (1953) Manual for geometrical Crystallography, Edwards Brothers, Ann Arbor, MI, pp 125-148
- [22] Terpstra P. & Codd L.W. (1961) Crystallography, Academic, New York, pp 335-386
- [23] Klug H.P. & Alexander L.E. (1974) X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials, 2nd ed. New York: John Wiley
- [24] Wilson A.J.C. (1963) Mathematical theory of X-ray powder diffractometry. Eindhoven : Philips Technical Library
- [25] Wilson A.J.C. (1974) Powder diffractometry. In X-ray diffraction, edited by L.V. Azaroff, R. Kaplow, N. Kato, R.J. Weiss, A.J.C. Wilson & R.A. Young; chap. 6. New York: McGraw-Hill
- [26] Guinier A. (1952) X-ray Crystallographic Technology ; Hilger & Watts, London, chap. 2
- [27] Kessler E.G., Deslattes R.D. & Henins A. (1979) Phys. Rev. A, 19 ; 215-218
- [28] Evain M., Deniard P., Jouanneaux A. & Brec R. (1993) J. Appl. Cryst., 26; 563-569
- [29] Courbion G. & Ferey G. (1988) Journal of Solid State Chemistry, 76; 426-431
- [30] Huang T.C., Toraya H., Blanton T.N. & Wo Y. (1993) J. Appl. Cryst., 26;180-184
- [31] Notice technique de diffractomètre INEL à détecteur courbe CPS 120
- [32] Ballon J., Comparat V. & Poux J. (1983) Nuclear Instrum. & Methods, 217; 213-216
- [33] Fourme R. & Kahn R. (1987) Crystallography in Molecular Biology; D. Moras, J. Drenth, B. Strandberg, D. Suck & K. Wilson, Eds. Plenum, New York, pp 27-44

- [34] Hastings J.B., Thomlinson W. & Cox, D.E. (1984) *J. Appl. Cryst.*, 17; 85-89
[35] Parrish W. & Hart M. (1987) *Z. Kristallogr.*, 179; 161-173
[36] Parrish W. (1988) *Aust. J. Phys.*, 41; 101-112
[37] Finger L.W. (1989) Synchrotron powder diffraction. In *modern powder diffraction*, edited by D.L. Bish & J.E. Post, Chap. 10. Washington: Mineralogical Society of America

CHAPITRE III :

Traitement des diagrammes de poudre

Introduction

La résolution d'une structure cristalline doit aboutir à la connaissance complète de l'arrangement des atomes dans l'espace. Pour cela, il faut déterminer les paramètres de maille du cristal, son groupe d'espace (symétries particulières de l'arrangement atomique), et enfin la position des atomes dans la maille cristalline. La résolution d'une structure cristalline *ab initio*, ne nécessite comme information de départ que la connaissance de la formule chimique du composé et une idée de la conformation. Pour la suite du chapitre, nous partirons du principe qu'aucune information structurale n'est disponible sur le composé à étudier pour décrire dans le cas le plus général, la procédure de résolution d'une structure d'un matériau organique.

Une fois le diagramme enregistré et exprimant l'intensité (nombre de coups reçus lors du comptage) en fonction de l'angle de diffraction 2θ , on peut alors commencer sa résolution. Nous allons, dans ce chapitre, décomposer les différentes étapes de la résolution *ab initio*, permettant chacune d'obtenir une information supplémentaire nécessaire à la résolution complète de la structure. Nous présenterons, tout d'abord, comment déterminer les dimensions de la maille cristalline à partir des positions des raies extraites du diagramme de poudre. Ensuite, nous développerons la méthode d'affinement de Le Bail permettant de vérifier la maille et de trouver les informations disponibles pour l'étape suivante de détermination de structure. Nous examinerons ensuite les principales méthodes de recherche d'un modèle structural de départ les plus rapides (méthodes directes) ou plus performantes (méthodes travaillant dans l'espace direct). Enfin, nous décrirons la dernière étape de la résolution de structure cristalline : l'affinement de Rietveld qui permet d'affiner la structure cristalline. Nous résumerons, pour finir, toute l'information disponible dans un diagramme de poudre en plus de la structure cristalline : effets de taille et de déformation sur les cristallites, liaisons hydrogènes, cartes Fourier-différence.

I - Les étapes de la résolution structurale à partir d'un diagramme de poudre

La détermination structurale *ab initio* à partir de diagrammes de poudre est une technique aujourd'hui efficace [1], mais qui reste encore fort délicate à mener à bien. Elle nécessite de nombreuses étapes, chacune apportant une information supplémentaire sur la structure, et chacune ayant son lot de pièges à éviter. Cette détermination peut se résumer en trois étapes (**Figure 1**) : la recherche de la maille et du groupe d'espace, la recherche d'une structure approchée (modèle structural de départ), et enfin l'affinement de cette structure.

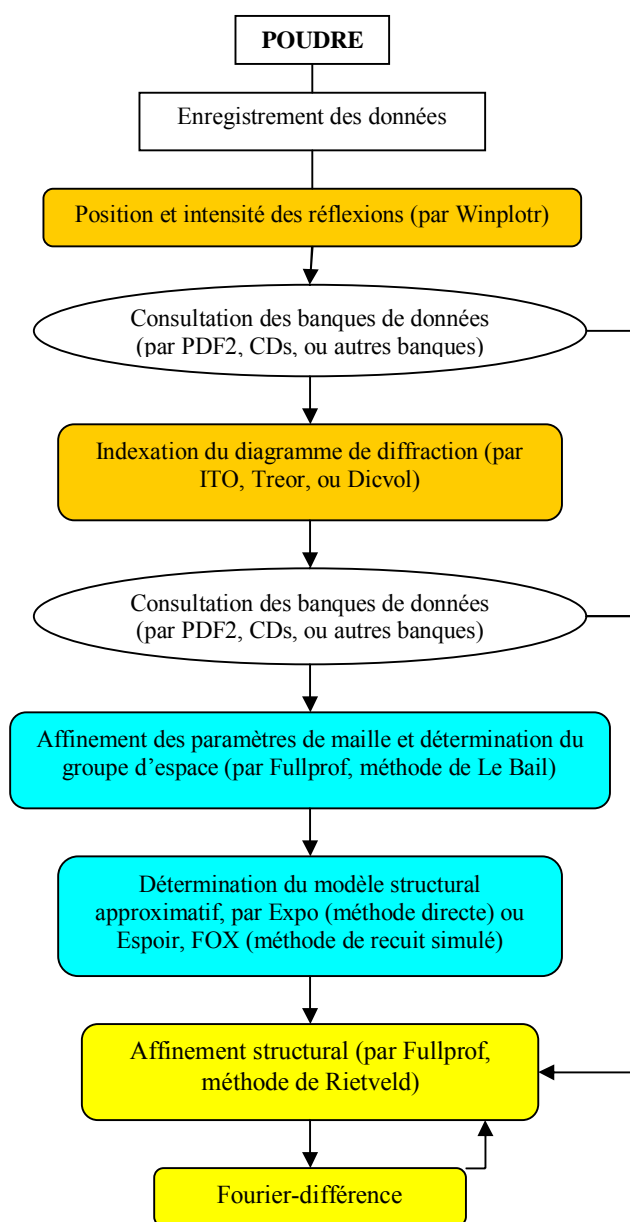


Figure 1a : Algorithme de la résolution structurale *ab initio* pour une poudre

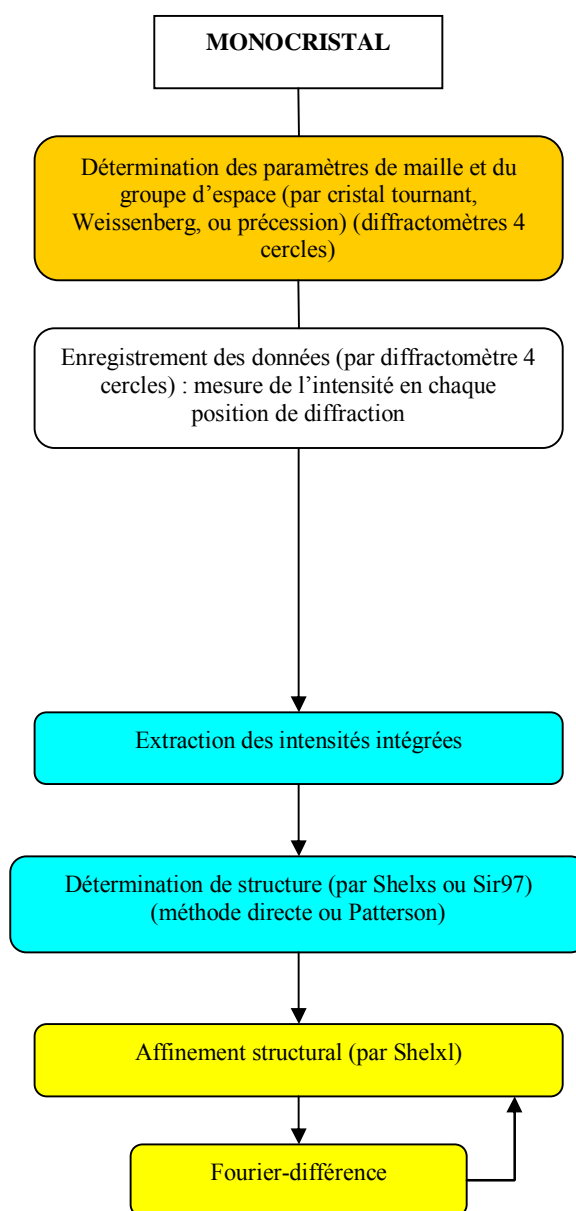


Figure 1b : Algorithme de la résolution structurale *ab initio* d'un monocristal

II - Facteurs d'accord

II-1 Facteurs de reliabilité (programmes d'affinement)

Pour rendre compte de la progression et de la qualité de l'affinement, différents facteurs de reliabilité sont disponibles dans les programmes [2][3]. Ils rendent compte de l'accord entre le diagramme de diffraction observé et le diagramme de diffraction calculé. Ces facteurs de reliabilité peuvent être classés en deux catégories :

- Ceux qui font intervenir les intensités de chaque point de mesure (calculés pour chaque type d'affinement)
- Ceux qui font intervenir les intensités intégrées des réflexions de Bragg (calculés uniquement pour les affinements de modèles structuraux).

Les facteurs de reliabilité dépendant de l'intensité en chaque point de mesure sont révélateurs de l'écart entre le diagramme expérimental et calculé, pour tous les points du diagramme affiné. Les deux principaux sont le facteur de profil R_p , et le facteur de profil pondéré R_{WP} [4], dont les expressions sont les suivantes :

$$R_p = \frac{\sum_i |y_{oi} - y_{ci}|}{\sum_i y_{oi}}$$

$$R_{WP} = \sqrt{\frac{\sum_i w_i (y_{oi} - y_{ci})^2}{\sum_i w_i y_{oi}^2}}$$

La fonction de poids w_i peut être prise sous différentes formulations tant que les données sont de bonne qualité [5]. Les facteurs de profil R_p et profil pondéré R_{WP} peuvent exister sous d'autres formulations mathématiques. Les facteurs d'accord conventionnels ont été introduits par Rietveld [6] dans son programme original. L'intensité observée en chaque point de mesure y_{oi} est alors corrigée du bruit de fond continu par : $y_{oi}' = y_{oi} - y_{bi}$ où y_{oi} est l'intensité brute observée et y_{bi} est l'intensité du fond continu évalué graphiquement par interpolation linéaire.

Le facteur d'erreur statistique est :

$$R_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{N - P + C}{\sum_i w_i y_{oi}^2}}$$

où $N - P + C$ est le nombre de degrés de liberté (N est le nombre de points du diagramme, P le nombre de paramètres affinés, et C le nombre de contraintes appliquées sur les paramètres affinés). Cependant l'erreur statistique n'est pas en rapport avec l'erreur sur le modèle structural et des valeurs élevées sont couramment observées.

Le résidu χ^2 « *goodness of fit* » est donné par :

$$C^2 = \left[\frac{R_{WP}}{R_{EXP}} \right]^2 = \frac{\sum_i w_i (y_{oi} - y_{ci})^2}{N - P + C}$$

χ^2 doit normalement converger vers 1 pour que les résultats de l'affinement soient considérés comme corrects. Mais ces deux derniers facteurs de reliabilité dépendent de la mesure. En effet, pour un temps de comptage élevé (cas du CPS 120), l'intensité en chaque point y_i est élevé et donc R_{exp} devient petit (et χ^2 par contre sera important). Les facteurs d'accord donnés lors des chapitres suivants seront les facteurs de Rietveld conventionnels corrigés du bruit de fond.

Dans certains programmes d'affinement (par exemple FULLPROF), l'ajustement entre le modèle calculé et le diagramme observé est représenté à l'écran par la superposition de deux diagrammes, le diagramme de poudre expérimental et le diagramme calculé, et de la courbe différence de ces deux courbes qui apparaît en dessous (**Figure 2**).

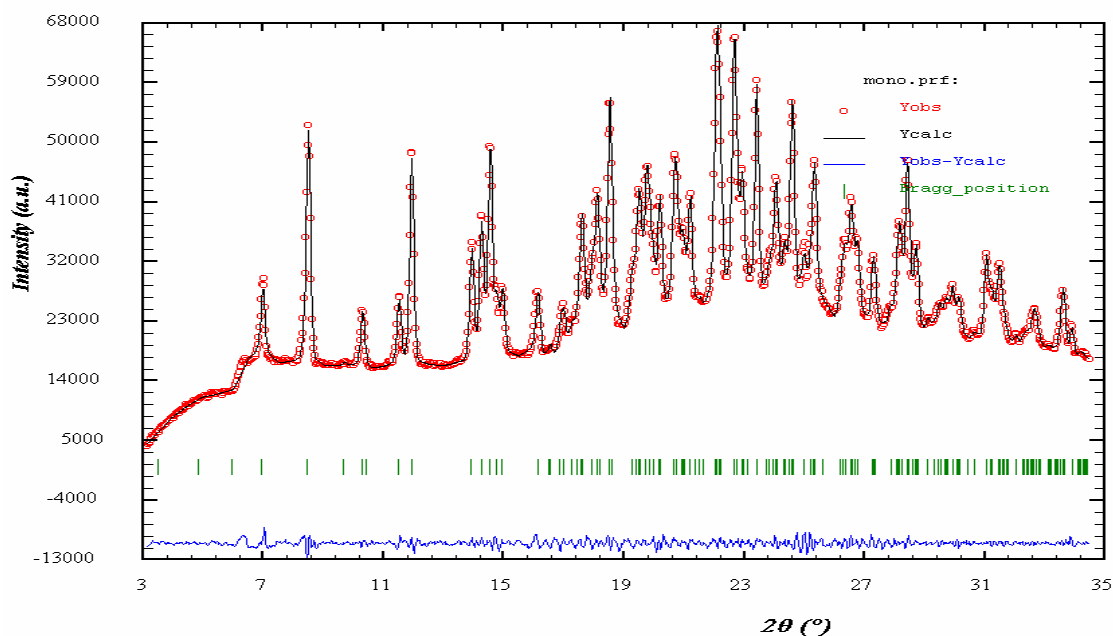


Figure 2 : Les points expérimentaux sont en rouge, le profil calculé en noir et la courbe différence entre les deux est représentée en bleu.

Les deuxièmes types de facteurs de reliabilité utilisés lors des affinements permettent de rendre compte de la qualité du modèle structural. On ne les rencontrera que dans les dernières étapes de la résolution structurale, c'est-à-dire à partir du moment où l'on introduit les atomes dans la maille. Ces deux facteurs d'accord sont calculés sur les intensités intégrées de chaque réflexion hkl et ont pour expression :

$$R_{Bragg} = \frac{\sum_k |I_k^{obs} - I_k^{calc}|}{\sum_k I_k^{obs}}$$

$$R_F = \sqrt{\frac{\sum_k w_k (I_k^{obs} - I_k^{calc})^2}{\sum_k w_k I_k^{obs}^2}}$$

où I_k^{obs} et I_k^{calc} sont respectivement les intensités observées et mesurées de la $k^{ième}$ réflexion. Le facteur de Bragg R_{Bragg} est celui qui se rapproche le plus du R conventionnel de l'affinement des intensités intégrées obtenues par diffraction sur monocristal.

Le facteur d'accord qui sera généralement pris en compte pour évaluer la qualité et l'évolution de l'affinement est R_{wp} .

II-2 Figures de mérite pour programmes d'indexation de diagrammes

La validité des solutions proposées par les programmes d'indexation de raie (ITO, TREOR, et DICVOL) est évaluée au moyen de critères de qualité appelés figures de mérite.

La figure de mérite de De Wolff [7] a pour expression:

$$M_N = \frac{Q_N}{2\bar{e} N_N}$$

où Q_N est la valeur de Q $\left(Q = \frac{4p \sin q}{l} = \frac{2p}{d} \right)$ du $N^{\text{ième}}$ pic observé, N_N est le nombre de valeurs de Q calculées jusqu'à Q_N , et \bar{e} est la valeur absolue de l'écart moyen entre Q calculé et Q observé. Cette figure de mérite est sensible à l'exactitude de l'indexation du diagramme de poudre.

La figure de mérite définie par Smith et al. [8]:

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2q|} \cdot \frac{N}{N_{\text{poss}}}$$

est appropriée pour évaluer la qualité des données expérimentales, en considérant l'indexation correcte ($|\Delta 2\theta|$ est la valeur absolue de l'écart moyen entre les valeurs observées et calculées de 2θ ; N_{poss} est le nombre de raies possibles jusqu'à la $N^{\text{ième}}$ observée).

III - Recherche d'informations sur le matériau à étudier

La première étape de la résolution d'une structure est de rechercher si le matériau est totalement, partiellement ou non connu du point de vue de sa structure cristalline. C'est une étape indispensable pour savoir quelle est l'information structurale disponible sur le matériau étudié et peut donc permettre de passer certaines étapes. Si la structure a déjà été résolue, on peut passer directement à l'étape finale d'affinement (VII^{ième} partie du chapitre). Il se peut également que la maille ait été déterminée, mais pas la structure : on peut passer directement à l'affinement de Le Bail (V^{ième} partie du chapitre). La position des raies caractéristiques de la

substance peut être référencée pour le matériau sans que la moindre information structurale n'ait été trouvée, on n'a alors qu'une information sur les phases présentes dans l'échantillon. Il faut alors faire la détermination de la structure dans son ensemble.

La détermination de structure *ab initio* par diffraction sur poudre étant une technique délicate, il est indispensable d'avoir un diagramme de diffraction sur poudre expérimental de qualité. Il faut pour cela un temps d'acquisition important, ainsi qu'une bonne résolution instrumentale pour limiter au maximum le chevauchement des raies. Il est également recommandé d'avoir un décalage de l'origine inférieur à 0.02° en 2θ ou encore que ce décalage soit parfaitement connu afin de multiplier les chances d'indexation du diagramme de poudre (IV^{ième} partie du chapitre).

IV - Recherche des paramètres de maille

La première étape de la résolution est donc la détermination des dimensions de la maille cristalline. Pour déterminer les paramètres de maille, de nombreux programmes sont disponibles. Parmi ces logiciels, nous parlerons de trois d'entre eux parmi les plus utilisés, chacun étant basé sur un algorithme différent. Ils nécessitent d'avoir extrait la position des raies de diffraction. Du nombre de raies utilisées ainsi que de leur précision angulaire peut dépendre la détermination des paramètres de maille a , b , c , α , β , γ .

IV-1 Affinement de la position des raies : utilisation du logiciel WINPLOTR [9] [10]

Cette première étape a pour but de donner pour un maximum de réflexions une valeur précise de l'angle de diffraction afin de multiplier les chances d'indexer le diagramme de poudre [11][12].

La fonction "*automatic peak search*" du programme WINPLOTR (ce programme peut être trouvé gratuitement sur internet : www.ccp14.ac.uk) permet de lister les raies les plus

importantes et les mieux définies de façon approximative. Cette fonction utilise la méthode des dérivées, c'est-à-dire basée sur le fait que la dérivée seconde du profil a un minimum pour la position du pic. Cette méthode est la plus utilisée dans l'analyse des diagrammes de diffraction de poudre et est bien adaptée pour des pics sans recouvrement. Puis la fonction "*profile fitting*" affine le bruit de fond et la position des raies en prenant comme forme de raie la fonction pseudo-Voigt à laquelle le programme donne les valeurs standard (associées au diffractomètre employé) des paramètres de profil U , V , W , η , et X de la fonction de Caglioti. Ensuite, on peut ajouter des points de fond continu et les affiner, ajuster la position des pics de diffraction ainsi que les paramètres de profil, afin d'avoir un diagramme calculé proche de l'expérience. Enfin, si on voit des raies qui n'ont pas été trouvées précédemment par le programme, on peut les ajouter manuellement. On peut également en supprimer si WINPLOTTR n'arrive pas à simuler une raie.

Le problème principal pour ce type d'affinement est de décider du nombre de pics à inclure lorsqu'on a affaire à un massif de pics où le recouvrement empêche d'en connaître le nombre. Pour cette raison, on limite généralement la plage angulaire en 2θ à des valeurs inférieures à 40° , c'est-à-dire un domaine où le recouvrement n'est pas encore trop important. Une fois cet affinement jugé satisfaisant, on a donc une liste d'angles 2θ représentant précisément la position des raies de diffraction les plus nettes. Néanmoins cette étape ne tient pas compte du décalage du zéro. Il est donc indispensable d'avoir un zéro très faible (inférieur à l'écart entre deux mesures) afin de limiter l'erreur sur la précision des positions des raies ou encore de connaître précisément la position du zéro et de faire la correction sur les valeurs de 2θ trouvées.

IV-2 Indexation des diagrammes : logiciels TREOR, DICVOL, ITO

Une fois la liste des angles des raies de diffraction établie, nous l'introduisons dans les logiciels d'indexation automatique. En effet, la recherche des paramètres de maille à partir des positions des raies de diffraction nécessite l'aide de l'informatique (les recherches manuelles n'étant possibles que pour les mailles à très haute symétrie telles que les mailles cubiques). Les positions des raies de diffraction étant reliées, par la relation de Bragg, aux distances interréticulaires d_{hkl} , on peut donc reconstruire le réseau cristallin en associant à chaque angle

de diffraction un jeu d'indice hkl . L'indexation automatique des diagrammes de poudre utilise trois méthodes principales associées aux trois grands classiques des programmes informatiques que sont ITO, TREOR, et DICVOL (logiciels inclus dans le pack WINPLOTR). Nous les présentons ici plus en détail et dans l'ordre chronologique de leur création.

IV-2 a) ITO, méthode déductive

La méthode déductive est basée sur l'existence de certaines relations spécifiques dans l'espace réciproque qui ont été démontrées par Runge [13], confirmées par Ito [14] puis reformulées par De Wolff [15]. Cette méthode a été transposée sous forme de programme d'indexation automatique des diagrammes de poudre par Visser [16]. Ce programme, assez performant pour les solides de haute symétrie, essaie de trouver une solution en faisant varier les paramètres de maille (opère dans l'espace des paramètres). La méthode déductive est rapide mais peu rigoureuse. Pour notre étude, nous n'avons pas utilisé ce programme car nous travaillons sur des mailles de très faible symétrie (monocliniques et tricliniques) et de plus, avec les progrès réalisés depuis lors en informatique, les méthodes plus lentes à appliquer ne prennent plus que quelques secondes aujourd'hui.

IV-2 b) TREOR, méthode semi-exhaustive

C'est une méthode d'essai-et-erreur basée sur une permutation des indices de Miller (espace des indices) pour arriver à la solution. Elle est plus lente que la précédente mais plus rigoureuse et s'applique à toutes les symétries. Le principe de cette méthode, dû à P.E. Werner [17] [18], a été également utilisé dans d'autres programmes, notamment KOHL [19] [20].

IV-2 c) DicVOL91, méthode exhaustive

La méthode exhaustive procède par variation des paramètres directs (espace des paramètres) par dichotomies successives. Elle a été développée par Louër et al. [21] [22] jusqu'à la version récente du programme DICVOL91 [23]. Cette méthode a été reprise pour

d'autres logiciels tel TAUP développé par Taupin [24]. Cette approche de l'indexation est beaucoup plus lente que les précédentes mais également plus performante car toutes les possibilités sont recherchées.

Ces programmes peuvent également être complémentaires, car l'algorithme est différent et leurs options, tel V_{\max} et V_{\min} pour DICVOL qui permet de limiter la recherche à des mailles dont on connaît approximativement le volume, ou MERIT pour TREOR qui permet de modifier la valeur nécessaire des figures de mérite pour garder la solution apportent chacune certains avantages pratiques pouvant faire la différence quant à l'obtention de la maille réelle.

Ces programmes proposent régulièrement plusieurs solutions de mailles [25] (système cristallin et paramètres de mailles différents), et c'est à l'utilisateur de choisir la (les) solution(s) possibles. Pour cela, l'utilisateur basera son jugement sur les valeurs des figures de mérite M_N et F_N , mais également sur la liste des raies qui ont été ou non indexées. En effet, malgré le fait d'avoir de bonnes figures de mérite, il est très difficile de décider si la solution obtenue est correcte ou non car il n'y a pas de critère strict sur les figures de mérites pour juger de la validité d'une solution. Mais en général pour $M_{20} > 10$ on considère la solution comme possible; et si M_{20} et $F_{20} > 20$ alors la solution est très probable. Si le volume de la molécule est connu, le rapport volume de la maille sur volume de la molécule doit être un nombre proche d'un entier compatible avec la multiplicité de la maille cristalline. Par exemple dans le cas monoclinique, on a, quel que soit le groupe ponctuel, des opérations de symétrie générant un nombre pair de points équivalents: le nombre de molécules dans une maille monoclinique doit donc être pair. Si la masse volumique ρ est connue, on peut également déduire le nombre Z de molécules par maille à l'aide de la relation:

$$Z = \frac{\rho V N}{M}$$

avec ρ en g.cm^{-3} , V le volume de la maille en cm^3 , N le nombre d'Avogadro, et M la masse molaire de la molécule en g.mol^{-1} . La détermination de ρ se fait expérimentalement par différentes méthodes, selon la nature du matériau étudié, décrites par Tutton [26], Reilly & Rae [27], et Masson [28].

Les solutions possibles seront alors affinées (détail dans le paragraphe suivant) pour vérifier réellement leur validité. Malgré tout cela, il n'est pas impossible que la maille obtenue ne soit qu'une maille multiple de la maille réelle.

V - Affinement des paramètres de maille : FULLPROF [29] en « profile matching »

Le but de cette étape est de vérifier si la ou les mailles trouvées précédemment sont les bonnes et d'affiner, le cas échéant, les paramètres de maille. Cela permettra aussi d'extraire les informations nécessaires à l'étape suivante de résolution structurale.

La méthode d'affinement que nous avons utilisée est basée sur la méthode de « *profile fitting* » proposée pour la première fois par Pawley [30] pour analyser les données de diffraction de neutrons sur poudre. Cette méthode qui utilise tout le diagramme de poudre a pour but d'affiner les paramètres de maille sans connaître le modèle structural. Mais Pawley indiquait déjà la possibilité d'extraire les intensités intégrées afin de déterminer la structure. Les paramètres de maille approximatifs sont nécessaires pour commencer l'affinement. Cela permet d'imposer des contraintes sur les positions des raies de diffraction, positions ajustées lors de l'affinement des paramètres de maille. La précision sur les angles des réflexions pourra aller jusqu'à 0.0004° [31], permettant ainsi de voir si la maille trouvée est correcte. Dans cette méthode, les paramètres de profil et de maille sont affinés par moindres carrés [32]. Les intensités sont calculées pour chaque réflexion hkl indépendamment des autres. La méthode proposée initialement par Pawley a été étendue à la diffraction des rayons X [33], et améliorée par Armel Le Bail [34]. La méthode de Le Bail ne nécessite pas d'introduire les intensités de chaque réflexion dans la procédure d'affinement. Au cycle initial, toutes les réflexions sont affectées de la même valeur d'intensité, puis ces intensités sont ajustées par itération au diagramme expérimental lors des cycles suivants. Cette procédure est plus stable et plus efficace que celle proposée initialement par Pawley, mais elle ne donne pas d'écart-type pour les intensités.

L'affinement Le Bail utilise le diagramme de diffraction en entier comme la méthode de Rietveld. La procédure est basée sur l'affinement par moindres carrés des intensités calculées en chaque point de mesure par rapport au diagramme de poudre enregistré. Au point x_i , l'intensité est calculée par [35] :

$$Y(x_i)_{calc} = B(x_i) + \sum_j I_j P(x_i - T_j)_j$$

où $B(x_i)$ est l'intensité du fond continu, I_j est l'intensité intégrée de la $j^{\text{ième}}$ réflexion, T_j est la position du maximum du pic, $P(x_i)_j$ est la fonction de profil utilisée. Dans l'affinement par moindres carrés, I_j et T_j sont affinés ensemble avec le fond continu (habituellement inclus dans l'affinement) et les paramètres de profil de $P(x)_j$.

En affinant par moindres carrés, Δ est minimisé [36]:

$$\Delta = \sum_{i=1}^N w_i [Y(x_i)_{obs} - Y(x_i)_{calc}]^2$$

où N est le nombre de points observés, w_i est le poids du $i^{\text{ième}}$ point, et $Y(x_i)_{obs}$ est l'intensité observée. Le poids statistique $w_i = \sigma_i^{-2}$ (avec $\sigma_i^2 = 1/Y(x_i)_{obs}$) est souvent utilisé.

Cette technique permet de résoudre, en partie, le problème du recouvrement des réflexions. Lorsque la séparation entre deux pics est supérieur à la moitié de leur largeur, alors le « *profile fitting* » les déconvolue correctement. Les avantages de cette technique sont multiples :

- les paramètres de maille seront affinés avec une grande précision
- l'analyse est rapide, puissante et simple

Le « *profile fitting* » permet également d'affiner le profil des raies, leur intensité et le fond continu. La précision sur les intensités de chaque réflexion hkl est excellente (jusqu'à 0.2% pour de bonnes données [37]) de part le fait qu'il n'y a pas de modèle structural et le programme donnera à l'intensité la valeur arbitraire permettant la minimisation entre diagrammes expérimental et calculé.

Il convient, pour un affinement, de respecter quelques règles qui peuvent permettre d'éviter quelques pièges. Il est indispensable d'introduire dans le fichier d'entrée :

- les valeurs précises des paramètres de maille trouvés précédemment ;
- de commencer les affinements avec un groupe d'espace n'entraînant aucune extinction systématique pour le système cristallin ;
- des points de fond continu suffisamment nombreux et bien réparti pour bien le représenter (fond continu extrait de l'étape précédente de recherche de la position précise des raies de diffraction ou de la commande « AUTOMATIC BACKGROUND » dans WINPLOTR) ;
- des valeurs « standards » des paramètres de profil dépendant du diffractomètre utilisé pour l'expérience.

Le choix de l'intervalle angulaire pour l'affinement a également son importance : il faut prendre toutes les premières raies jusqu'à ce que les intensités des raies individuelles ne soient plus exploitables, c'est-à-dire dès lors que l'on a un continuum de raies. Les paramètres à affiner doivent être libérés successivement et non tous en même temps, sinon l'affinement risque fort de diverger ou tout du moins ne pas converger vers la solution optimale. L'ordre des paramètres à relâcher lors de l'affinement n'est pas immuable et peut être bien plus efficace s'il est adapté aux résultats obtenus jusque là (comparaison visuelle du diagramme calculé et expérimental). Si un paramètre a déjà été affiné, il n'est pas impératif qu'il soit dans les premiers à être libéré. Néanmoins ces paramètres ont des importances différentes sur l'affinement. On peut donc préconiser l'ordre suivant, dans FULLPROF (logiciel disponible dans le pack WINPLOTR), pour relâcher les paramètres en considérant que toute information obtenue précédemment a été introduite dans le fichier de départ:

- d'abord, on ajuste au mieux les intensités des réflexions,
- le zéro et les paramètres de maille,
- les points du fond continu, qui doivent être répartis régulièrement sur l'intervalle angulaire utilisé,
- les paramètres de largeur de raie U V W (fonction pseudo-Voigt utilisée),
- les paramètres de forme de raie η et X (fonction pseudo-Voigt),
- enfin les paramètres d'asymétrie.

On peut considérer qu'une étape est achevée lorsque les facteurs de reliabilité convergent et se stabilisent.

Cette étape permet de vérifier si la maille introduite au départ est bien la bonne. En effet, si ce n'est pas le cas, alors il y aura un très mauvais accord entre les diagrammes calculé et expérimental et généralement, on pourra voir des raies observées ne correspondant à aucune raie calculée.

En examinant les intensités des réflexions, on peut en déduire à partir des conditions systématiques d'extinction, les groupes possibles. Cela permet de réduire grandement le nombre de groupes possibles et parmi ceux étant possible, les plus courants seront à essayer en premier [38] (pour les matériaux organiques, cinq groupes d'espace représentent 75% des structures déterminées et seize groupes, 90%...).

Avant de passer à l'étape suivante, nous pouvons examiner certaines banques de données tel que PDF-2 (Powder Diffraction File), ICSD (si le produit est inorganique), ou CDS (si le produit est organique ou organométallique) avec ces nouvelles données que sont les paramètres et le volume de maille. Si ICSD ou CDS ne donnent pas de résultats, la consultation de la banque CRYSTAL DATA du N.I.S.T. s'impose alors.

VI - Recherche du modèle structural

Dans cette partie, nous allons essayer d'obtenir la répartition des atomes dans la maille à partir des intensités mesurées sur le diagramme de poudre. Pour cela, il est nécessaire de connaître précisément les paramètres de maille, la composition chimique des molécules de la maille (espèces atomiques présentes, leur nombre, et les liaisons entre atomes), et le nombre de molécules dans la maille (détermination de Z).

Les différents logiciels qui seront utilisés nécessitent des informations fiables pour réussir la détermination du modèle structural. Les informations utiles pour l'étape de détermination du modèle structural *ab initio* sont :

- soit les valeurs des intensités pour chaque réflexion hkl [39],
- soit les points de fond continu et les valeurs des paramètres de profil,

selon les programmes qui seront utilisés en plus des paramètres de maille, du groupe d'espace et de la composition chimique de la maille.

VI-1 Recherche des informations structurales disponibles

La première chose à faire pour résoudre une structure, est de regarder s'il existe une structure déjà résolue, proche du composé que l'on étudie (composés présentant un polymorphisme ou molécule présente dans un complexe cristallin). Cela peut permettre de simplifier fortement la recherche si on a une conformation de départ de la molécule. En effet, en général, les molécules changent peu de conformation entre deux structures cristallines.

VI-2 Méthodes directes et fonction de Patterson : logiciel EXPO

Si aucune structure proche n'est connue, deux méthodes rapides sont possibles et sont les mêmes que celles utilisées en diffraction sur monocristal : les méthodes directes [40][41] et la fonction de Patterson [42][43]. On peut appliquer ces deux méthodes par l'intermédiaire des logiciels SHELX97 [44], SIRPOW [45] [46], ou EXPO [47].

Les méthodes directes sont issues des études sur monocristal et adaptées aux poudres. Elle a été proposée au départ par Hauptman & Karle [48]. Elle essaye de déterminer directement la phase du facteur de structure à partir des intensités. Les méthodes directes se révèlent particulièrement adaptées dans le cas des molécules lorsque les atomes ont un nombre voisin d'électrons. De nombreux logiciels basés sur cette méthode sont disponibles : ils sont efficaces et pratiques pour résoudre rapidement le problème de la phase. L'avantage de cette méthode est d'être très rapide et de ne nécessiter que peu d'informations de départ (juste les intensités intégrées I_{hkl}). Par contre, dans le cas des poudres, elle est vite limitée au niveau de la taille des molécules : elle ne peut être utilisée que pour les structures cristalline comportant peu d'atomes.

Pour notre part, nous avons utilisé les méthodes directes avec le logiciel Expo (gratuit sur www.ccp14.ac.uk). Une fois les paramètres de maille affinés, on peut essayer de

déterminer la structure avec ce logiciel. Il faut pour cela introduire les paramètres de maille, le groupe d'espace, le contenu de la maille (nombre d'atomes de chaque espèce dans la maille), le diagramme de poudre enregistré et enfin la longueur d'onde du rayonnement. EXPO peut alors procéder à la résolution structurale en suivant plusieurs étapes :

1. EXPO divise le domaine angulaire en trois parties et sélectionne un pic individuel pour la détermination des paramètres de profil
2. Il calcule un fond continu (on peut y ajouter ou enlever des points pour l'améliorer)
3. Il affine alors les différents paramètres (maille, profil) en utilisant le « profile fitting »
4. Il essaie alors de déterminer la structure
5. Si une solution est trouvée, on peut alors l'affiner par la méthode de Rietveld directement avec le programme EXPO.

On pourra reprocher aux programmes utilisant les méthodes directes d'être très automatisés, car on ne peut quasiment pas intervenir sur le déroulement de la détermination en cas de problème. Mais surtout, ils sont limités dans le nombre d'atomes composant l'unité asymétrique : dans nos études de matériaux moléculaires, aucune des structures résolues n'a pu être déterminée par ces programmes. Néanmoins, il est très intéressant de les essayer car ils peuvent donner la solution structurale en quelques minutes, ce qui en fait leur principal avantage.

Dans le cas des méthodes directes, il est courant d'obtenir, non pas la structure entière, mais seulement une partie des atomes bien placés. Pour permettre de localiser les atomes manquants ou mal placés, on peut utiliser la synthèse Fourier différence (logiciel SHELXL 97 [49]) qui permet en calculant les déficits en électrons dans la maille, de retrouver la totalité des atomes de la maille cristalline.

La méthode de Patterson est également issue de la résolution de structure sur monocristal. Elle permet de trouver d'abord la position des atomes les plus lourds et par Fourier différence, on peut placer les atomes plus légers (utilisation de la fonction de Patterson [50] [51]). Cependant, cette méthode n'est efficace que pour le cas des structures où il y a un nombre limité d'atomes lourds (beaucoup d'électrons pour ces atomes, donc excessivement visibles en diffraction X) par rapport au reste des atomes. La condition d'utilisation de la méthode de Patterson est définie par un critère comparant le poids des atomes lourds au poids des atomes légers :

$$r = \frac{\sum_{at.lourds} Z^2}{\sum_{at.légers} Z^2} ; \text{ si } r > 1 \text{ alors la fonction de Patterson peut être utilisée [52] [53] [54].}$$

Si ces deux méthodes ne donnent pas de résultats, il faut alors essayer des techniques plus récentes et mieux adaptées aux poudres.

VI-3 Les méthodes de l'espace direct (recuit simulé et minimisation d'énergie)

Les méthodes de l'espace direct n'ont été développées que récemment (lors de ces 15 dernières années). La stratégie des méthodes travaillant dans l'espace direct consiste à placer les atomes ou les molécules dans la maille cristalline, à simuler le diagramme de diffraction donné par cette structure et à le comparer avec l'expérience [55]. Si cette structure calculée donne un meilleur accord avec l'expérience que la précédente, alors elle est gardée. On arrivera ainsi à la solution optimale pour un nombre suffisant d'essais et cette solution pourra alors être introduite dans un logiciel d'affinement de Rietveld pour vérifier sa qualité. Tous les paramètres autres que ceux d'intensité (paramètres de maille et zéro, paramètres de profil, points de fond continu) doivent être connus et fixés, pour limiter le nombre de degrés de liberté.

VI-3 a) Les méthodes de minimisation d'énergie

Cette méthode est particulièrement utilisée pour obtenir des modèles de structure cristalline dans le cas des solides organiques. Elle est basée sur la minimisation de l'énergie intermoléculaire. Cette énergie est calculée en utilisant des potentiels atome-atome [56].

La procédure de résolution des structures cristallines des composés moléculaires à l'aide de cette méthode comprend les étapes suivantes [57] :

- Indexation du diagramme de diffraction de poudre et détermination du groupe d'espace,

- Etablissement des géométries moléculaires,
- Calcul des structures cristallines possibles par la minimisation de l'énergie du réseau cristallin,
- Calcul des diagrammes de diffraction de poudre pour ces structures cristallines possibles,
- Sélection de la solution la plus correcte par comparaison des diagrammes de diffraction de poudre calculé et expérimental,
- Ajustement global du diagramme de diffraction sur poudre par la méthode de Rietveld.

Il faut noter que si la maille cristalline du composé à étudier n'est pas connue, la méthode de minimisation de l'énergie peut être utilisée, mais cela nécessite un temps de calcul plus long. La figure suivante (**Figure 3**) représente les étapes successives pour résoudre une structure par la méthode de minimisation d'énergie.

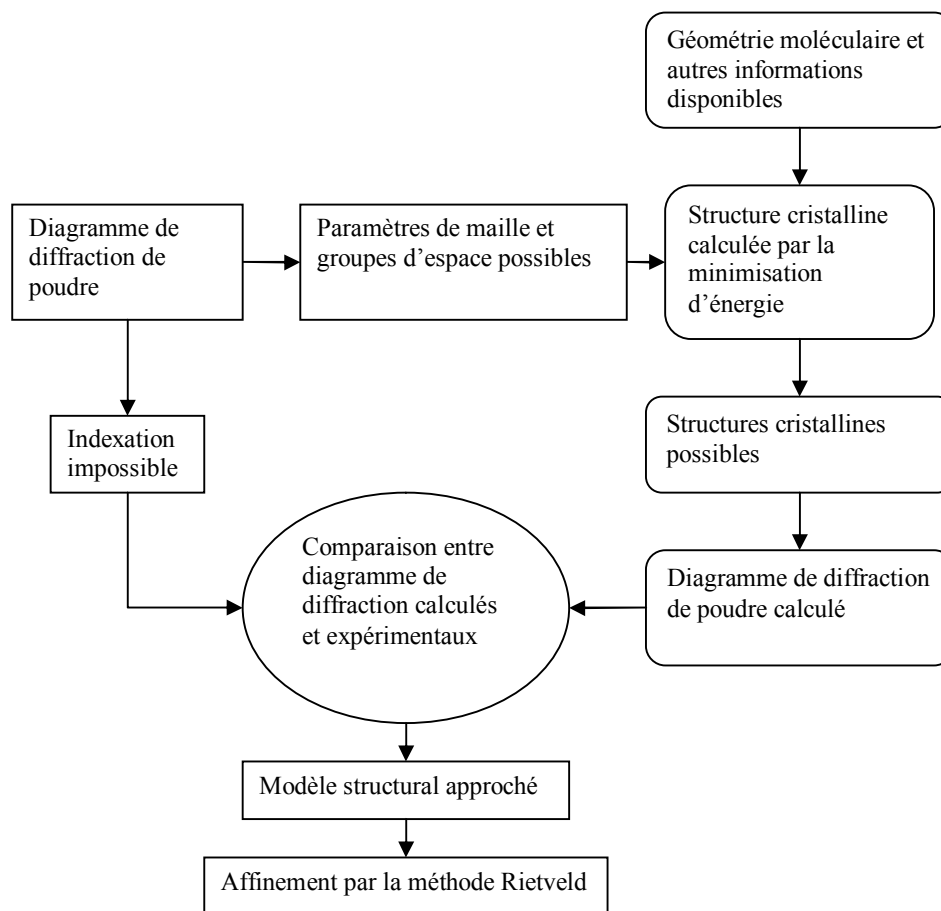


Figure 3 : Algorithme de la méthode de minimisation d'énergie

VI-3 b) Méthodes Monte-Carlo : logiciels ESPOIR et FOX

Les logiciels travaillant dans l'espace direct basés sur la méthode Monte-Carlo essaient des positions différentes pour les atomes, calculent le diagramme de diffraction associé, et gardent la meilleure configuration (celle qui minimise le facteur d'accord). L'inconvénient majeur ici est la lenteur de ces logiciels, car ils doivent explorer de façon systématique toutes les configurations : il faut donc un nombre très importants d'essais pour avoir une bonne configuration. Nous avons essayé deux logiciels pour résoudre nos structures : ESPOIR [58] (à télécharger sur www.cristal.org/sdpc/espoir) et FOX [59] (à télécharger sur <http://objcryst.sourceforge.net/Fox/index.html#download>). Dans ces deux logiciels, il y a la possibilité d'utiliser comme modèle structural, soit un ensemble d'atomes n'ayant aucune relation entre eux, soit l'utilisation de molécules permettant d'imposer des contraintes sur les distances, les angles de liaison et de torsion entre atomes. Cette deuxième option est à privilégier. En effet, ces contraintes restreignent considérablement le nombre de degrés de liberté, notamment pour les structures ayant un grand nombre d'atomes dans l'unité asymétrique, et permet d'obtenir bien plus vite la solution.

La procédure à chaque cycle de la méthode Monte-Carlo est la suivante (**Figure 4**) :

1. on commence à partir d'une structure de départ aléatoire (atomes placés au hasard dans la maille ou molécules introduites par l'utilisateur placées au hasard dans la maille) par générer une structure d'essai. Les possibilités de modification pour donner la structure d'essai sont aléatoires et concernent : les translations des atomes indépendants dans la maille; les translations et rotations des molécules (modifications du centre de gravité de la molécule et des angles d'Euler φ , θ , ψ) dans la maille et modification de la conformation des molécules (relâchement possible des contraintes sur les distances inter-atomiques, angles de liaison et de torsion).
2. l'accord entre le diagramme de diffraction calculé pour la structure d'essai et le diagramme expérimental est évalué en utilisant un critère tel que le facteur de fiabilité de profil pondéré R_{WP} .
3. la structure d'essai est donc acceptée ou rejetée en considérant la différence Z entre le R_{WP} de la structure d'essai et celui de la structure de départ :
$$Z = R_{WP}(\text{structure d'essai}) - R_{WP}(\text{structure de départ}).$$

Si Z est négatif la structure d'essai est acceptée comme structure de référence (nouvelle structure d'essai). Si Z est positif, la structure d'essai est acceptée avec une probabilité $\exp(-Z/s)$ qui permet de sortir d'un minimum relatif (où s est le facteur d'échelle convenable). Si la structure d'essai est rejetée, la structure de référence restera la même (même structure de départ).

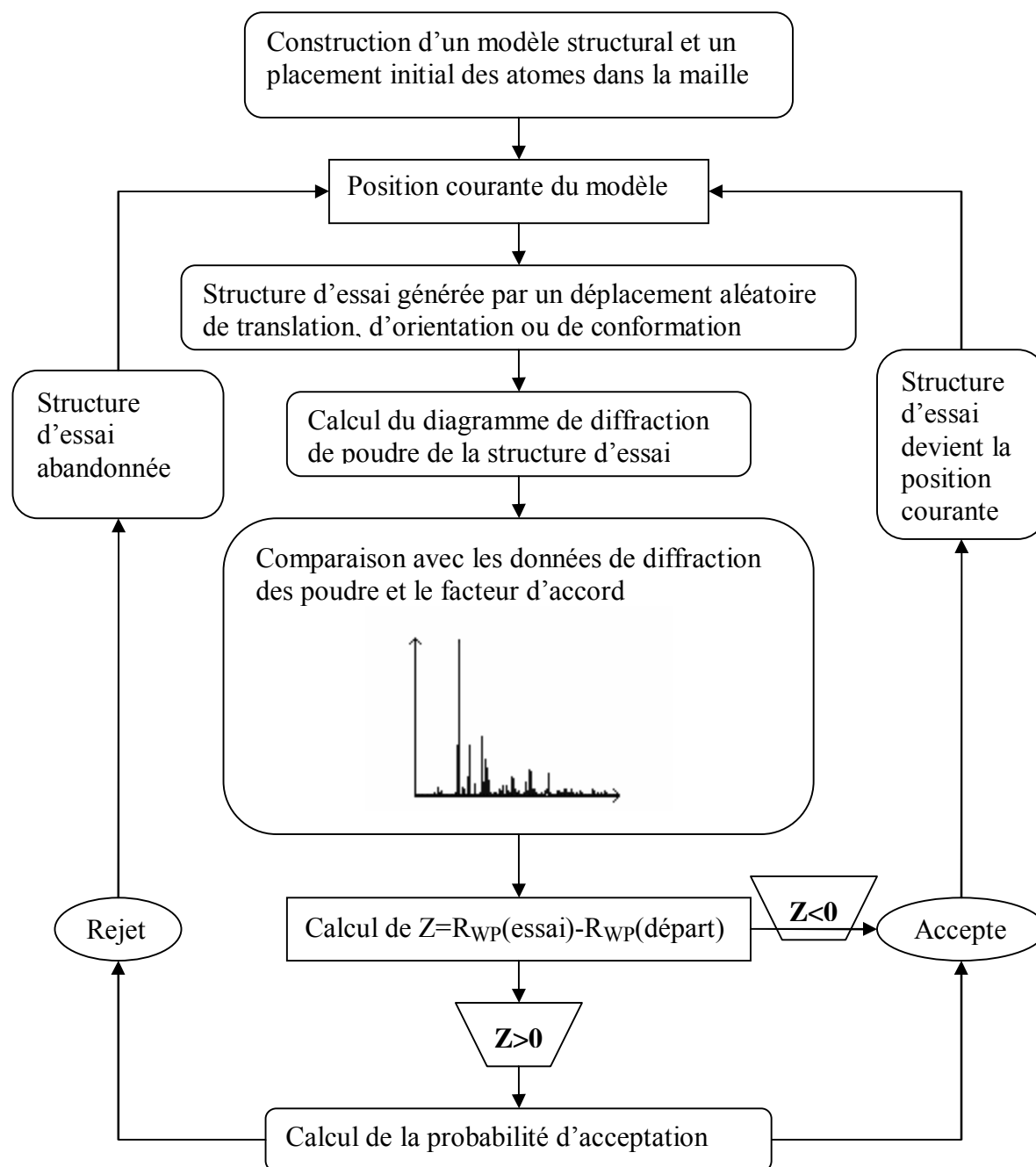


Figure 4 : Représentation schématique des étapes nécessaires pour un cycle de Monte Carlo.

Nous avons utilisé pour nos résolutions de structure deux programmes différents basés sur la méthode de Monte-Carlo. ESPOIR, qui, à partir de la liste des intensités intégrées I_{hkl}

extraites antérieurement, recherche la meilleure configuration. L'inconvénient majeur d'ESPOIR est le fait qu'il ne travaille qu'avec les intensités intégrées et non avec tout le diagramme de poudre comme le fait FOX. En effet, l'affinement avec contrainte de maille (méthode Le Bail) permet d'obtenir les intensités intégrées lorsqu'il y a un chevauchement des raies. Néanmoins, même si cette méthode est la plus performante dans l'extraction des intensités intégrées, elle ne la résout pas complètement à cause du chevauchement des raies. C'est pour cela qu'ESPOIR trouve vite ses limites, car si les intensités sont trop approximatives, la structure deviendra difficile à extraire. FOX, quant à lui, travaille sur les intensités de chaque point du diagramme, ce qui résout le problème de recouvrement des raies.

