

Nucléation/croissance des cristaux déclenchée par impulsion laser

Jacqueline Belloni, Anne Spasojević-de Biré, Sébastien Sorgues, Mehran Mostafavi, Philippe Scoufflaire et Nour-Edine Ghermani

Résumé Le principe des études présentées dans cet article sur la nucléation et croissance des cristaux est de provoquer une onde de choc grâce à une impulsion laser sur une solution sursaturée métastable (« non photochemical laser-induced nucleation »). Des noyaux surcritiques sont ainsi générés et grossissent en cristaux par accretion des molécules environnantes. Des systèmes synchronisés avec l'impulsion permettent d'en étudier la structure selon la polarisation du faisceau laser ou de mesurer la constante de vitesse rapide de croissance.

Mots-clés Cristallographie, transition de phase, laser pulsé, croissance cristalline, nucléation, solution sursaturée, polymorphisme.

Abstract Nucleation and crystallization by laser pulse

The principle of the nucleation and crystallization studies presented in this article is to induce through a laser pulse a shockwave in a supersaturated metastable solution. Supercritical nuclei are generated and grow into crystals by accretion of surrounding molecules ("non photochemical laser-induced nucleation"). Pulse-synchronized set-ups are used to observe their structure depending on the light polarization or to measure the fast growth rate constant.

Keywords Crystallography, phase transition, pulsed laser, crystal growth, nucleation, supersaturated solution, polymorphism.

La cristallisation est le processus de la transition de phase de molécules isolées, à l'état liquide, dissous ou gazeux, vers l'état solide ordonné d'un cristal. C'est un phénomène très répandu, que ce soit dans la nature où elle est présente dans de nombreux domaines tels que le climat (formation de la neige, *figure 1* [1-2]), la géologie (formation des roches et des concrétions par dépôt, *figure 2*), la biominéralisation (formation des os ou des coquillages), ou qu'elle soit exploitée dans l'industrie (métallurgie, purification par cristallisation, formulation, pharmacocinétique, synthèse de grands cristaux purs, marais salants...).

Il est bien établi que la morphologie, la structure et la taille finale des cristaux dépendent essentiellement des conditions de sursaturation de leur naissance (*voir encadré 1*) et de l'anisotropie des vitesses de leur croissance dans les différents axes du cristal, comme le montre la *figure 1* pour les flocons de neige. Il est donc essentiel de comprendre ces mécanismes afin de pouvoir contrôler les spécificités du cristal final.

Cette dynamique de la transition vers le cristal est le plus souvent provoquée par le refroidissement d'un liquide, l'évaporation du solvant d'une solution, l'addition d'un autre liquide ou d'un sel. Elle peut également être consécutive à une réaction chimique dont le produit est insoluble dans le milieu réactionnel initial (ou précipitation). Cependant, le processus de la nucléation est lui-même beaucoup plus rapide que ces changements de température et ces durées d'évaporation ou de mélange,

si bien que sa vitesse et son mécanisme échappent à la mesure. C'est aussi le cas des observations de la croissance d'agrégats cristallins se formant à la suite d'une réaction chimique, même induite très rapidement par une impulsion

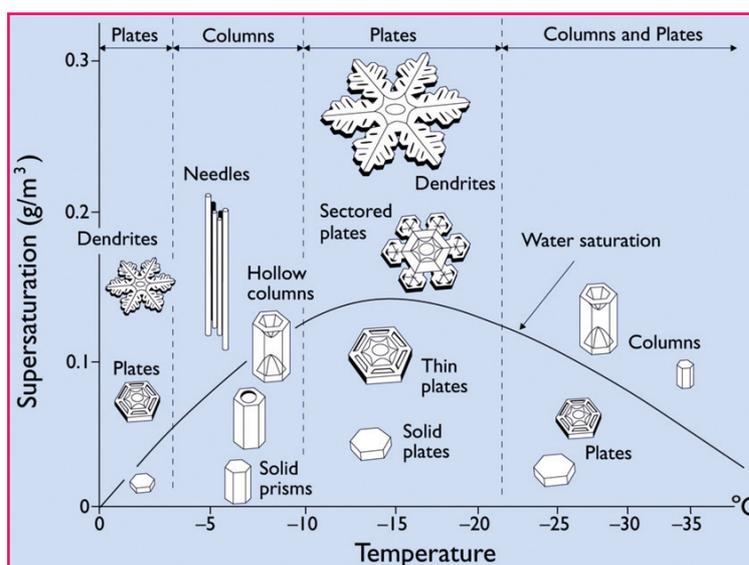


Figure 1 - Différents types de morphologie de flocons de neige formés dans l'air à pression atmosphérique en fonction de la température et de la sursaturation de l'eau, comparables aux conditions d'un nuage dense (d'après [2]).



Figure 2 - Vasques de Pamukalle (Turquie). Dépôts de carbonate de calcium provenant de sources thermales (photo J. Belloni, DR).

d'électrons [3] ou par microfluidique [4], car ces réactions sont moins rapides que la nucléation elle-même.

Une approche nouvelle pour étudier la dynamique de la cristallisation, en absence de toute réaction chimique et sans avoir recours à un refroidissement ou un mélange, consiste à préparer des solutions sursaturées, donc thermodynamiquement métastables à une température fixée (*encadré 1*), mais qu'un choc suffit à faire cristalliser. B.A. Garetz et son équipe ont montré qu'une onde de choc créée par des impulsions laser, sans aucune action photochimique, pouvait pourtant provoquer la cristallisation de solutions sursaturées d'urée [5-6]. Ils ont appelé cette méthode « non-photochimical laser induced nucleation » (NPLIN), depuis appliquée à d'autres molécules, notamment par les équipes de H. Masuhara [7-8] et de A.J. Alexander [9]. Nous décrivons ici comment l'onde de choc induite par une impulsion laser permet de provoquer à un moment défini la formation d'un grand nombre de noyaux surcritiques et d'étudier, en fonction des conditions de la transition, soit les différentes structures de cristaux caractérisées par microscopie optique, diffusion Raman et diffraction des rayons X, soit d'en étudier la dynamique de croissance en couplant l'impulsion laser unique avec une méthode de détection optique résolue en temps.

