

# Diffraction X haute résolution

## Les secrets de la liaison chimique révélés

Claude Lecomte, El-Eulmi Bendeif et Sébastien Pillet

**Résumé** La cristallographie et la diffraction des rayons X sont incontournables pour la détermination et l'analyse de la structure cristalline dans des conditions d'équilibre thermodynamique. L'analyse de densité électronique par diffraction de rayons X à haute résolution permet par ailleurs une modélisation expérimentale fine de la liaison chimique et des propriétés électrostatiques comme le montrent les trois exemples présentés dans cet article. Les développements récents permettent d'envisager des études de matériaux hors équilibre dans des états excités transitoires de très courte durée de vie.

**Mots-clés** **Cristallographie, liaison chimique, structure moléculaire, densité électronique, photocristallographie, diffraction des rayons X, rayonnement synchrotron.**

**Abstract** **Chemical bond secrets as revealed by high resolution X-ray diffraction**  
Crystallography and X-ray diffraction are essential for the determination and analysis of crystal structures at thermal equilibrium. The analysis of the electron density through high resolution X-ray diffraction allows detailed experimental modelling of chemical bonding and electrostatic properties as shown in this article through three examples. Recent developments afford the possibility of probing out-of equilibrium materials in transient excited states with very short lifetime.

**Keywords** **Crystallography, chemical bonding, molecular structure, electron density, photocystallography, X-ray diffraction, synchrotron radiation.**

La compréhension de tout processus chimique nécessite une connaissance préalable des configurations structurales des réactifs et des produits réactionnels (positions réciproques des atomes), obtenues de manière maintenant presque routinière par cristallographie aux rayons X. La diffraction des rayons X fait intervenir une interaction avec les électrons de la matière, si bien que la distribution des électrons dans le cristal, la densité électronique, peut être déterminée avec précision, d'où la possibilité d'interpréter la déformation des nuages électroniques atomiques en termes de liaisons chimiques. Les travaux pionniers de P. Coppens en 1967 [1] ont ainsi initié un nouveau champ d'exploration de la liaison chimique [2].

Durant la dernière décennie, de nombreux chimistes se sont appropriés cette méthode d'analyse pour confronter les notions usuelles de chimie à l'expérience, en explorant par exemple les concepts de liaison donneur, liaison agostique, liaison métal-métal, hyperconjugaison, délocalisation, ainsi que l'analyse fine des interactions intermoléculaires telles que la liaison hydrogène. De par ses propriétés de forte brillance et d'accordabilité en longueur d'onde, le rayonnement synchrotron a permis d'étendre ces méthodes aux complexes de coordination (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> série des métaux de transition), systèmes inorganiques et protéines. La structure temporelle du rayonnement synchrotron offre en outre la possibilité de réaliser des expériences résolues en temps, et par là même de piéger et sonder la structure moléculaire d'espèces transitoires de très courte durée de vie.

### Diffraction des rayons X par les cristaux et modélisation de la densité électronique

Si un échantillon gazeux, liquide ou solide est soumis à un faisceau de rayons X, les phénomènes principaux qui interviennent sont l'absorption (principe de la radioscopie), la fluorescence, ainsi que les diffusions Thomson (élastique) et Compton (inélastique).

Ce qui nous intéresse dans le cadre de cet article est la diffusion Thomson, phénomène minoritaire (un photon diffusé sur  $10^{15}$  incidents). Il s'agit de la diffusion d'ondes électromagnétiques de même longueur d'onde (diffusion élastique) par des particules chargées, ici les électrons des atomes ou molécules étudiés. L'amplitude de diffusion est inversement proportionnelle à la masse de la particule diffusante et proportionnelle au carré de sa charge. L'information fondamentale obtenue est donc relative à la densité électronique de l'atome diffusant les rayons X. Lorsqu'un matériau est soumis à un faisceau de rayons X, chaque électron de l'échantillon réémet des ondes de même longueur d'onde qui interfèrent ; l'intensité de l'onde résultante  $I(2\theta)$  est collectée dans le détecteur.