Pour utiliser ESPOIR et FOX, il est nécessaire d'avoir une configuration de départ de la molécule. Dans le cas de matériaux présentant un polymorphisme, et la structure de l'une des phases a été résolue, on peut utiliser la configuration de la molécule dans cette phase. On peut également prendre comme configuration de départ, celle d'une molécule proche de la molécule étudiée (lorsque, par exemple, les deux molécules ne diffèrent que d'un radical). Une dernière solution consiste à prendre la configuration de la molécule obtenue par un calcul de minimisation de l'énergie de la molécule libre (logiciel HYPERCHEM, par exemple). FOX permet de faire varier la position des molécules, ainsi que certaines distances, ou certains angle de liaison ou de torsion dans les molécules suivant la volonté de l'utilisateur. Ces contraintes permettent de garder une structure proche de la réalité. FOX peut faire varier, en plus des conformations moléculaires, les facteurs d'agitation thermique pour chaque espèce atomique ou encore l'orientation préférentielle et ainsi corriger certains effets importants de modification d'intensité. Il est néanmoins indispensable d'avoir réussi l'étape précédente d'affinement en « *profile matching* » et d'avoir obtenu de bonnes valeurs pour les points du fond continu, les paramètres de maille, et les paramètres de profil U, V, W, η , X pour que FOX puisse calculer le diagramme de poudre avec les modèles structuraux essayés et ainsi le comparer au diagramme expérimental. Il faut également essayer les différents groupes d'espace possibles pour avoir la solution structurale.

L'algorithme de recherche de structure de FOX est basé sur la technique de recuit simulé « *temperature annealing* » [60], c'est-à-dire basée sur la méthode Monte-Carlo mais avec des amplitudes de variation des mouvements diminuant au fur et à mesure de la recherche.

VII - Affinement structural méthode de Rietveld [61] (logiciels DEBVIN et FULLPROF)

Une fois le modèle structural de départ déterminé, on peut passer à l'ultime étape, qui est l'affinement des différents paramètres par la méthode Rietveld [62] [63]. C'est une technique d'affinement et non de recherche du modèle structural : la structure approximative du cristal est indispensable pour commencer l'affinement. C'est la méthode la plus performante pour l'analyse des données de diffraction sur poudre quand la structure du composé est approximativement connue. Elle a permis une explosion de l'utilisation de la diffraction sur poudre.

L'affinement de Rietveld est d'une grande précision que ce soit pour les paramètres de la maille ou pour la position des atomes dans cette maille. Cette technique permet de faire varier tous les facteurs intervenant dans un diagramme de poudre. On pourra ainsi affiner les paramètres de maille, le zéro ; les paramètres donnant les intensités des raies tels que la position des atomes dans la maille, les facteurs d'agitation thermique et d'orientation préférentielle ; les paramètres de profil de la fonction utilisée (paramètres de forme, de largeur), éventuellement l'asymétrie ; et enfin affiner les points du fond continu. L'affinement de tous ces paramètres se fera pour obtenir le meilleur accord entre diagramme calculé et expérimental par la méthode des moindres carrés.

Pour un affinement optimal de la structure cristalline, nous sommes passés par deux programmes différents et complémentaires : DEBVIN [64] (téléchargeable gratuitement sur www.ccp14.ac.uk/) et FULLPROF.

VII-1 Principe de la méthode de Rietveld

L'intensité en tout point, calculée par la méthode de Rietveld, est comparée à l'intensité observée en ajustant les paramètres de maille et le zéro qui définissent les positions angulaires des raies, les intensités des points de fond continu, et les paramètres de profil comme dans l'affinement Le Bail. Mais ici les intensités des raies ne sont plus arbitraires et sont affinées en ajustant les paramètres d'agitation thermique, d'orientation préférentielle,

mais surtout les positions des atomes dans la maille. A partir du modèle structural de départ obtenu avec FOX, la méthode Rietveld donnera la structure précise.

Au départ de l'affinement, il est fortement conseillé de reprendre précisément toutes les informations obtenues jusqu'ici : c'est-à-dire le fond continu, le zéro, les paramètres de maille et de profil obtenus lors de l'affinement Le Bail et la structure déterminée lors de l'étape précédente. Cela permettra de voir très vite s'il y a des problèmes dans l'affinement et à quel type de paramètres ils sont dus. Le domaine angulaire pris pour effectuer l'affinement de Rietveld doit comprendre les premières raies jusqu'à ce qu'il y en ait suffisamment pour avoir une bonne résolution sur le positionnement des atomes.

L'expression de l'intensité calculée y_{ci} en un angle $2\theta_i$, pour une poudre contenant plusieurs phases Φ est :

$$y_{ci} = y_{bi} + \sum_{f=1}^{phases} S_f \sum_k j_{fk} \cdot Lp_{fk} \cdot P_{fk} \cdot A_{fk} \cdot T_{fk} \cdot |F_{fk}|^2 \cdot \Omega_{ifk}$$

où y_{bi} est l'intensité du fond continu en $2\theta_i$

S_Φ est le facteur d'échelle de la phase Φ

$j_{\Phi k}$ est la multiplicité de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ

$Lp_{\Phi k}$ est le facteur de Lorentz-polarisation de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ

$P_{\Phi k}$ est la fonction d'orientation préférentielle des cristallites de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ

$A_{\Phi k}$ est la fonction d'asymétrie de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ

$T_{\Phi k}$ est le facteur de transmission de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ

$F_{\Phi k}$ est le facteur de structure de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ qui a pour formule :

$$F_k = \sum_j N_j \cdot f_j \cdot \exp[2ip(hx_j + ky_j + lz_j)] \cdot \exp\left(-\frac{B_j \sin^2 q_k}{I^2}\right)$$

avec x_j, y_j, z_j les coordonnées réduites de l'atome j , B_j est son facteur d'agitation thermique, f_j son facteur de diffusion atomique et N_j son taux d'occupation

$\Omega_{i\Phi k}$ décrit la fonction de profil de raie de la $k^{i\text{ème}}$ réflexion de la phase Φ .

La première sommation s'effectue sur l'ensemble des phases présentes dans l'échantillon et la seconde est faite sur les réflexions k de chaque phase ayant une contribution à l'angle $2\theta_i$.

Pour l'affinement de nos structures cristallines, nous avons utilisé deux programmes basés sur la méthode de Rietveld : DEBVIN et FULLPROF.

VII-2 Logiciel DEBVIN

DEBVIN travaille avec des coordonnées généralisées et non réduites. C'est-à-dire qu'un atome peut être déplacé dans la maille, non pas par rapport à ces coordonnées dans la maille, mais par rapport aux autres atomes de la molécule. Cela permet d'affiner le diagramme en libérant les valeurs de distances, d'angles de liaison, et d'angles de torsion au sein de la molécule. On a aussi moins de paramètres à faire varier pour affiner la structure, surtout dans le cas des molécules avec de nombreux atomes. DEBVIN permet également d'affiner le fond continu, les paramètres de maille et de profil, ainsi que les facteurs d'agitation thermique par espèce chimique et l'orientation préférentielle des cristallites. On introduira ici les atomes d'hydrogène qui peuvent être placés de façon géométrique. En effet, compte tenu de leur faible influence sur le diagramme de poudre, on ne peut affiner leur position et on doit les fixer par rapport au reste de la molécule.

VII-3 FULLPROF en affinement de Rietveld

FULLPROF travaille avec les coordonnées atomiques réduites, mais on a quand même la possibilité d'imposer des contraintes sur les distances interatomiques et sur les angles de liaisons de la molécule [65]. L'avantage de FULLPROF par rapport à DEBVIN est la qualité de l'affinement du profil : on peut prendre plus de points de fond continu et sélectionner des fonctions de profil plus complexes.

L'affinement de Rietveld par FULLPROF permet d'affiner :

- Les points du fond continu,

- La position des raies de diffraction ainsi que les décalages systématiques en 2θ (le zéro et éventuellement les « *shifts* »),
- Les paramètres de profil U, V, W, η, X , et l'asymétrie si on travaille avec la fonction de Caglioti et un profil pseudo-Voigt; ou si on utilise la fonction pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings, U, X, G_s, Y dans le cas isotrope ou alors $G_s, Y_{ij}, Shkl$ dans le cas anisotrope et qui permet de retrouver la forme moyenne des cristallites ainsi que leur déformation,
- Les facteurs d'agitation thermique, l'orientation préférentielle et la position x, y, z des atomes dans la maille, mais en imposant des contraintes relâchées sur les distances et les angles interatomiques afin de garder la structure de la molécule.

Même s'il n'y a pas d'ordre immuable dans les opérations à réaliser lors de l'affinement Rietveld, ceux-ci ont néanmoins été réalisés suivant cette trame :

- Par DEBVIN, on affine :
 1. le facteur d'échelle
 2. les intensités du fond continu
 3. les paramètres de position de raie : le zéro et les paramètres de maille
 4. les facteurs d'intensités que sont l'orientation préférentielle et l'agitation thermique
 5. les paramètres de profil : U, V, W , et η (fonction de profil pseudo-Voigt)
 6. la position des molécules dans la maille ($x, y, z, \varphi, \theta, \psi$)
 7. enfin les angles de liaison et de torsion dans les molécules suivant leur importance en objets diffractants
- Par FULLPROF, en reprenant les valeurs de DEBVIN, on affine :
 1. le facteur d'échelle
 2. les intensités du fond continu
 3. les paramètres de position de raie : le zéro et les paramètres de maille
 4. les facteurs d'intensités que sont l'orientation préférentielle et l'agitation thermique
 5. les paramètres de profil : U, V, W , puis η, X , et enfin l'asymétrie
- On utilise alors la fonction de profil pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings, on affine :
 1. le facteur d'échelle et le fond continu

2. les paramètres de profil G_S et Y_{00}
 3. les paramètres de profil de taille Y_{ij}
 4. les paramètres de profil de déformation S_{hkl}
 5. le zéro, les paramètres de maille, l'orientation préférentielle, et l'agitation thermique
 6. l'asymétrie
 7. enfin la structure avec les positions des atomes dans la maille (x, y, z), tout en imposant des contraintes sur les distances et les angles de liaison des molécules
- Il faut alors faire des allers et retours entre DEBVIN et FULLPROF pour placer géométriquement les atomes d'hydrogène. En effet, du fait du faible pouvoir diffuseur des atomes d'hydrogène, leur position ne peut être affinés par rapport au diagramme de diffraction. Après chaque modification de la position des atomes dans FULLPROF, il faut replacer les atomes d'hydrogène par rapport à cette nouvelle structure en utilisant DEBVIN qui définit la position des atomes d'hydrogène non pas par rapport à sa position dans la maille, mais par rapport à l'atome auquel il est lié.

On pourra également placer les atomes d'hydrogènes en utilisant la minimisation de l'énergie du cristal. Cela permet d'avoir des positions plus physiques que les simples considérations géométriques. On utilisera principalement des calculs de minimisation d'énergie pour placer des atomes d'hydrogène impliqués dans des liaisons hydrogène. La fonction potentielle à minimiser du logiciel DL_POLY [66] adaptée aux carbohydrates est donnée par l'équation suivante [67] :

$$V(q) = \sum k_b (b - b_0)^2 + \sum k_q (q - q_0)^2 + \sum k_f [1 + \cos(nf - d)] + \sum_{i \neq j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{e r_{ij}} \right)$$

où q sont les coordonnées internes ; k_b , k_θ et k_Φ sont les constantes de forces à déterminer ; b est la longueur des liaisons ; θ est l'angle de liaison ; Φ est l'angle de torsion ; r_{ij} est la distance de séparation entre les atomes non liés i et j ; n est un nombre de périodicité ; δ est un facteur de phase ; q_i est la charge partielle atomique ; b_0 et θ_0 étant les valeurs à l'équilibre. A_{ij} et B_{ij} sont des constantes qui dépendent de la nature des atomes i et j .

Les valeurs des paramètres affinés avec FULLPROF sont données avec leur déviation standard [68], ce qui permet de voir l'incertitude sur chacun des paramètres. Il convient de

vérifier les valeurs trouvées à l'issue des affinements car elles doivent être physiquement acceptables, sans quoi, il faudra les fixer à une valeur raisonnable. On peut aussi utiliser de contraintes pour contrôler l'affinement et éviter la divergence. Ces contraintes peuvent être de deux sortes :

- les contraintes strictes, ou rigides, lorsque le paramètre ne peut en aucun cas sortir de l'intervalle prédéfini par l'utilisateur
- et les contraintes relâchées, ou souples, lorsque le paramètre peut dépasser les limites, mais ce dépassement impose un accroissement du facteur d'accord.

Les progrès de l'affinement structural peuvent être évalués à chaque étape au moyen des facteurs de reliabilité, mais aussi en regardant la figure superposant les diagrammes de poudre expérimental, et calculé, ainsi que la courbe différence entre les deux. Cela peut permettre de voir rapidement les imperfections éventuelles de l'affinement pour pouvoir ensuite essayer de les corriger.

VIII - Informations disponibles issues de la détermination structurale

VIII-1 Cartes de différence de densité électronique

Afin de vérifier notre modèle structural, en plus des facteurs d'accord, on peut regarder les cartes de Fourier différence [69] par l'intermédiaire du programme SHELX, qui calcule et montre les surplus ou les lacunes en densité électronique dans la maille entre la valeur calculée à partir de la structure trouvée, et celle déduite des intensités des raies de diffraction du diagramme expérimental. Il faut que ces creux ou pics de densité électroniques soient faibles, car, il se pourrait qu'un ou plusieurs atomes soient mal placés dans la maille. On essaiera d'obtenir des écarts maximums entre densité expérimentale et calculée inférieurs à $0,3 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$, ce qui correspond à la valeur caractéristique d'un mauvais positionnement d'un atome d'hydrogène. Pour cela, il convient d'avoir bien affiné le diagramme de poudre pour pouvoir comparer les intensités calculées et expérimentales de la phase. Il est également indispensable de prendre en compte suffisamment de raies hkl pour avoir une carte de qualité.

En effet, ce nombre déterminera directement la résolution de la carte : la résolution cristallographique est inversement proportionnelle au nombre de raies.

VIII-2 Paramètres de maille

La connaissance des paramètres de maille ainsi que du groupe d'espace permettra, par la suite pour les études de diffraction, de retrouver rapidement si cette structure est présente dans l'échantillon.

VIII-3 Structure cristalline

La structure ayant été résolue, on pourra alors comparer les distances inter-atomiques et les angles de liaison des molécules [70] [71] pour ce composé et d'autres formes polymorphiques ou des structures proches (familles de molécules). On pourra repérer les principales différences structurales et les associer à des propriétés particulières de telle ou telle phase (ou molécule).

La structure cristalline trouvée peut être représentées en trois dimensions et en projection sur les plans de la maille par différents logiciels, pour notre part les représentations structurales proviendront du logiciel ORTEP [72]. La connaissance de la structure cristalline, en plus de permettre de retrouver la proportion de ce matériau dans l'échantillon, permettra d'analyser quelles sont les liaisons intermoléculaires présentes dans cette structure.

Les plus fortes de ces liaisons entre molécule sont les liaisons hydrogènes qui viennent d'une résonance entre deux positions d'un proton entre deux anions voisins fortement électronégatifs (O²⁻, F⁻). Elle a donc un caractère ionique marqué. On la retrouve dans l'eau, la glace, les sels hydratés, les polymères organiques (acides...) et inorganiques (notamment les liants hydrauliques tels que les ciments). Ces liaisons sont le ciment des matériaux moléculaires en fixant les molécules d'un cristal entre elles. Une autre possibilité de liaison intermoléculaire est la force de Van der Waals qui est bien plus faible que les liaisons hydrogènes. Les électrons mobiles dans les molécules peuvent engendrer une charge

temporaire à une extrémité : on a un dipôle fluctuant rapidement. Si une molécule voisine est moins polarisée, alors ses électrons seront attirés par la faible attraction de la première molécule. On aura un dipôle induit qui suivra de façon synchronisée les variations de charge. Les deux molécules sont alors liées par cette interaction dipôle-dipôle.

Connaissant maintenant précisément la position de chaque atome dans la maille, il suffit, par certains logiciels (SHELX par exemple), de rechercher les liaisons hydrogènes ou forces de Van der Waals possibles. La liaison hydrogène $X-H\cdots Y$ entre atome d'hydrogène (H), atome donneur (X) et atome accepteur (Y) répond à des critères sur les valeurs des distances entre ces atomes (distance maximale entre H et Y) et de l'angle de liaison X-H-Y. De même pour les interactions de Van der Waals qui nécessitent des conditions sur les distances inter atomiques et sur les angles.

VIII-4 Profil

En sélectionnant la fonction pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings du logiciel FULLPROF, on a une information sur les dimensions moyennes et sur la déformation des cristallites. Si on travaille en taille et déformation anisotrope on pourra ainsi retrouver la forme moyenne des cristallites et l'intensité de la déformation de la maille en trois dimensions. L'information sur la déformation peut être recoupée avec celle sur la structure cristalline et les liaisons hydrogènes. En effet, on s'attend à avoir dans les directions de forte densité atomique des valeurs de déformation faible, de même lorsqu'il y a une liaison hydrogène, le réseau atomique est plus fortement lié et donc moins sujet à la déformation. L'information sur la taille doit, elle, être en relation avec les valeurs des coefficients d'orientation préférentielle. Si l'orientation préférentielle est peu marquée, on doit retrouver pour les cristallites une forme plutôt isotrope. A l'inverse, si la valeur des coefficients de l'orientation préférentielle indique une forme de plaquette ou d'aiguille, cela doit pouvoir se retrouver avec la fonction de profil.

Références bibliographiques

-
- [1] Werner P.E. (1986) *Chemica Scripta*, 26A; 57-64
- [2] Young R.A. & Wiles D.B. (1982) *J. Appl. Cryst.*, 15; 430-438
- [3] Hill R.J. & Fisher R.X. (1990) *J. Appl. Cryst.*, 23; 462-468
- [4] Young R.A., Prince E. & Sparks R.A. (1982) *J. Appl. Cryst.*, 15; 357-359
- [5] Sudaranan K. & Young R.A. (1969) *Acta Cryst.*, B25; 1534
- [6] Rietveld H.M. (1969) *J. Appl. Cryst.*, 2 ; 65-71
- [7] De Wolff P.M. (1968) *J. Appl. Crystallogr.*, 1; 108-113
- [8] Smith G.S. & Snyder R.L. (1979) *J. Appl. Crystallogr.*, 12; 60-65
- [9] Roisnel T., Rodriguez-Carvajal J. (2001) *Materials science forum*, 378/381, no. 1; 118-123
- [10] Rodriguez-Carvajal J., Roisnel T. (1998) Fullprof 98 and WinPLOTR: New Windows 95/NT Application for Diffraction. Newsletter n°20
- [11] Shirley R. (1980) *Accuracy in Powder Diffraction*. Ed. S. Block & C.R. Hubbard, NBS Spec. Pub. No. 567 (Gaithersburg MA: US Dept of Commerce) pp 361-382
- [12] Louër D. (1992) *Accuracy in Powder Diffraction II*. Ed. E. Prince & J.K. Stalick; NIST Spec. Pub. No. 846 (Gaithersburg MA: US Dept of Commerce) pp 92-104
- [13] Runge C. (1917) *Phys. Z.*, 18; 509
- [14] Ito T. (1949) *Nature*, 164 ; 755
- [15] De Wolff P.M. (1957) *Acta Crystallogr.*, 10 ; 590
- [16] Visser J.W. (1969) *J. Appl. Crystallogr.*, 2 ; 89
- [17] Werner P.E. (1964) *Z. Kristallo.*, 120; 375-387
- [18] Werner P.E., Eriksson L. & Westdahl M. (1985) *J. Appl. Crystallogr.*, 18 ; 367-370
- [19] Kohlbeck F. & Hörl E.M. (1976) *J. Appl. Crystallogr.*, 9; 28
- [20] Kohlbeck F. & Hörl E.M. (1978) *J. Appl. Cryst.*, 11; 60-61
- [21] Louër D. & Louër M. (1976) *J. Appl. Crystallogr.*, 9; 28
- [22] Louër D. & Vargas R. (1982) *J. Appl. Crystallogr.*, 15; 542-545
- [23] Boultif A. & Louër D. (1991) *J. Appl. Crystallogr.*, 24; 987
- [24] Taupin D. (1973) *J. Appl. Cryst.*, 6; 380-385
- [25] Vand V. & Johnson G.G. (1968) *Acta Cryst.*, A24; 543-546
- [26] Tutton A.E. (1922) *Crystallography and practical crystal measurement*, Vol. 1 ; pp 625-639. London : Macmillan
- [27] Reilly J. & Rae W.N. (1954) *Physico-chemical methods*, Vol. 1, 5th ed.; pp. 577-608. New York: van Nostrand
- [28] Masson B. (1944) *Geol. Foeren. Stockholm Foerh.*, 66; 27-51
- [29] Rodriguez-Carvajal J., Fernandez-Diaz M.T., Martinez J.L. (1991) *Journal of physics. Condensed matter*, vol. 3, no. 19; pp 3215
- [30] Pawley G.S. (1981) *J. Appl. Cryst.*, 14; 357-361
- [31] Parrish W. & Huang T.C. (1980) *US Natl Bur. Stand. Spec. Publ. No 457* ; pp 95-110
- [32] Hughes E.W. (1941) *J. Am. Chem. Soc.*, 63; 1737
- [33] Toraya H. (1986) *J. Appl. Cryst.*, 19; 440-447
- [34] Le Bail A., Duray H., & Fourquet J.L. (1988) *Mat. Res. Bull.*, 23; 447-452
- [35] Parrish W. (1995) *International tables for crystallography (Vol. C)* ; pp 65-68. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [36] Langford J.I. & Louër D. (1996) *Rep. Prog. Phys.*, 59 ; 131-234

- [37] Parrish W. & Huang T.C. (1980) US Natl Bur. Stand. Spec. Publ. No 457 ; pp95-110
- [38] Wilson A.J.C. (1988) Acta Cryst., A44 ; 715
- [39] McCusker L. (1988) J. Appl. Cryst., 21; 305-310
- [40] Giacovazzo C. (1995) International tables for crystallography (Vol. B) ; pp 201-229. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [41] Noläng B.I. & Terenius L.E. (1980) Acta Chem. Scand., A34; 311-312
- [42] Rossmann M.G. & Arnold E. (1995) International tables for crystallography (Vol. B) ; pp 230-263. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [43] Berg J.E. & Werner P.E. (1977) Zeits. Krist., 145; 310-320
- [44] Sheldrick G.M. (1998) ShelX97-Programs for crystal structure analysis (release 97-2); Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany
- [45] Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Guagliardi A., Burla M.C., Polidori G., Camalli M. (1994) J. Appl. Cryst., 27 ; 435-436
- [46] Cascarano G., Favia L., & Giacovazzo C. (1992) J. Appl. Cryst., 25 ; 310-317
- [47] Altomare A., Burla M.C., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G.L., Giacovazzo C., Guagliardi A., Moliterni A.G.G., Polidori G., & Rizzi R. (1999) J. Appl. Cryst., 32 ; 339-340
- [48] Hauptman H. & Karle J. (1953). ACA Monograph No. 3. Dayton, Ohio: Polycrystal Book Service
- [49] Sheldrick G.M. (1998). ShelX97 – Programs for Crystal Structure Analysis (release 97-2)., Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany
- [50] Patterson A.L. (1934) Phys. Rev., 45; 763
- [51] Patterson A.L. (1934) Phys. Rev., 46; 372-376
- [52] Luzzati V. (1953) Acta Cryst., 6; 142-152
- [53] Woolfson M.M. (1956) Acta. Cryst., 9; 804-810
- [54] Sim G.A. (1961) Aspects of the heavy-atom method. In computing methods and the phase problem in X-ray crystal analysis, edited by R. Pepinsky, J.M. Robertson & J.C. Speakman; pp. 227-235. Oxford: Pergamon Press.
- [55] Harris D.K.M., Tremayne M., Lightfoot P. & Bruce P.G. (1994) J. Am. Chem. Soc., 116; 3543-3547
- [56] Perstin A.J. & Kitaigorodsky A.I. (1987) The atom-atom potential methode ; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
- [57] Schmidt M.U. (2000) Energy minimisation techniques. Workshop powder diffraction structure determination and refinement from powder diffraction data. Deutsche Gesellschaft für Kristallographie
- [58] Le Bail A. (2001) Materials Science Forum, 378-381; 65-70
- [59] Favre-Nicolin V. & Cerny R. (2002) J. Appl. Cryst., 35 ; 734-743
- [60] Newsam J.M., Deem M.W., & Freeman C.M. (1992) Accuracy in powder diffraction II. Ed. E. Prince & J.K. Stalick NIST Spec. Pub. No 846 (Gaithersburg MA : US Dept of Commerce) pp 80-91
- [61] Prince E. & Boggs P.T. (1995) International tables for crystallography (Vol. C) ; pp 594-604. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers
- [62] Rietveld H.M. (1967) Acta Cryst., 22; 151-152
- [63] Rietveld H.M. (1969) J. Appl. Cryst., 2; 65-71
- [64] Brückner S. & Immirzi A. (1997) J. Appl. Cryst., 30 ; 207-208
- [65] Waser J. (1963) Acta Cryst., 16 ; 1091
- [66] Smith W. & Forester T.R. (1996) J. Molec. Graphics, 14; 136-141
- [67] Ha S.N., Giammona A., Field M. & Brady J.W. (1988) Carbohydrate Res., 180; 207-221

-
- [68] Cruickshank D.W.J. (1965) Computing Methods in Crystallography, J.S. Rollet , Ed. Pergamon, Oxford; pp 112-114
- [69] Cochran W. (1951) Acta Cryst., 4 ; 408
- [70] Taylor R. & Kennard O. (1983) Acta Cryst., B39; 517
- [71] Cruickshank D.W.J. & Robertson A.P. (1953) Acta Cryst., 6; 698
- [72] C.K. Johnson (1965) ORTEP : A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations, Oak Ridge National Laboratory Rept., ORNL-3794

PARTIE II :

RESOLUTION DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DES PHASES I ET II DU PHENOBARBITAL

CHAPITRE I :

Présentation générale du phénobarbital

I – Propriétés pharmaceutiques du phénobarbital

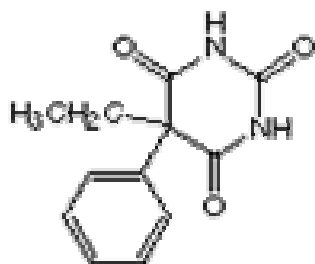
Le phénobarbital, également appelé phénobarbitone, phényl-éthylmalonyluree ou encore acide éthyl-phényl barbiturique, est un principe actif de l'industrie pharmaceutique permettant, notamment, le traitement de l'épilepsie.

Cette molécule est employée pour ses propriétés hypnogène, anti-convulsant, et inducteur enzymatique [1] [2]. Le phénobarbital diminue l'activité cérébrale et celle du système nerveux en augmentant l'inhibition des transmetteurs neurologiques. C'est une molécule anti-convulsive utilisée depuis un grand nombre d'années, et elle reste l'une des plus efficaces en plus d'être très peu chère [3].

Néanmoins, malgré son efficacité, le phénobarbital a de très nombreux effets secondaires indésirables tel que la dyschromatopsie, la somnolence [4] [5] [6] [7] [8] et des effets sur la descendance (toxicité périnatale, retard mental,...) [9] [10]. Il convient donc de l'utiliser avec modération, en vérifiant bien les précautions d'emploi [11] [12] et contre-indications [13].

II – Propriétés chimiques du composé

La formule chimique du phénobarbital est 5-Ethyl-5-phényl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione (**Figure 1**). Le phénobarbital fait partie de la classe des barbituriques et des ureïdes.



Formule brute : $C_{12}H_{12}N_2O_3$

Masse molaire : $M=232,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Tc (température de fusion) : 175-179°C

Solubilité : acétone, éthanol, peu soluble dans l'eau

Figure 1 : Représentation 2D de la molécule de phénobarbital et propriétés

Le groupement pyrimidine ($C_4H_2N_2O_3$) domine la conformation de la molécule de phénobarbital : c'est le groupement qui est le plus imposant et celui sur lequel sont reliés les groupements phényle et éthyle. Mais ce groupement est surtout le plus intéressant chimiquement car il participe activement aux liaisons hydrogènes [14]. Le phénobarbital peut avoir des liaisons hydrogènes du type $N-H\cdots N$ ou $N-H\cdots O$.

Depuis que Fischer & von Mering ont découvert l'action hypnotique du barbital en 1903 [15], la relation entre structure chimique et action de la molécule active a largement été étudiée. Les structures, les propriétés physiques et chimiques, et l'activité pharmaceutique de plusieurs centaines de barbituriques différents ont été caractérisées [16]. Ces recherches montrent que pour avoir une activité hypnotique effective, un barbiturique doit être doublement substitué à la position C_5 par un éthyle, ou un groupe non planaire plus grand tel que les groupements allyle, isoamyle, phényle, ou cyclohexyle. L'activité hypnotique est généralement optimale pour des groupements liés au C_5 de 6 à 10 atomes de carbone [15]. Une seconde nécessité pour une action hypnotique est que le cycle pyrimidine puisse avoir un minimum de possibilités de liaisons hydrogènes.

Ces molécules ont des propriétés variées du fait du grand nombre d'association intermoléculaires possibles : des liaisons hydrogènes, des interactions de Van der Waals, dipôle-dipôle, et de transfert de charge peuvent être impliquées dans la cohésion des molécules. Ces nombreuses possibilités expliquent les capacités d'action de ces molécules actives. Il est également intéressant que les molécules barbituriques actives soient couramment polymorphiques dans leur structure cristalline et que les états solides forment des solutions et des composants binaires avec les autres barbituriques [17].

III – Polymorphisme du phénobarbital

De nombreuses études sur le polymorphisme des acides barbituriques ont été menées [18] [19] [20]. Ces molécules actives ont toutes de nombreuses phases, et parmi ces molécules, le dérivé qui possède le plus grand nombre de polymorphes est le phénobarbital

dont treize formes ont été recensées et étudiées par spectroscopie infra-rouge, diffraction X et DSC [21]. Six de ces phases cristallines sont stables et peuvent être obtenues pures [22] [23].

Les structures cristallines des acides barbituriques purs ont invariablement montré de fortes liaisons hydrogènes entre les molécules [24]. De plus, différentes études sur la structure cristalline d'acides barbituriques ont révélé des schémas de liaisons hydrogènes variés [25] [26] et cela, même entre polymorphes d'un même composé [27] [28]. Le haut degré de polymorphisme du phénobarbital suggère que l'étude de la structure de ce composé est intéressante pour comprendre le lien entre les liaisons hydrogènes et les propriétés physiques et chimiques.

Les mailles cristallines de cinq des phases du phénobarbital ont été recensées par Williams [29] :

Phase	Groupe d'espace	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	Z	Densité (g.cm ⁻¹)
I	P2 ₁ /n	6,800	47,174	10,695	–	94,18	–	12	1,352
II	P-1	6,784	23,537	10,794	91,89	94,43	89,03	6	1,354
III	P2 ₁ /c	9,534	11,855	10,794	–	111,56	–	4	1,360
V	P2 ₁ /c	12,66	6,75	27,69	–	106,9	–	8	1,362
XIII	Pbca	7,157	30,879	10,870	–	–	–	8	1,384

Seules les structures cristallines des formes III [30] et XIII [29] (cette dernière étant monohydrate) ont été résolues par diffraction X sur monocristal. La numérotation des phases du phénobarbital adoptée est celle de Mesley, Clements, Flaherty & Goodhead [31].

IV – Phases cristallines étudiées

Les phases cristallines dont nous avons déterminé la structure sont les deux plus stables: les phases I et II. Des études antérieures [32] ont été faites par spectroscopie infrarouge et diffraction X et révèlent une obtention de ces phases facile et pures.

La forme I du phénobarbital peut être obtenue en chauffant toutes les autres formes à une température supérieure à 150°C. Mais un échantillon stocké pendant deux mois à température ambiante revient à la forme II [31].

La forme II est la forme dans laquelle les échantillons commerciaux sont normalement obtenus et peut être produite en chauffant toutes les formes exceptée la I à 130-140°C. C'est apparemment la forme la plus stable à température ambiante [31]. Les spectres IR des formes I et II sont très proches mais peuvent être distingués.

Pour l'étape de la détermination de structure, la conformation de la molécule de phénobarbital prise est celle du complexe cristallin theophylline-phénobarbital [33].

Références Bibliographiques

-
- [1] Rogawski M.A. & Porter R.J. (1990) *Pharmacol. Rev.* ; 42, 224-286
- [2] (1989) *Epilepsia* ; 30, 17-25
- [3] Yeates D.G.R. & Palmer R.A. (1975) *Acta. Cryst.* ; B31, 1077
- [4] (1989) *Lettre du Pharmacologue* ; 9-3, 265-266
- [5] (1997) *CNS Drugs* ; 8, 492-509
- [6] Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F., & al. (1985) *N. Engl. J. Med.* ; 313, 145-151
- [7] Epstein R.S. (1980) *Am. J. Psychiatry* ; 137, 107-108
- [8] Mattson R.H., Cramer J.A. & McCutchen C.B. (1989) *Arch. Intern. Med.* ; 149, 911-914
- [9] Camfield C.S., Chaplin S., Doyle A.B. & al. (1979) *J. Pediatr.* ; 95, 361-365
- [10] Reinisch J.M., Sanders S.A., Mortensen E.L., Rubin D.B. (1995) *JAMA* ; 274, 1518-1525
- [11] (1977) *Presse Med.* ; 6, 3209
- [12] Patsalos P.N. & Duncan J.S. (1993) *Drug Saf.* ; 9, 156-184
- [13] Ito S. (2000) *N. Engl. J. Med.* ; 343, 118-126
- [14] R. Buchet & C. Sandorfy, *J. Phys. Chem.*, 87, 275-280 (1983)
- [15] Craven B.M., Vizzini E.A. & Rodrigues M.M. (1969) *Acta Cryst.*, B25, 1978-1993
- [16] Doran W.J. (1959) *Medicinal Chemistry. Vol IV.* New York : John Wiley
- [17] Brandstätter-Kuhnert M. & Vlachopoulos A. (1959) *Mikrochim. Acta*, p201
- [18] Fischer R. (1932) *Ber. dtsch. pharm. Ges.*, 270, 149-152
- [19] Fischer R. & Köfler A. (1932) *Ber. dtsch. pharm. Ges.*, 270, 207-214
- [20] Brandstätter M. (1942) *Z. Phys. Chem.*, A191, 227-240
- [21] Mesley R.J. , Clements R.L., Flaherty B. & Goodhead K. (1968) *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 329-340
- [22] Brandstätter-Kuhnert M. & Aepkers M. (1961) *Mikroskopie*, 16, 189-197
- [23] Brandstätter-Kuhnert M. & Aepkens M. (1962) *Mikrochim. Acta*, 1055-1074
- [24] Kim S.H. & Rich A. (1968) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, 60, 402-408
- [25] Singh C. (1965) *Acta Cryst.*, 19, 759-767
- [26] Bolton W. (1963) *Acta Cryst.*, 16, 166-173
- [27] Craven B.M. & Vizzini E.A. (1969) *Acta Cryst.*, B25, 1993-2009
- [28] Craven B.M. & Vizzini E.A. (1971) *Acta Cryst.*, B27, 1917-1924
- [29] Williams P.P. (1973) *Acta Cryst.*, B29, 1572-1579
- [30] Williams P.P. (1974) *Acta Cryst.*, B30, 12-17
- [31] Mesley R.J. , Clements R.L., Flaherty B. & Goodhead K. (1968) *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 329-340
- [32] Cleverley B. & Williams P.P. (1959) *Tetrahedron*, 7, 277-288
- [33] Nakao S., Fujii S., Sakaki T. & Tomita K.I. (1977) *Acta Cryst.*, B33, 1373-1378

CHAPITRE II :

Structure de la phase II du phénobarbital

I - Introduction

Pour notre étude des structures cristallines du phénobarbital, nous avons commencé par étudier la poudre commerciale de la société «*Aldrich Chemical Company*» pour voir quelles sont les phases présentes. On s'attend logiquement à avoir une présence importante d'une ou deux phases les plus stables : les phases II et I. Les études antérieures sur les structures des différentes phases du phénobarbital semblent indiquer qu'il n'est pas possible d'obtenir un monocristal d'assez bonne qualité pour une étude structurale des phases les plus stables. En effet, les mailles des phases II et I ont été déterminées mais pas leur structure, alors que les structures des phases III et XIII l'ont été.

L'expérience de diffraction X s'est faite sur le diffractomètre du laboratoire INEL CPS 120, en plaçant la poudre dans un tube capillaire en verre de Lindemann de 0,7 mm de diamètre. L'enregistrement a été réalisé à température ambiante, sur le domaine angulaire allant de $0,286^\circ$ à $114,720^\circ$; le pas de mesure est $0,029^\circ$; et le temps d'acquisition du diagramme est de 30000 secondes. Le diagramme de poudre est donné par la **Figure 1**.

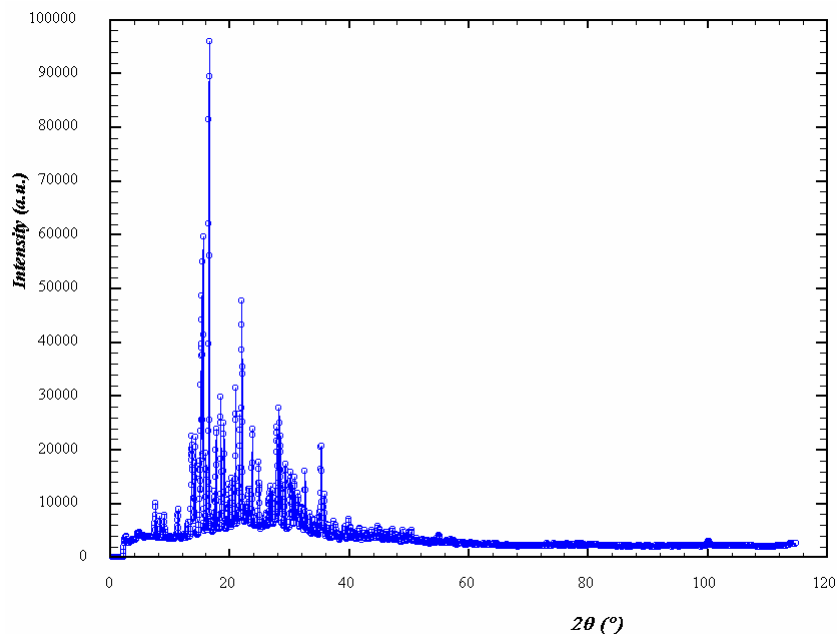


Figure 1 : Diagramme de poudre enregistré sur le CPS 120

II - Analyse des phases du phénobarbital présentes dans l'échantillon

Les essais des différentes mailles données par Williams [1] sur le diagramme enregistré montre qu'il n'y a qu'une seule phase cristalline présente dans l'échantillon : il s'agit de la phase II. D'après les résultats de Williams, la phase II du phénobarbital cristallise dans une maille triclinique de groupe d'espace P -1 et a six molécules de phénobarbital dans sa maille.

La première raie (celle dont l'angle de diffraction est le plus petit) est la raie (0 1 0) qui est située en $2\theta=3,7579^\circ$. On prendra donc pour la recherche du modèle structural l'intervalle [3,60 ; 36,80] car à partir de 37° , les intensités sont faibles et le recouvrement est important. L'affinement des paramètres de maille, des paramètres de profil de la fonction pseudo-Voigt (utilisée dans FOX) et du fond continu en « *profile fitting* » conduit à un bon accord entre diagrammes calculé et expérimental ($R_{WP}=10,0\%$)(Figure 2). Cet affinement vient donc confirmer que les paramètres de maille de l'article sont ceux de la structure.

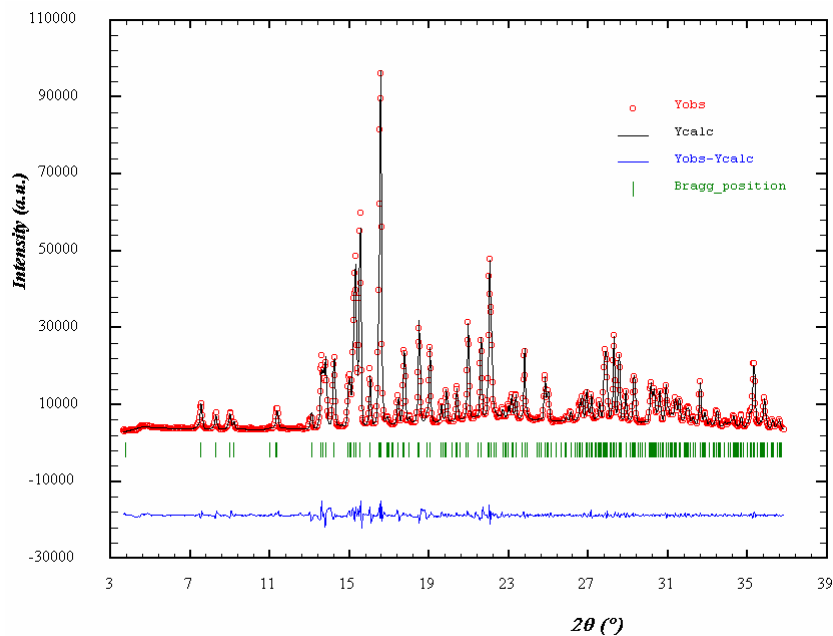


Figure 2 : Diagramme de la phase II du phénobarbital affiné en « *profile fitting* »

A la fin de l'affinement, les paramètres de maille sont les suivants (Tableau 1):

	a (en Å)	b (en Å)	c (en Å)	α (en °)	β (en °)	γ (en °)
Valeurs de l'article de Williams	10,741	23,537	6,784	90,97	94,43	88,11
Valeurs affinées	10,7296	23,5076	6,7820	90,977	94,467	88,154

Tableau 2 : Comparaison entre les paramètres de maille donnés par Williams [1] et ceux affinés à partir de notre diagramme de diffraction X

Pour la recherche structurale, comme l'article de Williams annonce le groupe d'espace P -1 et Z=6, il faudra alors rechercher la position dans la maille et la conformation de trois molécules de phénobarbital.

III - Recherche d'une structure de départ pour l'affinement

Pour obtenir une structure de départ, nous avons, dans un premier temps, essayé les programmes EXPO et ESPOIR. Les méthodes directes avec EXPO n'ont pas donné de résultat ($R_{WP}=180\%$) ni même le logiciel ESPOIR ($R=44,3\%$). Nous avons donc travaillé en recuit simulé avec FOX et avons pris les valeurs (des paramètres de maille, de profil, du fond continu et du zéro) de l'affinement en « *profile fitting* ». La conformation de départ de la molécule de phénobarbital était celle obtenue lors de la résolution de la structure du complexe cristallin theophylline-phénobarbital [2].

On introduit trois de ces molécules ($Z'=3$) dans l'unité asymétrique de façon aléatoire et l'algorithme utilisé sera le recuit simulé avec l'option « *parallel tempering* ». Nous permettons alors au programme de modifier la position et l'orientation des molécules (soit 3 degrés de liberté pour la translation et 3 pour la rotation d'ensemble de chaque molécule). Pour chaque molécule, nous avons permis la variation de trois angles de torsion pour le groupement phényle, deux autres angles de torsion pour le groupement éthyle et un angle de torsion pour chacun des trois atomes d'oxygène, soit un total de 14 degrés de liberté par molécules. La solution trouvée après plusieurs dizaines de millions de cycles est alors affinée, mais on obtient un R_{WP} élevé (22,9%) montrant que la structure trouvée n'est pas la bonne.

Pour permettre la résolution structurale de la phase II du phénobarbital, nous avons sollicité un passage sous rayonnement synchrotron. Cette expérience a été réalisée au laboratoire HASYLAB de Hambourg (Allemagne) sur la ligne d'expérience B2, la longueur d'onde du rayonnement incident est $\lambda = 1,119862 \text{ \AA}$. Notre poudre a été placée dans un capillaire en verre de Lindemann de 1,0mm de diamètre pouvant tourner sur lui-même pour réduire l'effet d'orientation préférentielle. Nous avons ainsi obtenu des données de haute résolution (le pas de mesure est de $0,003^\circ$). Nous avons repris le « *profile fitting* » avec ce diagramme de diffraction X pour la recherche de la structure. L'accord de l'affinement en « *profile fitting* » est $R_{WP}=16,2\%$ et le diagramme est donné par la **Figure 3**.

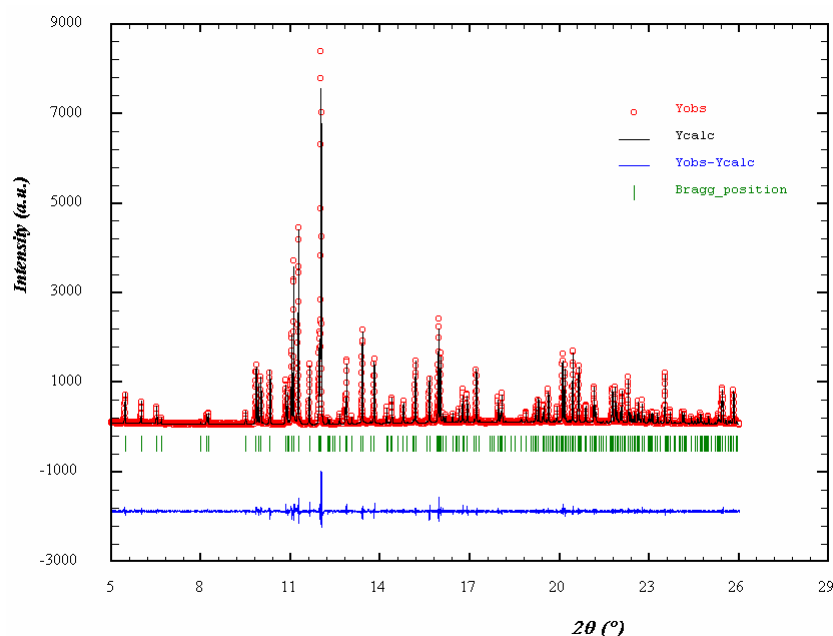


Figure 3 : Diagramme de poudre obtenu avec le rayonnement synchrotron et affiné en « *profile fitting* »

On réessaye alors de déterminer une structure approchée par FOX, et on trouve une solution acceptable après plusieurs millions de cycles en suivant la méthode utilisée pour la détermination avec le diagramme de poudre de l'INEL. FOX donne un facteur d'accord $R_{WP}=18,0\%$, la comparaison entre le diagramme calculé à partir de la structure trouvée par FOX (**Figure 4**) et le diagramme expérimental est donné par la **Figure 5**.

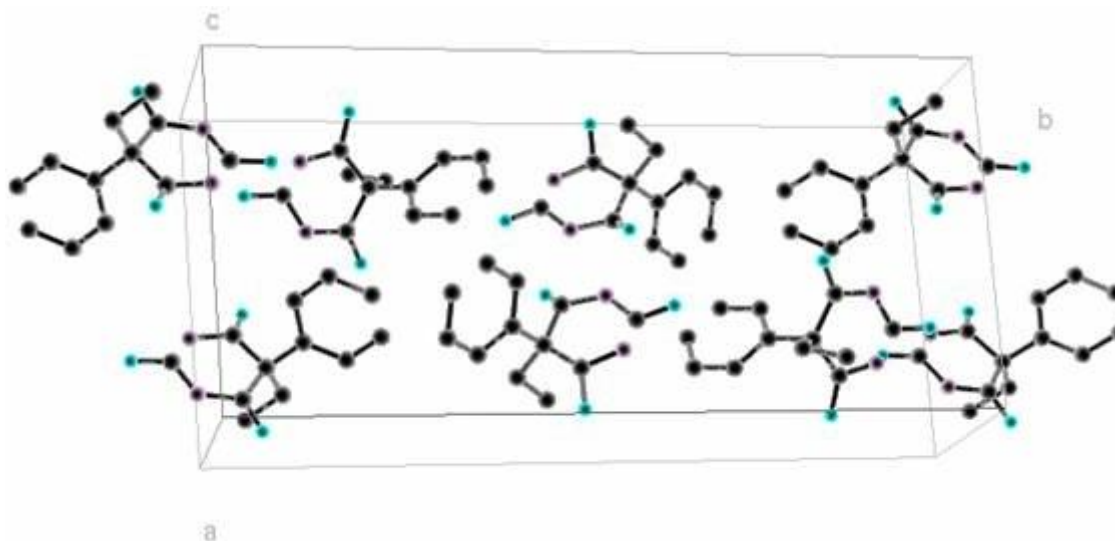


Figure 4 : Structure cristalline de départ déterminée par FOX

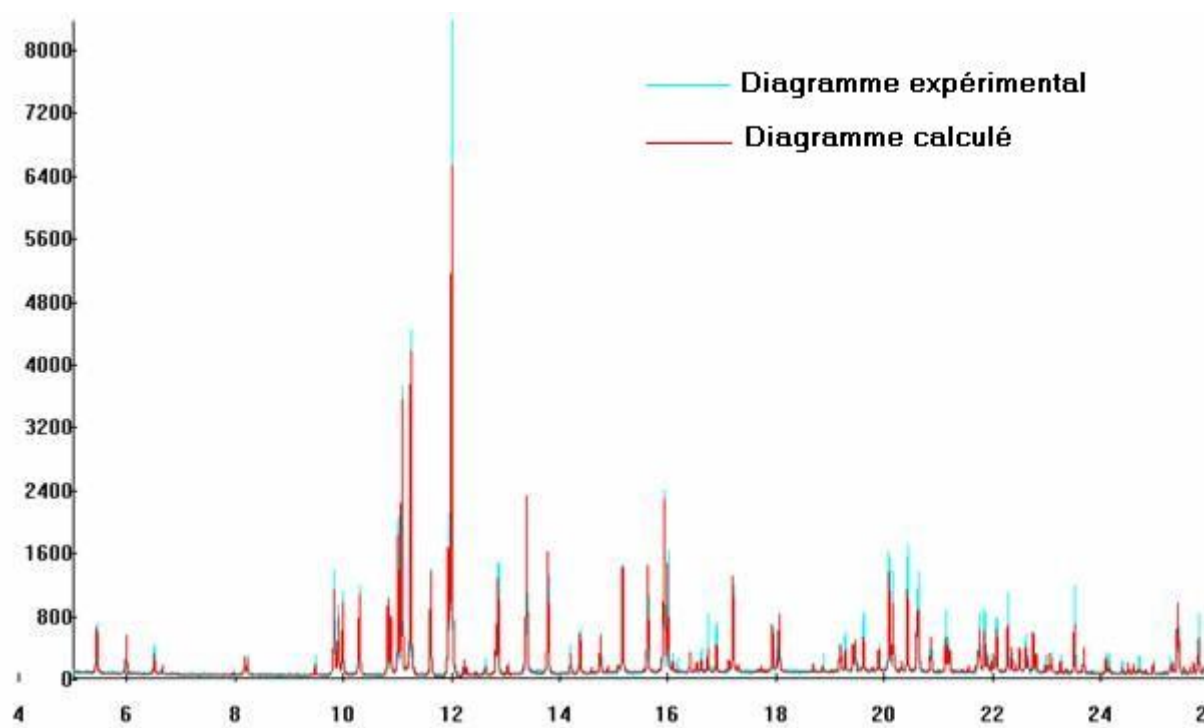


Figure 5 : Comparaison entre diagramme expérimental et calculé par FOX

IV Affinement de Rietveld de la structure par DEBVIN et FULLPROF

Pour l'affinement de Rietveld, on reprend les résultats de l'affinement de Le Bail pour les paramètres de maille et de profil et on introduit la position des atomes de carbone,

oxygène et azote dans la maille déterminée par FOX auquel on rajoute les atomes d'hydrogène. L'influence des atomes d'hydrogène étant faible sur le diagramme (faible nombre d'électrons par rapport aux autres atomes), on a déterminé la structure en utilisant que les atomes « lourds » (carbones, oxygènes, et azotes) pour gagner en temps de calcul. Mais pour l'étape d'affinement, il faut en tenir compte, on place donc les atomes d'hydrogène de façon géométrique par rapport aux autres atomes, c'est-à-dire vérifiant les distances et angles de liaison et angles de torsion donnés par la théorie. De par leur faible influence sur le diagramme, l'affinement de la position des atomes d'hydrogène ferait diverger l'affinement. C'est pourquoi ces atomes resteront fixes et qu'à chaque affinement de la position des autres atomes il faudra recalculer leur position. L'affinement de cette structure avec le diagramme de poudre de DESY conduit à un facteur de reliabilité trop élevé ($R_{WP}=22,0\%$), mais néanmoins on peut observer (**Figure 6**) que l'accord sur les intensités des raies est suffisante pour laisser penser que la structure est la bonne. En observant en détail les diagrammes expérimentaux et calculés, on peut voir que la valeur importante du facteur d'accord provient surtout de la difficulté à simuler le profil des raies (ce qui était prévisible au vu du facteur de reliabilité déjà élevé de l'affinement en « *profile fitting* »).