Principe des expériences

La première étape consiste à préparer une solution sursaturée métastable des molécules que l'on souhaite faire cristalliser, par dissolution par chauffage de la quantité adéquate de cristaux supérieure à la solubilité ((1) sur la *figure 3*), puis refroidissement sans vibration jusqu'à par exemple la température ambiante ((2) sur la *figure 3*). Le domaine de la métastabilité est limité supérieurement par la courbe correspondant à l'équilibre thermodynamique entre les molécules isolées et les dimères qui forment la première étape de la cristallisation [11-13]. Au-delà, la cristallisation est spontanée et immédiate. Cette courbe est représentée en tirets rouges mais seule une valeur par défaut peut être connue. En deçà, la limite de zone métastable $s(\tau)$ est définie comme le rapport maximum à la concentration saturée d'un soluté dans un solvant pour laquelle les cristaux ne se forment qu'au bout d'un temps τ .

La longueur d'onde de l'impulsion laser est choisie de telle sorte qu'elle n'est pas absorbée par l'état métastable qui est

Encadré 1

Métastabilité des systèmes sursaturés

Alors qu'un changement d'état à un autre correspond à une équivalence thermodynamique entre les deux, cinétiquement, le changement d'état n'est pas strictement réversible. En effet, avant de basculer d'un état de molécules isolées, sans interaction entre elles, vers un état condensé ordonné, le système passe souvent, particulièrement s'il est très pur, par un état métastable de durée plus ou moins longue, alors que la transition inverse est spontanée. On assiste ainsi par exemple à la surfusion de l'eau pure, restant liquide dans un état métastable bien au-dessous de 0 °C, alors que la glace fond toujours à 0 °C à la pression atmosphérique. C'est d'ailleurs pourquoi cette température de la glace fondante (et non du gel de l'eau !) a été définie comme référence de l'échelle des températures Celsius. De même, on peut préparer des solutions métastables sursaturées, caractérisées par un indice $s = c_{\text{sursat}}/c_{\text{sat}}$, en dissolvant à chaud une quantité très grande de soluté puis en refroidissant sans à-coups la solution jusqu'à la température ambiante sans qu'elle ne sédimente, alors que la limite de solubilité du composé à cette température est largement franchie. Lorsqu'un liquide est très chargé en gaz dissous grâce à une surpression du gaz, puis qu'il est brusquement ramené à la pression ambiante, il se trouve dans un état métastable de sursaturation, et l'excès de gaz s'échappe alors plus ou moins rapidement en bulles...

La théorie classique de la nucléation [10] nous apprend que, dans un système sursaturé, l'étape de croissance d'un cristal ne devient spontanée qu'au-delà d'une taille minimale critique d'un noyau. Elle est donc précédée par l'étape de nucléation, plus lente car la dissociation l'emporte sur la croissance, jusqu'à ce que des fluctuations dans les conditions du milieu permettent la formation de quelques noyaux surcritiques. La métastabilité dure d'autant plus que la probabilité de cette formation est faible. Nous avons montré, dans un modèle moléculaire de la nucléation [11-12], que la métastabilité à l'état de monomères et sa cinétique de cristallisation, très ralentie par rapport à la transition inverse de la dissociation de l'état condensé, résultaient à la fois : a) de l'augmentation de l'énergie moyenne de liaison entre les monomères en fonction de la nucléarité de l'agrégat en construction, qui ressort des calculs théoriques et des expériences sur les agrégats en phase gazeuse, et b) de la nécessité cinétique de construire l'agrégat d'abord par une dimérisation initiale de monomères. En effet, la probabilité cinétique de rencontre simultanée de plus de deux espèces est bien plus faible que pour deux. La construction du noyau surcritique commence donc par une dimérisation, suivie de l'addition successive de molécules jusqu'à la nucléarité critique. La durée de la métastabilité avant cristallisation spontanée dépend alors de la température et de la probabilité d'amorcer cette dimérisation, et de sa poursuite par addition de molécules sur le dimère jusqu'à la nucléarité critique requise par la théorie classique de la nucléation.

Lorsqu'un seul petit cristal est plongé dans la solution métastable, il sert de germe de croissance vers un grand monocristal qui concentre toutes les molécules sursaturées sans que d'autres cristaux ne soient formés. Il est bien connu que la métastabilité est extrêmement sensible même aux impuretés solides, parfois à certaines surfaces de récipients, qui servent de germes exogènes à la croissance des cristaux et aussi aux chocs qui favorisent les fluctuations locales de concentration.

transparent pour celle-ci. Aucune réaction photochimique n'est donc produite. En revanche, l'onde de choc provoquée par l'impulsion crée dans l'échantillon, à température constante, des fluctuations de concentration qui de ce fait peut localement excéder la concentration nécessaire à la formation de dimères et amorcer une croissance avec l'addition des molécules suivantes sur les dimères ((3) sur la *figure 3*) jusqu'à atteindre la nucléarité critique pour une croissance

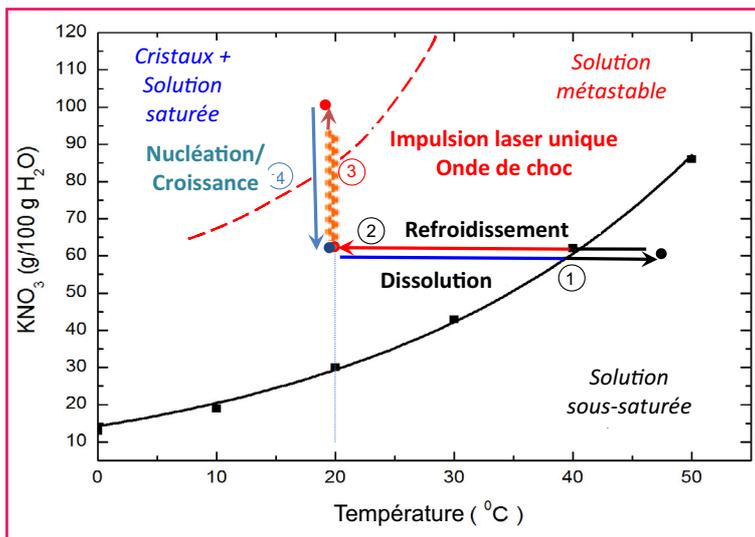


Figure 3 - Diagramme des phases stables et métastable de solutions d'un soluté dans l'eau (ici KNO_3) et principe de l'expérience [13].