Dans le cas de matériaux liquides ou non cristallisés, ce spectre de diffusion est continu et est difficile à interpréter car l'information obtenue est la distribution des distances interatomiques (PDF : « pair distribution function ») au sein de l'échantillon. La détermination de la structure à partir de cet

ensemble de distances est donc extrêmement laborieuse, voire impossible, pour des systèmes de plus de quelques atomes. Ceci n'est pas le cas lorsque l'objet diffusant les rayons X est un cristal. Un cristal est la répétition par translation dans les trois directions de l'espace d'une unité élémentaire (maille cristalline) qui contient les atomes, la molécule, les ions ou la protéine étudiés et dont les dimensions sont de quelques Å à plusieurs centaines d'Å (virus et protéines). Les rayons X diffusés par les atomes de chaque maille interfèrent, et seules les interférences totalement constructives sont observables ; il en résulte un spectre discret de directions d'ondes rayons X diffusées. On parle alors de diffraction. L'intensité de l'onde diffractée que l'on mesure est alors le produit de deux quantités :

$$I(2\theta) = F^2(2\theta) \times \Gamma^2(2\theta)$$

où  $\Gamma^2$ , carré de la fonction d'interférence, renseigne sur les positions des taches de diffraction, les paramètres de la maille cristalline et les désordres éventuels, d'où son intérêt pour l'étude des transitions de phase.  $F^2$ , carré du facteur de structure, est relatif au pouvoir diffusant de la maille, donc de sa densité électronique, d'où la possibilité de « voir les électrons » et de déterminer les positions atomiques, centrées sur les maxima de densité électronique : c'est le principe de la détermination des structures cristallines par diffraction des rayons X. Nous allons montrer que des mesures très fines permettent de modéliser la densité électronique de valence et par suite donnent accès aux propriétés électrostatiques telles que les charges atomiques et le potentiel électrostatique, donc à la réactivité chimique.

Cette théorie de la diffraction est due à Laue (1912). Une autre interprétation, plus connue des chimistes, est celle de Bragg père et fils (1913) qui considère la diffraction comme un ensemble de réflexions sélectives des rayons X sur les plans réticulaires du cristal – pour commémorer ces centennaires, 2013 sera l'année mondiale de la cristallographie.

Dans la loi de Bragg,  $2d \sin(\theta) = \lambda$ ,  $d$  est la distance réticulaire, c'est-à-dire la distance entre plans cristallins parallèles et  $\lambda$ , la longueur d'onde des rayons X incidents. Ainsi en faisant tourner le cristal dans les trois directions de l'espace, on mesure les réflexions des rayons X sur les plans réticulaires du cristal ; l'intensité de ces réflexions ( $I \sim F^2$ ) est fonction de la densité électronique des atomes situés dans ces plans (transformée de Fourier). Le nombre de réflexions pouvant être mesurées est limité par la loi de Bragg puisque la distance réticulaire la plus petite accessible est  $d_{\min} = \lambda/2$ , ( $\sin(\theta) = \pi/2$ ), ce qui correspond à la résolution de l'expérience, c'est-à-dire la capacité à séparer deux objets distants de  $\lambda/2$ . Plus  $\lambda$  est petit, meilleure sera la précision sur les positions atomiques et sur la densité électronique, d'où l'intérêt des sources de rayonnement synchrotron de très haute énergie qui donnent accès à des longueurs d'onde très courtes.