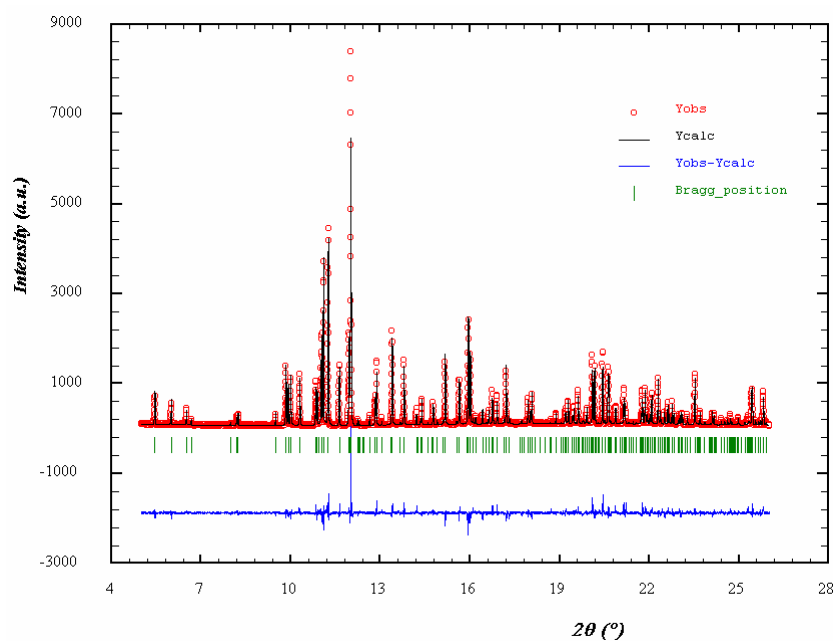


Figure 6 : Comparaison entre diagramme obtenu au rayonnement synchrotron et diagramme calculé

Nous reprenons alors le diagramme de l'INEL CPS 120 et affinons la structure cristalline déterminée par FOX par DEBVIN puis FULLPROF. Le résultat est satisfaisant : $R_{WP}=11,3\%$ et il y a un bon accord entre diagrammes expérimental et calculé (**Figure 7**).

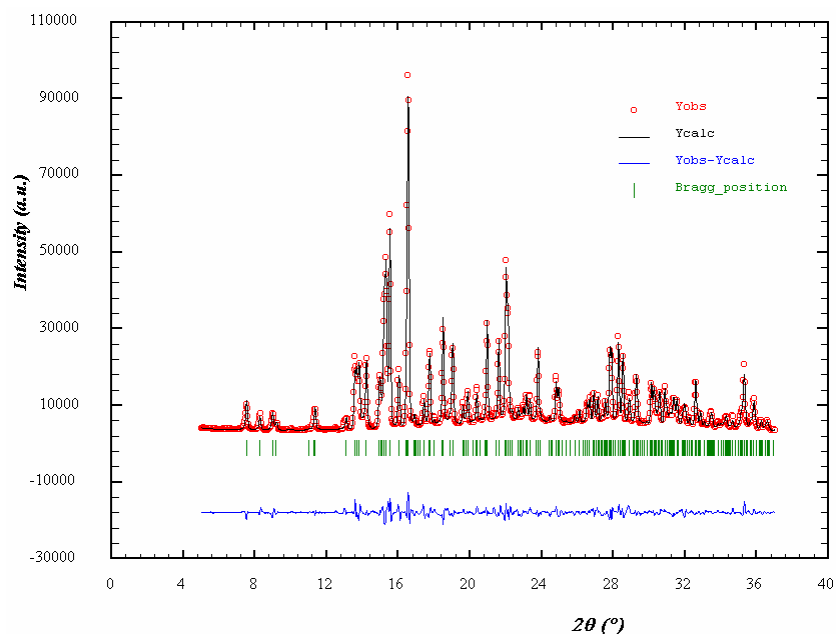


Figure 7 : Diagrammes expérimentaux et calculés de la phase II du phénobarbital

Ce résultat permet de conclure que nous avons résolu la structure de la phase II du phénobarbital. Néanmoins un examen attentif du diagramme (**Figure 8**) révèle la présence d'une seconde phase cristalline. Les différents essais pour déterminer les paramètres de maille de cette seconde phase n'ont pas abouti à des résultats pleinement satisfaisants. Certaines mailles permettent de rendre compte de cette phase dans le diagramme de poudre, cependant le faible nombre de raies observables, ainsi que leur faible intensité rendent impossible une connaissance sûre de la maille.

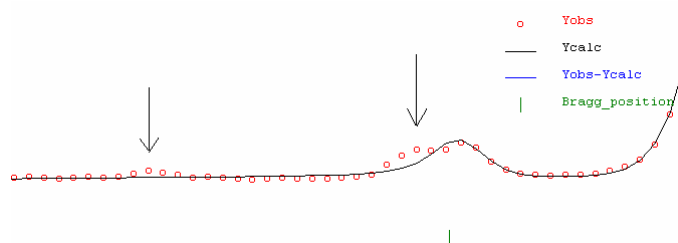


Figure 8 : Présence de deux raies dues probablement à une impureté

Afin d'améliorer la qualité de l'affinement et donc rendre les résultats plus sûrs, il convient d'essayer d'obtenir une poudre débarrassée de cette impureté pour n'avoir que la phase cristalline II du phénobarbital présente. Nous avons donc fait recristalliser le phénobarbital suivant les indications de Mesley & al. [3] : la poudre commerciale a été dissoute dans du méthanol chauffé puis la solution a été filtrée à chaud et le phénobarbital a précipité durant le refroidissement. On obtient alors la phase II pure et l'affinement de Rietveld sera fait sur l'intervalle angulaire $[7,0^\circ ; 80,0^\circ]$ avec une correction d'absorption μ_R de 0,28. Les atomes d'hydrogène sont placés géométriquement en utilisant le programme DEBVIN :

- les deux atomes d'hydrogène du cycle pyrimidine sont placés dans le plan C-N-C et sont sur la bissectrice externe de l'angle C-N-C avec une longueur N-H de 1,03 Å ;
- la même méthode a été utilisée pour placer les hydrogènes du cycle phényle mais avec une longueur C-H de 1,01 Å ;
- pour le CH₂ du groupement éthyle, les deux hydrogènes sont tels que les plans C-C-C et H-C-H soient perpendiculaires avec les deux H localisés symétriquement par rapport au plan C-C-C et formant un angle H-C-H de 108° (la longueur de la liaison C-H est de 1,01 Å) ;
- pour les trois atomes d'hydrogène du groupement méthyle, la liaison C-C constitue un axe local d'ordre trois pour les hydrogènes, les angles de liaison C-C-H sont de 108°, les angles de torsion C-C-C-H sont ajustés avec DEBVIN, et la distance C-H est de 1,01 Å.

La fonction de profil utilisée est celle de Thompson-Cox-Hastings permettant de tenir compte des effets de taille et de déformation. La résolution instrumentale nécessaire à l'étude de la taille et de la déformation des cristallites a été déterminée à partir d'un diagramme de poudre du NAC (ce diagramme a également été utilisé pour calibrer le diffractomètre). Les essais d'affinement en déformation anisotrope n'ont pas été convaincants : l'amélioration du facteur d'accord est faible en passant du modèle isotrope au modèle anisotrope. On gardera alors, pour l'affinement, le modèle isotrope pour la déformation et on optera pour le modèle anisotrope adapté à la symétrie triclinique pour les effets de taille. La fonction utilisée pour rendre compte des effets d'orientation préférentielle est celle de March, et les différents essais

pour déterminer l'orientation préférentielle conduit à des effets suivant l'axe (010). L'agitation thermique est prise isotrope et constante au sein d'une même molécule de phénobarbital. Pour l'affinement de la position des atomes dans la maille par FULLPROF, on imposera des contraintes souples sur les distances (18 par molécule) et angles (21 par molécule) de liaison. L'écart autorisé sur les distances inter-atomiques est de 0,01 Å (la déviation standard après l'affinement est de 0,0088 Å), et de 1° pour les angles (déviations standard de 4,24°). L'affinement de Rietveld de la structure conduit aux résultats suivants (Figure 9) (Tableau 2) :

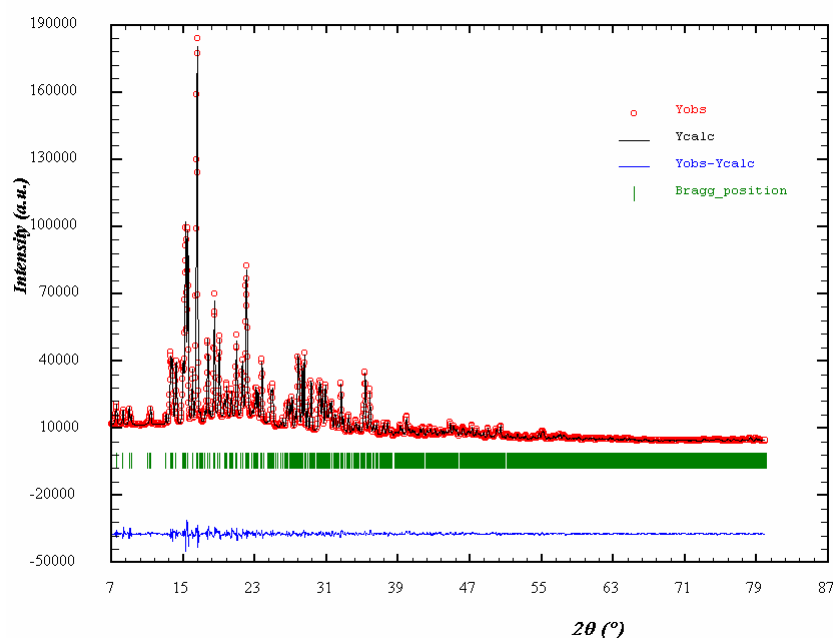


Figure 9 : Structure cristalline affinée de la phase II du phénobarbital

Diffractomètre	INEL CPS 120
Longueur d'onde	$\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ (Cu $K_{\alpha 1}$)
Domaine angulaire en 2θ	0,293° - 114,698°
Pas de mesure	0,029°
Temps de mesure	60 000 s
Résolution instrumentale	U=0,01858 ; V=-0,019489 ; W=0,012084 X=0,018142 ; Y=0,018823
Intervalle de l'affinement	7° - 80°
Nombre de réflexions	4913
Nombre de paramètres affinés	204

Nombre de points du fond continu	29
Décalage du zéro	-0,02448
Groupe d'espace	P-1
Paramètres de maille	a = 10,7313 (3) Å b = 23,5112 (7) Å c = 6,7831 (2) Å $\alpha = 90,9687 (9)^\circ$ $\beta = 94,4757 (10)^\circ$ $\gamma = 88,1533 (12)^\circ$
Volume de la maille	V = 1705,13 (9) Å ³
Nombre de molécules par maille	Z = 6
Facteur d'agitation thermique par molécules	B ₁ =0,58(18) ; B ₂ =1,6(3) ; B ₃ =3,9(3)
Fonction d'orientation préférentielle de March	G ₁ = 1,118 (6) suivant l'axe (010)
Fonction de profil utilisé	Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings
Taille anisotrope	I _G = -0,00040(16) ; Y ₀₀ = 0,93 (3) Y ₂₀ = -0,32(3) ; Y ₂₁₊ = -0,21(2) Y ₂₁₋ = -0,05(2) ; Y ₂₂₊ = -0,58(3) Y ₂₂₋ = -0,14(3)
Déformation isotrope	U = 0,010 (4)
Asymétrie (pour l'intervalle 0 à 40°)	P ₁ = -0,001 (6) ; P ₂ = 0,0151 (8)
Facteurs d'accord de profil	R _P = 7,50 % ; R _{WP} = 8,00 % R _{EXP} = 1,89 % ; $\chi^2 = 17,9$
Facteurs d'accord de structure	R _B = 2,40 % ; R _F = 3,32 %

Tableau 2 : Récapitulatif des résultats de l'affinement de Rietveld du phénobarbital II

V - Description de la structure

La phase II du phénobarbital cristallise dans une maille triclinique, de groupe d'espace P-1, de volume $V = 1705,128 \text{ \AA}^3$ et de paramètres de maille :

$$\begin{aligned} a &= 10,7313 \text{ \AA}, & b &= 23,5112 \text{ \AA}, & c &= 6,7831 \text{ \AA}, \\ \alpha &= 90,9687^\circ, & \beta &= 94,4757^\circ, & \gamma &= 88,1533^\circ. \end{aligned}$$

La maille comprend 3 molécules de phénobarbital dans l'unité asymétrique, et les coordonnées fractionnaires des atomes (**Figure 10**) de l'unité asymétrique sont données en **Annexe A**.

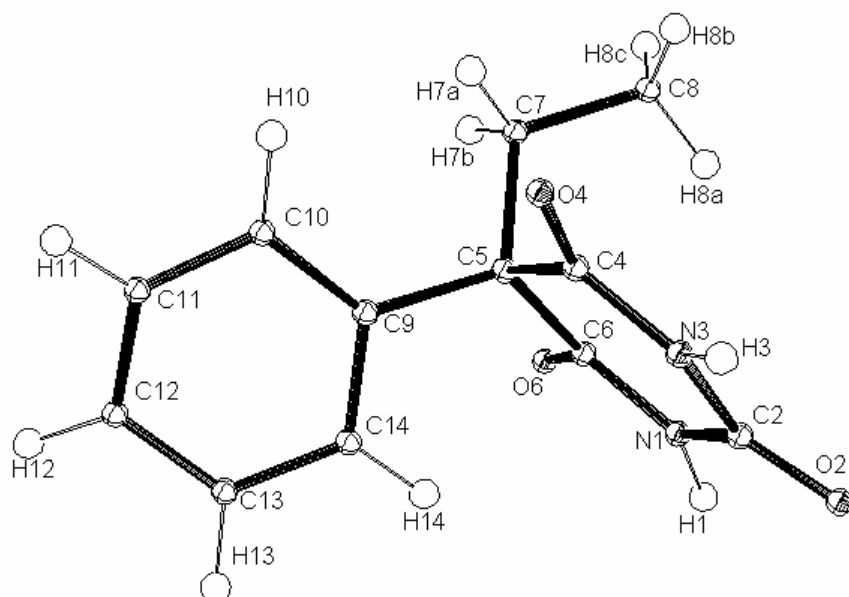


Figure 10 : Notation des atomes dans la molécule de phénobarbital

La représentation dans l'espace de la structure cristalline de la phase II du phénobarbital est donnée par la **Figure 11**.

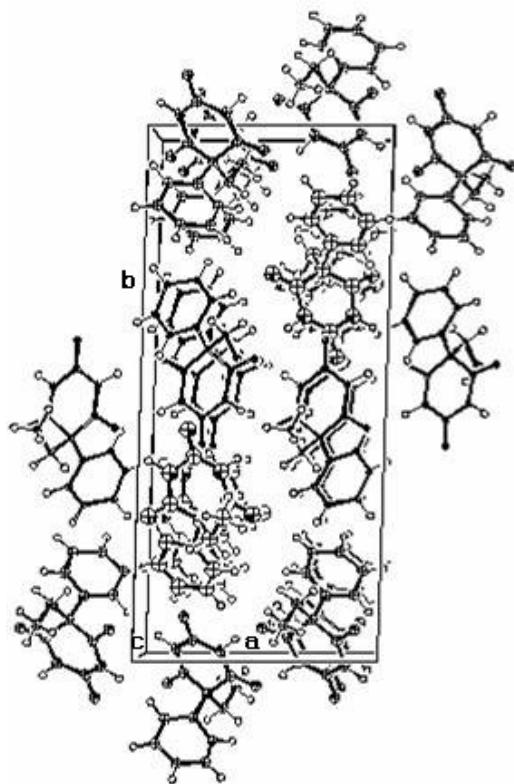


Figure 11a : Représentation de la structure de la phase II du phénobarbital

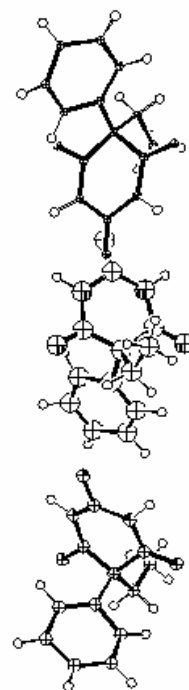


Figure 11b : Représentation de la conformation des molécules de phénobarbital dans l'unité asymétrique

Les valeurs des distances inter-atomiques et des angles de liaison des molécules de phénobarbital sont données dans les deux tableaux donnés en **Annexe E**.

Suivant le plan (a, c), près de $y \approx 0$, il y a deux molécules n°2 de phénobarbital, l'une étant celle dont les coordonnées réduites sont données dans le tableau précédent, l'autre étant générée par l'inversion. Deux molécules n°1 sont localisées également dans un plan (a, c) en $y \approx 0,5$. Les molécules n°3 sont, elles, insérées entre les plans de molécules 1 et 2.

Cette structure de la phase II du phénobarbital conduit au réseau de liaisons hydrogènes de type N-H...O suivant (**Tableau 3**) (**Figure 12**):

Liaison D-H...A [Opération de symétrie]	Distance D-H (en Å)	Distance H...A (en Å)	Angle D-H...A (en °)	Distance D A (en Å)
$N_{a1}-H_{a1}\dots O_{a6}[-x,-y+1,-z+1]$	1.030	1.978	159.24	2.964
$N_{a3}-H_{a3}\dots O_{a4}[-x+1,-y+1,-z+2]$	1.030	1.951	172.64	2.975
$N_{b1}-H_{b1}\dots O_{b6}[-x+1,-y,-z+1]$	1.030	1.874	161.80	2.871
$N_{b3}-H_{b3}\dots O_{b4}[-x,-y,-z]$	1.030	1.920	161.68	2.916
$N_{c1}-H_{c1}\dots O_{a6}[-x,-y+1,-z+1]$	1.030	2.041	165.44	3.049
$N_{c3}-H_{c3}\dots O_{a4}[-x+1,-y+1,-z+1]$	1.030	2.104	160.33	3.093

Tableau 3 : Liaisons hydrogènes dans la structure cristalline II du phénobarbital

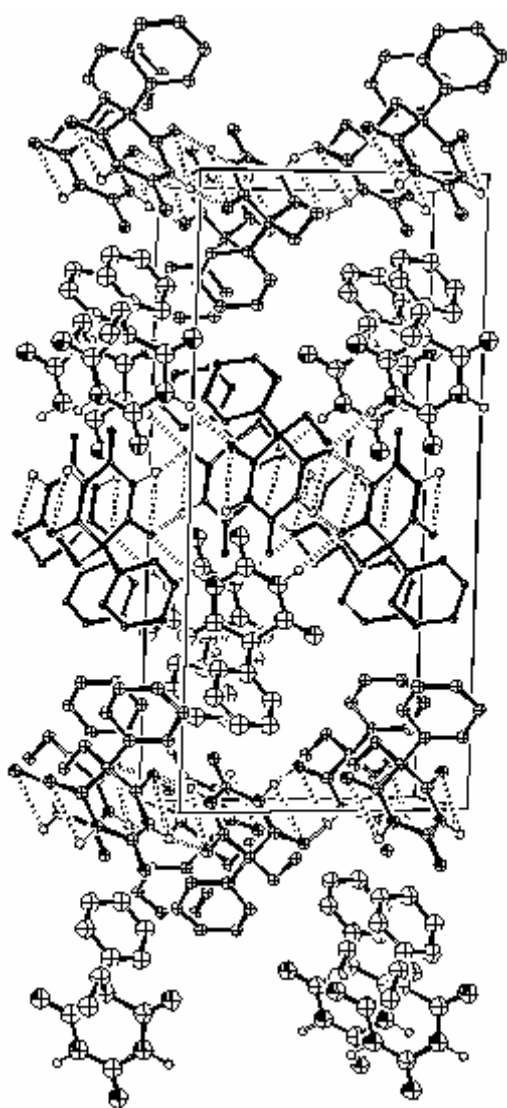


Figure 12a : Réseau de liaisons hydrogènes dans la maille

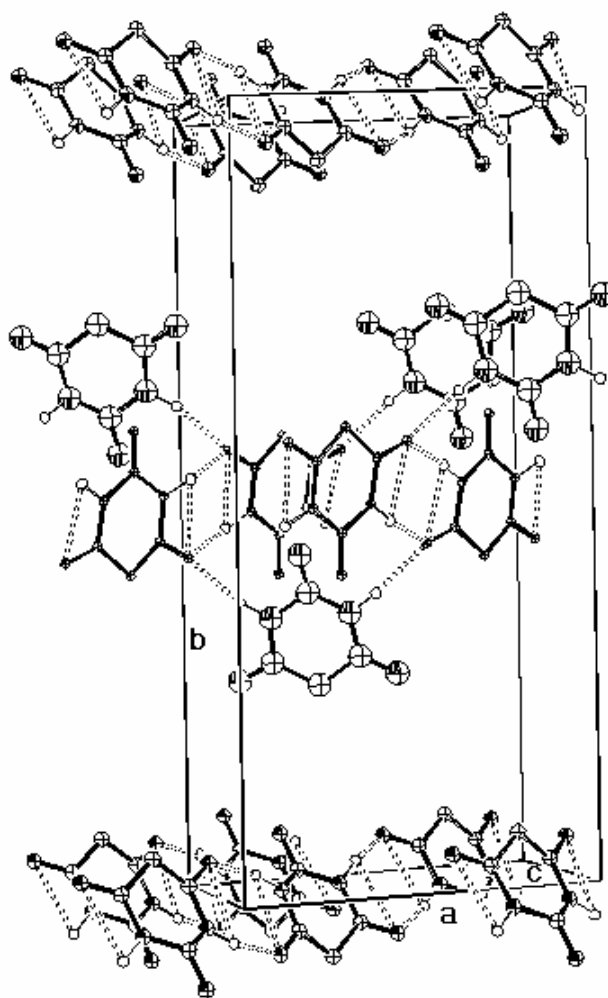


Figure 12b : Réseau de liaisons hydrogènes où seule la partie barbital de la molécule est représentée

On peut voir que tous les atomes d'azote participant aux liaisons hydrogènes et sont les donneurs exclusifs de ces liaisons. Les atomes accepteurs de liaison hydrogène sont, quant à eux, uniquement des oxygènes O₄ ou O₆. Les oxygènes de la molécule 3 dans notre notation ne participent pas aux liaisons, ceux de la deuxième sont une fois accepteurs, et ceux de la molécule 1 sont deux fois accepteurs. On peut observer que les distances entre atomes donneurs et accepteurs sont toutes proches de 3 Å (2,978 Å en moyenne) et les angles de liaison proche de 160° (moyenne de 163,52°). On peut remarquer des distances de liaisons hydrogènes plus élevées dans cas des liaisons entre les molécules 1 et 3. Ces valeurs sont typiques des liaisons hydrogènes de type N-H...O.

Les molécules de phénobarbital liées entre elles par les liaisons hydrogènes forment des chaînes infinies parallèles au plan xOz du cristal (il n'y a pas de liaison hydrogène entre molécules suivant l'axe (010)) (Figure 13). Les liaisons N-H...O entre molécules n°2 forment des chaînes infinies parallèles suivant la direction [1, 0, 1]. Les liaisons hydrogènes entre molécules n°1 se font entre molécules du même plan (a, c) : entre molécules 1 voisines, il y a deux liaisons hydrogènes qui forment des chaînes infinies le long de la direction [1, 0, 1]. Les molécules 3 sont reliées à deux molécules 1 différentes par les liaisons hydrogènes.

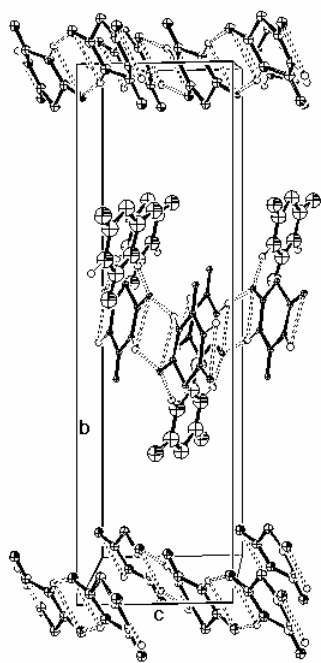


Figure 13a : Projection du réseau de liaisons hydrogènes suivant le plan (100)

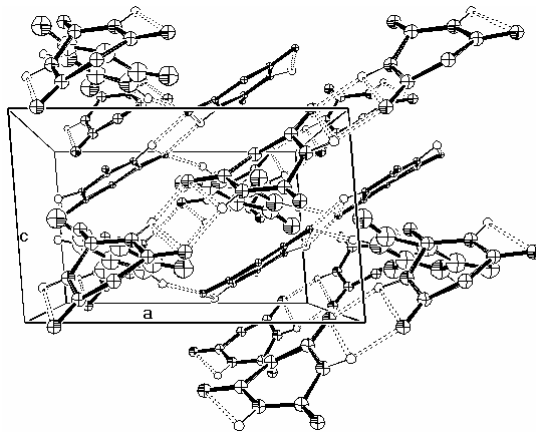


Figure 13b : Projection du réseau de liaisons hydrogènes suivant le plan (010)

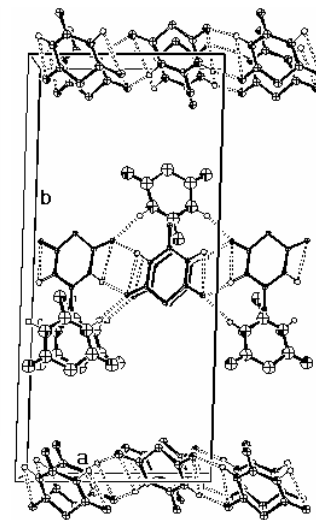


Figure 13c : Projection du réseau de liaisons hydrogènes suivant le plan (001)

La cohésion entre ces chaînes infinies est assurée par des interactions de Van der Waals qui lient les groupements barbital de la troisième molécule à deux groupements phényle différents de la seconde molécule. Le système d'interaction de liaisons entre ces groupements est le suivant (Figure 14):

Oa6...Ca13 [x, y, z-1]	3.48 (2) Å	Oc2...Na3 [x, y, z-1]	3.44 (2) Å
Ob2...Cb10 [-x, -y, -z+1]	3.41 (2) Å	Oc2...Oa2 [x, y, z-1]	3.17 (2) Å
Ob2...Cb11 [-x, -y, -z+1]	3.39 (2) Å	Oc2...Oa6 [-x, -y+1, -z+1]	3.43 (2) Å
Ob4...Ob4 [-x, -y, -z]	3.38 (2) Å	Oc4...Ca10 [-x+1, -y+1, -z+1]	3.25 (2) Å
		Oc6...Ca12 [-x, -y+1, -z+2]	3.22 (2) Å
Nc1...Oa2	3.16 (2) Å	Cc8...Oa2	3.49 (2) Å
Cc2...Oa2	3.40 (3) Å	Cc14...Ca12 [-x, -y+1, -z+1]	3.47 (2) Å
Cc2...Oa2 [x, y, z-1]	3.47 (3) Å	Oc4...Cb13 [-x+1, -y, -z+1]	3.20 (2) Å
Nc3...Oa2 [x, y, z-1]	3.40 (3) Å	Oc6...Cb11 [-x, -y, -z+1]	3.14 (2) Å
Oc2...Na1	3.32 (2) Å	Oc6...Cb12 [-x, -y, -z+1]	3.35 (2) Å
Oc2...Ca2 [x, y, z-1]	3.31 (3) Å	Cc12...Ob2 [x, y, z-1]	3.34 (3) Å

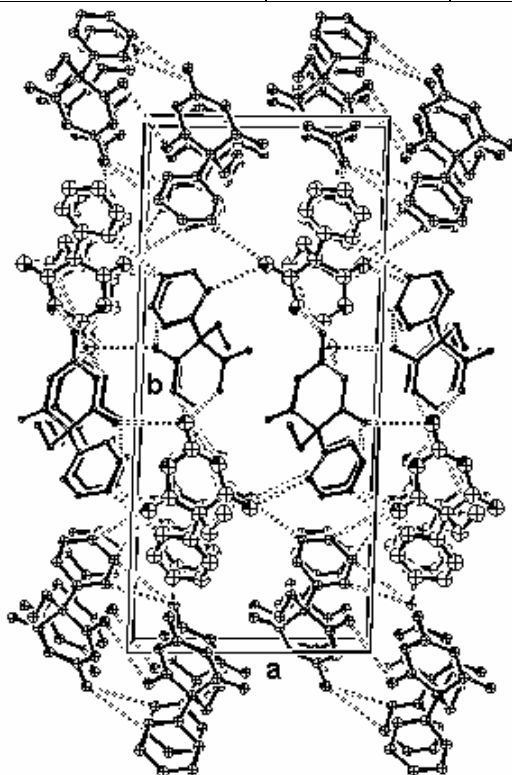


Figure 14a : Interactions de Van der Waals liants notamment les plaques infinies de molécules 1 et 3 aux plaques de molécules 2

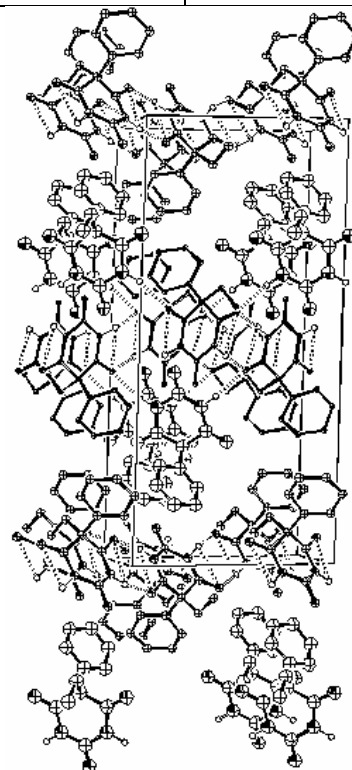


Figure 14b : Système de liaisons hydrogènes

Pour les molécules 1 entre elles, il existe une seule distance inter-atomique faible (inférieure à 3,5 Å) qui se situe le long de l'axe c. Pour les molécules 2, une de ces interactions a lieu entre mêmes atomes O4, l'un appartenant à la molécule de l'unité asymétrique, l'autre étant celle générée par l'opération de symétrie inversion. Les deux autres interactions entre molécules n°2 ont lieu avec une même molécule : celle située en $[-x, -y, -z+1]$. Les molécules 3 présentent des distances inter-atomiques faibles avec cinq molécules 1 et trois molécules 2 localisées dans des plans (a, c) respectivement en $y \approx 0,5$ et $y \approx 0$. La plus petite distance de 3,14 Å est observée entre les atomes Oc6 et Cb11 $[-x, -y, -z+1]$. Or les deux angles Cb5-Cb9-Cb10 (131,7°) et Cb5-Cb9-Cb14 (110,9°) diffèrent de la valeur idéale de 120°. Ces valeurs nettement différentes permettent d'augmenter la distance entre Oc6 et le cycle phényle de la molécule 2 voisine.

La comparaison des intensités expérimentales et calculées conduit à un écart de densité électronique moyen de $0,08 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Les plus gros écarts entre densité expérimentale et calculée sont de $0,55 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ au point de coordonnées fractionnaires (0,1453 ; 0,5142 ; 0,6466) (à 0,66 Å de N_{a1}) et $0,54 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ en (0,3572 ; 0,5157 ; 0,8317) (à 0,66 Å de N_{a3}) (Figure 15).

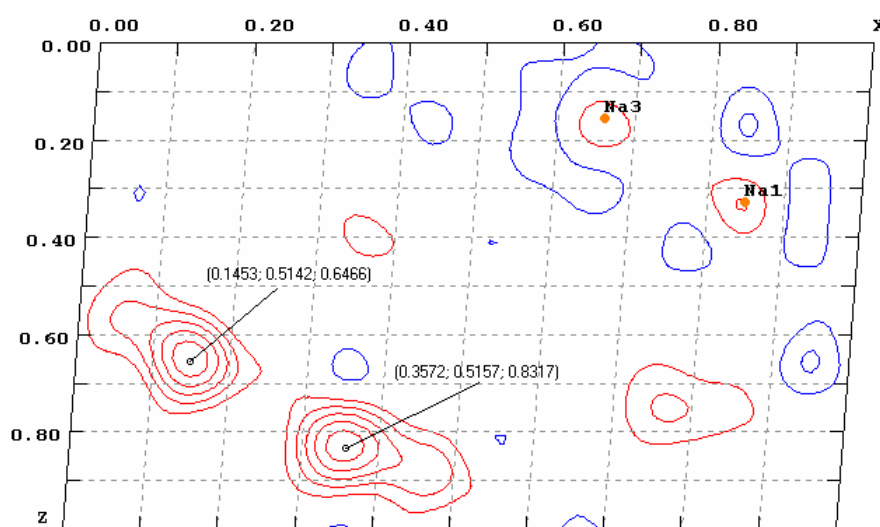
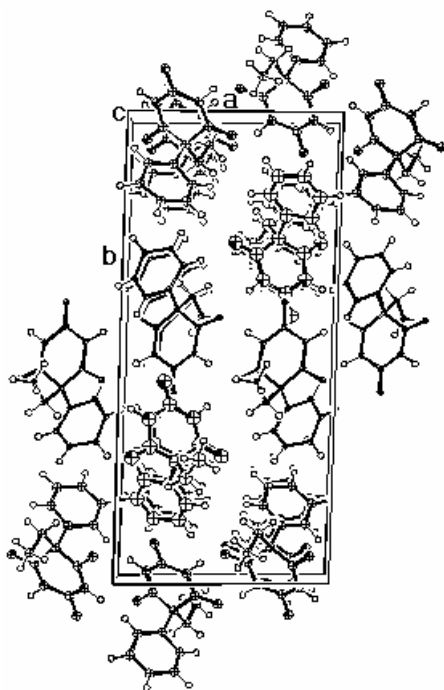


Figure 14 : Courbes de différence électronique dans la maille (en $y=0.515$)

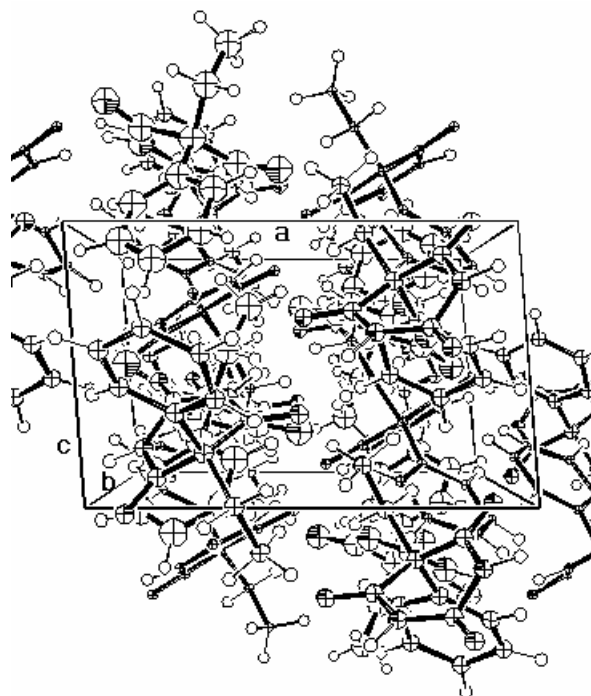
Ces valeurs d'écart de densité électronique sont un peu élevées, car un écart de $0,35 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ correspond typiquement à un atome d'hydrogène mal placé. On peut donc penser que les atomes de carbone, oxygène et azote sont bien placés (les facteurs d'accord sont bons) mais qu'il faudrait repositionner les atomes d'hydrogène par un affinement par minimisation d'énergie.

Le modèle de déformation choisi lors de l'affinement de Rietveld est isotrope, car lors des essais d'anisotropie, l'affinement n'a pas été efficace et donc peu significatif. La valeur de cette déformation isotrope est faible et sa valeur est de 4,71(2) %%. Au vu de la structure cristalline, ce résultat est plutôt surprenant car au vu du peu de liaisons hydrogènes, on pourrait penser que cette structure serait plus sujette aux défauts. De plus, la structure est assez anisotrope :

- la densité atomique semble être importante suivant les axes (010) et (001) (**Figure 16**), et on s'attend donc à avoir une déformation plus importante suivant l'axe (100),
- les liaisons inter-moléculaires (liaisons hydrogènes) sont particulièrement présentes dans le plan (010) (**Figure 17**), et la déformation devrait être plus grande dans la direction (010) (la force de Van der Waals étant plus faible que les liaisons hydrogènes).



*Figure 16a : Densité atomique élevée
suivant l'axe b*



*Figure 16b : Densité atomique élevée suivant
l'axe c*

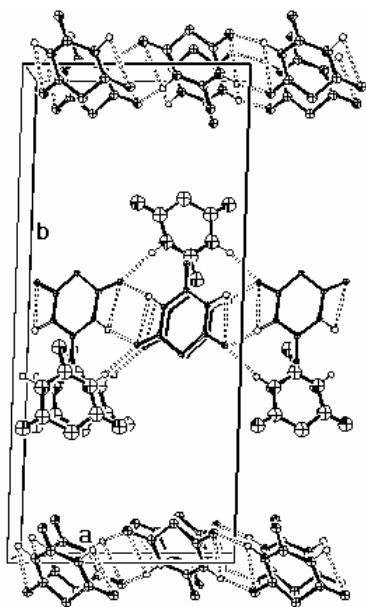


Figure 17a : Liaisons hydrogènes particulièrement présentes suivant l'axe a

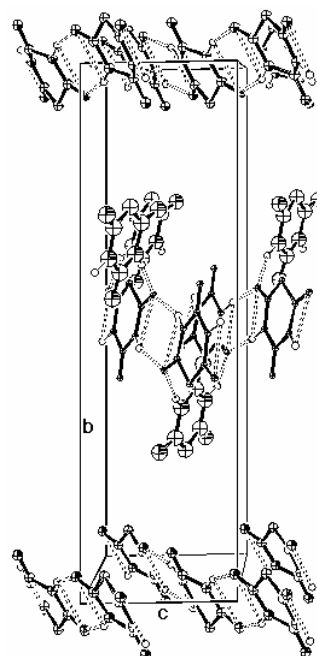


Figure 17b : Liaisons hydrogènes particulièrement présentes suivant l'axe c

Ses effets de taille ont été affinés suivant le modèle anisotrope. La taille moyenne des cristallites est de 1088(364) Å. Le caractère anisotrope des effets de taille est particulièrement marqué puisque la taille des cristallites varient de 576 Å suivant la direction (1 -19 0) à 2046 Å suivant (4 1 2). La forme moyenne des cristallites est représentée sur la figure ci-dessous (Figure 18) :

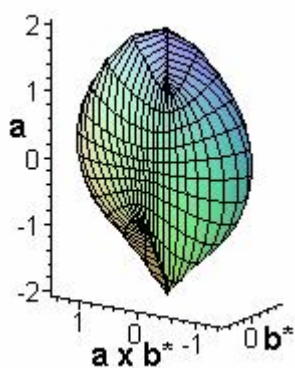


Figure 18a : Taille moyenne des cristallites pour la phase II du phénobarbital

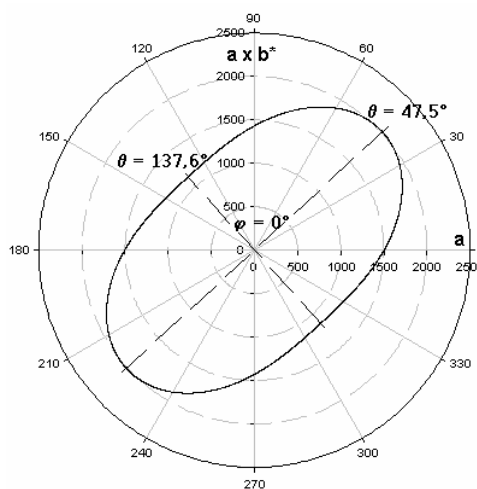


Figure 18b : Projection de la taille dans le plan (a, aLb*)

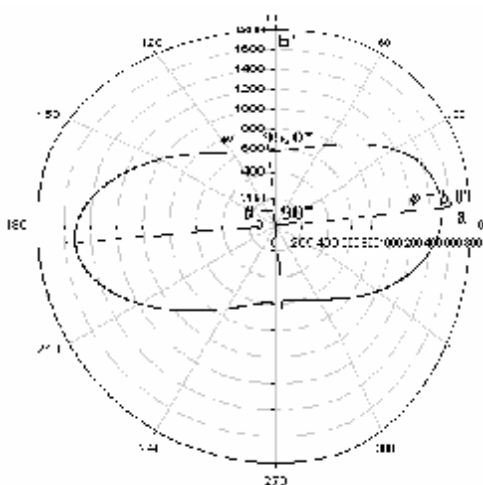


Figure 18c : Projection de la taille
dans le plan (a, b^*)

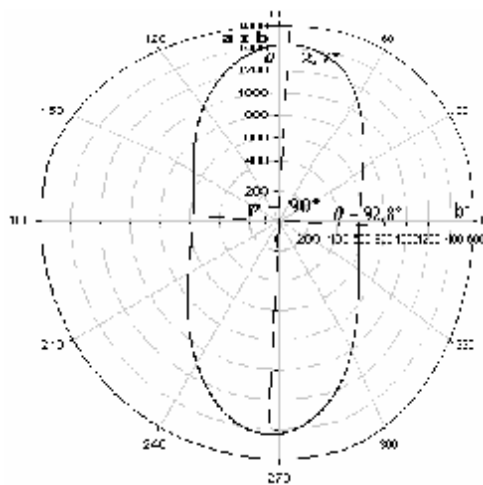


Figure 18d : Projection de la taille
dans le plan (b^*, aLb^*)

Dans le plan (a, aLb^*) , la largeur minimale de la cristallite moyenne est de 1140,7 Å dans la direction faisant un angle $\theta = 137,6^\circ$ avec aLb^* , et le maximum est de 2013,0 Å suivant $\theta = 47,5^\circ$. Ce maximum survient à $42,5^\circ$ par rapport à l'axe a , et cette direction est proche de celle de la plupart des liaisons hydrogènes de cette forme cristalline qui sont suivant l'axe $[1, 0, 1]$ (angle de $33,5^\circ$ par rapport à l'axe a). Dans le plan (a, b^*) , le minimum (574,4 Å) est suivant $\varphi = 95,0^\circ$ et le maximum (1520,4 Å) suivant $\varphi = 5,0^\circ$. Enfin, dans le plan (b^*, aLb^*) , suivant l'angle $\theta = 92,8^\circ$, le minimum de la taille moyenne des cristallites est de 576,4 Å, alors que le maximum de 1434,9 Å est suivant l'angle $\theta = 2,7^\circ$.

Mais les résultats de la détermination des coefficients de taille C_{ij} (Tableau 4) ont des erreurs standard bien trop élevées (de l'ordre de 100%) pour accorder un quelconque crédit physique à ces coefficients. L'orientation préférentielle est, quant à elle, est assez peu prononcée (G_1 de la fonction de March vaut 1,118 (6) suivant l'axe (010)), ce qui signifie que les cristallites ont un léger aplatissement suivant la direction (0 1 0). Cela vient confirmer les observations de la taille des cristallites tirées de l'étude des élargissements de raies qui ont montrées que la cristallite moyenne était nettement plus étroite dans la direction b .

Coefficient de taille	Valeur	Erreur standard
C_{00}	0,9308	0,5259
C_{22+}	-0,5790	0,5628
C_{22-}	-0,1423	0,3908
C_{21+}	-0,2036	0,4344
C_{21-}	-0,0555	0,2650
C_{20}	-0,3201	0,3473

Tableau 4 : Valeurs des coefficients de taille

Références Bibliographiques

-
- [1] Williams P.P. (1973) Acta Cryst., B29 ; 1572-1579
[2] Nakao S., Fujii S., Sakaki T. & Tomita K.I. (1977) Acta Cryst., B33, 1373-1378
[3] Mesley R.J., Clements R.L., Flaherty B., & Goodhead K. (1968) J. Pharm. Pharmac., 20, 329-340

CHAPITRE III :

Structure de la phase I du phénobarbital

I - Enregistrement du diagramme de poudre

Après la résolution structurale de la phase II du phénobarbital, nous nous sommes attaqués à la résolution d'une phase cristalline qui est facile à obtenir à l'état pur et qui est stable [1] [2]. Néanmoins, les études sur les structures des différentes phases du phénobarbital laissent à penser que l'obtention d'un monocristal de cette phase de qualité suffisante pour une étude structurale ne soit pas possible. En effet, les études structurales de la phase I sur monocristal s'est arrêtée à la détermination de la maille. Nous avons donc essayé de poursuivre cette détermination maintenant que les poudres permettent de résoudre des structures cristallines quand cela n'est pas possible par monocristal. La forme I du phénobarbital a été obtenue en chauffant la poudre commerciale de la société «*Aldrich Chemical Company*» à une température de 165°C pendant 24h sous faible pression (10^{-2} à 10^{-3} mm de mercure) [3].

Une fois la poudre prête, elle a été placée, pour l'expérience, dans un tube capillaire en verre de Lindemann de 0,7 mm de diamètre. L'enregistrement du diagramme de cet échantillon polycristallin a été réalisé à température ambiante sur le diffractomètre INEL CPS 120 du laboratoire (**Figure 1**). L'enregistrement s'est fait sur le domaine angulaire allant de 0,303 à 114,708° avec un pas de mesure de 0,029°. Le temps d'acquisition total du diagramme a été de 60000 secondes. La résolution instrumentale, permettant l'étude des effets de taille et de déformation des cristallites, a été déterminée en utilisant un diagramme du NAC (ayant également permis de calibrer le diffractomètre).

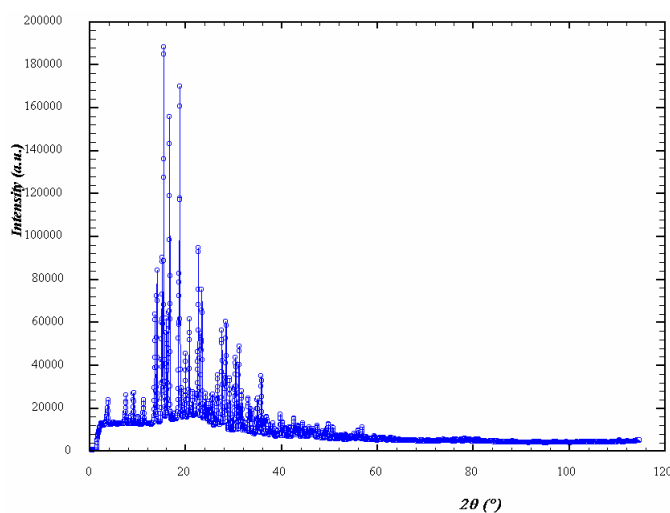


Figure 1 : Diagramme de poudre de la forme I du phénobarbital enregistré sur l'INEL

II - Vérification et affinement de la maille cristalline

La maille cristalline ayant été déterminée [4], on peut passer directement à l'affinement des paramètres. On prendra, pour l'affinement en « *profile fitting* », l'intervalle comprenant toutes les raies de diffraction jusqu'à ce que le recouvrement devienne trop important. La première raie [(020) pour le groupe d'espace $P2_1/n$] est à un angle de $3,75^\circ$ et les dernières réflexions d'intensité élevée avant un recouvrement très fort sont à des angles proches de $35,77^\circ$. L'intervalle utilisé sera donc $[2,5^\circ ; 36,38^\circ]$. La fonction de profil sélectionnée pour cette étape est la fonction pseudo-Voigt afin d'obtenir les valeurs des paramètres de profil qui pourront être utilisés par la suite dans FOX qui ne connaît que cette fonction. L'affinement de Le Bail des paramètres de maille, de profil, et des points de fond continu aboutit à un accord entre diagramme calculé et expérimental de $R_{WP}=9,08\%$ (Figure 2).