1) Dissolution par chauffage au-delà de la courbe de solubilité des cristaux en excès par rapport à la saturation. 2) Refroidissement jusqu'à l'ambiante, sans vibration, de cette solution qui devient sursaturée et métastable. 3) Absorption d'une impulsion unique de laser dont l'onde de choc provoque localement une augmentation de concentration suffisante pour créer les noyaux surcritiques. 4) Très rapidement, ces noyaux grossissent et la concentration de la solution en excès revient à l'état stable de saturation en présence de cristaux en excès. La courbe en tirets symbolise la transition spontanée entre les molécules dissoutes et les dimères, qui constitue la limite de la métastabilité, mais les données ne sont pas connues. La limite de $s(\tau)$ pour une métastabilité pendant un temps τ est située à une concentration inférieure.

spontanée. Remarquons toutefois qu'à tout instant, cette addition coexiste avec des réactions de dissolution qui freinent partiellement la croissance. Après relaxation du choc et la fin de cette étape de nucléation, ces cascades de réactions ont abouti à la formation d'un certain nombre de noyaux critiques qui, à concentration de sursaturation et température constantes, peuvent, conformément à la théorie classique de la nucléation, croître spontanément ((4) sur la figure 3). Les impulsions laser ont donc le double rôle de créer des noyaux surcritiques en grand nombre par rapport aux noyaux formés aléatoirement avec le temps, et tous dans un même temps qui est négligeable par rapport à l'échelle des temps de leur croissance. Ainsi, on obtient un comportement homogène des noyaux en croissance. Par ailleurs, le train d'impulsions ou l'impulsion unique peuvent être synchronisés avec le départ d'une observation directe en fonction du temps des cristaux en croissance.

Nucléation/croissance et structure des cristaux

Montage expérimental

Le montage expérimental a été réalisé de façon à assurer un contrôle de la température, de la puissance du laser, ainsi qu'un grand nombre d'expériences dans les mêmes conditions (figure 4) [14]. La densité d'énergie du laser YAG-Nd (longueur d'onde de 532 nm, faisceau de 7 mm de diamètre, pulse de 7 ns, 300 mJ) est réduite d'un facteur 3 grâce à un condenseur. Quatre-vingt-dix tubes de chromatographie en verre pouvant être remplis, entre 0,2 et 2 mL sont disposés

dans le carrousel et sont tour à tour exposés au faisceau laser et observés optiquement à l'aide d'un microscope optique inverse. L'analyse des cristaux obtenus se fait *in situ* par la prise de photographies à travers le microscope et *ex situ* par différentes techniques : diffusion Raman, diffraction des rayons X sur poudre et diffraction des rayons X sur monocristal. Les paramètres analysés sont l'efficacité de la nucléation en fonction de la densité d'énergie du laser, de la sursaturation, de la durée d'exposition, le lieu de nucléation (ou plus exactement de la visualisation des cristaux dès qu'ils sont détectables au microscope), la morphologie et la nature du polymorphe obtenu (encadré 2).

Nucléation induite par laser de la carbamazépine et de la glycine

Pour démontrer l'impact du laser sur la nucléation [21], nous avons travaillé avec la carbamazépine [22] et la glycine [14]. L'anti-convulsant carbamazépine ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$) est considéré comme un composé modèle dans l'étude du polymorphisme car il présente quatre polymorphes (le polymorphe III est le plus stable) et une trentaine de pseudo-polymorphes. La glycine ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) est un acide aminé pour lequel Zaccaro *et coll.* [6] ont obtenu une nucléation de la forme α ou de la forme γ en fonction de la polarisation. Il faut au préalable déterminer la limite de la zone métastable pour les solutions sursaturées des deux composés dans différents solvants. L'utilisation de solutions sursaturées dont la sursaturation est inférieure à $s(\tau)$ (où τ est une durée de métastabilité suffisante, choisie pour pouvoir installer les échantillons et les soumettre à l'impulsion laser avant une cristallisation spontanée) permet de s'assurer que la nucléation est bien induite par l'impulsion ou le train d'impulsions laser. Enfin, un soin tout particulier doit être apporté pour éviter tout choc ou toute impureté dans la préparation des solutions. Ensuite, les solutions métastables sont exposées au laser pendant une minute. L'efficacité de la nucléation en fonction de la densité d'énergie pour la polarisation circulaire est représentée sur la figure 5. Ainsi, pour des solutions dont la sursaturation est inférieure à la sursaturation $s_\tau(\tau)$, l'action du laser induit la nucléation puis la cristallisation des molécules. La caractérisation de la structure cristalline des composés obtenus a montré qu'il

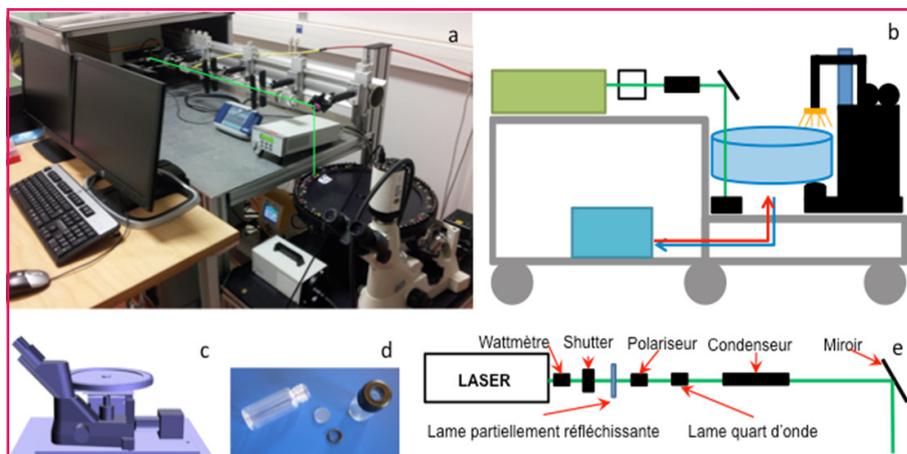


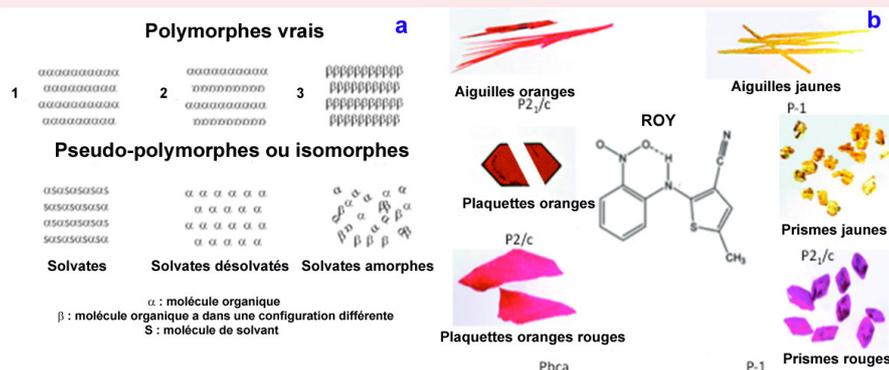
Figure 4 - Montage expérimental développé à l'École Centrale Paris.

a) Photographie de l'ensemble expérimental ; b) schéma de principe ; c) carrousel porte-échantillons et microscope inverse ; d) tubes HPLC ; e) ligne optique. L'ensemble des éléments est piloté par un logiciel développé sous LabView. Un polariseur et une lame quart d'onde sont interposés dans le faisceau pour permettre de transformer le faisceau laser linéaire en un faisceau circulaire.