Le pouvoir diffusant d'un atome, ou facteur de diffusion, est relié à la densité électronique de l'atome par transformée de Fourier, si bien qu'en principe, par transformée de Fourier inverse, on obtient la densité électronique si la résolution de l'expérience était infinie. Une autre conséquence est que les électrons de valence délocalisés dans l'espace direct ne diffusent les rayons X qu'aux petits angles  $\theta$  de Bragg, d'où la possibilité d'une modélisation précise des propriétés électroniques des cristaux. La figure 1 montre le facteur de diffusion de l'atome de fer qui est la somme des facteurs de diffusion des électrons de cœur, des électrons 3d et 4s ; une résolution de  $\sin(\theta)/\lambda = 0,8 \text{ \AA}^{-1}$  (soit  $d = 0,6 \text{ \AA}$ ) suffit pour décrire les électrons 3d.

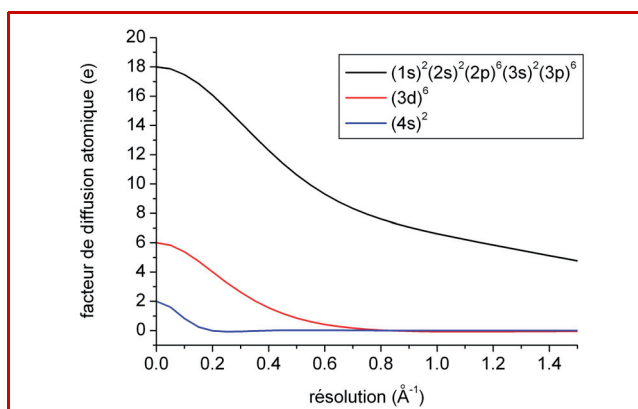


Figure 1 - Facteur de diffusion de l'atome de fer : électrons de cœur, 3d et 4s.

#### Remarques :

- Cette présentation de la diffraction des rayons X ne tient pas compte de la température de l'expérience, donc des mouvements et vibrations atomiques ; ceux-ci brouillent les figures d'interférence et affaiblissent les intensités diffractées (facteur de Debye Waller), d'où une correction nécessaire et l'utilisation de basses ( $\sim 100 \text{ K}$ ), voire très basses températures ( $\sim 10 \text{ K}$ ).
- La diffraction des rayons X se pratique soit sur des monocristaux (quelques  $1/10 \text{ mm}$  de côté), soit sur des poudres microcristallines. Les méthodes monocristaux sont plus performantes pour tout ce qui est relatif à la structure cristalline et à la densité électronique, tandis que les méthodes de diffraction par les poudres, qui projettent le spectre 3D de diffraction sur un espace 1D ( $I = f(2\theta)$ ), sont moins efficaces mais beaucoup plus faciles à mettre en œuvre ; elles sont très utilisées pour l'analyse quantitative de phases et pour suivre des transitions de phase. Notons que les progrès méthodologiques récents alliés à la qualité du rayonnement synchrotron permettent aussi la résolution de structures cristallines de petite maille par diffraction par des poudres.

## L'intérêt du rayonnement synchrotron

L'intérêt du rayonnement synchrotron est illustré par trois exemples : le premier concerne la modélisation de la densité électronique de complexes de rhodium, le second est relatif à la modélisation de complexes protéines-inhibiteurs. Le troisième utilise la nature pulsée du rayonnement synchrotron pour accéder aux états excités et états métastables : c'est la cristallographie dépendante du temps.

### Modélisation de la densité électronique : applications à la catalyse et au drug design

#### Complexes de rhodium

Pour analyser les données de diffraction, deux modèles sont utilisés. Le plus simple repose sur une description d'un ensemble d'atomes sphériques neutres et indépendants ; il est approprié pour déterminer les structures cristallines (positions des atomes de la molécule). Le second modèle est le modèle multipolaire qui projette la densité électronique sur une base d'harmoniques sphériques et modélise donc la contribution non sphérique de la densité électronique, c'est-à-dire la déformation des nuages électroniques résultant des interactions interatomiques. C'est ce modèle que nous

utiliserons ci-après ; notons qu'il permet aussi d'accéder aux charges atomiques partielles.

