

## Structures pénibles/macles... → structures non standards

- Non standard : hors de portée d'un utilisateur 'presse-bouton'
- Bilan structures résolues sur l'année universitaire 2010-2011 :  
50 % de structures non standards dont :
  - 13 % désordre (moléculaire, d'empilement)
  - 5 % pseudo-symétries
  - 3 % macles
  - 25 % structures (configurations) absolues
  - 2 % placement hydrogènes non standard
  - 10 % nécessitant une correction des données
  - Etc...
  - Total > 50 % car souvent plusieurs problèmes à la fois

- Postulats préalables à la présentation :
  - On se limite au cas du monocristal (au sens large)
  - On considère que toutes les précautions ont été prises pour obtenir, sélectionner et mesurer le plus correctement possible le cristal (cf. *stratégies d'acquisition*)
- A partir de ce postulat : 3 cas de figure
  - Cas 1 : cristal produisant des données de mauvaise qualité
  - Cas 2 : cristal produisant des données de bonne qualité
  - Cas 3 : cristal produisant des données nécessitant des corrections indépendantes des 2 cas précédents
- Schéma développé des différentes problématiques en résolution de structures non standards :

- Cas 1 : données de mauvaise qualité
  - Basse résolution (jeu de données pauvre)
    - Petits cristaux
    - Mauvaise cristallinité (défauts, désordre moléculaire...)
  - Données corrompues (avec ou sans problème d'intégration) : mosaïcité, désordre, macles...
- Cas 2 : données de bonne qualité
  - Intégration des données (grands paramètres de maille, choix du réseau...)
  - Complexité structurale
    - Désordre (moléculaire ou d'empilement)
    - Localisation des motifs manquants (désordre) ou des atomes 'légers' (H...)
    - Structure (configuration) absolue
    - Pseudo-symétries - macles
    - Apériodicité – Désordre corrélé (diffusion diffuse)
    - Transition de phase, réactivité *in situ*
    - Résolution subatomique
- Cas 3 : correction des données (absorption, environnement contraignant, effets micro-source, extinction secondaire, solvant...)

- Dans le cas des déterminations de structure non standards, difficultés situées à 2 niveaux
  1. Obtention d'une solution de départ
    - Choix du groupe d'espace
    - Macle ou pseudo-symétrie
    - Jeu de données basse résolution
    - apériodicité
  2. Affinement de la structure (nombreux facteurs)

## I) Détermination d'une solution

- Panel de méthodes et logiciels étoffé et performant → cas où on obtient aucune solution très rare
- Mais difficultés possibles. Quelques (peu : 5) cas au laboratoire cette année
  - Choix du groupe d'espace
    - Symétries manquées → résolution en plus basse symétrie et détermination de l'élément de symétrie manuellement ou PLATON (ex. C c vs. C 2/c)
    - Groupes non 'classiques' → choix du mauvais élément de symétrie (ex. P 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> 2)
    - Choix de la classe de laue + groupe énantiomorphe (ex. P 3<sub>1</sub>, P 3<sub>2</sub>, P 3<sub>1</sub> 1 2, P3<sub>1</sub> 2 1, P3<sub>2</sub> 1 2, P 3<sub>2</sub> 2 1). Classe de Laue déterminée à l'étape de résolution (et/ou d'affinement), groupe énantiomorphe à l'affinement.

R1 includes redundancy factor  $n/(n-1)$  and may be up to 1.414 times greater than R(int)

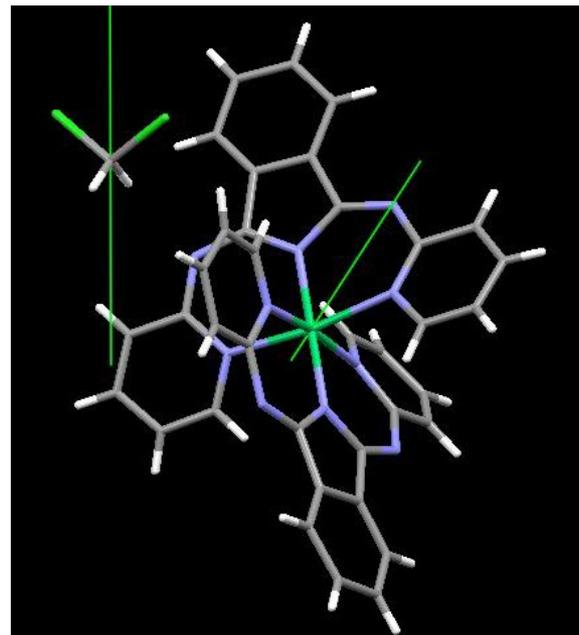
Laue class	R(int)	N(obs)	N(ind)	R1	<n>
-1	0.062	4800	2400	0.087	2.000
2/m	0.062	4800	2400	0.087	2.000
mmm	0.333	6474	2078	0.394	3.115
4/m	0.333	6474	2078	0.394	3.115
4/mmm	0.333	6474	2078	0.394	3.115
-3(rhomb)	0.268	4868	2100	0.322	2.318
-3m(rhomb)	0.490	5070	1679	0.571	3.020
-3(hex)	0.062	4800	2400	0.087	2.000
-3m1(hex)	0.075	6158	2030	0.092	3.033
-31m(hex)	0.337	6366	2096	0.399	3.037
6/m	0.333	6474	2078	0.394	3.115
6/mmm	0.337	6496	1294	0.374	5.020
m-3	0.566	6497	1732	0.631	3.751
m-3m	0.674	6500	1418	0.727	4.584
2/m 1 1	0.146	5121	2418	0.184	2.118
1 1 2/m	0.333	6474	2078	0.394	3.115

Highest diffraction symmetry with reasonable value of R(int) is -3m1(hex)  
 Highest diffraction symmetry compatible with the cell metrics is -3m1(hex)

Group	Cond.	Op.	All	Odd	Cut1	Cut2	Cut3	<I/sI>	Op.	No.
0001	l=2n+1	.63.	32	16	4	3	3	5.2		33
0001	l=3n+1			23	2	1	0	0.9	.62.	34
0001	l=6n+1	.61.		27	6	4	3	3.7		35
hh-2h1	l=2n+1	.c	32	16	4	3	3	5.2		36
h-h01	l=2n+1	.c.	32	16	4	3	3	5.2		37
-h+k+l = 3n+1	Robv			4362	2810	2056	1387	10.2		38
h-k+l = 3n+1	Rrev			4361	2800	2063	1413	10.3		39

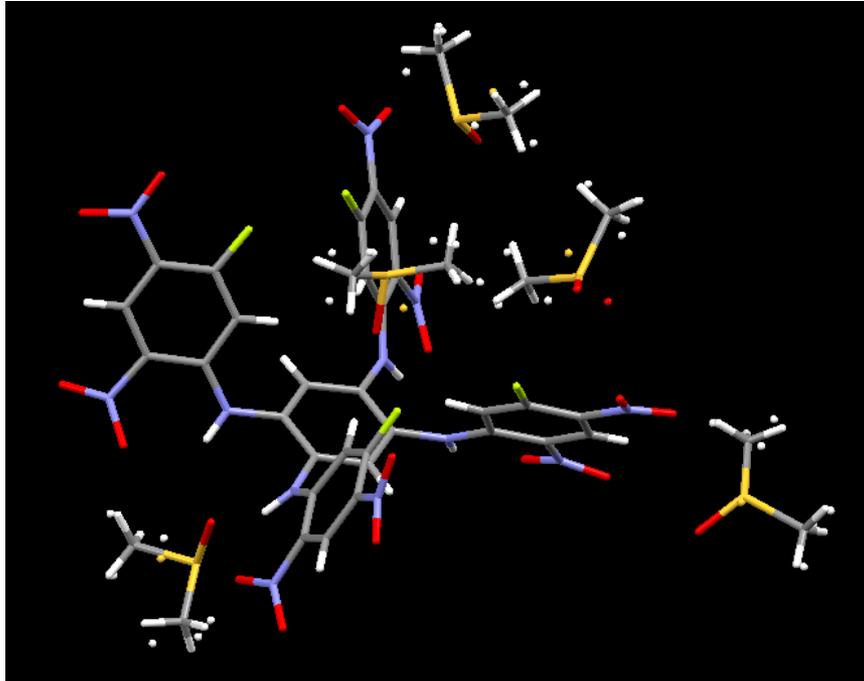
Candidate space groups :

H-M symbol	No.	Centric	Laue class	M	R(int)	N(obs)	CSD	ICSD	CFOM
P 31	144	chiral	-3(hex)	3	0.062	4800	160	29	6.686
P 32	145	chiral	-3(hex)	3	0.062	4800	125	29	6.757
P 31 2 1	152	chiral	-3m1(hex)	6	0.075	6158	214	125	8.008
P 32 2 1	154	chiral	-3m1(hex)	6	0.075	6158	103	125	8.258



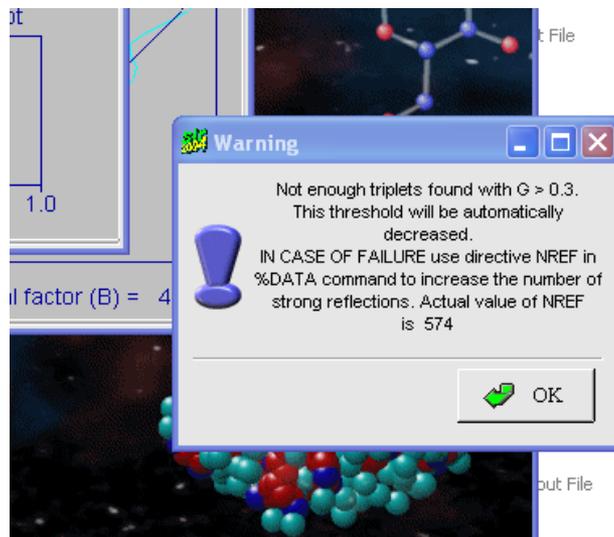
➤ Problèmes liés à une pseudosymétrie

- Détermination par SIR2004 en standard : rien
- Détermination par Superflip en standard : OK



- 2/3 autres cas de pseudosymétrie similaires résolus par Superflip
- Mais finalement également résolus par SIR2004 : jouer sur les paramètres

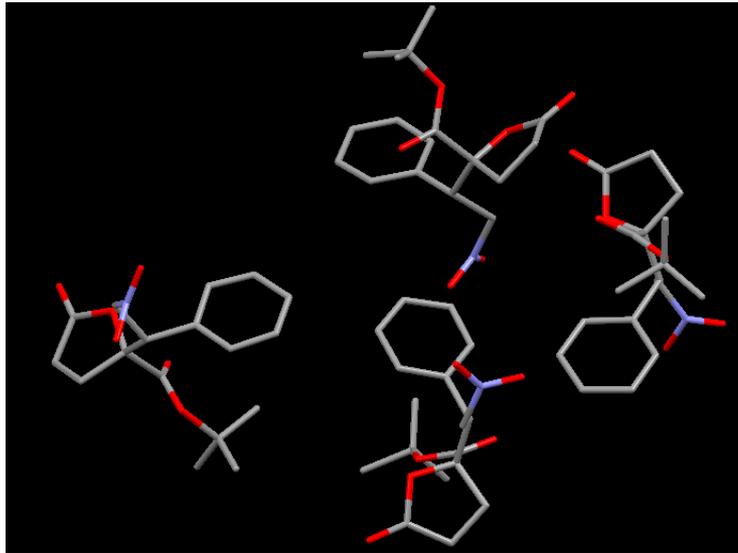
## Problème le plus fréquent rencontré avec SIR :



- Expérience montre qu'augmenter NREF a peu d'influence
- Plus efficace : jouer sur  $\sin(\theta)/\lambda$  max mais très sensible
- ex. précédent : toutes les données : rien,  $\sin(\theta)/\lambda$  max = 0.6 : rien,  $\sin(\theta)/\lambda$  max = 0.55 OK !
- Phénomène retrouvé dans d'autres exemples : cas des basses (moyennes) résolutions

➤ Et/ou problèmes liés à une basse (moyenne) résolution

- 3 possibilité d'indexation : ortho C, mono C ou mono P
- Choix mono P à l'intégration et scaling ( $R_{int}$ )
- Résolution shelxS ou SIR en standard : rien
- Solution SIR2004 avec  $\sin(\theta)/\lambda$  max = 0.55 (pas 0.5 ni 0.6 ni NREF, c.f. exemple précédent)
- 4 molécules indépendantes dans l'unité asymétrique ( $P2_1$ )



- Pas de pseudosymétrie mais essai de résolution par Superflip en standard : rien (score 0)
- Modification du paramètre  $\delta$  (augmenté ou diminué) : rien (scores 1.4, 1.7)