Encadré 2

Polymorphisme et industrie pharmaceutique

Le polymorphisme est défini par l'aptitude d'une molécule donnée à exister à l'état solide sous différentes structures cristallines (figure a) qui ont des arrangements ou des conformations différents des molécules dans la maille cristalline [15]. Il signifie essentiellement que dans différents polymorphes, la même molécule existe dans différentes orientations. Si cette différence est liée à un type d'empilement cristallin, le polymorphisme est dit d'empilement ou de position, et si elle est due à la différence de conformation, il est appelé polymorphisme de conformation [16]. Par exemple, le 5-méthyl-2-[(2-nitrophényl)amino]-3-thiophénecarbonitrile, connu sous le nom de ROY (« red, orange and yellow »), peut cristalliser en neuf formes différentes [17], dont six sont représentées sur la figure b. Les différents polymorphes présentent non seulement des formes, mais aussi des couleurs différentes. Selon W.C. Mc Crone : « Chaque composé a différentes formes polymorphiques et, de manière générale, le nombre de formes connues d'un composé donné est proportionnel au temps et à l'énergie consacrés à la recherche sur ce composé » [18]...



a) Représentation schématique de l'empilement cristallin de polymorphes et de pseudo-polymorphes. b) Différentes formes polymorphiques de la molécule ROY [15].

Le pseudo-polymorphisme (ou isomorphisme) concerne l'inclusion dans la structure cristalline d'une quantité stœchiométrique au soluté de molécules de solvant, créant une entité différente de celle de départ : il ne s'agit plus alors de la même phase. Si le solvant est de l'eau, on parle d'hydrate, et s'il s'agit de solvant organique, de solvate. Les polymorphes ont des structures cristallines différentes et donc en général des énergies de réseau différentes impliquant des propriétés physico-chimiques également différentes : température de fusion, solubilité, vitesse de dissolution, propriétés optiques ou réactivité chimique. Pour ces raisons, ils jouent un rôle considérable dans l'utilisation finale du produit, et c'est pourquoi un intérêt grandissant leur est porté, aussi bien au niveau académique qu'industriel.

Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme concerne plus de 80 % des molécules de principe actif. Les différences de propriétés physico-chimiques engendrées par les différences de structures peuvent avoir des conséquences dramatiques en termes de biodisponibilité, processabilité galénique, stabilité [19-20]. Ainsi, le polymorphisme peut affecter la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique porte un intérêt croissant à la compréhension des relations entre les propriétés de l'état solide et les comportements des principes actifs.

qu'en utilisant un faisceau laser polarisé linéairement, il est possible d'obtenir dans une partie des tubes la nucléation du polymorphe I (figure 6d). Il s'agit de la première mise en évidence de l'effet de la polarisation sur un principe actif.

Contribution à la compréhension du mécanisme de nucléation en fonction de la polarisation

Selon la polarisation du laser (linéaire ou circulaire), des proportions différentes de carbamazépine I et III ou de glycine α et γ ont été obtenues. L'une des interprétations expliquant l'effet de la polarisation du laser lors d'une nucléation par NPLIN est basée sur la préexistence de clusters moléculaires dans la solution sursaturée. Les clusters de symétrie bâtonnet seront ceux qui conduiront à un cristal lorsque la polarisation du laser est linéaire et les clusters de symétrie disque seront le point de départ des cristaux se formant avec un faisceau laser circulaire [6]. Afin d'estimer la symétrie des clusters pré-existants, nous avons posé les hypothèses suivantes : i) la symétrie des pré-clusters peut être prédite à partir de la symétrie de l'empilement cristallin ; ii) la nucléation est régie par les liaisons non covalentes présentes dans le polymorphe final ; et iii) l'intensité relative de ces liaisons non covalentes dans les polymorphes cristallisés est considérée comme le critère majeur pour prédire la symétrie des pré-clusters.

Nous avons identifié pour les trois formes I, II et III, les différentes paires de molécules formées par une molécule de carbamazépine (CBZ) choisie comme étant une molécule centrale, et chaque molécule voisine est liée par une liaison non covalente à cette molécule centrale. Pour chaque paire, nous avons calculé l'énergie d'interaction *ab initio* en utilisant Gaussian [25] et la structure moléculaire des rayons X sur monocristal

s'agissait bien de la glycine ou de la carbamazépine et d'une nucléation non photochimique induite par laser.

Vers le contrôle du polymorphisme via la polarisation du laser

Le contrôle du polymorphisme via la polarisation du laser a été obtenu sur la glycine par Zaccaro *et coll.* [6], Sun *et coll.* [23] avec un laser pulsé à 1 064 et 532 nm, et par Yuyama *et coll.* [24] dans D₂O avec un laser continu à 1 064 nm. Les figures 6a et 6b montrent la proportion des polymorphes α et γ de la glycine dans H₂O en fonction de la sursaturation et de la polarisation. À haute sursaturation, la proportion de glycine γ est plus importante sous polarisation circulaire, en cohérence avec les travaux antérieurs. En exposant une solution de carbamazépine dans l'acétonitrile à différentes concentrations pendant une minute à un faisceau laser polarisé circulairement, on obtient une majorité de polymorphe III (figure 6c), alors