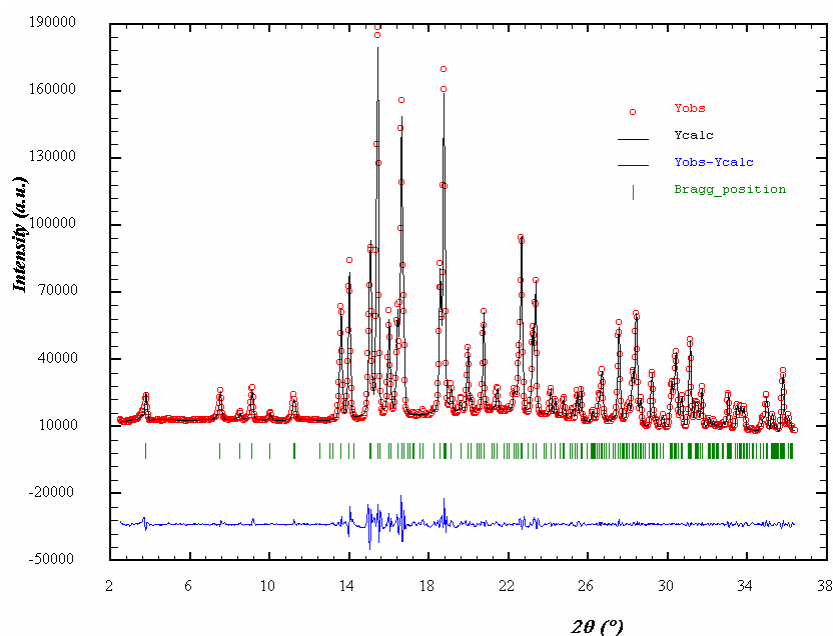


Figure 2 : Diagramme du phénobarbital I affiné en « *profile fitting* »

Ce bon accord entre expérience et calcul permet de dire que les paramètres de maille de l'article de Williams [4] sont les bons ; et le fait qu'il n'y ait pas de condition d'extinction systématique supplémentaire indique que le groupe d'espace est correct. La maille cristalline affinée est donnée dans le **Tableau 1** et est comparée à la maille de l'article.

Groupe d'espace $P2_1/n$	a (en Å)	b (en Å)	c (en Å)	β (en °)
Maille de l'article [4]	6,800	47,174	10,695	94,18
Maille affinée	6,8002 (2)	47,1248 (11)	10,6907 (3)	94,1849 (8)

Tableau 1 : Comparaison de la maille de l'article et du résultat de l'affinement

La densité expérimentale permet de retrouver le nombre de molécules dans la maille : par le calcul on obtient $Z=11,988$ qui est proche de 12 (valeur de l'article). Cet affinement, en plus de confirmer la maille, permet d'affiner les valeurs des paramètres de maille et de profil, le fond continu, et le zéro pour les introduire dans FOX lors de l'étape suivante de la détermination structurale.

III - Recherche d'une structure approchée

Grâce à l'affinement des différents paramètres lors de l'étape précédente, on peut alors essayer de déterminer la structure au moyen de différents logiciels. EXPO et ESPOIR ne donnent pas de solution convenable : on utilise alors le programme de recuit simulé FOX. La multiplicité du groupe d'espace $P2_1/n$ étant de quatre, et le nombre de molécules dans la maille étant de 12, on introduit au hasard trois molécules de phénobarbital dans la maille. La conformation de départ de ces molécules est celle de la structure résolue du complexe cristallin theophylline-phénobarbital [5]. Les trois molécules de l'unité asymétrique pourront faire des translations et rotation d'ensemble (6 degrés de liberté par molécule). On relâchera alors les angles de torsion pour les atomes C_9 , C_{10} , C_{11} , C_7 , C_8 , et les trois oxygènes (O_2 , O_4 , O_6) soit 8 degrés de liberté en plus par molécule (toutes les distances inter-atomiques et les autres angles de liaison et de torsion restant fixées aux valeurs initiales). Le nombre de degré de liberté total est de 42. Au bout de plusieurs millions de cycles en utilisant l'algorithme de recuit simulé « *parallel tempering* », FOX arrive à une solution acceptable de facteur d'accord de 12,81% (Figure 3 et Figure 4).

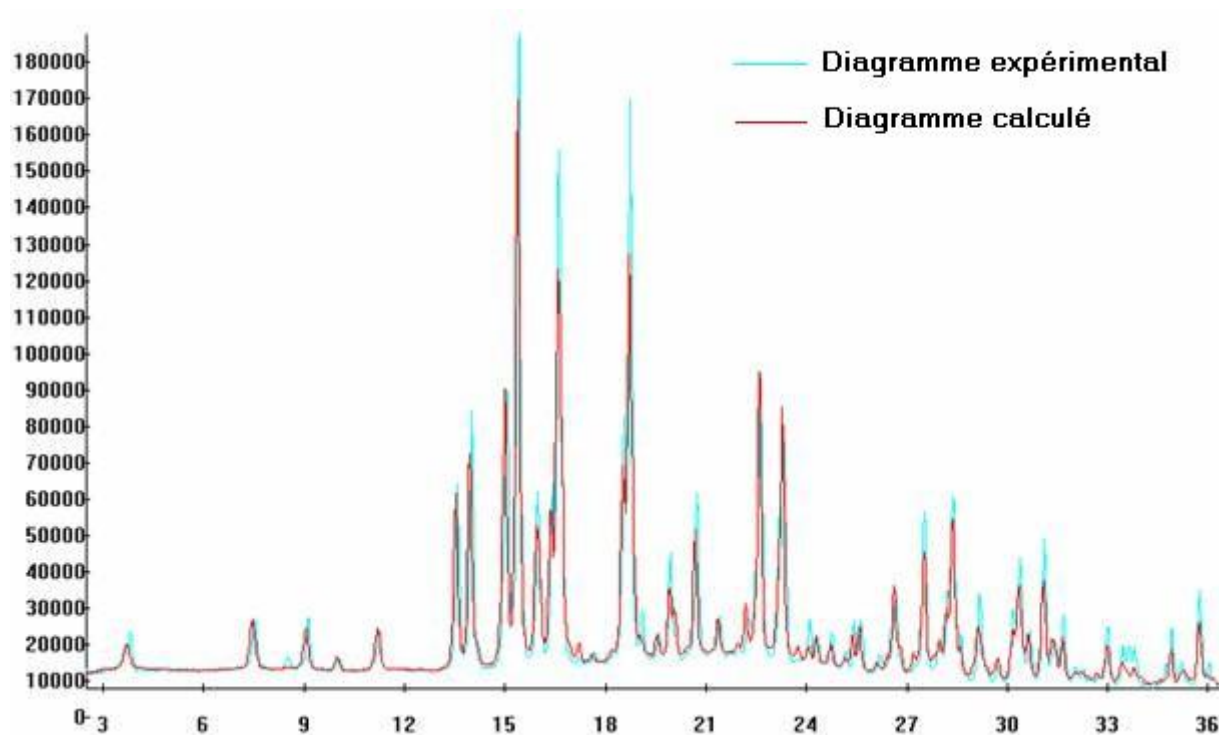


Figure 3 : Diagramme de poudre expérimental comparé au diagramme calculé

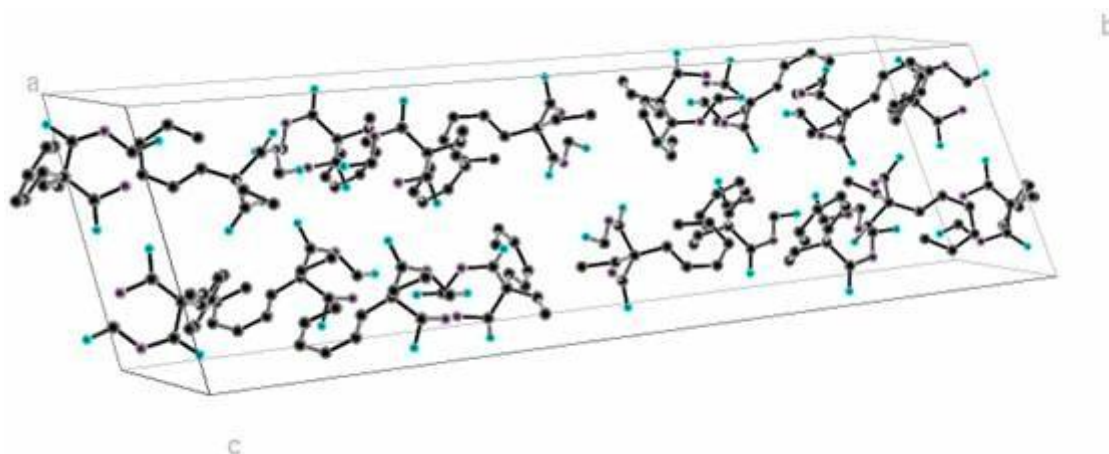


Figure 4 : Structure cristalline de départ déterminée par FOX

IV – Affinement de Rietveld

On introduit pour cet affinement de Rietveld, les paramètres affinés lors de l'affinement de Le Bail ainsi que la structure de départ déterminée par FOX. Les atomes d'hydrogène sont placés géométriquement par rapport à cette structure. L'affinement de cette structure a été réalisé sur le domaine angulaire $[7,0^\circ ; 80,0^\circ]$, c'est-à-dire un intervalle avec un

nombre suffisant (nombre de raies) d'information structurale, et une correction des effets d'absorption a été appliquée ($\mu R=0,28$). Lors de l'affinement de Rietveld, on impose aux molécules des contraintes souples sur les distances (18 par molécule) et angles (21 par molécule) de liaison. La variation sur les distances inter-atomique est de $0,01 \text{ \AA}$ (après affinement, la déviation standard est de $0,0085 \text{ \AA}$), et de 1° pour les angles (déviation standard de $3,9^\circ$). La fonction de profil sélectionnée est la fonction pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings permettant de tenir compte des effets de taille et de déformation. Les essais d'affinement en déformation anisotrope n'ont pas été convaincants : l'amélioration du facteur d'accord est faible en passant du modèle isotrope au modèle anisotrope. On gardera alors, pour l'affinement, le modèle isotrope pour la déformation et on optera pour le modèle anisotrope pour les effets de taille. La fonction de March a été utilisée pour rendre compte des effets d'orientation préférentielle et a été appliquée suivant la direction $(0\ 1\ 0)$. Les effets d'agitation thermique sont pris isotropes et identiques pour chaque atome d'une molécule de phénobarbital. On aboutit alors à un bon accord les diagrammes calculés et expérimentaux ($R_{WP}=8,55\%$) (**Figure 5**). Le **Tableau 2** résume les différentes informations extraites de l'affinement.

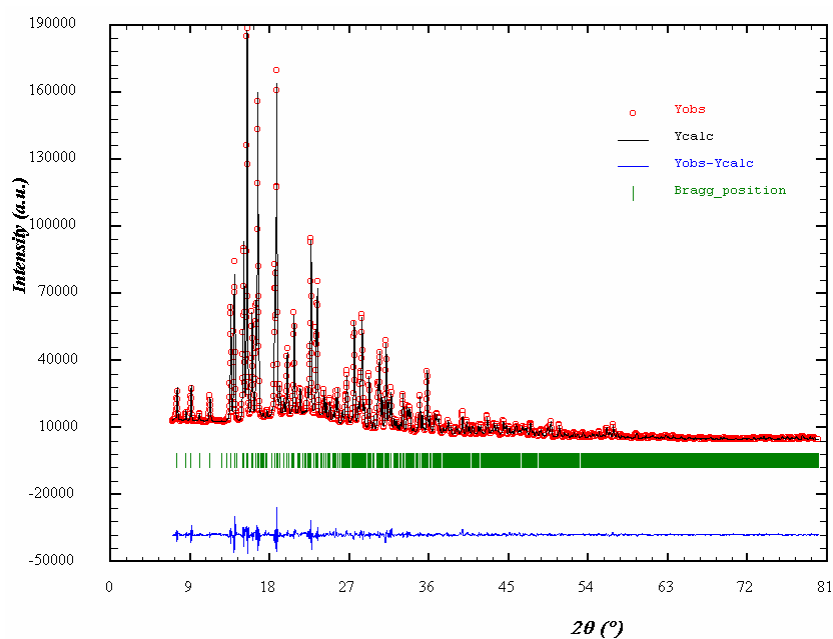


Figure 5 : Comparaison entre diagramme de poudre expérimental et calculé

Diffractomètre	INEL CPS 120
Longueur d'onde	$\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ (Cu $K_{\alpha 1}$)
Domaine angulaire en 2θ	$0,303^\circ - 114,708^\circ$
Pas de mesure	$0,029^\circ$
Temps de mesure en chaque point	60 000 s
Résolution instrumentale	U=0,01858 ; V=-0,019489 ; W=0,012084 X=0,018142 ; Y=0,018823
Intervalle de l'affinement	$7^\circ - 80^\circ$
Nombre de réflexions	4942
Nombre de paramètres affinés	205
Nombre de points du fond continu	29
Décalage du zéro	-0,0121 (17)
Groupe d'espace	P2 ₁ /n
Paramètres de maille	a = 10,6907 (3) \AA b = 47,1248 (11) \AA c = 6,8002 (2) \AA $\alpha = \pi/2$ $\beta = 94,1849 (8)^\circ$ $\gamma = \pi/2$
Volume de la maille	V = 3416,76 (14) \AA^3
Nombre de molécules par maille	Z = 12
Facteur d'agitation thermique par molécules	B ₁ =1,99(18) ; B ₂ =1,04(17) ; B ₃ =2,95(20)
Fonction d'orientation préférentielle de March	G ₁ = 1,084 (6) suivant l'axe (010)
Fonction de profil utilisé	Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings
Taille anisotrope	I _G = 0,00341(14) ; Y ₀₀ = 0,36 (3) Y ₂₀ = -0,07(3) ; Y ₂₂₊ = -0,51(4) Y ₂₂₋ = -0,19(2) ; Y ₄₄₊ = 0,14(4)

	$Y_{44-} = -0,24(2)$; $Y_{42+} = 0,12(2)$
	$Y_{42-} = 0,19(3)$; $Y_{40} = 0,02(3)$
Déformation isotrope	$U = -0,005(3)$
Asymétrie (pour l'intervalle 0 à 40°)	$P_1 = -0,026(5)$; $P_2 = 0,0204(9)$
Facteurs d'accord de profil	$R_P = 8,19\%$; $R_{WP} = 8,55\%$; $R_{EXP} = 1,82\%$; $\chi^2 = 22,1$
Facteurs d'accord de structure	$R_B = 2,87\%$; $R_F = 4,19\%$

Tableau 2 : Résultats de l'affinement de Rietveld

V – Description de la structure

La phase I du phénobarbital cristallise dans le système monoclinique, le groupe d'espace est $P2_1/n$ et les paramètres de maille sont : $a = 10,6907 \text{ \AA}$, $b = 47,1248 \text{ \AA}$, $c = 6,8002 \text{ \AA}$, $\alpha = \pi/2$, $\beta = 94,1849^\circ$, $\gamma = \pi/2$. Le volume de cette maille est de $3416,76 \text{ \AA}^3$.

Il y a trois molécules de phénobarbital dans l'unité asymétrique, et les coordonnées fractionnaires des atomes (Figure 6) de l'unité asymétrique sont données en Annexe B.

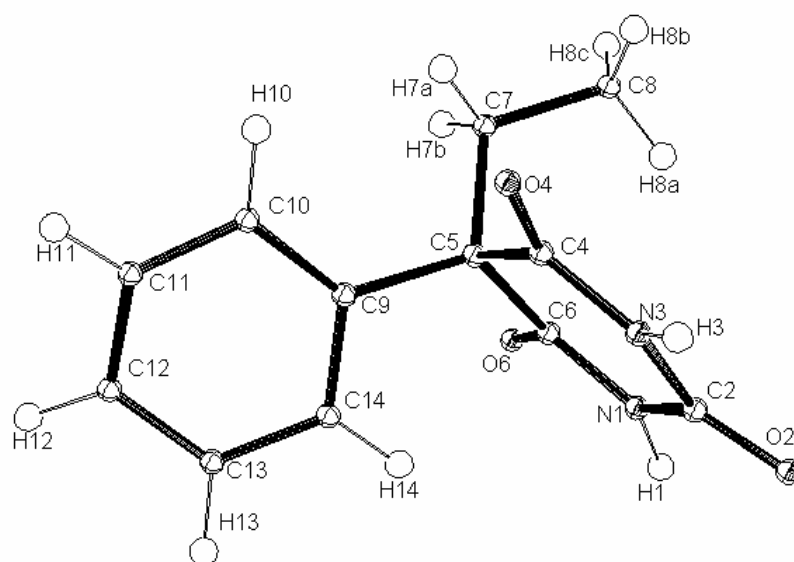


Figure 6 : Numérotation des atomes de la molécule de phénobarbital

La représentation dans l'espace de la structure cristalline de la phase II du phénobarbital est donnée par la **Figure 7**.

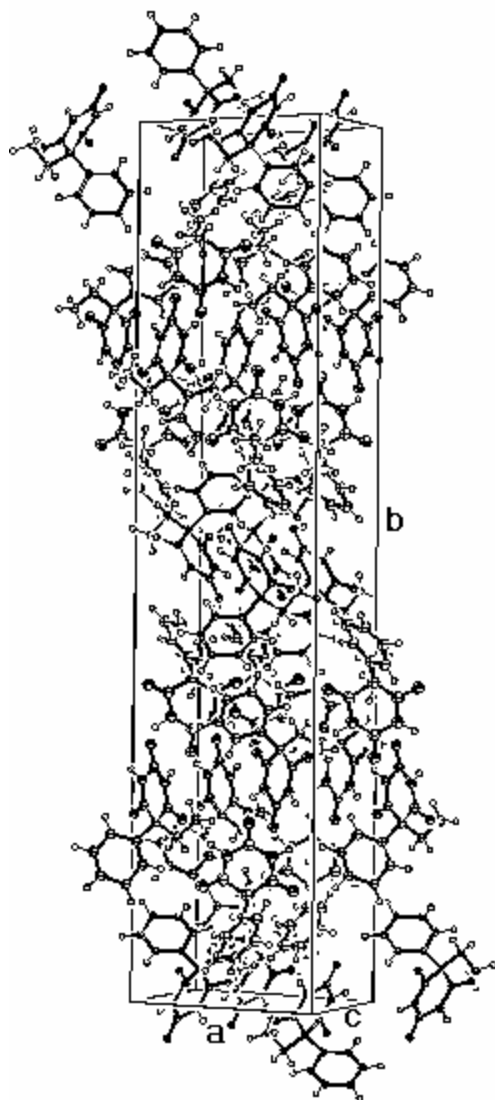


Figure 7a : Représentation de la structure de la phase I du phénobarbital

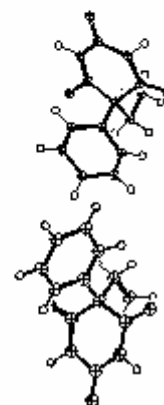
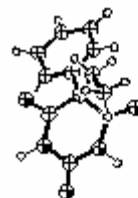


Figure 7b : Représentation de la conformation des molécules de phénobarbital dans l'unité asymétrique

Dans le plan (a, c), près de $y \approx 0,5$, il y a deux molécules n°2 de phénobarbital, l'une étant celle dont les coordonnées réduites sont données dans le tableau précédent, l'autre étant générée par les symétries de groupe d'espace. En $y \approx 0$, on trouve encore deux autres molécules n°2, celles-ci étant générées, à partir des deux précédentes, par l'axe d'ordre 2 hélicoïdal. Deux molécules n°1 sont localisées en $y \approx 0,25$ et les deux autres se situent en $y \approx 0,75$. Les molécules n°3 sont, elles, insérées entre les plans de molécules 1 et 2.

Les valeurs des distances inter-atomiques et des angles de liaison des molécules de phénobarbital sont données dans les deux tableaux de l'Annexe F :

Le réseau de liaisons intermoléculaires de cette structure est un réseau en trois dimensions fait de liaisons hydrogènes et d'interactions de Van der Waals. Le réseau de liaisons hydrogènes, assurée par des liaisons N-H...O, est donné dans le Tableau 3 et est représenté sur la Figure 8.

Liaison D-H...A [Opération de symétrie]	Distance D-H (en Å)	Distance H...A (en Å)	Angle D-H...A (en °)	Distance D A (en Å)
N _{a1} -H _{a1} ...O _{a4} [x+1/2, -y+1/2, z+1/2]	1.029	1.917	167.49	2.931
N _{a3} -H _{a3} ...O _{a6} [x-1/2, -y+1/2, z-1/2]	1.031	2.016	151.62	2.964
N _{b1} -H _{b1} ...O _{b6} [-x+1, -y+1, -z]	1.030	1.958	151.61	2.905
N _{b3} -H _{b3} ...O _{b4} [-x+2, -y+1, -z+1]	1.029	1.888	162.95	2.887
N _{c1} -H _{c1} ...O _{a4} [-x+1/2, y+1/2, -z+3/2]	1.031	2.055	150.36	2.995
N _{c3} -H _{c3} ...O _{a6} [-x+3/2, y+1/2, -z+3/2]	1.029	1.988	168.90	3.005

Tableau 3 : Liaisons hydrogènes dans la structure cristalline I du phénobarbital

On peut voir que tous les atomes d'azote participant aux liaisons hydrogènes et sont les donneurs exclusifs de ces liaisons. Les atomes accepteurs de liaison hydrogène sont, quant à eux, uniquement des oxygènes O₄ ou O₆. Les oxygènes de la molécule 3 dans notre notation ne participent pas aux liaisons, ceux de la molécule n°2 sont accepteurs une fois, et ceux de la molécule 1 sont accepteurs deux fois. On peut observer que les distances entre atomes donneurs et accepteurs sont toutes proches de 3 Å (2,947 Å en moyenne) et les angles de liaison proches de 160° (moyenne de 158,82°). Ces valeurs sont typiques des liaisons hydrogènes de type N-H...O et permettent de dire que les atomes d'hydrogène participant au réseau de liaisons hydrogènes sont proches de ces positions géométriques.

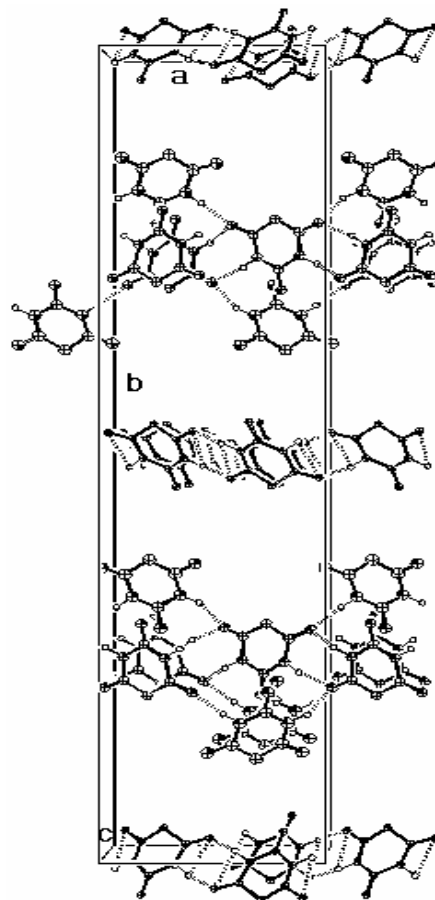
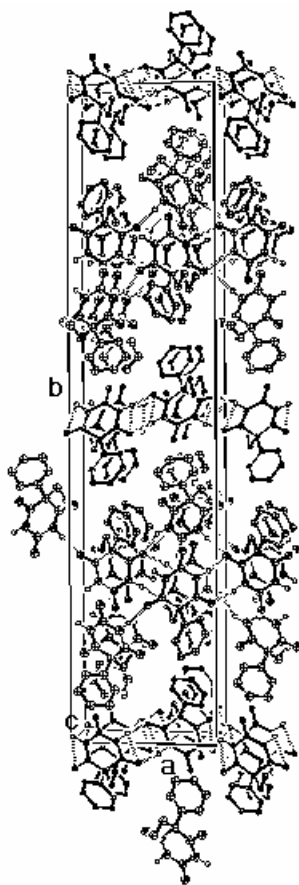


Figure 8a : Représentation du réseau de liaisons hydrogènes dans la maille *Figure 8b : Représentation des fragments barbital de la molécule impliqué dans les liaisons hydrogènes*

Les molécules de phénobarbital liées entre elles par les liaisons hydrogènes forment des chaînes infinies parallèles au plan xOz du cristal (il n'y a pas de liaison hydrogène entre molécules suivant l'axe (010)) (Figure 9).

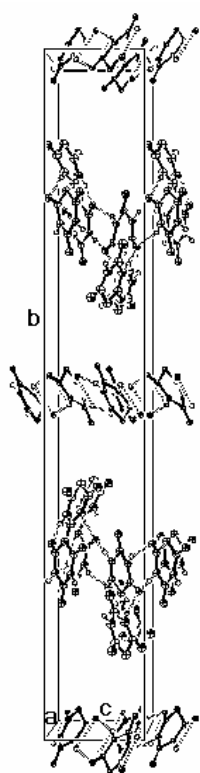


Figure 9a : Vue du réseau de liaisons hydrogènes suivant l'axe (100)

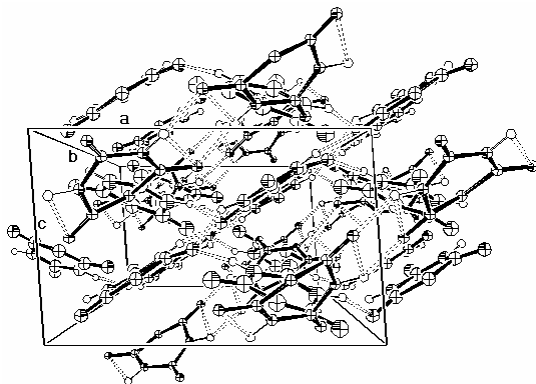


Figure 9b : Vue du réseau de liaisons hydrogènes suivant l'axe (010)

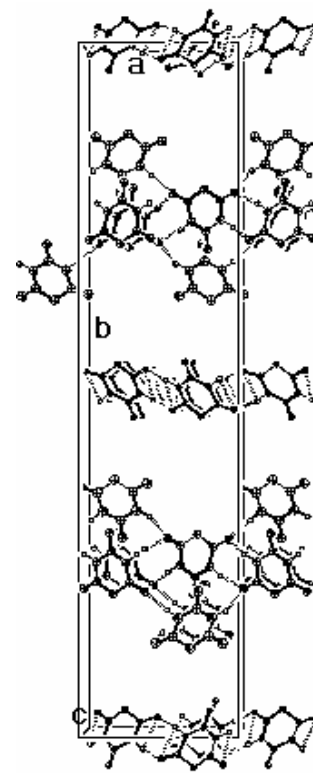


Figure 9c : Vue du réseau de liaisons hydrogènes suivant l'axe (001)

Chaque molécule 2 est liée à ses deux voisines du plan (a, c) par deux liaisons hydrogènes. Des chaînes de molécules 2 sont ainsi formées dans la direction [1 0 1]. Chaque molécule 1 est, elle aussi, liée par deux liaisons hydrogènes à ses deux molécules 1 voisine du même plan (a, c), permettant de former également des chaînes de liaison infinie suivant la direction [1 0 1]. Les deux atomes d'azote de la molécule 3 sont liés par liaison hydrogène avec O4 et O6 de la première molécule. Il est à noter que ces liaisons entre molécules 1 et 3 ont les distances N...O plus grandes (2,995 et 3,005 Å) que celles liant les molécules 1 ou 2 entre elles (de 2,887 à 2,964 Å, valeur moyenne de 2,922 Å).

La cohésion entre ces chaînes est alors assurée par les interactions de Van der Waals. Les interactions possibles (distance entre atomes autres que d'hydrogènes inférieure à 3,50 Å) entre les plans de molécules 1, 2 et 3 sont données par le **Tableau 4** et sont représentées sur la **Figure 10**.

Oa ₄ ⋯Ca ₁₃ [x, y, z+1]	3.37 (2) Å	Oc ₂ ⋯Ca ₂ [x, y, z-1]	3.23 (3) Å
		Oc ₂ ⋯Na ₃ [x, y, z-1]	3.34 (2) Å
Ob ₂ ⋯Cb ₁₀ [-x, -y, -z+1]	3.42 (2) Å	Oc ₂ ⋯Oa ₂ [x, y, z-1]	3.32 (3) Å
Ob ₂ ⋯Cb ₁₁ [-x, -y, -z+1]	3.31 (2) Å	Oc ₄ ⋯Ca ₁₀ [x+1/2, -y+1/2, z-1/2]	3.34 (2) Å
Ob ₄ ⋯Ob ₄ [-x+1, -y, -z+1]	3.43 (2) Å	Oc ₄ ⋯Ca ₇ [x+1/2, -y+1/2, z-1/2]	3.44 (2) Å
Ob ₆ ⋯Cb ₆ [-x, -y, -z]	3.49 (2) Å	Oc ₆ ⋯Ca ₁₂ [x-1/2, -y+1/2, z+1/2]	3.23 (2) Å
Ob ₆ ⋯Ob ₆ [-x, -y, -z]	3.31 (2) Å	Oc ₄ ⋯Cb ₁₃ [-x+1, -y, -z+1]	3.23 (2) Å
		Oc ₆ ⋯Cb ₁₁ [-x, -y, -z+1]	3.35 (2) Å
Nc ₁ ⋯Oa ₂	3.24 (2) Å	Oc ₆ ⋯Cb ₁₂ [-x, -y, -z+1]	3.29 (2) Å
Nc ₁ ⋯Ca ₁₄ [x-1/2, -y+1/2, z-1/2]	3.35 (2) Å	Cc ₁₂ ⋯Ob ₂ [x, y, z-1]	3.36 (2) Å
Cc ₂ ⋯Oa ₂	3.39 (3) Å	Cc ₁₃ ⋯Ob ₆ [-x, -y, -z]	3.50 (2) Å

Tableau 4 : Interactions de Van der Waals possibles pour lier le cristal

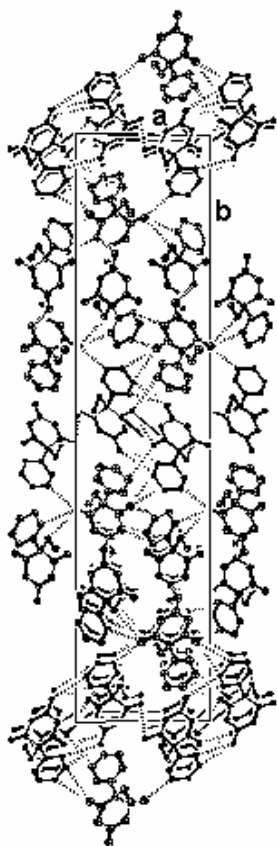


Figure 10a : Réseau d'interactions de Van der Waals [vue suivant la direction (0 0 1)]

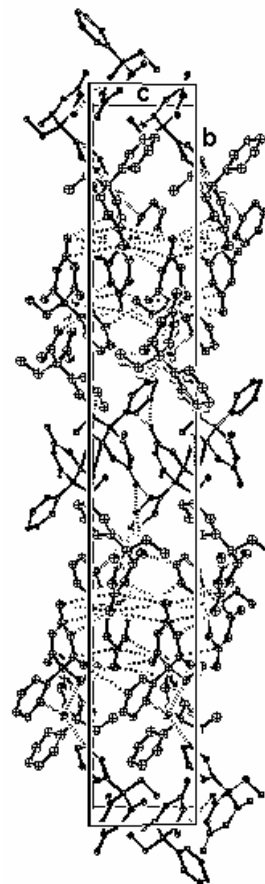


Figure 10b : Réseau d'interactions de Van der Waals [vue suivant la direction (1 0 0)]

On peut remarquer que pour ces faibles distances entre atomes de molécules voisines, il y a toujours un atome d'oxygène impliqué dans ces interactions. Pour les molécules 1, il n'y a qu'une seule interaction possible, et elle permet de lier une molécule de phénobarbital n°1 à ses voisines suivant l'axe c. Pour les interactions entre molécules 2, il y a contact entre molécules déjà liées par liaison hydrogène, mais ces petites distances inter-atomiques sont également observées entre la molécule de l'unité asymétrique et celle située en $(-x, -y, -z+1)$. Ces interactions entre molécules n°2 sont approximativement dans la direction $[-1, 0, 1]$. Les molécules 3 insérées entre les plans de molécules 1 et 2 ont de nombreux contacts inter-atomiques avec les molécules voisines de ces plans. Cette molécule n°3 de l'unité asymétrique a 9 distances inter-atomiques inférieures à 3,5 Å avec cinq molécules n°1, toutes situées dans le plan (a, c) en $y \approx 0,25$. Parmi ces cinq molécules n°1, on retrouve les deux molécules liées par liaison hydrogène à la molécule n°3. De même avec la molécule n°2 du plan (a, c) situé en $y \approx 0$, il y a cinq distances inter-atomiques inférieures à 3,5 Å par rapport à la molécule 3. Ces cinq faibles distances entre atomes ont lieu avec quatre molécules n°2 différentes. L'interaction entre les molécules 3 et les plans de molécules 1 et 2, permettent la cohésion cristalline le long de l'axe d'ordre 2 hélicoïdal.

La comparaison des intensités expérimentales et calculées conduit à un écart de densité électronique moyen de $0,07 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Les plus gros écarts entre densité expérimentale et calculée sont de $0,45 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ au point de coordonnées fractionnaires $(0,6213 ; 0,2600 ; 0,6648)$ (à $0,67 \text{ \AA}$ de Ca4), $0,38 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ en $(0,8267 ; 0,2590 ; 0,8493)$ (à $0,68 \text{ \AA}$ de Ca6), et $0,35 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ en $(0,5175 ; 0,2654 ; 0,5377)$ (à $0,90 \text{ \AA}$ de Oa4) (**Figure 11**).

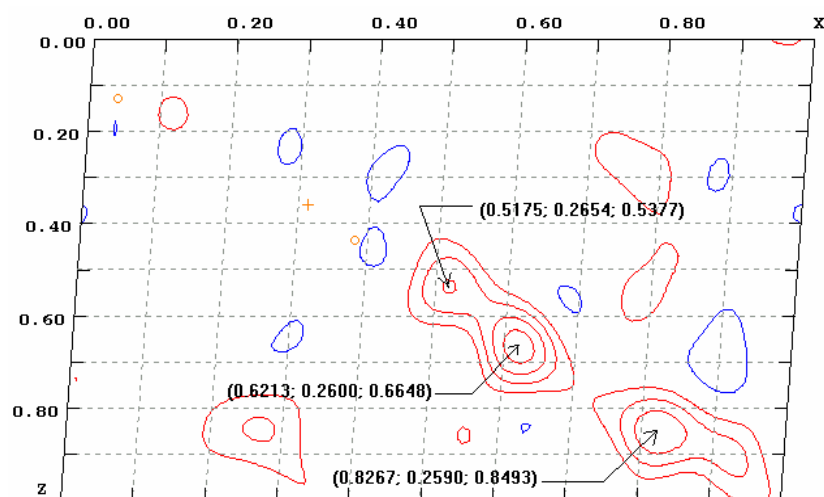


Figure 11 : Carte Fourier différence montrant les sites de maximum d'écart entre densité électronique mesurée et calculée (vue du plan $y=0,261$).

Il semble qu'ici, le placement géométrique des atomes d'hydrogène ne soit pas pleinement satisfaisant car l'écart de densité est un peu élevé ($0,35 \text{ e.Å}^{-3}$ correspondant typiquement à un atome d'hydrogène mal placé). Néanmoins, on peut affirmer que les atomes de carbone, oxygène et azote sont correctement placés car ces écarts sont malgré tout faibles et de plus, les facteurs de reliabilité sont bons, notamment ceux de structure R_{Bragg} et R_{F} .

Le modèle de déformation choisi lors de l'affinement de Rietveld est isotrope, car lors des essais d'anisotropie, l'affinement n'a pas été efficace et donc peu significatif. La valeur moyenne de cette microdéformation ($\Delta d/d$) est nulle (valeur de U trop faible) : les défauts au sein des cristallites sont donc quasi inexistantes. Au vu de la densité importante d'atomes dans la direction (010) par rapport à celle en (100) (Figure 12), on aurait pu s'attendre à avoir une déformation dans la direction (100). De même, comme les liaisons hydrogènes ont lieu dans des plan (010) (Figure 13), il aurait été logique que la direction (010) soit plus sujette à la déformation car les molécules ne sont que très faiblement liées entre elles (les interactions de Van der Waals sont moins intenses que les liaisons hydrogènes) suivant cette direction.

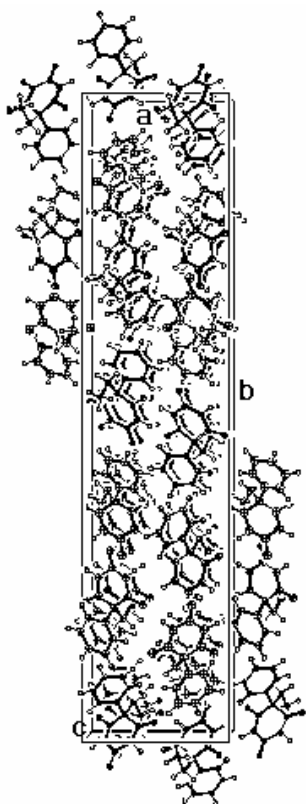


Figure 12 : Densité d'atomes faibles dans la direction (100) par rapport à celle de l'axe (010)

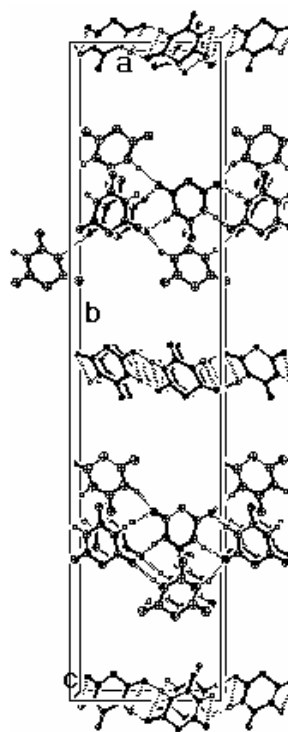


Figure 13 : Liaisons hydrogènes dans le plan (010) (vue suivant le plan (001))

Les effets de taille ont été affinés suivant le modèle anisotrope. Les résultats de la détermination des coefficients de taille C_{ij} et leur erreur standard sont donnés dans le **Tableau 5**. La taille moyenne des cristallites est de 1040(191) Å. La cristallite moyenne a des dimensions très anisotropes : de 690 Å suivant la direction b à 1419 Å suivant (8 5 0). La figure suivante (**Figure 14**) présente la taille moyenne des cristallites de la phase I du phénobarbital.

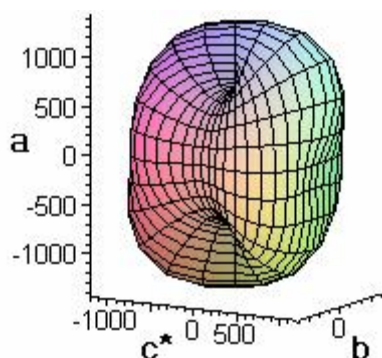


Figure 14a : Représentation de la taille moyenne des cristallites de la phase I du phénobarbital

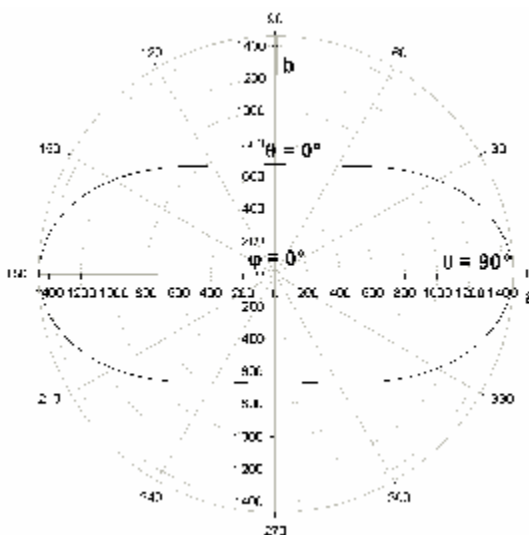


Figure 14b : Projection de la taille suivant le plan (a, b) : le minimum est de 676 Å en $q=0^\circ$ et le maximum de 1459 Å en $q=90,0^\circ$

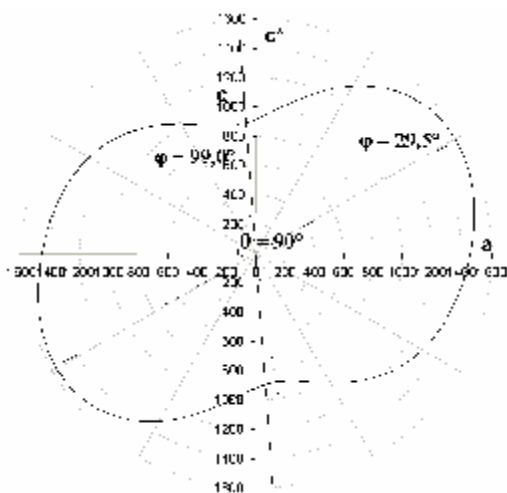


Figure 14c : Projection de la taille dans le plan (a, c) : le minimum est de 886 Å en $j=99,0^\circ$ et le maximum de 1567 Å en $j=29,5^\circ$

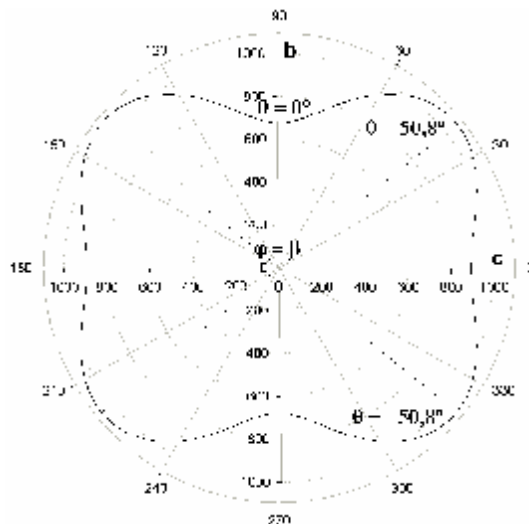


Figure 14d : Projection de la taille dans le plan (c, b) : le minimum est de 676 Å en $q=0^\circ$ et le maximum de 1066 Å en $q=\pm 50,8^\circ$

Dans le plan (a, c), la direction suivant laquelle la cristallite est la plus grande est suivant $\varphi = 29,5^\circ$ avec l'axe a. Cette direction correspond également à celle des liaisons hydrogènes entre les molécules n°1 et 2 qui sont les interactions inter-moléculaires les plus fortes : les liaisons hydrogènes sont suivant [1, 0, 1] et l'angle entre cette direction et l'axe a est de $33,6^\circ$.

La déviation standard des paramètres de taille anisotrope est très importante (toujours supérieure à 30% sur les paramètres C_{ij} et jusqu'à 105% !). On ne peut donc accorder que peu de crédit physique à ces valeurs ni même aux formes données. L'orientation préférentielle est faible (G1 de la fonction de March vaut 1,084 (6) suivant l'axe (010)), ce qui signifie que les cristallites sont quasiment sphériques avec un léger aplatissement suivant l'axe b, ce qui vient confirmer l'aplatissement des cristallites suivant b obtenu par l'étude du profil de raies.

Coefficient de taille	Valeur	Erreur standard
C_{00}	0,3564	0,1405
C_{22+}	0,5131	0,1716
C_{22-}	0,1880	0,0840
C_{20}	-0,0657	0,0200
C_{44+}	0,1362	0,0427
C_{44-}	-0,2383	0,0749
C_{42+}	0,1207	0,0374
C_{42-}	0,1923	0,0682
C_{40}	0,0245	0,0257

Tableau 5 : Valeurs des coefficients de taille

Références Bibliographiques

-
- [1] Brandstätter-Kuhnert M. & Aepkens M. (1961) *Mikroskopie*, 16, 189-197
[2] Brandstätter-Kuhnert M. & Aepkens M. (1962) *Mikrochim. Acta*, 1055-1074
[3] Mesley R.J., Clements R.L., Flaherty B., & Goodhead K. (1968) *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 329-340
[4] Williams P.P. (1973) *Acta Cryst.*, B29, 1572-1579
[5] Nakao S., Fujii S., Sakaki T. & Tomita K.I. (1977) *Acta Cryst.*, B33, 1373-1378

CHAPITRE IV :

Comparaison des structures du phénobarbital

Les structures cristallines des phases II et I du phénobarbital ayant été résolues [1], il convient alors de comparer ces résultats entre eux ainsi qu'aux structures déjà déterminées sur monocristal (phénobarbital III [2] et XIII [3]) ainsi qu'à d'autres structures cristallines de molécules de barbituriques tel le complexe cristallin Theophylline-Phénobarbital [4], les phases I et II du barbital [5] (le groupement phényle est alors remplacé par un groupement éthyle) ou encore les phases α [6] et γ [7] du méthylamobarbital (le groupement phényle est remplacé par un groupement 3,3-diméthylbutyl).

I – Maille cristalline

Les différentes mailles cristallines du phénobarbital sont données dans le **Tableau 1** :

Phase	a (en Å)	b (en Å)	c (en Å)	α (en °)	β (en °)	γ (en °)	V (en Å ³)	Groupe d'espace	Z
I	10,691	47,125	6,8002	90	94,18	90	3416,8	P21/n	12
II	10,731	23,511	6,7831	90,97	94,48	88,15	1705,1	P-1	6
III	9,534	11,855	10,794	90	111,56	90	1134,6	P21/c	4
XIII	7,157	30,879	10,870	90	90	90	2402,3	Pbca	8

Tableau 1 : Mailles des différentes structures résolues du phénobarbital

Les deux phases cristallines du phénobarbital les plus stables (I et II) sont proches l'une de l'autre. Le paramètre b est doublé pour la phase I, a, c, et l'angle β sont très proches. Les angles α et γ de la phase triclinique sont, quant à eux, très proche de 90° : on pourra alors considérer que le plan (a, a×b*) de la phase II triclinique est très proche du plan (a, c) de la phase I. Ces mailles sont totalement différentes de celle de la phase XIII, mais ont des paramètres en commun avec la phase III (pour la phase III, c est à peu près égal au a des deux phases les plus stables et b est égal à la moitié du paramètre b de la phase II). Le volume d'une molécule de phénobarbital est d'environ 284 Å³, soit 16,7 Å³ par atomes lourds : cette valeur est assez nettement inférieure aux 18 Å³ de la règle usuelle [8]. Pour la phase XIII, l'encombrement de la molécule d'eau de la phase monohydrate est quant à lui de 16 Å³. Cette faible augmentation du volume de la maille de part la présence d'eau dans la phase XIII

montre que celle-ci est bien intégrée dans la structure et permet un arrangement moléculaire dense. Néanmoins le rapport entre le volume des phases anhydres et de la phase monohydrate ($V_{\text{anhydre}}/V_{\text{monohydrate}} = 0,946$) est proche du rapport du nombre d'atomes lourds ($N_{\text{anhydre}}/N_{\text{monohydrate}} = 0,944$).

II – Structure cristalline

II – 1 Distances des liaisons covalentes

Pour les longueurs de liaison, les valeurs moyennes sont proches de celles des contraintes souples imposées lors de l'affinement de Rietveld, qui sont également les valeurs moyennes pour les formes III et XIII du phénobarbital. De part la faible dispersion des valeurs des distances inter-atomiques, les déviations standard vont de 0,005 à 0,010 Å et elles sont inférieures aux déviations standard données par l'affinement de Rietveld qui varient de 0,013 à 0,029 Å.

Le **Tableau 2** donne les valeurs moyennes des distances inter-atomiques dans les molécules de phénobarbital des phases I (P I) et II (P II) que nous avons résolues, ainsi que celles des phases III (P III) et XIII (P XIII), celle du complexe théophylline-phénobarbital (T+P), celles des phases I (B I) et II (B II) du barbital, et enfin celles des phases α (α -M) et γ (γ -M) du méthylamobarbital.

	P I	P II	P III	P XIII	T+P	B I	B II	α -M	γ -M
C5-C9	1,546	1,544	1,543	1,545	1,528				
C-C phényle	1,394	1,393	1,382	1,385	1,389				
C-C pyrimidine	1,535	1,529	1,526	1,518	1,516	1,518	1,514	1,523	1,515
C-N	1,376	1,372	1,372	1,368	1,372	1,373	1,372	1,377	1,368
C=O	1,214	1,221	1,214	1,215	1,210	1,210	1,211	1,209	1,206
C-C méthyle	1,535	1,538	1,535	1,526	1,556	1,524	1,527	1,540	1,536

Tableau 2 : Comparatif des distances (exprimées en Å) des liaisons covalentes de molécules de la famille des barbituriques

On peut remarquer que la distance entre le groupement pyrimidine ($C_4N_2O_3H_2$) et le groupement phényle (C_6H_5) est sensiblement la même pour toutes les structures cristallines du phénobarbital, exceptée celle du complexe moléculaire théophylline-phénobarbital où cette liaison semble compressée dans cette structure. Les distances carbone-carbone dans la boucle pyrimidine sont assez hétérogènes allant de 1,514 à 1,535 Å. Les distances carbone-oxygène sont assez homogènes excepté pour la phase la plus stable du phénobarbital (phase II) où cette distance (1,221 Å) est un peu supérieure aux autres structures (de 1,209 à 1,215 Å). Les distances carbone-carbone du (des) groupement(s) méthyle(s) sont élevées dans le cas du complexe moléculaire théophylline-phénobarbital (1,556 Å), faible dans le cas des barbital (1,524 et 1,527 Å) et du phénobarbital monohydrate (1,526 Å) et intermédiaires pour les méthylamobarbital et les autres phases pures du phénobarbital (de 1,535 à 1,540 Å).