## Bilan sur une (petite) expérience

- Structure pseudosymétrique : Superflip plus performant **en standard** que SIR (lié à la méthode : classe de Laue utilisée, pas groupe d'espace)
- Mais si données de qualité suffisante nécessaire
- Détermination d'une solution par SIR : plus efficace de jouer sur  $\sin(\theta)/\lambda$  que NREF : compromis entre le nombre de données et la qualité ? (cf. PLATON)

## Deux trois astuces SIR

- Utilisation graphique de SIR : si pas de solution apparentes dans les premiers cycles, peu de chances dans ces conditions. Changer groupe d'espace, vérifier formule, changer de méthode etc...
- Forcer le programme à utiliser les paramètres par défaut pour des molécules plus complexes : paramètre SIZE du module PHASE (choix : xs, s, m, l, xl, xxl).
  - SIZE = l avec l'exemple précédent : solution
- Si fragments apparaissent mais pas de solution ( $R \geq 25\%$ ), bon espoir
  - **Forcer SIR** à s'arrêter sur une solution possible : paramètre RESIDUAL du module PHASE à 30 par exemple
  - Jouer sur  $\sin(\theta)/\lambda$  max
  - Changer de méthode

## II) Affinement de structure

### ➤ Difficultés à plusieurs niveaux

- Basse résolution (jeu de données pauvre)
- Désordre (moléculaire, empilement)
- Localisation des motifs manquants (désordre, basse résolution) ou des atomes 'légers' (H)
- Structure (configuration) absolue
- Correction des données (absorption, environnement contraignant, effets micro-source, extinction secondaire, solvant...)
- Pseudo-symétries - macles
- Apériodicité – Désordre corrélé (diffusion diffuse)
- Transition de phase, réactivité *in situ*
- Résolution subatomique

## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

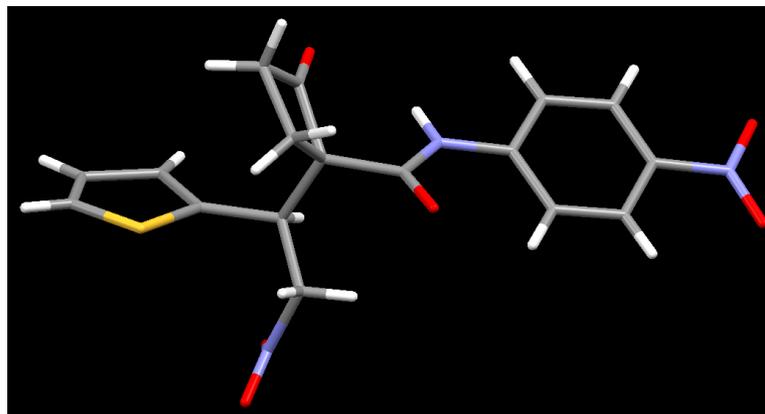
- Désordre d'empilement 1 (sites partagés)

Fréquent dans les composés inorganiques, un peu moins dans les organiques

Ex. sur le groupement thiophène

Signes du problème :

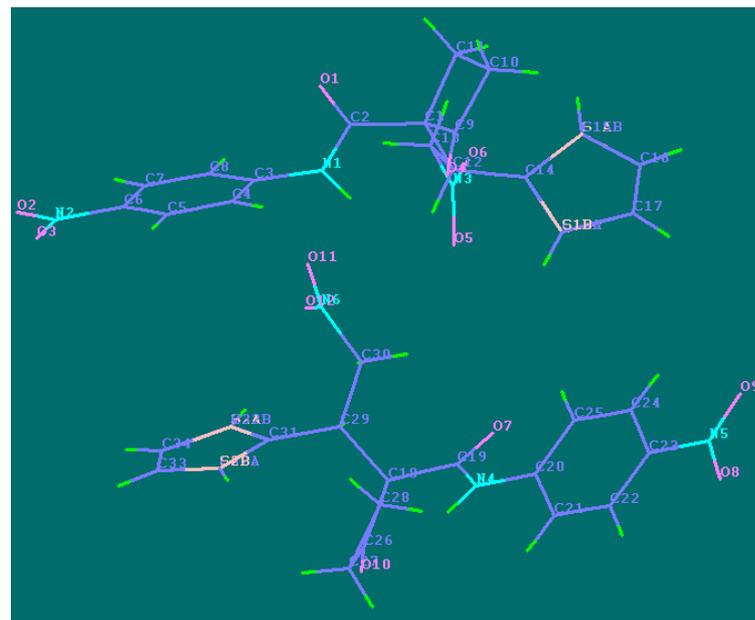
- distances interatomiques aberrantes (moyenne)
- valeurs de B trop élevée ou pas assez
- affinement ne baisse pas
- densités résiduelles importantes près des atomes



## Solution :

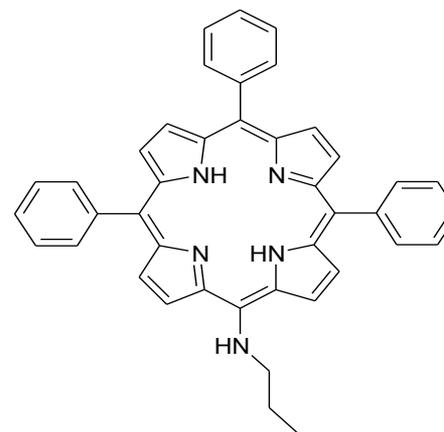
- fixer coordonnées identiques aux 2 atomes (EXYZ)
- ADP identiques (EADP)
- affiner le taux d'occupation (FVAR + concordance atomique)
- ou le fixer (0.5 dans ce cas ?)

```
EXYZ S1A C15b
EXYZ C15A S1B
EADP S1A C15b
EADP C15A S1B
EXYZ S2A C32b
EXYZ C32a S2b
EADP S2A C32b
EADP C32a S2b
FMAP 2
PLAN 25
ACTA
BOND $H
WGHT 0.05000 1.11180
L.S. 3
FVAR 1.37973 0.39855 0.46127
PART 1
S1A 5 1.373193 0.624324 0.203753 21.00000 0.09562 0.08564 =
0.11060 0.00279 -0.03207 -0.01113
C15A 1 0.994327 0.574901 0.201430 21.00000 0.08252 0.10811 =
0.07279 0.01777 0.00698 -0.00686
PART 2
S1B 5 0.994327 0.574901 0.201430 -21.00000 0.08252 0.10811 =
0.07279 0.01777 0.00698 -0.00686
C15B 1 1.373193 0.624324 0.203753 -21.00000 0.09562 0.08564 =
0.11060 0.00279 -0.03207 -0.01113
PART 3
S2A 5 0.954551 0.141613 0.045828 31.00000 0.11621 0.07730 =
0.07158 -0.00070 0.01062 -0.00246
C32A 1 0.571554 0.202627 0.045213 31.00000 0.12638 0.12309 =
0.06371 0.01583 -0.03435 -0.00955
PART 4
S2B 5 0.571554 0.202627 0.045213 -31.00000 0.12638 0.12309 =
0.06371 0.01583 -0.03435 -0.00955
C32B 1 0.954551 0.141613 0.045828 -31.00000 0.11621 0.07730 =
0.07158 -0.00070 0.01062 -0.00246
```



## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

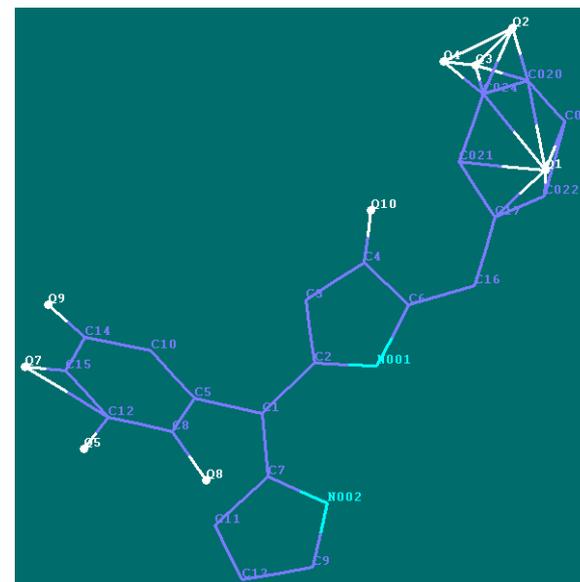
- Désordre d'empilement 2 (sites non partagés)



### Evolution de la problématique :

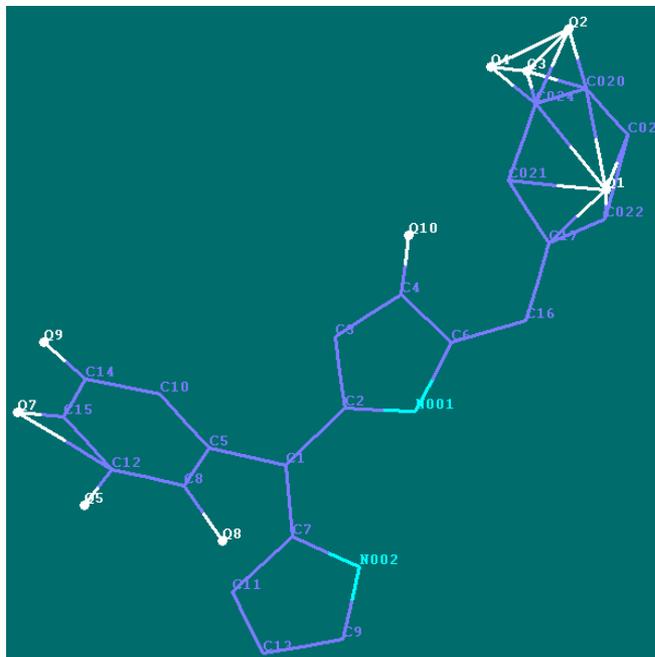
- groupe d'espace déterminé (à priori) sans ambiguïté : Pbc<sub>a</sub>
- résolution structurale : détermination d'un modèle représentant ½ molécule, 2 substituants phényles
- centre de symétrie cristallographique apparent centré sur molécule non symétrique : pas composé attendu ?

Mise en évidence d'un seul produit par RMN et MALDI-TOF.



- premier affinement : un phényle pose problème (B, paramètres géométriques...)

- analyse détaillée des densités électroniques résiduelles (faibles) permet de reconnaître (deviner ?) un motif aminopropyle superposé au phényle.



Q1	1	0.6538	-0.4909	0.5539	11.00000	0.05	0.59
Q2	1	0.5865	-0.7042	0.6099	11.00000	0.05	0.50
Q3	1	0.5904	-0.6023	0.6487	11.00000	0.05	0.49
Q4	1	0.4632	-0.6375	0.5988	11.00000	0.05	0.43
Q5	1	0.2605	0.2612	0.7890	11.00000	0.05	0.43
Q6	1	0.2475	0.2868	0.7822	11.00000	0.05	0.40
Q7	1	0.1378	0.1417	0.8144	11.00000	0.05	0.38
Q8	1	0.3870	0.2334	0.6992	11.00000	0.05	0.37
Q9	1	0.0511	-0.0235	0.7404	11.00000	0.05	0.36
Q10	1	0.5094	-0.3032	0.6733	11.00000	0.05	0.35
Q11	1	0.2337	0.1078	0.7796	11.00000	0.05	0.33
Q12	1	0.6096	-0.5754	0.5692	11.00000	0.05	0.31
Q13	1	0.6792	-0.6116	0.6103	11.00000	0.05	0.30
Q14	1	0.0958	0.2117	0.8022	11.00000	0.05	0.30
Q15	1	0.6826	-0.3330	0.5928	11.00000	0.05	0.28
Q16	1	0.1796	-0.0691	0.6639	11.00000	0.05	0.28
Q17	1	0.3966	-0.1130	0.7110	11.00000	0.05	0.27
Q18	1	0.2670	0.3806	0.5256	11.00000	0.05	0.27

Désordre d'empilement par inversion (macule ?)  
+ désordre moléculaire

Affinement de la structure avec facteurs d'occupation partiels pour chaque substituant et les contraintes nécessaires (DFIX : contraintes de liaison ; DANG : contraintes d'interaction ; FLAT de shelxl-97).