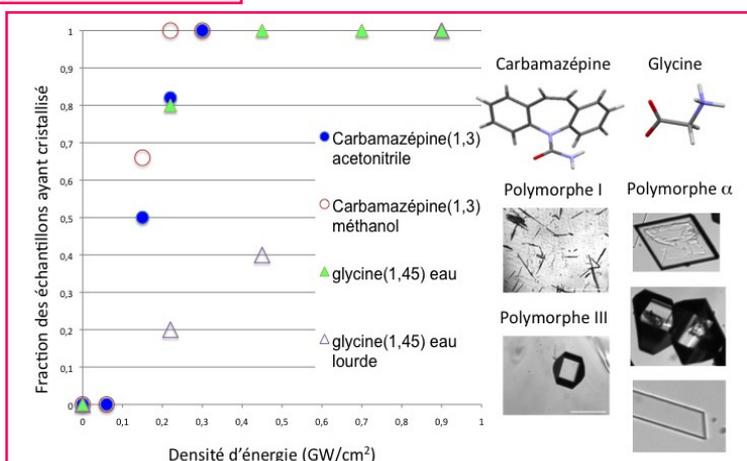


Figure 5 - Efficacité de la nucléation pour la carbamazépine ($s = 1,30$) dans l'acétonitrile et le méthanol et pour la glycine ($s = 1,45$) dans H₂O et D₂O en fonction de la densité d'énergie dans le cas d'une polarisation circulaire. Photos des cristaux générés par NPLIN.

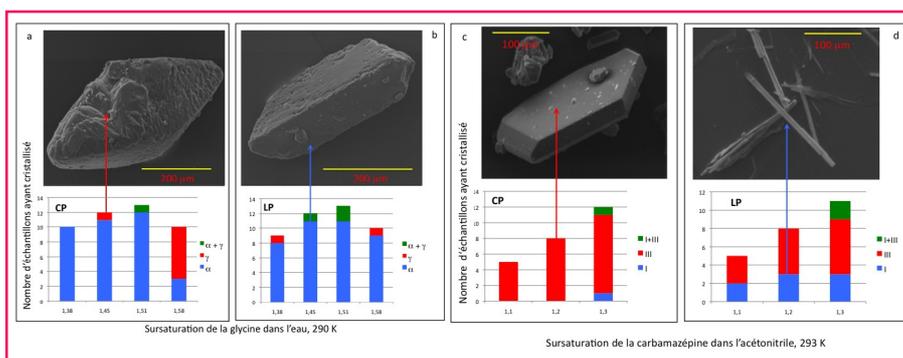


Figure 6 - Contrôle du polymorphisme *via* la polarisation du laser.

a) et b) Glycine dans H₂O [19] ; densité d'énergie 0,9 GW cm⁻² ; c) et d) Carbamazépine dans l'acétonitrile [20] ; densité d'énergie 0,3 GW cm⁻². Images des cristaux polymorphes prises au microscope électronique.

[26]. Pour CBZ III, l'énergie d'interaction a également été déterminée précédemment par El Hassan *et coll.* à partir d'une étude expérimentale de la densité de charge [26]. Pour une énergie d'interaction < - 64 kJ mol⁻¹, les trois formes polymorphes présentent des agrégats de type dimères. À ce niveau d'énergie, on peut considérer qu'il n'y a pas de différence entre les trois polymorphes. Pour une énergie d'interaction < - 39 kJ mol⁻¹, CBZ III présente une symétrie 1-D (bâtonnet), ce qui signifie qu'en utilisant les deux premières interactions fortes, les groupes formés dans la solution sursaturée ont un arrangement sous forme de chaîne. Lorsqu'on considère une énergie d'interaction < - 28 kJ mol⁻¹, CBZ I présente une symétrie 1-D en utilisant les deux interactions les plus fortes, tandis que CBZ II est de symétrie 1-D en utilisant les trois premières interactions les plus fortes. Pour une énergie d'interaction < - 23 kJ mol⁻¹, CBZ III est de symétrie 3-D en prenant en compte les quatre premières interactions. Il apparaît donc qu'à une énergie d'interaction < - 23 kJ mol⁻¹, les formes I et II présentent un comportement plus semblable à un bâtonnet que la forme III. Ces résultats sont en accord avec l'effet de la polarisation du laser sur les polymorphes de CBZ obtenus dans le solvant acétonitrile [22].

Dynamique, mécanisme et vitesse de nucléation/croissance

Une variante récente de la méthode NPLIN permet d'accéder à la dynamique elle-même de la création et de la croissance des cristaux, donc au mécanisme et à la vitesse, en couplant l'impulsion avec une détection optique rapide et en choisissant des conditions où les lois de la cinétique homogène sont applicables [13].

Montage expérimental

Afin de mesurer la vitesse de fixation des molécules sur un cristal en croissance, la spécificité de ce montage est basée, contrairement aux précédents qui privilégiaient l'observation morphologique ou structurale de cristaux isolés, sur l'observation par des mesures optiques rapides d'une nombreuse population de petits cristaux. Pour cela, le laser doit être capable de générer, en une impulsion unique, une onde de choc suffisamment énergétique pour produire une grande concentration de noyaux qui épuisent ensuite dans leur croissance l'excès de molécules sursaturées sans jamais devenir des cristaux de taille trop grande qui les ferait sédimenter. Ainsi, ils restent distribués d'une manière homogène dans tout le volume. Le laser Nd: YAG

émet après le doubleur des impulsions à 532 nm avec une durée de 7 ns à mi-hauteur et une énergie de 200 mJ et une densité de puissance de $5,7 \times 10^7$ W cm⁻². De plus, le faisceau est focalisé par une lentille de focale 20 mm, portant cette densité à $1,5 \times 10^{10}$ W cm⁻². Pour maintenir sa stabilité, le laser fonctionne à la cadence de 10 Hz et est ramené à 0,5 Hz juste avant d'ouvrir l'obturateur pour laisser passer une seule impulsion (figure 7). Par ailleurs, l'impulsion unique du laser est synchronisée avec un montage spectrophotométrique résolu en temps qui permet de mesurer l'évolution temporelle de l'intensité de lumière transmise à travers les cristallites en croissance.