Les complexes cationiques de rhodium sont utilisés comme catalyseurs dans les procédés de la chimie industrielle. Leur utilisation est cependant limitée par leur incompatibilité avec les solvants à haute ou faible polarité et par le fait que le contre-anion influence profondément les performances catalytiques, ce qui motive la conception de catalyseurs de type zwitterionique. L'objectif de cette étude est d'utiliser la diffraction X haute résolution pour comparer les propriétés physico-chimiques de complexes cationiques et zwitterioniques de rhodium. L'étude des complexes de rhodium a été réalisée sur la ligne de lumière Cristal à SOLEIL, où l'ajustement de la longueur d'onde ( $\lambda = 0,54737 \text{ \AA}$ ) a permis d'optimiser les données en minimisant l'absorption des rayons X par le cristal. Le choix de cette courte longueur d'onde, conjugué à la brillance du rayonnement synchrotron, améliore significativement la résolution expérimentale ( $d = 0,36 \text{ \AA}$ ). Ainsi, les réflexions de très faible intensité à ultra haute résolution, inaccessibles au laboratoire, ont pu être mesurées.

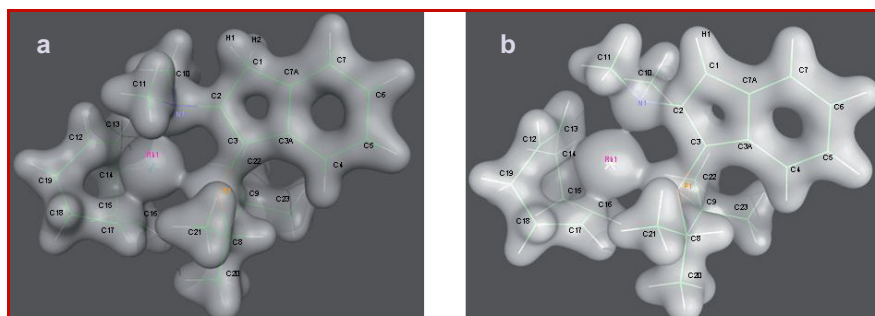
Le modèle multipolaire a permis de déterminer avec précision la densité électronique de valence dont les paramètres ont été utilisés pour le calcul des propriétés électrostatiques (charges atomiques, potentiel électrostatique). La *figure 2* illustre les recouvrements de densité électronique entre le

rhodium et ses ligands. On observe que la répartition de la densité électronique autour de l'atome de rhodium est similaire dans les deux formes cationique et zwitterionique. Une analyse plus approfondie a révélé que toutes les interactions impliquant l'atome de rhodium avec les six atomes de sa sphère de coordination sont équivalentes dans les deux complexes. Les charges atomiques au niveau de la sphère de coordination de rhodium sont également similaires ( $< 0,2 |e|$ ), si bien que l'activité catalytique du complexe cationique est préservée dans la forme zwitterionique sans toutefois présenter de contre-ion perturbateur.

### Complexes protéines-inhibiteurs

Le second exemple est relatif aux interactions protéines-inhibiteurs : l'aldose réductase humaine (ARh) est une enzyme impliquée dans le mécanisme de conversion du glucose en sorbitol. L'accumulation du sorbitol dans les cellules se manifeste par l'apparition de complications liées au diabète. L'inhibition de cette enzyme est une approche thérapeutique intéressante pour la prévention et le traitement des pathologies liées à l'hyperglycémie chronique. Parmi les nombreux inhibiteurs de l'ARh étudiés au cours de ces dernières années [3], le fidarestat montre une plus grande activité et une meilleure sélectivité que les autres inhibiteurs. La structure de l'enzyme ARh complexée avec le fidarestat a été déterminée par Podjarny et ses collaborateurs à partir de

l'analyse de données cristallographiques haute résolution [3] ; la modélisation de la densité électronique et du potentiel électrostatique de l'inhibiteur a été réalisée à partir de données mesurées sur la ligne de lumière D3 à Hasylab/DESY (All.) [4]. Le potentiel électrostatique (*figure 3a*) révèle les zones électrophiles et nucléophiles susceptibles d'interagir avec les résidus du site actif de l'ARh. Basé sur ces données, un calcul des énergies d'interaction électrostatique révèle que le fidarestat est impliqué dans onze interactions attractives avec l'ARh (*figure 3b*), d'où la qualité et la sélectivité de cet inhibiteur.