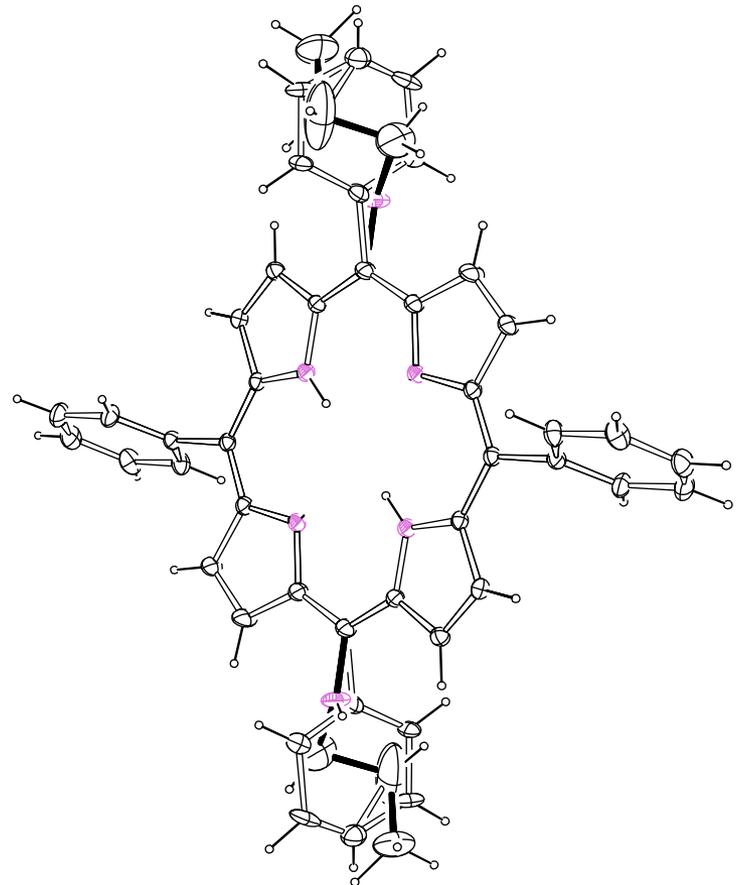
Mesures à 293 K

R [ $>3\sigma(I)$  : 2143 refl.] = 0.11 ; R [all : 3875 refl.] = 0.18 ; 253 paramètres ; 13 contraintes.

GoF = 1.13 ;  $\rho^+$  = 0.17 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup> ;  $\rho^-$  = -0.17 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>

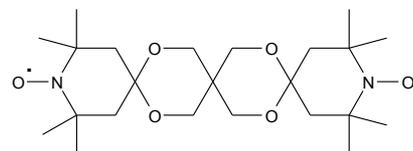
Autres types de contraintes testées (DELU, SIMU, ISOR), mais pas suffisantes pour contraindre la géométrie du motif aminopropyle

Remarque : H azote par DFOUR ! Partie ordonnée de la molécule



## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

- Désordre d'empilement 3 (solvant)



Selon les conditions utilisées le bTbk (bisnitroxide bis-TEMPO-bisketal) cristallise sous forme de canaux capables d'encapsuler une grande variété de molécules organiques. Problème : ces molécules 'guest' sont très désordonnées et impossibles à déterminer par DRX, même à basse température.

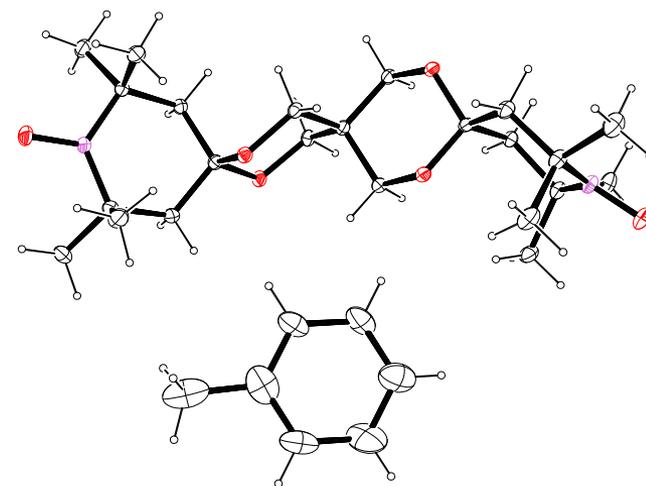
Les seuls cristaux permettant de localiser partiellement les molécules guest sont ceux obtenus dans le toluène.

Mesures à 213 K ; groupe d'espace  $R-3c$  ;  $a = 25.1041(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 30.0006(5) \text{ \AA}$

Très faibles densités électroniques résiduelles : site partiellement occupé par le toluène (fixé à 0.33)

$R [ >3\sigma(I) : 2403 \text{ refl.} ] = 0.08$  ;  $R [\text{all} : 3318 \text{ refl.} ] = 0.11$  ; 192 paramètres ; 7 contraintes (DFIX et DELU pour le toluène).

$\text{GoF} = 1.06$  ;  $\rho^+ = 0.88 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  ;  $\rho^- = -0.26 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$



bTbk/toluène

Les pores (en jaune, fig. 3 ci-dessus) forment des canaux le long de l'axe c, 6 molécules partielles de toluène (en vert) occupent chaque cavité encapsulée par le btbk

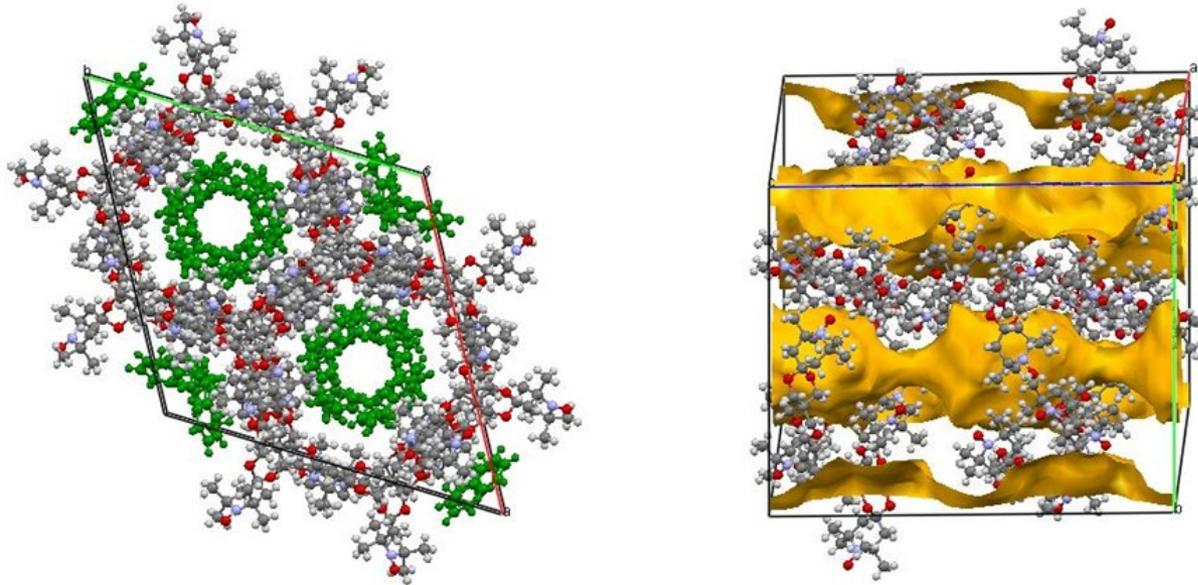


Figure 3. Maille du complexe bTbK/toluène

Question : est-il néanmoins possible d'obtenir des informations structurales sur la nature des complexes, en association avec d'autres méthodes (thermogravimétrie, micro-analyse) ?

Plusieurs autres cristaux de complexes bTbK/guest ont été obtenus dans différents solvants.

Mailles identiques à celle du bTbK/toluène : présence de canaux de solvant mais ce dernier n'est pas résolu.

	1	2	3	4-a (fig. 4)	4-b (fig. 4)
Solvant(/guest)	1-Cl (1-chloronaphtalène)	Toluène/C60	1-Cl/C60	Toluène/C60	1-Cl
Couleur	Orange	Violet	Violet	violet	Orange
Affinement avant squeeze (bTbK complètement déterminé)	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.15 ; R [all refl.] = 0.24 ; GoF = 1.61 ; $\rho^+ = 1.10$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.52$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.14 ; R [all refl.] = 0.20 ; GoF = 1.53 ; $\rho^+ = 1.04$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.38$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.16 ; R [all refl.] = 0.22 ; GoF = 1.76 ; $\rho^+ = 1.09$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.45$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.14 ; R [all refl.] = 0.21 ; GoF = 1.47 ; $\rho^+ = 0.66$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.46$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.17 ; R [all refl.] = 0.25 ; GoF = 1.71 ; $\rho^+ = 1.14$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.48$ e/ $\text{\AA}^3$
Nbr. d'électrons résiduels par cavité (squeeze)	390	360	477	120	390
Affinement après squeeze	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.09 ; R [all refl.] = 0.13 ; GoF = 1.03 ; $\rho^+ = 0.30$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.25$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.07 ; R [all refl.] = 0.12 ; GoF = 1.04 ; $\rho^+ = 0.28$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.22$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.09 ; R [all refl.] = 0.14 ; GoF = 1.14 ; $\rho^+ = 0.31$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.25$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.09 ; R [all refl.] = 0.15 ; GoF = 1.05 ; $\rho^+ = 0.25$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.32$ e/ $\text{\AA}^3$	R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.09 ; R [all refl.] = 0.15 ; GoF = 1.08 ; $\rho^+ = 0.34$ e/ $\text{\AA}^3$ ; $\rho^- = -0.24$ e/ $\text{\AA}^3$

Les données d'affinement avant et après **SQUEEZE** montrent clairement la présence de molécules désordonnées dans les cavités.

Sur la base des mélanges de solvant et molécules guest utilisés, de la couleur des cristaux, de la taille des cavités et du nombre d'électrons résiduels déterminés avant squeeze on peut proposer un modèle host/guest pour chaque composé.

(Toluène = 50 électrons, vol. Van der Waals  $\sim 120 \text{ \AA}^3$  ; 1-Cl = 87 électrons, vol. VdW  $\sim 160 \text{ \AA}^3$  ; C60 = 360 électrons, vol. VdW  $\sim 520 \text{ \AA}^3$ )

**Composé 1** (guest = 1-Cl pur) : **4 chloronaphtalènes dans la cavité** (4 \* 87 = 348 e<sup>-</sup> ; vol. VdW = 652  $\text{ \AA}^3$  soit  $\sim$  vol. VdW de 4 1-Cl).

**Compatible avec la microanalyse** : 3,9 chloronaphtalènes par cavité.

**Composé 2** (guest = mélange potentiel) : 1 C60 + 2 toluènes par cavité, ou une alternance 1 C60 + 2 toluènes/6 toluènes par cavité. La seconde solution va dans le sens de la microanalyse (à confirmer).

**Composé 3** (mélange potentiel) : 1 C60 + 2 1-Cl par cavité, compatible avec un nombre d'électrons résiduels plus important que pour les autres complexes.

**Composé 4-a** (fragment violet du cristal composite) : difficilement interprétable (cf. densité résiduelle) mais présence de C60 indiscutable (couleur).

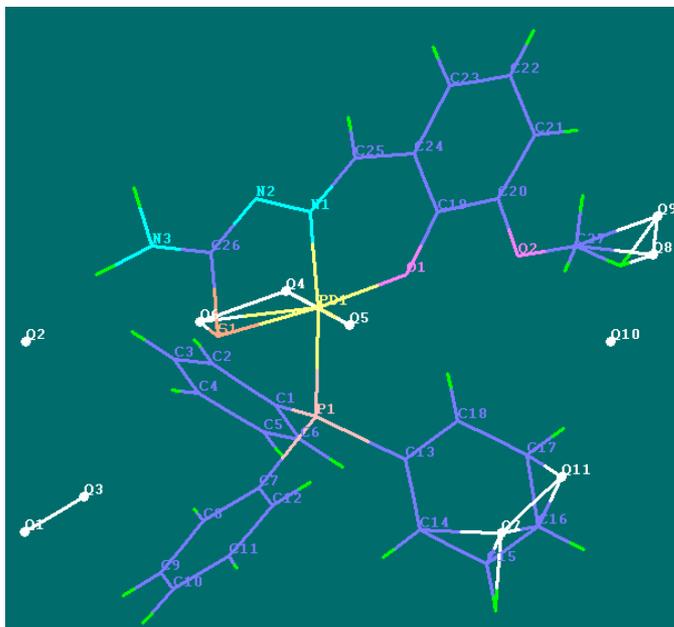
**Composé 4-b** (fragment orange du cristal composite, 1-Cl pur) : même composition que le composé 1.