Afin de produire une concentration élevée de cristaux, la sursaturation des solutions, préparées suivant le schéma de la figure 3, doit être élevée. C'est pourquoi notre choix s'est porté sur le sel très soluble de nitrate de potassium KNO₃, ou salpêtre, dont les molécules sont en outre incolores dans le visible et n'absorbent donc pas le faisceau laser. Sa courbe de solubilité est représentée sur la figure 3. La concentration à saturation est de $c_{\text{sat}} = 2,7$ mol L⁻¹, et la sursaturation étudiée la plus élevée est de $c_{\text{sursat}} = 5,3$ mol L⁻¹. Compte tenu des concentrations étudiées, les ions K⁺ et NO₃⁻ du sel sont apparus en molécules neutres KNO₃. Dans les conditions de sursaturation la plus élevée, la métastabilité ne dure que $\tau = 10$ min. Chaque échantillon est donc préparé juste avant de le soumettre à l'impulsion. L'onde de choc produite par l'impulsion unique du laser provoque la formation d'un très grand nombre de noyaux qui croissent rapidement en cristaux. Le montage optique résolu en temps (figure 7) détecte cette croissance grâce à l'extinction de la lumière transmise, ou turbidité, due à la diffusion par les cristaux formés d'une manière homogène dans tout le volume de la solution. La turbidité est donnée par la relation $T_u = \ln(I_0/I_t)/l$, où I_0 et I_t sont

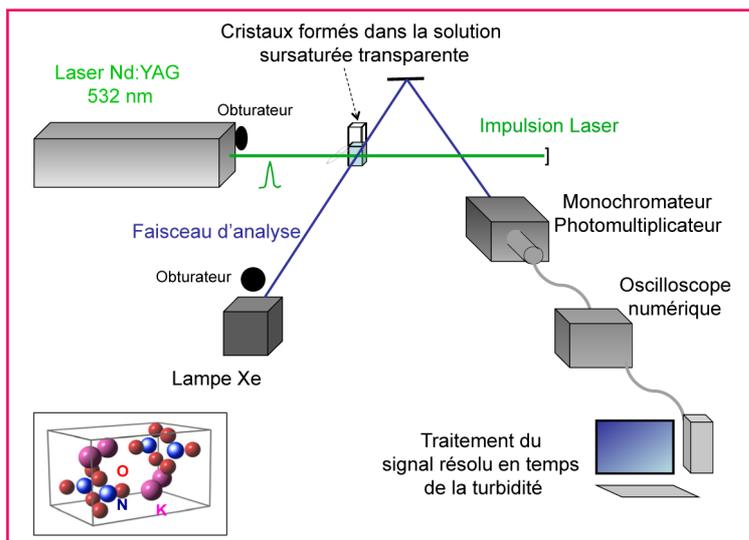


Figure 7 - Schéma du montage expérimental au Laboratoire de Chimie physique [13].

Un dispositif spectrophotométrique résolu en temps permet d'observer directement la croissance rapide dans la cellule de la turbidité provoquée par la formation de cristaux dans une solution sursaturée métastable soumise à l'onde de choc d'une impulsion laser intense. Les cellules optiques sont en polystyrène, à usage unique, et de section 0,5 cm pour le parcours du faisceau laser et 1 cm pour le faisceau d'analyse. Le volume de solution est de 0,5 cm³. Insert : maille orthorhombique de KNO₃ ($a = 5,4142$ Å ; $b = 9,1659$ Å ; $c = 6,4309$ Å) [27].

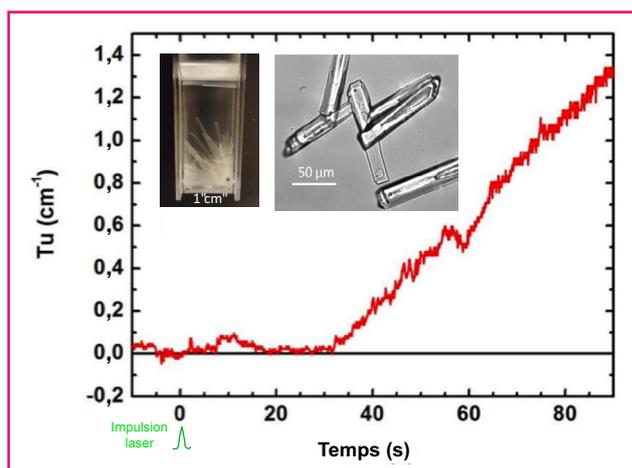


Figure 8 - Variation de la turbidité en fonction du temps dans une solution sursaturée de KNO_3 à $4,35 \text{ mol L}^{-1}$, après une impulsion laser avec une densité de puissance de $7 \times 10^9 \text{ W cm}^{-2}$. Inserts : aiguilles de KNO_3 formées finalement et image en microscopie optique.

respectivement l'intensité de lumière transmise avant impulsion et au temps t , et l est le parcours optique. La turbidité est proportionnelle à la concentration des molécules incluses dans les cristaux avec un coefficient $\gamma = (30 \pm 4) \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Elle est mesurable dès que quelques millièmes de la concentration des molécules en sursaturation ont cristallisé. Dès la fin de l'expérience, des cristaux sont déposés sur une lame de verre, rincés et séchés, afin qu'ils soient stables, en vue des observations en microscopie optique ou par force atomique (AFM). Sinon, au contact de la solution saturée, une très lente « maturation d'Ostwald » tendrait à faire progresser la taille de quelques cristaux sous forme d'aiguilles à travers le gel aux dépens des cristallites.

Cinétique de la cristallisation

La figure 8 présente un signal de turbidité en fonction du temps dans le cas où la densité de puissance du laser est deux fois plus faible que les spécifications ci-dessus. On constate alors que la cristallisation n'est pas instantanée mais s'étend sur des dizaines de secondes. Dans une première étape, quelques petits cristaux se forment mais ils grossissent au-delà de la taille de sédimentation, et après cette sédimentation, la solution redevient momentanément transparente. Ensuite, depuis le fond de la cellule, ils continuent à grossir pendant des minutes en longues aiguilles de plusieurs mm qui s'interposent dans le faisceau d'analyse et la turbidité croît à nouveau. L'épaisseur finale de ces cristaux est d'environ $30 \mu\text{m}$ (figure 8, inserts). Ces phénomènes de formation de cristaux visibles à l'œil ressemblent à ceux de la littérature, mais la croissance n'est pas homogène dans tout le volume de la solution (la forme des signaux cinétiques dépend de la position du faisceau d'analyse par rapport au fond de la cellule), et les lois de la cinétique homogène ne sont pas applicables.

En revanche, lorsque la densité de puissance du laser est de $1,5 \times 10^{10} \text{ W cm}^{-2}$, la cristallisation est instantanée (figure 9). Des noyaux de croissance sont formés en si grand nombre sous l'onde de choc de l'impulsion que les cristallites auxquels ils donnent naissance agrègent chacun une partie des molécules sursaturées mais ne deviennent jamais assez gros pour sédimenter. Finalement, ils restent en suspension

figée, séparés par un très mince film de solution saturée, comme dans une sorte de gel (figure 9, insert) [13].