II – 2 Angles de liaisons covalentes

Les valeurs moyennes des angles de liaisons sont proches des valeurs des contraintes souples, mais de grandes déviations standard sont observées. C'est le cas, par exemple, des angles C_5-C-C du groupement phényle de la forme II qui dévie significativement de 120° (de $126,1$ à $131,7^\circ$ pour $C_5-C_9-C_{10}$ et de $110,9$ à $115,5^\circ$ pour $C_5-C_9-C_{14}$).

Le **Tableau 3** donne les moyennes des angles de liaisons dans les molécules de phénobarbital des phases I (P I) et II (P II) que nous avons résolues, ainsi que celles des phases III (P III) et XIII (P XIII), celle du complexe théophylline-phénobarbital (T+P), celles des phases I (B I) et II (B II) du barbital, et enfin celles des phases α (α -M) et γ (γ -M) du méthylamobarbital.

	P I	P II	P III	P XIII	T+P	B I	B II	α -M	γ -M
C-C-C phényle	119,6	119,7	120,0	120,0	120,0				
C-C-C liaison principale	115,1	115,0	114,0	114,0	114,6				
C-C-C méthyle	109,6	109,7	111,3	111,1	110,9	111,0	111,3	109,6	110,4
C-C-C pyrimidine	114,3	111,6	111,4	110,7	111,2	114,2	113,7	114,0	114,3
N-C-C	116,2	118,5	117,7	116,3	117,3	118,3	118,7	118,3	118,0
N-C-N	115,4	115,9	116,3	116,7	116,4	116,3	115,1	116,5	115,9
C-N-C	127,1	125,3	125,7	125,4	124,9	126,4	126,8	126,4	126,7
O-C-C	121,6	119,2	122,1	123,3	121,7	122,1	121,2	122,2	122,0
O-C-N	121,3	121,3	121,0	121,0	121,3	120,7	121,2	120,6	121,0

Tableau 3 : Comparatif des angles (exprimés en °) de liaisons de molécules de la famille des barbituriques

On peut remarquer avec ce tableau que les angles de liaisons moyens de chaque molécule de la famille des barbituriques sont du même ordre de grandeur : l'écart maximal sur les moyennes des angles est de 4,1° entre l'angle O-C-C du groupement pyrimidine de la phase II (119,2°) et celui de la phase monohydrate du phénobarbital (123,3°). L'autre type d'angles de liaisons variant particulièrement sont les C-C-C des groupements pyrimidine : l'écart entre les phases XIII et I du phénobarbital de 3,5°. A l'opposé, les moyennes des angles C-C-C des groupements phényle et les O-C-N des groupements pyrimidine ont des écarts inférieurs à 1°.

II – 3 Position et orientation des molécules dans la maille

Les deux phases que nous avons résolues ont en commun de présenter des plans de molécules 1, 2 et 3 suivant le plan (a, c). De plus la répartition de ces plans est la même :

- les plans de molécules n°2 sont situés en $y \approx 0$ et il y a deux molécules de phénobarbital dans ce plan,
- les plans de molécules n°1 sont situés à environ 11,8 Å des plans de molécules 2 suivant l'axe b et comprend deux molécules de phénobarbital dans la maille,
- enfin les molécules de phénobarbital n°3 forment des plans compris entre les plans 1et 2 et ne sont constitués que d'une molécule par plan dans la maille.

Dans le cas de la phase I du phénobarbital, cette disposition des plans est reproduit suivant l'axe d'ordre 2 hélicoïdal grâce au plan de glissement n . Cela permet d'avoir l'équivalent de deux dispositions de mailles de la phase II dans la direction b et correspond au doublement du paramètre b . Les deux phases ont en commun (avec également la phase III) que les groupements pyrimidine des molécules 1 et 3 sont face à face et génèrent des plaques hydrophiles parallèles dans le plan (a , c). Par contre, à l'inverse de la phase III, ces deux formes résolues ont un groupement pyrimidine de la molécule 2 en face du groupement phényle de la molécule 3 et il n'y a donc pas de plaques lipophiliques pour ces deux formes.

III – Réseaux de liaisons hydrogène

En comparant les réseaux de liaisons hydrogènes des phases I, II et III, on peut remarquer qu'elles se font uniquement entre atomes d'azote et les atomes d'oxygène 4 et 6 (l'oxygène 2 n'intervient jamais dans ces liaisons).

Pour la phase monohydrate, les liaisons hydrogènes font intervenir à chaque fois la molécule d'eau et les atomes O_2 , N_1 et N_3 de la molécule de phénobarbital, c'est à dire les trois atomes extrêmes du groupement pyrimidine.

Les atomes des molécules de barbituriques participant aux liaisons hydrogènes sont les suivants :

- dans le complexe théophylline-phénobarbital, les atomes impliqués dans les liaisons hydrogènes sont N_1 et O_4 ,
- dans le barbital I, les liaisons hydrogènes sont $N_3 \cdots O_2$ et $N_1 \cdots O_4$,
- dans le barbital II, la liaison hydrogène du cristal est $N_3 \cdots O_4$,
- dans le α méthylamobarbital, les deux liaisons sont $N_1 \cdots O_6$ et $N_3 \cdots O_2$,
- et dans le γ méthylamobarbital, les deux liaisons sont $N_1 \cdots O_4$ et $N_3 \cdots O_2$.

Les formes I et II ont en commun que ce réseau permet de lier les plans de molécules 1, et les plans de molécules 2. On obtient ainsi des chaînes parallèles infinies de molécules 1 et 2. Les molécules 3 sont, elles, reliées par des liaisons hydrogènes aux molécules 1.

Les interactions de Van der Waals font régulièrement intervenir les atomes d'azote et d'oxygène pour former le réseau cristallin.

IV – Taille et déformation des cristallites

Les effets de déformation des cristallites ont été pris isotropes pour les deux structures de phénobarbital résolues. Dans ces deux cas, la déformation est très faible (nulle pour la phase I et de 4,71% pour la phase II) : le nombre de défauts structuraux pour ces deux phases du phénobarbital est donc très faible.

A l'inverse, pour les deux phases du phénobarbital que nous avons étudiées, les effets de taille sont pris anisotropes. On peut voir que les cristallites des phases I et II ont sensiblement la même taille moyenne (1040 Å pour la phase I et 1088 Å pour la phase II). On peut remarquer la forte anisotropie entre la direction b (ou b* pour la phase II triclinique) où l'épaisseur de la cristallite moyenne est faible pour les deux phases (de l'ordre de 600 à 700 Å), et la direction a dont la dimension est environ le double de celle suivant b (1500 Å).

L'affinement des effets d'orientation préférentielles par la fonction de March pour les deux phases du phénobarbital donnent des coefficients G_1 légèrement supérieurs à 1 et suivant la direction [0 1 0]. Cela indique que les cristallites ont une forme légèrement aplatie suivant l'axe b et viennent confirmer les observations tirées de l'étude de la largeur des raies de diffraction.

Références Bibliographiques

-
- [1] Platteau C., Lefebvre J., Hemon S., Baehz C., Danède F. & Prevost D. (soumis à publication)
- [2] Williams P.P. (1974) *Acta Cryst.*, B30 ; 12-17
- [3] Williams P.P. (1973) *Acta Cryst.*, B29 ; 1572-1579
- [4] Nakao S., Fujii S., Sakaki T. & Tomita K.I. (1977) *Acta Cryst.*, B33 ; 1373-1378
- [5] Craven B.M., Vizzini E.A. & Rodrigues M.M. (1978) *Acta Cryst.*, B25 ; 1978-1993
- [6] Smit P.H. & Kanters J.A. (1974) *Acta Cryst.*, B30 ; 784-790
- [7] Gartland G.L. & Craven B.M. (1971) *Acta Cryst.*, B27 ; 1909-1916
- [8] Kempster C.J.E. & Lipson H. (1972) *Acta Cryst.*, B28 ; 3674

PARTIE III :

RESOLUTION DE LA STRUCTURE DES PHASES CRISTALLINES DU LACTOSE α ANHYDRE STABLE ET ANHYDRE HYGROSCOPIQUE

CHAPITRE I :

Le lactose - Introduction

I - Propriétés industrielles du lactose

Le lactose est un sucre que l'on trouve principalement dans le lait (sucre du lait) mais également dans le pollen de forsythia. C'est une molécule qui est un sous produit de l'industrie laitière. Cette molécule est formée dans les glandes mammaires (un lait de vache contient environ 4,8% de lactose [1]) et son pouvoir sucrant est faible : il est environ six fois moins fort que celui du saccharose [2] [3].

Le lactose, sous toutes ses formes, est très largement utilisé dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique. Dans l'industrie alimentaire, on le retrouve dans les produits contenant du lait et cela pose problème car le lactose est mal digéré par une grande proportion de la population (déficience ou absence des enzymes (lactase) permettant l'assimilation du lactose) [4] [5] [6]. Le lactose permet de renforcer le goût des arômes et d'augmenter la durée de conservation moyenne des produits en fixant une partie de l'eau libre et en augmentant la matière sèche [7]. Il sert également à renforcer la couleur des aliments ou de la bière et limite la fermentation des levures [8]. Dans le cas des produits pulvérisants, il permet d'augmenter leur coulabilité [9].

Dans l'industrie pharmaceutique, le lactose est utilisé comme excipient : c'est un excellent support pour la réalisation de comprimés [10]. Il est principalement utilisé pour ses caractéristiques favorables de grosseur de la poudre [11]. En fonction de la variété de lactose utilisée, les propriétés galéniques peuvent être très variables. Ainsi le lactose anhydre, avec les différents pourcentages de la forme α - et β -lactose, est principalement utilisé pour des compressions directes [12] [13]. D'après Fell et Newton [14], le β -lactose a une meilleure compressibilité que le α -lactose. La forme hydratée, quant à elle, est préférée pour les granulations.

Les qualités commerciales du lactose étant liées à la proportion des phases cristallines et(ou) d'amorphe présents [15] [16] [17] [18], il est donc intéressant de contrôler cette proportion dans le produit industriel. La détermination structurale des phases cristallines du lactose permettra de savoir non seulement quelles phases sont présentes, mais également en quelles proportions afin d'optimiser le produit.

II – Propriétés chimiques

Le lactose, également désigné selon les règles officielles de la nomenclature de l'IUPAC : le 4-0- β -D-Galactopyranosyl-D-glucopyranose, est un disaccharide constitué d'une unité galactose reliée à une unité glucose par une liaison 1,4- β -glycosidique. Les deux parties constituantes (glucose et galactose) de ce disaccharide peuvent être retrouvées en hydrolysant le lactose (hydrolyse réalisée dans le corps par l'enzyme lactase). Sa formule brute est $C_{12}H_{22}O_{11}$ et la molécule est représentée sur la **Figure 1**.

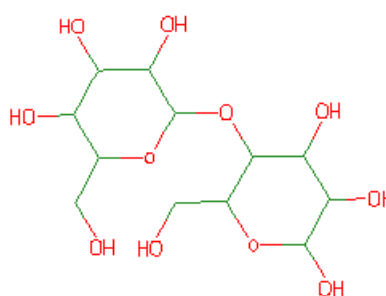


Figure 1a : Molécule de lactose détaillée Figure 1b : Molécule de lactose semi développée

Le lactose présente deux formes anomériques α et β (**Figure 2**) ne se différenciant que par le groupement hydroxyle situé sur le carbone $C_{1'}$ de l'unité terminale du glucose.

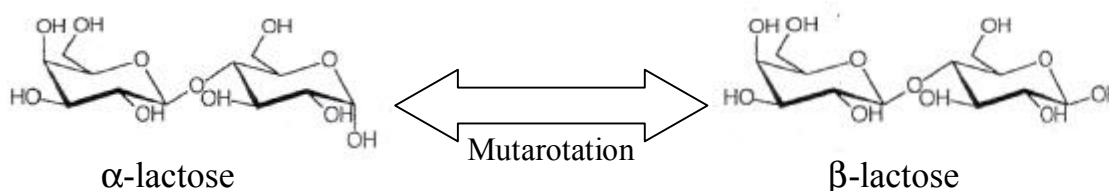


Figure 2 : Anomères α et β du lactose

Ces deux anomères se distinguent par leurs caractéristiques physico-chimiques : solubilité, structure cristalline, pouvoir rotatoire, ... Chaque anomère peut se transformer par mutarotation en l'autre ce qui en fait une des principales difficultés d'étude du lactose en solution aqueuse.

La plupart des réactions chimiques avec la molécule de lactose impliquent la liaison 1-4 glycosidique (reliant les deux unités entre elles), le groupement aldéhyde de l'unité terminale, les fonctions hydroxyles et plus rarement les liaisons carbone-carbone. Le lactose

se caractérise également par une solubilité dans l'eau relativement faible par rapport à d'autres sucres, et il est rarement soluble dans les solvants organiques.

III – Polymorphisme du lactose

De nombreuses variétés de lactose solide (cristallines ou amorphe) peuvent être obtenues selon le mode opératoire choisi. Ces différentes formes varient par leurs propriétés physiques et chimiques. Il a été recensé [19] cinq formes cristallines (différentiables par leur diagrammes de diffraction) :

- le α -lactose monohydrate ($L\alpha\text{-H}_2\text{O}$) ;
- le α -lactose anhydre hygroscopique ($L\alpha_H$) ;
- le α -lactose anhydre stable ($L\alpha_S$) ;
- le β -lactose (anhydre) ($L\beta$) ;
- le(s) composé(s) moléculaire(s) α/β , de stoechiométries variables ($L_{\alpha/\beta}$).

Dans les cristaux, les molécules de lactose sont liées par un réseau de liaisons hydrogènes entre groupes hydroxyles [20]. L'apport énergétique (chaleur ou contraintes mécaniques) apporté aux cristaux de lactose peut permettre de détruire ces liaisons. Les molécules pourront alors se positionner différemment dans la structure cristalline afin de minimiser l'énergie du cristal et donc induire une transition polymorphique [11]. Le lactose cristallin pourra également être amorphisé par le broyage [21]. Selon les conditions d'humidité et de température, le lactose amorphe présente une grande instabilité, pouvant conduire aux différentes phases cristallines.

Les composés moléculaires $L\alpha/\beta$ sont formé à la fois des formes α et β dont les proportions des deux anomères sont directement liées aux conditions expérimentales [22] [23] [24].

III – 1 Le lactose a monohydrate

Le lactose α monohydrate ($L\alpha\text{-H}_2\text{O}$) est obtenu lors de la cristallisation d'une solution aqueuse sursaturée à une température inférieure à 93.5°C : c'est la phase cristalline la plus courante. Les molécules d'eau présentes dans le cristal ont des conséquences importantes sur les propriétés physico-chimiques de cette phase, notamment sur la solidité du cristal en offrant de nombreuses possibilités de liaisons hydrogènes.

Sa structure cristalline a été déterminée, à partir d'un monocristal, par deux équipes indépendantes [25] [26]. Certaines études [20] ont montré que l'on ne peut obtenir des cristaux purs de $L\alpha\text{-H}_2\text{O}$, car 5 à 10% de lactose β (cette proportion augmentant avec la température) ainsi qu'environ 0,1% d'impuretés acides sont inévitables dans les cristaux. Le lactose α monohydrate est disponible commercialement et contient une proportion non négligeable de phase β . De nombreuses publications font référence d'une non reproductibilité des résultats d'études sur le $L\alpha\text{-H}_2\text{O}$.

Le α -lactose monohydrate cristallise dans le groupe d'espace $P2_1$ du système monoclinique. Les valeurs des paramètres de maille déterminées par Fries et al. [25] sont : $a = 7,982 \text{ \AA}$, $b = 21,652 \text{ \AA}$, $c = 4,824 \text{ \AA}$, $\beta = 109,57^\circ$.

III – 2 Le lactose β

Le β -lactose est disponible commercialement mais contient environ 25% α -lactose. Mais le β -lactose peut également être obtenu pur par recristallisation d'une solution aqueuse sursaturée à une température supérieure à 93.5°C . Le β -lactose est une variété anhydre stable au dessous de 97% d'humidité relative (HR). Au dessus, il absorbe rapidement l'eau et par mutarotation, se transforme en α -lactose. Après désorption de l'excès d'eau, il cristallise sous forme de $L\alpha\text{-H}_2\text{O}$ [27].

Hirotsu et Shimada [28] ont déterminé la structure cristalline de cette phase par diffraction sur monocristal. La maille est monoclinique de groupe d'espace $P2_1$ et de paramètres de maille : $a = 10,839 \text{ \AA}$, $b = 13,349 \text{ \AA}$, $c = 4,954 \text{ \AA}$, $\beta = 91,31^\circ$.

III – 3 Le lactose anhydre instable

La phase du lactose $L\alpha_H$ est instable car hygroscopique. Elle a été découverte par Buma et Wiegers [29] et peut être obtenue par déshydratation du $L\alpha$ - H_2O à chaud entre 100 et 130°C pendant 48 heures. Parmi les deux variétés anhydre du α -lactose répertoriées dans la littérature, la variété hygroscopique ($L\alpha_H$) montre une réhydratation quasi immédiate en $L\alpha$ - H_2O après maintien sous humidité atmosphérique.

III – 4 Le lactose anhydre stable

La variété anhydre stable du α -lactose ($L\alpha_S$) est obtenue soit par chauffage à une température supérieure à 130°C, soit par déshydratation dans un solvant hygroscopique tel que le méthanol [30].

Références Bibliographiques

-
- [1] Jenness R. & Sloan R.E. (1970) Dairy Sci. Abstr., 32 ; 599-612
- [2] Alais C. (1984) Sciences du lait, ED. SEPAIC Paris ; 39-59
- [3] Pangborn R.M. (1963) L. Food Sci., 28 ; 726-733
- [4] Thomas S., Walker-Smith J.A., Senewiratne B. & Hjelm M. (1990) J. trop. Pediatr. (1980), 36; 80-85
- [5] Witte J., Lloyd M., Lorenzsonn V., Korsmo H. & Olsen W. (1990) J. clin. Invest., 86; 1338-1342
- [6] Marteau P., Flourie B., Pochart P., Chastang C., Desjeux J.F. & Rambaud J.C. (1990) British journal of nutrition, 64 ; 71-79
- [7] Holsinger V.H. (1978) Food Technol., 32 ; 35-40
- [8] Zadow J.G. (1984) J. Dairy Sci., 67 ; 2654-2679
- [9] Morrissey P.A. (1985) Ed. P.F. FOX Elsevier Applied Science ; 1-34
- [10] Weller J. (1994) Handbook of Pharmaceutical Excipient, 2ème Edition, Edited by Ainley Wade & Paul
- [11] Otsuka M., Ohtani H., Kaneniwa N. & Higuchi S. (1991) J. Pharm. Pharmacol., 43 ; 148-153
- [12] Bolhuis G.K., Reichman G., Lerk C.F., Van Kamp H.V. & Zuurman K. (1985) Drug Dev. Ind. Pharm, 11 ; 1657
- [13] Whiteman M. & Yarwood R.J. (1988) Drug Dev. Ind. Pharm., 14 ; 1023
- [14] Fell J.T. & Newton J.M. (1970) J. Pharm. Pharmacol., 22 ; 247
- [15] Norris K.P. & Greenstreet J.E.S. (1958) Nature, 181 ; 265-266
- [16] Goulden J.D.S. (1958) Nature, 181 ; 266-267
- [17] Itoh I., Katoh M. & Adachi S. (1978) J. Dairy Res., 45 ; 363-371
- [18] Itoh I., Sato M. & Adachi S. (1977) Ibid., 60 ; 1230-1235
- [19] Garnier S. (2001) Thèse de doctorat ; Faculté des sciences de l'université de Rouen
- [20] Noordik J.H., Beurskens P.T., Bennema P., Visser R.A. & Gould R.O. (1984) Zeitschrift für Kristallographie, 168 ; 59-65
- [21] Morita M., Nakai Y., Fukuoka E. & Nakajima S. (1984) Chem. Pharm. Bull., 32 ; 4076-4083
- [22] Burshill J.H., Wright W.B., Fuller H.F. & Bell A.V. (1965) J. Sci Food Agric., 16; 622-628
- [23] Hockett R.C. & Hudson C.S. (1931) J. Am. Chem. Soc., 53; 4455-4456
- [24] Drapier-Beche N. (1997) Thèse de doctorat I.N.P.L., France
- [25] Fries D.C., Rao S.T., Sundaralingam M. (1971) Acta Cryst., B27 ; 994-1005
- [26] Beevers C.A. & Hansen H.N. (1971) Acta Cryst., B27; 1323-1325
- [27] Berlin E., Kliman P.G., Anderson B.A. & Pallansch M.J. (1971) Thermochim. Acta, 2 ; 143-152
- [28] Hirotsu K. & Shimada A. (1974) Bulletin of the Chemical Society of Japan, 47(8); 1872-1879
- [29] Buma T.J. & Wieggers G.A. (1967) Neth. Milk Dairy J., 21; 208-213
- [30] Van Kreveld A. (1969) Neth. Milk Dairy J., 23 ; 258-275

CHAPITRE II :

Résolution de la structure de la phase anhydre stable du lactose α

I – Introduction

L'obtention d'un monocristal pour une étude avec diffractomètre automatique n'est possible qu'en dissolvant la poudre $L\alpha_S$ dans un solvant pour faire croître le cristal soit par abaissement de la température, soit par évaporation. Or en solution, la molécule de lactose peut se réhydrater et donner soit le lactose α monohydrate ($L\alpha H_2O$), soit par mutarotation, du lactose β . Pour ces raisons, la détermination structurale du lactose anhydre ne peut se faire que par une étude sur poudre. La phase cristalline du lactose α anhydre stable n'étant pas disponible dans le commerce, nous avons essayé de l'obtenir à partir d'une autre phase. Les deux méthodes d'obtention de la phase stable du lactose α anhydre stable ($L\alpha_S$) sont décrites par Garnier [1]. Le chauffage du lactose α monohydrate commercial à une température supérieure à 130°C n'ayant pas permis d'obtenir cette phase pure (présence des phases α monohydrate ou(et) hygroscopique ou(et) β), nous avons alors procédé par déshydratation dans un solvant hygroscopique (méthanol). Le lactose α commercial (20g) de la société Sigma est placé sous un courant de méthanol gazeux sec, à une température de $64,7^\circ\text{C}$ afin de ne pas avoir de formation de lactose β par mutarotation. Le méthanol est ensuite enlevé en plaçant l'échantillon sous vide (10^{-3} mm Hg) à 20°C pendant 12 heures. Une étude par thermogravimétrie a permis de vérifier que la poudre ainsi obtenue est dépourvue de molécules d'eau ou de méthanol.

La poudre est introduite dans un tube capillaire en verre de Lindemann de 0,7 mm de diamètre. L'enregistrement du diagramme de poudre a été réalisé à température ambiante sur le diffractomètre INEL CPS 120. Le temps d'enregistrement du diagramme est de 60000 secondes dans le domaine angulaire allant de $0,293^\circ$ à $114,698^\circ$ (le pas de mesure étant de $0,029^\circ$). La calibration du détecteur courbe, ainsi que la détermination des largeurs de raies instrumentales ont été réalisées par l'enregistrement d'un diagramme du NAC [2] pour cette configuration de l'INEL. Le diagramme du lactose α anhydre stable enregistré dans ces conditions est représenté sur la **Figure 1**.

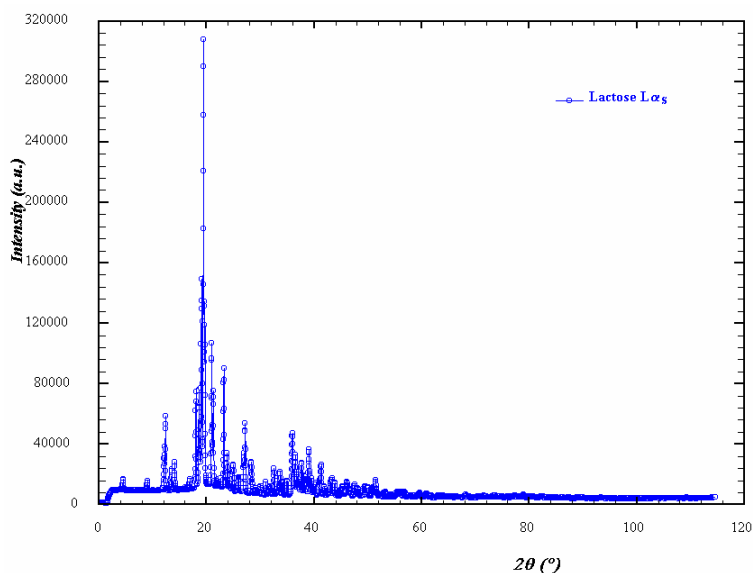


Figure 1 : Diagramme de diffraction X de poudre du lactose α stable

II – Détermination de la maille cristalline

La recherche automatique des pics de diffraction avec le programme WINPLOTR, l'ajout et le retrait de certaines raies et l'affinement de leurs positions ainsi que des paramètres de profil permettent d'obtenir les positions précises des raies du diagramme (Figure 2).

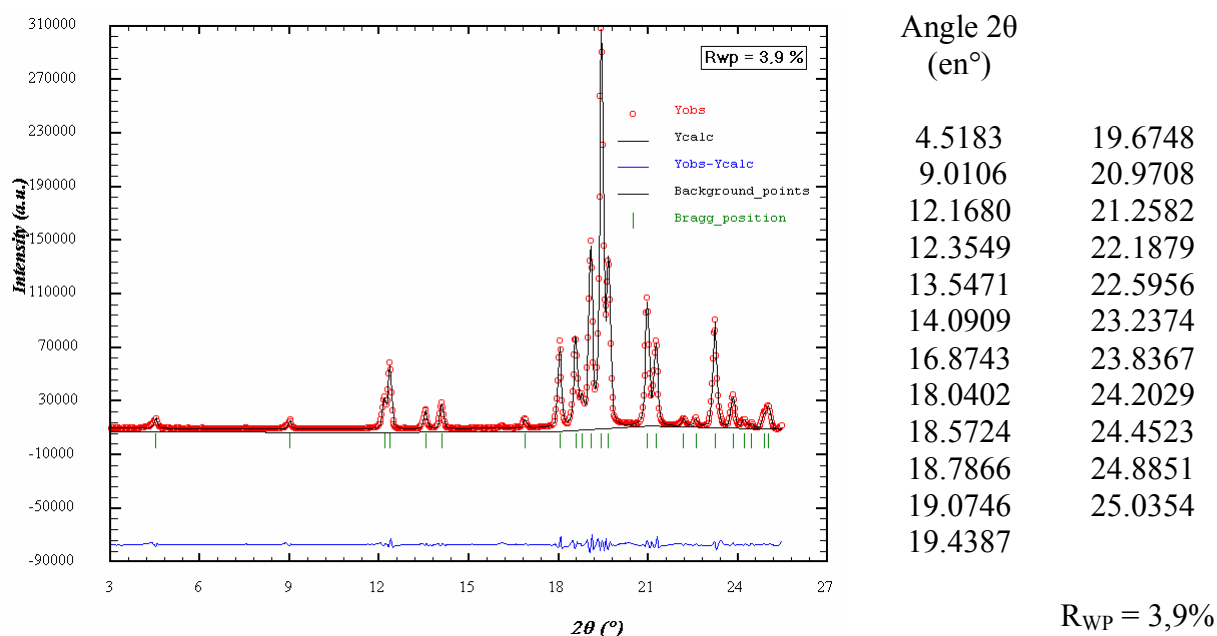


Figure 2 : Position des raies de diffraction de l'intervalle [3°, 25,5°]

On introduit alors ces 23 raies dans le programme d'indexation TREOR. En recherche de maille triclinique, TREOR trouve une maille particulièrement intéressante. Les paramètres déterminés sont les suivants : $a = 7,65667 \text{ \AA}$, $b = 19,85451 \text{ \AA}$, $c = 4,98845 \text{ \AA}$, $\alpha = 92,0436^\circ$, $\beta = 106,2494^\circ$, $\gamma = 97,0373^\circ$. Le volume de la maille est de $720,61 \text{ \AA}^3$; et comme le volume d'une molécule de lactose est de 360 \AA^3 environ (c'est le cas de la molécule de lactose β [3]), il y a donc deux molécules dans la maille que nous venons de calculer. Les figures de mérite sont excellentes ($M(20) = 32$, $F(20) = 82$) et une seule raie d'intensité faible n'est pas indexée (Tableau 1).

h	k	l	2 θ observée	2 θ calculée
0	0	1	4.493	4.493
0	0	2	8.992	8.993
0	-1	2	12.156	12.147
0	-1	1	12.369	12.358
0	0	3		13.506
0	-1	3	13.547	13.530
0	1	0	14.091	14.093
0	1	1	16.874	16.897
0	0	4	18.040	18.041
1	0	0	18.572	18.562
1	0	1	18.787	18.780
1	-1	2	19.075	19.065
0	-1	5		19.424
-1	0	1	19.439	19.430
1	-1	3	19.675	19.671
-1	1	0	20.971	20.977
1	-1	4		21.253
-1	0	2	21.258	21.255
1	0	3	22.188	22.197
0	0	5	22.596	22.605
-1	1	1	23.237	23.249
-1	0	3	23.837	23.829
0	1	3	24.203	24.183
			24.452	
-1	-1	1	24.885	24.891
1	0	4		25.009
-1	-1	2	25.035	25.037

Tableau 1 : Indexation des raies par TREOR

L'affinement en « *profile fitting* » de cette maille s'est fait sur le domaine angulaire allant de 3 à 45°, c'est-à-dire comprenant les premières raies et jusqu'à ce que l'intensité des raies devienne trop faible pour émerger clairement du fond continu et que le recouvrement soit trop prononcé. La fonction de profil choisie est la pseudo-Voigt dont les valeurs des paramètres pourront être repris pour l'étape de détermination de structure dans le logiciel FOX. Cet affinement permet d'aboutir à un bon accord (**Figure 3**) entre diagramme expérimental et calculé à partir de la maille ($R_{WP} = 7,19\%$), et vient confirmer que la maille trouvée est celle de la phase La_S .

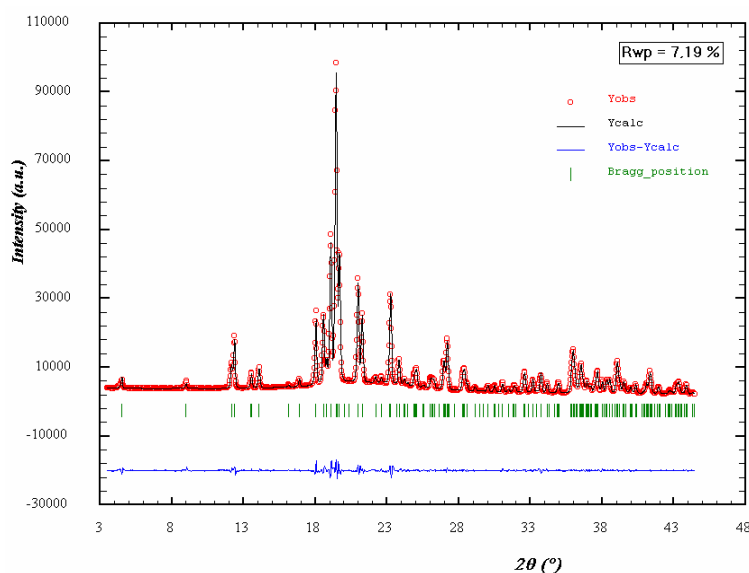


Figure 3 : Diagramme de poudre du La_S affiné en « *profile fitting* »

La maille affinée a comme paramètres : $a = 7,65058 (38) \text{ \AA}$, $b = 19,85861 (102) \text{ \AA}$, $c = 4,98572 (31) \text{ \AA}$, $\alpha = 92,01807 (252)^\circ$, $\beta = 106,25814 (208)^\circ$, $\gamma = 97,14636 (234)^\circ$. Le volume de la maille est de $719,585 (68) \text{ \AA}^3$, ce qui correspond à deux molécules. Les groupes d'espace possibles sont les deux groupes triclinique : P 1 et P -1.

III – Détermination de la structure cristalline de la phase La_S

On utilise pour la détermination structurale par recuit simulé avec le logiciel FOX, les paramètres affinés lors de l'étape d'affinement de la maille ainsi que la conformation de la molécule de lactose obtenue avec la structure du lactose α monohydrate [4]. On introduit

alors la (les) molécule(s) de lactose au hasard dans la maille cristalline et en cherchant la position et l'orientation de la (des) molécule(s) dans l'unité asymétrique pour les deux groupes d'espace P 1 ($Z'=2$) et P -1 ($Z'=1$), on se rend vite compte que les résultats sont nettement meilleurs pour le groupe P 1 (le facteur d'accord après la recherche de la position et de l'orientation de la (des) molécules de lactose(s) dans la maille est de 14,1% pour P1 et 24,0% pour P-1). On continuera alors en priorité la recherche structurale dans le groupe d'espace P 1. On permet alors à FOX d'explorer des configurations des molécules en relâchant la liaison principale (entre C_1 , O_1 et C_4') et les liaisons périphériques aux cycles hexagonaux (les autres oxygènes et les C_6 et C_6') ; les valeurs des distances, des angles de liaison et des autres angles de torsion restant fixées. Il y a donc 3 degrés de liberté pour la translation de la molécule dans la maille, 3 pour sa rotation, 14 degrés de liberté pour les angles de torsion de la molécule. Après plusieurs dizaines de millions de cycles, l'accord entre le diagramme calculé à partir de la structure déterminée par FOX (**Figure 4**) et l'expérience est de 8,95%. La **Figure 5** donne la comparaison des diagrammes de poudre. Au vu de ce bon accord entre le diagramme enregistré et calculé, on peut alors essayer d'affiner cette structure de la phase $L\alpha_S$ par la méthode de Rietveld.

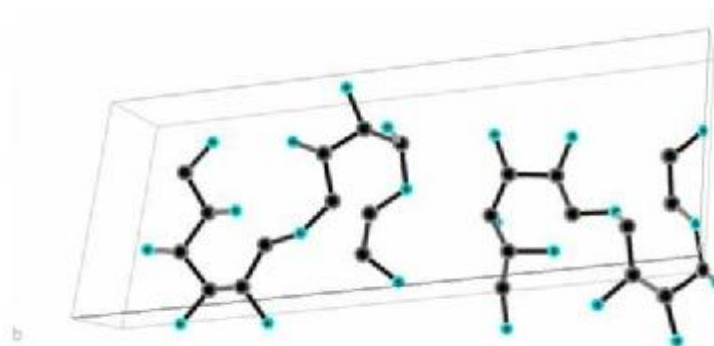


Figure 4 : Structure déterminée par recuit simulé

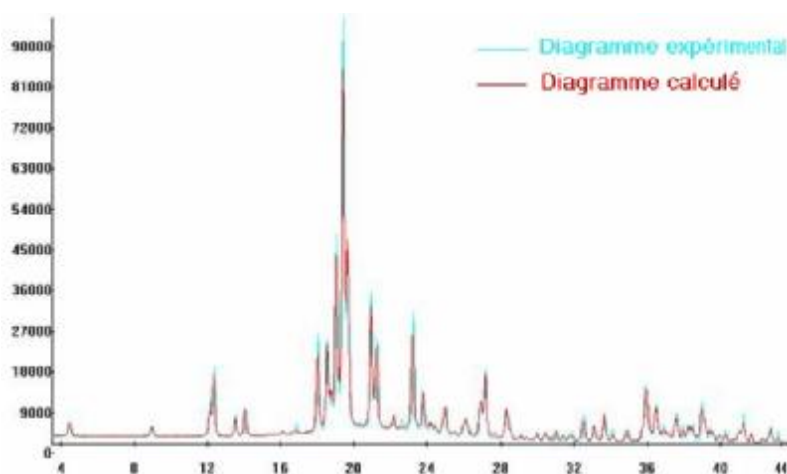


Figure 5 : Comparaison entre diagramme calculé et enregistré

IV – Affinement de Rietveld

L'affinement de la structure cristalline déterminée par FOX, des paramètres de maille, des paramètres de profil et du fond continu a été réalisé sur l'intervalle 8,5-80°, c'est-à-dire un domaine où la calibration est sûre (à partir de 12°) et où le nombre de raies est suffisant pour affiner correctement les nombreux paramètres. Les effets d'absorption sur les intensités des raies de diffraction sont corrigés pour l'échantillon cylindrique (utilisation d'un capillaire) d'une valeur $\mu R=0,40$. Les atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone de la molécule de lactose (CH et CH₂) sont placés géométriquement (l'atome de carbone étant au centre d'un tétraèdre où les hydrogènes sont à ses sommets). La distance C-H vaut 1,00Å, et les hydrogènes des groupements CH sont tels que les trois angles C-C-H ou O-C-H soient égaux, et pour les CH₂, les plans C-C-O et H-C-H sont perpendiculaires et les atomes H sont symétriques par rapport au plan C-C-O. Il faut pour cela faire des allers et retours entre FULLPROF (pour affiner la position des atomes de carbone et d'oxygène) et DEBVIN (pour replacer correctement les atomes d'hydrogène après chaque affinement structural). Quant aux atomes d'hydrogène des groupements OH généralement impliqués dans les liaisons hydrogènes, leur position est déterminée par minimisation d'énergie (logiciel DL_POLY [5]) en laissant les positions des autres atomes fixes. De même que pour le placement géométrique des atomes d'hydrogène, il est indispensable de refaire ce calcul après chaque affinement structural afin de les replacer correctement. La fonction de profil sélectionnée est la pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings qui permet de rendre compte des effets de taille et de déformation des cristallites. Les essais en modèle anisotrope pour la taille n'améliorent que faiblement les facteurs d'accord, les effets de taille seront traités de façon isotrope. Quant à la déformation, le modèle adapté à la symétrie triclinique a été utilisé. La fonction d'orientation préférentielle utilisée est celle de March. Les effets d'agitation thermique sont pris isotropes et égaux pour tous les atomes d'une même molécule. Afin de limiter l'exploration des configurations pour la molécule de lactose, on a introduit 24 contraintes relâchées de distance ($\pm 0,01\text{Å}$ autorisé et l'écart type est de $0,0109\text{Å}$) par molécule et 35 pour les angles (± 1 à 2° autorisé et l'écart type est de $4,89^\circ$).

L'affinement de la structure du lactose $L\alpha_S$ permet d'obtenir un bon accord entre le diagramme enregistré et calculé à partir de la structure affinée ($R_{WP} = 6,24\%$). Le diagramme

affiné est donné par la **Figure 6**, et la valeur des différents paramètres est donnée dans le **Tableau 2**.

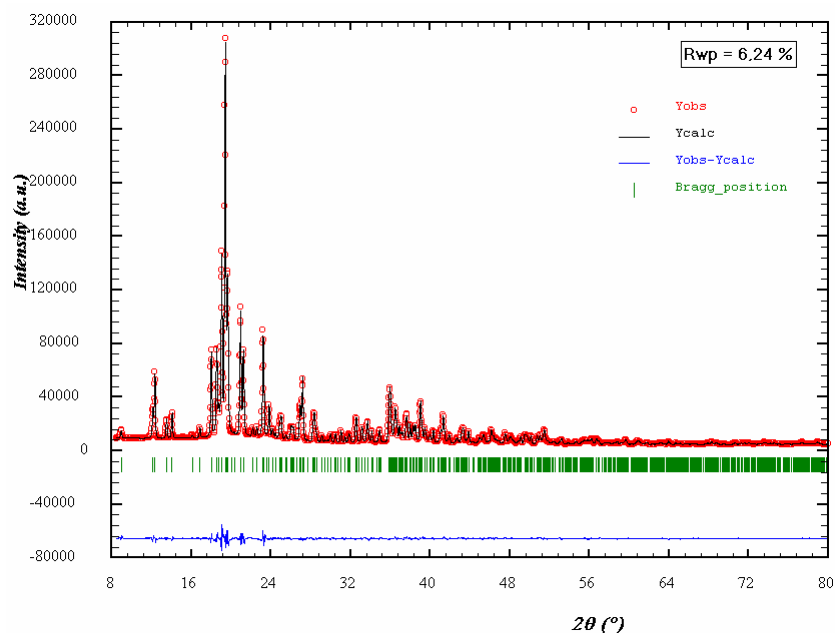


Figure 6 : Comparaison entre diagramme expérimental et calculé ($R_{WP} = 6,24\%$)

Diffractomètre	INEL CPS 120
Longueur d'onde	$\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ (Cu $K_{\alpha 1}$)
Domaine angulaire en 2θ	$0,293^\circ - 114,698^\circ$
Pas de mesure	$0,029^\circ$
Temps de mesure en chaque point	60 000 s
Résolution instrumentale	U=0,018580 ; V=-0,019489 ; W=0,012084 X=0,018142 ; Y=0,018823
Intervalle de l'affinement	$8,5^\circ - 80^\circ$
Nombre de réflexions	2072
Nombre de paramètres affinés	195
Nombre de points du fond continu	30
Décalage du zéro	0,0050 (26)
Groupe d'espace	P 1
Paramètres de maille	a = 7,65218 (17) \AA b = 19,8638 (5) \AA

	$c = 4,98775 (13) \text{ \AA}$
	$\alpha = 92,0280 (10)^\circ$
	$\beta = 106,2608 (8)^\circ$
	$\gamma = 97,1528 (9)^\circ$
Volume de la maille	$V = 720,18 (4) \text{ \AA}^3$
Nombre de molécules par maille	$Z = 2$
Facteur d'agitation thermique par molécule	$B_1 = 1,41 (12) ; B_2 = 1,22 (12)$
Fonction d'orientation préférentielle de March	$G_1 = 0,965 (4)$ suivant l'axe (210)
Fonction de profil utilisé	Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings
Taille isotrope	$I_G = -0,00123 (13) ; Y = 0,0408 (10)$
Déformation anisotrope	$S_{400}=0,027(9) ; S_{040}=0,0011(3)$ $S_{004}=1,83(10) ; S_{220}=0,045(6)$ $S_{202}=0,97(12) ; S_{022}=0,45(3)$ $S_{211}=0,25(5) ; S_{121}= -0,10(3)$ $S_{112}= -0,27(8) ; S_{310}=0,007(11)$ $S_{301}= -0,02(6) ; S_{130}=0,0029(17)$ $S_{103}=1,70(16) ; S_{013}= -0,99(9)$ $S_{031}=0,013(5)$
Asymétrie (pour l'intervalle 0 à 40°)	$P_1 = 0,035 (8) ; P_2 = 0,0102 (7)$
Facteurs d'accord de profil	$R_P = 5,52 \% ; R_{WP} = 6,24 \% ;$ $R_{EXP} = 1,59\% ; \chi^2 = 15,5$
Facteurs d'accord de structure $L\alpha_S$	$R_B = 1,55 \% ; R_F = 1,78 \%$

Tableau 2 : Récapitulatif des résultats de l'affinement de Rietveld

V – Description de la structure cristalline du lactose anhydre stable

La phase α anhydre stable du lactose cristallise dans une maille triclinique de groupe d'espace P1 et de paramètres de maille : $a = 7,65218 \text{ \AA}$, $b = 19,8638 \text{ \AA}$, $c = 4,98775 \text{ \AA}$, $\alpha = 92,0280^\circ$, $\beta = 106,2608^\circ$, $\gamma = 97,1528^\circ$. Le volume de cette maille est de $720,18 \text{ \AA}^3$.

La représentation graphique de la structure cristalline de la phase anhydre stable du lactose α est donnée **Figure 7**. La maille comprend deux molécules de lactose dans l'unité asymétrique et les coordonnées fractionnaires des atomes sont données en **Annexe C** (la numérotation des atomes des molécules de lactose est donnée **Figure 8**).

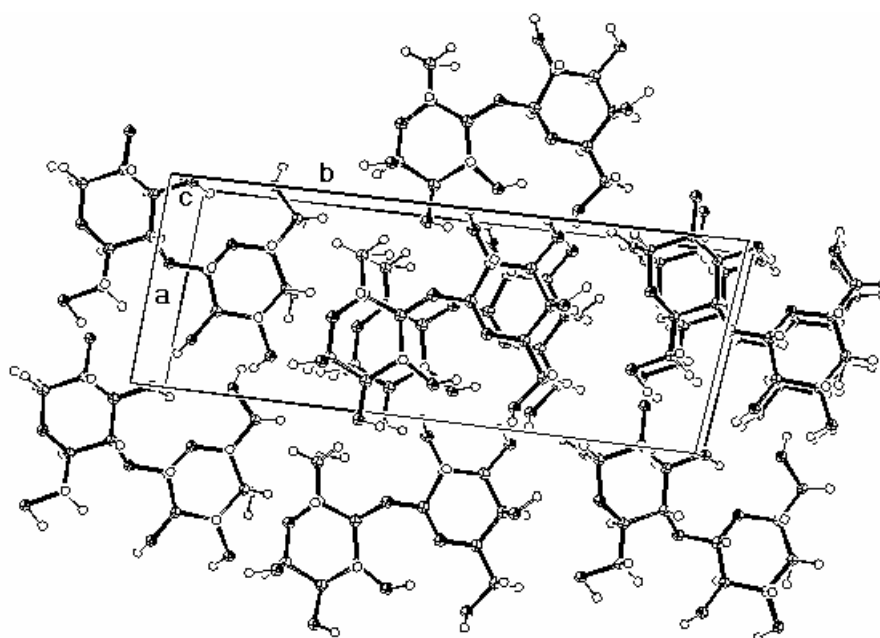


Figure 7 : Molécules de lactose $L\alpha_S$ dans la maille

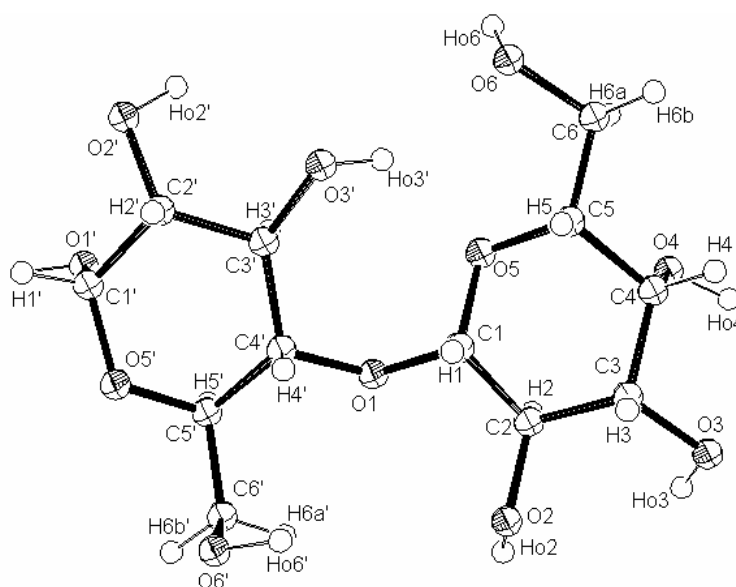


Figure 8 : Numérotation des atomes de la molécule de lactose

Les valeurs des distances inter-atomiques (exprimées en Å) et des angles de liaison (en °) des molécules de lactose sont données respectivement dans les deux tableaux donnés en **Annexe G**.