## Un mot sur squeeze

- Pas interdit de l'utiliser
- Utiliser à bon escient (cf. exemple suivant, pas précédent)
- Justifier et expliquer son utilisation à la publication

Complexe Pd, solvant utilisé (?) DMF

Après correction d'absorption : R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.084 ; R [all refl.] = 0.185  
GoF = 0.999 ;  $\rho^+$  = 1.62 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>;  $\rho^-$  = -0.94 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>



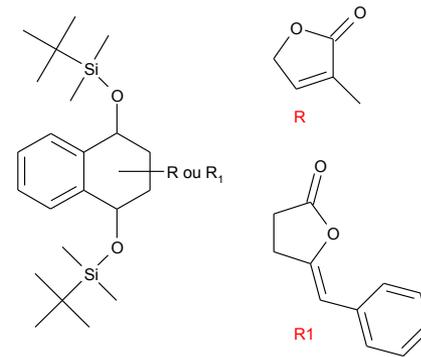
Q1	1	-0.5106	0.5450	0.0022	11.00000	0.05	1.62
Q2	1	-0.3841	0.2536	0.0031	11.00000	0.05	1.14
Q3	1	-0.4003	0.5285	-0.0455	11.00000	0.05	1.01
Q4	1	0.1222	0.1558	0.2828	11.00000	0.05	0.60
Q5	1	0.1743	0.2850	0.1339	11.00000	0.05	0.50
Q6	1	-0.0484	0.2000	0.2157	11.00000	0.05	0.45
Q7	1	0.3080	0.6052	0.2661	11.00000	0.05	0.44
Q8	1	0.7392	0.2163	0.2944	11.00000	0.05	0.43
Q9	1	0.7792	0.1439	0.3312	11.00000	0.05	0.43
Q10	1	0.5929	0.3802	0.1773	11.00000	0.05	0.42

Après Squeeze : R [ $>3\sigma(I)$ ] = 0.078 ; R [all refl.] = 0.169  
GoF = 0.958 ;  $\rho^+$  = 0.67 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>;  $\rho^-$  = -0.89 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>

## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

### • Désordre moléculaire – sites manquants

Gros désordre statique (dynamique ?) sur les Tert-Butyl dimethyl Silyles, différents sites d'occupation très difficiles à caractériser. Exemple avec la structure **R1**.



### Traitement mode 1

Certaines positions des substituants désordonnés non différenciées (**sites partagés**)

Pas d'hydrogènes positionnés (méthyles et ter-butyles)

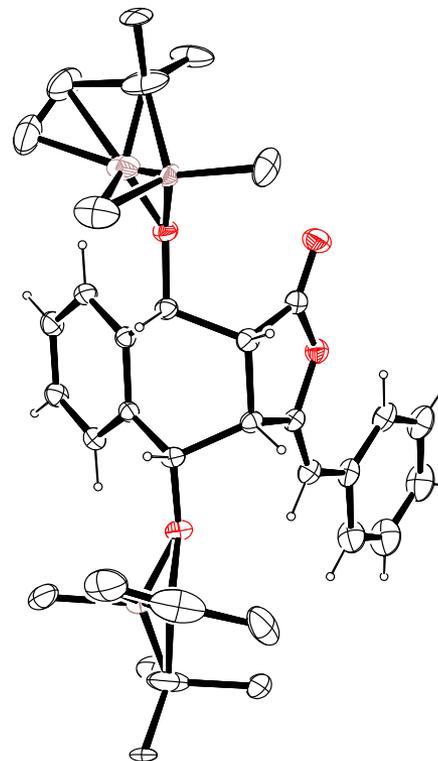
Mesures à 293 K ; groupe d'espace  $P 2_1/n$

$R [ >3\sigma(I) : 4261 \text{ refl.} ] = 0.14$  ;  $R [\text{all} : 7798 \text{ refl.} ] = 0.21$  ;

379 paramètres ; 0 contraintes.

$\text{GoF} = 1.48$  ;  $\rho^+ = 0.84 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  ;  $\rho^- = -0.77 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

*Révisions demandées par le rapporteur*



## Traitement mode 2

Tous les sites désordonnés différenciés, constructions des **sites manquants** par considérations géométriques.

Utilisation de très nombreuses contraintes shelxl-97 (DFIX, ISOR)

Tous les hydrogènes positionnés.

R [ $>3\sigma(I)$  : 4807 refl.] = 0.09 ; R [all : 6965 refl.] = 0.14 ; 460 paramètres ; 132 contraintes.

GoF = 1.11 ;  $\rho^+ = 0.47 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ ;  $\rho^- = -0.62 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

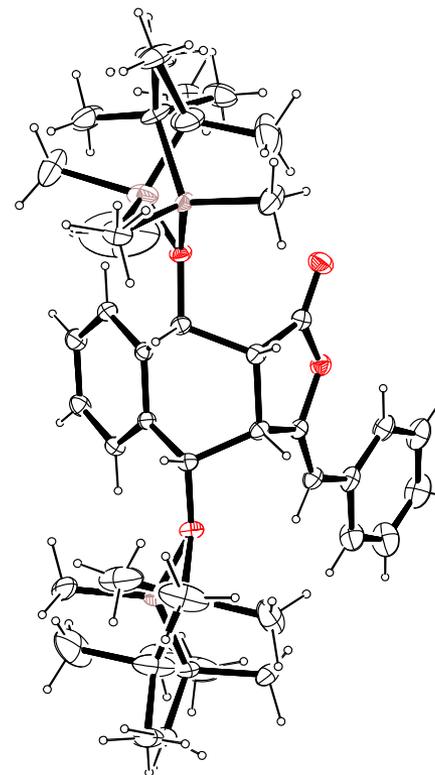
### *Publication acceptée*

Romain Blanc, Virginie Héran, Raphaël Rahmani, Laurent Commeiras and Jean-Luc Parrain

*Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 5490-5494

## Bilan traitement mode 2

- processus long et fastidieux pour un gain appréciable, mais à quel prix ? (temps, contraintes ...)
- seule la confirmation de la position relative des substituants intéresse le chimiste
- rapport qualité/coût en fonction des besoins ?



## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

### • Placement des motifs manquants

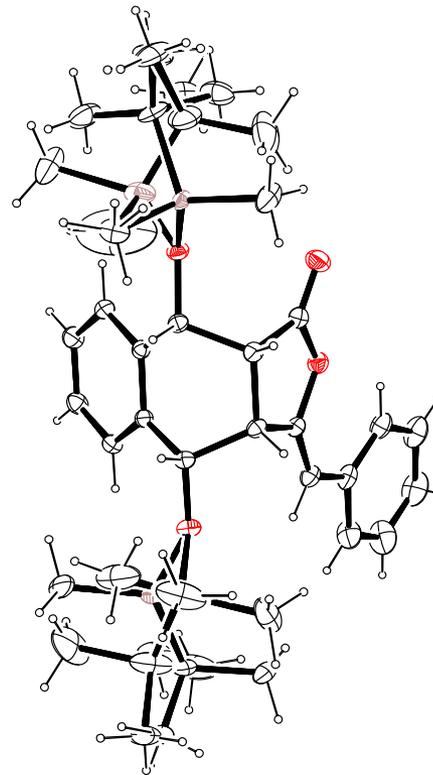
#### – Placement géométrique ‘automatique’

- Fragments intégrés au programme : instructions AFIX de Shelx, ex. AFIX 6 = cycle aromatique
- Fragments externes : instructions FRAG/FEND de Shelx
  - Problème : nécessite détermination approximative des positions du motif à placer

#### – Placement géométrique ‘manuel’

- Bricolage...

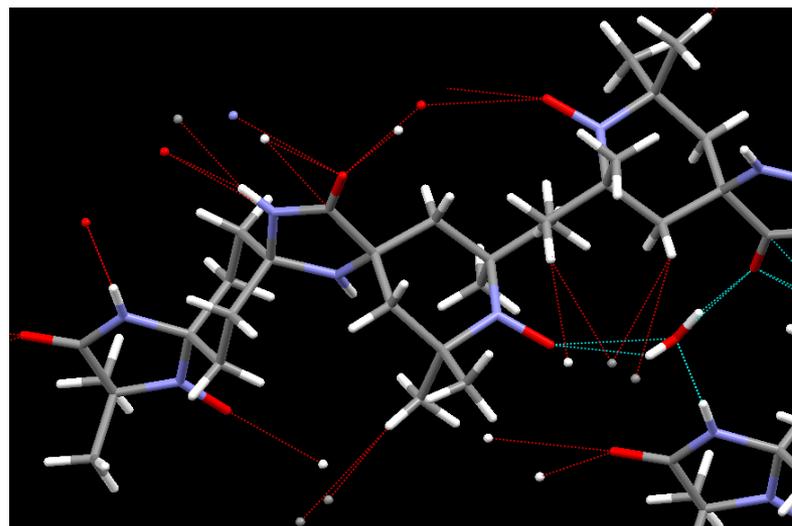
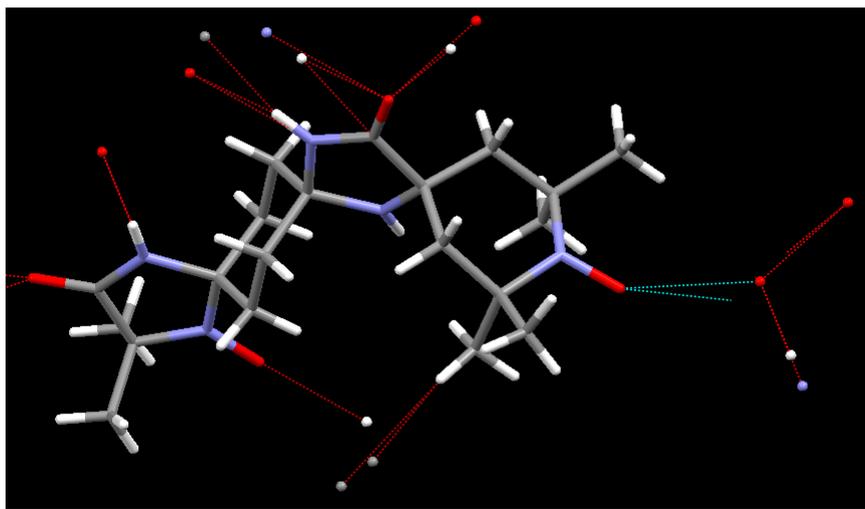
#### – Dans tous les cas, généralement nombreuses contraintes à appliquer



## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

### • Placement des hydrogènes

- Visibles dans la densité résiduelle : OK, affinement avec contraintes ou pas
- Invisibles dans la densité résiduelle mais considérations géométriques possibles
  - sans ambiguïté (ex. aromatique : HFIX 43 Shelx)
  - Plusieurs positions possibles mais optimisation de la position (ex. hydroxyles : 87 Shelx)
  - Placement par interactions intermoléculaires potentielles ( $H_2O$ ) : automatique (MAPS + CALC OH Shelx) ou manuel)



Affinement avec contraintes

## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

- Placement des hydrogènes

- Invisibles dans la densité résiduelle mais pas de considérations géométriques possibles  
→ Bricolage !

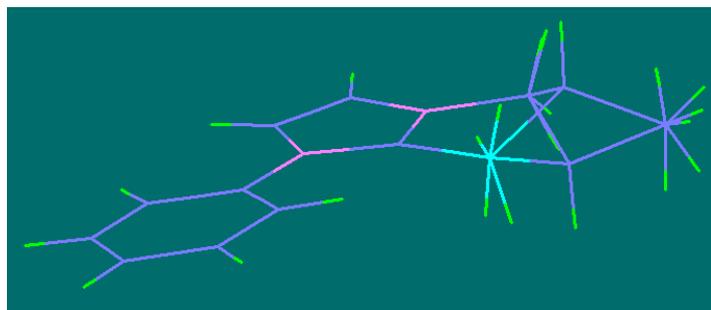
### Ex. H<sub>2</sub>O

- si 1 interaction potentielle
  - positionnement d'un H géométrique (manuel, automatique)
  - Transformation en C (tromper Shelx !) puis HFIX 87 : détermination de la seconde position
  - Retransformer C en H
  - Affinement normal AFIX 3
- si pas de première interaction potentielle
  - Positionner un H au hasard ?
  - Processus précédent
- Affinement avec contraintes

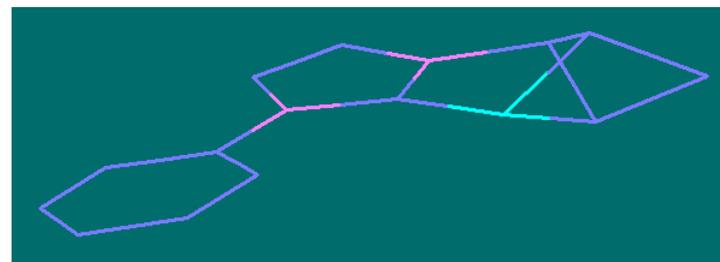
## ➤ Désordre, basse résolution et motifs manquants

### • Placement des hydrogènes **ET** désordre (2 solutions ?)

- Utiliser options Shelx



```
exyz b2a b2b
exyz c22a c22b
exyz c24a c24b
eadp b2a b2b
eadp c22a c22b
eadp c24a c24b
dfix 1.54 0.005 c23a C22a C23b C22b
dfix 1.62 0.005 c23a B2a c23b B2b
```