L'analyse des cinétiques de croissance permet d'en déterminer le mécanisme. La caractéristique la plus remarquable de ces signaux est que la turbidité croît linéairement avec le temps, et ceci depuis l'origine. On voit que les pentes augmentent rapidement en fonction de l'indice initial de sursaturation. Les conditions homogènes de la croissance de la population des cristaux dans tout le volume nous autorisent à analyser quantitativement les signaux. Nous verrons que la concentration des noyaux surcritiques initiaux est très faible par rapport à celle des molécules et que la probabilité de coalescence entre deux noyaux doit être négligée. La croissance des cristaux se produit donc par accrétions successives de molécules sur les noyaux avec la vitesse k_{acc} , coexistant avec des pertes partielles par dissolution avec la vitesse k_{diss} jusqu'à l'équilibre $c_{\text{sat}} = k_{\text{diss}}/k_{\text{acc}}$:



La concentration totale $c_t = Tu/\gamma$ des molécules incluses dans les cristallites augmente linéairement avec le temps et est elle-même égale au produit de la concentration des cristaux $c_{n,t}$ par le nombre de molécules n_t par cristal en croissance $c_t = n_t \times c_{n,t}$. Une analyse détaillée [13] des cinétiques linéaires conduit à conclure qu'à une sursaturation donnée, la concentration $c_{n,t}$ des cristaux est en fait indépendante du temps et est égale à la concentration initiale des noyaux critiques formés en fin de l'impulsion laser mais aussi à la concentration finale des cristaux. Aucun nouveau noyau n'est formé par la suite et les cristaux ne fusionnent pas. La taille finale des cristallites, obtenue par AFM (figure 10), permet de connaître le nombre final n_f de molécules par cristal, et par conséquent la concentration des cristaux $c_n = (c_{\text{sursat}} - c_{\text{sat}})/n_f$ qui est constante tout au long de la croissance et égale à celle des noyaux. Par exemple, à $s = 1,95$, la taille finale des cristallites est de $(600 \pm 100) \text{ nm}$ en diamètre moyen, $n_f = (1,4 \pm 3) \times 10^9$ molécules par cristal et $c_n = (1,8 \pm 1) \times 10^{-9} \text{ mol L}^{-1}$. En fin de croissance, l'épaisseur moyenne du film de solution saturée séparant les cristallites est estimée

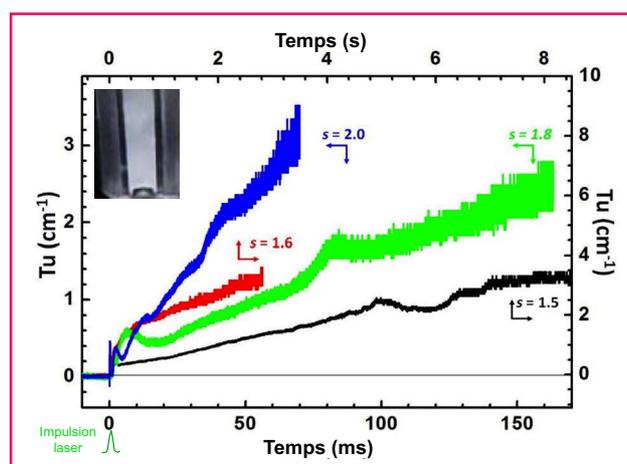


Figure 9 - Évolution en fonction du temps de la turbidité des cristaux de KNO_3 après l'onde de choc d'une impulsion laser de $1,5 \times 10^9 \text{ W cm}^{-2}$ dans des solutions sursaturées avec divers indices de sursaturation $s = c_{\text{sursat}}/c_{\text{sat}}$. Notez que l'échelle des temps est 50 fois plus longue pour $s = 1,5$ ou $1,6$ que pour $s = 1,8$ ou 2 . Insert : suspension figée des petits cristaux à $s = 2$ à l'état final.

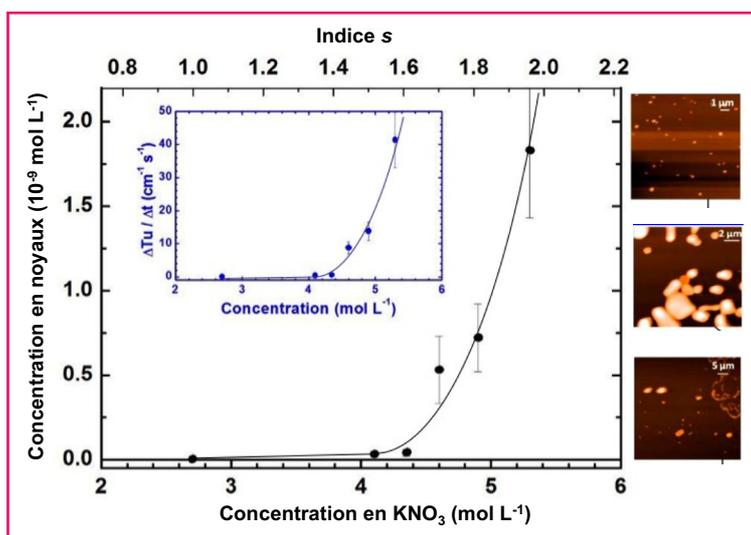


Figure 10 - Variation en fonction de l'indice de sursaturation $s = [\text{KNO}_3]_{\text{sursat}} / [\text{KNO}_3]_{\text{sat}}$ de la concentration en noyaux critiques. Inserts : images AFM des cristaux en fin de croissance pour $s = 1,6$ (1 800 nm), $s = 1,8$ (800 nm) et $s = 1,95$ (600 nm) [13].