Cette structure cristalline de la phase hygroscopique conduit au réseau de liaisons hydrogènes suivant (**Tableau 3**) (**Figure 9**):

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
O ₁₂ -H _{O12} ...O ₁₃ ' [x-1,y,z]	0.985 (21)	1.852 (22)	2.797 (23)	159.8 (14)
O ₁₃ -H _{O13} ...O ₁₆ [x-1,y,z]	0.986 (20)	1.887 (24)	2.711 (24)	139.2 (15)
O ₁₄ -H _{O14} ...O ₂₅ ' [x,y+1,z]	0.986 (21)	2.184 (20)	2.991 (20)	138.0 (14)
O ₁₆ -H _{O16} ...O ₁₃ [x+1,y,z+1]	0.986 (22)	1.928 (22)	2.878 (22)	161.0 (18)
O ₁₁ '-H _{O11} '...O ₂₃ [x,y,z+1]	0.974 (21)	1.850 (21)	2.771 (21)	156.7 (16)
O ₁₂ '-H _{O12} '...O ₁₂ [x+1,y,z+1]	0.985 (21)	1.874 (21)	2.803 (20)	156.2 (16)
O ₁₃ '-H _{O13} '...O ₁₅	0.984 (20)	1.911 (18)	2.643 (19)	128.9 (14)
O ₁₆ '-H _{O16} '...O ₁₂ ' [x-1,y,z-1]	0.975 (19)	1.862 (18)	2.679 (19)	139.5 (13)
O ₂₂ -H _{O22} ...O ₂₃ ' [x+1,y,z]	0.980 (22)	1.811 (22)	2.773 (22)	166.3 (15)
O ₂₃ -H _{O23} ...O ₂₆ [x+1,y,z]	0.982 (21)	1.849 (23)	2.813 (22)	166.5 (14)
O ₂₄ -H _{O24} ...O ₁₅ ' [x,y,z-1]	0.982 (21)	2.449 (19)	2.681 (18)	89.8 (12)
O ₂₆ -H _{O26} ...O ₂₂ [x-1,y,z-1]	0.938 (19)	1.984 (20)	2.706 (19)	132.3 (17)
O ₂₁ '-H _{O21} '...O ₁₃ [x,y-1,z]	0.972 (18)	1.855 (19)	2.683 (19)	141.4 (14)
O ₂₂ '-H _{O22} '...O ₂₆ ' [x-1,y,z-1]	0.979 (25)	1.872 (22)	2.752 (24)	148.0 (19)
O ₂₃ '-H _{O23} '...O ₂₅	0.987 (22)	2.017 (19)	2.841 (20)	139.5 (14)
O ₂₆ '-H _{O26} '...O ₂₂ ' [x+1,y,z]	0.976 (19)	2.192 (27)	2.763 (26)	116.1 (15)

Tableau 3 : Liaisons hydrogènes du cristal La α

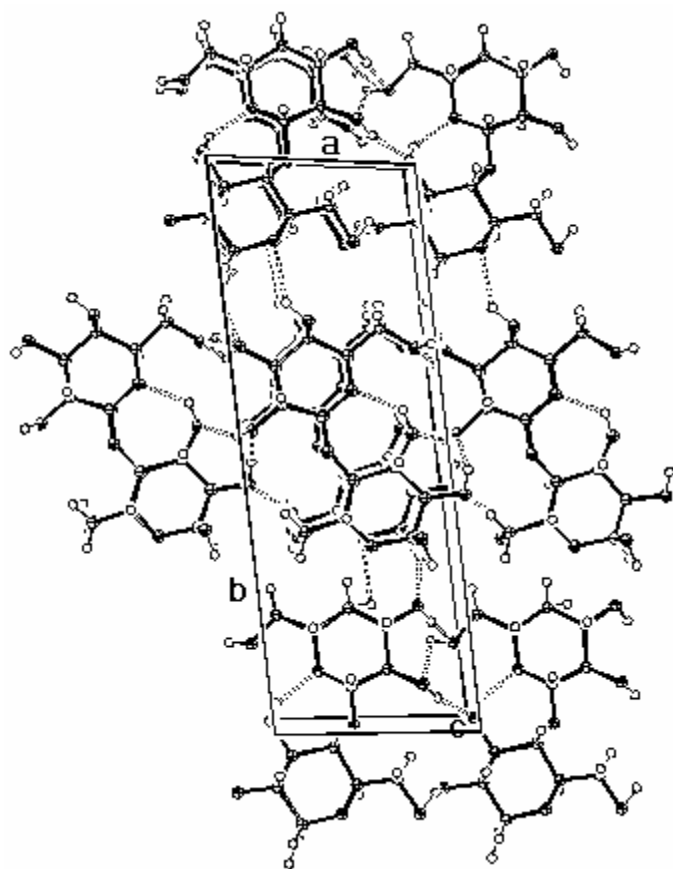


Figure 9a : Réseau de liaisons hydrogènes dans le plan
(001)

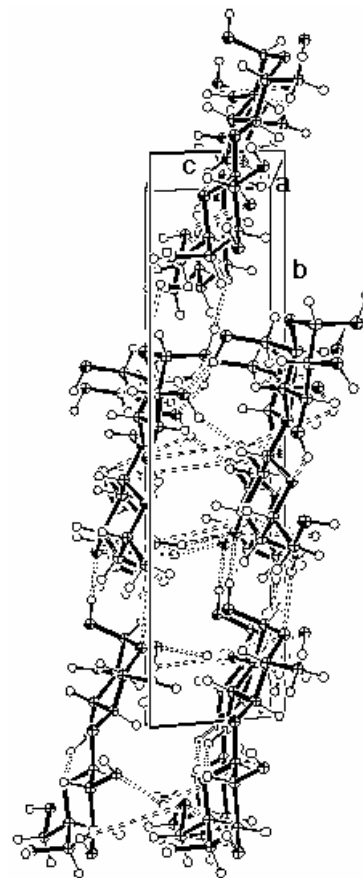


Figure 9b : Réseau de liaisons hydrogènes dans le plan (100)

Les liaisons hydrogènes forment un réseau à trois dimensions permettant de lier chacune des molécules de lactose au sein du cristal. Pour les carbohydrates, la cohésion cristalline est généralement assurée par des liaisons hydrogènes de type O-H...O. Parmi tous les atomes d'oxygène des deux molécules de lactose, seuls les atomes O_{11} reliant les groupements glucose et galactoses ne sont pas impliqués dans les liaisons hydrogènes. Chaque atome d'oxygène des seize groupements hydroxyles est un atome donneur ; 7 atomes ne sont pas accepteurs, il s'agit de O_{11} , O_{14} , $O_{11'}$, $O_{16'}$, O_{21} , O_{24} et $O_{21'}$; O_{13} est accepteur deux fois et les 14 autres atomes d'oxygène sont accepteurs une fois. Parmi les 16 liaisons hydrogènes, avec les calculs effectués avec DR_POLY, seule la position de l'atome $H_{O_{24}}$ ne semble pas correcte avec un angle $O_{24}-H_{O_{24}}\dots O_{15'}$ de $89,8^\circ$, ce qui entraîne une distance $H_{O_{24}}\dots O_{15'}$ de 2,449 Å. Néanmoins, la distance $O_{24}\dots O_{15'}$ obtenue grâce à la diffraction, est correcte avec une valeur de 2,681 Å. Si l'on excepte cette liaison hydrogène, les distances entre atomes d'oxygène vont de 2,643 à 2,991 Å (avec une valeur moyenne de 2,768 Å) ; la longueur H...O varie entre 1,811 et 2,192 Å (valeur moyenne = 1,928 Å) ; et l'angle de la

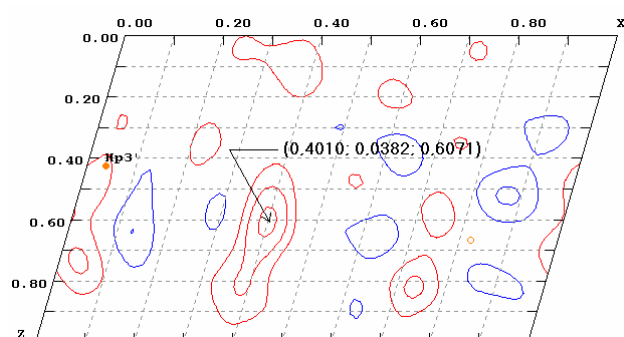


Figure 10a : Courbe de densité électronique différence dans la maille (en $y=0,040$)

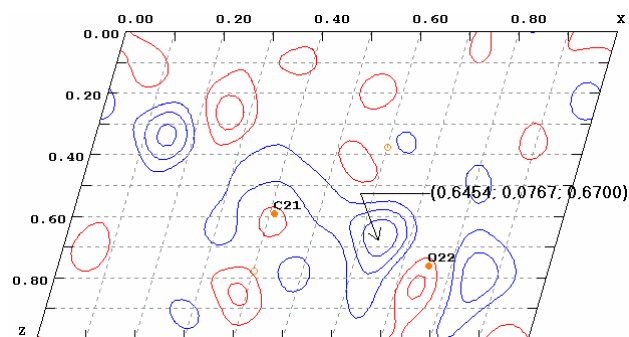


Figure 10b : Courbe de densité électronique différence dans la maille (en $y=0,075$)

Ce très faible écart de densité électronique montre que tous les atomes, y compris les atomes d'hydrogène, sont correctement placés dans la maille.

Le modèle de taille des cristallites choisi est isotrope car, au contraire de la déformation, les essais en anisotrope n'améliorent que très faiblement les facteurs d'accord. La taille moyenne des cristallites est de $1031(6)$ Å. L'affinement des paramètres de déformation anisotrope S_{HKL} conduit à une déformation moyenne de $16(6) \cdot 10^{-4}$ et les figures de déformation dans le repère ($b, c^*, b \wedge c^*$) sont les suivantes (Figure 11):

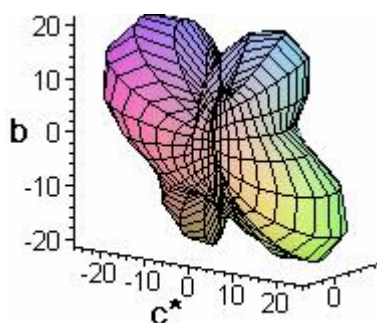


Figure 11a : Déformation des cristallites de lactose anhydre stable

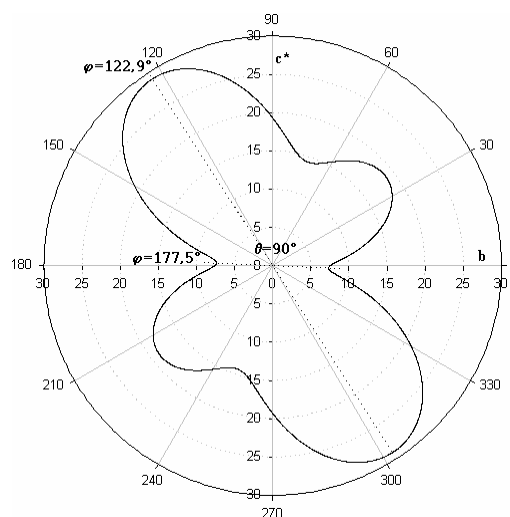


Figure 11b : Projection de la déformation dans le plan (b, c^*)

Les valeurs de la déformation vont de $5,4 \cdot 10^{-4}$ suivant la direction $(1, 0, 0)$ à $29,5 \cdot 10^{-4}$ suivant $(0, -8, 3)$ (Figure 12).

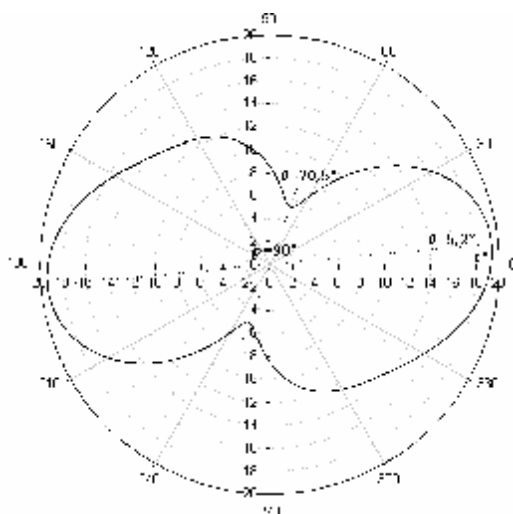


Figure 12a : Minimum de déformation se situant dans le plan (c^*, bAc^*) ($\theta=70,5^\circ$)

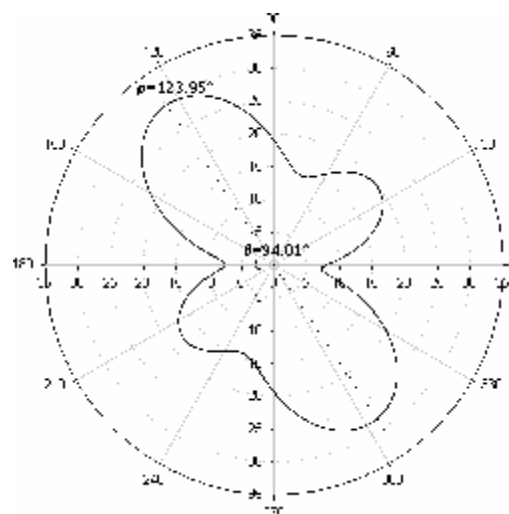


Figure 12b : Maximum de déformation se situant dans le plan $\theta=94,01^\circ$ ($\varphi=123,95^\circ$)

Suivant l'axe b , on peut remarquer que la déformation est particulièrement faible (environ 8.10^{-4}). Cette direction correspond également à celle des liaisons hydrogènes permettant de lier les plans de molécules situées en $y \approx 0$ aux plans $y \approx 0,5$. On peut donc penser que les liaisons suivant l'axe b ne sont que très difficilement brisées. Pour les autres extremums de la déformation, il est difficile de donner une explication qualitative en relation avec la structure cristalline du lactose anhydre stable du fait de la complexité de sa structure, et même si bien souvent ces extremums semblent correspondre aux directions des liaisons hydrogènes.

L'orientation préférentielle est faible ($G_1=0,965$) et vient confirmer que les cristallites n'ont pas de forme particulièrement anisotrope : les cristallites sont donc en moyenne sphériques.

Références Bibliographiques

-
- [1] Garnier S. (2001) Thèse de doctorat de la faculté des sciences de l'université de Rouen
[2] Evain M., Deniard P., Jouanneaux A. & Brec R. (1993) *J. Appl. Cryst.*, 26 ; 563-569
[3] Hirotsu K. & Shimada A. (1974) *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 47; 1872-1879
[4] Fries D.C., Rao S.T. & Sundaralingam M. (1971) *Acta Cryst.*, B27; 994-1005
[5] Smith W. & Forester T.R. (1996) *J. Molec. Graphics*, 14; 136-141
[6] Jeffrey G.A. (1990) *Acta Cryst.*, B46 ; 89-103

CHAPITRE III :

Résolution de la structure du lactose a hygrosopique

I – Introduction

Des analyses calorimétriques [1] et thermogravimétriques du lactose α monohydrate (LaH_2O) montrent que celui-ci perd sa molécule d'eau pour former du lactose α anhydre hygroscopique (La_H) lorsqu'on le chauffe vers 130°C . Différents échantillons de poudre de LaH_2O ont été chauffés pendant 30 minutes en étuve à différentes températures entre 100 et 200°C . Aussitôt refroidies, ces poudres sont placées dans un capillaire en verre de Lindemann de $0,7$ mm de diamètre scellé au plus vite pour éviter l'éventuelle réhydratation de la phase hygroscopique. L'enregistrement du diagramme de diffraction X est ensuite réalisé à température ambiante sur le diffractomètre équipé du détecteur courbe INEL CPS 120.

En dépouillant les diagrammes réalisés à différentes températures, on se rend compte que la poudre chauffée à 140°C et à des températures supérieures contient trois phases : le lactose α monohydrate, le lactose α hygroscopique et le lactose α anhydre stable. La résolution de la structure du lactose α hygroscopique sera réalisée à partir du diagramme correspondant à la poudre chauffée à 135°C , car elle ne contient que deux phases et c'est cette poudre qui contient la proportion la plus importante de La_H par rapport au LaH_2O . Le temps de mesure est de 60000 secondes sur le domaine angulaire [$0,291^\circ$; $114,696^\circ$], le pas de mesure est $0,029^\circ$. Le diagramme enregistré à température ambiante est représenté sur la **Figure 1**. La résolution instrumentale, utilisée pour l'étude de la taille et de la déformation des cristallites, a été déterminée à partir du NAC.

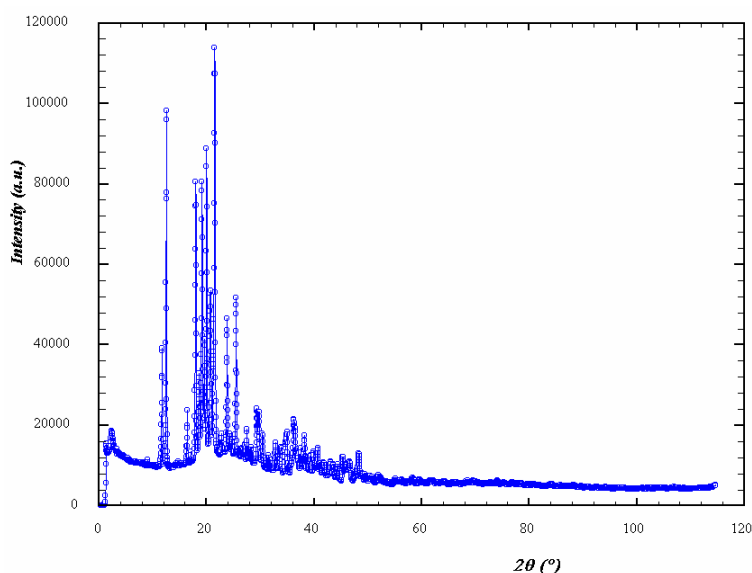


Figure 1 : Diagramme de diffraction X de poudre de l'échantillon La_H et LaH_2O

II – Détermination de la maille cristalline

La recherche automatique des pics de diffraction, l'ajout et le retrait de certaines raies et l'affinement de leurs positions ainsi que des paramètres de profil avec le programme WINPLOTR permet d'obtenir les positions précises des raies du diagramme (Figure 2).

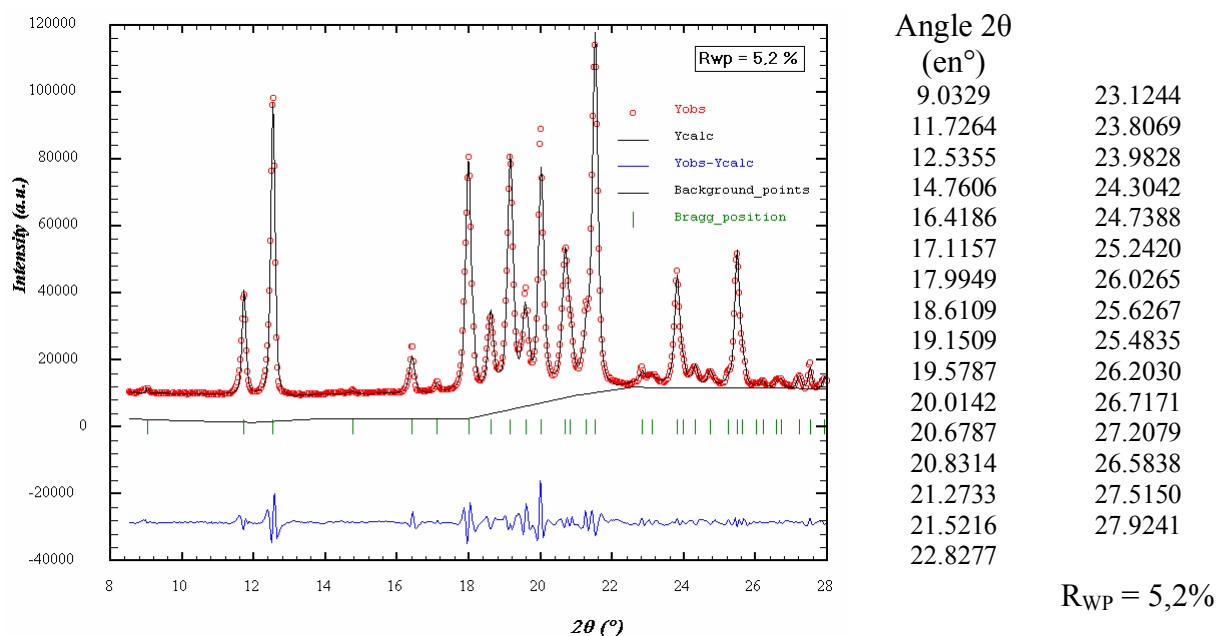


Figure 2 : Position des raies de diffraction de l'intervalle $[8,5^\circ ; 28^\circ]$

En gardant les raies qui n'appartiennent pas au lactose $L\alpha H_2O$, et en supprimant celles d'intensité trop faible, TREOR permet de trouver quatre solutions monocliniques proches au niveau des paramètres de mailles (Tableau 1).

	a (en Å)	b (en Å)	c (en Å)	β (en °)	V (en Å ³)	M_{16}	F_{16}	Nombre de raies indexées sur les 16 introduites	Raies supplémentaires
S ₁	7,78	19,60	4,91	103,8	727	20	31	15	1
S ₂	7,82	19,55	5,15	105,2	761	14	22	14	0
S ₃	7,68	19,56	4,85	100,6	717	16	24	13	0
S ₄	7,95	19,69	5,22	108,2	777	26	38	13	2

Tableau 1 : Comparaison des mailles trouvées par TREOR

La solution essayée en premier est celle avec :

- un volume de maille convenable (inférieur à 782 \AA^3 , volume de la maille du lactose monohydrate [2] et de l'ordre de 717 \AA^3 , volume de la maille du lactose β [3]),
- un maximum de raies indexées,
- et de bonnes figures de mérite.

La première solution testée est S_3 qui a un volume de maille très intéressant puisque égal à celui de la phase β et même si ses figures de mérites sont moins bonnes que S_1 et qu'elle a deux raies de plus qui n'ont pu être indexées. Cette solution aboutira, lors de l'affinement en « *profile fitting* » à un facteur d'accord bien trop grand ($R_{WP} = 21,2 \%$), éliminant cette maille. La solution S_1 (de paramètres de maille : $a = 7,782 (8) \text{ \AA}$, $b = 19,60 (5) \text{ \AA}$, $c = 4,909 (4) \text{ \AA}$, $\beta = 103,75 (9)^\circ$) qui vérifie aussi toutes ces conditions est alors testée en « *profile fitting* » et permet d'obtenir un bon accord entre expérience et diagramme généré par cette maille. L'indexation des raies par la maille de cette solution est donnée au **Tableau 2** où une seule raie n'a pu être indexée.

h	k	l	2θ observée	2θ calculée
0	2	0	9.020	9.017
1	0	0	11.727	11.698
1	1	0	12.536	12.541
1	2	0	14.761	14.789
1	3	0	17.995	17.932
0	0	1	18.611	18.595
0	1	1	19.151	19.142
-1	1	1	20.014	20.017
0	2	1	20.679	20.701
-1	2	1	21.522	21.514
-1	3	1	23.807	23.812
2	1	0	23.982	23.960
1	0	1	24.304	24.304
			25.483	
2	3	0	27.208	27.238
-2	2	1		27.912
1	3	1	27.924	27.924

Tableau 2 : Indexation des raies par TREOR de la solution S_1

L'affinement en « *profile fitting* » de la phase anhydre s'est fait sur le domaine angulaire [6 ; 62°], c'est-à-dire prenant en compte les premières raies et un nombre de raies suffisantes pour l'étude de la phase anhydre. La contribution de la phase monohydrate est prise en compte en introduisant la structure cristalline publiée [4] et en laissant fixe la position des atomes dans la maille. On fait alors varier le zéro, le fond continu, et pour les deux phases cristallines, les paramètres de maille et de profil. La fonction de profil sélectionnée est la pseudo-Voigt utilisée également dans FOX. Cet affinement permet d'avoir un bon accord entre expérience et diagramme calculé ($R_{WP} = 10,6\%$) (**Figure 3**) permettant de dire que cette maille est la bonne.

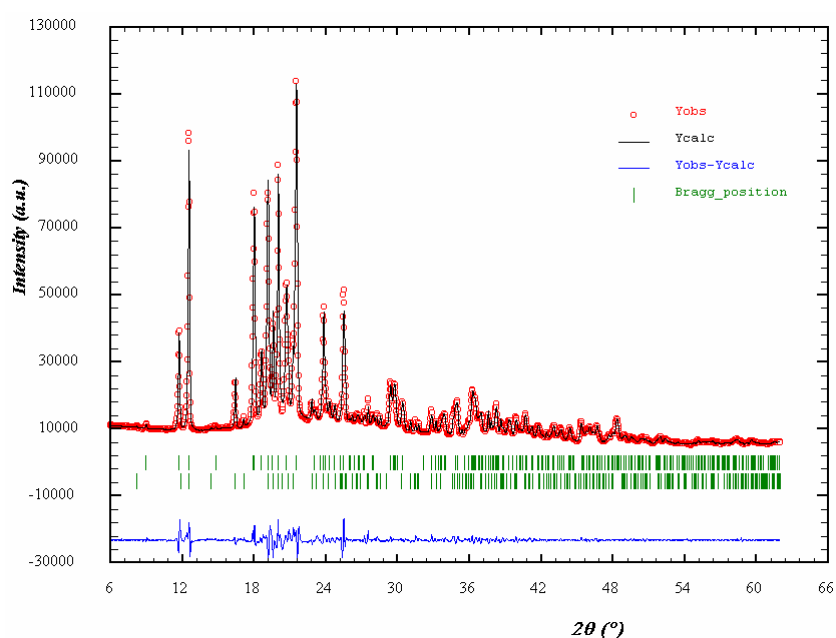


Figure 3 : Diagramme de poudre affiné en « *profile fitting* » (La_H et LaH_2O).

La maille affinée a comme paramètres : $a = 7,7771 (7) \text{ \AA}$, $b = 19,6968 (18) \text{ \AA}$, $c = 4,9047 (5) \text{ \AA}$, $\beta = 103,699 (6)^\circ$. Le volume de la maille est de $729,96 (12) \text{ \AA}^3$, ce qui fait deux molécules dans la maille. L'observation des conditions d'extinction systématiques conduit à une seule condition d'extinction : $0k0$ avec k impair. Le groupe d'espace est $P2_1$ ($P2_1/m$ n'étant pas possible de par la multiplicité du groupe).

III – Détermination de la structure cristalline de la phase La_H

Pour cette étape, on soustrait au diagramme expérimental la contribution affinée de la phase connue ($L\alpha H_2O$). EXPO et ESPOIR ne donnant pas de résultat, on essaie alors FOX où l'on reprend tous les paramètres affinés de la phase hygroscopique lors de l'étape de « profile fitting ». On introduit au hasard, une seule molécule de lactose (uniquement composée des atomes « lourds » de carbone et d'oxygène) dans l'unité asymétrique dont la configuration est celle du lactose α monohydrate. Après une recherche rapide de la position et de l'orientation approximative de la molécule dans la maille, on relâche alors certaines contraintes de la conformation de la molécule. Les angles de torsion et, dans une moindre proportion, de liaison de la liaison principale (entre C_1 , O_1 et C_4') et les liaisons périphériques aux cycles hexagonaux (les autres oxygènes et les C_6 et C_6') peuvent varier ; alors que les valeurs des distances et des autres angles de liaison et de torsion restent fixes. Il y a donc 3 degrés de liberté pour la translation de la molécule dans la maille, 3 pour sa rotation, 14 degrés de liberté pour les angles de torsion de la molécule.

Après plusieurs millions de cycles en recuit simulé, on arrive à un bon facteur d'accord de 8,35%. L'accord entre cette structure déterminée par recuit simulé (Figure 4) et l'expérience est donné par la comparaison des diagrammes de poudre de la Figure 5.

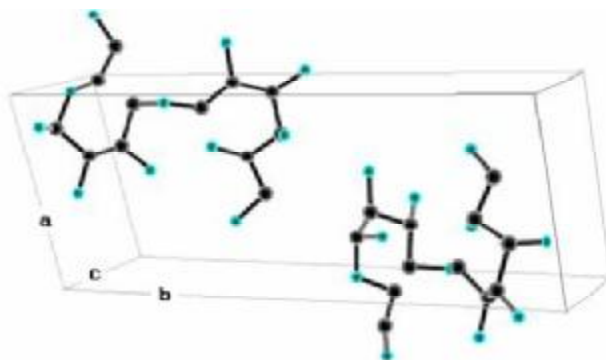


Figure 4 : Structure déterminée par recuit simulé

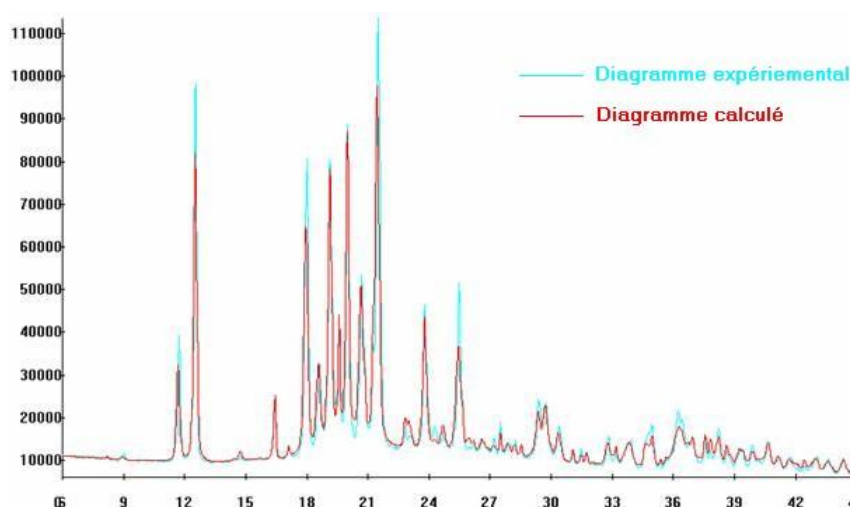


Figure 5 : Comparaison entre diagramme calculé et enregistré

IV – Affinement de Rietveld

Pour cet affinement de Rietveld, on reprend la structure déterminée par FOX, la structure de la phase monohydrate, ainsi que tous les paramètres déterminés lors de l'étape d'affinement en « *profile fitting* » (zéro, fond continu, profil, facteur d'agitation thermique,...). Dans l'étape finale d'affinement de Rietveld de la structure de la phase cristalline hygroscopique, la fonction de profil utilisée pour les deux phases sera la fonction pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings qui permettra de tenir compte des effets de taille et de déformation de cristallites. L'intervalle angulaire utilisé va de 8 à 80°, c'est-à-dire un intervalle possédant suffisamment de raies pour un affinement correct de la structure. La correction d'absorption pour l'échantillon cylindrique (utilisation d'un capillaire) a une valeur $\mu_R=0,40$.

Les atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone de la molécule de lactose (CH et CH₂) sont placés géométriquement (l'atome de carbone étant au centre d'un tétraèdre où les hydrogènes sont à ses sommets). La distance C-H vaut 1,00Å, et les hydrogènes des groupements CH sont tels que les angles C-C-H ou O-C-H soient égaux, et pour les CH₂, les plans C-C-O et H-C-H sont perpendiculaires et les atomes H sont symétriques par rapport au plan C-C-O. Il faut pour cela faire des allers et retours entre FULLPROF (pour affiner la

position des atomes de carbone et d'oxygène) et DEBVIN (pour replacer correctement les atomes d'hydrogène après chaque affinement structural). Quant aux atomes d'hydrogène des groupements OH généralement impliqués dans les liaisons hydrogènes, leur position est affinée par minimisation d'énergie (logiciel DL_POLY) en laissant les positions des autres atomes fixes. Ce calcul a été réalisé en utilisant 80 molécules de lactose (4x2x5 mailles cristallines prises en compte) en utilisant des conditions périodiques. Chaque molécule est décrite par ses 45 atomes qui interagissent grâce au champ de force de Ha [5] développé pour les carbohydrates. Pour déterminer la position des atomes d'hydrogène des groupements hydroxyles, les calculs de minimisation d'énergie sont réalisés à partir de la structure obtenue expérimentalement. Les angles C-O-H sont choisis initialement égaux à 180°. De même que pour le placement géométrique des atomes d'hydrogène, il est indispensable de refaire ce calcul après chaque affinement structural afin de les replacer correctement.

Les essais en modèle anisotrope pour tenir compte des effets de taille n'améliorent pas de façon importante les facteurs de profil, ils seront traités de façon isotrope. Quant à la déformation, le modèle adapté à la symétrie monoclinique a été utilisé pour la phase hygroscopique. Pour la phase monohydrate minoritaire dans l'échantillon, les effets de taille et de déformation seront tous deux pris isotropes. La fonction d'orientation préférentielle utilisée est celle de March. Les effets d'agitation thermiques sont pris isotropes et égaux pour tous les atomes d'une même structure. Afin de limiter l'exploration des configurations pour la molécule de lactose $L\alpha_H$, on a introduit 24 contraintes de distance ($\pm 0,01 \text{ \AA}$ autorisé et l'écart type est de $0,0087 \text{ \AA}$) par molécule et 35 pour les angles (± 1 à 2° autorisé et l'écart type est de $4,3783^\circ$). Ces valeurs des contraintes sont la moyenne de celles trouvées dans la résolution de structure d'autres disaccharides ayant une liaison β -1,4. Pour la phase monohydrate, la molécule de lactose est considérée comme un corps rigide : la position et l'orientation de cette molécule, ainsi que la position de la molécule d'eau, sont affinées.

L'affinement de la structure du lactose $L\alpha_H$ permet d'obtenir un bon accord entre le diagramme expérimental et le diagramme calculé ($R_{WP} = 7,44 \%$) (**Figure 6**). Les différents paramètres utilisés lors de l'affinement sont donnés dans le **Tableau 3**.

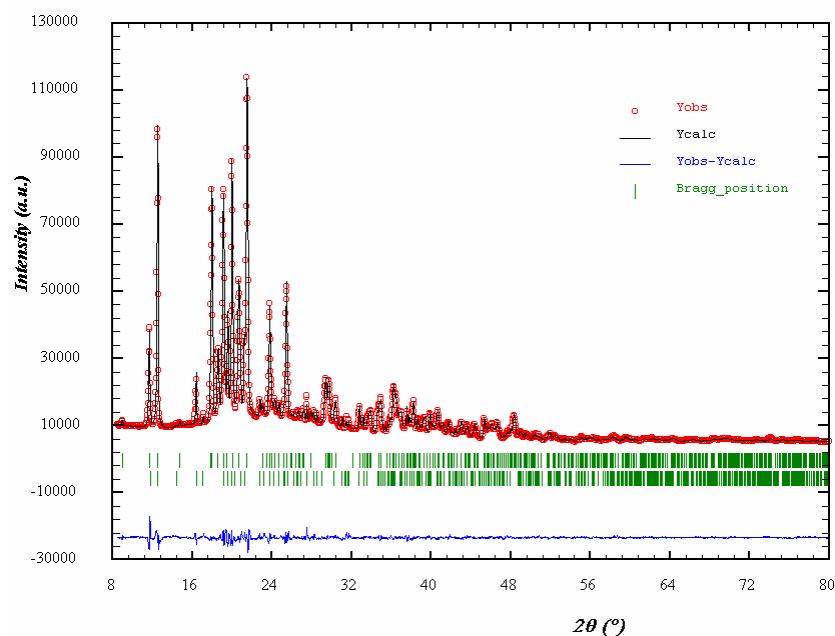


Figure 6 : Comparaison entre diagramme expérimental et calculé ($R_{WP} = 7,44\%$)

Diffractomètre	INEL CPS 120
Longueur d'onde	$\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ (Cu $K_{\alpha 1}$)
Domaine angulaire en 2θ	$0,291^\circ - 114,696^\circ$
Pas de mesure	$0,029^\circ$
Temps de mesure en chaque point	60 000 s
Résolution instrumentale	$U=0,016555$; $V=-0,016256$; $W=0,010098$ $X=0,007550$; $Y=0,019716$
Intervalle de l'affinement	$8,5^\circ - 80^\circ$
Nombre de réflexions	1102 pour le $L\alpha_H$ et 1209 pour le $L\alpha H_2O$
Nombre de paramètres affinés	136
Nombre de points du fond continu	32
Décalage du zéro	$0,003 (3)$
Phase $L\alpha_H$	83,03%
Groupe d'espace	$P2_1$
Paramètres de maille	$a = 7,7795 (3) \text{ \AA}$ $b = 19,6931 (7) \text{ \AA}$ $c = 4,90643 (11) \text{ \AA}$

	$\alpha = \pi/2$
	$\beta = 103,6909 (16)^\circ$
	$\gamma = \pi/2$
Volume de la maille	$V = 730,32 (4) \text{ \AA}^3$
Nombre de molécules par maille	$Z = 2$
Facteur d'agitation thermique par molécules	$B = 2,83(13)$
Fonction d'orientation préférentielle de March	$G_1 = 1,089 (4)$ suivant l'axe (001)
Fonction de profil utilisé	Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings
Taille isotrope	$I_G = -0,0016(3) ; Y = 0,0574 (19)$
Déformation anisotrope	$S_{400}=0,44(5) ; S_{040}=0,0119(7)$ $S_{004}=11,3(4) ; S_{220}=-0,012(13)$ $S_{202}=7,9(5) ; S_{022}=0,17(6)$ $S_{121}=-0,06(7) ; S_{301}=-0,7(3)$ $S_{103}=9,0(7)$
Asymétrie (pour l'intervalle 0 à 40°)	$P_1 = 0,018 (7) ; P_2 = 0,0146 (6)$
Phase LaH₂O	16,97%
Groupe d'espace	$P2_1$
Paramètres de maille	$a = 7,9338 (4) \text{ \AA}$ $b = 21,5718 (10) \text{ \AA}$ $c = 4,8169 (3) \text{ \AA}$
	$\alpha = \pi/2$
	$\beta = 109,7190 (16)^\circ$
	$\gamma = \pi/2$
Volume de la maille	$V = 776,06 (6) \text{ \AA}^3$
Nombre de molécules par maille	$Z = 2$
Facteur d'agitation thermique par molécules	$B = 2,0(4)$
Fonction d'orientation préférentielle de	$G_1 = 1,011 (6)$ suivant l'axe (010)

March	
Fonction de profil utilisé	Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings
Taille isotrope	$I_G = -0,0043(3)$; $Y = 0,045(4)$
Déformation isotrope	$U = 0,038(8)$
Asymétrie (pour l'intervalle 0 à 40°)	$P_1 = 0,018(7)$; $P_2 = 0,0146(6)$
Facteurs d'accord de profil	$R_P = 6,72\%$; $R_{WP} = 7,44\%$; $R_{EXP} = 2,22\%$; $\chi^2 = 11,3$
Facteurs d'accord de structure $L\alpha_H$	$R_B = 2,06\%$; $R_F = 2,40\%$
Facteurs d'accord de structure $L\alpha_{H_2O}$	$R_B = 4,88\%$; $R_F = 3,45\%$

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats de l'affinement de Rietveld

V – Description de la structure cristalline du lactose hygroscopique

La phase α anhydre hygroscopique du lactose cristallise dans une maille monoclinique de groupe d'espace $P2_1$ et de paramètres de maille : $a = 7,7795 \text{ \AA}$, $b = 19,6931 \text{ \AA}$, $c = 4,90643 \text{ \AA}$, $\beta = 103,6909^\circ$ (son volume est de $730,32 \text{ \AA}^3$).

La représentation graphique de la structure cristalline de la phase anhydre hygroscopique du lactose α est donnée **Figure 7** et **Figure 8**. La maille comprend une molécule de lactose dans l'unité asymétrique et les coordonnées fractionnaires des atomes sont données en **Annexe D**.

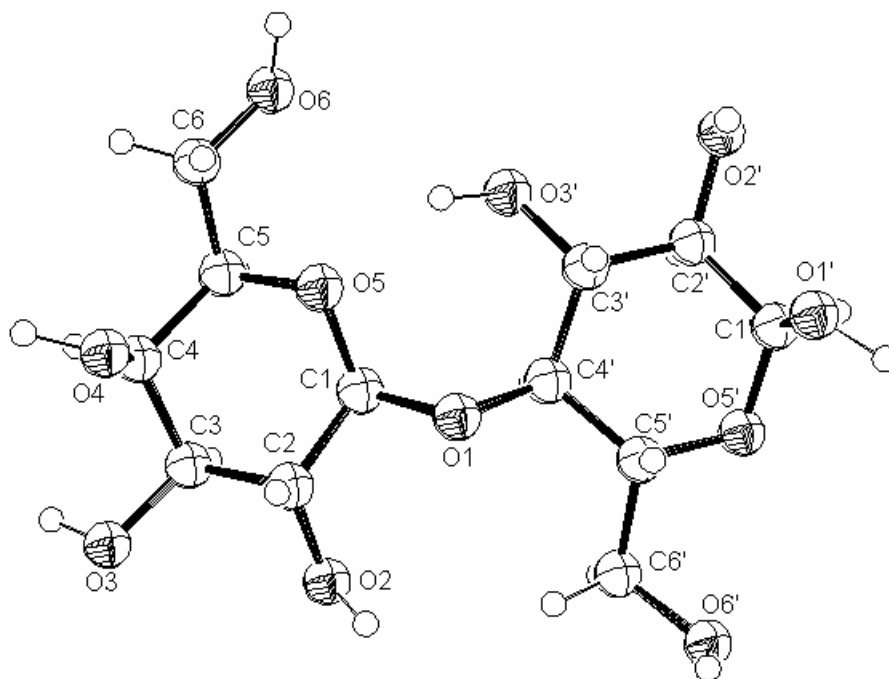


Figure 7 : Molécule de lactose dans l'unité asymétrique

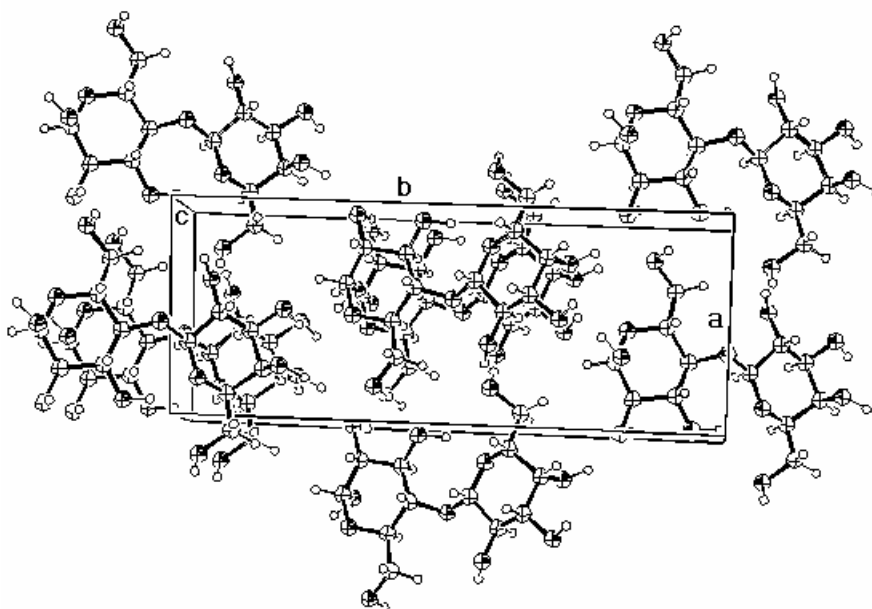


Figure 8 : Molécules de lactose La_H dans la maille

Les valeurs des distances inter-atomiques (exprimées en Å) et des angles de liaison (en °) des molécules de lactose sont données dans les deux tableaux suivants en **Annexe H**.

Cette structure cristalline de la phase hygroscopique conduit au réseau de liaisons hydrogènes suivant (**Tableau 4**) (**Figure 9**):

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
O ₂ -H _{O2} ...O ₆ [x+1,y,z]	1.009 (19)	1.883 (21)	2.854 (21)	160.8 (13)
O ₃ -H _{O3} ...O ₅ [-x+1,y+1/2,-z+2]	0.989 (20)	2.078 (16)	2.809 (16)	129.2 (13)
O ₄ -H _{O4} ...O ₂ [-x,y+1/2,-z+1]	0.998 (21)	1.924 (19)	2.849 (19)	152.8 (15)
O ₆ -H _{O6} ...O ₂ [x+1,y,z-1]	1.002 (17)	1.789 (18)	2.767 (18)	164.2 (15)
O ₁ -H _{O1} ...O ₃ [-x+1,y-1/2,z+1]	0.999 (20)	1.810 (20)	2.736 (20)	152.7 (15)
O ₂ -H _{O2} ...O ₆ [x-1,y,z-1]	1.054 (19)	1.953 (16)	2.800 (18)	135.0 (13)
O ₃ -H _{O3} ...O ₅	1.000 (21)	1.873 (17)	2.697 (18)	137.6 (15)
O ₆ -H _{O6} ...O ₃ [x+1,y,z]	1.016 (21)	1.803 (17)	2.674 (19)	141.5 (15)

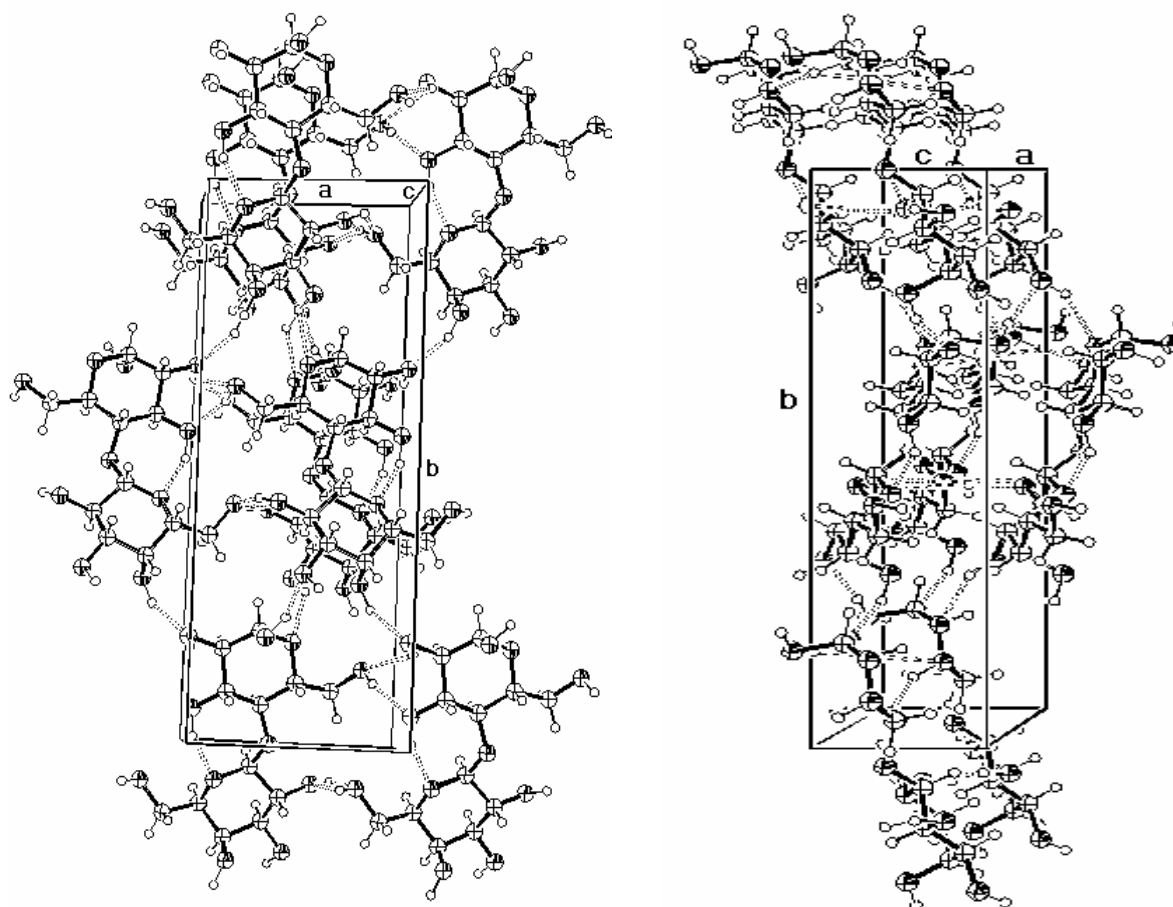
Tableau 4 : Liaisons hydrogènes dans la maille cristalline du La_H

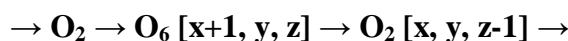
Figure 9a : Réseau de liaisons hydrogènes dans le plan (001)

Figure 9b : Réseau de liaisons hydrogènes dans le plan (100)

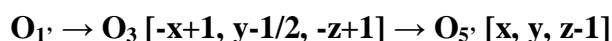
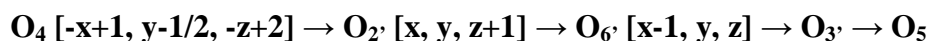
Les liaisons hydrogènes forment un réseau à trois dimensions permettant de lier chacune des molécules de lactose au sein du cristal. Ces 8 liaisons hydrogènes ont des distances (D...A) et angles (D-H...A) typiques de ces interactions : entre 2,674 et 2,854 Å

pour la distance donneur-accepteur (moyenne de 2,77(7) Å) et entre 129,2 et 164,2° pour les angles (moyenne de 146,7°). Parmi les oxygènes des molécules de lactose du cristal, seul l'oxygène O₁ de la liaison entre les groupements glucose et galactose ne participe pas au réseau de liaisons intra-moléculaires. La cohésion du cristal est assurée par les liaisons hydrogènes de type O-H...O : les oxygènes des 8 groupements hydroxyles sont tous des atomes donateurs. Certains de ces atomes des groupements hydroxyle participent également au réseau de liaison hydrogène en tant qu'atome accepteur. Ainsi les atomes O₂, O_{2'}, O₃, O_{3'}, O₆ et O_{6'} sont également accepteurs une fois. Les atomes O₅ et O_{5'} des cycles C₅O sont aussi accepteur, les atomes O_{1'} et O₄ liés aux carbones terminaux ne sont pas accepteurs.

Il existe une chaîne infinie de liaisons hydrogènes :



Cette chaîne infinie permet de lier, dans un premier temps, une molécule à sa voisine suivant l'axe a. Puis, par l'intermédiaire de cette voisine suivant a, la molécule est liée à sa voisine suivant l'axe c. Cette chaîne suivant l'axe c permet de lier fortement le cristal dans le plan monoclinique (a, c). A cette chaîne infinie s'ajoute deux chaînes de liaisons hydrogènes finies :



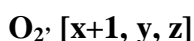
Dans la première apparaît la liaison intra-moléculaire O_{3'}-H_{O3'}...O₅, une liaison hydrogène suivant l'axe d'ordre 2 (b), les deux autres connectant deux molécules du plan monoclinique. Cette dernière chaîne finie est la seule qui ait des connections différentes de la forme du lactose α monohydrate. Pour le L α H₂O, cette liaison prend la forme suivante :



-



-



Cette chaîne de liaisons hydrogènes est infinie (O₃ → O_w → O₃). L'atome O_{2'} est alors deux fois accepteur et sa liaison avec l'oxygène de la molécule d'eau permet de connecter cette chaîne infinie avec la première chaîne finie. Ces interactions entre chaînes absentes dans le

cas du lactose anhydre hygroscopique doivent avoir une grande influence sur la stabilité du $L\alpha H_2O$.

La comparaison des intensités expérimentales et calculées conduit à un écart de densité électronique moyen de $0,08 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$. Les écarts de densité électronique vont de $+0,37 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ au point de coordonnées fractionnaires $(0,3435 ; 0,8060 ; 0,1861)$ à $0,67 \text{ \AA}$ de C_1 (Figure 10) à $-0,27 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ en $(0,1542 ; 0,9552 ; 0,4356)$ à $0,98 \text{ \AA}$ de C_3 .

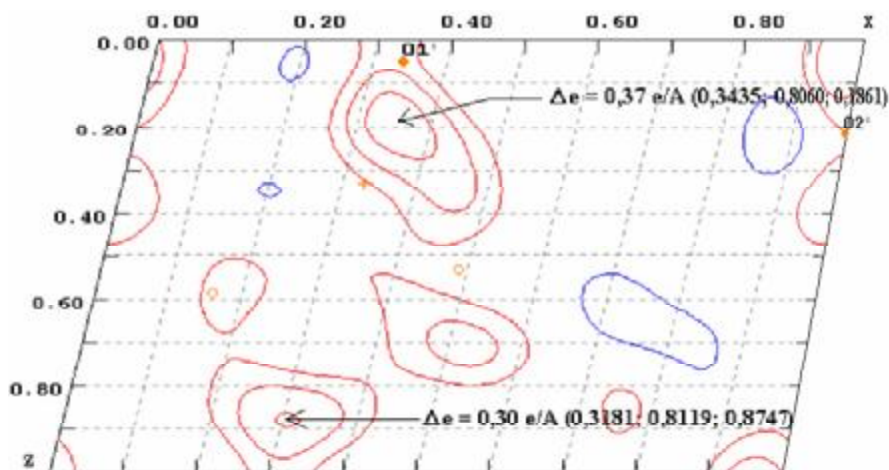


Figure 10 : Courbes de différence électronique dans la maille (en $y=0,807$)

Cette différence moyenne de densité électronique calculée à partir des intensités intégrées des raies (hkl) est faible. Seul certains pics de densités de l'ordre de $0,30 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ (valeur caractéristique d'un placement des atomes d'hydrogène non optimal) permettent de dire que certains hydrogènes ne sont pas parfaitement placés.