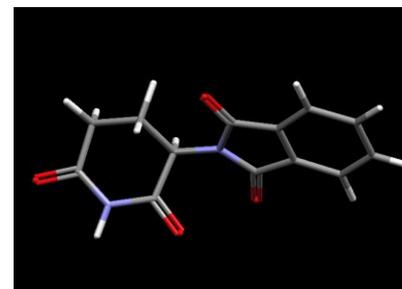
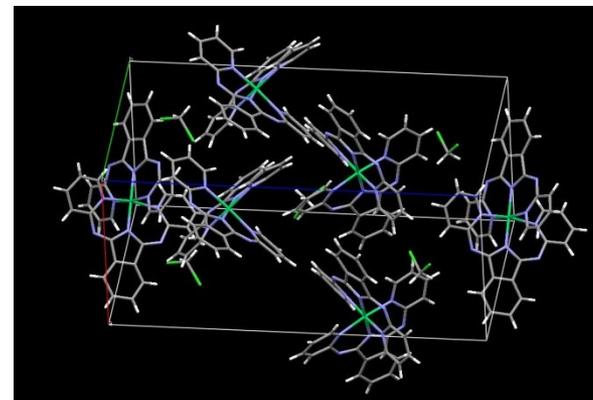


PART	1							
B2A	3	0.236269	0.350269	0.098637	10.50000	0.19626	0.06064	=
		0.06877	-0.01100	0.01347	0.00258			
C22A	1	0.243050	0.429565	0.215758	10.50000	0.16703	0.08482	=
		0.06441	-0.01975	0.00715	0.00553			
C23A	1	0.163907	0.352071	0.182762	10.50000	0.07116	0.08165	=
		0.07055	-0.00647	0.00555	0.00086			
C24A	1	0.248547	0.288856	0.232667	10.50000	0.14912	0.09328	=
		0.08994	-0.00382	0.02745	-0.00551			
PART	2							
B2B	3	0.236269	0.350269	0.098637	10.50000	0.19626	0.06064	=
		0.06877	-0.01100	0.01347	0.00258			
C22B	1	0.243050	0.429565	0.215758	10.50000	0.16703	0.08482	=
		0.06441	-0.01975	0.00715	0.00553			
C23B	1	0.319506	0.352612	0.186879	10.50000	0.10116	0.07444	=
		0.07411	-0.00144	0.01657	-0.00258			
C24B	1	0.248547	0.288856	0.232667	10.50000	0.14912	0.09328	=
		0.08994	-0.00382	0.02745	-0.00551			

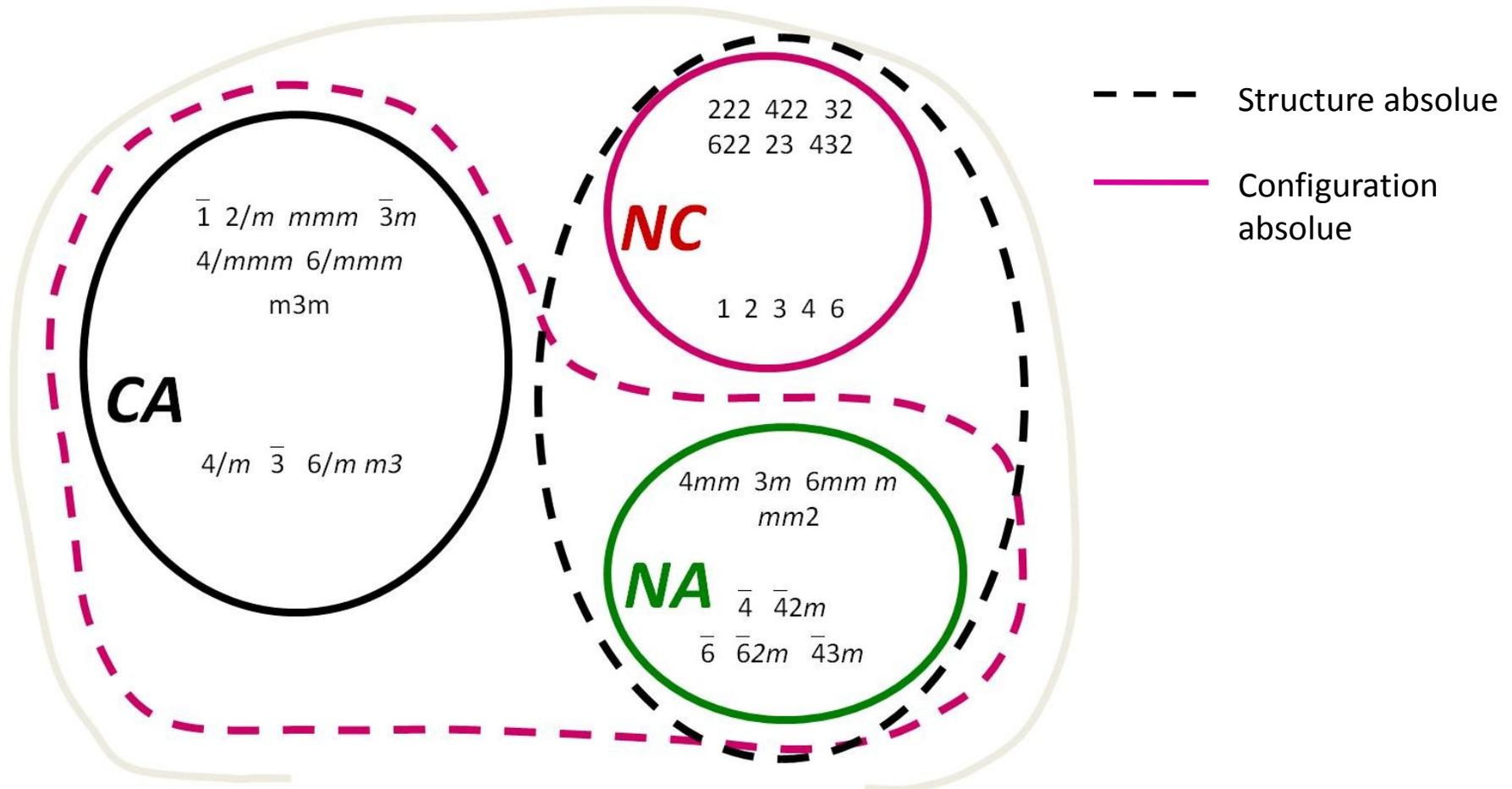
- Traiter les 2 parties désordonnées indépendamment pour positionner les H

## ➤ Configurations (structures) absolues

- **Cristallographe : structure absolue !** (arrangement spatial des atomes dans un cristal non centrosymétrique et sa description par les paramètres de maille, le groupe d'espace et les coordonnées atomiques)
  - Critères de validité (Flack, Hooft, autres...)
  - Cristal représentatif du lot à analyser
  
- **Dans ce cas : configuration absolue possible !** (référence à une molécule possédant un/des centre chiral)
  - Molécule chirale
  - Groupes d'espace contenant seulement opérations de symétrie du premier ordre : axes de rotation purs ou hélicoïdaux



- Structure absolue et/ou configuration absolue



32 groupes ponctuels

- Structure (configuration) absolue : points clés
  - Optimiser les mesures (cf. **stratégies d'acquisition**)
  - Éventuellement estimer faisabilité *à priori*, empirique ou à partir des mesures
    - paramètres (semi) empiriques comme  $\chi$  (ou  $10^4 \chi$  : FRIEDIF) : formule et  $\lambda$

Valeurs (théoriques) limites pour détermination possible de la configuration absolue : FRIEDIF = 80 (composé énantiopur). Calcul dans PLATON ou fichier excel (Flack, H. D. & Shmueli, U. (2007). *Acta Cryst.* **A63**, 257–265)

$$\chi = \langle D^2 \rangle^{1/2} / \langle A \rangle$$

$$= 2 \left[ \sum_{j=1}^N \sum_{l=1}^N (f_j f_l'' - f_l f_j'')^2 - \sum_{j=1}^N \sum_{l=1}^N (f_j f_l'' - f_l f_j'')^2 \right]^{1/2}$$

$$\times \left( \sum_{j=1}^N f_j^2 + \sum_{j=1}^N f_j''^2 \right)^{-1}$$

Examples of values of *Friedif*.

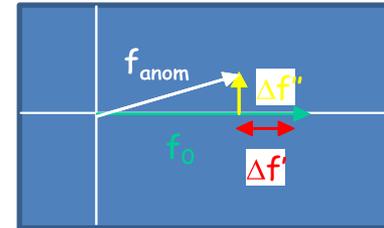
Compound	<i>Friedif</i> (Mo $K\alpha$ )	<i>Friedif</i> (Cu $K\alpha$ )
C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> FeO <sub>2</sub> P	405	1520
C <sub>49</sub> H <sub>27</sub> ClF <sub>20</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> Ru	232	904
C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> CrO <sub>6</sub>	342	1328
C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	92	411
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	7	36

- À partir des mesures (détermination du signal anomal)

Pas évident : signal anomal  $\sim$  ordre de grandeur des erreurs expérimentales !

	$CrK_{\alpha}$		$CuK_{\alpha}$		$MoK_{\alpha}$	
	$\Delta f'$	$\Delta f''$	$\Delta f'$	$\Delta f''$	$\Delta f'$	$\Delta f''$
K	0	2.2	0.3	1.1	0.2	0.3
Br	-0.6	2.0	-0.9	1.5	-0.3	2.6
Ag	-1.9	8.6	-0.5	4.7	-0.9	1.4
I	-7.1	13.6	-1.1	7.2	-0.5	2.4
Hg	-5	16	-5	9	-2.6	10.6

$$f_{\text{anom}} = f_0 + \Delta f' + i\Delta f'' \quad (\Delta f' = \text{comp. réelle}, \Delta f'' = \text{comp. imaginaire})$$



### Méthodes 'brutales' : ex. procédure scalepack

- 1) mise à l'échelle et moyenne des réflexions équivalentes en différentiant les paires de Bijvoët (option anomalous), ajuster le modèle pour obtenir des  $\chi^2 \sim 1$  pour chaque intervalle de résolution : moyenne des équivalentes de la classe de Laue
- 2) lecture du fichier précédent (sans l'option anomalous), pas de mise à l'échelle, seulement moyenne des paires de Bijvoët : vérification du  $\chi^2$  qui doit être  $\gg 1$  pour refléter différences entre les paires de Bijvoët (signal anomal)

Méthodes plus 'subtiles': ex. Fu, Rose & Wang Acta Cryst. (2004). D60, 499-506

Basée sur la moyenne des différences des intensités de Bijvoët (rapport signal/bruit anomal)

$$\Delta = \langle |\Delta I| / \sigma(I) \rangle, \Delta I = I_{(+)} - I_{(-)} \quad \text{MAIS en tenant compte du bruit dans les différences de Bijvoët}$$

Pour un groupe d'espace non-centrosymétrique, loi de Friedel vérifiée pour certaines classes de réflexions

Séparation des réflexions par classes centriques (loi de Friedel valable) et acentriques (loi de Friedel plus valable) et calcul des différences de Bijvoët pour chacune des 2 classes ( $\Delta I_c = 0$ ,  $\Delta I_a \neq 0$  théoriques)

Point group	<b>h</b>	$ G_h $	S(sym)	S( <b>h</b> )
1	<i>hkl</i>	1	a	g
2	<i>hkl</i>	1	a	g
	<i>h0l</i>	1	c	g
	<i>0k0</i>	2	a	s
<i>m</i>	<i>hkl</i>	1	a	g
	<i>h0l</i>	2	a	s
	<i>0k0</i>	1	c	g
222	<i>hkl</i>	1	a	g
	<i>0kl, h0l, hk0</i>	1	c	g
	<i>h00, 0k0, 00l</i>	2	c	s

Pratiquement  $\Delta I_c \neq 0$ , erreurs systématiques, estimation du bruit dans les données

Et  $\Delta I_a \neq 0$ , estimation du bruit + signal anomal

$$\Delta a = \langle |\Delta I_a| / \sigma(I) \rangle : \text{rapport signal (anomal+bruit)/bruit} ; \Delta c = \langle |\Delta I_c| / \sigma(I) \rangle : \text{signal (bruit)/bruit}$$

Signal anomal si  $R_{as} = \Delta a / \Delta c \gg 1$ ,  $R_{as}$  proportionnel à l'intensité du signal anomal

- Structure (configuration) absolue : points clés

- Optimiser les mesures (cf. stratégies d'acquisition)
- Éventuellement estimer faisabilité empirique ou à partir des mesures
- Estimation de la structure absolue à la résolution
  - Paramètre de Flack  $x(u)$   $\rightarrow$   $I(hkl) = (1-x) |F(hkl)|^2 + x |F(-h-k-l)|^2$

Bonne structure absolue :  $x=0$ , structure inversée  $x=1$ , twin  $x=0.5$ , validité déterminée par  $u$