## États excités et états métastables : cristallographie dépendante du temps

Bien que la connaissance de la structure moléculaire des réactifs soit un pré-requis indispensable à la compréhension d'un processus chimique réactionnel, ce dernier est intrinsèquement dynamique, les chemins réactionnels et les états transitoires ou excités jouent un rôle primordial lors de processus biologiques ou dans la détermination des produits d'une réaction chimique. Suivre les changements de géométrie moléculaire en fonction du temps lors des processus chimiques dynamiques est actuellement un réel challenge qui requiert des méthodes et des outils très élaborés.

Par exemple, une approche adéquate pour déterminer la structure moléculaire d'états excités consiste à illuminer un échantillon cristallin photoréactif à l'aide d'une source de lumière excitatrice (lampe spectrale ou laser) afin de peupler l'état hors équilibre que l'on désire sonder, puis de réaliser une expérience de diffraction des rayons X dans une échelle de temps en relation avec la durée de vie de l'état excité. Cette technique est dénommée « photocristallographie ». Ces méthodes ont été appliquées avec succès pour élucider de nombreux phénomènes induits par la lumière, tels que des réactions de photo-isomérisation, de photodimérisation, de cyclisation, ou pour piéger et étudier des états métastables, parfois intermédiaires réactionnels. Ainsi, la structure moléculaire d'une espèce nitrile imine a été récemment déterminée après photodissociation à l'état solide d'un réseau supramoléculaire formé par complexation d'un ligand fonctionnalisé diphényl-trétrazole avec du zinc [5]. La structure cristalline déterminée par photocristallographie montre la présence de molécules N<sub>2</sub> formées lors de la réaction et piégées dans le cristal.

Bien que la photocristallographie ait été mise en œuvre dans les années 1990 sur des diffractomètres de laboratoire, le rayonnement synchrotron a très rapidement révolutionné le domaine. La forte brillance de ce rayonnement permet par exemple de réaliser des mesures sur des échantillons extrêmement petits (quelques dizaines de micromètres), compatibles avec le faible pouvoir pénétrant de la lumière excitatrice. L'énorme révolution apportée par les synchrotrons résulte de la mise au point d'expériences de type pompe-sonde, durant lesquelles un pulse laser excitateur précède un pulse de rayons X sondeur. Cette technique a notamment été appliquée pour suivre en temps réel des chemins réactionnels biochimiques tels que la dissociation-recombinaison de CO dans le complexe CO-myoglobine ou des changements configurationnels. La diffraction résolue en temps a notamment permis d'élucider les réorganisations structurales associées à des transitions singulet-triplet pour diverses espèces moléculaires comme des complexes binucléaires de platine [6] ou de rhodium [7], pour lesquels un raccourcissement de la liaison métal-métal est caractérisé. Couplé à des calculs *ab initio* de la structure électronique, l'origine du transfert électronique photo-induit peut ainsi être élucidée, comme illustré sur la *figure 4* dans le cas du complexe Rh<sub>2</sub>(μ-PNP)<sub>2</sub>(PNP)<sub>2</sub>(BPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub> où le transfert électronique de l'orbitale moléculaire antiliante HOMO (« highest occupied molecular orbital ») vers l'orbitale liante LUMO (« lowest unoccupied molecular orbital ») induit un raccourcissement de la distance Rh-Rh [7].