Pour la phase $L\alpha_H$, le modèle choisi pour les effets de taille est isotrope. La taille moyenne des cristallites est de $788(2) \text{ \AA}$ ($734(3) \text{ \AA}$ pour la phase monohydrate). Pour tenir compte des effets de déformation, le modèle choisi est anisotrope et adapté à la symétrie monoclinique. L'affinement des paramètres de déformation anisotropes S_{HKL} conduit aux figures de déformations suivantes (Figure 11):

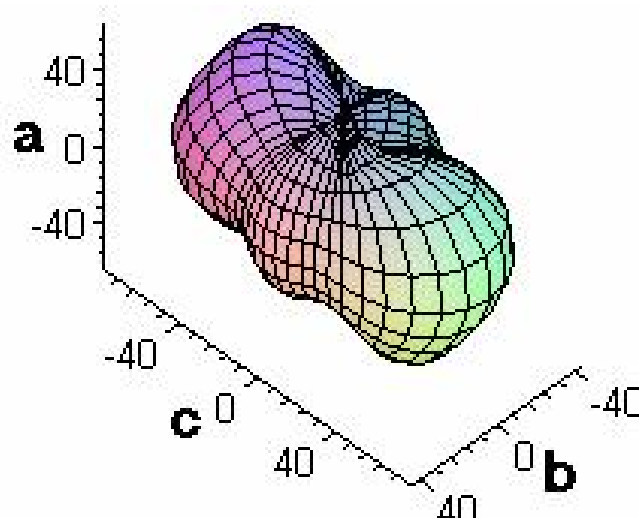


Figure 11a : Courbes de déformation dans le $L\alpha_H$

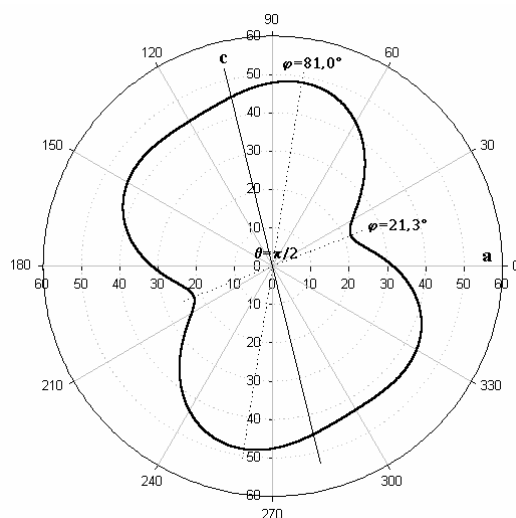


Figure 11b : Projection de la déformation dans le plan monoclinique

La déformation moyenne des cristallites est de $31(9) \cdot 10^{-4}$ pour $L\alpha_H$ et $9,05(3) \cdot 10^{-4}$ pour la phase monohydrate. On peut remarquer que la déformation des mailles cristallines pour le lactose hygroscopique est nettement plus importante que pour le lactose monohydrate. On peut penser que cela vient du fait que le lactose α anhydre hygroscopique est instable : ses modifications internes (position des atomes de la molécules, mailles voisines devenues monohydrates) pour tendre vers la phase $L\alpha H_2O$ déforment en permanence le réseau. Un autre élément peut aussi avoir son importance : la molécule d'eau de la phase monohydrate joue un rôle important dans le réseau de liaisons hydrogènes. Le fait que la phase hygroscopique ne possède pas ces liaisons la fragilise encore un peu plus.

Les effets de déformation de la phase anhydre hygroscopique du lactose ont un caractère fortement anisotrope. Le minimum de déformation des cristallites est de $16,9 \cdot 10^{-4}$ suivant l'axe $[3\ 7\ 0]$ ($\theta=48^\circ$ et $\varphi=13,69^\circ$) (Figure 12) alors que le maximum est de $48,4 \cdot 10^{-4}$ suivant $[1\ 0\ 3]$ ($\theta=90^\circ$ et $\varphi=81,0^\circ$) (Figure 11b).

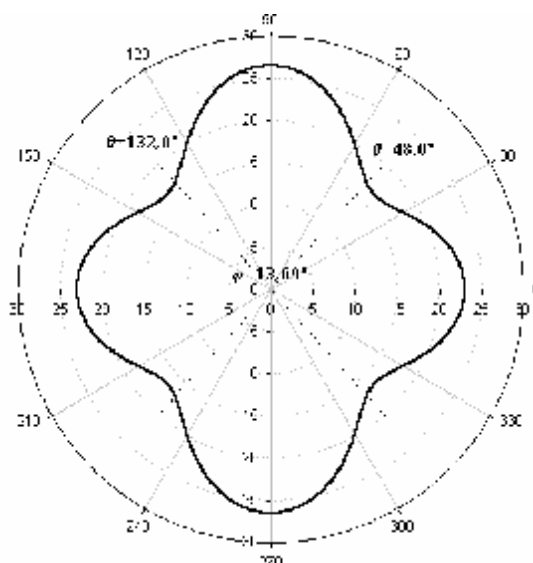


Figure 12 : Minimum de déformation observé dans le plan $\varphi=13,69^\circ$

Dans le plan monoclinique, la valeur minimum de la déformation est de $22,0 \cdot 10^{-4}$ en $\varphi=21,3^\circ$ et la déformation a une valeur élevée sur un large domaine angulaire. Autour de l'axe c , la valeur de la déformation est supérieure à $43,0 \cdot 10^{-4}$ entre $59,2$ et $154,0^\circ$ (maximum à $81,0^\circ$). Comme la cohésion dans le plan monoclinique (a, c) (**Figure 13**) est assurée par les liaisons hydrogènes, on peut en conclure qu'il n'existe aucune liaison hydrogène dans le plan monoclinique dans la direction $\varphi=21,3^\circ$. Par contre, suivant l'axe c , il y a de nombreuses liaisons hydrogènes et la valeur élevée de la déformation peut indiquer un phénomène de brisure du réseau de liaisons hydrogène. Le long de l'axe d'ordre deux (suivant b), la déformation a une valeur intermédiaire ($26,5 \cdot 10^{-4}$) correspondant à l'absence de molécules d'eau résiduelles et une formation presque complète des liaisons hydrogènes caractéristiques de la phase anhydre hygroscopique.

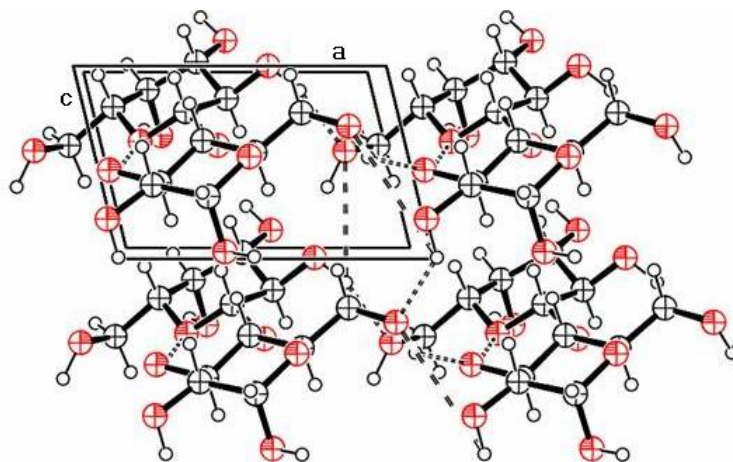


Figure 13 : Liaisons hydrogènes dans le plan (a, c)

Pour l'orientation préférentielle des cristallites, après des essais dans différentes directions, on obtient les meilleurs facteurs d'accord pour une orientation suivant $[0, 0, 1]$ pour la phase anhydre hygroscopique et $[0, 1, 0]$ pour $L\alpha H_2O$. Le coefficient calculé de la fonction de March, $G_1=1,089$, est proche de 1 et confirme la forme quasi-sphérique des cristallites. Pour $L\alpha H_2O$, avec un coefficient $G_1=1,011$, il n'y a pas de direction préférentielle des cristallites.

En conclusion, on peut dire que la résolution structurale de la phase anhydre hygroscopique du lactose α permet d'avancer deux raisons possibles à l'instabilité de cette phase : la destruction du réseau de liaisons hydrogènes le long de l'axe d'ordre deux quand la molécule d'eau n'est plus présente au sein du cristal et l'existence de nombreux défauts dans les chaînes de liaisons hydrogènes dans le plan monoclinique.

Références Bibliographiques

-
- [1] Pfeffer M. (1984) J. of Pharm. Sciences, Vol. 73 n°6; 856-857
[2] Fries D.C., Rao S.T. & Sundaralingam M. (1971) Acta Cryst., B27; 994-1005
[3] Hirotsu K. & Shimada A. (1974) Bulletin of the Chemical Society Of Japan, 47(8); 1872-1879
[4] Fries D.C., Rao S.T. & Sundaralingam M. (1971) Acta Cryst., B27; 994-1005
[5] Ha S.N., Giammona A., Field M. & Brady J.W. (1988) Carbohydrate Res., 180; 207-221

CHAPITRE IV :

Comparaison de la structure des différentes phases du lactose

Les structures cristallines des phases du lactose α $L\alpha_S$ [1] et $L\alpha_H$ [2] ayant été résolues, il convient alors de comparer ces résultats entre eux ainsi qu'aux structures des phases déterminées sur monocristal (lactose phases α monohydrate [3] [4] et β [5]) et autres structures cristallines de disaccharides tel le cellobiose (βC) [6] ou le méthyle β cellobioside (m- βC) [7].

I – Maille cristalline

Les différentes mailles cristallines du lactose sont données dans le **Tableau 1**.

Phase	a (en Å)	b (en Å)	c (en Å)	α (en °)	β (en °)	γ (en °)	V (en Å ³)	Groupe d'espace	Z
$L\alpha_{H_2O}$	7,815	21,567	4,844	90	106,2	90	784,02	$P2_1$	2
$L\alpha_H$	7,7795	19,6931	4,9064	90	103,691	90	730,32	$P2_1$	2
$L\alpha_S$	7,6522	19,8637	4,9877	92,028	106,231	97,153	720,18	P1	2
$L\beta$	10,839	13,349	4,954	90	91,31	90	716,7	$P2_1$	2

Tableau 1 : Comparaison des mailles cristallines des différentes phases du lactose

On peut remarquer que les paramètres de maille de la phase β sont très différents de ceux des phases α , mais que son volume reste proche de celui des phases α anhydres. Le volume d'une molécule de lactose est d'environ 360 \AA^3 , soit $15,7 \text{ \AA}^3$ par atomes lourds : cette valeur est assez nettement inférieure aux 18 \AA^3 de la règle usuelle [8]. L'encombrement de la molécule d'eau de la phase monohydrate est quant à lui de 30 \AA^3 . Néanmoins, les rapports entre les volumes des phases anhydres et celui de la phase monohydrate [$V(L\alpha_H)/V(L\alpha_{H_2O}) = 0,939$; $V(L\alpha_S)/V(L\alpha_{H_2O}) = 0,919$] sont proches du rapport du nombre d'atomes dans la maille [$N(\text{anhydre})/N(\text{monohydrate}) = 45/48 = 0,938$]. Le principal écart entre les paramètres de la phase monohydrate et des phases anhydres est au niveau du paramètre b : le changement relatif par rapport à la phase $L\alpha_{H_2O}$ sur le paramètre b est de 8,7% pour $L\alpha_H$ et 7,9% pour le $L\alpha_S$. Cette baisse importante du paramètre b par rapport aux autres paramètres s'expliquent

par le fait que la molécule d'eau, intervient dans quatre liaisons hydrogènes principalement dirigées suivant l'axe b, éloigne les molécules de lactose suivant cette direction.

II – Structure cristalline

Distances des liaisons covalentes :

Au contraire des phases $L\alpha H_2O$ et $L\beta$, pour les deux phases α anhydres, les deux liaisons de chaque côté de l'atome central O_1 (oxygène de la liaison entre glucose et galactose) ont à peu près la même longueur (**Tableau 2**).

	$L\alpha_H$	$L\alpha_S$ (molécule 1)	$L\alpha_S$ (molécule 2)	$L\alpha H_2O$	$L\beta$
Distance C ₁ -O ₁ (en Å)	1,427	1,416	1,406	1,389	1,402
Distance O ₁ -C _{4'} (en Å)	1,432	1,426	1,414	1,437	1,451

Tableau 2 : Comparaison des longueurs de liaisons de part et d'autre de l'atome central O_1 pour les différentes phases de lactose

Les distances entre carbones et les autres atomes d'oxygène des molécules vont de 1,415 à 1,444 Å pour les molécules de lactose anhydre stable (moyenne de 1,431 Å) et de 1,400 à 1,445 Å pour la molécule de la phase $L\alpha_H$ (moyenne de 1,417 Å). Pour les deux cycles C₅O des molécules de lactose, la valeur moyenne des liaisons carbone-carbone est de 1,524 Å pour la phase $L\alpha_S$ et 1,527 Å pour la phase $L\alpha_H$. Ces valeurs sur les distances inter-atomiques des groupements glucose et galactose sont proches de celles obtenues dans les autres disaccharides ayant une liaison β -1,4 (**Tableau 3**) [5].

	Moyenne des disaccharides	Valeur pour le $L\alpha_S$	Valeur pour le $L\alpha_H$
C-C des cycles C ₅ O	1.527 Å	1.524 Å	1.527 Å
C-O des cycles C ₅ O	1.433 Å	1.432 Å	1.434 Å
C-C méthanol	1.511 Å	1.512 Å	1.515 Å
Autres liaisons C-O	1.428 Å	1.431 Å	1.417 Å

Tableau 3 : Valeurs moyennes des liaisons entre atomes dans les disaccharides

Angles de liaison :

Les angles de la liaison centrale $C_1-O_1-C_4'$ sont de $119,8^\circ$ et $115,2^\circ$ pour les molécules de lactose anhydre stable. Ces valeurs sont proches des valeurs trouvées dans d'autres disaccharides ($116,4^\circ$) (**Tableau 4**) [5]. Par contre, cette valeur pour la phase $L\alpha_H$ est nettement plus petite : $111,5^\circ$ soit 5° plus petit. Les valeurs des angles C-C-C varient de $104,7$ à $116,1^\circ$ (moyenne de $111,9$) pour les molécules $L\alpha_S$ et de $103,4$ à $115,2^\circ$ (moyenne de $108,4$) pour $L\alpha_H$. Les valeurs moyennes des angles de liaison C-C-O des cycles sont de $114,2^\circ$ pour $L\alpha_H$ et $111,2^\circ$ pour $L\alpha_S$. La liaison interne aux cycles C-O-C est de $108,7$ et $114,1^\circ$ en moyenne respectivement pour $L\alpha_H$ et $L\alpha_S$. Les angles C-C-O impliquant un atome d'oxygène en dehors du cycle sont en moyenne de $111,0$ pour $L\alpha_H$ et $111,2^\circ$ pour $L\alpha_S$.

Angles de liaison	Moyenne des disaccharides	Valeur pour le $L\alpha_S$	Valeur pour le $L\alpha_H$
Cint-Cint-Cint	110.6°	111.9°	108.4°
Cint-Cint-Oint	109.3°	111.2°	114.2°
Cint-Oint-Cint	112.6°	114.1°	108.7°
Cint-Cint-Cm	112.9°	111.9°	115.1°
Oint-Cint-Cm	107.0°	109.0°	101.1°
Cint-Cint-Oper	109.9°	111.2°	111.0°
Cint-Cm-Om	111.3°	109.3°	110.3°
Oint-Cint-Oper	107.6°	109.1°	112.8°
Cint-Cint-Olink, Oint-Cint-Olink	108.2°	109.0°	106.8°
Cint-Olink-Cint	116.4°	117.5°	111.5°

Tableau 4 : Angles de liaisons moyens des molécules de disaccharides avec liaison β

Angles de torsion autour de la liaison centrale :

Les valeurs des angles de torsion de la liaison principale sont données dans le **Tableau 5** pour différents disaccharides présentant un lien de type β -1,4 entre les deux saccharides :

	αL_S		αL_H	$\alpha L-$	βL	βC	$m-\beta C$
	Mol. 1	Mol. 2		H_2O			
ψ_1 O ₅ -C ₁ -O ₁ -C ₄ '	-85.9(13)	-87.3(10)	-92.3 (11)	-92.6	-70.7	-76.3	-91.1
ψ_1' C ₂ -C ₁ -O ₁ -C ₄ '	155.6(11)	148.5(8)	148.1 (9)	146.2	170.3	166.5	152.1
ψ_2 C ₁ -O ₁ -C ₄ '-C ₃ '	69.1(14)	87.0(10)	91.5 (11)	94.6	108.0	106.4	80.3
ψ_2' C ₁ -O ₁ -C ₄ '-C ₅ '	-160.9(10)	-153.0(8)	-150.9 (9)	-143.0	-131.3	-132.3	-160.7

Tableau 5 : Comparaison des valeurs des angles de torsion dans la liaison principale pour différentes molécules de disaccharides

La molécule de $L\alpha_H$ présente une symétrie de torsion de sa liaison C₁-O₁-C₄' : ses angles de torsion $\psi_1 = -92,3^\circ$ (ou ψ_1') et $\psi_2 = 91,5^\circ$ (ou ψ_2') sont très proches en valeur absolue. Les molécules de lactose anhydre stable ont, quant à elles, des écarts entre leurs angles de torsion de $|\psi_1| - |\psi_2| = 16,8^\circ$ et $|\psi_2'| - |\psi_1'| = 5,3^\circ$ pour la première molécule, et pour la seconde ces écarts sont inférieurs à 5° . On peut remarquer que la molécule de $L\alpha_H$ ainsi que la seconde molécule de $L\alpha_S$ ont des angles de torsion autour de la liaison principale symétriques, tout comme le lactose α monohydrate. La phase β lactose (ainsi que le β -cellobiose) se caractérisent par des angles de torsion très dissymétriques (écarts d'angles de torsion supérieur à 30°). La première molécule de $L\alpha_S$ (tout comme la molécule de méthyle β cellobioside) présente une conformation intermédiaire entre les autres molécules de lactose α et la molécule de lactose β .

Position et orientation des molécules de la maille :

Pour les trois formes polymorphiques du lactose α , les molécules sont orientées approximativement le long de l'axe b. Pour les molécules $L\alpha_S$, la molécule 2 se situe en $y = 0$ et la molécule 1 en $y \approx 0,5$, ce qui correspond à la molécule générée par l'opération de symétrie 2_1 (axe vis d'ordre 2) suivant b dans les structures des phases $L\alpha H_2O$ et $L\alpha_H$ qui sont toutes deux de groupe d'espace $P2_1$.

III – Réseaux de liaisons hydrogènes

La cohésion cristalline des différentes phases du lactose est assurée par les liaisons hydrogènes O-H...O impliquant uniquement des atomes d'oxygène soit donateurs (des groupements hydroxyles), soit accepteurs, comme dans les autres composés carbohydrates. L'utilisation de l'affinement par minimisation d'énergie pour les phases $L\alpha_H$ et $L\alpha_S$ du lactose a permis de placer précisément (plus que par simple placement géométrique) les atomes d'hydrogène. Nous avons pu ainsi trouver un grand nombre de liaisons hydrogènes : 16 pour la phase anhydre stable et 8 pour la phase hygroscopique. On peut remarquer que ces 8 liaisons hydrogènes par molécule de la maille sont moins nombreuses que dans le cas monohydrate (10 liaisons hydrogènes), dû principalement à l'absence de la molécule d'eau qui dans le cas monohydrate assure 4 liaisons hydrogènes avec 4 molécules différentes de lactose. On retrouve également pour la phase lactose β le même nombre de liaisons par molécule.

Pour les trois phases du lactose α , les atomes d'oxygène de chaque groupement hydroxyle sont donateurs. O_1 , O_4 et O_1' , c'est-à-dire l'atome central de la liaison principale et les deux oxygènes terminaux des cycles, ne sont jamais accepteurs. Comme pour les autres disaccharides, on retrouve une liaison hydrogène interne à la molécule de lactose : O_3 - H_{O_3} ... O_5 . Cette liaison hydrogène joue un rôle fondamental dans la conformation des molécules de disaccharides : elle rigidifie la molécule de lactose en imposant une deuxième liaison entre les groupements glucose et galactose.

Le réseau de liaisons hydrogènes dans le plan (a, c) est similaire pour les formes cristallines $L\alpha_H$ et $L\alpha_H_2O$. La différence intervient seulement dans la direction b du fait de l'absence de la molécule d'eau. Dans la forme $L\alpha_S$, le réseau de liaisons hydrogènes est complètement différent des deux autres formes α . Ces changements entre les deux formes anhydres α peuvent être expliqués par l'orientation des molécules dans la maille. Le **Tableau 6** donne les directions des molécules de lactose dans la maille (direction déterminée par les deux atomes terminaux des cycles glucose et galactose : C_4 et C_1') :

Angle entre les deux molécules de $L\alpha H_2O$	25.4°
Angle entre les deux molécules de $L\alpha_H$	44.6°
Angle entre les deux molécules de $L\alpha_S$	42.2°
Angle entre molécule de $L\alpha H_2O$ et $L\alpha_H$	10.0°
Angle entre la molécule de l'unité asymétrique de $L\alpha_H$ et la molécule 2 $L\alpha_S$	44.9°
Angle entre la molécule générée par l'axe vis d'ordre 2 de $L\alpha_H$ et la molécule 1 $L\alpha_S$	35.9°

Tableau 6 : Comparaison des orientations des molécules de lactose pour les différentes phases cristallines

Pour les phases monohydrate et hygroscopique, le changement d'orientation de la molécules de lactose est de 10° ; mais entre les phases hygroscopique et anhydre stable, les changements d'orientation de la molécule sont de l'ordre de 40°. Dans ce cas, les molécules du plan (a, c) ont des orientations totalement différentes, ce qui a pour conséquence que pour deux molécules voisines, les atomes d'oxygène les plus proches sont complètement différents, ce qui conduit à un réseau de liaisons hydrogènes différent.

IV – Taille et déformation

La taille et la déformation moyenne des cristallites des différentes phases de lactose α sont données dans le **Tableau 7**.

	Taille moyenne des cristallites en Å^3	Déformation moyenne des cristallites
$L\alpha H_2O$	1400 Å^3	11.1 %%
$L\alpha H_2O (L\alpha_H)$	730 Å^3	9.0 %%
$L\alpha_H$	790 Å^3	31.2 %%
$L\alpha_S$	1035 (2) Å^3	15.7 %%

Tableau 7 : Comparaison des tailles et déformations moyennes pour les différentes phases de lactose α

On peut remarquer pour l'échantillon chauffé à 135° (présence de lactose $L\alpha H_2O$ et $L\alpha_H$) que la taille des cristallites des deux phases présentes est environ la même, elle est environ la moitié de la taille des cristallites de départ (poudre commerciale). La taille des

crystallites de $L\alpha_S$ est intermédiaire entre celle du lactose commercial de départ et des lactoses obtenus après chauffage à 135° .

Pour la déformation, les valeurs obtenues avant et après chauffage pour le lactose monohydrate sont à peu près de la même grandeur. Les effets de déformation pour la phase $L\alpha_S$ sont légèrement plus grands que pour le lactose monohydrate, ce qui signifie que le traitement par déshydratation n'a pas entraîné beaucoup de défauts dans les mailles cristallines. Par contre, la déformation dans le cas du lactose anhydre hygroscopique est trois fois plus importante que dans le composé commercial. Ces défauts proviennent certainement de l'absence de certaines liaisons hydrogènes ou de la présence de molécules d'eau résiduelles dans la structure anhydre.

Références Bibliographiques

-
- [1] Platteau C., Lefebvre J., Affouard F., Willart J.F. & Derollez P. (soumis à publication)
 - [2] Platteau C., Lefebvre J., Affouard F. & Derollez P. (2004) *Acta Cryst.*, B60 ; 453-460
 - [3] Fries D.C., Rao S.T. & Sundaralingam M. (1971) *Acta Cryst.*, B27; 994-1005
 - [4] Beevers C.A. & Hansen H.N. (1971) *Acta Cryst.*, B27 ; 1323-1325
 - [5] Hirotsu K. & Shimada A. (1974) *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 47(8); 1872-1879
 - [6] Chu S. & Jeffrey G.A. (1968) *Acta Cryst.*, B24 ; 830
 - [7] Ham J.T. & Williams D.G. (1970) *Ibid.*, B26; 1373
 - [8] Kempester & Lipson (1972) article phéno

CONCLUSIONS

Hier réservée à des études qualitatives, la diffraction X sur poudre a connu récemment un essor important permettant la détermination de structures cristallines *ab initio*. La détermination de structures sur poudre a d'abord été appliquée à des matériaux inorganiques [1] qui se caractérisent par des petites molécules possédant un ou plusieurs atomes lourds (Vanadium ($Z=23$), Molybdène ($Z=42$),...), voire très lourds (Platine ($Z=78$), Uranium ($Z=92$),...) permettant d'appliquer les techniques de détermination sur monocristal (méthodes directes, fonction de Patterson, et Fourier différence).

L'arrivée de logiciels spécifiques aux poudres a permis la détermination de structures de molécules organiques dont les nombres atomiques Z de ses atomes sont souvent très proches (molécules essentiellement constituées de carbones ($Z=6$), d'azote ($Z=7$) et d'oxygène ($Z=8$)). Ces logiciels travaillant dans l'espace direct ont déjà permis la résolution de structures organiques ne possédant soit pas trop de degrés de liberté (métatoludine) ou dont le recouvrement n'est pas trop prononcé (sorbitol Γ cristallisant dans une maille orthorhombique) [2].

Grâce à ces logiciels de détermination de structure adaptés aux poudres, mais aussi grâce aux améliorations techniques des diffractomètres de laboratoire et des progrès de l'informatique, il est aujourd'hui possible de déterminer des structures de plus en plus complexes. Nous avons pu ainsi résoudre des structures cristallines de deux composés organiques : le phénobarbital, molécule active de l'industrie pharmaceutique permettant le traitement de l'épilepsie ; et le lactose qui est le sucre du lait employé dans l'industrie agroalimentaire et dans l'industrie pharmaceutique comme excipient. Ces deux molécules présentent un nombre important de degrés de liberté ; elles cristallisent dans des mailles de taille importante ce qui entraîne des écarts entre les angles de diffraction faibles ; et les phases que nous avons déterminées cristallisent dans des mailles peu symétriques (monocliniques ou tricliniques) ce qui rend le recouvrement important.

La première structure cristalline que nous avons résolue est celle de la phase la plus stable du phénobarbital : la phase II. Cette phase cristallise dans une maille triclinique de groupe d'espace P-1 et est constituée de trois molécules indépendantes dans l'unité asymétrique. La détermination de sa structure a été possible en utilisant la source synchrotron d'Hambourg (ligne B2 du HASYLAB) qui a permis d'améliorer la résolution de ce diagramme où le recouvrement des pics est important. Les molécules de phénobarbital sont

reliées entre elles par des liaisons hydrogènes, ce qui forme des plaques de molécules suivant les plans (0 1 0) ; et ces plaques sont reliées entre elles par des interactions de Van der Waals qui assurent ainsi la cohésion du cristal.

La phase I du phénobarbital cristallise dans une maille monoclinique de groupe d'espace $P2_1/n$ et est constituée de trois molécules indépendantes. Le volume de cette maille est le double de la phase II : le paramètre b est doublé et les autres paramètres de maille restent proches des valeurs de la phase II. L'arrangement des molécules dans la maille est proche de celui de la phase II : chaque molécule indépendante est liée avec ses homologues des autres unités asymétriques par des liaisons hydrogènes et forment des plaques de molécules de phénobarbital dans des plans (0 1 0) qui sont reliées entre elles par des interactions de Van der Waals.

La structure des deux phases les plus stables du phénobarbital (II et I) a été affinée avec des effets de déformation de la maille isotrope qui sont dans les deux cas faibles (inférieurs à $5 \cdot 10^{-4}$). Cela montre que le phénobarbital cristallise dans ces deux phases avec très peu de défauts. La taille moyenne des cristallites a quant à elle été affinée suivant les modèles anisotropes. Leur taille moyenne est sensiblement la même (1088 Å pour la phase II et 1040 Å pour la phase I), mais le caractère anisotrope est plus marqué pour la phase la plus stable (phase II). Cette anisotropie de la taille des cristallites peut être reliée à certaines particularités des liaisons du cristal : il semble que les dimensions maximales des cristallites correspondent aux directions de forte présence de liaisons hydrogènes.

La phase anhydre stable du lactose α cristallise dans une maille triclinique de groupe d'espace $P1$ et contient deux molécules dans l'unité asymétrique. Les molécules de lactose sont orientées approximativement suivant la direction b . La cohésion du cristal est assurée, comme habituellement dans les carbohydrates, par les liaisons hydrogènes qui lient les molécules équivalentes du cristal dans des plans (a , c) et relient ces différentes plaques parallèles entre elles. De plus, la liaison hydrogène interne à la molécule permet d'augmenter la cohésion entre les groupements glucose et galactose.

La phase anhydre hygroscopique du lactose α cristallise toujours en présence de lactose α monohydrate : cela a entraîné une difficulté supplémentaire par le recouvrement de ces deux phases et a rendu plus délicate l'exploitation du diagramme de poudre. Malgré cela,

la structure de cette phase a été déterminée avec succès. La maille cristalline est monoclinique, de groupe d'espace $P2_1$ et les trois mailles des différentes phases de lactose α cristallisent dans des mailles assez proches les unes des autres. La maille de la phase anhydre comporte une seule molécule indépendante. Les molécules, comme pour les phases $L\alpha H_2O$ et $L\alpha_S$, sont orientées suivant l'axe b. Au sein de la molécule de lactose, il existe une liaison hydrogène reliant les deux composantes du lactose comme c'est généralement le cas dans les disaccharides. Les autres liaisons hydrogènes permettent de lier les molécules en plaques suivant les plans (a, c), et également de lier ces plaques entre elles assurant ainsi la cohésion du cristal. Par rapport à la phase monohydrate, la phase hygroscopique possède les mêmes liaisons hydrogènes suivant les plans (a, c) ; par contre elles sont différentes suivant l'axe b de par le fait que la molécule d'eau n'est plus présente dans la phase $L\alpha_H$.

Pour les deux phases du lactose α que nous avons résolues, les effets de taille ont été pris de façon isotrope et sont assez différents entre les différentes phases : 1400 Å pour la phase $L\alpha H_2O$ pure, 734 Å pour la phase monohydrate dans l'échantillon de $L\alpha_H$; 788 Å pour la phase anhydre hygroscopique et 1031 Å pour la phase anhydre stable. La déformation de la maille a été prise en compte par un modèle anisotrope pour les deux phases. La déformation est faible dans le lactose α monohydrate (9.10^{-4} dans l'échantillon de $L\alpha_H$ et 11.10^{-4} pour le $L\alpha H_2O$) ; intermédiaire pour la phase anhydre stable (16.10^{-4}) et devient élevée dans le lactose α anhydre hygroscopique (31.10^{-4}). Ces déformations, dont le caractère anisotrope est très marqué, montrent que ces phases du lactose comportent des défauts en leur sein ce qui peut expliquer l'instabilité de la phase hygroscopique. Suivant les directions de maximum de déformation, on peut penser que les liaisons hydrogènes peuvent être cassées et ainsi introduire un défaut.

On peut dire que les objectifs de cette thèse fixés au départ ont été atteints, à savoir que :

- Les techniques de résolution structurale *ab initio*, notamment les nouveaux algorithmes de résolution de structure travaillant dans l'espace direct, ont été appliquées avec succès sur des composés organiques de taille supérieure (lactose et phénobarbital) à ce qui avait été fait jusque là, cristallisant dans des mailles particulièrement peu symétriques (mono ou tricliniques) ;

- L'étude des effets de taille et de déformation des cristallites a été possible et est cohérente avec les effets d'orientation préférentielle (dans le cas de la taille) et avec le réseau de liaisons intermoléculaires des cristaux.

Alors que les logiciels traditionnels de détermination de structure semblent aujourd'hui inadaptés aux matériaux trop complexes, l'arrivée des logiciels travaillant dans l'espace direct (notamment le logiciel FOX) permet de déterminer les structures de matériaux posant les difficultés inhérentes aux diagrammes de poudre tel un fort recouvrement (dû uniquement à la phase étudiée ou à la présence d'une autre phase dans l'échantillon) ou encore un grand nombre de degrés de liberté des molécules de l'unité asymétrique. Au vu de l'efficacité de ces logiciels, on peut penser qu'il doit être possible de s'attaquer à la résolution de structures cristallines encore plus complexes.

Les diffractomètres de laboratoire, tel l'INEL CPS 120, ont montré qu'ils étaient maintenant adaptés à la résolution de structures de cristaux de difficulté déjà élevée. Ils permettent également de déterminer les effets de taille et de déformation des cristallites qui jusqu'alors étaient surtout étudiés à partir de diagrammes réalisés sur source synchrotron (on retrouve les mêmes résultats de ces effets pour un même échantillon entre des données réalisées sur synchrotron et sur l'INEL). Les sources synchrotrons ne sont donc plus indispensables pour déterminer des structures du niveau de difficulté de celles que nous avons résolues. Les sources synchrotron ne doivent être alors utilisées que dans le cas d'une résolution où le recouvrement serait particulièrement important, car les structures du lactose ou la phase I du phénobarbital que nous avons résolues à partir de données récoltées sur l'INEL ont un fort recouvrement et ont malgré tout pu être résolues sans l'utilisation d'un grand instrument.

Néanmoins, même si la validité de la structure cristalline déterminée pour ces composés est fiable, il n'en va pas de même pour l'étude des effets de taille et de déformation anisotropes. Même si l'on retrouve les résultats de l'étude sur synchrotron de ces effets anisotropes pour certains composés, cela ne doit pas cacher le fait que les incertitudes sur les coefficients de taille et de déformation sont très élevées lors de l'affinement de Rietveld. On peut donc penser que le relâchement de ces paramètres est à la limite de ce qui peut se faire lors de l'étude des effets de taille et de déformation des cristallites de telles structures sur des diffractomètres de laboratoire.

Nous espérons que ce mémoire sera utile aux chercheurs du LDSMM qui voudront s'intéresser au lactose et au phénobarbital dont la structure devrait leur permettre d'accéder à plus d'informations (notamment les proportions des différentes phases contenues dans un échantillon ayant subi un traitement spécifique, ou les caractéristiques structurales permettant d'expliquer tel ou tel comportement physique). Nous espérons également que ce travail permettra d'aider les chercheurs désireux de s'intéresser à la diffraction X sur poudre pour des déterminations structurales (mode de résolution, éclairage sur quelques difficultés rencontrées,...).

Ces résultats encourageants laissent la porte ouverte à diverses études à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre :

- Des études structurales d'autres molécules organiques intéressantes cristallographiquement et dont l'étude sur monocristal n'est pas possible, telles la caféine, la théophylline, le benzophényle ou le dextrose ;
- Des études systématiques de la taille et de la déformation des cristallites en fonction des paramètres caractérisant le traitement thermique ou mécanique subi lors de la préparation de l'échantillon, pour en tirer des propriétés sur la cristallisation (l'acquisition récente par le laboratoire d'un nouveau diffractomètre – le X'Pert – devrait permettre ces études systématiques en fonction de la température).

Malgré l'efficacité de la détermination *ab initio* de structures cristallines par diffraction X sur poudre, il convient de continuer le développement de tous ces logiciels afin d'accroître le nombre de structures cristallines pouvant être résolues, de faciliter les études sur poudre, et d'augmenter l'information disponible de ces diagrammes.

Comme avancées utiles dans un proche avenir dans la détermination de structures sur poudre, on peut envisager l'amélioration des algorithmes de résolution structurale, avec par exemple des couplages entre différents types d'algorithmes, tel que le « *parallel tempering* » travaillant au meilleur compromis pour simuler le diagramme, et un algorithme de minimisation d'énergie qui lui s'intéresse à la cohérence énergétique du cristal. On peut également espérer l'arrivée de nouveaux algorithmes, tel les algorithmes génétiques qui sont peu utilisés et ne sont pas encore disponibles sous forme de logiciel grand public, et permettent une autre « philosophie » de résolution de la structure.

L'amélioration du formalisme mathématique pourra permettre de mieux rendre compte de la réalité physique des matériaux. En particulier, les études de taille et de déformation des cristallites sont assez récentes et on peut espérer qu'elles seront améliorées avec un meilleur formalisme permettant :

- une exploitation plus directe des affinements : des calculs sont nécessaires pour retrouver la réalité physique à partir des effets pour chaque famille de plan (h, k, l) , entraînant de fortes incertitudes ;
- une stabilité accrue lors de l'affinement de Rietveld, car le relâchement des paramètres de taille et de déformation est souvent sujet à une divergence des facteurs d'accord.

Références Bibliographiques

-
- [1] Tancret N. (1995) Thèse de doctorat de l'université Lille 1
[2] Rukiah M. (2002) Thèse de doctorat de l'université Lille 1

ANNEXES

Annexe A :***Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de phénobarbital II de l'unité asymétrique***

Molécule 1 :

Atomes	x	y	z	B (Å ²)
N ₁	0.15050 (123)	0.48715 (42)	0.67291 (264)	0.581 (175)
C ₂	0.24526 (132)	0.45590 (35)	0.76790 (347)	0.581 (175)
N ₃	0.34068 (136)	0.48905 (42)	0.84370 (269)	0.581 (175)
C ₄	0.35675 (122)	0.54557 (38)	0.82241 (358)	0.581 (175)
C ₅	0.25437 (78)	0.58386 (35)	0.72486 (118)	0.581 (175)
C ₆	0.15694 (130)	0.54369 (37)	0.63403 (310)	0.581 (175)
O ₂	0.24627 (145)	0.40450 (39)	0.78624 (243)	0.581 (175)
O ₄	0.45407 (107)	0.56422 (73)	0.89495 (223)	0.581 (175)
O ₆	0.06631 (107)	0.56731 (69)	0.54243 (225)	0.581 (175)
H ₁	0.06782 (123)	0.46763 (42)	0.63134 (264)	0.581 (175)
H ₃	0.40968 (136)	0.46737 (42)	0.92882 (269)	0.581 (175)
C ₉	0.21614 (166)	0.62554 (73)	0.88789 (307)	0.581 (175)
C ₁₀	0.27730 (139)	0.67486 (61)	0.94904 (250)	0.581 (175)
C ₁₁	0.22164 (120)	0.70842 (76)	1.09018 (267)	0.581 (175)
C ₁₂	0.10304 (121)	0.69923 (55)	1.15121 (292)	0.581 (175)
C ₁₃	0.05821 (168)	0.64505 (53)	1.10911 (278)	0.581 (175)
C ₁₄	0.10990 (145)	0.60868 (66)	0.97254 (265)	0.581 (175)
H ₁₀	0.35840 (139)	0.68668 (61)	0.89796 (250)	0.581 (175)
H ₁₁	0.26833 (120)	0.74107 (76)	1.15631 (267)	0.581 (175)
H ₁₂	0.04980 (121)	0.72943 (55)	1.21491 (292)	0.581 (175)
H ₁₃	-0.01005 (168)	0.62951 (53)	1.18516 (278)	0.581 (175)
H ₁₄	0.07068 (145)	0.57167 (66)	0.92809 (265)	0.581 (175)
C ₇	0.32000 (183)	0.61266 (51)	0.55808 (191)	0.581 (175)
C ₈	0.36483 (170)	0.57150 (75)	0.40362 (223)	0.581 (175)
H _{7a}	0.39211 (183)	0.63495 (51)	0.62077 (191)	0.581 (175)
H _{7b}	0.25761 (183)	0.64055 (51)	0.49077 (191)	0.581 (175)
H _{8a}	0.32188 (170)	0.53413 (75)	0.41155 (223)	0.581 (175)
H _{8b}	0.45818 (170)	0.56633 (75)	0.43305 (223)	0.581 (175)
H _{8c}	0.34468 (170)	0.58933 (75)	0.27005 (223)	0.581 (175)

Molécule 2 :

Atomes	x	y	z	B (Å ²)
N ₁	0.33221 (102)	0.00972 (60)	0.38675 (269)	1.578 (215)
C ₂	0.21125 (113)	0.03092 (71)	0.37182 (273)	1.578 (215)
N ₃	0.13687 (143)	0.01252 (62)	0.20883 (211)	1.578 (215)
C ₄	0.16821 (145)	-0.03695 (58)	0.11192 (269)	1.578 (215)
C ₅	0.27641 (77)	-0.07535 (36)	0.19818 (119)	1.578 (215)
C ₆	0.37697 (87)	-0.03983 (68)	0.30913 (384)	1.578 (215)
O ₂	0.17646 (141)	0.07657 (51)	0.43968 (238)	1.578 (215)
O ₄	0.09417 (132)	-0.05894 (78)	-0.01039 (218)	1.578 (215)
O ₆	0.48599 (93)	-0.05787 (80)	0.33094 (252)	1.578 (215)
H ₁	0.39646 (102)	0.03392 (60)	0.46851 (269)	1.578 (215)
H ₃	0.05767 (143)	0.03569 (62)	0.16010 (211)	1.578 (215)
C ₉	0.22483 (118)	-0.11840 (71)	0.33918 (333)	1.578 (215)
C ₁₀	0.11135 (122)	-0.11964 (71)	0.42575 (289)	1.578 (215)
C ₁₁	0.08076 (112)	-0.16348 (74)	0.54813 (317)	1.578 (215)
C ₁₂	0.17785 (97)	-0.20017 (83)	0.62010 (258)	1.578 (215)
C ₁₃	0.29230 (123)	-0.19942 (88)	0.53640 (273)	1.578 (215)
C ₁₄	0.31311 (138)	-0.16202 (70)	0.38675 (257)	1.578 (215)
H ₁₀	0.04769 (122)	-0.08766 (71)	0.39830 (289)	1.578 (215)
H ₁₁	-0.00668 (112)	-0.16860 (74)	0.58899 (317)	1.578 (215)
H ₁₂	0.16777 (97)	-0.22729 (83)	0.73117 (258)	1.578 (215)
H ₁₃	0.36162 (123)	-0.22719 (88)	0.58339 (273)	1.578 (215)
H ₁₄	0.39177 (138)	-0.16456 (70)	0.31398 (257)	1.578 (215)
C ₇	0.33367 (189)	-0.10635 (51)	0.02285 (180)	1.578 (215)
C ₈	0.38017 (199)	-0.06982 (82)	-0.14041 (233)	1.578 (215)
H _{7a}	0.26718 (189)	-0.13133 (51)	-0.04268 (180)	1.578 (215)
H _{7b}	0.40428 (189)	-0.13193 (51)	0.08032 (180)	1.578 (215)
H _{8a}	0.30775 (199)	-0.05769 (82)	-0.23604 (233)	1.578 (215)
H _{8b}	0.44205 (199)	-0.09509 (82)	-0.20854 (233)	1.578 (215)
H _{8c}	0.42235 (199)	-0.03569 (82)	-0.07644 (233)	1.578 (215)

Molécule 3 :

Atomes	x	y	z	B (Å ²)
N ₁	0.15070 (139)	0.35139 (44)	0.37244 (311)	3.876 (210)
C ₂	0.24203 (147)	0.38171 (55)	0.28932 (450)	3.876 (210)
N ₃	0.35003 (139)	0.35385 (49)	0.23839 (330)	3.876 (210)
C ₄	0.38425 (124)	0.29792 (47)	0.27456 (424)	3.876 (210)
C ₅	0.28300 (77)	0.26349 (36)	0.36131 (121)	3.876 (210)
C ₆	0.15989 (163)	0.29398 (49)	0.41291 (447)	3.876 (210)
O ₂	0.21181 (159)	0.42999 (48)	0.23901 (263)	3.876 (210)
O ₄	0.48410 (115)	0.27378 (84)	0.24763 (276)	3.876 (210)
O ₆	0.08202 (137)	0.27190 (83)	0.50613 (244)	3.876 (210)
H ₁	0.06841 (139)	0.37281 (44)	0.39948 (311)	3.876 (210)
H ₃	0.41045 (139)	0.37681 (49)	0.16255 (330)	3.876 (210)
C ₉	0.24873 (132)	0.21524 (83)	0.21051 (336)	3.876 (210)
C ₁₀	0.32826 (155)	0.17152 (81)	0.15051 (270)	3.876 (210)
C ₁₁	0.29517 (123)	0.13620 (90)	-0.00894 (260)	3.876 (210)
C ₁₂	0.17635 (114)	0.13796 (89)	-0.11278 (301)	3.876 (210)
C ₁₃	0.09921 (144)	0.18101 (87)	-0.04008 (326)	3.876 (210)
C ₁₄	0.13309 (143)	0.22174 (85)	0.10517 (311)	3.876 (210)
H ₁₀	0.41732 (155)	0.16918 (81)	0.21086 (270)	3.876 (210)
H ₁₁	0.35492 (123)	0.10387 (90)	-0.04037 (260)	3.876 (210)
H ₁₂	0.15289 (114)	0.11489 (89)	-0.23620 (301)	3.876 (210)
H ₁₃	0.00644 (144)	0.17818 (87)	-0.07504 (326)	3.876 (210)
H ₁₄	0.08298 (143)	0.25871 (85)	0.11288 (311)	3.876 (210)
C ₇	0.32850 (224)	0.23249 (54)	0.55548 (168)	3.876 (210)
C ₈	0.38633 (195)	0.26989 (85)	0.72353 (249)	3.876 (210)
H _{7a}	0.39249 (224)	0.20196 (54)	0.52337 (168)	3.876 (210)
H _{7b}	0.25379 (224)	0.21316 (54)	0.60267 (168)	3.876 (210)
H _{8a}	0.46608 (195)	0.25006 (85)	0.77891 (249)	3.876 (210)
H _{8b}	0.32368 (195)	0.27376 (85)	0.82691 (249)	3.876 (210)
H _{8c}	0.40408 (195)	0.30826 (85)	0.66911 (249)	3.876 (210)

Annexe B :***Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de phénobarbital I de l'unité asymétrique***

Molécule 1 :

Atomes	x	y	z	B (Å ²)
N ₁	0.81430 (140)	0.24464 (20)	0.85855 (261)	1.988 (174)
C ₂	0.71722 (152)	0.22914 (17)	0.76609 (401)	1.988 (174)
N ₃	0.61972 (123)	0.24524 (19)	0.67840 (263)	1.988 (174)
C ₄	0.62068 (149)	0.27406 (18)	0.65223 (346)	1.988 (174)
C ₅	0.73025 (76)	0.29082 (18)	0.75537 (119)	1.988 (174)
C ₆	0.83438 (120)	0.27326 (18)	0.86187 (373)	1.988 (174)
O ₂	0.70555 (154)	0.20361 (19)	0.78238 (256)	1.988 (174)
O ₄	0.53226 (117)	0.28416 (38)	0.55421 (220)	1.988 (174)
O ₆	0.93217 (105)	0.28497 (34)	0.91262 (240)	1.988 (174)
H ₁	0.88176 (140)	0.23281 (20)	0.93708 (261)	1.988 (174)
H ₃	0.53963 (123)	0.23450 (19)	0.62812 (263)	1.988 (174)
C ₉	0.67917 (162)	0.31145 (34)	0.90823 (316)	1.988 (174)
C ₁₀	0.73754 (157)	0.33675 (31)	0.97040 (305)	1.988 (174)
C ₁₁	0.69354 (153)	0.35701 (32)	1.09733 (299)	1.988 (174)
C ₁₂	0.58702 (149)	0.34824 (32)	1.18209 (293)	1.988 (174)
C ₁₃	0.52769 (180)	0.32253 (30)	1.13530 (289)	1.988 (174)
C ₁₄	0.57068 (141)	0.30364 (33)	0.99856 (263)	1.988 (174)
H ₁₀	0.82177 (157)	0.34071 (31)	0.91796 (305)	1.988 (174)
H ₁₁	0.73475 (153)	0.37602 (32)	1.12352 (299)	1.988 (174)
H ₁₂	0.55068 (149)	0.36089 (32)	1.28319 (293)	1.988 (174)
H ₁₃	0.44957 (180)	0.31754 (30)	1.20272 (289)	1.988 (174)
H ₁₄	0.52636 (141)	0.28512 (33)	0.96680 (263)	1.988 (174)
C ₇	0.78381 (201)	0.30896 (24)	0.59164 (197)	1.988 (174)
C ₈	0.83553 (181)	0.29020 (40)	0.43603 (225)	1.988 (174)
H _{7a}	0.85266 (201)	0.32160 (24)	0.65142 (197)	1.988 (174)
H _{7b}	0.71546 (201)	0.32150 (24)	0.52852 (197)	1.988 (174)
H _{8a}	0.80167 (181)	0.27041 (40)	0.45270 (225)	1.988 (174)
H _{8b}	0.93007 (181)	0.29041 (40)	0.45680 (225)	1.988 (174)
H _{8c}	0.80687 (181)	0.29821 (40)	0.30240 (225)	1.988 (174)

Molécule 2 :

Atomes	x	y	z	B (Å ²)
N ₁	0.63617 (123)	0.50482 (30)	0.21807 (199)	1.043 (161)
C ₂	0.71275 (118)	0.51741 (34)	0.36609 (301)	1.043 (161)
N ₃	0.82969 (108)	0.50469 (28)	0.38490 (252)	1.043 (161)
C ₄	0.87192 (87)	0.47980 (34)	0.31098 (365)	1.043 (161)
C ₅	0.77031 (77)	0.46270 (17)	0.19097 (115)	1.043 (161)
C ₆	0.66226 (127)	0.48157 (28)	0.10434 (244)	1.043 (161)
O ₂	0.68141 (138)	0.54017 (24)	0.43036 (217)	1.043 (161)
O ₄	0.98179 (87)	0.47314 (39)	0.33020 (218)	1.043 (161)
O ₆	0.58393 (121)	0.47060 (35)	-0.00727 (202)	1.043 (161)
H ₁	0.54910 (123)	0.51389 (30)	0.18933 (199)	1.043 (161)
H ₃	0.89657 (108)	0.51595 (28)	0.46886 (252)	1.043 (161)
C ₉	0.72500 (127)	0.44126 (36)	0.34312 (329)	1.043 (161)
C ₁₀	0.60790 (122)	0.44144 (38)	0.42622 (262)	1.043 (161)
C ₁₁	0.57864 (152)	0.42169 (35)	0.56790 (292)	1.043 (161)
C ₁₂	0.66043 (100)	0.39904 (32)	0.61478 (271)	1.043 (161)
C ₁₃	0.78000 (113)	0.39982 (42)	0.54676 (257)	1.043 (161)
C ₁₄	0.80503 (154)	0.41832 (35)	0.39344 (275)	1.043 (161)
H ₁₀	0.54381 (122)	0.45627 (38)	0.38207 (262)	1.043 (161)
H ₁₁	0.49863 (152)	0.42369 (35)	0.63689 (292)	1.043 (161)
H ₁₂	0.63312 (100)	0.38251 (32)	0.69606 (271)	1.043 (161)
H ₁₃	0.84818 (113)	0.38706 (42)	0.60718 (257)	1.043 (161)
H ₁₄	0.88195 (154)	0.41518 (35)	0.31819 (275)	1.043 (161)
C ₇	0.82613 (186)	0.44679 (23)	0.01927 (175)	1.043 (161)
C ₈	0.86509 (192)	0.46906 (37)	-0.12693 (248)	1.043 (161)
H _{7a}	0.76173 (186)	0.43349 (23)	-0.04636 (175)	1.043 (161)
H _{7b}	0.90093 (186)	0.43509 (23)	0.06954 (175)	1.043 (161)
H _{8a}	0.79375 (192)	0.47152 (37)	-0.23123 (248)	1.043 (161)
H _{8b}	0.94285 (192)	0.46192 (37)	-0.18703 (248)	1.043 (161)
H _{8c}	0.88275 (192)	0.48732 (37)	-0.05243 (248)	1.043 (161)