Fourchettes de validité :  $u < 0.04$  (ou  $u < 0.1$  si 100% excès énantiomérique) et  $x/u < 3$

Ex. groupe d'espace C2,  $x(u) = 0.05(2)$  : structure ET configuration absolue OK

groupe d'espace Pna21,  $x(u) = 0.05(2)$  : seulement structure absolue OK

groupe d'espace C2,  $x(u) = -0.1(2)$  : structure (configuration) absolue pas OK

groupe d'espace C2,  $x(u) = 0.49(2)$  : twin racémique possible

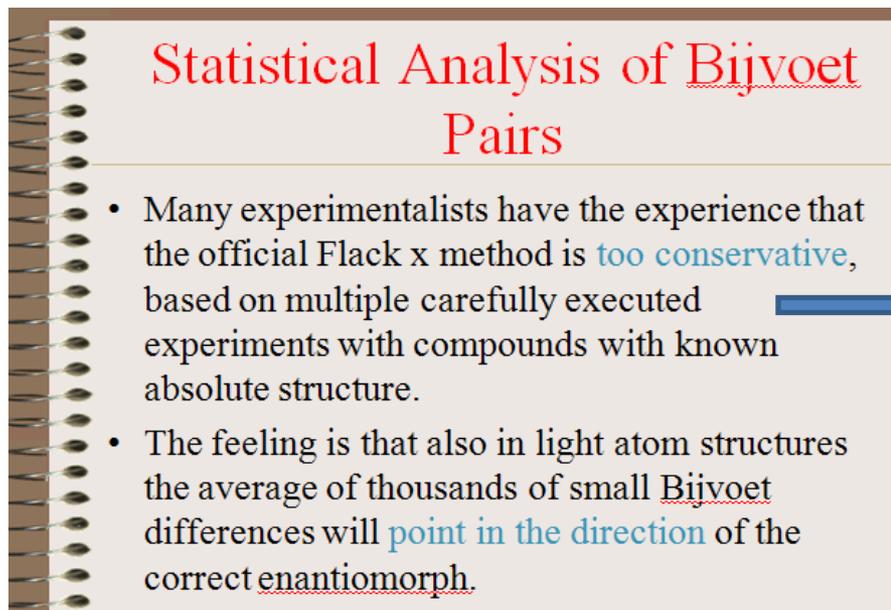
**Optimisation de la validité de Flack (hors mesures) :**

- . Inverser la structure et comparer  $x$
- . Partir d'une valeur différente de  $x$  et vérifier convergence de  $x$  (TWIN/BASF)
- . Utilisation de TWIN/BASF pour minimiser les erreurs dues à la corrélation de  $x$  avec les paramètres physiques de la structure (cf. faible données/paramètres ou groupes polaires)

Amélioration par utilisation des invariants ? Dittrich et al. Acta Cryst. (2006) C62, o633-o635

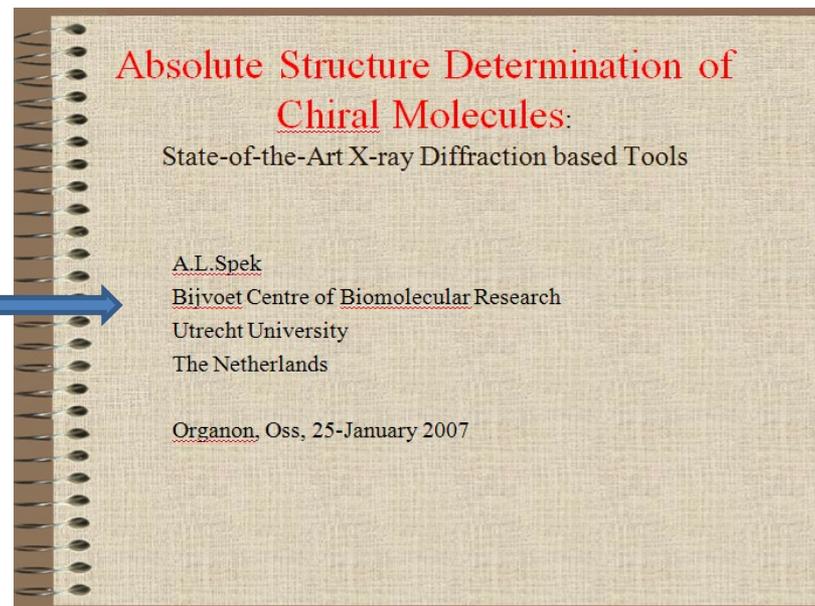
Limitation ? : Flack pas directement relié à la comparaison des paires de Bijvoët (estimation possible si 0% de paires de Bijvoët !) et corrélation avec l'affinement des paramètres physiques de la structure.

Mais aussi :



## Statistical Analysis of Bijvoet Pairs

- Many experimentalists have the experience that the official Flack x method is **too conservative**, based on multiple carefully executed experiments with compounds with known absolute structure.
- The feeling is that also in light atom structures the average of thousands of small Bijvoet differences will **point in the direction** of the correct enantiomorph.



## Absolute Structure Determination of Chiral Molecules:

State-of-the-Art X-ray Diffraction based Tools

A.L. Spek  
Bijvoet Centre of Biomolecular Research  
Utrecht University  
The Netherlands

Organon, Oss, 25-January 2007

→ Autre indicateur exploitable lors de l'affinement : paramètre de Hooft

Basé sur le calcul de la probabilité de validité des différences de Bijvoët/hypothèses structure absolue OK ou non :

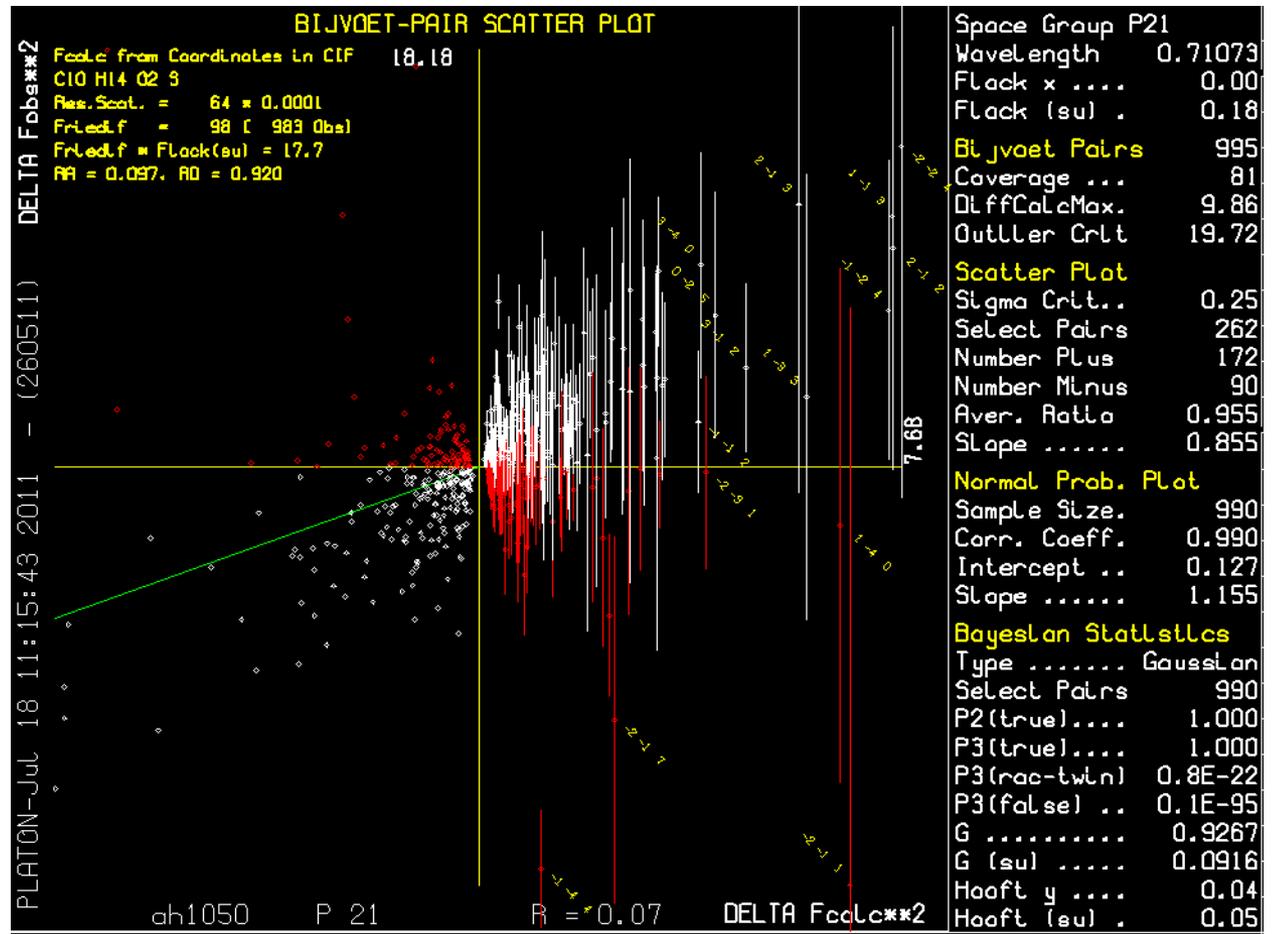
- nécessite la **mesure du maximum de paires de Bijvoët**
- le calcul des  $F_c$  → l'affinement complet de la structure

Paramètres calculés:

- .  $\gamma$  (paramètre de Hooft = 0 si bonne structure absolue) et  $\sigma(\gamma)$  → référence à Flack
- . p2(wrong), p3(ok, twin, wrong) respectivement 0, 1, 0 et 0 si bonne structure absolue

Précaution : ne pas utiliser FCF calculés avec TWIN/BASF car facteurs de structure intègrent affinement Flack → analyse Hooft biaisée

Cf. PLATON

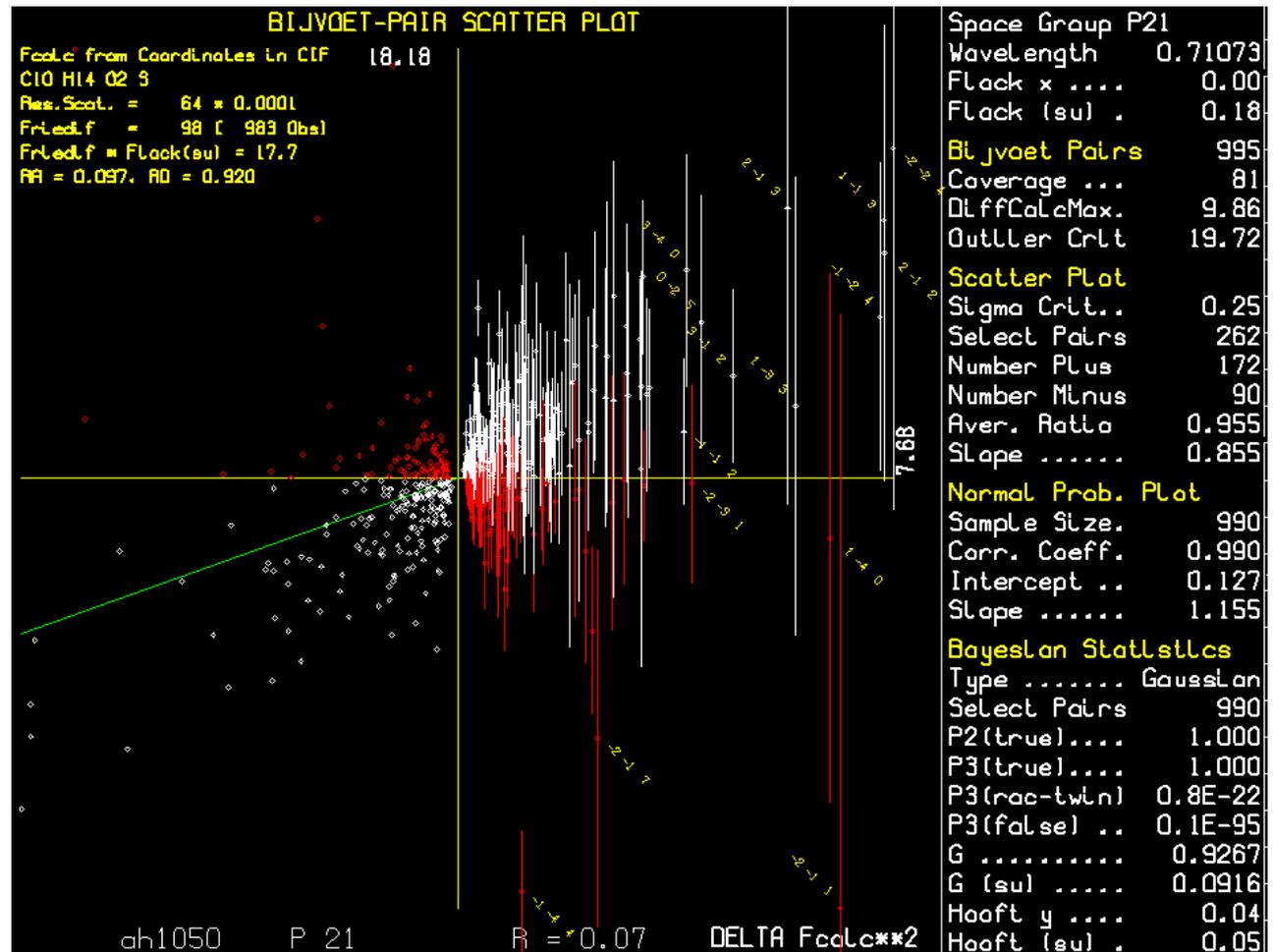


Conclusion : beaucoup de conditions pour déterminer avec (quasi) assurance une configuration absolue

- molécule chirale
  - mesures optimisées
  - le moins de corrections des données possible
  - groupe d'espace chiral (seulement élément de symétrie premier ordre)
  - critères de validité cohérents et concordants (signal anomal, Flack, Hooft...)
  - cristal représentatif de l'échantillon synthétisé (VCD, synthon chiral...)
  - **évidente** si centre chiral connu *a priori* (co-cristallisation, synthon chiral...)
- limites de validité en dehors des critères classiques ?