à 700 nm seulement, ce qui explique que les mouvements des cristaux dans la suspension soient figés. Connaissant la vitesse de croissance mesurée de la turbidité $\Delta Tu / \Delta t$ (figure 10, insert), et les concentrations c_n de M_n et c_{sursat} de M dans les équations (1) et (2), on peut, pour la première fois, déterminer les constantes de vitesse bimoléculaire d'accrétion d'une molécule sur un cristal en croissance aussitôt après la nucléation : $k_{\text{acc}} = (3,0 \pm 0,6) \times 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ et de dissolution monomoléculaire $k_{\text{diss}} = (8 \pm 2) \times 10^8 \text{ s}^{-1}$. Ces valeurs sont plus faibles que la limite de diffusion et suggèrent une énergie d'activation nécessaire pour la réorientation favorable et la désolvatation des molécules avant de s'intégrer au réseau cristallin. Mais elles sont encore très rapides puisqu'en bilan, elles correspondent à l'addition d'une molécule sur chaque cristal à chaque 1,3 nanoseconde. Remarquons aussi que la constante de vitesse est déterminée à partir de la concentration de M_n mais qu'elle est bien indépendante de n , alors que la taille des cristaux augmente beaucoup au cours de la cinétique observée, et que les sites possibles de fixation des nouvelles molécules se multiplient sur les facettes et les arêtes. Nous avons donc été amenés à conclure que le seul nombre invariant de sites de fixation sur le cristal était celui de ses sommets sur lesquels la constante de vitesse d'accrétion devait être bien plus grande que sur les autres sites, pourtant plus nombreux. Ceci peut jouer un rôle dans la structure en fines aiguilles des cristaux que l'on observe lorsque les conditions sont réunies justement pour qu'ils grandissent (figure 8). Remarquons que c'est sous cette forme d'aiguilles que le salpêtre se forme lentement par capillarité sur les murs humides des caves.

Pour toutes les autres conditions de sursaturation étudiées (figure 9), la connaissance des constantes k_{acc} et k_{diss} donne accès aux concentrations des cristaux, donc des noyaux critiques, ainsi qu'aux tailles finales qui sont en bon accord avec les observations par AFM, et qui augmentent quand la sursaturation est plus faible. On constate que la concentration des noyaux critiques est très faible mais qu'elle augmente très vite en fonction de la sursaturation (figure 10). Bien que la formation des noyaux se produise pendant l'impulsion et soit trop rapide pour être directement observée, la première étape en est la dimérisation de deux molécules

dont la vitesse dépend du carré de leur concentration instantanée. La croissance du dimère jusqu'à la nucléarité surcritique se produit ensuite pendant la relaxation par accretions de molécules successives qui sont des processus proportionnels à la concentration. Nous attribuons donc la variation très marquée de la concentration des noyaux à la première dimérisation.

Perspectives

La méthode NPLIN appliquée à des solutions sursaturées a montré toutes ses possibilités pour mieux comprendre la nucléation/croissance des cristaux, soit qu'on s'intéresse à leur structure sous diverses formes, éventuellement de grande taille, soit qu'on s'intéresse au mécanisme et à la cinétique de croissance après une impulsion unique d'une population de cristallites restant en suspension. De nombreux systèmes inorganiques ou organiques peuvent être ainsi examinés, à partir de solutions sursaturées mais aussi de liquides purs surfondus. De plus, la méthode NPLIN s'avère prometteuse dans le cadre de l'étude du polymorphisme de substances actives pharmaceutiques. Après une étude poussée des différents paramètres impliqués dans la nucléation (température, sursaturation, solvant, densité d'énergie...), il est possible d'envisager un contrôle du polymorphe à cristalliser en fonction de la polarisation du laser.

Références

- [1] Furukawa Y., Fascination of snow crystals: how are their beautiful patterns created? (www.lowtem.hokudai.ac.jp/ptdce/english/aletter.html).
- [2] Libbrecht K.G., The physics of snow crystals, *Rep. Prog. Phys.*, **2005**, *68*, p. 855.
- [3] Belloni J., Mostafavi M., In *Studies in Physical and Theoretical Chemistry 87. Radiation Chemistry: Present Status and Future Trends*, C.D. Jonah, B.S.M. Rao (eds), Elsevier, **2001**, p. 411-452.
- [4] Abécassis B., Testard F., Spalla O., Gold nanoparticle superlattice crystallization probed *in situ*, *Phys. Rev. Lett.*, **2008**, *100*, p. 115504.
- [5] Garetz B.A., Aber J.E., Goddard N.L., Young R.G., Myerson A.S., Non-photochemical, polarization-dependent, laser-induced nucleation in supersaturated aqueous urea solutions, *Phys. Rev. Lett.*, **1996**, *77*, p. 3475.
- [6] Zaccaro J., Matic J., Myerson A.S., Garetz B.A., Nonphotochemical, laser-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine produces unexpected gamma-polymorph, *Crystal Growth & Design*, **2001**, *1*, p. 5.
- [7] Masuhara H., Sugiyama T., Rungsimanon T., Yuyama K., Miura A., Tu J.R., Laser-trapping assembling dynamics of molecules and proteins at surface and interface, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, p. 869.
- [8] Yoshikawa H.Y. et al., Laser ablation for protein crystal nucleation and seeding, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, p. 2147.
- [9] Alexander A.J., Camp P.J., Single pulse, single crystal laser-induced nucleation of potassium chloride, *Crystal Growth & Design*, **2009**, *9*, p. 958.
- [10] Zeldovitch J.B., On the theory of new phase formation, cavitation, *Acta Physicochim. URSS*, **1943**, *18*, p. 1.
- [11] Belloni J., Pernot P., Role of nuclearity-dependent properties of small clusters in the nucleation process and thermal hysteresis at the phase transition, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 7299.
- [12] Belloni J., Mostafavi M., Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, *L'Act. Chim.*, **2011**, *348*, p. 13.
- [13] Jacob J.A., Sorgues S., Dazzi A., Mostafavi M., Belloni J., Homogeneous nucleation-growth dynamics induced by single laser pulse in supersaturated solutions, *Crystal Growth & Design*, **2012**, *12*, p. 5980.
- [14] Clair B., Ikni A., Scouffaire P., Quemener V., Spasojević-de Biré A., A new experimental setup for a high throughput controlled Non-Photochemical LASER-Induced Nucleation (NPLIN). Application to glycine crystallization, *J. App. Cryst.*, **2014**, doi:10.1107/S160057671401098X, sous presse.
- [15] Bernstein J., *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon, **2002**.
- [16] Yu L., Reutzel-Edens S.M., Mitchell C.A., Crystallization and polymorphism of conformationally flexible molecules: problems, patterns, and strategies, *Org. Process Res. Dev.*, **2000**, *4*, p. 396.
- [17] Yu L., Color changes caused by conformational polymorphism: optical crystallography, single-crystal spectroscopy, and computational chemistry, *J. Phys. Chem.*, **2002**, *A106*, p. 544.
- [18] McCrone W.C., Polymorphism, in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, D. Fox, M.M. Labes, A. Weissberger (eds), Wiley Intersci., **1965**, *2*, p. 725.
- [19] Rodriguez-Spons B., Price C., Jayasankar A., Matzger A.J., Rodriguez-Hornedo N., General principles of pharmaceutical solid polymorphism, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2004**, *56*, p. 241.