Molécule 3 :

Atomes	x	y	z	B (Å ²)
N ₁	0.16114 (120)	0.82531 (27)	0.82425 (303)	2.947 (196)
C ₂	0.25309 (135)	0.81132 (26)	0.73019 (436)	2.947 (196)
N ₃	0.36610 (116)	0.82433 (24)	0.70858 (306)	2.947 (196)
C ₄	0.40116 (106)	0.85152 (25)	0.75585 (383)	2.947 (196)
C ₅	0.29954 (76)	0.86909 (18)	0.84663 (120)	2.947 (196)
C ₆	0.18546 (138)	0.85187 (27)	0.90118 (365)	2.947 (196)
O ₂	0.23977 (165)	0.78629 (20)	0.68617 (271)	2.947 (196)
O ₄	0.50663 (92)	0.85998 (38)	0.73385 (249)	2.947 (196)
O ₆	0.10148 (128)	0.86348 (40)	0.98259 (231)	2.947 (196)
H ₁	0.07511 (120)	0.81590 (27)	0.83721 (303)	2.947 (196)
H ₃	0.43337 (116)	0.81199 (24)	0.64945 (306)	2.947 (196)
C ₉	0.26054 (140)	0.89186 (41)	0.69173 (314)	2.947 (196)
C ₁₀	0.34070 (153)	0.91298 (40)	0.63353 (285)	2.947 (196)
C ₁₁	0.31957 (126)	0.93346 (40)	0.48671 (256)	2.947 (196)
C ₁₂	0.20131 (112)	0.93183 (43)	0.38633 (280)	2.947 (196)
C ₁₃	0.11373 (118)	0.91251 (37)	0.44577 (324)	2.947 (196)
C ₁₄	0.15105 (148)	0.89026 (35)	0.56923 (306)	2.947 (196)
H ₁₀	0.42619 (153)	0.91349 (40)	0.70730 (285)	2.947 (196)
H ₁₁	0.38392 (126)	0.94825 (40)	0.45657 (256)	2.947 (196)
H ₁₂	0.17974 (112)	0.94462 (43)	0.26928 (280)	2.947 (196)
H ₁₃	0.02228 (118)	0.91481 (37)	0.40027 (324)	2.947 (196)
H ₁₄	0.09828 (148)	0.87250 (35)	0.56899 (306)	2.947 (196)
C ₇	0.35966 (207)	0.88403 (26)	1.03493 (171)	2.947 (196)
C ₈	0.41153 (182)	0.86581 (43)	1.20723 (241)	2.947 (196)
H _{7a}	0.29406 (207)	0.89701 (26)	1.08575 (171)	2.947 (196)
H _{7b}	0.43086 (207)	0.89621 (26)	0.99315 (171)	2.947 (196)
H _{8a}	0.42295 (182)	0.84591 (43)	1.15690 (241)	2.947 (196)
H _{8b}	0.34895 (182)	0.86621 (43)	1.31150 (241)	2.947 (196)
H _{8c}	0.49445 (182)	0.87421 (43)	1.25920 (241)	2.947 (196)

Annexe C :***Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de lactose α anhydre stable de l'unité asymétrique***

	Molecule 1			Molecule 2		
	x	y	z	x	y	z
C ₁	0.4157 (11)	0.5519 (4)	0.824 (3)	0.4100 (11)	0.0719 (4)	0.593 (3)
C ₂	0.2271 (11)	0.5730 (4)	0.812 (3)	0.5985 (10)	0.1012 (4)	0.568 (3)
C ₃	0.2221 (11)	0.6383 (4)	0.662 (3)	0.6131 (11)	0.1781 (4)	0.593 (4)
C ₄	0.3910 (11)	0.6908 (6)	0.783 (2)	0.4474 (11)	0.2071 (7)	0.409 (2)
C ₅	0.5698 (11)	0.6604 (4)	0.844 (3)	0.2664 (11)	0.1668 (4)	0.410 (3)
C ₆	0.7358 (12)	0.7119 (6)	0.978 (5)	0.0976 (12)	0.1913 (7)	0.220 (4)
O ₁	0.4130 (16)	0.4922 (5)	0.970 (3)	0.3980	0.0007	0.589
O ₂	0.0724 (14)	0.5241 (6)	0.666 (3)	0.7538 (17)	0.0781 (7)	0.760 (3)
O ₃	0.0613 (15)	0.6709 (7)	0.624 (3)	0.7820 (13)	0.2143 (7)	0.579 (3)
O ₄	0.3914 (18)	0.7197 (7)	1.047 (2)	0.4561 (19)	0.2065 (7)	0.128 (2)
O ₅	0.5635 (16)	0.5998 (4)	0.985 (2)	0.2659 (18)	0.0943 (4)	0.380 (3)
O ₆	0.8926 (15)	0.6765 (7)	1.034 (4)	-0.0442 (16)	0.1411 (6)	0.260 (4)
H ₁	0.4309 (11)	0.5415 (4)	0.635 (3)	0.4024 (11)	0.0891 (4)	0.780 (3)
H ₂	0.2199 (11)	0.5838 (4)	1.005 (3)	0.6013 (10)	0.0863 (4)	0.375 (3)
H ₃	0.2241 (11)	0.6262 (4)	0.467 (3)	0.6107 (11)	0.1892 (4)	0.789 (4)
H ₄	0.3956 (11)	0.7285 (6)	0.657 (2)	0.4527 (11)	0.2549 (7)	0.484 (2)
H ₅	0.5836 (11)	0.6463 (4)	0.657 (3)	0.2560 (11)	0.1767 (4)	0.603 (3)
H _{6a}	0.7220 (12)	0.7317 (6)	1.157 (5)	0.1038 (12)	0.1897 (7)	0.022 (4)
H _{6b}	0.7460 (12)	0.7504 (6)	0.857 (5)	0.0824 (12)	0.2390 (7)	0.271 (4)
H _{O2}	-0.0047 (14)	0.5145 (6)	0.792 (3)	0.8236 (17)	0.0520 (7)	0.667 (3)
H _{O3}	-0.0053 (15)	0.6499 (7)	0.750 (3)	0.8468 (13)	0.1843 (7)	0.492 (3)
H _{O4}	0.2961 (18)	0.7501 (7)	1.012 (2)	0.5764 (19)	0.2071 (7)	0.093 (2)
H _{O6}	0.9615 (15)	0.6850 (7)	1.233 (4)	-0.1475 (16)	0.1401 (6)	0.105 (4)
C _{1'}	0.7648 (14)	0.3448 (6)	1.126 (2)	0.0839 (12)	-0.1633 (5)	0.839 (2)
C _{2'}	0.8531 (11)	0.4137 (4)	1.072 (4)	-0.0064 (11)	-0.1633 (5)	0.839 (2)
C _{3'}	0.7280 (11)	0.4677 (4)	1.067 (4)	0.0817 (11)	-0.0496 (5)	0.603 (3)
C _{4'}	0.5246 (11)	0.4421 (4)	0.936 (3)	0.2867 (11)	-0.0308 (5)	0.745 (3)
C _{5'}	0.4530 (11)	0.3749 (4)	1.029 (3)	0.3736 (12)	-0.0956 (5)	0.820 (3)
C _{6'}	0.2654 (15)	0.3496 (11)	0.832 (2)	0.5634 (16)	-0.0800 (6)	1.027 (4)
O _{1'}	0.7952 (18)	0.3468 (8)	1.422 (2)	0.0630 (17)	-0.1952 (7)	0.569 (2)
O _{2'}	1.0406 (12)	0.4232 (8)	1.241 (3)	-0.1978 (12)	-0.1115 (7)	0.631 (4)
O _{3'}	0.8298 (18)	0.5264 (6)	0.993 (3)	-0.0018 (19)	0.0120 (6)	0.566 (3)
O _{5'}	0.5724 (11)	0.3283 (6)	0.977 (3)	0.2783 (11)	-0.1420 (7)	0.961 (3)
O _{6'}	0.2432 (20)	0.3357 (7)	0.537 (2)	0.6511 (18)	-0.1406 (5)	1.063 (4)

H _{1'}	0.8321 (14)	0.3090 (6)	1.072 (2)	0.0290 (12)	-0.1916 (5)	0.965 (2)
H _{2'}	0.8580 (11)	0.4081 (4)	0.875 (3)	0.0024 (11)	-0.0735 (5)	0.955 (3)
H _{3'}	0.7370 (11)	0.4775 (4)	1.269 (4)	0.0651 (11)	-0.0735 (5)	0.416 (3)
H _{4'}	0.5045 (11)	0.4353 (4)	0.729 (3)	0.3039 (11)	-0.0019 (5)	0.921 (3)
H _{5'}	0.4546 (11)	0.3787 (4)	1.230 (3)	0.3811 (12)	-0.1195 (5)	0.645 (3)
H _{6a'}	0.1802 (15)	0.3816 (11)	0.860 (2)	0.5538 (16)	-0.0632 (6)	1.213 (4)
H _{6b'}	0.2252 (15)	0.3050 (11)	0.898 (2)	0.6403 (16)	-0.0430 (6)	0.963 (4)
H _{O1'}	0.8259 (18)	0.3029 (8)	1.486 (2)	0.0066 (17)	-0.2410 (7)	0.583 (2)
H _{O2'}	1.0608 (12)	0.4668 (8)	1.353 (3)	-0.2040 (12)	-0.1174 (7)	0.433 (4)
H _{O3'}	0.7971 (18)	0.5680 (6)	1.068 (3)	0.0383 (19)	0.0384 (6)	0.424 (3)
H _{O6'}	0.2278 (20)	0.3781 (7)	0.446 (2)	0.7418 (18)	-0.1046 (5)	1.035 (4)

Annexe D :***Coordonnées fractionnaires des atomes des molécules de lactose α anhydre hygroscopique de l'unité asymétrique***

	x	y	z
C ₁	0.3236 (10)	0.0424 (5)	0.7632 (26)
C ₂	0.4658 (11)	0.0969 (5)	0.8318 (24)
C ₃	0.3978 (11)	0.1444 (5)	1.0249 (25)
C ₄	0.2173 (12)	0.1728 (5)	0.8801 (8)
C ₅	0.0932 (12)	0.1124 (5)	0.7882 (24)
C ₆	-0.0800 (16)	0.1293 (7)	0.5857 (42)
O ₁	0.4001 (16)	0	0.5874 (26)
O ₂	0.6248 (14)	0.0728 (8)	1.0014 (28)
O ₃	0.5085 (17)	0.1997 (6)	1.1397 (27)
O ₄	0.2244 (17)	0.2102 (8)	0.6374 (24)
O ₅	0.1546 (13)	0.0670 (6)	0.6082 (21)
O ₆	-0.1938 (16)	0.0721 (6)	0.5593 (30)
H ₁	0.3141	0.0177	0.9379
H ₂	0.4829	0.1209	0.6591
H ₃	0.3815	0.1167	1.1870
H ₄	0.1710	0.2020	1.0152
H ₅	0.0708	0.0878	0.95510
H _{6a}	-0.0579	0.1410	0.3968
H _{6b}	-0.1357	0.16960	0.6502
H _{O2}	0.7072	0.0655	0.8733
H _{O3}	0.4471	0.2244	1.2644
H _{O4}	0.1738	0.2553	0.6692
H _{O6}	-0.2784	0.0742	0.3705
C _{1'}	0.3292 (11)	-0.2011 (8)	0.3302 (17)
C _{2'}	0.1633 (10)	-0.1684 (4)	0.3874 (32)
C _{3'}	0.1862 (10)	-0.0912 (4)	0.3964 (28)
C _{4'}	0.3554 (11)	-0.0699 (4)	0.6122 (28)
C _{5'}	0.5109 (10)	-0.1105 (5)	0.5516 (31)
C _{6'}	0.6886 (12)	-0.0982 (9)	0.7556 (35)
O _{1'}	0.3408 (16)	-0.1899 (8)	0.0497 (20)
O _{2'}	-0.0033 (11)	-0.1876 (7)	0.2153 (27)
O _{3'}	0.0365 (15)	-0.0597 (7)	0.4610 (32)
O _{5'}	0.4887 (13)	-0.1833 (4)	0.5318 (24)
O _{6'}	0.8254 (14)	-0.1380 (6)	0.6860 (31)

H _{1'}	0.3149	-0.2517	0.3508
H _{2'}	0.1601	-0.1817	0.5816
H _{3'}	0.1943	-0.0752	0.2035
H _{4'}	0.3421	-0.0796	0.8031
H _{5'}	0.5245	-0.0957	0.3623
H _{6a'}	0.6820	-0.1070	0.9492
H _{6b'}	0.7226	-0.0485	0.7447
H _{O1'}	0.4277	-0.2254	0.0257
H _{O2'}	0.0015	-0.1671	0.0188
H _{O3'}	0.0407	-0.0098	0.4244
H _{O6'}	0.8644	-0.1141	0.5273

Annexe E :***Distances et angles de liaisons des molécules de phénobarbital II***

Molécule 1 Liaison	Distance (en Å)	Molécule 2 Liaison	Distance (en Å)	Molécule 3 Liaison	Distance (en Å)
C ₂ -O ₂	1.217	C ₂ -O ₂	1.220	C ₂ -O ₂	1.217
C ₂ -N ₁	1.362	C ₂ -N ₁	1.372	C ₂ -N ₁	1.390
C ₂ -N ₃	1.370	C ₂ -N ₃	1.384	C ₂ -N ₃	1.377
C ₄ -O ₄	1.211	C ₄ -O ₄	1.223	C ₄ -O ₄	1.221
C ₄ -N ₃	1.357	C ₄ -N ₃	1.372	C ₄ -N ₃	1.375
C ₄ -C ₅	1.516	C ₄ -C ₅	1.533	C ₄ -C ₅	1.534
C ₅ -C ₆	1.519	C ₅ -C ₆	1.529	C ₅ -C ₆	1.544
C ₅ -C ₉	1.536	C ₅ -C ₉	1.548	C ₅ -C ₉	1.548
C ₅ -C ₇	1.554	C ₅ -C ₇	1.542	C ₅ -C ₇	1.554
C ₆ -O ₆	1.234	C ₆ -O ₆	1.230	C ₆ -O ₆	1.220
C ₆ -N ₁	1.365	C ₆ -N ₁	1.359	C ₆ -N ₁	1.381
C ₇ -H _{7b}	1.010	C ₇ -H _{7b}	1.010	C ₇ -H _{7b}	1.010
C ₇ -H _{7a}	1.011	C ₇ -H _{7a}	1.010	C ₇ -H _{7a}	1.010
C ₇ -C ₈	1.510	C ₇ -C ₈	1.536	C ₇ -C ₈	1.532
C ₈ -H _{8a}	1.009	C ₈ -H _{8a}	1.010	C ₈ -H _{8a}	1.010
C ₈ -H _{8b}	1.010	C ₈ -H _{8b}	1.010	C ₈ -H _{8b}	1.010
C ₈ -H _{8c}	1.010	C ₈ -H _{8c}	1.009	C ₈ -H _{8c}	1.010
C ₉ -C ₁₄	1.388	C ₉ -C ₁₄	1.398	C ₉ -C ₁₄	1.388
C ₉ -C ₁₀	1.392	C ₉ -C ₁₀	1.394	C ₉ -C ₁₀	1.391
C ₁₀ -H ₁₀	1.010	C ₁₀ -H ₁₀	1.009	C ₁₀ -H ₁₀	1.010
C ₁₀ -C ₁₁	1.389	C ₁₀ -C ₁₁	1.397	C ₁₀ -C ₁₁	1.384
C ₁₁ -H ₁₁	1.010	C ₁₁ -H ₁₁	1.010	C ₁₁ -H ₁₁	1.009
C ₁₁ -C ₁₂	1.393	C ₁₁ -C ₁₂	1.395	C ₁₁ -C ₁₂	1.407
C ₁₂ -H ₁₂	1.010	C ₁₂ -H ₁₂	1.010	C ₁₂ -H ₁₂	1.009
C ₁₂ -C ₁₃	1.393	C ₁₂ -C ₁₃	1.393	C ₁₂ -C ₁₃	1.395
C ₁₃ -H ₁₃	1.009	C ₁₃ -H ₁₃	1.010	C ₁₃ -H ₁₃	1.009
C ₁₃ -C ₁₄	1.386	C ₁₃ -C ₁₄	1.390	C ₁₃ -C ₁₄	1.398
C ₁₄ -H ₁₄	1.010	C ₁₄ -H ₁₄	1.010	C ₁₄ -H ₁₄	1.010

Tableau 1 : Valeurs des distances de liaison des molécules de phénobarbital

Molécule 1	Angle de liaison (en °)	Molécule 2	Angle de liaison (en °)	Molécule 3	Angle de liaison (en °)
H ₁ -N ₁ -C ₂	118.65	H ₁ -N ₁ -C ₂	116.11	H ₁ -N ₁ -C ₂	117.67
H ₁ -N ₁ -C ₆	117.49	H ₁ -N ₁ -C ₆	116.15	H ₁ -N ₁ -C ₆	117.52
C ₂ -N ₁ -C ₆	123.83	C ₂ -N ₁ -C ₆	127.73	C ₂ -N ₁ -C ₆	124.74
H ₃ -N ₃ -C ₄	116.24	H ₃ -N ₃ -C ₄	119.69	H ₃ -N ₃ -C ₄	116.44

H ₃ -N ₃ -C ₂	114.31	H ₃ -N ₃ -C ₂	120.34	H ₃ -N ₃ -C ₂	116.98
C ₄ -N ₃ -C ₂	129.46	C ₄ -N ₃ -C ₂	119.97	C ₄ -N ₃ -C ₂	126.56
O ₂ -C ₂ -N ₁	124.71	O ₂ -C ₂ -N ₁	125.16	O ₂ -C ₂ -N ₁	115.89
O ₂ -C ₂ -N ₃	123.02	O ₂ -C ₂ -N ₃	113.68	O ₂ -C ₂ -N ₃	123.57
N ₁ -C ₂ -N ₃	112.27	N ₁ -C ₂ -N ₃	115.85	N ₁ -C ₂ -N ₃	119.58
O ₄ -C ₄ -N ₃	116.52	O ₄ -C ₄ -N ₃	120.94	O ₄ -C ₄ -N ₃	127.66
O ₄ -C ₄ -C ₅	121.88	O ₄ -C ₄ -C ₅	116.39	O ₄ -C ₄ -C ₅	118.07
N ₃ -C ₄ -C ₅	121.47	N ₃ -C ₄ -C ₅	119.91	N ₃ -C ₄ -C ₅	114.26
C ₄ -C ₅ -C ₆	105.13	C ₄ -C ₅ -C ₆	110.60	C ₄ -C ₅ -C ₆	119.27
C ₄ -C ₅ -C ₉	105.50	C ₄ -C ₅ -C ₉	108.99	C ₄ -C ₅ -C ₉	106.95
C ₄ -C ₅ -C ₇	103.37	C ₄ -C ₅ -C ₇	107.20	C ₄ -C ₅ -C ₇	113.80
C ₆ -C ₅ -C ₉	118.12	C ₆ -C ₅ -C ₉	110.30	C ₆ -C ₅ -C ₉	107.57
C ₆ -C ₅ -C ₇	109.61	C ₆ -C ₅ -C ₇	108.78	C ₆ -C ₅ -C ₇	103.34
C ₉ -C ₅ -C ₇	113.55	C ₉ -C ₅ -C ₇	110.92	C ₉ -C ₅ -C ₇	104.93
O ₆ -C ₆ -N ₁	118.14	O ₆ -C ₆ -N ₁	125.42	O ₆ -C ₆ -N ₁	120.55
O ₆ -C ₆ -C ₅	114.73	O ₆ -C ₆ -C ₅	120.63	O ₆ -C ₆ -C ₅	123.48
N ₁ -C ₆ -C ₅	126.07	N ₁ -C ₆ -C ₅	113.84	N ₁ -C ₆ -C ₅	115.32
H _{7b} -C ₇ -H _{7a}	107.93	H _{7b} -C ₇ -H _{7a}	107.92	H _{7b} -C ₇ -H _{7a}	107.93
H _{7b} -C ₇ -C ₈	108.37	H _{7b} -C ₇ -C ₈	109.80	H _{7b} -C ₇ -C ₈	109.01
H _{7b} -C ₇ -C ₅	107.53	H _{7b} -C ₇ -C ₅	106.98	H _{7b} -C ₇ -C ₅	106.94
H _{7a} -C ₇ -C ₈	110.44	H _{7a} -C ₇ -C ₈	106.72	H _{7a} -C ₇ -C ₈	108.13
H _{7a} -C ₇ -C ₅	108.47	H _{7a} -C ₇ -C ₅	107.22	H _{7a} -C ₇ -C ₅	108.39
C ₈ -C ₇ -C ₅	113.90	C ₈ -C ₇ -C ₅	117.83	C ₈ -C ₇ -C ₅	116.17
H _{8a} -C ₈ -H _{8b}	110.96	H _{8a} -C ₈ -H _{8b}	110.87	H _{8a} -C ₈ -H _{8b}	110.90
H _{8a} -C ₈ -H _{8c}	110.86	H _{8a} -C ₈ -H _{8c}	110.96	H _{8a} -C ₈ -H _{8c}	110.89
H _{8a} -C ₈ -C ₇	109.89	H _{8a} -C ₈ -C ₇	110.04	H _{8a} -C ₈ -C ₇	107.80
H _{8b} -C ₈ -H _{8c}	110.86	H _{8b} -C ₈ -H _{8c}	110.91	H _{8b} -C ₈ -H _{8c}	110.90
H _{8b} -C ₈ -C ₇	106.49	H _{8b} -C ₈ -C ₇	105.42	H _{8b} -C ₈ -C ₇	107.24
H _{8c} -C ₈ -C ₇	107.63	H _{8c} -C ₈ -C ₇	108.47	H _{8c} -C ₈ -C ₇	108.97
C ₁₄ -C ₉ -C ₁₀	121.93	C ₁₄ -C ₉ -C ₁₀	117.42	C ₁₄ -C ₉ -C ₁₀	117.23
C ₁₄ -C ₉ -C ₅	111.99	C ₁₄ -C ₉ -C ₅	110.98	C ₁₄ -C ₉ -C ₅	115.54
C ₁₀ -C ₉ -C ₅	126.08	C ₁₀ -C ₉ -C ₅	131.58	C ₁₀ -C ₉ -C ₅	126.48
H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	119.76	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	118.13	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	118.40
H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	123.81	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	118.81	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	119.06
C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	116.42	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	123.06	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	121.87
H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₀	119.89	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₀	123.01	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₀	118.06
H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₂	116.52	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₂	119.70	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₂	117.76
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	123.58	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	117.26	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	123.60
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	123.95	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	121.99	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	124.62
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	120.99	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	118.93	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	123.28
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	114.99	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	119.09	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	111.60
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	116.85	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	118.87	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	115.28
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	120.73	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	119.44	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	116.89
C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	122.28	C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	121.68	C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	126.69
H ₁₄ -C ₁₄ -C ₁₃	122.43	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₁₃	121.92	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₁₃	120.02
H ₁₄ -C ₁₄ -C ₉	119.37	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₉	118.73	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₉	120.46
C ₁₃ -C ₁₄ -C ₉	118.12	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₉	119.32	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₉	118.32

Tableau 2 : Valeurs des angles de liaison des molécules de phénobarbital

Annexe F :***Distances et angles de liaisons des molécules de phénobarbital I***

Molécule 1 Liaison	Distance (en Å)	Molécule 2 Liaison	Distance (en Å)	Molécule 3 Liaison	Distance (en Å)
C ₂ -O ₂	1.215	C ₂ -O ₂	1.215	C ₂ -O ₂	1.223
C ₂ -N ₁	1.382	C ₂ -N ₁	1.384	C ₂ -N ₁	1.379
C ₂ -N ₃	1.388	C ₂ -N ₃	1.384	C ₂ -N ₃	1.372
C ₄ -O ₄	1.213	C ₄ -O ₄	1.214	C ₄ -O ₄	1.215
C ₄ -N ₃	1.370	C ₄ -N ₃	1.366	C ₄ -N ₃	1.367
C ₄ -C ₅	1.539	C ₄ -C ₅	1.538	C ₄ -C ₅	1.531
C ₅ -C ₆	1.527	C ₅ -C ₆	1.540	C ₅ -C ₆	1.533
C ₅ -C ₉	1.551	C ₅ -C ₉	1.549	C ₅ -C ₉	1.540
C ₅ -C ₇	1.546	C ₅ -C ₇	1.544	C ₅ -C ₇	1.558
C ₆ -O ₆	1.210	C ₆ -O ₆	1.205	C ₆ -O ₆	1.218
C ₆ -N ₁	1.366	C ₆ -N ₁	1.381	C ₆ -N ₁	1.374
C ₇ -H _{7b}	1.011	C ₇ -H _{7b}	1.010	C ₇ -H _{7b}	1.011
C ₇ -H _{7a}	1.009	C ₇ -H _{7a}	1.011	C ₇ -H _{7a}	1.010
C ₇ -C ₈	1.514	C ₇ -C ₈	1.524	C ₇ -C ₈	1.524
C ₈ -H _{8a}	1.010	C ₈ -H _{8a}	1.010	C ₈ -H _{8a}	1.009
C ₈ -H _{8b}	1.010	C ₈ -H _{8b}	1.010	C ₈ -H _{8b}	1.010
C ₈ -H _{8c}	1.011	C ₈ -H _{8c}	1.009	C ₈ -H _{8c}	1.011
C ₉ -C ₁₄	1.401	C ₉ -C ₁₄	1.405	C ₉ -C ₁₄	1.388
C ₉ -C ₁₀	1.397	C ₉ -C ₁₀	1.411	C ₉ -C ₁₀	1.390
C ₁₀ -H ₁₀	1.010	C ₁₀ -H ₁₀	1.009	C ₁₀ -H ₁₀	1.010
C ₁₀ -C ₁₁	1.392	C ₁₀ -C ₁₁	1.391	C ₁₀ -C ₁₁	1.395
C ₁₁ -H ₁₁	1.008	C ₁₁ -H ₁₁	1.010	C ₁₁ -H ₁₁	1.011
C ₁₁ -C ₁₂	1.377	C ₁₁ -C ₁₂	1.402	C ₁₁ -C ₁₂	1.394
C ₁₂ -H ₁₂	1.009	C ₁₂ -H ₁₂	1.010	C ₁₂ -H ₁₂	1.012
C ₁₂ -C ₁₃	1.394	C ₁₂ -C ₁₃	1.391	C ₁₂ -C ₁₃	1.387
C ₁₃ -H ₁₃	1.009	C ₁₃ -H ₁₃	1.009	C ₁₃ -H ₁₃	1.010
C ₁₃ -C ₁₄	1.389	C ₁₃ -C ₁₄	1.400	C ₁₃ -C ₁₄	1.384
C ₁₄ -H ₁₄	1.009	C ₁₄ -H ₁₄	1.011	C ₁₄ -H ₁₄	1.009

Tableau 1 : Valeurs des distances de liaison des molécules de phénobarbital

Molécule 1	Angle de liaison (en °)	Molécule 2	Angle de liaison (en °)	Molécule 3	Angle de liaison (en °)
H ₁ -N ₁ -C ₂	115.09	H ₁ -N ₁ -C ₂	116.02	H ₁ -N ₁ -C ₂	120.32
H ₁ -N ₁ -C ₆	115.02	H ₁ -N ₁ -C ₆	116.08	H ₁ -N ₁ -C ₆	120.31
C ₂ -N ₁ -C ₆	129.89	C ₂ -N ₁ -C ₆	127.91	C ₂ -N ₁ -C ₆	119.38
H ₃ -N ₃ -C ₄	117.22	H ₃ -N ₃ -C ₄	114.33	H ₃ -N ₃ -C ₄	115.73
H ₃ -N ₃ -C ₂	116.96	H ₃ -N ₃ -C ₂	114.48	H ₃ -N ₃ -C ₂	115.80

C ₄ -N ₃ -C ₂	125.81	C ₄ -N ₃ -C ₂	131.19	C ₄ -N ₃ -C ₂	128.47
O ₂ -C ₂ -N ₁	124.07	O ₂ -C ₂ -N ₁	118.44	O ₂ -C ₂ -N ₁	120.03
O ₂ -C ₂ -N ₃	120.09	O ₂ -C ₂ -N ₃	128.34	O ₂ -C ₂ -N ₃	119.51
N ₁ -C ₂ -N ₃	114.95	N ₁ -C ₂ -N ₃	111.35	N ₁ -C ₂ -N ₃	119.94
O ₄ -C ₄ -N ₃	116.57	O ₄ -C ₄ -N ₃	121.72	O ₄ -C ₄ -N ₃	121.30
O ₄ -C ₄ -C ₅	125.85	O ₄ -C ₄ -C ₅	124.21	O ₄ -C ₄ -C ₅	124.34
N ₃ -C ₄ -C ₅	117.54	N ₃ -C ₄ -C ₅	113.93	N ₃ -C ₄ -C ₅	114.28
C ₄ -C ₅ -C ₆	116.26	C ₄ -C ₅ -C ₆	112.42	C ₄ -C ₅ -C ₆	114.31
C ₄ -C ₅ -C ₉	109.48	C ₄ -C ₅ -C ₉	103.33	C ₄ -C ₅ -C ₉	105.41
C ₄ -C ₅ -C ₇	105.38	C ₄ -C ₅ -C ₇	111.02	C ₄ -C ₅ -C ₇	108.26
C ₆ -C ₅ -C ₉	107.58	C ₆ -C ₅ -C ₉	111.69	C ₆ -C ₅ -C ₉	110.73
C ₆ -C ₅ -C ₇	110.22	C ₆ -C ₅ -C ₇	108.16	C ₆ -C ₅ -C ₇	109.15
C ₉ -C ₅ -C ₇	107.63	C ₉ -C ₅ -C ₇	110.21	C ₉ -C ₅ -C ₇	108.79
O ₆ -C ₆ -N ₁	125.92	O ₆ -C ₆ -N ₁	122.25	O ₆ -C ₆ -N ₁	117.18
O ₆ -C ₆ -C ₅	118.23	O ₆ -C ₆ -C ₅	117.42	O ₆ -C ₆ -C ₅	119.86
N ₁ -C ₆ -C ₅	114.78	N ₁ -C ₆ -C ₅	114.85	N ₁ -C ₆ -C ₅	121.46
H _{7b} -C ₇ -H _{7a}	108.03	H _{7b} -C ₇ -H _{7a}	107.93	H _{7b} -C ₇ -H _{7a}	107.95
H _{7b} -C ₇ -C ₈	109.52	H _{7b} -C ₇ -C ₈	110.44	H _{7b} -C ₇ -C ₈	107.27
H _{7b} -C ₇ -C ₅	109.56	H _{7b} -C ₇ -C ₅	110.45	H _{7b} -C ₇ -C ₅	107.43
H _{7a} -C ₇ -C ₈	109.47	H _{7a} -C ₇ -C ₈	110.41	H _{7a} -C ₇ -C ₈	107.51
H _{7a} -C ₇ -C ₅	109.50	H _{7a} -C ₇ -C ₅	110.29	H _{7a} -C ₇ -C ₅	107.43
C ₈ -C ₇ -C ₅	110.71	C ₈ -C ₇ -C ₅	107.34	C ₈ -C ₇ -C ₅	118.84
H _{8a} -C ₈ -H _{8b}	110.89	H _{8a} -C ₈ -H _{8b}	110.84	H _{8a} -C ₈ -H _{8b}	111.00
H _{8a} -C ₈ -H _{8c}	110.99	H _{8a} -C ₈ -H _{8c}	111.02	H _{8a} -C ₈ -H _{8c}	110.97
H _{8a} -C ₈ -C ₇	107.98	H _{8a} -C ₈ -C ₇	107.99	H _{8a} -C ₈ -C ₇	108.01
H _{8b} -C ₈ -H _{8c}	110.89	H _{8b} -C ₈ -H _{8c}	110.95	H _{8b} -C ₈ -H _{8c}	110.87
H _{8b} -C ₈ -C ₇	108.01	H _{8b} -C ₈ -C ₇	107.85	H _{8b} -C ₈ -C ₇	107.86
H _{8c} -C ₈ -C ₇	107.94	H _{8c} -C ₈ -C ₇	108.04	H _{8c} -C ₈ -C ₇	107.99
C ₁₄ -C ₉ -C ₁₀	117.23	C ₁₄ -C ₉ -C ₁₀	116.71	C ₁₄ -C ₉ -C ₁₀	112.24
C ₁₄ -C ₉ -C ₅	118.19	C ₁₄ -C ₉ -C ₅	116.74	C ₁₄ -C ₉ -C ₅	123.16
C ₁₀ -C ₉ -C ₅	124.50	C ₁₀ -C ₉ -C ₅	126.41	C ₁₀ -C ₉ -C ₅	123.51
H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	116.28	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	119.16	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	115.61
H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	116.17	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	119.22	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	115.47
C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	127.55	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	121.62	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	128.92
H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₀	123.77	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₀	120.01	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₀	123.03
H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₂	123.83	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₂	120.07	H ₁₁ -C ₁₁ -C ₁₂	123.02
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	112.40	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	119.92	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	113.95
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	118.64	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	120.73	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	119.92
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	118.54	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	120.76	H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	120.03
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	122.82	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	118.51	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	120.05
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	118.67	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	120.18	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	119.82
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	118.47	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	120.19	H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	119.96
C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	122.86	C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	119.62	C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	120.22
H ₁₄ -C ₁₄ -C ₁₃	121.62	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₁₃	119.52	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₁₃	119.41
H ₁₄ -C ₁₄ -C ₉	121.63	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₉	119.52	H ₁₄ -C ₁₄ -C ₉	119.52
C ₁₃ -C ₁₄ -C ₉	116.75	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₉	120.95	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₉	121.07

Tableau 2 : Valeurs des angles de liaison des molécules de phénobarbital

Annexe G :***Distances et angles de liaisons des molécules de lactose α anhydre stable***

	Molécule 1	Molécule 2		Molécule 1	Molécule 2
C ₁ -C ₂	1.538 (13)	1.527 (14)	O ₁ -C _{4'}	1.426 (15)	1.414 (12)
C ₁ -O ₁	1.416 (15)	1.406 (9)	C _{1'} -C _{2'}	1.517 (15)	1.540 (15)
C ₁ -O ₅	1.415 (12)	1.430 (16)	C _{1'} -O _{1'}	1.424 (13)	1.424 (15)
C ₁ -H ₁	1.000	1.000	C _{1'} -O _{5'}	1.442 (12)	1.442 (12)
C ₂ -C ₃	1.516 (15)	1.515 (12)	C ₁ -H _{1'}	1.000	1.000
C ₂ -O ₂	1.434 (13)	1.439 (16)	C ₂ -C _{3'}	1.521 (13)	1.525 (18)
C ₂ -H ₂	1.000	1.000	C ₂ -O _{2'}	1.430 (12)	1.424 (12)
C ₃ -C ₄	1.518 (12)	1.533 (14)	C ₂ -H _{2'}	1.000	1.000
C ₃ -O ₃	1.430 (15)	1.420 (15)	C ₃ -C _{4'}	1.523 (11)	1.522 (11)
C ₃ -H ₃	1.000	1.000	C ₃ -O _{3'}	1.438 (18)	1.444 (16)
C ₄ -C ₅	1.521 (13)	1.512 (13)	C ₃ -H _{3'}	1.000	1.000
C ₄ -O ₄	1.415 (16)	1.420 (14)	C ₄ -C _{5'}	1.517 (14)	1.532 (14)
C ₄ -H ₄	1.001	1.000	C ₄ -H _{4'}	1.000	1.000
C ₅ -C ₆	1.503 (12)	1.520 (15)	C ₅ -C _{6'}	1.509 (13)	1.515 (15)
C ₅ -O ₅	1.419 (15)	1.441 (12)	C ₅ -O _{5'}	1.444 (15)	1.426 (17)
C ₅ -H ₅	1.000	1.000	C ₅ -H _{5'}	1.000	1.000
C ₆ -O ₆	1.431 (17)	1.442 (18)	C ₆ -O _{6'}	1.441 (14)	1.443 (17)
C ₆ -H _{6a}	1.001	1.000	C ₆ -H _{6a'}	0.999	1.000
C ₆ -H _{6b}	1.000	1.000	C ₆ -H _{6b'}	1.001	1.000
O ₂ -H _{O2}	0.985	0.980	O ₁ -H _{O1'}	0.974	0.972
O ₃ -H _{O3}	0.986	0.982	O ₂ -H _{O2'}	0.985	0.979
O ₄ -H _{O4}	0.986	0.982	O ₃ -H _{O3'}	0.984	0.987
O ₆ -H _{O6}	0.986	0.938	O ₆ -H _{O6'}	0.975	0.976

Tableau 1 : Distances inter-atomiques (en Å) dans les molécules de lactose La₅

	Molécule 1	Molécule 2		Molécule 1	Molécule 2
C2-C1-O1	101.7(8)	108.9 (7)	C2'-C1'-O1'	105.0 (10)	103.6 (9)
C2-C1-O5	112.6 (9)	111.1 (9)	C2'-C1'-O5'	114.3 (9)	107.1 (8)
O1-C1-O5	107.7 (8)	112.9 (7)	O1'-C1'-O5'	111.9 (9)	106.3 (9)
C2-C1-H1	113.1	107.3	C2'-C1'-H1'	108.5	111.9
O1-C1-H1	110.5	107.9	O1'-C1'-H1'	108.4	115.2
O5-C1-H1	110.7	108.6	O5'-C1'-H1'	108.5	112.1
C1-C2-C3	104.7 (7)	107.8 (7)	C1'-C2'-C3'	111.5 (8)	114.8 (9)
C1-C2-O2	114.8 (9)	115.8 (9)	C1'-C2'-O2'	107.4 (9)	113.7 (9)
C3-C2-O2	109.8 (8)	111.2 (9)	C3'-C2'-O2'	122.2 (9)	107.1 (9)
C1-C2-H2	110.0	106.6	C1'-C2'-H2'	104.4	107.7
C3-C2-H2	108.0	108.7	C3'-C2'-H2'	104.3	107.9
O2-C2-H2	109.3	106.3	O2'-C2'-H2'	105.3	105.2
C2-C3-C4	113.7 (8)	114.8 (8)	C2'-C3'-C4'	114.1 (8)	110.8 (8)
C2-C3-O3	117.4 (9)	115.8 (9)	C2'-C3'-O3'	102.5 (8)	111.6 (9)
C4-C3-O3	109.0 (9)	111.7 (9)	C4'-C3'-O3'	126.0 (9)	108.7 (9)
C2-C3-H3	106.9	104.3	C2'-C3'-H3'	103.8	107.7
C4-C3-H3	104.8	104.4	C4'-C3'-H3'	103.2	108.4
O3-C3-H3	103.7	104.1	O3'-C3'-H3'	105.0	109.5
C3-C4-C5	113.1 (8)	112.4 (8)	O1-C4'-C3'	111.4 (9)	118.4 (7)
C3-C4-O4	110.9 (10)	109.8 (9)	O1-C4'-C5'	109.6 (7)	101.6 (8)
C5-C4-O4	104.1 (9)	108.2 (9)	C3'-C4'-C5'	116.1 (7)	109.5 (8)
C3-C4-H4	111.3	107.7	O1-C4'-H4'	105.3	109.4
C5-C4-H4	109.3	108.9	C3'-C4'-H4'	107.0	108.7
O4-C4-H4	107.9	109.9	C5'-C4'-H4'	106.7	108.8
C4-C5-C6	112.8 (8)	114.6 (8)	C4'-C5'-C6'	108.5 (9)	111.7 (9)
C4-C5-O5	112.8 (9)	112.8 (9)	C4'-C5'-O5'	104.4 (8)	114.7 (9)
C6-C5-O5	113.9 (8)	113.8 (9)	C6'-C5'-O5'	105.6 (9)	102.8 (9)
C4-C5-H5	105.9	104.7	C4'-C5'-H5'	111.8	108.8
C6-C5-H5	105.1	103.7	C6'-C5'-H5'	113.5	109.9
O5-C5-H5	105.4	106.0	O5'-C5'-H5'	112.4	108.8
C5-C6-O6	107.1 (10)	99.9 (9)	C5'-C6'-O6'	120.2 (9)	110.1 (11)
C5-C6-H6a	108.5	110.1	C5'-C6'-H6a'	107.4	110.0
C5-C6-H6b	111.5	114.1	C5'-C6'-H6b'	105.5	110.7
O6-C6-Hi6a	110.4	112.5	O6'-C6'-H6a'	110.6	108.4
O6-C6-Hi6b	112.4	113.3	O6'-C6'-H6b'	105.2	110.5
H6a-C6-Hi6b	107.0	107.0	H6a'-C6'-H6b'	107.0	107.0
C1-O1-Ci4'	119.8 (8)	115.2 (6)	C1'-O1'-HO1'	108.5	102.5
C2-O2-HOi2	107.8	113.2	C2'-O2'-HO2'	106.7	104.6
C3-O3-HOi3	105.9	109.7	C3'-O3'-HO3'	109.5	110.3
C4-O4-HOi4	107.2	118.7	C1'-O5'-C5'	116.3 (9)	119.0 (9)
C1-O5-Ci5	109.1 (8)	112.0 (8)	C6'-O6'-HO6'	108.1	73.7
C6-O6-HOi6	109.0	107.2			

Tableau 2 : Angles de liaison (en °) dans les deux molécules de lactose de la maille

Annexe H :***Distances et angles de liaisons des molécules de lactose α anhydre hygroscopique***

C ₁ -C ₂	1.522 (12)	O ₁ -C _{4'}	1.432 (9)
C ₁ -O ₁	1.427 (16)	C _{1'} -C _{2'}	1.527 (14)
C ₁ -O ₅	1.439 (13)	C ₁ -O _{1'}	1.418 (14)
C ₁ -H ₁	1.003	C ₁ -O _{5'}	1.435 (12)
C ₂ -C ₃	1.513 (14)	C ₁ -H _{1'}	1.010
C ₂ -O ₂	1.400 (14)	C ₂ -C _{3'}	1.529 (12)
C ₂ -H ₂	1.006	C ₂ -O _{2'}	1.421 (13)
C ₃ -C ₄	1.522 (12)	C ₂ -H _{2'}	0.994
C ₃ -O ₃	1.419 (15)	C ₃ -C _{4'}	1.539 (13)
C ₃ -H ₃	0.997	C ₃ -O _{3'}	1.421 (17)
C ₄ -C ₅	1.531 (11)	C ₃ -H _{3'}	1.014
C ₄ -O ₄	1.412 (15)	C ₄ -C _{5'}	1.537 (14)
C ₄ -H ₄	1.006	C ₄ -H _{4'}	0.985
C ₅ -C ₆	1.509 (15)	C ₅ -C _{6'}	1.522 (14)
C ₅ -O ₅	1.417 (13)	C ₅ -O _{5'}	1.445 (12)
C ₅ -H ₅	1.002	C ₅ -H _{5'}	1.002
C ₆ -O ₆	1.420 (17)	C ₆ -O _{6'}	1.427 (19)
C ₆ -H _{6a}	1.009	C ₆ -H _{6a'}	0.978
C ₆ -H _{6b}	0.991	C ₆ -H _{6b'}	1.019
O ₂ -H _{O2}	1.009	O ₁ -H _{O1'}	0.999
O ₃ -H _{O3}	0.989	O ₂ -H _{O2'}	1.054
O ₄ -H _{O4}	0.998	O ₃ -H _{O3'}	1.000
O ₆ -H _{O6}	1.002	O ₆ -H _{O6'}	1.016

Tableau 1 : Distances inter-atomiques (en Å) dans la molécule de lactose La_H

C2-C1-O1	99.3 (7)	C2'-C1'-O1'	111.3 (9)
C2-C1-O5	113.8 (8)	C2'-C1'-O5'	113.7 (8)
O1-C1-O5	109.7 (7)	O1'-C1'-O5'	112.8 (8)
O1-C1-H1	111.0	O1'-C1'-H1'	106.5
O5-C1-H1	111.9	O5'-C1'-H1'	105.6
C2-C1-H1	110.5	C2'-C1'-H1'	106.3
C1-C2-C3	103.4 (8)	C1'-C2'-C3'	109.1 (8)
C1-C2-O2	112.7 (9)	C1'-C2'-O2'	118.0 (8)
C3-C2-O2	103.2 (8)	C3'-C2'-O2'	111.5 (9)
O2-C2-H2	112.6	O2'-C2'-H2'	105.8
C3-C2-H2	111.9	C1'-C2'-H2'	106.1
C1-C2-H2	112.3	C3'-C2'-H2'	105.3
C2-C3-C4	110.8 (7)	C2'-C3'-C4'	111.5 (7)
C2-C3-O3	116.9 (7)	C2'-C3'-O3'	110.1 (8)
C4-C3-O3	108.0 (9)	C4'-C3'-O3'	109.9 (8)
O3-C3-H3	106.4	O3'-C3'-H3'	107.9
C2-C3-H3	106.9	C2'-C3'-H3'	108.3
C4-C3-H3	107.2	C4'-C3'-H3'	109.0
C3-C4-C5	107.4 (5)	C3'-C4'-C5'	108.0 (7)
C3-C4-O4	111.7 (6)	C3'-C4'-O1	112.9 (7)
C5-C4-O4	107.7 (8)	C5'-C4'-O1	105.4 (6)
O4-C4-H4	110.5	O1-C4'-H4'	110.5
C3-C4-H4	109.7	C5'-C4'-H4'	110.3
C5-C4-H4	109.8	C3'-C4'-H4'	109.7
C4-C5-C6	115.2 (6)	C4'-C5'-C6'	115.1 (8)
C4-C5-O5	113.1 (5)	C4'-C5'-O5'	116.3 (8)
C6-C5-O5	96.2 (7)	C6'-C5'-O5'	106.1 (10)
O5-C5-H5	110.7	O5'-C5'-H5'	105.3
C6-C5-H5	110.1	C6'-C5'-H5'	106.5
C4-C5-H5	110.8	C4'-C5'-H5'	106.8
C5-C6-O6	109.0 (10)	C5'-C6'-O6'	111.6 (9)
O6-C6-H6a	109.6	O6'-C6'-H6a'	110.4
C5-C6-H6a	109.6	C5'-C6'-H6a'	111.2
O6-C6-H6b	110.7	O6'-C6'-H6b'	107.3
C5-C6-H6b	110.8	C5'-C6'-H6b'	109.0
H6a-C6-H6b	107.0	H6a'-C6'-H6b'	107.2
C1-O1-C4'	111.5 (5)	C1'-O1'-HO1'	101.9
C2-O2-HO2	106.3	C2'-O2'-HO2'	102.5
C3-O3-HO3	106.6	C3'-O3'-HO3'	109.0
C4-O4-HO4	103.7	C1'-O5'-C5'	111.0 (9)
C1-O5-C5	106.5 (8)	C6'-O6'-HO6'	107.7
C6-O6-HO6	108.1		

Tableau 2 : Angles de liaison (en °) dans la molécule de lactose

Sujet: Détermination de la structure cristalline de matériaux d'intérêt pharmaceutique à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre.

Résumé :

Cette thèse a pour cadre l'application des techniques de résolution de structure organiques à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre sur des matériaux utilisés dans l'industrie pharmaceutique : le phénobarbital et le lactose.

Les phases II et I du phénobarbital cristallisent dans des structures proches, où les liaisons intermoléculaires sont assurées par un réseau de liaisons hydrogènes de type N-H•••O dans les plans (a, c) et d'interactions de Van der Waals suivant la direction b.

Les phases du lactose α anhydre stable et anhydre hygroscopique cristallisent dans des mailles proches où les molécules de lactose sont orientées suivant l'axe b. La cohésion cristalline est assurée par un réseau à trois dimensions de liaisons hydrogènes O-H•••O.

Lors de ce travail, nous nous sommes également intéressés aux effets de taille et de déformation des cristallites. Pour chacune des structures résolues, ces effets peuvent être reliés à des particularités structurelles de ces phases.

Mots clé :

Structure cristalline	Lactose anhydre	Affinement Rietveld
Diagrammes de poudre	Phénobarbital	Effets de taille et de déformation
Composés organiques	Méthodes de l'espace direct	Liaisons hydrogènes

Subject: Structure determination of pharmaceutical materials from X-ray powder diffraction pattern.

Abstract :

This thesis presents the experimental technique of X-ray powder diffraction applied for the crystalline structure resolution of organics materials used in pharmaceutical industry: the phenobarbital and the lactose.

The II and I phases of phenobarbital crystallise in close structures, where the intermolecular bonds are assumed by a network of N-H•••O hydrogen bonding in (a, c) planes and Van der Waals interactions in b direction.

The stable anhydrous and hygroscopic phase of α lactose crystallise in close lattices where the lactose molecules are oriented in the b direction. The crystalline cohesion is assumed by a 3 dimensions network of O-H•••O hydrogen bonding.

In this work, we have also introduced the size and strain effects. For every structure solved, these effects can be connected to structural specificities of these phases.

Key words:

Crystal structure	Anhydrous lactose	Rietveld refinement
Powder pattern	Phenobarbital	Size and strain effects
Organic compounds	Real space methods	Hydrogen bonds