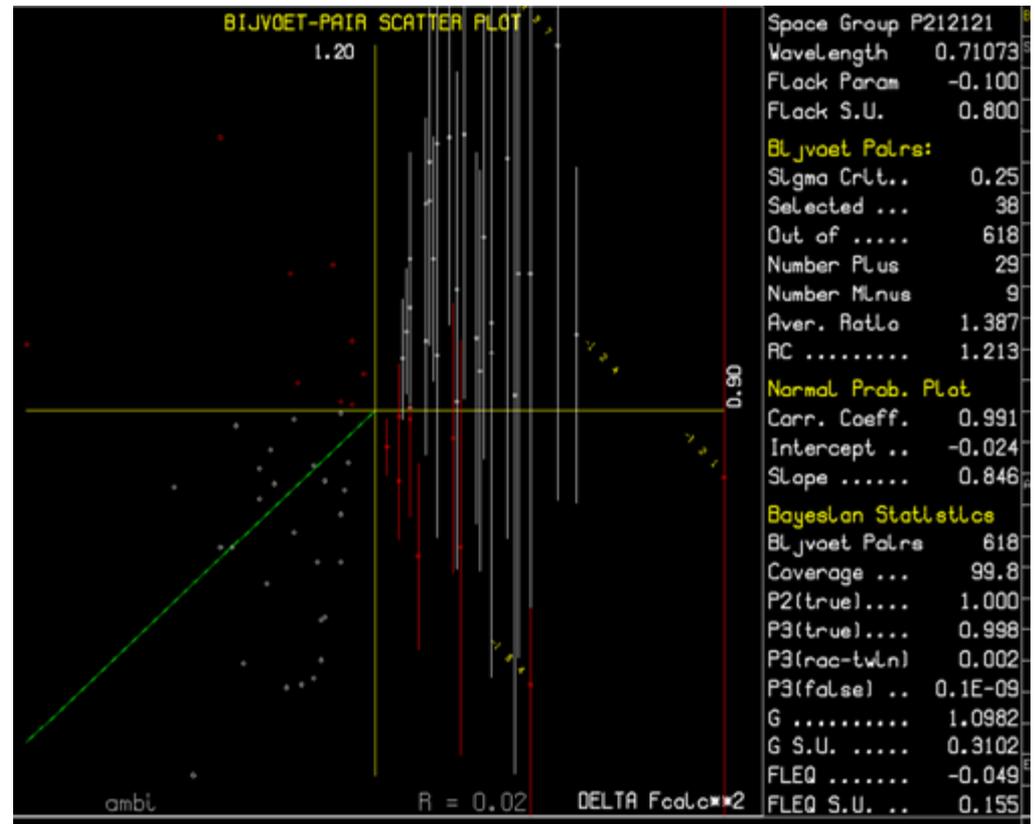
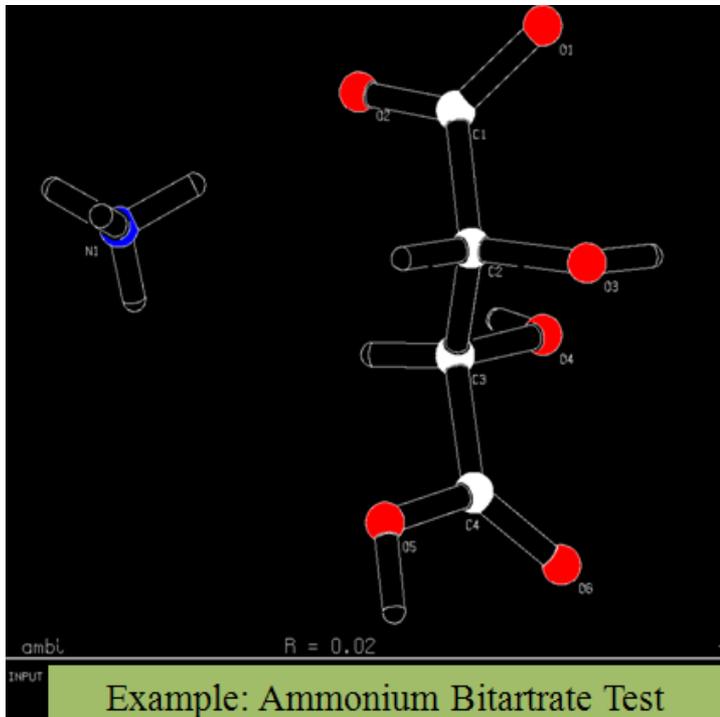
## Pas vraiment d'ambiguïté

- Configuration absolue à priori déterminable (Friedif)
- Problème u (Flack)
- Hooft conforte Flack
- OK

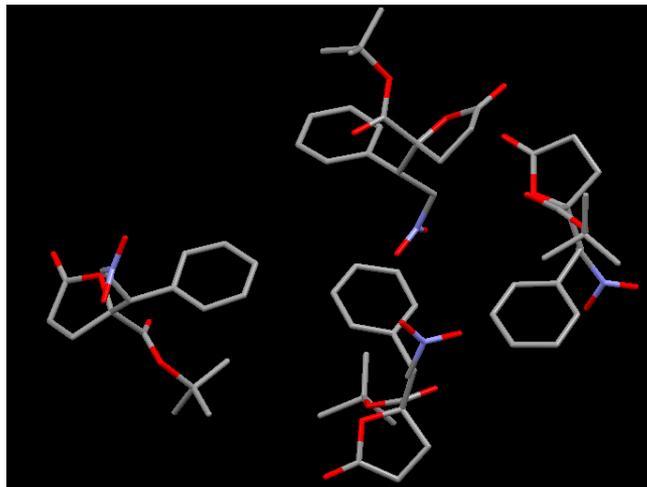


## Plus problématique

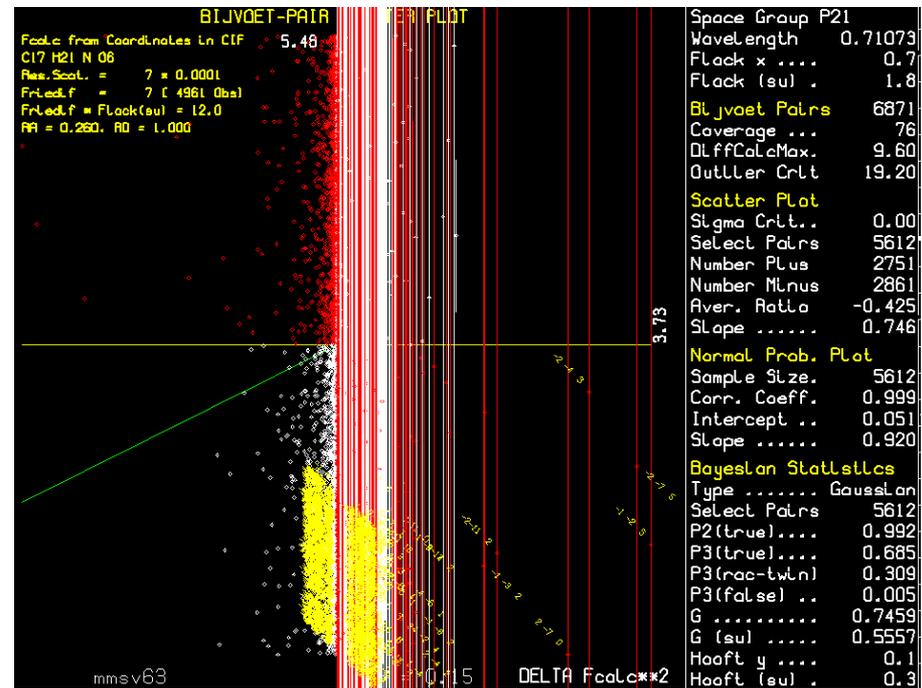
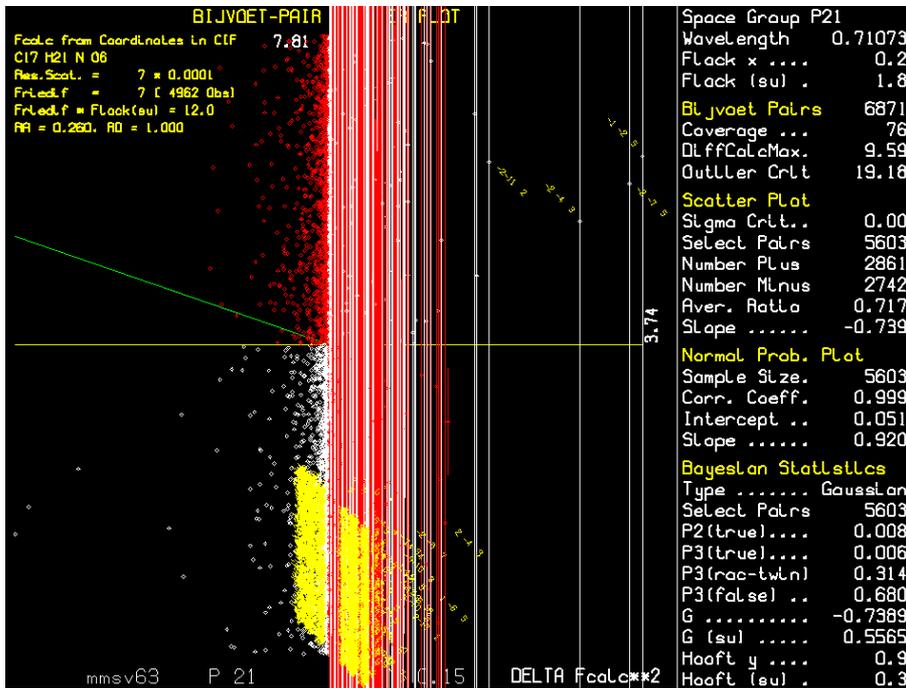
- Friedif = 6
- u Flack et Hooft élevés
- MAIS configuration absolue déjà connue
- OK



Et là?