Des processus coopératifs ont par ailleurs été suivis, comme par exemple des transitions de phase neutre-ionique [8] ou la formation d'excimères [9], ces deux processus

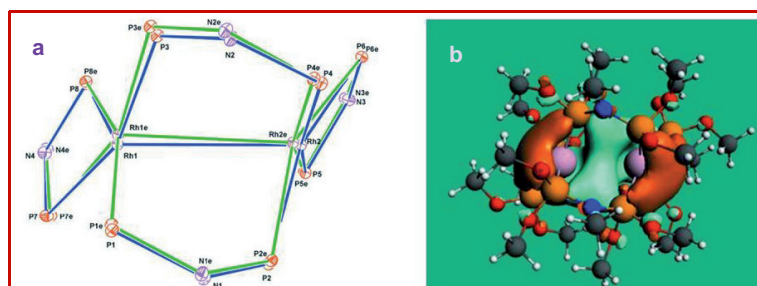


Figure 4 - a) Réorganisation structurale singulet-triplet du complexe Rh<sub>2</sub>(μ-PNP)<sub>2</sub>(PNP)<sub>2</sub>(BPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. b) Orbitale moléculaire LUMO correspondante montrant un fort caractère Rh-Rh liant [7].

donnant lieu à des dimérisations entre molécules au sein du réseau cristallin.

Toutes ces réorganisations structurales induites par la lumière résultent de transferts d'électrons donnant lieu à des modifications des liaisons chimiques (parfois rupture puis reformation de liaisons), si bien qu'une mesure de photocristallographie à haute résolution et modélisation de la densité électronique peut permettre de caractériser également ces perturbations de liaisons chimiques. Cette approche a été suivie afin de déterminer la densité électronique de l'état métastable du complexe [Fe(phen)<sub>2</sub>(NCS)<sub>2</sub>] suite à une transition bas spin-haut spin photo-induite [10] ; l'expérience a été conduite sur la ligne de lumière BM1B de l'ESRF. Le modèle élaboré a permis notamment d'estimer les populations des orbitales atomiques 3d du cation métallique central Fe(II) qui corroborent une configuration électronique haut spin et indique des transferts de type σ et π avec les ligands phénanthroline et thiocyanate.

## Conclusions et perspectives

La diffraction des rayons X est de nos jours une méthode incontournable pour l'analyse structurale de la matière condensée. L'analyse de densité électronique par diffraction des rayons X à haute résolution est un domaine mature au travers duquel la caractérisation de la liaison chimique ouvre de nombreuses perspectives, comme la modélisation expérimentale de liaisons chimiques inhabituelles. Le rayonnement synchrotron permet d'étendre des approches aux atomes lourds et aux macromolécules et de modéliser la perturbation des liaisons chimiques sous l'effet d'une contrainte (pression, champ électrique, magnétique...). L'avènement des sources de rayons X ultrabrèves de type laser à électron libre (XFEL) sont à même de révolutionner les concepts de réactivité en permettant, non seulement de suivre la trajectoire des noyaux atomiques, mais également de sonder en temps réel la ré-organisation des électrons, c'est-à-dire la brisure puis la formation de liaisons lors d'une réaction chimique.

## Références

- [1] Coppens P., Comparative X-ray and neutron diffraction study of bonding effects in s-triazine, *Science*, **1967**, 158, p. 1577.
- [2] Coppens, P., *X-ray Charge Densities and Chemical Bonding*, Oxford University Press, **1997**.
- [3] El-Kabbani O., Darmanin C., Schneider T.R., Hazemann I., Ruiz F., Oka M., Joachimiak A., Schulze-Briese C., Tomizaki T., Mitschler A., Podjarny A., Ultrahigh resolution drug design. II. Atomic resolution structures of human aldose reductase holoenzyme complexed with fidarestat and minalrestat: Implications for the binding of cyclic imide inhibitors, *Proteins*, **2004**, 55, p. 805.
- [4] Fournier B., Bendeif E.-E., Guillot B., Podjarny A., Lecomte C., Jelsch C., Charge density and electrostatic interactions of fidarestat, an inhibitor of human aldose reductase, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 10929.