$R(>3\sigma) = 0.15$ ,  $wR (>3\sigma) = 0.37$ ,  
 $Gof = 1.45$ ,  $\rho+ = 0.52$ ,  $\rho- = -0.61$



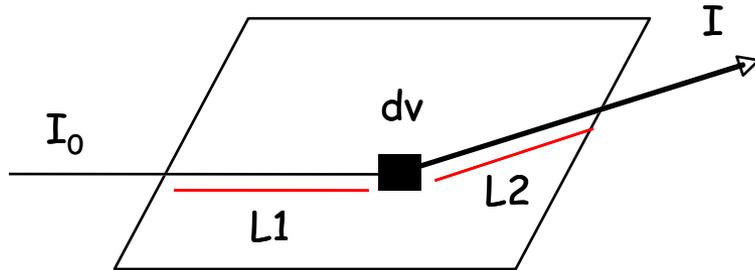
## ➤ Correction des données

- Lorentz et polarisation : OK
- Correction d'absorption

Cas de la matière en général : l'intensité des RX est atténuée (RX absorbés) en traversant la matière :

$I = I_0 e^{-\mu l}$  avec  $\mu$  = coefficient d'absorption linéaire et  $l$  = épaisseur traversée

Cas des cristaux : déviation du rayonnement incident  $\rightarrow$  l'absorption dépend de la nature de  $dv$  (types atomiques), des trajets  $L1$  et  $L2$  et de l'angle ( $L1\_L2$ ) c.a.d.  $\theta$



atténuation pour  $dv$  :  $e^{-\mu(L1 + L2)}$

atténuation pour le cristal :  $T = \frac{1}{V} \int e^{-\mu(L1 + L2)} dv$

Pour avoir des données homogènes : corriger chaque intensité observée par le facteur de transmission  $T$  :  $I_{\text{absco}} = I_{\text{obs}}/T$

Méthodes empiriques, ou semi-empiriques ou numériques permettant de calculer T mais souvent imprécises

Conséquences d'une mauvaise correction d'absorption (ou pas de corrections) :

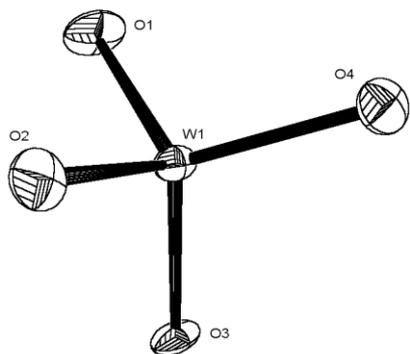
- risque de ne pas trouver de solution
- erreurs sur les paramètres cristallins, géométriques et ADP
- risque de masquer les atomes légers (signal faible/signal des atomes lourds)
- densités électroniques résiduelles aberrantes

L'application de la correction d'absorption a un sens pour  $\mu \geq 2 \text{ mm}^{-1}$

- corrections empiriques
  - peu acceptées dans la communauté des cristallographes
  - surface d'absorption calculée d'après les différences entre  $F_{\text{calc.}}$  et  $F_{\text{obs.}}$
  - ~ à modifier les données pour les faire correspondre au modèle !
  - DIFABS, XABS2, SHELXA
  
- corrections semi-empiriques
  - basées sur mesures d'une même intensités à plusieurs angles -> calcul d'une surface moyenne d'absorption -> estimation de T (méthode PSI-SCAN)
  - ou basées sur mesures redondantes, intensités équivalentes comparées (SORTAV, SADABS)
  
- corrections numériques
  - analytiques basées sur la description des faces du cristal observées ou estimées (EUHEDRAL)
  - sphériques (les + correctes si on peut rouler le cristal : seul paramètre nécessaire = diamètre de la sphère, puis facteur de transmission tabulé dans les tables internationales de cristallographie)
  - cylindriques (~ sphériques)

Comparaison de méthodes sur composé absorbant  
(Farrugia, <http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software/>)

$\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 18,664 \text{ mm}^{-1}$

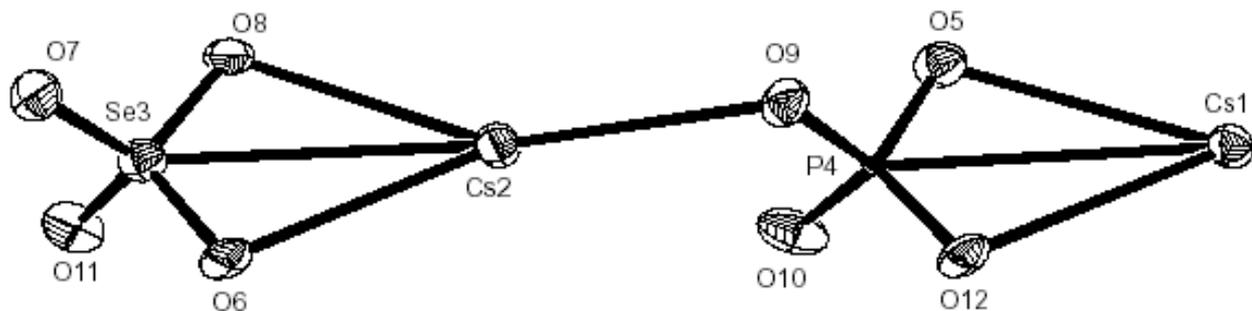


METHOD	R(merge)	R(sigma)	R1	wR2	rho(max)	rho(min)	NIEQ*
none	0.1495	0.0946	0.0989	0.2363	24.01	-7.31	818
Multiscan 	0.0654	0.0408	0.0652	0.1639	10.49	-4.87	303
DIFABS 	0.0632	0.0368	0.0348	0.0945	5.84	-1.81	388
XABS2 	0.1175	0.0772	0.0606	0.1611	10.24	-5.86	769
Analytical 	0.0382	0.0242	0.0208	0.0552	2.47	-1.60	210
Gaussian 	0.0383	0.0242	0.0210	0.0555	2.41	-1.59	210
Psi-scans† 	0.0663	0.0387	0.0371	0.1063	4.99	-3.42	342
SHELXA 	0.0817	0.0492	0.0501	0.1316	11.73	-2.74	549

-  Empirique
-  Semi-empirique
-  analytique

- effets de l'absorption sur l'affinement de structure

H3 Cs2 O8 P Se  
 $\mu = 11,33 \text{ mm}^{-1}$



Pas de correction

R = 0.0637

$\rho^+ = 2.695 \text{ e}/\text{\AA}^3$

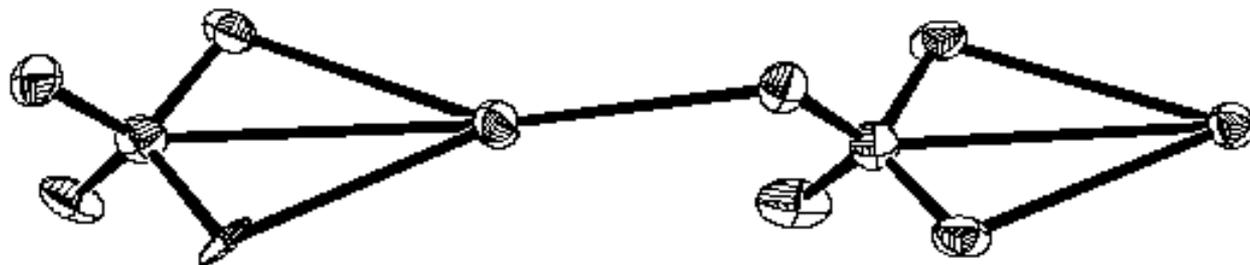
$\rho^- = -2.717 \text{ e}/\text{\AA}^3$

SORTAV

R = 0.0435

$\rho^+ = 1.510 \text{ e}/\text{\AA}^3$

$\rho^- = -1.630 \text{ e}/\text{\AA}^3$



The SADABS program is designed to exploit data redundancy to correct 3D-integrated (thin slice) data from Bruker CCD and MWPC area detectors. SADABS provides useful diagnostics and can correct for errors such as variation in the volume of the crystal irradiated, incident beam inhomogeneity, absorption by the crystal support (e.g., when the goniometer head passes under the collimator during an omega scan on a Bruker PLATFORM goniometer), and crystal decay. The program also improves the ends of the intensities, so we strongly recommend that you use it to process ALL data, whether or not absorption is significant. These corrections also enable larger crystals to be used for weakly diffracting crystals without introducing systematic errors. For an impressive example, see C.H. Görbitz, Acta Cryst. **B55** (1999) 1090-1098.

MAIS

- Composé étudié : glycyl-L-serine  $C_5H_{10}N_2O_4$ ,  $\mu = 0.134 \text{ mm}^{-1}$
- Différentes mesures sur très gros cristal ( $2.2 \times 2 \times 0.8 \text{ mm}^3$ ) -> correction SADABS
- Comparaison mesures même cristal roulé en petite sphère (0.3 mm diamètre)
- Résultats identiques -> intérêt : utiliser gros cristal avec temps d'acquisition rapide

Crystal shape	Prism	Prism	Prism
Colour	Colourless	Colourless	Colourless
Size (mm)	$0.27 \times 0.16 \times 0.14$	$0.21 \times 0.16 \times 0.10$	$0.10 \times 0.08 \times 0.02$
Chemical formula	$C_{12}H_{14}CdN_8O_8S_2$	$C_{16}H_{22}CdN_8O_8S_2$	$C_{37}H_{33}CdN_8O_{7.5}S_2$
<i>T</i> (K)	100(2)	100(2)	100(2)
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.963	1.761	1.577
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.468	1.203	0.77
<i>F</i> (000)	540	604	1772
$\theta$ range	1.7 – 27.9	1.7 – 28.4	2.2 – 22.8
Index range	$-10 \leq h \leq 10, -12 \leq k \leq 12, 0 \leq l \leq 16$	$-10 \leq h \leq 10, -15 \leq k \leq 15, 0 \leq l \leq 16$	$-11 \leq h \leq 12, -25 \leq k \leq 25, -27 \leq l \leq 27$
Independent reflections	4372	5496	16804
Observed reflections [ <i>F</i> > 4.0 $\sigma$ ( <i>F</i> )]	4003 [ <i>F</i> > 4.0 $\sigma$ ( <i>F</i> ) ]	5117 [ <i>F</i> > 4.0 $\sigma$ ( <i>F</i> ) ]	10461 [ <i>F</i> > 4.0 $\sigma$ ( <i>F</i> ) ]
Data completeness	0.994	0.972	0.994
Max./Min. transmission	0.820/0.693	0.885/0.786	0.985/0.927
No. of ref. parameters	257	302	981
<i>R</i> [ <i>F</i> > 4.0 $\sigma$ ( <i>F</i> ) ] <sup>a</sup>	0.028	0.026	0.056
<i>wR</i> [ <i>F</i> > 4.0 $\sigma$ ( <i>F</i> ) ] <sup>b</sup>	0.069	0.059	0.130
Goodness-of-fit (GOF) <sup>c</sup>	1.047	1.094	1.024
$\rho_{\text{max}}; \rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	1.633; -0.915	0.99; -0.44	2.15; -1.98

Dès que ça se complique :

## Conclusion

Eviter ou réduire les phénomènes liés à l'absorption ->

- travailler avec de petits échantillons (trajet des RX réduit, moins d'absorbeurs)

- et/ou avec des cristaux de forme homogène (-> pas de correction ou bien programmes de correction plus efficaces)

Cristal idéal = sphère. Possibilité de rouler des cristaux en sphère!

## ➤ Correction des données

- Extinction (secondaire) et solvant (squeeze, swat)

Extinction = extinction primaire + extinction secondaire

|  
Liée au phénomène de réflexion multiple par plans réticulaires, généralement négligeable

|  
Liée au phénomène d'absorption : plans réticulaires les + profonds diffractent moins que ceux en surface

Conséquence : diminution de l'intensité diffractée → corrections possibles

Ex. Shelx :  $|F_o|_{\text{corr}} = |F_c| K [1 + 0.001 \mathbf{x} |F_c|^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$ , paramètre affiné  $\mathbf{x}$

Corrige extinction primaire ET secondaire

Relié à SWAT (extinction ou diffraction de solvant diffus concernent fortes intensités, bas théta → même symptômes)

Mais cause différente et correction aussi :  $F_c^2_{\text{corr}} = F_c^2 (1 - \mathbf{g} \exp[-8\pi\mathbf{U}(\sin\theta/\lambda)^2])$ ,  $\mathbf{g}$  et  $\mathbf{U}$  affinis

## ➤ Correction des données

En pratique rarement besoin de ces corrections (cf. bilan, 1 ou 2 fois), peu (pas) d'effets tangibles sur la qualité de la résolution, voire EFFETS OPPOSES

Ex. :

Affinement **sans** EXTI ni SWAT :  $R(\text{gt.}) = 0.069$  ;  $R(\text{all}) = 0.096$  ;  
 $R_w(\text{gt.}) = 0.19$  ;  $R_w(\text{all}) = 0.217$ , pics résid. : 0.51, 0.39, 0.25...

Avertissement Shelxl EXTI ou SWAT →

. Affinement **EXTI** (1.349483) :  $R1(\text{gt.}) = 0.075$  ;  $R1(\text{all}) = 0.10$  ;  
 $R_w(\text{gt.}) = 0.19$  ;  $R_w(\text{all}) = 0.218$ , pics résid. : 0.47, 0.40, 0.25...

2 pics résid. (désordre ?)

. Affinement **SWAT** (3.081735 5.0551) :  $R1(\text{gt.}) = 0.064$  ;  $R1(\text{all}) = 0.089$  ;  
 $R_w(\text{gt.}) = 0.156$  ;  $R_w(\text{all}) = 0.173$ , pics résid. : 0.42, 0.35, 0.16...

équivalent à affinement sans EXTI ni SWAT mais **OMIT 0 1 0** et **0 0 1** :

$R1(\text{gt.}) = 0.065$  ;  $R1(\text{all}) = 0.090$  ;  $R_w(\text{gt.}) = 0.164$  ;  $R_w(\text{all}) = 0.182$ , pics résid. : 0.44, 0.36, 0.15...

**WARNING !!!** Wingx : utilisation graphique (SXGRAPH) pour modifier et sauvegarder .ins → remplacement automatique de SWAT (avec param. affinés) par EXTI 0.0

Pour affiner SWAT séquentiellement : réécrire instruction du .res