- [5] Zheng S.-L., Wang Y., Yu Z., Lin Q., Coppens P., Direct observation of a photoinduced nonstabilized nitrile imine structure in the solid state, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 18036.
- [6] Kim C., Pillet S., Wu G., Fullagar W., Coppens P., Excited state structure by time resolved diffraction, *Acta Cryst.*, **2002**, *A58*, p. 133.
- [7] Makal A., Trzop E., Sokolow J., Kalinowski J., Benedict J., Coppens P., The development of Laue techniques for single pulse diffraction of chemical complexes: time-resolved Laue diffraction on a binuclear metal-organic complex, *Acta Cryst.*, **2011**, *A67*, p. 319.
- [8] Collet E., Lemmée-Cailleau M.-H., Buron-Le Cointe M., Cailleau H., Wulff M., Luty T., Koshihara S.-Y., Meyer M., Toupet L., Rabiller P., Laser-induced ferroelectric structural order in an organic charge transfer crystal, *Science*, **2003**, *300*, p. 612.
- [9] Vorontsov I.I., Kovalevsky A.Y., Chen Y.-S., Graber T., Gembicky M., Novozhilova I.V., Omary M.A., Coppens P., Shedding light on the structure of a photoinduced transient excimer by time resolved diffraction, *Phys. Rev. Lett.*, **2005**, *94*, p. 193003.
- [10] Pillet S., Legrand V., Weber H.-P., Souhassou M., Létard J.-F., Guionneau P., Lecomte C., Out of equilibrium charge density distribution of spin crossover complexes from steady-state photocrystallographic measurements: experimental methodology and results, *Z. Kristallogr.*, **2008**, *223*, p. 235.



C. Lecomte



E.-E. Bendeif



S. Pillet

Vice-président de l'Union Internationale de Cristallographie (IUCr), **Claude Lecomte** (*auteur correspondant*) est professeur à l'Université Henri Poincaré et directeur du Laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisations (CRM2)\*. **El-Eulmi Bendeif** y est maître de conférences et **Sébastien Pillet**, chargé de recherche CNRS, rattaché au laboratoire\*.

\* Laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisations (CRM2), UMR CNRS 7036, Institut Jean Barriol, Nancy Université, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.  
Courriels : [claudelecomte@crm2.uhp-nancy.fr](mailto:claudelecomte@crm2.uhp-nancy.fr) ;  
[el-eulmi.bendeif@crm2.uhp-nancy.fr](mailto:el-eulmi.bendeif@crm2.uhp-nancy.fr) ; [sebastien.pillet@crm2.uhp-nancy.fr](mailto:sebastien.pillet@crm2.uhp-nancy.fr)  
[www.iucr.org](http://www.iucr.org) ; [www.crystallography.fr](http://www.crystallography.fr)



Nouveauté

Octobre 2011  
978-2-7598-0642-3  
292 pages - 24 €



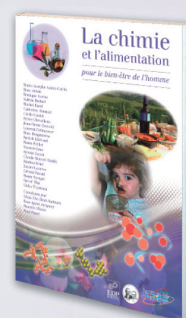
Août 2009  
978-2-7598-0426-9  
208 pages - 24 €



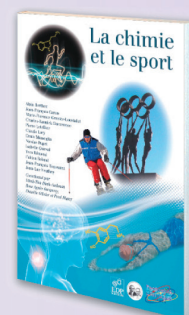
Janvier 2010  
978-2-7598-0488-7  
182 pages - 19 €



Juin 2010  
978-2-7598-0527-3  
228 pages - 24 €



Octobre 2010  
978-2-7598-0562-4  
244 pages - 24 €



Janvier 2011  
978-2-7598-0596-9  
264 pages - 24 €

Commandez-les sur  
[www.edition-sciences.com](http://www.edition-sciences.com)